

А.О. Прийменко<sup>1</sup>, Д.А. Васильев<sup>2</sup>, Е.В. Александрова<sup>2</sup>

## Синтез и физико-химические свойства производных 1-метил-7-арил-(1*H*,6*H*)-[1,4]тиазепино[3,4-*f*]пурин-2,4(3*H*,10*H*)-диона

<sup>1</sup>КП «Фармація», г. Запорожье,<sup>2</sup>Запорожский государственный медицинский университет

**Ключові слова:** синтез, похідні пуриндіону-2,6, циклізація, ІЧ-, ПМР-спектроскопія, мас-спектрометрія.

**Ключевые слова:** синтез, производные пуриндиона-2,6, циклиизация, ИК-, ПМР-спектроскопия, масс-спектрометрия.

**Key words:** synthesis, derivatives of purinedione-2,6, cyclization, IR-, NMR-spectroscopy, mass-spectrometry.

Розроблено препаративні методи синтезу [3-метил-2,6-діоксо-7-(2-оксо-2-арилетил)-2,3,6,7-тетрагідро-1*H*-пурин-8-іл]метилтіоацетатних кислот (VI, VII) і похідних неописаної раніше системи – тiazепіно[3,4-*f*]пурин-2,4(3*H*,10*H*)-діону (VIII, IX), структуру яких підтверджено даними ІЧ-, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії.

Разработаны препаративные методы синтеза [3-метил-2,6-диоксо-7-(2-оксо-2-арилэтил)-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-пурин-8-ил]метилтиоуксусных кислот (VI, VII) и производных неописанной ранее системы – тiazепино[3,4-*f*]пурин-2,4(3*H*,10*H*)-диона (VIII, IX), структура которых подтверждена данными ИК-, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Preparative methods of synthesis of [3-methyl-2,6-dioxo-7-(2-oxo-2-arylethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purine-8-yl]methylthioacetic acids (VI, VII) and some undeclared derivatives of thiazepino[3,4-*f*]purine-2,4(3*H*,10*H*)dione (VIII, IX) were developed. The structures of all compounds were verified by IR-, 1*H* NMR-spectroscopy and mass-spectrometry.

Актуальним заданием современной фармации является разработка новых малотоксичных и высокоэффективных лекарственных препаратов для профилактики и лечения различных заболеваний. В ряду производных 2,6-диоксопурина синтезировано большое количество веществ, обладающих гипотензивной, диуретической, нейролептической, противоспалительной, антиаритмической, гиполипидемической, антиоксидантной и другими видами активности [1–7]. Получение производных неописанной ранее системы тiazепино[3,4-*f*]пурин-2,4(3*H*,10*H*)-диона представляет несомненный интерес в плане синтеза потенциальных биологически активных соединений.

### Цель работы

Разработка препаративных методов синтеза неописанных ранее [3-метил-2,6-диоксо-7-(2-оксо-2-арилэтил)-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-пурин-8-ил]метилтиоуксусных кислот (VI, VII) и производных неописанной ранее гетероциклической системы 1-метил-7-арил-(1*H*,6*H*)-[1,4]тиазепино[3,4-*f*]пурин-2,4(3*H*,10*H*)-диона (VIII, IX).

### Материалы и методы исследования

Объектом исследования является 8-(гидроксиметил)-3-метил-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дион (I), на основе которого получены 8-(гидроксиметил)-3-метил-7-(2-оксо-2-фенилэтил)-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дион (II) и 7-[2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил]-8-(гидроксиметил)-3-метил-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дион (III). Реакцией последних II, III с SOCl<sub>2</sub> получены 8-(хлорометил)-3-метил-7-(2-оксо-2-фенилэтил)-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дион (IV) и 7-[2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил]-8-(хлорометил)-3-метил-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дион (V, рис. 1). Взаимодействие IV, V с тиогликолевой кислотой реализуется образованием [3-метил-2,6-диоксо-7-(2-оксо-

2-арилэтил)-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-пурин-8-ил]метилтиоуксусных кислот (VI, VII), циклизация которых в укусном ангидриде приводит к получению производных 1-метил-7-арил-(1*H*,6*H*)-[1,4]тиазепино[3,4-*f*]пурин-2,4(3*H*,10*H*)-диона (VIII, IX, рис. 1). Строение синтезированных соединений установлено с помощью элементного анализа и физико-химических методов: ИК-, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

ИК-спектры сняты на приборе Bruker-ALPHA. ПМР-спектры записаны на приборе GEMINI-200, фирма Varian (рабочая частота – 200 МГц, растворитель – DMSO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт – TMC). Масс-спектры сняты на приборе Varian 1200L с прямым вводом пробы в ионный источник.

Условия съемки стандартные: ускоряющее напряжение 3 кВ, ток эмиссии катода 1 мА, ионизирующее напряжение 70 эВ, элементный анализ проведен на приборе ELEMENTARVarioELcube.

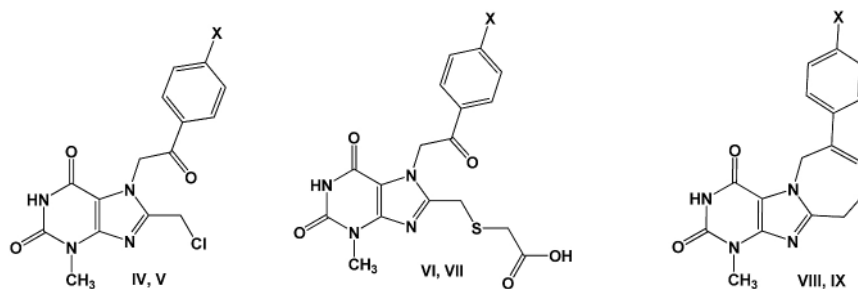
8-(Гидроксиметил)-3-метил-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дион (I) получен по методу [8].

8-(Гидроксиметил)-3-метил-7-(2-оксо-2-фенилэтил)-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дион (II) и 7-[2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил]-8-(гидроксиметил)-3-метил-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дион (III) получены по методу [8].

8-(Хлорометил)-3-метил-7-(2-оксо-2-арилэтил)-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дионы (IV, V, табл. 1).

Смесь 0,01 моль 8-(гидроксиметил)-3-метил-7-(2-оксо-2-фенилэтил)-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-диона (II) или 7-[2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил]-8-(гидроксиметил)-3-метил-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-диона (III) и 100 мл SOCl<sub>2</sub> нагревают на силиконовой бане при температуре 85–90°С в течение 6 часов. Отгоняют SOCl<sub>2</sub> в вакууме водоструйного насоса. Сухой остаток промывают диэтиловым эфиром. На анализ IV, V кристаллизуют из диоксана. Данные элементного анализа и выхода в % приведены в таблице 1.

Таблица 1



№	X	Тпл., °С	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %				Выход, %
			C	H	N	S		C	H	N	S	
IV	H	255-257	54,10	3,93	16,82		C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	54,14	3,94	16,84		97
V	Br	259-261	43,74	2,92	13,58		C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> BrClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	43,77	2,94	13,61		98
VI	H	249-250	52,52	4,13	14,44	8,24	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	52,57	4,15	14,43	8,26	62
VII	Br	256-258	43,67	3,23	11,96	6,85	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>4</sub> OS	43,69	3,24	11,99	6,86	60
VII	H	275-277	58,85	4,30	17,15	9,80	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	58,88	4,32	17,17	9,82	65
IX	Br	289-290	47,39	3,21	13,81	7,90	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	47,42	3,23	13,82	7,91	64

[3-метил-2,6-диоксо-7-(2-оксо-2-фенилэтил)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил]метил) тиоуксусная кислота (VI), 7-[2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил]-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил]метил) тиоуксусная кислота (VII, табл. 1).

Смесь 0,01 моль IV или V в течение 1 часа кипятят в 20 мл меркаптоуксусной кислоты. Фильтруют в горячем виде, охлаждают. Фильтрат разбавляют 100 мл дистиллированной воды. Осадок отфильтровывают. На анализ VI и VII кристаллизуют из этанола (табл. 1).

1-Метил-7-фенил-(1H,6H)-[1,4]тиазепино[3,4-f]пурин-2,4(3H,10H)-дион (VIII), 7-(4-бромфенил)-1-метил-(1H,6H)-[1,4]-тиазепино[3,4-f]пурин-

2,4(3H,10H)-дион (IX) (табл. 1).

Смесь 0,01 моль VI или VII, 1,5 г свежеплавленного ацетата натрия и 20 мл уксусного ангидрида кипятят 2,5 часа. Охлажденную реакционную смесь выливают в 200 мл дистиллированной воды и перемешивают до полного гидролиза уксусного ангидрида. Осадок отфильтровывают. На анализ соединения VIII, IX кристаллизуют из водного ДМФА (2:1). Данные элементного анализа и выхода % приведены в таблице 1.

7,8-Дизамещенные-3-метил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-диона (IV-VII). Производные 1-метил-7-арил-(1H,6H)-[1,4]тиазепино[3,4-f]пурин-2,4(3H,10H)-диона (VIII, IX).

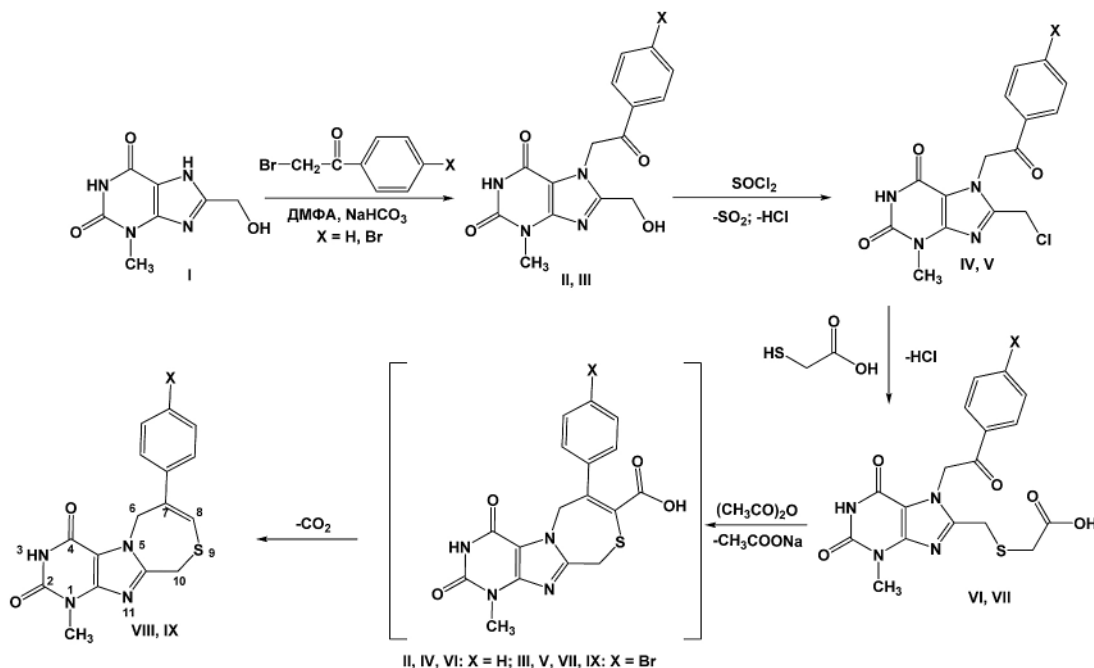


Рис. 1. Схема синтеза 3-метил-2,6-диоксо-7-(2-оксо-2-арилэтил)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил]метил)тиоуксусных кислот (VI, VII) и 1-метил-7-арил-(1H,6H)-[1,4]тиазепино[3,4-f]пурин-2,4(3H,10H)-диона (VIII, IX).

### Результаты и их обсуждение

В плане синтеза потенциальных, биологически активных соединений, изучена реакция [8] описанных ранее 8-(гидроксиметил)-3-метил-7-(2-оксо-2-арилэтил)-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дионов (II,III) с избытком хлористого тионила, приведшая к получению 8-(хлорометил)-3-метил-7-(2-оксофенилэтил)-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-диона (IV, *рис. 1*) и 7-[2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил]-8-(хлорометил)-3-метил-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-диона (V, *рис. 1*).

Установлено, что взаимодействие соединений IV, V с меркаптоуксусной кислотой приводит к получению [3-метил-2,6-диоксо-7-(2-оксо-2-арилэтил)-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-пурин-8-ил]метилтиоуксусных кислот (VI, VII, *рис. 1*). Нагревание последних в уксусном ангидриде в присутствии безводного CH<sub>3</sub>COONa реализуется образованием неописанных ранее производных 1-метил-7-арил-(1*H*,6*H*)-[1,4]тиазепино[3,4-*f*]пурин-2,4(3*H*,10*H*)-диона (VIII, IX, *рис. 1*).

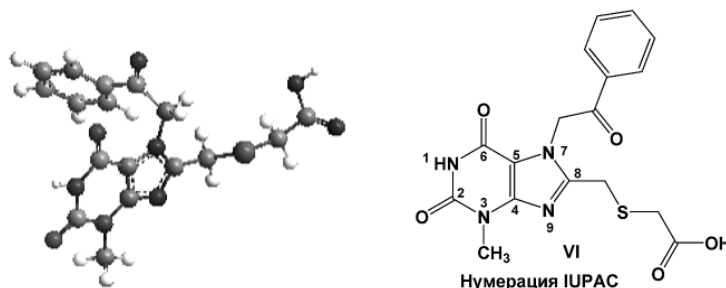
Реакцию гетероциклизации соединений VI, VII в производные тиазепино-[3,4-*f*]пурин-2,4(3*H*,10*H*)-диона (VIII,IX), можно рассматривать как трехстадийную.

На первой стадии идет нуклеофильное замещение атома хлора в положении 8(-CH<sub>2</sub>Cl) соединений IV, V на остаток тиогликолевой кислоты с образованием соединений VI, VII (*рис. 1*).

Вторая стадия характеризуется внутримолекулярной циклизацией VI, VII в промежуточные 1-метил-2,4-диоксо-7-арил-2,3,4,10-тетрагидро-(1*H*,6*H*)-[1,4]-тиазепино[3,4-*f*]пурин-8-карбоновые кислоты. Третья стадия заключается в декарбоксилировании указанных кислот с выходом на конечные продукты (VIII, IX, *рис. 1*).

Для объяснения механизма циклизации соединений VI, VII в производные тиазепино[3,4-*f*]пурин-2,4(3*H*,10*H*)-диона (VIII,IX) проведен квантовохимический расчет зарядов по Хюккелю соединения VI (*табл. 2*).

Таблица 2



Атом	Тип	Заряд	Атом	Тип	Заряд
N(1)	N Pyrrole	0.466125	C(23)	C Alkene	-0.0116197
C(2)	C Alkene	0.17683	C(24)	C Alkane	-0.133701
N(3)	N Imine	-0.571258	C(25)	C Carbonyl	0.608327
C(4)	C Alkene	0.15911	O(26)	O Carbonyl	-0.652522
N(5)	N Amide	0.413418	O(27)	O Carboxyl	-0.184456
C(6)	C Carbonyl	0.403022	H(28)	H Amide	0.0996286
O(7)	O Carbonyl	-0.889916	H(29)	H	0.0350845
N(8)	N Amide	0.313372	H(30)	H	0.0383767
C(9)	C Carbonyl	0.33604	H(31)	H	0.0380774
O(10)	O Carbonyl	-0.84051	H(32)	H	0.0212906
C(11)	C Alkene	-0.164925	H(33)	H	0.0329111
C(12)	C Alkane	-0.0540192	H(34)	H	0.0645333
C(13)	C Alkane	-0.10489	H(35)	H	0.043476
S(14)	S Thioether	0.138563	H(36)	H	0.02272
C(15)	C Alkane	-0.0348479	H(37)	H	0.0253183
C(16)	C Carbonyl	0.470463	H(38)	H	0.0249934
O(17)	O Carbonyl	-0.551402	H(39)	H	0.0250815
C(18)	C Alkene	0.00764578	H(40)	H	0.0269119
C(19)	C Alkene	-0.00620471	H(41)	H	0.0396023
C(20)	C Alkene	-0.0296107	H(42)	H	0.0272995
C(21)	C Alkene	-0.0104968	H(43)	H Carboxyl	0.211427
C(22)	C Alkene	-0.0292708			

Квантово-химический расчет зарядов [3-метил-2,6-диоксо-7-(2-оксо-2-фенилэтил)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил]метил-тиоуксусной кислоты (VI).

Как видно из приведенных данных (табл. 1), соединение VI в положении 7 содержит бензоилметильный заместитель, в котором имеется реакционно способная карбонильная группа.

На углероде карбонильной группы дефицит электронов (+0.470463), а на кислороде (-0.551402), что свидетельствует о том, что углерод может подвергаться нуклеофильной, а кислород – электрофильной атаке.

В положении 8 соединения VI имеется остаток метилтиоуксусной кислоты (-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-COOH), в которой находится СН-кислотный центр, возникающий за счет акцепторного влияния атома серы (+0.138563), а с другой стороны – карбоксильной группы (рис. 1). Исходя из данных расчета (VI) можно предположить, что вначале идет электрофильная атака по нуклеофильному центру карбонильной группы с образованием промежуточной сопряженной кислоты, которая с разрывом π-связи переходит в соответствующий карбокатион, в связи с чем на углероде возникает целый положительный заряд.

В дальнейшем протекает нуклеофильная атака электрофильного центра с элиминированием воды и одновременной циклизацией в промежуточный продукт, который декарбоксилируется с образованием соединения VII (рис. 2).

Предполагаемый механизм циклизации соединения VI, приводящий к получению 1-метил-7-фенил-1H-[1,4]-тиазино[3,4-f]пурин-2,4(3H,9H)-диона (VII) изображен на схеме (рис. 2).

В ИК-спектрах соединений IV,V наблюдаются характеристические полосы поглощения валентных колебаний неассоциированных при 3470–3400 см<sup>-1</sup> амидных NH-группировок (широкая полоса). Частота колебаний

карбонильных групп проявляется при 1715–1675 см<sup>-1</sup> в виде широкой полосы. Полоса поглощения кетонных карбониллов проявляется в более высокочастотной области при 1730–1710 см<sup>-1</sup>. Благодаря наличию резонансного эффекта, полоса поглощения амидной карбонильной группы проявляется при меньших частотах 1685–1675 см<sup>-1</sup> (I амидная полоса). Деформационные колебания NH-групп (II амидная полоса) наблюдаются в области 1545–1535 см<sup>-1</sup>. Широкая полоса средней интенсивности – в области 790–720 см<sup>-1</sup> относится к внеплоскостным вверным колебаниям NH-группы в соединениях IV, V. Полосы валентных колебаний групп -C=C- лежат в области 1620–1610 см<sup>-1</sup>, -C=N (1670–1645 см<sup>-1</sup>, связи CH<sub>2</sub>-C1 появляются в виде интенсивных полос при 7300–700 см<sup>-1</sup>.

В ПМР-спектре 8-(хлорометил)-3-метил-7-(2-оксо-2-фенилэтил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-диона (IV) фиксируются следующие сигналы: (с., N<sub>1</sub>-H)-11,15 м.д.; (с., N<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>)-3,43 м.д.; (с., N<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>)-5,97 м.д.; (д., C<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>) – 4,89 м.д.; (м., Ar) – 7,56-8,09.

В ПМР-спектре 7-[2-(4-бромофенил)-2-оксоэтил]-8-хлорометил)-3-метил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-диона (V) регистрируются следующие сигналы: синглет протонов метиленовой группы C<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl при 4,94 м.д., синглет протонов метиленовой группы находящейся в третьем положении (N<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>) при 3,40 м.д., синглет протонов метиленовой группы заместителя находящегося в положении 7 имидазольного фрагмента – N<sub>7</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-Ar при 5,96 м.д., мультиплет протонов ароматического кольца при 7,53-8,08 м.д., синглет протона урацилового фрагмента (N<sub>1</sub>-H) регистрируется при 11,21 м.д.

Анализ ПМР-спектров соединений IV,V свидетельствует о том, что размещение сигналов протонов и их форма полностью соответствуют предложенным структурам.

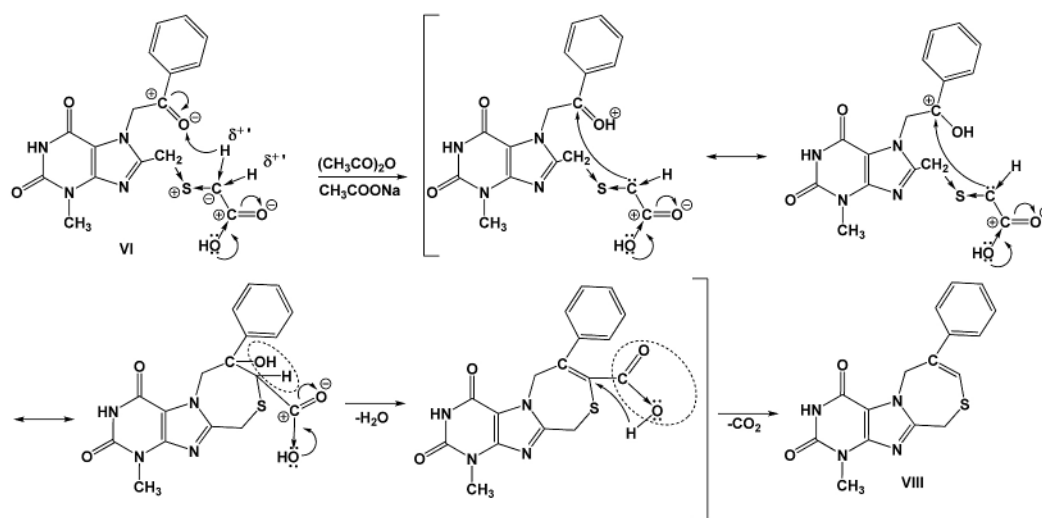


Рис. 2. Схема предполагаемого механизма циклизации соединения (VI) в производное тиазенино[3,4- f]пурин-2,4(3н,10н)-диона (VII).

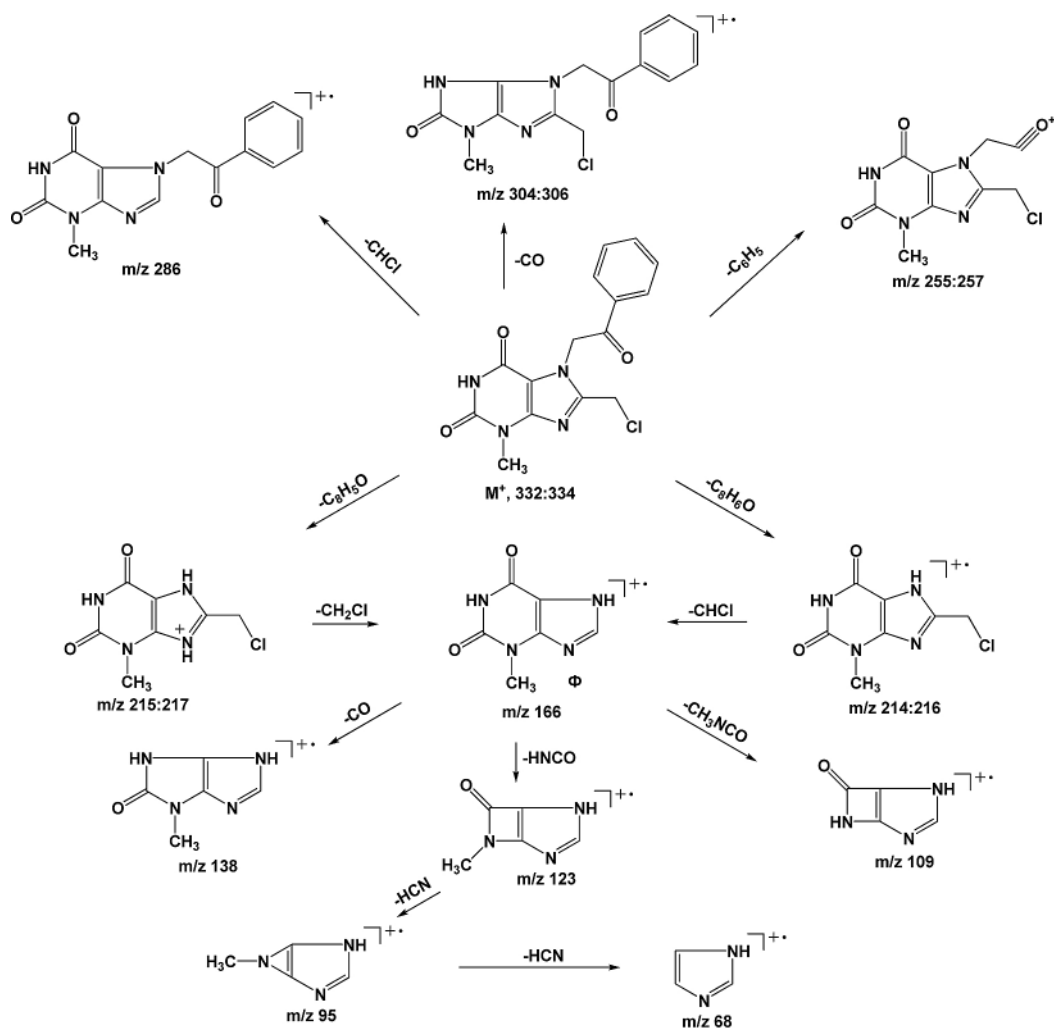


Рис. 3. Схема деградации 8-(хлорометил)-3-метил-7-(2-оксофенилэтил)-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-диона (VI) под действием электронного удара.

В масс-спектре 8-(хлорометил)-3-метил-7-(2-оксо-2-фенилэтил)-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-диона (IV) зарегистрирован пик  $M^+$  с  $m/z$  332:334, что соответствует брутто-составу  $C_{15}H_{13}ClN_4O_3$ . Наличие фенильного радикала подтверждается регистрацией иона  $m/z$  255 –  $[M-C_6H_5]^+$ . Наличие заместителя при атоме  $N_7$  фиксируется ионами с  $m/z$  215:217 –  $[M-C_8H_5O]^+$ ,  $m/z$  214:216 –  $[M-C_8H_6O]^+$ . Ионы с  $m/z$  286 –  $[M-CHCl]^+$ ,  $m/z$  286,  $m/z$  166 подтверждают наличие хлорметильной группировки в положении 8 пуриндиона-2,6.

Структуру урацилового фрагмента подтверждают осколочные ионы с  $m/z$  – 304:306,  $m/z$  138,  $m/z$  123,  $m/z$  109,  $m/z$  95,  $m/z$  68. Схема масс-распада соединения IV представлена на рис. 3.

В ПМР-спектре соединения VI фиксируются следующие сигналы: синглет протонов метиленовой группы ( $-S-CH_2-COOH$ ) при 3,31 м.д., синглет протонов ( $N_3-CH_3$ ) – 3,35 м.д., синглет протонов ( $C_8-CH_2-S$ ) – 3,98 м.д., сигнал протонов ( $N_7-CH_2(CO)Ar$ ) – 5,94 м.д., сигналы протонов бензольного кольца в виде мультиплета –

7,55–8,05 м.д., а также сигнал протона урацилового фрагмента ( $N_1-H$ ) – 11,08 м.д. Сигнал ( $-COOH$ )-группы уширен вследствие обмена с молекулами воды, присутствующими в растворителе.

В ПМР-спектре VII регистрируются следующие сигналы: синглет протонов метиленовой группы ( $-S-CH_2-COOH$ ) – 3,33 м.д., синглет протонов ( $N_3-CH_3$ ) – 3,39 м.д., синглет протонов ( $C_8-CH_2-S$ ) – 3,96 м.д., сигнал протонов ( $N_7-CH_2(CO)Ar$ ) – 5,98 м.д., сигналы протонов бензольного кольца в виде мультиплета – 7,52–8,00 м.д., сигнал протона ( $N_1H$ ) – 11,12 м.д.

В ПМР-спектре 1-метил-7-фенил-(1*H*,6*H*)-[1,4]тиазепино[3,4-*f*]пурин-2,4(3*H*,10*H*)-диона (VIII) фиксируются следующие сигналы: (с.,  $N_3-CH_3$ ) – 3,10 м.д., синглеты протонов метиленовых групп в положениях 6 и 10 тиазепинового фрагмента при 5,62 м.д. и 4,51 м.д. соответственно, синглет протона [ $-S-CH=C(-C_6)Ar$ ] при 6,23 м.д., сигналы протонов бензольного кольца появляются в виде мультиплета – 7,22–7,55 м.д., а также регистрируется сигнал протона урацилового фрагмента ( $N_1H$ ) при 11,10 м.д.

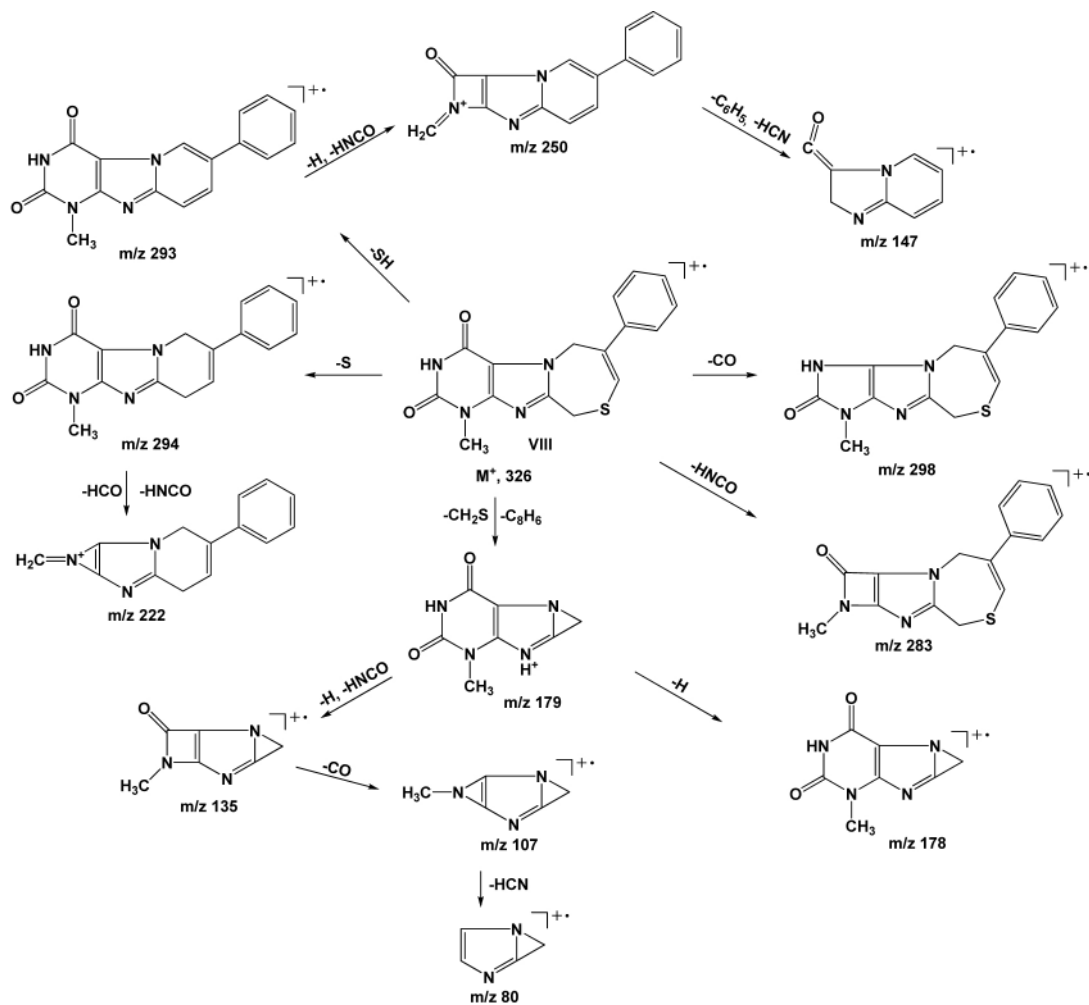


Рис. 4. Схема фрагментации 1-метил-7-фенил-(1H,6H)-[1,4]тиазепино[3,4-f]пурин-2,4-диона (VIII).

В ПМР-спектре 7-(4-бромфенил)-1-метил-(1H,6H)-[1,4]тиазепино(3,4-f)пурин-2,4(3H,10H)диона (IX) проявляются следующие сигналы: (с., N<sub>1</sub>-CH<sub>3</sub>) – 3,37 м.д., синглеты протонов C<sub>6</sub> и C<sub>10</sub> при 5,60 м.д. и 4,49 м.д. соответственно, синглет протона [-S-CH=C(C<sub>6</sub>)Ar] – 6,21 м.д., мультиплет протонов бензольного кольца – 7,20–7,59 м.д., синглет протона урацилового фрагмента (N<sub>1</sub>-H) при 11,10 м.д.

В масс-спектре соединения VIII фиксируется пик M<sup>+</sup> с m/z 326, который соответствует расчетной молекулярной массе для брутто-состава C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Наличие тиазепинового цикла подтверждается ионами с m/z 293 – [M-SH]<sup>+</sup>, m/z 294 – [M-S]<sup>+</sup>, m/z 250 – [M-SH, -HNCO, -H]<sup>+</sup>, m/z 178, m/z 179. Строение урациловой части молекулы

доказывается регистрацией ионов с m/z 298, m/z 283, m/z 250, m/z 222, m/z 135, m/z 107, m/z 80. Общая схема фрагментации соединения VIII представлена на рис. 4.

#### Выводы

1. Осуществлен синтез 8-(хлорометил)-3-метил-7-(2-оксо-2-фенилэтил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионов.
2. Разработан метод синтеза [3-метил-2,6-диоксо-7-(2-оксо-2-арилэтил)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил]метил)тиоуксусных кислот.
3. Разработан метод синтеза производных 1-метил-7-арил-(1H,6H)-[1,4]тиазепино[3,4-f]пурин-2,4(3H,10H)-диона.
4. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК-, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

#### Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства / Машковский М.Д. – М.: «Новая волна», 2005. – 1200 с.
2. А.с. 869286 СССР, МКИ<sup>3</sup> С07Д 437/06, А61К 31/52. Гидрохлорид 7-п-толуилметил-8-(4-β,γ-диоксипропилпиперазино)-3-метилксантина, проявляющий гипотензивную, диуретическую и нейролептическую активность / Б.А. Прийменко, Б.А. Самура, С.Н. Гармаш (СССР). – №2930417/23.04; 23.05.80.
3. А.с. 875810 СССР, МКИ<sup>3</sup> С07Д 473/06, А61К31/С52. Гидрохлорид 7-фенацил-8-N-пиперазино-3-метилксантина проявляющий гипотензивную, диуретическую и нейротропную активность / Б.А. Прийменко, С.Н. Гармаш, Б.А. Самура (СССР). – №29304419/23.04; 23.05.80.
4. Самура И.Б. Антиаритмические свойства ди- и трициклических замещенных ксантина / И.Б. Самура, Б.А. Прийменко // Запорож мед. журн. – 2002. – №4. – С. 69–72.
5. Синтез и гиполипидемическая активность 7,8-диза-

- мещенных 3-метилксантина / Н.И. Романенко, Б.А. Прийменко, В.С. Якушев и др. // Запорож. мед. журн. – 2004. – №3. – С. 127–129.
6. Синтез и изучение противовоспалительной активности производных триазино[3,4-г]-ксантина / Н.И. Романенко, Б.А. Прийменко, Б.А. Самура и др. // Запорож. мед. журн. – 2004. – №5. – С. 141–143.
7. *Іванченко Д.Г.* Синтез та вивчення антиоксидантної дії 8-ариліденгідрозину-1-п-хлоробензилтеобромінів / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, М.В. Глуценко та ін. // Запорож. мед. журн. – 2008. – №1 (46). – С. 114–117.
8. Масс-спектрометрическое изучение некоторых 7-моно-и 7,8-дизамещенных и конденсированных производных 3-метилксантина / Б.А. Прийменко, Д.В. Свентух, А.О. Прийменко и др. // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2006. – Т. 4, вып. 1 (13). – С. 70–79.
- 

**Сведения об авторах:**

Прийменко А.О., провизор-организатор КП «Фармація».

Васильев Д.А., ст. лаборант каф. органической и биоорганической химии ЗГМУ.

Александрова Е.В., д. хим. н., профессор, зав. каф. биологической химии и лабораторной диагностики ЗГМУ.

**Адрес для переписки:**

Александрова Екатерина Вячеславовна. 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26, каф. биологической химии и лабораторной диагностики ЗГМУ.

Тел.: (0612) 34 24 42, (096) 355 00 92.