

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. *Пазгле 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. *Толстикова В. В., Козлова 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. *Пазгле 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.

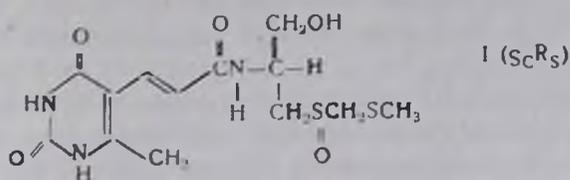
Табл. 1, библиограф. ссылок 21.

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-

нокислота десмозин), алкалоидов и выполняют ряд других функций [1].

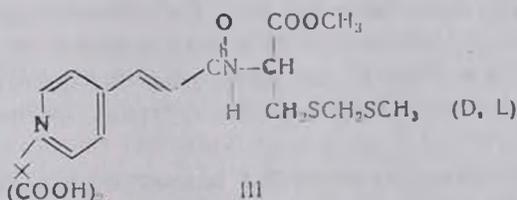
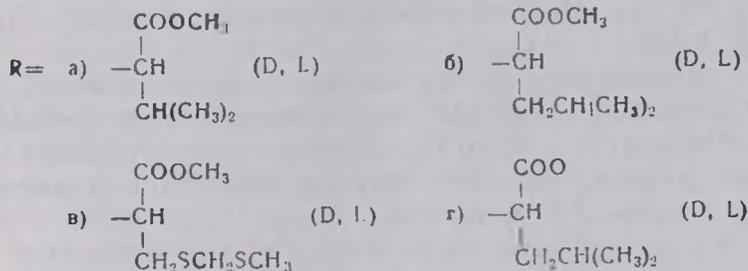
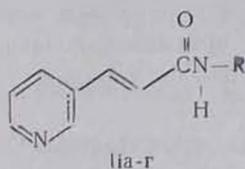
Многие производные пиридина обладают противотуберкулезными [2], противоопухолевыми [3, 4], антиметаболитными [5—8] и другими свойствами.

В продолжение наших исследований [9—12] по изысканию новых канцеролитиков среди производных природного антибиотика спарсомидина I, являющегося амидом пиримидил-5-β-акриловой кислоты, пред-

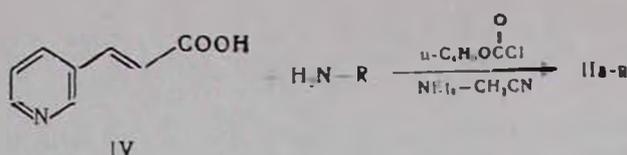


ставляло интерес осуществить синтез таких его производных, в которых пиримидиновый фрагмент был бы заменен на пиридиновый, с одновременным варьированием в аминном фрагменте. Такие соединения могут рассматриваться как монодезааналоги спарсомидина.

В связи с вышеизложенным, в настоящем сообщении описывается синтез амидов изомерных пиридил-3- и пиридил-4-β-акриловых кислот с общими формулами IIa, г, III.



Синтез осуществлен по схеме:



Пиридил-3-β-акриловую кислоту IV амидируют действием соответствующих метиловых эфиров аминокислот [13] по методу смешанных ангидридов с использованием изобутилового эфира хлоругольной кислоты.

Соединение IIг получают щелочным гидролизом эфира IIб.

Аналогично амидированием пиридил-4-β-акриловой кислоты получен амид, который выделен в виде легкокристаллизующегося оксалата III.

Описанный в литературе синтез пиридил-4-β-акриловой кислоты [14] заключается во взаимодействии 4-(3,3,3-трихлор-2-гидрокси)пропилапиридина со спиртовым раствором KOH. С целью упрощения синтеза, исходная пиридил-4-β-акриловая кислота V получена нами по реакции Кневенегеля, по аналогии с описанным в литературе синтезом пиридил-3-β-акриловой кислоты [15].

Строение соединений IIа-г, III вытекает из пути синтеза и подтверждается данными ПМР спектроскопии и элементного анализа (табл.)

Острая токсичность и противоопухолевая активность соединений IIа-г, III определена на белых беспородных мышах и крысах по известной методике [16].

Установлено, что ЛД₁₀₀ производных D,L-валина и D,L-лейцина IIа, б при однократном внутривнутрибрюшинном введении составляет 1000—1500 мг/кг, причем токсичность оксалатов значительно выше (ЛД₁₀₀ = 150—250 мг/кг).

Химиотерапевтические опыты показали, что данные вещества в дозах, составляющих 1/10—1/20 от ЛД₁₀₀, проявляют слабую противоопухолевую активность на саркоме 37, угнетая рост опухоли на 34—50%. В отношении саркомы 45 и карциносаркомы Уокера только соединение III проявило такую же активность.

Мутагенное действие синтезированных соединений изучено на биохимических мутантах *Escherichia coli* P-678 thr⁻ и *Actinomyces fitosus* 222 lys⁻ методом доза—эффект. Мутагенную активность определяли по частоте встречаемости обратных мутаций от ауксотрофного к прототрофному состояниям по локусам, контролирующим синтез треонина и лизина. Контролем служили мутации, возникающие спонтанно [17, 18].

Показано, что только амиды IIб, в оказывают мутагенное действие в отношении треонинового локуса кишечной палочки (*E. coli* P-678 thr⁻), индуцируя мутации к прототрофному состоянию соответственно в 18 и 8,5 раз больше контроля.

Кардиотропные свойства соединения IIг изучены в аспекте влияния его на сократительную функцию интактного миокарда, на сократительные свойства ишемизированных волокон миокарда, на уровень возбудимости и проводимости миокарда по тесту экспериментальных моделей различных аритмий.

Влияние на сократительную функцию интактного сердца изучали в опытах на 12 изолированных по Штраубу сердцах лягушек [19]. Показано, что соединение IIг в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл мало изменяет амплитуду и частоту сокращений интактного сердца. Однако на модели ишемизированного миокарда [20] (предварительно у 12 белых крыс был воспроизведен экспериментальный инфаркт миокарда и приготовлены глицеринизированные волокна уже ишемизированного миокарда; при этом сократительная функция волокон значительно снижается и составляет 21,4%) было обнаружено, что предварительное введение соединения IIг в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл достоверно повышает сократимость глицеринизированных волокон ишемизированного миокарда с 21,4 до $47,3 \pm 2\%$ (контроль-обзидан до $45 \pm 1\%$). Эти данные свидетельствуют об антиангинальной активности амида IIг.

При изучении антиаритмического действия соединения IIг на моделях аконитиновой и хлористокальциевой аритмий [21] было показано, что соединение IIг в дозе 10 мг/кг устраняет нарушения ритма, вызванные аконитином (в дозе 40 мг/кг), а в дозе 5 мг/кг устраняет нарушения ритма, вызванные хлористым кальцием.

Экспериментальная часть

ПМР спектры сняты на приборе «Varian T-60» в DMCO-d_6 (соединения IIв, г, III) и CDCl_3 (соединения IIа, б). Стандарты — ГМДС и ТМС. ТСХ проведена на силуфоле «UV-254» в системах: ацетон-бензол, 2:3 (соединения IIа, б), метанол-хлороформ, 1:1 (соединение IIг). Обнаружение пятен осуществляли с помощью ультрахемоскопа «УИ-1».

Амиды IIа, III. К раствору 2,96 г (0,022 моля) пиридил-3- или пиридил-4-β-акриловой кислоты в 50 мл CH_3ON и 2,02 г (0,02 моля) триэтиламина при -10° прикапывают 2,77 г (0,02 моля) изобутилового эфира хлоругольной кислоты и оставляют на 20 мин при -10° . После этого прибавляют раствор 0,022 моля соответствующего амина в 50 мл CH_3CN .

Оставляют на 1 ч при 0° , на ночь при комнатной температуре. Отгоняют CH_3CN , остаток растворяют в 100 мл CCl_4 , промывают 50 мл 10% раствора NaHCO_3 , водой, сушат над Na_2SO_4 и пропускают через воронку с силикагелем (L—5/40, ЧССР). После отгонки CCl_4 соединения IIа, б кристаллизуют гексаном. Соединения IIв, III получают в виде оксалатов взаимодействием с эквимольным количеством щавелевой кислоты в метаноле. После отгонки CH_3OH выпавшие кристаллы промывают эфиром и сушат (табл.).

Соединения Па-г. III

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	R _t	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				С	Н	N	S		С	Н	N	S
IIa	66,8	160—161	0,45	64,10	6,92	10,68		C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₃	64,63	6,36	10,25	
IIб	61,8	110—111	0,48	65,78	7,33	10,25		C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₃	65,20	7,30	10,14	
IIв	64,3	133—134	0,30	46,64	4,94	7,28	15,58	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₇ S ₂	46,14	4,84	6,73	15,40
IIг	84,1	234—236	0,73	64,11	6,88	11,40		C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₃	64,11	6,92	10,68	
III	60,6	122—123	0,25	47,12	5,25	6,64	15,82	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₇ S ₂	46,14	4,84	6,73	15,40

Спектры ПМР, δ , м. д.: метиловый эфир N-3-(3-пиридил)акрилоил-D,L-валина (IIa) — 0,95 д [6H, C(CH₃)₂, J=8 Гц]; 2,95 м [1H, CH(CH₃)₂]; 3,65 с (3H, COOCH₃); 4,65 м (1H, CH); 6,78 и 7,68 (AB-кв, J=16 Гц, 2H, транс CH=CH); 7,20 м (1H, NH); 7,69 с (1H, 2—H); 8,55 м (3H, 4-, 5-, 6-H); метиловый эфир N-3-(3-пиридил)акрилоил-D,L-лейцина (IIб) — 0,92 д [6H, C(CH₃)₂, J=6 Гц]; 1,67 м [3H, CH₂CH(CH₃)₂]; 3,70 с (3H, COOCH₃); 4,78 м (1H, CH); 6,75 и 7,70 (AB-кв, J=16 Гц, 2H, транс CH=CH); 7,28 м (1H, NH); 8,29 м (4H, 2-, 4-, 5-, 6-H); оксалат метилового эфира N-3-(3-пиридил)акрилоил-D,L-S-метилтиометилцистеина (IIв) — 2,12 с (3H, SCH₃); 3,14 м (2H, CHCH₂S); 3,74 с (3H, COOCH₃); 3,80 с (2H, SCH₂S); 4,75 м (1H, CH); 6,92 и 7,64 (AB-кв, J=16 Гц, 2H, транс CH=CH); 8,22 м (4H, 2-, 4-, 5-, 6-H).

N-3-(3-Пиридил)акрилоил-D,L-лейцин (IIг). 2,76 г (0,01 моля) метилового эфира N-3-(3-пиридил)акрилоил-D,L-лейцина растворяют в 30 мл 0,5 N NaOH, нагревают до 60° в течение 20 мин и подкисляют CH₃COOH до pH 5. Выпавшие кристаллы фильтруют, промывают водой и сушат (табл.). Спектры ПМР, δ , м. д.: 0,84 д [6H, C(CH₃)₂, J=6 Гц]; 1,60 м [3H, CH₂CH(CH₃)₂]; 4,35 м (1H, CH); 6,85 и 7,55 (AB-кв, J=16 Гц, 2H, транс CH=CH); 7,40 м (1H, NH); 8,46 м (4H, 2-, 4-, 5-, 6-H).

Оксалат метилового эфира N-3-(4-пиридил)акрилоил-D,L-S-метилтиометилцистеина (III). Спектр ПМР, δ , м. д.: 2,14 с (3H, SCH₃); 3,07 м (3H, CHCH₂S); 3,70 с (COOCH₃); 3,77 с (2H, SCH₂S); 4,70 м (1H, CH); 6,80 и 7,35 (AB-кв, J=16 Гц, 2H, транс CH=CH); 7,80 м (4H, 2-, 3-, 5-, 6-H).

Пиридил-4- β -акриловая кислота (V). Смесь 10,7 г (0,1 моля) пиридил-4-карбальдегида и 20,8 г (0,2 моля), малоновой кислоты в 100 мл пиридина перемешивают при нагревании до 60° 10 ч, отгоняют пиридин, остаток еще дважды отгоняют с 100 мл воды. Остаток фильтруют, промывают водой и сушат. Выход 12,9 г (86,3%). Т. пл. 282—285° (с разл.) [14]. Спектр ПМР, (DMCO-d₆), δ , м. д.: 6,79 и 7,60 (AB-кв, J=16 Гц, 2H, транс CH=CH); 8,20 м (4H, 2-, 3-, 4-, 6-H).

ՍՊԱՐՍՈՄԻՅԻՆԻ ԱՆԱԼՈՒԳՆԵՐ

III. ԻՉՈՄԵՐ ՊԻՐԻԴԻԼ-3- և ՊԻՐԻԴԻԼ-4- β -ԱԿՐԻԼԱԲՔՈՒՆՆԵՐԻ ԱՄԻԴՆԵՐԻ
ՍԻՆԹԵԶԸ և ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ա. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Ռ. Գ. ՄԵԼԻԲ-ՕՂԱՆՋԱՆՅԱՆ, Հ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ,
Յ. Հ. ԱՐՄԵՆՅԱՆ, Գ. Մ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Տ. Պ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ և
Բ. Գ. ԶԱՆՓՈՒԱԴՅԱՆ

Իզոմեր պիրիդիլ-3-և պիրիդիլ-4- β -ակրիլաթթուները ամիդացվել են մի
շարք հիդրոֆոր D,L-ամինաթթուների մեթիլէսթերներով:

Ուսումնասիրվել են սինթեզված միացությունների հակաուռուցքային,
մուտագեն և կարդիոտրոպ հատկությունները:

SPARSOAMYCIN ANALOGS

[III. SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF ISOMERIC PYRIDYL-3- AND PYRIDYL-4- β -ACRYLIC ACID AMIDES

A. A. HARUTYUNIAN, R. G. MELIK-OHANJANIAN, H. M. STEPANIAN,
F. H. ARSENIAN, G. M. PARONIKIAN, T. P. SARKISSIAN,
V. M. SAMVELIAN and E. G. JANPOLADIAN

Isomeric pyridyl-3- and pyridyl-4- β -acrylic acids have been converted into amides by methyl esters of a number of hydrophobic D,L-amino acids.

The antitumour, mutagenic and cardiotropic properties of the synthesized compounds have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ленинджер А. — Биохимия, М., Мир, 1976.
2. Щукина М. П. — Основные направления работ ВНИХФИ. М., изд. ВНИХФИ, 1954, с. 110.
3. Shapiro D. M., Dietrich L. S., Shill M. F. — Cancer Res., 1957, v. 18, p. 261.
4. Shapiro D. M., Fugman R. A. — J. Nat. Cancer Inst., 1957, v. 18, p. 201.
5. Вулли Д. — Учение об антиметаболитах. М., ИЛ, 1954.
6. Майстер А. — Биохимия аминокислот. М., ИЛ, 1961 с. 145.
7. Anderson B. M., Clottl Ch. J., Kaplan N. O. — J. Biol. Chem., 1959, v. 234, p. 1219.
8. Anderson B. M., Kaplan N. O. — J. Biol. Chem., 1959, v. 233, p. 1226.
9. Мелик-Оганджян Р. Г., Арутюнян А. А., Степанян Г. М., Арсенян Ф. Г., Гарибджян Б. Т., Казарян Э. В., Тер-Захарян Ю. З., Пароникян Г. М., Саркисян Т. П. — Хим. фарм. ж., 1988, т. 22, № 9, с. 1095.
10. 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. 1153.
11. Мелик-Оганджян Р. Г., Арутюнян А. А. — III Республиканская конференция «Достижения физико-химической биологии и биотехнологии и пути их внедрения», Тезисы докладов. Ереван, 1989, с. 52.
12. Толстиков В. В., Козлова Н. В., Ярцева И. В., Добрынин Я. В., Синягина Е. А., Николаева Т. Г., Финько В. Е., Арутюнян А. А., Мелик-Оганджян Р. Г., Преображенская М. П. — Хим. фарм. ж., 1990, т. 24, № 2, с. 130.

13. *Гринштейн Дж., Вимиц М.* — Химия аминокислот и пептидов. М., 1965, с. 425.
14. *Рубцов В.* — ЖОХ, 1946, т. 16, с. 461.
15. *Hall H. K.* — JACS, 1960, v. 82, p. 1209.
16. *Чернов В. А.* — Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с. 357.
17. *Пароникян Г. М., Акопян Л. Г., Дарбинян Г. А., Тумасян Э. А.* — Генетика, 1977, т. 13, № 9, с. 1621.
18. *Пароникян Г. М., Акопян Л. Г., Акопян Т. Р., Пароникян Е. Г.* — Биол. ж. Армении, 1979, т. 32, № 11, с. 1146.
19. *Лукомская Н. Я.* — Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., Наука, 1957, с. 189.
20. *Джачполадян Е. Г., Самвелян В. М., Кайсатян М. А., Татинян Н. Г., Хосеян Е. Л.* — Бюлл. эксп. биол. мед., 1989, № 4, с. 444.
21. *Pharmacology of Antiarrhythmic Agdnnts/Ed. L. Szekerech.* Pergamon Press, 1981

Химический журнал Армении т. 48, № 1—3, стр. 76—82 (1995 г.)

УДК 547.854.4

ПРОИЗВОДНЫЕ СПАРСОМИЦИНА.

IV. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА N-1-ГЛИКОЗИЛЬНЫХ АНАЛОГОВ УРАЦИЛИЛ-5-АКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЯН, А. А. АРУТЮНЯН, В. С. МИРЗОЯН,
С. С. МАМЯН, Г. М. СТЕПАНЯН, Э. В. КАЗАРЯН и Т. П. САРКИСЯН

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

Поступило 8 XII 1992

Конденсацией 2,4-бис-триметилсилилоксипроизводного метилового эфира урацил-5-акриловой кислоты с 1-0-ацетил-2,3,5-три-0-бензоильными производными D-рибозы и D-арабинозы в присутствии SnCl_4 в среде ацетонитрила получены соответствующие нуклеозиды. Осуществлено синтез бензоильных групп, а также гидролиз сложноэфирной группы в полученных соединениях.

Исследованы физико-химические и противоопухолевые свойства синтезированных нуклеозидов.

Табл. 2, библиограф. ссылки 13.

Ранее одним из нас [1] был разработан метод синтеза и получен ряд новых замещенных пиримидин-, пиридо- и пирролопиримидиннуклеозидов, обладающих высокой антилейкемической активностью [2]. Синтезированные соединения можно рассматривать как аналоги природного антибиотика сангивамицина [3]; этим, по-видимому, и объясняется высокая противоопухолевая активность.

Органическим продолжением наших исследований по синтезу аналогов природного антибиотика спарсомицина [4—7] и поиску эффективных канцеролитиков в ряду нуклеозидов-антиметаболитов, структурно близких как к продуктам обмена нуклеиновых кислот, так и к природным противоопухолевым антибиотикам, явился синтез нуклеозидов урацилил-5-акриловой кислоты с общими формулами IV а-г, V а-г: