

УДК 547.83

В. М. Повстяной¹, Т. А. Юрова¹, О. Н. Речицький², А. А. Крисько³¹Херсонський національний технічний університет, Бериславське шосе 23, Херсон, 73000; e-mail: vpovst@gmail.com²Херсонський державний університет, вул. Університетська 27, Херсон, 73000; e-mail: a.rechitskiy@gmail.com³Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Люстдорфська дорога, 86, Одеса, 65080; e-mail: peptides@physchem.od.ua**АЛЬТЕРНАТИВНІ МЕТОДИ СИНТЕЗУ НОВИХ
ГЕТЕРОСИНТОНІВ – ФУНКЦІАЛІЗОВАНИХ
ГІПОКСАНТИНОПІРИМІДИНІВ**

Апробовані різні умови та запропоновано оптимальний метод синтезу нового варіанту реакційноздатних гетеросинтонів. Молекули останніх складаються з двох базових гетероциклів – дигідропіримідинового і гіпоксантинового, пов'язаних метиленовим містком в положеннях С6 та С1 відповідно. Наявність естерної групи при С5 дигідропіримідинового циклу та атом хлору при С2 гіпоксантинового фрагменту молекули дозволяє віднести отримані структури до перспективних синтонів для синтезу нових конденсованих піримідинових і ксантинових систем.

Ключові слова: дигідропіримідини, гіпоксантин, алкілування, реакційноздатні гіпоксантинопіримідини, біологічна активність.

Інтерес до вивчення похідних дигідропіримідину (ДГПМ) і ксантину обумовлений їх високою фізіологічною активністю широкого спектру дії [1–3]. Відомо, що похідні ДГПМ мають протипухлинні [4,5], противірусні, антибактеріальні та протизапальні властивості [6]. Похідні ксантину також проявляють широкий спектр біологічної активності, серед яких спостерігаються протисудомні [7], протипухлинні [8] та інші [9,10] ефекти. Поєднання вищевказаних гетероциклічних фрагментів в одній молекулі може привести як до посилення традиційних для них, так і появи нових видів біологічної активності. Раніше нами були отримані інтермедіати, які складаються із функціоналізованих ДГПМ, пов'язаних метиленовим містком із галогензаміщеними похідними теофіліну (**A**, схема 1), 3-метилксантину (**B**) та імідазолу (**C**) і була відзначена їх здатність вступати в реакції з *N*-нуклеофілами з утворенням різних продуктів як відкритого, так і циклічного типів [11–13].

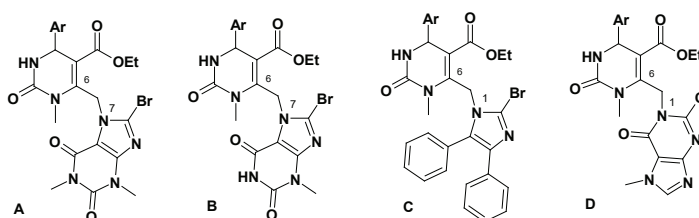


Схема 1. Бігетероциклічні функціоналізовані інтермедіати A-D

Scheme 1. Diheterocyclic functionalized intermediates A-D

Метою даної роботи був пошук оптимальних умов отримання нового варіанту гетероциклічного продукту на основі ДГПМ і гіпоксантину (**D**).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розчинники кваліфікації «ч» були використані без додаткового очищення. Температуру плавлення вимірювали на приладі ПТП, швидкість нагріву: 4 °С в хвилину. ТШХ виконували на пластинках «Silufol UV-254» в системі бензол-етилацетат, 1:5 з проявом в УФ-діапазоні світла.

Спектри ¹H і ¹³C ЯМР записані на приладі Bruker Avance DRX (робоча частота 400 MHz) в розчині DMSO-d₆ (99,9 %), внутрішній стандарт TMS, при температурі 25 °С. Дослідження методом хромато-мас-спектрометрії проводили на рідинному хроматографі Agilent, оснащеному УФ-детектором із діодною матрицею і мас-детектором в умовах: колонка C18 розмірами 30 x 4,6 мм з розміром частинок 1,8 мкм; рухома фаза: вода + 0,1 % мурашиної кислоти – ацетонітрил + 0,1 % мурашиної кислоти, змінюється градієнтно від 100 % до 0 % води; швидкість потоку 2,9 мл/хв.

Загальні методи синтезу етил 6-((2-хлоро-7-метил-6-оксо-6,7-дигідро-1H-пурин-1-іл)метил)-1-метил-2-оксо-4-арил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилатів (10a-c).

Метод I: до розчину 1 ммоль 2-хлоро-7-метилгіпоксантину (**8**) в 15 мл диметилформаміду додають 1 ммоль NaOH, розчиненого в 3 мл дистильованої води. Розчин перемішують за температурою 50 °С 20 хвилин, додають 1 ммоль відповідного 6-бромометил-ДГПМ (**5a, b**) та витримують на киплячій водяній бані 150 хвилин при постійному перемішуванні. Після охолодження реакційну суміш виливають в 100 мл води зі льодом. Осад, що утворюється фільтрують, промивають ацетоном, висушують при температурі 60 °С протягом 24 годин.

Метод II: в 30 мл абсолютного етанолу розчиняють 1 ммоль металічного натрію, додають 1 ммоль 2-хлоро-7-метилгіпоксантин (**8**), та кип'ятять 10–15 хвилин до розчинення **8**. Розчин охолоджують до кімнатної температури, додають 1 ммоль відповідного 6-бромометил-ДГПМ (**5a, b**), кип'ятять 4 години. Реакційну суміш оброблюють за методом I.

Метод III: суміш 1 ммоль 1-калій-2-хлоро-7-метилгіпоксантину (**9**) та 1 ммоль відповідного 6-бромометил-ДГПМ (**5a-c**) кип'ятять в 30 мл абсолютного етанолу 4 години. Після охолодження реакційну суміш упарюють до ½ об'єму, охолоджують до 0–4 °С. Осад, що випав фільтрують, промивають ацетоном, висушують при температурі 60 °С протягом 24 годин.

Етил 6-((2-хлоро-7-метил-6-оксо-6,7-дигідро-1H-пурин-1-іл)метил)-1-метил-2-оксо-4-феніл-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилат (10a): осад білого кольору, т.пл. 211–213 °С, кристалізують із суміші диметилформамід-вода в співвідношенні 1:1, вихід продукту 0,74 г (82 %, метод III). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.99–4.11 (m, 3H + 2H), 5.21 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.52, 5.71 (ABq, J_{AB} = 15.4 Hz, 2H), 7.25–7.31 (m, 1H), 7.31–7.34 (m, 4H), 8.14 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.72, 29.81, 35.20, 41.88, 52.98, 60.51, 107.75, 113.39, 126.53 (2C), 127.66, 128.51 (2C), 136.85, 143.12, 143.85, 148.30, 152.45, 156.98, 161.50, 164.73; ВЭЖХ/МС: m/z = 457.2 [M]⁺.

Етил 6-((2-хлоро-7-метил-6-оксо-6,7-дигідро-1H-пурин-1-іл)метил)-1-метил-2-оксо-4-(4-метилфеніл)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилат (**10b**): осад білого кольору, т.пл. 260 °С, кристалізують із суміші диметилформамід-вода в співвідношенні 1:1, вихід продукту 0,75 г (80 %, метод III). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.99–4.11 (3H + 2H), 5.17 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.51, 5.70 (ABq, J_{AB} = 15.2 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (m, 2H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.74, 20.65, 29.80, 35.20, 41.87, 52.63, 60.49, 107.86, 113.37, 126.45 (2C), 129.03 (2C), 136.85, 140.20, 143.73, 148.30, 152.49, 157.02, 161.58, 164.76; ВЭЖХ/МС: m/z = 471.2 [M]⁺.

Етил 6-((2-хлоро-7-метил-6-оксо-6,7-дигідро-1H-пурин-1-іл)метил)-1-метил-2-оксо-4-(4-хлорофеніл)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилат (**10c**): осад білого кольору, т.пл. 215–217 °С, кристалізують із суміші етанол-диметилформамід-вода в співвідношенні 1:1:2, вихід продукту 0,87 г (88 %, метод III). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.99–4.09 (m, 3H + 2H), 5.21 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.52, 5.68 (ABq, J_{AB} = 15.7 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.72, 29.85, 35.21, 41.91, 52.37, 60.57, 107.15, 113.37, 128.45 (2C), 128.55 (2C), 132.24, 136.91, 142.10, 144.24, 148.28, 152.27, 157.01, 161.58, 164.57; ВЭЖХ/МС: m/z = 491.2 [M]⁺.

Сполуки **10a, b** отримані за методами I–III та їхні проби змішення мають однакові температури плавлення.

РЕЗУЛЬТАТИ І ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Молекула цільового бігетероциклу (**D**, схема 1) складається з двох базових гетерокілець – дигідропіримідинового та гіпоксантинового. Запропонований нами метод синтезу нового типу гетеропродукту полягає у реакції алкілювання гіпоксантинового фрагменту в положення 1 6-бромометилпохідними ДГПМ (**5a-c**, схема 2). ДГПМ складові отримували конденсацією Біджинеллі за традиційних умов [14], з наступним бромуванням 6-метилпохідних (**4a-c**) за методом Цигейнера [15].

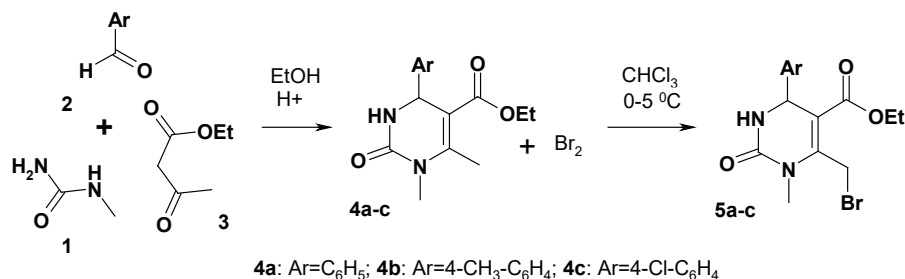


Схема 2. Формування дигідропіримідин складової бігетероциклу

Scheme 2. Formation of dihydropyrimidine moiety of the diheterocycle

Другий білдинг-блок – 2-хлоро-7-метилгіпоксантин (**8**, схема 3) отримували з теоброміну (**6**) за відомими методиками [16], хлоруючи на першій та частково гідролізуючи проміжний 2,6-дихлоро-7-метилпурин (**7**) на другій стадії.

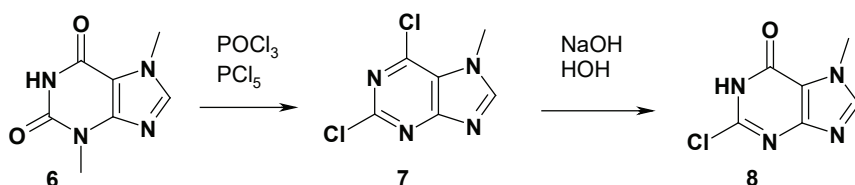


Схема 3. Формування гіпоксантин складової бігетероциклу

Scheme 3. Formation of hypoxanthine moiety of the diheterocycle

Цільові біцикли (**10a, b**, схема 4) отримані взаємодією еквімолекулярних кількостей вихідних продуктів (**5a, b, 8**, схема 4) в диметилформаміді, в лужному середовищі, впродовж 150 хвилин при температурі реакційної суміші 100 °С (метод I, схема 4). Вихід продуктів 26 % (для **10a**) і 33 % (для **10b**) відповідно. При кип'ятінні вихідних реагентів в абсолютному етанолі, з використанням еквімолекулярної кількості етилату натрію, виходи цільових продуктів збільшилися до 38 % (для **10a**) і 42 % (для **10b**, метод II, схема 4) відповідно.

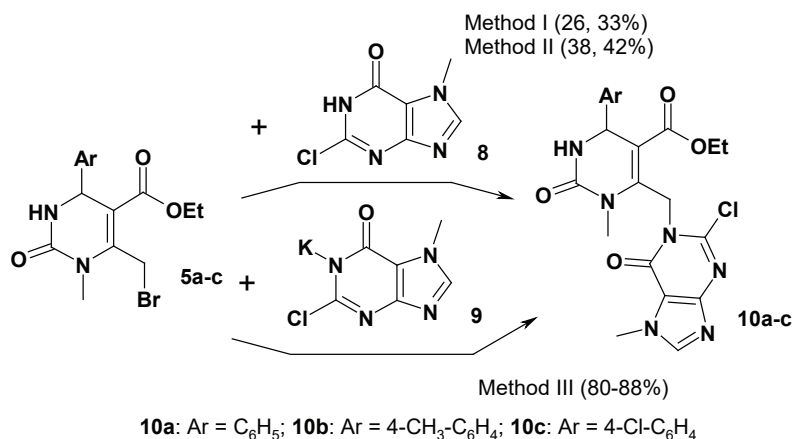


Схема 4. Методи отримання гіпоксантинопіримідинів 10a-c

Scheme 4. Methods of synthesis of hypoxanthinepyrimidines 10a-c

Необхідно відзначити, що досягти максимального виходу (до 88 %) продуктів (**10a-c**) нам вдалося при використанні в якості гіпоксантин складової, замість 2-хлоро-7-метилгіпоксантину (**8**, схема 4), його калієвої солі (**9**, метод III). Остання, з кількісним виходом, виділяється після розчинення вихідного

2-хлоро-7-метилгіпоксантину в водному розчині КОН, з подальшим додаванням двократного надлишку ацетону (за об'ємом реакційного середовища) (схема 5).

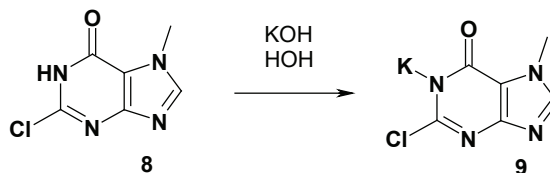


Схема 5. Отримання 1-калій-2-хлоро-7-метилгіпоксантину

Scheme 5. Synthesis of 1-potassium-2-chloro-7-methylhypoxanthine

Таким чином, нами апробовані методи синтезу і запропоновано оптимальний спосіб отримання нового варіанту біоактивних гетероциклічних інтермедіатів. Наявність естерної групи і рухомого атома хлору в різних фрагментах молекули дозволяє віднести отримані структури до перспективних синтонів для синтезу нових конденсованих піримідинових і ксантинових систем.

Будова вперше синтезованих біциклів (**10a-c**) підтверджена методами ВЕРХ/МС, ^1H і ^{13}C ЯМР-спектроскопії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Kappe C. O.* Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type – a literature survey // *Eur. J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1043–1052. [https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(00\)01189-2](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(00)01189-2)
2. *Anderson P. C., Mecozzi S.* Unusually Short RNA Sequences: Design of a 13-mer RNA that Selectively Binds and Recognizes Theophylline // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127, N15. – P. 5290–5291. <https://doi.org/10.1021/ja0432463>
3. *Stavric B.* Methylxanthines: Toxicity to humans // *Food Chem. Toxicol.* – 1988. – Vol. 25. – P. 541–565. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(88\)90007-5](https://doi.org/10.1016/0278-6915(88)90007-5)
4. *Sarli V., Huemmer S., Sunder-Plassmann N., Mayer Th., Giannis A.* Synthesis and Biological Evaluation of Novel Eg5 Inhibitors // *Chem. Bio. Chem.* – 2005. – Vol. 6. – P. 2005–2013. <https://doi.org/10.1002/cbic.200500168>
5. *Müller C., Gross D., Sarli V.* Inhibitors of kinesin Eg5: antiproliferative activity of monastrol analogues against human glioblastoma cells // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2007. – Vol. 59. – P. 157–164. <https://doi.org/10.1007/s00280-006-0254-1>
6. *Kappe C. O.* 100 Years of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis // *Tetrahedron.* – 1993. – Vol. 49. – P. N32. – P. 6937–6963. [http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)87971-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020(01)87971-0)
7. *Drabczynska A., Müller Ch., Schumacher B., Hinz S., Karolak-Wojciechowska J., Michalak B., Pekala E., Kiec-Kononowicz K.* Tricyclicoxazolo[2,3-f]purinediones: potencies as adenosine receptor ligands and sandalwood convulsants // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 12. – P. 4895–4908. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.06.043>
8. *Zimmer H., Mettalia J., Atchley R.* Potential Anticancer Compounds. III. Synthesis of Some 8-Substituted Caffeines and Theophyllines // *Ohio J. Sci.* – 1963. – Vol. 63, N3. – P. 97–102.
9. *Brackett L. E., Shamim M. T., Daly J. W.* Activities of caffeine, theophylline and enprofylline analogs as tracheal relaxants // *Biochem. Pharmacol.* – 1990. – Vol. 39. – P. 1897–1904. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(90\)90607-M](https://doi.org/10.1016/0006-2952(90)90607-M)
10. *Ingvast-Larsson C., Vet J.* Relaxant effects of theophylline and clenbuterol on tracheal smooth muscle from horse and rat in vitro // *J. Vet. Pharmacol Ther.* – 1991. – Vol. 14. – P. 310–316. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1991.tb00841>
11. *Lebedyeva I. O., Povstyanoy V. M., Ryabitskii A. B., Panasyuk O., Ivahnenko E., Lozova V. P., Markevich I., Allakhverdova S., Povstyanoy M. V.* Theophyllinylpyrimidine Scaffolds Undergo Intramolecular Cyclization

- Reactions to Form 1,3-Diazepines and Imidazopurines // Eur. J. Org. Chem.–2013.– P. 4594–4606. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201300360>
12. Lyubashov P.P., Povstyanoy V.M., Krysko A.A., Plotkin A., Lovett I., Povstyaniy M.V., Lebedyeva I.O. Functionalized Diphenyl-Imidazo-Pyrimidines // J. Heterocyclic Chem.– 2018.– Vol. 55, N1.– P. 276–281. <https://doi.org/10.1002/jhet.3044>
 13. Юрова Т.А., Крыско А.А., Повстяной В.М. Взаимодействие функционализированных ксантинопириимидинов с бензил(β-оксиэтил)гидразинами // Вестник ОНУ. Химия.– 2019.– Т. 24, № 4.– С. 80–88. [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2019.4\(72\).185569](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2019.4(72).185569)
 14. Biginelli P. Aldehyde-Urea Derivatives of Aceto- and Oxaloacetic Acids // Gazzetta Chim. Italiana.– 1893.– Vol. 23.– P. 360–413.
 15. Zigeuner, G., Hamberger, H., Blaschke, H. et al. Über Heterocyclen, 12. Mitt.: Zur Bromierung der 2-Oxo-6-methyltetrahydroпyrimidine // Monatsh. Chem.– 1966.– Vol. 97.– P. 1408–1421. <https://doi.org/10.1007/BF00902591>
 16. Fischer E. Synthese des Heteroxanthine ur. xanthins // Chem. Ber.– 1897.–Vol. 30, N3.– P. 2400–2415. <https://doi.org/10.1002/cber.18970300305>

Стаття надійшла до редакції 16.03.2021

В. М. Повстяной¹, Т. А. Юрова¹, А. Н. Речицкий², А. А. Крыско³

¹Херсонский национальный технический университет, Бериславское шоссе 23, Херсон, 73000; e-mail: vprovst@gmail.com

²Херсонский государственный университет, ул. Университетская 27, Херсон, 73000; e-mail: a.rechitskiy@gmail.com

³Физико-химический институт им. О. В. Богатского НАН Украины, Люстдорфская дорога, 86, Одесса, 65080; e-mail: peptides@physchem.od.ua

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА НОВЫХ ГЕТЕРОСИНТОНОВ – ФУНКЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ГИПОКСАНТИНОПИРИМИДИНОВ

Известно, что производные дигидропириимидина и ксантина обладают физиологической активностью широкого спектра действия. Сочетание указанных гетероциклических фрагментов в одной молекуле может привести как к усилению известных для них, так и проявлению новых видов биологической активности.

Ранее нами получены интермедиаты, которые фрагментно состоят из функционализированных дигидропириимидинов, связанных метиленовым мостом с галогензамещенными производными теофиллина, 3-метилксантина и имидазола, а также отмечена их способность вступать в реакции с *N*-нуклеофилами с образованием различных продуктов взаимодействия как открытого, так и циклического типов. Целью данной работы был поиск оптимальных условий получения нового типа гетероциклического продукта на основе дигидропириимидина и гипоксантина, соединенных метиленовым мостом в положениях 6 и 1 соответственно. Предложенный нами метод заключается в реакции алкилирования гипоксантиносоставляющей бицикла в положение С1 6-бромметилпроизводными дигидропириимидина. Следует отметить, что последние могут быть модифицированы в широком диапазоне за счет использования различных ароматических альдегидов на стадии формирования дигидропириимидинового цикла – реакции Биджинелли, что и обуславливает структурное разнообразие целевых продуктов. Нами апробированы различные условия и определен оптимальный метод получения целевых бициклов, который заключается в кипячении эквимолекулярных количеств исходных бромметилзамещенных дигидропириимидинов и 1-калий-2-хлор-7-метилгипоксантина

в среде абсолютного этанола в течение 240 минут. Сложноэфирная группа при С5 дигидропиримидинового и атом хлора при С2 гипоксантинового фрагментов молекулы позволяют отнести полученные структуры к перспективным синтонам для дальнейшего синтеза новых конденсированных пиримидиновых и ксантиновых систем. Строение впервые синтезированных соединений подтверждено методами ВЭЖХ/МС, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии.

Ключевые слова: дигидропиримидины, гипоксантин, алкилирование, реакционноспособные гипоксантинопиримидины, биологическая активность.

V. M. Povstyanoy¹, T. A. Yurova¹, A. N. Retchitskiy², A. A. Krysko³

¹Kherson National Technical University, Berislav's'ke Highway 24, Kherson 73008, Ukraine; e-mail: vpovst@gmail.com

²Kherson State University, Universitetskaya Str. 27, Kherson, 73000 Ukraine; e-mail: a.rechitskiy@gmail.com

³A. V. Bogatsky Physico-chemical Institute of National Academy of Science of Ukraine, 86 Lustdorfskaya doroga, 65080, Odessa; e-mail: peptides@physchem.od.ua

ALTERNATIVE METHODS OF SYNTHESIS OF NOVEL HETEROSYNTONES – FUNCTIONALIZED HYPOXANTHINE PYRIMIDINES

It has been known that derivatives of dihydropyrimidine and xanthine possess the physiological activity of the wide spectrum of action. The combination of the specified heterocyclic fragments within one molecule can lead to the increase of its known types of biological activity as well as to the discovery of novel types of activity.

We have previously reported the synthesis of intermediates, which consist of functionalized dihydropyrimidines, connected via a methylene bridge with the halogen substituted derivatives of the ophylline, 3-methylxanthine and imidazole. It was also observed that these compounds would react with N-nucleophiles with the formation of various branched and cyclic products. The aim of this work was to determine the optimal conditions for obtaining heterocyclic products as a result of conjugation of bromomethyldihydropyrimidine and hypoxanthine at the positions C6 and C1 via a methylene bridge.

It is important to note, that the latter can be widely modified by using structurally diverse aromatic aldehydes during the synthesis of dihydropyrimidine core by using Biginelli reaction, which explains structural diversity of the reaction products. After having tried various reaction conditions, we have concluded that the optimal method for obtaining the products entailed keeping equimolar ratios of bromomethyl substituted dihydropyrimidines and 1-potassium-2-chloro-7-methylhypoxanthine in dry ethanol for 4 hours. The ester group at the C5 of dihydropyrimidine ring and a chlorine leaving group at C2 of hypoxanthine fragments of the molecule allow to consider these structures as pro missing synthons for farther synthesis of condensed pyrimidine and xanthine systems.

The structures of novel compounds have been confirmed with the methods such as HPLC/MS, ¹H, and ¹³C NMR spectroscopy.

Keywords: dihydropyrimidines, hypoxanthine, alkylation, reactive hypoxanthinopyrimidines, biological activity.

REFERENCES

1. Kappe C.O. *Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type – a literature survey*. Eur. J. Med. Chem., 2000, vol. 35, pp. 1043–1052. [https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(00\)01189-2](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(00)01189-2)
2. Anderson P.C., Mecozi S. *Unusually Short RNA Sequences: Design of a 13-mer RNA that Selectively Binds and Recognizes Theophylline*. J. Am. Chem. Soc., 2005, vol. 127, no 15, pp. 5290–5291. <https://doi.org/10.1021/ja0432463>
3. Stavric B. *Methylxanthines: Toxicity to humans*. Food Chem. Toxicol., 1988, vol. 25, pp. 541–565. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(88\)90007-5](https://doi.org/10.1016/0278-6915(88)90007-5)
4. Sarli V., Huemmer S., Sunder-Plassmann N., Mayer Th., Gianni A. *Synthesis and Biological Evaluation of Novel Eg5 Inhibitors*. Chem. Bio. Chem., 2005, vol. 6, pp. 2005–2013. <https://doi.org/10.1002/cbic.200500168>
5. Müller C., Gross D., Sarli V. *Inhibitors of kinesin Eg5: antiproliferative activity of monastrol analogues against human glioblastoma cells*. Cancer Chemother Pharmacol., 2007, vol. 59, pp. 157–164. <https://doi.org/10.1007/s00280-006-0254-1>
6. Kappe C.O. *100 Years of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis*. Tetrahedron, 1993, vol. 49, no 32, pp. 6937–6963. [http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)87971-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020(01)87971-0)
7. Drabczynska A., Müller Ch., Schumacher B., Hinz S., Karolak-Wojciechowska J., Michalak B., Pekala E., Kiec-Kononowicz K. *Tricyclic oxazolo[2,3-f]purinediones: potency as adenosine receptor ligands and anticonvulsants*. Bioorg. Med. Chem., 2004, vol. 12, pp. 4895–4908. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.06.043>
8. Zimmer H., Mettalia J., Atchley R. *Potential Anticancer Compounds. III. Synthesis of Some 8-Substituted Caffeines and Theophyllines*. Ohio J. Sci., 1963, vol. 63, no 3, pp. 97–102.
9. Brackett L.E., Shamim M.T., Daly J.W. *Activities of caffeine, theophylline and enprofylline analogs as tracheal relaxants*. Biochem. Pharmacol., 1990, vol. 39, pp. 1897–1904. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(90\)90607-M](https://doi.org/10.1016/0006-2952(90)90607-M)
10. Ingvast-Larsson C., Vet J. *Relaxant effects of theophylline and clenbuterol on tracheal smooth muscle from horse and rat in vitro*. J. Vet. Pharmacol Ther., 1991, vol. 14, pp. 310–316. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1991.tb00841>
11. Lebedyeva I.O., Povstyanoy V.M., Ryabitskii A.B., Panasyuk O., Ivahnenko E., Lozova V.P., Markevich I., Allakhverdova S., Povstyanoy M.V. *Theophyllinylpyrimidine Scaffolds Undergo Intramolecular Cyclization Reactions to Form 1,3-Diazepines and Imidazopyrimines*. Eur. J. Org. Chem., 2013, pp. 4594–4606. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201300360>
12. Lyubashov P.P., Povstyanoy V.M., Krysko A.A., Plotkin A., Lovett I., Povstyanoy M.V., Lebedyeva I.O. *Functionalized Diphenyl-Imidazo-Pyrimidines*. J. Heterocyclic Chem., 2018, vol. 55, no 1, pp. 276–281. <https://doi.org/10.1002/jhet.3044>
13. Yuyrova T.A., Krysko A.A., Povstyanoy V.M. *Reaction of functionalized xanthinepyrimidines with benzyl(β -oxyethyl)hydrazines*. Visn. Odes. nac. univ. Him., 2019, vol. 24, no 4, pp. 80–88. [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2019.4\(72\).185569\(in Russian\)](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2019.4(72).185569(in Russian))
14. Biginelli P. *Aldehyde-Urea Derivatives of Aceto- and Oxaloacetic Acids* // Gazzetta Chim. Italiana, 1893, vol. 23, pp. 360–413.
15. Zigeuner, G., Hamberger, H., Blaschke, H. et al. *Über Heterocyclen, 12. Mitt.: Zur Bromierung der 2-Oxo-6-methyltetrahydropyrimidine*. Monatsh. Chem., 1966, vol. 97, pp. 1408–1421. <https://doi.org/10.1007/BF00902591>
16. Fischer E. *Synthese des Heteroxanthine ur. xanthins*. Chem. Ber., 1897, vol. 30, no 3, pp. 2400–2415. <https://doi.org/10.1002/cber.18970300305>