

SYNTHESIS OF CONDENSED DERIVATIVES OF FURO/2,3-d/PYRIMIDINES.

G. K. NALBANDIAN, H. P. MKRTCHIAN, A. S. MORAVIAN
and R. A. HAKOPIAN

New condensed derivatives of triazolo- and tetrazolofuro/2,3-d/pyrimidines was synthesized from 2,4-dithiofuro/2,3-d/pyrimidine. The latter was preparation starting from 2-amino-5,5-dimethyl-3-cyano-4,5-dihydro-7H-furo/2,3-d-thiopyran.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Налбандян Г. К., Мкртчян А. П., Акопян Р. А. Вартамян С. А. — ХГС, 1990, № 10, с. 1403.

Химический журнал Армении, т. 48, № 1—3, стр. 65—70 (1995 г.)

УДК 547.854

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 5-ГАЛОГЕНОУРАЦИЛИЛ-1- β -ПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ

А. А. АРУТЮНЯН, Л. В. ХАЖАКЯН, Г. М. СТЕПАНЯН, Ф. Г. АРСЕНЯН,
Э. В. КАЗАРЯН, Ю. З. ТЕР-ЗАХАРЯН и Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 25 VIII 1993

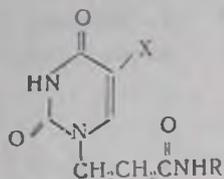
Взаимодействием 5-галогенурацилов с этиловым эфиром акриловой кислоты в этаноле в присутствии этилата натрия синтезированы этиловые эфиры 5-фтор-, бром-, йодурацилил-1- β -пропионовых кислот, щелочным гидролизом которых получены соответствующие кислоты. Амидирование 5-фтор-, -бромурацилил-1- β -пропионовых кислот осуществлено по методу дигидрогексилкарбодимид-1-гидрокси-сукцинимид в системе ДМФ, ГГФ.

Строение синтезированных соединений доказано методами ПМР, ИК и масс-спектрометрии. Изучены противоопухолевые и антибактериальные свойства соединений. Табл. 2, библиограф. ссылки 11.

5-Фторурацил и ряд его производных занимают важное место в химиотерапии опухолевых заболеваний, обладая широким спектром биохимического действия, включая ингибирование тимидилатсинтетазы, процессинга ядерной РНК, вызывают разрывы в цепях ДНК и оказывают ряд других цитотоксических эффектов [1].

Среди многочисленных синтетических аналогов 5-фторурацила в последние годы привлекают внимание 2,4-диоксо-5-фторпиримидинил-1- β -пропионовая кислота Ia [2] и продукты ее конденсации с полиэтиленгликолем [3], углеводами [4], аминокислотами [5].

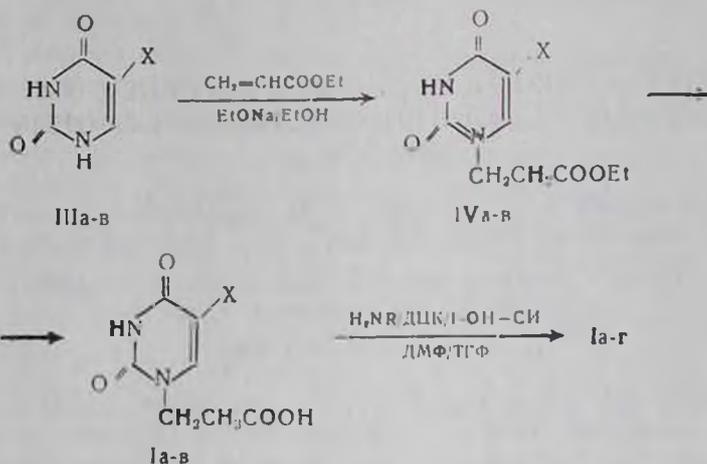
В продолжение наших исследований по синтезу новых аналогов природного антибиотика спарсомицина [6—8] и N₁-замещенных 5-фторурацилов [9] представляло интерес осуществить синтез амидов 2,4-диоксо-5-фтор (бром) пиримидинил-1-β-пропионовых кислот IIа-г., где в качестве аминного компонента выступают остатки D, L-β-фенил-β-аланина, дециламина и (β-октилтио)этиламина.



IIа-г

IIа-г R = а) CH(Ph)CH₂COOCH₃ (D, L); б) (CH₂)₉CH₃; в) CH₂CH₂S(CH₂)₇CH₃;
г) CH₂CH₂S(CH₂)₇CH₃ IIа-в: X = F; IIг: X = Br.

Синтез проведен по схеме:



I, III, IV: X = F (а). Br (б). J (в)

Взаимодействием соответствующих 5-галогенурацилов IIIа-в с этиловым эфиром акриловой кислоты в присутствии каталитического количества этилата натрия синтезированы этиловые эфиры IVа-в, щелочной гидролиз которых приводит к кислотам Ia-в.

Амиды IIа-г получены конденсацией кислот Ia,б с соответствующими аминами по методу дихлорогексилкарбодимид (ДЦК)—1-гидроксисукцинимид (1—ОН—СИ) в системе ДМФ/ТГФ.

Диссоциативная ионизация IIа-в при электронном ударе характеризуется расщеплением молекулы по C(O)—NH—связи с дальнейшей фрагментацией пиримидинового и аминного фрагментов (табл. 1).

Химиотерапевтическое изучение синтезированных соединений показало, что производные 5-газогенурацилил-1-β-пропионовых кислот II, IV обладают низкой токсичностью (МПД ≥ 1000 мг/кг). В терапев-

таческих дозах все они проявляют слабую противоопухолевую активность в отношении саркомы 45 и лейкоза Швеца, угнетая их рост на 40—56%.

Несколько большей терапевтической эффективностью обладает N_1 -[(децилкарбамоил)- β -этил]-5-фторурацил (IIб), лечебный эффект которого на саркоме 45 и лейкозе Швеца превышает 56%.

Таблица 1

Масс-спектры амидов 5-фторурацил-1- β -пропионовой кислоты IIа-в

Соединение	Относительная интенсивность
IIа	M^+ 363 (8), 332 (5), 304 (5), 303 (21), 275 (5), 202 (12), 185 (100), 184 (9), 179 (95), 178 (90), 157 (26), 146 (57), 143 (30), 130 (92), 129 (53), 119 (95), 105 (92), 103 (96)
IIб	310 ($M-1$, 5), 282 (22), 243 (19), 225 (26), 211 (34), 184 (22), 156 (40), 142 (100), 129 (22)
IIв	374 ($M+1$, 78), M^+ 373 (13), 261 (5), 229 (27), 228 (21), 202 (44), 185 (95), 173 (70), 172 (96), 157 (67), 143 (100), 130 (73)

Испытание антибактериального действия синтезированных соединений проведено в опытах *in vitro* в отношении золотистого стафилококка (международный штамм) и дизентерийной палочки Флекснера (типичный штамм). Показано, что 5-бромсодержащие производные IIг, IVб дают зону задержки роста тест-микробов 65 мм, а остальные соединения лишены этого действия.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрофотометре «UR-20» в вазелиновом масле, спектры ПМР—на «Varian T-60» с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта, масс-спектры — на «JMS-DX300» при ионизирующем напряжении 3 эВ и температуре напуска 40—300°. ТСХ проведена на пластинках марки «Silufol UV 254», проявление в УФ свете.

Амиды 2,4-диоксо-5-фтор, -бромпиридинил-1- β -пропионовых кислот (IIа-г). Раствор 0,01 моля кислот Ia, б, 1,13 г (0,01 моля) 1-гидрокси-сукцинимид и 0,01 моля соответствующего амина в 50 мл смеси ДМФ/ТГФ (1/1) охлаждают до -10° , прибавляют 2,06 г (0,01 моля) дициклогексилкарбодиимида и перемешивают сутки при комнатной температуре.

Отфильтровывают выпавшую дициклогексилмочевину и раствор упаривают досуха. Остаток растворяют в 100 мл $CHCl_3$, промывают 10% $NaHCO_3$, 0,1 $NHCl$, водой, сушат над Na_2SO_4 и пропускают через воронку с силикагелем (L 5/40, СССР) (табл. 2). N_1 -[(N-Карбметоксип- α -фенил-этилкарбамоил)- β -этил]-5-фторурацил (IIа), спектр ПМР (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2,57 м [4H, $\underline{CH_2C(O)}$], $\underline{CHCF_2}$], 3,50 с (3H,

COOCH₃), 3,78 т (2H, CH₂N, J=6 Гц), 5,20 м (1H, CH), 7,28 с (5H, C₆H₅), 7,80 д (1H, 6—H, J=6 Гц), 8,53 д [1H, NHС(O), J=8 Гц], 12,70 ш. с. (1H, N₃—H). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3355, 3325 (NH), 1720 (COOCH₃), 1640, 1635 (CO урацильного ядра).

Таблица 2

Физико химические данные соединений II-г, IVа-в

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	R ₁ *	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
				С	Н	Н		С	Н	Н
IIа	77,1	162—163	0,51	55,78	4,85	11,70	C ₁₇ H ₁₁ FN ₃ O ₅	56,20	4,99	11,56
IIб	75,7	123—125	0,48	60,04	8,11	11,50	C ₁₇ H ₂₅ FN ₃ O ₃	59,80	8,27	12,31
IIв	83,1	124—126	0,50	53,97	7,02	10,72	C ₁₇ H ₂₅ FN ₃ O ₃ S	54,67	7,56	11,28
IIг	62,8	132—135	0,58	47,80	6,80	9,62	C ₁₇ H ₂₅ BrN ₃ O ₃ S	47,00	6,50	9,67
IVа	83,6	61—63	0,47	43,57	4,75	12,51	C ₉ H ₁₁ FN ₂ O ₄	42,60	4,38	12,16
IVб	82,8	104—106	0,50	37,48	4,02	9,35	C ₉ H ₁₁ BrN ₂ O ₄	37,13	3,81	9,35
IVв	85,8	141—143	0,46	30,95	3,66	9,14	C ₉ H ₁₁ JN ₂ O ₄	31,97	3,28	8,29

* Система: метанол—хлороформ, 1:7. IIв. S: найдено 8,62, вычислено 8,58%. IIг. S: найдено 8,07, вычислено 7,38%. IIв. Br: найдено 17,88, вычислено 18,39%. IVб. Br: найдено 27,90, вычислено 27,45%. IVв. J: найдено 36,80, вычислено 37,53%.

N₁-[(Децилкарбамоил)-β-этил]-5-фторурацил (II б), спектр ПМР (CDCl₃), δ, м. д.: 0,40—4,00 м [25H, CH₂CH₂,—(CH₂)₉CH₃], 7,08 м (2H, 6—H, NHCH₂), 7,80 ш. с. (1H, N₃—H). N₁-[(N-(S-Октилтио)-этилкарбамоил)-β-этил]-5-фторурацил (II в), спектр ПМР (CDCl₃), δ, м. д.: 0,68—4,20 м [25H, CH₂CH₂C(O)NCH₂CH₂S(CH₂)₇CH₃], 6,58 ш. с. [1H, NHС(O)], 7,52 д (1H, 6—H, J=6 Гц), 9,30 ш. с. (1H, N₃—H). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3370, 3320 (NH), 1695, 1670, 1645, (CO). N₁-[(N-(S-Октилтио)этилкарбамоил)-β-этил]-5-бромурацил (II г), спектр ПМР (CDCl₃), δ, м. д.: 0,60—4,20 м [25H, CH₂CH₂C(O)NCH₂CH₂S(CH₂)₇CH₃], 6,57 ш. с. [1H, NHС(O)], 7,93 с (1H, 6—H), 8,92 с (1H, N₃—H). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3380, 3345, 3160 (NH), 1675, 1670, 1635, 1630 (CO).

Этиловые эфиры 5-галогенурацилил-1-β-пропионовых кислот (IV а-в). Смесь 0,01 моля соответствующего 5-галогенурацила III а-в, 20 мл этилового эфира акриловой кислоты и каталитического количества этилата натрия в 100 мл абс. этанола кипятят с обратным холодильником 10 ч, раствор упаривают досуха. Остаток растворяют в 200 мл CHCl₃ и пропускают через воронку с окисью алюминия. После отгонки хлороформа остатки кристаллизуют гексаном, фильтруют и сушат (табл. 2).

Спектры ПМР (DMSO-d₆), δ, м. д.: этиловый эфир 5-фторурацилил-1-β-пропионовой кислоты (IV а): 1,30 т (3H, CH₃CH₂O, J=6 Гц), 2,85 т [2H, CH₂C(O), J=6 Гц], 4,07 м (4H, CH₃CH₂O, CH₂N), 7,77 д (1H, 6—H, J=6 Гц); этиловый эфир 5-бромурацилил-1-β-пропионовой

кислоты (IV б): 1,17 г (3Н, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J=6$ Гц), 2,80 г [2Н, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$, $J=6$ Гц], 4,15 м (4Н, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, CH_2N), 8,15 с (1Н, 6—Н); этиловый эфир 5-иодурацилил-1- β -пропионовой кислоты (IV в): 1,21 г (3Н, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J=6$ Гц), 2,70 г [2Н, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$, $J=6$ Гц], 4,00 м (4Н, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, CH_2N), 8,10 с (1Н, 6—Н).

5-Галогенурацилил-1- β -пропионовые кислоты (Iа-в). 0,01 моля соответствующих этиловых эфиров IV а-в растворяют в 50 мл 10% NaOH, пропускают через воронку с ионообменной смолой Dowex H⁺ и отгоняют воду. Выпавшие кристаллы фильтруют и сушат. Т. пл. Ia 184—187°, Ib 249—251°, Iv—180—182°, что соответствует литературным данным [2, 10, 11].

5-ՀԱԼՈԳԵՆՈՒՐԱՑԻԼԻԼ-1- β -ՊՐՈՊԻՈՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱԾԱՆՅՅԱԿՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՈՐՈՇ ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ա. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Լ. Վ. ԽԱՅՈՒՅԱՆ, Ն. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Յ. Հ. ԱՐՍԻՆՅԱՆ, Է. Վ. ՂԱԶԱՐՅԱՆ, Յու. Չ. ՏԵՐ-ԶԱԿԻԱՐՅԱՆ և Բ. Դ. ՄԵԼԻԿ-ՕՂԱՆՉԱՆՅԱՆ

Ակրիլաթթվի էթիլէսթերի հետ 5-հալոգենուրացիլների փոխազդեցությամբ սինթեզվել են 5-ֆտոր-, -բրոմ-, -յոդուրացիլ-1- β -պրոպիոնաթթուների էթիլէսթերները, որոնց հիմնային հիդրոլիզից ստացվել են համապատասխան թթուները: Վերջիններիս ամիդացումը իրականացված է կարբոզիմիդային եղանակով ԴՄՖ/ՏԳՖ միջավայրում:

Ստացված նյութերի կառուցվածքը ապացուցվել է ՄՄԻ, ԻԿ և մասս-սպեկտրոմետրիկ եղանակներով:

Ուսումնասիրվել են ստացված նյութերի հակաուռուցքային և հակաբակտերիալ հատկությունները:

SYNTHESIS AND SOME BIOLOGICAL PROPERTIES OF DERIVATIVES OF 5-HALOGENOURACILYL-1- β -PROPRIONIC ACID

A. A. HARUTYUNIAN, L. V. KHAZHAKIAN, H. M. STEPANIAN, F. H. ARSENIAN, E. V. KAZARIAN, Yu. Z. TER-ZAKHARIAN and R. G. MELIK-OHANJANIAN

By reaction of 5-halogenouracils with ethylacrylate in ethanol in the presence of sodium ethoxide followed by basic hydrolysis, the corresponding 5-fluoro-, -bromo-, and iodouracilyl-1- β -propionic acids have been prepared.

The novel compounds were synthesized through amidation of appropriate acids with corresponding amines by carbodiimide method.

The synthesized compounds were examined for antitumor and antibacterial activities.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Pinedo H. M., Peters G. F. J.* — *J. Clin. Oncol.*, 1988, v. 6, № 10, p. 1653.
2. *Пазгале Р., Лидак М., Швачкин Ю. П.* — *ХГС*, 1966, № 2, с. 316.
3. *Ouchi T., Hajime Y., Vogl O.* — *Macromol. Chem. Rapid Commun.*, 1985, v. 6, № 12, p. 815; *C. A.*, 104, 39637d, 1986.
4. *Ouchi T., Hirotaishi F., Satoshi J., Sakamoto Y., Vogl O.* — *J. Polym. Sci., Part A, Polym. Chem.*, 1986, v. 24, № 9, p. 2059; *C. A.*, 106, 38388c, 1987.
5. *Zhou R., Fan G., Zhao R.* — *Gaodeng Xuebao Hуахуе Xuebao*, 1986, v. 7, № 6, p. 508; *C. A.*, 107, 97081g, 1987.
6. *Мелик-Оганджян Р. Г., Арутюнян А. А., Степанян Г. М., Арсенян Ф. Г., Гарибджанян Б. Т., Казарян Э. В., Тер-Захарян Ю. З., Пароникян Г. М., Саркисян Т. П.* — *Хим.-фарм. ж.*, 1988, т. 22, № 9, с. 1095.
7. *Арутюнян А. А., Мелик-Оганджян Р. Г., Алавердова Л. Г., Папоян С. А., Тер-Захарян Ю. З., Казарян Э. В., Пароникян Г. М., Саркисян Т. П.* — *Хим. фарм. ж.*, 1989, т. 23, № 10, с. 1223.
8. *Талстиков В. В., Козлови Н. В., Ярцевы И. В., Добрынин Я. В., Сиягини Е. А., Николаева Т. Г., Финько В. Е., Арутюнян А. А., Мелик-Оганджян Р. Г., Преображенская М. Н.* — *Хим.-фарм. ж.*, 1990, т. 24, № 2, с. 130.
9. *Мелик-Оганджян Р. Г.* — Разработка общих методов синтеза пиримидинсодержащих антиметаболитов нуклеинового обмена. Автореферат дисс. на соиск. уч. ст. докт. хим. наук. Ленинград, ЛГУ, 1990, 50 с.
10. *Пазгале Р., Плата М., Лидак М., Швачкин Ю. П.* — *ХГС*, 1968, № 5, с. 912.
11. *J. P. Patent 01.252.603 (1989)/Ouchi T.* — *C. A.* 112, 160926r, 1990.

Химический журнал Армении, т. 48, № 1-3, стр. 70-76 (1995 г.)

УДК 547.82

АНАЛОГИ СПАРСОМИЦИНА

III. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АМИДОВ ИЗОМЕРНЫХ ПИРИДИЛ-3- И ПИРИДИЛ-4- β -АКРИЛОВЫХ КИСЛОГ

А. А. АРУТЮНЯН, Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЯН, Г. М. СТЕПАНЯН,
Ф. Г. АРСЕНЯН, Г. М. ПАРОНИКЯН, Т. П. САРКИСЯН,
В. М. САМВЕЛЯН и Е. Г. ДЖАНПОЛАДЯН

Институт тонкой органической химии им.А.Л. Миджояна
НАН Республики Армения, Ереван

НИИ кардиологии МЗ Республики Армения, Ереван

Поступило 8 VI 1992

Изомерные пиридил-3- и пиридил-4- β -акриловые кислоты амидированы метиловыми эфирами ряда гидрофобных D, L-аминокислот.

Изучены противоопухолевые, мутагенные, кардиотропные свойства синтезированных соединений.

Табл. 1, библиограф. ссылок 21.

Производные пиридина играют важную роль в биохимии живых систем, участвуя в окислительных реакциях (в составе фермента дегидрогеназы в виде NAD⁺), реакциях аминокислотного обмена-трансаминировании (в виде пиридоксина), входят в состав белка эластина (ами-