

Е. В. Александрова, П. М. Кочергин<sup>а \*</sup>

**ПРИМЕНЕНИЕ ЗАЩИТНЫХ ГРУППИРОВОК  
В СИНТЕЗЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПУРИНА**

**(ОБЗОР)**

Обобщены и систематизированы литературные данные по применению защитных группировок в синтезе производных пурина.

**Ключевые слова:** аминопурины, ациклические аналоги гуанозина, защитные группировки, лекарственные препараты, нуклеозиды, нуклеотиды, оксипурины, тиопурины, каталитическое гидрирование.

В синтезе производных пурина из amino-, окси-, тио- или хлорпуринов часто возникает необходимость введения защитной группировки в положения 2, 6, 7 или 9 пуринового ядра, которая, после завершения требуемых химических операций, может быть удалена, а при поиске биологически активных веществ сохранена или заменена на другую фармакофорную группировку.

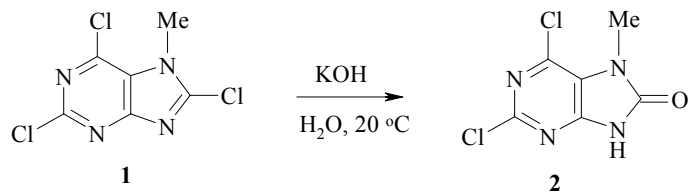
**1. Алкил(аралкил)ьная защита положения 7(9)**

На основании экспериментальных данных большого количества работ и патентов, относящихся к реакциям нуклеофильного замещения хлорпуринов, обобщенных в монографиях [1, 2], сформулированы следующие основные правила: в ряду хлор-, дихлор- и трихлорпуринов наиболее реакционноспособным является атом хлора в положении 6, на втором месте атом хлора в положении 8, на третьем месте атом хлора в положении 2 пуринового бицикла. Это правило сохраняется в ряду 7(9)-алкил-2,6-, 2,8- и 6,8-дихлорпуринов.

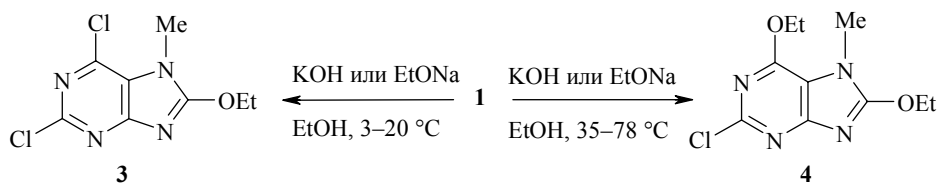
В ряду 7(9)-алкил-2,6,8-трихлорпуринов порядок нуклеофильного замещения атомов хлора меняется. У этих соединений, в отличие от 2,6,8-трихлорпурина, наиболее уязвимым центром для нуклеофильной атаки становится атом хлора в положении 8, а затем атом хлора в положении 6 пуринового кольца. Атом хлора в положении 2 был и остается самым инертным в ряду 7(9)-алкил-2,6,8-трихлорпуринов.

Основатель химии пурина Э. Фишер применил метильную группу в качестве защитной при синтезе 8-замещенных пурина из 7-метил-2,6,8-трихлорпурина (**1**). Так, взаимодействием трихлорида **1** с КОН в водном растворе при 20 °С был получен 2,6-дихлор-7-метилпурин-8-он (**2**) [3].

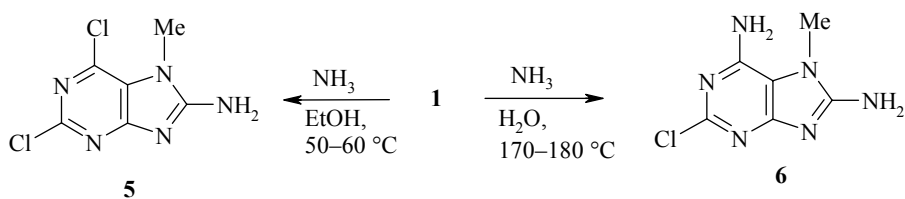
<sup>а</sup> Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.



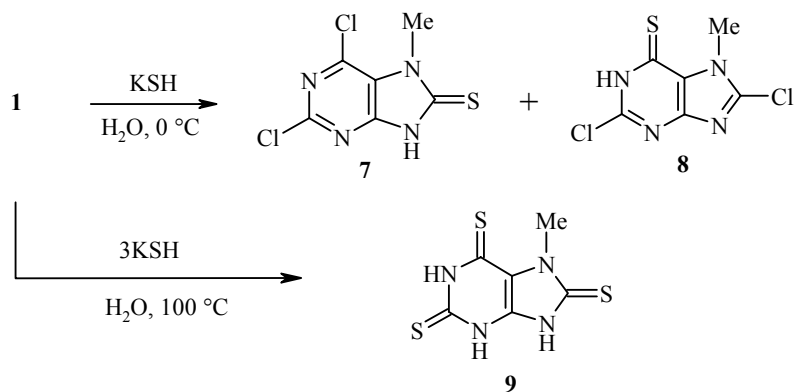
Реакция трихлорида **1** с KOH [3] и этилатом натрия [4] в безводном этаноле при 3–20 °С приводит к 8-этоксипурина **3** (выход 58%), а при 35–78 °С – к 6,8-диэтоксипурина **4**.



Нагреванием трихлорида **1** с аммиаком в спиртовом растворе при 50–60 °С получен 8-аминопурин **5** (выход 85%), а с 28% водным аммиаком при 170–180 °С – 6,8-диаминопурин **6** (выход 71%) [4].



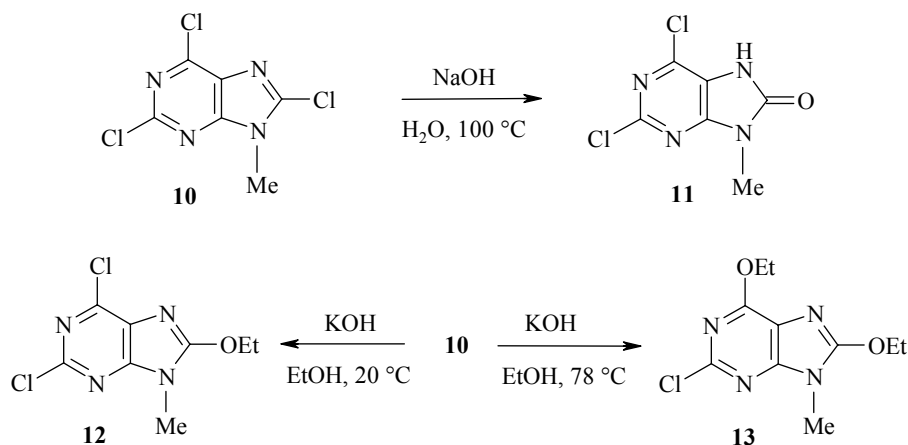
Взаимодействием трихлорида **1** с KSH при 0 °С получена смесь 8-тио- и 6-тиопуринов **7**, **8**, а при 100 °С и избытке KSH – тритиопурин **9** [5].



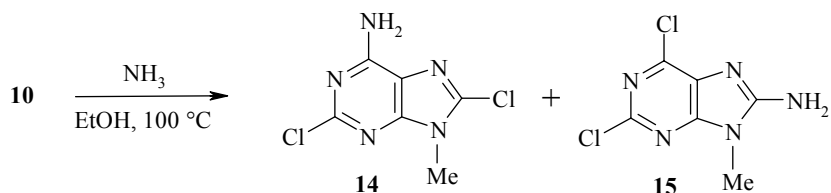
Ступенчатое замещение атома хлора в положении 8, а затем в положении 6 пуринового ядра происходит и при реакциях 9-метил-2,6,8-трихлорпурина (**10**) с нуклеофилами. Так, при взаимодействии трихлорида **10**

с NaOH в воде был получен пурин-8-он **11**, а с KOH в этаноле в зави-

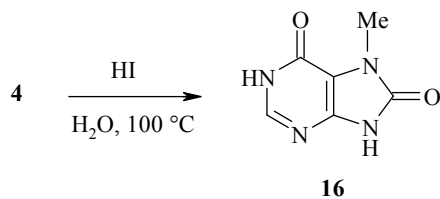
симости от температуры реакции – 8-этоксипурин **12** (выход 70%) или 6,8-диэтоксипурин **13** [3].



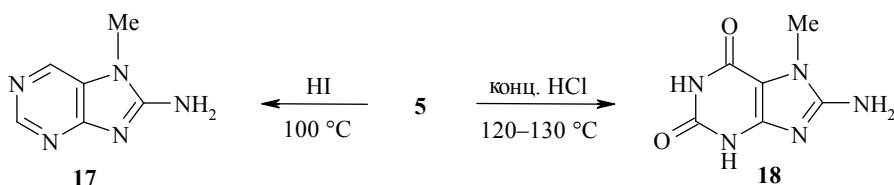
При взаимодействии трихлорида **10** с аммиаком в спиртовом растворе при 100 °С наблюдалось отклонение от приведенного выше правила – была получена смесь 6-амино- и 8-аминопуринов **14**, **15** с преобладанием 6-изомера **14** [6].



В работах [3, 4] описаны некоторые свойства полученных соединений. Так, при восстановлении диэтоксисоединения **4** конц. HI одновременно происходит гидролиз этоксигрупп с образованием 7-метилпурин-6,8-диона **16** [3].

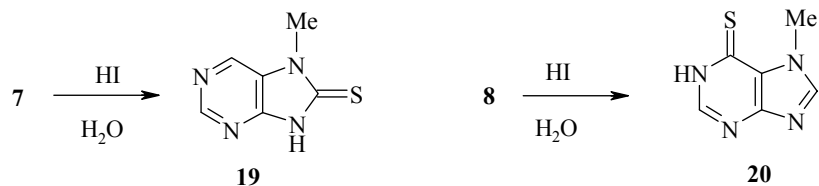


При восстановлении соединения **5** в конц. HI получен 8-амино-7-метилпурин **17**, а при его гидролизе в конц. HCl – 8-амино-7-метилксантин **18** [3].

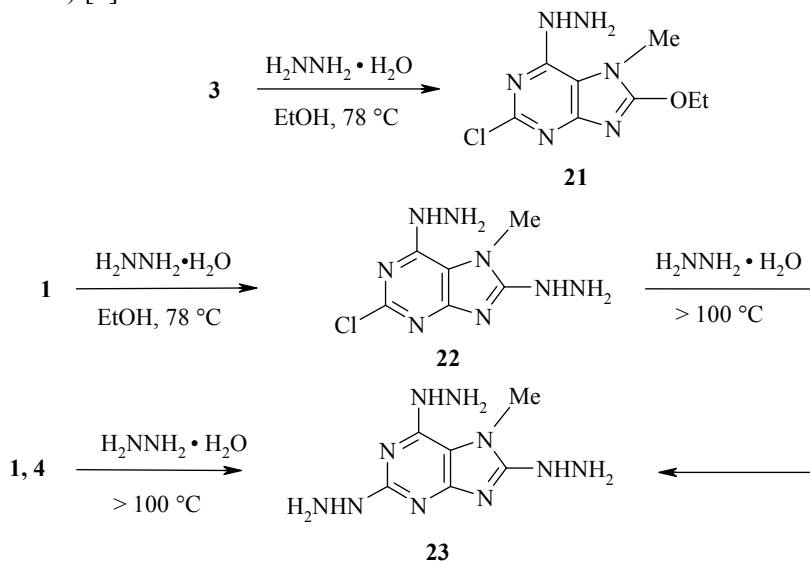


Восстановление хлортиопуринов **7**, **8** конц. HI приводит к образованию

7-метил-8-тио- и 7-метил-6-тиопуринов **19**, **20** [5].

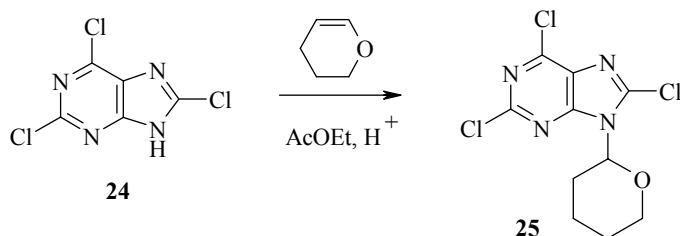


Реакция хлорпуринов **1**, **3**, **4** с 80% гидразингидратом в зависимости от температуры, кипячении без растворителя или в спиртовом растворе приводит к моно-, ди- и тригидразинопуринам **21–23** (выходы 41–95%) [4].



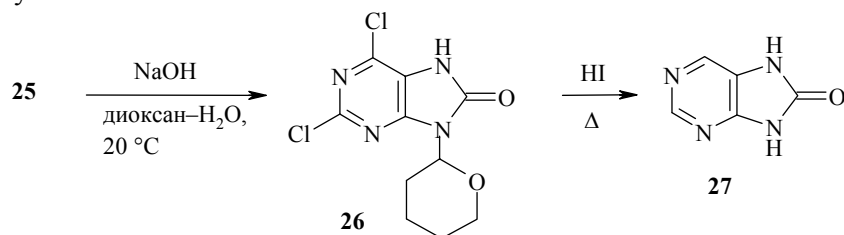
Отсутствие метода удаления метильной группы из положений 7 и 9 пуринового ядра не позволяет использовать 7(9)-метилтрихлорпурины **1**, **10** в синтезе производных пурина со свободной группой NH.

В работе [7] предложена 2-тетрагидропиранильная защита положения 9 пуринового ядра. Взаимодействием 2,6,8-трихлорпурина **24** с 2,3-дигидропираном в этилацетате в присутствии *n*-толуолсульфокислоты образуется 9-(тетрагидропиранил-2)-2,6,8-трихлорпурин (**25**) (выход 61%) – ключевое соединение в синтезе всех, приведенных ниже производных пурина **26–39** [7].

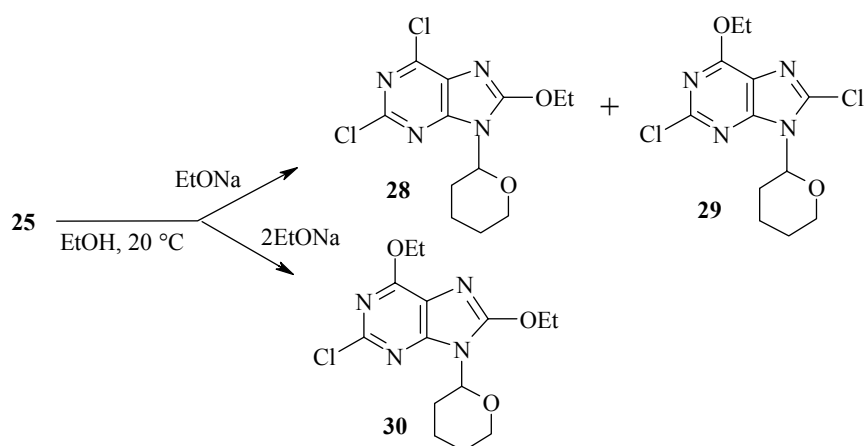


Взаимодействием трихлорида **25** с NaOH при 20 °C получен дихло-

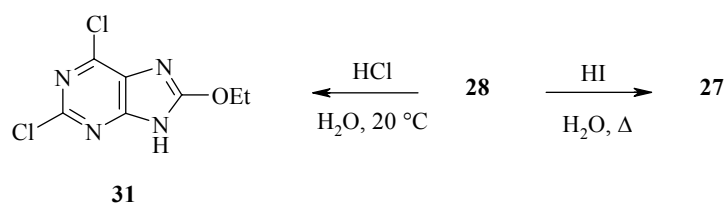
рид **26** (выход 43%), восстановление конц. HI привело к пурин-8-ону **27**.



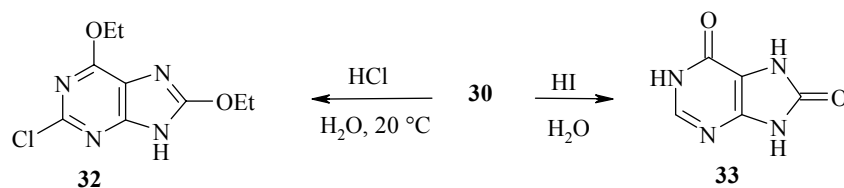
Реакция трихлорида **25** с этилатом натрия при 20 °С в зависимости от его количества (1 или 2 моль) приводит к смеси 8-этокси- и 6-этоксиизомеров **28**, **29** (общий выход 80%, содержание 8-изомера 70%) или 6,8-диэтоксипурина **30** (выход 85%).



Этоксипурин **28** в 1 н. HCl при 20 °С теряет тетрагидропиранильную группу с образованием дихлорпурина **31**, а при восстановлении HI превращается в пуринон **27**.

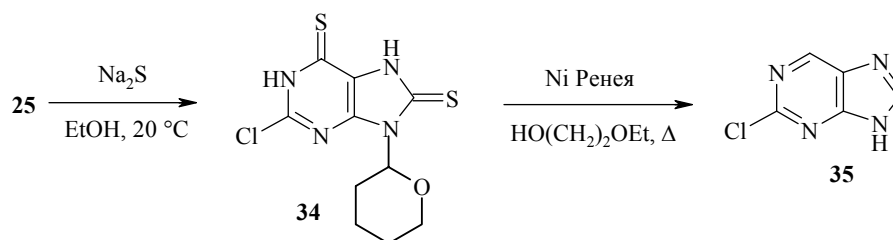


В аналогичных условиях соединение **30** превращается в 6,8-диэтокси-2-хлорпурин **32** (выход 63%) и пурин-6,8-дион **33** (выход 78%).

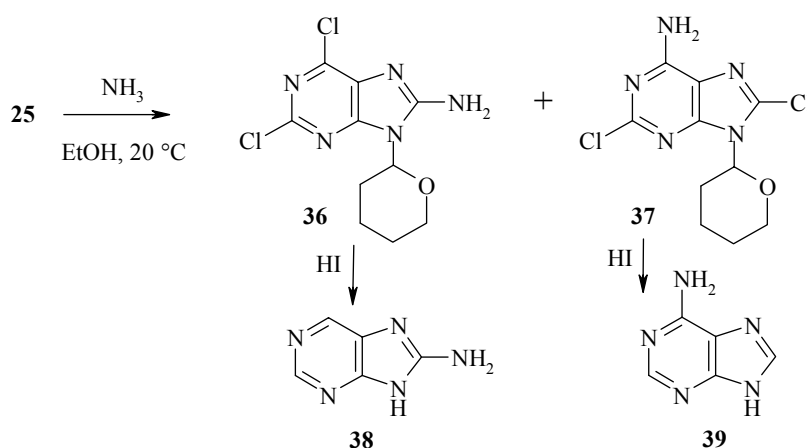


Реакция трихлорида **25** с Na<sub>2</sub>S при 20 °С приводит к 6,8-дителиопурина

**34** (выход 97%), десульфуризацией которого под действием никеля Ренея получен 2-хлорпурин **35**.



При взаимодействии трихлорида **25** с аммиаком в этаноле при 20 °C образуется смесь изомеров **36** (выход 69%) и **37** (выход 29%). Восстановлением этих соединений 47% HI получены амины **38, 39**.



Основными недостатками применения тетрагидропиранильной защиты являются сложность синтеза, низкий выход ключевого соединения **25** (61%) и неустойчивость этой группировки в кислых средах.

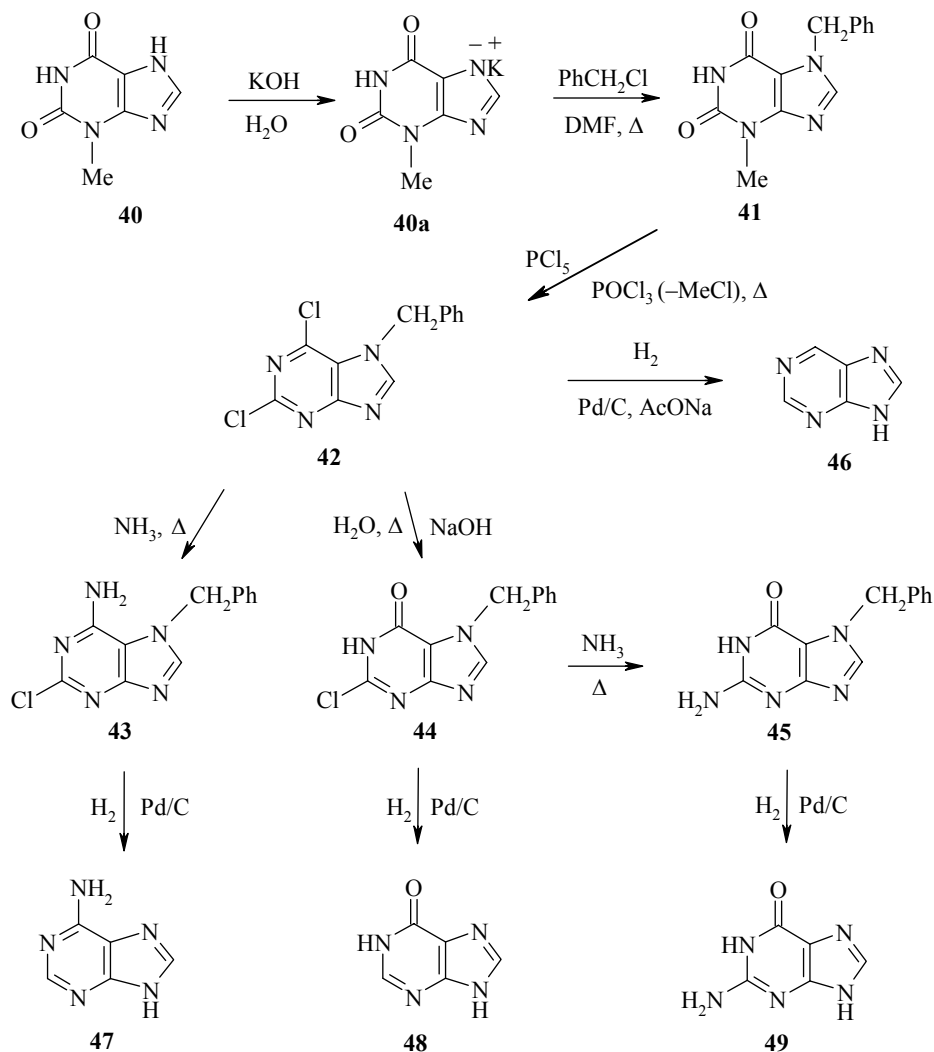
Более универсальной защитной группировкой для синтеза производных пурина из хлорпуринов является бензильная группа в положении 7 пуринового ядра. Ее универсальность заключается в простоте введения и удаления, она устойчива как в щелочной, так и в кислой средах, ее применение позволяет использовать промышленно доступный 3-метилксантин **40** и его калиевую соль **40a** – полупродукты производства теобромина и кофеина [8].

Метод основан на введении бензильной группы в положение 7 молекулы ксантина **40**, проведении необходимых реакций по положениям 2, 6, 8 или 9 пуринового ядра и последующем удалении бензильной группы каталитическим гидрированием полученных соединений в присутствии палладиевого катализатора. Метод позволяет осуществлять дебензилирование с одновременным дехлорированием хлорпроизводных 7-бензилпурина без затрагивания других, ранее введенных, функциональных группировок. Пуриновое ядро в избранных условиях (5–10% Pd/C, 80–95 °C) не гидрируется.

Ниже приведены примеры применения бензильной защиты для синтеза

производных пурина.

По совмещенной схеме из ксантина **40** через промежуточные соединения **42–45** (выход 87, 95, 95 и 81% соответственно) были разработаны новые методы синтеза пурина, аденина, гипоксантина и гуанина **46–49** (выход 73, 77, 85, 95% соответственно) [9–14].

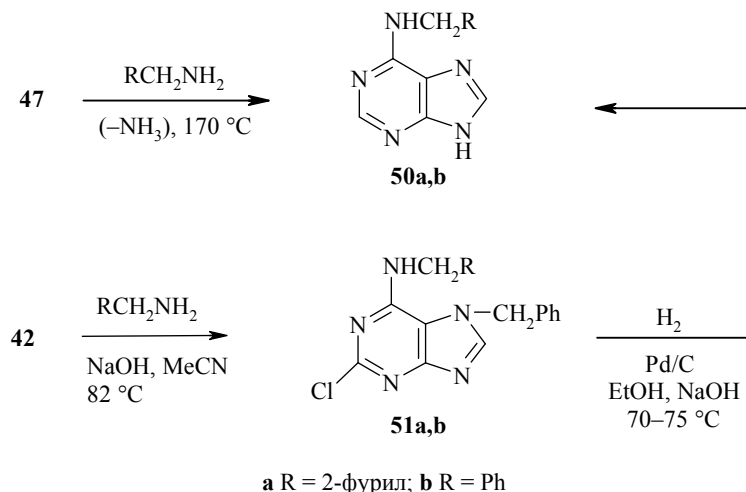


Кристаллизацией технических соединений были получены чистые аденин, гипоксантин, гуанин и пурин в качестве коммерческих химических реактивов, а методами тонкой химической очистки от посторонних примесей, микроорганизмов и пирогенов – аденин для инъекций в качестве важнейшего компонента новых консервантов донорской крови и эритроцитной массы с удлиненными сроками их хранения [15].

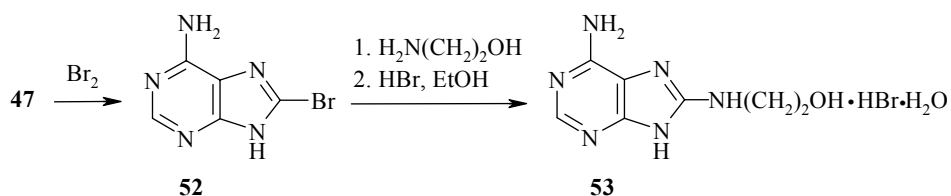
Высокое качество технических аденина, гипоксантина и гуанина позволяет использовать эти соединения в синтезе лекарственных и агрохими-

ческих препаратов без дополнительной очистки. Так, переаминированием амина **47** с фурфурил- и бензиламинами по методу [16] были получены с выходом 54–55% гормоны роста растений (цитокинины [17]) – природный гормон кинетин (**50a**) и его синтетический аналог N(6)-бензил-аденин (**50b**) [11, 12].

Цитокинины **50a,b** с высокими выходами (66–69%) были синтезированы и другим оригинальным методом – реакцией дихлорида **42** с фурфурил(бензил)аминами с последующим одновременным дебензилированием и дехлорированием промежуточных соединений **51a,b** (выход 71–84%) [11, 12, 18].

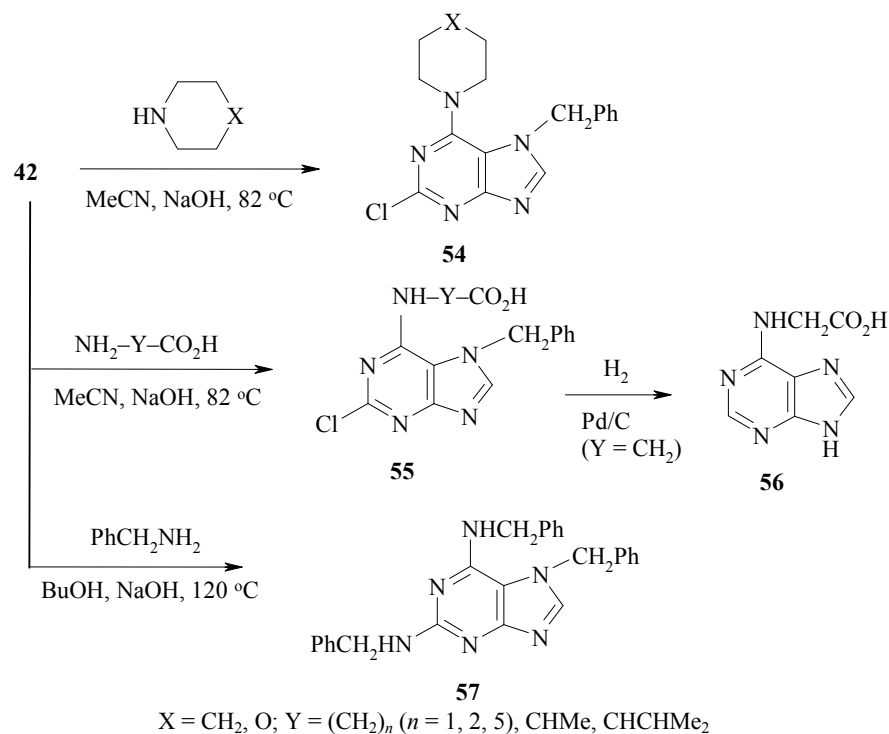


Из технического амина **47** через 8-бромаденин **52** [19] получен медицинский препарат этаден – гидрат гидробромида 6-амино-8-(2-гидроксиэтиламино)пурина **53** [20–22] с выходом 47%, считая на аденин [11, 12].



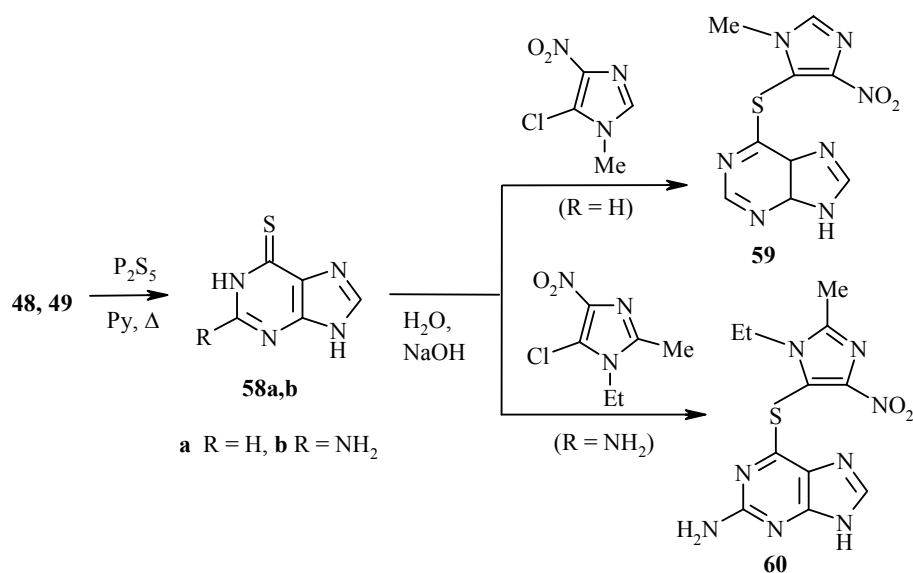
Реакцией дихлорида **42** с ациклическими вторичными аминами, а также  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\omega$ -аминокислотами в ацетонитриле синтезированы N(6)-замещенные 7-бензиладенины **54**, **55** (выход 70–91%). Гидрированием некоторых из этих соединений, например кислоты **55** (Y = CH<sub>2</sub>), был получен пуринил-6-глицин **56** (выход 66%) [11, 12, 18]. В более жестких условиях – кипячение дихлорида **42** с бензиламиноном в *n*-бутаноле приводит к замещению обоих атомов хлора с образованием диамина **57** (выход 49%) [11, 12, 18].



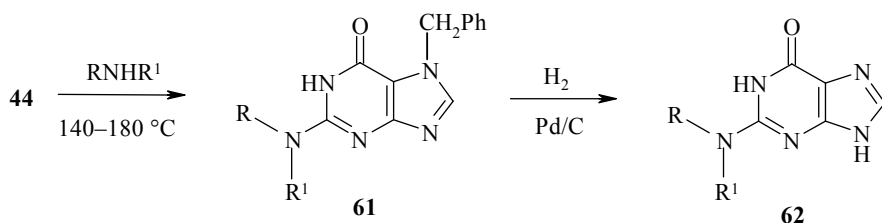


Взаимодействием технических гипоксантина **48** и гуанина **49** с  $\text{P}_2\text{S}_5$  в пиридине были получены медицинские препараты меркаптопурин **58a** (выход 70%) [12, 13, 23] и тиогуанин **58b** (выход 26–27%) [12, 13, 24, 25], обладающие антилейкозным действием [22].

Доступные тиопурины **58a,b** были использованы в качестве исходных веществ в синтезе иммунодепрессанта азатиоприна [22] **59** (выход 85–88%) [12, 26, 27] и нового соединения **60** (выход 79%), обладающего в эксперименте высоким иммунодепрессивным действием [12, 25, 28–30].

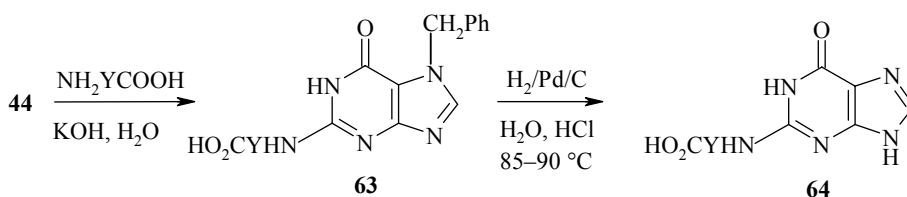


Взаимодействием 2-хлорпурина **44** с первичными и вторичными аминами получены пурины **61** (выход 67–92%), гидрированием которых осуществлен новый синтез N(2)-алкил(арил, циклоалкил)гуанинов **62** (выход 60–95%) [11, 12, 31, 32].



R = H, Alk; R<sup>1</sup> = Alk, Ph; NRR<sup>1</sup> = пиперидил, морфолил

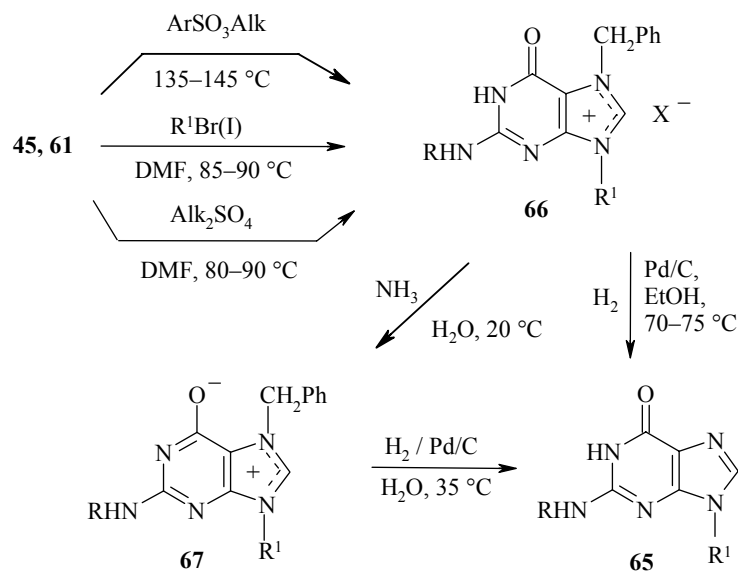
По аналогичной схеме реакцией хлорида **44** с α-, β-, γ- и ε-аминокислотами, в том числе с двухосновными – аспарагиновой и глутаминовой, были синтезированы 7-бензил-N(2)-гуанилкарбоновые кислоты **63** (выход 70–95%), а из них путем гидрирования N(2)-гуанилкарбоновые кислоты **64** (выход 61–90%) [11, 12, 33].



Y = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (n = 1, 2, 3, 5), CHAlk (Ar), CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H (n = 1, 2)

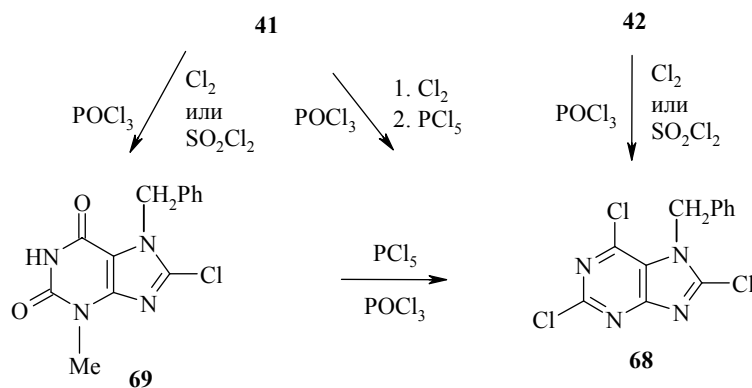
Известно, что реакция алкилирования N(2),9-диацетил- и 2,6,9-триметилсилилгуанинов приводит к образованию смесей 9-алкил- и 7-алкил-изомеров, разделение которых осуществляется методом препаративной хроматографии на силикагеле с применением больших объемов огнеопасных растворителей. Выходы 9-замещенных гуанинов невысокие [34–40].

В работах [11, 12, 41, 42] описан новый метод получения 9-алкилгуанинов **65**, исключая образование 7-алкилизомеров. Метод основан на реакции кватернизации 7-бензилгуанина **45** и его N(2)-замещенных **61** галогенными алкилами, диалкилсульфатами или эфирами арилсульфо кислот, в результате которой получают четвертичные соли **66** (выход 64–98%). Соли **66** при обработке аммиаком в водном растворе превращаются в енолбетаины **67** (выход 80–93%). Каталитическое гидрирование четвертичных солей **66** или енолбетаинов **67** приводит к 9-алкилгуанинам **65** (выход 50–76%) без примесей 7-изомеров.

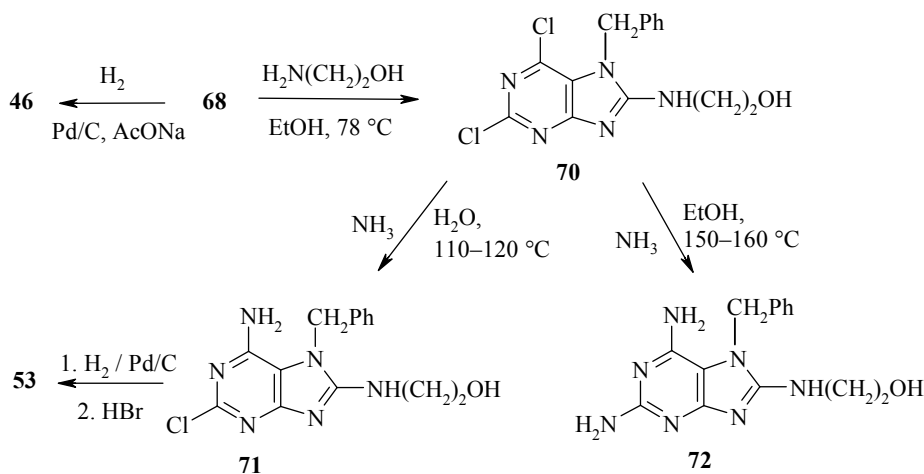


$\text{R} = \text{H}, \text{Alk Ar}; \text{RHN} = \text{NMe}_2, \text{N}(\text{CH}_2)_6; \text{R}^1 = \text{Alk}, \text{CH}_2\text{COOMe}; \text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4;$   
 $\text{X} = \text{ClO}_4, \text{Br}, \text{PhSO}_3, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_3$

Научный и практический интерес представляло изучение свойств 7-бензил-2,6,8-трихлорпурина (**68**), синтезированного хлорированием соединений **41**, **42** и 7-бензил-3-метил-8-хлорксантина (**69**) хлором,  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  или  $\text{PCl}_5$ . Выход хлорида **69** 76–78%, выход трихлорида **68** 87–93%. Описанный ранее синтез соединения **68** был очень сложным [43].



Было установлено, что у соединения **68**, подобно 7-метилтрихлорпурину **1**, наиболее реакционноспособным является атом хлора в положении 8. Эти свойства трихлорпурина **68** были использованы в препаративных целях для синтеза 8-амино-, 6,8-диамино- и 2,6,8-триаминопуринов **70–72** (выход 51–95%), пурина **46** (выход 70–73%) и медицинского препарата этадена **53** (выход 65%) [11, 12, 44, 45].



Как было показано выше, применение 7-бензильной защиты с использованием доступного 3-метилксантина позволило разработать новые простые методы синтеза ряда 6-, 2,6-, 6,8-, 2,6,8- и 2,6,9-замещенных пурина. В промышленных условиях экономически выгодно производить по совмещенной схеме около 15 наименований химических реактивов, медицинских и агрохимических препаратов. При поиске новых биологически активных веществ представляет интерес использование в качестве исходных 7-бензилзамещенных 3-метилксантина, 2,6-дихлорпурина, 2-хлораденина, 2-хлоргипоксантина, гуанина, 2,6,8-трихлорпурина и 3-метил-8-хлорксантина (**41–45**, **68**, **69**) [12].

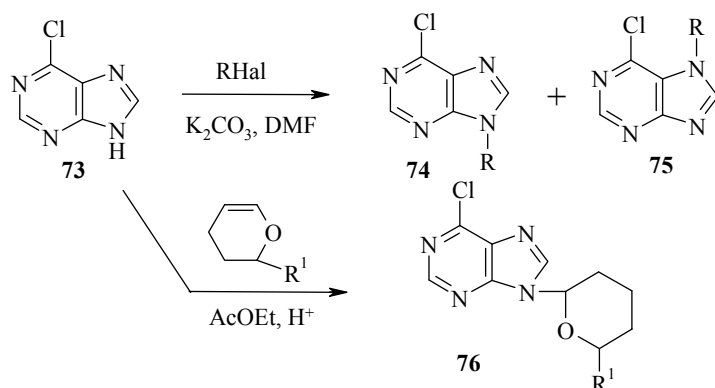
## 2. 6-Хлорпуриновая защита

Биологически активные 9-алкил(гидроксиалкил)замещенные гипоксантина, 6-тиопурина, аденина и гуанина, недоступные прямым алкилированием названных производных пурина, были синтезированы с применением 6-хлорпуриновой защиты.

В работах [46–52] было установлено, что реакция алкилирования 6-хлорпурина **73** различными галогенными соединениями в апротонных растворителях (ДМФА и др.) в присутствии безводного  $\text{K}_2\text{CO}_3$  приводит к смесям 9-алкил- и 7-алкил-6-хлорпуринов **74**, **75** с преобладанием 9-алкилизомеров (44–90%), выход 7-изомеров 1–18% [46–49].

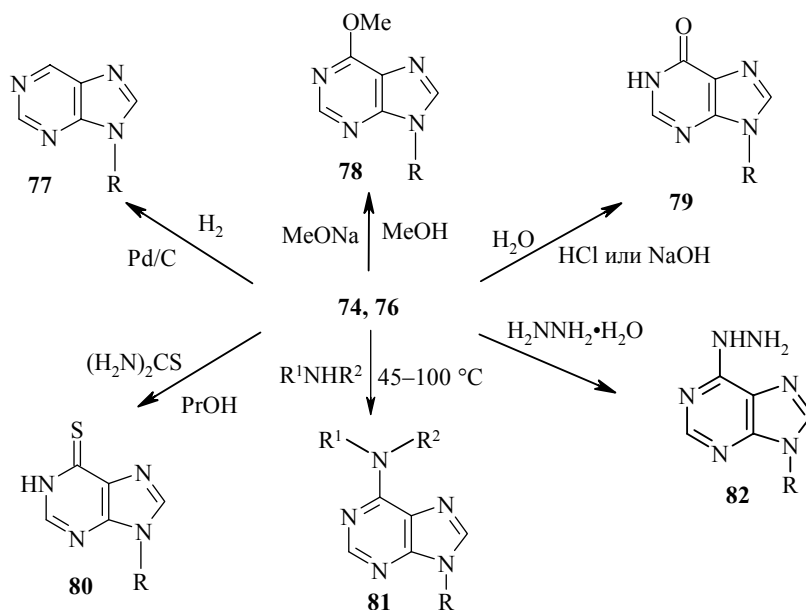
Взаимодействием хлорида **73** с 2,3-дигидропиранами в этилацетате в присутствии *n*-толуолсульфокислоты получены 9-тетрагидропиранил-6-хлорпурины **76** (выход 60–75%) [53].

Алкилирование таллиевой [54], серебряной [55] и ртутной [56] солей хлорпурина **73** в ДМФА [54] или ксилоле [55, 56] приводит к 9-алкилхлорпуринам **74** [54–56].

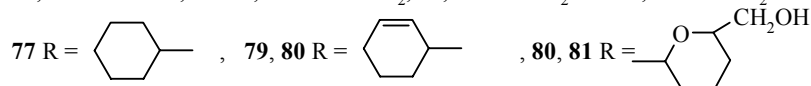


$R = \text{Alk}, \text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_n, \text{c-C}_6\text{H}_9, (\text{CH}_2)_n\text{OH} (n = 2-4),$   
 $(\text{CH}_2)_m\text{COOAlk} (m = 1, 2), \text{ArCH}_2; R^1 = \text{H}, \text{CH}_2\text{OAc}; \text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$

Ниже приведены примеры синтеза производных пурина на основе 6-хлорпуринов **74**, **76**. Так, каталитическим гидрированием 9-алкилхлорпуринов **74**, **76** были получены 9-алкилпурины **77** [43, 44, 54], а с применением нуклеофильных реакций – 9-замещенные 6-метоксипурина **78** [46], гипоксантина **79** [39, 46, 47, 49–51, 57], 6-тиопурина **80** [46, 47, 49–51, 53, 55–57], 6-аминопуринов **81** [39, 46, 52, 53, 57, 58] и 6-гидразинопурин **82** [47, 57]. Выходы производных пурина **77–82** составляют 39–96% [46, 47, 53, 54].



**77**, **79–82**  $R = \text{Et}$ , **77–80**, **82**  $R = \text{PhCH}_2$ , **77**, **81**  $R = \text{CH}_2\text{COOEt}$ , **81**  $R = \text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,



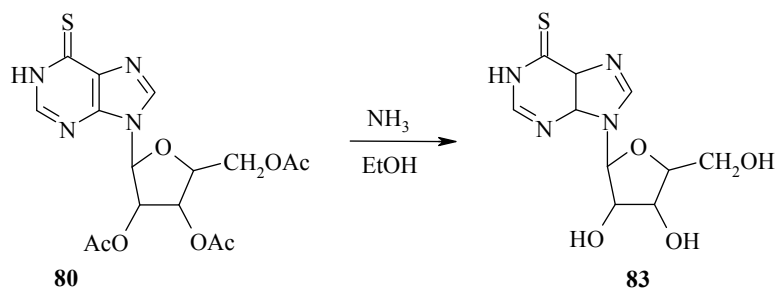
**80**  $R = \text{O-ацилрибофуранозил-1}$ , **80**, **81**  $R = (\text{CH}_2)_m\text{CH}(\text{OEt})_2 (m = 1, 2)$ ,

**81**  $R = (\text{CH}_2)_n\text{OH} (n = 2-4)$ ;  $R^1 = R^2 = \text{H}, \text{Me}$ ,  $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ ;

$R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_2$

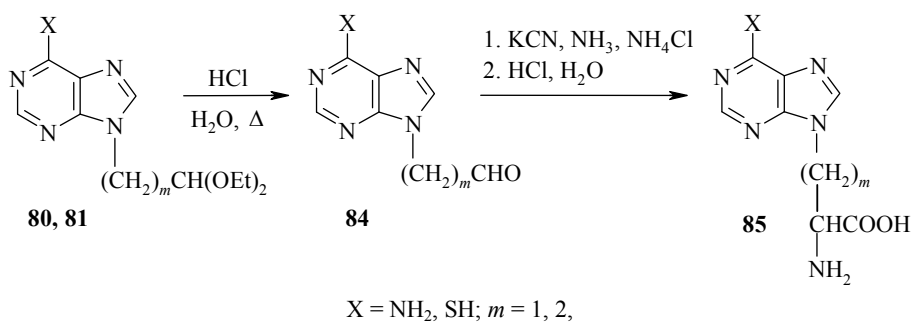
В синтезе тиосоединений **80** замещением атома хлора на группу SH кроме тиомочевины [46, 47, 55, 57] применялись NaHS [53], MeCOSK [55] и (COSK)<sub>2</sub> [56].

Некоторые производные **80**, **81** были подвергнуты дальнейшим превращениям с целью поиска противоопухолевых средств. Так, гидролизом ацилнуклеозида **80** (R = 2,3,5-три-О-ацетилрибофуранозил-1) в спиртовом растворе аммиака был получен 9-(β-D-рибофуранозил-1)-6-тиопурин **83** (выход 60%) [55].

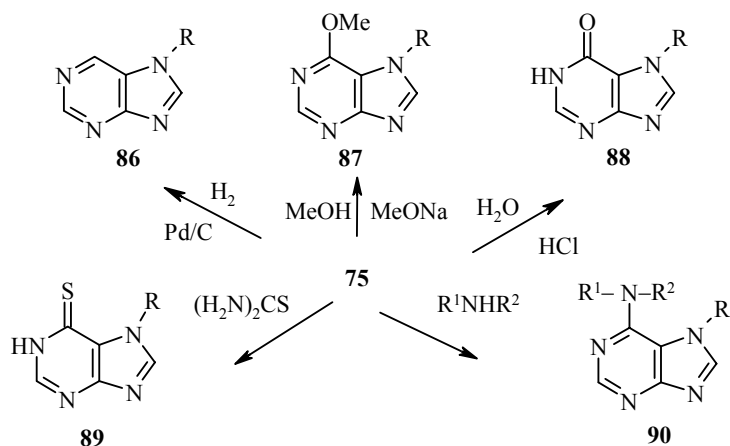


Аналогичным методом был получен 2-амино-9-(β-D-рибофуранозил-1)-6-тиопурин [55, 56].

Из ацеталей **80** и **81** (R = (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH(OEt)<sub>2</sub>, m = 1, 2; X = SH, NH<sub>2</sub>) через промежуточные альдегиды **84** циангидринным методом Штреккера–Зелинского–Стадника были синтезированы 6-амино- и 6-тиопуринил-9-α-аминокислоты **85** [50, 51].

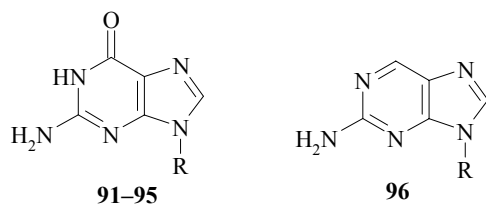


7-Алкил(аралкил)-6-хлорпурины **75** вступают в те же реакции, что и их 9-изомеры **74**, при этом были получены с выходом 57–93% 7-алкил(аралкил)пурины **86** и их 6-замещенные **87–90** [47–49].



6-Хлорпуриновая защита была применена для синтеза ациклических аналогов нуклеозида гуанозина **91**, обладающих противовирусным действием [22]: ацикловира, ганцикловира, буцикловира и пенцикловира, а также фамцикловира – производного 2-аминопурина (**92–96**, таблица).

#### Гуанозин **91** и его ациклические аналоги **92–96**

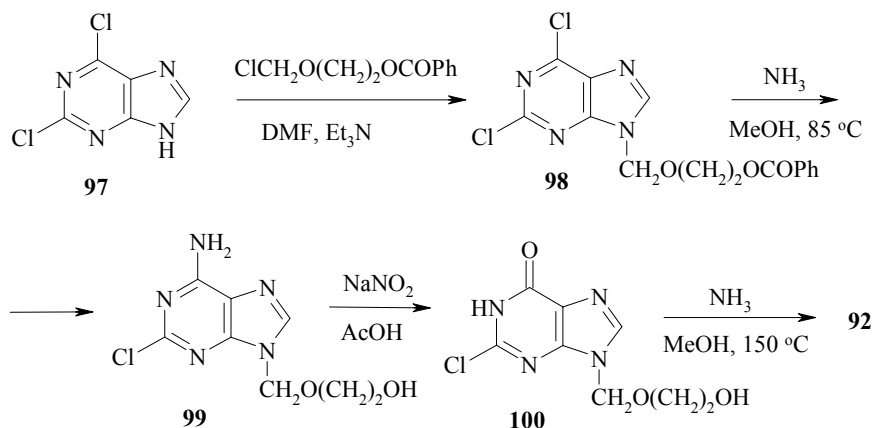


Соединение	Название	R	Литература
<b>91</b>	Гуанозин		[1, 2]
<b>92</b>	Ацикловир	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	[37–40, 59, 63–68]
<b>92a</b>	Валацикловир	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OOCCH(NH}_2\text{)CHMe}_2$	[59]
<b>93</b>	Ганцикловир	$\text{CH}_2\text{OCH(CH}_2\text{OH)}_2$	[34, 35, 38, 39, 60]
<b>94</b>	Буцикловир	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{OH}$	[61]
<b>95</b>	Пенцикловир	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CH}_2\text{OH)}_2$	[39, 62]
<b>96</b>	Фамцикловир	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CH}_2\text{OCOMe)}_2$	[62]

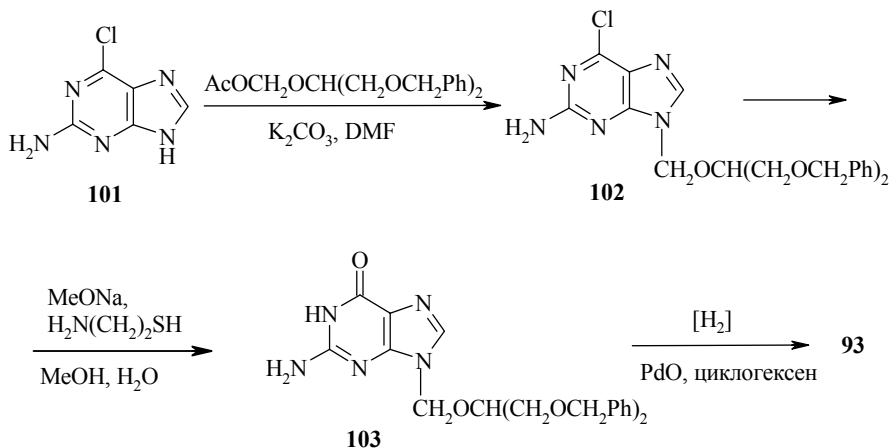
За создание ацикловира Г. Олайн была удостоена Нобелевской премии.

Основные препаративные методы синтеза медицинских препаратов **92—96** приведены в обзорах [39, 59–62]. Для получения ацикловира **92** предложено несколько методов – из 2,6-дихлорпурина [59, 63], 6-йод-2-хлорпурина [64], гуанина [36–40, 58, 65–67] и 2-амино-6-хлорпурина [68].

Первый синтез ацикловира **92** из 2,6-дихлорпурина (**97**) осуществлен по схеме [59, 63].

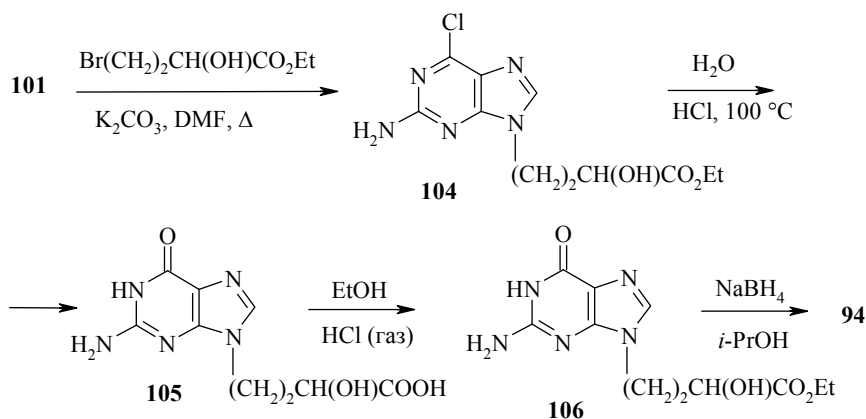


Более простые методы синтеза ацикловира будут обсуждены ниже. Ганцикловир **93** получен из 2-амино-6-хлорпурина **101** [34].

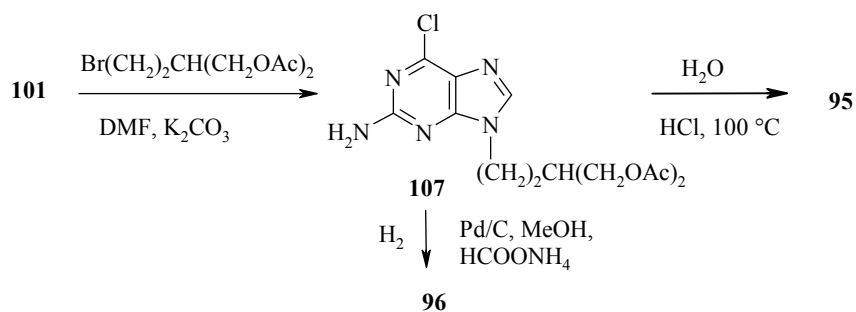


Синтез буцикловира **94** из аминоклорида **101** состоит из четырех стадий [60].

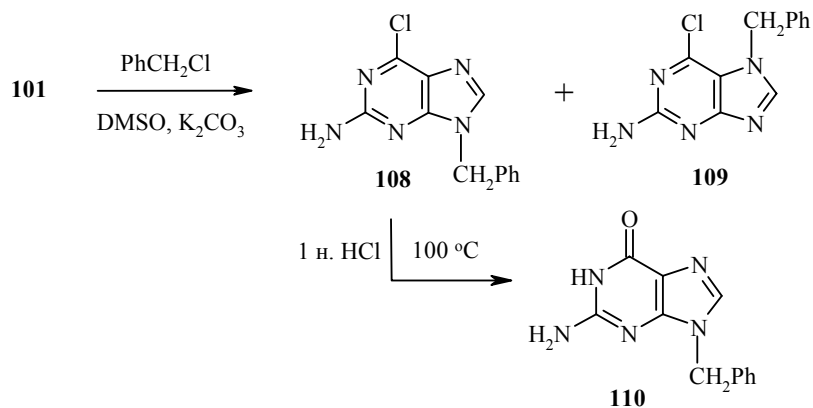




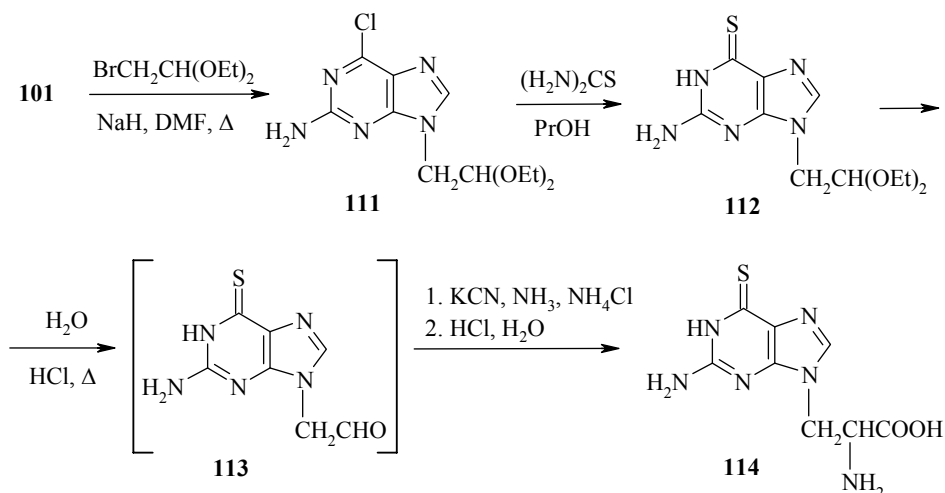
Пенцикловир **95** и фамцикловир **96** получены из аминоклорида **101** по совмещенной схеме [62].



Бензилирование аминоклорида **101** хлористым бензилом в ДМСО в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  приводит к смеси изомеров **108**, **109** с выходом 41 и 24% соответственно. Гидролизом изомера **108** получен 9-бензилгуанин **110** (выход 85%) [69].



Из аминоклорида **101** через промежуточные ацетали **111**, **112** и альдегид **113** циангидринным методом был синтезирован 2-амино-6-тиопуринил-9- $\alpha$ -аланин **114**. Выходы соединений **111**, **112**, **114** составляют 28, 72 и 50% соответственно [70].

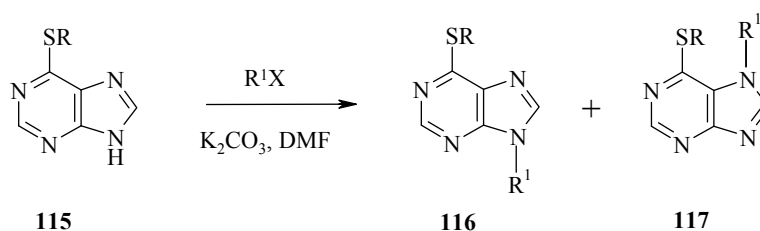


### 3. 6-Алкил(аралкил)тиозащита

6-Алкил(аралкил)тиозащита применяется в синтезе труднодоступных другими методами 9-замещенных пурина, гипоксантина, 6-тио- и 6-аминопуринов.

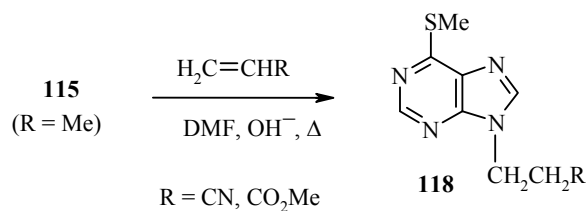
Алкилирование 6-алкил(аралкил)тиопуринов **115** 1-бром-2-диэтоксиэтаном [70], галогеналкилами (аралкилами), галогенкетонами, бромстероидами и 4-бромбензолсульфонатами стероидных спиртов [71–73], эфирами галогенуксусных кислот [74–76] и О-ацетилрибофуранозилхлоридом [77] в апротонном растворителе в присутствии безводного  $\text{K}_2\text{CO}_3$  протекает с образованием смесей изомеров **116**, **117** с преобладанием 9-изомеров **116** (выход 29–80%), выход 7-изомеров **117** 5–13% [70, 73, 75].

Соединения типа **116** были получены также взаимодействием ртутной соли 6-метилтиопурина [78] и серебряной соли 6-бензилтиопурина [55] с О-ацетилрибофуранозилхлоридом в ксилоле [55, 78].



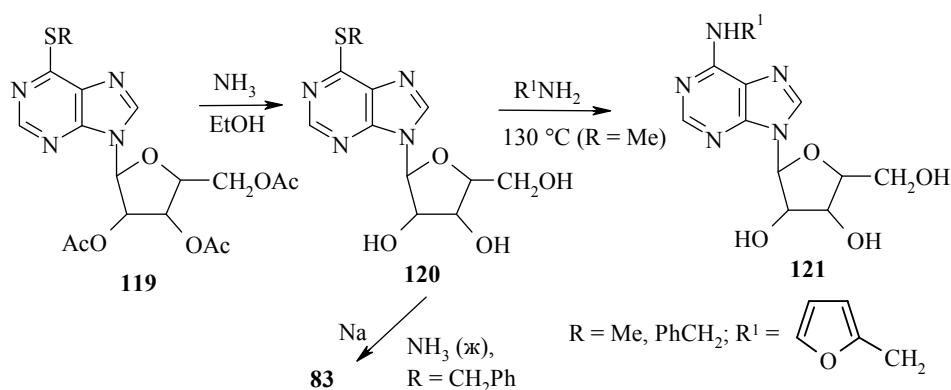
$\text{R} = \text{Alk}, \text{CH}_2\text{Ar}, \text{CHPh}_2; \text{R}^1 = \text{Alk}, \text{Aralk}, \text{CH}_2\text{CH(OEt)}_2, \text{ArCOCH}_2, \text{стероид-COCH}_2,$   
 $\text{O-ацилрибофуранозил}, \text{CH}_2\text{CONHCH(R}^2\text{)COOR}^3 \text{ (R}^2 = \text{H, Alk, CH}_2\text{Ar; R}^3 = \text{Et, PhCH}_2\text{);}$   
 $\text{X} = \text{Cl, Br, I, 4-BrC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$

Реакция 6-метилтиопурина **115** ( $\text{R} = \text{Me}$ ) с акрилонитрилом и метилакрилатом в ДМФА в присутствии катализатора Родионова ( $\text{Ph}_3\text{N}^+\text{MeOH}^-$ ) протекает по типу  $\beta$ -присоединения нуклеофилов с образованием пуринов **118** (выход 35–74%) [75].

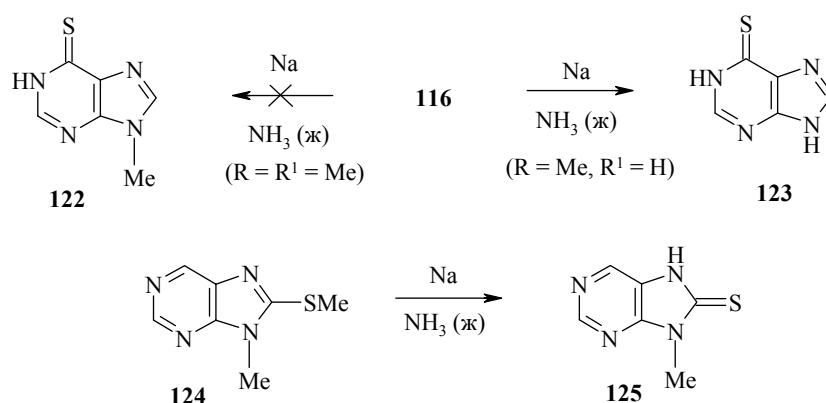


В ряде работ изучены превращения полученных 6-алкил(аралкил)-тиопуринов. Так, гидролизом O-ацилнуклеозидов **119** в спиртовом растворе  $\text{NH}_3$  были получены 6-метил(бензил)тионуклеозиды **120** [55, 78]. Дебензилированием соединения **120** ( $\text{R} = \text{PhCH}_2$ ) под действием натрия в жидком  $\text{NH}_3$  получен 9-( $\beta$ -D-рибофуранозил)-6-тиопурин **83** в качестве потенциального противоопухолевого средства [55]. По аналогичной схеме синтезирован его 2-аминоаналог [55].

Реакцией нуклеозида **120** ( $\text{R} = \text{Me}$ ) с 2-фурфуриламином был получен 9-рибофуранозилкинетин **121** [78].

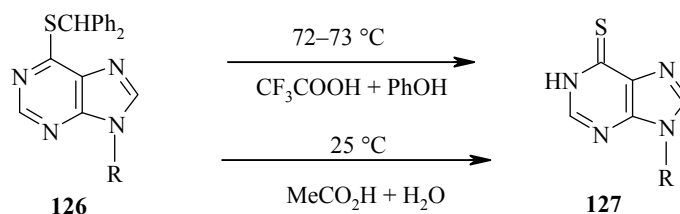


Попытка деметилирования 9-метил-6-метилтиопурина **116** ( $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$ ) под действием натрия в жидком  $\text{NH}_3$  до 9-метил-6-тиопурина (**122**) оказалась безуспешной – реакция не идет, хотя 6-метилтиопурин в этих условиях превращается в 6-тиопурин **123** с выходом 40%, а 9-метил-8-метилтиопурин **124** – в 9-метил-8-тиопурин **125** почти с количественным выходом [79].



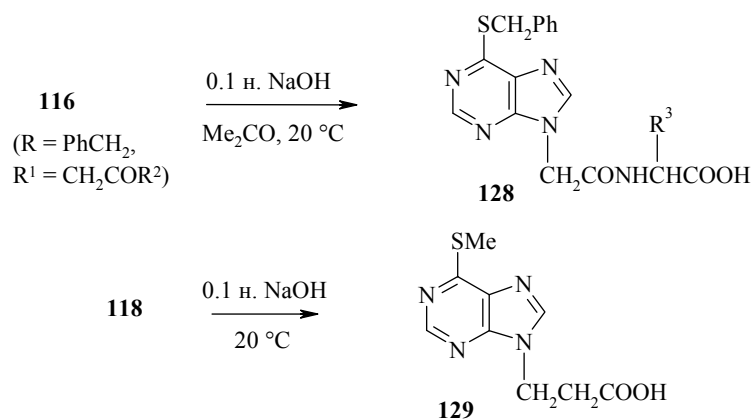
В отличие от деметилирования и дебензилирования, удаление

дифенилметильной защиты протекает в мягких условиях – при кратковременном (15–30 мин) кипячении 6-дифенилметилтио-9-алкил(стероид)-пуринов **126** в  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  в присутствии фенола как катализатора. Выход 6-тиопуринов **127** составляет 80–97%. Эта реакция протекает и в водной уксусной кислоте при 25 °С, но время ее проведения увеличивается до 4 сут, а выход соединений **127** снижается до 60% [72, 73].



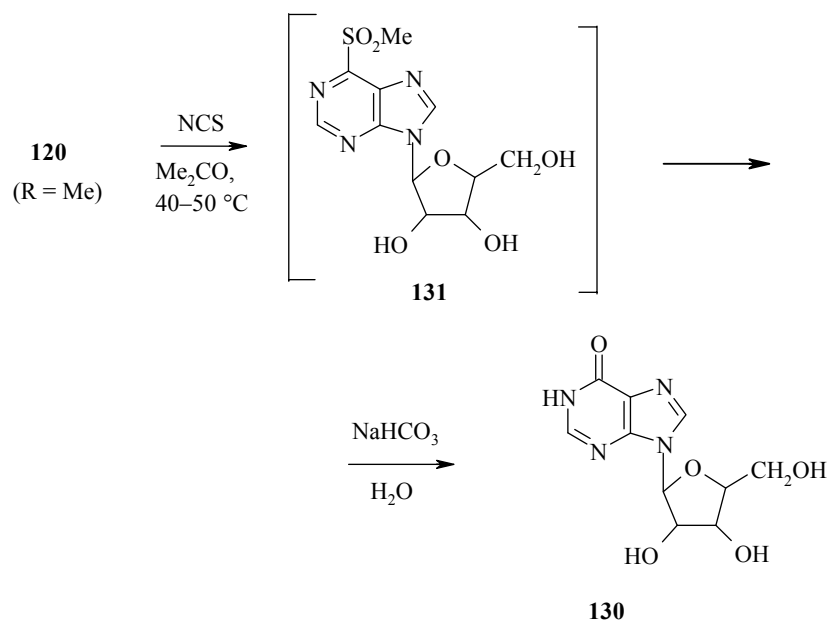
R = Et, PhCH<sub>2</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COCH<sub>2</sub>, остатки стероидов

Авторы работ [74, 75], опережая более поздние данные о высокой биологической активности нуклеозидов 6-метил(бензил-, 4-нитробензил)тиопуринов [80–87], сохранили заместители у атома серы в положении 6 (6-SMe, 6-SCH<sub>2</sub>Ph). Изменениям были подвергнуты заместители в положении 9 пуринового ядра, при этом получены 6-бензилтио-9-ацетиламинокислоты **128** (выход 62–75%) [74] и 6-метилтио-9-β-пропионовая кислота **129** (выход 74–87%) [75].

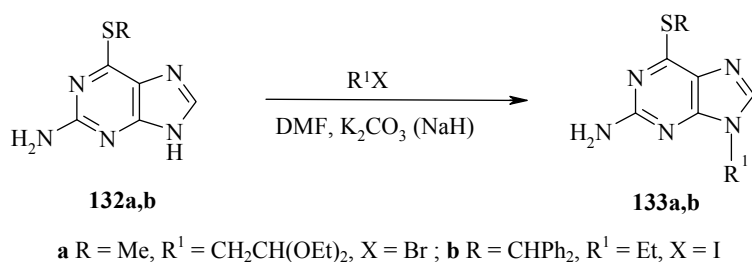


R<sup>2</sup> = NHCHR<sup>3</sup>COOR<sup>4</sup>; R<sup>3</sup> = H, Alk, ArCH<sub>2</sub>; R<sup>4</sup> = Et, PhCH<sub>2</sub>

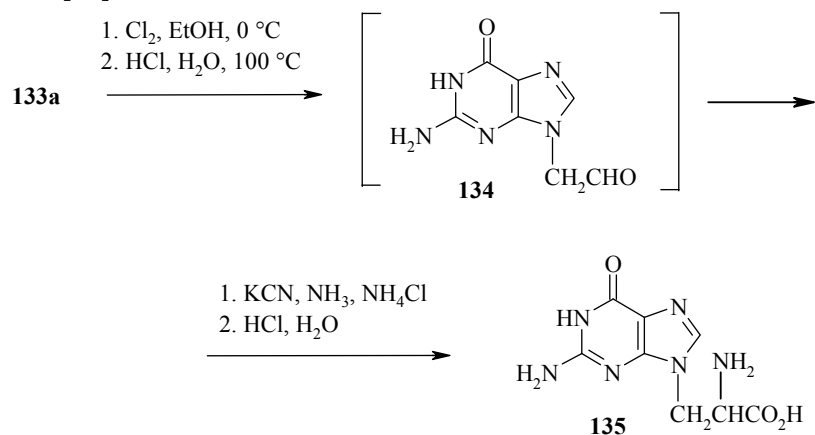
Попытка гидролиза нуклеозида **120** (R = Me) до 9-(β-рибофуранозил)-гипоксантина (инозина) **130** была неудачной. Окисление сульфида **120** N-хлорсукцинимидом (NCS) до сульфона **131** протекало с одновременным гидролизом группировки SO<sub>2</sub>Me с образованием инозина **130** [77].



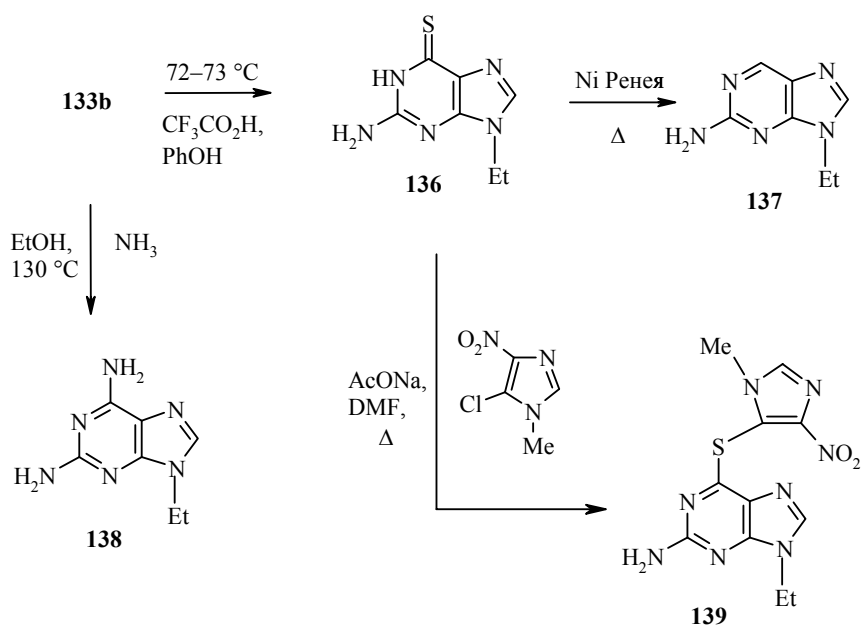
Реакция 2-амино-6-метил(дифенилметил)тиопуринов **132a,b** с 1-бром-2-диэтоксиэтаном [70] и иодистым этилом [88] в ДМФА в присутствии NaH [70] или  $\text{K}_2\text{CO}_3$  [88] приводит к 9-замещенным 6-алкил(аралкил)-тиопуринов **133a,b** (выход 23–69%).



Из соединения **133a** через промежуточный альдегид **134** циангидринным методом был синтезирован гуанил-9- $\alpha$ -аланин **135** с выходом 41% [70].



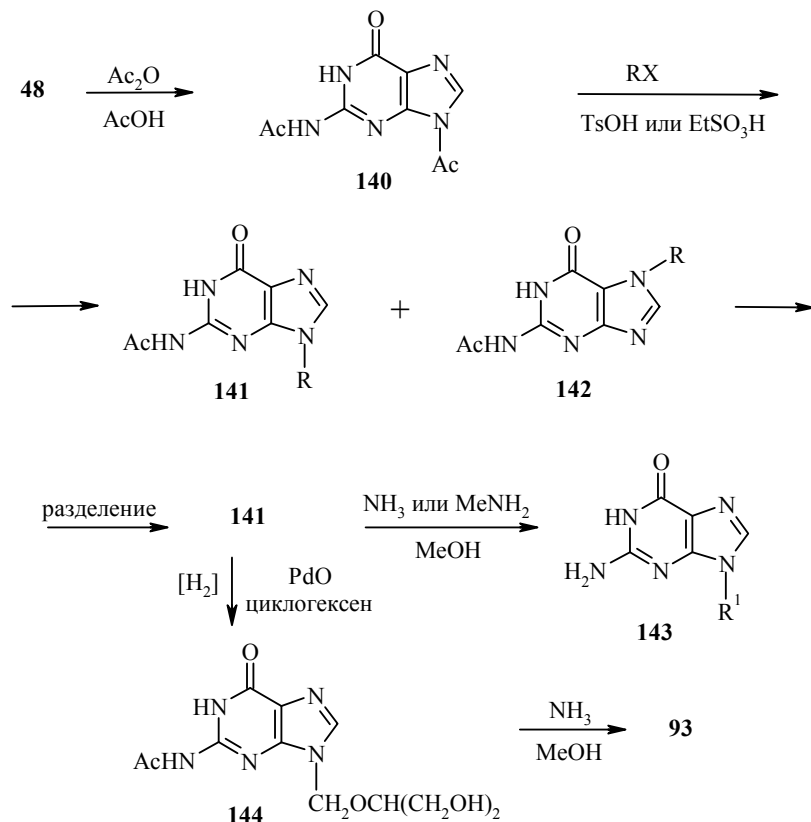
Соединение **133b** при кипячении в  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  в присутствии фенола гидролизуется до 9-этилтиогуанина **136**, десульфуризация которого под действием никеля Ренея приводит к 2-амино-9-этилпурину **137**. Реакцией тиоэфира **133b** с аммиаком и тиопурина **136** с 1-метил-4-нитро-5-хлор-имидазолом синтезированы 2,6-диамино-9-этилпурин **138** и 2-амино-6-(1-метил-4-нитроимидазол-5-тио)-9-этилпурин **139**. Выходы соединений **136–139** составляют 81, 45, 85 и 80% соответственно [88].



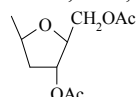
#### 4. N(2),9-Диацетильная защита

Эта защита была применена в синтезе ациклогуанозинов из гуанина **48**, при обработке которого уксусным ангидридом был получен N(2),9-диацетилгуанин **140** (выход 76%) [40]. Реакция диацетата **140** с O-ацил-галогенсахарами и  $\alpha,\omega$ -диацилспиртами в присутствии алкил(арил)-сульфо кислоты как катализатора приводит к смеси изомеров **141**, **142** (выход 60–92%) [35, 37–40]. Обработывая 9-изомеры **141** аммиаком или метиламином в метаноле, удаляют N- и O-ацильные защитные группы, при этом получают ациклогуанозины **143** (выход 47–86%) [37, 38, 40], в том числе ацикловир **92** (выход 84–86%) [37, 38, 40], а также 2'-дез-оксигуанозин [38].

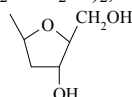
9-Изомер **141** ( $\text{R} = \text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph})_2$ ) для получения ганцикловира **93** подвергают дебензилированию до N(2)-ацетилганцикловира **144**, гидролизом которого получают препарат **93** (выход 94%) [35, 38].



X = Br, OAc; R = CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OAc, CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH(OAc)CH<sub>2</sub>OAc,



; R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH,



; **92** R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH

Попытка гидролиза смеси ацилизомеров **141**, **142** (R = CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OAc) привела к смеси ацикловира **92** и его 7-изомера, разделить которую не удалось [37].

## 5. Триалкилсилильная защита

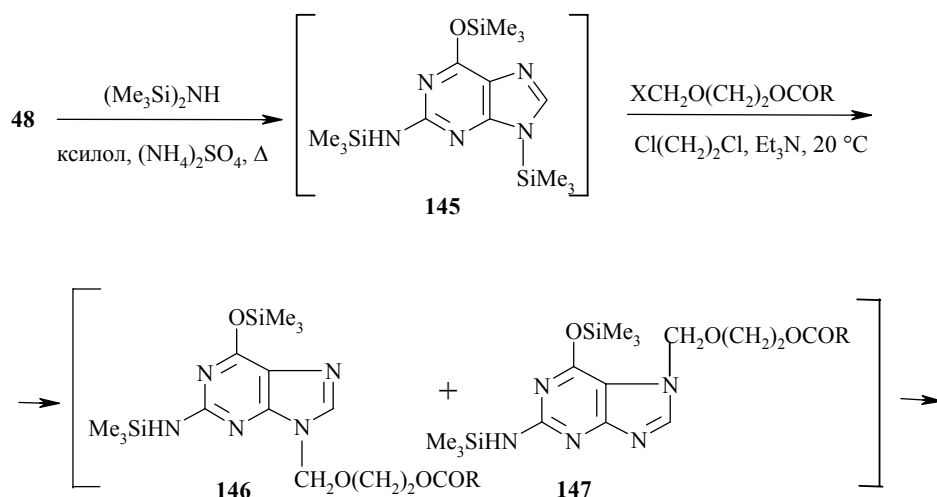
Триалкилсилильная защита широко применяется в синтезе нуклеозидов и нуклеотидов, подробно рассмотренных в обзоре [89] и монографии [90], а также ациклических аналогов гуанозина.

Сущность этой защиты заключается в реакции триалкилсилилирования пуриновых оснований, которая протекает как по функциональным группам пиримидиновой части молекулы, так и группе NH имидазольного кольца. В качестве силилирующих реагентов описано применение триалкилхлорсиланов, триалкиламиносиланов, гексаалкилдисилазанов и N,O-ди(триалкилсилил)ацетамидов [89, 90]. Наибольшее применение

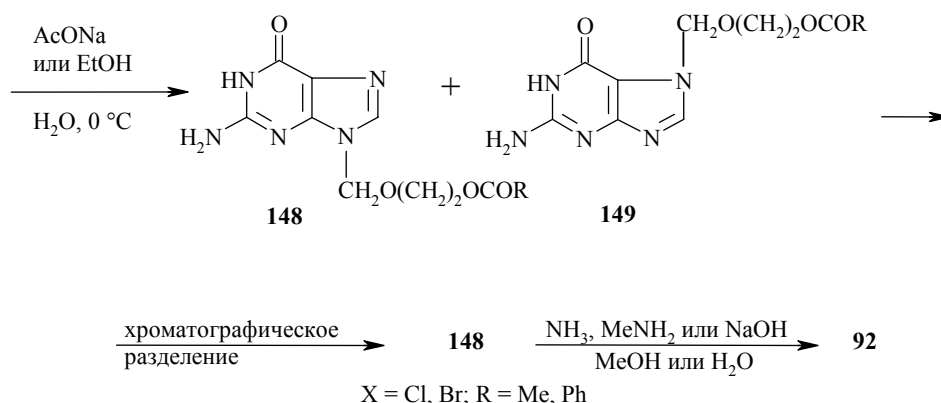
получили доступные триметилхлорсилан (ТМХС) и гексаметилдисилазан (ГМДС). В первом случае реакцию проводят в присутствии основания (триэтиламин, пиридин), во втором случае – в избытке ГМДС при нагревании в присутствии катализатора сульфата аммония с последующим удалением реагента в вакууме.

Синтезированные силилзащищенные пуриновые основания (выход 70–90%) вводят в реакцию с О-ацил(бензил)защищенными галогенсахарами или галогенспиртами при нагревании без растворителя или в органическом растворителе (бензол, MeCN и др.) зачастую в присутствии катализатора – соли тяжелого металла (AgClO<sub>4</sub>, HgCl<sub>2</sub> и др.).

Из полученных промежуточных силилсодержащих соединений обработкой водным этанолом или ацетатом натрия в воде, а затем аммиаком или метилатом натрия в метаноле удаляют триметилсилильную и О-ацильную защиты. Бензильную защиту удаляют каталитическим гидрированием соединений в присутствии палладия. В результате получают, как правило, смеси изомерных соединений, которые разделяют методом препаративной хроматографии. В ряде работ [37, 59, 66, 67] описан синтез ацикловира **92** из гуанина **48** через 2,6,9-три(триметилсилил)гуанин **145**. Соединения **145–147** не выделяют в чистом виде, а подвергают алкилированию и затем удалению силильной защиты, при этом получают смесь ацилпроизводных **148, 149**, разделением которой выделяют 9-изомер **148**, дезацилированием которого получают препарат **92** (выход 84–86%). Дезацилирование смеси соединений **148, 149** приводит к смеси ацикловира **92** и его 7-изомера в соотношении 9:1, разделить которую не удалось [37].





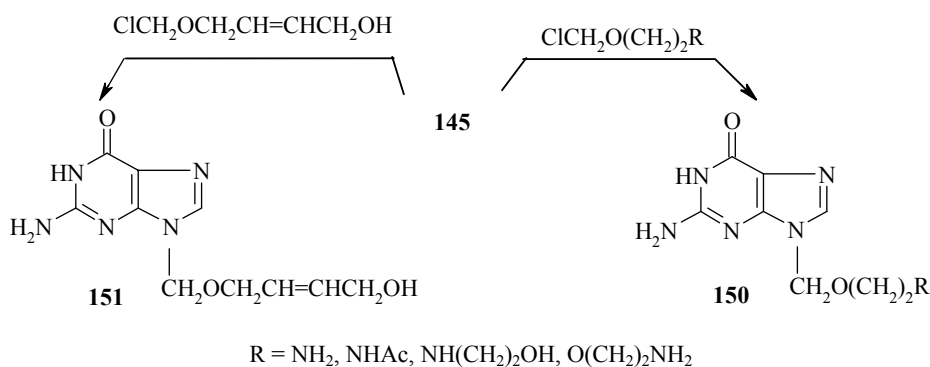


Менее удачным по выходу целевого соединения **92** и высокому содержанию 7-изомера оказался синтез ацикловира из 2-ацетил- и N(2),9-диацетилгуанинов через N(2)-ацетил-2,6,9-три(триметилсилил)гуанин [37].

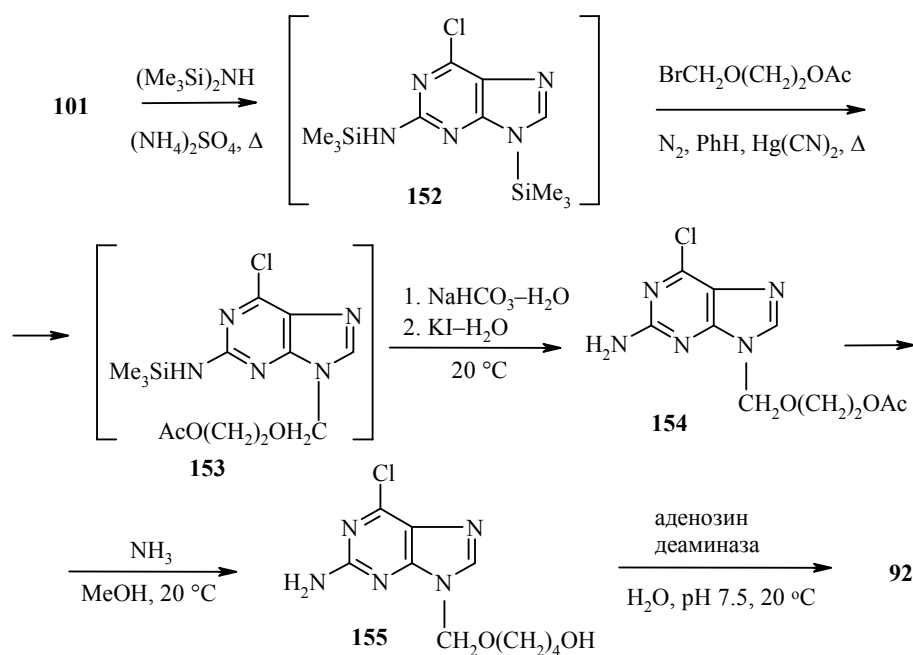
Аналогичная картина – образование значительных количеств побочного 7-изомера – наблюдается при синтезе ганцикловира **93** из гуанина и 2-ацетилгуанина через их триметилсилилпроизводные [67].

Авторы [66] предложили усовершенствованный синтез препаратов **92**, **93** путем проведения реакции алкилирования силилгуанина **145** в присутствии тетрабутиламмонийфторида, что приводит к увеличению выхода 9-алкилгуанинов **103**, **148**. Дебензоилированием соединения **148** (R = Ph) и дебензилированием соединения **103** по описанным выше методам были получены ацикловир **92** и ганцикловир **93** с выходом 90–92%.

Из гуанина через силилгуанин **145** были синтезированы N-изомеры ацикловира **150** (выход 53–90%) [91] и 9-(6-гидрокси-2-окса-4-гексенил)-гуанин **151** (выход 32%) [92], обладающие противовирусным действием.

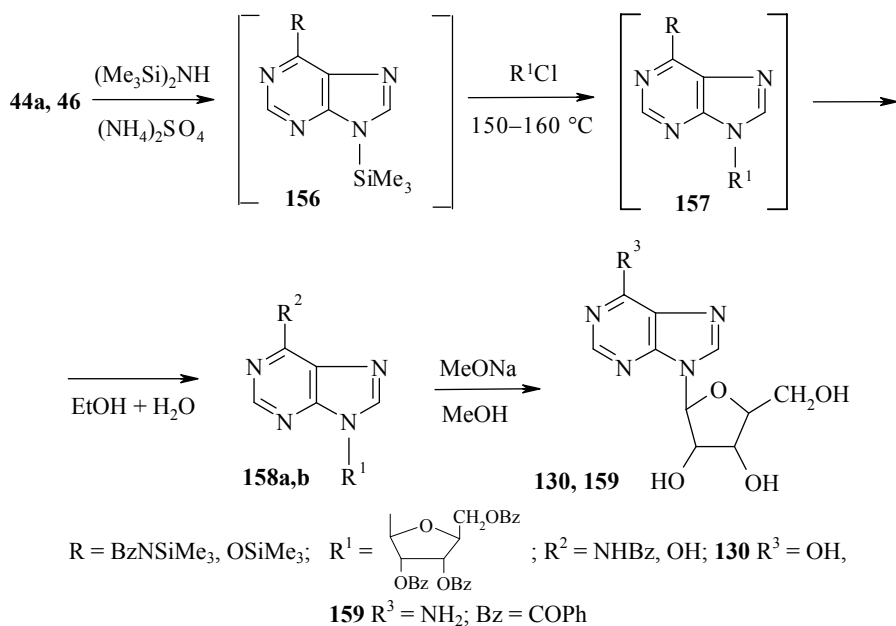


Высокие выходы на всех стадиях (~87%) достигнуты при синтезе ацикловира **92** из аминоклорпурина **101** через его 2,9-дисилилпроизводное **132** с применением на последней стадии ферментативного гидролиза промежуточного соединения **155** [68].



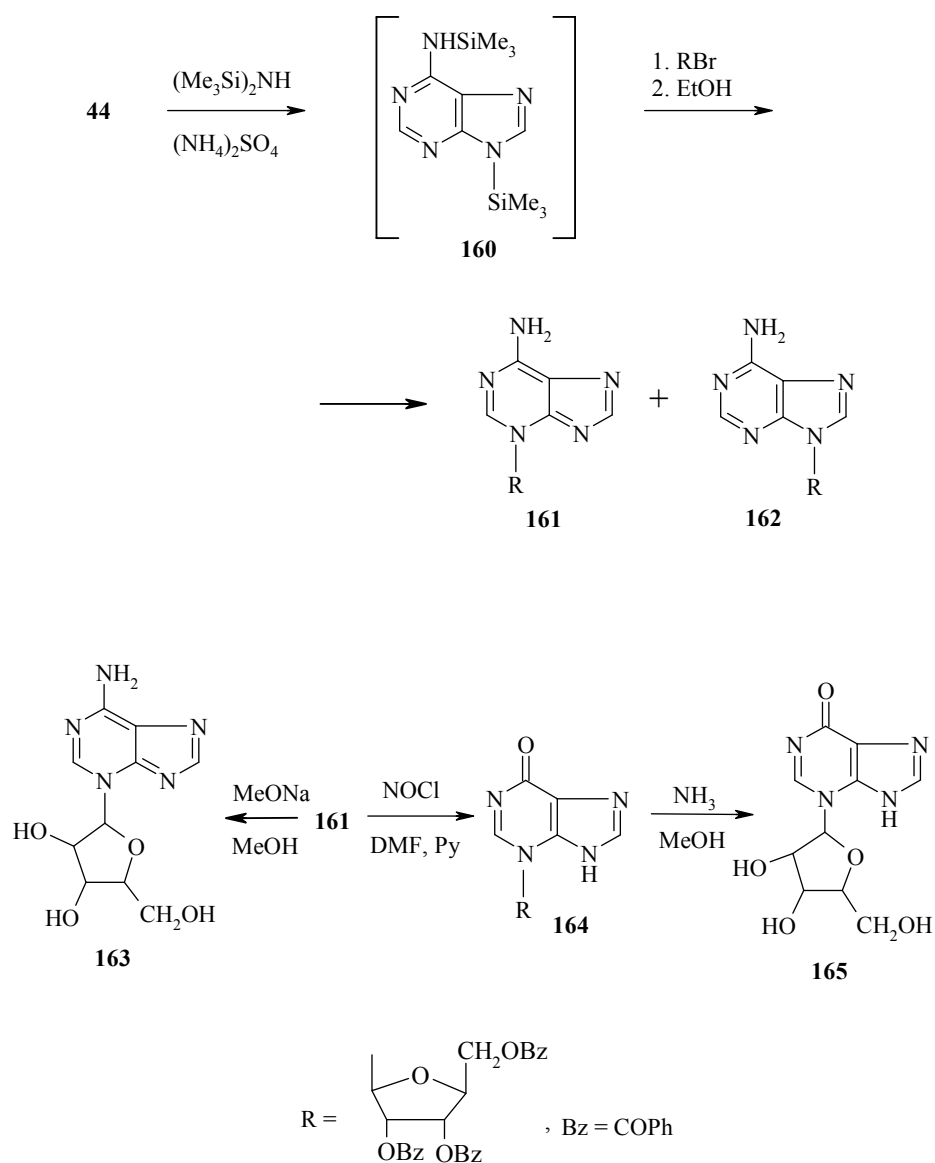
По аналогичной схеме из силлпурин **152** синтезирован ганцикло-  
вир **93** с более высокими выходами (70–80%) промежуточных соедине-  
ний **102**, **103**, чем при синтезе этого препарата из амнохлорида **101** без  
применения силильной защиты [34].

Силильным методом из N(6)-бензоиладенина **44a** и гипоксантина **46**  
конденсацией силлпуринов **156** с 2,3,5-три-О-бензоилрибофуранозил-  
хлоридом при 150–160 °С с последующим десиллированием и дебен-  
зоилированием промежуточных соединений **157**, **158** были синте-  
зированы с высокими выходами инозин **130** ( $R^3 = OH$ ) и аденозин **159**  
( $R^3 = NH_2$ ) [93].

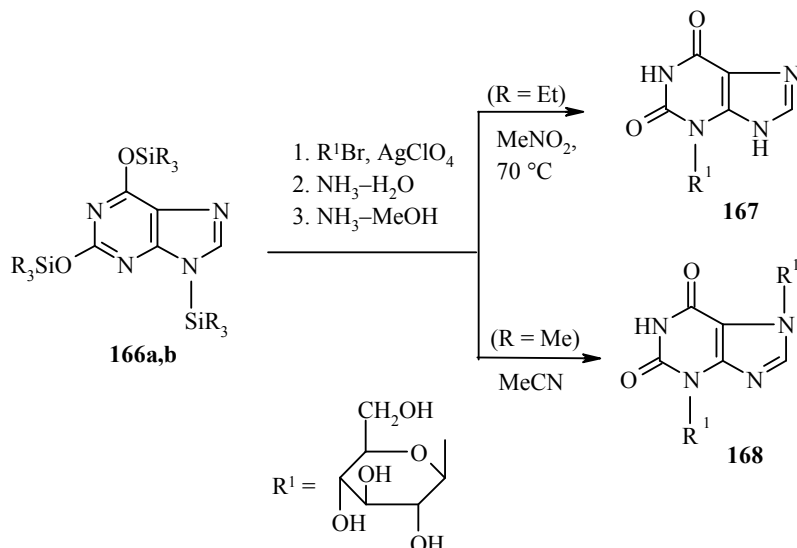


Реакция силилпурина **156** (при R = PhCONSiMe<sub>3</sub>) с 2,3,5-три-О-бензоилрибофуранозилбромидом в бензоле в присутствии HgBr<sub>2</sub> при 20 °С приводит к смеси аденозина **159** и его 7-β-изомера в соотношении 57:43 [94, 95].

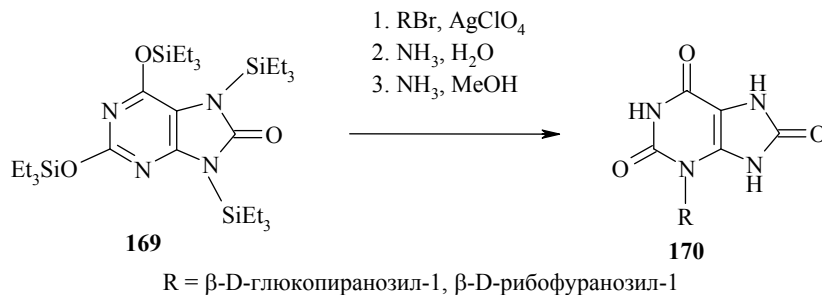
Конденсация 6,9-ди(триметилсилил)аденина **160** с 2,3,5-три-О-бензоил-D-рибофуранозилбромидом в MeCN приводит к смеси 3-β-нуклеозида **161** (выход 26–27%) и 9-β-нуклеозида **162** (выход 10–18%). Гидролизом нуклеозида **161** под действием метилата натрия в метаноле получен 3-β-D-рибофуранозиладенин **163** (выход 87%). Обработкой нуклеозида **161** нитрозилхлоридом был синтезирован нуклеозид **164** (выход 75%), и из него дебензоилированием аммиаком в метаноле – 3-β-D-рибофуранозилгипоксантин (**165**) (выход 91%) [96].



При взаимодействии 2,6,9-три(триэтилсилил)ксантина **166a** с ацетобромглюкозой в нитрометане в присутствии  $\text{AgClO}_4$  был получен 3- $\beta$ -D-глюкопиранозилксантин **167** [97]. Эта же реакция в ацетонитриле с применением 2,6,9-три(триметилсилил)ксантина **166b** привела к 3,7- $\beta$ -D-динуклеозиду **168** [98].

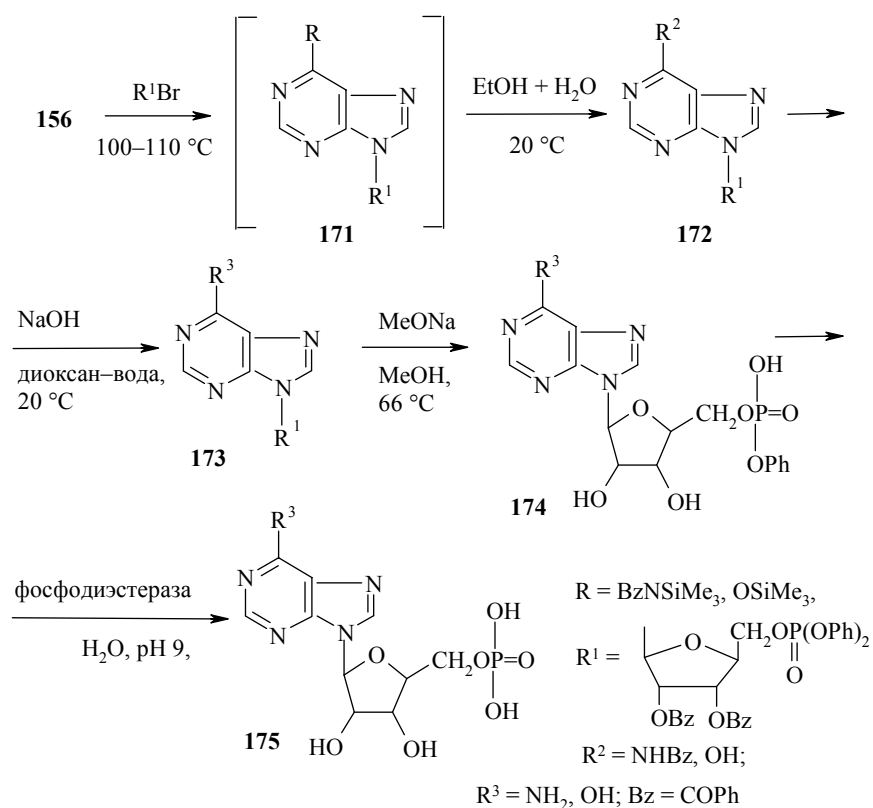


Реакция 2,6,7,9-тетра(триэтилсилил)мочевой кислоты **169** в толуоле в присутствии  $\text{AgClO}_4$  независимо от строения O-ацилгалогенсахара приводит к 3- $\beta$ -нуклеозидам с выходом 56–90% [97].



Общим методом синтеза нуклеотидов является фосфорилирование защищенных нуклеозидов. Применение силильной защиты позволяет получать нуклеотиды конденсацией силилпуринов с фосфорилпроизводными сахаров. Так, сплавлением силилпуринов **156** с 5-дифенилфосфорил-2,3-ди-O-бензоил-D-рибофуранозилбромидом при 100–110 °C были получены 9-замещенные силилпурины **171** [99, 100], при обработке которых водным этанолом, а затем  $\text{NaOH}$  в водном диоксане и метилатом натрия в метаноле были получены соединения **174**. Гидролизом этих эфиров под действием фосфодиэстеразы в буферном растворе при pH 9 были получены 9- $\beta$ -D-рибофуранозил-5'-фосфаты аденина (5'-AMP) и гипоксан-

тина (IMP) **175**. Выходы соединений **172–175** составляют 38–59, 97, 88 и 39–42% соответственно [99–101].



#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. К. Робинс, в кн. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Мир, Москва, 1969, т. 8, с. 130.
2. J. H. Lister, *Fused pyrimidines. Part II. Purines*, D. J. Brown (Ed.), New York, London, Sidney, Toronto, 1971.
3. E. Fischer, *Ber.*, **30**, 1846 (1897).
4. T. Itoi, G. Ito, *Chem. Pharm. Bull.*, **10**, 1141 (1962).
5. E. Fischer, *Ber.*, **31**, 431 (1898).
6. E. Fischer, *Ber.*, **32**, 267 (1899).
7. E. Y. Sutcliffe, R. K. Robins, *J. Org. Chem.*, **28**, 1662 (1963).
8. К. А. Чхиквадзе, в кн.: *Основные направления работ ВНИХФИ (обзор деятельности за 1920–1957 годы)*, Медицина, Москва, 1959, с. 213.
9. Л. А. Гуторов, Л. А. Николаева, Н. М. Овчарова, Е. С. Головчинская, *Хим.-фарм. журн.*, **12**, № 5, 103 (1978).
10. Е. В. Александрова, П. М. Кочергин, Л. В. Персанова, В. П. Буряк, А. А. Кремзер, А. С. Захарченко, в кн.: *Сб. научн. статей Запорожского гос. мед. ун-та*, Запорожье, 2000, вып. VI, с. 3.
11. Л. В. Персанова, *Автореф. дис. канд. хим. наук*, Москва, 2001.
12. Е. В. Александрова, *Автореф. дис. докт. хим. наук*, Москва, 2006.
13. Л. А. Гуторов, Л. В. Персанова, В. С. Корсунский, П. М. Кочергин, А. с.

- СССР 615078; *Б. И.*, № 26, 77 (1978).
14. П. М. Кочергин, Л. В. Персанова, Е. В. Александрова, Л. А. Гуторова, В. С. Корсунский, *ХГС*, 388 (1995). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **31**, 337 (1995)].
  15. Г. Н. Хлябич, П. М. Кочергин, В. Л. Голубева, О. Н. Лопырева, Л. В. Персанова, И. А. Суворова, Ю. С. Суханов, Г. Т. Черненко, *Вестник службы крови России*, № 3, 39 (1999).
  16. С. W. Whitehead, J. J. Traverso, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3971 (1960).
  17. О. Н. Кунаева, *Цитокинины, их структура и функции*, Наука, Москва, 1973.
  18. П. М. Кочергин, Л. В. Персанова, Е. В. Александрова, *ХГС*, 529 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 455 (2000)].
  19. Ф. Б. Найдис, М. Б. Колесова, Х. Я. Олександр, А. с. СССР 896875; *Б. И.*, № 1 (1995).
  20. Shih-Hsi Chu, H. C. Mautner, *J. Org. Chem.*, **26**, 4498 (1961).
  21. С. А. Минина, Л. И. Громов, Л. П. Лукашевичене, *Хим.-фарм. журн.*, **18**, № 4, 504 (1984).
  22. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, 15 изд., Новое время, Москва, 2005.
  23. М. В. Рубцов, А. Г. Байчиков, *Синтетические химико-фармацевтические препараты*, Медицина, Москва, 1971, с. 280.
  24. G. D. Daves, C. W. Noell, R. K. Robins, H. C. Koppel, A. G. Veaman, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2633 (1960).
  25. П. М. Кочергин, Е. В. Александрова, Л. С. Толвинская, И. Б. Жукова, В. Г. Пухальская, Л. Ю. Телегин, Л. А. Певницкий, В. С. Корсунский, *Хим.-фарм. журн.*, **34**, № 10, 20 (2000).
  26. П. М. Кочергин, И. С. Шмидт, А. с. СССР 173781; *Б. И.*, № 16, 37 (1965).
  27. П. М. Кочергин, И. С. Шмидт, *Мед. пром. СССР*, № 8, 6 (1965).
  28. П. М. Кочергин, Л. С. Толвинская, И. Б. Жукова, В. Г. Пухальская, Л. Ю. Телегин, Л. А. Певницкий, Е. В. Александрова, в кн.: *Тез. докл. V Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство"*, Москва, 1998, с. 578.
  29. П. М. Кочергин, Е. В. Александрова, В. С. Корсунский, В. С. Шлихунова, *ХГС*, 221 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 182 (2000)].
  30. И. Б. Жукова, Л. С. Толвинская, П. М. Кочергин, Е. В. Александрова, В. Г. Пухальская, Л. Ю. Телегин, А. И. Довгий, Пат. РФ 2179170; *Б. И.*, № 4 (2002).
  31. Л. А. Гуторов, В. С. Корсунский, П. М. Кочергин, А. с. СССР 653260; *Б. И.*, № 11, 77 (1979).
  32. П. М. Кочергин, Л. В. Персанова, Е. В. Александрова, *ХГС*, 391 (1996). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **32**, 338 (1996)].
  33. П. М. Кочергин, Л. В. Персанова, Е. В. Александрова, *ХГС*, 395 (1996). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **32**, 342 (1996)].
  34. K. K. Ogilvie, U. O. Cherian, R. B. Radatus, K. O. Smith, K. S. Galloway, W. L. Kennel, *Canad. J. Chem.*, **60**, 3005 (1982).
  35. J. C. Martin, Ch. A. Dvorak, D. E. Smell, T. R. Matthews, J. H. Verheyden, *J. Med. Chem.*, **26**, 759 (1983).
  36. Mao-Chin Lui, S. Kurmich, Tai-Shun Lin, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 613 (1984).
  37. М. А. Madre, Р. А. Жук, М. Ю. Лидак, *Хим.-фарм. журн.*, **19**, № 11, 1371 (1985).
  38. W. T. Ashton, L. F. Canning, G. F. Reynolds, R. T. Tolman, J. D. Karkas, R. Lion, M.-E. M. Davies, C. M. Dewitt, H. C. Perry, A. K. Field, *J. Med. Chem.*, **28**, 926 (1985).
  39. Ch. K. Chu, S. J. Gultar, *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 289 (1986).
  40. H. Matsumoto, Ch. Kaneco, K. Yamada, T. Tarenchi, Y. Mizuno, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1153 (1988).
  41. П. М. Кочергин, Л. В. Персанова, Е. В. Александрова, *ХГС*, 542 (1998). [*Chem.*

- Heterocycl. Comp.*, **34**, 480 (1998)].
42. П. М. Кочергин, Л. В. Персанова, Е. В. Александрова, А. А. Кремзер, Н. И. Романенко, в кн.: *Сб. науч. статей Запорожского гос. мед. ун-та*, Запорожье, 1998, вып. 2, с. 65.
  43. П. М. Кочергин, И. В. Яковлева, Л. В. Персанова, Е. В. Александрова, *Хим.-фарм. журн.*, **33**, № 6, 41 (1998).
  44. П. М. Кочергин, Л. В. Персанова, Е. В. Александрова, Н. И. Романенко, А. А. Кремзер, в кн.: *Сб. науч. статей Запорожского гос. мед. ун-та*, Запорожье, 1998, вып. 2, с. 71.
  45. Б. А. Прийменко, Н. И. Романенко, Н. А. Ключев, С. Н. Гармаш, *ХТС*, 1129 (1984). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **20**, 924 (1984)].
  46. H. J. Schaeffer, R. D. Wermer, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 197 (1959).
  47. J. A. Montgomery, C. Temple, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 630 (1961).
  48. H. J. Schaeffer, R. Vince, *J. Med. Chem.*, **8**, 33 (1965).
  49. H. J. Schaeffer, E. Odin, *J. Med. Chem.*, **9**, 576 (1966).
  50. М. Ю. Лидак, Я. Я. Шлуке, Ю. П. Швачкин, *ХТС*, 955 (1968). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **4**, 714 (1968)].
  51. Я. Я. Шлуке, Б. В. Зариня, М. Ю. Лидак, Ю. П. Швачкин, *ХТС*, 534 (1970). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **6**, 494 (1970)].
  52. H. J. Schaeffer, S. Gurwara, R. Vince, S. Bittner, *J. Med. Chem.*, **14**, 367 (1971).
  53. R. K. Robins, E. F. Godefroi, E. C. Taylor, L. R. Lewis, A. Jackson, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 2574 (1961).
  54. E. C. Taylor, Y. Maki, A. McKillop, *J. Org. Chem.*, **34**, 1170 (1969).
  55. Burroughs Wellcome & Co, US Pat. 3074929; *Chem. Abstr.*, **59**, 739b (1963).
  56. Burroughs Wellcome & Co, US Pat. 3074930; *Chem. Abstr.*, **59**, 740b (1963).
  57. J. A. Montgomery, C. Temple, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5238 (1957).
  58. M. Murata, P. Bhuta, J. Jwens, J. Zemlička, *J. Med. Chem.*, **23**, 781 (1980).
  59. J. Castsner, K. Hillier, *Drugs Fut.*, **3**, 788 (1978).
  60. J. T. Pento, *Drugs Fut.*, **10**, 365 (1985).
  61. S. J. Hopkins, *Drugs Fut.*, **10**, 894 (1985).
  62. M. R. Hardur, *Drugs Fut.*, **14**, 347 (1989).
  63. H. J. Schaeffer, L. Beauchamp, P. de Miranda, G. Elion, D.J. Bauer, P. Collins, *Nature*, **272**, 583 (1978).
  64. J. V. Barrio, J. D. Bryant, G. E. Keyser, *J. Med. Chem.*, **33**, 571 (1980).
  65. H. J. Schaeffer, *Am. J. Med.*, **73**, 4 (1982).
  66. G. H. Hakimelahi, A. Khalafi-Nezhad, *Helv. Chim. Acta*, **72**, 1495 (1989).
  67. T. Bruzzese, G. Guazzi, EP 628558, *Chem. Abstr.*, **122**, P187604 (1995).
  68. M. J. Robins, P. W. Hatfield, *Canad. J. Chem.*, **60**, 547 (1982).
  69. J. A. Montgomery, K. Hewson, C. Temple, *J. Med. Chem.*, **5**, 15 (1962).
  70. М. Ю. Лидак, Я. Я. Шлуке, С. Е. Поритере, Ю. П. Швачкин, *ХТС*, 529 (1970). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **6**, 490 (1970)].
  71. R. A. Tromp, S. von Ameijde, C. Pütz, C. Sundermann, B. Sundermann, J. K. von Frijtag Drable Künzel, A. P. Jerman, *J. Med. Chem.*, **47**, 5441 (2004).
  72. F. I. Carrol, A. Philip, *J. Org. Chem.*, **33**, 3776 (1968).
  73. F. I. Carrol, A. Philip, A. M. Ferguson, M. E. Wall, *J. Heterocycl. Chem.*, **5**, 805 (1968).
  74. Е. Д. Каверзиева, В. К. Зворнкина, В. В. Киселева, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2295 (1970).
  75. И. Н. Грачева, А. Я. Вейнберг, Г. Н. Самохвалов, *ЖОХ*, **41**, 1376 (1971).
  76. A. K. Pathak, V. Pathak, L. E. Seitz, W. J. Suling, R. C. Reynolds, *J. Med. Chem.*, **47**, 273 (2004).
  77. M. Ikehara, A. Yamazaki, T. Fujieda, *Chem. Pharm. Bull.*, **10**, 1075 (1962).
  78. A. Hampton, J. J. Biesele, A. E. Moore, G. B. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 5695

- (1956).
79. J. Kos Nico, H. C. Van der Plas, *J. Org. Chem.*, **46**, 5000 (1981).
  80. R. A. Cadenas, J. Mosetting, M. E. Gelpi, *Steroids*, **61**, 703 (1996).
  81. M. Presta, M. Rusnati, M. Belleri, L. Morbidelli, M. Ziche, D. Ribatti, *Cancer Research*, **59**, 2417 (1999).
  82. V. Yadan, C. K. Chu, R. H. Rais, O. N. Al Safarjalani, V. Guarcello, F. N. Naguib, M. H. Kouni, *J. Med. Chem.*, **47**, 1987 (2004).
  83. R. H. Rais, O. N. Al Safarjalani, V. Yadan, V. Gurcello, M. Kirk, C. K. Chu, F. N. Naguib, M. H. Kouni, *Biochem. Pharmacol.*, **69**, 1409 (2005).
  84. Chung-Ming Tse, J. A. Belt, S. M. Jarvis, A. R. P. Paterson, Jin-Shyun Wu, J. D. Young, *J. Biol. Chem.*, **260**, 3506 (1985).
  85. O. N. Al Safarjalani, F. N. M. Naguib, M. H. Kouni, *Antimicrob. Agents Chemotherapy*, **47**, 3247 (2003).
  86. R. A. Tromp, R. F. Spanjersberg, J. K. von Frittag Drable Küncel, A. P. Jzerman, *J. Med. Chem.*, **48**, 321 (2005).
  87. Ch. J. Endres, J. D. Unadkat, *Mol. Pharmacol.*, **67**, 837 (2005).
  88. M. Israel, N. Muhammad, E. J. Modest, *J. Heterocycl. Chem.*, **8**, 1019 (1971).
  89. Э. Я. Лукевиц, А. Е. Заблочкая, *Успехи химии*, **43**, 370 (1974).
  90. Э. Я. Лукевиц, А. Е. Заблочкая, *Силильный метод синтеза нуклеозидов*, Зинатне, Рига, 1985.
  91. J. L. Kelley, M. P. Krochmal, H. J. Schaeffer, *J. Med. Chem.*, **24**, 1528 (1981).
  92. С. В. Кочеткова, А. А. Хорлин, И. П. Смирнов, И. Л. Щавелева, К. И. Цилевич, Б. Р. Готтих, В. Л. Флорентьев, *Биоорган. химия*, **15**, 133 (1989).
  93. T. Nishimura, B. Shimizu, I. Iwai, *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 1471 (1964).
  94. B. Shimizu, A. Saito, *Agr. Biol. Chem.*, **33**, 119 (1969).
  95. K. J. Ryan, E. M. Acton, L. Goodman, *J. Org. Chem.*, **36**, 2646 (1971).
  96. C. G. Tinball, R. K. Robins, R. L. Tolman, W. Hutzenlanb, *J. Org. Chem.*, **37**, 3985 (1972).
  97. L. Birkofer, A. Ritter, H.-P. Kühlthau, *Chem. Ber.*, **97**, 934 (1964).
  98. M. J. Covill, H. G. Garg, T. L. Ulbricht, *Tetrahedron Lett.*, **9**, 1033 (1968).
  99. B. Shimizu, M. Asai, T. Nishimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 1847 (1967).
  100. M. Asai, H. Hieda, B. Shimizu, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 1863 (1967).
  101. T. Ukita, H. Hayatsu, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1879 (1962).

Запорожский государственный  
медицинский университет,  
Запорожье 69035, Украина

Поступило 10.01.2007  
После переработки 18.04.2008

<sup>a</sup> Центр по химии лекарственных средств —  
Всероссийский научно-исследовательский  
химико-фармацевтический институт,  
Москва 119815, Россия  
e-mail: oaochls@yandex.ru