

547.857.4(043.3)  
Г20

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР  
I Московский ордена Ленина и ордена Трудового  
Красного Знамени медицинский институт  
им. И. М. Сеченова

На правах рукописи  
Для служебного пользования

Экз. № 000083 \*

ГАРМАН СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ

УДК 615.31 : [547.859:785.5  
+547.857.4:789.6 + 547.781.1:857].012.1

**СИНТЕЗ, РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ, БИОЛОГИЧЕСКИЕ  
СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ „ I “ АЗОЛОКСАНТИНОВ И ИХ  
ПУРИНОВЫХ АНАЛОГОВ**

15.00.02 — фармацевтическая химия и фармакогнозия

**А в т о р е ф е р а т**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора фармацевтических наук

Москва, 1989

Работа выполнена на кафедре органической химии Запорожского  
медицинского института.

Официальные оппоненты:

Доктор фармацевтических наук, профессор ЦУРКАН А. А.

Доктор химических наук, профессор КОЧЕРГИН П. М.

Доктор химических наук, профессор ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ М. И.

Ведущая организация: Харьковский государственный фармацевти-  
ческий институт.

Защита состоится « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 198 г. в \_\_\_\_\_ час. \_\_\_\_\_ мин.  
на заседании специализированного Совета Д-074.05.06 при 1-ом  
Московском ордена Ленина и ордена Трудового Красного Знамени  
медицинском институте им. И. М. Сеченова по адресу: 119881,  
г. Москва, Б. Пироговская, 2-б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института  
(пл. Зубовская, 1).

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 198 г.

Ученый секретарь  
специализированного Совета Д-074.05.06  
кандидат фармацевтических наук, доцент

И. П. САДЧИКОВА

Актуальность проблемы. Высокая и разносторонняя биологическая активность пурина и его производных издавна привлекает к себе пристальное внимание. Интерес к химии пурина обусловлен тем, что он выступает структурным фрагментом ряда природных биорегуляторов и синтетических лекарственных препаратов.

Пуриновые нуклеотиды и нуклеозиды оказывают сильное действие на рецепторные мембранные структуры и таким образом участвуют в регуляторных процессах. Эффекты пуриновых нуклеотидов связаны с активацией аденилатциклазы и ведут к изменению уровня ц-АМФ во многих нейрональных и эффекторных клетках. Действие ксантинов также реализуется через  $P_1$  и  $P_2$  пуринергические рецепторы.

Анализ литературных и патентных данных показывает, что среди различных N и C-замещенных пурина и ксантина найдены вещества обладающие различными видами биологического действия. Обнаружены вещества с антимикробной, гипотензивной, диуретической, вазоконстрикторной, антигистаминной, кардиотонической, бронходилаторной, аналептической, психотонической, противоопухолевой активностью, что свидетельствует об интенсивном поиске биологически активных соединений в этом ряду.

Как лекарственные препараты, производные пурина и ксантина применяются в практической медицине. Из них следует отметить: дипрофиллин (7- $\beta$ , $\gamma'$ -диоксипропилтеофиллин), 6-меркаптопурин, аза-тиоприн, бутиопурин, компламин, трентал и др.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Запорожского медицинского института по Всесоюзной проблеме "Фармация" (номера государственной регистрации 75018890, 77005716, 79009220, 6011575), а также по Всесоюзной целевой программе по созданию более эффективных сердечно-сосудистых средств.

Цель и задачи исследования. Целью данной работы явились синтетические исследования, изучение и установление закономерностей

ЗАПОРІВСЬКИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ  
БІБЛІОТЕКА

ЛМ - 020470

ОБЛАСТНИЙ  
АРХІВ

зависимости фармакологической активности от химической структуры замещенных ксантина и его гетероаннелированных производных (имидазо-, оксазоло-, тиазолксантинов и их пуриновых аналогов), на основе которых предложить для практического здравоохранения новый более эффективный препарат кардиоваскулярного действия.

Для реализации поставленной цели в процессе исследования решались следующие задачи:

1. Разработать препаративные методы синтеза 8-моно-, 7,8-ди- и 1,7,8-тризамещенных 3-метилксантина, являющихся исходными соединениями для синтеза их гетероаннелированных аналогов имидазо-оксазоло-, тиазолксантинов и изучить их физико-химические свойства.

2. Разработать методы синтеза неописанных ранее производных 6Н- и 6-алкил-8-метилимидазо(1,2- $\uparrow$ )ксантина и изучить их физико-химические свойства.

3. Разработать методы синтеза неизвестных ранее 6Н- и 6-алкил-8-метилоксазоло(3,2- $\uparrow$ )ксантинов, с последующим детальным изучением их физико-химических характеристик.

4. Разработать и усовершенствовать методы синтеза производных 6Н- и 6-алкил-8-метилтиазоло(3,2- $\uparrow$ )ксантина.

5. Разработать методы синтеза пуриновых аналогов названных систем, изучить их строение, физико-химические свойства, а также свойства функциональных производных.

6. Изучить реакционную способность в ряду тиопроизводных имидазо(1,2- $\uparrow$ )пуринона-7.

7. Изучить фармакологическую активность замещенных и гетероаннелированных производных ксантина и пурина с целью установления закономерностей между действием и химическим строением.

Научная новизна. Осуществлен целенаправленный синтез более 400 новых биологически активных соединений в ряду 8-моно-, 7,8-ди- и 1,7,8-тризамещенных 3-метилксантина и гетероаннелированных

аналогов ксантина и пурина (имидазо(1,2- $\dagger$ )-, оксазоло(3,2- $\dagger$ )-тиазоло(3,2- $\dagger$ )ксантинов и пуринов). Строение синтезированных соединений установлено и подтверждено данными элементного анализа и физико-химических методов исследования (ИК-, ПМР-, УФ-спектроскопия и масс-спектрометрия), чистота и индивидуальность синтезированных соединений контролировалась данными тонкослойной хроматографии.

Исследована фармакологическая активность и установлен ряд закономерностей зависимости "структура-активность" среди синтезированных соединений. Предложен новый методический подход по модификации структуры при целенаправленном синтезе биологически активных соединений в данном ряду.

В результате экспериментальных фармакологических исследований выявлен ряд соединений, которые по активности значительно превосходят аналоги и препараты-эталоны. Проведено экспериментальное изучение специфической активности и безвредности гидрохлорида 7- $\alpha$ -метилфенацил-8-N-пиперазино-3-метилксантина (вероксанон), проявляющего гипотензивную, бронхолитическую и диуретическую активность.

Практическая значимость. Изучена фармакологическая активность более 300 новых синтетических соединений в ряду производных ксантина и его гетероаннелированных аналогов, подтвержденная путем предварительного математического прогнозирования их действия. Установлены некоторые закономерности взаимосвязи биологической активности и химической структуры в ряду изучаемых соединений, разработаны рекомендации по дальнейшему целенаправленному синтезу новых биологически активных соединений. Проведено доклиническое изучение нового препарата вероксанона, который разрешен Фармакологическим комитетом МЗ СССР для клинических испытаний (протокол № 22 от 23 декабря 1988 г.). По совокупности научных положений данная работа представляет собой новое перспективное

направление в плане поиска новых биологически активных соединений и является теоретическим обогащением и практическим решением важных проблем здравоохранения.

Апробация работы. Фрагменты диссертации доложены на Всесоюзной конференции "Новое в химии азотсодержащих гетероциклических соединений (Рига, 1979 г.), на XIII Украинской республиканской конференции по органической химии, на конференции "Актуальные вопросы поиска и технологии лекарств" (Харьков, 1981 г.), на Всесоюзной конференции "Физиологически активные вещества - медицине" (Ереван, 1982 г.), на XIV Украинской республиканской конференции по органической химии (Одесса, 1982 г.), на Всесоюзной конференции "Создание, исследование и комплексное использование лекарственных препаратов, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний" (Тбилиси, 1982 г.), на I и II Всесоюзных съездах по химии азотистых гетероциклов (Новосибирск, 1979 г., Ростов-на-Дону, 1983 г.), на XVI Всесоюзной конференции по химии и технологии органических соединений серы и серы нефтей (Рига, 1984 г.), на IV съезде фармацевтов УССР (Запорожье, 1984 г.), на V съезде фармакологов УССР (Запорожье, 1985 г.), на Всесоюзной конференции "Научно-технический прогресс и оптимизация технологических процессов создания лекарственных препаратов" (Львов, 1987 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 95 печатных работ, в том числе получено 55 авторских свидетельств СССР (без права публикации в открытой печати).

Объем работы. Диссертация изложена на 336 страницах машинописного текста; состоит из оглавления, введения, 10 глав, общих выводов и приложения, содержит 195 схем, 18 рисунков и 95 таблиц. Библиография включает 284 наименования. Изложению собственных исследований предшествует обзор литературных данных, посвященный синтезу, реакционной способности и биологической актив-

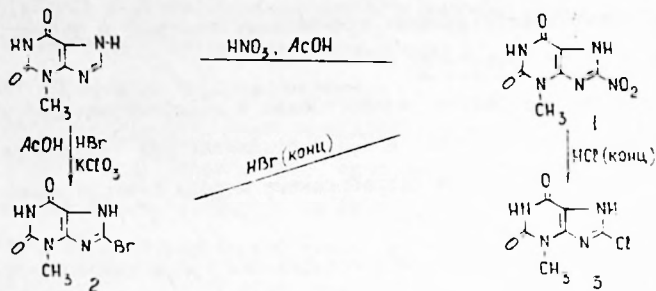
ности гетероаннелированных производных ксантина и пурина.

На защиту выносятся:

- экспериментально разработанные и модифицированные методы синтеза 8-моно-, 7,8-ди- и 1,7,8-тризамещенных 3-метилксантина;
- экспериментально разработанные методы синтеза азолоксантинов;
- разработанные способы модификации урацилового фрагмента производных имидазо(1,2- $\uparrow$ )-, оксазоло(3,2- $\uparrow$ )-, тиазоло(3,2- $\uparrow$ )-ксантина;
- разработанные методы синтеза пуриновых систем;
- теоретическое обоснование реакционной способности производных имидазо(1,2- $\uparrow$ )пурина и оксазоло(3,2- $\uparrow$ )ксантина, основанное на данных квантово-химических расчетов.
- экспериментальные данные о реакционной способности производных гетероаннелированных систем ксантина и пурина;
- некоторые закономерности взаимосвязи фармакологической активности и химической структуры синтезированных соединений;
- практические рекомендации о возможных путях использования синтезированных соединений в медицинской практике в качестве лекарственных препаратов.

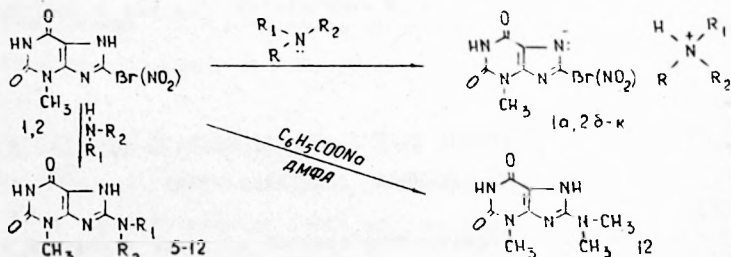
## 1. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА 8-МОНО-, 7,8-ДИ- И 1,7,8-ТРИЗАМЕЩЕННЫХ 3-МЕТИЛКСАНТИНА

Нитрование 3-метилксантина азотной кислотой в ледяной уксусной кислоте приводит к 8-нитро-3-метилксантину (1), кипячение которого с концентрированной бромистоводородной или хлористоводородной кислотой дает 8-бром-3-метилксантин (2) или 8-хлор-3-метилксантин. 8-бром-3-метилксантин также был получен путем окислительного бромирования 3-метилксантина.



Высокую  $\text{pH}$  кислотность имидазольного фрагмента, возникающую в связи с влиянием акцепторных заместителей в 8-ом положении ( $\text{Br}$ ,  $\text{NO}_2$ ), и урацилового фрагмента молекулы подтверждает образование устойчивых солей с рядом первичных, вторичных или третичных аминов (Ia, 2б-к).

Атом брома у 8-бром-3-метилксантина (2) достаточно инертен к действию нуклеофильных реагентов. Заместить атом брома на остаток первичного или вторичного амина удалось лишь при проведении реакции в кипящем ДМФА, в среде самого амина (анилин, бензиламин) или в запаянной ампуле в спирте при температуре  $180-200^\circ\text{C}$  с получением ряда 8-аминопроизводных (5-12).

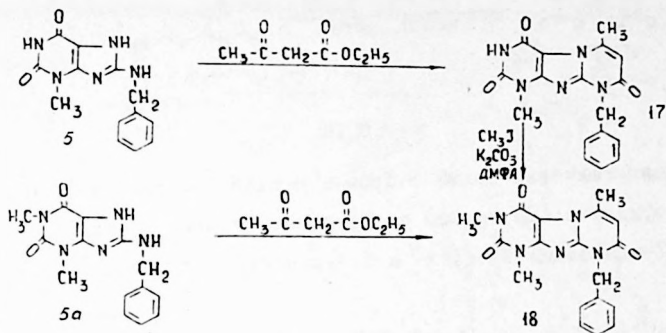


Структура синтезированных 8-аминопроизводных подтверждена данными элементного анализа и ПМР-спектров

Действие ацетоуксусного эфира на 8-бензиламино-3-метилксантин (5) в жестких условиях реализуется образованием 1-бензил-4,9-диметил-1,2-дигидропиримидо(3,2-f)пурин-2,6,8-триона (17). Выбор предложенной структуры сделан на основании анализа ИК-

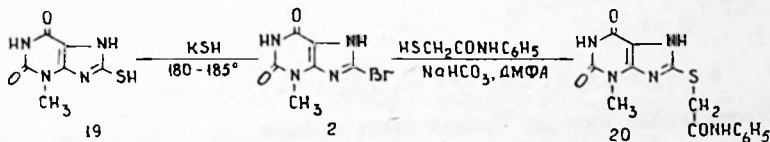


ПМР- и масс-спектров соединения.

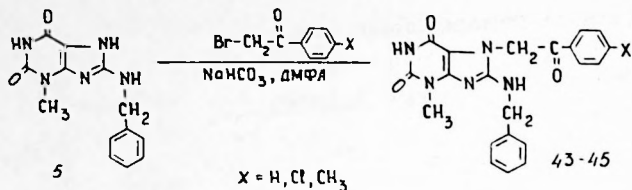


Аналогично из 8-бензиламинотеофиллина получен 1-бензил-4,7,9-триметил-1,2-дигидропиримидо(3,2-f)пурин-2,6,8-трион (18). Это соединение также образуется из 17 при его алкилировании в ДМФА йодистым метилом в присутствии безводного карбоната калия.

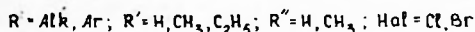
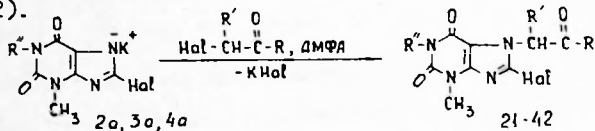
Получены некоторые 8-тиопроизводные 3-метилксантина. Так, действие избытка гидросульфида калия в меганоле на 8-бром-3-метилксантин в запаянной ампуле при температуре 160-185°C реализуется образованием 8-тио-3-метилксантина (19). Анид 3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты (20) был получен в более мягких условиях - кипячением эквимолярных количеств 8-бром-3-метилксантина, анида тиогликолевой кислоты и гидрокарбоната натрия в ДМФА.



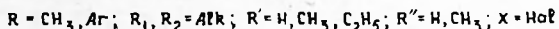
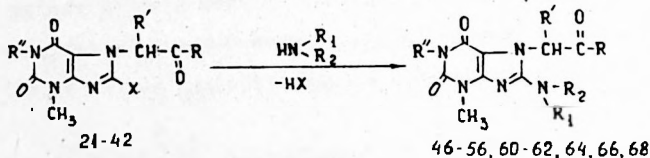
Производные 8-амино-3-метилксантина могут быть проалкилированы  $\alpha$ -галлоидкетонами с образованием 7-ароилалкил-8-амино-3-метилксантинов, так, 8-бензиламино-3-метилксантин хорошо алкилируется  $\alpha$ -галлоидкетонами в ДМФА в присутствии гидрокарбоната натрия, давая соответствующие 7-ароилметил-8-бензиламино-3-метилксантины (43-45).



Реакция калиевых солей 8-бром-, 8-хлор-3-метилксантина и 8-бромтеофиллина (2а, 3а, 4а) с  $\alpha$ -галогенкетонами приводит к образованию 7-ацилалкил-3-метил- и 1,3-диметил-8-галогенксантинов (21-42).

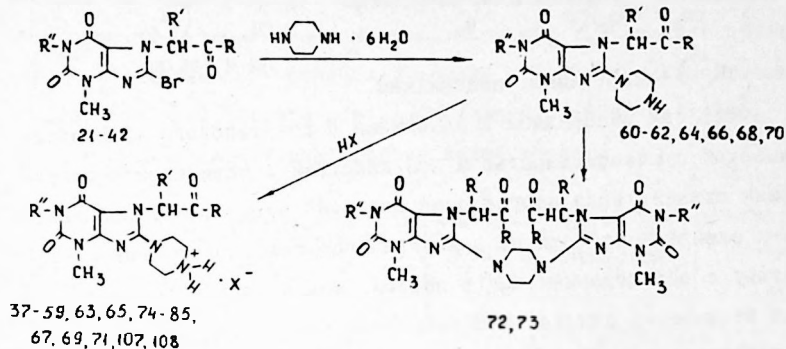


При действии вторичных аминов на 7-ацилметил(алкил)-8-бром-(хлор)-3-метилксантины и 7-ацилалкил-8-бромтеофиллины (21-42) в ДМФА или высококипящих спиртах при 100-155°C происходит процесс нуклеофильного замещения атома галогена на остаток соответствующего амина (46-56, 60-62, 64, 65, 68).

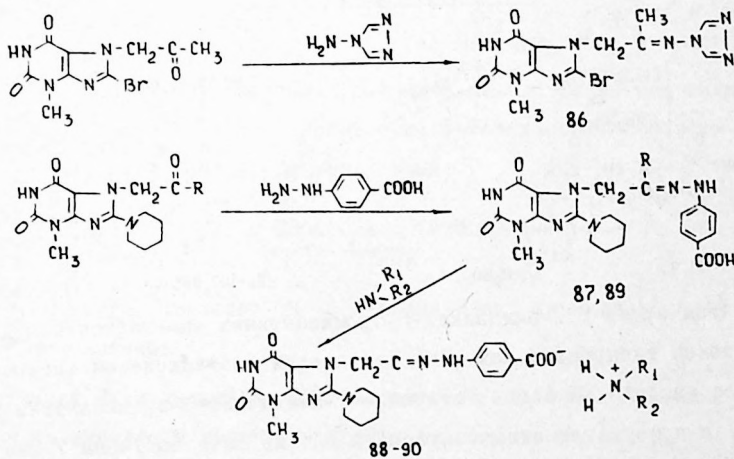


Практический интерес представляют производные 7-ацилалкил-8-N-пиперазино-3-метил- и 1,3-диметилксантина, которые получают взаимодействием соответствующих 7-ацилалкил-8-галогенксантинов с пиперазина гексагидратом в ДМФА или n-бутаноле, с последующей очисткой. В ряде случаев в процессе реакции были выделены как побочные продукты 1,4-ди-7-ацилалкил-3-метилксантинил-8 пиперазины (72, 73). Для фармакологических исследований нами был получен

ряд водорастворимых солей 7-ацилалкил-8-Н-пиперазиноксантинов-  
гидрохлоридов и солей гетерофункциональных кислот (74-85).



7-Ацилалкил-8-замещенные 3-метилксантина вступают в реак-  
ции свойственные карбонильным соединениям, в частности, образуют  
гидразоны.

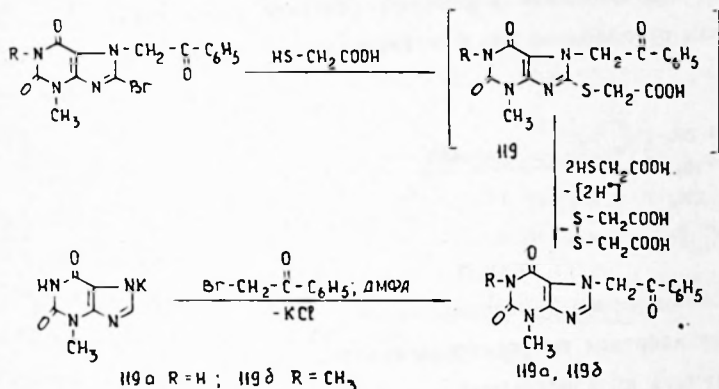


87, 88 R = CH<sub>3</sub>; 89, 90 R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>-n; 88 R<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O; 90 R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Алкилирование полученных 7-ацилалкил-8-диалкиламинопроиз-  
водных окисями олефинов и алкилгалогенидами (йодистый метил)  
протекает по первому положению ксантинового цикла.



При длительном кипячении кетонов 21, 27 в тиогликолевой кислоте, реакция не останавливается на стадии образования 7-ацилалкил-3-метилксантинил-8-тиоуксусных кислот, например II9, а идет далее, реализуясь образованием 7-фенацил-3-метил- и 1,3-диметилксантинов (II9а, II9б). По всей вероятности, дегалогенирование обусловлено восстанавливающими свойствами тиогликолевой кислоты.



Структура синтезированных соединений подтверждена встречным синтезом - алкилированием калиевой соли 3-метилксантина  $\alpha$ -бром-ацетофеноном и данными ИР-спектроскопии.

## 2. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 8-МЕТИЛИМИДАЗО(1,2- $\lambda$ )КСАНТИНА

### 2.1. Синтез, свойства 6Н- и 6-алкил-8-метилимидазо(1,2- $\lambda$ )- ксантинов

Реакция 7-ацилалкил-8-галогенксантинов (21-42) с аммиаком и первичными аминами в жестких условиях (нагревание в низших спиртах при 170-180°C в запаянной ампуле или высококипящих растворителях) не останавливается на стадии образования 7-ацилалкил-8-амино(алкил-, ариламино)-3-метилксантинов (теофиллинов), а приводит, в конечном итоге, к производным 6Н-, 3-метилимидазо(1,2- $\lambda$ )-ксантинам (123-175) или 5,8-диметилимидазо(1,2- $\lambda$ )-ксантинам (177-202).



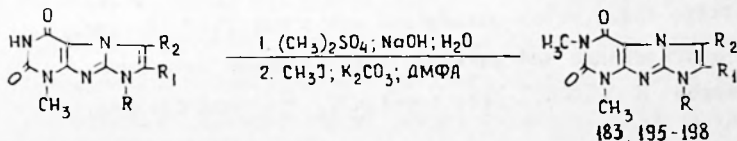
различных  $\text{IH}$ -производных имидазо(1,2- $\text{f}$ )ксантина, так как протекает в сравнительно мягких условиях (кипячение в пиридине при атмосферном давлении).

Индивидуальность и чистота полученных соединений подтверждена данными спектральных исследований и тонкослойной хроматографии.

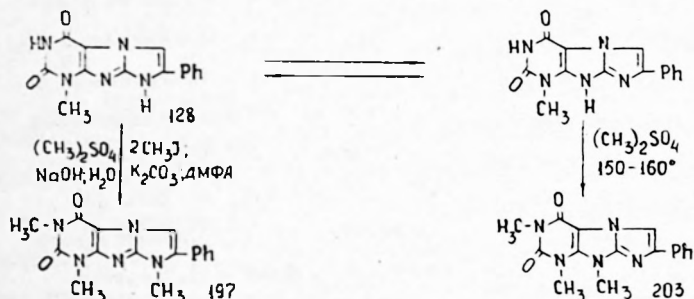
В УФ-спектрах 6и-,8-метилимидазо(1,2- $\text{f}$ )ксантинов (129-176) наблюдается три интенсивных максимума поглощения в области 202-206 нм ( $\lg \epsilon$  4,3-4,4), 222-227 нм ( $\lg \epsilon$  4,22-4,31), 273-282 нм ( $\lg \epsilon$  4,28-4,32).

В ИК-спектрах производных 6и-,8-метилимидазо(1,2- $\text{f}$ )ксантинов (129-176) наблюдаются характеристические полосы поглощения в интервале 1720-1690  $\text{см}^{-1}$ , обусловленные валентными колебаниями амидных карбонильных групп ("амидная полоса"). Полосы поглощения при 1680-1610  $\text{см}^{-1}$  относятся к валентным колебаниям азометиновой группы. В ИК-спектрах производных 6,8-диметилимидазо(1,2- $\text{f}$ )ксантина (177-202) наблюдаются полосы поглощения, характерные для данных систем, подтверждающие наличие имидазо(1,2- $\text{f}$ )ксантинового ядра, которые обусловлены валентными колебаниями колец гетеросистемы при 1550, 1500, 1515, 1330, 1300  $\text{см}^{-1}$ . Полосы поглощения валентных колебаний метильных групп лежат в области 2985-2975  $\text{см}^{-1}$ . ИК-спектры соединений (177-194, 199-201) характеризуются рядом сильных полос при  $\nu$  1250-1215 и  $\nu$  1120-1079  $\text{см}^{-1}$ , которые подтверждают наличие алкоксиарильных групп в их структуре.

Нами разработан метод получения 6,8-диметилимидазо(1,2- $\text{f}$ )ксантинов алкилированием 6и-производных диметилсульфатом в водно-спиртовой среде в присутствии щелочей и йодистого метилом в ДМФА с безводным карбонатом калия (183, 195-198).



Алкилирование 1Н-,5Н-,8-метил-2-фенилимидазо(1,2-*f*)ксантина (128) может протекать по трем атомам азота -  $N_1$ ,  $N_5$  и  $N_9$ . Основными реакционными центрами можно считать атомы  $N_1$  и  $N_9$ , по причине существования молекул в двух основных таутомерных формах - 1Н и 9Н, обусловленных наличием внутримолекулярной амидиновой группировки  $-N=C-N-$  в имидазоимидазольном фрагменте молекулы. Алкилирование 1Н-,5Н-,8-метил-2-фенилимидазо(1,2-*f*)ксантина (128) в кислой среде в жестких условиях (диметилсульфат, 150-160°C) реализуется образованием 6,8,9-триметил-2-фенилимидазо(1,2-*f*)ксантина (203), т.е. в данном случае, алкилирование проходит по  $N_5$  и  $N_9$  атомам.

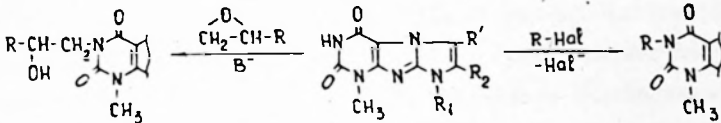


В ПМР-спектре ( $DMCO-d_5$ ) 6,8,9-триметил-2-фенилимидазо(1,2-*f*)ксантина (203) регистрируются сигналы протонов следующих групп (м.д.): 3,52 (с.,3Н)  $N_9-CH_3$ ; 3,98 (с.,3Н)  $N_5-CH_3$ ; 7,13-7,93 (м.,5Н) аром. протоны; 7,95 (с.,1Н)  $C_3H$ . УФ-спектр соединения (203) характеризуется наличием 2-х интенсивных максимумов поглощения при 208 нм ( $\lg \epsilon$  4,26) и 272 нм ( $\lg \epsilon$  4,33). В масс-спектре соединения 203 зарегистрирован пик  $M^+$  с  $m/z$  309, отвечающий расчетной молекулярной массе. На первой стадии фрагментации молекулярного иона наблюдается ретродиеновое элиминирование частицы  $CH_3NCO$  (в масс-спектре фиксируется осколочный ион с  $m/z$  252). На следующей стадии фрагментации наблюдается элиминирование метильной группы из ионов  $M-CH_3NCO^+$  - ион с  $m/z$  237, что свидетельствует

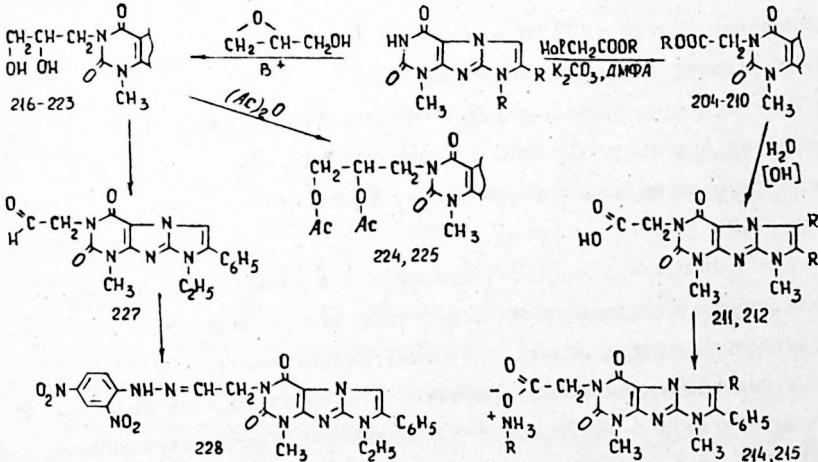


о наличии  $N_3-CH_3$  группировки в молекуле ("peri-эффект").

Реакция алкилирования 6Н-, 8-метилимидазо(1,2- $\lambda$ )ксантинов довольно легко проходит под действием алкилгалогенидов,  $\alpha$ -галогидокетонов или окисей олефинов с образованием соответствующих 6-замещенных. Обычные условия проведения реакции: кипячение в ДМФА в присутствии безводного карбоната калия (для алкилгалогенидов и  $\alpha$ -галогидокетонов) или в спиртах в присутствии органических оснований (для окисей олефинов).



В настоящей работе мы подробно изучили возможность получения различных 6-дигидрокси-, алкоксикарбонил-, карбоксиалкилзамещенных данной системы, кроме того, впервые изучено поведение синтезированных соединений под действием электронного удара.



Алкилирование 6Н-, 2-фенилимидазо(1,2- $\lambda$ )ксантинов метиловым эфиром бромуксусной и этиловым эфиром йодуксусной кислот в диметилформамиде в присутствии безводного карбоната калия реализуется с образованием соответствующих эфиров имидазо(1,2- $\lambda$ )ксантинил-6

этановых кислот (204-210). Последние в условиях щелочного гидролиза дают кислоты (211,212), которые при взаимодействии с трис-амином в спирте дают устойчивые соли (214,215).

Алкилирование 6Н-имидазо(1,2- $\uparrow$ )ксантинов глицидным спиртом в присутствии основных агентов (органические основания) приводит к 6- $\beta$ , $\beta'$ -диоксипропильным производным (216-223). При кипячении спиртов 216,218 в уксусном ангидриде были синтезированы 0,0-диацетильные производные (224,225).

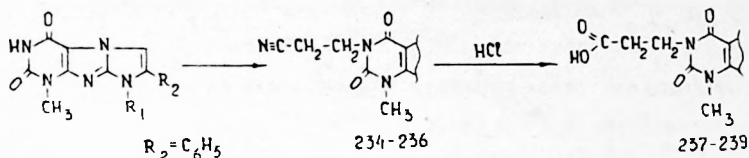
Виц-гликольным расщеплением диола (216) йодной кислотой в водной среде был получен 1-этил-2-фенил-8-метилимидазо(1,2- $\uparrow$ )-ксантинил-6 этаналь (227).

В масс-спектрах соединений 129,130,204,205,211,216,224 регистрируются пики молекулярных ионов  $M^+$ ; почти все они обладают максимальной интенсивностью, их стабильность к электронному удару ( $W_M$ ) лежит в пределах 8-25%. Распад  $M^+$  этих соединений начинается с "ретродиенового" элиминирования частицы  $RNCO$  (ион  $\Phi_2$ ) с последующим отщеплением частиц  $CO$  ( $\Phi_3$ ) и  $HCO$  ( $\Phi_4$ ). Затем следует отщепление частицы  $HCN$  от ионов  $\Phi_2$  и  $\Phi_3$ . Наличие заместителя  $R$  обуславливает появление ионов за счет  $\alpha$ - и  $\beta$ -разрывов относительно гетеросистемы: при  $\alpha$ -разрыве наблюдается миграция атомов водорода из  $R$  к азоту  $N_6$  (псевдомолекулярные ионы с  $m/z$  295 и 309), при  $\beta$ -разрыве наблюдается появление фрагментарного общего иона с  $m/z$  308 и 322.

6Н-,8-Метилимидазо(1,2- $\uparrow$ )ксантины в обычных условиях цианэтилирования (катализ основанием) реагируют с акрилонитрилом с образованием соответствующих  $\beta$ -цианэтилпроизводных (234-236), которые гидролизуются концентрированной хлороводородной кислотой до соответствующих  $\beta$ -имидазо(1,2- $\uparrow$ )ксантинил-6 пропионовых кислот (237-239). Полученные кислоты при взаимодействии с гидроксидом калия дают калиевые соли (237а,239а), растворимые в воде.

Электронные спектры производных 1,6-диалкил-3-метилимидазо-

(1,2- $\beta$ )ксантина, характеризуется наличием 2-х основных максимумов поглощения в области 202-210 ( $\lg \epsilon$  4,36-4,4) и 275-275 нм ( $\lg \epsilon$  4,25-4,35) (234-239).



ИК-спектры соединений (234-236) характеризуются полосой поглощения средней интенсивности при  $2255 \text{ см}^{-1}$ , относящейся к валентным колебаниям  $C \equiv N$  группы. В кислотах (237-239) проявляется полосы поглощения валентных колебаний карбонильных групп в области:  $1745, 1715$  и  $1700 \text{ см}^{-1}$ . Широкая полоса средней интенсивности при  $320 \text{ см}^{-1}$  обусловлена внеплоскостными деформационными колебаниями связанной гидроксильной группы, а полосы при  $1300, 1230, 1435$  и  $1415 \text{ см}^{-1}$  принадлежат валентным колебаниям  $C-O$  и деформационным колебаниям  $OH$ -группировок.

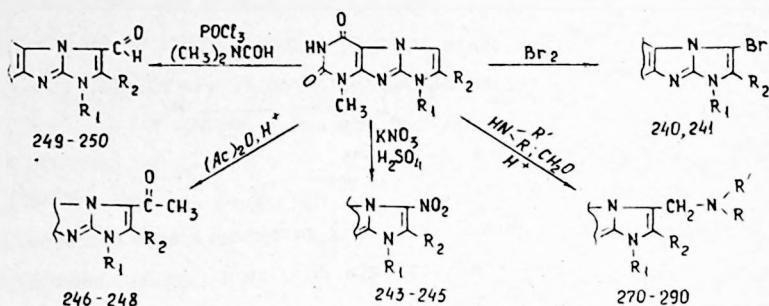
## 2.2. Некоторые реакции электрофильного замещения в ряду производных 6Н-, 8-метилимидазо(1,2- $\beta$ )ксантина

При исследовании реакционной способности производных 6Н-, 8-метилимидазо(1,2- $\beta$ )ксантина нами изучены некоторые реакции электрофильного замещения в данном ряду и физико-химические свойства полученных функциональных производных.

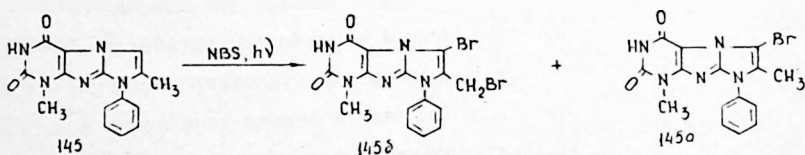
Как было установлено, реакции: бромирования, нитрования (в зависимости от условий), ацетилирования, формилирования, аминотилирования приводят к соответствующим 3-замещенным (239-245).

При действии эквимолярного количества брома в хлороформе или концентрированной уксусной кислоте на 6Н-имидазо(1,2- $\beta$ )ксантины (129, 132) образуются их 3-бромпроизводные (240, 240а), в ПМР-спектре которых отсутствуют сигналы протонов при  $C_3$ . При бромировании 6Н-, 8-метилимидазо(1,2- $\beta$ )ксантиновой система может связывать два

эквиваленте брома, образуя пербромид (241), существование которого в стабильной форме связано с NH-кислотностью урацилового фрагмента.



Изучено радикальное бромирование некоторых 5Н-, 8-метилимидазо(1,2-f)ксантинов N-бромсукцинимидом. Действие N-бромсукцинимидов на 5Н-, 1,8-диметил-2-фенилимидазо(1,2-f)ксантин реализуется образованием 3-бромпроизводного (240). Бромирование его изомера - 5Н-, 2,8-диметил-1-фенилимидазо(1,2-f)ксантина (145) N-бромсукцинимидом приводит к сложной смеси продуктов, состоящей из непрореагирующего соединения (145), 3-бромпроизводного (145а) и 2-бромметил-3-бромпроизводного (145б).

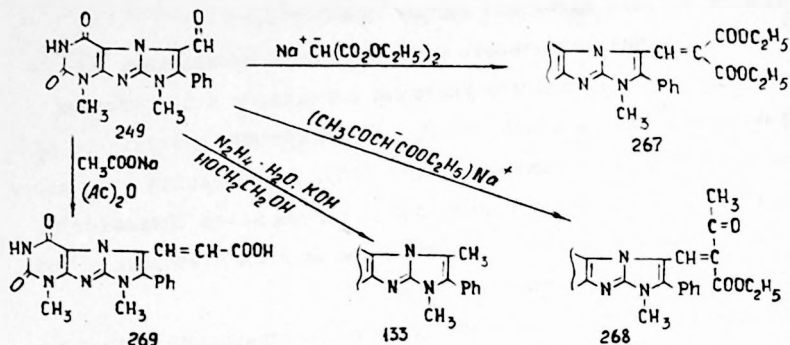


Расчет ПИР-спектра показал, что в смеси содержится 40% 145а и 20% 145б, и только 7% 2-бромметильного производного. Образование такой смеси можно объяснить приблизительно равноценной реакционной способностью положения 3 и метильной группы к радикальной атаке.

Нитрование 5Н-, 8-метилимидазо(1,2-f)ксантинов приводит к образованию соответствующих 3-нитропроизводных (243-245). Реакция осуществлена в среде концентрированной серной кислоты, под



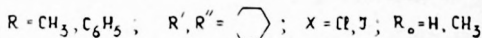
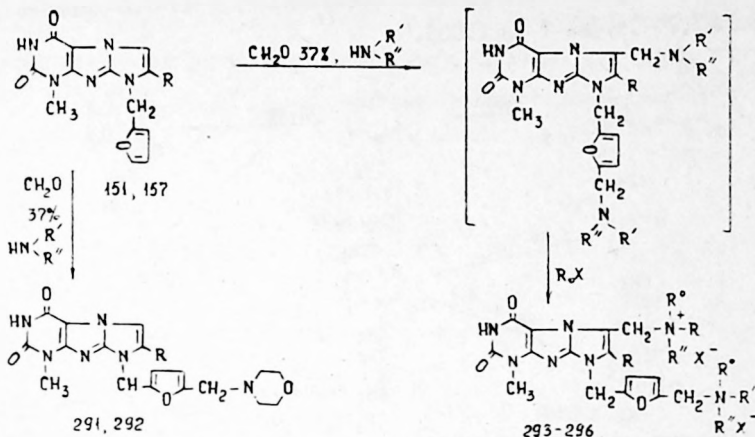
продукты конденсации по метиленовой группе (267, 268).



Конденсация Перкина с участием альдегида 249 реализуется образованием *ρ*-(6H-, 1,8-диметил-2-фенил-имидазо(1,2-*f*)-ксантинил-3)-пропен-2-овой кислоты (269). Восстановление по Кижнеру-Вольфу альдегида 249 (нагревание с гидразингидратом и гидроокисью калия в этиленгликоле при 180°C) приводит к 1,3,8-триметил-5H-, 2-фенил-имидазо(1,2-*f*)-ксантину (133).

С целью изыскания новых биологически активных соединений, нами проведено аминотетилирование ряда производных 6H-, 8-метил-имидазо(1,2-*f*)-ксантина с получением весьма ценных в фармакологическом отношении соединений (270-296). Имидазо(1,2-*f*)-ксантины при нагревании с эквимолярным или двойным количеством формалина и вторичных аминов в концентрированной уксусной кислоте вступают в реакцию аминотетилирования по C<sub>3</sub> атому трицикла с образованием 3-аминотетильных производных. Полученные соединения являются сильными основаниями и образуют с минеральными или органическими кислотами растворимые в воде соли.

При наличии в 1-ом положении трицикла  $\alpha$ -фурилметильного заместителя и действии двойного избытка амина и формальдегида реакция Манниха реализуется продуктами, имеющими аминотетильные заместители в положении 3 имидазоксантинового цикла и в  $\alpha$ -фурилном положении (293-296).



Действие эквимольного количества амина и формальдегида на соединение 151 в спирте приводит к соединению 291, в котором аминотимильный заместитель находится только в фурановом ядре.

Структура синтезированных соединений достаточно хорошо подтверждена при помощи ПМР-спектроскопии.

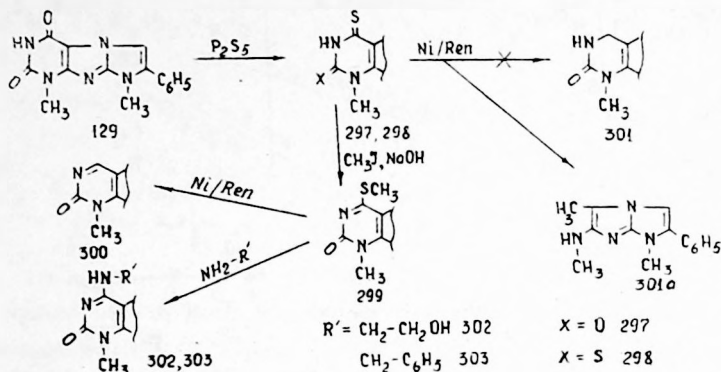
### 2.3. Модификация урацилового фрагмента у производных 6Н-, 8-метилимидазо(1,2-*f*)ксантина

С целью дальнейшего изучения реакционной способности производных 6Н-, 8-метилимидазо(1,2-*f*)ксантина осуществлено модифицирование урацилового фрагмента молекулы при помощи реакции прямого тионирования и галоидирования.

Тионирование 1,8-диметил-6Н-, 2-фенилимидазо(1,2-*f*)ксантина (129) с помощью пятисернистого фосфора в  $\gamma$ -пиколине приводит к 1,8-диметил-2-фенил-5-тиоимидазо(1,2-*f*)пуринону-7 (297) или при избытке  $\text{P}_2\text{S}_5$  к 5,7-дитиопроизводному (298).

При гидродесульфуризации соединения 299, полученного путем алкилирования 297 йодистым метилом, никелем Ренея в водно-

спиртовой среде был получен 1,8-диметил-2-фенил-7,8-дигидроимидазо(1,2-*f*)пурин-7-он (300).



Попытка восстановить соединение 297 никелем Ренея в щелочной среде привела вместо ожидаемого 1,8-диметил-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо(1,2-*f*)ксантин-7-она (300), к продукту идентифицированному как 1,5-диметил-2-фенил-5-метиламиноимидазо(1,2-*a*)-имидазол (301a).

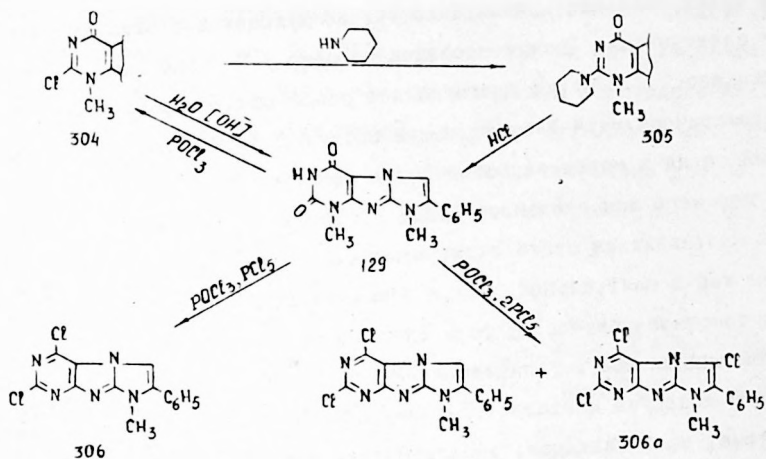
В соединении 299 метилмеркаптогруппа подвижна и замещается на остаток амина (моноэтаноламин, бензиламин) при кипячении в среде амина с образованием соответствующих аминопроизводных (302, 303).

При нагревании 1,8-диметил-6Н-,2-фенилимидазо(1,2-*f*)ксантина (129) в хлорокиси фосфора образуется 1,8-диметил-7-фенил-2-хлоримидазо(1,2-*f*)пуринон-4 (304). Взаимодействие 304 с пиперидином в мягких условиях приводит к 1,8-диметил-7-фенил-2-*N*-пиперидиноимидазо(1,2-*f*)пуринону-4 (305), при нагревании последнего в соляной кислоте происходит гидролиз до исходного 129, которое может быть также получено гидролизом 305 в растворе щелочи.

При хлорировании 1,8-диметил-6Н-,2-фенилимидазо(1,2-*f*)ксантина (129) избытком пятихлористого фосфора (2 моля) в  $POCl_3$  образуется смесь соединений 306 и 306а. Основное вещество 306 имеет  $M^+ 317$  а.е.м. и содержит два атома хлора (распределение интенсивностей пиков ионов  $M^+$ ,  $[M+2]^+$  и  $[M+4]^+$  соответственно равно



100:65:1). Вещество 305а (с  $M^+$  351 а.е.м.), содержит в своем составе три атома хлора (изотопное распределение для пиков  $M^+$ ,  $[M+2]^+$ ,  $[M+4]^+$  и  $[M+6]^+$  соответственно равно 30:30:10:1).



Содержание 305, 306а в смеси, согласно масс-спектру, равно 67% и 33% соответственно. Количество атомов хлора в молекулах дополнительно контролируется последовательным его элиминированием. Для соединения 306 это пики ионов:  $[M-Cl]^+$   $m/z$  282 и 284 и  $[M-2Cl]^+$   $m/z$  247. В случае соединения 306а:  $[M-Cl]^+$   $m/z$  316 и 318,  $[M-2Cl]^+$   $m/z$  281 и 283,  $[M-3Cl]^+$   $m/z$  246. Пики ионов с  $m/z$  102 и 118 в масс-спектре соединения 305 показывают, что атомы хлора в имидазольном фрагменте молекулы отсутствуют. В данном случае, замещение на атомы хлора происходит исключительно в пиримидиновом фрагменте молекулы. Отсутствие метильной группы в положении  $N_1$  подтверждается элиминированием радикала  $CH_3$  от  $M^+$  соединения 305 (пики ионов с  $m/z$  302 и 304).

Если в реакцию брать строго эквивалентное количество пятихлористого фосфора, образуется только 8-метил-2,4-дихлор-7-фенил-имидазо(1,2-f)пурин (306).

### 3. ЭЛЕКТРОННАЯ СТРУКТУРА, ОСНОВНОСТЬ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО(1,2-*f*)ПУРИНА

Для оценки прогнозирования реакционной способности имидазо(1,2-*f*)пурина нами были рассчитаны порядки связей и распределение  $\pi$ -электронной плотности 7-фенилзамещенных, при этом для получения более надежных данных было учтено кулоновское отталкивание между электронами. Расчет проведен по методу МО ЛКАО ПП.

Имидазо(1,2-*f*)пурин представляет собой конденсированную гетероароматическую 14- $\pi$ -электронную систему. Наибольший отрицательный заряд в молекуле основания и катгона локализован на атоме  $C_6$  внешнего имидазольного цикла (-0,09783 и -0,08755), куда должна направляться атака электрофильных реагентов при проведении реакции как в нейтральной, так и в кислой среде.

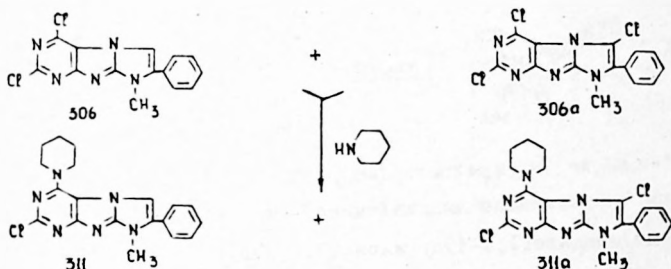
Таутомерное равновесие форм  $5H \rightleftharpoons 9H$  обусловлено внутримолекулярной амидиновой группировкой  $-N=C-N$  в имидазоимидазольном фрагменте молекулы имидазо(1,2-*f*)пурина. Как показали расчеты, 9H-таутомер на 5 ккал/моль энергетически более выгоден, чем 5H-таутомер, поэтому таутомерное равновесие обеих форм будет смещено в сторону 9H-таутомера.

Методом потенциометрического титрования определены константы ионизации некоторых производных имидазо(1,2-*f*)пурина. Установлено, что данные производные обладают довольно высокой основностью, их  $pK_a$  лежат в пределах 12,77-16,34. найдено, что у данных производных основен только один центр протонирования.

Исходя из данных молекулярно-орбитальных расчетов и потенциометрического титрования, кватернизация и протонирование электрофильное присоединение) у имидазо(1,2-*f*)пурина должны протекать по атому азота  $N_2$ , так как на этом атоме сосредоточен наибольший отрицательный заряд (-0,35249). Нуклеофильное замещение должно проходить по положению 2 (по месту сосредоточения наиболее высокого положительного заряда +0,15328).

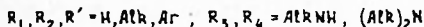
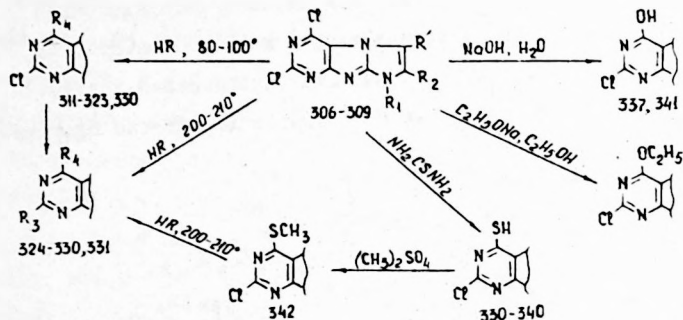
4. СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ РЕАКЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО(1,2-*f*)ПУРИНА4.1. Реакции нуклеофильного замещения и восстановительное дегалогенирование в ряду производных имидазо(1,2-*f*)пурина

При кратковременном нагревании в диоксане смеси 305, 306а с избытком пиперидина происходит монозамещение. Об этом свидетельствует масс-спектр смеси 311, 311а. Он состоит из двух компонентов, имеющих  $M^+$  400:402:404 а.е.м. (с изотопным распределением, характерным для наличия двух атомов хлора) и 366:368 а.е.м. (с изотопным распределением, характерным для одного атома хлора). Пики  $M^+$  доказывают, что для обоих компонентов характерно протекание реакции монозамещения.



Присутствие пиперидинового фрагмента контролируется в масс-спектре фрагментными пиками ионов с  $m/z$  56, 57, 70, 84 и пиками ионов  $[M-56]^+$ . Регистрация ионов с  $m/z$  102, 103, 118 свидетельствует в пользу того, что один компонент смеси (311, 311а) не содержит галоген в положении 3. Это подтверждается прямым элиминированием частицы  $[C_3H_3C\equiv CH]^+$  из  $M^+$  меньшей массы (доказано техникой ДАДИ). От  $M^+$  большей массы ( $m/z$  400) наблюдается отрыв частицы  $ClC\equiv CPh$ , что указывает на наличие атома хлора в положении 6. Положение пиперидинового ядра в пиримидиновом цикле молекулы определяется стадией образования ионов  $[M-ClCN]^+$  с  $m/z$  339 для (311а) и  $m/z$  305 для (311). Полуколичественный расчет показывает, что в смеси содержится (311) - 55%, а (311а) - 45%.

Взаимодействие соединений 306-309 с аминами при 80-100°C всегда приводит к 4-амино-, алкиламино-, циклоалкиламино-, диалкиламино-2-хлоримидазо(1,2-*f*)пуринам (311-323, 330). При проведении реакции с большим избытком амина (2-10-ти кратным) в запаянной ампуле или автоклаве при температуре 200-210° были выделены 2,4-диамино-, диалкиламино-, дидициклоалкиланиноимидазо(1,2-*f*)пурин (324-329, 331).



УФ-спектры 4-алкиламино(диалкиламино)- и 2,4-диалкиламино-(диалкиламино)имидазо(1,2-*f*)пуринов (311-331) характеризуются наличием двух основных максимумов поглощения в области 202-210 нм и 254-270 нм. Для 2,4-ди-диалкиламинопроизводных (224-229, 231) характерно наличие еще одного максимума поглощения при 298-307 нм.

При нагревании соединений 306, 308 в спирте, диоксане с тио-мочевинной или с водным раствором щелочи получены 4-тио-(330, 340) и 4-гидрокси-(337, 341)-2-хлор-8-метил(фенил)-7-фенилимидазо(1,2-*f*)пурин. При взаимодействии 2,4-дихлор-7-фенил-8-метилимидазо(1,2-*f*)пурина (306) с этилатом натрия в спирте был получен 2-хлор-4-этокси-7-фенил-8-метилимидазо(1,2-*f*)пурин (343).

Алкилирование йодистым метилом или диметилсульфатом соединения 340 приводит к 4-метилтиопроизводному (342), при нагревании которого со вторичными аминами в автоклаве при 200-210° получены

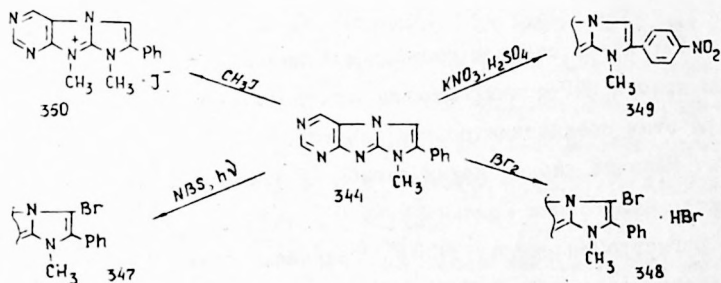
2,4-ди-диалкиламинопериодические (324-327).

2,4-Дитио-7-фенил-8-метилимидазо(1,2-*f*)пурин (339) получают, используя в качестве нуклеофила гидросульфид калия или натрия.

Восстановление соединения 305 или смеси (305, 306а) концентрированной йодистоводородной кислотой в присутствии избытка красного фосфора приводит к образованию 8-метил-7-фенилимидазо(1,2-*f*)пурина (344).

#### 4.2. Некоторые реакции электрофильного типа в ряду имидазо(1,2-*f*)пурина

нами изучено отношение 8-метил-7-фенилимидазо(1,2-*f*)пурина (344) к некоторым реагентам электрофильного типа.



Установлено однозначное протекание бромирования по 5-му положению имидазопуринового цикла. Бромирование (344) бромом протекает в хлороформе и приводит к гидробромиду 5-бромпроизводного 347 (348). При бромировании 344 *N*-бромсукцинимидом в бензоле образуется 8-метил-7-фенил-5-бромимидазо(1,2-*f*)пурин (347).

Нитрование 344 не коррелирует с данными квантово-химических расчетов и приводит к 8-метил-7-*p*-нитрофенилимидазо(1,2-*f*)пурину (349). В пользу образования 349 свидетельствуют данные ИР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

При действии йодистого метила на 344 образуется йодметилат 8-метил-7-фенилимидазо(1,2-*f*)пурина (350).



путем алкилирования их йодистым метилом в ДМФА в присутствии безводного карбоната калия.

### 5.2. Свойства 6Н- и 6-замещенных 8-метилоксазоло(3,2- $\uparrow$ )-ксантина

С целью прогнозирования общей реакционной способности оксазоло(3,2- $\uparrow$ )-ксантиновой системы были проведены квантово-химические расчеты по методу MOX со стандартной параметризацией. Расчетные данные хорошо согласуются с результатами по бромированию, так, действием брома в концентрированной уксусной кислоте на 2-фенил-8-метилоксазоло(3,2- $\uparrow$ )-ксантин (353) получено его 3-бром-производное (353б). В ИМР-спектре соединения 353б отсутствует сигнал протона при C<sub>3</sub>. В пользу структуры 353б свидетельствуют данные масс-спектрометрии. В масс-спектре 353б регистрируются ионы с m/z 362 и 360 (1:1), отвечающие M<sup>+</sup> с одним атомом брома. Отщепление осколка [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C≡C-Br]<sup>+</sup> от M<sup>+</sup> подтверждает, что бромирование проходит по положению 3, это дополнительно контролируется процессом отщепления галоида от M<sup>+</sup> - ион с m/z 281, с последующим выбросом частицы CO - ион с m/z 253.

Полученные 6Н-, 8-метилоксазоло(3,2- $\uparrow$ )-ксантины (355-361) могут быть проалкилированы по свободной NH-группе урацилового фрагмента не только йодистым метилом, но и эфирами галоидуксусных кислот. В частности, алкилирование соединений 357 и 358 этиловым эфиром йодуксусной кислоты в ДМФА в присутствии безводного карбоната калия приводит к этиловым эфирам 2-п-хлорфенил-(357) и 2-фенил-3-этил-(358)-8-метилоксазоло(3,2- $\uparrow$ )-ксантинил-6-уксусных кислот. Из данных эфиров при кратковременном щелочном гидролизе получены соответствующие кислоты (369, 370).

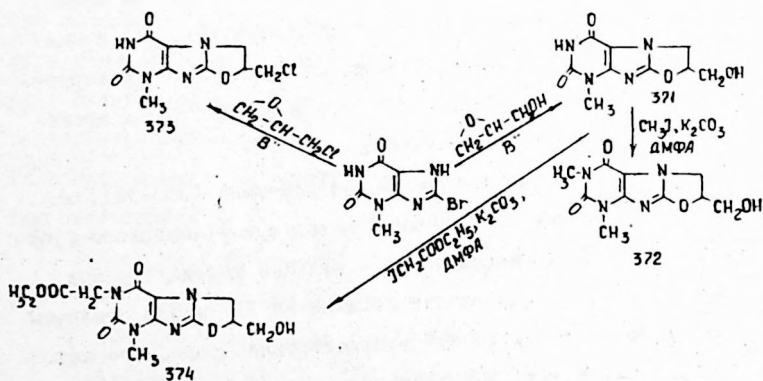
Структура соединений была подтверждена данными элементного анализа и ИМР-спектроскопии.

При действии на оксазоло(3,2- $\uparrow$ )-ксантины первичных или вторичных аминов в жестких условиях (нагревание в высококипящем

амине или нагревание в запаянной ампуле с избытком амина при температуре 175–180°) получены имидазо(1,2-*f*)ксантины или 3-метил- и 1,3-диметил-7-ароилметил-8-*N,N*-диалкил-, (циклоалкил)-аминоксантины. Аналогично может проходить взаимодействие оксазолоксантинов с сульфидом натрия в ДМФА, полученные триазоло-(3,2-*f*)ксантины (412–414) не дали депрессии температур плавления с образцами синтезированными по общепринятому методу.

### 5.3. Синтез и свойства некоторых гидрированных аналогов 8-метилоксазоло(3,2-*f*)ксантина

При действии на 8-бром-3-метилксантин (2) глицидного спирта, в присутствии органического основания был получен 2-гидроксиметил-6*N*-, 8-метилоксазолино(3,2-*f*)ксантин (371). Действие на 2-хлорметилксирана в аналогичных условиях реализуется образованием 2-хлорметил-6*N*-, 8-метилоксазолино(3,2-*f*)ксантина (373).



2-Гидроксиметил-6*N*-, 8-метилоксазолино(3,2-*f*)ксантин (371), может быть проалкилирован по свободной NH-группе урацилового фрагмента с образованием соответствующих 6-замещенных. Так, действие йодистого метила на 371 в ДМФА в присутствии безводного карбоната калия реализуется образованием 2-гидроксиметил-6,8-диметилоксазолино(3,2-*f*)ксантина (372), а действие этилового



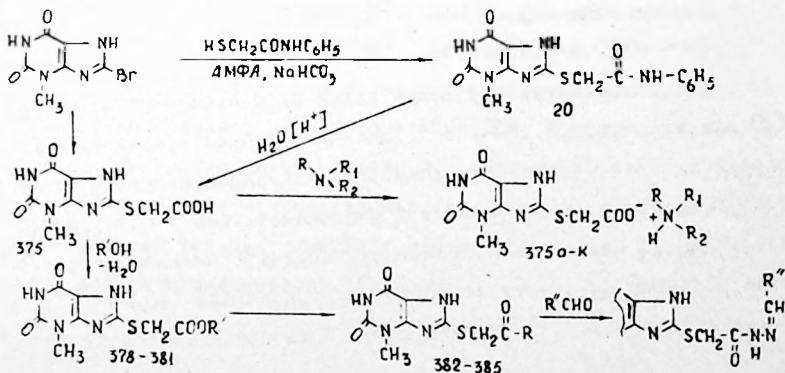
эфира ионодоуксусной кислоты в аналогичных условиях приводит к этиловому эфиру 2-гидроксиметил-8-метилоксазолино(3,2-*f*)ксантинил-6-уксусной кислоты (374).

Структура синтезированных соединений подтверждена методом масс-спектрометрии.

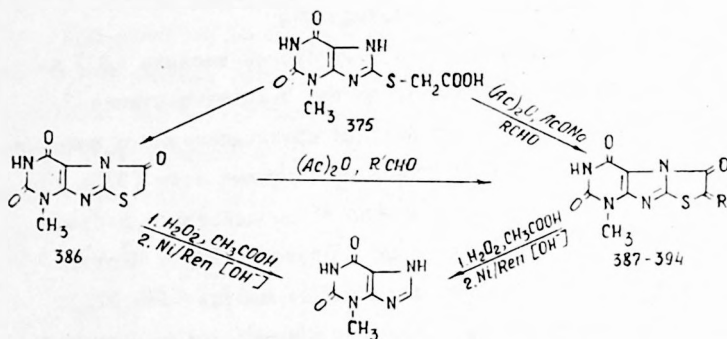
## 6. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 8-МЕТИЛТИАЗОЛО(3,2-*f*)КСАНТИНА

### 6.1. Синтез и свойства 2,3-дигидропроизводных 6*n*-, 8-метилтиазоло(3,2-*f*)ксантина

Из анилида 3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты (20) в условиях кислотного гидролиза образуется 3-метилксантинил-8-тиоуксусная кислота (375), которая при взаимодействии с аминами или гидразинами дает устойчивые водорастворимые соли (375а-к). Кислота 375 может быть также получена взаимодействием 8-бром-3-метилксантина (2) с тиогликолевой кислотой в ДМФА. Кислота 375 этерифицируется с образованием сложных эфиров (376, 377). Последние реагируют с водным раствором аммиака или гидразин гидратом с образованием амида (378) или гидразида (361) 3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты. Аналогично получены циклоалкиламида 3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты (379, 380). При взаимодействии гидразида 3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты (381) с альдегидами получены соответствующие гидразоны (382-385).



При циклизации кислоты 375 уксусным ангидридом в присутствии безводного ацетата натрия получен 2,3-дигидро-6Н-,8-метилтиазоло(3,2-*f*)ксантин (385). Изучена реакция последнего ароматическими альдегидами и изатином, при этом получены соответствующие ариленовые производные (387-395). Эти же соединения могут быть получены и непосредственной циклизацией 20 или 375 уксусным ангидридом в присутствии ароматических альдегидов и безводного ацетата натрия.



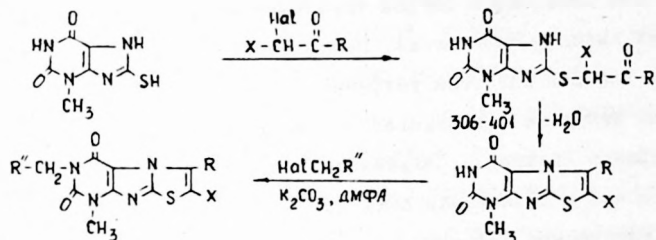
Действие перекиси водорода в ледяной уксусной кислоте или никеля Ренея в щелочной среде приводит к деструкции тиазolidонового фрагмента трицикла с образованием 3-метилксантина.

Строение синтезированных соединений подтверждено методами ИК-, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии

### 5.2. Синтез производных 6Н- и 6-замещенных 8-метилтиазоло(3,2-*f*)ксантина

Действие избытка гидросульфида калия на 8-бром-3-метилксантин (2) при температуре 180-185° (запаянная ампула) реализуется образованием 8-тио-3-метилксантинов(19), алкилирование которого  $\alpha$ -галогенкетонами в ДМФА приводит к 8-арилметилтио-3-метилксантинам (395-401). Циклизацией последних концентрированной серной кислотой получены 6Н-,8-метилтиазоло(3,2-*f*)ксантины (402-407). 6Н-,8-метилтиазоло(3,2-*f*)ксантины могут быть проалкилированы по

свободной NH-группе диоксопиримидинового фрагмента. Так, действие  $\alpha$ -бром- $p$ -хлорацетофенона на соединения 402 или 407 (ДМФА,  $K_2CO_3$ ) приводит к соответствующим  $\beta$ - $p$ -хлорбензоилдиметилзамещенным (408, 409). Алкилирование 402-407 йодистым метилом реализуется описанными ранее производными 5,5-диметилтиазоло(3,2- $f$ )-ксантина (410-412).



$R = Ar$ ;  $X = H, C_2H_5, C_6H_5$ ;  $R-X = (CH_2)_4-$ ;  $R' = H, COC_6H_4-Ct-p$ ;  $R'' = H, Cl, NO_2$

Сигналы протонов синтезированных соединений в спектрах ПМР и их интегральная интенсивность соответствует предложенным структурам. Более детально строение соединений подтверждено данными масс-спектрометрии. В спектрах 395-407 фиксируются пики молекулярных ионов, отвечающие брутто-составу. Распад соединений 395-400 осуществляется с  $\alpha$ -разрывом связи относительно карбонильной группы и  $\beta$ -распадом относительно ксантинового ядра. Деструкция производных 6Н-, 8-метилтиазоло(3,2- $f$ )ксантина (402-407) осуществляется через перегруппировку  $M^+$  - ион Ф, что обеспечивает появление осколочных ионов  $[H-C=S]^+$ ,  $[M-CSX]^+$ ,  $[XC=S]^+$ . Наличие диоксопиримидиновой части молекулы подтверждается процессами элиминирования осколков  $HNCO$ , а затем  $CH_3NCO$ . Изучение масс-спектров 5Н- и 6-замещенных тиазоло(3,2- $f$ )ксантина (402-409) показывает, что характеристическим является распад с разрывом связей в тиазольном кольце трицикла с одновременным ступенчатым распадом диоксопиримидинового фрагмента.

## 7. О БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИИ

Как показали проведенные исследования, ряд синтезированных соединений проявляет умеренную антимикробную или микостатическую активность (МБсК, ММсК 6,25-250 мкг/мл), при этом необходимо отметить высокую селективность испытуемых соединений в отношении различных культур бактерий и грибов.

Изучено общее действие и острая токсичность ( $LD_{50}$ ) всех групп изучаемых классов соединений, показано, что большинство из исследуемых веществ являются умеренно или мало токсичными.

Исследовано действие ряда синтезированных соединений на центральную нервную систему - большинству соединений свойственна нейрорепрессивная и седативная активность, а часть соединений проявляет аналептическое действие.

Проведенные исследования показали, что большинство изучаемых соединений оказывает выраженное влияние на сердечно-сосудистую систему и функцию почек. Ряд синтезированных соединений обладает гипотензивным и периферическим вазодилаторным действием. Выявлена однонаправленность гипотензивного действия на целостный организм и на сосудах изолированных органов. Выяснен механизм диуретического действия некоторых изучаемых производных ксантина. Наиболее интересным соединением оказался гидрохлорид 7- $\alpha$ -метилфенацил-8- $\beta$ -пиперазино-3-метилксантина (63), который снижает артериальное давление в течение более 3-х часов, оказывает непосредственное вазодилаторное влияние на мышечные элементы сосудистой стенки, обладает диуретической, бронхолитической и нейрорепрессивной активностью. Это соединение прошло полное доклиническое изучение.

Обнаружена высокая противовоспалительная активность у 7,8-ди-1,7,8-тризамещенных 3-метилксантина, у производных имидазо(1,2- $\beta$ )ксантина, имидазо(1,2- $\beta$ )пурина и оксазоло(3,2- $\beta$ )ксантина.

Среди синтезированных соединений обнаружены вещества с

холеретической, миорелаксанта (курареподобной), деполяризующей, бронхолитической и антиагрегационной активностью.

Некоторые из изучаемых соединений показали высокую антигипоксическую активность на модели гипобарической (высотной) гипоксии. Наиболее активным оказался малат 7- $\alpha$ -метилфенил-8- $\pi$ -пиперазино-3-метилксантина (74), который увеличивает продолжительность жизни животных в условиях гипоксии более чем на 2000% по сравнению с контролем. Интерес вызывает и 2,3-дигидро-2-(2,3-диацетоксибензилиден)-6Н-,8-метилтиазоло(3,2-)ксантин-3-он (395), который в дозе 1/100 ЛД<sub>50</sub> увеличивает продолжительность жизни животных на 488% по сравнению с контролем.

Выявлен ряд соединений с высокой актопротекторной активностью. Наиболее перспективными в данном плане являются: 2-п-толил-6Н-,8-метилоксазоло(3,2- $\uparrow$ )ксантин (354), 2-хлорметил-6Н-,8-метилоксазолино(3,2- $\uparrow$ )ксантин (373) и 3-фенил-6Н-,8-метилтиазоло(3,2- $\uparrow$ )ксантин (402). Особенно интересным является последнее соединение, которое в условиях анаэробного режима физической нагрузки повышает работоспособность на 593%.

Найден новый класс соединений с гипогликемической активностью - производные оксазоло(3,2- $\uparrow$ )ксантина.

Изучено влияние некоторых исследуемых соединений на пуриновые рецепторы, установлено, что по активности ряд веществ приближается к препаратам-эталонам сравнения.

### О Б Щ И Е В Ы В О Д Ы

1. Разработаны препаративные методы получения неописанных 8-моно-, 7,8-ди- и 1,7,8-тризамещенных 3-метилксантина.
2. Найден условия алкилирования 8-галогено-3-метилксантинов -галогенкетонами и изучено нуклеофильное замещение атома галогена в полученных 7-ацилалкильных производных 3-метилксантина.
3. Осуществлено алкилирование 7-ацилалкил-8-диалкил-, цикло-

алкиламино-3-метилксантинов  $\alpha$ -галогенкетонами, галоидными алкилами и непредельными соединениями.

4. Разработаны методы синтеза неописанных ранее производных 6Н-,8-метилимидазо(1,2- $\dagger$ )ксантина и исследованы их физико-химические свойства.

5. Изучена реакционная способность полученных 6Н-,8-метилимидазо(1,2- $\dagger$ )ксантинов в отношении типичных электрофильных и нуклеофильных реагентов.

6. Осуществлено хлорирование и тионирование производных 6Н-,8-метилимидазо(1,2- $\dagger$ )ксантина.

7. Показано, что гидродесульфуризация тиопроизводных имидазо(1,2- $\dagger$ )пурин-7-она никелем Ренея может приводить к соответствующим производным 7,8-дигидроимидазо(1,2- $\dagger$ )пурин-7-она, либо к получению соответствующих имидазо(1,2-а)имидазолов.

8. Разработан метод синтеза неописанной ранее имидазо(1,2- $\dagger$ )-пуриновой системы и ее функциональных производных. Проведено теоретическое прогнозирование реакционной способности данных производных.

9. Установлено, что реакция бромирования в ряду имидазо(1,2- $\dagger$ )-пурина проходит по положению 6 имидазопуринового цикла, что согласуется с данными молекулярно-орбитальных расчетов. Нитрование протекает по пара-положению ароматического ядра (с данными расчетов не коррелирует).

10. Разработаны методы синтеза и изучены некоторые химические свойства производных оксазоло(3,2- $\dagger$ )ксантина и их гидрированных аналогов.

11. Разработаны способы превращения оксазоло(3,2- $\dagger$ )ксантиновой системы в имидазо(1,2- $\dagger$ )- или гиазоло(3,2- $\dagger$ )ксантиновую систему.

12. Разработаны методы синтеза и изучены аспекты реакционной способности производных триазоло(3,2- $\dagger$ )ксантина.

13. Разработан метод получения производных пиримидо(3,2- $\dagger$ )-

ксантина и изучено их алкилирование.

14. Структура синтезированных соединений подтверждена при помощи физико-химических методов исследования (УФ-, ИК-, ПМР-спектроскопия и масс-спектрометрия). Подробно изучены аспекты фрагментации ряда синтезированных соединений под действием электронного удара.

15. Сопоставление данных ЭВМ-прогнозирование с результатами фармакологических исследований во многих случаях показало значительное их совпадение.

16. В результате фармакологических испытаний среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие высокой гипотензивной, нейротропной, диуретической и антидиуретической, противовоспалительной, антигипоксической, актопротекторной, бронхолитической, холеретической и другими видами активности. Установленные некоторые закономерности связи химической структуры и фармакологической активности могут быть применены при дальнейшем поиске биологически активных соединений и потенциальных лекарственных средств в ряду ксантина, пурина и их производных.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

А.с. № 841277, 841278, 841279, 845436, 849743, 851942, 864758, 869286, 869287, 875808, 875809, 875810, 898738, 908026, 913713, 976664, 978572, 1003524, 1007357, 1014251, 1015628, 1015629, 1015630, 1018394, 1018395, 1025111, 1026424, 1026425, 1026426, 1031171, 1037649, 1048748, 1048752, 1059864, 1059865, 1059867, 1063066, 1066165, 1075675, 1080420, 1083589, 1110144, 1119330, 1144351, 1147005, 1172229, 1189065, 1190623, 1216967, 1280855, 1290688, 1329140, 1322658, 1370970, 1426052 (не подлежит публикации в открытой печати).

1. Синтез конденсированных имидазоимидазольных систем и изучение некоторых реакций электрофильного замещения /Б.А.Прищенко, Ю.В.Строкин, А.К.Шейнкман и др.// В кн. XIII Украинская республиканская конференция по органической химии: Тез. докл. -

- Донецк, 1978. - С. 130.
2. Синтез и реакционная способность имидазо(1,2- $\uparrow$ )ксантинов / Б.А.Приimenко, Ю.В.Строкин, С.Н.Гармаш и др. // В кн. Реакционная способность азидов: Тез. докл. - Новосибирск, 1979. - С. 105.
  3. Синтез 3-формилимидазо(1,2- $\uparrow$ )ксантинов и некоторые превращения на их основе / Б.А.Приimenко, Ю.В.Строкин, С.Н.Гармаш и др. // В кн. Новое в химии азотсодержащих гетероциклических соединений: Тез. докл. - Рига, 1979. - Т. 1, - С. 116.
  4. Синтез и некоторые свойства производных ксантина / Б.А.Приimenко, С.Н.Гармаш, Н.И.Романенко и др. // В кн. Новое в химии азотсодержащих гетероциклических соединений: Тез. докл. - Рига, 1979. - Т. 2. - С. 65.
  5. Синтез имидазо(1,2- $\uparrow$ )пурина / Б.А.Приimenко, С.Н.Гармаш, Н.И.Романенко и др. // Химия гетероцикл. соедин. - 1980. - № 8. - С. 1134.
  6. Синтез и масс-спектрометрическое изучение имидазо(1,2- $\uparrow$ )пурина / Б.А.Приimenко, С.Н.Гармаш, Н.И.Романенко и др. // Химия гетероцикл. соедин. - 1980. - № 8. - С. 1125-1129.
  7. Исследования в ряду ксантина и его конденсированных производных / Б.А.Приimenко, Н.И.Романенко, С.Н.Гармаш и др. // Химия природн. соедин. - 1980. - № 5. - С. 623-626.
  8. Синтез и некоторые превращения на основе 3-метил-8-хлорксантина / Б.А.Приimenко, Н.И.Романенко, С.Н.Гармаш и др. // Химия природн. соедин. - 1980. - № 5. - С. 626-629.
  9. Гармаш С.Н. Имидазо(1,2- $\uparrow$ )ксантины и пурины (Синтез и некоторые реакции) // Автореферат канд. дисс. - Днепропетровск, 1981. - 22 с.
  10. Тиоаналоги имидазолино и имидазо(1,2- $\uparrow$ )ксантина / Б.А.Приimenко, С.Н.Гармаш, Н.И.Романенко и др. // В кн. Актуальные вопросы технологии и поиска лекарств: Тез. докл. - Хорьков, 1981. - С. 129.
  11. Синтез и превращения на основе 7,8-дизамещенных 3-метилксантина



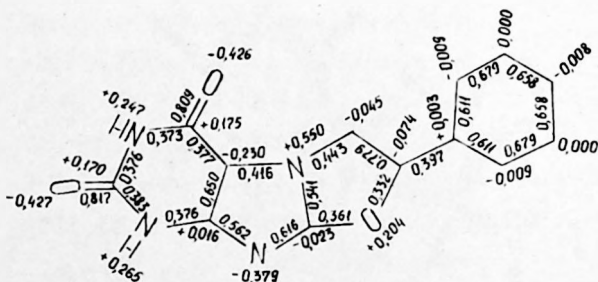
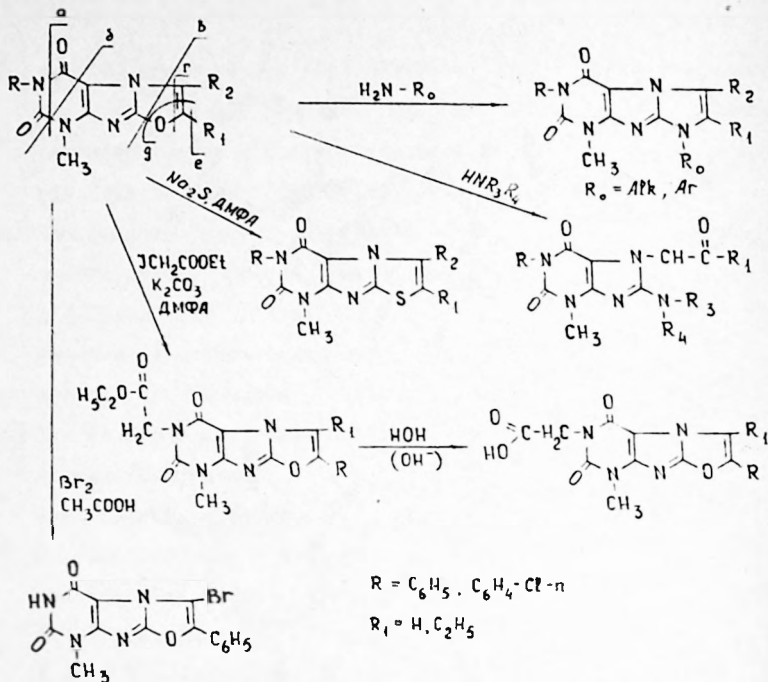
- /Б.А.Прийменко, Н.И.Романенко, С.Н.Гармаш и др. //В кн. Актуальные вопросы технологии и поиска лекарств: Тез.докл. Харьков, 1981. - С. 130.
12. О синтезе в ряду 5-тиопроизводных 1,8-диметил-2-фенилимидазо-(1,2- $\uparrow$ )пуринона-7 /Б.А.Прийменко, С.Н.Гармаш, Н.И.Романенко, Н.А.Клюев //Химия природн. соедин. - 1981. - № 3. - С.408.
  13. Синтез и изучение реакционной способности 1,4-дигидро-1,2,4-триазино(3,4- $\uparrow$ )ксантинов /Б.А.Прийменко, Н.И.Романенко, С.Н.Гармаш, М.В.Повстаной //Химия и химическая технология Изв. вузов. - 1981. - Т.24. - № 12. - С. 1495-1499.
  14. Фармакологическое изучение синтезируемых производных азагетероциклов с применением системы автоматизации поискового проектирования /В.И.Линенко, В.Р.Стец, Б.А.Самура и др. // В кн. Физиологически активные вещества - медицине: Тез.докл. Ереван, 1982. - С.174.
  15. Синтез, кватернизация и основность аминопроизводных имидазо-(1,2- $\uparrow$ )пурина /С.Н.Гармаш, Б.А.Прийменко, В.А.Брень и др. // В кн. XIV Украинская республиканская конференция по органической химии: Тез.докл. - Одесса, 1982. - С.232.
  16. Алкилирование производных 6Н-,8-метилимидазо(1,2- $\uparrow$ )ксантина /С.Н.Гармаш, Б.А.Прийменко, Н.И.Романенко, Н.А.Клюев //В кн. XIV Украинская республиканская конференция по органической химии: Тез.докл. - Одесса, 1982. - С.233.
  17. Влияние замещенных пяти- и шестичленных азотистых гетероциклов и их конденсированных производных на сердечно-сосудистую систему /Б.А.Самура, В.Р.Стец, В.И.Линенко и др. //В кн. Создание, исследование и комплексное использование лекарственных препаратов, применяемых при лечении сердечно-сосудистых заболеваний: Тез.докл. - Тбилиси, 1982. - С.64-66.
  18. Синтез и фармакологическая активность производных 6Н- и 6-алкил-8-метилимидазо(1,2- $\uparrow$ )ксантина /Б.А.Прийменко, Б.А.Самура

- С.Н.Гармаш и др. //Хим.-фармац. журн. - 1983. - Т.17. - № 2. - С. 32-36.
19. Синтез, некоторые реакции и биологические свойства производных имидазо(1,2- $\dagger$ )тиопурина-7 /Б.А.Приimenко, С.Н.Гармаш, Н.А.Кллев и др. //Химия природн.соедин. - 1983. - № 1. - С. 32-38.
20. Гетероциклические производные пуринов. 5. Нуклеофильное замещение в ряду производных имидазо(1,2- $\dagger$ )пурина /С.Н.Гармаш, Б.А.Приimenко, Н.А.Кллев и др. //Химия гетероцикл. соедин. - 1984. - № 3. - С. 407-412.
21. Алкилирование и биологическая активность в ряду гетероаннелированных производных ксантина /Б.А.Приimenко, С.Н.Гармаш, Н.И.Романенко и др. //В кн. Успехи химии азотистых гетероциклов: Тез.докл. - Ростов-на-Дону, 1983. - С.90.
22. Синтез и биологическая активность производных 3-формил-8-метил-6Н-имидазо(1,2- $\dagger$ )ксантина /С.Н.Гармаш, Б.А.Самура, Ю.Ф.Крылов и др. //Хим.-фармац. журн. - 1984. - № 3. - С. 307-311.
23. Реакции электрофильного и нуклеофильного замещения в ряду 3-метилксантина и его производных /Б.А.Приimenко, Н.И.Романенко, Н.А.Кллев и др. //Химия гетероцикл. соедин. - 1984. - № 8. - С. 1129-1132.
24. Синтез, свойства и биологическая активность конденсированных по ребру " $\dagger$ " производных ксантина, содержащих эндоциклический атом серы /С.Н.Гармаш, Б.А.Приimenко, Н.В.Коваль и др.// В кн. ХУІ конференция по химии и технологии органических соединений серы и серы нефтей: Тез.докл. - Рига, 1984. - С.356.
25. Синтез и биологическая активность имидазо(1,2- $\dagger$ )ксантиниловых кислот и их производных /Н.В.Коваль, С.Н.Гармаш, Б.А.Приimenко и др. //В кн. ІУ съезда фармацевтов Украинской ССР: Тез.докл. - Запорожье, 1984. - С. 146.

26. Синтез и биологическая активность 7,8-дизамещенных 3-метилксантина /Б.А.Самура, С.Н.Гармаш, Ю.И.Иванов и др. //В кн. IV съезда фармацевтов Украинской ССР: Тез.докл. - Запорожье, 1984. - С.147.
27. Синтез и фармакологическая активность 6,8-диметилимидазо-(1,2- $\uparrow$ )ксантинов /Б.А.Приименко, Б.А.Самура, Е.А.Скульская и др. //Хим.-фармац. журн. - 1984. - № 12. - С.1456-1461.
28. Синтез та біологічна дія 3-циклоалкіламінометилітилових похідних 6Н-2,8-диметилімідазо(1,2- $\uparrow$ )ксантину /Б.О.Приименко, Б.А.Самура, М.В.Коваль та Ін. //Фармацевтичний журн. - 1985. - № 2. - С.54-57.
29. Гармаш С.Н., Романенко Н.И., Коваль Н.В. Гипогликемическая активность новых производных имидазоксиантина //В кн. V съезда фармакологов УССР: Тез.докл. - Запорожье, 1985. - С.33-34.
30. Получение 3-метил-8-броксантина и его алкилирование /Б.А.Приименко, Н.И.Романенко, С.Н.Гармаш и др. //Укр.химич. журн. - 1985. - Т.51. - № 6. - С.660-663.
31. 8-Бромо-3-метилксантин в реакциях нуклеофильного замещения /Б.А.Приименко, С.Н.Гармаш, Н.И.Романенко и др. // В кн. XV Украинская республиканская конференция по органической химии: Тез.докл. - Ужгород, 1986. - С. 333.
32. Синтез, физико-химические и биологические свойства тиазолоксантинов /С.Н.Гармаш, Б.А.Приименко, Н.В.Коваль, Е.А.Скульская //В кн. XV Украинская республиканская конференция по органической химии: Тез.докл. - Ужгород, 1986. - С.334.
33. Гармаш С.Н., Скульская Е.А., Коваль Н.В. Синтез карбоксиалкиламино(тио)производных имидазо(1,2- $\uparrow$ )пурина //В кн. Оптимизация лекарственного обеспечения и пути повышения эффективности фармацевтической науки: Тез.докл. - Харьков, 1986. - С. 165.
34. Синтез потенциальных гипотензивных и нейротропных средств в

- ряду 3-метилксантина /Б.А.Приيمنко, Н.И.Романенко, С.Н.Гармаш и др. //В кн. Научно-технический прогресс и оптимизация технологических процессов создания лекарственных препаратов: Тез.докл. - Львов, 1987. - С.134.
35. Зависимость "структура-гипогликемизирующее действие" в ряду аннелированных производных ксантина /С.Н.Гармаш, В.С.Тишкин, В.А.Голец и др. //В кн. Научно-технический прогресс и оптимизация технологических процессов создания лекарственных препаратов: Тез.докл. - Львов, 1987. - С.141.
36. Синтез и биологические свойства производных имидазо(1,2- $\lambda$ )-пурина /С.Н.Гармаш, Б.А.Приيمنко, Б.А.Самура и др. //Хим.-фармац. журн. - 1987. - № 7. - С.814-819.
37. Синтез, свойства и масс-спектрометрическое поведение 6-замещенных имидазо(1,2- $\lambda$ )ксантина /С.Н.Гармаш, Б.А.Приيمنко, Е.А.Скульская и др. //Химия гетероцикл. соедин. - 1987. - № 8. - С. 1105-1109.
38. Синтез, физико-химические свойства и масс-спектрометрическое изучение производных 8-метил-6Н-тиазоло(3,2- $\lambda$ )ксантина /С.Н.Гармаш, Н.В.Коваль, Б.А.Приيمنко и др. //Химия гетероцикл. соедин. - 1987. - № 11. - С.1534-1539.
39. Производные 3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты /С.Н.Гармаш, Н.В.Коваль, Б.А.Приيمنко и др. //Укр. химич. журн. - 1988. - № 2. - С.195-199.
40. Синтез и свойства оксазоло(3,2- $\lambda$ )ксантинов /С.Н.Гармаш, Б.А.Приيمنко, Н.А.Клюев и др. //Химия гетероцикл.соедин. - 1988. - № 4. - С. 534-537.





Подписано к печати 21.02.89г.  
 Формат бумаги 80x84 1/16 Объем 2пл.  
 Заказ № 35 Тираж 100экз.  
 Бумага писчая.  
 Типография "Днепровский металлург"  
 г. Запорожье, ул. Актанькая, 4