

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Katedra Chemii Farmaceutycznej
Zakład Chemii Leków

ROZPRAWA DOKTORSKA

Nowe ligandy receptorów serotoninowych z grupy pochodnych 8-aminoteofiliny

Paweł Żmudzki
Promotor: Prof. dr hab. Maciej Pawłowski

Kraków 2011

*Dziękuję Panu Prof. dr hab. Maciejowi Pawłowskiemu
oraz Pani dr Grażynie Chłoń-Rzepie
za opiekę i pomoc udzieloną mi w czasie wykonywania badań
oraz redagowania niniejszej pracy*

Streszczenie

W części teoretycznej niniejszej pracy przedstawiono rolę fizjologiczną receptorów serotoninowych 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} oraz 5-HT₇, a także podano przykłady ligandów tych receptorów. Omówiono również poznane zależności struktura-aktywność ligandów tych receptorów oraz opublikowane dotychczas modele farmakoforowe oddziaływania ligand-receptor. Przedstawiono także dotychczasowe wyniki poszukiwań ligandów receptorów serotoninowych wśród pochodnych metyloksantyn i zależność struktura-aktywność receptorowa w tej grupie połączeń. W części praktycznej przedstawiono syntezę zaprojektowanych 7-arylopiperazynoalkilowych pochodnych teofiliny, posiadających w położeniu 8 różnie podstawioną grupę aminową. Strukturę otrzymanych połączeń potwierdzono analizą elementarną, MS oraz ¹H-NMR. Czystość otrzymanych związków została zbadana metodą UPLC. Otrzymane związki finalne zostały przekazane na badania radioreceptorowe *in vitro*, co pozwoliło na zidentyfikowanie związków będących ligandami receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₇ oraz mieszanego liganda receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT₇. Na podstawie uzyskanych wyników przeprowadzono analizę zależności struktura-aktywność w badanej grupie połączeń.

Abstract

In the theoretical part of this dissertation were presented the physiological role of 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} and 5-HT₇ receptors and examples of their ligands. The known structure-affinity relationships and the published pharmacological models of the ligand-receptor interactions were also discussed. The results of the previous research of serotonin receptor ligands in the group of methylxanthines' derivatives and the structure-activity relationship in this group of compounds were presented. In the practical part the synthesis of 7-arylpiperazinyllalkyl derivatives of theophylline with differently substituted 8-amino group was presented. The structure of the obtained compounds was confirmed with elemental analysis, MS and ¹H-NMR. The purity of these compounds was analyzed with UPLC. The final compounds were checked for their serotonin receptor affinity, what led to identification of compounds, which are 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} and 5-HT₇ receptor ligands and one mixed ligand of 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors. Basing on the results the structure-activity relationship in this group of compound was analyzed.

Spis treści

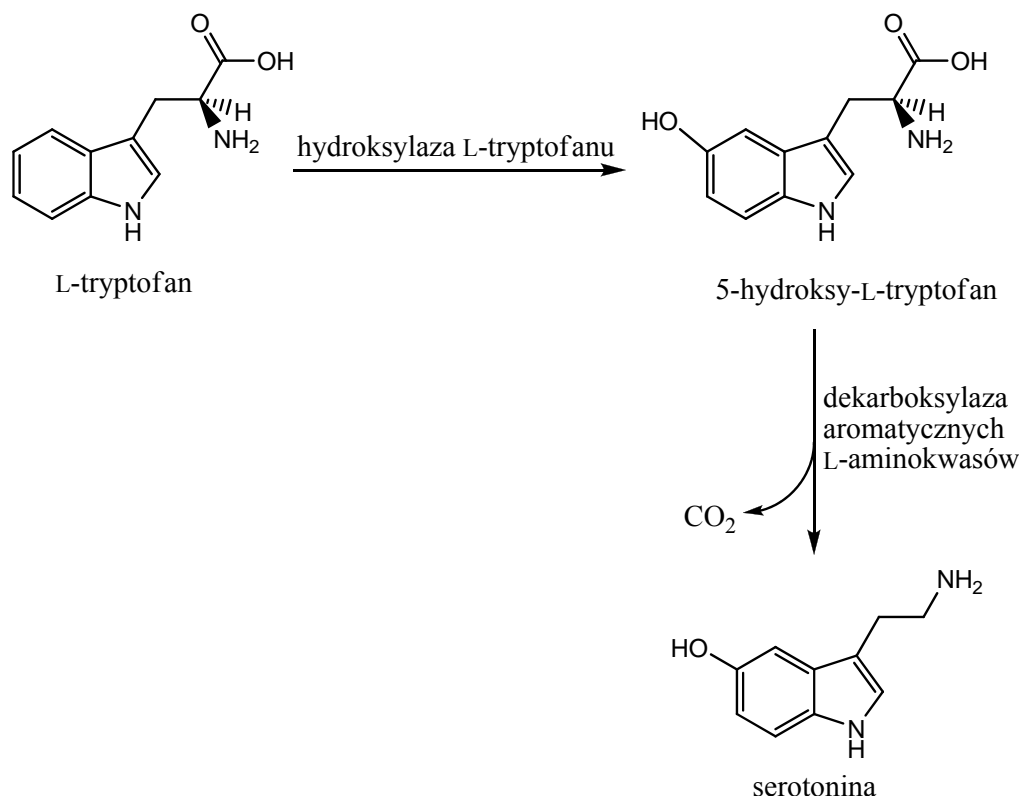
1.	Wstęp	10
1.1.	Receptory serotoninowe 5-HT ₁	13
1.2.	Receptory serotoninowe 5-HT ₂	20
1.3.	Receptory serotoninowe 5-HT ₇	25
1.4.	Poszukiwanie ligandów receptorów 5-HT _{1A} , 5-HT _{2A} i 5-HT ₇ wśród pochodnych teofiliny	31
2.	Założenia i cel pracy	40
3.	Badania własne	43
3.1.	Synteza 8-(N,N-dibenzylaminowych) oraz 8-(N-alkilo-N-benzylaminowych) pochodnych 7-chlorowcoalkiloteofiliny (zw. 1 – 7)	43
3.2.	Synteza chlorowodorków 8-(N-benzyl-N-metyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofilin (zw. 8 – 10)	45
3.3.	Synteza chlorowodorków 8-(N-benzyl-N-etyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofilin (zw. 11, 12)	45
3.4.	Synteza chlorowodorków 8-(N,N-dibenzylamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofilin (zw. 13 – 16)	46
3.5.	Synteza chlorowodorku 8-(N,N-dibenzylamino)-7-[3-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)propylo]teofiliny (zw. 17)	46
3.6.	Synteza chlorowodorków 8-(N-benzyl-N-metyloamino)-7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofilin (zw. 18, 19)	47
3.7.	Synteza chlorowodorku 8-(N-benzyl-N-metyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylo]teofiliny (zw. 20)	47
3.8.	Synteza chlorowodorków 8-(N-benzyl-N-etyloamino)-7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofilin (zw. 21, 22)	47
3.9.	Synteza chlorowodorku 8-(N-benzyl-N-etyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylo]teofiliny (zw. 23)	48
3.10.	Synteza chlorowodorków 8-(N,N-dibenzylamino)-7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofilin (zw. 24 – 27)	48

3.11. Synteza chlorowodorku 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylo]teofiliny (zw. 28).....	49
3.12. Synteza chlorowodorków 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[5-(4-arylo-piperazyn-1-ylo)pentyl]teofilin (zw. 29 – 32)	49
3.13. Synteza chlorowodorku 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[5-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)pentyl]teofiliny (zw. 33)	49
3.14. Synteza chlorowodorków 8-amino-7-[3-(4-arylo-piperazyn-1-ylo)propyl]teofilin (zw. 34 – 37).....	51
3.15. Synteza chlorowodorku 8-amino-7-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-izochinolin-2-ylo)-propyl]teofiliny (zw. 38)	52
3.16. Synteza chlorowodorków 8-(N-metyloamino)-7-[3-(4-arylo-piperazyn-1-ylo)-propyl]teofilin (zw. 39 – 41)	52
3.17. Synteza chlorowodorków 8-(N-etyloamino)-7-[3-(4-arylo-piperazyn-1-ylo)propyl]-teofilin (zw. 42, 43)	52
3.18. Synteza chlorowodorków 8-amino-7-[4-(4-arylo-piperazyn-1-ylo)butyl]teofilin (zw. 44 – 47).....	53
3.19. Synteza chlorowodorku 8-amino-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-izochinolin-2-ylo)-butyl]teofiliny (zw. 48)	53
3.20. Synteza chlorowodorków 8-(N-etyloamino)-7-[4-(4-arylo-piperazyn-1-ylo)butyl]teofilin (zw. 49, 50).....	54
3.21. Synteza chlorowodorku 8-(N-etyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butyl]teofiliny (zw. 51).....	54
3.22. Synteza chlorowodorków 8-amino-7-[5-(4-arylo-piperazyn-1-ylo)pentyl]teofilin (zw. 52 – 55)	54
4. Analiza danych spektralnych	57
4.1. Analiza widm ¹ H-NMR.....	57
4.2. Analiza widm MS.....	88
5. Badania farmakologiczne.....	95
6. Właściwości lipofilowe.....	104
7. Podsumowanie	105

8.	Część doświadczalna	106
8.1.	Chromatografia	106
8.2.	Temperatura topnienia	106
8.3.	Analiza spektralna	107
8.4.	Produkty wyjściowe	107
8.5.	Synteza.....	108
9.	Omówienie wyników	139
	Piśmiennictwo.....	140

1. Wstęp

Serotonina (5-hydroksytryptamina – 5-HT) jest aminą biogenną syntetyzowaną w organizmie z tryptofanu na drodze hydroksylacji przez hydroksylazę L-tryptofanu, a następnie dekarboksylacji przez dekarboksylazę aromatycznych L-aminokwasów [50] (Ryc. 1).



Ryc. 1

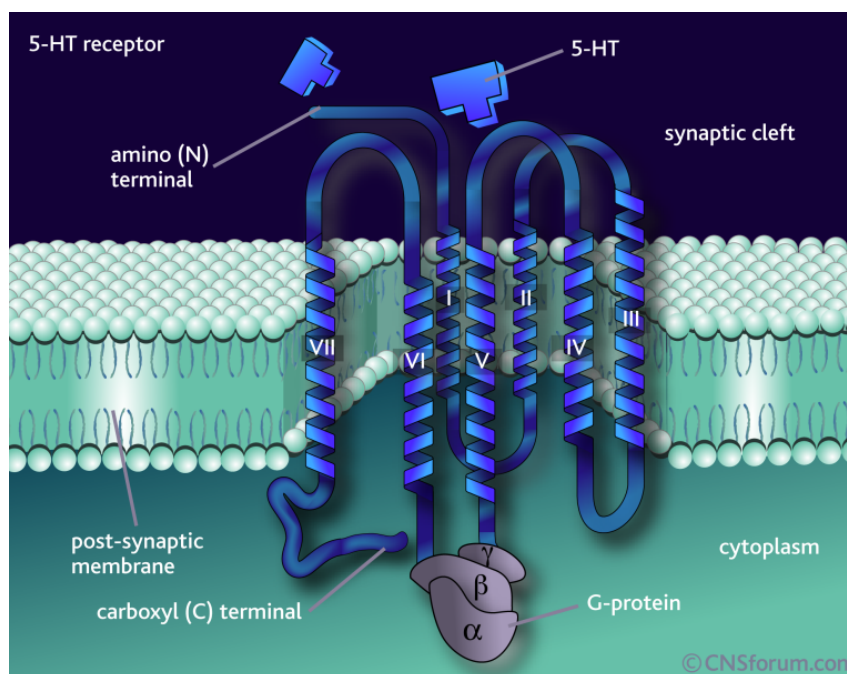
Synteza ta zachodzi przede wszystkim w układzie pokarmowym (ściana jelita), neuronach ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz w komórkach tłuszczowych. Najwyższe stężenia serotoniny obserwuje się w ścianie jelit, ok. 90% całkowitej ilości w organizmie człowieka. W płytkach krwi występuje 8-10% całkowitej ilości serotoniny, elementy te wychwytyją serotoninę przedostającą się do krwiobiegu. W mózgu występuje 1-2% całkowitej ilości serotoniny w organizmie.

W mózgu serotonina jest syntetyzowana w neuronach skupionych w dziewięciu grupach, tworzących jądra szwu. Neurony tych komórek unerwiają praktycznie wszystkie rejony ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a ich zakończenia nie tworzą, w większości przypadków, typowych synaps, co sugeruje neuromodulacyjną funkcję układu serotoninergicznego [56].

Receptory serotoniny są uważane za najstarsze receptory monoaminergiczne, ponieważ według obecnych szacunków wyewoluowały one z pierwotnych receptorów sprzężonych z białkiem G około 700 – 800 milionów lat temu.

Do chwili obecnej wyodrębniono 7 typów receptorów serotoniny z licznymi podtypami. Poszczególne typy tych receptorów różnią się umiejscowieniem w organizmie, powinowactwem do serotoniny i syntetycznych ligandów tych receptorów (zarówno agonistów jak i antagonistów), a także rolą fizjologiczną i behawioralnymi efektami ich pobudzenia. Krótką charakterystykę dotychczas poznanych u człowieka receptorów serotoninowych przedstawiono w Tab. 1.

Wszystkie typy receptorów 5-HT są receptorami sprzężonymi z białkiem G (GPCR), z wyjątkiem receptorów 5-HT₃, które są związane z funkcją kanałów jonowych. Receptory 5-HT wykazują podobny schemat budowy, typowy dla receptorów GPCR, na który składa się 7 transbłonowych α -helis, 3 łańcuchy zewnętrzne i 3 wewnętrzne, łączące domeny transmembranowe. Łańcuchy te pełnią istotną funkcję w modulacji aktywności receptorów 5-HT, ze względu na występowanie miejsc potencjalnej fosforylacji lub N-glikozylacji, a także biorąc udział w interakcji z białkami G. N-Koniec łańcucha znajduje się po stronie zewnątrzkomórkowej, a jego C-koniec po stronie wewnątrzkomórkowej [36]. Schemat receptora przedstawiono na Ryc. 2



Ryc. 2 [22]

Tab. 1 Podział i znaczenie farmakologiczne receptorów 5-HT u człowieka [56, 80]

Typ	Podtyp	Mechanizmy przekazywania sygnału	Znaczenie
5-HT₁	5-HT _{1A}	↓ cAMP	neurotrofizm, lęk, depresja
	5-HT _{1B}		agresja, uzależnienia, migrena
	5-HT _{1D}		migrena
	5-HT _{1E}		—————
	5-HT _{1F}		migrena
5-HT₂	5-HT _{2A}	aktywacja fosfolipazy C	psychozy, skurcz mięśni gładkich, agregacja trombocytów
	5-HT _{2B}		lęk
	5-HT _{2C}		lęk, wytwarzanie płynu mózgowo-rdzeniowego
5-HT₃	5-HT _{3A}	↑ przepuszczalności dla Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺	wymioty po chemio- i radio-terapii
	5-HT _{3B}		
5-HT₄	5-HT _{4A}	↑ cAMP	arytmia, zespół jelita nadwrażliwego, nietrzymanie moczu, upośledzenie wydzielania gastryny
	5-HT _{4B}		
	5-HT _{4C}		
	5-HT _{4D}		
5-HT₅	5-HT _{5A}	?	zaburzenia afektywne, lęk, schizofrenia
5-HT₆		↑ cAMP	choroba afektywna dwubiegunowa, efekty prokognitywne
5-HT₇	5-HT _{7A}	↑ cAMP	depresja, zaburzenia snu
	5-HT _{7B}		
	5-HT _{7D}		

Ze względu na spektrum zaplanowanych badań receptorowych dla zaprojektowanych i zsyntetyzowanych związków, poniżej zostanie przedstawiony bardziej szczegółowy opis receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} oraz 5-HT₇ oraz ich ligandów.

1.1. Receptory serotoninowe 5-HT₁

Do chwili obecnej wyodrębniono 5 podtypów receptora 5-HT₁: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} i 5-HT_{1F}. Są one kodowane przez bezintronowe geny. Receptory te zbudowane są z 365 do 422 aminokwasów, są sprzężone z białkami G, a ich aktywacja powoduje zahamowanie cykazy adenylowej. Są to receptory o dużym powinowactwie do serotoniny, 5-karboksyamidotryptaminy i metysergidu. Antagonistami tych receptorów są metiotepina i spiperon [56].

1.1.1. Budowa i funkcja receptorów 5-HT_{1A}

Receptory 5-HT_{1A} charakteryzują się długą trzecią pętlą cytoplazmatyczną i krótkim C-końcem. Gen kodujący te receptory znajduje się na chromosomie 5, a kodowany przez niego peptyd wykazuje obecność miejsc potencjalnej N-glikozylacji w obszarze N-końca i fosforylacji na drugiej i trzeciej pętli wewnątrzkomórkowej. Fosforylacja receptora może prowadzić do jego desensytyzacji [36].

Najwyższa gęstość tych receptorów w OUN występuje w obrębie struktur limbicznych (hipokamp i przegroda boczna), oraz w jądrach szwu. Najmniejsza gęstość występuje w jądrach podstawnych i mózdzku [21].

Receptory 5-HT_{1A} to zarówno receptory presynaptyczne, występujące na neuronach serotonergicznym jąder szwu (autoreceptory somatodendrytyczne), oraz receptory postsynaptyczne, zlokalizowane zarówno w obrębie synaps jak i poza nimi [56].

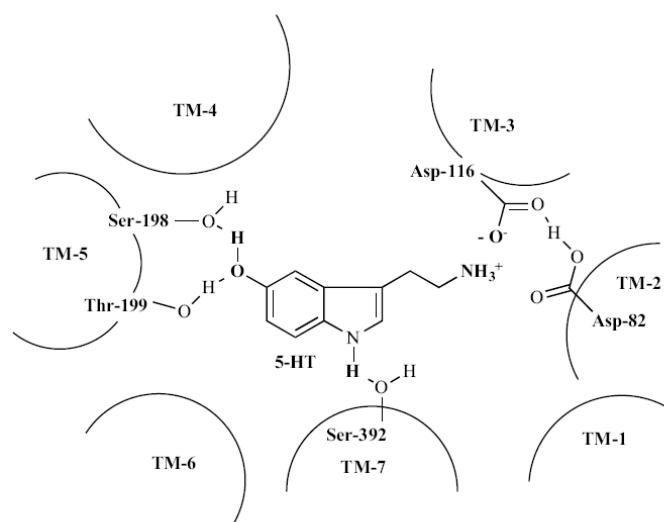
Poza OUN receptory te występują u człowieka w tkankach limfoidalnych (węzły limfatyczne, śledziona, grasica), jelitach, mięśniach i nerkach [56].

Aktywacja receptorów 5-HT_{1A} w komórkach piramidowych i ziarnistych hipokampa, neuronach przegrody, neuronach piramidowych kory czołowej i neuronach jąder szwu, powoduje aktywację poprzez białko G_{i/o} kanału potasowego, co wywołuje hiperpolaryzację błony komórkowej i zahamowanie aktywności neuronu. W komórkach hipokampa aktywacja tych receptorów poprzez białko G_i hamuje aktywację cykazy adenylowej. Aktywacja obecnych na komórkach glejowych receptorów 5-HT_{1A} powoduje uczynnienie fosfolipazy C, co może powodować uwalnianie przez te komórki czynników wzrostowych dla neuronów serotonergicznym i sugeruje neurotroficzną rolę tych receptorów [56].

Podanie szczurom agonistów receptorów 5-HT_{1A} powoduje zespół charakterystycznych objawów, takich jak kloniczne drgawki przednich łap, płaska postawa ciała, opadnięcie dolnej wargi, a także zwiększone pobieranie pokarmu i obniżenie temperatury ciała [56]. Efekty przeciwlękowe i przeciwdepresyjne pojawiają się dopiero po dłuższym czasie podawania agonistów, co tłumaczy się desensytyzacją autoreceptorów somatodendrytycznych. Innymi efektami podania agonistów receptorów 5-HT_{1A} jest zwiększenie uwalniania hormonu adrenokortykotropowego, kortyzolu, prolaktyny oraz obniżenie ciśnienia i zmniejszenie częstości skurczów serca [56].

1.1.2. Ligandy receptorów 5-HT_{1A}

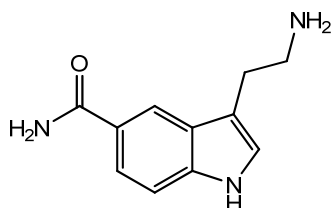
Według zaproponowanego modelu [28] w wiązaniu agonisty z receptorem 5-HT_{1A} istotną rolę odgrywiają oddziaływania jonowe między protonowaną grupą aminową a resztami aminokwasowymi asparaginy w domenie transmembramowej 2 i 3. Innym oddziaływaniem potencjalnie istotnym dla wiązania agonisty jest interakcja między ugrupowaniem zdolnym do utworzenia wiązania wodorowego (np. grupa fenolowa serotoniny, azot w układzie indolu) a ugrupowaniami hydroksylowymi seryny lub treoniny. Oddziaływania te przedstawione są na Ryc. 3.



Ryc. 3 [28]

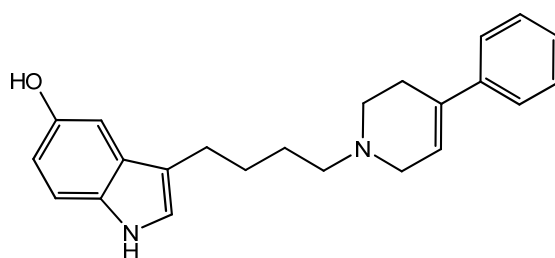
Oddziaływania ligand-receptor są prawdopodobnie dodatkowo stabilizowane przez interakcje aromatycznych π -elektronów liganda z otaczającymi miejsce wiązania resztami aminokwasów aromatycznych [75].

Przykładem syntetycznego liganda receptorów serotoninowych, będącego analogiem serotoniny jest 5-karboksyamidotryptamina (5-CT) (Ryc. 4), w której polarną grupę hydroksylową zastąpiono również polarną grupą karbamoilową. Niestety nie udało się przez to uzyskać pełnej selektywności wiązania tego liganda do poszczególnych typów receptorów serotoninowych - pK_i w przypadku receptorów 5-HT_{1A} wynosi 9,4 – 10,3 [51, 53, 54, 55], 5-HT_{2A} 6,5 [30], 5-HT₆ 6,1 [31], 5-HT₇ 9,0-10,0 [3, 23, 33, 74]. Związek ten jest jednak pełnym agonistą receptorów serotoninowych.



Ryc. 4 5-CT

Grupę ligandów będących produktami modyfikacji strukturalnej serotoniny stanowią związki, w których ugrupowanie aminowe serotoniny włączono w różne układy heterocykliczne, takie jak piperazyna, 1,2,3,6-tetrahydropirydyna, piperidyna, połączone z różnymi podstawnikami karbo- i hetero- aromatycznymi. Zwiększono równocześnie długość łańcucha węglowego łączącego te ugrupowania z rdzeniem indolowym z 2 do 4 atomów węgla [20]. Wyjściową strukturę dla tej grupy pochodnych stanowił roksindol (Ryc. 5), wykazujący wysokie powinowactwo do receptorów 5-HT_{1A} oraz D₂ (IC₅₀ odpowiednio 0,8 nM i 5,6 nM).

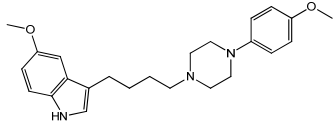
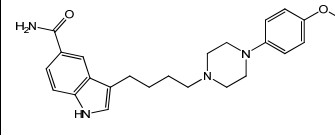
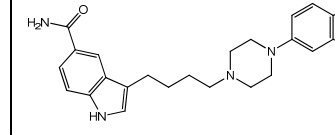


Ryc. 5 Roksindol

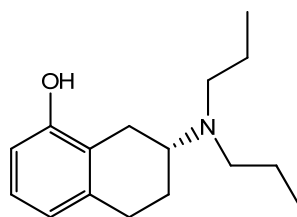
Modyfikacje struktury roksindolu doprowadziły do odkrycia 3 związków będących silnymi i selektywnymi agonistami receptorów 5-HT_{1A}. Struktury tych związków oraz ich powinowactwa do różnych receptorów monoaminergicznym przedstawiono w Tab. 2. Jak można zauważyć, szczególnie dużą selektywność uzyskano w przypadku 3-(4-[4-(4-metoksyfenilo]piperazyno]butylo)-5-karbamoilindolu. Powinowactwo do receptorów serotoninowych 5-HT_{1A} tej pochodnej było ponad 11000 razy wyższe niż do receptorów H₁,

ponad 7000 razy wyższe niż do receptorów α_1 i ponad 22000 razy wyższe niż do receptorów α_2 .

Tab. 2 IC₅₀ [nM] pochodnych arylopiperazynobytyloindolu [20]

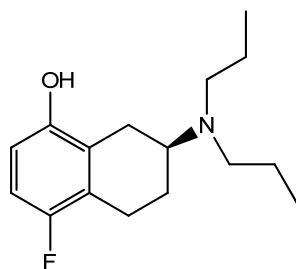
Receptor			
5-HT _{1A}	4	0,09	0,4
5-HT _{1D}	>10000	700	400
5-HT _{2A}	750	220	240
5-HT _{2C}	4000	–	800
H ₁	41	1000	19
α_1	1000	700	100
α_2	7000	2000	900
D ₂	420	140	24

Chronologicznie pierwszą grupą ligandów receptorów 5-HT_{1A}, nie będących analogami serotoniny, były pochodne 2-aminotetraliny, których przykładem jest (*R*)-2-(dipropylamino)-8-hydroksytetralina ((*R*)-8-OH-DPAT) (Ryc. 6), będąca pełnym agonistą receptorów 5-HT_{1A} o pK_i w zakresie 6,0 – 9,4 [5, 26, 52, 54].



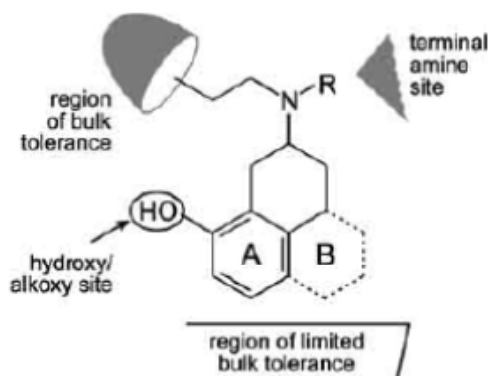
Ryc. 6 (*R*)-8-OH-DPAT

Selektywnym antagonistą receptorów 5-HT_{1A}, należącym do tej grupy chemicznej ligandów, jest (*S*)-2-(dipropylamino)-5-fluoro-8-hydroksytetralina ((*S*)-UH-301) (Ryc. 7), o pK_i = 7,9 – 8,6 [53].



Ryc. 7 (S)-UH-301

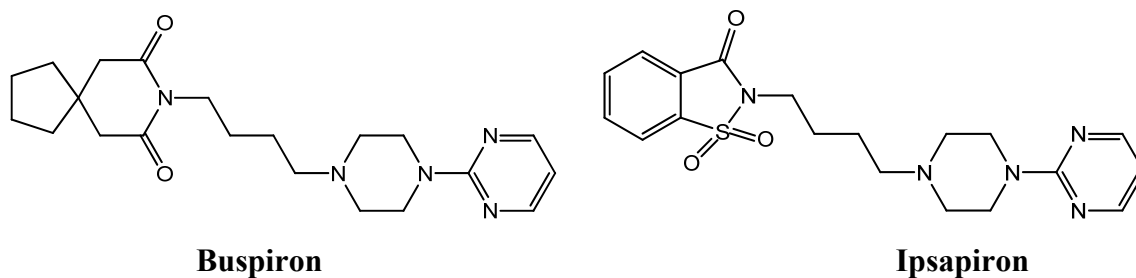
Dla związków z tej grupy opracowano model miejsca wiążącego do receptorów 5-HT_{1A} (Ryc. 8), w którym istotna dla powinowactwa do tych receptorów jest obecność układu aromatycznego w pobliżu zasadowego atomu azotu, a także obecność grupy mogącej tworzyć wiązania wodorowe przy układzie aromatycznym [6].



Ryc. 8 [6]

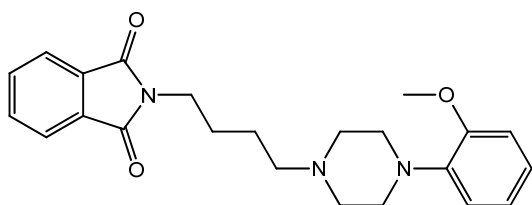
W modelu tym na uwagę zasługuje obecność obszaru, w którym można umieścić większe objętościowo ugrupowanie, połączone łącznikiem węglowym z zasadowym atomem azotu, co umożliwia rozbudowę cząsteczki liganda. Stanowiło to przesłankę do syntezy najliczniejszej grupy ligandów receptorów 5-HT_{1A}, którą stały się pochodne arylopiperazyny.

Przykładami pochodnych arylopiperazyny o działaniu agonistycznym jest buspiron i ipsapiron (Ryc. 9) o pK_i odpowiednio: 7,7 – 8,0 [53, 54, 55], 8,6 – 8,8 [53, 54].

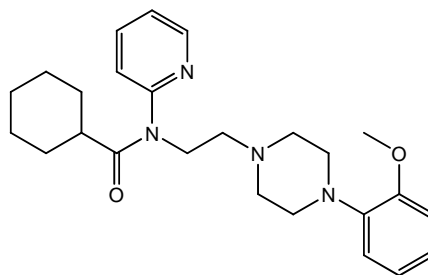


Ryc. 9

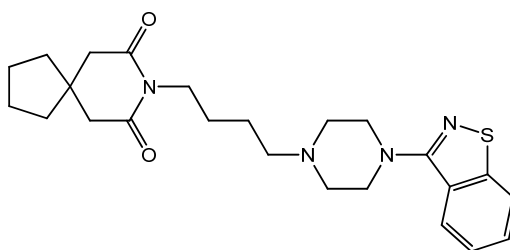
Antagonistą tego receptora jest NAN-190 (pK_i = 9,4 [53]), WAY 100635 (pK_i = 7,9 – 9,2 [53, 54]) oraz tiospiron (pK_i = 8,3 [53]) (Ryc. 10).



NAN -190



WAY 100635

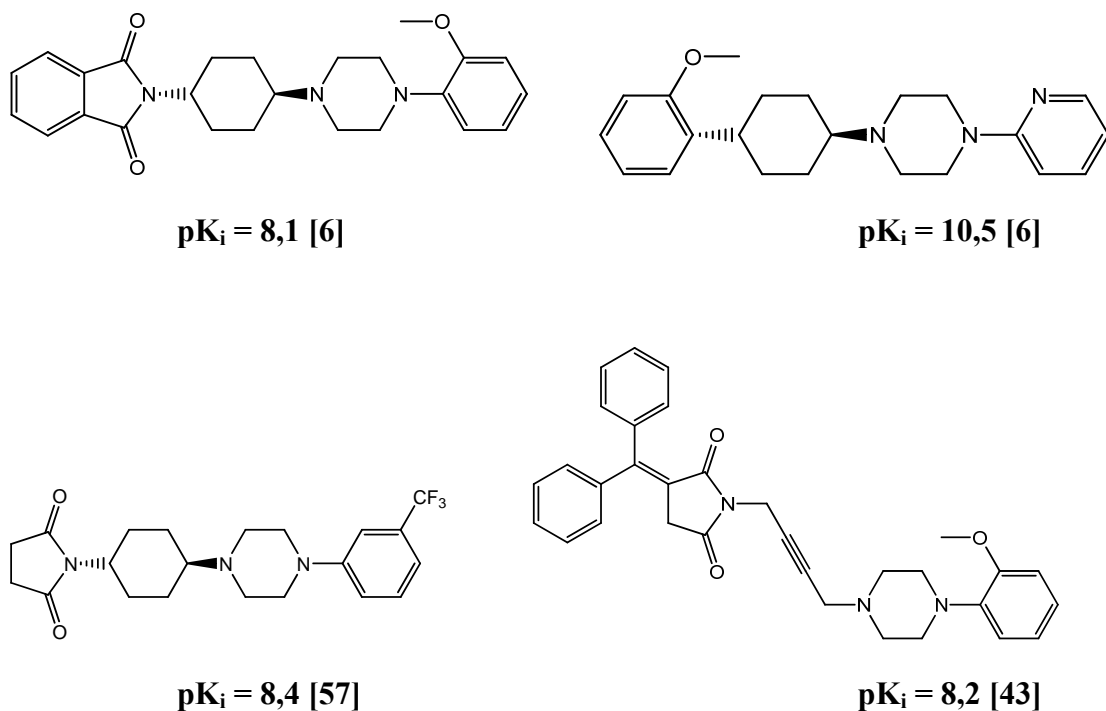


Tiospiron

Ryc. 10

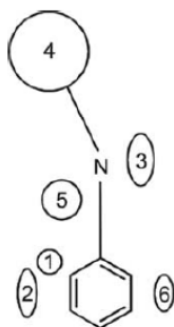
(*R*)-8-OH-DPAT, buspiron, NAN-190 oraz WAY 100635 stosowane są jako związki referencyjne w badaniach powinowactwa *in vitro* i profilu aktywności receptorowej *in vivo* do receptorów 5-HT_{1A}.

Cechą wspólną przedstawionych powyżej ligandów pochodnych arylopiperazyny jest występowanie, połączonego poprzez łącznik węglowy z zasadowym atomem azotu piperazyny, układu zawierającego zdolne do utworzenia wiązania wodorowego ugrupowanie amidowe lub sulfonamidowe, oraz układu aromatycznego i/lub pierścienia alifatycznego, zdolnego do oddziaływań π -elektronowych i/lub hydrofobowych z resztami aminokwasowymi obecnymi w miejscu wiązania z receptorami 5-HT_{1A}. Przez długi czas postulowano konieczność swobody konformacyjnej łącznika węglowego, łączącego układ arylopiperazyny z ugrupowaniem amidowym. Wymóg ten został odrzucony po odkryciu ligandów tych receptorów, w których układ amidowy został połączony przez stosunkowo sztywne układy alicykliczne lub łańcuchy nienasycone [6]. Przykładowe ligandy receptorów 5-HT_{1A} z usztywnionym łącznikiem węglowym oraz ich wartości pK_i wiązania z tymi receptorami przedstawiono na Ryc. 11.



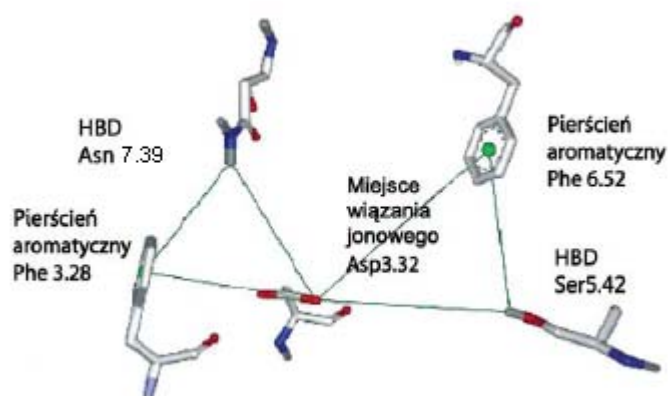
Ryc. 11

Na podstawie analizy zależności struktury ligandów z grupy pochodnych arylopiperazyny i ich powinowactwa do receptorów 5-HT_{1A} zaproponowano kilka modeli farmakoforowych oddziaływania receptorowego tych związków. Uznany model jest model sformułowany przez Testę (Ryc. 12 [15]). W modelu tym uwagę zwraca obecność w pobliżu położenia orto pierścienia fenyłowego układu fenylopiperazyny, miejsca w którym obecność podstawnika o dużej gęstości elektronowej będzie korzystna dla wiązania z receptorem 5-HT_{1A}.



Ryc. 12 Model Testy; 1 – obszar uprzywilejowany dla wysokiej gęstości elektronowej, 2 – obszar uprzywilejowany dla podstawnika o dużej objętości, 3 – obszar niekorzystny dla podstawnika o dużej objętości, 4 – obszar oddziaływań elektrostatycznych i liofilowych, 5 – obszar oddziaływań polarnych, 6 – obszar uprzywilejowany dla układów z niedoborem elektronów

Analiza wiązania ligandów receptorów 5-HT_{1A}, zarówno o łączniku węglowym giętkim jak i usztywnionym, doprowadziła do ustalenia prawdopodobnego miejsca wiązania z receptorem, którego geometria dopuszcza obecność sztywnych układów alifatycznych [57]. W zaproponowanym modelu (Ryc. 13) centralną część zajmuje reszta aminokwasowa kwasu asparaginowego 3.32, oddziałująca z zasadowym atomem azotu arylopiiperazyny. Peryferyjne pozycje zajmują reszty aminokwasowe: fenyloalaniny 3.28 – oddziałującej poprzez elektrony π z układem aromatycznym lub alifatycznym przy ugrupowaniu amidowym liganda, asparaginy 7.39 – oddziałującej poprzez tworzenie wiązania wodorowego z ugrupowaniem amidowym liganda, fenyloalaniny 6.52 - oddziałującej poprzez elektrony π z układem aromatycznym arylopiiperazyny oraz seryny 5.42 - oddziałującej poprzez tworzenie wiązania wodorowego z ugrupowaniem o wysokiej gęstości elektronowej przy układzie aromatycznym arylopiiperazyny (np. grupa metoksylova, hydroksylova).



Ryc. 13 Model oddziaływania długolącuchowej arylopiiperazyny z receptorem 5-HT_{1A}; HBD – donor wiązania wodorowego [4 z modyfikacjami]

1.2. Receptory serotoninowe 5-HT₂

Obecnie znane są 3 podtypy receptora 5-HT₂: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} oraz 5-HT_{2C}. Geny kodujące te receptory zawierają w swojej sekwencji 2 (w przypadku receptorów 5-HT_{2A} i 5-HT_{2B}) lub 3 introny (receptor 5-HT_{2C}). Receptory te wykazują niższe niż w przypadku receptorów 5-HT₁ powinowactwo do serotoniny (rzędu mikromoli). Podanie agonisty lub antagonisty wywołuje desensytyzację tych receptorów, co jest ich cechą charakterystyczną. Aktywacja receptorów 5-HT₂ wywołuje aktywację fosfolipazy C [56].

W testach behawioralnych agoniści tych receptorów wywołują zmniejszenie aktywności ruchowej, zmniejszenie pobierania pokarmu, reakcje lękowe, hipertermię. Efektami pobudzenia tych receptorów są także halucynacje, agregacja płytek krwi oraz zwężenie lub rozszerzenie naczyń krwionośnych [56].

1.2.1. Budowa i funkcja receptorów 5-HT_{2A}

Gen kodujący receptory 5-HT_{2A} znajduje się u człowieka na chromosomie 13 [73]. Kodowana przez niego sekwencja, zawierająca 421 aminokwasów, wskazuje na możliwość N-glikozylacji w pięciu miejscach i fosforylacji w jedenastu miejscach. Receptory te znajdują się w OUN głównie w korze mózgowej, jądrze ogoniastym, jądrze półleżącym przegrody oraz w opuszkach węchowych. Obwodowo wykazano ekspresję tych receptorów w płytkach krwi, układzie naczyniowym, jelitach oraz w tkankach limfoidalnych [56].

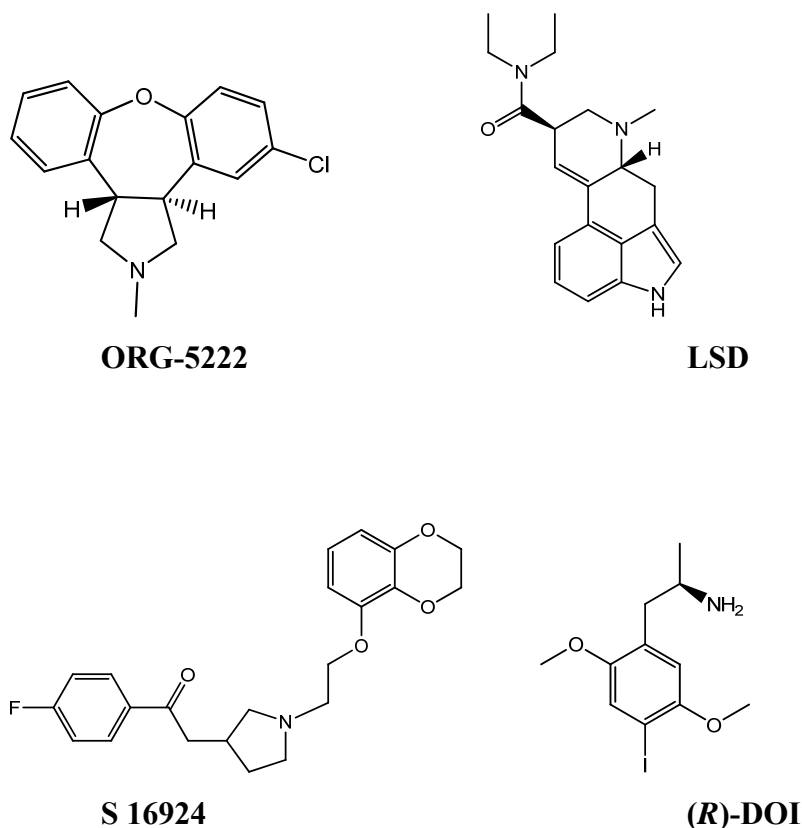
Aktywacja receptorów serotoninowych 5-HT_{2A}, poprzez aktywację fosfolipazy C, powoduje wzrost aktywności kinazy białkowej C, która, między innymi, fosforyluje niektóre kanały potasowe, co prowadzi do ich unieczynnienia i w efekcie depolaryzacji i zwiększenia aktywności neuronów. Innym efektem aktywacji tych receptorów w korze mózgowej, jest uwalnianie kwasu glutaminowego przez komórki piramidowe kory, co wywołuje efekt halucynogeny. Mając to na uwadze nie dziwi fakt, że wiele atypowych leków przeciwpsychotycznych jest antagonistami receptorów 5-HT_{2A}, a wiążąc się z nimi powodują ich internalizację [56].

W testach behawioralnych u gryzoni charakterystycznym efektem działania agonistów tych receptorów jest reakcja potrząsania głową i otrząsania się [56].

1.2.2. Ligandy receptorów 5-HT_{2A}

Podobnie jak w przypadku ligandów receptora 5-HT_{1A}, w wiązaniu liganda z receptorem, wskazuje się na istotną rolę oddziaływań hydrofobowych oraz π -elektonowych, a także oddziaływania jonowego. Obecność ugrupowania tworzącego wiązanie wodorowe, które było konieczne w przypadku ligandów receptora 5-HT_{1A}, nie jest konieczne dla wiązania z receptorem 5-HT_{2A}.

Agonistami receptorów 5-HT_{2A} są ORG-5222 (pK_i = 9,6 [69]), LSD (pK_i = 9,4 [2]), S 16924 (pK_i = 9,0 [47]) oraz (*R*)-DOI (pK_i = 9,2 [46]). Struktury tych związków przedstawiono na Ryc. 14.

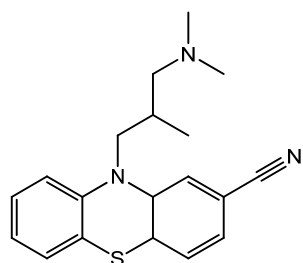


Ryc. 14

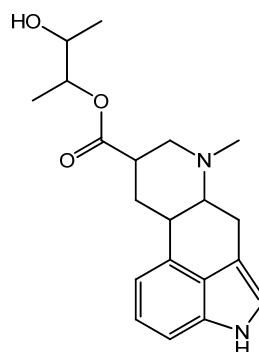
W wiązaniu agonistów z receptorem 5-HT_{2A} według zaproponowanych modeli kluczową rolę odgrywa oddziaływanie jonowe między zasadowym atomem azotu a resztą aminokwasową kwasu asparaginowego 3.32 oraz interakcje między pierścieniami fenyłowymi fenyloalanin 5.47 oraz 5.48 receptora a ugrupowaniami hydrofobowymi i aromatycznymi liganda. Dodatkowo, obecność grup zdolnych do tworzenia wiązań wodorowych ma stabilizować oddziaływania między resztami seryny 3.36, 4.57, 5.43, 7.45 oraz 7.76 [13, 66, 70].

Antagonistami receptorów 5-HT_{2A} jest cyjamemazyna (pK_i = 8,8 [18]), LY86057 (pK_i = 9,2 [24]), amoksapina (pK_i = 9,0 [58]), ritanseryna (pK_i = 9,4 [64]), sertindol (pK_i = 9,2- 9,4 [33, 35, 69]) oraz ziprasidon (pK_i = 8,8 - 9,5 [33, 35, 69]). Większość z nich to leki o

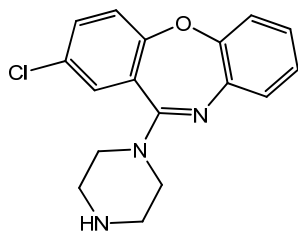
działaniu psychotropowym lub substancje psychoaktywne. Struktury tych związków przedstawiono na Ryc. 15.



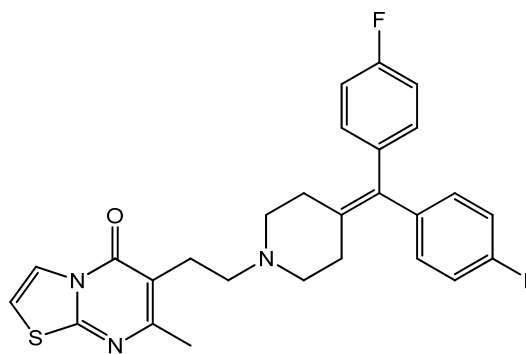
Cyjamemazyna



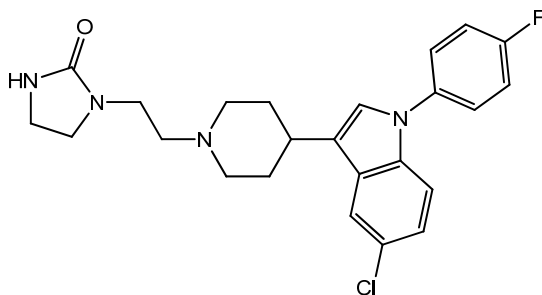
LY86057



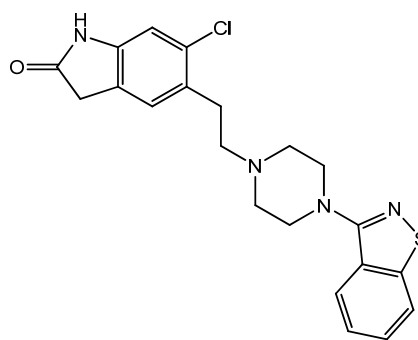
Amoksapina



Ritanseryna



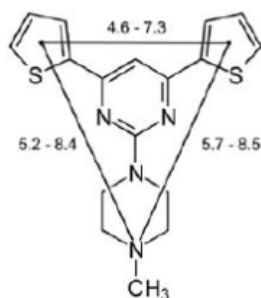
Sertindol



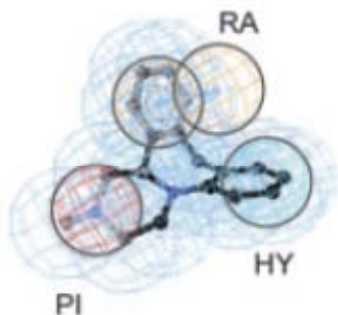
Ziprasidon

Ryc. 15

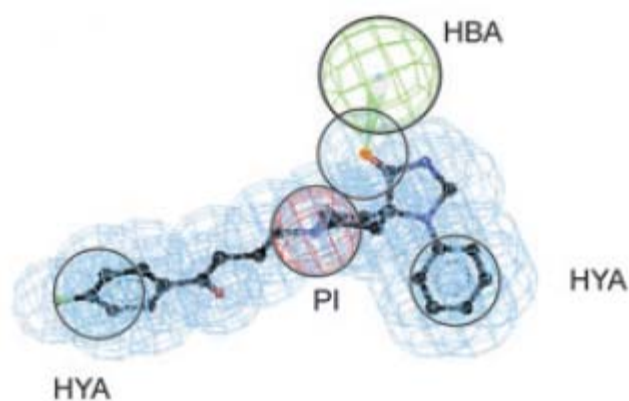
Jak widać na powyższych przykładach, ligandy receptorów 5-HT_{2A} stanowią dość zróżnicowaną pod względem budowy chemicznej grupę związków. We wszystkich tych związkach da się wyróżnić takie elementy strukturalne, jak ugrupowania hydrofobowe/aromatyczne oraz centra zasadowe, ale wzajemne relacje przestrzenne tych elementów nie tworzą, jak to było w przypadku ligandów receptorów serotoninowych 5-HT_{1A}, jednego spójnego schematu budowy. Analiza QSAR doprowadziła do sformułowania dwóch modeli farmakoforowych ligandów tych receptorów. Model trójpunktowy został opracowany dla związków, w których pierścienie aromatyczne oraz zasadowy atom azotu leżą w narożnikach trójkąta, zaproponowany został między innymi przez zespół Mokrosza [49] (Ryc. 16), Klabunde i Eversa [29] (Ryc. 17). Model czteropunktowy opracowano dla związków o budowie liniowej, w tym pochodnych arylopiiperazyn (Ryc. 18). Funkcjonowanie dwóch modeli farmakoforowych ligandów receptorów 5-HT_{2A} sugeruje obecność dwóch różnych miejsc wiązania ligandów, co jest zgodne z wcześniejszymi doniesieniami [83]. Sugeruje się, że w przypadku wiązania ligandów o budowie liniowej, miejsce wiązania antagonistów nie pokrywa się z miejscem wiązania agonistów [9].



Ryc. 16 Trójpunktowy model oddziaływania antagonisty receptorów 5-HT_{2A} wg Mokrosza [49]



Ryc. 17 Trójpunktowy model oddziaływania antagonisty 5-HT_{2A} wg Klabunde i Eversa [29], PI – dodatnio naładowany atom azotu, HY – fragment hydrofobowy, RA – pierścień aromatyczny



Ryc. 18 Czteropunktowy model oddziaływania antagonisty receptora 5-HT_{2A} wg Klabunde i Eversa [29], PI – dodatnio naładowany atom azotu, HYA – fragment hydrofobowy aromatyczny, HBA – akceptor wiązania wodorowego

1.3. Receptory serotoninowe 5-HT₇

Receptory serotoninowe 5-HT₇ zostały odkryte stosunkowo niedawno – pierwsze doniesienia o ich sklonowaniu pojawiły się w 1993 [19]. Do chwili obecnej opisano cztery izoformy tego receptora: 5-HT_{7(a)}, 5-HT_{7(b)}, 5-HT_{7(c)} oraz 5-HT_{7(d)} różniące się długością C-końca oraz liczbą potencjalnych miejsc fosforylacji [56]. Izoformy 5-HT_{7(a)} oraz 5-HT_{7(b)} występują zarówno u człowieka jak i u szczura, natomiast izoforma 5-HT_{7(c)} występuje tylko u szczura, a izoforma 5-HT_{7(d)} tylko u człowieka. Występujące u człowieka receptory 5-HT_{7(a)} zbudowane są z 445 aminokwasów, receptory 5-HT_{7(b)} z 432 aminokwasów, a 5-HT_{7(d)} z 479 aminokwasów. Sekwencja aminokwasowa receptorów 5-HT₇ charakteryzuje się niską homologią z pozostałymi receptorami serotoninowymi, poniżej 40% [80].

Izoforma 5-HT_{7(a)} występuje we wzgórzu, podwzgórzu, hipokampie, pniu mózgu, korze mózgowej, ciele prążkowanym, opuszkach węchowych, guzkach węchowych, a na obwodzie w śledzionie, nerkach, sercu i naczyniach wieńcowych. Receptory 5-HT_{7(b)} występują w jądrze ogoniastym oraz w hipokampie, a obwodowo wykryto ich występowanie tylko w śledzionie. Izoforma 5-HT_{7(d)} receptorów serotoninowych 5-HT₇ występuje w niewielkich ilościach w jądrze ogoniastym oraz śledzionie. Sugeruje się, że obecność izoformy 5-HT_{7(d)} jest wyłącznie skutkiem błędu transkrypcji i nie ma fizjologicznego znaczenia [80].

1.3.1. Fizjologiczna rola receptorów 5-HT₇

Od momentu odkrycia receptorów 5-HT₇ przeprowadzono wiele badań mających na celu ustalenie ich roli fizjologicznej oraz potencjalnego znaczenia ligandów tych receptorów w terapii różnych zaburzeń.

Przeprowadzone badania nad działaniem przeciwłękowym ligandów receptorów serotoninowych 5-HT₇ doprowadziły do stwierdzenia, że związki te wykazują efekt przeciwłękowy [81, 82], jednakże mechanizm tego działania nie jest jasny, ponieważ w badaniach prowadzonych na myszach pozbawionych receptorów 5-HT₇ nie stwierdzono istotnej różnicy poziomu lęku [17].

Przeprowadzone liczne badania nad działaniem przeciwdepresyjnym ligandów receptorów 5-HT₇ potwierdziły wcześniejsze przypuszczenia, że związki te mogą wykazywać efekt przeciwdepresyjny, zarówno samodzielnie [1], jak i poprzez wzmacnianie działania znanych leków [82].

Badania aktywności farmakologicznej doprowadziły do stwierdzenia, że poza wyżej wymienionymi kierunkami działania, ligandy receptorów 5-HT₇ mogą mieć działanie przeciwpadaczkowe [16], przeciwmigrenowe [45], mogą wpływać na sen [8], a także, być może mogą być zastosowane w leczeniu uzależnień [38].

Możliwość stosowania ligandów receptorów 5-HT₇ w leczeniu schizofrenii jak do tej pory nie została potwierdzona, ze względu na niejednoznaczne wyniki eksperymentów [19].

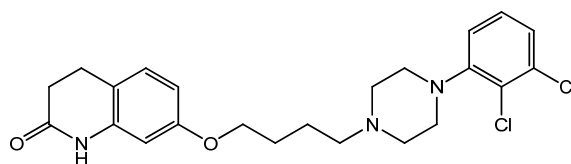
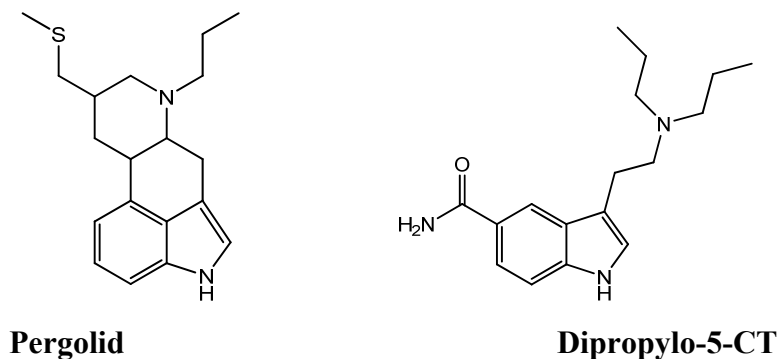
Wpływ ligandów receptorów serotoninowych 5-HT₇, według wyników dotychczasowych badań, zależy od miejsca oddziaływania ligand-receptor: ogólne podanie antagonisty tych receptorów wywołuje analgezję [65], podczas gdy bezpośrednie podanie do OUN ma efekt pronocyceptywny [12].

1.3.2. Ligandy receptorów 5-HT₇

Ze względu na znaczne podobieństwo miejsca wiążącego receptorów 5-HT_{1A} oraz 5-HT₇, do chwili obecnej odkryto niewiele związków będących selektywnymi ligandami receptorów 5-HT₇.

Agonistą tych receptorów jest pergolid ($pK_i = 8,3 - 9,0$ [72]), będący równocześnie agonistą innych receptorów monoaminergicznych, w tym receptorów serotoninowych 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, dopaminowych D₁, D₂, D₃, adrenergicznych α_1 [48]. Dipropylo-5-CT (3-[2-

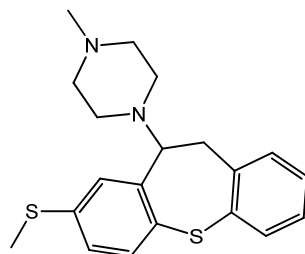
(dipropylamino)etylo]-1*H*-indolo-5-karboksyamid, $pK_i = 8,2 - 8,4$ [23]), wykazuje również powinowactwo do receptorów 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} [79]. Aripiprazol ($pK_i = 7,8$ [37]) jest równocześnie ligandem receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, D₂ i D₄ [68, 71]. Struktury tych związków przedstawiono na Ryc. 19.



Aripiprazol

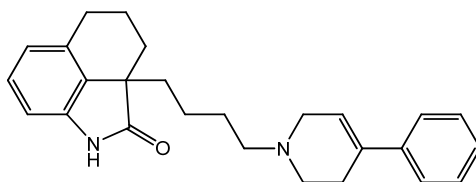
Ryc. 19

Nieselektywnym antagonistą receptorów 5-HT₇ jest przedstawiony wcześniej jako ligand receptorów 5-HT_{1A} tiospiron (pK_i do 5-HT₇ = 9,2 [67], Ryc. 10). Metiotepina ($pK_i = 8,4 - 9,4$ [3, 23, 34, 74], Ryc. 20) jest równocześnie ligandem innych receptorów serotoninowych [30], podobnie jak opisany wcześniej jako ligand receptorów 5-HT_{2A} ziprasidon (pK_i do 5-HT₇ = 8,4 [63], Ryc. 15).



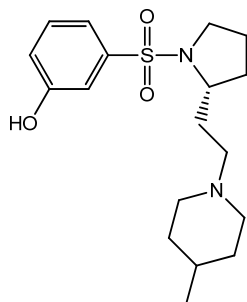
Ryc. 20 Metiotepina

Jednym z pierwszych selektywnych antagonistów receptorów 5-HT₇ był związek o symbolu DR 4004 będący pochodną tetrahydrobenzindolu (Ryc. 21). Związek ten wykazuje wysokie i selektywne powinowactwo do receptorów 5-HT₇ ($pK_i = 8,7$) [27].



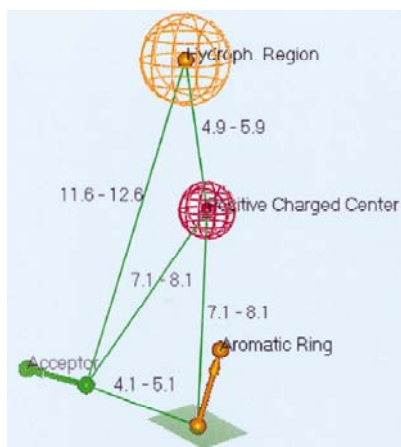
Ryc. 21 DR 4004

Selektywnym antagonistą tych receptorów jest związek SB-269970-A (Ryc. 22), wykazujący równie wysokie powinowactwo do receptorów 5-HT₇ ($pK_i = 8,9$), przy równocześnie ponad 100-krotnie niższym powinowactwie do innych receptorów, także do receptorów 5-HT_{2A}, do których wykazuje 50-krotnie niższe powinowactwo [44].



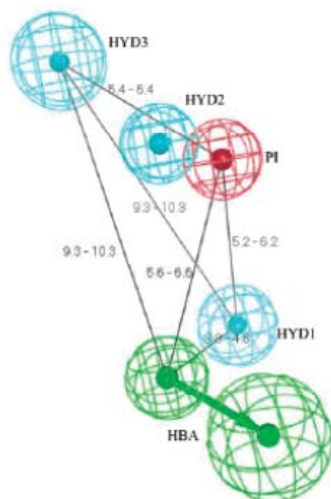
Ryc. 22 SB-269970-A

Na podstawie analizy zależności struktura-aktywność zaproponowano kilka modeli farmakoforowych ligandów receptora 5-HT₇. Jednym z pierwszych był, zaproponowany przez grupę López-Rodríguez w 2000r., model oddziaływania antagonisty, przedstawiony na Ryc. 23. W modelu tym, za istotną dla aktywności antagonistycznej, uznano obecność płaskiego układu aromatycznego w pobliżu akceptora wiązania wodorowego, natomiast na przeciwnym końcu cząsteczki dodatnio naładowanego atomu azotu w pobliżu ugrupowania hydrofobowego [41].



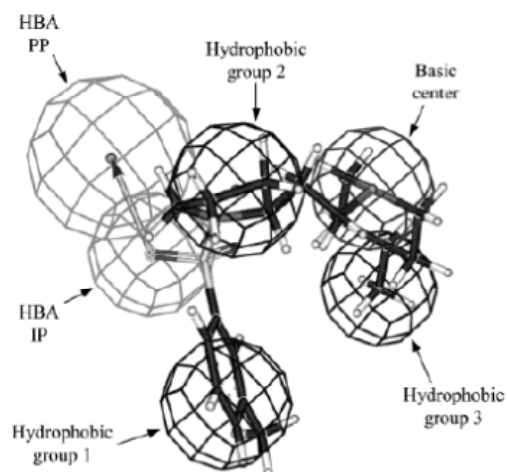
Ryc. 23 Model farmakoforowy oddziaływania antagonisty 5-HT₇ receptorowego wg López-Rodríguez z 2000r. [41]

Model ten został zoptymalizowany, co doprowadziło do opublikowania w 2003r. przez tą grupę kolejnego modelu farmakoforowego (Ryc. 24), w którym zmodyfikowano odległości pomiędzy poszczególnymi elementami układu farmakoforowego, zmieniono orientację przestrzenną akceptora wiązania wodorowego, układ aromatyczny zastąpiono innym ugrupowaniem hydrofobowym oraz wprowadzono dodatkowe ugrupowanie hydrofobowe pomiędzy zasadowy atom azotu a ugrupowanie hydrofobowe na przeciwnym, w stosunku do akceptora wiązania wodorowego, końcu cząsteczki [42].



Ryc. 24 Model farmakoforowy oddziaływania antagonisty 5-HT₇ receptorowego wg López-Rodríguez z 2003r. [42]

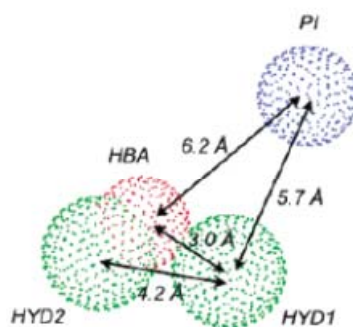
W 2004r. zaproponowano model oddziaływania selektywnego antagonisty, różniący się od poprzednio przedstawionych modeli konfiguracją przestrzenną ugrupowań hydrofobowych [40] (Ryc. 25).



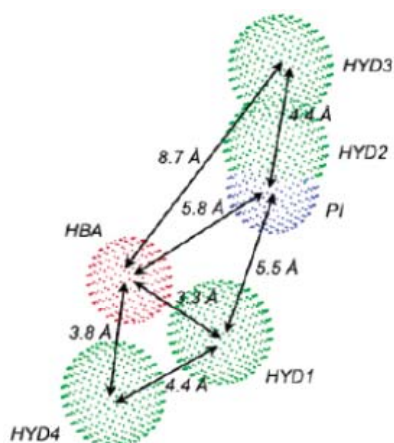
	HBA(IP)	HBA(PP)	Hydr. Group 1	Hydr. Group 2	Hydr. Group 3
HBA(PP)	3				
Hydr. Group 1	4,7	7,8			
Hydr. Group 2	4,5	5,7	5,7		
Hydr. Group 3	7,6	8,9	7,7	8,8	
Basic center	6,3	7,2	7,3	5,4	4,3

Ryc. 25 Model farmakoforowy wiązania selektywnego antagonisty receptorów 5-HT₇ oraz odległości pomiędzy elementami modelu w Å [40], HBA(IP) - akceptor wiązania wodorowego, punkt początkowy, HBA(PP) - punkt rzutowania akceptora wiązania wodorowego na receptor

W 2003r. grupa Vermeulena opublikowała model farmakoforowy oddziaływania agonisty receptorów 5-HT₇ [76], a rok później model oddziaływania odwrotnego agonisty [77] (Ryc. 26, Ryc. 27).



Ryc. 26 Model farmakoforowy oddziaływania agonisty receptorów 5-HT₇ [77]



Ryc. 27 Model farmakoforowy oddziaływania odwrotnych agonistów receptorów 5-HT₇ [77]

W zaproponowanych modelach, centrum zasadowe oddziaływało z łańcuchem bocznym kwasu asparaginowego 3.32, akceptor wiązania wodorowego z treoniną 5.43 a ugrupowania hydrofobowe z resztami aromatycznymi 6 domeny transmembramowej [6].

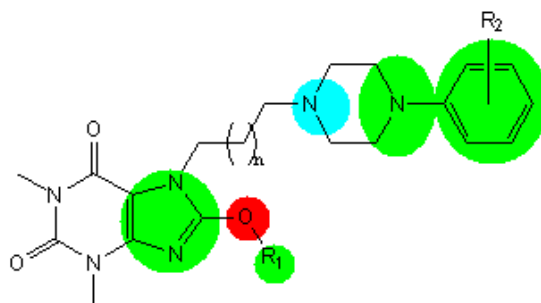
Dalsze badania nad zależnościami struktura-aktywność wśród ligandów receptorów 5-HT₇ z grupy długołańcuchowych arylopipezazyn doprowadziły do stwierdzenia, że optymalna długość łącznika węglowego odpowiada 4-5 atomom węgla [39, 78] oraz, w przeciwieństwie do ligandów receptorów 5-HT_{1A}, łącznik ten musi być „giętki”, czyli wykazywać dużą swobodę konformacyjną [7].

1.4. Poszukiwanie ligandów receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} i 5-HT₇ wśród pochodnych teofiliny

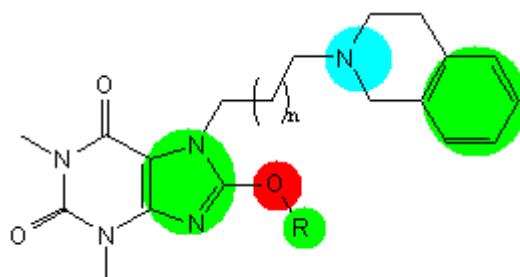
Prowadzone od lat badania nad pochodnymi ksantyn doprowadziły do odkrycia licznych ligandów receptorów serotoninowych wśród pochodnych 1,3-dimetyloksantyny (teofiliny). Związki te można podzielić na dwu- i trój- cykliczne pochodne ksantyny, do których, poprzez różnej długości łącznik węglowy, przyłączono arylopipezazyny lub inne układy zawierające w swej strukturze pierścień aromatyczny oraz zasadowy atom azotu.

Spośród ligandów dwucyklicznych, w aspekcie ich powinowactwa do receptorów serotoninowych, zbadano do tej pory pochodne teofiliny oraz kwasu 1,3-dimetylomoczowego (8-hydroksyteofiliny). Związki te posiadały podstawnik (4-arylopipezazyn-1-ylo)alkilowy lub (1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)alkilowy w położeniu 7 układu teofiliny lub kwasu 1,3-dimetylomoczowego, lub też połączony z grupą aminową w położeniu 8 różnie podstawionych w położeniu 7 teofilin. W przypadku

pochodnych teofiliny posiadających podstawnik (4-arylopiperazyn-1-ylo)alkilowy lub (1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)alkilowy w położeniu 7, w położeniu 8 znajdowała się grupa alkoksylowa: etoksylova lub propoksylova. W budowie tych ligandów można znaleźć elementy występujące w modelach farmakoforowych receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} oraz 5-HT₇ (Ryc. 28 oraz Ryc. 29).



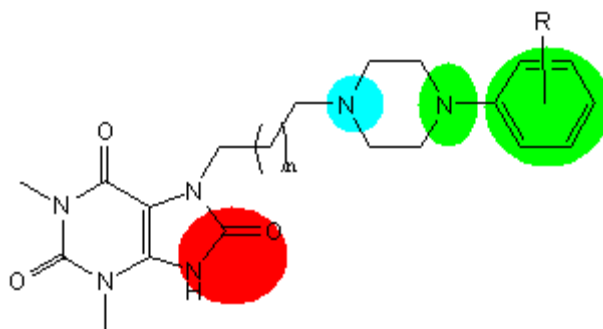
Ryc. 28 Wzór ogólny 8-alkoksylowych pochodnych 7-(4-arylopiperazyn-1-ylo)alkiloteofiliny; R₁ = C₂H₅, C₃H₇, R₂ = H, 2-OCH₃, 3-Cl, n= 1, 2; na zielono zaznaczono obszary hydrofobowe lub aromatyczne, na czerwono – akceptor wiązania wodorowego, na niebiesko – zasadowy atom azotu



Ryc. 29 Wzór ogólny 8-alkoksylowych pochodnych 7-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)alkiloteofiliny; R = C₂H₅, C₃H₇, n= 1, 2; na zielono zaznaczono obszary hydrofobowe lub aromatyczne, na czerwono – akceptor wiązania wodorowego, na niebiesko – zasadowy atom azotu

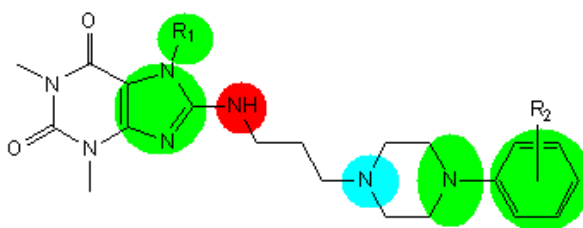
W przypadku tej grupy ligandów, rolę akceptora wiązania wodorowego pełni atom tlenu grupy alkoksylowej w położeniu 8 teofiliny. W przypadku braku tego ugrupowania rolę akceptora wiązania wodorowego może przejąć atom azotu w położeniu 9, ze względu na posiadaną przez niego wolną parę elektronową, jednakże, jak wykazały badania, związki takie mają znacznie niższe powinowactwo do receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} oraz 5-HT₇ (dane nie publikowane).

Związki będące pochodnymi kwasu moczowego w swojej strukturze nie posiadają układów aromatycznych ani lipofilowych w pobliżu ugrupowania będącego akceptorem i donorem wiązania wodorowego. Ogólny schemat tych ligandów przedstawiono na Ryc. 30.



Ryc. 30 Wzór ogólny 7-(4-aryloxypropyl)alkilowych pochodnych kwasu 1,3-dimetylomoczowego; R = H, 3-Cl, n = 1, 2; na zielono zaznaczono obszary hydrofobowe lub aromatyczne, na czerwono – akceptor/donor wiązania wodorowego, na niebiesko – zasadowy atom azotu

W przypadku 8-(4-aryloxypropyl)propylaminowych pochodnych teofiliny została zmieniona orientacja zasadowego atomu azotu oraz połączonego z nim układu hydrofobowego względem akceptora wiązania wodorowego, którego rolę w tej grupie związków pełniła grupa aminowa w położeniu 8 teofiliny (amid pochodnej kwasu moczowego). Ugrupowanie to może równocześnie pełnić rolę donora wiązania wodorowego. W związkach tych w położeniu 7 teofiliny wprowadzano podstawniki alifatyczne oraz alifatyczno-aromatyczne (Ryc. 31).



Ryc. 31 Wzór ogólny 8-(4-aryloxypropyl)propylaminowych pochodnych 7-alkilo- oraz 7-aryloalkiloteofiliny; R₁ = CH₃, n-C₄H₉, CH₂C₆H₅, CH(CH₃)C₆H₅, (CH₂)₂C₆H₅, (CH₂)₃C₆H₅, R₂ = H, 2-OCH₃, 3-Cl; na zielono zaznaczono obszary hydrofobowe lub aromatyczne, na czerwono – akceptor/donor wiązania wodorowego, na niebiesko – zasadowy atom azotu

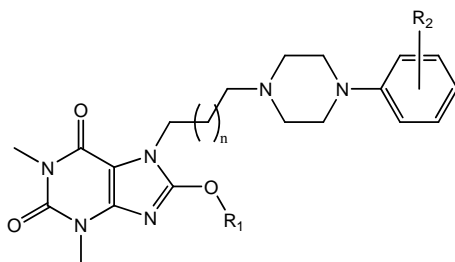
Badania w grupie 8-alkoksylowych pochodnych 7-(4-aryloxypropyl)alkiloteofiliny oraz 7-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)alkiloteofiliny pozwoliły na stwierdzenie, że wydłużenie łącznika węglowego z 3 do 4 atomów węgla powoduje wzrost powinowactwa tych pochodnych do receptorów 5-HT_{1A} oraz 5-HT₇, bez znaczącej zmiany powinowactwa do receptorów 5-HT_{2A}. Jednocześnie zamiana podstawnika (4-aryloxypropyl)alkilowego na (1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)alkilowy powodowała zanik powinowactwa do receptorów 5-HT_{1A} oraz 5-HT_{2A}, co skutkowało wzrostem selektywności do receptorów 5-HT₇ [11]. Różnice w długości alkilu podstawnika alkoksylowego miały

niewielki wpływ na powinowactwo do receptorów 5-HT_{1A} oraz 5-HT₇, natomiast w przypadku receptorów 5-HT_{2A} wydłużenie tego podstawnika, a tym samym wzrost jego lipofilowości, skutkowało wzrostem powinowactwa do tych receptorów [11]. Zastąpienie układu teofiliny układem kwasu 1,3-dimetylomoczwowego skutkowało całkowitym zanikiem powinowactwa do receptorów 5-HT_{1A} oraz 5-HT₇ przy zachowaniu umiarkowanego powinowactwa do receptorów 5-HT_{2A} [11].

Badania związków z grupy 8-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propyloaminowych pochodnych 7-alkilo- oraz 7-aryloalkiloteofiliny doprowadziły do stwierdzenia, że związki te wykazują niewielkie powinowactwo do receptorów 5-HT_{2A}, a na ich powinowactwo do receptorów 5-HT_{1A} duży wpływ ma struktura podstawnika w położeniu 7. Związki posiadające podstawnik alkilowy (metylowy lub n-butyłowy) miały niewielkie powinowactwo do badanych receptorów [62], natomiast zdecydowanie wyższe powinowactwo do tych receptorów wykazywały związki posiadające podstawnik 3-fenylpropylowy. Analogi: benzyłowy, 1-fenyletyłowy, 2-fenyletyłowy wykazywały niewielkie powinowactwo do receptorów 5-HT_{1A} oraz 5-HT_{2A} [10].

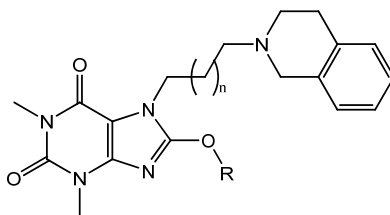
Ligandy z powyższych grup wraz z wartościami ich powinowactwa do receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} oraz 5-HT₇ przedstawiono w tabelach Tab. 3 - 6.

Tab. 3 Ligandy z grupy 8-alkoksyłowych pochodnych 7-(4-arylopiperazyn-1-ylo)alkiloteofiliny [11]



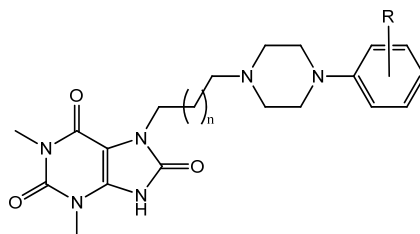
R ₁	R ₂	n	K _i [nM]		
			5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT ₇
C ₂ H ₅	H	1	1300	176	477
C ₃ H ₇	H	1	800	51	980
C ₂ H ₅	H	2	67	131	197
C ₃ H ₇	H	2	130	57	680
C ₂ H ₅	2-OCH ₃	2	11	253	54
C ₂ H ₅	3-Cl	2	12	15	51

Tab. 4 Ligandy z grupy 8-alkoksyłowych pochodnych 7-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)alkiloteofiliny [11]



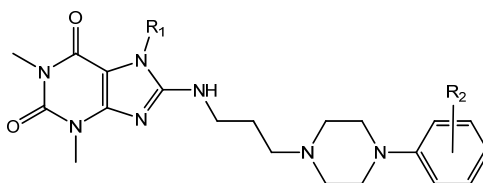
R	n	K _i [nM]		
		5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT ₇
C ₂ H ₅	1	1070	590	5750
C ₂ H ₅	2	430	1930	83

Tab. 5 Ligandy z grupy 7-(4-arylopiperazyn-1-ylo)alkilowych pochodnych kwasu 1,3-dimetylomoczwowego [11]



R	n	K _i [nM]		
		5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT ₇
3-Cl	1	1110	58	1880
3-Cl	2	260	60	3670

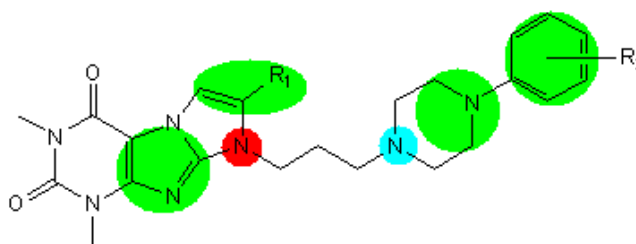
Tab. 6 Ligandy z grupy 8-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propyloaminowych pochodnych 7-alkilo- oraz 7-aryloalkiloteofiliny [10, 62]



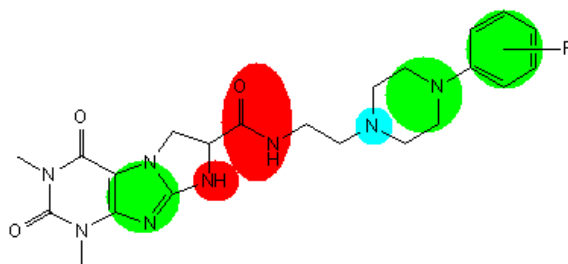
R ₁	R ₂	K _i [nM]	
		5-HT _{1A}	5-HT _{2A}
n-C ₄ H ₉	H	100	614
CH ₂ C ₆ H ₅	H	220	449
CH(CH ₃)C ₆ H ₅	H	1008	115
(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	H	210	119
(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	3-Cl	50	445

Spośród trójcyklicznych pochodnych teofiliny badano pochodne imidazo[2,1-*f*]teofiliny oraz pirymido[2,1-*f*]teofiliny.

Spośród pochodnych imidazo[2,1-*f*]teofiliny, badaniom powinowactwa do receptorów serotoninowych poddano dwie grupy związków: 8-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylowe] pochodne 1,3-dimetylo-1*H*-imidazo[2,1-*f*]puryno-2,4(3*H*,8*H*)-dionu (Ryc. 32) oraz N-[2-(4-arylo-piperazyn-1-ylo)etylowe] pochodne 1,3-dimetylo-2,4-diokso-2,3,4,6,7,8-heksahydro-1*H*-imidazo[2,1-*f*]puryno-7-karboksyamidu (Ryc. 33).



Ryc. 32 8-[3-(4-Arylopiperazyn-1-ylo)propylowe] pochodne 1,3-dimetylo-1*H*-imidazo[2,1-*f*]puryno-2,4(3*H*,8*H*)-dionu; R₁ = H, CH₃, C₆H₅, R₂ = H, 2-OCH₃, 3-Cl; na zielono zaznaczono obszary hydrofobowe lub aromatyczne, na czerwono – akceptor wiązania wodorowego, na niebiesko – zasadowy atom azotu



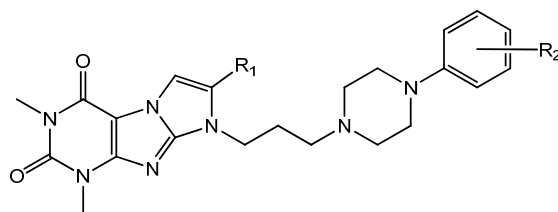
Ryc. 33 N-[2-(4-Arylopiperazyn-1-ylo)etylowe] pochodne 1,3-dimetylo-2,4-diokso-2,3,4,6,7,8-heksahydro-1*H*-imidazo[2,1-*f*]puryno-7-karboksyamidu; R = H, 2-OCH₃, 3-Cl; na zielono zaznaczono obszary hydrofobowe lub aromatyczne, na czerwono – akceptor/donor wiązania wodorowego, na niebiesko – zasadowy atom azotu

Jak widać na powyższych schematach, związki te różniły się odległością między zasadowym atomem azotu a fragmentem będącym akceptorem wiązania wodorowego. W przypadku drugiej grupy związków, fragment ten może równocześnie pełnić rolę donora wiązania wodorowego. Związki te różnią się także obecnością drugiego obszaru hydrofobowego w pobliżu akceptora wiązania wodorowego.

Jak wykazały badania powinowactwa do receptorów serotoninowych 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} 8-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylowych] pochodnych 1,3-dimetylo-1*H*-imidazo[2,1-*f*]puryno-2,4(3*H*,8*H*)-dionu, na powinowactwo do receptorów 5-HT_{1A} duży wpływ ma struktura podstawnika w położeniu 7, zwiększenie lipofilowości tego podstawnika zwiększało

powinowactwo do receptorów 5-HT_{1A}. Modyfikacja taka wywoływała odwrotny efekt w przypadku powinowactwa do receptorów 5-HT_{2A} [82, 84]. Ligandy z tej grupy oraz wartości ich powinowactw do receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7 Ligandy z grupy 8-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylowych] pochodnych 1,3-dimetylo-1*H*-imidazo[2,1-*f*]puryno-2,4(3*H*,8*H*)-dionu, [84]

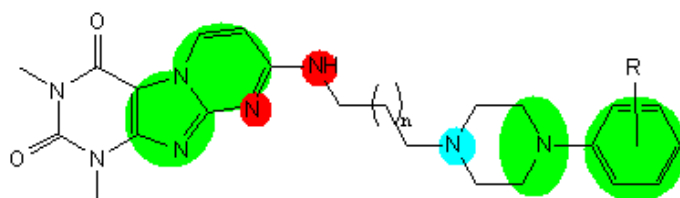


R ₁	R ₂	K _i [nM]	
		5-HT _{1A}	5-HT _{2A}
H	2-OCH ₃	25,4	>1000
CH ₃	2-OCH ₃	16,8	>1000
C ₅ H ₆	2-OCH ₃	5,6	>1000
H	3-Cl	>1000	91,5
CH ₃	3-Cl	17,1	403
C ₅ H ₆	3-Cl	NB	>1000

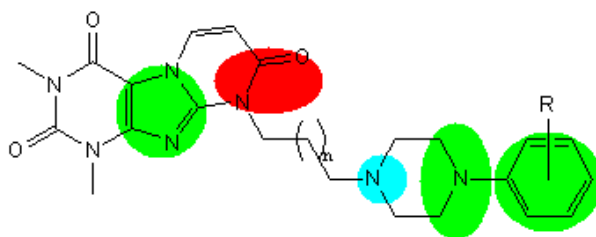
NB - nie badano

Badania *in vitro* N-[2-(4-arylopiperazyn-1-ylo)etylowych] pochodnych 1,3-dimetylo-2,4-diokso-2,3,4,6,7,8-heksahydro-1*H*-imidazo[2,1-*f*]puryno-7-karboksyamidu wykazały, że związki te nie wykazują znaczącego powinowactwa do receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} [84].

Spośród trójcyklicznych pochodnych teofiliny zbadano również powinowactwo do receptorów serotoninowych 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} 8-(4-arylopiperazyn-1-ylo)alkiloaminowych pochodnych 1,3-dimetylopirymido[2,1-*f*]puryno-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (Ryc. 34) oraz 9-(4-arylopiperazyn-1-ylo)alkilowych pochodnych 1,3-dimetylopirymido[2,1-*f*]puryno-2,4,8(1*H*,3*H*,9*H*)-trionu (Ryc. 35).



Ryc. 34 8-(4-Arylopiperazyn-1-ylo)alkiloaminowe pochodne 1,3-dimetylopirymido[1,2-*f*]puryno-2,4(1*H*,3*H*)-dionu; R = H, 2-OCH₃, 3-Cl, n = 1, 2; na zielono zaznaczono obszary hydrofobowe lub aromatyczne, na czerwono – akceptor/donor wiązania wodorowego, na niebiesko – zasadowy atom azotu

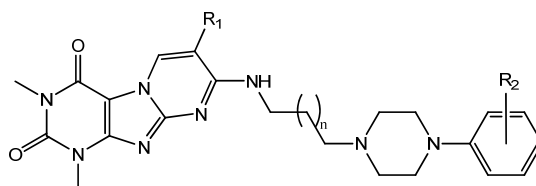


Ryc. 35 9-(4-Aryloxy)alkylowe pochodne 1,3-dimetylopirymido[1,2-*f*]puryno-2,4,8(1*H*,3*H*,9*H*)-trionu; R = H, 2-OCH₃, 3-Cl, n= 1, 2; na zielono zaznaczono obszary hydrofobowe lub aromatyczne, na czerwono – akceptor wiązania wodorowego, na niebiesko – zasadowy atom azotu

Jak widać z powyższych schematów, grupy te różnią się wielkością układu aromatycznego w pobliżu akceptora wiązania wodorowego, także charakterem samego akceptora wiązania wodorowego. W przypadku pochodnych 1,3-dimetylopirymido[2,1-*f*]puryno-2,4(1*H*,3*H*)-dionu, rolę akceptora wiązania wodorowego może pełnić zasadowy atom azotu w pierścieniu pirymidyny w położeniu 9, a także grupa aminowa w położeniu 8, która równocześnie może stanowić donor wiązania wodorowego.

Badania powinowactwa do receptorów serotoninowych pochodnych 1,3-dimetylopirymido[2,1-*f*]puryno-2,4(1*H*,3*H*)-dionu doprowadziły do stwierdzenia, że wydłużenie łącznika węglowego z 3 do 4 atomów węgla powoduje spadek powinowactwa do receptorów 5-HT_{1A} przy równoczesnym wzroście powinowactwa do receptorów 5-HT_{2A}. Podstawienie w pozycji 6 dużym, lipofilowym podstawnikiem, jakim jest na przykład atom bromu, spowodowało odwrócenie wpływu wydłużenia łącznika węglowego na powinowactwo do receptorów 5-HT_{1A} [25]. Ligandy receptorów serotoninowych z tej grupy wraz z wartościami powinowactwa receptorowego przedstawiono w Tab. 8.

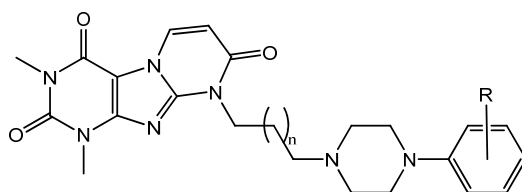
Tab. 8 Ligandy z grupy 8-(4-aryloxy)alkiloaminowych pochodnych 1,3-dimetylopirymido[2,1-*f*]puryno-2,4(1*H*,3*H*)-dionu [25]



R ₁	R ₂	n	K _i [nM]	
			5-HT _{1A}	5-HT _{2A}
H	H	1	11,5	326
H	H	2	19	72
Br	H	1	87	440
Br	H	2	11	297

Badania receptorowe 9-(4-arylopiperazyn-1-ylo)alkilowych pochodnych 1,3-dimetylo-piryrido[2,1-f]puryno-2,4,8(1*H*,3*H*,9*H*)-trionu wykazały, że związki te posiadają wysokie powinowactwo do receptorów serotoninowych 5-HT_{1A}. Badania nad zależnością struktura-aktywność doprowadziły do wniosku, że wydłużenie łącznika węglowego z trzech do czterech atomów węgla znacznie zwiększa powinowactwo do receptorów 5-HT_{1A} [32]. Ligandy z tej grupy oraz wartości ich powinowactwa do receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9 Ligandy z grupy 9-(4-arylopiperazyn-1-ylo)alkilowych pochodnych 1,3-dimetylo-piryrido[2,1-f]puryno-2,4,8(1*H*,3*H*,9*H*)-trionu [32]



n	R	K _i [nM]	
		5-HT _{1A}	5-HT _{2A}
1	2-OCH ₃	10,4	3882
2	2-OCH ₃	0,5	1070

Jak widać z powyższych przykładów, modyfikacje dimetyloksantyny poprzez dobudowywanie dodatkowych pierścieni heterocyklicznych, układów aromatycznych oraz wprowadzanie różnych układów mogących tworzyć (akceptować) wiązania wodorowe, może prowadzić do związków będących ligandami receptorów serotoninowych o znaczących wartościach powinowactwa receptorowego.

Oznaczone wartości K_i dla badanych przedstawicieli przedstawionych powyżej pochodnych lokują te związki w grupie ligandów o bardzo wysokim powinowactwie receptorowym i selektywności wobec jednego z podtypów receptorów 5-HT. Badania *in vivo*, określające profil aktywności receptorowej (agonista/antagonista), pozwolą na zakwalifikowanie niektórych ligandów do poszerzonych badań farmakologicznych w kierunku potencjalnej aktywności psychotropowej.

2. Założenia i cel pracy

Jak przedstawiono we wstępie na powinowactwo do receptorów serotoninowych 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} oraz 5-HT₇ decydujący wpływ ma wzajemne położenie elementów koniecznych do interakcji ligandów z miejscami wiążącymi tych receptorów, układów aromatycznych, fragmentów lipofilowych, ugrupowań zdolnych do tworzenia wiązań wodorowych oraz zasadowego atomu azotu, obecnych w badanych pochodnych różnych układów.

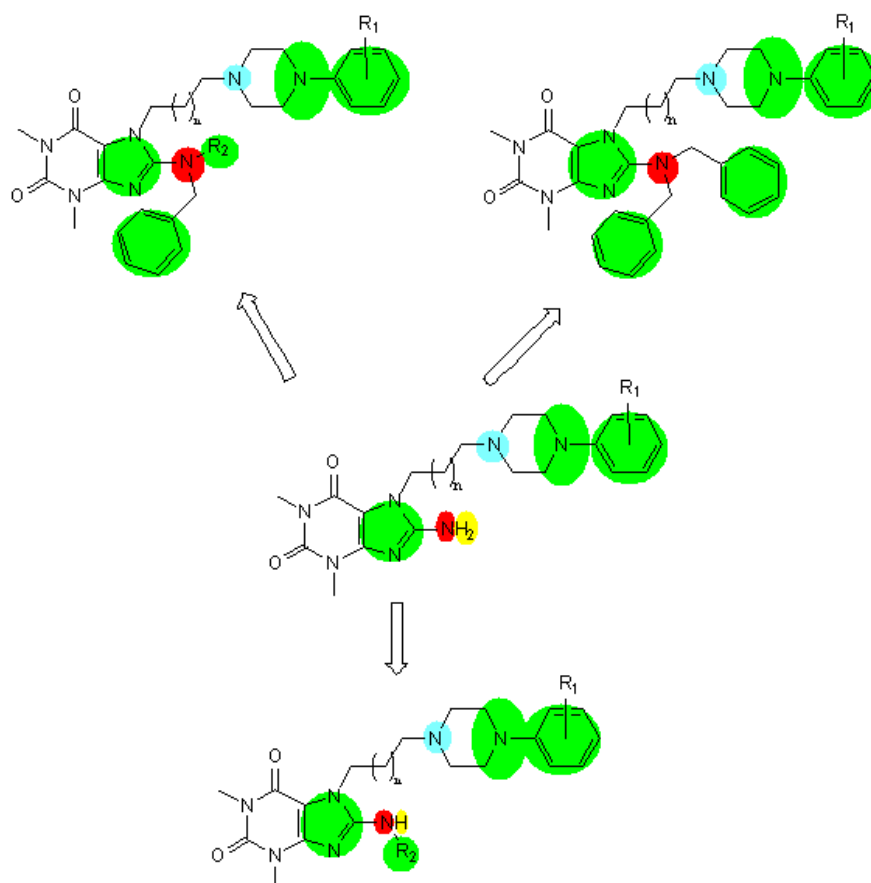
Prowadzone badania nad ligandami receptorów serotoninowych będących dwucyklicznymi pochodnymi teofiliny doprowadziły do stwierdzenia, że bardzo istotny wpływ na powinowactwo do tych receptorów ma sposób podstawienia w pozycji 7 i 8 układu teofiliny. Bardzo wysokie wartości powinowactwa do receptorów serotoninowych uzyskano dla związków będących 8-alkoksyłowymi pochodnymi 7-(4-arylopiperazyn-1-ylo)alkiloteofiliny. Wykazano, że o ile relatywnie nieznaczny wzrost lipofilowości podstawnika alkoksyłowego w położeniu 8 ma również niewielki wpływ na powinowactwo receptorowe, to całkowity brak tego podstawnika skutkował znacznym osłabieniem powinowactwa do receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} oraz 5-HT₇. Porównanie z analogicznymi ligandami, będącymi pochodnymi kwasu 1,3-dimetylomocznego pozwoliło stwierdzić, że bardzo istotna dla wiązania się z receptorami jest obecność w tej części cząsteczki ugrupowań aromatycznych.

Mając na uwadze powyższe obserwacje, celem niniejszej pracy było zbadanie wpływu podstawnika w położeniu 8 układu teofiliny na powinowactwo do receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} oraz 5-HT₇.

W tym celu postanowiono otrzymać nowe 7-(4-arylopiperazyn-1-ylo)alkilowe oraz 7-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)alkilowe pochodne teofiliny, w których w położeniu 8 układu teofiliny rolę akceptora wiązania wodorowego pełniła, **różnie modyfikowana, grupa aminowa** (amidowa). Modyfikacje te miały na celu sprawdzenie jak obecność podstawnika w położeniu 8 oraz zmiana jego lipofilowości wpłyną na powinowactwo do badanych receptorów.

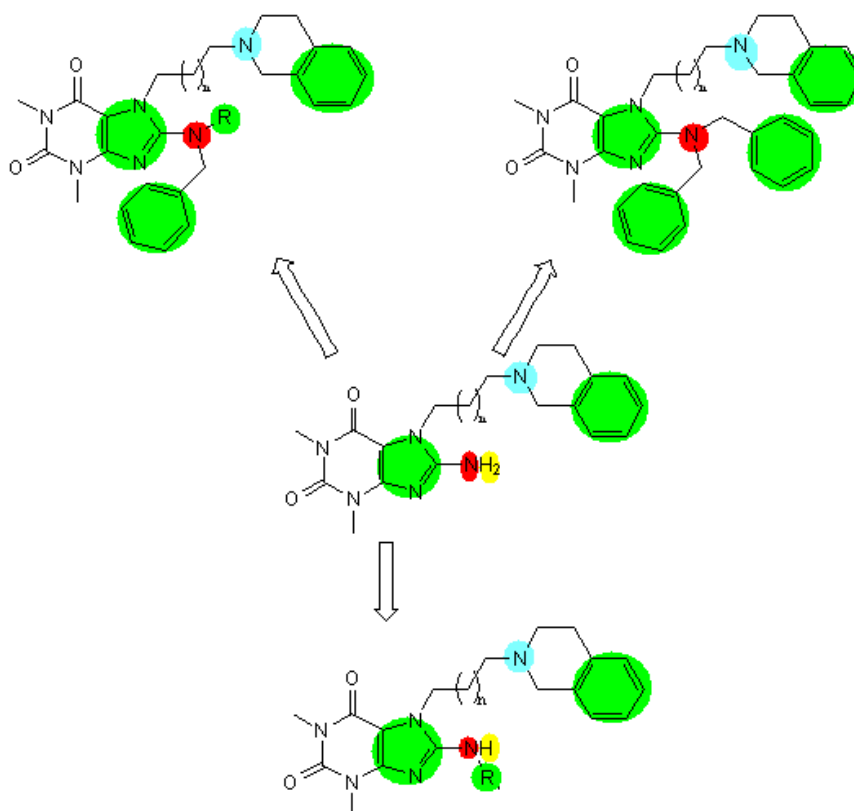
W ramach powyższych modyfikacji, postanowiono także sprawdzić wpływ długości łącznika węglowego podstawnika w położeniu 7 na powinowactwo do receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} oraz 5-HT₇, otrzymując serie 8-aminowych pochodnych z łącznikiem 3-, 4- i 5-węglowym.

Zaplanowane modyfikacje struktury 7-(4-arylopiperazyn-1-ylo)alkilo-8-aminoteofiliny przedstawiono na Ryc. 36.



Ryc. 36 Zaplanowane modyfikacje 7-(4-arylopiperazyn-1-ylo)alkilo-8-aminoteofiliny;
 $R_1 = \text{H}, 2\text{-OCH}_3, 3\text{-Cl}$, $R_2 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$, $n = 1, 2, 3$; na zielono zaznaczono obszary hydrofobowe lub aromatyczne, na czerwono – akceptor wiązania wodorowego, na żółto – donor wiązania wodorowego, na niebiesko – zasadowy atom azotu

Zaplanowane modyfikacje struktury 7-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)alkilo-8-aminoteofiliny przedstawiono na Ryc. 37.



Ryc. 37 Zaplanowane modyfikacje 7-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)alkilo- 8-aminotefiliny; R = CH₃, C₂H₅, n = 1, 2, 3; na zielono zaznaczono obszary hydrofobowe lub aromatyczne, na czerwono – akceptor wiązania wodorowego, na żółto – donor wiązania wodorowego, na niebiesko – zasadowy atom azotu

Dla zaprojektowanych związków postanowiono opracować odpowiednie metody syntezy, dobierając optymalne warunki reakcji. Strukturę otrzymanych związków postanowiono potwierdzić metodami spektralnymi (¹H-NMR, LC/MS) oraz ilościową analizą elementarną na zawartość pierwiastków (C, H, N).

Dla kontroli przebiegu reakcji i badania czystości otrzymanych produktów postanowiono dobrać odpowiednie warunki rozdzielania chromatograficznego TLC oraz UPLC.

Zaplanowano określenie właściwości lipofilowych nowych pochodnych metodą *in silico* obliczając wartości logP (logarytm współczynnika podziału olej/woda) przy użyciu programu ChemBioOffice 2008.

Dla otrzymanych próbek związków zaplanowano badania radioreceptorowe, mające na celu określenie ich powinowactwa do receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} oraz 5-HT₇ metodą *in vitro*.

Wyniki przeprowadzonych badań powinowactwa receptorowego pozwolą na wyselekcjonowanie związków z przeznaczeniem do badań profilu aktywności receptorowej agonista/antagonista w testach *in vivo*.

3. Badania własne

Zaprojektowane nowe pochodne 7-[(4-arylopiperazyn-1-ylo)alkilo]-8-aminoteofiliny oraz 7-[(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)alkilo]-8-aminoteofiliny otrzymano na drodze kilkuetapowej syntezy.

3.1. Synteza 8-(N,N-dibenzyloaminowych) oraz 8-(N-alkilo-N-benzyloaminowych) pochodnych 7-chlorowcoalkiloteofiliny (zw. 1 - 7)

Pierwszym etapem syntezy zaprojektowanych związków było oksydatywne bromowanie teofiliny [14]. Na otrzymaną 8-bromoteofilinę działano w kolejnym etapie dwukrotnym nadmiarem molowym N-metylobenzyloaminy, N-etylobenzyloaminy lub N,N-dibenzyloaminy w środowisku 2-(2-metoksyetoksy)etanolu (MeDigolu) jako rozpuszczalnika, według metod opisanych w piśmiennictwie [59, 60, 61]. Reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej w czasie 20 godzin. Przebieg reakcji kontrolowano metodą TLC w dobranym do tego celu układzie rozwijającym, z zastosowaniem analitycznej lampy kwarcowej ($\lambda = 254 \text{ nm}$).

Otrzymano odpowiednio:

- | | |
|---|--------------------|
| 8-(N-benzylo-N-metyloamino)teofilinę [59] | (zw. I), |
| 8-(N-benzylo-N-etyloamino)teofilinę [60, 61] | (zw. II), |
| 8-(N,N-dibenzyloamino)teofilinę [60, 61] | (zw. III). |

W kolejnym etapie otrzymane związki poddano alkiłowaniu w układzie dwufazowym dwukrotnym nadmiarem molowym 1-bromo-3-chloropropanu, 1-bromo-4-chlorobutanu lub 1,4-dibromobutanu w środowisku acetonu, w obecności chlorku trietylobenzyloamoniowego (TEBA), jako katalizatora międzyfazowego, oraz bezwodnego K_2CO_3 , jako akceptora wydzielającego się bromowodoru. Reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej w czasie 10 godzin, kontrolując jej przebieg metodą TLC. Otrzymane krystaliczne produkty oczyszczono przez rekrystalizację z metanolu lub etanolu.

W wyniku reakcji otrzymano odpowiednie chloropropyłowe pochodne zw. **I – III** (zw. **1 – 3**), oraz ich wyższe homologi z podstawnikiem chlorobutyłowym lub bromobutyłowym (zw. **4 – 6**):

8-(N-benzylo-N-metyloamino)-7-(3-chloropropylo)teofilinę (zw. **1**),

8-(N-benzylo-N-etyloamino)-7-(3-chloropropylo)teofilinę (zw. **2**),

8-(N,N-dibenzyloamino)-7-(3-chloropropylo)teofilinę (zw. **3**),

8-(N-benzylo-N-metyloamino)-7-(4-bromobutylo)teofilinę (zw. **4**),

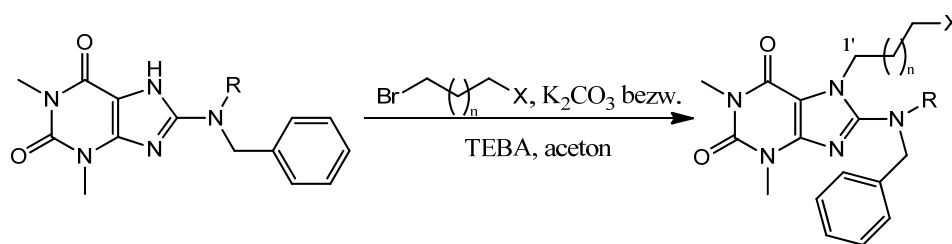
8-(N-benzylo-N-etyloamino)-7-(4-bromobutylo)teofilinę (zw. **5**),

8-(N,N-dibenzyloamino)-7-(4-chlorobutylo)teofilinę (zw. **6**).

8-(N,N-dibenzyloamino)teofilinę (zw. **III**) poddano alkilacji metodą opisaną dla związków **1 – 6** 1,5-dibromopentanem otrzymując **8-(N,N-dibenzyloamino)-7-(5-bromopentyl)teofilinę** (zw. **7**).

Syntezę 7-chlorowcoalkilowych pochodnych z podstawnikami o charakterze III-rzędowych amin w położeniu 8, przedstawiono na schemacie 1.

Schemat 1



Nr związku	R	n	X
1	CH ₃	1	Cl
2	C ₂ H ₅	1	Cl
3	CH ₂ C ₆ H ₅	1	Cl
4	CH ₃	2	Br
5	C ₂ H ₅	2	Br
6	CH ₂ C ₆ H ₅	2	Cl
7	CH ₂ C ₆ H ₅	3	Br

3.2. Synteza chlorowodorków 8-(N-benzylo-N-metyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofilin (zw. 8 – 10)

Syntezę zaprojektowanych chlorowodorków 8-(N-benzylo-N-metyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofilin przeprowadzono działając na związek **1** 10% nadmiarem molowym 1-fenylopiperazyny (zw. **8**), 1-(2-metoksyfenylo)piperazyny (zw. **9**) lub 1-(2-chlorofenylo)piperazyny (zw. **10**) w środowisku propan-1-olu, w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, w czasie 30 godzin, w obecności bezwodnego K₂CO₃, jako akceptora wydzielającego się w trakcie reakcji chlorowodoru. Przebieg reakcji kontrolowano metodą TLC, obserwując plamy w świetle lampy kwarcowej ($\lambda = 254$ nm) oraz w świetle widzialnym po wywołaniu odczynnikami Dragendorffa. Chlorowodorki produktów wydzielano bezpośrednio z mieszaniny reakcyjnej poprzez zakwaszenie stężonym HCl do pH około 2. Wydzielone po oziębieniu krystaliczne osady chlorowodorków oczyszczano przez rekrytalizację z bezwodnego etanolu.

Otrzymano tą metodą:

chlorowodorek 8-(N-benzylo-N-metyloamino)-7-[3-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)-propylo]teofiliny (zw. **8**),

chlorowodorek 8-(N-benzylo-N-metyloamino)-7-{3-[4-(2-metoksyfenylo)-piperazyn-1-ylo]propylo}teofiliny (zw. **9**),

chlorowodorek 8-(N-benzylo-N-metyloamino)-7-{3-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]propylo}teofiliny (zw. **10**).

3.3. Synteza chlorowodorków 8-(N-benzylo-N-etyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofilin (zw. 11, 12)

Syntezę zaprojektowanych chlorowodorków 8-(N-benzylo-N-etyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofilin przeprowadzono metodą opisaną dla związków **8 – 10** działając na związek **2** 10% nadmiarem molowym 1-fenylopiperazyny (zw. **11**) lub 1-(2-metoksyfenylo)piperazyny (zw. **12**).

Otrzymano tą metodą:

chlorowodorek 8-(N-benzylo-N-etyloamino)-7-[3-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)-propylo]teofiliny (zw. **11**),

chlorowodorek 8-(N-benzylo-N-etyloamino)-7-{3-[4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]propylo}teofiliny (zw. 12).

3.4. Synteza chlorowodorków 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofilin (zw. 13 - 16)

Syntezę zaprojektowanych chlorowodorków 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofilin przeprowadzono metodą opisaną dla związków **8 – 10** działając na związek **3** 10% nadmiarem molowym 1-fenylopiperazyny (zw. **13**), 1-(2-metoksyfenylo)piperazyny (zw. **14**), 1-(2-chlorofenylo)piperazyny (zw. **15**) lub 1-(4-fluorofenylo)piperazyny (zw. **16**).

Otrzymano tą metodą:

chlorowodorek 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[3-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofiliny (zw. **13**),

chlorowodorek 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-{3-[4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]propylo}teofiliny (zw. **14**),

chlorowodorek 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-{3-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]propylo}teofiliny (zw. **15**),

chlorowodorek 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-{3-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]propylo}teofiliny (zw. **16**).

3.5. Synteza chlorowodorku 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[3-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)propylo]teofiliny (zw. 17)

Syntezę zaprojektowanego chlorowodorku 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[3-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)propylo]teofiliny przeprowadzono metodą opisaną dla związków **8 – 10** działając na związek **3** 10% nadmiarem molowym 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny.

3.6. Synteza chlorowodorków 8-(N-benzylo-N-metyloamino)-7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofilin (zw. 18, 19)

Syntezę zaprojektowanych chlorowodorków 8-(N-benzylo-N-metyloamino)-7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofilin przeprowadzono metodą opisaną dla związków **8 – 10** działając na związek **4** 10% nadmiarem molowym 1-fenylopiperazyny (zw. **18**) lub 1-(2-metoksyfenylo)piperazyny (zw. **19**).

Otrzymano tą metodą:

chlorowodorek 8-(N-benzylo-N-metyloamino)-7-[4-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)-butylo]teofiliny (zw. **18**),

chlorowodorek 8-(N-benzylo-N-metyloamino)-7-[4-(4-(2-metoksyfenylo)-piperazyn-1-ylo)butylo]teofiliny (zw. **19**).

3.7. Synteza chlorowodorku 8-(N-benzylo-N-metyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylo]teofiliny (zw. 20)

Syntezę zaprojektowanego chlorowodorku 8-(N-benzylo-N-metyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylo]teofiliny przeprowadzono metodą opisaną dla związków **8 – 10** działając na związek **4** 10% nadmiarem molowym 1,2,3,4-tetrahydroizochinolinu.

3.8. Synteza chlorowodorków 8-(N-benzylo-N-etyloamino)-7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofilin (zw. 21, 22)

Syntezę zaprojektowanych chlorowodorków 8-(N-benzylo-N-etyloamino)-7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofilin przeprowadzono metodą opisaną dla związków **8 – 10** działając na związek **5** 10% nadmiarem molowym 1-fenylopiperazyny (zw. **21**) lub 1-(2-metoksyfenylo)piperazyny (zw. **22**).

Otrzymano tą metodą:

chlorowodorek 8-(N-benzylo-N-etyloamino)-7-[4-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)-butylo]teofiliny (zw. **21**),

chlorowodorek 8-(N-benzylo-N-etyloamino)-7-[4-[4-(2-metoksyfenylo)-piperazyn-1-ylo]butylo]teofiliny (zw. 22).

3.9. Synteza chlorowodorku 8-(N-benzylo-N-etyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylo]teofiliny (zw. 23)

Syntezę zaprojektowanego chlorowodorku 8-(N-benzylo-N-etyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylo]teofiliny przeprowadzono metodą opisaną dla związków **8 – 10** działając na związek **5** 10% nadmiarem molowym 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny.

3.10. Synteza chlorowodorków 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofilin (zw. 24 – 27)

Syntezę zaprojektowanych chlorowodorków 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofilin przeprowadzono metodą opisaną dla związków **8 – 10** działając na związek **6** 10% nadmiarem molowym 1-fenylopiperazyny (zw. **24**), 1-(2-metoksyfenylo)piperazyny (zw. **25**), 1-(2-chlorofenylo)piperazyny (zw. **26**) lub 1-(4-fluorofenylo)piperazyny (zw. **27**).

Otrzymano tą metodą:

chlorowodorek 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[4-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofiliny (zw. **24**),

chlorowodorek 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[4-[4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]butylo]teofiliny (zw. **25**),

chlorowodorek 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[4-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]butylo]teofiliny (zw. **26**),

chlorowodorek 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[4-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]butylo]teofiliny (zw. **27**).

3.11. Synteza chlorowodorku 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylo]teofiliny (zw. 28)

Syntezę zaprojektowanego chlorowodorku 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylo]teofiliny przeprowadzono metodą opisaną dla związków **8** – **10** działając na związek **6** 10% nadmiarem molowym 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny.

3.12. Synteza chlorowodorków 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[5-(4-arylopiperazyn-1-ylo)pentyl]teofilin (zw. 29 – 32)

Syntezę zaprojektowanych chlorowodorków 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[5-(4-arylopiperazyn-1-ylo)pentyl]teofilin przeprowadzono metodą opisaną dla związków **8** – **10** działając na związek **7** 10% nadmiarem molowym 1-fenylopiperazyny (zw. **29**), 1-(2-metoksyfenylo)piperazyny (zw. **30**), 1-(2-chlorofenylo)piperazyny (zw. **31**) lub 1-(4-fluorofenylo)piperazyny (zw. **32**).

Otrzymano tą metodą:

chlorowodorek 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[5-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)pentyl]teofiliny (zw. **29**),

chlorowodorek 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[5-[4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]pentyl]teofiliny (zw. **30**),

chlorowodorek 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[5-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]pentyl]teofiliny (zw. **31**),

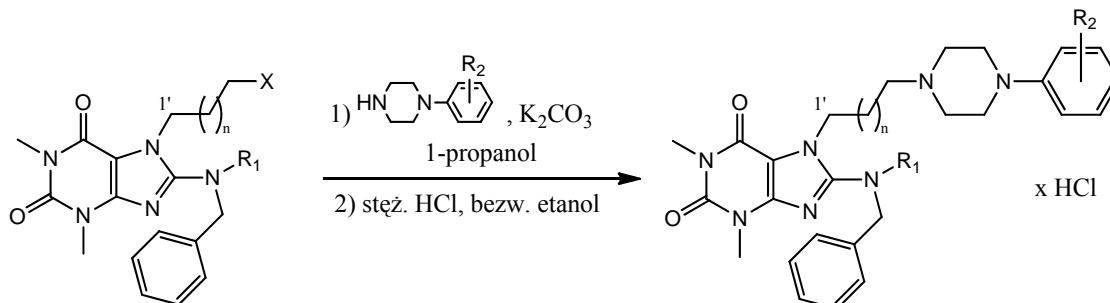
chlorowodorek 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[5-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]pentyl]teofiliny (zw. **32**).

3.13. Synteza chlorowodorku 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[5-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)pentyl]teofiliny (zw. 33)

Syntezę zaprojektowanego chlorowodorku 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[5-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)pentyl]teofiliny przeprowadzono metodą opisaną dla związków **8** – **10** działając na związek **7** 10% nadmiarem molowym 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny.

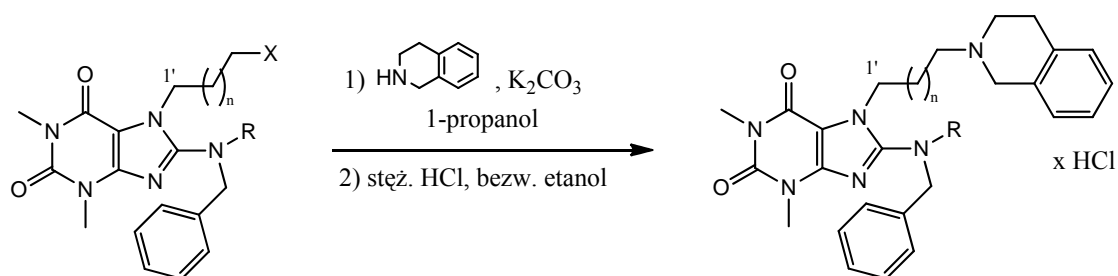
Synteę 7-(4-arylopiperazyn-1-ylo)alkilowych oraz 7-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)alkilowych pochodnych z podstawnikami o charakterze III-rzędowej aminy w położeniu 8 przedstawiono na schematach 2 i 3.

Schemat 2



Nr związku	n	X	R ₁	R ₂
8	1	Cl	CH ₃	H
9	1	Cl	CH ₃	2-OCH ₃
10	1	Cl	CH ₃	3-Cl
11	1	Cl	C ₂ H ₅	H
12	1	Cl	C ₂ H ₅	2-OCH ₃
13	1	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	H
14	1	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	2-OCH ₃
15	1	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	3-Cl
16	1	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	4-F
18	2	Br	CH ₃	H
19	2	Br	CH ₃	2-OCH ₃
21	2	Br	C ₂ H ₅	H
22	2	Br	C ₂ H ₅	2-OCH ₃
24	2	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	H
25	2	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	2-OCH ₃
26	2	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	3-Cl
27	2	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	4-F
29	3	Br	CH ₂ C ₆ H ₅	H
30	3	Br	CH ₂ C ₆ H ₅	2-OCH ₃
31	3	Br	CH ₂ C ₆ H ₅	3-Cl
32	3	Br	CH ₂ C ₆ H ₅	4-F

Schemat 3



Nr związku	n	X	R
17	1	Cl	$CH_2C_6H_5$
20	2	Br	CH_3
23	2	Br	C_2H_5
28	2	Cl	$CH_2C_6H_5$
33	3	Br	$CH_2C_6H_5$

3.14. Synteza chlorowodorków 8-amino-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofilin (zw. 34 – 37)

Zaprojektowane chlorowodorki 8-amino-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofilin otrzymano w reakcji debenzylacji związków **13** – **16**. Debenzylację prowadzono metodą opisaną w literaturze [60], działając na nie 90% roztworem H_2SO_4 w temperaturze pokojowej w czasie 24 godzin. Rozcieńczone i zalkalizowane mieszaniny reakcyjne ekstrahowano chloroformem, a otrzymane po odparowaniu warstwy organicznej zasady produktów zawieszano w bezwodnym etanolu i zakwaszano stężonym HCl do pH ok. 2. Otrzymane krystaliczne chlorowodorki oczyszczano przez rekrytalizację z etanolu.

Otrzymano:

chlorowodorek 8-amino-7-[3-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofiliny

(zw. **34**),

chlorowodorek 8-amino-7-[3-[4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]propylo]-teofiliny

(zw. **35**),

chlorowodorek 8-amino-7-[3-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]propylo]teofiliny

(zw. **36**),

chlorowodorek 8-amino-7-[3-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]propylo]teofiliny
(zw. 37).

3.15. Synteza chlorowodoru 8-amino-7-[3-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)-propylo]teofiliny (zw. 38)

Zaprojektowany chlorowodorek 8-amino-7-[3-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)-propylo]teofiliny otrzymano na drodze debenzylacji związku 17 metodą opisaną dla związków 34 – 37.

3.16. Synteza chlorowodorków 8-(N-metyloamino)-7-[3-(4-arylo-piperazyn-1-ylo)-propylo]teofilin (zw. 39 – 41)

Zaprojektowane chlorowodorki 8-(N-metyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofiliny otrzymano na drodze debenzylacji związków 8 – 10 metodą opisaną dla związków 34 – 37.

Otrzymano w ten sposób:

chlorowodorek 8-(N-metyloamino)-7-[3-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)-propylo]-teofiliny (zw. 39),

chlorowodorek 8-(N-metyloamino)-7-[3-[4-(2-metoksyfenylo)-piperazyn-1-ylo]-propylo]teofiliny (zw. 40),

chlorowodorek 8-(N-metyloamino)-7-[3-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-propylo]teofiliny (zw. 41).

3.17. Synteza chlorowodorków 8-(N-etyloamino)-7-[3-(4-arylo-piperazyn-1-ylo)propylo]-teofilin (zw. 42, 43)

Zaprojektowane chlorowodorki 8-(N-etyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)-propylo]teofiliny otrzymano na drodze debenzylacji związków 11 i 12 metodą opisaną dla związków 34 – 37.

Otrzymano w ten sposób:

chlorowodorek 8-(N-etyloamino)-7-[3-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)-propylo]teofiliny

(zw. 42),

chlorowodorek 8-(N-etyloamino)-7-{3-[4-(2-metoksyfenylo)-piperazyn-1-ylo]-propylo}teofiliny

(zw. 43).

3.18. Synteza chlorowodorków 8-amino-7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofilin (zw. 44 – 47)

Zaprojektowane chlorowodorki 8-amino-7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofilin otrzymano na drodze debenzylacji związków **24 – 27** metodą opisaną dla związków **34 – 37**.

Otrzymano w ten sposób:

chlorowodorek 8-amino-7-[4-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofiliny (zw. 44),

chlorowodorek 8-amino-7-{4-[4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]butylo}teofiliny

(zw. 45),

chlorowodorek 8-amino-7-{4-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]butylo}teofiliny

(zw. 46),

chlorowodorek 8-amino-7-{4-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]butylo}teofiliny

(zw. 47).

3.19. Synteza chlorowodorku 8-amino-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)-butylo]teofiliny (zw. 48)

Zaprojektowany chlorowodorek 8-amino-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)-butylo]teofiliny otrzymano na drodze debenzylacji związku **28** metodą opisaną dla związków **34 – 37**.

3.20. Synteza chlorowodorków 8-(N-etyloamino)-7-[4-(4-arylo-piperazyn-1-ylo)butylo]teofilin (zw. 49, 50)

Zaprojektowane chlorowodorki 8-(N-etyloamino)-7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofilin otrzymano na drodze debenzylacji związków **21** i **22** metodą opisaną dla związków **34 – 37**.

Otrzymano w ten sposób:

chlorowoderek 8-(N-etyloamino)-7-[4-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)-butylo]teofiliny (zw. **49**),

chlorowoderek 8-(N-etyloamino)-7-{4-[4-(2-metoksyfenylo)-piperazyn-1-ylo]-butylo}teofiliny (zw. **50**).

3.21. Synteza chlorowodorku 8-(N-etyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylo]teofiliny (zw. 51)

Zaprojektowany chlorowoderek 8-(N-metyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylo]teofiliny otrzymano na drodze debenzylacji związku **23** metodą opisaną dla związków **34 – 37**.

3.22. Synteza chlorowodorków 8-amino-7-[5-(4-arylopiperazyn-1-ylo)pentyl]teofilin (zw. 52 – 55)

Zaprojektowane chlorowodorki 8-amino-7-[5-(4-arylopiperazyn-1-ylo)pentyl]teofilin otrzymano na drodze debenzylacji związków **29 – 32** metodą opisaną dla związków **34 – 37**.

Otrzymano w ten sposób:

chlorowoderek 8-amino-7-[5-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)pentyl]teofiliny (zw. **52**),

chlorowoderek 8-amino-7-{5-[4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]pentyl}teofiliny (zw. **53**),

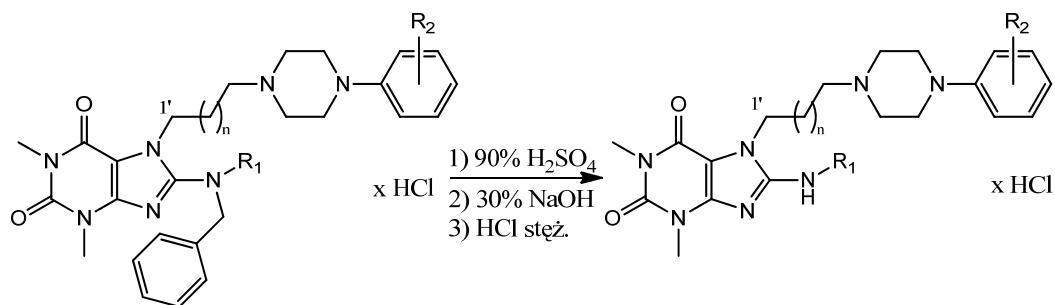
chlorowoderek 8-amino-7-{5-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]pentyl}teofiliny (zw. **54**),

chlorowodorek 8-amino-7-{5-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]pentylo}teofiliny

(zw. 55).

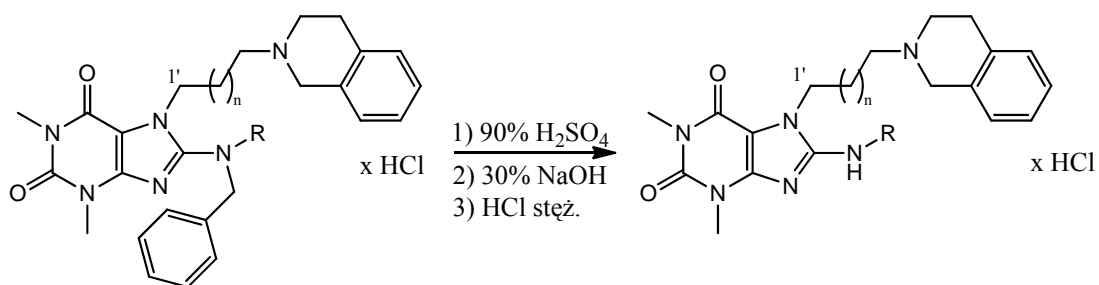
Synteze 7-(4-arylopiperazyn-1-ylo)alkilowych oraz 7-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)alkilowych pochodnych z podstawnikami o charakterze I- i II- rzędowej aminy w położeniu 8 przedstawiono na schematach 4 i 5.

Schemat 4



Nr związku	n	R ₁	R ₂
34	1	H	H
35	1	H	2-OCH ₃
36	1	H	3-Cl
37	1	H	4-F
39	1	CH ₃	H
40	1	CH ₃	2-OCH ₃
41	1	CH ₃	3-Cl
42	1	C ₂ H ₅	H
43	1	C ₂ H ₅	2-OCH ₃
44	2	H	H
45	2	H	2-OCH ₃
46	2	H	3-Cl
47	2	H	4-F
49	2	C ₂ H ₅	H
50	2	C ₂ H ₅	2-OCH ₃
52	3	H	H
53	3	H	2-OCH ₃
54	3	H	3-Cl
55	3	H	4-F

Schemat 5



Nr związku	n	R
38	1	H
48	2	H
51	2	C ₂ H ₅

W celu potwierdzenia tożsamości otrzymanych związków **1** – **55** wykonano analizę spektralną (¹H-NMR, MS), analizę elementarną na procentową zawartość C, H, N, analizę metodą LC/MS. Otrzymane wyniki omówiono w rozdziale „Analiza danych spektralnych”.

Czystość otrzymanych związków badano metodą TLC w odpowiednich układach rozwijających, obserwując chromatogramy w świetle analitycznej lampy kwarcowej ($\lambda = 254$ nm), oraz metodą UPLC. Wyniki zamieszczono w części doświadczalnej.

4. Analiza danych spektralnych

Analizę spektroskopową otrzymanych związków przeprowadzono metodą $^1\text{H-NMR}$, MS oraz UV.

4.1. Analiza widm $^1\text{H-NMR}$

Analiza widm $^1\text{H-NMR}$ potwierdziła strukturę otrzymanych związków. W opisie widm zastosowano następujące skróty: s (singlet), d (dublet), dd (dublet dubletu), ddd (dublet dubletu dubletu), t (tryplet), kw (kwartet), q (kwintet), THIQ (1,2,3,4-tetrahydroizochinolina). Wartości przesunięć chemicznych podano jako δ ppm względem protonów TMS jako standardu wewnętrznego; wartości stałych sprzężenia w Hz.

4.1.1. Analiza widm $^1\text{H-NMR}$ 8-(N,N-dibenzyloaminowych) oraz 8-(N-alkilo-N-benzyloaminowych) pochodnych 7-chlorowcoalkiloteofiliny (zw. 1 – 7)

Widma $^1\text{H-NMR}$ 8-(N,N-dibenzyloaminowych) oraz 8-(N-alkilo-N-benzyloaminowych) pochodnych 7-chlorowcoalkiloteofiliny charakteryzują się występowaniem sygnałów pochodzących od grup metylowych w położeniu 1 oraz 3 teofiliny: singletu w zakresie 3,36 – 3,38, od atomów wodoru grupy metylowej w położeniu 1, oraz singletu w zakresie 3,53 – 3,56, od atomów wodoru grupy metylowej w położeniu 3.

Poza powyższymi sygnałami w widmach $^1\text{H-NMR}$ 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-chlorowco-alkiloteofilin (zw. 3, 6 i 7) występują charakterystyczne sygnały pochodzące od atomów wodoru podstawnika N,N-dibenzyloaminowego: czteroprotonowy singlet w zakresie 4,34 – 4,35, pochodzący od atomów wodoru grupy metylenowej benzyli, oraz multiplet w zakresie 7,26 – 7,36, pochodzący od atomów wodoru pierścieni fenylowych.

W widmach 8-(N-benzylo-N-metylo)-7-chlorowcoalkiloteofilin (zw. 1 i 4) poza analogicznymi do powyższych sygnałami, występuje dodatkowo singlet w zakresie 2,90 – 2,91, pochodzący od atomów wodoru grupy metylowej podstawnika N-benzylo-N-metyloaminowego.

Widma 8-(N-benzylo-N-etyloamino)-7-chlorowcoalkiloteofilin (zw. 2 i 5) wykazują, poza sygnałami charakterystycznymi dla 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-chlorowcoalkiloteofilin, obecność trypletu w zakresie 1,16 – 1,17, pochodzącego od atomów wodoru grupy metylowej

podstawnika N-benzylo-N-etyloaminowego, oraz kwartetu przy 3,26, pochodzącego od atomów wodoru grupy metylenowej tego podstawnika.

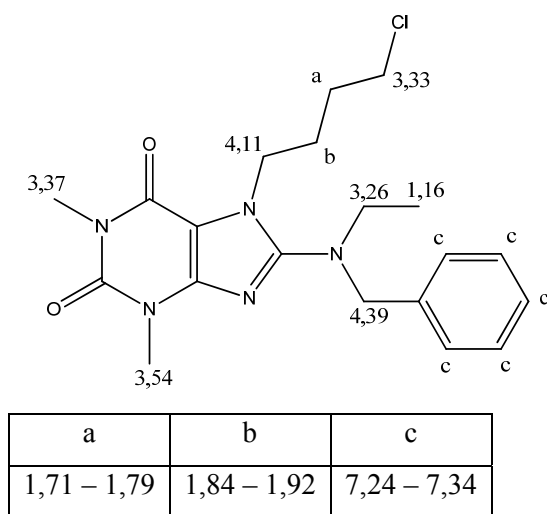
W widmach 7-(3-chloropropyl)teofilin (zw. **1** – **3**) występują charakterystyczne sygnały pochodzące od atomów wodoru grup metylenowych podstawnika 3-chloropropylowego: multiplet w zakresie 2,09 – 2,35 – od atomów wodoru grupy metylenowej znajdującej się w środku łańcucha propylenowego (położenie 2'), tryplet w zakresie 3,44 – 3,51 – od atomów wodoru grupy metylenowej połączonej z atomem chloru (położenie 3'), oraz tryplet w zakresie 4,22 – 4,30 – od atomów wodoru grupy metylenowej połączonej z atomem azotu w położeniu 7 teofiliny (położenie 1').

W widmach 7-(4-chlorowcobutyl)teofilin (zw. **4** – **6**) występują charakterystyczne sygnały pochodzące od atomów wodoru grup metylenowych podstawnika 4-chlorobutylowego: multiplet w zakresie 1,56 – 1,81 – od atomów wodoru grupy metylenowej znajdującej się w położeniu 3' łańcucha butylenowego, multiplet w zakresie 1,75 – 1,99 – od atomów wodoru grupy metylenowej znajdującej się w położeniu 2' łańcucha butylenowego, tryplet w zakresie 3,33 – 3,42 – od atomów wodoru grupy metylenowej połączonej z atomem chlorowca w położeniu 4', oraz tryplet w zakresie 4,08 – 4,15 – od atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 1'.

W widmie 7-(5-bromopentyl)teofiliny (zw. **7**) występują charakterystyczne sygnały pochodzące od atomów wodoru grup metylenowych podstawnika 5-bromopentylowego: multiplet w zakresie 1,28– 1,36 – od atomów wodoru grupy metylenowej znajdującej się w położeniu 3' łańcucha pentylenowego, multiplet w zakresie 1,59– 1,69 – od atomów wodoru grupy metylenowej znajdującej się w położeniu 4' łańcucha pentylenowego, multiplet w zakresie 1,71 – 1,81 – od atomów wodoru grupy metylenowej znajdującej się w położeniu 2' łańcucha pentylenowego, tryplet 3,32 – od atomów wodoru grupy metylenowej połączonej z atomem bromu w położeniu 5', oraz tryplet 4,05– od atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 1'.

Wartości przesunięć chemicznych przedstawiono schematycznie na przykładzie związku **5** (Ryc. 38).

Ryc. 38



Wartości przesunięć chemicznych występujące w widmach $^1\text{H-NMR}$ związków **1** – **7** zebrano w tabeli 1.

Tabela 1

Nr związku	Rozpuszczalnik	δ [ppm]
1	CDCl_3	2,25 – 2,35 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,91 (s, 3H, NCH_3), 3,38 (s, 3H, N1CH_3), 3,51 (t, $^3J = 6$ Hz, 2H, CH_2Cl), 3,54 (s, 3H, N3CH_3), 4,30 (t, $^3J = 7,4$ Hz, 2H, N7CH_2), 4,44 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7,26 – 7,36 (m, 5H, C_6H_5)
2	CDCl_3	1,17 (t, $^3J = 7$ Hz, 3H, NCH_2CH_3), 2,19 – 2,28 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,26 (kw, $^3J = 7$ Hz, 2H, NCH_2CH_3), 3,36 (s, 3H, N1CH_3), 3,46 (t, $^3J = 6,5$ Hz, 2H, CH_2Cl), 3,53 (s, 3H, N3CH_3), 4,24 (t, $^3J = 7,4$ Hz, 2H, N7CH_2), 4,40 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7,27 – 7,36 (m, 5H, C_6H_5)
3	CDCl_3	2,09 – 2,18 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,37 (s, 3H, N1CH_3), 3,44 (t, $^3J = 6$ Hz, 2H, CH_2Cl), 3,55 (s, 3H, N3CH_3), 4,22 (t, $^3J = 7,6$ Hz, 2H, N7CH_2), 4,35 (s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 7,26 – 7,36 (m, 10H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$)
4	CDCl_3	1,74 – 1,81 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 1,89 – 1,99 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 2,90 (s, 3H, NCH_3), 3,36 (t, $^3J = 4$ Hz, 2H, CH_2Br), 3,38 (s, 3H, N1CH_3), 3,54 (s, 3H, N3CH_3), 4,15 (t, $^3J = 7,3$ Hz, 2H, N7CH_2), 4,42 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7,26 – 7,36 (m, 5H, C_6H_5)

5	CDCl ₃	1,16 (t, ³ J = 7,1 Hz, 3H, NCH ₂ CH ₃), 1,71 – 1,79 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Br), 1,84 – 1,92 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Br), 3,26 (kw, ³ J = 7,1 Hz, 2H, NCH ₂ CH ₃), 3,33 (t, ³ J = 7 Hz, 2H, CH ₂ Br), 3,37 (s, 3H, N1CH ₃), 3,54 (s, 3H, N3CH ₃), 4,11 (t, ³ J = 7,3 Hz, 2H, N7CH ₂), 4,39 (s, 2H, CH ₂ C ₆ H ₅), 7,24 – 7,34 (m, 5H, C ₆ H ₅)
6	CDCl ₃	1,56 – 1,65 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl), 1,75 – 1,85 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl), 3,37 (s, 3H, N1CH ₃), 3,42 (t, ³ J = 6,4 Hz, 2H, CH ₂ Cl), 3,56 (s, 3H, N3CH ₃), 4,08 (t, ³ J = 7,6 Hz, 2H, N7CH ₂), 4,35 (s, 4H, N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂), 7,26 – 7,36 (m, 10H, N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂)
7	CDCl ₃	1,28 – 1,36 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Br), 1,59 – 1,69 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Br), 1,71 – 1,81 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Br), 3,32 (t, ³ J = 6,7 Hz, 2H, CH ₂ Br), 3,37 (s, 3H, N1CH ₃), 3,56 (s, 3H, N3CH ₃), 4,05 (t, ³ J = 7,6 Hz, 2H, N7CH ₂), 4,34 (s, 4H, N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂), 7,26 – 7,36 (m, 10H, N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂)

4.1.2. Analiza widm ¹H-NMR chlorowodorków 8-(N-benzylo-N-metyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofilin (zw. 8 – 10)

Widma chlorowodorków 8-(N-benzylo-N-metyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofilin charakteryzują się występowaniem opisanych wcześniej dla związków **1** i **4** sygnałów pochodzących od atomów wodoru ugrupowania N-benzylo-N-metyloaminowego, a także sygnałów grup metylenowych w położeniu 1' i 2' łańcucha propylenowego, opisanych dla związków **1 – 3**, oraz sygnałów pochodzących od atomów wodoru grup metylowych w położeniu 1 i 3 teofiliny.

Sygnał pochodzący od atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 3' łańcucha propylenowego tworzy wraz z sygnałami atomów wodoru grup metylenowych w położeniu 3 i 5 pierścienia piperazyny intensywny multiplet w zakresie 3,00 – 3,19. Sygnały od atomów wodoru grup metylenowych w położeniu 2 i 6 pierścienia piperazyny tworzą dwa multiplety w zakresach 3,44 – 3,55 oraz 3,75 – 3,90.

Protony pierścienia fenylowego podstawnika 4-fenylpiperazyn-1-yloowego w związku **8** dają charakterystyczne sygnały: tryplet przy 6,84, pochodzący od protonu w położeniu *para*, dublet przy 6,97, pochodzący od protonów w położeniu *orto*, oraz tryplet przy 7,24, pochodzący od protonów w położeniu *meta*.

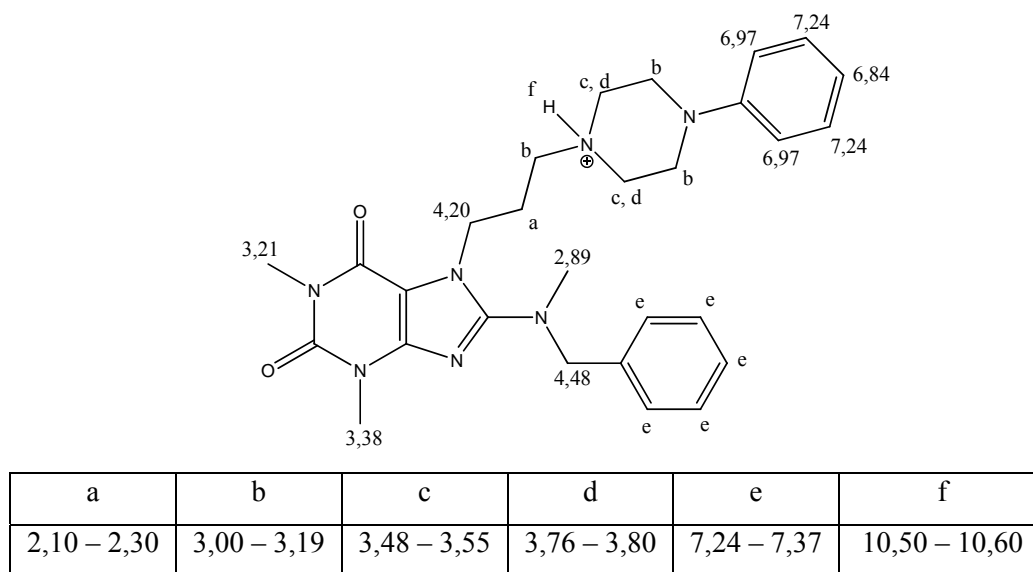
Protony pierścienia fenylogo podstawnika 4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylogo w związku **9** dają multiplet w zakresie 6,85 – 7,04. Równocześnie występuje singlet przy 3,77, pochodzący od protonów grupy metoksyowej przy pierścieniu fenylowym.

Protony pierścienia fenylogo podstawnika 4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylogo w związku **10** dają charakterystyczne sygnały: dublet przy 6,86, pochodzący od protonu w położeniu 6, dublet przy 6,95, pochodzący od protonu w położeniu 4, oraz singlet przy 7,04, pochodzący od protonu w położeniu 2. Sygnał pochodzący od protony w położeniu 5 nakłada się na multiplet pochodzący od atomów wodoru przy pierścieniu fenylowym ugrupowania N-benzylo-N-metyloaminowego.

Widma związków **8** – **10** wykazują obecność szerokiego sygnału w zakresie 10,50 – 10,95, pochodzącego od „kwaśnego” protonu.

Wartości przesunięć chemicznych przedstawiono schematycznie na przykładzie związku **8** (Ryc. 39).

Ryc. 39



Wartości przesunięć chemicznych występujące w widmach $^1\text{H-NMR}$ związków **8** – **10** zebrano w tabeli 2.

Tabela 2

Nr związku	Rozpuszczalnik	δ [ppm]
8	DMSO-d ₆	2,10 – 2,30 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,89 (s, 3H, NCH ₃), 3,00 – 3,19 (m, 6H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,21 (s, 3H, N1CH ₃), 3,38 (s, 3H, N3CH ₃), 3,48 – 3,55 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,76 – 3,80 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 4,20 (t, ³ J = 7 Hz, 2H, N7CH ₂), 4,48 (s, 2H, CH ₂ C ₆ H ₅), 6,84 (t, ³ J = 7,2 Hz, 1H, <i>p</i> -NC ₆ H ₅), 6,97 (d, ³ J = 8 Hz, 2H, <i>o</i> -NC ₆ H ₅), 7,24 (t, ³ J = 8 Hz, 2H, <i>m</i> -NC ₆ H ₅), 7,24 – 7,37 (m, 5H, CH ₂ C ₆ H ₅), 10,50 – 10,60 (1H, NH ⁺)
9	DMSO-d ₆	2,15 – 2,25 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,89 (s, 3H, NCH ₃), 3,04 – 3,15 (m, 6H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,20 (s, 3H, N1CH ₃), 3,38 (s, 3H, N3CH ₃), 3,44 – 3,47 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,77 (s, 3H, OCH ₃), 3,80 – 3,90 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 4,20 (t, ³ J = 7 Hz, 2H, N7CH ₂), 4,48 (s, 2H, CH ₂ C ₆ H ₅), 6,85 – 7,04 (m, 4H, NC ₆ H ₄ OCH ₃), 7,24 – 7,37 (m, 5H, CH ₂ C ₆ H ₅), 10,80 – 10,95 (1H, NH ⁺)
10	DMSO-d ₆	2,10 – 2,25 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,89 (s, 3H, NCH ₃), 3,05 – 3,19 (m, 6H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,20 (s, 3H, N1CH ₃), 3,38 (s, 3H, N3CH ₃), 3,45 – 3,53 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,75 – 3,80 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 4,22 (t, ³ J = 7 Hz, 2H, N7CH ₂), 4,48 (s, 2H, CH ₂ C ₆ H ₅), 6,86 (d, ³ J = 7,1 Hz, 1H, 6-NC ₆ H ₄ Cl), 6,95 (d, ³ J = 7,9 Hz, 1H, 4-NC ₆ H ₄ Cl), 7,04 (s, 1H, 2-NC ₆ H ₄ Cl), 7,22 – 7,37 (m, 6H, 5-NC ₆ H ₄ Cl, CH ₂ C ₆ H ₅), 10,70 – 10,80 (1H, NH ⁺)

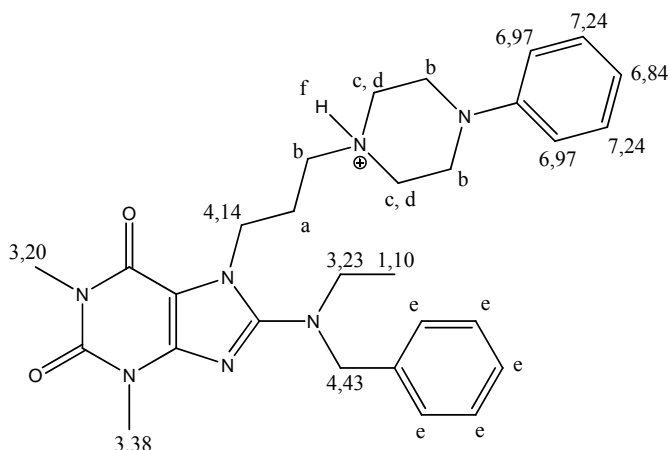
4.1.3. Analiza widm ¹H-NMR chlorowodorków 8-(N-benzyl-N-etyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofilin (zw. 11, 12)

Widma chlorowodorków 8-(N-benzyl-N-etyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofilin charakteryzują się występowaniem opisanych wcześniej dla związków **2** i **5** sygnałów pochodzących od atomów wodoru ugrupowania N-benzyl-N-etyloaminowego, a także sygnałów grup metylenowych w położeniu 1' i 2' łańcucha propylenowego, opisanych dla związków **1** – **3**, oraz sygnałów pochodzących od atomów wodoru grup metylowych w położeniu 1 i 3 teofiliny.

Sygnaly pochodzące od atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 3' łańcucha propylenowego oraz ugrupowania arylopiperazyny są analogiczne do sygnalów opisanych dla związków **8** i **9**.

Wartości przesunięć chemicznych przedstawiono schematycznie na przykładzie związku **11** (Ryc. 40).

Ryc. 40



a	b	c	d	e	f
2,10 – 2,25	2,95 – 3,15	3,40 – 3,50	3,75 – 3,85	7,27 – 7,38	10,75 – 10,85

Wartości przesunięć chemicznych występujące w widmach $^1\text{H-NMR}$ związków **11** i **12** zebrano w tabeli 3.

Tabela 3

Nr związku	Rozpuszczalnik	δ [ppm]
11	DMSO- d_6	1,10 (t, $^3J = 7$ Hz, 3H, NCH_2CH_3), 2,10 – 2,25 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,95 – 3,15 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,20 (s, 3H, N1CH_3), 3,23 (kw, $^3J = 7,1$ Hz, 2H, NCH_2CH_3), 3,38 (s, 3H, N3CH_3), 3,40 – 3,50 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,75 – 3,85 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 4,14 (t, $^3J = 7$ Hz, 2H, N7CH_2), 4,43 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,84 (t, $^3J = 7,3$ Hz, 1H, $p\text{-NC}_6\text{H}_5$), 6,97 (d, $^3J = 8,5$ Hz, 2H, $o\text{-NC}_6\text{H}_5$), 7,24 (t, $^3J = 8$ Hz, 2H, $m\text{-NC}_6\text{H}_5$), 7,27 – 7,38 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 10,75 – 10,85 (1H, NH^+)

12	DMSO-d ₆	1,10 (t, ³ J = 7 Hz, 3H, NCH ₂ CH ₃), 2,10 – 2,20 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,90 – 3,15 (m, 6H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,20 (s, 3H, N1CH ₃), 3,23 (kw, ³ J = 7,1 Hz, 2H, NCH ₂ CH ₃), 3,30 – 3,35 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,39 (s, 3H, N3CH ₃), 3,43 – 3,46 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,77 (s, 3H, OCH ₃), 4,13 (t, ³ J = 7 Hz, 2H, N7CH ₂), 4,43 (s, 2H, CH ₂ C ₆ H ₅), 6,88 – 7,00 (m, 4H, NC ₆ H ₄ OCH ₃), 7,25 – 7,38 (m, 5H, CH ₂ C ₆ H ₅), 10,20 – 10,40 (1H, NH ⁺)
-----------	---------------------	--

4.1.4. Analiza widm ¹H-NMR chlorowodorków 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofilin (zw. 13 – 16)

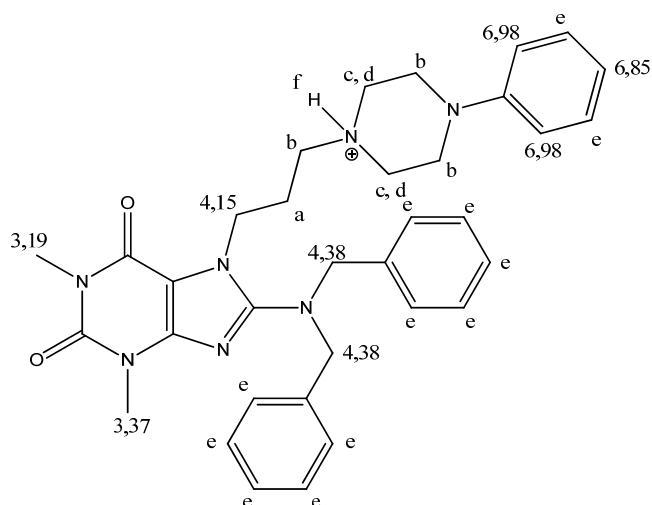
Widma chlorowodorków 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofilin charakteryzują się występowaniem opisanych wcześniej dla związków **3**, **6** i **7** sygnałów pochodzących od atomów wodoru ugrupowania N,N-dibenzyloaminowego, a także sygnałów grup metylenowych w położeniu 1' i 2' łańcucha propylenowego, opisanych dla związków **1** – **3**, oraz sygnałów pochodzących od atomów wodoru grup metylowych w położeniu 1 i 3 teofiliny.

Sygnały pochodzące od atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 3' łańcucha propylenowego oraz ugrupowania arylopiperazyny są analogiczne do sygnałów opisanych dla związków **8** – **10**.

Atomy wodoru przy pierścieniu fenyłowym ugrupowania 4-(4-florofenylo)piperazyny-1-yłowego dają sygnał w postaci multipletu w zakresie 6,95 – 7,15.

Wartości przesunięć chemicznych przedstawiono schematycznie na przykładzie związku **13** (Ryc. 41).

Ryc. 41



a	b	c	d	e	f
2,00 – 2,15	2,88 – 3,10	3,35 – 3,50	3,75 – 3,85	7,26 – 7,36	9,80 – 10,50

Wartości przesunięć chemicznych występujące w widmach $^1\text{H-NMR}$ związków **13** – **16** zebrano w tabeli 4.

Tabela 4

Nr związku	Rozpuszczalnik	δ [ppm]
13	DMSO- d_6	2,00 – 2,18 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,88 – 3,10 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,19 (s, 3H, N1CH_3), 3,35 – 3,50 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,37 (s, 3H, N3CH_3), 3,75 – 3,85 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 4,15 (t, $^3J = 6,4$ Hz, 2H, N7CH_2), 4,38 (s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 6,85 (t, $^3J = 7$ Hz, 1H, <i>p</i> - NC_6H_5), 6,98 (d, $^3J = 6$ Hz, 2H, <i>o</i> - NC_6H_5), 7,26 – 7,36 (m, 12H, <i>m</i> - NC_6H_5 , $\text{N}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 9,80 – 10,05 (1H, NH^+)
14	DMSO- d_6	2,00 – 2,20 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,89 – 3,15 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,19 (s, 3H, N1CH_3), 3,30 – 3,41 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,38 (s, 3H, N3CH_3), 3,43 – 3,55 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 4,16 (t, $^3J = 6,8$ Hz, 2H, N7CH_2), 4,39 (s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 6,86 – 7,00 (m, 4H, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,25 – 7,38 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 10,15 – 10,30 (1H, NH^+)

15	DMSO-d ₆	2,00 – 2,15 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,90 – 3,10 (m, 6H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,19 (s, 3H, N1CH ₃), 3,32 – 3,42 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,37 (s, 3H, N3CH ₃), 3,86 – 3,90 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 4,15 (t, ³ J = 6,9 Hz, 2H, N7CH ₂), 4,38 (s, 4H, N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂), 6,86 (d, ³ J = 7,1 Hz, 1H, 6-NC ₆ H ₄ Cl), 6,95 (d, ³ J = 7,8 Hz, 1H, 4-NC ₆ H ₄ Cl), 7,04 (s, 1H, 2-NC ₆ H ₄ Cl), 7,22 – 7,38 (m, 6H, 5-NC ₆ H ₄ Cl, CH ₂ C ₆ H ₅), 10,00 – 10,20 (1H, NH ⁺)
16	DMSO-d ₆	2,00 – 2,15 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,85 – 3,15 (m, 6H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,19 (s, 3H, N1CH ₃), 3,37 (s, 3H, N3CH ₃), 3,39 – 3,50 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,70 – 3,80 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 4,14 (t, ³ J = 7 Hz, 2H, N7CH ₂), 4,38 (s, 4H, N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂), 6,95 – 7,15 (m, 4H, NC ₆ H ₄ F), 7,28 – 7,40 (m, 5H, CH ₂ C ₆ H ₅), 9,60 – 9,75 (1H, NH ⁺)

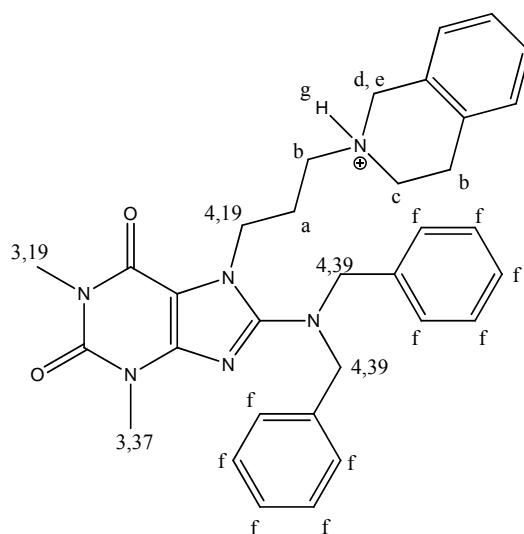
4.1.5. Analiza widma ¹H-NMR chlorowodorku 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[3-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)propylo]teofiliny (zw. 17)

Widmo chlorowodorku 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[3-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)propylo]teofiliny charakteryzuje się występowaniem opisanych wcześniej dla związków **3**, **6** i **7** sygnałów pochodzących od atomów wodoru ugrupowania N,N-dibenzyloaminowego, a także sygnałów grup metylenowych w położeniu 1' i 2' łańcucha propylenowego, opisanych dla związków **1** – **3**, oraz sygnałów pochodzących od atomów wodoru grup metylowych w położeniu 1 i 3 teofiliny.

Sygnał pochodzący od atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 3' łańcucha propylenowego tworzy wraz z sygnałami atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 4 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny intensywny multiplet w zakresie 2,88 – 3,20. Atomy wodoru grupy metylenowej w położeniu 3 układu 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny dają sygnał w postaci multipletu w zakresie 3,50 – 3,60. Atomy wodoru grupy metylenowej w położeniu 1 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny dają dwa multiplety w zakresach 4,10 – 4,20 oraz 4,40 – 4,50. Atomy wodoru przy pierścieniu fenyłowym układu 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny tworzą, wraz z atomami wodoru przy pierścieniach fenyłowych ugrupowania N,N-dibenzyloaminowego, multiplet w zakresie 7,10 – 7,36.

Wartości przesunięć chemicznych występujące w widmie $^1\text{H-NMR}$ związku **17** przedstawiono schematycznie (Ryc. 42) oraz w tabeli 5.

Ryc. 42



a	b	c	d	e	f	g
2,10 – 2,25	2,88 – 3,20	3,50 – 3,60	4,10 – 4,20	4,40 – 4,50	7,10 – 7,36	10,30 – 10,50

Tabela 5

Nr związku	Rozpuszczalnik	δ [ppm]
17	DMSO- d_6	2,10 – 2,25 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,88 – 3,20 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{NH}^+\text{THIQ}$, 4,4-THIQ), 3,19 (s, 3H, N1CH_3), 3,37 (s, 3H, N3CH_3), 3,50 – 3,60 (m, 2H, 3,3-THIQ), 4,10 – 4,20 (m, 1H, 1-THIQ), 4,19 (t, $^3J = 7$ Hz, 2H, N7CH_2), 4,39 (s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 4,40 – 4,50 (m, 1H, 1-THIQ), 7,10 – 7,36 (m, 14H, 5,6,7,8-THIQ, $\text{N}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 10,30 – 10,50 (1H, NH^+)

4.1.6. Analiza widm $^1\text{H-NMR}$ chlorowodorków 8-(N-benzyllo-N-metyloamino)-7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofilin (zw. **18**, **19**)

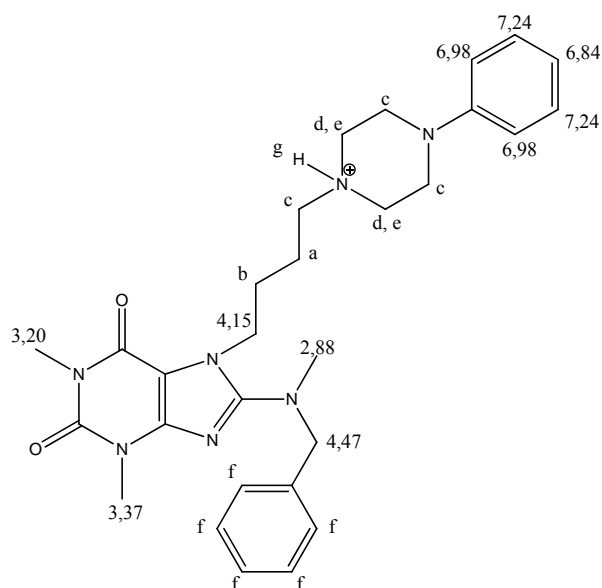
Widma chlorowodorków 8-(N-benzyllo-N-metyloamino)-7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofilin charakteryzują się występowaniem opisanych wcześniej dla związków **1** i **4** sygnałów pochodzących od atomów wodoru ugrupowania N-benzyllo-N-metyloaminowego, a także sygnałów grup metylenowych w położeniu $1' - 3'$ łańcucha butylenowego, opisanych

dla związków **4** – **6**, oraz sygnałów pochodzących od atomów wodoru grup metylowych w położeniu 1 i 3 teofiliny.

Sygnały pochodzące od atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 4' łańcucha butylenowego oraz ugrupowania arylopiperazyny są analogiczne do sygnałów opisanych dla związków **8** oraz **9**.

Wartości przesunięć chemicznych przedstawiono schematycznie na przykładzie związku **18** (Ryc. 43).

Ryc. 43



a	b	c	d	e	f	g
1,55 – 1,70	1,70 – 1,80	3,00 – 3,15	3,40 – 3,50	3,70 – 3,85	7,24 – 7,37	10,00 – 10,15

Wartości przesunięć chemicznych występujące w widmach $^1\text{H-NMR}$ związków **18** i **19** zebrano w tabeli 6.

Tabela 6

Nr związku	Rozpuszczalnik	δ [ppm]
18	DMSO- d_6	1,55 – 1,70 (m, 2H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1,70 – 1,80 (m, 2H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,88 (s, 3H, NCH ₃), 3,00 – 3,15 (m, 6H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,20 (s, 3H, N1CH ₃), 3,37 (s, 3H, N3CH ₃), 3,40 – 3,50 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,70 – 3,85 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 4,15 (t, ³ J = 6,9 Hz, 2H, N7CH ₂), 4,47 (s, 2H, CH ₂ C ₆ H ₅), 6,84 (t, ³ J = 7,2 Hz, 1H, <i>p</i> -NC ₆ H ₅), 6,98 (d, ³ J = 8 Hz, 2H, <i>o</i> -NC ₆ H ₅), 7,24 (t, ³ J = 8 Hz, 2H, <i>m</i> -NC ₆ H ₅), 7,24 – 7,37 (m, 5H, CH ₂ C ₆ H ₅), 10,00 – 10,15 (1H, NH ⁺)

19	DMSO-d ₆	1,50 – 1,65 (m, 2H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1,70 – 1,80 (m, 2H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,85 (s, 3H, NCH ₃), 3,05 – 3,15 (m, 6H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,22 (s, 3H, N1CH ₃), 3,39 (s, 3H, N3CH ₃), 3,40 – 3,47 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,73 (s, 3H, OCH ₃), 3,75 – 3,85 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 4,17 (t, ³ J = 7 Hz, 2H, N7CH ₂), 4,48 (s, 2H, CH ₂ C ₆ H ₅), 6,85 – 7,00 (m, 4H, NC ₆ H ₄ OCH ₃), 7,24 – 7,36 (m, 5H, CH ₂ C ₆ H ₅), 10,20 – 10,40 (1H, NH ⁺)
-----------	---------------------	---

4.1.7. Analiza widma ¹H-NMR chlorowodorku 8-(N-benzyllo-N-metyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylo]teofiliny (zw. 20)

Widmo chlorowodorku 8-(N-benzyllo-N-metyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylo]teofiliny charakteryzuje się występowaniem opisanych wcześniej dla związków **1** i **4** sygnałów pochodzących od atomów wodoru ugrupowania N-benzyllo-N-metyloaminowego, sygnałów grup metylenowych w położeniu 1' – 3' łańcucha butylenowego, opisanych dla związków **4** – **6**, oraz sygnałów pochodzących od atomów wodoru grup metylowych w położeniu 1 i 3 teofiliny.

Sygnały pochodzące od atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 4' łańcucha butylenowego oraz ugrupowania 1,2,3,4-tetrahydroizochinolininy są analogiczne do sygnałów opisanych dla związku **17**.

Wartości przesunięć chemicznych występujące w widmie ¹H-NMR związku **20** zebrano w tabeli 7.

Tabela 7

Nr związku	Rozpuszczalnik	δ [ppm]
20	DMSO-d ₆	1,80 – 1,90 (m, 4H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,88 (s, 3H, NCH ₃), 3,05 – 3,20 (m, 4H, CH ₂ NH ⁺ THIQ, 4,4-THIQ), 3,19 (s, 3H, N1CH ₃), 3,37 (s, 3H, N3CH ₃), 3,55 – 3,65 (m, 2H, 3,3-THIQ), 4,15 (t, ³ J = 7 Hz, 2H, N7CH ₂), 4,15 – 4,25 (m, 1H, 1-THIQ), 4,39 – 4,47 (m, 1H, 1-THIQ), 4,47 (s, 2H, CH ₂ C ₆ H ₅), 7,15 – 7,40 (m, 9H, 5,6,7,8-THIQ, CH ₂ C ₆ H ₅), 10,30 – 10,50 (1H, NH ⁺)

4.1.8. Analiza widm $^1\text{H-NMR}$ chlorowodorków 8-(N-benzylo-N-etyloamino)-7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofilin (zw. 21, 22)

Widma chlorowodorków 8-(N-benzylo-N-etyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)-propylo]teofilin charakteryzują się występowaniem opisanych wcześniej dla związków **2** i **5** sygnałów pochodzących od atomów wodoru ugrupowania N-benzylo-N-etyloaminowego, a także sygnałów grup metylenowych w położeniu 1' – 3' łańcucha butylenowego, opisanych dla związków **4** – **6**, oraz sygnałów pochodzących od atomów wodoru grup metylowych w położeniu 1 i 3 teofiliny.

Sygnały pochodzące od atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 4' łańcucha butylenowego oraz ugrupowania arylopiperazyny są analogiczne do sygnałów opisanych dla związków **8** oraz **9**.

Wartości przesunięć chemicznych występujące w widmach $^1\text{H-NMR}$ związków **21** i **22** zebrano w tabeli 8.

Tabela 8

Nr związku	Rozpuszczalnik	δ [ppm]
21	DMSO- d_6	1,14 (t, $^3J = 7,1$ Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1,70 – 1,75 (m, 2H, $\text{N7CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,80 – 1,90 (m, 2H, $\text{N7CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,05 – 3,15 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,22 (s, 3H, N1CH_3), 3,24 (kw, $^3J = 7,1$ Hz, 2H, NCH_2CH_3), 3,35 (s, 3H, N3CH_3), 3,35 – 3,45 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,70 – 3,80 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 4,20 (t, $^3J = 6,9$ Hz, 2H, N7CH_2), 4,43 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,84 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 1H, <i>p</i> - NC_6H_5), 6,98 (d, $^3J = 8$ Hz, 2H, <i>o</i> - NC_6H_5), 7,24 (t, $^3J = 8$ Hz, 2H, <i>m</i> - NC_6H_5), 7,24 – 7,37 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 10,20 – 10,30 (1H, NH^+)
22	DMSO- d_6	1,16 (t, $^3J = 7$ Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1,75 – 1,8 (m, 2H, $\text{N7CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,80 – 1,90 (m, 2H, $\text{N7CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,00 – 3,20 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,22 (s, 3H, N1CH_3), 3,24 (kw, $^3J = 7,1$ Hz, 2H, NCH_2CH_3), 3,35 (s, 3H, N3CH_3), 3,40 – 3,45 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,72 (s, 3H, OCH_3), 3,75 – 3,80 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 4,18 (t, $^3J = 7$ Hz, 2H, N7CH_2), 4,47 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,85 – 7,05 (m, 4H, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,24 – 7,36 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 10,20 – 10,40 (1H, NH^+)

4.1.9. Analiza widma $^1\text{H-NMR}$ chlorowodorku 8-(N-benzylo-N-etyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylo]teofiliny (zw. 23)

Widmo chlorowodorku 8-(N-benzylo-N-etyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylo]teofiliny charakteryzuje się występowaniem opisanych wcześniej dla związków **2** i **5** sygnałów pochodzących od atomów wodoru ugrupowania N-benzylo-N-etyloaminowego, sygnałów grup metylenowych w położeniu 1' – 3' łańcucha butylenowego, opisanych dla związków **4** – **6**, oraz sygnałów pochodzących od atomów wodoru grup metyloowych w położeniu 1 i 3 teofiliny.

Sygnały pochodzące od atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 4' łańcucha butylenowego oraz ugrupowania 1,2,3,4-tetrahydroizochinolinylu są analogiczne do sygnałów opisanych dla związku **17**.

Wartości przesunięć chemicznych występujące w widmie $^1\text{H-NMR}$ związku **23** zebrano w tabeli 9.

Tabela 9

Nr związku	Rozpuszczalnik	δ [ppm]
23	DMSO- d_6	1,09 (t, $^3J = 7$ Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1,65 – 1,80 (m, 4H, $\text{N7CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,05 – 3,20 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{NH}^+\text{THIQ}$, 4,4-THIQ), 3,18 (s, 3H, N1CH_3), 3,23 (kw, $^3J = 7,2$ Hz, 2H, NCH_2CH_3), 3,37 (s, 3H, N3CH_3), 3,50 – 3,65 (m, 2H, 3,3-THIQ), 4,09 (t, 2H, N7CH_2), 4,20 – 4,25 (m, 1H, 1-THIQ), 4,35 – 4,45 (m, 1H, 1-THIQ), 4,42 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7,15 – 7,35 (m, 9H, 5,6,7,8-THIQ, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 10,80 – 10,90 (1H, NH^+)

4.1.10. Analiza widm $^1\text{H-NMR}$ chlorowodorków 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofilin (zw. 24 – 27)

Widma chlorowodorków 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofilin charakteryzują się występowaniem opisanych wcześniej dla związków **3**, **6** i **7** sygnałów pochodzących od atomów wodoru ugrupowania N,N-dibenzyloaminowego, a także sygnałów grup metylenowych w położeniu 1' – 3' łańcucha butylenowego, opisanych dla związków **4** – **6**, oraz sygnałów pochodzących od atomów wodoru grup metyloowych w położeniu 1 i 3 teofiliny.

Sygnaly pochodzące od atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 4' łańcucha butylenowego oraz ugrupowania arylopiperazyny są analogiczne do sygnałów opisanych dla związków **8** – **10** oraz **16**.

Wartości przesunięć chemicznych występujące w widmach $^1\text{H-NMR}$ związków **24** – **27** zebrano w tabeli 10.

Tabela 10

Nr związku	Rozpuszczalnik	δ [ppm]
24	DMSO- d_6	1,40 – 1,70 (m, 4H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,95 – 3,20 (m, 6H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,19 (s, 3H, N1CH ₃), 3,37 (s, 3H, N3CH ₃), 3,35 – 3,50 (m, 4H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 4,10 (t, 2H, N7CH ₂), 4,39 (s, 4H, N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂), 6,84 (t, $^3J = 7$ Hz, 1H, <i>p</i> -NC ₆ H ₅), 6,98 (d, $^3J = 6$ Hz, 2H, <i>o</i> -NC ₆ H ₅), 7,26 – 7,35 (m, 12H, <i>m</i> -NC ₆ H ₅ , N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂), 9,90 – 10,10 (1H, NH ⁺)
25	DMSO- d_6	1,45 – 1,70 (m, 4H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,80 – 3,20 (m, 6H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,18 (s, 3H, N1CH ₃), 3,37 (s, 3H, N3CH ₃), 3,35 – 3,50 (m, 4H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,78 (s, 3H, OCH ₃), 4,09 (t, 2H, N7CH ₂), 4,39 (s, 4H, N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂), 6,91 – 7,05 (m, 4H, NC ₆ H ₄ OCH ₃), 7,25 – 7,37 (m, 10H, N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂), 10,20 – 10,40 (1H, NH ⁺)
26	DMSO- d_6	1,50 – 1,70 (m, 4H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 3,00 – 3,16 (m, 6H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,18 (s, 3H, N1CH ₃), 3,37 (s, 3H, N3CH ₃), 3,37 – 3,49 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,84 – 3,88 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 4,09 (t, 2H, N7CH ₂), 4,39 (s, 4H, N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂), 6,88 (d, $^3J = 9$ Hz, 1H, 6-NC ₆ H ₄ Cl), 6,96 (d, $^3J = 7,9$ Hz, 1H, 4-NC ₆ H ₄ Cl), 7,04 (s, 1H, 2-NC ₆ H ₄ Cl), 7,22 – 7,38 (m, 11H, 5-NC ₆ H ₄ Cl, N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂), 10,20 – 10,40 (1H, NH ⁺)
27	DMSO- d_6	1,45 – 1,70 (m, 4H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,90 – 3,17 (m, 6H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,18 (s, 3H, N1CH ₃), 3,37 (s, 3H, N3CH ₃), 3,37 – 3,43 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,69 – 3,73 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 4,09 (t, 2H, N7CH ₂), 4,39 (s, 4H, N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂), 6,95 – 7,15 (m, 4H, NC ₆ H ₄ F), 7,25 – 7,38 (m, 10H, N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂), 9,80 – 10,00 (1H, NH ⁺)

4.1.11. Analiza widma ¹H-NMR chlorowodorku 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylo]teofiliny (zw. 28)

Widmo chlorowodorku 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylo]teofiliny charakteryzuje się występowaniem opisanych wcześniej dla związków **3**, **6** i **7** sygnałów pochodzących od atomów wodoru ugrupowania N,N-dibenzyloaminowego, a także sygnałów grup metylenowych w położeniu 1' – 3' łańcucha butylenowego, opisanych dla związków **4** – **6**, oraz sygnałów pochodzących od atomów wodoru grup metylowych w położeniu 1 i 3 teofiliny.

Sygnały pochodzące od atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 4' łańcucha butylenowego oraz ugrupowania 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny są analogiczne do sygnałów opisanych dla związku **17**.

Wartości przesunięć chemicznych występujące w widmie ¹H-NMR związku **28** zebrano w tabeli 11.

Tabela 11

Nr związku	Rozpuszczalnik	δ [ppm]
28	DMSO-d ₆	1,60 – 1,75 (m, 4H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,90 – 3,10 (m, 4H, CH ₂ NH ⁺ THIQ, 4,4-THIQ), 3,17 (s, 3H, N1CH ₃), 3,32 (s, 3H, N3CH ₃), 3,55 – 3,65 (m, 2H, 3,3-THIQ), 4,09 (t, 2H, N7CH ₂), 4,20 – 4,25 (m, 1H, 1-THIQ), 4,39 (s, 4H, N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂), 4,40 – 4,45 (m, 1H, 1-THIQ), 7,15 – 7,37 (m, 14H, 5,6,7,8-THIQ, N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂), 10,60 – 10,80 (1H, NH ⁺)

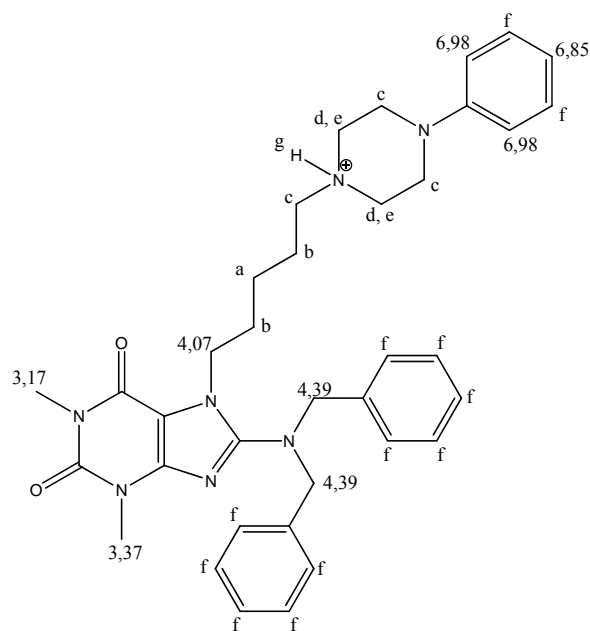
4.1.12. Analiza widm ¹H-NMR chlorowodorków 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[5-(4-arylopiperazyn-1-ylo)pentyl]teofilin (zw. 29 – 32)

Widma chlorowodorków 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[5-(4-arylopiperazyn-1-ylo)pentyl]teofilin charakteryzują się występowaniem opisanych wcześniej dla związków **3**, **6** i **7** sygnałów pochodzących od atomów wodoru ugrupowania N,N-dibenzyloaminowego, a także sygnałów grup metylenowych w położeniu 1' – 4' łańcucha pentylenowego, opisanych dla związku **7**, oraz sygnałów pochodzących od atomów wodoru grup metylowych w położeniu 1 i 3 teofiliny.

Sygnaly pochodzące od atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 5' łańcucha pentylenowego oraz ugrupowania arylopiperazyny są analogiczne do sygnalów opisanych dla związków **8** – **10** oraz **16**.

Wartości przesunięć chemicznych przedstawiono schematycznie na przykładzie związku **26** (Ryc. 44).

Ryc. 44



a	b	c	d	e	f	g
1,00 – 1,10	1,50 – 1,70	3,90 – 3,10	3,46 – 4,49	3,76 – 3,80	7,22 – 7,40	10,60 – 10,80

Wartości przesunięć chemicznych występujące w widmach $^1\text{H-NMR}$ związków **29** – **32** zebrano w tabeli 12.

Tabela 12

Nr związku	Rozpuszczalnik	δ [ppm]
29	DMSO- d_6	1,00 – 1,10 (m, 2H, $\text{N7CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,50 – 1,70 (m, 4H, $\text{N7CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,90 – 3,10 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,17 (s, 3H, N1CH_3), 3,37 (s, 3H, N3CH_3), 3,46 – 3,49 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,76 – 3,80 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 4,07 (t, $^3J = 7,6$ Hz, 2H, N7CH_2), 4,39 (s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 6,85 (t, $^3J = 7,3$ Hz, 1H, <i>p</i> - NC_6H_5), 6,98 (d, $^3J = 7,9$ Hz, 2H, <i>o</i> - NC_6H_5), 7,22 – 7,40 (m, 12H, <i>m</i> - NC_6H_5 , $\text{N}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 10,60 – 10,80 (1H, NH^+)

30	DMSO-d ₆	1,00 – 1,15 (m, 2H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1,50 – 1,70 (m, 4H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,90 – 3,15 (m, 6H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,18 (s, 3H, N1CH ₃), 3,37 (s, 3H, N3CH ₃), 3,45 – 3,49 (m, 4H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,78 (s, 3H, OCH ₃), 4,08 (t, ³ J = 7,2 Hz, 2H, N7CH ₂), 4,40 (s, 4H, N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂), 6,89 – 7,02 (m, 4H, NC ₆ H ₄ OCH ₃), 7,20 – 7,37 (m, 10H, N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂), 9,90 – 10,10 (1H, NH ⁺)
31	DMSO-d ₆	1,00 – 1,15 (m, 2H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1,50 – 1,70 (m, 4H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,90 – 3,15 (m, 6H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,17 (s, 3H, N1CH ₃), 3,37 (s, 3H, N3CH ₃), 3,45 – 3,48 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,84 – 3,88 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 4,07 (t, 2H, N7CH ₂), 4,39 (s, 4H, N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂), 6,86 (d, ³ J = 7,6 Hz, 1H, 6-NC ₆ H ₄ Cl), 6,95 (d, ³ J = 8,4 Hz, 1H, 4-NC ₆ H ₄ Cl), 7,04 (s, 1H, 2-NC ₆ H ₄ Cl), 7,22 – 7,37 (m, 11H, 5-NC ₆ H ₄ Cl, N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂), 10,30 – 10,50 (1H, NH ⁺)
32	DMSO-d ₆	1,00 – 1,10 (m, 2H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1,50 – 1,70 (m, 4H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,90 – 3,15 (m, 6H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,17 (s, 3H, N1CH ₃), 3,37 (s, 3H, N3CH ₃), 3,46 – 3,48 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,68 – 3,71 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 4,07 (t, ³ J = 7,2 Hz, 2H, N7CH ₂), 4,39 (s, 4H, N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂), 6,98 – 7,12 (m, 4H, NC ₆ H ₄ F), 7,19 – 7,37 (m, 10H, N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂), 10,60 – 10,70 (1H, NH ⁺)

4.1.13. Analiza widma ¹H-NMR chlorowodorku 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[5-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)pentyl]teofiliny (zw. 33)

Widm chlorowodorku 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[5-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)pentyl]teofiliny charakteryzuje się występowaniem opisanych wcześniej dla związków **3**, **6** i **7** sygnałów pochodzących od atomów wodoru ugrupowania N,N-dibenzyloaminowego, a także sygnałów grup metylenowych w położeniu 1' – 4' łańcucha pentylenowego, opisanych dla związku **7**, oraz sygnałów pochodzących od atomów wodoru grup metylowych w położeniu 1 i 3 teofiliny.

Sygnały pochodzące od atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 5' łańcucha pentylenowego oraz ugrupowania 1,2,3,4-tetrahydroizochinolinu są analogiczne do sygnałów opisanych dla związku **17**.

Wartości przesunięć chemicznych występujące w widmie $^1\text{H-NMR}$ związku **33** zebrano w tabeli 10.

Tabela 13

Nr związku	Rozpuszczalnik	δ [ppm]
33	DMSO- d_6	1,00 – 1,15 (m, 2H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1,55 – 1,70 (m, 4H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,95 – 3,15 (m, 4H, CH ₂ NH ⁺ THIQ, 4,4-THIQ), 3,17 (s, 3H, N1CH ₃), 3,31 (s, 3H, N3CH ₃), 3,60 – 3,67 (m, 2H, 3,3-THIQ), 4,09 (t, 2H, N7CH ₂), 4,20 – 4,25 (m, 1H, 1-THIQ), 4,38 (s, 4H, N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂), 4,40 – 4,45 (m, 1H, 1-THIQ), 7,17 – 7,37 (m, 14H, 5,6,7,8-THIQ, N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂), 10,30 – 10,40 (1H, NH ⁺)

4.1.14. Analiza widm $^1\text{H-NMR}$ chlorowodorków 8-amino-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofilin (zw. 34 – 37)

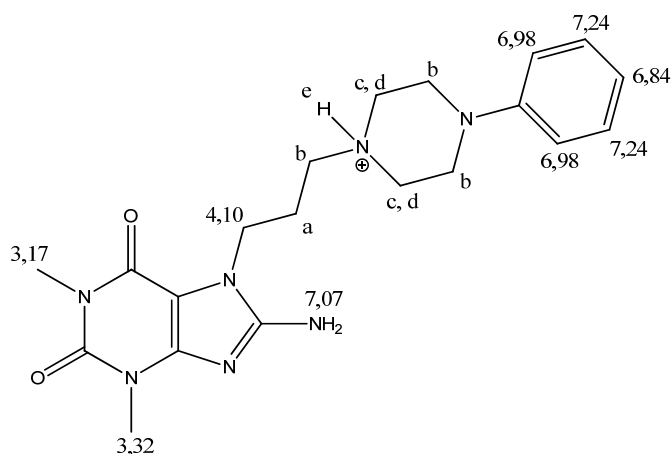
Widma chlorowodorków 8-amino-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)-propylo]teofilin charakteryzują się występowaniem opisanych wcześniej dla związków sygnałów grup metylenowych w położeniu 1' i 2' łańcucha propylenowego, opisanych dla związków **1 – 3**, oraz sygnałów pochodzących od atomów wodoru grup metyloowych w położeniu 1 i 3 teofiliny.

Sygnały pochodzące od atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 3' łańcucha propylenowego oraz ugrupowania arylopiperazyny są analogiczne do sygnałów opisanych dla związków **8 – 10** oraz **16**.

Protony podstawnika aminowego w położeniu 8 teofiliny dają sygnał w postaci singletu przy 7,07.

Wartości przesunięć chemicznych przedstawiono schematycznie na przykładzie związku **34** (Ryc. 45).

Ryc. 45



a	b	c	d	e
2,00 – 2,18	2,99 – 3,13	3,54 – 3,58	3,78 – 3,83	9,80 – 10,00

Wartości przesunięć chemicznych występujące w widmach $^1\text{H-NMR}$ związków **34** – **37** zebrano w tabeli 14.

Tabela 14

Nr związku	Rozpuszczalnik	δ [ppm]
34	DMSO- d_6	2,00 – 2,18 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,99 – 3,13 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,17 (s, 3H, N1CH_3), 3,32 (s, 3H, N3CH_3), 3,54 – 3,58 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,78 – 3,83 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 4,10 (t, $^3J = 6,7$ Hz, 2H, N7CH_2), 6,84 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 1H, <i>p</i> - NC_6H_5), 6,98 (d, $^3J = 7,9$ Hz, 2H, <i>o</i> - NC_6H_5), 7,07 (s, 2H, NH_2), 7,24 (t, $^3J = 8$ Hz, 2H, <i>m</i> - NC_6H_5), 9,80 – 10,00 (1H, NH^+)
35	DMSO- d_6	2,00 – 2,15 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,90 – 3,15 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,18 (s, 3H, N1CH_3), 3,32 (s, 3H, N3CH_3), 3,50 – 3,60 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 4,10 (t, $^3J = 6,7$ Hz, 2H, N7CH_2), 6,84 – 7,00 (m, 4H, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,07 (s, 2H, NH_2), 9,90 – 10,10 (1H, NH^+)
36	DMSO- d_6	2,00 – 2,15 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,00 – 3,17 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,17 (s, 3H, N1CH_3), 3,32 (s, 3H, N3CH_3), 3,53 – 3,60 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,86 – 3,89 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 4,10 (t, $^3J = 6,7$ Hz, 2H, N7CH_2), 6,85 (dd, $^3J = 7,7$ Hz, $^4J = 1,8$ Hz, 1H, 6- $\text{NC}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 6,94 (dd, $^3J = 8,4$ Hz, $^4J = 1,9$ Hz, 1H, 4- $\text{NC}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7,03 (t, $^4J = 2,2$ Hz, 1H, 2- $\text{NC}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7,07 (s, 2H, NH_2), 7,24 (t, $^3J = 8,2$ Hz, 1H, 5- $\text{NC}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 10,00 – 10,20 (1H, NH^+)

37	DMSO-d ₆	2,00 – 2,15 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,96 (t, ³ J = 12,2 Hz, 2H, CH ₂ NH ⁺), 3,05 – 3,17 (m, 4H, NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,17 (s, 3H, N1CH ₃), 3,33 (s, 3H, N3CH ₃), 3,54 – 3,58 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,70 – 3,74 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 4,10 (t, ³ J = 6,5 Hz, 2H, N7CH ₂), 6,97 – 7,11 (m, 6H, NC ₆ H ₄ F, NH ₂), 9,08 – 10,00 (1H, NH ⁺)
-----------	---------------------	--

4.1.15. Analiza widma ¹H-NMR chlorowodoru 8-amino-7-[3-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)-propylo]teofiliny (zw. 38)

Widmo chlorowodoru 8-amino-7-[3-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)-propylo]teofiliny charakteryzuje się występowaniem opisanych wcześniej dla związków **1** – **3** sygnałów grup metylenowych w położeniu 1' i 2' łańcucha propylenowego, oraz sygnałów pochodzących od atomów wodoru grup metylowych w położeniu 1 i 3 teofiliny.

Sygnały pochodzące od atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 3' łańcucha propylenowego oraz ugrupowania 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny są analogiczne do sygnałów opisanych dla związku **17**.

Sygnał pochodzący od atomów wodoru grupy aminowej w położeniu 8 teofiliny jest analogiczny do opisanego dla związków **34** – **37**.

Wartości przesunięć chemicznych występujące w widmie ¹H-NMR związku **38** zebrano w tabeli 15.

Tabela 15

Nr związku	Rozpuszczalnik	δ [ppm]
38	DMSO-d ₆	2,05 – 2,20 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,85 – 3,19 (m, 4H, CH ₂ NH ⁺ THIQ, 4,4-THIQ), 3,18 (s, 3H, N1CH ₃), 3,35 (s, 3H, N3CH ₃), 3,45 – 3,60 (m, 2H, 3,3-THIQ), 4,10 – 4,20 (m, 1H, 1-THIQ), 4,14 (t, ³ J = 7,1 Hz, 2H, N7CH ₂), 4,40 – 4,50 (m, 1H, 1-THIQ), 7,08 (s, 2H, NH ₂), 7,10 – 7,26 (m, 4H, 5,6,7,8-THIQ), 10,00 – 10,20 (1H, NH ⁺)

4.1.16. Analiza widm $^1\text{H-NMR}$ chlorowodorków 8-(N-metyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofilin (zw. 39 – 41)

Widma chlorowodorków 8-(N-metyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofilin (zw. 39, 40) charakteryzują się występowaniem sygnałów grup metylenowych w położeniu 1' i 2' łańcucha propylenowego, opisanych dla związków 1 – 3, oraz sygnałów pochodzących od atomów wodoru grup metylowych w położeniu 1 i 3 teofiliny.

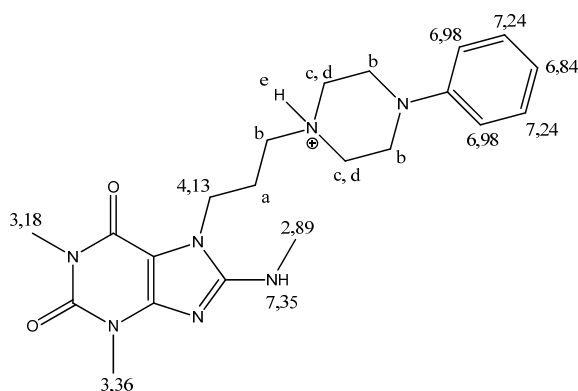
Sygnały pochodzące od atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 3' łańcucha propylenowego oraz ugrupowania arylopiperazyny są analogiczne do sygnałów opisanych dla związków 8 – 10.

W widmach chlorowodorków tych związków występuje singlet, pochodzący od atomów wodoru grupy metylenowej podstawnika metyloaminowego, przy 2,29.

W widmie wolnej zasady związku 41 występują sygnały pochodzące od atomów wodoru grup metylenowych łańcucha propylenowego: multiplet, pochodzący od atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 2' łańcucha propylenowego, w zakresie 2,05 – 2,15, tryplet, pochodzący od atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 3' łańcucha propylenowego, oraz tryplet 4,04, pochodzący od atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 1' łańcucha propylenowego. Atomy wodoru grup metylenowych pierścienia piperazynowego dają dwa sygnały, będące trypletami przy 2,62, od protonów grup metylenowych w położeniu 2 i 6 podstawnika piperazyn-1-yłowego, i przy 3,26 od protonów grup metylenowych w położeniu 3 i 5 podstawnika piperazyn-1-yłowego. Atomy wodoru grupy metylowej podstawnika metyloaminowego daje dublet przy 3,03. Atom wodoru grupy aminowej tego podstawnika daje multiplet przy 7,16. Sygnały atomów wodoru grup metylowych w położeniu 1 i 3 teofiliny oraz atomów wodoru przy pierścieniu fenyłowym ugrupowania N-(3-chlorofenylo)piperazyny są analogiczne do opisanych dla związku 10.

Wartości przesunięć chemicznych przedstawiono schematycznie na przykładzie związku 39 (Ryc. 46).

Ryc. 46



a	b	c	d	e
2,00 – 2,15	3,08 – 3,17	3,54 – 3,56	3,76 – 3,79	10,50 – 10,70

Wartości przesunięć chemicznych występujące w widmach $^1\text{H-NMR}$ związków **39** – **41** zebrano w tabeli 16.

Tabela 16

Nr związku	Rozpuszczalnik	δ [ppm]
39	DMSO- d_6	2,00 – 2,15 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,89 (s, 3H, NCH_3), 3,08 – 3,17 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,18 (s, 3H, N1CH_3), 3,36 (s, 3H, N3CH_3), 3,54 – 3,56 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,76 – 3,79 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 4,13 (t, $^3J = 7$ Hz, 2H, N7CH_2), 6,84 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 1H, $p\text{-NC}_6\text{H}_5$), 6,98 (d, $^3J = 7$ Hz, 2H, $o\text{-NC}_6\text{H}_5$), 7,24 (t, $^3J = 8$ Hz, 2H, $m\text{-NC}_6\text{H}_5$), 7,35 (s, 1H, NH), 10,50 – 10,70 (1H, NH^+)
40	DMSO- d_6	2,00 – 2,20 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,89 (s, 3H, NCH_3), 3,02 – 3,17 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,17 (s, 3H, N1CH_3), 3,38 (s, 3H, N3CH_3), 3,44 – 3,48 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,51 – 3,55 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 4,14 (t, $^3J = 7$ Hz, 2H, N7CH_2), 6,85 – 7,03 (m, 4H, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,20 (s, 1H, NH), 10,80 – 10,95 (1H, NH^+)
41 (zasada)	CDCl_3	2,05 – 2,15 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,37 (t, $^3J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2N), 2,62 (t, $^3J = 4,9$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,03 (d, $^3J = 4,9$ Hz, 3H, NCH_3), 3,26 (t, $^3J = 4,9$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,37 (s, 3H, N1CH_3), 3,54 (s, 3H, N3CH_3), 4,04 (t, $^3J = 5,6$ Hz, 2H, N7CH_2), 6,81 (ddd, $^3J = 8,5$ Hz, $^4J = 2,4$ Hz, $^5J = 0,8$ Hz, 1H, $6\text{-NC}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 6,86 (ddd, $^3J = 8$ Hz, $^4J = 2$ Hz, $^5J = 0,8$ Hz, 1H, $4\text{-NC}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 6,90 (t, $^4J = 2$ Hz, 1H, $2\text{-NC}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7,16 (t, 1H, NH), 7,17 (t, $^3J = 8,1$ Hz, 1H, $5\text{-NC}_6\text{H}_4\text{Cl}$)

4.1.17. Analiza widm $^1\text{H-NMR}$ 8-(N-etyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofilin (zw. 42, 43)

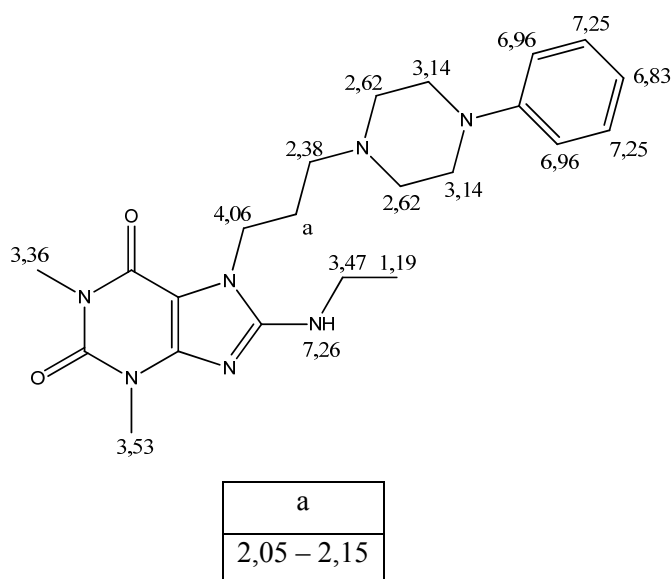
W widmach 8-(N-etyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]-teofilin występują sygnały pochodzące od protonów grup metylenowych łańcucha propylenowego i pierścienia piperazyny, protonów grupy aminowej w położeniu 8 teofiliny oraz od protonów grup metylenowych w położeniu 1 i 3 teofiliny, analogiczne do opisanych dla związku **41**.

Sygnały pochodzące od protonów pierścienia fenylowego ugrupowania arylopiperazynowego są analogiczne do opisanych dla związków **8** i **9**.

Protony grupy etylowej podstawnika etyloaminowego w położeniu 8 teofiliny dają dwa sygnały: tryplet w zakresie 1,19 – 1,26, pochodzący od protonów grupy metylowej, oraz kwartet przy 3,47, pochodzący od protonów grupy metylenowej.

Wartości przesunięć chemicznych przedstawiono schematycznie na przykładzie związku **42** (Ryc. 47).

Ryc. 47



Wartości przesunięć chemicznych występujące w widmach $^1\text{H-NMR}$ związków **42** – **43** zebrano w tabeli 17.

Tabela 17

Nr związku	Rozpuszczalnik	δ [ppm]
42 (zasada)	CDCl ₃	1,19 (t, $^3J = 7$ Hz, 3H, NCH ₂ CH ₃), 2,05 – 2,15 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,38 (t, $^3J = 6,1$ Hz, 2H, CH ₂ N), 2,62 (m, 4H, CH ₂ N(CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,14 (m, 4H, CH ₂ N(CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,36 (s, 3H, N1CH ₃), 3,47 (kw, $^3J = 7$ Hz, 2H, NCH ₂ CH ₃), 3,53 (s, 3H, N3CH ₃), 4,06 (t, $^3J = 7$ Hz, 2H, N7CH ₂), 6,83 (t, $^3J = 7$ Hz, 1H, <i>p</i> -NC ₆ H ₅), 6,96 (d, $^3J = 8,5$ Hz, 2H, <i>o</i> -NC ₆ H ₅), 7,25 (t, $^3J = 8$ Hz, 2H, <i>m</i> -NC ₆ H ₅), 7,26 (t, $^3J = 6$ Hz, 1H, NH)
43 (zasada)	CDCl ₃	1,26 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 3H, NCH ₂ CH ₃), 2,09 – 2,16 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,39 (t, $^3J = 6$ Hz, 2H, CH ₂ N), 2,68 (m, 4H, CH ₂ N(CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,15 (m, 4H, CH ₂ N(CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,38 (s, 3H, N1CH ₃), 3,47 (kw, $^3J = 7$ Hz, 2H, NCH ₂ CH ₃), 3,53 (s, 3H, N3CH ₃), 3,88 (s, 3H, OCH ₃), 4,04 (t, $^3J = 5,7$ Hz, 2H, N7CH ₂), 6,88 – 7,08 (m, 4H, NC ₆ H ₄ OCH ₃), 7,23 (t, $^3J = 5,3$ Hz, 1H, NH)

4.1.18. Analiza widm ¹H-NMR chlorowodorków 8-amino-7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofilin (zw. 44 – 47)

Widma chlorowodorków 8-amino-7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)-butylo]teofilin charakteryzują się występowaniem sygnałów grup metylenowych w położeniu 1' – 3' łańcucha butylenowego, opisanych dla związków **4** – **6**, oraz sygnałów pochodzących od atomów wodoru grup metylowych w położeniu 1 i 3 teofiliny.

Sygnały pochodzące od atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 4' łańcucha butylenowego oraz ugrupowania arylopiperazyny są analogiczne do sygnałów opisanych dla związków **8** – **10** oraz **16**.

Sygnały pochodzące od protonów grupy aminowej w położeniu 8 teofiliny są analogiczne do opisanych dla związków **34** – **37**.

Wartości przesunięć chemicznych występujące w widmach ¹H-NMR związków **44** – **47** zebrano w tabeli 18.

Tabela 18

Nr związku	Rozpuszczalnik	δ [ppm]
44	DMSO-d ₆	1,60 – 1,80 (m, 4H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 3,05 – 3,15 (m, 6H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,16 (s, 3H, N1CH ₃), 3,31 (s, 3H, N3CH ₃), 3,48 – 3,50 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,77 – 3,80 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 4,03 (t, 2H, N7CH ₂), 6,84 (t, ³ J = 7,3 Hz, 1H, <i>p</i> -NC ₆ H ₅), 6,98 (d, ³ J = 7,7 Hz, 2H, <i>o</i> -NC ₆ H ₅), 7,24 (t, ³ J = 8Hz, 2H, <i>m</i> -NC ₆ H ₅), 6,90 – 7,30 (s, 2H, NH ₂)
45	DMSO-d ₆	1,60 – 1,80 (m, 4H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 3,00 – 3,15 (m, 6H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,17 (s, 3H, N1CH ₃), 3,32 (s, 3H, N3CH ₃), 3,45 – 3,48 (m, 4H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,77 (s, 3H, OCH ₃), 4,04 (m, 2H, N7CH ₂), 6,85 – 7,05 (m, 4H, NC ₆ H ₄ OCH ₃), 6,90 – 7,30 (s, 2H, NH ₂), 10,40 – 10,60 (1H, NH ⁺)
46	DMSO-d ₆	1,55 – 1,75 (m, 4H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 3,00 – 3,20 (m, 6H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,16 (s, 3H, N1CH ₃), 3,31 (s, 3H, N3CH ₃), 3,46 – 3,49 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,83 – 3,87 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 4,03 (t, ³ J = 6,4Hz, 2H, N7CH ₂), 6,84 (dd, ³ J = 7,9 Hz, ⁴ J = 1,3 Hz, 1H, 6-NC ₆ H ₄ Cl), 6,90 – 7,30 (s, 2H, NH ₂), 6,93 (dd, ³ J = 8,2 Hz, ⁴ J = 2,1 Hz, 1H, 4-NC ₆ H ₄ Cl), 7,03 (t, ⁴ J = 2,2 Hz, 1H, 2-NC ₆ H ₄ Cl), 7,24 (t, ³ J = 8,1Hz, 1H, 5-NC ₆ H ₄ Cl), 10,60 – 10,70 (1H, NH ⁺)
47	DMSO-d ₆	1,60 – 1,80 (m, 4H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 3,00 – 3,15 (m, 6H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,16 (s, 3H, N1CH ₃), 3,32 (s, 3H, N3CH ₃), 3,48 – 3,50 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,67 – 3,71 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 4,04 (t, ³ J = 8,7 Hz, 2H, N7CH ₂), 6,97 – 7,12 (m, 2H, NC ₆ H ₄ F, NH ₂), 10,70 – 10,80 (1H, NH ⁺)

4.1.19. Analiza widma ¹H-NMR 8-amino-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylo]teofiliny (zw. 48)

W widmie 8-amino-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylo]teofiliny występują sygnały, pochodzące od atomów wodoru grup metylenowych łańcucha butylenowego oraz atomów wodoru grup metyloowych w położeniu 1 i 3 teofiliny, analogiczne do sygnałów opisanych dla związku 6.

Atomy wodoru grupy aminowej w położeniu 8 teofiliny dają sygnał analogiczny do opisanych dla związków **34 – 37**.

Atomy wodoru układu 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny są źródłem następujących sygnałów: trypletu przy 2,58, pochodzącego od atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 3, trypletu przy 2,75 – od atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 4, singletu przy 3,46 – od atomów wodoru grupy metylenowej w położeniu 1, multipletu w zakresie 6,97 – 6,99 – od atomów wodoru w położeniu 8, oraz multipletu w zakresie 7,04 – 7,09 – od atomów wodoru w położeniach 5, 6 i 7.

Wartości przesunięć chemicznych występujące w widmie $^1\text{H-NMR}$ związku **48** zebrano w tabeli 19.

Tabela 19

Nr związku	Rozpuszczalnik	δ [ppm]
48 (zasada)	DMSO- d_6	1,40 – 1,55 (m, 2H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1,60 – 1,70 (m, 2H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,41 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 2H, CH ₂ NTHIQ), 2,58 (t, $^3J = 5,9$ Hz, 2H, 3,3-THIQ), 2,75 (t, $^3J = 5,6$ Hz, 2H, 4,4-THIQ), 3,14 (s, 3H, N1CH ₃), 3,30 (s, 3H, N3CH ₃), 3,46 (s, 2H, 1,1-THIQ), 3,99 (t, $^3J = 7,1$ Hz, 2H, N7CH ₂), 6,88 (s, 2H, NH ₂), 6,97 – 6,99 (m, 1H, 8-THIQ), 7,04 – 7,09 (m, 3H, 5,6,7-THIQ)

4.1.20. Analiza widm $^1\text{H-NMR}$ 8-(N-etyloamino)-7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofilin (zw. 49, 50)

W widmach 8-(N-etyloamino)-7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofilin występują sygnały pochodzące od atomów wodoru grup metylenowych łańcucha butylenowego oraz atomów wodoru grup metylowych w położeniu 1 i 3 teofiliny, analogiczne do sygnałów opisanych dla związku **6**.

Atomy wodoru grupy aminowej w położeniu 8 teofiliny dają sygnał analogiczny do opisanych dla związków **34 – 37**.

Protony grupy etylowej podstawnika etyloaminowego w położeniu 8 teofiliny dają sygnały analogiczne do opisanych dla związków **42 i 43**.

Atomy wodoru grup metylenowych pierścienia piperazynowego dają sygnały analogiczne do opisanych dla związku **41**.

Atomy wodoru ugrupowań arylowych dają sygnały analogiczne do opisanych dla związków **8** oraz **9**.

Wartości przesunięć chemicznych występujące w widmach $^1\text{H-NMR}$ związków **49** i **50** zebrano w tabeli 20.

Tabela 20

Nr związku	Rozpuszczalnik	δ [ppm]
49 (zasada)	CDCl_3	1,26 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1,61 (q, $^3J = 7,1$ Hz, 2H, $\text{N7CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,80 (q, $^3J = 7,2$ Hz, 2H, $\text{N7CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,46 (t, $^3J = 7,1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 2,61 (t, $^3J = 5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,20 (t, $^3J = 5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,37 (s, 3H, N1CH_3), 3,51 (kw, $^3J = 7,2$ Hz, 2H, NCH_2CH_3), 3,52 (s, 3H, N3CH_3), 4,07 (t, $^3J = 7,4$ Hz, 2H, N7CH_2), 6,85 (t, $^3J = 7,7$ Hz, 1H, <i>p</i> - NC_6H_5), 6,90 (d, $^3J = 6,6$ Hz, 2H, <i>o</i> - NC_6H_5), 6,94 (s, 1H, NH), 7,26 (t, $^3J = 7,8$ Hz, 2H, <i>m</i> - NC_6H_5)
50 (zasada)	CDCl_3	1,28 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1,60 – 1,75 (m, 2H, $\text{N7CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,75 – 1,90 (m, 2H, $\text{N7CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,51 (t, $^3J = 6,9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 2,55 – 2,70 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 2,95 – 3,15 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,38 (s, 3H, N1CH_3), 3,40 – 3,60 (m, 2H, NCH_2CH_3), 3,52 (s, 3H, N3CH_3), 3,87 (s, 3H, OCH_3), 4,07 (t, $^3J = 7,6$ Hz, 2H, N7CH_2), 6,86 – 7,20 (m, 5H, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, NH)

4.1.21. Analiza widma $^1\text{H-NMR}$ 8-(N-etyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylo]teofiliny (zw. 51)

W widmach 8-(N-etyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylo]-teofilin występują sygnały, pochodzące od atomów wodoru grup metylenowych łańcucha butylenowego oraz atomów wodoru grup metyloowych w położeniu 1 i 3 teofiliny, analogiczne do sygnałów opisanych dla związku **6**.

Atomy wodoru grupy aminowej w położeniu 8 teofiliny dają sygnał analogiczny do opisanych dla związków **34** – **37**.

Protony grupy etylowej podstawnika etyloaminowego w położeniu 8 teofiliny dają sygnały analogiczne do opisanych dla związków **42** i **43**.

Atomy wodoru grup metylenowych oraz atomy wodoru przy pierścieniu fenylowym 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny dają sygnały analogiczne do opisanych dla związku **48**.

Wartości przesunięć chemicznych występujące w widmie $^1\text{H-NMR}$ związku **51** zebrano w tabeli 21.

Tabela 21

Nr związku	Rozpuszczalnik	δ [ppm]
51 (zasada)	DMSO- d_6	1,12 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1,46 (q, 2H, $\text{N7CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,64 (q, 2H, $\text{N7CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,41 (t, $^3J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2NTHIQ), 2,58 (t, $^3J = 5,8$ Hz, 2H, 3,3-THIQ), 2,75 (t, $^3J = 5,6$ Hz, 2H, 4,4-THIQ), 3,14 (s, 3H, N1CH_3), 3,30 – 3,40 (m, 2H, NCH_2CH_3), 3,32 (s, 3H, N3CH_3), 3,46 (s, 2H, 1,1-THIQ), 4,01 (t, $^3J = 7,1$ Hz, 2H, N7CH_2), 6,93 – 7,01 (m, 2H, 8-THIQ, NH), 7,04 – 7,09 (m, 3H, 5,6,7-THIQ)

4.1.22. Analiza widm $^1\text{H-NMR}$ chlorowodorków 8-amino-7-[5-(4-arylopiperazyn-1-ylo)pentyl]teofilin (zw. 52 – 55)

W widmach 8-amino-7-[5-(4-arylopiperazyn-1-ylo)pentyl]teofilin występują sygnały, pochodzące od atomów wodoru grup metylenowych łańcucha pentylenowego oraz atomów wodoru grup metylowych w położeniu 1 i 3 teofiliny, analogiczne do sygnałów opisanych dla związku **7**.

Atomy wodoru grupy aminowej w położeniu 8 teofiliny dają sygnał analogiczny do opisanych dla związków **34 – 37**.

Atomy wodoru grup metylenowych pierścienia piperazynowego dają sygnały analogiczne do opisanych dla związku **41**.

Atomy wodoru ugrupowania arylowego dają sygnały analogiczne do opisanych dla związków **8 – 10** oraz **16**.

Wartości przesunięć chemicznych występujące w widmach $^1\text{H-NMR}$ związków **52 – 55** zebrano w tabeli 22.

Tabela 22

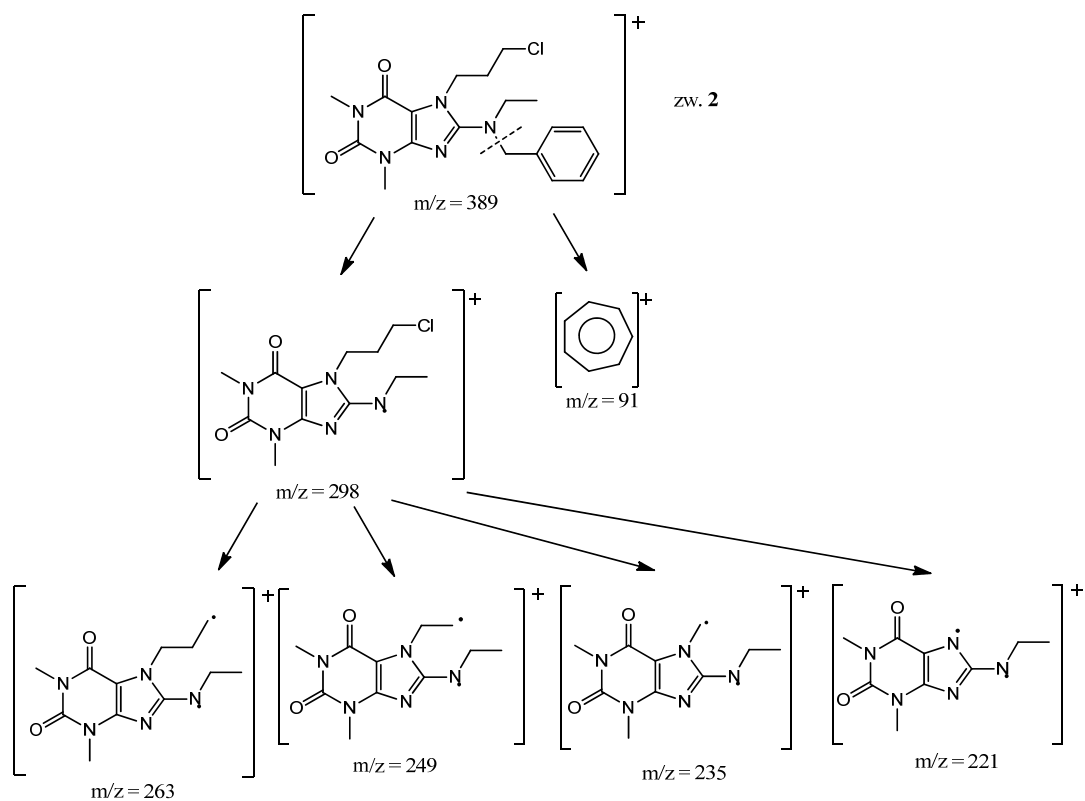
Nr związku	Rozpuszczalnik	δ [ppm]
52	DMSO-d ₆	1,27 (q, $^3J = 7,2$ Hz, 2H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1,65 (q, $^3J = 7,2$ Hz, 2H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1,74 (q, $^3J = 7,7$ Hz, 2H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 3,00 – 3,11 (m, 6H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,18 (s, 3H, N1CH ₃), 3,30 (s, 3H, N3CH ₃), 3,46 – 3,52 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,75 – 3,79 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 4,01 (t, $^3J = 6,9$ Hz, 2H, N7CH ₂), 6,84 (t, $^3J = 7,3$ Hz, 1H, <i>p</i> -NC ₆ H ₅), 6,85 – 7,00 (s, 2H, NH ₂), 6,98 (d, $^3J = 8$ Hz, 2H, <i>o</i> -NC ₆ H ₅), 7,23 (t, $^3J = 8$ Hz, 2H, <i>m</i> -NC ₆ H ₅), 10,70 – 10,90 (1H, NH ⁺)
53 (zasada)	DMSO-d ₆	1,24 (q, $^3J = 7,6$ Hz, 2H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1,43 (q, $^3J = 7,3$ Hz, 2H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1,63 (q, $^3J = 7,3$ Hz, 2H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,25 (t, $^3J = 7,3$ Hz, 2H, CH ₂ N(CH ₂ CH ₂) ₂ N), 2,48 (m, 4H, CH ₂ N(CH ₂ CH ₂) ₂ N), 2,90 (m, 4H, CH ₂ N(CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,15 (s, 3H, N1CH ₃), 3,30 (s, 3H, N3CH ₃), 3,74 (s, 3H, OCH ₃), 3,97 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 2H, N7CH ₂), 6,83 – 6,95 (m, 6H, NC ₆ H ₄ OCH ₃ , NH ₂)
54	DMSO-d ₆	1,27 (q, $^3J = 6,9$ Hz, 2H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1,58 – 1,78 (m, 4H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,98 – 3,11 (m, 6H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,17 (s, 3H, N1CH ₃), 3,30 (s, 3H, N3CH ₃), 3,48 – 3,52 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,82 – 3,88 (m, 2H, CH ₂ NH ⁺ (CH ₂ CH ₂) ₂ N), 4,00 (t, $^3J = 7,1$ Hz, 2H, N7CH ₂), 6,80- 7,10 (s, 2H, NH ₂), 6,85 (dd, $^3J = 8$ Hz, $^4J = 1,7$ Hz, 1H, 6-NC ₆ H ₄ Cl), 6,94 (dd, $^3J = 8,2$ Hz, $^4J = 2,3$ Hz, 1H, 4-NC ₆ H ₄ Cl), 7,03 (t, $^4J = 2,2$ Hz, 1H, 2-NC ₆ H ₄ Cl), 7,24 (t, $^3J = 8,1$ Hz, 1H, 5-NC ₆ H ₄ Cl), 10,50 – 10,70 (1H, NH ⁺)
55	DMSO-d ₆	1,24 (q, $^3J = 7,2$ Hz, 2H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1,43 (q, $^3J = 7,2$ Hz, 2H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1,62 (q, $^3J = 6,8$ Hz, 2H, N7CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,25 (t, $^3J = 7,3$ Hz, 2H, CH ₂ N(CH ₂ CH ₂) ₂ N), 2,43 (t, $^3J = 4,9$ Hz, 4H, CH ₂ N(CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,00 (t, $^3J = 4,9$ Hz, 4H, CH ₂ N(CH ₂ CH ₂) ₂ N), 3,15 (s, 3H, N1CH ₃), 3,29 (s, 3H, N3CH ₃), 3,97 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 2H, N7CH ₂), 6,87 (s, 2H, NH ₂), 6,87 – 7,04 (m, 4H, NC ₆ H ₄ F)

4.2. Analiza widm MS

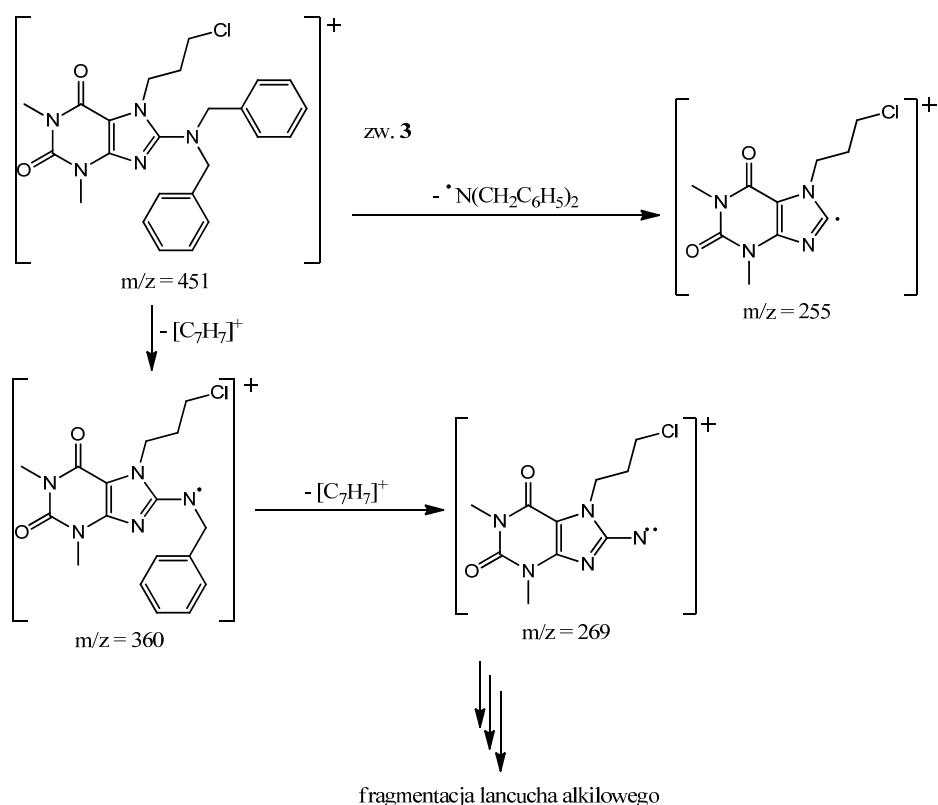
Dla otrzymanych związków wykonano widma masowe. Uzyskane piki jonów molekularnych potwierdziły obliczone teoretycznie wartości m/z . Masy jonów, uzyskanych poprzez fragmentację jonów molekularnych, są zgodne z masami możliwych produktów fragmentacji zakładanych struktur.

W widmach związków **1 – 7** widoczny jest jon molekularny $[M+H]^+$, a fragmentacja tego jonu zachodzi głównie poprzez rozerwanie wiązania pomiędzy benzylovym atomem węgla a atomem azotu III-rzędowej grupy aminowej, prowadząc do powstania kationu tropyliowego o $m/z = 91$, będącego jonem głównym. Dalsza fragmentacja jonu powstałego w skutek oderwania ugrupowania benzylovego zachodzi na drodze odszczepienia drugiej grupy benzyloviej (w przypadku związków **3, 6 i 7**) od atomu azotu grupy aminowej, poprzez oderwanie całego podstawnika w położeniu 8 teofiliny oraz poprzez oderwanie atomu chlorowca od podstawnika chlorowcoalkilowego lub rozerwanie wiązań między grupami metylenowymi tego łańcucha. Fragmentacja na drodze oderwania grupy metylowej (zw. **1 i 4**) lub etylowej (zw. **2 i 5**) od atomu azotu grupy aminowej następuje w bardzo niskim stopniu (około 1%). Fragmentację tych związków na przykładzie związku **2 i 3** przedstawiono na schematach Schemat 6 i Schemat 7.

Schemat 6



Schemat 7

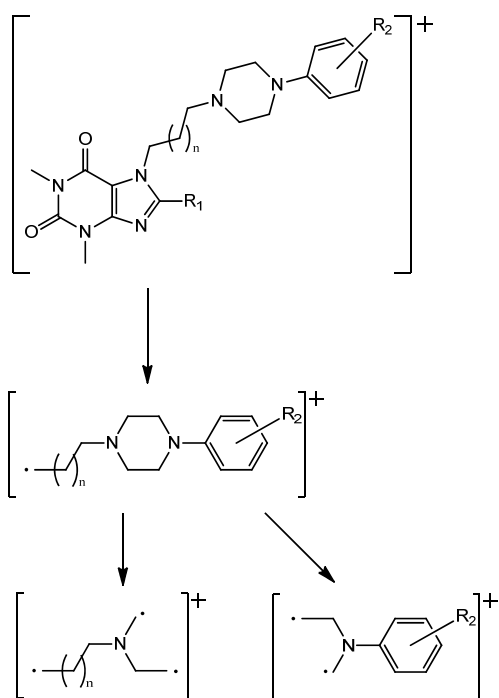


W widmach związków **8** – **33** poza powyżej wymienionymi fragmentacjami dochodzi także do fragmentacji podstawnika arylopiperazynowego lub 1,2,3,4-tetrahydroizochinolinowego.

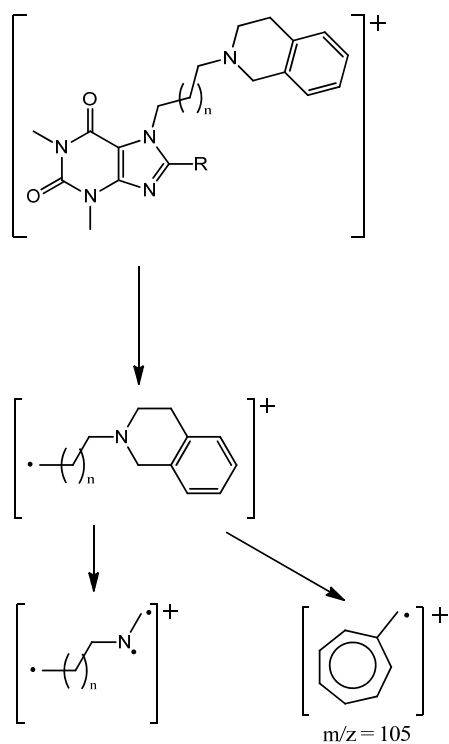
W przypadku układu arylopiperazyny fragmentacja zachodzi na drodze rozerwania wiązań C-C i C-N w pierścieniu piperazyny. W widmach związków zawierających ten układ jonem głównym jest kation tropyliowy lub też kation powstały na skutek oderwania całego podstawnika alkiloarylowego i jego dalszej fragmentacji, co przedstawiono na schemacie Schemat 8.

W widmach związków zawierających układ 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny widoczne są jony będące produktami fragmentacji pierścienia piperydynowego, analogiczne do opisanych dla pochodnych arylopiperazyn. Fragmentację tego układu przedstawiono na schemacie Schemat 8.

Schemat 8



$n = 1 - 3$, $R_1 = \text{NH}_2, \text{NHCH}_3, \text{NHC}_2\text{H}_5, \text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5, \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}_6\text{H}_5, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$, $R_2 = \text{H},$
 2-OCH₃, 3-Cl, 4-F



$$n = 1 - 2, R_1 = \text{NH}_2, \text{NHC}_2\text{H}_5, \text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5, \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}_6\text{H}_5, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$$

W widmach związków **34** – **55** występują jony będące produktami opisanych wyżej fragmentacji jonu molekularnego, z wyjątkiem jonu tropyliowego. Jonami głównymi są jony powstałe na skutek rozerwania wiązania C-N między układem teofiliny a łańcuchem alkilowym w położeniu 7 lub produkty ich dalszej degradacji.

Wartości m/z występujące w widmach MS badanych związków zestawiono w tabeli 23.

Tabela 23

Nr związku	m/z (%)
1	56 (5), 70 (3), 91 (100) , 207 (40), 221 (5), 235 (4), 249 (17), 284 (2), 298 (1), 375 (M^+ , 3)
2	56 (2), 70 (2), 91 (100) , 178 (3), 206 (18), 224 (45), 235 (5), 249 (2), 263 (23), 284 (4), 298 (2), 389 (M^+ , 5)
3	91 (13), 283 (1), 297 (1), 325 (6), 360 (15), 451 (M^+, 100)
4	56 (57), 60 (1), 91 (100) , 207 (50), 221 (5), 235 (3), 263 (28), 298 (12), 313 (1), 342 (2), 433 (M^+ , 7)
5	56 (57), 70 (5), 84 (1), 91 (100) , 134 (23), 178 (2), 193 (8), 206 (32), 221 (48), 234 (4), 277 (32), 313 (8), 356 (1), 447 (M^+ , 6)
6	91 (6), 283 (2), 339 (8), 374 (6), 465 (M^+, 100)
7	91 (100) , 178 (1), 192 (12), 206 (4), 283 (4), 432 (1), 524 (M^+ , 2)
8	70 (66), 84 (10), 91 (100) , 98 (9), 120 (4), 133 (19), 175 (65), 203 (58), 207 (41), 221 (3), 235 (6), 249 (52), 277 (59), 298 (51), 305 (3), 340 (68), 396 (7), 501 (M^+ , 22)
9	70 (60), 84 (17), 91 (99), 98 (12), 135 (96), 191 (42), 205 (56), 207 (46), 219 (10), 233 (56), 249 (73), 277 (68), 298 (67), 340 (100) , 424 (13), 440 (2), 531 (M^+ , 34)
10	70 (41), 84 (6), 91 (100) , 98 (12), 138 (55), 153 (3), 167 (19), 195 (32), 209 (68), 223 (5), 235 (8), 237 (71), 249 (50), 277 (62), 298 (47), 305 (6), 312 (2), 340 (76), 444 (1), 535 (M^+ , 24)
11	70 (69), 84 (12), 91 (95), 98 (13), 133 (30), 161 (21), 175 (77), 203 (69), 221 (15), 235 (6), 248 (100) , 263 (60), 291 (87), 312 (40), 319 (7), 354 (60), 410 (9), 515 (M^+ , 20)
12	70 (68), 84 (22), 91 (83), 98 (15), 135 (80), 149 (27), 163 (21), 177 (3), 191 (51), 205 (72), 219 (14), 223 (21), 234 (62), 248 (100) , 263 (69), 291 (99), 312 (79), 319 (7), 354 (96), 396 (2), 438 (16), 454 (3), 545 (M^+ , 48)

13	70 (48), 84 (12), 91 (100) , 119 (4), 133 (12), 161 (14), 175 (38), 189 (11), 203 (40), 220 (7), 248 (4), 283 (15), 325 (28), 354 (48), 375 (8), 381 (3), 416 (19), 472 (6), 577 (M ⁺ , 9)
14	70 (56), 84 (26), 91 (100) , 98 (16), 191 (31), 205 (42), 219 (7), 233 (49), 283 (22), 325 (38), 353 (79), 374 (15), 381 (5), 416 (38), 425 (2), 500 (15), 516 (3), 607 (19)
15	70 (30), 84 (9), 91 (100) , 96 (8), 139 (20), 153 (2), 167 (7), 181 (3), 195 (18), 209 (25), 220 (5), 234 (7), 237 (40), 248 (3), 262 (6), 283 (10), 311 (4), 325 (28), 353 (44), 374 (7), 381 (4), 416 (18), 520 (1), 611 (M ⁺ , 8)
16	70 (28), 84 (11), 91 (95), 98 (10), 137 (26), 151 (6), 165 (2), 179 (18), 193 (34), 221 (75), 234 (5), 248 (4), 262 (5), 311 (6), 325 (27), 353 (100) , 374 (12), 416 (44), 504 (2), 595 (M ⁺ , 48)
17	70 (2), 91 (28), 132 (100) , 146 (12), 174 (20), 220 (3), 234 (2), 283 (5), 325 (5), 374 (3), 416 (6), 457 (1), 548 (M ⁺ , 4)
18	70 (9), 84 (27), 91 (20), 98 (43), 119 (3), 133 (4), 175 (20), 207 (11), 217 (100) , 263 (4), 291 (10), 298 (1), 354 (4), 410 (2), 515 (M ⁺ , 6)
19	56 (10), 70 (18), 84 (46), 91 (12), 98 (73), 121 (22), 135 (8), 149 (32), 191 (12), 205 (36), 233 (8), 247 (100) , 298 (4), 312 (3), 354 (15), 438 (7), 545 (M ⁺ , 25)
20	84 (100) , 91 (26), 132 (81), 146 (28), 188 (96), 207 (13), 298 (2), 352 (2), 486 (M ⁺ , 8)
21	56 (11), 70 (6), 84 (100), 91 (52), 98 (12), 161 (48), 175 (53), 203 (18), 217 (73), 312 (12), 326 (28), 368 (32), 396 (5), 410 (11), 529 (M ⁺ , 7)
22	56 (17), 70 (20), 84 (56), 91 (34), 98 (60), 121 (24), 135 (16), 149 (29), 163 (15), 177 (8), 191 (24), 205 (32), 221 (30), 247 (100) , 277 (13), 305 (20), 333 (21), 368 (17), 452 (12), 559 (M ⁺ , 42)
23	84 (80), 91 (25), 132 (100) , 146 (26), 188 (86), 206 (9), 368 (3), 500 (M ⁺ , 5)
24	70 (5), 84 (57), 91 (22), 98 (35), 161 (4), 175 (15), 206 (8), 217 (100) , 248 (1), 283 (2), 339 (4), 367 (2), 395 (3), 430 (2), 486 (4), 591 (M ⁺ , 7)
25	70 (8), 84 (77), 91 (21), 98 (46), 121 (9), 135 (7), 163 (5), 177 (3), 191 (10), 205 (32), 233 (1), 247 (100) , 283 (4), 339 (6), 515 (8), 530 (1), 621 (M ⁺ , 12)
26	70 (4), 84 (50), 91 (35), 98 (28), 167 (3), 195 (4), 209 (10), 251 (100) , 283 (2), 339 (6), 367 (11), 395 (3), 430 (2), 534 (1), 625 (M ⁺ , 4)
27	70 (4), 84 (56), 91 (31), 98 (26), 123 (8), 151 (12), 179 (4), 193 (10), 207 (6), 235 (100) , 367 (12), 395 (2), 430 (2), 609 (M ⁺ , 6)
28	84 (56), 91 (24), 132 (100) , 146 (18), 188 (80), 562 (M ⁺ , 6)
29	91 (67), 98 (100) , 113 (39), 119 (6), 133 (18), 161 (18), 175 (82), 234 (3), 353 (6), 409 (20), 444 (2), 500 (8), 514 (1), 605 (M ⁺ , 12)

30	91 (33), 98 (62), 112 (35), 126 (5), 135 (11), 149 (7), 163 (11), 177 (7), 191 (26), 205 (100) , 233 (4), 261 (31), 339 (1), 354 (4), 409 (9), 444 (2), 529 (13), 635 (M ⁺ , 17)
31	70 (25), 91 (96), 98 (100) , 111 (4), 112 (37), 126 (8), 137 (16), 153 (3), 167 (13), 195 (18), 209 (62), 222 (16), 265 (61), 353 (8), 381 (3), 409 (16), 444 (2), 457 (1), 548 (1), 639 (M ⁺ , 6)
32	70 (27), 91 (76), 98 (100) , 112 (33), 124 (8), 135 (13), 149 (13), 165 (12), 179 (17), 193 (75), 222 (15), 235 (3), 249 (67), 297 (2), 353 (7), 381 (48), 409 (12), 532 (1), 623 (M ⁺ , 15)
33	70 (21), 91 (30), 98 (10), 132 (100) , 174 (15), 188 (6), 202 (60), 576 (M ⁺ , 7)
34	70 (26), 119 (5), 161 (5), 175 (9), 194 (100) , 203 (2), 208 (11), 236 (50), 397 (M ⁺ , 2)
35	70 (15), 84 (4), 190 (11), 194 (100) , 205 (6), 208 (11), 233 (8), 236 (96), 427 (M ⁺ , 5)
36	70 (21), 84 (2), 139 (22), 153 (31), 167 (11), 181 (3), 195 (100) , 209 (15), 237 (91), 431 (M ⁺ , 5)
37	70 (18), 95 (12), 108 (72), 123 (5), 137 (29), 151 (26), 179 (6), 193 (11), 194 (100) , 208 (11), 222 (6), 236 (62), 415 (M ⁺ , 3)
38	56(23), 70 (100) , 132 (12), 160 (5), 174 (3), 368 (M ⁺ , 15)
39	70 (18), 84 (3), 98 (2), 133 (7), 175 (11), 203 (4), 206 (7), 208 (100) , 222 (15), 250 (56), 411 (M ⁺ , 4)
40	70 (10), 84 (2), 135 (32), 149 (5), 163 (13), 191 (10), 205 (7), 208 (100) , 222 (12), 233 (6), 250 (95), 441 (M ⁺ , 10)
41	70 (12), 98 (1), 125 (4), 139 (33), 153 (5), 167 (17), 181 (3), 195 (8), 208 (100) , 222 (12), 237 (7), 250 (65), 445 (M ⁺ , 3)
42	70 (20), 84 (2), 98 (2), 133 (11), 175 (18), 193 (16), 203 (10), 207 (13), 222 (100) , 236 (16), 264 (89), 425 (M ⁺ , 7)
43	70 (13), 84 (2), 98 (2), 121 (3), 135 (46), 149 (7), 163 (4), 177 (14), 191 (14), 205 (9), 222 (100) , 236 (16), 264 (99), 455 (M ⁺ , 7)
44	70 (9), 98 (100) , 112 (3), 119 (12), 133 (5), 195 (12), 208 (16), 217 (38), 250 (15), 411 (M ⁺ , 5)
45	56 (11), 70 (5), 84 (39), 98 (100) , 112 (3), 120 (7), 148 (3), 167 (18), 190 (7), 208 (18), 250 (19), 441 (M ⁺ , 7)
46	56 (15), 70 (9), 84 (16), 98 (100) , 167 (15), 194 (12), 208 (18), 251 (35), 445 (M ⁺ , 2)
47	56 (16), 70 (10), 84 (17), 95 (16), 98 (100) , 109 (2), 123 (75), 137 (9), 151 (26), 179 (2), 194 (12), 208 (16), 235 (37), 250 (12), 429 (M ⁺ , 3)
48	56 (8), 84 (100) , 118 (4), 146 (2), 188 (8), 208 (6), 250 (5), 382 (M ⁺ , 2)

49	56 (12), 70 (6), 84 (9), 98 (100) , 119 (7), 126 (91), 152 (52), 161 (4), 175 (3), 217 (75), 222 (10), 236 (18), 278 (16), 439 (M ⁺ , 7)
50	56 (8), 70 (6), 84 (31), 98 (100) , 126 (81), 152 (62), 177 (9), 191 (8), 205 (4), 233 (2), 236 (18), 247 (52), 278 (18), 469 (M ⁺ , 10)
51	84 (100) , 146 (4), 178 (6), 188 (26), 222 (6), 236 (8), 250 (1), 278 (6), 410 (M ⁺ , 4)
52	56 (8), 70 (69), 84 (9), 98 (11), 112 (100) , 119 (88), 161 (28), 194 (22), 208 (18), 222 (5), 231 (13), 264 (16), 425 (M ⁺ , 11)
53	70 (41), 84 (8), 98 (32), 112 (100) , 120 (42), 135 (52), 149 (68), 163 (12), 177 (36), 191 (37), 208 (15), 222 (5), 261 (7), 264 (15), 455 (M ⁺ , 19)
54	70 (65), 84 (8), 98 (14), 112 (90), 139 (100) , 153 (30), 167 (15), 181 (60), 194 (37), 208 (24), 209 (7), 222 (6), 264 (29), 265 (23), 459 (M ⁺ , 14)
55	70 (70), 84 (99), 95 (34), 98 (16), 112 (100) , 120 (5), 137 (97), 151 (19), 165 (18), 179 (60), 193 (6), 194 (36), 208 (24), 221 (5), 249 (24), 264 (25), 443 (M ⁺ , 17)

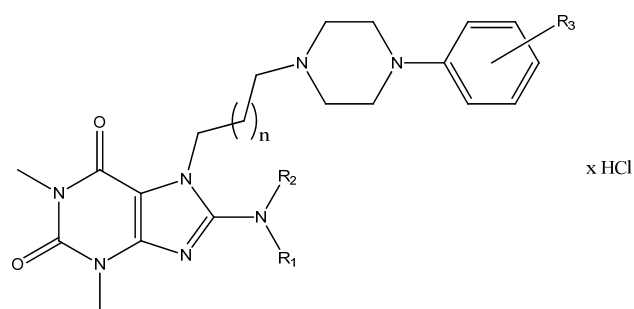
5. Badania farmakologiczne

Dla otrzymanych związków finalnych wykonano badania radioreceptorowe, mające na celu określenie ich powinowactwa do receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} oraz 5-HT₇ metodą *in vitro*. Badania te wykonano w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie w ramach projektu Polish-Norwegian Research Found „Creating an academia-based platform to discover substances acting on serotonergic or glutamatergic systems as potential new antidepressant or anxiolytic drugs” (kierownik prof. dr hab. Andrzej Pilc).

Szczegółowe dane dotyczące metodyki wykonywanych badań zostały opisane w publikacji [11]. Badano rozpuszczalne w wodzie chlorowodorki związków.

Otrzymane wyniki zebrano w tabelach 24 i 25.

Tabela 24



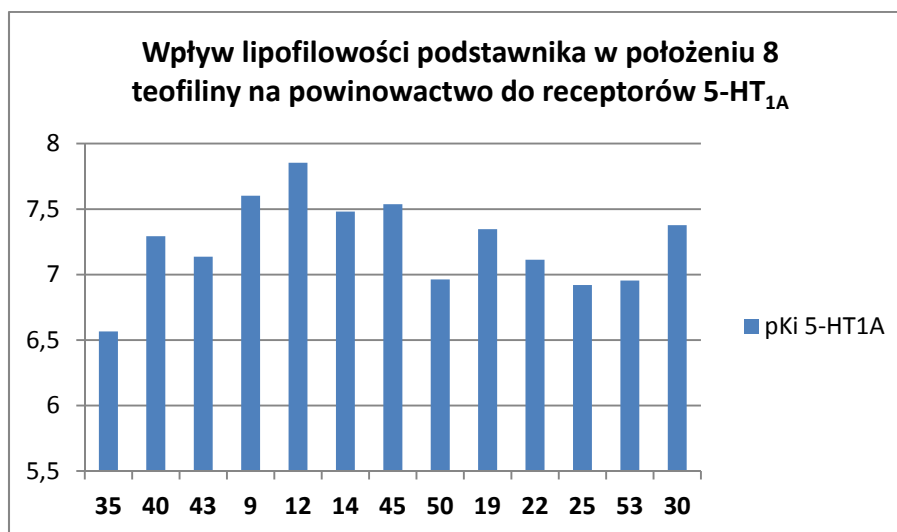
Nr związku	n	R ₁	R ₂	R ₃	K _i [nM] 5-HT _{1A}	K _i [nM] 5-HT _{2A}	K _i [nM] 5-HT ₇
8	1	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	H	243	182	109
9	1	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	2-OCH ₃	25	239	243
10	1	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	3-Cl	141	55	163
11	1	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	H	98	18	298
12	1	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	2-OCH ₃	14	588	105
13	1	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	H	329	230	492
14	1	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	2-OCH ₃	33	1239	135
15	1	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	3-Cl	267	280	335
16	1	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	4-F	2403	255	1178
18	2	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	H	78	241	47
19	2	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	2-OCH ₃	45	202	152
22	2	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	2-OCH ₃	77	121	114
24	2	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	H	246	790	493

25	2	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	2-OCH ₃	120	288	88
26	2	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	3-Cl	176	119	116
27	2	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	4-F	678	115	478
29	3	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	H	226	700	84
30	3	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	2-OCH ₃	42	856	20
31	3	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	3-Cl	169	264	78
32	3	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	4-F	555	198	228
34	1	H	H	H	887	871	5721
35	1	H	H	2-OCH ₃	272	372	3258
36	1	H	H	3-Cl	590	186	2609
37	1	H	H	4-F	1269	48	1604
39	1	H	CH ₃	H	108	134	335
40	1	H	CH ₃	2-OCH ₃	51	1766	814
41	1	H	CH ₃	3-Cl	71	128	347
42	1	H	C ₂ H ₅	H	226	88	157
43	1	H	C ₂ H ₅	2-OCH ₃	73	937	659
44	2	H	H	H	60	613	3274
45	2	H	H	2-OCH ₃	29	705	504
46	2	H	H	3-Cl	25	184	211
47	2	H	H	4-F	130	284	1384
49	2	H	C ₂ H ₅	H	485	67	233
50	2	H	C ₂ H ₅	2-OCH ₃	109	221	109
52	3	H	H	H	240	291	359
53	3	H	H	2-OCH ₃	111	253	140
54	3	H	H	3-Cl	98	25	77
55	3	H	H	4-F	757	360	131

Analiza powyższych wyników wykazuje, że wśród pochodnych arylopiiperazyn najwyższe powinowactwo do receptorów 5-HT_{1A} wykazują pochodne N-(2-metoksyfenylo)piperazyny. Wśród tych pochodnych nie jest zauważalny jednoznaczny wpływ lipofilowości i wielkości podstawnika w położeniu 8 teofiliny na powinowactwo do tych receptorów (Wykres 1). O ile w przypadku pochodnych z łącznikiem 3- oraz 5-węglowym wraz ze wzrostem lipofilowości wzrasta powinowactwo (zw. **12 – 35**, **30 – 53**), z wyjątkiem związku **14**, w przypadku którego duży podstawnik N,N-dibenzyloaminowy przeszkadza w interakcji z receptorem, to w przypadku pochodnych z łącznikiem 4-węglowym (zw. **25 – 45**)

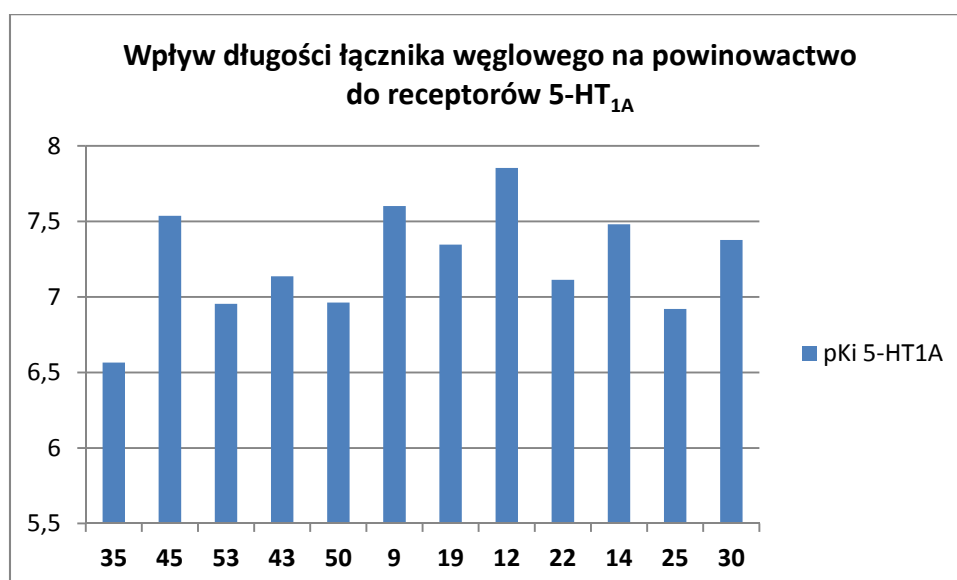
zachodzi odwrotna zależność – wraz ze wzrostem lipofilowości oraz wielkości tego podstawnika spada powinowactwo do receptorów 5-HT_{1A}.

Wykres 1



Analiza wpływu długości łącznika węglowego pomiędzy układem arylopiperazyny a fragmentem teofiliny na powinowactwo do receptorów 5-HT_{1A} (Wykres 2) prowadzi do wniosku, że w przypadku tych połączeń jego optymalna długość to 3 atomy węgla, z wyjątkiem pochodnych 8-aminowych (zw. 35 – 53), w przypadku których wynosi ona 4 atomy węgla.

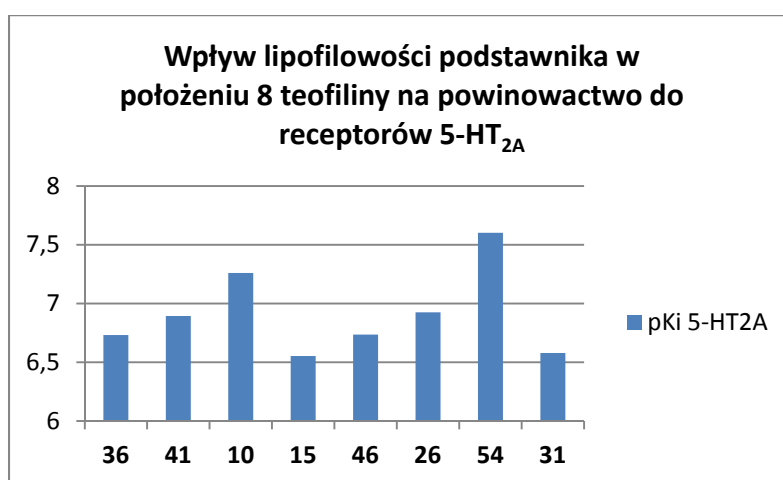
Wykres 2



W celu analizy wpływu właściwości lipofilowych podstawnika w położeniu 8 teofiliny oraz długości łącznika węglowego na powinowactwo do receptorów 5-HT_{2A} wybrano

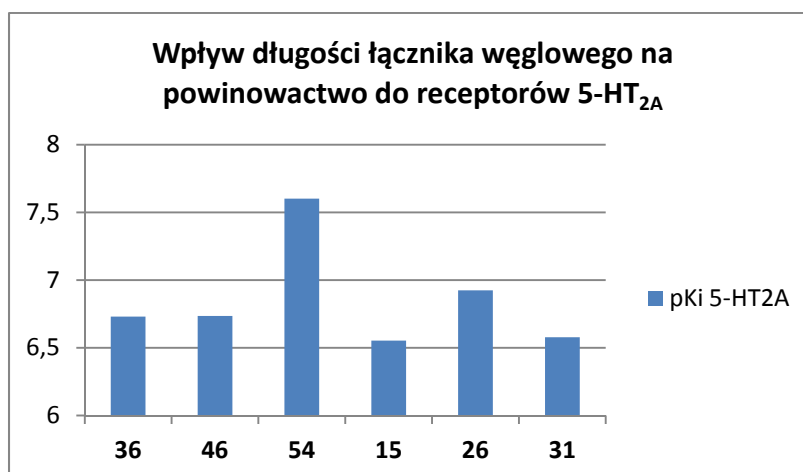
pochodne N-(3-chlorofenylo)piperazyny. Analiza wpływu właściwości lipofilowych podstawnika w położeniu 8 teofiliny (Wykres 3) prowadzi do wniosku, że dla pochodnych z 3- (zw. **15** – **36**) i 4-węglowym (zw. **26** i **46**) łącznikiem; wzrost lipofilowości tego podstawnika idzie w parze ze zwiększeniem powinowactwa do receptorów 5-HT_{2A}, z wyjątkiem związku **15**, w przypadku którego duży podstawnik N,N-dibenzyloaminowy znacząco zmniejsza powinowactwo do tych receptorów. W przypadku pochodnych z łącznikiem 5-węglowym (zw. **31** i **54**) zdecydowanie wyższe powinowactwo posiada związek z małym, polarnym podstawnikiem aminowym.

Wykres 3



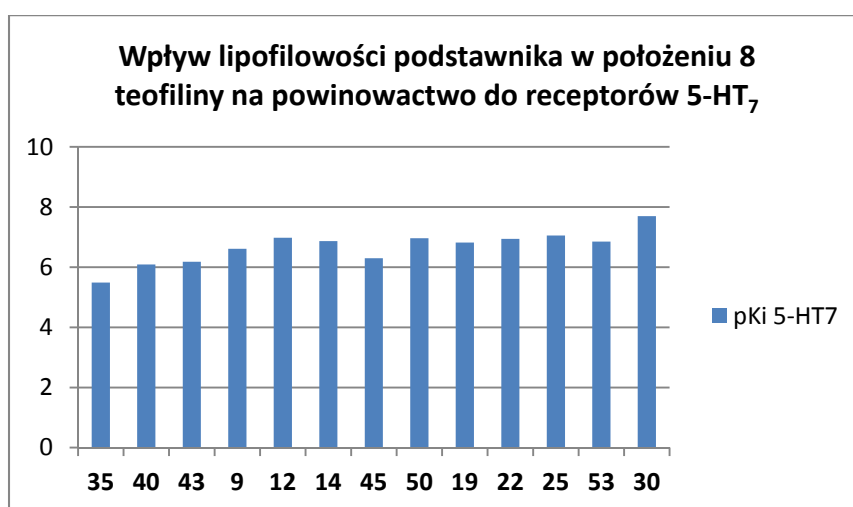
Analiza wpływu długości łącznika węglowego na powinowactwo do receptorów 5-HT_{2A} (Wykres 4) pozwala na stwierdzenie, że w przypadku pochodnych 8-aminowych optymalny jest łącznik 5-węglowy, natomiast w przypadku związków z większym i bardziej lipofilowym podstawnikiem N,N-dibenzyloaminowym preferowany jest krótszy, 4-węglowy łącznik.

Wykres 4



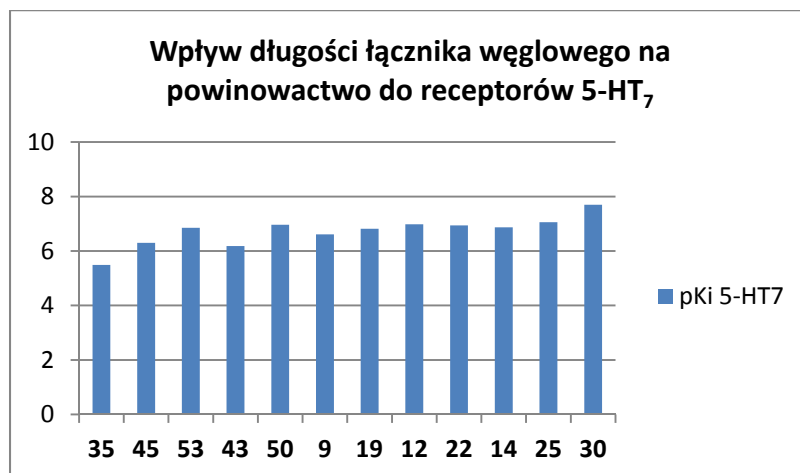
Analiza wpływu lipofilowości podstawnika w położeniu 8 teofiliny na powinowactwo do receptorów 5-HT₇, na podstawie powinowactw związków będących pochodnymi N-(2-metoksyfenylo)piperazyny (Wykres 5) pozwala na stwierdzenie, że w przypadku pochodnych z łącznikiem 3- (zw. **14** – **35**) i 5-węglowym (zw. **30** i **53**) wzrost jego lipofilowości zwiększa powinowactwo do tych receptorów. Również w tym przypadku znaczny wzrost wielkości podstawnika w przypadku związków z łącznikiem 3-węglowym nie jest preferowany (zw. **12** z podstawnikiem N-benzylo-N-etyloaminowym K_i = 105 nM, zw. **14** z podstawnikiem N,N-dibenzyloaminowym K_i = 135 nM) .

Wykres 5



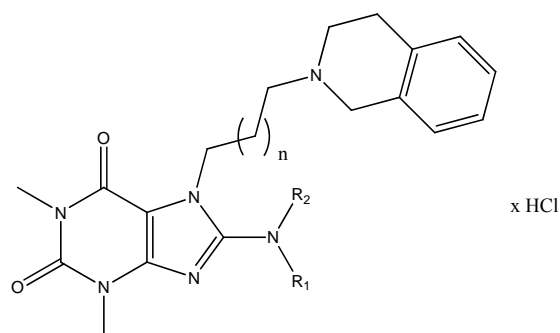
Analiza wpływu długości łącznika węglowego na powinowactwo do receptorów 5-HT₇ (Wykres 6) prowadzi do stwierdzenia, że, z wyjątkiem związków będących pochodnymi 8-(N-benzylo-N-etyloamino)teofiliny (zw. **12** i **22**), jego wydłużenie zwiększa powinowactwo do tych receptorów.

Wykres 6



Pochodne N-fenylo-piperazyny wykazują powinowactwo pośrednie pomiędzy pochodnymi N-(2-metoksyfenylo)piperazyny a pochodnymi N-(3-chlorofenylo)piperazyny. Pochodne N-(4-fluorofenylo)piperazyny wykazują niskie powinowactwo do badanych receptorów (K_i powyżej 100 nM).

Tabela 25

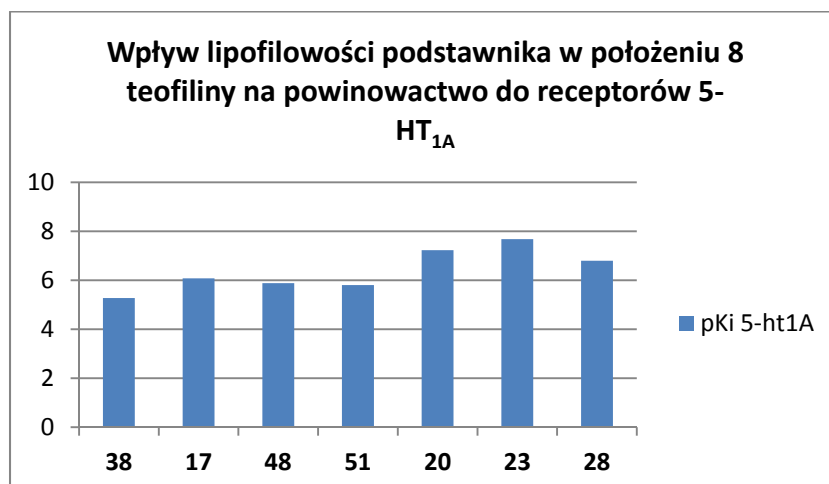


Nr związku	n	R ₁	R ₂	K _i [nM] 5-HT _{1A}	K _i [nM] 5-HT _{2A}	K _i [nM] 5-HT ₇
17	1	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	841	22880	1926
20	2	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	59	1050	72
23	2	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	21	1102	72
28	2	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	161	5036	56
33	3	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	47	2609	94
38	1	H	H	5332	2666	12750
48	2	H	H	1320	309	639
51	2	H	C ₂ H ₅	1579	963	207

Analiza wyników badań radioreceptorowych dla pochodnych 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny wykazuje, że związki te traktować można jako ligandy o bardzo niskim powinowactwie do receptorów 5-HT_{2A}. Zdecydowanie wyższe powinowactwo wykazują one do receptorów 5-HT_{1A} oraz 5-HT₇.

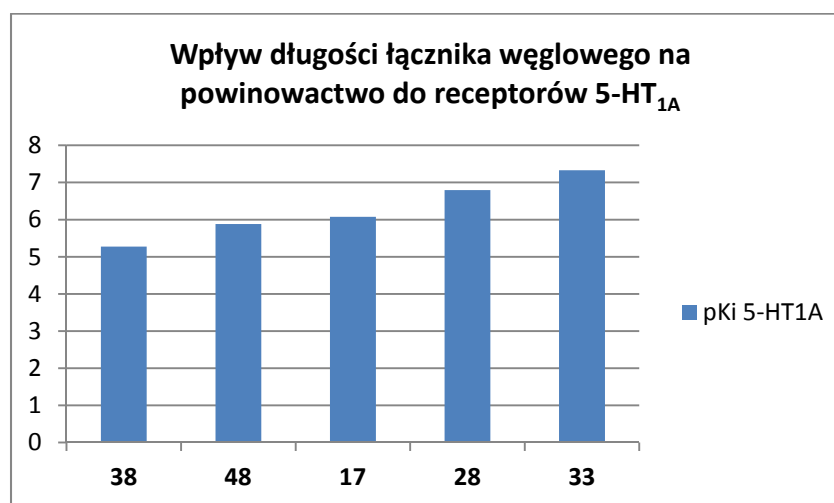
Analiza zależności pomiędzy lipofilowością podstawnika w położeniu 8 teofiliny a powinowactwem związku do receptorów 5-HT_{1A} (Wykres 7) wykazała, że pochodne 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny wykazywały analogiczną zależność jak pochodne arylo-piperazyny. Podobnie, jak to było w przypadku pochodnych arylo-piperazyn podstawnik N-benzyl-N-etyloaminowy jest preferowany w stosunku do podstawnika N,N-dibenzylowaminowego (odpowiednio związki **23** i **28**).

Wykres 7



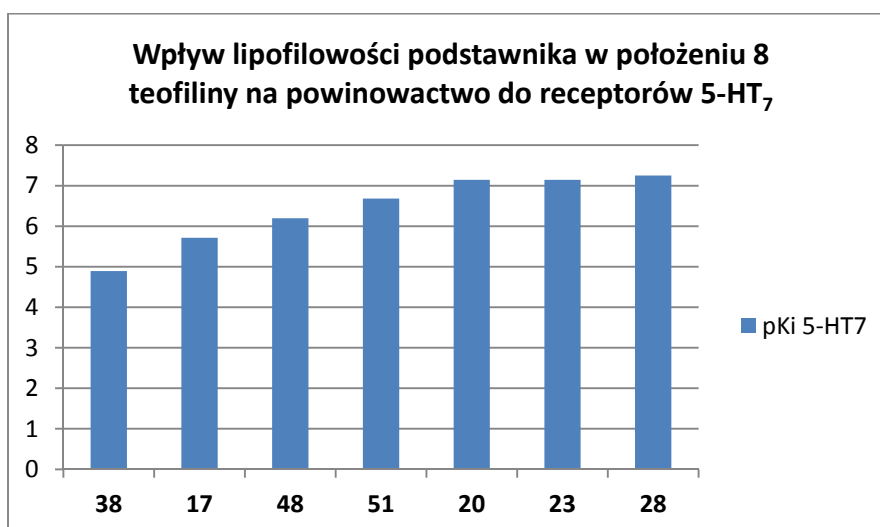
Analiza zależności pomiędzy długością łącznika węglowego pochodnych 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny a powinowactwem do receptorów 5-HT_{1A} (Wykres 8) wykazuje, że zwiększenie jego długości zwiększa powinowactwo do tych receptorów.

Wykres 8



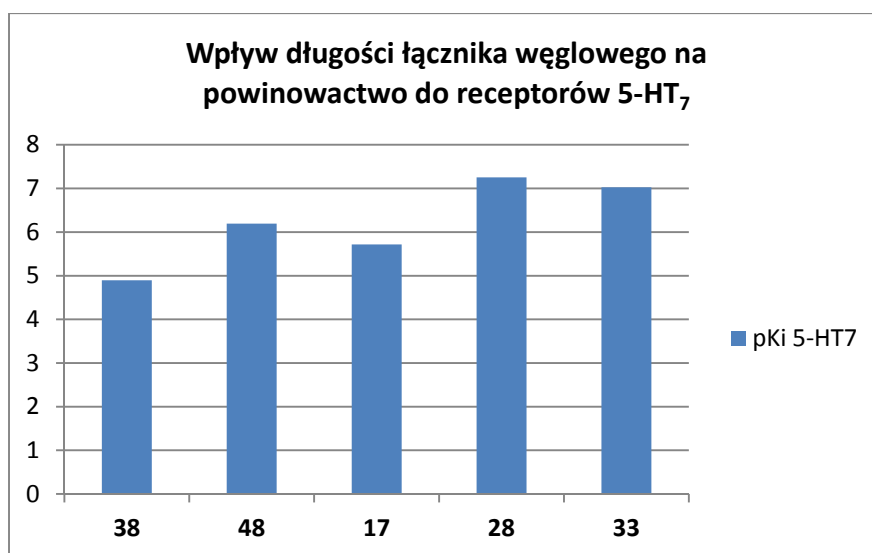
Analiza zależności powinowactwa do receptorów 5-HT₇ od lipofilowości podstawnika w położeniu 8 teofiliny (Wykres 9) prowadzi do wniosku, że jej zwiększenie powoduje wzrost powinowactwa do tych receptorów.

Wykres 9



Analiza zależności powinowactwa do receptorów 5-HT₇ od długości łącznika węglowego pomiędzy teofiliną a układem 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny (Wykres 10) pozwala na stwierdzenie, że jego wydłużenie zwiększa powinowactwo do tych receptorów. Dla zbadanych związków optymalna długość tego łącznika to 4 atomy węgla, a jego wydłużenie powoduje nieznaczny spadek powinowactwa.

Wykres 10



Przeprowadzone badania umożliwiły wskazanie selektywnych (w stosunku do pozostałych badanych receptorów) ligandów receptorów 5-HT_{1A} (zw. 9, 12, 14, 19, 21, 33,

44, 45, 46), receptorów 5-HT_{2A} (zw. **10, 11 37, 49, 54**) oraz receptorów 5-HT₇ (zw. **18, 28, 30**).

Związek **20** okazał się mieszanym ligandem receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT₇.

Wyselekcjonowane preparaty będą przedmiotem dalszych badań farmakologicznych w celu określenia profilu ich aktywności na OUN *in vivo*.

6. Właściwości lipofilowe

Dla otrzymanych związków finalnych **8** – **55** obliczono współczynniki log P wykorzystując w tym celu program ChemBioOffice 2008. Program ten umożliwia przewidywanie właściwości hydro-lipofilnych cząsteczki na podstawie sumowania wkładów poszczególnych atomów, wiązań i struktur obecnych w cząsteczce, jako parametrów determinujących jej całkowitą lipofilowość. Program ten uwzględnia otoczenie chemiczne każdego elementu strukturalnego obecnego w cząsteczce.

Otrzymane wyniki zebrano w tabeli 26.

Tabela 26

Nr związku	clogP	Nr związku	clogP	Nr związku	clogP
8	4,756	24	6,624	40	2,858
9	4,677	25	6,528	41	3,719
10	5,64	26	7,508	42	3,365
11	5,285	27	6,938	43	3,387
12	5,308	28	6,506	44	2,214
13	6,424	29	7,153	45	2,117
14	6,345	30	7,057	46	3,097
15	7,308	31	8,037	47	2,527
16	6,738	32	7,467	48	2,096
17	6,306	33	7,035	49	3,565
18	4,956	34	2,014	50	3,587
19	4,86	35	1,934	51	3,447
20	4,838	36	2,897	52	2,743
21	5,485	37	2,327	53	2,646
22	5,508	38	1,896	54	3,626
23	5,367	39	2,836	55	3,056

Na podstawie otrzymanych wyników można stwierdzić, że wszystkie związki wykazują względnie wysoką lipofilowość. Najwyższą lipofilowością cechują się pochodne 8-(N,N-dibenzyloaminowe), a najniższą 8-aminowe. Wydłużenie łącznika węglowego skutkuje wzrostem lipofilowości tych związków. Pochodne 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny wykazują niższą lipofilowość niż odpowiadające im pochodne arylopipezynowe.

7. Podsumowanie

W ramach części syntetycznej pracy otrzymano 55 nowych pochodnych teofiliny; 47 produktów finalnych przekazano do badań radioreceptorowych *in vitro*, co pozwoliło na zidentyfikowanie związków będących ligandami receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₇ oraz mieszanego liganda receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT₇.

Analiza wyników badań radioreceptorowych pozwoliła na sformułowanie zależności struktura-aktywność w badanej grupie związków. Ustalono, że wzrost lipofilowości podstawnika w położeniu 8 teofiliny powoduje wzrost powinowactwa cząsteczki do receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} oraz 5-HT₇, a optymalną lipofilowość i wielkość wykazuje podstawnik N-benzylo-N-etyloaminowy. Wykazano również, że w przypadku badanych połączeń, długość łącznika węglowego pomiędzy układem teofiliny a fragmentem arylopiperazyny lub 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny odgrywa istotną rolę. Najwyższą aktywność reprezentują pochodne posiadające łącznik o długości 4-5 atomów węgla.

Otrzymane wyniki będą stanowiły podstawę do planowania dalszych badań w obrębie pochodnych 8-aminoteofiliny.

8. Część doświadczalna

8.1. Chromatografia

8.1.1. Chromatografia cienkowarstwowa (TLC)

Stosowano płytki TLC powlekane żelem krzemionkowym Kieselgel 60 F₂₅₄ Merck o grubości warstwy 0,25 mm.

Droga rozwijania 6 cm.

Układy rozwijające:

S₁ – chlorek metylenu – metanol 95:5

S₂ – chlorek metylenu – metanol 90:10

Po rozwinięciu i wysuszeniu chromatogramy oglądano w świetle UV, identyfikując położenie plam. Dodatkowo, chromatogramy związków **8 – 55** wywoływano spryskując je odczynnikiem Dragendorffa.

8.1.2. UPLC

Badanie czystości metodą UPLC wykonano na aparacie Acquity TQD firmy Waters, stosując detektor eλ (PDA). Pomiaru absorbancji dokonywano w zakresie 200 – 700 nm. W aparacie wykorzystywano kolumnę ACQUITY UPLC BEH C18 1,7μm 2,1x50mm firmy Waters. Rozdziału dokonywano w temperaturze 40°C w układzie woda + 0,1% HCOOH – acetonitryl + 0,1% HCOOH o następujących parametrach: przepływ 0,3 mL/min, 0 min – 5 min gradient woda + 0,1% HCOOH – acetonitryl + 0,1% 95:5 → 0:100, rozdział izokratyczny 5 min – 6 min woda + 0,1% HCOOH – acetonitryl + 0,1% 0:100.

8.2. Temperatura topnienia

Pomiar temperatury topnienia wykonano w aparacie Büchi B-540 w otwartej kapilarze szklanej. Podano wartości niekorygowane.

8.3. Analiza spektralna

8.3.1. ¹H-NMR

Widma magnetycznego rezonansu jądrowego wykonano na aparacie Varian Mercury-300 (300 MHz), stosując jako rozpuszczalniki CDCl₃ oraz DMSO-d₆ wobec TMS jako standardu wewnętrznego.

8.3.2. LC/MS, MS

Widma masowe wykonano na aparacie Acquity TQD firmy Waters. Jako detektor używany był podwójny kwadrupol. Warunki analizy: temperatura kapilary 350°C, przepływ azotu do desolwacji 600 L/h, napięcie na kapilarze 3 kV, przepływ azotu na cone'ie 50 L/h, napięcie na cone'ie 20 V. Analizę LC/MS prowadzono skanując w czasie 0,5 s pierwszym kwadrupolem w zakresie m/z 100 – 700. Analizę MS prowadzono metodą daughters, skanując drugim kwadrupolem produkty fragmentacji jonu molekularnego w zakresie m/z 100 – 600, używając jako gazu do kolizji argonu, energia kolizji 50 eV.

8.4. Produkty wyjściowe

- Teofilina (Aldrich)
- N,N-Dibenzylamina (Fluka)
- N-Benzyl-N-etyloamina (Fluka)
- N-Benzyl-N-metyloamina (Fluka)
- 1-Bromo-3-chloropropan (Aldrich)
- 1-Bromo-4-chlorobutan (Aldrich)
- 1,4-Dibromobutan (POCh)
- 1,5-Dibromopentan (POCh)
- N-Fenylpiperazyna (Aldrich)
- N-(2-Metoksyfenyl)piperazyna (Aldrich)
- N-(3-Chlorofenyl)piperazyna (Aldrich)
- N-(4-Fluorofenyl)piperazyna (Aldrich)
- 1,2,3,4-Tetrahydroizochinolina (Fluka)

8.5. Synteza

8.5.1. Synteza 7-chlorowcoalkilowych pochodnych 8-(N-alkilo-N-benzylo)teofilin i 8-(N,N-dibenzyloamino)teofiliny – przepis ogólny

Mieszaninę związku **I**, **II** lub **III** z czynnikiem alkilującym, TEBA i bezwodnym K_2CO_3 w stosunku molowym 1:2:0,1:2 w acetonie (75 mL na każde 10g użytej pochodnej teofiliny), ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w czasie 6 godzin, mieszając mieszadłem magnetycznym. Przebieg reakcji kontrolowano w układzie S_1 . Po tym czasie mieszaninę przesączono na gorąco, pozostałość przepłukano niewielką ilością acetonu a przesącz odparowano do konsystencji gęstego oleju. Otrzymany surowy produkt krystalizowano z metanolu.

8.5.1.1. 8-(N-Benzylo-N-metyloamino)-7-(3-chloropropylo)teofilina (zw. 1)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 5 g (0,017 mol) 8-(N-benzylo-N-metyloamino)teofiliny, 5,26 g (0,034 mol) 1-bromo-3-chloropropanu, 0,54 g (0,002 mol) TEBA i 4,69 g (0,034 mol) bezwodnego K_2CO_3 . Otrzymano 3,84 g produktu.

Wydajność: 60%

Wzór sumaryczny: $C_{18}H_{22}ClN_5O_2$

Masa molowa: 375,85 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,67$

$R_f(S_2) = 0,81$

UPLC: $R_t = 3,59$ min

t.t. = 114 – 116 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 57,52 %C (znal.) = 57,61

%H (obl.) = 5,90 %H (znal.) = 5,89

%N (obl.) = 18,63 %N (znal.) = 18,44

Czystość (UPLC): 86%

8.5.1.2. 8-(-Benzylo-N-etyloamino)-7-(3-chloropropylo)teofilina (zw. 2)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 5 g (0,016 mol) 8-(N-benzylo-N-etyloamino)teofiliny, 5,04 g (0,032 mol) 1-bromo-3-chloropropanu, 0,37 g (0,0016 mol) TEBA i 3,17 g (0,032 mol) bezwodnego K₂CO₃. Otrzymano 3,84 g produktu.

Wydajność: 62%

Wzór sumaryczny: C₁₉H₂₄ClN₅O₂

Masa molowa: 389,88 g/mol

TLC: R_f(S₁) = 0,71

R_f(S₂) = 0,81

UPLC: R_t = 3,85 min

t.t. = 85 – 87 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 58,53 %C (znal.) = 58,44

%H (obl.) = 6,20 %H (znal.) = 6,34

%N (obl.) = 17,96 %N (znal.) = 17,59

Czystość (UPLC): 91%

8.5.1.3. 8-(N,N-Dibenzyloamino)-7-(3-chloropropylo)teofilina (zw. 3)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 25 g (0,067 mol) 8-(N,N-dibenzyloamino)teofiliny, 20,97 g (0,133 mol) 1-bromo-3-chloropropanu, 1,6 g (0,007 mol) TEBA i 13,89 g (0,133 mol) bezwodnego K₂CO₃. Otrzymano 24,65 g produktu.

Wydajność: 82%

Wzór sumaryczny: C₂₄H₂₆ClN₅O₂

Masa molowa: 451,95 g/mol

TLC: R_f(S₁) = 0,77

R_f(S₂) = 0,87

UPLC: R_t = 4,20 min

t.t. = 118 – 120 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 63,78 %C (znal.) = 63,59

%H (obl.) = 5,80 %H (znal.) = 5,86

%N (obl.) = 15,50 %N (znal.) = 15,46

Czystość (UPLC): 95%

8.5.1.4. 8-(N-Benzyl-N-metyloamino)-7-(4-bromobutylo)teofilina (zw. 4)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 9 g (0,024 mol) 8-(N-benzyl-N-metyloamino)teofiliny, 10,36 g (0,048 mol) 1,4-dibromobutanu, 0,55 g (0,0024 mol) TEBA i 6,64 g (0,048 mol) bezwodnego K₂CO₃. Otrzymano 7,81 g produktu.

Wydajność: 75%

Wzór sumaryczny: C₁₉H₂₄BrN₅O₂

Masa molowa: 434,33

TLC: R_f(S₁) = 0,67

R_f(S₂) = 0,81

UPLC: R_t = 3,86 min

t.t. = 75 – 77 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 52,54

%C (znal.) = 52,86

%H (obl.) = 5,57

%H (znal.) = 5,50

%N (obl.) = 16,12

%N (znal.) = 15,89

Czystość (UPLC): 83%

8.5.1.5. 8-(N-Benzyl-N-etyloamino)-7-(4-bromobutylo)teofilina (zw. 5)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 10 g (0,032 mol) 8-(N-benzyl-N-etyloamino)teofiliny, 13,82 g (0,064 mol) 1,4-dibromobutanu, 0,74 g (0,0032 mol) TEBA i 8,85 g (0,064 mol) bezwodnego K₂CO₃. Otrzymano 9,20 g produktu.

Wydajność: 64%

Wzór sumaryczny: C₂₀H₂₆BrN₅O₂

Masa molowa: 448,36

TLC: R_f(S₁) = 0,73

R_f(S₂) = 0,81

UPLC: R_t = 4,08 min

t.t. = 67 – 69 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 53,58

%C (znal.) = 53,32

%H (obl.) = 5,84

%H (znal.) = 5,65

%N (obl.) = 15,62

%N (znal.) = 15,48

Czystość (UPLC): 84%

8.5.1.6. 8-(N,N-Dibenzyloamino)-7-(4-chlorobutylo)teofilina (zw. 6)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 25 g (0,067 mol) 8-(N,N-dibenzyloamino)teofiliny, 22,80 g (0,133 mol) 1-bromo-3-chlorobutanu, 1,6 g (0,007 mol) TEBA i 13,89 g (0,133 mol) bezwodnego K₂CO₃. Otrzymano 25,50 g produktu.

Wydajność: 74%

Wzór sumaryczny: C₂₅H₂₈ClN₅O₂

Masa molowa: 510,43 g/mol

TLC: R_f(S₁) = 0,77

R_f(S₂) = 0,87

UPLC: R_t = 4,30 min

t.t. = 108 – 110 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 58,83

%C (znal.) = 58,91

%H (obl.) = 5,53

%H (znal.) = 5,46

%N (obl.) = 13,72

%N (znal.) = 13,87

Czystość (UPLC): 89%

8.5.1.7. 8-(N,N-Dibenzyloamino)-7-(5-bromopentylo)teofilina (zw. 7)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 25 g (0,067 mol) 8-(N,N-dibenzyloamino)teofiliny, 30,58 g (0,133 mol) 1,5-dibromopentanu, 1,6 g (0,007 mol) TEBA i 13,89 g (0,133 mol) bezwodnego K₂CO₃. Otrzymano 20,30 g produktu.

Wydajność: 58%

Wzór sumaryczny: C₂₆H₃₀BrN₅O₂

Masa molowa: 524,45 g/mol

TLC: R_f(S₁) = 0,77

R_f(S₂) = 0,87

UPLC: R_t = 4,58 min

t.t. = 102 – 104 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 59,54

%C (znal.) = 59,68

%H (obl.) = 5,77

%H (znal.) = 5,39

%N (obl.) = 13,35

%N (znal.) = 13,27

Czystość (UPLC): 79%

8.5.2. Synteza chlorowodorków 7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylowych] pochodnych 8-(N-benzyl-N-metyloamino)teofiliny – przepis ogólny

3,0 g (0,008 mol) 8-(N-benzyl-N-metyloamino)-7-(3-chloropropyl)teofiliny (zw. 1) ogrzewano z dziesięcioprocentowym nadmiarem molowym odpowiedniej arylopiperazyny w 10 mL 1-propanolu, w obecności 2,21 g (0,014 mol) bezwodnego K_2CO_3 . Reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia mieszaniny w czasie 30 godzin. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną sączono na ciepło, a otrzymany przesącz zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem do gęstego oleju. Otrzymany olej zawieszono w bezwodnym etanolu i zakwaszono stężonym HCl do pH ok. 2. Wydzielony po oziębieniu krystaliczny osad produktu oczyszczano przez rekrytalizację z etanolu.

8.5.2.1. Chlorowodorek 8-(N-benzyl-N-metyloamino)-7-[3-(4-fenylpiperazyn-1-ylo)propyl]teofiliny (zw. 8)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 1,43 g (0,0088 mol) N-fenylpiperazyny. Otrzymano 3,21 g produktu.

Wydajność: 75%

Wzór sumaryczny: $C_{28}H_{36}ClN_7O_2$

Masa molowa: 538,08 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,27$

$R_f(S_2) = 0,65$

UPLC: $R_t = 2,60$ min

t.t. = 237 – 239 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 62,50

%C (znal.) = 62,42

%H (obl.) = 6,74

%H (znal.) = 6,84

%N (obl.) = 18,22

%N (znal.) = 18,02

Czystość (UPLC): 98%

8.5.2.2. Chlorowodorek 8-(N-benzylo-N-metyloamino)-7-{3-[4-(2-metoksyfenylo)-piperazyn-1-ylo]propylo}teofiliny (zw. 9)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 1,69 g (0,0088 mol) N-(2-metoksyfenylo)piperazyny. Otrzymano 4,38 g produktu.

Wydajność: 92%

Wzór sumaryczny: $C_{29}H_{38}ClN_7O_3$

Masa molowa: 598,11 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,19$

$R_f(S_2) = 0,58$

UPLC: $R_t = 2,59$ min

t.t. = 238 – 240 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 61,31

%C (znal.) = 61,52

%H (obl.) = 6,74

%H (znal.) = 6,81

%N (obl.) = 17,26

%N (znal.) = 17,01

Czystość (UPLC): 94%

8.5.2.3. Chlorowodorek 8-(N-benzylo-N-metyloamino)-7-{3-[4-(3-chlorofenylo)-piperazyn-1-ylo]propylo}teofiliny (zw. 10)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 2,06 g (0,0088 mol) N-(3-chlorofenylo)piperazyny. Otrzymano 3,03 g produktu.

Wydajność: 66%

Wzór sumaryczny: $C_{28}H_{35}Cl_2N_7O_2$

Masa molowa: 572,53 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,40$

$R_f(S_2) = 0,71$

UPLC: $R_t = 2,79$ min

t.t. = 221 – 223 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 58,74

%C (znal.) = 58,77

%H (obl.) = 6,16

%H (znal.) = 6,10

%N (obl.) = 17,13

%N (znal.) = 17,02

Czystość (UPLC): 91%

8.5.3. Synteza chlorowodorków 7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylowych] pochodnych 8-(N-benzylo-N-etyloamino)teofiliny – przepis ogólny

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem otrzymywania chlorowodorków 7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylowych] pochodnych 8-(N-benzylo-N-metyloamino)teofiliny, używając 3,0 g (0,008 mol) 8-(N-benzylo-N-etyloamino)-7(3-chloropropyl)teofiliny (zw. 2).

8.5.3.1. Chlorowodorek 8-(N-benzylo-N-etyloamino)-7-[3-(4-fenylpiperazyn-1-ylo)-propyl]teofiliny (zw. 11)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 1,43 g (0,0088 mol) N-fenylpiperazyny. Otrzymano 3,16 g produktu.

Wydajność: 72%

Wzór sumaryczny: $C_{29}H_{38}ClN_7O_2$

Masa molowa: 552,11 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,35$

$R_f(S_2) = 0,69$

UPLC: $R_t = 2,70$ min

t.t. = 189 – 191 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 63,09 %C (znal.) = 63,21

%H (obl.) = 6,94 %H (znal.) = 6,83

%N (obl.) = 17,76 %N (znal.) = 17,81

Czystość (UPLC): 89%

8.5.3.2. Chlorowodorek 8-(N-benzylo-N-etyloamino)-7-{3-[4-(2-metoksyfenyl)-piperazyn-1-ylo]propyl}teofiliny (zw. 12)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 1,69 g (0,0088 mol) N-(2-metoksyfenyl)piperazyny. Otrzymano 2,76 g produktu.

Wydajność: 53%

Wzór sumaryczny: $C_{30}H_{40}ClN_7O_3$

Masa molowa: 582,14 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,27$

$R_f(S_2) = 0,65$

UPLC: $R_t = 2,74$ min

t.t. = 178 – 180 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 61,90 %C (znal.) = 61,92

%H (obl.) = 6,93 %H (znal.) = 6,82

%N (obl.) = 16,84 %N (znal.) = 16,92

Czystość (UPLC): 95%

8.5.4. Synteza chlorowodorków 7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylowych] i 7-[3-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)propylowych] pochodnych 8-(N,N-dibenzyloamino)teofiliny – przepis ogólny

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem otrzymywania chlorowodorków 7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylowych] pochodnych 8-(N-benzylo-N-metyloamino)teofiliny, używając 5,0 g (0,011 mol) 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-(3-chloropropyl)teofiliny (zw. **3**).

8.5.4.1. Chlorowodorek 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[3-(4-fenyllopiperazyn-1-ylo)propyl]teofiliny (zw. **13)**

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 1,97 g (0,0121 mol) N-fenyllopiperazyny. Otrzymano 6,41 g produktu.

Wydajność: 95%

Wzór sumaryczny: C₃₄H₄₀ClN₇O₂

Masa molowa: 614,18 g/mol

TLC: R_f(S₁) = 0,40

R_f(S₂) = 0,74

UPLC: R_t = 3,00 min

t.t. = 158 – 160 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 66,49 %C (znal.) = 66,59

%H (obl.) = 6,56 %H (znal.) = 6,48

%N (obl.) = 15,96 %N (znal.) = 15,91

Czystość (UPLC): 93%

8.5.4.2. Chlorowodorek 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-{3-[4-(2-metoksyfenylo)-piperazyn-1-ylo]propylo}teofiliny (zw. 14)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 2,32 g (0,0121 mol) N-(2-metoksyfenylo)piperazyny. Otrzymano 6,67 g produktu.

Wydajność: 94%

Wzór sumaryczny: $C_{35}H_{42}ClN_7O_2$

Masa molowa: 644,21 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,33$

$R_f(S_2) = 0,68$

UPLC: $R_t = 2,97$ min

t.t. = 145 – 147 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 65,25

%C (znal.) = 65,02

%H (obl.) = 6,57

%H (znal.) = 6,72

%N (obl.) = 15,22

%N (znal.) = 15,42

Czystość (UPLC): 88%

8.5.4.3. Chlorowodorek 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-{3-[4-(3-chlorofenylo)-piperazyn-1-ylo]propylo}teofiliny (zw. 15)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 2,83 g (0,0121 mol) N-(3-chlorofenylo)piperazyny. Otrzymano 6,65 g produktu.

Wydajność: 93%

Wzór sumaryczny: $C_{34}H_{39}Cl_2N_7O_2$

Masa molowa: 648,63 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,46$

$R_f(S_2) = 0,77$

UPLC: $R_t = 3,15$ min

t.t. = 191 – 192 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 62,96

%C (znal.) = 63,12

%H (obl.) = 6,06

%H (znal.) = 6,12

%N (obl.) = 15,12

%N (znal.) = 15,05

Czystość (UPLC): 96%

8.5.4.4. Chlorowodorek 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-{3-[4-(4-fluorofenylo)-piperazyn-1-ylo]propylo}teofiliny (zw. 16)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 2,18 g (0,0121 mol) N-(4-fluorofenylo)piperazyny. Otrzymano 6,35 g produktu.

Wydajność: 91%

Wzór sumaryczny: $C_{34}H_{39}ClFN_7O_2$

Masa molowa: 632,17 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,37$

$R_f(S_2) = 0,74$

UPLC: $R_t = 3,03$ min

t.t. = 183 – 185 °C

Czystość (UPLC): 92%

8.5.4.5. Chlorowodorek 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[3-(1,2,3,4-tetrahydroizocholin-2-ylo)propylo]teofiliny (zw. 17)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 1,61 g (0,0121 mol) 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny. Otrzymano 5,45 g produktu.

Wydajność: 85%

Wzór sumaryczny: $C_{33}H_{37}ClN_6O_2$

Masa molowa: 585,14 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,35$

$R_f(S_2) = 0,68$

UPLC: $R_t = 2,90$ min

t.t. = 209 – 210 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 67,74

%C (znal.) = 67,53

%H (obl.) = 6,37

%H (znal.) = 6,42

%N (obl.) = 14,36

%N (znal.) = 14,58

Czystość (UPLC): 93%

8.5.5. Synteza chlorowodorków 7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylowych] i 7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylowych] pochodnych 8-(N-benzyl-N-metyloamino)teofiliny – przepis ogólny

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem otrzymywania chlorowodorków 7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylowych] pochodnych 8-(N-benzyl-N-metyloamino)teofiliny, używając 3,0 g (0,007 mol) 8-(N,N-dibenzylamino)-7-(4-chlorobutyl)teofiliny (zw. 4).

8.5.5.1. Chlorowodorek 8-(N-benzyl-N-metyloamino)-7-[4-(4-fenylpiperazyn-1-ylo)butyl]teofiliny (zw. 18)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 1,25 g (0,0077 mol) N-fenylpiperazyny. Otrzymano 2,82 g produktu.

Wydajność: 73%

Wzór sumaryczny: $C_{29}H_{38}ClN_7O_2$

Masa molowa: 552,11 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,25$

$R_f(S_2) = 0,65$

UPLC: $R_t = 2,63$ min

t.t. = 210 – 212 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 63,09 %C (znal.) = 63,22

%H (obl.) = 6,94 %H (znal.) = 6,81

%N (obl.) = 17,76 %N (znal.) = 17,51

Czystość (UPLC): 86%

8.5.5.2. Chlorowodorek 8-(N-benzyl-N-metyloamino)-7-{4-[4-(2-metoksyfenyl)piperazyn-1-ylo]butyl}teofiliny (zw. 19)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 1,45 g (0,0077 mol) N-(2-metoksyfenyl)piperazyny. Otrzymano 3,12 g produktu.

Wydajność: 77%

Wzór sumaryczny: $C_{30}H_{40}ClN_7O_3$

Masa molowa: 582,14 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,42$

$R_f(S_2) = 0,77$

UPLC: $R_t = 2,70$ min

t.t. = 170 – 172 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 61,90 %C (znal.) = 61,96

%H (obl.) = 6,93 %H (znal.) = 6,83

%N (obl.) = 16,84 %N (znal.) = 16,73

Czystość (UPLC): 87%

8.5.5.3. Chlorowodorek 8-(N-benzylo-N-metyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizocholin-2-ylo)butylo]teofiliny (zw. 20)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 1,02 g (0,0077 mol) 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny. Otrzymano 2,85 g produktu.

Wydajność: 78%

Wzór sumaryczny: $C_{28}H_{35}ClN_6O_2$

Masa molowa: 523,07 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,40$

$R_f(S_2) = 0,73$

UPLC: $R_t = 2,50$ min

t.t. = 174 – 176 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 64,29 %C (znal.) = 64,20

%H (obl.) = 6,74 %H (znal.) = 6,81

%N (obl.) = 16,07 %N (znal.) = 16,20

Czystość (UPLC): 89%

8.5.6. Synteza chlorowodorków 7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylowych] i 7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizocholin-2-ylo)butylowych] pochodnych 8-(N-benzylo-N-etyloamino)teofiliny - przepis ogólny

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem otrzymywania chlorowodorków 7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylowych] pochodnych 8-(N-benzylo-N-metyloamino)teofiliny, używając 3,0 g (0,007 mol) 8-(N-benzylo-N-etyloamino)-7-(4-chlorobutylo)teofiliny (zw. 5).

8.5.6.1. Chlorowodorek 8-(N-benzyl-N-etyloamino)-7-[4-(4-fenylpiperazyn-1-yl)butylo]teofiliny (zw. 21)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 1,25 g (0,0077 mol) N-fenylpiperazyny. Otrzymano 2,65 g produktu.

Wydajność: 67%

Wzór sumaryczny: $C_{30}H_{40}ClN_7O_2$

Masa molowa: 566,14 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,45$

$R_f(S_2) = 0,81$

UPLC: $R_t = 2,96$ min

t.t. = 195 – 197 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 63,65

%C (znal.) = 63,53

%H (obl.) = 7,12

%H (znal.) = 7,05

%N (obl.) = 17,32

%N (znal.) = 17,42

Czystość (UPLC): 89%

8.5.6.2. Chlorowodorek 8-(N-benzyl-N-etyloamino)-7-[4-[4-(2-metoksyfenyl)piperazyn-1-yl]butylo]teofiliny (zw. 22)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 1,48 g (0,0077 mol) N-(2-metoksyfenyl)piperazyny. Otrzymano 3,11 g produktu.

Wydajność: 75%

Wzór sumaryczny: $C_{31}H_{42}ClN_7O_3$

Masa molowa: 596,16 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,42$

$R_f(S_2) = 0,77$

UPLC: $R_t = 2,85$ min

t.t. = 185 – 187 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 62,45

%C (znal.) = 62,48

%H (obl.) = 7,10

%H (znal.) = 7,01

%N (obl.) = 16,45

%N (znal.) = 16,23

Czystość (UPLC): 88%

8.5.6.3. Chlorowodorek 8-(N-benzyl-N-etyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizocholin-2-ylo)butylo]teofiliny (zw. 23)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 1,02 g (0,0077 mol) 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny. Otrzymano 3,25 g produktu.

Wydajność: 86%

Wzór sumaryczny: $C_{29}H_{37}ClN_6O_2$

Masa molowa: 537,10 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,13$

$R_f(S_2) = 0,50$

UPLC: $R_t = 2,67$ min

t.t. = 195 – 197 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 64,82 %C (znal.) = 64,83

%H (obl.) = 6,94 %H (znal.) = 6,96

%N (obl.) = 15,65 %N (znal.) = 15,45

Czystość (UPLC): 87%

8.5.7. Synteza chlorowodorków 7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylowych] i 7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizocholin-2-ylo)butylowych] pochodnych 8-(N,N-dibenzylamino)teofiliny – przepis ogólny

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem otrzymywania chlorowodorków 7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylowych] pochodnych 8-(N-benzyl-N-metyloamino)teofiliny, używając 5,0 g (0,010 mol) 8-(N,N-dibenzylamino)-7-(4-chlorobutylo)teofiliny (zw. 6).

8.5.7.1. Chlorowodorek 8-(N,N-dibenzylamino)-7-[4-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofiliny (zw. 24)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 1,79 g (0,011 mol) N-fenylopiperazyny. Otrzymano 6,12 g produktu.

Wydajność: 97%

Wzór sumaryczny: $C_{35}H_{42}ClN_7O_2$

Masa molowa: 628,21 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,27$

$R_f(S_2) = 0,64$

UPLC: $R_t = 3,09$ min

t.t. = 187 – 189 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 66,92 %C (znal.) = 66,81

%H (obl.) = 6,74 %H (znal.) = 6,82

%N (obl.) = 15,61 %N (znal.) = 15,71

Czystość (UPLC): 89%

8.5.7.2. Chlorowodorek 8-(N,N-dibenzylamino)-7-{4-[4-(2-metoksyfenylo)-piperazyn-1-ylo]butylo}teofiliny (zw. 25)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 2,11 g (0,011 mol) N-(2-metoksyfenylo)piperazyny. Otrzymano 5,93 g produktu.

Wydajność: 90%

Wzór sumaryczny: $C_{36}H_{44}ClN_7O_3$

Masa molowa: 658,23g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,25$

$R_f(S_2) = 0,58$

UPLC: $R_t = 2,96$ min

t.t. = 210 – 212 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 65,69 %C (znal.) = 65,86

%H (obl.) = 6,74 %H (znal.) = 6,65

%N (obl.) = 14,90 %N (znal.) = 14,83

Czystość (UPLC): 92%

8.5.7.3. Chlorowodorek 8-(N,N-dibenzylamino)-7-{4-[4-(3-chlorofenylo)-piperazyn-1-ylo]butylo}teofiliny (zw. 26)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 2,57 g (0,011 mol) N-(3-chlorofenylo)piperazyny. Otrzymano 6,45 g produktu.

Wydajność: 97%

Wzór sumaryczny: $C_{35}H_{41}Cl_2N_7O_2$

Masa molowa: 662,65g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,35$

$$R_f(S_2) = 0,74$$

UPLC: $R_t = 3,18$ min

t.t. = 121 – 125 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 62,44

%C (znal.) = 62,32

%H (obl.) = 6,24

%H (znal.) = 6,01

%N (obl.) = 14,80

%N (znal.) = 14,86

Czystość (UPLC): 98%

8.5.7.4. Chlorowoderek 8-(N,N-dibenzylamino)-7-{4-[4-(4-fluorofenylo)-piperazyn-1-ylo]butylo]teofiliny (zw. 27)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 1,98 g (0,011 mol) N-(4-fluorofenylo)piperazyny. Otrzymano 6,12 g produktu.

Wydajność: 95%

Wzór sumaryczny: $C_{35}H_{41}ClFN_7O_2$

Masa molowa: 646,20 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,27$

$$R_f(S_2) = 0,72$$

UPLC: $R_t = 3,06$ min

t.t. = 155 – 157 °C

Czystość (UPLC): 96%

8.5.7.5. Chlorowoderek 8-(N,N-dibenzylamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochiolin-2-ylo)butylo]teofiliny (zw. 28)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 1,46 g (0,011 mol) 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny. Otrzymano 5,50 g produktu.

Wydajność: 92%

Wzór sumaryczny: $C_{34}H_{39}ClN_6O_2$

Masa molowa: 599,17 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,28$

$$R_f(S_2) = 0,66$$

UPLC: $R_t = 2,93$ min

t.t. = 182 – 184 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 68,16 %C (znal.) = 68,10
%H (obl.) = 6,56 %H (znal.) = 6,67
%N (obl.) = 14,03 %N (znal.) = 13,84
Czystość (UPLC): 89%

8.5.8. Synteza chlorowodorków 7-[5-(4-arylopiperazyn-1-ylo)pentylowych] i 7-[5-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)pentylowych] pochodnych 8-(N,N-dibenzyloamino)teofiliny - przepis ogólny

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem otrzymywania chlorowodorków 7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylowych] pochodnych 8-(N-benzylo-N-metyloamino)teofiliny, używając 5,0 g (0,010 mol) 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-(5-bromopentyl)teofiliny (zw. 7).

8.5.8.1. Chlorowodorek 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[5-(4-fenyllopiperazyn-1-ylo)pentyl]teofiliny (zw. 29)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 1,79 g (0,011 mol) N-fenyllopiperazyny. Otrzymano 5,83 g produktu.

Wydajność: 91%

Wzór sumaryczny: $C_{36}H_{44}ClN_7O_2$

Masa molowa: 642,23 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,32$

$R_f(S_2) = 0,68$

UPLC: $R_t = 3,10$ min

t.t. = 154 – 156 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 67,33 %C (znal.) = 67,21

%H (obl.) = 6,91 %H (znal.) = 6,89

%N (obl.) = 15,27 %N (znal.) = 15,35

Czystość (UPLC): 88%

8.5.8.2. Chlorowodorek 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-{5-[4-(2-metoksyfenylo)-piperazyn-1-ylo]pentylo}teofiliny (zw. 30)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 2,11 g (0,011 mol) N-(2-metoksyfenylo)piperazyny. Otrzymano 5,42 g produktu.

Wydajność: 81%

Wzór sumaryczny: $C_{37}H_{46}ClN_7O_3$

Masa molowa: 672,26g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,26$

$R_f(S_2) = 0,60$

UPLC: $R_t = 3,10$ min

t.t. = 106 – 107 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 66,10 %C (znal.) = 65,89

%H (obl.) = 6,90 %H (znal.) = 6,92

%N (obl.) = 14,58 %N (znal.) = 14,53

Czystość (UPLC): 86%

8.5.8.3. Chlorowodorek 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-{5-[4-(3-chlorofenylo)-piperazyn-1-ylo]pentylo}teofiliny (zw. 31)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 2,57 g (0,011 mol) N-(3-chlorofenylo)piperazyny. Otrzymano 6,21 g produktu.

Wydajność: 92%

Wzór sumaryczny: $C_{36}H_{43}Cl_2N_7O_2$

Masa molowa: 676,68 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,40$

$R_f(S_2) = 0,72$

UPLC: $R_t = 3,26$ min

t.t. = 167 – 168 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 63,90 %C (znal.) = 63,82

%H (obl.) = 6,41 %H (znal.) = 6,52

%N (obl.) = 14,49 %N (znal.) = 14,53

Czystość (UPLC): 87%

8.5.8.4. Chlorowodorek 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-{5-[4-(4-fluorofenylo)-piperazyn-1-ylo]pentylo}teofiliny (zw. 32)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 1,98 g (0,011 mol) N-(4-fluorofenylo)piperazyny. Otrzymano 6,22 g produktu.

Wydajność: 94%

Wzór sumaryczny: $C_{36}H_{43}ClFN_7O_2$

Masa molowa: 660,22 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,30$

$R_f(S_2) = 0,66$

UPLC: $R_t = 3,10$ min

t.t. = 164 – 166 °C

Czystość (UPLC): 91%

8.5.8.5. Chlorowodorek 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[5-(1,2,3,4-tetrahydroizocholin-2-ylo)pentylo]teofiliny (zw. 33)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym, używając 1,46 g (0,011 mol) 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny. Otrzymano 5,12 g produktu.

Wydajność: 84%

Wzór sumaryczny: $C_{35}H_{41}ClN_6O_2$

Masa molowa: 613,19 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,26$

$R_f(S_2) = 0,60$

UPLC: $R_t = 2,97$ min

t.t. = 158 – 160 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 68,56

%C (znal.) = 68,55

%H (obl.) = 6,74

%H (znal.) = 6,57

%N (obl.) = 13,71

%N (znal.) = 13,83

Czystość (UPLC): 86%

8.5.9. Synteza chlorowodorków 7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylowych] i 7-[3-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)propylowych] pochodnych 8-amino-teofiliny – przepis ogólny

3,0 g odpowiedniego chlorowodoru 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofiliny lub 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[3-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)propylo]teofiliny zawieszano w 10 mL 90% roztworu H₂SO₄ i pozostawiano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Po tym czasie do mieszaniny dodawano chłodząc 20 mL wody i po wymieszaniu doprowadzano do wrzenia. Gorącą mieszaninę sączono, a przesącz ochładzano i alkalizowano 20% roztworem NaOH do pH ok. 12. Wydzielony produkt ekstrahowano dwukrotnie 10 mL chloroformu. Zebraną warstwę organiczną odparowywano do sucha otrzymując surową zasadę produktu, którą zawieszano w bezwodnym etanolu i zakwaszano stężonym HCl do pH ok. 2. Wydzielony po oziębieniu krystaliczny chlorowodorek produktu oczyszczano przez rekrytalizację z etanolu.

8.5.9.1. Chlorowodorek 8-amino-7-[3-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofiliny (zw. 34)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym. Otrzymano 1,8 g produktu.

Wydajność: 91%

Wzór sumaryczny: C₂₀H₂₈ClN₇O₂

Masa molowa: 433,94 g/mol

TLC: R_f(S₁) = 0,19

R_f(S₂) = 0,46

UPLC: R_t = 1,66 min

t.t. = 317 – 319 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 55,36 %C (znal.) = 55,28

%H (obl.) = 6,50 %H (znal.) = 6,59

%N (obl.) = 22,59 %N (znal.) = 22,68

Czystość (UPLC): 98%

8.5.9.2. Chlorowodorek 8-amino-7-{3-[4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]propylo}teofiliny (zw. 35)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym. Otrzymano 1,25 g produktu.

Wydajność: 61%

Wzór sumaryczny: $C_{21}H_{30}ClN_7O_3$

Masa molowa: 463,96 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,13$

$R_f(S_2) = 0,42$

UPLC: $R_t = 1,71$ min

t.t. = 298 – 300 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 54,36 %C (znal.) = 54,16

%H (obl.) = 6,52 %H (znal.) = 6,38

%N (obl.) = 21,13 %N (znal.) = 21,01

Czystość (UPLC): 93%

8.5.9.3. Chlorowodorek 8-amino-7-{3-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-propylo}teofiliny (zw. 36)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym. Otrzymano 1,92 g produktu.

Wydajność: 93%

Wzór sumaryczny: $C_{20}H_{27}Cl_2N_7O_2$

Masa molowa: 468,38 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,22$

$R_f(S_2) = 0,52$

UPLC: $R_t = 1,99$ min

t.t. = 290 – 292 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 51,29 %C (znal.) = 51,42

%H (obl.) = 5,81 %H (znal.) = 6,09

%N (obl.) = 20,93 %N (znal.) = 20,89

Czystość (UPLC): 97%

8.5.9.4. Chlorowodorek 8-amino-7-{3-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-propylo}teofiliny (zw. 37)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym. Otrzymano 1,96 g produktu.

Wydajność: 97%

Wzór sumaryczny: $C_{20}H_{27}ClFN_7O_2$

Masa molowa: 451,93 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,21$

$R_f(S_2) = 0,48$

UPLC: $R_t = 1,78$ min

t.t. = 292 – 294 °C

Czystość (UPLC): 99%

8.5.9.5. Chlorowodorek 8-amino-7-[3-(1,2,3,4-tetrahydroizochiolin-2-ylo)-propylo]teofiliny (zw. 38)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym. Otrzymano 1,12 g produktu.

Wydajność: 56%

Wzór sumaryczny: $C_{19}H_{25}ClN_6O_2$

Masa molowa: 404,89 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,19$

$R_f(S_2) = 0,46$

UPLC: $R_t = 1,46$ min

t.t. = 266 – 268 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 56,36 %C (znal.) = 56,19

%H (obl.) = 6,22 %H (znal.) = 6,28

%N (obl.) = 20,76 %N (znal.) = 20,91

Czystość (UPLC): 96%

8.5.10. Synteza chlorowodorków 7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)-propylo]wych pochodnych 8-(N-metyloamino)teofiliny – przepis ogólny

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym otrzymywania chlorowodorków 7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]wych i 7-[3-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)propylo]wych pochodnych 8-aminoteofiliny, używając w reakcji 1,50 g odpowiedniego chlorowodorku 8-(N-metyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofiliny.

8.5.10.1. Chlorowodorek 8-(N-metyloamino)-7-[3-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)-propylo]teofiliny (zw. 39)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym. Otrzymano 0,72 g produktu.

Wydajność: 60%

Wzór sumaryczny: $C_{21}H_{30}ClN_7O_2$

Masa molowa: 447,96 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,17$

$R_f(S_2) = 0,54$

UPLC: $R_t = 1,87$ min

t.t. = 281 – 283 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 56,30

%C (znal.) = 56,42

%H (obl.) = 6,75

%H (znal.) = 6,83

%N (obl.) = 21,89

%N (znal.) = 21,79

Czystość (UPLC): 96%

8.5.10.2. Chlorowodorek 8-(N-metyloamino)-7-{3-[4-(2-metoksyfenylo)-piperazyn-1-ylo]-propylo}teofiliny (zw. 40)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym. Otrzymano 0,62 g produktu.

Wydajność: 50%

Wzór sumaryczny: $C_{22}H_{32}ClN_7O_3$

Masa molowa: 477,99 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,13$

$R_f(S_2) = 0,44$

UPLC: $R_t = 1,88$ min

t.t. = 287 – 289 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 55,28

%C (znal.) = 55,42

%H (obl.) = 6,75

%H (znal.) = 6,92

%N (obl.) = 20,51

%N (znal.) = 20,75

Czystość (UPLC): 93%

8.5.10.3. Chlorowodorek 8-(N-metyloamino)-7-{3-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-propylo}teofiliny (zw. 41)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym. Otrzymano 0,92 g produktu.

Wydajność: 76%

Wzór sumaryczny: $C_{21}H_{29}Cl_2N_7O_2$

Masa molowa: 482,41 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,19$

$R_f(S_2) = 0,54$

UPLC: $R_t = 2,15$ min

t.t. = 301 – 303 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 52,28

%C (znal.) = 52,42

%H (obl.) = 6,06

%H (znal.) = 6,12

%N (obl.) = 20,32

%N (znal.) = 20,38

Czystość (UPLC): 92%

8.5.11. Synteza chlorowodorków 7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylowych] pochodnych 8-(N-etyloamino)teofiliny - przepis ogólny

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym otrzymywania chlorowodorków 7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylowych] i 7-[3-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)propylowych] pochodnych 8-aminoteofiliny, używając w reakcji 1,50 g odpowiedniego chlorowodorku 8-(N-etyloamino)-7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylo]teofiliny.

8.5.11.1. Chlorowodorek 8-(N-etyloamino)-7-[3-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)-propylo]teofiliny (zw. 42)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym. Otrzymano 0,83 g produktu.

Wydajność: 69%

Wzór sumaryczny: $C_{22}H_{32}ClN_7O_2$

Masa molowa: 461,99 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,17$

$R_f(S_2) = 0,50$

UPLC: $R_t = 1,98$ min

t.t. = 286 – 287 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 57,20

%C (znal.) = 57,33

%H (obl.) = 6,98

%H (znal.) = 7,12

%N (obl.) = 21,22

%N (znal.) = 21,38

Czystość (UPLC): 97%

8.5.11.2. Chlorowodorek 8-(N-etyloamino)-7-{3-[4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]-propylo}teofiliny (zw. 43)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym. Otrzymano 0,76 g produktu.

Wydajność: 65%

Wzór sumaryczny: C₂₃H₃₄ClN₇O₃

Masa molowa: 492,01 g/mol

TLC: R_f(S₁) = 0,13

R_f(S₂) = 0,48

UPLC: R_t = 2,03 min

t.t. = 278 – 280 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 56,15

%C (znal.) = 56,28

%H (obl.) = 6,97

%H (znal.) = 7,12

%N (obl.) = 19,93

%N (znal.) = 19,90

Czystość (UPLC): 91%

8.5.12. Synteza chlorowodorków 7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylowych] i 7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylowych] pochodnych 8-aminoteofiliny – przepis ogólny

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym otrzymywania chlorowodorków 7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylowych] i 7-[3-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)propylowych] pochodnych 8-aminoteofiliny, używając w reakcji 3,0 g odpowiedniego chlorowodorku 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofiliny lub 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylo]teofiliny.

8.5.12.1. Chlorowodorek 8-amino-7-[4-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofiliny (zw. 44)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym. Otrzymano 1,93 g produktu.

Wydajność: 94%

Wzór sumaryczny: C₂₁H₃₀ClN₇O₂

Masa molowa: 447,96 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,06$

$R_f(S_2) = 0,26$

UPLC: $R_t = 1,66$ min

t.t. = 252 – 254 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 56,30

%C (znal.) = 56,42

%H (obl.) = 6,75

%H (znal.) = 6,88

%N (obl.) = 21,89

%N (znal.) = 22,02

Czystość (UPLC): 98%

8.5.12.2. Chlorowodorek 8-amino-7-{4-[4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]-butylo}teofiliny (zw. 45)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym. Otrzymano 1,29 g produktu.

Wydajność: 61%

Wzór sumaryczny: $C_{22}H_{32}ClN_7O_3$

Masa molowa: 477,99 g/mol

TLC: $R_f(S_2) = 0,14$

UPLC: $R_t = 1,69$ min

t.t. = 232 – 235 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 55,28

%C (znal.) = 55,15

%H (obl.) = 6,75

%H (znal.) = 6,83

%N (obl.) = 20,51

%N (znal.) = 20,72

Czystość (UPLC): 92%

8.5.12.3. Chlorowodorek 8-amino-7-{4-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-butylo}teofiliny (zw. 46)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym. Otrzymano 1,96 g produktu.

Wydajność: 93%

Wzór sumaryczny: $C_{21}H_{29}Cl_2N_7O_2$

Masa molowa: 482,42 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,04$

$R_f(S_2) = 0,24$

UPLC: $R_t = 1,97$ min

t.t. = 201 – 203 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 52,28 %C (znal.) = 52,32

%H (obl.) = 6,06 %H (znal.) = 6,18

%N (obl.) = 20,32 %N (znal.) = 20,48

Czystość (UPLC): 93%

8.5.12.4. Chlorowodorek 8-amino-7-[4-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-butylo]teofiliny (zw. 47)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym. Otrzymano 1,8 g produktu.

Wydajność: 87%

Wzór sumaryczny: $C_{21}H_{29}ClFN_7O_2$

Masa molowa: 465,95 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,02$

$R_f(S_2) = 0,18$

UPLC: $R_t = 1,73$ min

t.t. = 200 – 202 °C

Czystość (UPLC): 97%

8.5.12.5. Chlorowodorek 8-amino-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochiolin-2-ylo)-butylo]teofiliny (zw. 48)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym. Otrzymano 1,31 g produktu.

Wydajność: 65%

Wzór sumaryczny: $C_{20}H_{27}ClN_6O_2$

Masa molowa: 418,92 g/mol

TLC: $R_f(S_2) = 0,16$

UPLC: $R_t = 1,47$ min

t.t. = 232 – 234 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 57,34 %C (znal.) = 57,52

%H (obl.) = 6,50 %H (znal.) = 6,69

%N (obl.) = 20,06 %N (znal.) = 19,95

Czystość (UPLC): 96%

8.5.13. Synteza chlorowodorków 7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylowych] i 7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylowych] pochodnych 8-(N-etyloamino)teofiliny – przepis ogólny

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym otrzymywania chlorowodorków 7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylowych] i 7-[3-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)propylowych] pochodnych 8-aminoteofiliny, używając w reakcji 1,5 g odpowiedniego chlorowodorku 8-(N-benzylo-N-etyloamino)-7-[4-(4-arylopiperazyn-1-ylo)butylo]teofiliny lub 8-(N-benzylo-N-etyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)butylo]teofiliny.

8.5.13.1. Chlorowodorek 8-(N-etyloamino)-7-[4-(4-fenylpiperazyn-1-ylo)-butylo]teofilina (zw. 49)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym. Otrzymano 0,82 g produktu.

Wydajność: 68%

Wzór sumaryczny: $C_{23}H_{34}ClN_7O_2$

Masa molowa: 476,02 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,06$

$R_f(S_2) = 0,37$

UPLC: $R_t = 2,02$ min

t.t. = 181 – 183 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 58,03

%C (znal.) = 58,12

%H (obl.) = 7,20

%H (znal.) = 7,12

%N (obl.) = 20,60

%N (znal.) = 20,75

Czystość (UPLC): 93%

8.5.13.2. Chlorowodorek 8-(N-etyloamino)-7-{4-[4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]butylo}teofiliny (zw. 50)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym. Otrzymano 0,61 g produktu.

Wydajność: 49%

Wzór sumaryczny: $C_{24}H_{36}ClN_7O_3$

Masa molowa: 506,04 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,04$

$R_f(S_2) = 0,33$

UPLC: $R_t = 2,03$ min

t.t. = 192 – 194 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 56,96

%C (znal.) = 57,08

%H (obl.) = 7,17

%H (znal.) = 7,02

%N (obl.) = 19,38

%N (znal.) = 19,56

Czystość (UPLC): 97%

8.5.13.3. Chlorowodorek 8-(N-etyloamino)-7-[4-(1,2,3,4-tetrahydroizochiolin-2-ylo)butylo]teofiliny (zw. 51)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym. Otrzymano 0,42 g produktu.

Wydajność: 35%

Wzór sumaryczny: $C_{22}H_{31}ClN_6O_2$

Masa molowa: 446,97 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,06$

$R_f(S_2) = 0,35$

UPLC: $R_t = 1,86$ min

t.t. = 178 – 180 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 59,12

%C (znal.) = 59,32

%H (obl.) = 6,99

%H (znal.) = 7,13

%N (obl.) = 18,80

%N (znal.) = 18,72

Czystość (UPLC): 93%

8.5.14. Synteza chlorowodorków 7-[5-(4-arylopiperazyn-1-ylo)pentylowych] pochodnych 8-aminoteofiliny – przepis ogólny

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym otrzymywania chlorowodorków 7-[3-(4-arylopiperazyn-1-ylo)propylowych] i 7-[3-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylo)propylowych] pochodnych 8-aminoteofiliny, używając w reakcji 3,0 g odpowiedniego chlorowodorku 8-(N,N-dibenzyloamino)-7-[5-(4-arylopiperazyn-1-ylo)pentyl]teofiliny.

8.5.14.1. Chlorowodorek 8-amino-7-[5-(4-fenylo-piperazyn-1-ylo)pentyl]-teofiliny (zw. 52)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym. Otrzymano 1,53 g produktu.

Wydajność: 74%

Wzór sumaryczny: $C_{22}H_{32}ClN_7O_2$

Masa molowa: 461,99 g/mol

TLC: $R_f(S_2) = 0,20$

UPLC: $R_t = 1,70$ min

t.t. = 267 – 269 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 57,20 %C (znal.) = 57,16

%H (obl.) = 6,98 %H (znal.) = 7,18

%N (obl.) = 21,22 %N (znal.) = 21,19

Czystość (UPLC): 93%

8.5.14.2. Chlorowodorek 8-amino-7-[5-[4-(2-metoksyfenyl)piperazyn-1-ylo]-pentyl]teofiliny (zw. 53)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym. Otrzymano 1,41 g produktu.

Wydajność: 66%

Wzór sumaryczny: $C_{23}H_{34}ClN_7O_3$

Masa molowa: 492,01 g/mol

TLC: $R_f(S_2) = 0,18$

UPLC: $R_t = 1,73$ min

t.t. = 253 – 255 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 56,15 %C (znal.) = 56,05

%H (obl.) = 6,97 %H (znal.) = 7,01

%N (obl.) = 19,93 %N (znal.) = 19,88

Czystość (UPLC): 98%

8.5.14.3. Chlorowodorek 8-amino-7-[5-[4-(3-chlorofenyl)piperazyn-1-ylo]-pentyl]teofilina (zw. 54)

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym. Otrzymano 1,77 g produktu.

Wydajność: 84%

Wzór sumaryczny: $C_{22}H_{31}Cl_2N_7O_2$

Masa molowa: 496,43 g/mol

TLC: $R_f(S_1) = 0,02$

$R_f(S_2) = 0,29$

UPLC: $R_t = 2,03$ min

t.t. = 259 – 261 °C

Analiza elementarna:

%C (obl.) = 53,23

%C (znal.) = 53,21

%H (obl.) = 6,29

%H (znal.) = 6,38

%N (obl.) = 19,75

%N (znal.) = 19,96

Czystość (UPLC): 91%

**8.5.14.4. 8-Amino-7-{5-[4-(4-fluorofenylo)-piperazyn-1-ylo]pentylo}teofilina
(zw. 55)**

Reakcję prowadzono zgodnie z przepisem ogólnym. Otrzymano 1,96 g produktu.

Wydajność: 95%

Wzór sumaryczny: $C_{22}H_{31}ClFN_7O_2$

Masa molowa: 479,98 g/mol

TLC: $R_f(S_2) = 0,21$

UPLC: $R_t = 1,79$ min

t.t. = 265 – 267 °C

Czystość (UPLC): 98%

9. Omówienie wyników

W ramach części syntetycznej niniejszej pracy opracowano i zoptymalizowano metody syntezy i oczyszczania zaprojektowanej grupy połączeń. Otrzymano 55 nowych pochodnych teofiliny, których strukturę potwierdzono analizą elementarną, MS oraz $^1\text{H-NMR}$. Czystość otrzymanych związków oznaczono metodą UPLC, uzyskując dla wszystkich związków czystość powyżej 80%.

Dla otrzymanych związków finalnych obliczono współczynniki log P metodą *in silico*. Uzyskane wyniki wskazują, że związki wykazują wysoką lipofilowość.

47 produktów finalnych przekazano do badań radioreceptorowych *in vitro*, co pozwoliło na zidentyfikowanie selektywnych (w stosunku do pozostałych badanych receptorów) ligandów receptorów 5-HT_{1A} (zw. **9**, **12**, **14**, **19**, **21**, **33**, **44**, **45**, **46**), receptorów 5-HT_{2A} (zw. **10**, **11**, **37**, **49**, **54**) oraz receptorów 5-HT₇ (zw. **18**, **28**, **30**).

Związek **20** okazał się mieszanym ligandem receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT₇.

Analiza wyników badań radioreceptorowych pozwoliła na sformułowanie zależności struktura-aktywność w badanej grupie związków. Ustalono, że wzrost lipofilowości podstawnika w położeniu 8 teofiliny powoduje wzrost powinowactwa cząsteczki do receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} oraz 5-HT₇, a optymalną lipofilowość i wielkość wykazuje podstawnik N-benzylo-N-etyloaminowy. Wykazano również, że w przypadku badanych połączeń, długość łącznika węglowego pomiędzy układem teofiliny a fragmentem arylopiperazyny lub 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny odgrywa istotną rolę. Najwyższą aktywność reprezentują pochodne posiadające łącznik o długości 4-5 atomów węgla.

Otrzymane wyniki będą stanowiły podstawę do planowania dalszych badań w obrębie pochodnych 8-aminoteofiliny.

Piśmiennictwo

1. Abbas A, Hedlund PB, Huang XP, Tran TB, Meltzer HY, Roth BL „*Amisulpride is a potent 5-HT₇ antagonist: relevance for antidepressant action in vivo*” *Psychopharmacology* (Berl.) 2009, 205: 119-128
2. Almaula N, Ebersole BJ, Zhang D, Weinstein H, Sealfon SC „*Mapping the binding site pocket of the serotonin 5-Hydroxytryptamine_{2A} receptor. Ser3.36(159) provides a second interaction site for the protonated amine of serotonin but not of lysergic acid diethylamide or bufotenin*” *J. Biol. Chem.* 1996, 271: 14672-14675
3. Bard JA, Zgombick J, Adham N, Vaysse P, Branchek TA, Weinshank RL „*Cloning of a novel human serotonin receptor (5-HT₇) positively linked to adenylate cyclase*” *J. Biol. Chem.* 1993, 268: 23422-23426
4. Bielenica A, Kossakowski J „*Modele oddziaływań ligandów arylopiperazyńowych z receptorami serotoninowymi 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} i 5-HT₇*” *Biul. Wydz. Farm.* 2010; 2: 13-21
5. Blair JB, Kurrasch-Orbaugh D, Marona-Lewicka D, Cumbay MG, Watts VJ, Barker EL, Nichols DE „*Effect of ring fluorination on the pharmacology of hallucinogenic tryptamines*” *J. Med. Chem.* 2000, 43: 4701-4710
6. Bojarski AJ „*Pharmacophore Models for Metabotropic 5-HT Receptor Ligands*” *Curr. Top. Med. Chem.* 2006, 6(18): 2005-2026
7. Bojarski AJ, Duszyńska B, Kołaczkowski M, Kowalski P, Kowalska T „*The impact of spacer structure on 5-HT₇ and 5-HT_{1A} receptor affinity in the group of long-chain arylpiperazine ligands*” *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14: 5863-5866
8. Bonaventure P, Kelly L, Aluisio L, Shelton J, Lord B, Galici R, Miller K, Atack J, Lovenberg TW, Dugovic C „*Selective blockade of 5-hydroxytryptamine (5-HT)₇ receptors enhances 5-HT transmission, antidepressant-like behavior, and rapid eye movement Sleep suppression induced by citalopram in rodents*” *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007, 321: 690-698
9. Brea J, Rodrigo J, Carrieri A, Sanz F, Cadavid MI, Enguix MJ, Villazón M, Mengod G, Caro Y, Masaguer CF, Raviña E, Centeno NB, Carotti A, Loza MI „*New serotonin 5-HT(2A), 5-HT(2B), and 5-HT(2C) receptor antagonists: synthesis, pharmacology, 3D-QSAR, and molecular modeling of (aminoalkyl)benzo and heterocycloalkanones*” *J. Med. Chem.* 2002, 45: 54-71.
10. Chłoń G, Pawłowski M, Duszyńska B, Szaro A, Tatarczyńska E, Kłodzińska A, Chojnacka-Wójcik E „*Synthesis, 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor activity of New 1-*

- phenylpiperazinypropyl derivatives with arylalkyl substituents in position 7 of purine-2,6-dione*” Pol. J. Pharmacol. 2001, 53: 359-368
11. Chłoń-Rzepa G, Żmudzki P, Zajdel P, Bojarski AJ, Duszyńska B, Nikiforuk A, Tatarczyńska E, Pawłowski M „*7-Arylpiperazinyalkyl and 7-tetrahydroisoquinolinyalkyl derivatives of 8-alkoxy-purine-2,6-dione and some of their purine-2,6,8-trione analogs as 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} and 5-HT₇ serotonin receptor ligands*” Bioorg. Med. Chem. 2007, 15: 5239-5250
 12. Dogrul A, Sayrek M „*Systemic morphine produce antinociception mediated by spinal 5-HT₇, but not 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors in the spinal cord*” Br. J. Pharmacol. 2009, 149: 498-505
 13. Ebersole BJ, Visiers I, Weinstein H, Sealfon SC „*Molecular Basis of Partial Agonism: Orientation of Indoleamine Ligands In the Binding Pocket of the Human Serotonin 5-HT_{2A} Receptor Determines Relative Efficacy*” Mol. Pharmacol. 2003, 63: 36-43
 14. Eckstein M, Gorczyca M, Zejc A, Acta Pharm. Jugoslav. 1972, 22: 133
 15. Gillard P, Carrupt PA, Testa B, Schambel P „*Binding of arylpiperazines, (aryloxy)propanolamines, tetrahydropyridylindole to the 5-HT_{1A} receptor: contribution to the molecular lipophilicity potential to three-dimensional quantitative structure-affinity relationship models*” J. Med. Chem. 1996, 8: 83-96
 16. Graf M, Jakus R, Kantor S, Levay G, Bagdy G „*Selective 5-HT(1A) and 5-HT(7) antagonists decrease epileptic activity In the WAG/Rij rat model of absencje epilepsy*” Neurosci. Lett. 2004, 359: 45-48
 17. Guscott M, Bristow LJ, Hadingham K, Rosahl TW, Beer MS, Stanton JA, Bromidge F, Owens AP, Huscroft I, Myers J, Rupniak NM, Patel S, Whiting PJ, Hutson PH, Fone KC, Biello SM, Kulagowski JJ, McAllister G „*Genetic knockout and pharmacological blockade studiem of the 5-HT₇ receptor suggest therapeutic potential in depression*” Neuropharmacology 2005, 48: 492-502
 18. Hameg A, Bayle F, Nuss P, Dupuis P, Garay RP, Dib M „*Affinity of cyamemazine, an anxiolytic antipsychotic drug, for human recombinant dopamine vs. serotonin receptor subtypes*” Biochem. Pharmacol. 2003, 65: 435-440
 19. Hedlund PB „*The 5-HT₇ receptor and disorders of the nervous system: an overview*” Psychopharmacology 2009, 206: 345-354
 20. Heinrich T, Böttcher H, Bartoszyk GD, Greiner HE, Seyfried ChA, van Amsterdam Ch „*Indolebutylamines as Selective 5-HT_{1A} Agonists*” J. Med. Chem. 2004, 47: 4677-4683

21. Hoyer D, Pazos A, Probst A, Palacios JM "Serotonin receptors in the human brain II. Characterization and autoradiographic localization of 5-HT_{1C} and 5-HT₂ recognition sites" Brain Res. 1986, 376: 97-107.
22. http://www.cnsforum.com/imagebank/item/5HT_struc_level2/default.aspx
23. Jasper JR, Kosaka A, To ZP, Chang DJ, Eglen RM „Cloning, expression and pharmacology of a truncated splice variant of the human 5-HT₇ receptor (h5-HT_{7b})” Br. J. Pharmacol. 1997, 122: 126-132
24. Johnson MP, Loncharich RJ, Baez M, Nelson DL „Species variations in transmembrane region V of the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor alter the structure-activity relationship of certain ergolines and tryptamines” Mol. Pharmacol. 1994, 45: 277-286
25. Jurczyk S, Kołaczkowski M, Maryniak E, Zajdel P, Pawłowski M, Tatarczyńska E, Kłodzińska A, Chojnacka-Wójcik E, Bojarski AJ, Charakchieva-Minol S, Duszyńska B, Nowak G, Maciąg D „New Arylpieprazine 5-HT_{1A} Receptor Ligands Containing the Pyrimido[2,1-f]purine Fragment: Synthesis, in Vitro, and in Vivo Pharmacological Evaluation” J. Med. Chem. 2004, 47: 2659-2666
26. Kalipatnapu S, Pucadyil TJ, Harikumar KG, Chattopadhyay A „Ligand binding characteristics of the human serotonin 1A receptor heterologously expressed in CHO cells” Biosci. Rep. 2004, 24: 101-115
27. Kikuchi C, Nagaso H, Hiranuma T, Koyama M „Tetrahydrobenzindoles: selective antagonists of the 5-HT₇ receptor” J. Med. Chem. 1999, 42: 533-535
28. Kitson SL „5-Hydroxytryptamine (5-HT) Receptor Ligands” Curr. Pharm. Des. 2007, 13: 2621-2637
29. Klabunde T, Evers A „GPCR antitarget modeling: pharmacophore models for biogenic amine binding GPCRs to avoid GPCR-mediated side effects” Chembiochem. 2005, 6: 876-89
30. Knight AR, Misra A, Quirk K, Benwell K, Revell D, Kennett G, Bickerdike M „Pharmacological characterisation of the agonist radioligand binding site of 5-HT(2A), 5-HT(2B) and 5-HT(2C) receptors” Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol. 2004, 370: 114-123
31. Kohen R, Metcalf MA, Khan N, Druck T, Huebner K, Lachowicz JE, Meltzer HY, Sibley DR, Roth BL Hamblin MW „Cloning, characterization, and chromosomal localization of a human 5-HT₆ serotonin receptor” J. Neurochem. 1996, 66: 47-56

32. Kołaczkowski M, Zajdel P, Fhid O, Duszyńska B, Tatarczyńska B, Pawłowski M „*Synthesis and 5-HT_{1A}/5-HT_{2A} activity of some butyl analogs in the group of phenylpiperazine alkyl pyrimido[2,1-f]theophyllines*” Pharmacol. Rep. 2005, 57: 229-235
33. Kongsamut S, Kang J, Chen XL, Roehr J, Rampe D „*A comparison of the receptor binding and HERG channel affinities for a series of antipsychotic drugs*” Eur. J. Pharmacol. 2002, 450: 37-41
34. Krobert KA, Bach T, Syversveen T, Kvingedal AM, Levy FO „*The cloned human 5-HT₇ receptor splice variants: a comparative characterization of their pharmacology, function and distribution*” Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 2001, 363: 620-632
35. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, Jayathilake K, Meltzer HY, Roth BL „*H₁-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs*” Neuropsychopharmacology 2003, 28: 519-526
36. Kvachina E „*Characterization of 5-HT_{1A} receptor: Specific receptor – G-protein interactions*” dissert., Göttingen, Geogr-August-Universität, 2004.
37. Lawler CP, Prioleau C, Lewis MM, Mak C, Jiang D, Schetz JA, Gonzalez AM, Sibley DR, Mailman RB „*Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes*” Neuropsychopharmacology 1999, 20: 612-627
38. Leo D, Adriani W, Cavaliere C, Cirillo G, Marco EM, Romano E, Porzio UD, Papa M, Perrone-Capano C, LAviola G „*Methylphenidate to adolescent rats driver enduring changes of accumbal Htr7 expression: implications for impulsive behavior and neuronal morphology*” Genes Brain Behav. 2009, 8: 356-368
39. Leopoldo M „*Serotonin₇ Receptors (5-HT₇Rs) and their Ligands*” Cur. Med. Chem. 2004, 11: 629-661
40. Lepailleur AJ, Bureau R, Lemaître S, Dauphin F, Lancelot JC, Contesse V, Lenglet S, Delarue C, Vaudry H, Rault S „*Molecular Design Based on 3D Pharmacophores. Applications to 5-HT₇ Receptors*” J. Chem. Inf. Comput. 2004, 44:1148-1152
41. López-Rodríguez M, Porrás E, Benhamú B, Ramos JA, Morcillo MJ, Lavandera JL „*First Pharmacophoric Hypothesis for 5-HT₇ Antagonism*” Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10: 1097-1100

42. López-Rodríguez M, Porrás E, Morcillo MJ, Benhamú B, Soto LJ, Lavandera JL, Ramos JA, Olivella M, Campillo M, Pardo L „*Optimization of the Pharmacophore Model for 5-HT₇R Antagonism. Design and Synthesis of New Naphtholactam and Naphthosultam Derivatives*” J. Med. Chem. 2003, 46: 5638-5650
43. López-Rodríguez ML, Morcillo MJ, Rovat TK, Fernández E, Vicente B, Sanz AM, Hernández M, Orensanz L „*Synthesis and Structure-Activity Relationships of a New Model of Arylpiperazines. 4. 1-[ω-(4-Arylpiperazin-1-yl)alkil]-3-(diphenylmethylene)-2,5-pyrrolidinediones and -3-(9H-fluoren-9-ylidene)-2,5-pyrrolidinediones: Study of the Steric Requirements of the Terminal Amide Fragment on 5-HT_{1A} Affinity/Selectivity*” J. Med. Chem. 1999, 42: 36-49
44. Lovell PJ, Bromidge SM, Dabs S, Duckworth DM, Forbes IT, Jennings AJ, King FD, Middlemiss DN, Rahman SK, Saudners DV, Collin LL, Hagan JJ, Riley GJ, Thomas DR „*A novel, potent, and selective 5-HT₇ antagonist: (R)-3-(2-(2-(4-methylpiperidin-1-yl)-ethyl)pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenol (SB-269970)*” J. Med. Chem. 2000, 43: 342-345
45. Martínez-García E, García-Iglesias B, Terrón JA „*Effect of central serotonin depletion on 5-HT receptor-mediated vasomotor responses In the Middle meningeal artery of anaesthetized rats*” Autonom. Autacoid Pharmacol. 2009, 29: 43-50
46. May JA, Chen HH, Rusinko A, Lynch VM, Sharif NA, McLaughlin MA „*A novel and selective 5-HT₂ receptor agonist with ocular hypotensive activity: (S)-(+)-1-(2-aminopropyl)-8,9-dihydropyrano[3,2-e]indole*” J. Med. Chem. 2003, 46: 4188-4195
47. Millan MJ, Gobert A, Newman-Tancredi A, Audinot V, Lejeune F, Rivet JM, Cussac D, Nicolas JP, Muller O, Lavielle G „*S 16924 ((R)-2-[1-[2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yloxy)-ethyl]-pyrrolidin-3yl]-1-(4-fluoro-phenyl)-ethanone), a novel, potential antipsychotic with marked serotonin (5-HT)_{1A} agonist properties: I. Receptorial and neurochemical profile in comparison with clozapine and haloperidol*” J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998, 286: 1341-1355
48. Millan MJ, Maiofiss L, Cussac D, Audinot V, Boutin JA, Newman-Tancredi A „*Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes*” J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 303: 791-804
49. Mokrosz JL, Strekowski L, Duszyńska B, Harden DB, Mokrosz MJ, Bojarski AJ „*Structure-Activity Relationship Study of CNS Agents. Part 14: Structural*

- Requirements for the 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} Receptor Selectivity of Simple 1-(2-Pyridiminy) piperazine Derivatives*” *Pharmazie* 1994, 45: 801-806
50. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW „*Biochemia Harpera*” Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1995.
 51. Newman-Tancredi A, Conte C, Chaput C, Verrielle L, Audinot-Bouchez V, Lochon S, Lavielle G, Millan MJ „*Agonist activity of antimigraine drugs at recombinant human 5-HT_{1A} receptors: potential implications for prophylactic and acute therapy*” *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* 1997, 355: 682-688
 52. Newman-Tancredi A, Cussac D, Audinot V, Millan MJ „*Actions of roxindole at recombinant human dopamine D₂, D₃ and D₄ and serotonin 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors*” *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* 1999, 359: 447-453
 53. Newman-Tancredi A, Gavaudan S, Conte C, Chaput C, Touzard M, Verrielle L, Audinot V, Millan, MJ „*Agonist and antagonist actions of antipsychotic agents at 5-HT_{1A} receptors: a [35S]GTPgammaS binding study*” *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 355: 245-256
 54. Newman-Tancredi A, Verrielle L, Chaput C, Millan MJ „*Labelling of recombinant human and native rat serotonin 5-HT_{1A} receptors by a novel, selective radioligand, [3H]-S 15535: definition of its binding profile using agonists, antagonists and inverse agonists*” *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* 1998, 357: 205-217
 55. Newman-Tancredi A, Wootton R, Strange PG „*High-level stable expression of recombinant 5-HT_{1A} 5-hydroxytryptamine receptors in Chinese hamster ovary cells*” *Biochem. J.* 1992, 285: 933-938
 56. Nowak JZ, Zawilska JB et all. „*Receptory i mechanizmy przekazywania sygnalu*” Warszawa, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2004.
 57. Nowak M, Kołaczkowski M, Pawłowski M, Bojarski AJ „*Homology Modeling of the Serotonin 5-HT_{1A} Receptor Using Automated Docking of Bioactive Compounds with Defined Geometry*” *J. Med. Chem.* 2006, 49: 205-214
 58. Pälvimäki EP, Roth BL, Majasuo H, Laakso A, Kuoppamäki M, Syvälahti E, Hietala J „*Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with the serotonin 5-HT_{2c} receptor*” *Psychopharmacology (Berl)* 1996, 126: 234-240
 59. Patent Laboratoire Lebrun S. A. „*Pharmacologically active 8-aminotheophylline derivatives*” 1972, FR 2132582
 60. Pawłowski M „*Badania nad pochodnymi 8-aminoteofiliny*” praca habilitacyjna, Akademia Medyczna im. M. Kopernika w Krakowie, Kraków 1992

61. Pawłowski M „Synthesis of 7-(β -hydroxyphenethyl)-8-(benzylamino)theophylline and some of its derivatives” *Pol. J. Chem.* 1983, 57: 461-65
62. Pawłowski M, Chłoń G, Obniska J, Zejc A, Charakchieva-Minol S, Mokrosz M „Synthesis, 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor affinity of New 1-phenylpiperazinylpropyl derivatives of purine-2,6-dione and pyrrolidine-2,5-diones” *Il Farmaco* 2000, 55: 461-468
63. Purohit A, Smith C, Herrick-Davis K, Teitler M „Stable expression of constitutively activated mutant h5HT₆ and h5HT₇ serotonin receptors: inverse agonist activity of antipsychotic drugs” *Psychopharmacology (Berl)* 2005, 179: 461-469
64. Reavill C, Kettle A, Holland V, Riley G, Blackburn TP „Attenuation of haloperidol-induced catalepsy by a 5-HT_{2C} receptor antagonist” *Br. J. Pharmacol.* 1999, 126: 572-574
65. Rocha-González HI, Meneses A, Carlton SM, Granadas-Soto V „Pronociceptive role of peripheral and spinal 5-HT₇ receptors in the formalin test” *Pain* 2005, 117: 182-192
66. Roth BL, Choudhary MS, Khan N, Uluer AZ „High-affinity Agonist Binding Is Not Sufficient for Agonist Efficacy AT 5-Hydroxytryptamine_{2A} Receptors: Evidence In Favor of a Modified Ternary Complex Model” *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 280: 576-583
67. Roth BL, Craigo SC, Choudhary MS, Uluer A, Monsma FJ, Shen Y, Meltzer HY, Sibley DR „Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors” *J Pharmacol Exp Ther* 1994, 268: 1403-1410
68. Schetz JA, Benjamin PS, Sibley DR „Nonconserved residues in the second transmembrane-spanning domain of the D(4) dopamine receptor are molecular determinants of D(4)-selective pharmacology” *Mol. Pharmacol.* 2000, 57. 144-152
69. Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, Luyten WH, Van Gompel P, Lesage AS, De Loore K, Leysen JE „Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding” *Psychopharmacology (Berl)* 1996, 124: 57-73
70. Shapiro DA, Kristiansen K, Kroeze WK, Roth BL „Differentiation Modes of Agonist Binding to 5-Hydroxytryptamine_{2A} Serotonin Receptors Revealed by Mutation and Molecular Modeling of Conserved Residues In Transmembrane Region 5” *Mol. Pharmacol.* 2000, 58: 877-886

71. Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu LX, Sibley DR, Roth BL, Mailman R „*Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology*” *Neuropsychopharmacology* 2003, 28: 1400-1411
72. Shen Y, Monsma FJ, Metcalf MA, Jose PA, Hamblin MW, Sibley DR „*Molecular cloning and expression of a 5-hydroxytryptamine₇ serotonin receptor subtype*” *J. Biol. Chem.* 1993, 268: 18200-18204
73. Stam NJ, Van Huizen F, Van Alebeek C, Brands J, Dijkema R, Tonnaer JA, Olijve W. „*Genomic organization, coding sequence and functional expression of human 5-HT₂ and 5-HT_{1A} receptor genes*” *Eur. J. Pharmacol.* 1992, 227: 153-162
74. Thomas DR, Gittins SA, Collin LL, Middlemiss DN, Riley G, Hagan J, Gloger I, Ellis CE, Forbes IT, Brown AM „*Functional characterisation of the human cloned 5-HT₇ receptor (long form); antagonist profile of SB-258719*” *Br. J. Pharmacol.* 1998, 124: 1300-1306
75. Trumpp-Kallmeyer S, Hoflack J, Bruinvels A, Hibert M „*Modeling of G-protein-coupled receptors: application to dopamine, adrenaline, serotonin, acetylcholine, and mammalian opsin receptors.*” *J. Med. Chem.* 1992, 35(19): 3448-62
76. Vermeulen ES, Schmidt AW, Sprouse JS, Wikstrom HV, Grol CJ „*Characterisation of the 5-HT(7) receptor. Determination of the pharmacophore for 5-HT(7) receptor agonism and CoMFA-based modeling of the agonist binding site*” *J. Med. Chem.* 2003, 46: 5365-5374
77. Vermeulen ES, van Smeden M, Schmidt AW, Sprouse JS, Wikstrom HV, Grol CJ „*Novel 5-HT₇ Receptor Inverse Agonists. Synthesis and Molecular Modeling of Arylpiperazine- and 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-Based Arylsulfonamides*” *J. Med. Chem.* 2004, 47: 5451-5466
78. Volk B, Bárkoczy J, Hegedűs E, Udvari Sz, Gacsály I, Mezei T, Pallagi K, Kompagne H, Lévy Gy, Egyed A, Hársing LG Jr., Spedding M, Simig Gy „*(Phenylpiperazinyl-butyl)oxindoles as Selective 5-HT₇ Receptors Antagonists*” *J. Med. Chem.* 2008, 51: 2522-2532
79. Weinshank RL, Zgombick JM, Macchi MJ, Branchek TA, Hartig PR „*Human serotonin 1D receptor is encoded by a subfamily of two distinct genes: 5-HT_{1Dα} and 5-HT_{1Dβ}*” *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1992, 89: 3630-3634
80. Wesolowska A „*In the search for selective ligands of 5-HT₅, 5-HT₆ and 5-HT₇ serotonin receptors*” *Pol. J. Pharmacol.* 2002, 54: 327-341

81. Wesółowska A, Nikiforuk A, Stachowicz K „*Potencial anxiolytic and antidepressant effects of the selective 5-HT₇ receptor antagonist SB 269970 after hippocampal administration to rats*” Eur. J. Pharmacol. 2006, 553: 185-190
82. Wesółowska A, Nikiforuk A, Stachowicz K, Tatarczyńska E „*Effect of the selective 5-HT₇ receptor antagonist SB 269970 in animal models of anxiety and depression*” Neuropharmacology 2006, 51: 578-586
83. Westkaemper RB, Runyon SP, Savage JP, Roth BL, Glennon RA „*Exploring the relationship between binding modes of 9-(aminomethyl)-9,10-dihydroanthracene and cykloheptadiene analogues of 5-HT_{2A} serotonin receptor*” Bioorg. Med. Chem. 2001, 44: 477-501
84. Zagórska A, Jurczyk S, Pawłowski M, Dybała M, Nowak G, Tatarczyńska E, Nikiforuk A, Chojnacka-Wójcik E „*Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of imidazo[2,1-f]purine-2,4-dione derivatives*” Eur. J. Med. Chem. 2009, 44: 4288-4296