

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

Х. СИНТЕЗ АМИНО- И ГИДРАЗИНОПРОИЗВОДНЫХ 2-МЕТИЛМЕРКАПТО-5-(*п*-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ

А. А. АРОЯН, М. С. КРАМЕР, Б. Т. ГАРИБДЖАНЫН и Г. М. СТЕПАНЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

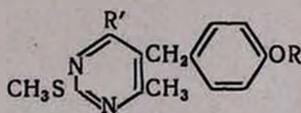
Поступило 25 VII 1968

Взаимодействием 2-метилмеркапто-4-хлор-5-(*п*-алкоксибензил)-6-метилпириимидинов со вторичными аминами и гидразингидратом получены, соответственно, 4-амино- и 4-гидразинопроводные пириимидинов.

Изучена противоопухолевая активность гидрохлоридов 2-метилмеркапто-4-амино-5-(*п*-алкоксибензил)-6-метилпириимидинов.

Табл. 3, библи. ссылок 4.

В предыдущем сообщении [1] нами описан синтез 2-амино-, 2-меркапто-, 2-алкил меркапто-4-окси-5-(*п*-алкоксибензил)-6-метилпириимидинов и их производных. Продолжая исследования в области синтеза производных пириимидина, для исследования их противоопухолевой активности мы задались целью синтезировать соединения с общей формулой



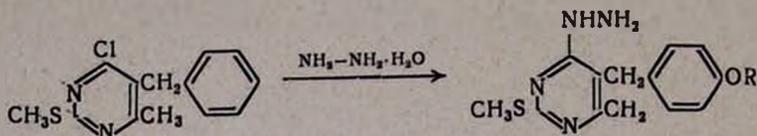
R=CH₃, C₂H₅, C₃H₇, *изо*-C₃H₇, C₄H₉, *изо*-C₄H₉.

R' = N(CH₃)₂, N(C₂H₅)₂, , .

Кроме этого, было интересно исследовать взаимодействие 4-хлор-пириимидинов с гидразингидратом, так как в литературе описан [2] пример непосредственного замещения меркапто-группы на гидразиногруппу в 2-метилмеркапто-4-окси-6-аминопириимидине. Действием 82%-ного гидрата гидразина на 2-метилмеркапто-4-хлор-5-(*п*-алкоксибензил)-6-метилпириимидины получены вещества с четкой температурой плавления. Получить гидрохлориды этих соединений не удалось.

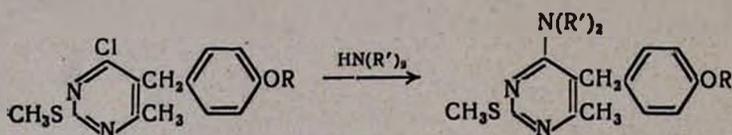
Данные элементарного анализа, а также чистота этих соединений, проверенная хроматографией в тонком слое окиси алюминия в системе

эфир—петролейный эфир (1:3), свидетельствуют о том, что в этих условиях гидразин замещает только хлор в четвертом положении, а метилмеркапто-группа остается неизменной.



Аналогичные данные на другом примере наблюдали Хирао, Фиджimoto, Кото [3].

Синтез 2-метилмеркапто-4-амино-5-(*п*-алкоксибензил)-6-метилпиримидинов осуществлен взаимодействием 2-метилмеркапто-4-хлор-5-(*п*-алкоксибензил)-6-метилпиримидинов со вторичными аминами в среде этанола.



Нагревание исходных продуктов в автоклаве 5—6 часов при 165—170° дало возможность осуществить синтез аминопроизводных с 60—70% выходами.

Полученные вещества — густые жидкости с высокими температурами кипения; некоторые из них при стоянии кристаллизуются. Действием эфирного раствора хлористого водорода на 4-аминопиримидины были получены кристаллические гидрохлориды.

Изучение противоопухолевой активности гидрохлоридов 4-аминопиримидинов проводили в терапевтических опытах на крысах и мышях с перевивными опухолями (Саркомы 45, М-1, 180 Крокера).

Через 5—7 дней после перевивки опухоли животных взвешивали и разбивали на опытную и контрольные группы. Подопытные животные получали препараты внутривенно 1 раз в день в течение 8—12 дней: мыши в дозе 150 мг/кг (5—6 раз), крысы—100 мг/кг (8—10 раз). На 13—17 день после перевивки опухоли животных забивали и определяли вес тела и вес опухоли. О влиянии препарата на рост опухоли судили по проценту торможения — K_t ; оценку общего действия на организм производили по изменению веса подопытных животных по сравнению с контролем — K_p [4]. Всего проведено 96 опытов на 750 животных.

Из представленной таблицы 1 видно, что в ряду 2-метилмеркапто-4-диметиламино-5-(*п*-алкоксибензил)-6-метилпиримидинов все соединения, за исключением второго и четвертого, проявляют противоопухолевую активность в отношении саркомы 45, которая выражается в ингибировании роста этой опухоли на 30—59%. Замена диметиламино-группы в четвертом положении пиримидинового кольца диэтиламино-, пиперидил-, морфолил-группами почти не изменяет активности полученных соединений.

Из испытанных 24 препаратов 20 в отношении саркомы 45 проявляли угнетающее действие, а активность 2-метилмеркапто-4-диметиламино- и 4-пиперидил-5-(*п*-метоксибензил)-6-метилпиримидинов была более 60%.

Анализируя результаты, полученные при лечении саркомы М-1, следует отметить, что ни один из указанных препаратов не проявлял противоопухолевого эф-

фекта, а препараты 4, 13—19 существенно стимулировали рост опухоли. Исследованные соединения обнаружили также некоторую противоопухолевую активность в отношении саркомы 180-Крокера. Эта опухоль оказалась чувствительной к соединениям 1, 2, 4, 6 (производные 2-метилмеркапто-4-диметиламино-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метил-пиридинов) и 13—17 (производные 4-пиперидил-пиридинов).

Остальные соединения в отношении опухоли Крокера противоопухолевых свойств не проявляли.

Таблица 1

Сводные данные о противоопухолевой активности 2-метил-меркапто-4-диметиламино-, 4-диэтиламино-, 4-пиперидил- и 4-морфолил-5-(*n*-алкоксибензил)-пиридинов

№ соединения	Противоопухолевая активность								
	саркома 45			саркома M-1			саркома 180		
	доза, мг/кг	K_a	K_p	доза, мг/кг	K_a	K_p	доза, мг/кг	K_a	K_p
1	100	++	+7	100	0	+9	150	+	+3
2	100	0	+17	100	0	-9	150	+	+10
3	100	+	+7	100	0	-10	150	0	-12
4	100	0	+14	100	---	-10	150	+	+3
5	100	+	+13	100	0	-5	150	0	0
6	100	+	-1	100	0	-6	150	+	+2
7	100	+	-5	100	0	-10	150	0	-12
8	100	0	-11	100	0	0	150	0	-10
9	100	0	-10	100	0	-9	150	0	-2
10	100	+	-13	100	0	-9	150	0	-2
11	100	+	-18	100	0	-4	150	0	-9
12	100	-	-14	100	0	+2	150	0	-6
13	100	++	-4	100	-	0	150	+	+3
14	100	+	-3	100	---	-1	150	+	+13
15	100	+	-2	100	-----	-4	150	+	0
16	100	+	-6	100	-	-9	150	+	+6
17	100	+	-10	100	---	-10	150	+	-2
18	100	+	-7	100	---	-10	150	0	-4
19	100	+	-2	100	-	-9	150	0	-10
20	100	+	-7	100	0	+5	150	0	0
21	100	+	+2	100	0	-2	150	0	-9
22	100	+	-4	100	0	-9	150	0	-18
23	100	+	-5	100	0	-3	150	0	-10
24	100	+	+2	100	0	-4	150	0	-18

Условные обозначения: K_a — коэффициент активности, со знаком + означает торможение роста опухоли; K_p — коэффициент прироста, со знаком + указывает на большую прибавку в весе или на меньшее похудание, со знаком — на меньшую прибавку в весе животных подопытной группы или на большее их похудание за время опыта, по сравнению с контролем.

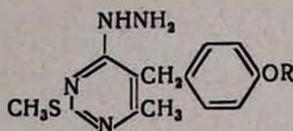
0 — отсутствие эффекта; +(-) — торможение (стимуляция) роста опухоли на 30—59%; ++(---) — то же на 60—79%; +++(----) — то же на 80—95%; ++++(-----) — то же более чем на 95%.

Таким образом, из использованных штаммов к химиотерапевтическому воздействию указанных пиримидиновых производных относительно чувствительными оказались саркомы 45 и 180 Крокера. В основном, активность соединений не превышает 30—50%.

Экспериментальная часть

2-Метилмеркапто-4-гидразино-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидины. Смесь 0,01 моля 2-метилмеркапто-4-хлор-5-(*n*-алкоксибензил)-9-метилпиримидина и 1,5 мл 82%-ного гидрата гидразина в 50 мл этилового спирта нагревают с обратным холодильником 2—3 часа на водяной бане, после чего оставляют на ночь. Выпавший осадок гидрохлорида гидразина отфильтровывают, а из фильтрата отгоняют растворитель. Маслянистый остаток закристаллизовывается после прибавления абсолютного эфира. Кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола (табл. 2).

Таблица 2

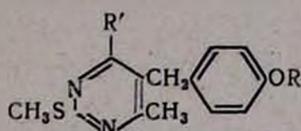


R	Выхол. %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %				R _f
				N		S		
				найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	
CH ₃	65,5	129—130	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ OS	19,42	19,29	10,88	11,04	0,51
C ₂ H ₅	70,5	156—157	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ OS	18,58	18,40	10,19	10,53	0,53
C ₃ H ₇	67,5	101—102	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ OS	18,00	17,59	10,26	10,06	0,60
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	62,8	140—141	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ OS	17,91	17,59	9,50	10,06	0,46
C ₄ H ₉	50,0	118—119	C ₁₇ H ₂₄ N ₄ OS	17,14	16,85	8,87	9,64	0,62
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	58,6	104—105	C ₁₇ H ₂₄ N ₄ OS	16,50	16,85	9,47	9,64	0,58

2-Метилмеркапто-4-амино-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидины. Смесь 0,01 моля 2-метилмеркапто-4-хлор-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидина и 0,03 моля вторичного амина в 50 мл этилового спирта нагревают в автоклаве 5—6 часов при 165—170°. После удаления растворителя к остатку прибавляют 40 мл воды и экстрагируют эфиром. Соединенные эфирные экстракты промывают 5%-ным раствором едкого натра, водой и высушивают над безводным сульфатом натрия. После отгонки эфира полученный продукт перегоняют в вакууме.

Гидрохлориды получают взаимодействием 2-метилмеркапто-4-амино-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидинов с эфирным раствором хлористого водорода в среде абсолютного эфира (табл. 3).

Таблица 3



№	R	R'	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула	Анализ, %				Т. пл., °С гидрохлорида
						N		S		
						вычислено	найдено	вычислено	найдено	
1	CH ₃	N(CH ₃) ₂	73,7	207—210/1	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ OS	13,84	14,13	10,56	10,29	152—153
2	C ₂ H ₅	.	89,1	210—215/1	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ OS	13,23	13,50	10,10	10,28	165—166
3	C ₃ H ₇	.	75,6	217—220/1	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ OS	12,67	12,30	9,67	9,57	172—173
4	<i>изо</i> -C ₃ H ₇	.	90,3	214—215/1	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ OS	12,67	12,35	9,67	9,53	176—177
5	C ₄ H ₉	.	82,3	230—235/1	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ OS	12,16	12,27	9,28	9,50	169—170
6	<i>изо</i> -C ₄ H ₉	.	60,7	220—225/1	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ OS	12,16	11,98	9,28	9,35	164—165
7	CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	60,0	204—206/1	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ OS	12,67	12,34	9,67	9,95	142—143
8	C ₂ H ₅	.	63,6	215—216/1	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ OS	12,16	12,26	9,28	9,23	153—155
9	C ₃ H ₇	.	72,5	225—227/1	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ OS	12,68	11,44	8,91	8,62	162—163
10	<i>изо</i> -C ₃ H ₇	.	66,7	230—232/1	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ OS	11,68	11,93	8,91	8,45	132—134
11	C ₄ H ₉	.	61,0	240—242/1	C ₂₁ H ₃₁ N ₃ OS	11,25	11,40	8,58	8,85	136—137
12	<i>изо</i> -C ₄ H ₉	.	80,0	235—238/1	C ₂₁ H ₃₁ N ₃ OS	11,25	11,38	8,58	8,87	153—155
13	CH ₃		59,4	215—217/1	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ OS	12,23	12,31	9,33	9,34	85—86
14	C ₂ H ₅	.	87,6	225—228/1	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ OS	11,75	12,11	8,96	9,31	138—139
15	C ₃ H ₇	.	55,5	235—240/1	C ₂₁ H ₂₉ N ₃ OS	11,31	11,71	8,63	8,30	110—112
16	<i>изо</i> -C ₃ H ₇	.	50,0	233—235/1	C ₂₁ H ₂₉ N ₃ OS	11,31	11,42	8,63	9,00	145—146
17	C ₄ H ₉	.	69,0	238—242/1	C ₂₂ H ₃₁ N ₃ OS	10,89	10,58	8,31	8,66	162—163
18	<i>изо</i> -C ₄ H ₉	.	75,0	240—244/1	C ₂₂ H ₃₁ N ₃ OS	10,89	11,15	8,31	8,65	155—156
19	CH ₃		65,2	225—227/1	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	12,13	11,76	9,27	8,96	160—161
20	C ₂ H ₅	.	70,5	230—235/1	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₂ S	11,68	11,69	8,97	8,57	185—186
21	C ₃ H ₇	.	64,2	240—242/1	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₂ S	11,25	11,17	8,58	8,69	108—110
22	<i>изо</i> -C ₃ H ₇	.	61,7	235—238/1	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₂ S	11,25	11,58	8,58	8,78	123—124
23	C ₄ H ₉	.	53,5	250—255/1	C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O ₂ S	10,84	10,54	8,27	8,38	105—106
24	<i>изо</i> -C ₄ H ₉	.	62,5	245—247/1	C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O ₂ S	10,84	11,53	8,27	8,58	149—150

2-ՄեթիլսերկալոճՈ-5- (պ-ԱԼԿՕՔՍԻԲենզիլ)-6- Մեթիլ-Պիրիմիդինների
ԱՄԻՆԱ-եվ շիֆոնազինԱՍՏԱՆՑՑԱԼՆերի ՍԻՆԹԵԶ եվ ՆՐԱՆՑ ՀԱԿԱՈՒՌՈՒՑՔ-
ԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՑԱՆ, Մ. Ս. ԿՐԱՄԵՐ, Բ. Տ. ՂԱՐԻՔԱՆՑԱՆ եվ Գ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Աշխատանքը նվիրված է ամինների և հիդրազինհիդրատի հետ 4-քլոր-պիրիմիդինների փոխազդման ուսումնասիրությանը: 3-Մեթիլմերկալոճո-4-քլոր-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-6-մեթիլպիրիմիդինների վրա 82 տոկոսանոց հիդրազինհիդրատով ազդելով ստացել ենք որոշակի հալման կետերով նյութեր, որոնց էլեմենտար անալիզի տվյալները և քրոմատոգրաֆիական ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ փորձի պայմաններում քլորի ատոմը տեղակալվում է հիդրազինախմբով, իսկ մեթիլմերկալոճո խումբը մնում է անփոփոխ:

2-Մեթիլմերկալոճո-4-քլոր-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-6-մեթիլպիրիմիդինները երկրորդային ամինների հետ ավտոկլավում էթանոլի միջավայրում 165—170° տաքացնելով սինթեզել ենք համապատասխան 4-ամինաածանցյալներ: Նրանցից ստացել ենք բյուրեղային հիդրոքլորիդներ:

Ուսումնասիրված են վերջիններես հակաուռուցքային հատկությունները պատվաստած ուռուցքներ ունեցող մկների և առնետների վրա (սարկոմա 45, Մ-1 և 180), ծուլց է տրված. որ նրանք 30—50 տոկոսով ճնշում են ուռուցքների աճը (սարկոմա 45, 180), նրանցից մեծ մասը Մ-1 սարկոմայի վրա ճնշող ազդեցություն չի ցուցաբերում, իսկ մնացածները նույնիսկ արագացնում են այդ ուռուցքի աճը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, М. С. Крамер, Арм. хим. ж., 20, 218 (1967).
2. E. Tenor, F. Kröger, Chem. Ber., 97, 1373 (1964).
3. J. Hirao, T. Fujimoto, V. Koto, Kogyo Kagaku Zasshi, 66, 1682-5 (1963); [C. A., 60, 12008 (1964)].
4. В. А. Чернов, Методы экспериментальной химиотерапии, Медгиз, Москва, 1959, стр. 294.