

5.00 11(043.3)
ч. 84

МИНИСТЕРСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ
ЛЕНИНГРАДСКИЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ

Для служебного пользования

экземпляр № 000074 *

На правах рукописи

НОСАЧЕНКО Владислав Иванович

ИССЛЕДОВАНИЕ В РЯДУ 8-ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕОФИЛЛИЛ-7-УКСУСНЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

(15.00.02 — фармацевтическая химия и фармакогнозия)

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Ленинград — 1979 г.

Работа выполнена в Запорожском медицинском институте Министерства здравоохранения СССР.

Научный руководитель — доктор химических наук, профессор П. М. Кочергин.

Официальные оппоненты:

доктор фармацевтических наук Б. Л. Молдавер;
кандидат химических наук Д. П. Севбо.

Ведущее учреждение: Рязанский медицинский институт Министерства здравоохранения РСФСР.

Защита состоится «27» марта 1979 года в 13 час. 30 мин. на заседании специализированного совета К0.98.02.01 по фармацевтическим наукам Ленинградского химико-фармацевтического института (197022, г. Ленинград, ул. профессора Попова, 14).

1979 года.

го совета —

Актуальность работы. Многие синтетические и природные производные ксантина являются ценными лекарственными препаратами и нашли широкое применение в медицинской практике как соединения, обладающие гипотензивной, сосудорасширяющей, бронхорасширяющей и диуретической активностью, способностью увеличивать коронарный кровоток, действующие спазмолитически и проявляющие другие виды ценного биологического действия.

Значительный интерес, как биологически активные соединения представляют также многие 7,8-дизамещенные теофиллина, которые обладают сердечно-сосудистым, спазмолитическим, туберкулоостатическим и другими видами действия. Теофиллин-7-уксусная кислота проявляет способность окислять моноаминоксидазу. Следовательно, синтез и изучение биологической активности производных 8-замещенных теофиллин-7-уксусных кислот является не только теоретически интересным, но и практически необходимым.

К началу наших исследований описано лишь несколько производных 8-бромтеофиллин-7-уксусной кислоты, а биологическое действие полученных соединений вообще не исследовано.

Цель работы. Синтез потенциально биологически активных соединений в ряду 8-амино(алкил-, ариламино)теофиллин-7-уксусных кислот и их производных.

Практической задачей данного исследования являлось:

1. Разработка препаративных методов получения 8-аминотеофиллин-7-уксусных кислот и их производных по амино- и карбоксильной группам на основе 8-бром-, 8-амино- и 8-метилмеркаптотеофиллинов.
2. Изучение химических, физико-химических и биологических свойств синтезированных соединений.
3. Выявление и отбор наиболее перспективных в биологическом отношении соединений. Установление некоторых закономерностей взаимосвязи между химическим строением и биологическим действием синтезированных соединений.

ЗАПОРІЗЬКИЙ
МЕДУНІВЕРСИТЕТ
БІБЛІОТЕКА

Научная новизна работы. Нани впервые исследованы методы синтеза 8-амино(алкил-, ариламино)- и 8-метилмеркаптофиллил-7-уксусных кислот и их эфиров, а также разработаны оптимальные условия получения 8-бромтеофиллил-7-уксусной кислоты и ее эфиров. Объектами исследования являются также неизученные до настоящего времени амиды, гидразиды и гидразоны 8-аминотеофиллил-7-уксусных кислот. Впервые исследована также реакция циклизации 8-амино(алкил-, ариламино)теофиллил-7-уксусных кислот в 1-Н(алкил, арил)-6,8-диметилимидазолино(1,2-1)-ксантин-2-оны. Кроме того, получен ряд неизученных 3-миденовых, азометиновых производных и продуктов азосочетания 6,8-диметилимидазолино(1,2-1)ксантин-2-онов.

Практическое значение работы. Разработаны препаративные методы получения 8-амино(алкил-, ариламино)теофиллил-7-уксусных кислот и их производных на основе 8-бром-, 8-амино- и 8-метилмеркаптофиллинов. Изучены условия превращения полученных кислот в 1-Н(алкил, арил)-6,8-диметилимидазолино(1,2-1)ксантин-2-оны. Осуществлен синтез миденовых, азометиновых производных и продуктов азосочетания имидазолино(1,2-1)ксантин-2-онов.

Изучена биологическая активность большинства синтезированных соединений. Полученные данные микробиологических испытаний свидетельствуют о высоком противомикробном действии ряда гетерилидентгидразидов 8-аминотеофиллил-7-уксусных кислот и гетерилиденовых производных имидазолино(1,2-1)ксантин-2-онов. Ряд натриевых солей и гидразидов 8-алкаламинофиллил-7-уксусных кислот обладает гипотензивным, сосудорасширяющим и диуретическим действием. Способы получения и биологическая активность вышеуказанных соединений защищены тремя авторскими заявками. Одно из изобретений Комитетом по делам изобретений и открытий рекомендовано к патентованию за рубежом. Установлены некоторые закономерности взаимосвязи между химическим строением и биологическим действием синтезированных соединений.

Апробация работы. Отдельные фрагменты диссертации доложены на II-ом

съезде фармацевтов УССР (Львов, 1972 г.), научно-практических конференциях фармацевтов Запорожской области (Запорожье, 1974, 1975, 1977 гг.).
На съезде фармакологов УССР (Винница, 1977 г.), зональной научной конференции по химии и химической технологии (Тобольск, 1977 г.).

Публикации. По материалам диссертации получены решения Комитета по делам изобретений и открытий о выдаче трех авторских свидетельств и опубликовано 9 статей.

Объем работы. Диссертационная работа изложена на 152 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав и выводов, содержит 48 схем, 6 рисунков и 12 таблиц.

Изложению материала предшествует обзор литературы, посвященный методам синтеза, свойствам и превращениям 8-замещенных теофиллина. Особое внимание обращено на обсуждение биологической активности соединений в ряду производных ксантина. Библиография 189 наименований.

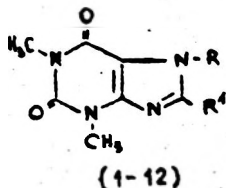
1. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 8-БРОМ-, 8-АМИНО- И 8-МЕТИЛМЕРКАПТО-ТЕОФИЛЛИЛ-7-УКСУСНЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

8-Аминотеофиллин-7-уксусные кислоты представляют интерес как биологически активные соединения и могут служить в качестве исходных полупродуктов для синтеза неизученных эфиров, амидов, гидразидов и гидразонов вышеуказанных кислот, а также синтеза на их основе имидо-золино(1,2-1)ксантин-2-онов и их нуклеиновых, азотистых производных и продуктов азосочетания.

Первым разделом данного исследования явилось разработка препаративных методов получения 8-амино(алкил-, ариламино)теофиллин-7-уксусных кислот и их производных на основе 8-бром-, 8-амино- и 8-метилмеркаптотеофиллинов.

В качестве исходных продуктов для синтеза и доказательства строения 8-замещенных теофиллин-7-уксусных кислот и их производных нами применялись 8-бромтеофиллин (1), 8-бромифенил (2), 8-амино(метил-, этил-, н-бутил-, β -оксиптил-, фенил-, м-толиламино)теофиллины (3-9),

8-аминокофеин (10), 8-меркапто- и 8-метилмеркаптотеофиллины (11,12). Вышеуказанные соединения получены нами по описанным для них в литературе методам с константами, соответствующими литературным данным.



1 R-H, R'-Br; 2 R-CH₃, R'-Br; 3 R-H, R'-NH₂;
4 R'-H, R'=NHCH₃; 5 R-H, R'=NHCH₂CH₃; 6 R-H,
R'=NHCH₂CH₂OH; 7 R-H, R'=NHCH₂CH₂-m; 8 R-H,
R'=NHCH₂CH₂-p; 9 R-H, R'=NHCH₂CH₂-m; 10 R-CH₃,
R'=NH₂; 11 R-H, R'-SH; 12 R-H, R'=SCH₃.

До настоящего времени в литературе отсутствовали удобные препаративные методы получения 8-бромтеофиллин-7-уксусной кислоты и ее эфиров.

Нами были разработаны простые препаративные методы получения 8-бромтеофиллин-7-уксусной кислоты и ее эфиров. 8-Бромтеофиллин-7-уксусная кислота (13) получена нами с высоким выходом (88-91 %) нагреванием 8-бромтеофиллина (I) с хлор- или бромуксусными кислотами в этаноле в присутствии двух эквивалентов едкого натра. В тех же условиях с применением бромуксусной кислоты и едкого кали выход кислоты (13) составляет 71 % (схема I).

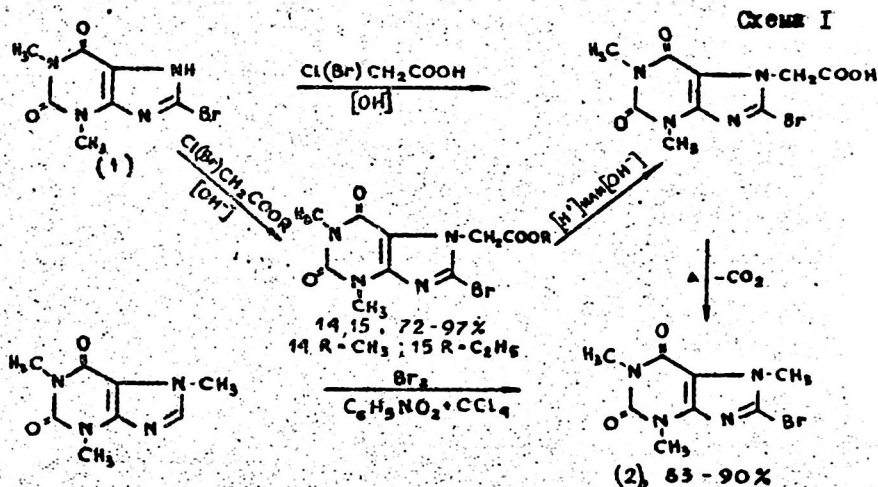
В отсутствие щелочного агента реакция 8-бромтеофиллина (I) с галогенуксусными кислотами не протекает.

Эфиры 8-бромтеофиллин-7-уксусной кислоты (14,15) получены нами реакцией соединения (I) с метиловым или этиловым эфирами хлор- или бромуксусных кислот в соответствующих спиртах в присутствии эквивалентных количеств щелочного агента. Выход эфиров (14,15) составляет 72-97 %. (схема I).

Нами были изучены некоторые свойства 8-бромтеофиллин-7-уксусной кислоты и ее эфиров. Так, кислота (13) является устойчивым соединением и при кипячении в водных растворах едких щелочей она не гидролизует до 7-карбоксиметил-1,3-диметилмочевой кислоты, как это происходит с описанной в литературе 8-хлортеофиллин-7-уксусной кислотой.

Однако, при температуре близкой к температуре плавления кислота (13) декарбоксируется, превращаясь с выходом 83 % в 8-бромтеофиллин (схема 1).

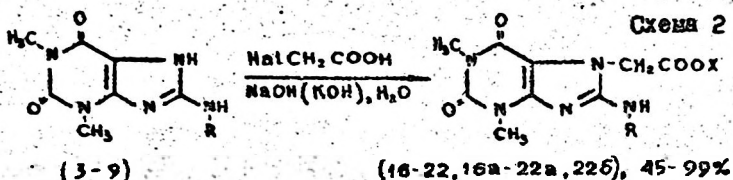
Метилевый и этиловый эфиры 8-бромтеофиллид-7-уксусной кислоты (14,15) устойчивы лишь при нагревании в инертных растворителях. В водных растворах кислот и едких щелочей они легко гидролизуются с образованием кислоты (13, схема 1).



Нами подробно изучена реакция 8-амино(алкил-, ариламино)теофиллинов (3-9) с галогенуксусными кислотами и их эфирами, при этом разработаны простые препаративные методы получения 8-амино(алкил-, ариламино)теофиллид-7-уксусных кислот и их эфиров. 8-Аминотеофиллид-7-уксусные кислоты (16-22) получены нами нагреванием аминов (3-9) с хлор-, бром- или йодуксусными кислотами в воде или низших спиртах в присутствии двух эквивалентов едких щелочей или алкоголятов натрия. Выход кислот (16-22) составляет 78-99 % (схема 2). Следует отметить, что при проведении этой реакции в низших спиртах образуются натриевые или калиевые соли кислот (16а-22а, 22б, выход 45-96 %). Эти же соли получены нами также из кислот (16-22) упариванием водных рас-

творов последних с эквимолекулярным количеством гидрокарбонатов щелочных металлов или едких щелочей с выходом 73-97 %.

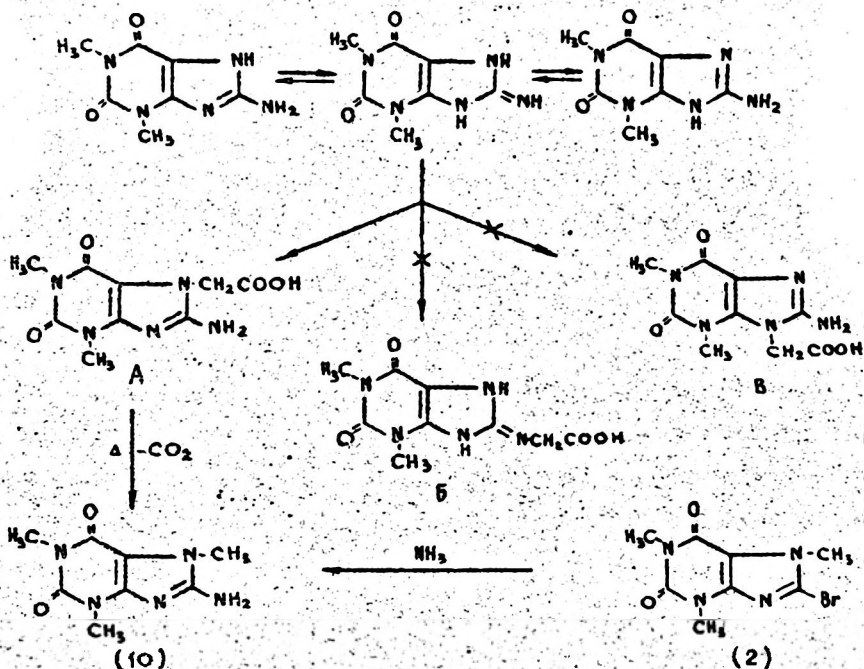
Выход конечных продуктов и время прохождения реакции в значительной степени зависят от применяемой галогенуксусной кислоты, растворителя и щелочного агента. Нами показано, что лучше всего реакция протекает в этаноле в присутствии этилата натрия и применении йодуксусной кислоты, однако высокая стоимость и меньшая доступность последней сдерживает применение этого метода в больших масштабах при переработке веществ. Поэтому, для получения 8-аминотеофиллин-7-уксусных кислот и их солей более экономично использовать хлор- и бромуксусные кислоты.



$\text{NaI} = \text{Cl, Br, I}$; $\text{x} = \text{H, Na, K}$

Реакция алкилирования 8-аминотеофиллинов галогенуксусными кислотами теоретически могла протекать в трех направлениях - по положениям 7 и 9 пуринового бицикла, а также по экзоциклической аминогруппе. При этом могло образоваться три изомера: 8-аминотеофиллин-7- и 8-аминотеофиллин-9-уксусные кислоты, а также 8-карбоксиметиламино-теофиллин (структуры А, Б и В соответственно, схема 3).

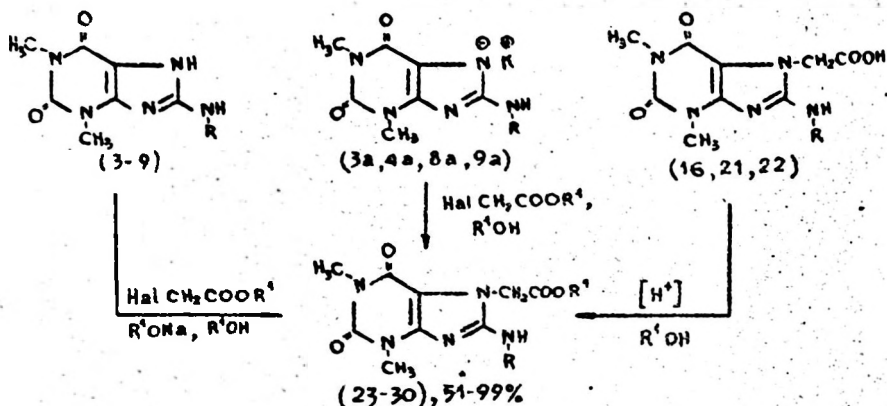
Место алкилирования 8-аминотеофиллинов по положению 7 пуринового бицикла нами доказано на примере 8-аминотеофиллин-7-уксусной кислоты (16). Декарбоксилирование этой кислоты привело к образованию 6-аминокофеина (10), который был получен нами встречным синтезом из 8-бромкофеина (2) и анилина по известному в литературе методу. Выделенное в процессе декарбоксилирования соединение и заведомо известный образец 6-аминокофеина по всем физико-химическим константам оказались идентичными.



Эфиры 8-амино(алкил-, ариламино)теофиллид-7-уксусных кислот (23-30) получены при нагревании аминотеофиллинов (3-9) в низших спиртах в присутствии эквивалентного количества алкоголята натрия или при взаимодействии калиевых солей аминотеофиллинов (3а, 4а, 8а, 9а) в безводном метаноле или этаноле с эфирами галогенуксусных кислот. Выход эфиров (23-30) оставляет 51-93 % (схема 4).

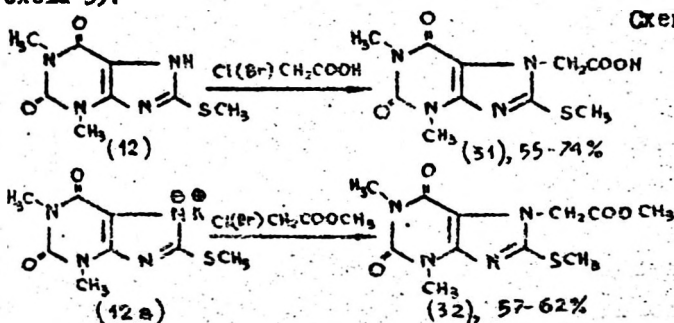
Эфиры (23, 28-30) получены нами также реакцией этерификации кислот (16, 21, 22) в соответствующих спиртах в присутствии каталитических количеств концентрированной серной кислоты или хлористого водорода. Выход эфиров (23, 28-30) составляет 85-99 %. Этот метод имеет определенные преимущества по сравнению с использованием эфиров галогенуксусных кислот, так как сами галогенуксусные кислоты, особенно хлор- и бромуксусные, более доступны, чем их эфиры (схема 4).

Схема 4



Реакцией 8-метилмеркаптофиллина (12) с галогенуксусными кислотами в воде в присутствии едких щелочей или при нагревании калиевой соли соединения (12) с метиловым эфиром хлор- или бромуксусной кислоты в смеси метанол-диметилаформид получены кислота (31) и ее эфир (32, схема 5).

Схема 5

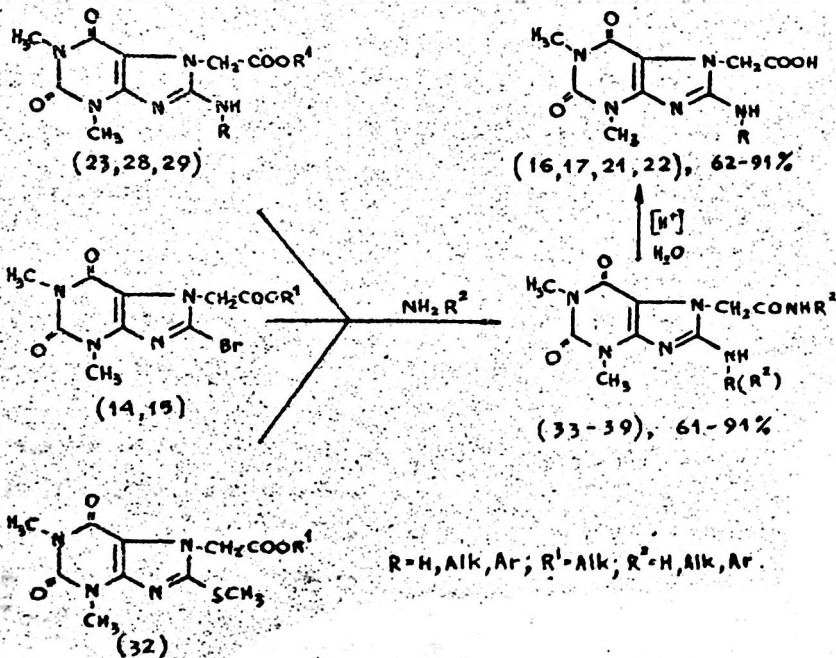


Нами разработаны три метода синтеза амидов 8-аминофиллинов-7-уксусных кислот: реакцией эфиров 8-бром- (14, 15), 8-амино- (25, 29, 30) и 8-метилмеркаптофиллина-7-уксусных кислот (32) с аммиаком и первичными аминами. При использовании в этой реакции эфиров (14, 15, 32) одновременно протекает как процесс нуклеофильного замещения атома брома или метилмеркаптогруппы на остаток аммиака или амина, так и амидирование сложноэфирной группы, что позволяет получить производные филлина с одинаковыми остатками аминов в положении 8 и в амид-

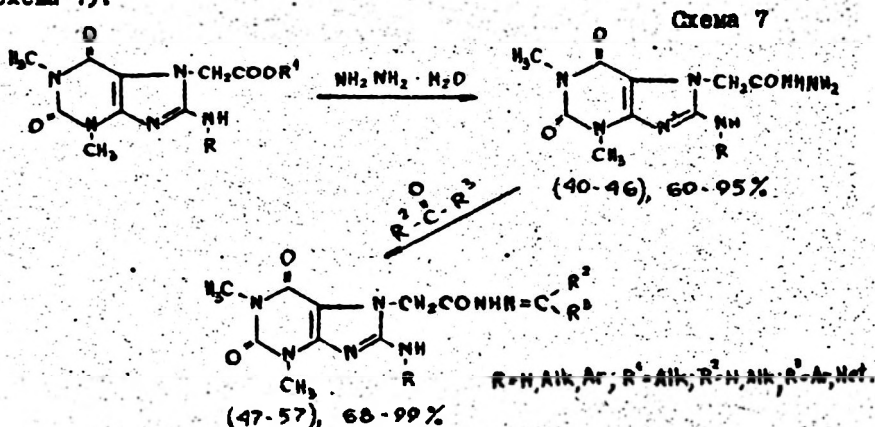
ной группе по положению 7. Применение в этой реакции эфиров 8-амино-теофиллин-7-уксусных кислот дает возможность получить вышеуказанные амиды с различными остатками аминов. При получении амидов реакция проводится в автоклаве при 160-165°, а в случае применения высококипящих аминов - в избытке самого амина. Так, реакцией эфиров (14, 15) были получены амиды (33, 36, 37, 38), эфиров (23, 28, 29) - амиды (33, 34, 35, 37, 39) и эфира (32) - амид (37) с выходом 61-83, 80-95 и 67 % соответственно (схема 6).

Кислотным гидролизом амидов (33, 36, 37) в 20%-ной или 36%-ной соляной кислоте получены 8-амино(метил-, фениламино)теофиллин-7-уксусные кислоты (16, 17, 21) с выходом 62-91 %, при этом разработан препаративный способ получения 8-амино(алкил-, ариламино)теофиллин-7-уксусных кислот на основе 8-бром- и 8-метилмеркаптотеофиллинов (схема 6)

Схема 6



Нами изучена реакция эфиров 8-амино(алкил-, ариламино)теофиллид-7-уксусных кислот с гидразин-гидратом. Гидразиды 8-амино(метил-, этил-, н-бутил-, β -оксипропил-, фенил-, м-толиламино)теофиллид-7-уксусных кислот (40-46) легко образуются при взаимодействии эфиров (23-30) с гидразин-гидратом в воде, низших спиртах или смеси диметилформамид-вода (1:1), выход гидразидов (40-46) составляет 60-95 % (схема 7). Исследована реакция гидразидов с карбонильными соединениями. Установлено, что эта реакция легко протекает при нагревании гидразидов (40, 41, 43, 45, 46) с альдегидами и кетонами в воде, низших спиртах или смеси диметилформамид-вода (1:2). Выход гидразонов (47-57) составляет 68-99 % (схема 7).



Индивидуальность синтезированных нами 8-замещенных теофиллид-7-уксусных кислот, их эфиров, амидов, гидразидов и гидразонов подтверждена методом тонкослойной хроматографии, а их строение - данными элементного анализа, ИК- и УФ-спектров.

В ИК-спектрах 8-замещенных теофиллид-7-уксусных кислот (16, 17, 20-22, 31), их эфиров (23, 24, 28, 29, 32), амидов (34, 35, 37), гидразидов (40, 41, 46) и гидразонов (48, 50-52, 57), снятых в виде суспензии в вазелиновом масле, имеются характеристические полосы поглощения трех карбонильных групп в областях 1590-1680, 1640-1710 и 1700-1760 cm^{-1} .

ν_{NH_2} , ν_{NH} или ν_{OH} (кроме соединений 3I, 32) в области 3150-3410 cm^{-1} .
УФ-Спектры 8-замещенных теофиллин-7-уксусных кислот, их эфиров, амидов, гидразидов и гидразонов характеризуются наличием полос поглощения в областях 338-342 ($\lg \epsilon 4,20-3,57$), 286-258 ($\lg \epsilon 4,12-3,72$) и 235-245 ($\lg \epsilon 3,92-4,18$) нм.

II. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 6,8-ДИМЕТИЛ-ИМИДАЗОЛИНО(1,2-*f*)КСАНТИН-2-ОНОВ

Имидазолино(1,2-*f*)ксантин-2-оны вызывают интерес по двум причинам. С одной стороны они сами представляют интерес как потенциальные биологически активные соединения. С другой стороны - благодаря наличию у имидазолино(1,2-*f*)ксантин-2-онов подвижных атомов водорода метиленовой группы, они являются исходными веществами для синтеза алифатических, ароматических производных и продуктов азосочетания, также представляющих интерес, как потенциальные антимикробные средства.

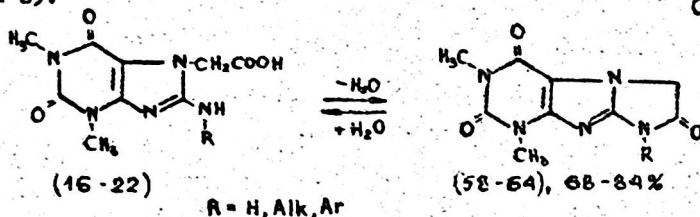
С целью поиска биологически активных соединений нами изучена реакция циклизации 8-амино(алил-, арилимино)теофиллин-7-уксусных кислот в имидазолино(1,2-*f*)ксантин-2-оны, а также получен ряд их производных по метиленовой группе.

Для получения I-II- и I-замещенных 6,8-диметилимидазолино(1,2-*f*)ксантин-2-онов нами использовались доступные 8-аминотеофиллин-7-уксусные кислоты (16-22). Последние при нагревании в уксусном ангидриде или в смеси уксусной кислоты и ацетата натрия образуют с выходом 66-80 % имидазолино(1,2-*f*)ксантин-2-оны (58-64, схема 8). Циклизация 8-алиланинотеофиллин-7-уксусных кислот может происходить под действием концентрированной серной кислоты на холоду или при незначительном нагревании. Таким способом кислоты (18, 19) с выходом 78 и 84% соответственно превращены в соединения (60 и 61).

Гидролитическое расщепление имидазолино(1,2-*f*)ксантин-2-онов приводит к регенерации исходных кислот. Так, при гидролизе I-II-6,8-диметилимидазолино(1,2-*f*)ксантин-2-она (58) нами выделена кислота

(16). Гидролиз осуществлялся в условиях щелочного или кислотного катализа 1%-ным раствором едкого натра или 20%-ной соляной кислотой (схема 8).

Схема 8



Строение имидазолино(1,2-f)ксантин-2-онов подтверждено химическим путем (щелочным и кислотным гидролизом), данными элементного анализа, ИК- и УФ-спектров, а индивидуальность - хроматографически.

В ИК-спектрах соединения (59, 63, 64), снятых в виде суспензии в вазелиновом масле, имеются четкие полосы поглощения трех карбонильных групп в областях 1660-1670, 1710-1735 и 1760-1770 cm^{-1} и отсутствуют полосы валентных колебаний OH групп, что свидетельствует о существовании имидазолино(1,2-f)ксантин-2-онов в кристаллическом виде в оксоформе.

В электронных спектрах поглощения соединений (58, 59) наблюдается по одной полосе поглощения в области 285 (ϵ 4,03) и 298 (ϵ 3,94) нм соответственно, а у трициклического лактама (63) - две полосы в области 265 и 229 нм (ϵ 4,15 и 3,92 соответственно).

Нам было показано, что конденсация имидазолино(1,2-f)ксантин-2-онов (58-64) с альдегидами алифатического, жирно-ароматического, ароматического и гетероциклического ряда, изатинном, ароматическими нитрозосоединениями и солями ариадиназона легко протекает с образованием соответствующих илденных (65-109), азометиновых (110) производных и продуктов азосочетания (111-117) имидазолино(1,2-f)-ксантин-2-онов (схема 9).

Илденные производные получены при нагревании или на холоду в спирте, ледяной уксусной кислоте или в смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида в присутствии катализаторов основного харак-

В электронных спектрах поглощения производных имидазолино(1,2-*f*)ксантин-2-онов наблюдается значительное bathochromное смещение по сравнению с соответствующими имидазолино(1,2-*f*)ксантин-2-онами. Исключение составляет соединение (II3), сульфамидная группа которого не обладая электронодонорными свойствами, приводит к гипсохромному смещению его максимума в сравнении с другими продуктами азосочетания имидазолино(1,2-*f*)ксантин-2-онов.

III. БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

С целью определения биологической активности и установления некоторых закономерностей взаимосвязи между химическим строением и биологическим действием, большинство синтезированных соединений (около 70 % от общего количества) были переданы на биологические испытания на кафедры фармакологии, микробиологии и вирусологии Запорожского медицинского института.

Антимикробная активность испытывалась на II штаммах грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и грибов. Антимикробная активность исследуемых соединений обнаружена по отношению к золотистому стафилококку, энтерококку, кишечной и синегнойной палочкам, а также фунгицидная активность по отношению к дрожжеподобному грибку.

Наибольший интерес представляют (5'-нитрофурфурилиден-2')- и ρ - (5'-нитрофурил-2')акролидентгидриды 8-п-бутиламино(фениламино)-теофиллин-7-уксусных кислот (51,53), а также 3-(5'-нитрофурфурилиден-2')- и 3-/ ρ -(5'-нитрофурил-2')акролиден/-1-Н-6,8-диметил(1,6,8-триметилимидазолино(1,2-*f*)ксантин-2-оны (77,78,90), которые превышают фурацилин по силе антимикробной активности по отношению к золотистому стафилококку и кишечной палочке в 4 раза (соединения 51,77,78,90), а спорам акраоксида в 8-30 раз (соединения 53,77,78,90). Биологическая активность и способ получения этих соединений защищены авторскими заявками.

Высокая противомикробная активность и доступность соединений

(51,53,77,78,90) указывает на целесообразность дальнейшего углубленного изучения этих соединений как потенциальных высокоэффективных лекарственных препаратов антимикробного действия.

Ряд синтезированных соединений был подвергнут фармакологическим испытаниям. Общее действие и токсичность исследуемых соединений определяли на интактных белых мышах весом 18-27 г. Изучение действия соединений на артериальное давление проводили в острых опытах на кошках обоего пола весом от 2,5 до 3,5 кг в условиях этиминал-натриевого наркоза (50 мг/кг). Для выяснения некоторых сторон механизма сосудистого эффекта, вызываемого изучаемыми соединениями, были проведены исследования с использованием классической методики Кравкова-Писемского на изолированных сосудах задних конечностей лягушки. По общепринятым методикам изучено влияние исследуемых соединений на мочевыделительную функцию почек и болевой порог белых мышей.

Проведенные фармакологические испытания показали, что исследуемые соединения мало токсичны. Соединения (18a-20a) вызывают снижение артериального давления, учащение ритма и увеличение амплитуды дыхательных экскурсий, исследуемые соединения оказывают влияние на тонус сосудов, проявляя сосудорасширяющее действие, увеличивают диурез (18a-20a, 41,58), вызывают снижение болевого порога (18a-20a).

Наибольший интерес из вышеуказанных соединений представляет натриевая соль 8- β -оксэтиламиноктеофиллат-7-уксусной кислоты (20a), которая в дозах 100 и 200 мг/кг понижает артериальное давление на 20-40 мм рт.ст. с одновременным урежением ритма сердечных сокращений и увеличением вольтажа зубца R на 0,1-0,3 мВольт. Гипотензивный эффект наблюдался в течение часа. В опытах по изучению влияния соли (20a) на диурез установлено, что она в дозе 100 мг/кг увеличивает мочеотделение на 63,3 %. После перфузии в концентрациях 1:500 и 1:1000 соль (20a) вызывает расширение сосудов изолированных конечностей лягушки в среднем на 28,4 %. Исследуемое соединение при изучении влияния на рефлекторную возбудимость по Турку вызвало увеличение латентного пе-

риода в 2-3 раза.

Эталоном сравнения степени гипотензивного, сосудорасширяющего и диуретического эффектов служил эуфиллин. В общепринятых дозах эуфиллина снижает артериальное давление на 10-20 мм рт.ст., которое восстанавливается до исходного уровня через 30-40 минут, после внутривенного введения в дозе 100 мг/кг увеличивает диурез на 17,8 %, а в концентрациях 1:500 и 1:1000 увеличивает количество оттекающих капель на 17-19 %.

LD₅₀ соли (20а) составляет 50000 мг/кг, тогда как LD₅₀ эуфиллина равно 194 мг/кг.

Комитетом по делам изобретений и открытий натриевая соль 8-β-оксигуанидинтеофиллин-7-уксусной кислоты предложена для патентования за рубежом (решение Комитета о выдаче авторского свидетельства от 31 января 1978 г. по заявке 2524314 (23-04/100592)).

Установлены некоторые закономерности взаимосвязи между химическим строением и противомикробной и фармакологической активностью соединений в ряду 8-аминогуанидинтеофиллин-7-уксусных кислот и их производных.

Полученные данные биологической активности синтезированных нами соединений показывают, что поиск биологически активных соединений в ряду 8-замещенных теофиллин-7-уксусных кислот и их производных является перспективным и оправданным, а установленные некоторые закономерности взаимосвязи между химическим строением и биологическим действием позволяют нам в дальнейшем вести целенаправленный синтез новых биологически активных соединений в этом ряду.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны оптимальные условия реакции 8-бромтеофиллина с галогенуксусными кислотами и их эфирами, что позволило увеличить выход 8-бромтеофиллин-7-уксусной кислоты и ее эфиров с 50-63% до 71-97%.

2. Амилированием 8-амино(алкил-, ариламино)теофиллинов галогенуксусными кислотами и их эфирами разработаны препаративные методы получения 8-амино(алкил-, ариламино)теофиллин-7-уксусных кислот и их эфиров.

3. Предложен препаративный метод получения эфиров 8-амино(алкил-, ариламино)теофиллил-7-уксусных кислот реакцией этерификации 8-амино-теофиллил-7-уксусных кислот в низших спиртах в присутствии хлористоводородной и концентрированной серной кислот.

4. Реакцией 8-метилмеркаптотеофиллина с галогенуксусными кислотами и их эфирами разработан препаративный метод получения 8-метилмеркаптотеофиллил-7-уксусной кислоты и ее эфиров.

5. Предложен препаративный метод получения амидов и гидразидов 8-амино(алкил-, ариламино)теофиллил-7-уксусных кислот реакцией эфиров 8-амино(алкил-, ариламино)теофиллил-7-уксусных кислот с амиаком, аминами и гидразин-гидратом. Реакцией гидразидов вышеуказанных кислот с карбонильными соединениями осуществлен синтез гидразонов 8-амино(алкил-, ариламино)теофиллил-7-уксусных кислот.

6. Разработан метод получения оригинальных амидов (ариамидов) 8-амино(ариламино)теофиллил-7-уксусных кислот, содержащих одинаковые остатки аминов в положениях 7 и 8 пуринового бицикла, взаимодействием эфиров 8-бром- и 8-метилмеркаптотеофиллил-7-уксусных кислот с амиаком и ароматическими аминами. Кислотным гидролизом полученных амидов разработан метод получения 8-амино(ариламино)теофиллил-7-уксусных кислот.

7. Путем диклизации 8-амино(алкил-, ариламино)теофиллил-7-уксусных кислот разработаны препаративные методы получения 1-Н(алкил, арил)-6,8-диметилмидазолино(1,2-*f*)ксантин-2-онов. Реакцией последних с карбонильными соединениями, нитрозосоединениями и солями аридиназона получены илиденовые, азометиновые производные и продукты азосочетания 1-Н(алкил, арил)-6,8-диметилмидазолино(1,2-*f*)ксантин-2-онов по положению 3 трицикла.

8. Осуществлен более упрощенный метод получения илиденовых производных и продуктов азосочетания мидазолино(1,2-*f*)ксантин-2-онов реакцией 8-аминотеофиллил-7-уксусных кислот, их солей и эфиров с карбо-

нильными соединениями и солями аридиазония.

9. В процессе работы синтезировано 110 неописанных в литературе соединений, строение которых подтверждено физико-химическими методами и встречными синтезами.

10. Установлено, что ряд гетерилиденгидразидов 8-аминотеофиллин-7-уксусных кислот и 3-гетерилиден производных 6,8-диметилмиазадино-(1,2-1)ксантин-2-онов обладают высокой антимикробной и фунгицидной активностью. Среди синтезированных соединений найдены также вещества, обладающие высокой гипотензивной, сосудорасширяющей и диуретической активностью, одно из которых - натриевая соль 8-β-оксизетиламинотеофиллин-7-уксусной кислоты - решением Комитета по делам изобретений и открытий рекомендовано для патентования за рубежом.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ОПУБЛИКОВАНО В
СЛЕДУЮЩИХ РАБОТАХ :

1. В.И. Носаченко, А.А. Ткаченко. Синтез и превращения 7-карбалкоксиметил-8-ариламинотеофиллинов. Химические исследования в фармации, изд. "Здоровье", Киев, 1970, 44-45.

2. В.И. Носаченко, А.А. Ткаченко. О некоторых реакциях ксантино-(7,8-а)имидазолдионов-2 с участием метиленовой группы. Химические исследования в фармации, изд. "Здоровье", Киев, 1970, 45-46.

3. А.А. Ткаченко, Б.А. Приименю, В.С. Пономарь, И.В. Повстаной, В.И. Носаченко, В.А. Гринь, Н.Г. Рыбалко, Н.Г. Ливерская, В.А. Здоренко, П.И. Кочергин. Исследование в ряду производных имидазо-имидазольных систем. Современные проблемы фармацевтической науки и практики (тезисы докладов II съезда фармацевтов Украинской ССР), Киев, 1972, 378-379.

4. В.А. Гринь, В.И. Носаченко, И.А. Назур и др. Исследование в ряду имидазола и его аннелированных систем. Сборник НИР и ОКР, 1975, 219, с. 6 (для служебного пользования).

5. В.И. Носаченко, П.И. Кочергин, П.Н. Стеблик. Синтез имидазольно-(1,2-1)ксантин-2-онов и их замещенных по метиленовой группе, ХС,

1976, №, 1132-1135.

6. В.И.Носаченко, В.И.Линенко, Б.А.Самура, А.А.Ткаченко, П.М.Кочергин. Синтез и фармакологическое исследование гидразидов 8-аминотеофиллил-7-уксусных кислот и их производных. Фарм. ж., 1976, №4, 26-29.

7. А.Н.Красовский, В.И.Носаченко, И.А.Мазур и др. Исследование в ряду конденсированных производных имидазола и тиазола с общим атомом азота. Сборник НИР и ОКР, 1977, №20, с.8 (для служебного пользования).

8. И.А.Мазур, Б.Е.Мандриченко, В.И.Носаченко и др. Некоторые аспекты химического строения и биологического действия пяти- и шестичленных азотистых гетероциклов. Тобольская зональная научная конференция по химии и химической технологии (тезисы докладов). Тобльск, 1977, 202.

9. В.И.Линенко, В.Р.Стец, Н.П.Килонова, С.Ф.Сливко, Б.А.Самура, П.А.Логвин, В.И.Носаченко. К фармакодинамике некоторых нейротропных веществ в условиях экстерминальных факторов. Тезисы докладов 3-го съезда фармакологов Украинской ССР, Винница, 1977, 101.

10. В.И.Носаченко, П.М.Кочергин, П.Н.Стебляк. 3-/5'-Нитрофурфуркилен-2'/производные 6,8-диметилимидазолино(1,2-f)ксантин-2-она, проявляющие бактерицидную активность. Решение Комитета по делам изобретений и открытий о выдаче авторского свидетельства от 31.01.78 г по заявке 2524313/23-04/100591 от 26.07.77 г (для служебного пользования).

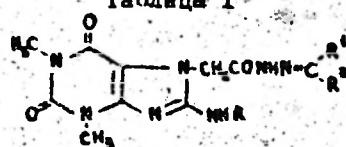
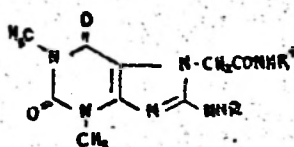
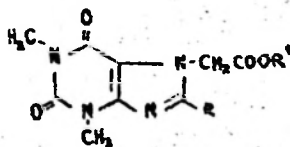
11. В.И.Носаченко, Б.А.Самура, В.И.Линенко, П.М.Кочергин, В.И.Гайдаш. Натриевая соль 8-β-оксигидрокси-теофиллил-7-уксусной кислоты, проявляющая гипотензивную, диуретическую и сосудорасширяющую активность. Решение Комитета по делам изобретений и открытий о выдаче авторского свидетельства от 31.01.78 г. по заявке 2524314/23-04/100592 от 26.07.77г. (для служебного пользования).

12. В.И.Носаченко, П.М.Кочергин, П.Н.Стебляк. Гидразиды гидразидов 8-аминотеофиллил-7-уксусных кислот, проявляющие бактерицидную активность. Решение Комитета по делам изобретений и открытий о выдаче авторского свидетельства от 31.01.78 г. по заявке 2524315/23-04/100593 от 26.07.77 г. (для служебного пользования).

ТАБЛИЦЫ
соединения, не описанных в литературе
(табл. I, 2)

Производные 8-замещенных теофиллин-7-уксусных кислот

Таблица I



(14, 16-22, 16a-22a, 22b, 23-32)

(33-35, 37-39)

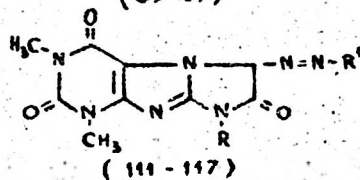
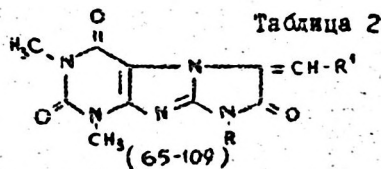
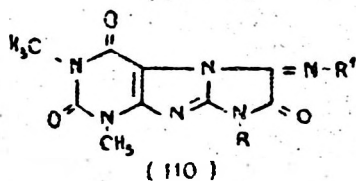
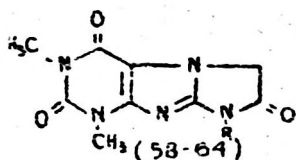
(40-57)

соединения:	R	R ^I	R ²	Т. пл. °C: (разл.):	Выход, %
I	2	3	4	5	6
14	Br	CH ₃	-	159-161	97
16	NH ₂	H	-	288-289	78-98
16a	NH ₂	Na	-	> 310	80-94
17	NHCH ₃	H	-	271-273	91
17a	NHCH ₃	Na	-	> 310	91
18	NHC ₂ H ₅	H	-	215-217	98
18a	NHC ₂ H ₅	Na	-	> 310	45-65
19	NHC ₄ H ₉ -н	H	-	168-170	96
19a	NHC ₄ H ₉ -н	Na	-	> 310	67
20	NHCH ₂ CH ₂ OH	H	-	175-177	99
20a	NHCH ₂ CH ₂ OH	Na	-	205-207	56-97
20b	NHCH ₂ CH ₂ OH	K	-	> 310	57-73
21	NHC ₆ H ₅	H	-	219-220	99
21a	NHC ₆ H ₅	Na	-	> 310	96-97
22	NHC ₆ H ₄ CH ₃ -н	H	-	207-209	97
22a	NHC ₆ H ₄ CH ₃ -н	Na	-	> 310	94
23	NH ₂	CH ₃	-	278-278	71-99

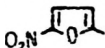
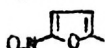
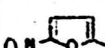
I	2	3	4	5	6
24	NHCH_3	CH_3	-	245-246	56-69
25	NHC_2H_5	CH_3	-	217-219	62
26	$\text{NHC}_4\text{H}_9-\text{M}$	CH_3	-	175-177	56
27	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	CH_3	-	212-214	52
28	NHC_6H_5	CH_3	-	206-208	51-96
29	$\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3-\text{M}$	CH_3	-	193-195	60-97
30	NH_2	C_2H_5	-	251-253	86-93
31	SCH_3	H	-	205-207	55-63
32	SCH_3	CH_3	-	183-184	57-62
33	H	H	-	276-278	61-80
34	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	-	290-293	95
35	H	C_6H_5	-	276-279	90
37	C_6H_5	C_6H_5	-	274-276	79-81
38	$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-\text{M}$	$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-\text{M}$	-	286-289	83
39	$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-\text{M}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	-	208-210	91
40	H	H	H	304-305	67
41	CH_3	H	H	267-269	60
42	C_2H_5	H	H	258-260	75
43	$\text{C}_4\text{H}_9-\text{H}$	H	H	227-228	77
44	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	H	293-295	71
45	C_6H_5	H	H	277-278	93
46	$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-\text{M}$	H	H	289-291	92-95
47	H	H	C_6H_5	295-297	99
48	H	H	$\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2-\text{H}$	289-292	99
49	CH_3	H	C_6H_5	284-285	81
50	$\text{C}_4\text{H}_9-\text{H}$	H	C_6H_5	203-205	66
51	C_6H_5	H	$\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2-\text{H}$	305-307	95
52	C_6H_5	H	C_6H_5	206-208	75
53	$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-\text{M}$	H	C_6H_5	272-274	80-86

1	2	3	4	5	6
54	$C_6H_4CH_3$ -м	H	$C_6H_4N(CH_3)_2$	280-282	89-91
55	$C_6H_4CH_3$ -м	H	$C_6H_4NO_2$ -п	265-267	92
56	$C_6H_4CH_3$ -м	H	C_6H_4 -3- OCH_3 -4-ОН	291-292	93
57	$C_6H_4CH_3$ -м	CH_3	C_6H_4Br -п	260-262	91

6,8-Диметилимидазолино(1,2-й)ксантин-2-оны и их производные



соединения	R	R'	Т.пл. °C (разл.)	Выход, %
1	2	3	4	5
58	H	-	239-241	75-78
59	CH_3	-	251-253	68
60	C_2H_5	-	202-204	71-78
61	C_4H_9 -н	-	161-163	73-84
62	CH_2CH_2OH	-	193-195	66
63	C_6H_5	-	257-259	70-80
64	$C_6H_4CH_3$ -м	-	238-239	73-76
65	H	$CH=CHC_6H_5$	> 310	54
66	H	C_6H_5	> 310	50
67	H	$C_6H_4CH_3$ -п	> 310	47

1	2	3	4	5
68	H	$C_6H_4CH(CH_3)_2-p$	287-290	22
69	H	$C_6H_4OCH_3-o$	272-274	34
70	H	$C_6H_4OCH_3-p$	> 310	17
71	H	$C_6H_4N(CH_3)_2-p$	280-282	51-56
72	H	$C_6H_4NO_2-o$	> 310	72
73	H	$C_6H_4NO_2-m$	> 310	61
74	H	$C_6H_4NO_2-p$	> 310	79
75	H	$C_6H_3-3-OCH_3-4-OH$	295-298	57
76	H		> 310	73
77	H		> 310	36
78	H		140-143	37
79	CH ₃	$CH=CHC_6H_5$	251-252	9
80	CH ₃	C_6H_5	272-274	46-48
81	CH ₃	C_6H_4OH-o	294-296	22
82	CH ₃	C_6H_4OH-p	287-289	30
83	CH ₃	$C_6H_4CH(CH_3)_2-p$	205-207	16
84	CH ₃	$C_6H_4OCH_3-o$	> 310	23
85	CH ₃	$C_6H_4N(CH_3)_2-p$	> 310	16
86	CH ₃	$C_6H_4NO_2-o$	244-245	34
87	CH ₃	$C_6H_4NO_2-m$	300-302	24
88	CH ₃	$C_6H_4NO_2-p$	> 310	42
89	CH ₃		302-305	21
90	CH ₃		285-287	23-26
91	C ₂ H ₅	C_6H_5	226-228	91
92	C ₄ H _{9-m}	C_6H_5	185-186	59
93	C ₄ H _{9-m}	$C_6H_4NO_2-m$	249-251	87
94	C ₄ H _{9-p}	$C_6H_4NO_2-p$	227-229	80
95	CH ₂ CH ₂ OH	C_6H_5	224-226	41

I	2	3	4	5
96	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{-п}$	246-248	68-82
97	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-п}$	229-231	89
98	C_6H_5	$\text{CH=CHC}_6\text{H}_5$	280-282	94
99	C_6H_5	C_6H_5	> 310	80
100	C_6H_5	$\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{'-п}$	305-307	39-95
101	C_6H_5	$\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-п}$	300-302	95
102	C_6H_5	$\text{O}_2\text{N} \begin{array}{ c } \hline \text{O} \\ \hline \end{array}$	280-282	79
103	$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-м}$	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	165-167	56
104	$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-м}$	C_6H_5	290-292	72-78
105	$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-м}$	$\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{-п}$	305-307	90
106	$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-м}$	$\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-п}$	> 310	90
107	$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-м}$	$\begin{array}{ c } \hline \text{O} \\ \hline \end{array}$	278-280	92
108	$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-м}$	$\text{O}_2\text{N} \begin{array}{ c } \hline \text{O} \\ \hline \end{array}$	289-292	58
109	$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-м}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{N} \end{array} \begin{array}{ c } \hline \text{O} \\ \hline \end{array}$	> 310	23
110	C_6H_5	$\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{-п}$	237-239	41
111	H	C_6H_5	> 310	60-94
112	H	$\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{-п}$	275-277	8-65
113	H	$\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2\text{-п}$	> 310	52-90
114	CH_3	$\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{-п}$	289-291	26
115	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$	$\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{-п}$	250-252	30
116	C_6H_5	$\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{-п}$	295-297	76
117	$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-м}$	$\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{-п}$	256-258	60-73