

## ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

Д. О. Ломов, М. Г. Абрамянц, Д. І. Матвєєва, М. І. Короткіх  
 Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України

УДК 547.83+547.784

## РИБОЗИЛЮВАННЯ ПОХІДНИХ ІМІДАЗО[4,5-*b*]- І [4,5-*c*]ПІРИДИНІВ

Похідні імідазо[4,5-*b*]піридину, що є найближчими структурними аналогами пурину, привертають увагу дослідників вже достатньо давно. Аналіз новітніх літературних і патентних даних свідчить про те, що сполуки даного класу виявляють широкий спектр біологічної активності [1].

Імідазо[4,5-*b*]піридини використовують для створення фармацевтичних композицій, які застосовуються для лікування виразкової хвороби (препарати «Сультмазол» і «Тенатопразол») [2]. Крім того, похідні імідазо[4,5-*b*]піридину виявляють антивірусну, антимікробну, антисекреторну активність, а також є антагоністами ангіотензину II [3]. Інтерес до сполук такого роду зумовлений тим, що деякі антагоністи ангіотензину II відносяться до числа найактивніших антигіпертензивних засобів.

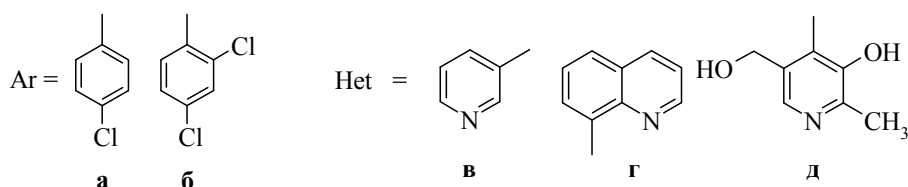
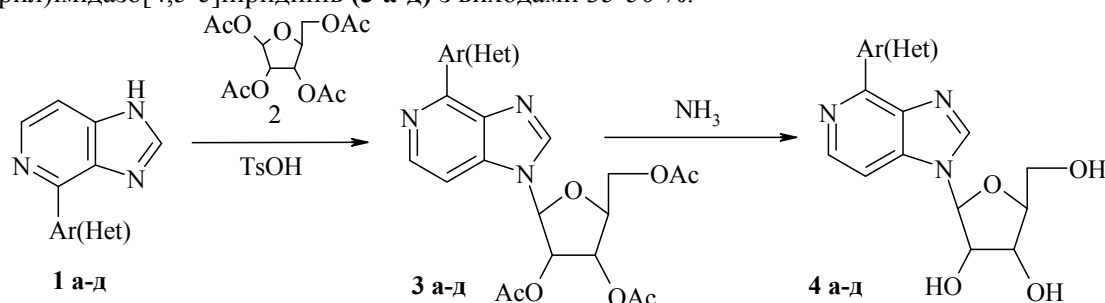
Цитостатична активність похідних імідазопіридинів вперше була показана на прикладі 7-аміноімідазо[4,5-*b*]піридину в 1948 р. [4]. В подальшому була виявлена значна кількість похідних цього гетероциклу з протипухлинною активністю [1, 3]. На сьогодні цей напрямок досліджень набув динамічного розвитку, про що свідчить безперервно зростаюча кількість патентів, присвячених даній проблемі [5-13].

Протипухлинний ефект аналогів структурних елементів нуклеїнових кислот, як азотистих основ, так і нуклеозидів, ґрунтується на можливості включення їх у ДНК. Такий процес може проходити, якщо антиметаболіти є субстратами для ДНК або РНК-полімерази, які використовують їх у вигляді трифосфатів відповідних дезоксирибозидів або рибозидів [14].

Як антиметаболіти пуринових основ в онкології достатньо давно використовуються «6-Меркаптопурин» та «Тіогуанін» [15], які застосовуються для лікування гострих і хронічних мієлолейкозів, ретикульозів, гострих лімфобластних лейкозів. Пізніше у клінічну практику було введено препарат «Флударабін» ( $\beta$ -рибофуранозид 4-флуороаденіну) [16], який застосовують для лікування лімфолейкозів і неходжкінських лімфом.

Зважаючи на структурну схожість похідних пурину й похідних імідазо[4,5-*b*]-, імідазо[4,5-*c*]піридину, можна зробити висновок про близькість їхніх біологічних властивостей. Про це свідчать чисельні літературні дані, підтверджуючи той факт, що переважна більшість синтезованих похідних  $\beta$ -*D*-рибофуранозилімідазо[4,5-*b*]- та імідазо[4,5-*c*]піридину в тій чи іншій мірі виявляють цитостатичну активність [17-19]. Виняток становлять тільки 1- $\beta$ -*D*-рибофуранозилімідазо[4,5-*c*]піридин і 7-нітро-3- $\beta$ -*D*-рибофуранозилімідазо[4,5-*b*]піридин, які не проявляють ні цитостатичної, ані протівірусної активності [20]. З огляду на викладене вище, синтез нових рибонуклеозидів похідних імідазо[4,5-*b*]- та імідазо[4,5-*c*]піридину для пошуку нових протипухлинних і антивірусних засобів є актуальним.

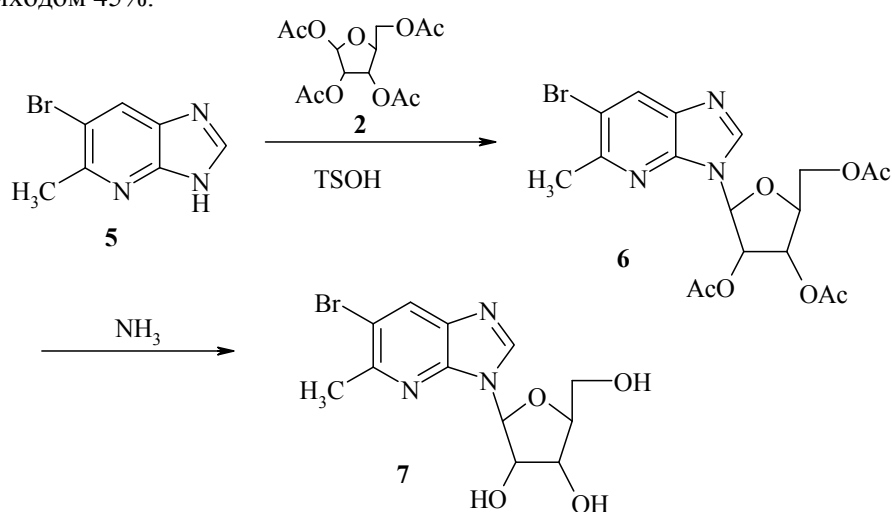
З методів рибозилювання, що описані в літературі, нами обрано найбільш простий і зручний спосіб [21]: при нагріванні синтезованих нами 4-арил(гетарил)імідазо[4,5-*c*]піридинів [22] (**1 а-д**) з тетраацетилрибозою (**2**) у мольному співвідношенні 1:1,5 у присутності каталітичних кількостей *n*-толуолсульфокислоти (моногідрату) без розчинника були одержані триацетил- $\beta$ -*D*-рибофуранозиди 4-арил(гетарил)імідазо[4,5-*c*]піридинів (**3 а-д**) з виходами 35-50 %.



Структура синтезованих триацетилнуклеозидів (**3 а-д**) підтверджена даними ЯМР  $^1\text{H}$  спектрів, в яких, крім сигналів протонів азотистої основи, присутні сигнали протонів вуглеводного фрагмента (дублет в області 4.94-6.02 м.ч., мультиплети в області 3.77-4.04 м.ч., 5.05-5.29 м.ч., 5.11-5.37 м.ч. і 5.37-5.64 м.ч.), а також синглети протонів трьох метильних груп ацетильних залишків в області 2.09-2.17 м.ч. Характер сигналів (хімзсуви, мультиплетність) відповідає триацетил- $\beta$ -*D*-рибофуранозі, що вказує на збереження  $\beta$ -*D*-аномерної конфігурації і в сполуках (**3 а-д**).

Синтезовані триацетилпохідні нуклеозидів (**3 а-д**) витримували в насиченому метанольному розчині аміаку при кімнатній температурі впродовж 24 год. Після відгонки розчинника й перекристалізації залишку виділяли  $\beta$ -*D*-рибофуранозиди 4-арил(гетарил)імідазо[4,5-*c*]піридинів (**4 а-д**) з виходами 45-55%. ЯМР  $^1\text{H}$  спектри одержаних сполук містять характерні сигнали протонів азотистої основи й вуглеводної частини молекули, а також спостерігається зникнення сигналів протонів метильних груп ацетильних залишків, що однозначно доводить їхню будову.

Рибозилування 5-бромо-6-метилімідазо[4,5-*b*]піридину (**5**) проводили, як описано вище для похідних 4-арил(гетарил)імідазо[4,5-*c*]піридину (**3 а-д**): короткочасне нагрівання сполуки (**5**) з тетраацетилрибозою (**2**) у мольному співвідношенні 1:1,5 у присутності каталітичних кількостей моногідрату *n*-толуолсульфоїкислоти приводить до триацетил- $\beta$ -*D*-рибофуранозиду 5-бромо-6-метилімідазо[4,5-*b*]піридину (**6**) з виходом 45%.



В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрі сполуки (**6**), крім сигналів протонів азотистої основи, спостерігаються характерні сигнали протонів вуглеводної частини молекули (мультиплети в області 3.94-4.10 м.ч., 5.09-5.19 м.ч., 5.20-5.22 м.ч. і 5.53-5.55 м.ч.), а також синглети протонів трьох метильних груп ацетильних залишків в області 2.12-2.19 м.ч.

Синтезоване триацетилпохідне нуклеозиду (**6**) витримували в насиченому метанольному розчині аміаку при кімнатній температурі впродовж 24 год. Після відгонки розчинника і перекристалізації залишку виділяли  $\beta$ -*D*-рибофуранозид 5-бромо-6-метилімідазо[4,5-*b*]піридину (**7**) з виходом 48%. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр рибофуранозиду (**7**) містить сигнали протонів азотистої основи і вуглеводної частини молекули, а сигнали протонів метильних груп ацетильних залишків відсутні, що однозначно доводить його будову.

Таким чином, нами синтезовано ряд похідних  $\beta$ -*D*-рибофуранозилімідазопіридинів, які перспективні як потенційні противірусні та протипухлинні засоби. Показано, що дані похідні утворюються з задовільними виходами при сплавленні відповідних азотистих основ з тетраацетилрибозою і подальшим їх сольволизом під дією метанольного розчину аміаку.

#### Експериментальна частина

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  записували на спектрометрі Bruker Avance II 400 з робочою частотою 400 МГц, внутрішній стандарт – ТМС. Контроль чистоти та індивідуальності отриманих сполук здійснювали методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254, елюенти - метанол - хлороформ, 1:10, проявлення парами йоду або в УФ світлі.

**Загальна методика синтезу 1,3,4,5-тетраацетил- $\beta$ -*D*-рибофуранозидів 4-арил(гетарил)імідазо[4,5-*c*]піридинів (**3 а-д**).** Суміш 2.9 ммоль сполук (**8а-д**), 4.35 ммоль 1,3,4,5-тетраацетил- $\beta$ -*D*-рибофуранозиди (**2**) і 43 мг *n*-толуолсульфоїкислоти (моногідрату) нагрівали 2 год. при 160-165°C при зниженому тиску. Після закінчення реакції плав темного кольору подрібнювали, розчиняли у 8-10 мл хлороформу та фільтрували. З фільтрату випаровували розчинник, а залишок перекристалізовували з води.

**3-(1,3,4-Триацетил- $\beta$ -*D*-рибофуранозил)-7-(4-хлорфеніл)імідазо[4,5-*c*]піридин (**3а**).** Вихід 50%,  $T_{\text{пл}}$  123-125°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\square$ , м.ч.: 2.08 с (3H,  $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 2.12 с (3H, 3- $\text{CHCOOCH}_3$ ); 2.14 с (3H, 4- $\text{CHCOOCH}_3$ ); 3.77-3.93 м (2H,  $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 5.03-5.07 м (1H,  $\text{H}^{2'}$ ); 5.11-5.15 м (1H,  $\text{H}^{3'}$ ); 5.35-5.39 м (1H,

$H^{4''}$ ); 5.94 д (1H,  $H^{3''}$   $J$  4.0 Гц); 7.50 д (1H,  $H^7$ ,  $J$  4.8 Гц); 7.67 д (2H,  $H^{3',5'}$ ,  $J$  8.4 Гц); 8.37 с (1H,  $H^2$ ); 8.41 д (2H,  $H^{2',6'}$ ,  $J$  8.4 Гц); 8.52 д (1H,  $H^6$ ,  $J$  4.8 Гц). Знайдено, %: С 56.59; Н 4.61; N 8.59.  $C_{23}H_{22}ClN_3O_7$ . Обчислено, %: С 56.62; Н 4.55; N 8.61.

**3-(1,3,4-Триацетил- $\beta$ -D-рибофуранозил)-7-(2,4-дихлорфеніл)імідазо[4,5-с]піридин (3б).** Вихід 42%,  $T_{пл}$  137-139°C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\square$ , м.ч.: 2.09 с (3H,  $CH_2COOCH_3$ ); 2.11 с (3H, 3- $CHCOOCH_3$ ); 2.14 с (3H, 4- $CHCOOCH_3$ ); 3.83-3.97 м (2H,  $CH_2COOCH_3$ ); 5.05-5.09 м (1H,  $H^{2''}$ ); 5.13-5.16 м (1H,  $H^{3''}$ ); 5.37-5.41 м (1H,  $H^{4''}$ ); 5.92 д (1H,  $H^{5''}$   $J$  4.0 Гц); 7.46 д (1H,  $H^{5'}$ ,  $J$  7.4 Гц); 7.63 д (1H,  $H^{6'}$ ,  $J$  7.2 Гц);  $H^{5'}$ ,  $H^{6'}$ ); 7.71 с (1H,  $H^{3'}$ ); 7.77 д (1H,  $H^7$ ,  $J$  5.5 Гц); 8.39 с (1H,  $H^2$ ); 8.42 д (1H,  $H^6$ ,  $J$  5.5 Гц). Знайдено, %: С 52.87; Н 4.11; N 8.02.  $C_{23}H_{21}Cl_2N_3O_7$ . Обчислено, %: С 52.89; Н 4.05; N 8.04.

**3-(1,3,4-Триацетил- $\beta$ -D-рибофуранозил)-7-(піридин-3-іл)імідазо[4,5-с]піридин (3в).** Вихід 40%,  $T_{пл}$  175-177°C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.12 с (3H,  $CH_2COOCH_3$ ); 2.15 с (3H, 3- $CHCOOCH_3$ ); 2.17 с (3H, 4- $CHCOOCH_3$ ); 3.87-4.02 м (2H,  $CH_2COOCH_3$ ); 5.15-5.18 м (1H,  $H^{2''}$ ); 5.21-5.29 м (1H,  $H^{3''}$ ); 5.43-5.48 м (1H,  $H^{4''}$ ); 5.97 д (1H,  $H^{5''}$   $J$  4.0 Гц); 7.61 т (1H,  $H^{5'}$ ); 7.58 д (1H,  $H^7$ ,  $J$  5.6 Гц); 8.55 д (1H,  $H^6$ ,  $J$  5.6 Гц); 8.59 с (1H,  $H^2$ ); 8.74 д (1H,  $H^{4'}$ ,  $J$  7.2 Гц); 9.11 д (1H,  $H^{6'}$ ,  $J$  7.2 Гц); 9.87 с (1H,  $H^{2'}$ ). Знайдено, %: С 58.12; Н 4.90; N 12.30.  $C_{22}H_{22}N_4O_7$ . Обчислено, %: С 58.15; Н 4.88; N 12.33.

**3-(1,3,4-Триацетил- $\beta$ -D-рибофуранозил)-7-(хінолін-8-іл)імідазо[4,5-с]піридин (3г).** Вихід 45%,  $T_{пл}$  184-186°C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.13 с (3H,  $CH_2COOCH_3$ ); 2.17 с (3H, 3- $CHCOOCH_3$ ); 2.18 с (3H, 4- $CHCOOCH_3$ ); 3.89-4.04 м (2H,  $CH_2COOCH_3$ ); 5.16-5.22 м (1H,  $H^{2''}$ ); 5.27-5.33 м (1H,  $H^{3''}$ ); 5.44-5.50 м (1H,  $H^{4''}$ ); 5.95 д (1H,  $H^{5''}$   $J$  4.0 Гц); 7.73 с (1H,  $H^{6'}$ ); 7.96 д (1H,  $H^7$ ,  $J$  7.5 Гц); 8.23-8.26 м (2H,  $H^{4',5'}$ ); 8.51 д (1H,  $H^7$ ,  $J$  7.6 Гц); 8.68 с (1H,  $H^2$ ); 8.74 – 9.05 м (2H,  $H^{2',3'}$ ); 9.83 д (1H,  $H^6$ ,  $J$  7.6 Гц). Знайдено, %: С 61.87; Н 4.84; N 11.09.  $C_{26}H_{24}N_4O_7$ . Обчислено, %: С 61.90; Н 4.80; N 11.11.

**3-(1,3,4-Триацетил- $\beta$ -D-рибофуранозил)-7-піридоксилімідазо[4,5-с]піридин (3д).** Вихід 35%,  $T_{пл}$  187-189°C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\square$ , м.ч.: 2.14 с (3H,  $CH_2COOCH_3$ ); 2.16 с (3H, 3- $CHCOOCH_3$ ); 2.17 с (3H, 4- $CHCOOCH_3$ ); 2.22 с (3H,  $CH_3$ ); 3.85-4.01 м (2H,  $CH_2COOCH_3$ ); 4.46-4.58 к (2H,  $-CH_2-$ ); 5.23-5.29 м (1H,  $H^{2''}$ ); 5.31-5.17 м (1H,  $H^{3''}$ ); 5.41-5.64 м (1H,  $H^{4''}$ ); 6.02 д (1H,  $H^{5''}$   $J$  4.0 Гц); 7.53 с (1H,  $H^{5\Box}$ ); 7.57 д (1H,  $H^7$ ,  $J$  4.8 Гц); 7.82 с (1H,  $H^2$ ); 8.51 д (1H,  $H^6$ ,  $J$  4.8 Гц). Знайдено, %: С 56.00; Н 5.13; N 10.86.  $C_{24}H_{26}N_4O_9$ . Обчислено, %: С 56.03; Н 5.09; N 10.89.

**Загальна методика синтезу  $\beta$ -D-рибофуранозидів 4-арил(гетарил)імідазо[4,5-с]піридину (4 а-д).** 1,0 ммоль триацетилпохідного (3 а-д) розчиняли у 10 мл метанолу, насиченого аміаком. Прозорий розчин залишали при кімнатній температурі на добу, після чого розчинник відганяли. Залишок перекристалізували з води з вугіллям.

**3-( $\beta$ -D-рибофуранозил)-7-(4-хлорофеніл)імідазо[4,5-с]піридин (4а).** Вихід 55%,  $T_{пл}$  150-152°C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $DMCO-d_6$ ),  $\square$ , м.ч.: 3.66-3.75 м (2H,  $-CH_2OH$ ); 4.06 с (1H,  $-CH_2OH$ ); 4.28 с (1H,  $H^{2''}$ ); 4.95 с (1H,  $H^{4''}$ ); 5.12 д (1H,  $H^{3''}$   $J$  4.0 Гц); 5.74 д (1H,  $H^{5''}$   $J$  4.0 Гц); 7.65 д (2H,  $H^{3',5'}$ ,  $J$  8.4 Гц); 8.39 с (1H,  $H^2$ ); 8.44 д (2H,  $H^{2',6'}$ ,  $J$  8.4 Гц); 7.53 д (1H,  $H^7$ ,  $J$  4.8 Гц); 8.52 д (1H,  $H^6$ ,  $J$  4.8 Гц). Знайдено, %: С 56.42; Н 4.51; N 11.59.  $C_{17}H_{16}ClN_3O_4$ . Обчислено, %: С 56.44; Н 4.46; N 11.61.

**3-( $\beta$ -D-рибофуранозил)-7-(2,4-дихлорофеніл)імідазо[4,5-с]піридин (4б).** Вихід 47%,  $T_{пл}$  202-204°C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $DMCO-d_6$ ),  $\square$ , м.ч.: 3.68-3.73 м (2H,  $-CH_2OH$ ); 4.08 с (1H,  $-CH_2OH$ ); 4.32 с (1H,  $H^{2''}$ ); 4.98 с (1H,  $H^{4''}$ ); 5.14 д (1H,  $H^{3''}$   $J$  4.0 Гц); 5.81 д (1H,  $H^{5''}$   $J$  4.0 Гц); 7.50 д (1H,  $H^{5'}$ ,  $J$  7.4 Гц); 7.67 д (1H,  $H^{6'}$ ,  $J$  7.2 Гц); 7.75 с (1H,  $H^{3'}$ ); 7.81 д (1H,  $H^7$ ,  $J$  5.5 Гц); 8.41 с (1H,  $H^2$ ); 8.48 д (1H,  $H^6$ ,  $J$  5.5 Гц). Знайдено, %: С 51.50; Н 3.86; N 10.57.  $C_{17}H_{15}Cl_2N_3O_4$ . Обчислено, %: С 51.53; Н 3.82; N 10.60.

**3-( $\beta$ -D-рибофуранозил)-7-(3-піриділ)імідазо[4,5-с]піридин (4в).** Вихід 45%,  $T_{пл}$  182-184 °C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $DMCO-d_6$ ),  $\square$ , м.ч.: 3.71-3.76 м (2H,  $-CH_2OH$ ); 4.10 с (1H,  $-CH_2OH$ ); 4.33 с (1H,  $H^{2''}$ ); 4.98 с (1H,  $H^{4''}$ ); 5.16 д (1H,  $H^{3''}$   $J$  4.0 Гц); 5.87 д (1H,  $H^{5''}$   $J$  4.0 Гц); 7.60 т (1H,  $H^{5'}$ ); 7.71 д (1H,  $H^7$ ,  $J$  5.6 Гц); 8.57 д (1H,  $H^6$ ,  $J$  5.6 Гц); 8.59 с (1H,  $H^2$ ); 8.72 д (1H,  $H^{4'}$ ,  $J$  7.2 Гц); 9.03 д (1H,  $H^{6'}$ ,  $J$  7.2 Гц); 9.90 с (1H,  $H^{2'}$ ). Знайдено, %: С 58.51; Н 4.94; N 17.02.  $C_{16}H_{16}N_4O_4$ . Обчислено, %: С 58.53; Н 4.91; N 17.06.

**3-( $\beta$ -D-рибофуранозил)-7-(8-хіноліл)імідазо[4,5-с]піридин (4г).** Вихід 50%,  $T_{пл}$  168-170 °C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $DMCO-d_6$ ),  $\square$ , м.ч.: 3.74-3.79 м (2H,  $-CH_2OH$ ); 4.14 с (1H,  $-CH_2OH$ ); 4.37 с (1H,  $H^{2''}$ ); 4.96 с (1H,  $H^{4''}$ ); 5.22 д (1H,  $H^{3''}$   $J$  4.0 Гц); 5.77 д (1H,  $H^{5''}$   $J$  4.0 Гц); 7.75 – 7.85 м (1H,  $H^{6'}$ ); 7.97 д (1H,  $H^7$ ,  $J$  7.5 Гц); 8.24-8.28 м (2H,  $H^{4',5'}$ ); 8.55 д (1H,  $H^7$ ,  $J$  7.6 Гц); 8.77 с (1H,  $H^2$ ); 8.80-9.15 м (2H,  $H^{2',3'}$ ); 9.85 д (1H,  $H^6$ ,  $J$  7.6 Гц). Знайдено, %: С 63.46; Н 4.82; N 14.79.  $C_{20}H_{18}N_4O_4$ . Обчислено, %: С 63.49; Н 4.78; N 14.81.

**3-( $\beta$ -D-рибофуранозил)-7-(піридоксил)імідазо[4,5-с]піридин (4д).** Вихід 52%,  $T_{пл}$  198-200 °C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $DMCO-d_6$ ),  $\square$ , м.ч.: 2.23 с (3H,  $CH_3$ ); 3.62 – 3.69 м (2H,  $-CH_2OH$ ); 4.12 с (1H,  $-CH_2OH$ ); 4.30 с (1H,  $H^{2''}$ ); 4.53 – 4.66 к (2H,  $-CH_2-$ ); 4.89 с (1H,  $H^{4''}$ ); 5.12 д (1H,  $H^{3''}$   $J$  4.0 Гц); 5.94 д (1H,  $H^{5''}$   $J$  4.0 Гц); 7.42 с (1H,  $H^{5\Box}$ ); 7.53 д (1H,  $H^7$ ,  $J$  4.8 Гц); 7.90 с (1H,  $H^2$ ); 8.57 д (1H,  $H^6$ ,  $J$  4.8 Гц). Знайдено, %: С 55.61; Н 5.27; N 14.33.  $C_{18}H_{20}N_4O_6$ . Обчислено, %: С 55.67; Н 5.19; N 14.43.

**3-(1,3,4-Триацетил-β-D-рибофуранозил)-5-метил-6-бромімідазо[4,5-*b*]піридин (6)**. Суміш 2.9 ммоль 5-метил-6-бромімідазо[4,5-*b*]піридину (5), 4.35 ммоль 1,3,4,5-тетраацетил-β-D-рибофуранози (2) і 43 мг *n*-толуолсульфокислоти (моногідрат) нагрівали 2 год. при 160-165°C при зниженому тиску. Після закінчення реакції плавл темного кольору подрібнювали, розчиняли в 8-10 мл хлороформу і відфільтровували. Фільтрат випаровували досуха, а залишок перекристалізовували з води. Вихід 45%,  $T_{\text{пл}}$  150-152°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\square$ , м.ч.: 2.12 с (3H,  $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 2.15 с (3H, 3- $\text{CHCOOCH}_3$ ); 2.15 с (3H, 4- $\text{CHCOOCH}_3$ ); 2.19 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.94-4.10 м (2H,  $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 5.09-5.11 м (1H,  $\text{H}^{2''}$ ); 5.19-5.22 м (1H,  $\text{H}^{3''}$ ); 5.53-5.55 м (1H,  $\text{H}^{4''}$ ); 6.09 д (1H,  $\text{H}^{5''}$   $J$  4.0 Гц); 8.23 с (1H,  $\text{H}^7$ ); 8.35 с (1H,  $\text{H}^2$ ). Знайдено, %: С 45.87; Н 4.31; N 8.92.  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_7$ . Обчислено, %: С 45.97; Н 4.29; N 8.94.

**3-(β-D-Рибофуранозил)-5-метил-6-бромімідазо[4,5-*b*]піридин (7)**. 1.0 ммоль 3-(1,3,4-триацетил-β-D-рибофуранозил)-5-метил-6-бромімідазо[4,5-*b*]піридин (6) розчиняли у 10 мл метанолу, насиченого аміаком. Прозорий розчин залишали при кімнатній температурі на добу, після чого розчинник відганяли. Залишок перекристалізовували з води з активованим вугіллям. Вихід 48%,  $T_{\text{пл}}$  182-184°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\square$ , м.ч.: 2.71 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.64-3.76 м (2H,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ); 4.08 с (1H,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ); 4.27 с (1H,  $\text{H}^{2''}$ ); 4.97 с (1H,  $\text{H}^{4''}$ ); 5.15-5.21 м (2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 5.79 д (1H,  $\text{H}^{5''}$   $J$  4.0 Гц); 8.38 с (1H,  $\text{H}^7$ ); 8.65 с (1H,  $\text{H}^2$ ). Знайдено, %: С 41.82; Н 4.11; N 12.19.  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_7$ . Обчислено, %: С 41.88; Н 4.10; N 12.21.

## РЕЗЮМЕ

Синтезовано новий ряд похідних β-D-рибофуранозилімідазопіридинів, перспективних як потенційні противірусні та протипухлинні засоби. Показано, що дані сполуки утворюються з задовільними виходами при сплавленні відповідних азотистих основ з тетраацетилрибозою і подальшим сольволизом під дією метанольного розчину аміаку.

## РЕЗЮМЕ

Синтезирован новый ряд производных β-D-рибофуранозилимидазопиридинов, перспективных как потенциальные противовирусные и противоопухолевые средства. Показано, что данные соединения образуются с удовлетворительными выходами при сплавлении соответствующих азотистых оснований с тетраацетилрибозой и последующим сольволизом под действием метанольного раствора аммиака.

## SUMMARY

A new series of β-D-ribofuranosylimidazopyridine derivatives was synthesized as potential antiviral and antitumour drugs. These compounds were obtained with moderate yields by heating the corresponding nitrogen bases with tetraacetylribofuranose following by solvolysis with methanol solution of ammonia.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бухряков К.В. Методы получения производных имидазо[4,5-*b*]пиридинов / К.В. Бухряков, А.В. Куркин, М.А. Юрковская // Химия гетероцикл. соединений. – 2011. – № 5. – С. 646 – 676.
2. Scarpignato C. Review article: the opportunities and benefits of extended acid suppression / C. Scarpignato, I. Pelosini // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2006. – Vol. 23. – P. 23 – 34.
3. Yutilov, Yu.M. Imidazopyridines: 1-and 3-Deazapyridines / Yu.M. Yutilov; ed. A.R. Katritzky. // Adv. Heterocyclic Chem. – Acad. Press. – 2005. – Vol. 89. – P. 161 – 270.
4. Kogl F. Uber 1-Des-Azaadenin (7-Amino-1-imidazo[4,5-*b*]pyridin). 1. Mitteilung uber Desazapyrin Derivate / F. Kogl, G.M. Van der Want, C.A. Salemink // Rec. Trav. Chim. Pays-Bas. – 1948. – Vol. 67. – P. 29 – 36.
5. US Patent N 0281865. C07D 471/04. Novel 3,5-disubstituted-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine and 3,5-disubstituted-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridine compounds as modulators of protein kinases / M. Muthuppalaniappan (IN), H. Viswanadha (US), G. Babu (US), S.K.V.S. Vakkalanka (CH); Rhizen Pharmaceuticals SA (CH), Incozen Therapeutics Pvt. Ltd. (IN). – № 13/108542; Filed. 16.05.2011; Publ. 17.11.2011. – 156 p.
6. US Patent N 7714138. C07D 211/72. Monocyclic heterocycles as kinase inhibitors [Electronic resource] / R.M. Borzilleri (PA), L.A.M. Cornelius (NJ), R.J. Schmidt (NJ), G.M. Schroeder (NJ), K.S. Kim (NJ); Bristol-Myers Squibb Company (NJ). – № 12/253491; Filed. 17.10.2008; Publ. 11.05.2010. – 148 p.
7. US Patent N 7846929. C07D 413/14. Phosphoinositide 3-kinase inhibitor compounds and methods of use [Electronic resource] / A. Folkes, S. Shuttleworth, S. Oxenford, T. Hancox, T. Bayliss (GB), G. Castanedo, R. Goldsmith, J. Gunzner, T. Heffron, K. Malesky, S. Mathieu, A. Olivero, D.P. Sutherlin, V. Tsui, S. Wang, C. Wiesmann, B. Zhu, J. Dotson (CA); Genentech, Inc. (CA); Piramed Limited (GB). – № 11/789427; Filed. 24.04.2007; Publ. 07.12.2010. – 151 p.
8. US Patent N 7989477. A61K 31/44. Monocyclic heterocycles as kinase inhibitors [Electronic resource] / R.M. Borzilleri (PA), L.A.M. Cornelius, R.J. Schmidt, G.M. Schroeder, K.S. Kim (NJ); Bristol-Myers Squibb Company (NJ). – № 12/727534; Filed. 19.03.2010; Publ. 02.08.2011. – 144 p.
9. US Patent N 8071614. C07D 491/02. Bicyclic heterocyclic compounds as protein tyrosine kinase inhibitors [Electronic resource] / G. Saxty, V. Berdini, C.W. Murray, C.M. Griffiths-Jones, E. Vickerstaffe, G.E. Besong (GB); Astex Therapeutics Limited (GB). – № 12/682478; Filed. 10.10.2008; Publ. 06.12.2011. – 154 p.
10. US Patent N 8076354. C07D 498/02. Bicyclic heterocyclic compounds as protein tyrosine kinase inhibitors [Electronic resource] / G. Saxty, V. Berdini, C.W. Murray, C.M. Griffiths-Jones, E. Vickerstaffe, G.E. Besong, M.G. Carr (GB); Astex Therapeutics Limited (GB). – № 12/682508; Filed. 10.10.2008; Publ. 13.12.2011. – 150 p.

11. US Patent N 8163750. C07D 498/02. Fluorene derivatives, compositions containing the same and use thereof as inhibitors of the protein chaperone HSP 90 [Electronic resource] / F. Thompson, P. Mailliet, J.-M. Ruxer, H. Goulaouic, F. Vallee, H. Minoux, F. Pilorge, L. Bertin, S. Hourcade (FR), M. Mendez-Perez, P. Hamley (DE); Sanofi-Aventis (FR). – № 12/625005; Filed. 24.11.2009; Publ. 24.04.2012. – 143 p.
12. US Patent N 8178668. C07D 401/14. 2-Aminopyridine kinase inhibitors [Electronic resource] / A.G. Steinig, M.J. Mulvihill, J. Wang, D.S. Werner, Q. Weng (NY), H.Coate (CA), X. Chen (NY); OSI Pharmaceuticals, LLC (NY). – № 12/365325; Filed. 04.02.2009; Publ. 15.05.2012. – 157 p.
13. US Patent N 8288425. A61K 31/4184. Benzimidazoles / M.L. Edwards, P.J. Cox, S. Amendola (NJ), S.D. Deprets (FR), T.A. Gillespy (NJ), C.D. Edlin, A.D. Morley (GB), C.J. Gardner, B. Pedgrift (NJ), H. Bouchard, D. Babin, L. Gauzy, A. Le-Brun (FR), T.N. Majid (NJ), J.C. Reader, L.J. Payne, N.M. Khan, M. Cherry (GB); Aventis Pharmaceuticals Inc. (NJ). – № 11/029064; Filed. 04.01.2005; Publ. 16.10.2012. – 160 p.
14. Химиотерапия злокачественных опухолей / Под. ред Н.Н. Блохина. – М.: Медицина, 1977. — 320 с.
15. Машковскій М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. Т. 2. 14-е изд. / М.Д. Машковский. – М.: ООО Издательство Новая волна, 2002 – С. 423 – 424.
16. Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia: comp 4 vol. Vol. 2. 3-rd ed. – NY.: William Andrew Publising, 2007 – P. 1639.
17. Naus P. Cytostatic and Antiviral 6-Arylpyrine Ribonucleosides. IX. Synthesis and evaluation of 6-Substituted 3-Deazapurine Ribonucleosides / P. Naus, M. Kuchar, M. Hock // Collect. Czech. Chem. Commun. – 2008. – Vol. 73, № 5. – P. 665–668.
18. Миникер Т.Д. Аза- и дезааналоги пуриновых нуклеозидов / Т.Д. Миникер, М.Н. Преображенская // Химия гетероцикл. соединений. – 1981. – № 2. – С. 147 – 161.
19. Studies of the Chemical Synthesis of Potential Antimetabolites. 30. Regioselective Introduction of a Chlorine Atom into the Imidazo[4,5-*b*]pyridines Nucleus [Text] / T. Itoh, K.Ono, T. Sugawara [et al.] // J. Het. Chem. – 1982. – Vol. 19. – P. 513 – 517.
20. Jain P.C. Potential Purine Antagonists: Part IV – Synthesis of N- $\beta$ -D-Ribofuranosides of Substituted Imidazo(*b*)- & Imidazo(*c*)pyridines / P.C. Jain, S.K. Chatterjee, N. Anand // Indian J. Chem. – 1963. – Vol. 1, № 1. – P. 30 – 35.
21. Itoh T. Synthetic Studies of Potential Antimetabolites. XIII. Synthesis of 7-Amino-3- $\beta$ -D-Ribofuranosyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridines (1-Deazaadenosine) and Related Nucleosides [Text] / T. Itoh, S. Kitano, Y. Mizuno // J. Het. Chem. – 1972. – Vol. 9. – P. 465 – 470.
22. Синтез и дегидрирование 4-гетарилпроизводных спинацеамина и спинацина / Н.Н. Смоляр, М.Г. Абрамянц, Т.И. Завязкина [и др.] // Журн. орган. химии. – 2009. – Т. 45, вып. 8. – С. 1228 – 1231.

*Поступило до редакції 26.12.2012 р.*

**Я. Г. Бальон, О. В. Сімуров, Л. І. Вакулєнко, Л. М. Точілка, Л. А. Кузмінська  
ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В. П. Комісарєнка НАМН України”, м. Київ**

**УДК 612.45:615.45**

## **СТВОРЕННЯ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІН’ЄКЦІЙ ІНГІБІТОРА ФУНКЦІЇ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ *o,n'*-ДДД (ХЛОДИТАНУ) І АНАЛІТИЧНО- НОРМАТИВНОЇ ДОКУМЕНТАЦІЇ НА ПРЕПАРАТ**

Вперше створено розчинну лікарську форму інгібітора функції кори надниркових залоз (КНЗ) - *o,n'*-ДДД (хлодитану) для внутрішньосудинного введення при лікуванні хвороби Іценка-Кушинга та злоякісних пухлин КНЗ. Дані захворювання КНЗ належать до хвороб, які безпосередньо загрожують життю хворого. Тяжкість стану хворого пов’язана як з загальною онкологічною симптоматикою, так із гормональною гіперфункцією, яка може самостійно бути причиною смерті. Тому актуальною залишається проблема лікування зазначених форм патології як з метою усунення гіперфункції гормонів, так і для позбавлення хворого від пухлини та її метастазів. Доведено клінічну ефективність застосування інгібіторів функції КНЗ, які спричиняють на неї цитотоксичний вплив [1, 2]. Найбільша адренкортиколітична активність на сьогодні виявлена у *орто, пара'*-дихлородифенілдіхлоретану (*o,n'*-ДДД, хлодитан, мітотан, лізодрен), який застосовують у вигляді таблеток [3]. Розроблено комбінований медикаментозно-хірургічний метод лікування даних захворювань із використанням адреналектомії і хлодитану [4, 5]. Для досягнення стійкого клінічного ефекту необхідно застосовувати хлодитан перорально впродовж декількох місяців (максимальна добова доза 8-10 г), причому курси лікування необхідно повторювати. Ефект лікування даним препаратом залежить від індивідуальної реактивності хворого, а також від морфологічного і функціонального стану КНЗ. У деяких хворих може розвиватись резистентність до хлодитану, в цих випадках без операції не обійтись. Але в більш як 90% випадків застосування препарату приводить до нормалізації функції КНЗ.