

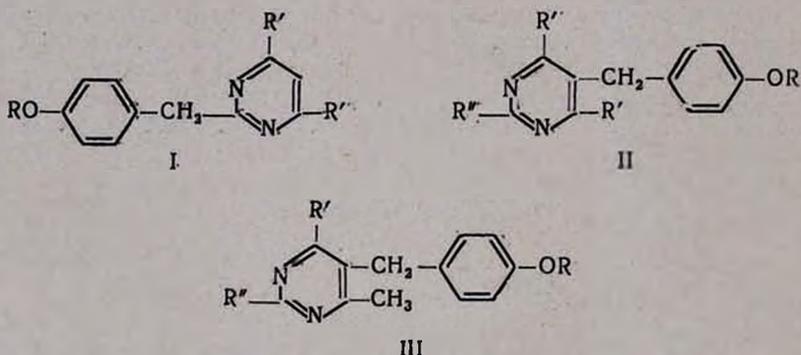
2-(4'-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)-4-АМИНО-6-ОКСИ- И
 2,5-БИС-(4'-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)-4,6-ДИОКСИПИРИМИДИНЫ

А. А. АРОЯН, Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЫАН, Б. Т. ГАРИБДЖАНЫАН И
 Г. М. СТЕПАНЫАН

Взаимодействием хлоргидратов амидинов 4-алкоксифенилуксусных кислот с этиловым эфиром циануксусной кислоты и 4-метоксибензилмалоновым эфиром синтезированы 2-(4'-алкоксбензил)-4-амино-6-оксипиримидины и 2,5-бис-(4'-алкоксбензил)-4,6-диоксипиримидины.

Биологическое исследование этих соединений показало, что среди них имеются как ингибиторы, так и стимуляторы опухолевого роста. Токсичность препаратов зависит от строения, количества и положения заместителей в цикле пиримидина.

В результате ранее проведенных исследований [1] были разработаны методы синтеза иминоэфиров и амидинов 4-алкоксифенилуксусных кислот, что позволило перейти к производным пиримидина, содержащим во втором положении 4-алкоксбензильные радикалы I.

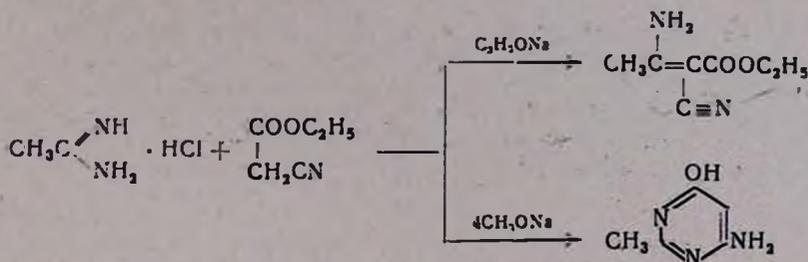


R=CH₃, ---, C₂H₁₁; R'=OH, Cl, NH₂, NR₂; R''=H, OH, NH₂, SH, SCH₃

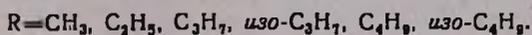
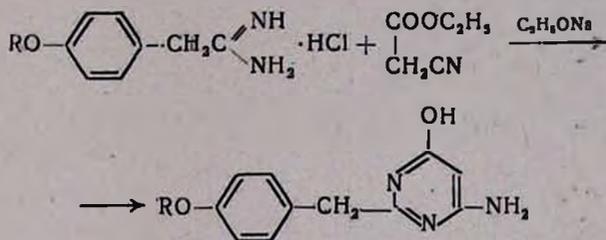
Были синтезированы также ряд других производных пиримидина II, III, представляющих интерес для испытания их канцеролитической активности [2].

С целью расширения области применения амидинов 4-алкоксифенилуксусных кислот в синтезе других производных пиримидина мы исследовали реакцию этих амидинов с эфиром циануксусной кислоты.

Аналогичную реакцию на примере ацетамида и эфира циануксусной кислоты впервые наблюдал Траубе [3]. В дальнейшем Фолди [4], Тодд [5] и другие детально исследовали эту реакцию и установили, что при этом, в зависимости от природы и количества применяемого алкоголята, могут образоваться два различных продукта [6]

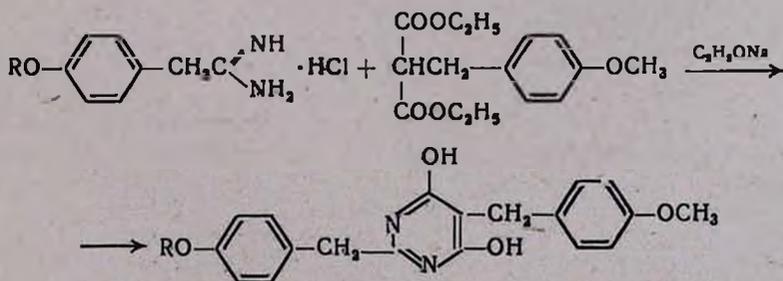


Наши опыты показали, что при взаимодействии хлоргидратов 4-алкоксифенилацетамидинов с этиловым эфиром циануксусной кислоты соответствующие 2-(4'-алкоксибензил)-4-амино-6-оксипиримидины получают с выходами 85–90%, причем для циклизации достаточно трехкратное количество алкоголята.



Установлено также, что реакцию с успехом можно проводить как в присутствии метилата, так и этилата натрия. Синтезированные оксиамино-пиримидины представляют собой белые кристаллические вещества, плавящиеся с разложением. Они не растворяются в эфире, бензоле, хлороформе, ацетоне, но хорошо растворимы в кипящем метаноле и этаноле.

Взаимодействием хлоргидратов амидинов 4-алкоксифенилуксусных кислот и диэтилового эфира 4-метоксибензилмалоновой кислоты в присутствии этилата натрия с высокими выходами получают 2,5-бис-(4'-алкоксибензил)-4,6-диоксипиримидины.



Они представляют собой светложелтые кристаллы с высокими температурами плавления (с разложением). Их можно перекристаллизовать из большого количества метанола или этанола.

Изучение токсичности и противоопухолевых свойств препаратов проводили по ранее описанной методике [7]. Для каждого препарата определяли абсолютно смертельную (DL_{100}), среднюю смертельную (ССД) и максимально переносимую (МПД) дозы. Противоопухолевую активность препаратов определяли в терапевтических опытах на крысах и мышах с перевивными опухолями (саркомы 45, М-1, 180 и асцитная опухоль Эрлиха). Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Токсичность и антибластические свойства 2-(4'-алкоксibenзил)-4-амино-6-оксипиримидина и 2,5-бис-(4'-алкоксibenзил)-4,6-диокси-пиримидинов.
(Формулы см. в табл. 2 и 3)

№ соединения	Токсичность для мышей			Противоопухолевая активность					
	DL_{100} , мг/кг	ССД, мг/кг	МПД, мг/кг	доза, мг/кг	крысы		доза, мг/кг	мыши	
					саркома 45	саркома М-1		саркома 180	асцит Эрлиха
1	5000			150	++	+	250	+	0
2	3750	3500	3000	150	----	0	250	0	0
3	5000			150	0	+	250	0	0
4	5000	4500	4000	150	0	0	250	+	0
5	5000			150	0	0	250	0	0
6	5000	4500	4000	150	0	0	250	0	0
7	1500	1250	1000	100	0	+	250	0	0
8	1750	1400	1000	150	0	+	250	0	0
9	5000			150	0	0	250	0	0
10	3500	3000	2500	150	---	0	250	0	0
11	5000			150	+	+	250	0	0
12	3500	3000	2500	150	0	+	250	0	0

Условные обозначения: 0—отсутствие эффекта или стимуляция роста опухоли до 29%;
+ (—) — торможение (стимуляция) на 30—59%;
++ (---) — то же на 60—79%;
+++ (----) — то же на 80—95%;
++++ (-----) — то же более чем на 95%

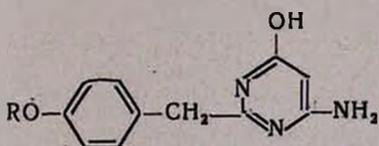
Следует отметить, что испытанные 2-(4'-алкоксibenзил)-4-амино-6-оксипиримидины по токсичности значительно уступают дву- и тризамещенным алкоксibenзилпиримидинам, изученным нами ранее [8]. Препараты, содержащие *изо*-алкоксильные группы, здесь также более токсичны по сравнению с теми, которые содержат нормальную углеродную цепь (ср. соед. 3 с 4 и 5 с 6). В этой группе в биологическом отношении представляют интерес 2 препарата: 2-(4'-метоксибензил)- и 2-(4'-этоксибензил)-4-амино-6-окси-пиримидины. Первый из них угнетает рост саркомы 45 на 60—79%; а М-1 и 180—на 30—59%. Что же касается второго препарата, то он оказывает противоположное действие, стимулируя рост саркомы 45 более чем на 95%. Остальные препараты этой группы на рост использованных опухолевых штаммов существенного влияния не оказывают (см. табл. 1). При замещении аминогруппы в 4-ом положении ОН-группой и при введении второй алкоксibenзольной группы в 5-ое положение цикла пиримидина токсичность соединений несколько увеличивается (ср. соед. I с 7, 2 с 8, 3 с 9, 4 с 10, 5 с II и 6 с 12). Закономерности, выявленные при изучении биологических свойств 4,6-дихлор-2-(4'-алкоксibenзил)-пиримидинов [8], повторяются и здесь, т. е. при увеличении углеродной цепи алкоксibenзольной группы в положении 2 токсичность препарата закономерно слабеет (ср. соед. 8—12 с 7).

причем в этой группе также *изо* формы более токсичны по сравнению с соединениями, содержащими нормальную углеродную цепь в алкокси группе (ср. соед. 10 с 9 и 12 с 11). К противоопухолевому действию этих препаратов более чувствительным оказался штамм саркома М-1; 4 препарата этой группы (7, 8, 11 и 12) угнетали рост опухоли на 30—59% и только 2 препарата противоопухолевого действия не оказывали (9 и 10). При лечении саркомы 45 большинство соединений противоопухолевых свойств не проявляло (за исключением 11), а препарат 9 даже стимулировал рост опухоли на 60—79%. Саркома 180 и асцитная опухоль Эрлиха также оказались резистентными к терапевтическому действию препаратов.

Экспериментальная часть

2-(4'-Алкоксибензил)-4-амино-6-оксипириимидины. Смесь 0,02 моля хлоргидрата 4-алкоксифенилацетамидина 1, 0,02 моля этилового эфира циануксусной кислоты и этилата натрия, приготовленного из 1,38 г (0,06 г-ат) натрия и 30 мл абсолютного этанола, при перемешивании нагревают на водяной бане в течение 3—4 часов. После отгонки растворителя к остатку приливают 50 мл горячей воды и полученный раствор подкисляют уксусной кислотой до pH 6. Осадок фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из метанола или этанола (табл. 2).

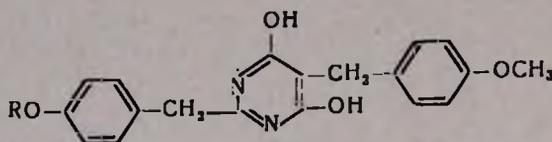
Таблица 2



№ соединения	R	Т. пл., °С	Выход, %	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
					С		Н		N	
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
1	CH ₃	273—274	82,6	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂	62,02	62,32	5,91	5,66	18,43	18,17
2	C ₂ H ₅	235—236	83,7	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂	63,39	63,66	6,51	6,24	16,79	17,13
3	C ₃ H ₇	254—255	94,3	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂	64,69	64,84	6,55	6,60	16,50	16,24
4	<i>изо</i> -C ₃ H ₇	217—218	83,1	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂	64,95	64,84	6,73	6,60	15,97	16,24
5	C ₄ H ₉	223—224	82,4	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂	65,90	65,91	7,30	7,00	15,28	15,37
6	<i>изо</i> -C ₄ H ₉	226—227	91,5	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂	65,80	65,91	7,29	7,00	15,08	15,37

2,5-Бис-(4'-алкоксибензил)-4,6-диоксипириимидины. Смесь 0,02 моля хлоргидрата 4-алкоксифенилацетамидина, 5,6 г (0,02 моля) этилового эфира 4-метоксибензилмалоновой кислоты [9] и этилата натрия, приготовленного из 1,38 г (0,06 г-ат) натрия и 50 мл абсолютного этанола, при перемешивании нагревают на водяной бане в течение 5—6 часов. Затем отгоняют растворитель досуха, к остатку приливают 50 мл воды. Раствор дважды экстрагируют эфиром, отделяют водный слой, подкисляют его 15—20 мл разбавленной (1:1) соляной кислоты до pH 3. Кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из большого количества этанола (табл. 3).

Таблица 3



№ соединения	R	Т. пл., °С	Выход, %	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
					С		Н		N	
					найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено
7	CH ₃	338—339	85,7	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄	68,07	68,21	5,64	5,72	7,80	7,95
8	C ₂ H ₅	330—331	86,5	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₄	68,96	68,88	6,22	6,05	7,97	7,65
9	C ₃ H ₇	338—339	85,4	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	69,80	69,50	6,54	6,36	7,60	7,37
10	изо-C ₃ H ₇	340—341	85,7	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	69,50	69,50	6,61	6,36	6,97	7,37
11	C ₄ H ₉	343—344	84,3	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₄	69,58	70,07	6,76	6,64	6,99	7,10
12	изо-C ₄ H ₉	339—340	86,4	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₄	69,90	70,07	6,51	6,64	6,97	7,10

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 22 XI 1967

2-(4'-ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆՁԻԼ)-4-ԱՄԻՆԱ-6-ՕՔՍԻ ԵՎ 2,5-ԲԻՍ-
-(4-ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆՁԻԼ)-4,6-ԴԻՈՔՍԻՊԻՐԻՄԻԳԻՆՆԵՐ

Հ. Ա. ՉԱՐՈՅԱՆ, Բ. Գ. ՄԵԼԻԿ-ՕԶԱՆԺԱՆՅԱՆ, Բ. Տ. ՂԱՐԻԲԺՅԱՆ ԵՎ Հ. Մ. ՄՅԵՓՅԱՆԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

4-Ալկոքսիֆենիլքացախաթթուների ամիդինների թլորհիդրատները ուսումնասիրվել են մտցնելով ցիանքացախաթթվի էթիլէսթերի և 4-մեթոքսիբենզիլմալոնաթթվի էսթերի հետ, սինթեզված են 2-(4'-ալկոքսիբենզիլ)-4-ամինա-6-օքսի և 2,5-բիս(4'-ալկոքսիբենզիլ)-4,6-դիօքսիպիրիմիդինները:

Այդ միացությունների բիրտոդիական հետազոտությունը ցույց տվեց, որ նրանց մեջ կան ուռուցքային աճն ինչպես արգելակող, այնպես էլ խթանող պրեպարատներ: Նրանց թունականությունը որոշակի կերպով կապված է տեղակալող խմբերի դիրքից, բանակից և կառուցվածքից:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджанян, Арм. хим. ж., 20, 314 (1967).
2. А. А. Ароян, М. А. Калдрисян, Р. Г. Мелик-Оганджанян, Арм. хим. ж., 20, 61 (1967); А. А. Ароян, М. С. Крамер, там же 20, 218 (1967).
3. W. Traube, немецкий пат., 135.371 (1902); Lieb. Ann., 432, 266 (1923).
4. Z. Földi, G. Fodor, S. Demjen, H. Szenkers, I. Holmos, Ber., 75, 755 (1942).
5. G. W. Kenner, B. Lythgoe, A. R. Todd, A. Tophan, J. Chem. Soc., 1943, 388; R. Hall, B. J. Lovel, H. T. Openshaw, L. C. Payman, A. R. Todd, там же, 1946, 357.

6. *A. Maggolo, A. P. Phillips, G. H. Hitchings*, J. Am. Chem. Soc., 73, 106 (1951).
7. *А. А. Ароян, Б. Т. Гарибджанян, С. А. Саркисян, Г. М. Степанян*, Арм. хим. ж., 20, 908 (1967).
8. *А. Л. Миджоян, Б. Т. Гарибджанян, Г. М. Степанян*, Биологический журнал Армении, 21, (1968).
9. *А. Л. Миджоян, В. В. Довлатян*, Изв. АН АрмССР, серия естеств. и тех. наук, 8, 37 (1955).