

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ  
N<sup>1</sup>-(БЕНЗИЛИДЕН- И ЭТИЛИДЕН)ГИДРАЗИДОВ 2-ГИДРОКСИ-  
И 2-ФЕНИЛ-6-ГИДРОКСИ-4-МЕТИЛПИРИМИДИЛ-5-  
УКСУСНЫХ КИСЛОТ

В. Э. ХАЧАТРЯН, С. Г. ИСРАЕЛЯН, Г. М. СТЕПАНЯН, Ф. Г. АРСЕНЯН,  
Б. Т. ГАРИБДЖАНИЯН и Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНИЯН

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

Поступило 2 V 1996

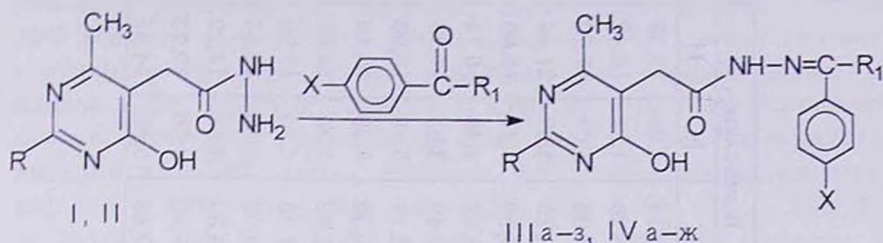
Синтезирован ряд N<sup>1</sup>-(бензилиден- и этилиден)гидразидов 2-гидрокси- и 2-фенил-6-гидрокси-4-метилпиримидил-5-уксусных кислот и изучена их противоопухолевая активность.

Табл. 1, библиограф. ссылок 5.

В продолжение исследований [1] по поиску малотоксичных противоопухолевых соединений в ряду производных пиримидил-5-уксусных кислот предпринят синтез гидразидогидразинов 2 замещенных 6-гидрокси-4-метилпиримидил-5-уксусных кислот III, IV. Исходные гидразиды I, II, полученные известными методами [2,3], вводились в реакцию с ароматическими альдегидами или кетонами в среде водного эталона или ДМФ в присутствии каталитических количеств соляной кислоты. При этом с высокими выходами образуются соединения IIIa-з, IVa-ж.

Чистота и индивидуальность полученных соединений установлена ТСХ и элементным анализом. Строение подтверждено данными ИК, ПМР и масс-спектрометрии. В масс-спектрах соединений III, IV присутствуют пики молекулярных ионов, а

также ряд характеристических ионов, однозначно подтверждающих их строение.



I. R=OH II. R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> III. R=OH; R<sub>1</sub>=H; X=H(a), f(б), OCH<sub>3</sub>(в), NO<sub>2</sub>(г); R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>; X=H(д), Cl(е), Br(ж), OCH<sub>3</sub>(з). IV. R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>1</sub>=H; X=H(a), OCH<sub>3</sub>(б), NO<sub>2</sub>(в); R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, X=H(г), Cl(д), Br(е), OCH<sub>3</sub>(ж).

Острая токсичность и противоопухолевая активность соединений IIa-3, IVa-ж исследована по известным методам [4,5]. Установлено, что среди изученных веществ наиболее токсичны соединения IIa,б ( $\Delta D_{100}$  1500 мг/кг), токсичность же остальных не превышает 2000 мг/кг. Опыты показали, что большинство соединений проявляет умеренную противоопухолевую активность в отношении саркомы-45 и саркомы-37, угнетая их рост на 37-67%, и оказывает слабое терапевтическое действие на рост КСУ (Т 30-55%). Наиболее активными в отношении указанных опухолей оказались соединения IIб и IVе, вследствие чего их действие было изучено на ZZC и гемоцитобластозе Za. В терапевтических дозах соединение IIIб угнетает рост ZZC на 39%, а IVе — на 89%, однако оба вещества неэффективны в отношении гемоцитобластоза Za (СПЖ=О).

### Экспериментальная часть

Масс-спектры сняты на приборе "MX-1303" с прямым вводом образца в ионный источник при температуре напуска на 25-30°C ниже температуры плавления исследуемых соединений и энергии ионизации 30 эВ. ПМР спектры сняты в виде 7% растворов в дейтеро-ДМСО на спектрометре "Varian T-60" с рабочей частотой 60 МГц, внутренний эталон ТМС. ИК спектры сняты на приборе "UR-20" в виде таблеток с KBr. ТСХ проводилась на пластинах "Силуфол УФ-254" в системах этилацетат-метанол 3:2 (IIIa-3) и 20:1 (IVa-ж), проявление в УФ свете.

| Соединение | Выход, % | Т.пл., °С |
|------------|----------|-----------|
| IIIa       | 76       | 275-7     |
| IIIб       | 80       | 320-2     |
| IIIв       | 79       | 168-71    |
| IIIг       | 78       | 323-5     |
| IIIд       | 80       | 330-2     |
| IIIе       | 72       | св.340    |
| IIIж       | 89       | св.340    |
| IIIз       | 73       | 326-8     |
| IVa        | 77       | 295-7     |
| IVб        | 83       | 310-2     |
| IVв        | 87       | св.340    |
| IVг        | 80       | 293-5     |
| IVд        | 76       | 298-300   |
| IVе        | 79       | 505-7     |
| IVж        | 77       | 265-7     |

Таблица

## Соединения IIIa-з, IVa-ж

| Найдено, % |      |       | Брутто-формула         | Вычислено, % |      |       | Rf   |
|------------|------|-------|------------------------|--------------|------|-------|------|
| C          | N    | H     |                        | C            | N    | H     |      |
| 58,84      | 4,34 | 19,00 | $C_{14}H_{14}N_4O_3$   | 59,74        | 4,89 | 19,58 | 0,61 |
| 55,46      | 4,38 | 18,21 | $C_{14}H_{13}FN_4O_3$  | 55,26        | 4,27 | 18,42 | 0,65 |
| 57,51      | 4,81 | 17,44 | $C_{15}H_{16}N_4O_4$   | 56,96        | 5,07 | 17,72 | 0,64 |
| 50,38      | 5,54 | 21,90 | $C_{14}H_{13}N_4O_5$   | 50,75        | 5,99 | 21,14 | 0,63 |
| 60,20      | 5,85 | 18,48 | $C_{15}H_{16}N_4O_3$   | 59,99        | 5,37 | 18,66 | 0,62 |
| 53,94      | 4,34 | 16,52 | $C_{15}H_{15}ClN_4O_3$ | 53,82        | 4,48 | 16,74 | 0,58 |
| 48,04      | 3,74 | 14,46 | $C_{15}H_{15}BrN_4O_3$ | 47,49        | 3,95 | 14,78 | 0,57 |
| 57,99      | 5,26 | 16,70 | $C_{16}H_{18}N_4O_4$   | 58,17        | 5,49 | 16,96 | 0,60 |
| 69,43      | 5,56 | 16,21 | $C_{20}H_{18}N_4O_2$   | 69,36        | 5,20 | 16,18 | 0,45 |
| 67,28      | 5,02 | 14,70 | $C_{21}H_{20}N_4O_3$   | 67,02        | 5,36 | 14,89 | 0,44 |
| 61,58      | 4,62 | 17,60 | $C_{20}H_{17}N_5O_4$   | 61,38        | 4,35 | 17,90 | 0,47 |
| 69,65      | 5,62 | 15,65 | $C_{21}H_{20}N_4O_2$   | 69,99        | 5,59 | 15,55 | 0,57 |
| 63,50      | 5,04 | 14,39 | $C_{21}H_{19}ClN_4O_2$ | 63,87        | 4,85 | 14,19 | 0,55 |
| 57,34      | 4,39 | 12,86 | $C_{21}H_{19}BrN_4O_2$ | 57,40        | 4,36 | 12,75 | 0,58 |
| 67,40      | 5,81 | 14,30 | $C_{22}H_{22}N_4O_3$   | 67,68        | 5,68 | 14,35 | 0,51 |

N<sup>1</sup>-(Бензилиден- и этилиден)гидразиды 2-гидрокси- и 2-фенил-6-гидрокси-4-метилпиримидил-5-уксусных кислот IIIa-з, IVa-ж. К горячему раствору 0,01 моля гидразида I, II в 75 мл 50% водного этанола или ДМФ добавляют 0,01 моля соответствующего ароматического альдегида или кетона, затем 10 капель конц. соляной кислоты и кипятят 5-10 мин. Выпавший осадок фильтруют, промывают спиртом и сушат. Перекристаллизация из ДМФ (табл.). Мол.вес. (M<sup>+</sup>, масс-спектрометрически): IIIa — 286, IIIб — 304, IIIг — 298, IIIг — 298, IIIд — 300, IIIе — 335/337, IVa — 346, IVг — 360, IVж — 390. ПМР спектры, δ, м.д.: IIIж — 7,80-7,20 κ (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3,80 с (2H, CH<sub>2</sub>), 3,30 с (1H, NH-N), 2,20 с (3H, C<sup>4</sup>-CH<sub>3</sub>), 1,95 с (3H, N=C-CH<sub>3</sub>). IVб — 8,80 с (1H, N=CH), 8,20-7,30 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,45-6,70 κ (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3,70 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3,40 с (1H, NHN), 3,20 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2,20 с (3H, CH<sub>3</sub>). IVд — 8,30-7,50 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,90-7,36 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3,60 с (1H, NHN), 3,20 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2,20 с (6H, CH<sub>3</sub>; N=C-CH<sub>3</sub>). ИК спектры, ν, см<sup>-1</sup>: IIIв,е,з — 1250 (OCH<sub>3</sub>, IIIв,з), 1510 (C=C, аром.), 1550-1600 (C=C, C=N аром.), 1610 (C=NNH), 1680 (CH<sub>2</sub>CO, C<sup>2</sup>=O, C<sub>6</sub>=O), 1720 (C<sup>2</sup>=O, C<sup>6</sup>=O), 3100-3200 (NH). IVб,в,е — 1250 (OCH<sub>3</sub>, IVб), 1350 (NO<sub>2</sub>, IVв), 1510 (C=C, аром.), 1550 (C=C, C=N, аром.), 1600 (C=NNH), 1680 (CH<sub>2</sub>CO), 1720 (C<sup>6</sup>=O), 3150-3200 (NH).

**2-ՀԻԴՐՕՔՍԻԻ- ԵՎ 2-ՖԵՆԻԼ-6-ՀԻԴՐՕՔՍԻ-4-ՄԵԹԻԼ ՊԵՐԻՄԻԴԻԼ-5-ՔԱՅԱՍԱԹԻՈՒՆԵՐԻ N<sup>1</sup>-(ՔԵՆՉԻԼԻԳԵՆ- ԵՎ ԷԹԻԼԻԳԵՆ) ՀԻԴՐԱԶԻԴՆԵՐԻ ՍՏՅՈՒՄԸ ԵՎ ՀԱԿԱՔԱՂՅԿԵՂԱՅԻՆ ԱԶԳԵՑՈՒԾՅՈՒՆԸ**

Վ. Է. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ, Ս. Գ. ԻՍՐԱԵԼՅԱՆ, Հ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Գ. Գ. ԱՐՍԵՆՅԱՆ,  
Բ. Տ. ԳԱՐԻԲՅԱՆՅԱՆ և Ռ. Գ. ՄԵԼԻԿ-ՕՀԱՆՅԱՆՅԱՆ

*Ստացված է 2-Հիդրօքսի- և 2-Ֆենիլ-6-Հիդրօքսի-4-մեթիլպիրիմիդիլ-5-քացախաթթվաների N<sup>1</sup>-(քենզիլիդեն- և էթիլիդեն) հիդրազիդների շարք և ուսումնասիրված է նրանց հակաքաղցկեղային ազդեցությունը:*

**SYNTHESES AND ANTITUMOR ACTIVITY OF N<sup>1</sup>-(BENZYLIDENE- AND ETHYLIDENE)HYDRAZIDES OF 2-HYDROXY- AND 2-PHENYL-6-HYDROXY-4-METHYLPYRIMIDYL-5-ACETIC ACIDS**

V. E. KHACHATRYAN, S. G. ISRAELYAN, G. M. STEPANYAN, F. G. ARSENYAN,  
B. T. GARIBJANYAN and R. G. MELIK-OHANJANYAN

The series of N<sup>1</sup>-(benzylidene- and ethylidene)hydrazides of 2-hydroxy- and 2-phenyl-6-hydroxy-4-methylpyrimidyl-5-acetic acids were synthesised by the reaction of appropriate hydrazides with aromatic aldehydes or ketones in ethanol or

DMF in the presence of catalytic amounts of concentrated hydrochloric acid. The structure of newly obtained compounds was proved by UR-, NMR- and mass spectroscopy.

Toxicity and antitumor activity of these compounds was investigated. The majority of them showed low toxicity and moderate antitumor activity on Sa-45, Sa-37, WCS experimental tumors. The p-fluorobenzylidene hydrazide of metacyl-5-acetic acid and p-bromoethylidene hydrazide of 2-phenyl-4-hydroxy-6-methylpyrimidyl-5-acetic acid were the most active compounds. These substances showed moderate activity on LLC and was non-effective against La hemocytoblastose.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Хачатрян В.Э., Израелян С.Г., Мирзоян В.С., Меляк-Оганджян Р.Г., Алавердова Л.Г., Оханиян В.М., Папоян С.А. // Химиотерапия опухолей в СССР, 1988, вып.52, с.141.*
- [2] *Caldwell W.T., Ziegler W.M. // J.Am.Chem.Soc., 1936, №8, p.1749.*
- [3] *Santilly A.A., Scotese A.C., Kim D.H. // J.Het.Chem., 1975, v.12, p.1291.*
- [4] *Чернов В.А. Методы экспериментальной химиотерапии, М., Медицина 1971, с.357.*
- [5] *Экспериментальная оценка активности противоопухолевых препаратов в СССР и США, М., Медицина, 1980.*