СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д.х.н., професором І.В.Українцем

УДК 547.853.7'854.9'867.2.07

СИНТЕЗ НОВИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК НА ОСНОВІ 7-R-6-МЕТИЛ-1,7-ДИГІДРОПІРИМІДО[5,4-d] ПІРИМІДИН-2,4,8-(3Н)-ТРІОНУ

О.В.Колесников, В.П.Черних, Л.А.Шемчук

Національна фармацевтична академія України

Синтезований та охарактеризований ряд раніше не описаних похідних 7-R-6-метил-1,7-дигідропіримідо[5,4-d]піримідин-2,4,8-(3Н)-тріону — потенційних біологічно активних сполук.

Похідні піримідину та дикарбонові кислоти привертають увагу дослідників як потенційні біологічно активні речовини, які є також природними метаболітами організму. Виходячи з цього, на їх основі створено багато фармакологічно активних сполук, які знайшли застосування у медичній практиці [1, 3-7, 9-14]. Якщо поєднати в одній структурі піримідиновий цикл та залишок дикарбонової кислоти, то це може привести до отримання сполук з новою цікавою фармакологічною дією, що робить актуальним синтез зазначених сполук (див. схему).

У результаті нагрівання 5-амінооротової кислоти (1) з оцтовим ангідридом утворюється 5-ацетиламінооротова кислота, як проміжний продукт, який перетворюється в 2-метил-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-піримідо[5,4-d] [1,3]-оксазин-4,6,8-тріон (2) [2, 8].

При нагріванні сполуки (2) протягом години з гідразин-гідратом, тіосемікарбазидом, п-фенілендіаміном у середовищі діоксану та ДМФА були отримані відповідні похідні (4а-в).

При ацилюванні сполук (4а-в) монохлорангідридами карбонових чи дикарбонових кислот у співвідношенні (1:1) у ДМФА в присутності піридину були виділені сполуки (5а-в), (6а-в), (7а-в).

При взаємодії сполуки (4а-в) з тіофосгеном у співвідношенні (2:1) у присутності триетиламіну в діоксані утворилися біс-похідні (8а-в). У випадку нагрівання сполук (4а-в) з діетиловим ефіром щавлевої кислоти в співвідношенні (2:1) у діоксані утворюються біс-похідні (9а-в).

Будова синтезованих сполук була доведена за допомогою інструментальних методів та елементного аналізу (табл. 1 та 2), ІЧ-спектри вимірювали на спектрофотометрі "Specord M 80" в таблетках KBr. ЕСП вимірювали на спектрофотометрі "Specord M 40" в розчині C_2H_5OH. Дані елементного аналізу на вміст відповідають вирахуваним.

Експериментальна частина

2-метил-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-піримідо[5,4-d] [1,3]-оксазин-4,6,8-тріон (сполука 2) був одержаний за методикою роботи [7].

Методика синтезу 7-аміно-6-метил-1,7-дигідропіримідо[5,4-d]піримідин-2,4,8-(3Н)-тріону (4а).

До розчину 0,01 Моль сполуки (2) в діоксані додають кілька крапель ДМФА і 0,01 Моль гідразин-гідрату, нагрівають розчин протягом години, охолоджують і фільтрують осад, промивають його спиртом і сушать.

Методики синтезу N-[2-метил-4,6,8-тріоксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[5,4-d]піримідин-3(4Н)-іл] тіосечовини (4б) та 7-(4-амінофеніл)-6-метил-1,7-дигідропіримідо[5,4-d]піримідин-2,4,8(3Н)-тріону (4в).

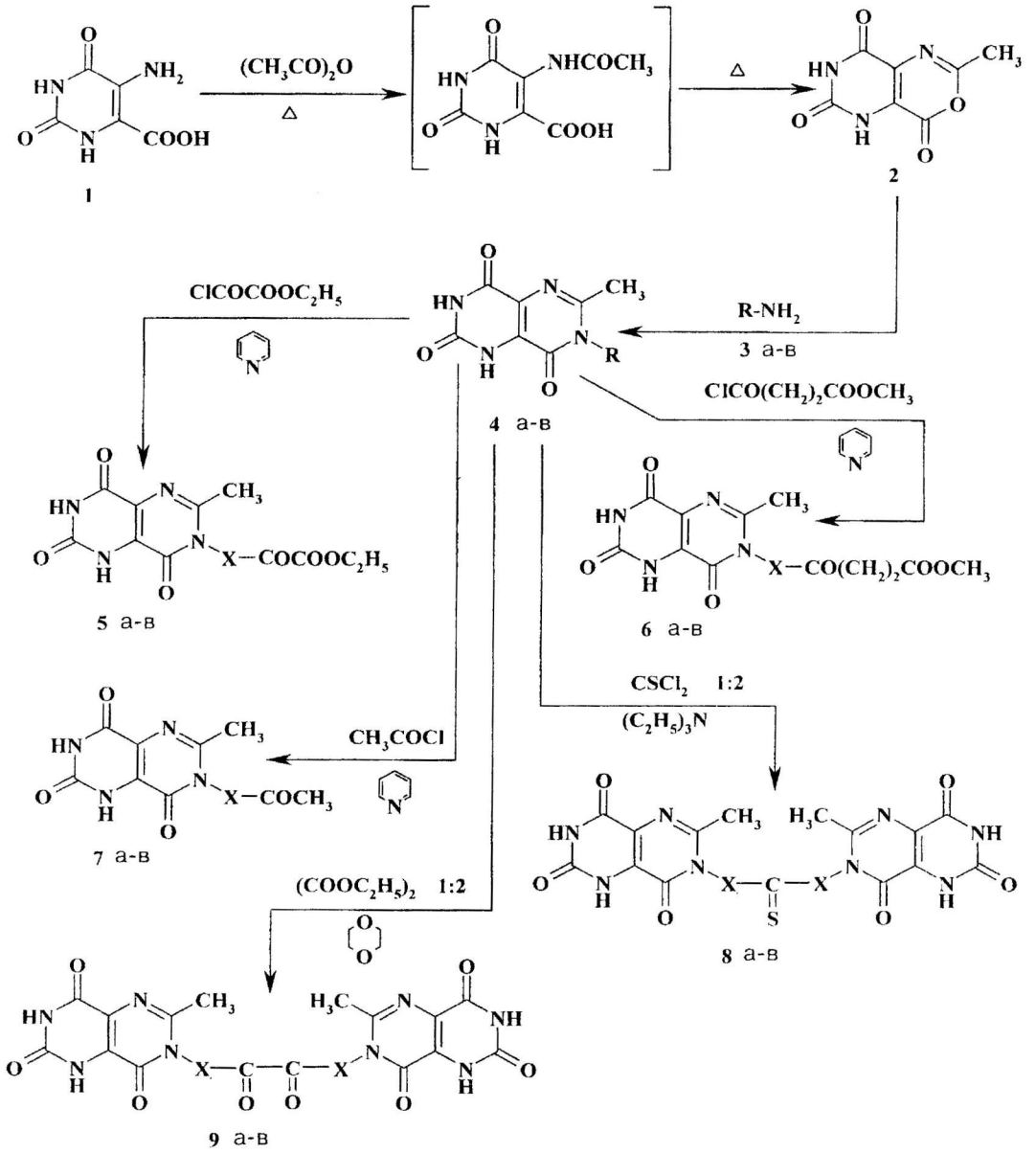
Синтез цих сполук проводився за описаною вище методикою.

Загальна методика синтезу7-N-ациламіно-6-метил-1,7-дигідропіримідо[5,4-d]піримідин-2,4,8-(3Н)-тріонів (5а, 6а, 7а).

До розчину 0,01 Моль сполуки (4а) в 20 мл ДМФА додають 0,011 Моль сухого піридину, а потім по краплях при постійному перемішуванні і охолодженні додають 0,011 Моль хлорангідриду відповідної карбонової чи дикарбонової кислоти, охолоджують розчин і залишають його на 10 годин, потім відфільтровують осад, що випав, промивають водою та сушать.

Загальна методика синтезу N-ацил-[2-метил-4,6,8-тріоксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[5,4-d]піримідин-3(4Н)-іл]тіосечовин (5б, 6б, 7б) та 7-(4-N-ациламінофеніл)-6-метил-1,7-дигідропіримідо[5,4-d] піримідин-2,4,8(3Н)-тріонів (5в, 6в, 7в).

Синтез цих сполук проводився за описаною вище методикою.



R= NH_2(а), $NHCSNH_2$ (б), 4-C_6H_4-NH_2 (в).

X= NH (а), NHCSNH (б), -C_6H_4-NH-4 (в).

Схема. Основні шляхи синтезу похідних 7-R-6-метил-1,7- дигідропіримідо[5,4-d] піримідин-2,4,8-(3H)-тріону.

Методика синтезу N,N'-біс[2-метил-4,6,8-тріоксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[5,4-d]піримідин-3 (4H)-іл]тіосечовина (8а).

До розчину 0,02 Моль сполуки 8а в 20 мл діоксану додають 0,011 Моль триетиламіну, а потім по краплях при постійному перемішуванні і охолодженні додають 0,011 Моль тіофосгену в співвідношенні (2:1), охолоджують розчин і залишають його на 11 годин, потім відфільтровують осад, що випав, промивають спиртом та сушать.

Методики синтезу N,N'-біс[2-метил-4,6,8-тріоксо-5,6,7,8-тетрагідро-піримідо[5,4-d]піримідин-3 (4H)-іл]трикарбонодіімідотритіоїкдіаміду (8б) та N,N'-біс{4-[2-метил-4,6,8-тріоксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[5,4-d]піримідин-3(4H)-іл]феніл}тіосечовини (8в).

Синтез цих сполук проводився за описаною вище методикою.

Методика синтезу N1,N2-біс[2-метил-4,6,8-тріоксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[5,4-d]піримідин-3 (4H)-іл]етандіаміду (9а).

До розчину 0,02 Моль сполуки 9а в 40 мл діоксану додають 0,011 Моль діетилового ефіру щавлевої кислоти в співвідношенні (2:1), нагрівають суміш протягом 12 годин, охолоджують розчин і залишають його на 4 години, потім відфільтровують осад, що випав, промивають метанолом та сушать.

Таблиця 1

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %		
	C	H	N		C	H	N
4а	40,25	3,41	33,54	$C_7H_7N_5O_3$	40,20	3,37	33,48
4б	35,79	2,97	31,28	$C_8H_8N_6O_3S$	35,82	3,01	31,33
4в	54,70	3,85	24,51	$C_{13}H_{11}N_5O_3$	54,74	3,89	24,55
5а	42,74	3,64	22,69	$C_{11}H_{11}N_5O_6$	42,72	3,59	22,65
4в	39,16	3,33	22,88	$C_{12}H_{12}N_6O_6S$	39,13	3,28	22,82
5в	53,04	3,99	18,16	$C_{17}H_{15}N_5O_6$	52,99	3,92	18,17
6а	44,62	4,07	21,69	$C_{12}H_{13}N_5O_6$	44,59	4,05	21,66
6б	40,88	3,73	22,01	$C_{13}H_{14}N_6O_6S$	40,84	3,69	21,98
6в	54,18	4,33	17,58	$C_{18}H_{17}N_5O_6$	54,14	4,29	17,54
7а	43,08	3,66	27,92	$C_9H_9N_5O_4$	43,03	3,61	27,88
7б	38,77	3,27	27,11	$C_{10}H_{10}N_6O_4S$	38,71	3,25	27,08
7в	55,08	4,04	21,44	$C_{15}H_{13}N_5O_4$	55,05	4,00	21,40
8а	39,18	2,66	30,44	$C_{15}H_{12}N_{10}O_6S$	39,13	2,63	30,42
8б	35,33	2,47	29,08	$C_{17}H_{14}N_{12}O_6S_3$	35,29	2,44	29,05
8в	53,00	3,30	22,89	$C_{27}H_{20}N_{10}O_6S$	52,94	3,29	22,87
9а	40,66	2,55	29,63	$C_{16}H_{12}N_{10}O_8$	40,69	2,56	29,65
9б	36,58	2,36	28,44	$C_{18}H_{14}N_{12}O_8S_2$	36,61	2,39	28,46
9в	53,83	3,21	22,41	$C_{28}H_{20}N_{10}O_8$	53,85	3,23	22,43

Таблиця 2

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук

Сполука	X	Вихід, %	Брутто-формула	Т пл., °С
4а	$-NH_2$	63	$C_7H_7N_5O_3$	272
4б	$-NHCSNH_2$	77	$C_8H_8N_6O_3S$	280
4в	$-C_6H_4-NH_2$-4	54	$C_{13}H_{11}N_5O_3$	292
5а	$-NHCOCOOC_2H_5$	88	$C_{11}H_{11}N_5O_6$	268
5б	$-NHCSNHCOCOOC_2H_5$	78	$C_{12}H_{12}N_6O_6S$	257
5в	$-C_6H_4NHCOCOOC_2H_5$	79	$C_{17}H_{15}N_5O_6$	275
6а	$-NHCO(CH_2)_2COOCH_3$	87	$C_{12}H_{13}N_5O_6$	269
6б	$-NHCSNHCO(CH_2)_2COOCH_3$	77	$C_{13}H_{14}N_6O_6S$	274
6в	$-C_6H_4NHCO(CH_2)_2COOCH_3$	56	$C_{18}H_{17}N_5O_6$	291
7а	$-NHCOCH_3$	93	$C_9H_9N_5O_4$	250
7б	$-NHCSNHCOCH_3$	90	$C_{10}H_{10}N_6O_4S$	262
7в	$-C_6H_4NHCOCH_3$	89	$C_{15}H_{13}N_5O_4$	274
8а	-NHCSNH-	76	$C_{15}H_{12}N_{10}O_6S$	284
8б	-NHCSNHCSNHCSNH-	58	$C_{17}H_{14}N_{12}O_6S_3$	287
8в	$-C_6H_4$-NHCS-NH-C_6H_4-	63	$C_{27}H_{20}N_{10}O_6S$	>300
9а	-HN-CO-CO-NH-	55	$C_{16}H_{12}N_{10}O_8$	296
9б	-NHCSNHCOCONHCSNH-	51	$C_{18}H_{14}N_{12}O_8S_2$	>300
9в	$-C_6H_4$-NH-CO-CO-NH-C_6H_4-	50	$C_{28}H_{20}N_{10}O_8$	>300

Методики синтезу N-[2-метил-4,6,8-тріоксо-5,6,7,8-тетрагідро-піримідо[5,4-d]піримідин-3(4Н)-іл]-N'-{2-[({[2-метилl-4,6,8-тріоксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[5,4-d]піримідин-3(4Н)-іл]аміно}карботіоїл)аміно]-2-оксоацетил}тіосечовини (9б) та N_1, N_2-біс{4-[2-метил-4,6,8-тріоксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[5,4-d]піримідин-3(4Н)-іл]феніл}етандіаміду (9в).

Синтез цих сполук проводився за описаною вище методикою.

ВИСНОВКИ

1. Синтезований та охарактеризований ряд раніше неописаних похідних 7-R-6-метил-1,7-дигідропіримідо[5,4-d] піримідин-2,4,8-(3Н)-тріону (2), потенційно біологічно активних сполук.

2. За допомогою сучасних методів дослідження (ІЧ-спектроскопії та елементного аналізу) охарактеризовані всі синтезовані сполуки.

3. Одержані сполуки є потенційними біологічно активними речовинами.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Блохина Н.Н. Химиотерапия злокачественных опухолей. — М.: Медицина, 1977. — С. 99-117.*
2. *Бриткова Н.Е., Магидсон О.Ю. // Химия гетероцикл. соединений. —1973. — №10. — С. 270-272.*
3. *Генкин Е.И., Преображенский Н.А. Химия органических лекарственных веществ. — М.: Хим. изд., 1953. — С. 363-433.*
4. *Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х томах. Т. 1, Т. 2. — 13-е изд. — Х.: Торсинг, 1993. — С. 974.*
5. *Проценко Л.Д., Булкина З.П. Химия и фармакология синтетических противоопухолевых соединений. — К.: Наукова думка, 1985. — С. 172-198.*
6. *Черних В.П., Гриценко І.С., Зіменковський Б.С. Органічна хімія. В 3-х томах. — Т. 3. — Х.: Основа, 1998. — С. 96-100.*
7. *Agnati L.F., Fuxe K., Ruggeri M. et al. // Neurochem.Int. — 1989. — Vol. 15, №1. — P. 107-113.*
8. *Doug H.K., Sautilli A.A. // J.Org.Chem, — 1970. — Vol. 35. — P. 1680.*
9. *Fisher F.G., Roch J. // Justus Liebiges Ann.Chem.— 1951. — №11. — S. 217-229.*
10. *Honda K., Komoda Y., Nishioda S. et el. // Neurosci.Res. — 1988. — Vol. 1. — P. 243-252.*
11. *Kim Dong, McKee R.L. // J.Org.Chem. — 1970. — Vol. 25. — P. 445-457.*
12. *PHARMINDEX (лекарственные средства). — К.: Морион ЛТД, 1997. — 1030 с.*
13. *Roberts A.C., Kreisman N.N., Waltman M.H. // Epilepsia. — 1974. — Vol. 15. — P. 479-500.*
14. *Shinder B.I., Frei E., Tuohy J.H. // Cancer Res. — 1960. — Vol. 20. — P. 28-33.*

УДК 547.853.7'854.9'867.2.07

СИНТЕЗ НОВИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ 7-R-6-МЕТИЛ-1,7-ДИГИДРОПИРИМИДО[5,4-d] ПИРИМИДИН- 2,4,8-(3Н)-ТРИОНА

А.В.Колесников, В.П.Черных, Л.А.Шемчук

Синтезирован и охарактеризован ряд раньше не описаних производных 7-R- 6-метил-1,7-дигидропиримидо[5,4-d] пиримидин-2,4,8-(3Н)-триона — потенциально биологически активних соединений.

UDC 547.853.7'854.9'867.2.07

SYNTHESIS OF NEW HETEROCYCLIC SUBSTANCES ON THE BASIS OF 7-R-6-METHYL-1,7-DIHYDROPYRIMIDO [5,4-d]PYRIMIDINE-2,4,8(3H)- TRIONE

A.V.Kolesnikov, V.P.Chernykh, L.A.Shemchuk

Synthesis and line of not described derivatives of 7-R-6-methyl-1,7-dihydropyrimido-[5,4-d]pyrimidine-2,4,8(3H)-trione as potentially biologically active substances also are characterized.