

СИНТЕЗ И АНТИМЕТАБОЛИТНЫЕ СВОЙСТВА 2,5-ДИМЕТИЛ- 7-АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСАЗОЛО[5,4-*d*]ПИРИМИДИНА

Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЫАН, Т. А. ХАЧАТУРЯН, ДЖ. Г. АМИРАГОВ
 Ж. С. МАНУКЯН и С. А. ЛАПОЯН

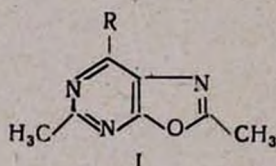
Институт тонкой органической химии
 им. А. Л. Минджояна АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 19 VII 1980

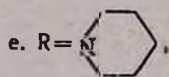
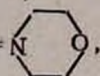
Разработан новый метод синтеза 7-аминозамещенных производных оксазолов[5,4-*d*] пириимидина. Изучена их противоопухолевая активность.

Табл. 1, библиографических ссылок 7.

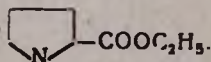
Интерес к 7-аминозамещенным производным оксазолов[5,4-*d*] пириимидина (Ia-з) вызван тем, что они могут рассматриваться как оксоаналоги биологически активных пуринов [1, 2] и, кроме того, являются ценными полупродуктами в синтезе N₉-замещенных гипоксантина [3, 4].



Ia. R=Cl, б. R=N(CH₃)₂, в. R=N(C₂H₅)₂, г. R=N(C₃H₇)₂, д. R=



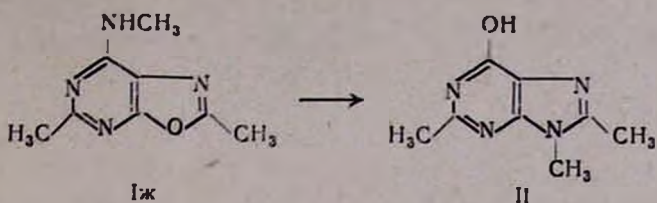
ж. R=NHCH₃, з. R=



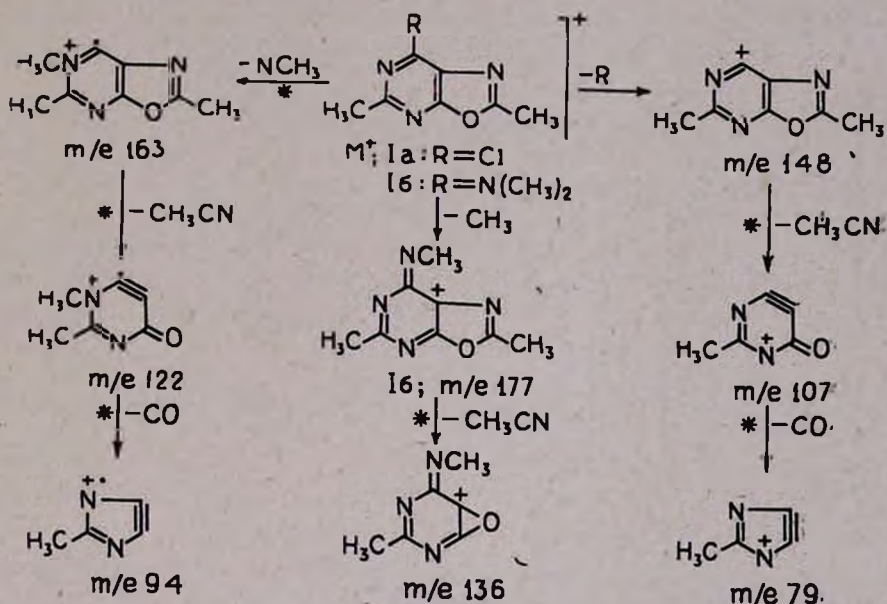
В литературе указывается, что ацетилаурамил не циклизуется в 2-метилоксазоло[5,4-*d*]пириимидин в присутствии хлорокиси фосфора [5]. Нами установлено, что 2-метилацетилаурамил циклизуется в 2,5-диметил-7-хлороксазоло[5,4-*d*]пириимидин (Ia) нагреванием с избытком хлорокиси фосфора в присутствии диметиланилина.

Взаимодействием Ia с различными алифатическими и гетероциклическими аминами синтезированы Ib-з.

Кипячением Iж в формамиде получен известный в литературе [4] 2,8,9-триметилгипоксантин (II).



Молекулярные веса соединений I, II, определенные масс-спектрометрически, совпадают с их молекулярной формулой. Кроме того, в масс-спектрах присутствует ряд характеристических пиков ионов, подтверждающих их строение.



Изучена острая токсичность (на белых мышах) и противоопухолевая активность (на саркоме-45) по общепринятой методике [6] соединений Ia-e и Iz. Все они показали слабую активность в отношении саркомы-45.

Экспериментальная часть

ТСХ проводили на силуфоле UV-254 с подвижной фазой абс. эфир—петролейный эфир, 49 : 1, проявление УФ лучами.

ЯМР спектр снят на приборе «Varian T-60» с рабочей частотой 60 МГц. Внутренним эталоном служил ТМС.

Масс-спектры сняты на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца в область ионизации при температуре на 20--30° ниже точки плавления. Энергия ионизирующих ионов 30 эВ.

2,5-Диметил-7-хлороксиоло[5,4-*d*]пиримидин (Ia). Смесь 36,6 г (0,2 моля) 2-метил-4,6-диокси-5-ацетиламинопиримидина, 175 мл хлорокси фосфора и 80 мл диметиланилина кипятили 3—4 ч. Отогнали избыток хлорокси фосфора, остаток экстрагировали бензолом. Бензольный экстракт промыли водой, высушили над сульфатом натрия, отогнали растворитель, полученные кристаллы перекристаллизовали (табл.).

Таблица

Соединения Ia-з

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C (растворитель)	R _f	С, %		Н, %		N, %	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
а*	59	81—82 (гептан)	0,71	45,67	45,79	3,75	3,29	23,41	22,89
б	48	79—80 (петрол. эфир)	0,68	56,40	56,24	6,35	6,29	28,56	29,15
в	48	157—158 (петрол. эфир)	0,50	59,86	59,98	7,23	7,32	25,50	25,44
г	39	53—55 (петрол. эфир)	0,76	62,90	62,88	8,71	8,12	23,02	22,56
д	43	172 (спирт—петрол. эфир, 1:1)	0,73	57,01	56,40	6,49	6,02	24,28	23,92
е	50	125—126 (спирт)	0,52	62,01	62,05	6,52	6,94	24,47	24,12
ж	45	182—183** (50% спирт)	0,47	54,00	53,92	5,77	5,66	30,94	31,45
з	58	75—77 (гептан)	0,51	58,40	57,92	6,15	6,25	19,55	19,30

* Найдено %: Cl 19,58. Вычислено %: Cl 19,31.

** По лит. [4], т. пл. 184—185° (из разбавленного спирта).

ЯМР спектр Ia содержит в областях 2,7 и 2,72 м. д. два синглета, соответствующих метильным протонам в положениях 2 и 5.

2,5-Диметил-7-аминозамещенные производные оксазоло[5,4-*d*]пиримидина (Iб-ж). Смесь 3,66 г (0,02 моля) Ia и 0,04 моля соответствующего амина в 50 мл абс. бензола оставили на 1—2 ч при комнатной температуре, затем нагревали на водяной бане 4—5 ч. Отфильтровали выпавшие кристаллы гидрохлорида амина, фильтрат упарили, выпавшие кристаллы отфильтровали и перекристаллизовали (табл.).

2,5-Диметил-7-(α -карбэтоксн-1-пирролидин)оксазоло[5,4-*d*]пиримидин (Iз). 1,83 г (0,01 моля) Ia, 1,35 г (0,01 моля) этилового эфира 1-пролина [7] и 1,01 г (0,01 моля) триэтиламина в 30 мл абс. бензола кипятили 28—30 ч. Отфильтровали выпавшие кристаллы гидрохлорида триэтиламина, фильтрат упарили и полученные кристаллы перекристаллизовали (табл.).

2,8,9-Триметилгипоксантин (II). 2,1 г (0,012 моля) I кипятили с 10,5 мл формамида 3 ч. Отфильтровали выпавшие по охлаждению кристаллы и высушили. Выход 1,45 г (69,1%) [4].

ՕՔՍԱԶՈԼՈ [5,4-d] ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ 2,5-ԴԻՄԵԹԻԼ-7-ԱՄԻՆՈՏԵՆԴԱԿԱԼՎԱՄ
ԱՌԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՀԱԿԱՌԻՌՈՒՑՔԱՅԻՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ռ. Դ. ՄԵԼԻԿ-ՕԶԱՆՋԱՆՅԱՆ, Բ. Ա. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ, Զ. Գ. ԱՄԻՐԱԴՈՎ,
Ժ. Ս. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ Ե Ս. Ա. ՊԱՊՈՅԱՆ

Հակառուցքային ակտիվությամբ օժտված միացություններ ստանալու նպատակով մշակված է օքսազոլո [5,4-d] ամինոտենդակալված ածանցյալների սինթեզի նոր մեթոդը։ Ուսումնասիրված է նրանց հակառուցքային ակտիվությունը։

SYNTHESIS AND ANTIMETABOLIC PROPERTIES OF 2,5-DIMETHYL-7-AMINOSUBSTITUTED DERIVATIVES OF OXAZOLO[5,4-d]PYRIMIDINES

R. G. MELIK-OGANJANIAN, T. A. KHACHATURIAN, J. G. AMIRAGOV,
G. S. MANUKIAN and S. A. PAPOYAN

A new method for the synthesis of the title compounds has been elaborated with the purpose of obtaining compounds with potential anti-metabolic activity. Besides their antitumour properties have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. E. A. Falco, G. B. Ellon, E. Burgl, G. H. Hittlings, J. Am. Chem. Soc., 74, 4897 (1952).
2. Y. Ohtsuka, Bull. Chem. Soc. Japan, 43, 187 (1970).
3. Яп. пат., 72.20.031 (1972); [C. A., 77, 101674 (1972)].
4. Y. Ohtsuka, Bull. Chem. Soc. Japan, 43, 3909 (1970).
5. T. Nishiwaki, Nature, 211, 737 (1966).
6. В. А. Чернов, Методы экспериментальной химиотерапии, Медгиз, М., 1959, стр. 294.
7. Дж. Гринштейн, М. Викиц, Химия аминокислот и пептидов, Изд. «Мир», М., 1965, стр. 425.