

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



ЖУРНАЛ
ОРГАНІЧНОЇ
ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
ХІМІЇ

THE JOURNAL
OF ORGANIC
AND PHARMACEUTICAL
CHEMISTRY

ЖУРНАЛ
ОРГАНИЧЕСКОЙ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
ХИМИИ

Том 5, випуск 1(17), 2007

Харків
НФаУ

Редакційна колегія:

М.О.Лозинський (головний редактор), В.П.Черних (головний науковий консультант), С.А.Андронаті (Одеса), П.О.Безуглий (Харків), І.П.Белєцька (Москва), В.В.Болотов (Харків), В.П.Георгієвський (Харків), І.С.Гриценко (заступник головного редактора), О.І.Гризодуб (Харків), Б.С.Драч (Київ), М.С.Зефіров (Москва), Б.С.Зіменковський (Львів), А.Я.Льченко (Київ), В.І.Кальченко (Київ), С.М.Коваленко (Харків), В.М.Ковальов (Харків), В.О.Ковтуненко (Київ), Т.А.Костіна (відповідальний секретар), В.П.Кухар (Київ), В.Д.Орлов (Харків), В.Ю.Пашинник (секретар секції органічної та елементорганічної хімії), О.М.Пінчук (Київ), А.Ф.Попов (Донецьк), Ю.О.Сергучов (Київ), А.Д.Синиця (Київ), В.І.Станінець (Київ), О.І.Толмачов (Київ), В.П.Хиля (Київ), О.О.Цуркан (Київ), О.П.Швайка (Донецьк), Ю.Г.Шермолевич (Київ), Л.М.Ягупольський (Київ)

Редакційна рада:

М.В.Вовк (Київ), М.І.Ганушак (Львів), А.М.Демченко (Чернігів), С.М.Десенко (Харків), О.В.Доровський (Харків), В.А.Загорій (Київ), М.Г.Лук'яненко (Одеса), І.А.Мазур (Запоріжжя), В.І.Марков (Дніпропетровськ), В.П.Новіков (Львів), В.В.Петренко (Запоріжжя), Б.О.Прийменко (Запоріжжя), Н.Ю.Ростовцева (Київ), А.О.Толмачов (Київ), І.В.Українець (Харків), В.Я.Чирва (Сімферополь), О.Г.Юрченко (Київ), Ю.Л.Ягупольський (Київ)

У журналі розглядаються проблеми синтезу та аналізу органічних та елементорганічних сполук, синтезу аналогів природних сполук та лікарських субстанцій, результати фізико-хімічних досліджень у вищезазначених напрямках.

Для працівників науково-дослідних установ, вищих навчальних закладів та фахівців хімічного, фармацевтичного, біологічного, медичного і сільськогосподарського профілю.

“Журнал органічної та фармацевтичної хімії” за рішенням ВАК України внесено до переліку видань, рекомендованих для публікації матеріалів дисертацій зі спеціальностей: органічна хімія, елементорганічна хімія, фармацевтична хімія і фармакогнозія (хімічні і фармацевтичні науки). Бюлетень ВАК України, №4, 2004 р.

Затверджено до друку Вченою радою Інституту органічної хімії, протокол №4 від 19.02.2007 р.

Затверджено до друку Вченою радою Національного фармацевтичного університету, протокол №7 від 27.02.2007 р.

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція “Журналу органічної та фармацевтичної хімії”, тел./факс (057) 706-30-63. E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua

Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 08383, для підприємств — 08384

Міністерство України у справах преси та інформації. Реєстраційний №7392. Серія КВ від 05.06.2003 р.

Підписано до друку 20.03.2007 р. Формат 60x84 1/8. Папір офсетний. Друк ризо.

Умовн. друк. арк. 9,3. Обліков.-вид. арк. 10,76. Тираж 200 прим. Зам. 3-99.

Літературний редактор — А.Л.Краснікова. Комп'ютерний набір, ілюстративний матеріал — Т.В.Браницька. Художній редактор — І.М.Величко. Комп'ютерна верстка — О.М.Білинська.

Видавництво Національного фармацевтичного університету

“Журнал органічної та фармацевтичної хімії”. Том 5, випуск 1(17), 2007

ISSN 0533-1153

©Національний фармацевтичний університет, 2007

ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ
НАУКОВА РАДА З ПРОБЛЕМИ “ОРГАНІЧНА І ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ”
ПРИ ВІДДІЛЕННІ ХІМІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ЧЕРНІГІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ПЕДАГОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ім. Т.Г.ШЕВЧЕНКА
ЧЕРНІГІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
УКРАЇНСЬКЕ ХІМІЧНЕ ТОВАРИСТВО

XXI УКРАЇНСЬКА КОНФЕРЕНЦІЯ З ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

Перше інформаційне повідомлення

1-5 жовтня 2007 року в м. Чернігові буде проводитись XXI Українська конференція з органічної хімії.

Офіційні мови конференції — українська, російська, англійська. Тези повідомлень (усних або стендових) об'ємом не більше 1 друкованої сторінки повинні бути надіслані в Оргкомітет конференції до 1 червня 2007 р. на електронну адресу: pasha@bpci.kiev.ua.

Текст повинен бути набраний в редакторі Word XP (doc або rtf форматі) шрифтом Times New Roman, розміром 14 пунктів, міжрядковий інтервал 1,5, поля 2,5 см з усіх боків. Симетрично розташований заголовок має складатися з назви доповіді (великими літерами), прізвищ та ініціалів авторів, назви та адреси організації, де виконувалась робота. Прізвище доповідача треба підкреслити. На другій сторінці файла з тезами повинна наводитись інформація про автора (авторів), які бажають взяти участь у роботі конференції: прізвище, ім'я та по батькові, науковий ступінь, посада, адреса електронної пошти та характер доповіді (усна або стендова). Тези, оформлені з порушенням правил, прийматися не будуть.

До 1 червня 2007 р. учасники конференції повинні сплатити організаційний внесок у сумі, еквівалентній 50 USD по курсу вільного продажу валют на день оплати. Після 1 липня сума взносу становитиме суму, еквівалентну 60 USD. Внески будуть використані на оплату підготовчих та друкарських робіт. Оргвнесок можна оплатити поштовим переказом, особисто або уповноваженим від групи учасників. Оргвнески (в сумі, еквівалентній 60 USD, з урахуванням ПДВ) можуть сплачуватися організаціями, де працюють автори.

Адреса для довідок і оплати організаційного внеску: 02660, м. Київ-94, вул.Мурманська, 5, ІОХ НАН України, Пашинник Валерій Юхимович, тел. сл. (044) 559-53-83, тел. сл. (044) 551-06-12. E-mail: pasha@bpci.kiev.ua, факс: (044) 5732643, Web: IUCOC2007.iflab.kiev.ua.

УДК 616.022.6: 616.085

ІНДУКТОРИ ІНТЕРФЕРОНУ ЯК ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ: НОВІ АСПЕКТИ СТАРОЇ ПРОБЛЕМИ

М.Я.Співак, С.А.Андронаті*, С.А.Ляхов*, О.В.Карпов, Н.М.Жолобак,
Л.О.Литвинова*, Д.Р.Шай

Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К.Заболотного НАН України,
01000, м. Київ, вул. Заболотного, 152. E-mail: spivak@serv.imv.kiev.ua, Zholobak@serv.imv.kiev.ua

* Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського НАН України

Ключові слова: інтерферони; індуктори; інтерферогенна активність; структура; протівірусна дія

Наведені сучасні погляди щодо агентів, здатних індукувати інтерферони різних типів в умовах *in vivo* та *in vitro*. Особлива увага приділена взаємозв'язку між структурою та інтерферогенною активністю низькомолекулярних індукторів інтерферонів. Наведені відомості відносно спектра різноманітних видів біологічної активності, притаманних таким сполукам. Розглянуті різні аспекти застосування індукторів інтерферонів як протівірусних препаратів.

INTERFERON INDUCTORS AS ANTIVIRAL AGENTS: NEW ASPECTS OF THE WELL-KNOWN PROBLEM
N. Ya. Spivak, S. A. Andronati, S. A. Lyakhov, A. V. Karpov, N. M. Zholobak, L. A. Litvinova, D. R. Shay
Modern opinions on different types of interferon inducers *in vivo* and *in vitro* conditions have been given. A special attention is paid to the structure — interferon inducing activity relationships among the low-molecular inducers. The information about the spectrum of the biological activity for these compounds has been presented. Different aspects of application of interferon inducers as antiviral drugs have been described.

ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНА КАК ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ: НОВЫЕ АСПЕКТЫ СТАРОЙ ПРОБЛЕМЫ

Н. Я. Спивак, С. А. Андронатти, С. А. Ляхов, А. В. Карпов, Н. М. Жолобак, Л. А. Литвинова, Д. Р. Шай
Приведены современные воззрения на агенты, способные индуцировать интерфероны различных типов в условиях *in vivo* та *in vitro*. Внимание уделено прежде всего связи структуры с интерферониндуцирующей активностью низькомолекулярных индукторов интерферона. Приведены сведения о спектре активности, присущем этим соединениям. Рассмотрены различные аспекты применения индукторов интерферона как протівірусных препаратов.

Інтерферони (ІФН) — це родина індукційних цитокінів, яким притаманна здатність до створення протівірусного стану в клітинах і загалом в організмі. Окрім протівірусної дії ІФН впливають на ряд інших процесів, включаючи регуляцію росту клітин, диференціацію, апоптоз, опосередковану участь у становленні імунної відповіді, а також включення механізмів антибактеріального захисту. Вказані властивості дозволяють віднести ІФН до поліфункціональних біорегуляторів широкого спектру дії [1-3].

Як і у випадку багатьох інших цитокінів, синтез ІФН регулюється за допомогою індукції — активації відповідних генів, яка здійснюється за допомогою різноманітних індукторів. Встановлено, що без індукції рівень мРНК генів ІФН у клітинах-продуцентах є настільки низьким, що не піддається визначенню. Але вже через годину після початку індукції продукується біля 2000 транскриптів мРНК на клітину. Слід відмітити, що

вказаний процес не є довготривалим: рівень мРНК ІФН досягає піку через 6-12 годин після індукції, після чого швидко знижується [4, 5]. Подібний імпульсний прояв синтезу мРНК призводить до короткочасної продукції ІФН. Таким чином, саме індукцію слід вважати ключовим етапом біосинтезу ІФН, а індуктори ІФН — головними чинниками, що викликають продукцію ІФН.

Багаторічний досвід клінічного використання препаратів ІФН дозволив встановити їх ефективність для профілактики та лікування не тільки вірусних, але й деяких онкологічних та бактеріальних захворювань. Разом із цим клінічне застосування вказаних препаратів виявило деякі досить суттєві недоліки та обмеження в ряді випадків їх застосування. Так, при лікуванні ряду довготривалих захворювань (гепатитів, герпетичних захворювань, злоякісних новоутворень тощо) подовжене введення препаратів ІФН у великих дозах викликало формування в організмі анти-

інтерферонових антитіл, які, в свою чергу, нейтралізували молекули ІФН, що надходили при подальших введеннях. Вказане явище, у свою чергу, зводить нанівещь ефект лікування [1, 6, 7]. Інше суттєве обмеження при використанні препаратів ІФН у клінічній практиці пов'язане з великою кількістю небажаних побічних ефектів, що спостерігаються при їх передозуванні [8, 9]. І, нарешті, слід відмітити, що довготривалі курси лікування препаратами ІФН до цього часу залишаються надзвичайно дорогими.

Разом із тим практично з самого початку вивчення ІФН був винайдений альтернативний шлях дії ІФН, позбавлений вказаних недоліків. Суть такого альтернативного шляху, який отримав назву “ендогенної інтерферонізації”, зводиться до включення в організмі власної системи продукції ІФН під дією індукторів і, таким чином, позбавлення необхідності введення екзогенного ІФН [6]. У випадку вірусної інфекції, як буде показано далі, протівірусна дія багатьох індукторів ІФН зумовлена не тільки їхньою здатністю до інтерфероногенезу, але й іншими механізмами. Це, у свою чергу, дозволяє розглядати індуктори ІФН як окремий клас протівірусних сполук неспецифічної дії.

Структура і властивості індукторів інтерферону

Усі ІФН відповідно до їхньої структури, фізико-хімічних та біологічних властивостей поділяють на два типи [10, 11]. ІФН типу I відомі як вірусні ІФН; до них належать вісім видів — лейкоцитарний ІФН (ІФН- α), ІФН фібробластів (ІФН- β), ІФН- δ , ІФН- ϵ , ІФН- κ , ІФН- λ , ІФН- ω та трофобластний ІФН- τ [12]. ІФН типу II відомий як імунний ІФН (ІФН- γ). На подібні типи, відповідно до типу індукованого ними ІФН, можна розділити й індуктори. При цьому існують певні закономірності щодо природи індукторів, які індують синтез ІФН того чи іншого типу. ІФН I типу індують у клітинах багатьох тканин віруси, дволанцюгові РНК (длРНК), а також низку синтетичних низькомолекулярних сполук. ІФН II типу продукується Т-клітинами і клітинами — природними кілерами (ПК) у відповідь на чужорідні антигени та мітогени [13].

Недавно було встановлено, що головними продуцентами ІФН I типу в крові людини є клітини, що отримали назву природних ІФН- $\alpha\beta$ -продукуючих клітин (natural IFN- $\alpha\beta$ -producing cells — IPC). Ці клітини виявилися ідентичними дендритним клітинам-попередникам CD⁴IL-3R α^{high} CD3⁻CD11c⁻ (pre-DC2) [14, 15], які диференціюються у дендритні клітини у відповідь на дію інтерлейкіну-3 (IL-3) та вірусів.

Щодо індукторів ІФН I типу, то окрім вірусів, інтерфероногенні властивості яких добре описані [16, 17] і які в силу зрозумілих причин не можуть розглядатися як протівірусні агенти, до цієї групи входять, у першу чергу, високомолекулярні препарати нуклеїнової природи.

Індуктори ІФН полінуклеотидної природи

Залежність здатності нуклеїнових кислот до індукції ІФН від їхньої структури було предметом багатьох досліджень. У результаті великої експериментальної роботи, яка проводилася в цьому напрямку на протязі 60-80-х років минулого сторіччя у різних лабораторіях світу, був проаналізований ряд структурних параметрів нуклеїнових кислот щодо їх впливу на інтерфероногенез [18].

По-перше, було встановлено, що здатність до запуску інтерфероногенезу притаманна не кожному полінуклеотиду. Критичним моментом виявилася наявність 2'-ОН груп у цукрових залишках полінуклеотидних ланцюгів. Це означало, що цукром може бути лише рибоза, але не дезоксирибоза [19]. При цьому було заявлено, що ДНК, гібриди ДНК-РНК, а також дволанцюгові комплекси синтетичних полідезоксирибонуклеотидів і комплекси полірибонуклеотидів із полідезоксирибонуклеотидами інтерфероніндукуючої активності майже позбавлені. Слід підкреслити, що практично всі дослідники, які працювали в цьому напрямку, використовували у своїх дослідках тимусну (тобто еукаріотичну) ДНК; значення цього факту виявилося пізніше. До того ж у цей час було заявлено, що хімічні модифікації 2'-ОН групи в рибозі (хлорування, метилювання та ін.) як у піримідиновою, так і в пуриновому ланцюгах зменшували інтерфероногенну активність комплексів полірибонуклеотидів у 10-10000 разів [20].

Іншою необхідною структурною умовою для індукції ІФН виявилася наявність дволанцюгової структури природних РНК, а також синтетичних рибополінуклеотидів. Здатність до індукції ІФН була притаманною як природним длРНК, так і дволанцюговим комплексам різних комплементарних полінуклеотидів, таких як poly(I)-poly(C), poly(G)-poly(C) та poly(A)-poly(U), а також ряду сополімерів, здатних утворювати впорядковану дволанцюгову структуру, таку як poly(A-U) і poly(I-C). Відсутність активності в одностанцюгових гомополірибонуклеотидів була доведена в ряді робіт [19, 21]. Багатоланцюгові полірибонуклеотидні комплекси (з кількістю ланцюгів, більше двох) інтерфероногенної активності позбавлені. Саме можливість переходу із дволанцюгової структури до неактивної триланцюгової навіть за звичайних фізіологічних умов, пояснюється низькою активністю poly(A)-poly(U), як індуктору ІФН.

Концепція щодо нездатності ДНК індукувати ІФН проіснувала майже 30 років, після чого була спростована. Було доведено, що бактеріальна ДНК та синтетичні олігодезоксинуклеотиди, які містять у своєму складі унікальні паліндромні мотиви CpG, здатні індукувати ІФН у клітинах мишачої селезінки [22] та мононуклеарних клітинах периферійної крові [23].

Раніше було відомо, що геномна ДНК бактерій і хребетних розрізняється за частотою зустріча-

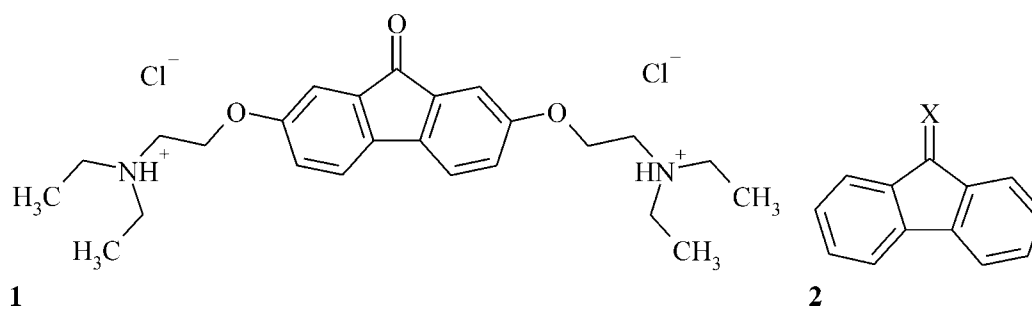


Схема 1

ємості та метильованістю динуклеотиду CpG, який є відносно звичним та неметильованим у бактеріальній ДНК, але рідко зустрічається і до того ж метильований в геномах хребетних [24]. Внаслідок супресії динуклеотидів CpG та їх метилювання в геномах еукаріотів неметильовані CpG гексамери зустрічаються у прокаріотичних геномах у 20 разів частіше, ніж в еукаріотичних [25].

Відомо, що імунна система організму хребетних приводить у дію механізм, що забезпечує швидку відповідь на чужорідні патогени за допомогою рецепторів, які відрізняють метильовану прокаріотичну ДНК від неметильованої еукаріотичної [26]. При цьому як бактеріальна ДНК, так і синтетичні олігодезоксинуклеотиди, що містять CpG, разом з певними фланкуючими регіонами (так звані CpG мотиви) активують макрофаги, дендритні клітини та В клітини для секреції ІФН- $\alpha\beta$, ІФН- γ та низки імуномодуляторних цитокінів, таких як ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-18 [27]. Таким чином, мотиви CpG не тільки мобілізують природну імунну систему, але й підключають ефекторні клітини, які входять до складу адаптивної імунної системи.

Цікаво, що CpG ДНК та poly(I)-poly(C) для продукції ІФН- $\alpha\beta$ стимулюють різні клітини. У той час як CpG ДНК стимулює дендритні клітини-попередниці 2 типу CD4⁺CG11c⁻ (preDC2), poly(I)-poly(C) стимулює клітини CD11c⁺DC [28].

Індукцію ІФН I типу здатні здійснювати також деякі інші високомолекулярні сполуки, такі як полікарбоксилати [29], а також сополімери малеїнового ангідриду та дивінілового етеру з молекулярною масою 17000 [18]. Останні, однак, виявилися досить токсичними й не здатними до деградації та екскреції з організму.

Низькомолекулярні синтетичні індуктори ІФН

Низькомолекулярні індуктори ІФН є дуже чисельним класом індукторів. Окрім сполук, для яких ця активність є основним або єдиним видом біологічної дії (тобто саме індуктори ІФН), відома низка лікарських засобів, перш за все вазодилаторів, для яких показана здатність до індукції ІФН. Залишаючи поза увагою останні, зупинимось на сполуках, для яких індукція ІФН та противірусна активність є найбільш вираженим видом біологічної дії. Робота з їх синтезу та виявлення інтерферогенних властивостей була розпочата ще наприкінці 60-их років минулого століття

та з більш-менш постійною інтенсивністю продовжується до сьогодення.

Поліциклічні ароматичні та гетероароматичні сполуки посідають основне місце серед низькомолекулярних індукторів ІФН. Серед таких сполук великі групи складають флуорени та флуорениони [30], акридини [31], антрахінони [32], піримідинони [33], фенотіазіни [34].

Тилорон та похідні флуорену

Найбільш відомим представником індукторів ІФН серед цього класу сполук є тилорон гідрохлорид — 2,7-біс-[2-(діетиламіно)етокси]флуорен-9-он дигідрохлорид (1) — перший відомий пероральний індуктор ІФН [35, 36]. Флуорен (2, X = H, H), що є попередником тилорону, як і флуоренон (2, X = O), є речовиною, яка містить поліконденсовану ароматичну систему, але здатність індукувати інтерферон для них не виявлена. Водночас, їхні похідні виявилися біологічно активними речовинами, що пригнічують розвиток багатьох вірусних інфекцій та ріст модельних пухлин [37].

Максимальні титри ІФН у мишей при введенні тилорону виявлені в тканинах тимусу і лімфовузлах [38]. Тому був зроблений висновок, що лімфоїдні тканини є джерелом ІФН при стимуляції організму тилороном. Пізніше Ф.І.Єршов зі співавторами продемонстрували утворення інтерферону у великих титрах у тонкому кишечнику вже через 2 год після перорального введення тилорону мишам [39]. Вважають також, що тилорон стимулює нелімфоїдні компоненти ретикуло-ендоцелюлярної системи [40] (схема 1).

У численних дослідженнях виявлений широкий спектр противірусної активності тилорону, причому ця активність не корелювала з індукцією ІФН [41]. Зокрема, противірусна дія тилорону встановлена відносно вірусу везикулярного стоматиту (ВВС), вірусів грипу А, герпесу, енцефаломіокардиту західного Нілу, лісів Семлікі [38]. З іншого боку, відсутність кореляції між індукцією інтерферону і противірусною активністю спостерігалась і при вивченні низки (більш ніж 50 речовин) похідних та аналогів тилорону (3) [42, 43], заміщених у положеннях 3 та 6 флуоренового кільця, за карбонільною групою та термінальною аміногрупою бокового ланцюжка. Знаковим, на наш погляд, є той факт, що тилорон інгібував репродукцію фагів T1, T2, ϕ X-174 у культурі E. coli

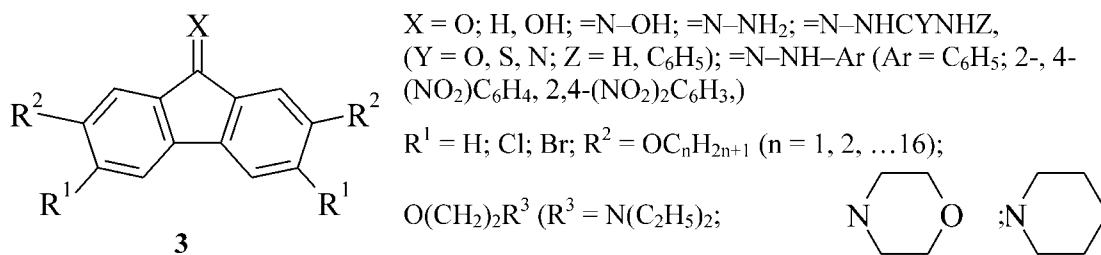


Схема 2

[44], тобто в системі, де індукцію інтерферону та його дію виключено (схема 2).

Виходячи із загальних міркувань, проведені чисельні дослідження нових похідних тилорону, серед яких знайдені активніші за прототип препарати. В результаті вивчення 28 похідних тилорону протівірусна активність виявлена у дигідрохлориду біс(дибутиламінопропіл)-9-оксофлуорен-2,7-дикарбоксилату (4, $Y = COO^-$; $X = -(CH_2)_2-$; $R^1 = n-C_4H_9$; $Q = O$). Описаний синтез та показана інтерфероніндукуюча активність у 2,7-біс-2(4-азатрицикло[4,3,1,1^{3,8}]-ундец-4-іл)етокси-9Н-флуорен-9-ону (5).

Вивчена інтерфероніндукуюча та протівірусна активність похідних бензо[с]флуоренону [45]. Встановлено, що всі біс-основні сполуки флуоренону, флуорен-кетони та естери в тій чи іншій мірі виявляють інтерфероніндукуючу активність [30]. Водночас не зафіксована інтерфероніндукуюча активність *in vivo* окремо від бічного ланцюга або

ядра флуоренонової системи [46]. Те ж явище відмічено і для моноосновної сполуки 6. Похідні флуорену та 9-гідроксифлуорену (4, $Q = H, H; H, OH$) теж проявляють інтерфероніндукуючу та протівірусну активність, але в цьому випадку $Y = S, CSO, C=O$ або $C=S$ [46-54]. Нещодавно показана інтерференогенна активність глікозидного похідного флуорену-9 (7), причому автори пов'язують її з інтеркаляційною здатністю препарату [55] (схема 3).

Вивчення біологічної властивості похідних флуорену та флуоренону спонукало авторів роботи [56] сформулювати основні вимоги, необхідні для прояву інтерфероніндукуючої та протівірусної активності цими сполуками, а саме:

— наявність у бічному ланцюгу молекули двох груп з основними властивостями (наприклад, амінів, причому аміногрупа в цьому випадку може бути первинною, вторинною, а також третинною);

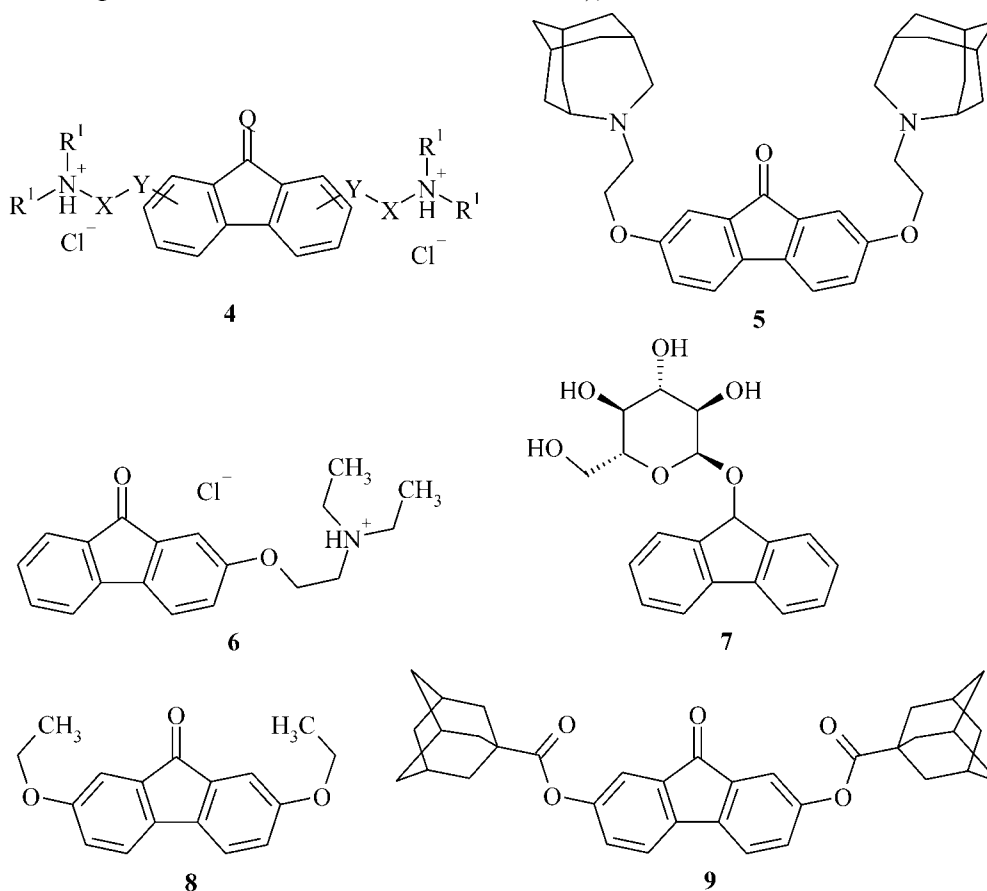
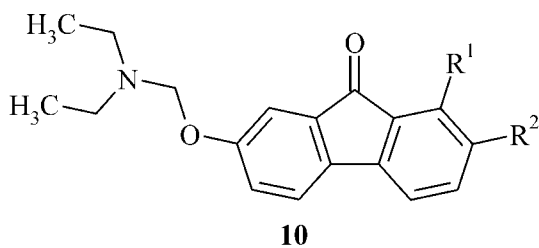


Схема 3



- a): $R^1 = H; R^2 = CH_3;$
 b): $R^1 = -COOR^3; R^2 = CH_3;$
 c): $R^1 = -COOR^3; R^2 = R^3$



Схема 4

— наявність центральної ліпофільної системи ароматичної природи.

З іншого боку, виявлені пізніше висока інтерфероніндукуюча активність у 2,7-діетоксифлуоренону (8) [57] та противірусна — у 2,7-ди-(адамantan-1-оїлокси)флуоренону (9). У [58] зводиться той висновок нанівець, принаймні стосовно основності бічних ланцюгів. З іншого боку, не виявлено [59] інтерфероніндукуючої та противірусної активності деяких біс-основних сполук, аналогічних тилорону за будовою, але які не містять планарної системи. Це спостереження остаточно спрощує висновки роботи [56]. Слід зазначити, що обидві вимоги до структури активного індуктора, безумовно, мають рацію, але не як необхідні структурні особливості молекули індуктора, а як структурні ознаки, що значно підвищують вірогідність виявлення активності серед цих сполук. У цьому сенсі заперечувати їх недоцільно.

На основі вищенаведених вимог була створена теоретична модель найбільш активного індуктора ІФН- $\alpha\beta$ і противірусного препарату для сполук цього типу [60]. Але ці зроблені висновки слід вважати передчасними, бо, як було показано пізнішими дослідженнями [43, 57, 61], висока противірусна та інтерфероніндукуюча активність притаманна не лише біс-основним флуоренонам [62], але і їх неосновним [57, 58, 63, 64], моно- та триосновним [65] похідним флуоренону (10a та 10c), численним гідразонам, семікарбазонам та оксимам біс-основних сполук (3) [42, 66, 68] та низці похідних антрацену [69, 72] (схема 4).

Гетероциклічні аналоги тилорону

Виходячи із загальних міркувань, були синтезовані численні низки біс-основних аналогів тилорону — карбазоли (11, X = NH) [73, 74], дибензофурани (11, X = O) [75], дибензотіофени (11, X = S) [76]; фенантрени (12, X = CH) [77, 78], фенантридини (12, X = N, 13, X = NH) [79], дибензопірани (13, X = O) [80], ксантени (14, X¹ = O) [81] та аценафтени (15) [84].

Серед них найбільшу інтерфероніндукуючу активність проявили діетиламінопропілфлуорантен (16, R = -(CH₂)₃N(C₂H₅)₂), диметиламіноацетилдибензотіофен (11, X = S, R = -CO-CH₂-N(CH₃)₂) та диметиламіноацетилдибензофуран (11, X = O, R = -CO-CH₂-N(CH₃)₂) [85].

Похідні антрахінону (14, X¹ = C=O, R = Y-(CH₂)₂N(R¹)₂; Y = O, NH) виявилися теж здатними до противірусної та інтерфероногенної дії [86, 87]. Так, серія похідних антрахінону із заміщенням аміногруп у положеннях 1,5 індукували ІФН в організмі мишей [32]. Найбільш активним з цих похідних виявився 1,5-біс-[2-(діетиламіно)етиламіно]антрахінон. Дванадцять з похідних антрахінону досліджені [88] на здатність підвищувати противірусну активність poly r(A-U) на моделі фібробластів людини, інфікованої вірусом везикулярного стоматиту при співвідношенні речовина/рибонуклеотид, що дорівнювало 1/4. П'ять з цих речовин, а саме, мітоксантрон, адріаміцин, аметантрон, кармінова кислота та даунаміцин підвищували противірусну активність poly r(A-U) в 9-13 разів (схема 5).

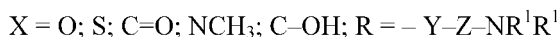
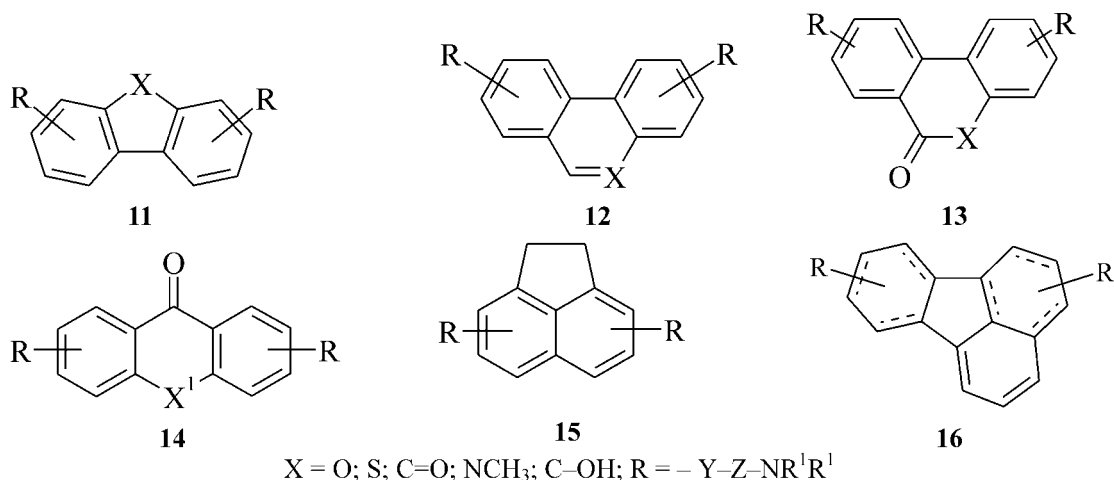


Схема 5

де Y = -O-; -CH₂-; -CO-; -COO-; -S-; -CS-; -CSO-; Z = -(CH₂)_n-; R¹ - алкіл, або NR¹R¹ - N-вмісний гетероцикл.

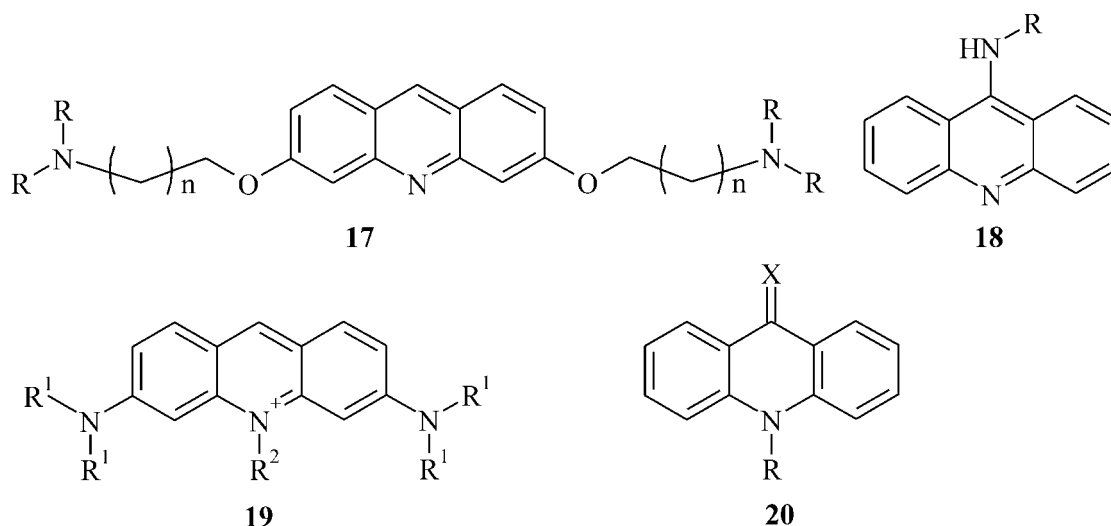


Схема 6

Вивчалась також інтерферогенна та протівірусна дія деяких барвників ксантенової групи (14, $X^1 = O$) [89]. Для цих сполук відмічені ті ж самі закономірності, що й для антрахінонів.

У той час як біс-основні поліциклічні сполуки виявились активними індукторами інтерферону для аналогічно заміщених бензолів, нафталенів та аліфатичних кетонів, не вдалося виявити будь-якої інтерфероніндукуючої активності [90].

Похідні акридину

Серед акридинів теж виявлені індуктори інтерферону та протівірусні агенти. Умовно цю групу сполук можна поділити на декілька досить визначених класів:

- біс-(аміноалкокси)акридини — аналоги тилорону (17) [91, 92];
- похідні 9-аміноакридину (18) [31, 46, 93, 97];
- аміноакридини, що містять аміногрупи в бензольних ядрах — акридиновий оранжевий (19, $R^1 = CH_3$; $R^2 = H$), трипафлавін, профлавін (19, $R^1 = R^2 = H$) [34, 98, 99];
- похідні 9,10-дигідро-9-оксоакридину: карбоксиметилакридон (20, $X = O$; $R = CH_2COONa$) [100] та ацетилгідрозони акридону (20, $R = H$; $X = R' R''NCH_2CO-NH-N=$) [101].

3,6-Біс-(аміноалкілокси)-акридини [104], як і інші біс-основні трициклічні сполуки, проявили

високу інтерферогенну та протівірусну активність. Автори виявили для цього класу ті ж закономірності взаємозв'язку між хімічною структурою та інтерфероніндукуючою активністю, що й для похідних тилорону.

Похідні 9-аміноакридину (18) виявились значно активнішими за акридини (19). Атабрин та акраніл [31, 46] індукували інтерферон у титрах дещо менших за тилорон, причому автори наголошували на спорідненості цих сполук до останнього (основні бічні ланцюги, які за їхньою думкою є суттєвими для прояву активності). До того ж атабрин виявився здатним пригнічувати ДНК-полімеразну активність вірусу гепатиту В. Крім того, обидва препарати позитивно впливали на імунну систему дослідних тварин при ряді вірусних інфекцій (схема 6).

Біс-основні акридини з третинними (акридиновий оранжевий) або первинними (трипафлавін) амінами виявились здатними індукувати ІФН як *in vivo*, так і *in vitro* (миші), хоча активність їх як індукторів була невисокою (схема 7).

З іншого боку, моноосновні акридиніламіноспирти (23) та естери акридиніламінокислот (24) виявились вельми активними індукторами, що не поступаються тилорону [93]. Для цих сполук теж виявлена протівірусна активність [94]. Слід зазначити те, що попри значущість основних бічних

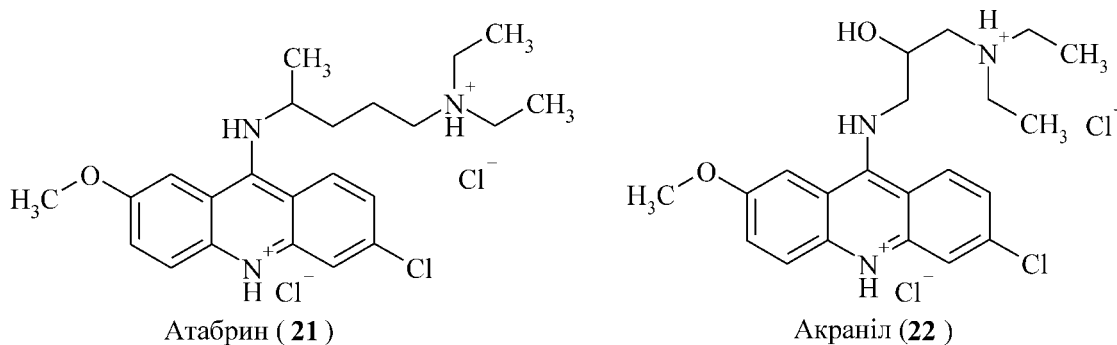
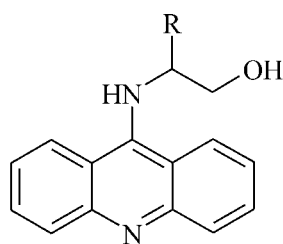
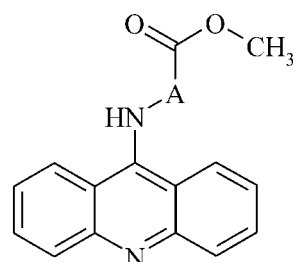


Схема 7



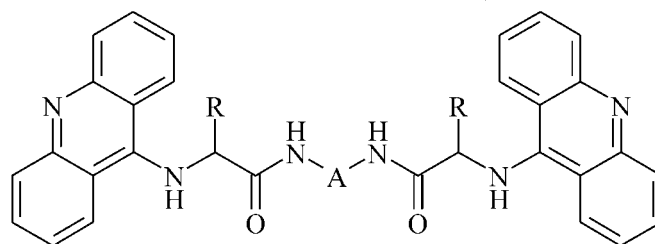
23

R = H; CH₃; CH(CH₃)₂;
CH₂CH(CH₃)₂; PhCH₂



24

A = -(CH₂)_n-; n = 1 – 5; >CH-R
(R – аналогічно як для 23)



25

A = -(CH₂)_n- (n = 2, 4 – 6); >CH-R (R – аналогічно як для 23)

Схема 8

ланцюгів, біс-акридини (25), які не мають такої, виявились навіть більш активними як індуктори не тільки за 23 та 25, але і за тилорон [95] (схема 8).

10-Карбоксиметил-9-акриданон

Особливий інтерес як індуктор складає 10-карбоксиметил-9-акриданон (20, X = O; R¹ = CH₂COONa — КМА) завдяки таким високим титрам індукваного інтерферону (до 400000 од./мл) як *in vitro*, так і *in vivo*, що це похідне акридину отримало неофіційну назву “суперіндуктор”, причому максимум індукції спостерігається вже через 2 год після введення препарату мишам. У всіх випадках продукція ІФН залежала від дози КМА [105, 106]. КМА проявляв помітний захисний ефект при широкому спектрі інфекцій, викликаних ДНК- і РНК-вмісними вірусами (вірусами лісу Семлікі, Коксакі, герпесу та ін.) [107]. Ефективність препарату обумовлена продукцією високих титрів ІФН, що виявляється не тільки в сироватці, але і в клітинах лімфовузлів, селезінки і перитонеального ексудату мишей [108]. Була отримана значна кількість похідних КМА. Модифікація вихідної структури при цьому включала варіації алкілкарбоксильних груп за допомогою подовження та ізомеризації вуглецевих ланцюгів, а також перетворення їх на карбоксамідні та карбоксіетильні групи [109, 110]. Індукція “раннього” інтерферону та висока залежність титрів від замісників у акридиноному кільці дали підставу для “рецепторної” моделі індукції інтерферону цим класом сполук [105, 106, 109, 110].

Якщо для більшості раніше розглянутих класів індукторів (біс-основних аналогів тилорону, аміноакридинів, антрахінонів) спостерігається дуже високий збіг у темпах, титрах та типах індукваного інтерферону, то КМА та його похідні значно

відстають від них як за часом максимуму індукції, так і за титрами. Слід зазначити при цьому, що КМА та його похідні є єдиним класом низькомолекулярних індукторів, що мають негативний заряд молекули у фізіологічних умовах. Усе це є підставою вважати, що механізми інтерферон-індукуючої дії КМА та більшості поліциклічних індукторів є різними. На користь цього висновку свідчить і те, що для тилорону показана тенденція концентруватися в клітинному ядрі [111] та в лізосомах [112], у той час як для КМА взаємодія його з рецепторами на поверхні клітин продемонстрована у роботах [109, 110] і підтверджується високою швидкістю відповіді на препарат індукцією. Пізніші дослідження [113], у яких показані внутрішньоклітинна локалізація КМА та його здатність стимулювати продукцію інтерферону деякими клітинними лініями, ставлять, однак, під сумнів цей висновок.

Анельовані похідні хіноліну

До індукторів ІФН- α/β належать також і деякі похідні піразолохіноліну (26 та 28) [114, 115]. Як правило, їх розглядають як окремий (з точки зору структури) клас індукторів. Але з нашого погляду, зважаючи на ізоелектронність та ізостеричність цих сполук з акридинами, такий поділ не слід вважати доцільним. На користь нашої точки зору свідчить той факт, що основні параметри, суттєві для прояву біологічної активності для цих сполук, дуже близькі для аналогічних параметрів сполук 27 та 29 (табл. 1). З усіх параметрів тільки ліпофільність для піразолохінолінів та акридинів відрізняється досить помітно, але ці розбіжності не є принциповими і характерні для введення одного замісника (схема 9).

QSAR-параметри¹ для похідних піразолохінолінів та акридинів

Параметр	26	27	28	29
Поверхня молекули (Å ²)	480,57	468,17	345,83	308,21
Об'єм (Å ³)	897,99	871,53	825,03	777,55
Енергія гідратації (ккал/моль)	-2,57	-2,93	-4,68	-5,23
lgP	-0,32	0,59	1,47	2,38
Молекулярна рефракція (моль ⁻¹ /см)	95,79	96,54	92,98	93,72
Поляризуємість	34,80	33,97	33,93	33,10

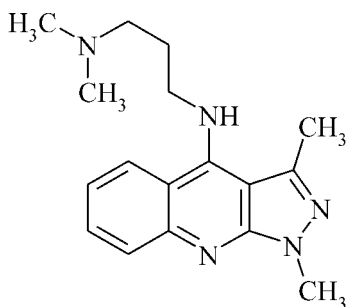
¹ Розраховано із застосуванням ПП "ChemOffice 6.0 Pro" (free trial version)

Додатково слід зазначити, що динаміка індукції цими сполуками дуже близька до такої для інших поліциклічних сполук, що свідчить на користь спільного механізму дії. Так, пероральне та внутрішньоочеревинне введення 26 мишам приводило до індукції ІФН у період від 6 до 40 год з піком до 16-24 год [114].

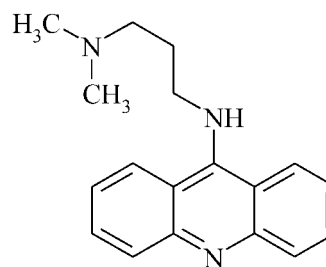
Останнім часом інтенсивно вивчаються похідні імідазохінолінамінів, а саме іміхімод — 1-(2-метилпропіл)-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-4-амін (31), його метаболіт та його аналог резихімод — 2-(4-аміно-2-(2-етоксипропіл-2)-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)етанол (32), а також споріднені сполуки

[116], внаслідок виявлених інтерферогенної, протівірусної та протипухлинної дії (схема 10).

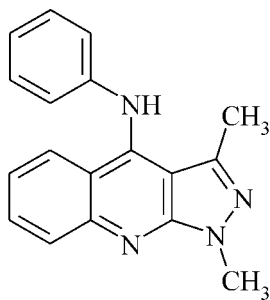
Показано, що 31 індукує ІФН-α в клітинах крові людини в концентрації 0,5 мкг/мл і вище. Індукція ІФН у цьому випадку розпочинається через 2-4 год після внесення індуктора, продовжується 24-48 год і залежить від кількості клітин і концентрації індуктора [125]. Вказані індукційні властивості притаманні й іншому представникові цього класу — резихімоду, що індукує ІФН та інші цитокіни *in vivo* у мишей, пацюків і мавп, та *in vitro* у клітинних культурах мононуклеарів периферійної крові людини. Резихімод (32) показав



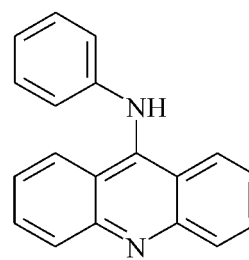
26



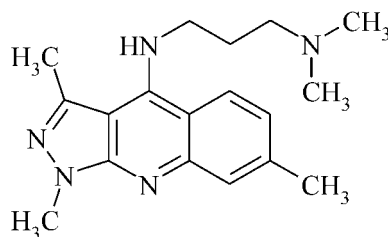
27



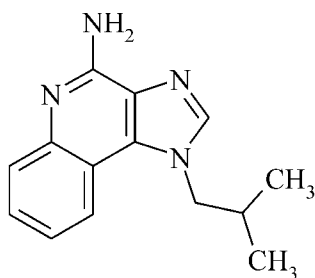
28



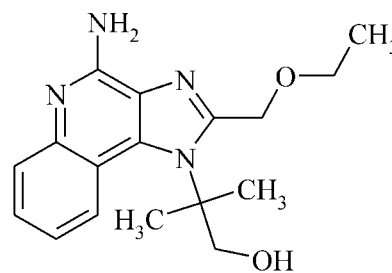
29



30



31 (іміхімод)



32 (S-28463, резихімод)

Схема 10

також противірусну активність відносно ряду вірусів, включаючи вірус простого герпесу (ВПГ). При цьому показано, що противірусна активність цієї сполуки у випадку морських свинок корелює з активністю 2',5'-олігоаденілатсинтетази (OAS), що індукується в сироватці крові інфікованих тварин [124].

Виявилося також, що на додаток до відносно високої здатності індукувати ІФН в умовах як *in vivo*, так і *in vitro* іміхімод та споріднені з ним сполуки сприяють індукції цілого ряду цитокінів - ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 та фактора некрозу пухлин (ФНП- α) [124, 126]. У клітинах крові людини іміхімод і його аналог S-27609 індукують окрім ІФН- α продукцію ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6. При цьому S-27609 виявився в 5-10 разів більш активним індуктором, ніж іміхімод. Вказані речовини індукували також синтез ІЛ-1 α , антагоніста рецептора ІЛ-1 β тощо. Склад цитокінів, індукованих за допомогою іміхімоду та S-27609, значно відрізнявся від такого, що індукується при дії ліпополісахариду та poly(I)-poly(C). Клітинними популяціями, які відповідають за продукцію цитокінів, індуковану іміхімодом та S-27609, є CD14+, CD36+, HLA-DR+ моноцити [126].

Детальні дослідження інтерферогенної та інтерлейкін-індукуючої дії іміхімоду в організмі мишей у порівнянні з рядом інших індукторів показали, що ця сполука індукує значно вищі рівні ІФН, ніж ЛПС та порівнянний із рівнем індукції ІФН тилорон, але відносно нижчі, ніж poly(I)-poly(C). У той же час тилорон на відміну від

іміхімоду не індукував ФНП та ІЛ-6, а індукція вказаних цитокінів за допомогою poly(I)-poly(C) виявилася значно нижчою [124].

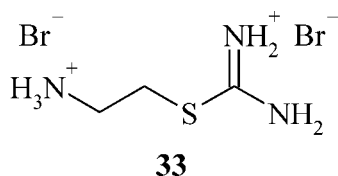
На завершення розділу, присвяченого поліциклічним індукторам, слід зауважити, що для деяких з них характерною є здатність блокувати біологічні функції бактерій, пов'язані з плазмідами [127, 128].

Аліфатичні індуктори

Велику увагу приділяють і досить віддаленому похідному цієї групи сполук, яка містить у своїй структурі атом германію — сексіоксиду 2-карбоксіетилгерманію (Ge-132). Виявилося, що вказаній органогерманієвій сполуці, окрім інтерферогенної та противірусної дії, притаманні унікальні імуномодельючі властивості, а саме, викликати імуносупресивний ефект, індукуючи контрасупресорні Т клітини в організмі мишей [129, 130]. При цьому виявилося, що CD4+ антисупресорні Т клітини, які індукуються за допомогою Ge-132, відрізняються від інших субпопуляцій CD4+ Т клітин.

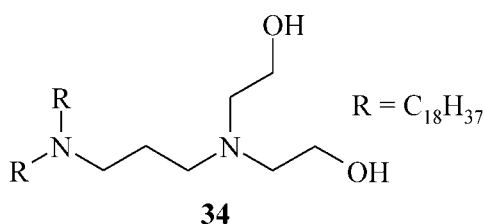
Здатність до індукції ІФН- α/β притаманна похідним амінотіолу та аміносечовини (33). Деякі радіопротекторні тіоли індукують утворення ІФН в нелімфоїдних клітинах людини та мишей і мають противірусну активність [131] (схема 11).

S-2-Аміноетилтіосечовина в організмі мишей пригнічувала репродукцію вірусу лісів Семлікі і ВПГ. При збільшенні метиленових ланок інтерферогенна активність зменшується. В умовах *in vitro* на клітинах мишей більш активним виявилося похідне з пропіленовим ланцюжком. Противірусну дію вказаних препаратів відносно вірусів Синдбіс вивчали на мишах і клітинах людини. Встановлено, що при обробці активними похідними тіосечовини за 24 год до внесення вірусу інфекційність знижується в 18 разів, а при одночасному додаванні препаратів — у 60 разів [132].



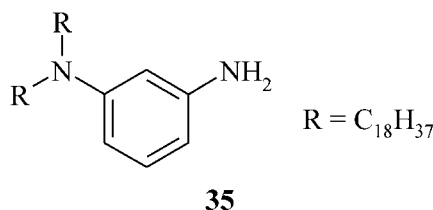
33

Схема 11



34

Схема 12



35

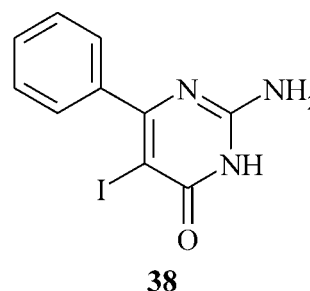
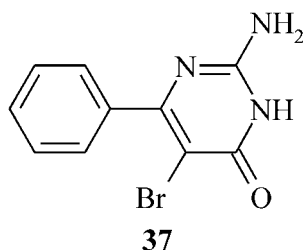
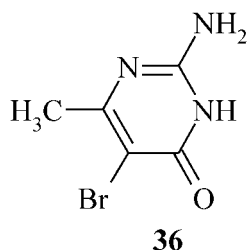


Схема 13

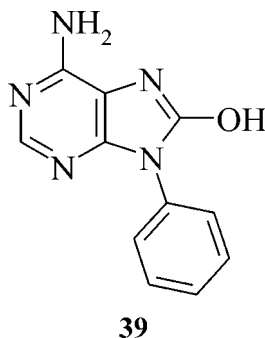


Схема 14

Індукторні та противірусні властивості виявили деякі похідні діамінів [133, 134]. Так, похідні пропандіаміну — *N,N*-діоктадецил-*N',N'*-біс(2-гідроксіетил)-пропандіамін (34, СР-20,961) і ксилендіаміну — *N,N*-дигексадецил-*m*-ксилендіамін (35, СР-28,888) індукували досить високі рівні ІФН в організмі людини і проявляли захисний ефект проти риновірусної інфекції [133]. При цьому відмічено досить незначний рівень токсичності згаданих сполук [135] (схема 12).

Пурини та піримідини як індуктори інтерферону

І, нарешті, до індукторів ІФН- α/β слід віднести деякі похідні азотистих основ нуклеїнових кислот. Так, встановлено, що попередники нуклеїнових кислот можуть підсилювати спонтанну продукцію ІФН та індукувати незначну його кількість. Даний ефект залежить від часу контакту з клітиною і від концентрації попередника [136]. Разом із тим показано, що деяким похідним піримідину притаманна достатньо велика інтерферогенна активність в організмі тварин [34].

2-Аміно-5-бромо-6-метил-4-(1H)-піримідинол (36) індукував високі титри ІФН у мишей [40]. При введенні АВМР виявлена висока захисна ефективність препарату відносно вірусів герпесу та лісів Семлікі. Інша сполука цього типу — 2-аміно-5-бромо-6-феніл-4-(3H)-піримідинол (37) проявляла противірусну дію в дозах, у 10-20 разів менших, ніж 36 [137]. 2-Аміно-5-йод-6-феніл-4(1H)-піримідинон (38) проявляє значно меншу інтерфероніндукуючу активність за відповідне бром похідне 37 (схема 13).

Обидва препарати АВРР та АПРР виявляли противірусну дію на мишах, які були заражені вірусами лісів Семлікі та енцефаломіокардиту,

причому у останнього препарату ефект був більш вираженим [34].

Аналіз структурно-функціональної залежності похідних піримідину виявив структурні компоненти молекули, які досить сильно впливають на інтерфероніндукуючу (ІФН- α/β) активність сполук [3, 4, 138]. Так, індукція ІФН знижувалась при заміні атомів N в положеннях 1 і 3 молекули піримідину. Більшу активність проявляють сполуки, що містять первину аміногрупу в положенні 2 та гідроксигрупу в положенні 4 [139]. По-різному впливає на інтерфероніндукуючу активність та токсичність заміщення в положеннях 5 та 6. Так, 2-аміно-5-бромо-6-феніл-4-піримідинон після заміщення метилу в положенні 6 на фенільну групу був у 10 разів більш активним в організмі щурів [33]. При вивченні здатності до індукції ІФН та противірусної активності 2-аміно-5-бромо-6-феніл-4(3H)-піримідинону, а також серії 2-аміно-5-заміщених 6-арилпіримідинонів виявилось, що найбільш потужними індукторами ІФН- α/β з них є моно- та дифторфенільні аналоги. Вони вказували і найбільшу противірусну дію на моделях вірусу лісів Семлікі та вірусу простого герпесу 1 типу. На відміну від вказаних сполук монометоксифенільні аналоги мали значну противірусну, але відносно слабку інтерферогенну активність [138].

Нещодавно встановлено, що похідні пуринів теж мають здатність індукувати ІФН у культурах клітин. Так, з ряду 6-заміщених 9-бензил-8-гідроксипуринів (39) активними в плані інтерферогенезу виявилися сполуки з первиною аміногрупою в положенні 1 [140] (схема 14).

Деякі аналоги нуклеозидів загалом стимулюють імунну систему. Так, 8-заміщені (8-бром або 8-меркапто) гуанозини активують В-клітини [144], клітини ПК та макрофаги, а також індукують ІФН [145]. Новий імуностимулюючий агент цього сімейства, 7-тіа-8-оксигуанозин хоча й позбавлений противірусної активності *in vitro*, але індукує ІФН і стимулює активність клітин ПК [146]. В умовах *in vivo* ця сполука виявляла противірусну активність відносно широкого спектра вірусів.

На окреме згадування заслуговує арбідол, що є похідним індолу. Цей високоєфективний індуктор інтерферону вже понад 7 років застосовується у клінічній практиці для лікування та профілактики вірусних захворювань [147].

Деякі міркування щодо зв'язку структура — властивості серед поліциклічних сполук

Перш за все треба зазначити, що навіть стосовно низькомолекулярних індукторів інтерферону немає підстави вважати, що для них є якийсь єдиний механізм дії. Велика різниця у структурі таких груп індукторів як поліциклічні, аліфатичні та похідні піримідинів виключає існування для них єдиної мішені. Залишаючи поза увагою аліфатичні індуктори та індуктори — похідні піримідину, розглянемо в загальних рисах групу поліциклічних індукторів. Навіть у межах цієї групи структура індукторів варіюється в широких межах. Різниця в топології поліциклічної системи, ліпофільності, формального заряду, кількості та розташування бічних ланцюгів ставить під дуже серйозні сумніви наявність для всієї групи поліциклічних індукторів одного загального рецептора або групи споріднених рецепторів (якщо під рецептором розуміти загальноприйнятий зміст цього терміну — білкову молекулу, або супрамолекулярний трансмембранний ансамбль).

Щодо низькомолекулярних індукторів, то механізм (або механізми) індукції інтерферону нам досі невідомий. У випадку тилорону існує два протилежних погляди — одні дослідники вважають, що тилорон, як і багато, якщо не всі низькомолекулярні індуктори ІФН, діє за допомогою специфічного зв'язування з особливими гіпотетичними рецепторами на поверхні клітин [34, 148, 149]; інші вирішальним фактором інтерферогенної активності тилорону вважають його підтверджену у досліді здатність до інтеркаляції між парами комплементарних основ НК [150-154]. Оскільки за умов дослідів *in vitro* було показано, що при зв'язуванні з тилороном матрична активність полінуклеотидів зменшується, механізм інтерфероніндукуючої дії тилорону вбачають також у пригніченні загального білкового синтезу [37].

На користь першого свідчить сам факт існування описаних вище ТПР і зокрема ТПР7 та ТПР8, лігандом для яких виявилися імідазохіноліни [170]. З іншого боку, показано, що молекулярні комплекси, утворені при взаємодії одноланцюгової РНК з тилороном, містять у складі своєї структури дволанцюгові ділянки, стабілізовані інтеркальованими молекулами тилорону [153, 154]. Виявилось, що такі комплекси здатні до індукції ІФН- α/β в умовах *in vivo* та *in vitro* [155, 156], а також мають противірусну активність [157, 158]. Виходячи з цих даних, була сформульована гіпотеза, що індукторна дія тилорону самого по собі в умовах *in vivo* пояснюється його комплексоутворенням із позаклітинними РНК і подальшою активністю таких комплексів [159]. З іншого боку, концентрування тилорону в внутрішньоклітинному просторі [111, 150] та практично повна відсутність його у сироватці хоча і не спростовує цей механізм, але надає йому більш теоретичного харак-

теру. Додаткову неоднозначність надають результати вивчення інтерфероніндукуючої та противірусної активності ліпосомальних форм тилорону, отримані у роботі [160]. Було показано, що включення тилорону у ліпосоми, тобто виведення його з позаклітинного простору практично виключає індукцію інтерферону, але значно підсилює противірусну дію препарату при внутрішньом'язовому введенні. Таким чином, на сьогодні є тільки дві чітко сформульовані гіпотези щодо механізму індукції інтерферону поліциклічними індукторами, причому сформульовані вони майже одночасно та базуються на властивості поліциклічних сполук до інтеркаляції. Одна з них головним чинником індукції вважає дволанцюгові фрагменти РНК, що стабілізуються інтеркалюючим лігандом [161]; друга вважає за первинну мішень клітинну ДНК у клітинах-продуцентах [111, 152, 162]. Одна частина накопичених в останні роки фактів свідчить на користь однієї гіпотези, інша — на користь другої. Обидві гіпотези мають лише якісний характер та не торкаються кількісної характеристики індукції. Не виключено, що вони не суперечать, а доповнюють одна одну. Таким чином, першочерговим у цьому напрямку досліджень слід вважати зв'язування ролі, значущості і співвідношення обох механізмів шляхом всебічного вивчення різних властивостей однородної виборки сполук з послідовним варіюванням структури індукторів, вивчення їх афінитету до ДНК та РНК і тестуванням на різних моделях — культурах клітин-продуцентів і тваринах.

Передача індукційного сигналу

Незважаючи на численні дослідження, питання про те, яким чином відбувається передача сигналу для біосинтезу ІФН від індукторів різних типів і чи існує якийсь універсальний механізм активації відповідних генів, залишається відкритим. Очевидно, що індукція ІФН є багатоступеневим і, напевне, розгалуженим процесом, який починається з взаємодії індуктора з клітинною поверхнею і завершується ініціацією транскрипції генів ІФН.

У випадку полінуклеотидних індукторів результати ряду досліджень вказували на існування у клітинах спеціальних асоційованих з клітинною мембраною рецепторів, ймовірно білкової природи, здатних розпізнавати просторову та стеричну організацію длРНК [163, 164].

Була доведена взаємодія клітин-продуцентів ІФН з длРНК на першому етапі інтерферогенезу шляхом зв'язування останніх з клітинними рецепторами [19]. Пізніше, незалежно від проблеми індукції ІФН, рецептори для зв'язування нуклеїнових кислот були виділені та підтверджена їх білкова природа [165-167]. Але найбільший прогрес у цьому питанні був досягнутий з відкриттям та характеристикою так званих Toll-подібних рецепторів (Toll-like receptor) (ТПР).

Вони були охарактеризовані у комах як рецептори, необхідні для дорзвентральності протягом ембріогенезу. Далі було встановлено, що ген Toll у *Drosophila* є необхідним для онтогенезу і антимікробної стійкості [168]. Було клоновано гомолог Toll людини (ТПР), який, як виявилось, відповідає за розпізнавання патогенів та за ініціацію антибактеріальної імунної відповіді [169]. На теперішній час описано десять ТПР людини, і для більшості з них ідентифіковано специфічні ліганди [170, 171].

ТПР є рецепторами, які активують імунну відповідь організму, забезпечуючи як безпосередній захист проти різних патогенів, так і керування адаптивною імунною системою шляхом індукції клітин до їх мобілізації та визрівання [172-174]. При цьому ІФН- β індукується у відповідь на сигнали ТПР [175].

Білки сімейства Toll мають позаклітинний домен, що містить лейцин-багаті повтори, С-термінальний фланкуючий регіон та сигнальний домен у цитоплазмі, що отримав назву домен Toll/IL-1рецепторного гомолога (Toll/IL-1 receptor homology domain) (ДТРГ) (TIR) [176]. Кожний із представників сімейства ТПР розрізняє різні молекулярні конфігурації, пов'язані з тим чи іншим патогеном і здійснює активацію NF- κ B та інших сигнальних шляхів. Так, ТПР1, ТПР2 та 6 забезпечують активацію клітин після взаємодії з пептидогліканом та іншими мікробними продуктами [177, 178], ТПР3 — з дволанцюговою РНК (длРНК) [179], ТПР4 — з ліпополісахаридом [180], ТПР5 — з флагеліном [181], ТПР7 та ТПР8 — з імідазохінолінами [170, 182], а ТПР9 — з неметильованою CpG ДНК [183]. Цікаво, що одноланцюгова РНК була ідентифікована як природний ліганд для ТПР7 миші [184].

Рецептори сімейства ТПР разом з рецептором IL-1 мають ті ж сигнальні молекули, включаючи міелоїдний диференціюючий фактор 88 (myeloid differentiation factor 88) (MyD88), IL-1 RI-асоційовані протеїн кінрази (IRAKs) та ФНП рецептор-асоційований фактор 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6) (TRAF6). При стимуляції ТПР активують NF- κ B та MAP кінрази через MyD88-RAK-TRAF6, що приводить до продукції запальних цитокінів, таких як ФНП- α , IL-6 IL-12p40 [170]. Згаданий вище домен ДТРГ, який відповідає за проведення сигналу і мобілізацію адапторного білка MyD88, знаходиться в цитоплазматичних ділянках усіх ТПР. Показано, що ТПР2, ТПР4, ТПР5, ТПР7 та ТПР9 при стимуляції лігандами передають сигнал через MyD88 [185]. Проте існує і MyD88-незалежний шлях, принаймні для ТПР4 [175]. Така активація веде, в свою чергу, до експресії гена ІФН- β та ІФН-індукованих генів у макрофагах, а також експресії ко-стимулюючих молекул у дендритних клітинах [186]. Інший адапторний білок, Mal/TIRAP, кооперативно проводить сигнали від ТПР2 та ТПР4 і не бере участі у MyD88-незалежному шляху [187].

У випадку ТПР3 poly(I:C)-індукована експресія гена ІФН- β також відбувається незалежно від MyD88. Адапторна білкова молекула, асоційована з доменом ДТРГ рецептора ТПР3, отримала назву адапторна молекула, що містить ДТРГ (TIR-containing adaptor molecule — TICAM)-1 [188]. Білок TICAM-1 містить домен ДТРГ, N-кінцевий та C-кінцевий домени, багаті на пролін. Мотив ДТРГ TICAM-1 виявляє невелику схожість з мотивом ДТРГ MyD88 та Mal/TIRAP.

У подальшій експресії гена ІФН- β як транскрипційні фактори функціонують NF- κ B, ATF-2/c-Jun та інтерферон-регулюючий фактор IRF-3. Ці компоненти включаються в TICAM-1-залежну сигналізацію [188].

Індуктори ІФН II типу

Окрему групу складають індуктори ІФН II типу. До них відносяться Т-клітинні мітогени — лектини кормових бобів, квасолі, сої, сочевиці [11, 16, 189, 190], бактерійні ліпополісахариди [191, 192], оксиданти, антилімфоцитарні сироватки, специфічні антигени різного походження в культурах сенсibilізованих лімфоцитів та алоантигени, які беруть участь у процесі розпізнавання клітин [208].

Мітогени — фітагемаглютинін та Кон А у широкому діапазоні концентрацій стимулювали індукцію ІФН- γ у змішаних культурах лейкоцитів [190]. Як перспективні індуктори ІФН- γ розглядаються також деякі немітогенні лектини рослинного походження, зокрема аглютинін проростків пшениці, який зв'язує сіалові кислоти, нейрамінову кислоту та фетуїн, а також взаємодіє з олігосахаридами [193]. Проте не тільки рослинні, але і бактеріальні лектини мають високу γ -інтерферонгенну активність. Встановлено, що позаклітинні лектини *Bacillus subtilis* викликали індукцію ІФН- γ у Т лімфоцитах здорових донорів [192].

Як індуктори ІФН II типу особливий інтерес викликають ЛПС грамнегативних бактерій. Так, препарат ЛПС *Escherichia coli* O55:B5 (Sigma) використовують як класичний індуктор ІФН- γ . Проте, використання ЛПС як противірусних агентів обмежується їх токсичністю та пірогенністю, яка в основному пов'язана з наявністю у складі цих препаратів ліпиду А. У зв'язку з вищесказаним достатньо перспективними в плані подальшого клінічного впровадження можуть бути нетоксичні та апірогенні бактеріальні полісахариди, яким притаманна інтерферонгенна активність.

Противірусна дія індукторів ІФН

Головним механізмом, за допомогою якого індуктори ІФН справляють противірусну дію, є індукція ІФН та інших цитокінів. У свою чергу, такі численні біологічні функції ІФН здійснює, викликаючи експресію більш як 30 генів, що кодують білки з антивірусними, антипроліферативними та імуномодулюючими функціями. Це фермен-

ти, нуклеотид-зв'язуючі білки, фактори транскрипції, антигени МНС класу I, регуляторні білки, лімфоцитарні антигени, деякі цитокіни, а також ряд білків, функції яких досі не встановлені.

Серед білків, які активує ІФН і які беруть участь у створенні під дією ІФН стійкості клітин проти вірусів, слід назвати протеїнкіназу R (PKR) [194], 2',5'-олігоаденілатсинтетазу (OAS) [195], РНКазу L, РНК-специфічну аденозиндезаміназу (ADAR) та ГТФази типу білків Mx [196]. У забезпеченні протівірусної активності клітин беруть участь також макрофагальна синтаза окису азоту (iNOS) [197] і РНК-зв'язуючий білок 9-27 [198]. На теперішній час властивості перерахованих ферментів та механізми їх дії достатньо вивчені і викладені у сучасних оглядах [199, 200].

Вже на прикладі перелічених ферментів виявляється подвійна роль найбільш відомого індуктора ІФН — длРНК. Так, PKR активується внаслідок автофосфорилування — процесу, що опосередкований длРНК [201]. До таких активаторів PKR належать синтетичні та природні длРНК, наприклад, (rI)_n-(rC)_n та двоспіральна геномна РНК реовірусів. З іншого боку, деякі молекули РНК діють як інгібітори автофосфорилування PKR. До них належать длРНК у високих концентраціях, а також вірусні односпіральні РНК з високоупорядкованою структурою — аденовірусна РНК та РНК деяких інших вірусів [199]. Інший ІФН-індукований фермент, OAS, теж активується длРНК під час вірусної інфекції. Добре охарактеризовано дві вірусспецифічні РНК, які впливають на активність OAS; це РНК TAR у ВІЛ та РНК VA у аденовірусу [202].

Ще один ІФН-індукований фермент, РНК-специфічну аденозинову дезаміназу (ADAR), вперше ідентифікували як фактор, який розкручує длРНК в ооцитах *Xenopus* [203]. ADAR, для якої длРНК є субстратом, каталізує ковалентну модифікацію субстратів РНК зі складною структурою, що веде до гідролітичного дезамінування аденозину (A) в положенні C-6 та перетворення його на інозит (I). Переходи A-I розладнують двоспіральну структуру РНК, порушуючи спарювання основ; у РНК з'являється більше односпіральних ділянок, т.я. стабільні пари AU заміщуються менш стабільними IU-парами [203, 204]. Гіпоксантин, основа інозинового нуклеотиду, що виникає внаслідок дезамінування аденозину, звичайно розпізнається механізмами транскрипції та трансляції як гуанін. Перетворення аденозину на інозит після трансляції показано і для вірусних РНК, і для мРНК, кодованих клітинним геномом.

Повертаючись до ролі длРНК у встановленні стану протівірусної резистентності клітин, слід відмітити, що вона не тільки індукує біосинтез ІФН у клітині, але і відіграє основну роль як посередник у процесах фосфорилування білків, розпаду РНК та редагування РНК, які каталізуються

ІФН-індукованими ферментами — PKR-кіназою, синтетазами OAS, дезаміназою ADAR1 [205].

Питання протівірусної активності низькомолекулярних індукторів ІФН, що не залежить від індукції ІФН та інших цитокінів, окремо не ставилося, хоча існують беззаперечні докази існування такого явища. Так, незалежно від системи ІФН, для тилорону встановлена здатність пригнічувати репродукцію деяких онкогенних РНК-вмісних вірусів шляхом специфічної інгібіції їх РНК-залежної ДНК-полімерази [206, 207]. Відомими протівірусними агентами є основні барвники, що мають здатність до інтеркаляції [34]. Деякі інші низькомолекулярні індуктори можуть виступати як інгібітори ферментів вірусної реплікації [46]. Вище вже згадувалось, що при вивченні протівірусної та інтерфероніндукуючої дії тилорону та його аналогів була встановлена відсутність кореляції між індукцією інтерферону препаратами та їх протівірусною дією [42, 43].

Застосування препаратів індукторів ІФН у клінічній практиці

Багаторічні пошуки придатних для клінічного використання індукторів ІФН дозволили отримати декілька перспективних синтетичних високомолекулярних сполук, до яких відносять полінуклеотиди — ампліген, полудан, полігуацил, а також препарат poly(I)- poly(C). Ці високомолекулярні сполуки проявляли активність при різних інфекційних захворюваннях. Полудан вже давно застосовують при герпетичних кератокон'юнктивітах. Полігуацил ефективний при грипі, гепатиті В, енцефалітах, сказі [208]. Серед високомолекулярних природних длРНК слід відзначити ларифан (длРНК бактеріофагу f2) та ридостин (длРНК дріждів *Saccharomyces cerevisia*) [209]. Вони виявились особливо ефективними проти різних форм герпесу, а також при хламідіозах. Обидва індуктори використовуються при грипі як профілактичний засіб і можуть бути корисними при енцефаліті та сказі [208].

Препарати полірибонуклеїнових індукторів викликають продукцію раннього ІФН (максимум продукції 1-2 доби, час дії 3-4 доби). Внаслідок цього ларифан та ридостин слід застосовувати повторно через 5 діб після першої аплікації, оскільки рефрактерна фаза продукції ІФН у відповідь на їх введення починається через 48 год та триває 2 доби [6].

Серед досліджених низькомолекулярних індукторів ІФН як протівірусних агентів у клінічну практику вже впроваджено декілька перспективних препаратів. Серед них слід відмітити аміксин (тилорон) [210], циклоферон (10-карбоксиметил-9-акриданон, КМА) [6], а також авридин (N,N'-діоктадецил-N',N'-біс(2-гідроксіетил)-пропандіамін, CP-20,961) [211]. При цьому аміксин та циклоферон виявились дієвими як при гострих вірусних інфекціях (грип, гепатит А, вірусні енце-

фаліти), так і при хронічних захворюваннях (герпетичні ураження слизових, червоний вовчак, розсіяний склероз) [190].

Крім усіх згаданих вище речовин, які спеціально розроблялися як індуктори ІФН, значну увагу привертають також відомі антибіотики, у яких нещодавно була встановлена інтерфероногенна активність — циклогексимід, стрептомідон, стрептовітацин А, канаміцин, теназова кислота. До індукторів ІФН недавно було віднесено також і ряд офіційних препаратів, які раніше знайшли широке застосування при лікуванні інших хвороб, а саме: метилксантини — теофілін, теобромін, еуфілін, дипіридамола, кофеїн; похідні ізохіноліну — папаверин (но-шпа), імідазолу — дибазол, бензофурану — кордарон, хромену — інтеркордин [6]. Інтерфероніндукуюча та противірусна активність цих препаратів дає змогу розширити діапазон їх практичного використання за новим призначенням.

Замість висновків

Загалом необхідно відмітити, що пошук і створення нових препаратів — індукторів різних типів ІФН буде і надалі достатньо актуальним як з метою їх безпосереднього застосування у якості інтерфероногенів в умовах *in vivo* та *in vitro*, так і з огляду на їх терапевтичну і, зокрема, противірусну дію. Останнє вважається найбільш суттєвим, враховуючи, що такі препарати відзначаються універсально широким спектром егіотропної дії, поєднаним з імунокоригуючим ефектом.

До того ж бажано, щоб створені на цьому шляху препарати були позбавлені вказаних недоліків їх попередників і відповідали вимогам як медицини, так і ветеринарії і конкретних біотехнологічних виробництв. Вважається, що майбутнє за стабільними препаратами індукторів інтерферонів пролонгованої дії.

Література

1. Taylor J.L., Sabran J.L., Grossberg S.E. *The cellular effects of interferon. Interferons and their applications.* — Springer-Verlag, 1984. — P. 169-204.
2. Спивак Н.Я. Антибактериальная эффективность препаратов интерферона и его индукторов в различных биологических системах: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. — К., 1987. — 56 с.
3. Спивак М.Я., Карпов О.В., Жолобак Н.М. та ін. // *Мікробіол. журн.* — 2002. — Т. 65, №1-2. — С. 191-204.
4. Maniatis T., Goodbourn S., Fischer J.A. // *Science.* — 1987. — Vol. 236. — P. 1237-1245.
5. Taniguchi T. // *Annu. Rev. Immunol.* — 1988. — Vol. 6. — P. 439-464.
6. Ершов Ф.И. *Система интерферона в норме и патологии.* — М.: Медицина, 1996. — 240 с.
7. Bendtzen K., Hansen M.B., Diamant M. et al. // *J. Interferon Res.* — 1994. — Vol. 14. — P. 157-159.
8. Рафальский В.В. *Клиническое применение препаратов интерферона.* — Смоленск: Смоленская гос. мед. акад., 1997. — 256 с.
9. Bottomley J.M., Toy J.L. *Clinical side effects and toxicities of interferon / In: Interferon 4. In vivo and clinical studies.* — Ed. Friedman R.M. — Elsevier — Amsterdam — N.Y. — Oxford, 1984. — P. 125-138.
10. Biron C.A., Sen G.C. *Interferon and other cytokines.* / In: D.M. Knipe, P. M. Howley, D.E. Griffin, M. Martin, B. Roizman and S.E. Straus (Ed.), *Fields virology.* 4th Ed. — Lippincott-Raven, Philadelphia, Pa, 2001. — P. 321-351.
11. Спивак Н.Я., Лазаренко Л.Н., Михайленко О.Н. *Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов.* — К.: Фитосоциоцентр, 2002. — 164 с.
12. Kontsek P., Karayianni-Vasconcelos G., Kontsekova E. // *Acta Virol.* — 2003. — Vol. 47. — P. 201-215.
13. DeMayer E., DeMayer-Guignard J. *Interferons and other regulatory cytokines.* — New York: Wiley — Interscience, 1988. — 632 p.
14. Cella M., Jarossay D., Facchetti F. et al. // *Nat. Med.* — 1999. — Vol. 5. — P. 919-1003.
15. Siegal F.P., Kadowaki N., Shodell M. et al. // *Science.* — 1999. — Vol. 284. — P. 1835-1837.
16. Ho M. *Induction and inducers of interferon / In: Interferon 1. General and applied aspects.* Ed. A. Billiau — Elsevier — Amsterdam — N.Y. — Oxford, 1984. — P. 79-124.
17. Marcus P.I. *Interferon induction by viruses: double-stranded ribonucleic acid as the common proximal inducer molecule / In: Interferon 3. Mechanisms of production and action.* Ed. Friedman R.M. — Elsevier — Amsterdam. — N.Y. — Oxford, 1984. — P. 113-175.
18. De Clercq E. // *Methods Enzymol.* — 1981. — Vol. 78. — P. 227-243.
19. Colby C., Chamberlin M.J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1969. — Vol. 63. — P. 160-167.
20. Hutchinson D.W., Johnston M.D., Eaton M.A.V. // *J. Gen. Virol.* — 1974. — Vol. 23, №2. — P. 331-333.
21. DeClercq E., Wells R.D., Grant R.C., Merigan T.C. // *J. Mol. Biol.* — 1971. — Vol. 56. — P. 83-100.
22. Yamamoto S., Yamamoto T., Kataoka T. et al. // *J. Immunol.* — 1992. — Vol. 148. — P. 4072-4076.
23. Yamamoto T., Yamamoto S., Kataoka T. et al. // *Jpn. J. Cancer Res.* — 1994. — Vol. 85. — P. 775-782.
24. Krieg A.M., Yi A.K., Matson S. et al. // *Nature.* — 1995. — Vol. 374. — P. 546-548.
25. Bird A.P. // *Trends Genet.* — 1987. — Vol. 3. — P. 342-347.
26. Medzhitov R., Janeway C. // *Immunol. Rev.* — 2000. — Vol. 173. — P. 89-97.
27. Krieg A.M. // *Curr. Opin. Immunol.* — 2000. — Vol. 12. — P. 35-43.
28. Kadowaki N., Antonenko S., Liu Y.-J. // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 166. — P. 2291-2295.
29. DeSomer P., DeClercq E., Billiau A. et al. // *J. Virol.* — 1968. — Vol. 2. — P. 886-893.
30. Albrecht W.L., Fleming H.W., Horgan S.W., Mayer G.D. // *J. Med. Chem.* — 1977. — Vol. 20. — P. 364-371.
31. Glaz E.T., Szolgay E., Stoger I., Talas M. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1973. — Vol. 3. — P. 537-544.
32. Stringfellow D.A., Weed S.D., Underwood G.E. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1979. — Vol. 15. — P. 111-118.
33. Stringfellow D.A., Vanderberg H.C., Weed S.D. // *J. Interferon Res.* — 1980. — Vol. 1. — P. 1-16.

34. Stringfellow D.A. Induction of interferon with low molecular weight compounds / In: *Interferons, Part A*, Ed. S. Pestka, *Methods in Enzymology*. — 1981 — Vol. 78. — N.Y.: Academ Press, 1981. — P. 262-284.
35. Krueger R.F., Mayer G.D. // *Science*. — 1970. — Vol. 169. — P. 1213-1214.
36. Mayer G.D., Krueger R.F. // *Science*. — 1970. — Vol. 169. — P. 1214-1215.
37. Mayer G.D., Krueger R.F. Tilorone hydrochloride and related molecules / In: “*Interferon and interferon inducers*”, Ed. D.A.Stringfellow — N.Y.: Dekker, 1980. — P. 187-221.
38. DeClercq E., Merigan T.C. // *J. Infect. Dis.* — 1971. — Vol. 123. — P. 190-199.
39. Григорян С.С., Ершов Ф.И., Поверенный А.М. и др. // *Вопросы вирусол.* — 1988. — Т. 33, №1. — С. 67-70.
40. Stringfellow D.A. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1977. — Vol. 11. — P. 984-992.
41. Giron D.J., Schmidt J.P., Pindak F.F. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1972. — Vol. 1. — P. 78-79.
42. Ляхов С.А. Аминоалкоксифлуореноны: синтез и свойства. Дисс. ... канд. хим. наук. — Одесса, 1992. — 132 с.
43. Ляхов С.А., Литвинова Л.А., Андронаті С.А. и др. // *Укр. биохим. журн.* — 2001. — Т. 74, №4. — С. 108-113.
44. Vaccichetti F., Carlassare F., Bordin F. et al. // *Farmaco*. — 1980. — Vol. 35, №6. — P. 481-489.
45. Smejkal F., Zelena D., Krepelka J. // *Acta Virol.* — 1985. — Т. 29. — P. 11-18.
46. Чижов Н.П., Борисова М.А. // *Антибиотики и мед. биотехнол.* — 1987. — Т. 32. — С. 706-715.
47. Пат. США 3692907 // <http://www.uspto.gov/>
48. Пат. США 3592819 // <http://www.uspto.gov/>
49. Пат. США 3576865 // <http://www.uspto.gov/>
50. Пат. США 3983124 // <http://www.uspto.gov/>
51. Пат. США 3647860 // <http://www.uspto.gov/>
52. Пат. США 3662062 // <http://www.uspto.gov/>
53. Пат. США 3814770 // <http://www.uspto.gov/>
54. Пат. США 4064347 // <http://www.uspto.gov/>
55. Alcaro S., Arena A., Neri S. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 12, №7. — P. 1781-1791.
56. Andrews E.R., Fleming R.W., Grisar J.M. et al. // *J. Med. Chem.* — 1974. — Vol. 17. — P. 882-886.
57. А.с. 1460926 (1988). СССР // Б.И. — 1989. — №7.
58. А.с. 963231 (1982). СССР // Б.И. — 1982. — №36.
59. Burke H.M., Joullie M.M. // *J. Med. Chem.* — 1978. — Vol. 21, №10. — P. 1084-1086.
60. Ермольева З.В., Корнеева Л.В., Балежина Т. И. и др. // *Антибиотики*. — 1973. — №5. — С. 517-520.
61. Березина Л.К., Носик Н.Н., Ляхов С. А. и др. // *Итоги науки и техники. Сер. Вирусология / ВИНТИ*. — М., 1991, 24. — С. 78-79.
62. Пат. 1264 (1993) Украины // Б.И. — 1982. — №36.
63. А.с. 1069355 (1983). СССР // Б.И. — 1984. — №3.
64. А.с. 1466225 (1988). СССР // Б.И. — 1989. — №10.
65. Николаева И.С., Адамская Е.В., Возякова Т. И., Олейник А.Ф. // *Хим.-фарм. журн.* — 1988. — Т. 22, №8. — С. 977-979.
66. А.с. 946183 (1982). СССР // Б.И. — 1982. — №27.
67. Пат. 1315 (1994) Украины // Б.И. — 1994. — №1.
68. А.с. 1462728 (1988). СССР // Б.И. — 1989. — №8.
69. А.с. 725392 (1979). СССР // Б.И. — 1979. — №12.
70. А.с. 879920 (1981). СССР // Б.И. — 1981. — №41.
71. А.с. 1074082 (1983). СССР // Б.И. — 1984. — №6.
72. А.с. 1536753 (1989). СССР // Б.И. — 1990. — №2.
73. Пат. США 3932456 // <http://www.uspto.gov/>
74. Пат. США 3962451 // <http://www.uspto.gov/>
75. Пат. США 4146624 // <http://www.uspto.gov/>
76. Пат. США 3952014 // <http://www.uspto.gov/>
77. Пат. США 3933893 // <http://www.uspto.gov/>
78. Пат. США 4169897 // <http://www.uspto.gov/>
79. Пат. США 3953455 // <http://www.uspto.gov/>
80. Пат. США 4059702 // <http://www.uspto.gov/>
81. Пат. США 3957986 // <http://www.uspto.gov/>
82. Пат. США 3957989 // <http://www.uspto.gov/>
83. Пат. США 4008240 // <http://www.uspto.gov/>
84. Пат. США 4048230 // <http://www.uspto.gov/>
85. Niblack J.F. // *Tex. ReP. Biol. Med.* — 1977. — Vol. 35. — P. 528-534.
86. Пат. США 4108896 // <http://www.uspto.gov/>
87. Sill A.D., Andrews E.R., Sweet F.W. et al. // *J. Med. Chem.* — 1974. — Vol. 17. — P. 965-968.
88. Jamison J.M., Krabill K., Flowers D.G., Tsai C.C. // *Cell Biol. Int. Rep.* — 1990. — Vol. 14, №3. — P. 219-228.
89. Jamison J.M., Krabill K., Hatwalkar A. et al. // *Cell. Biol. Int. Rep.* — 1990. — Vol. 14. — P. 1075-1084.
90. Mayer G.D., Hagan A.C., Bray F. // *Fed. Proc.* — 1973. — Vol. 32. — P. 704.
91. Пат. США 4021551 // <http://www.uspto.gov/>
92. Пат. США 4696936 // <http://www.uspto.gov/>
93. Lyakhov S.A., Suveyzdis Y.I., Berezina L.K. et al // *Die Pharmazie*. — 1994. — Vol. 49, №12. — P. 926-927.
94. Lyakhov S.A., Suveyzdis Ya.I., Litvinova L.A. et al. // *Die Pharmazie*. — 2000. — Vol. 55, №10. — P. 733-736.
95. Сувейздис Я.И., Ляхов С. А., Литвинова Л.А. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 2000. — Т. 34, №10. — С. 15-16.

96. Ляхов С.А., Литвинова Л.А., Сувейздис Я.И. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 2000. — Т. 34, №9. — С. 20-21.
97. Mucsi I., Molnar J., Tanaka M. et al. // *Anticancer Res.* — 1998. — Vol. 18, №4. — P. 3011-3015
98. Diederich J., Lodemann E., Wacker A. // *Naturwiss.* — 1972. — Vol. 59. — P. 172-173.
99. Diederich J., Lodemann E., Wacker A. // *Arch. Ges. Virusforsch.* — 1973. — Vol. 40. — P. 82-85.
100. Angier R.B., Gitarella R.V., Damiani M. et al. // *J. Med. Chem.* — 1983. — Vol. 26. — P. 1710-1715.
101. Пат. №59034 А (2003) Україна // Б.В. — 2003. — №8.
102. Пат. №60793 А (2003) Україна // Б.В. — 2003. — №10.
103. Ляхов С.А., Ляхова Е.А., Панченко Н.Н. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 2001. — Т. 35, №12. — С. 10-13.
104. Angier R.B., Gitarella R.V., Damiani M. et al. // *J. Med. Chem.* — 1983. — Vol. 26. — P. 1710-1715.
105. Szulc B., Inglot A.D., Szulc Z., Mlochowski J. // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* — 1985. — Vol. 33. — P. 287-297.
106. Inglot D.A., Mlochowski J., Szulc Z. et al. // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* — 1985. — Vol. 33. — P. 275-285.
107. Kramer M.J., Cleeland R., Grunberg E. // *Antimicrob. Agents Chemotherapy.* — 1976. — Vol. 9. — P. 233-238.
108. Storch E., Kirchner H. // *Eur. J. Immunol.* — 1982. — Vol. 12. — P. 793-796.
109. Piasecki E., Inglot A.D., Czyrski J. A. et al. // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* — 1985. — Vol. 33. — P. 299-310.
110. Szulc B., Szulc Z., Inglot A.D. et al. // *Antiviral Res.* — 1987. — Vol. 7. — P. 109-117.
111. Gaur V., Chandra P. // *Naturwiss.* — 1973. — Vol. 60, №5. — P. 263.
112. Gupta D.K., Giesemann V., Hasilik A., von Figura K. // *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* — 1984. — Vol. 365, №8. — P. 859-866.
113. Коваленко А.Л., Казаков В.И., Слута А.В. и др. // *Цитология.* — 2000. — Т. 42, №7. — С. 659-664.
114. Siminoff P., Bernard A.M., Hursky V.S., Price K.E. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1973. — Vol. 3. — P. 742-751.
115. Crenshaw R.R., Luke G.M., Siminoff P. // *J. Med. Chem.* — 1976. — Vol. 19. — P. 262-266.
116. Gibson S.J., Imbertson L.M., Wagner T.L. et al. // *J. Interferon Cytokines Res.* — 1995. — Vol. 15. — P. 537-545.
117. Karaca K., Sharma J.M., Tamai M.A., Miller R.L. // *J. Interferon Cytokines Res.* — 1996. — Vol. 16. — P. 327-332.
118. Пат. США 6348462 // <http://www.uspto.gov/>
119. Пат. США 5525612 // <http://www.uspto.gov/>
120. Пат. США 5482936 // <http://www.uspto.gov/>
121. Пат. США 5346905 // <http://www.uspto.gov/>
122. Пат. США 5268376 // <http://www.uspto.gov/>
123. Пат. США 4689338 // <http://www.uspto.gov/>
124. Reiter M.G., Testerman T.L., Miller R.L. et al. // *J. Leukoc. Biol.* — 1994. — Vol. 55. — P. 214-220.
125. Sidky Y.A., Borden E.C., Weeks C.E. et al. // *Cancer Res.* — 1992. — Vol. 52. — P. 3528-3533.
126. Wagner T.L., Harton V.L., Carlson G.L. et al. // *Cytokine.* — 1997. — Vol. 9. — P. 637-845.
127. Allison R.G., Hahn F.E. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1977. — Vol. 11. — P. 251-257.
128. Hahn F.E., Ciak J. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1977. — Vol. 11. — P. 176-177.
129. Nakada Y., Kosaka T., Kuwabara M. et al. // *J. Vet. Med. Sci.* — 1993. — Vol. 55. — P. 795-799.
130. Ikemoto K., Kobayashi M., Fukumoto T. et al. // *Experientia.* — 1996. — Vol. 52. — P. 159-166.
131. Хаумович А.Н., Львовский Э.А. // *Вопр. вирусол.* — 1975. — №2. — С. 183-186.
132. Lvovsky E., Levy H.B., Doherty D.G., Baron S. // *Infect. Immun.* — 1977. — Vol. 15. — P. 191-196.
133. Hoffman W.W., Korst J.J., Niblack J.F., Cronin T.H. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1973. — Vol. 3. — P. 498-501.
134. Betts R.F., Douglas R.G. *Interferon inducers: propanediamines and related molecules / Interferon and interferon inducers*, Ed. D.A.Stringfellow — N.Y. Dekker, 1980. — P. 223-237.
135. Douglas R.G., Waldman R.H., Betts R.F., Ganguly R. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1979. — Vol. 15. — P. 269-279.
136. Tovey M.G., Begon-Lours J., Gresser I., Morris A.G. // *Nature.* — 1977. — Vol. 267. — P. 455-456.
137. Vileek J. *Interferon production and its regulation. // Interferon 3. Mechanisms of production and action.* Ed. R.M.Friedman. — Elsevier-Amsterdam, N.Y., Oxford. — 1984. — P. 1-10.
138. Skulnick H.I., Weed S.D., Eidson E.E. et al. // *J. Med. Chem.* — 1985. — Vol. 28. — P. 1864-1869.
139. Nichols F.R., Weed S.D., Underwood G.E. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1976. — Vol. 9. — P. 433-446.
140. Hirota K., Kazaoka K., Niimoto I., Sajiki H. // *Org. Biomol. Chem.* — 2003. — Vol. 1, №8. — P. 1354-1365.
141. Kazaoka K., Sajiki H., Hirota K. // *Chem. Pharm. Bull.* — 2003. — Vol. 51 b. — P. 608-611.
142. Hirota K., Kazaoka K., Sajiki H. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 11, №13. — P. 2715-2722.
143. Hirota K., Kazaoka K., Niimoto I. et al. // *J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 45, № 25. — P. 5419-5422
144. Dorsch H.-M., Osundwa V., Lam P. // *Immunol. Lett.* — 1988. — Vol. 17. — P. 125-132.
145. Koo G.C., Jewell M.E., Manyak C.L. // *J. Immunol.* — 1988. — Vol. 140. — P. 3249-3252.
146. Smee D.F., Alaghatandan H.A., Cottam H.B. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1989. — Vol. 33. — P. 1487-1492.
147. Глушков Р.Г., Гуськова Т.А., Крылова Л.Ю. и др. // *Вестн. Росс. акад. мед. наук.* — 1999. — №3. — С. 36-40.
148. Fikus M., Golas T., Inglot A. D. et al. // *Chem. Biol. Interactions.* 1987. — Vol. 62. — P. 25-43.
149. Balkwill F.R. // *Lancet.* — 1989. — №8646. — P. 1060-1063.
150. Chandra P., Wright G.S. // *Current. Med. Chem.* — 1977. — Vol. 12. — P. 125-148.
151. Wright R.G., Wakelin L.P. G., Fieldes A. et al. // *Biochemistry.* — 1980. — Vol. 19. — P. 5825-5836.
152. Литвинова Л.А., Ляхов С. А. — *Деп. ВИНТИ № 6264-В89 (Физико-химический институт АН УССР).* — Од., 1989. — 13 с.
153. Карпов О.В. // *Укр. биохим. журн.* — 1997. — Т. 69. — С. 122-125.
154. Карпов О.В. // *Укр. биохим. журн.* — 1997. — Т. 69. — С. 49-52.
155. Карпов А.В., Жолобак Н.М. // *Антибиотики и химиотерапия.* — 1995. — Т.40. — С. 20-23.
156. Карпов А.В., Жолобак Н.М. // *Вопр. вирусол.* — 1996. — Т. 41. — С. 13-16.
157. Карпов А.В., Антоненко С. В. Барбашева Е.В., Спивак Н.Я. // *Вопр. вирусол.* — 1997. — Т. 42. — С. 17-19.

158. Karpov A.V., Zholobak N.M., Spivak N.Ya. et al. // *Acta Virologica*. — 2001. — Vol. 45. — P. 181-184.
159. Карпов А.В. // *Биополимеры и клетка*. — 1998. — Т. 14. — С. 1-6.
160. Литвинова Л.А., Ляхов С. А., Андронати С. А. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 2000. — Т. 27, №12. — С. 35-37.
161. Карпов А.В., Жолобак Н.М. // *Антибиотики и химиотер.* — 1995. — Т. 5. — С. 20-23.
162. Lyakhov S.A. Abstract book of 6th international Symposium on molecular aspects of chemotherapy, 9-12 July 1997. — Gdansk, Poland, P. 137.
163. Field A.K., Tytell A.A., Lampson G.R., Hilleman M.R. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1967. — Vol. 58. — P. 1004-1010.
164. Green J.J., Alderfer J.L., Tazawa I. et al. // *Biochemistry*. — 1978. — P. 4214-4220.
165. Agrawal S., Goodchild J., Civeira M.P. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1988. — Vol. 85, №19. — P. 7079-7083.
166. Loke S.I., Stein C.A., Zhang X.H. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1989. — Vol. 86, №10. — P. 3474-3478.
167. Yakubov L.A., Deeva E.A., Zarytova V.F. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1989. — Vol. 86. — P. 6454-6458.
168. Lemaitre B., Nicolas E., Michaut L. et al. // *Cell*. — 1996. — Vol. 86. — P. 973-986.
169. Medzhidov R., Preston-Hurburt P., Janeway C. Jr. // *Nature*. — 1997. — Vol. 388. — P. 394-397.
170. Akira S. // *Curr. Opin. Immunol.* — 2003. — Vol. 15. — P. 5-11.
171. Akira S., Hemmi H. // *Immunol. Lett.* — 2003. — Vol. 85. — P. 85-95.
172. Medzhidov R., Janeway C. // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 338-344.
173. Aderem A., Ulevitch R.J. // *Nature*. — 2000. — Vol. 406. — P. 782-787.
174. Wagner H. // *Immunity*. — 2001. — Vol. 14. — P. 499-502.
175. Matsumoto M., Funami K., Oshiumi H., Seya T. // *Microbiol. Immunol.* — 2004. — Vol. 48. — P. 147-154.
176. O'Neil L.A.J., Dinarello C.A. // *Immunol. Today*. — 2000. — Vol. 21. — P. 206-209.
177. Campos M.A., Almeida I.C., Takeuchi O. et al. // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 167. — P. 416-423.
178. Underhill D.M., Ozinsky A., Hajjar A.M. et al. // *Nature*. — 1999. — Vol. 401. — P. 811-815.
179. Alexopoulou L., Holt A.C., Medzhitov R., Flavell R.A. // *Nature*. — 2001. — Vol. 413. — P. 732-738.
180. Poltorak A., He X., Smirnova I. et al. // *Science*. — 1998. — Vol. 282. — P. 2085-2088.
181. Hayashi F., Smith K.D., Ozinsky A. et al. // *Nature*. — 2001. — Vol. 410. — P. 1099-1103.
182. Hemmi H., Kaisho T., Takeuchi O. et al. // *Nat. Immunol.* — 2002. — Vol. 3. — P. 196-200.
183. Bauer S., Kirschning C.J., Hacker H. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2001. — Vol. 98. — P. 9237-9242.
184. Diebold S.S., Kaisho T., Hemmi H. et al. // *Science*. — 2004. — Vol. 303. — P. 1529-1531.
185. Takeda K., Kaisho T., Akira S. // *Ann. Rev. Immunol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 335-373.
186. Kawai T., Takeuchi O., Fujita T. et al. // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 167. — P. 5887-5894.
187. Horng T., Barton G.M., Medzhitov R. // *Nat. Immunol.* — 2001. — Vol. 2. — P. 835-841.
188. Oshiumi H., Matsumoto M., Funami K. et al. // *Nat. Immunol.* — 2003. — Vol. 4. — P. 161-167.
189. Тимошок Н.О. Антибактеріальна ефективність індукторів інтерферону різного походження: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. — К., 2002. — 21 с.
190. Малащенко І.К., Тазулахова Э.Б. // *Тер. архив.* — 1998. — №11. — С. 35-39.
191. Подгорский В.С., Коваленко Э.А., Симоненко И.А. *Лектины бактерий* — К.: Наукова думка, 1992. — 200 с.
192. Spivak N. Ya., Grabchenko N.I., Lazarenko L.N. et al. // *Науковий вісник Ужгородського державного університету. Серія: Біологія.* — 2000. — №8. — С. 10-13.
193. Ершов Ф.И. *Антивирусные препараты.* — М.: Медицина, 1998. — 187 с.
194. Tanaka H., Samuel C.E. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1994. — Vol. 91. — P. 7995-7999.
195. Staeheli P. // *Adv. Virus. Res.* — 1990. — Vol. 38. — P. 147-200.
196. Schumacher B., Bernasconi D., Schultz U., Staeheli P. // *Virology*. — 1994. — Vol. 203. — P. 144-148.
197. Karupiah G., Xie Q.W., Buller R.M. et al. // *Science*. — 1993. — Vol. 261. — P. 1445-1448.
198. Alber D., Staeheli P. // *J. Interferon Cytokine Res.* — 1996. — Vol. 16. — P. 375-381.
199. Samuel C.E. // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* — 1998. — Vol. 233. — P. 125-145.
200. Samuel C.E. // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2001. — Vol. 14. — P. 778-809.
201. Proud C.G. // *Trends Biochem. Sci.* — 1995. — Vol. 20. — P. 241-246.
202. Muto N.F., Martinand-Mari C., Adelson M.E., Suhadolnik R.J. // *J. Virol.* — 1999. — Vol. 73. — P. 9021-9028.
203. Bass B.L., Weintraub H. // *Cell*. — 1988. — Vol. 55. — P. 1089-1098.
204. Wagner R.W., Smith J.E., Cooperman B.S., Nishikura K. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 1989. — Vol. 86. — P. 2647-2651.
205. Jacobs B.L., Langland J.O. // *Virology*. — 1996. — Vol. 219. — P. 339-349.
206. Chandra P., Zunino F., Gotz A. // *FEBS Lett.* — 1972. — Vol. 22. — P. 161-164.
207. Chandra P., Will G., Gericke D., Gotz A. // *Biochem. Pharmacol.* — 1974. — Vol. 23. — P. 3259-3265.
208. Ершов Ф.И., Тазулахова Э.Б. // *Вопр. вирусол.* — 1999. — Т. 44. — С. 52-56.
209. Земсков А.М., Передерий В.Г., Земсков В.М., Бычкова Н.Г. *Иммунорегулирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение.* — К.: Здоров'я, 1994. — 228 с.
210. Андронати С.А., Литвинова Л.А., Головенко Н.Я. // *Журн. Акад. мед. наук Украины.* — 1999. — Т. 5, №1. — С. 53-66.
211. Zheng Z.M., Mayo D.R., Fong C.K. et al. // *Intervirol.* — 1985. — Vol. 23. — P. 44-50.

Надійшла до редакції 27.09.2006 р.

УДК 542.951.1:542.953.2:547.466.1:547.75

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АЦИДОХРОМНОЙ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ В СИНТЕЗЕ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСО-3,3-ДИФЕНИЛ-2,3-ДИГИДРО-1Н-ТИЕНО-[3,4-*b*]ПИРРОЛ-6-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

К.М.Сытник, Л.А.Шемчук, М.Е.Кончаковская, В.П.Черных

Национальный фармацевтический университет,
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua

Ключевые слова: 2-оксо-3,3-дифенил-2,3-дигидро-1Н-тиено-[3,4-*b*]пиррол-6-карбоновая кислота; ацидохромная конденсация; лактамы; амиды

*Ацидохромной циклоконденсацией получен метиловый эфир 2-оксо-3,3-дифенил-2,3-дигидро-1Н-тиено-[3,4-*b*]пиррол-6-карбоновой кислоты, на основе которого получен ряд функциональных производных. Изучены физико-химические свойства синтезированных соединений.*

THE USING OF ACIDOCHROMAL CYCLOCONDENSATION IN THE SYNTHESIS OF 2-OXO-3,3-DIPHENYL-2,3-DIHYDRO-1H-THIENO[3,4-*b*]PYRROLE-6-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

K.M.Sytnik, L.A.Shemchuk, M.Ye.Konchakovskaya, V.P.Chernykh

*2-Oxo-3,3-diphenyl-2,3-dihydro-1H-thieno[3,4-*b*]pyrrole-6-methyl carboxylate was obtained by means acidochromal cyclocondensation. This compound turned into the series of functional derivatives. The physical-chemical properties of synthesized compounds were investigated.*

ВИКОРИСТАННЯ АЦИДОХРОМНОЇ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦІЇ У СИНТЕЗІ ПОХІДНИХ 2-ОКСО-3,3-ДИФЕНІЛ-2,3-ДИГИДРО-1Н-ТІЕНО-[3,4-*b*]ПІРОЛ-6-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

К.М.Ситнік, Л.А.Шемчук, М.Є.Кончаковська, В.П.Черних

*Ацидохромною циклоконденсацією одержано метиловий естер 2-оксо-3,3-дифеніл-2,3-дигідро-1Н-тієно-[3,4-*b*]пірол-6-карбонової кислоти, на основі якого одержано ряд функціональних похідних. Вивчені фізико-хімічні властивості синтезованих сполук.*

В работе [1] предложен синтез и изучена противовоспалительная активность 3,3-диарил-2-оксоиндолилкарбоновых кислот. Авторами показано, что синтезированные кислоты и амиды на их основе проявляют активность, превышающую активность бутадиона.

С учетом этого факта, было интересно синтезировать гетероциклические аналоги, а именно производные 2-оксо-3,3-дифенил-2,3-дигидро-1Н-тиено-[3,4-*b*]пиррол-6-карбоновой кислоты как потенциальные биологически активные вещества. В то же время среди производных аминотиофенкарбоновых кислот существуют соединения, нашедшие применение в фармацевтической практике (клантифен [4], артикаина гидрохлорид [5]) (схема).

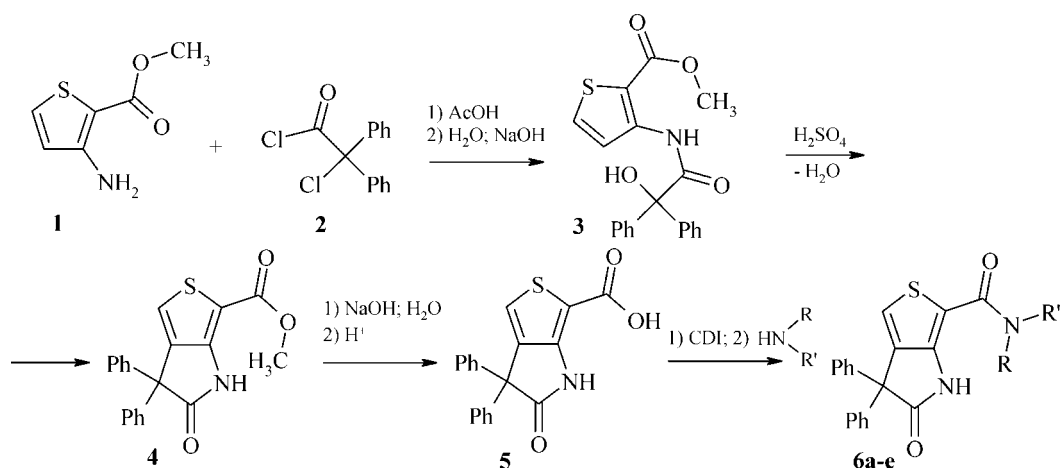
Синтез соединения 3 был осуществлен, исходя из метил-3-аминотиофен-2-карбоксилата 1 и хлорангирида дифенилхлоруксунной кислоты 2.

Ранее [2, 3] для циклизации ариламидов бензиловой кислоты была изучена возможность применения различных водоотнимающих реагентов и показано, что наилучшие результаты получены при использовании концентрированной серной кислоты. В предположении возможности протекания термической циклизации соединения 3 в

эфир 4 и с целью определения оптимального температурного диапазона проведения реакции в отсутствие растворителя и без применения водоотнимающего средства нами было исследовано термическое поведение соединения 3. На дериватограмме, приведенной на рис. 1, отмечается эндотермический эффект при 135°C, который не сопровождается изменением массы соединения (кривая ДТА). Указанный эффект связан с фазовым переходом и отвечает процессу плавления вещества, температура которого хорошо согласуется со значением, полученным капиллярным методом (табл. 1). Вещество 3 оказалось термически стабильным вплоть до 302°C. На кривой ДТА при этой температуре наблюдается пик, свидетельствующий о протекании экзотермического процесса. Этот процесс сопровождается резким уменьшением массы вещества, что связано с окислительной деструкцией [6].

Таким образом, дериватографическое исследование показало, что эффекты, обнаруженные при термолитическом разложении вещества 3, не связаны с процессом циклизации с образованием соединения 4.

Синтез соединения 4 был осуществлен внутримолекулярной циклизацией 2-карбметокси-3-ти-



6a: R=H, R' = 2-(1*H*-4-имидазолил)-1-этил;

6б: R=H, R' = 2-(1*H*-3-индолил)-1-этил;

6в: R=R' = морфолил;

6г: R=H, R' = Bn;

6д: R=R' = 4-(2-метоксифенил)пиперазил;

6е: R=H, R' = 2-фурфурил

Схема

ениламида бензиловой кислоты 3 при действии концентрированной серной кислоты. При добавлении серной кислоты к уксуснокислому раствору соединения 3 наблюдалось появление красно-бурого окрашивания, которое исчезало через некоторое время. Об окончании реакции судили по

прекращению появления окрашивания после добавления очередной порции H₂SO₄.

Общепринято, что циклизация амидов диарилгликолевых кислот в присутствии H₂SO₄ протекает по механизму S_Ei [1-3]. Для производных тиофена, вступающих в реакцию внутримолекулярной циклизации в условиях кислотного катализа, в литературе рассматриваются два механизма: S_E [7] и S_N [8]. Исследуя циклизацию N-(2-гидроксибензил)-2-аминометилтиофена, авторы работы [8] предположили протекание реакции через стадию образования спиросоединения, дальнейшее превращение которого приводит к образованию двух продуктов циклизации. Однако подобное образование спироциклического состояния в нашем случае маловероятно из-за стерических затруднений. А тот факт, что циклизация соединения 3 сопровождается явлением ацидохромии и образованием одного продукта, дает основания предположить протекание реакции по механизму S_Ei. Появление окраски связано с образованием карбкатиона. Исчезновение окраски объясняется внутримолекулярной атакой, в результате которой расходуется карбкатион, что приводит к замещению атома водорода в тиофеновом кольце.

Строение соединения было доказано инструментальными методами (табл. 1, 2). В спектре ПМР соединения 3 (рис. 2) наблюдаются синглетный сигнал протонов COOCH₃-группы при 3,78 м.д., сигналы протонов двух фенильных групп и OH-группы в области 7,32-7,47 м.д. в виде сильно перекрывающегося мультиплета, сигналы протонов в положении 4, 5 тиофенового кольца в виде двух дублетных сигналов в области 7,95-8,02 м.д. и синглетный сигнал протона NH-группы при

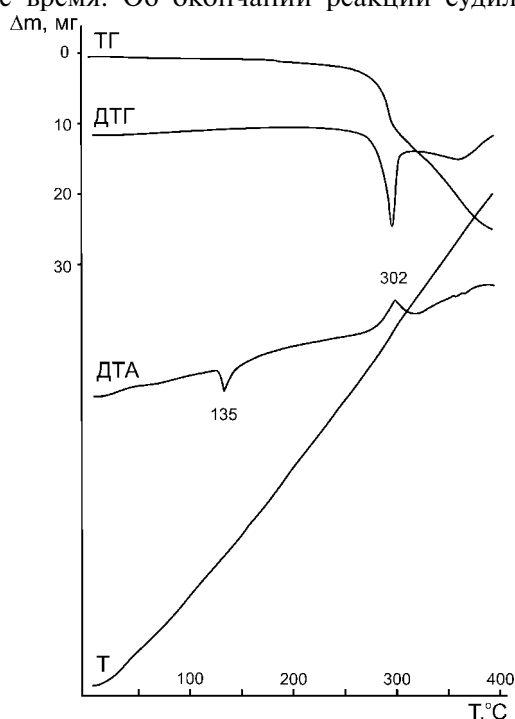


Рис. 1. Дериватограмма соединения 3:
Т - кривая термического анализа;
ДТА - кривая дифференциалнотермического анализа;
ТГ - термогравиметрическая кривая;
ДТГ - дифференциальная термогравиметрическая кривая. Навеска - 36 мг.

Спектры ПМР синтезированных соединений

Соединение	Химический сдвиг δ , м.д.			
	NH	4-Н (тиофен)	Н(аром)	Другие протоны
3	11,41 (1H; c; NH)	8,02 (1H; д)	7,32-7,47 (11H; м; 2Ph+OH) 7,95 (1H; д; 5-Н)	3,78 (3H; c; COOCH ₃)
4	11,50 (1H;c; NH)	7,92 (1H; c)	7,19-7,34 (10H; м; 2Ph)	3,78 (3H; c; COOCH ₃)
5	11,31 (1H; c; NH)	7,88 (1H; c)	7,18-7,38 (10H; м; 2Ph)	13,00 уш. (1H; c; COOH)
6а	11,50 (1H; c; NH лактам) 7,97 (1H;т;NH амид) *(NH имидазол)	7,72(1H; c)	7,54(1H;c;2'-H) 7,21-7,37 (10H; м; 2Ph) 6,84(1H;c;5'-H)	3,38 (2H; к; NHCH ₂ CH ₂) 2,72 (2H; т; NHCH ₂ CH ₂)
6б	11,25(1H; c; NH лактам) 10,78 (1H; c; NH индол) 7,98 (1H; т; NH амид)	7,72(1H; c)	7,19-7,39 (11H; м; 2Ph+2'-H) 7,55 (1H; д; 4'-H) 7,14 (1H; д; 7'-H) 7,04 (1H; т; 6'-H) 6,94 (1H; т; 5'-H)	3,48 (2H; к; NHCH ₂ CH ₂) 2,90 (2H; т; NHCH ₂ CH ₂)
6в	11,20 (1H; c; NH)	7,80 (1H; c)	7,21-7,34 (10H; м; 2Ph)	3,57 (8H; м; N(CH ₂ CH ₂) ₂ O)
6г	11,27(1H; c; NH лактам) 8,40(1H;т; NHCH ₂ Ph)	7,74 (1H; c)	7,20-7,32 (15H; м; 3Ph)	4,40 (2H; д; NHCH ₂ Ph)
6д	11,23 (1H; c)	7,79 (1H; c)	7,21-7,35 (10H; м; 2Ph) 6,90 (4H; м; 2-OCH ₃ Ph)	3,78 (3H; c; OCH ₃) 3,70 (2H; м; CONH(CH ₂ CH ₂) ₂ N) 2,95(2H; м; CONH(CH ₂ CH ₂) ₂ N)
6е	11,29 (1H; c; NH лактам) 8,34 (1H; т; NHCH ₂)	7,75(1H; c)	7,55 (1H; д;5'-H) 7,20-7,35 (10H; м; 2Ph) 6,38 (1H; т; 4'-H) 6,25 (1H; д; 3'-H)	4,40 (2H; д; NHCH ₂)

* Сигнал в спектре не наблюдается вследствие быстрого дейтерообмена.

11,41 м.д. Циклизация соединения 3 в соединении 4 приводит к изменению мультиплетности и количеству сигналов протонов, отнесенных к сигналам протонов тиофенового кольца: наблюдается синглетный сигнал при 7,92 м.д. Интегральная интенсивность семейства сигналов в области 7,19-

7,34 становится меньше примерно на единицу, что свидетельствует об исчезновении сигнала OH-группы в спектре (рис. 3).

Сигнал валентных колебаний OH-группы для соединения 3 проявляется при 3649 см⁻¹ и исчезает в ИК-спектре соединения 4. Частота валент-

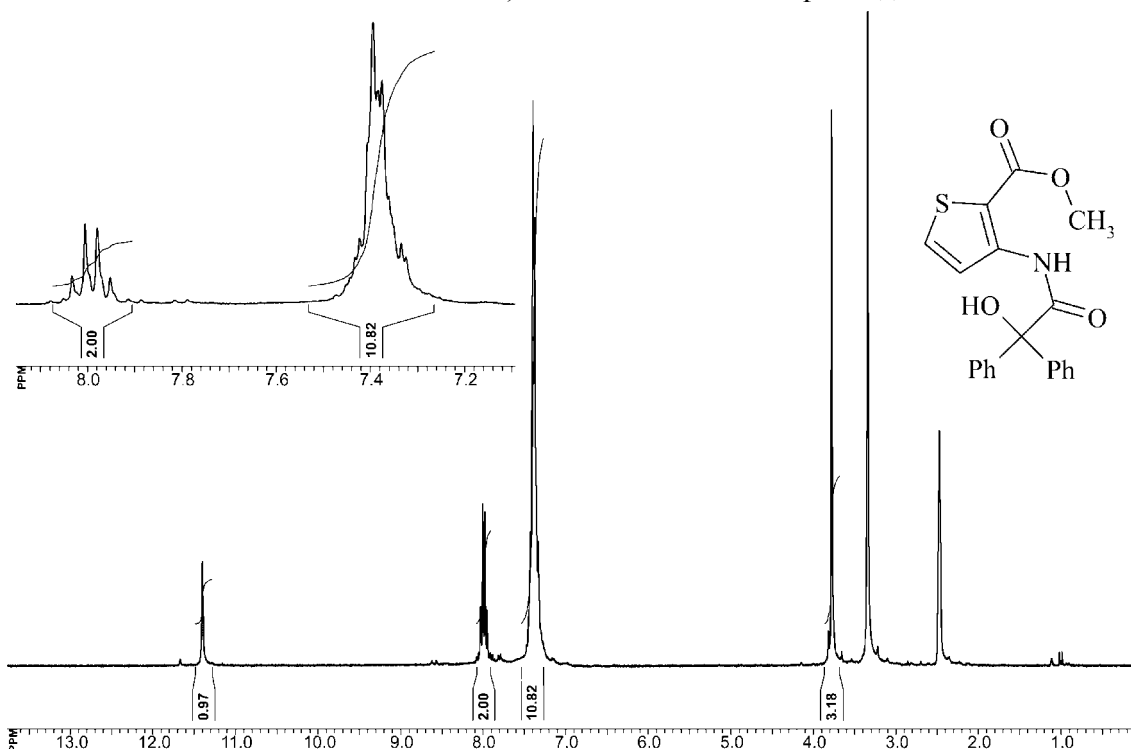


Рис. 2. ПМР-спектр 2-карбметокси-3-тиениламида бензиловой кислоты (3).

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	Тпл.	ИК-спектр (KBr) cm^{-1} (отношение)					
			νN-H	νO-H	νC-H (аром.)	νC-H (алиф.)	νC=O	νC=C
3	62	132-5	3276	3649	3130 3099	2996 2947	1692 1679	1562
4	90	262-5	3164	-	3089 3051	2949	1731 1703	1610
5	83	269-270	3177	3413	3089	-	1728 1662	1606
6a	78	237-240	3256	-	3097 3054	2913 2844 2696	1706 1626	1573
6б	80	204-207	3403 (индол) 3333 (амид) 3203 (лактам)	-	3085 3057	2948 2877 2843	1731 1623	1535
6в	78	194-196	3277	-	3076	2968 2899 2858	1733 1611	1578
6г	85	215-216	3378 (амид) 3217 (лактам)	-	3057 3030	2985 2919	1732 1634	1612
6д	86	165-167	3412	-	3085	2957 2933 2911 2832	1741 1719	1618
6е	76	229-230	3423 3388 3346	-	3139 3084 3058	2858	1724 1633	-

ных колебаний C=O-группы (1731 cm^{-1}) несколько увеличивается по сравнению с частотой колебаний C=O амидной группы в соединении 3 (1679 cm^{-1}), что объясняется образованием пятичленного лактамного кольца [9].

Таким образом, нами был синтезирован метиловый эфир 2-оксо-3,3-дифенил-2,3-дигидро-1H-тиено-[3,4-b]пиррол-6-карбоновой кислоты 4. Поскольку полученное соединение содержит в своей структуре функциональную группу, способную к

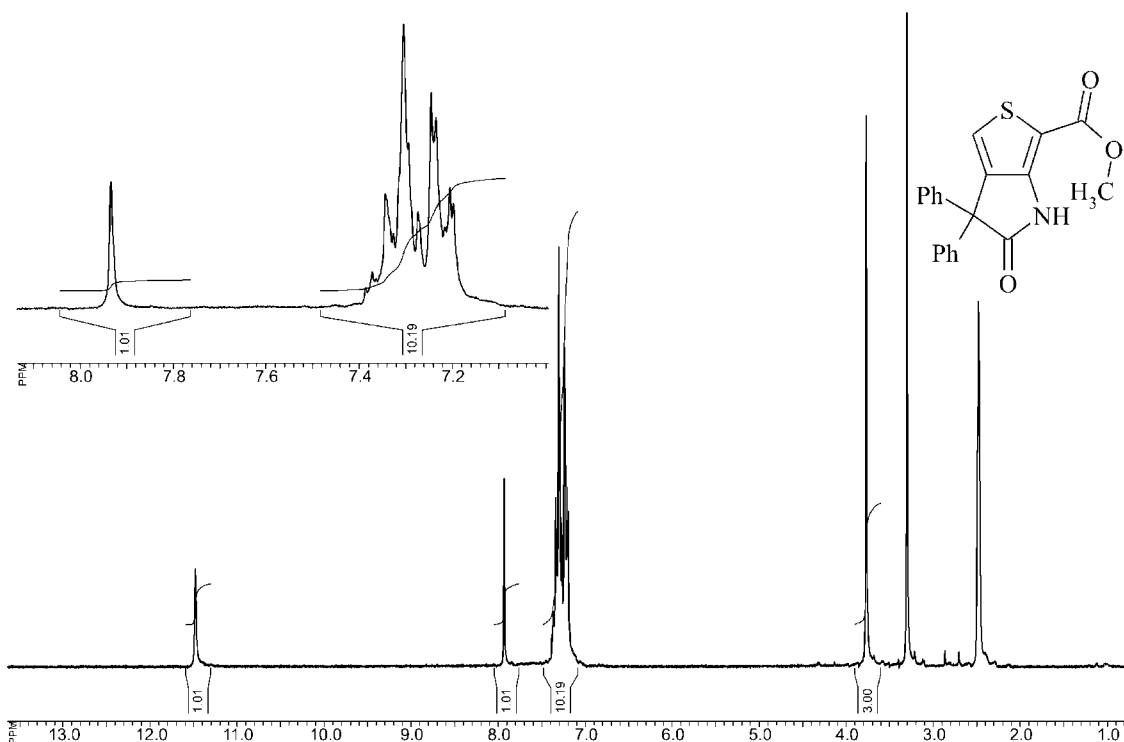


Рис. 3. ПМР-спектр метилового эфира 2-оксо-3,3-дифенил-2,3-дигидро-1H-тиено-[3,4-b]пиррол-6-карбоновой кислоты (4).

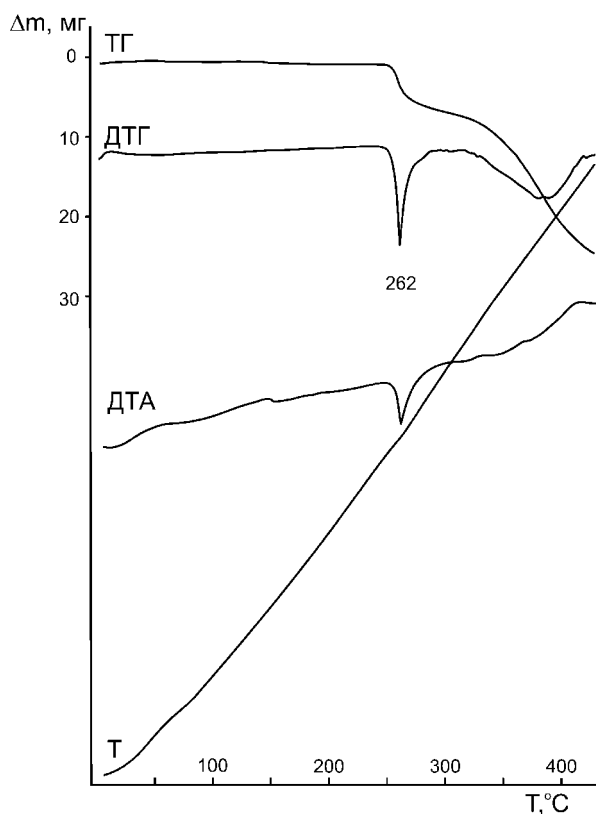


Рис. 4. Дериватограмма соединения 5:
 Т - кривая термического анализа;
 ДТА - кривая дифференциально-термического анализа;
 ТГ - термогравиметрическая кривая;
 ДТГ - дифференциальная термогравиметрическая кривая. Навеска - 36 мг.

дальнейшей модификации, представляло интерес изучить реакционную способность и получить серию производных на его основе.

Щелочным гидролизом эфира 4 была получена 2-оксо-3,3-дифенил-2,3-дигидро-1Н-тиено-[3,4-*b*]пиррол-6-карбоновая кислота 5. Таким образом, показано, что синтезированный нами конденсированный гетероцикл является устойчивым к действию щелочи. Полученное соединение представляет собой бесцветное мелкокристаллическое вещество, нерастворимое в воде, растворимое в дioxане, уксусной кислоте, растворе щелочи.

В спектре ПМР полученной кислоты 5 наблюдаются набор сигналов ароматических протонов, сигнал протона NH-группы и уширенный сигнал протона COOH-группы (табл. 1). ИК-спектр полученного соединения характеризуется наличием полос валентных колебаний C=O, C=C, C-H связей (табл. 2). В отличие от спектра соединения 4 появляется полоса колебаний OH-группы и исчезают полосы колебаний алифатических CH-связей.

Как и для исходного вещества 3, проведено термогравиметрическое исследование синтезированной кислоты 5. Как видно из рис. 4, соединение 5 оказалось термостабильным вплоть до температуры 262°C. При этой температуре происходит эндотермический эффект, сопровождающийся изменением массы. С увеличением температу-

ры происходит дальнейшая потеря массы соединения.

Наиболее распространенным решением модификации карбоксильной группы является синтез амидов. Выбор амидов как объектов синтеза новых биологически активных веществ обусловлен тем, что среди амидов кислот одного и того же строения часто встречаются соединения, проявляющие различное биологическое действие [4, 5]. Кроме того, амиды из всех функциональных производных карбоновых кислот наиболее устойчивы к гидролизу, чем, по-видимому, объясняется их достаточная распространенность среди природных биологически активных веществ.

В работе [1] амиды синтезировались действием хлорангидрида 3,3-дифенил-2-оксоиндолинкарбоновой кислоты на амины или аминолизом сложных эфиров этой кислоты. Нами для синтеза амидов был использован метод, основанный на получении имидазолиламида кислоты с помощью карбонилдиимидазола [10, 11]. Этот метод позволяет получать амиды кислот с высокими выходами в довольно мягких условиях, исходя из карбоновых кислот, и с успехом используется в комбинаторной химии [10]. Для этого нами был получен имидазолид 2-оксо-3,3-дифенил-2,3-дигидро-1Н-тиено-[3,4-*b*]пиррол-6-карбоновой кислоты, воздействием на который первичными или вторичными аминами были получены замещенные амиды ба-е. Строение полученных соединений было доказано инструментальными методами. В спектрах ПМР соединений ба-е наблюдаются сигналы ароматических протонов двух фенильных радикалов в области 7,19-7,37 м.д., отдельно отстоящий синглетный сигнал протона в положении 4 конденсированного гетероцикла в области 7,72-7,80 м.д., синглетный сигнал протона NH-группы лактамного цикла в области 11,20 м.д. и набор сигналов, соответствующий заместителю в амидном фрагменте (табл. 1). Для монозамещенных амидов (ба, бб, бг, бе) наблюдаются сигналы протонов амидной группы в области 7,97-8,40 м.д. соответствующей окружению мультиплетности. В ИК-спектрах полученных соединений проявляются полосы валентных колебаний ароматических C=C, C-N связей, N-H связей лактамного цикла, двух полос колебаний C=O связей, причем более высокочастотная полоса отнесена к колебаниям лактамного фрагмента. В спектрах монозамещенных амидов (ба, бб, бг, бе) появляются новые полосы валентных колебаний N-H связей амидного фрагмента (табл. 2).

Экспериментальная часть

Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе ПТП (М). Спектры ПМР синтезированных соединений зарегистрированы на приборе Varian Mercury VX-200, рабочая частота — 200 МГц, растворитель — DMSO-D₆, внутренний стандарт — ТМС. ИК-спектры зарегистрированы на приборе Bruker Tensor 27 в

таблетках КВг, концентрация вещества 1%. Термогравиметрический анализ проводили на дериватографе Паулик Эрдей Q-1000. Навеска исследуемого вещества составляла 36 мг, скорость нагрева — 5°/мин от 25 до 400°C. Измерение проводилось в воздушной среде в керамических тиглях. Эталонном служил прокаленный порошок оксида алюминия Al₂O₃, полученный из монокристалла. Чувствительность измерения: ДТА — 1 мВ/мм, ДТГ — 4 мВ/мм, Т — 2°/мм.

В работе был использован коммерчески доступный метил-3-аминотиофен-2-карбоксилат (1) фирмы "Acros". Синтез хлорангирида дифенилхлоруксусной (2) кислоты был осуществлен по методике, описанной в работе [12].

2-Карбометокси-3-тиениламид бензиловой кислоты (3).

К раствору 15,7 г (0,1 Моль) метил-3-аминотиофен-2-карбоксилата в 50 мл уксусной кислоты добавляют 14,06 мл (0,1 Моль) триэтиламина и 26,5 г (0,1 Моль) хлорангирида дифенилхлоруксусной кислоты, выдерживают 30 мин, нагревают до кипения, охлаждают, прибавляют 2 мл 5% раствора NaOH и вновь доводят до кипения; затем прибавляют 20 мл воды и оставляют для кристаллизации. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из метанола. Выход — 23,7 г (62%).

Метилловый эфир 2-оксо-3,3-дифенил-2,3-дигидро-1Н-тиено-[3,4-б]пиррол-6-карбоновой кислоты (4).

К раствору 7,3 г (3) в 250 мл уксусной кислоты, нагретому до 70°C, прибавляют при перемешивании небольшими порциями концентрированную серную кислоту до прекращения появления окрашивания (около 130 мл). Раствор оставляют остывать до комнатной температуры, выливают на 2 л

воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход — 6,0 г (90%).

2-Оксо-3,3-дифенил-2,3-дигидро-1Н-тиено-[3,4-б]пиррол-6-карбоновая кислота (5).

К раствору 6,0 г (0,017 Моль) (4) в 50 мл диоксана добавляют раствор 2,15 г NaOH в 10 мл воды. Смесь кипятят с обратным холодильником 2 ч, охлаждают и подкисляют разбавленной HCl до pH=3. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из уксусной кислоты. Выход — 4,78 г (83%).

Общая методика получения амидов 2-оксо-3,3-дифенил-2,3-дигидро-1Н-тиено-[3,4-б]пиррол-6-карбоновой кислоты (6а-е).

Смесь 0,5 г (5) (0,0015 Моль), 0,27 г (0,00165 Моль) карбонилдиимидазола нагревают в 2 мл сухого диоксана 2 ч при температуре 80-90°C. К реакционной смеси добавляют 0,0018 Моль соответствующего амина и продолжают нагревать при той же температуре 4 ч. Реакционную смесь разбавляют водой до 25 мл. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, кристаллизуют из спирта.

Выводы

1. Ацидохромной циклоконденсацией получен метиловый эфир 2-оксо 3,3-дифенил-2,3-дигидро-1Н-тиено-[3,4-б]пиррол-6-карбоновой кислоты. Высказаны предположения о механизме реакции. Установлено, что реакция конденсации в условиях термолитиза не происходит.

2. На основе синтезированного метилового эфира 2-оксо 3,3-дифенил-2,3-дигидро-1Н-тиено-[3,4-б]пиррол-6-карбоновой кислоты получен ряд функциональных производных, изучены их химические свойства. Строение синтезированных веществ доказано инструментальными методами.

Литература

1. Болотов В.В., Петюнин П.А., Друговина В.В., Березнякова А.И. // *Хим.-фарм. журн.* — 1980. — №12. — С. 39-42.
2. Петюнин П.А. // *ЖОХ.* — 1952. — Т.2, вып. 4. — С. 697-699.
3. Петюнин П.А., Солдатова А.Ф. // *ХГС.* — 1965. — №2. — С. 261-264.
4. Ковтуненко В.О. *Лікарські засоби з дією на центральну нервову систему.* — К.: Ірпінь, 1997. — 463 с.
5. Машковский М.Д. *Лекарственные средства: В 2-х т.* — Изд. 13-е, новое. — Х.: Торсинг, 1997. — 1152 с.
6. Уэндландт У. *Термические методы анализа.* — М.: Мир, 1978. — С. 528.
7. Barker J.M., Huddleston P.R., Jones Arwel W. // *Chem. Res.* — 1980. — №1. — P. 101-112.
8. Charles Mackay, Roger D. Waigh // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1982. — P. 793-794.
9. Беллами Л. *Инфракрасные спектры сложных молекул.* — М.: Изд-во иностр. лит., 1963. — 592 с.
10. Коваленко С.Н., Друшляк А.Г., Черных В.П. *Основы комбинаторной органической химии.* — Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. — 108 с.
11. Физер Л., Физер М. *Реагенты для органического синтеза. В 4-х т. Т. 2.* — М.: Мир, 1970. — С. 119-121.
12. Stevens S.L., French J.C. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1953. — Vol. 75, №3. — P. 657-660.

Надійшла до редакції 08.02.2007 р.

УДК 547.78

ПРЕВРАЩЕНИЯ ПРОДУКТОВ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ 2-АРИЛ-4-ДИХЛОРОМЕТИЛЕН-1,3-ОКСАЗОЛ-5(4Н)-ОНОВ С *o*-АМИНОТИОФЕНОЛОМ

В.Н.Свирипа, В.С.Броварец, А.Н.Чернега*, Б.С.Драч

Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины,
02094, г. Киев, ул. Мурманская, 1. E-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

* Институт органической химии НАН Украины

Ключевые слова: ненасыщенные азлактоны с дихлорометиленовой группой; *o*-аминотиофенол; реагент Лоуссона; производные 4-бензотиазол-2-ил-5-меркапто-1,3-оксазола

Продукты региоселективной циклоконденсации 2-арил-4-дихлорометилен-1,3-оксазол-5(4Н)-онов с *o*-аминотиофенолом при помощи несложных способов превращаются в новые производные 5-гидрокси- или 5-меркапто-1,3-оксазола, содержащие в положении 4 остаток бензотиазола.

TRANSFORMATIONS OF THE CYCLOCONDENSATION PRODUCTS OF 2-ARYL-4-DICHLOROMETHYLENE-1,3-OXAZOL-5(4H)-ONES WITH *o*-AMINOTHIOPHENOL

V.N.Sviripa, V.S.Brovarets, A.N.Chernega, B.S.Drach

The products of the regioselective cyclocondensation of 2-aryl-4-dichloromethylen-1,3-oxazol-5(4H)-ones with *o*-aminothiophenol are easily transformed into the new derivatives of 5-hydroxy- or 5-mercapto-1,3-oxazole containing the benzothiazole residue at position 4.

ПЕРЕТВОРЕННЯ ПРОДУКТІВ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦІЇ 2-АРИЛ-4-ДИХЛОРОМЕТИЛЕН-1,3-ОКСАЗОЛ-5(4Н)-ОНІВ З *o*-АМІНОТІОФЕНОЛОМ

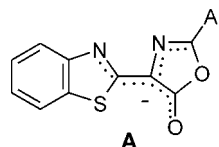
В.М.Свирипа, В.С.Броварець, О.М.Чернега, Б.С.Драч

Продукти регіоселективної циклоконденсації 2-арил-4-дихлорометилен-1,3-оксазол-5(4Н)-онів з *o*-амінотіофенолом за допомогою нескладних способів перетворюються на нові похідні 5-гідрокси- або 5-меркапто-1,3-оксазолу, що містять у положенні 4 залишок бензотіазолу.

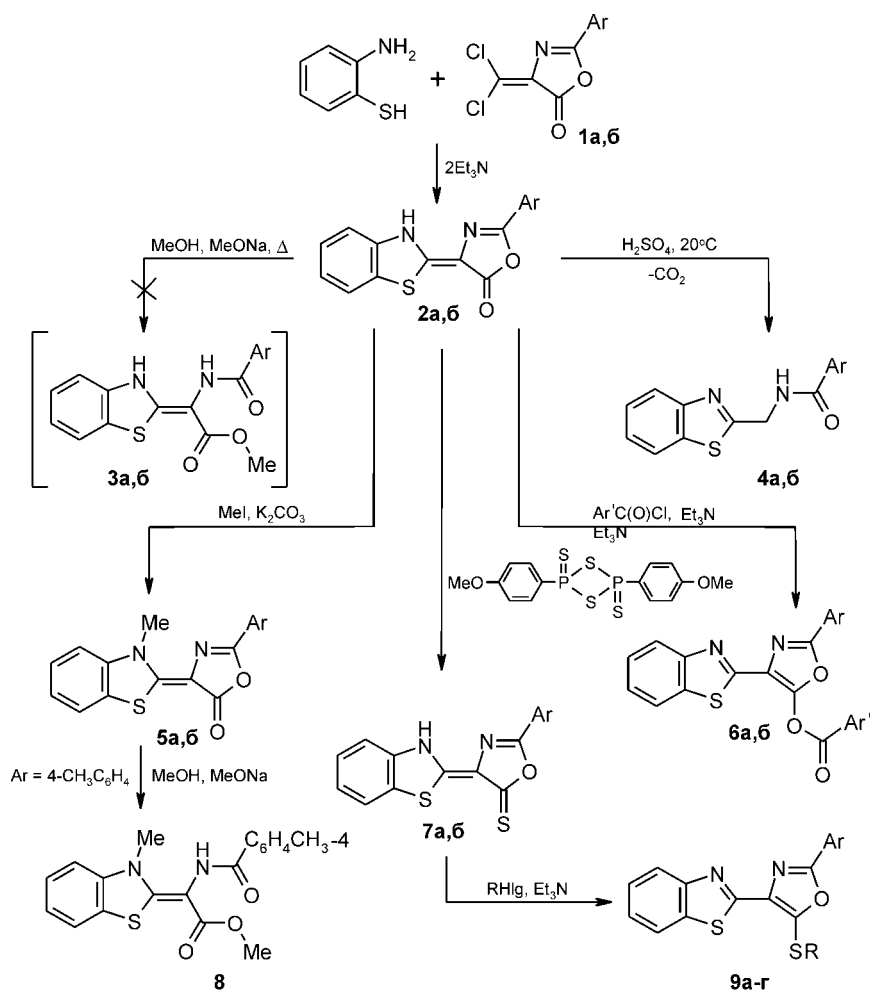
В процессе систематического исследования превращений хлоросодержащих ненасыщенных азлактонов общей формулы 1 ранее установлено, что “мягкие” нуклеофилы обычно вытесняют анионы хлора из дихлорометиленовой группы этих полицентровых электрофильных соединений, а “жесткие” нуклеофилы расщепляют в них азлактонное кольцо [1-3]. В настоящей работе показано, что азлактоны 1 вполне региоселективно взаимодействуют с *o*-аминотиофенолом в присутствии триэтиламина и дают производные 2-арил-5(4Н)-оксазолонов (2), содержащих в положении 4 2,3-дигидробензотиазолиденовый остаток. Строение их подтверждено комплексным спектральным и химическим исследованием. Так, в ИК-спектрах этих продуктов циклоконденсации найдены две интенсивные полосы поглощения в области $1715-1720\text{ см}^{-1}$ и $1630-1640\text{ см}^{-1}$, которые можно отнести к валентным колебаниям связей $\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}=\text{N}$ азлактонного кольца. Последнее не расщепляется при действии в мягких условиях щелочей или алкоголятов натрия, поэтому осуществить, например, превращение (2)→(3) не

удается. Однако в присутствии серной кислоты уже при 20°C протекает не только размыкание оксазолонового фрагмента, но и последующее декарбоксилирование, что приводит к 2-(ациламинометил)бензотиазолам (4), которые были получены ранее другим способом [4].

Различное отношение соединений 2 к сильным основаниям и кислотам обусловлено, очевидно, тем, что в первом случае образуются мезомерные анионы А, в которых электрофильность азлактонного кольца существенно понижается вследствие эффективной делокализации анионного заряда.



Интересно, что такие мезомерные анионы алкилируются и ацилируются по разным центрам [см. превращения (2)→(5) и (2)→(6) на схеме 1]. Так, при обработке соединений 2 “мягким” электрофильным агентом — метилйодидом образуются



Ar = C₆H₅(a), 4-CH₃C₆H₄(б,в,г); Ar' = C₆H₅(а), 4-CH₃C₆H₄(б);

R = CH₃(а,б), C₂H₅(в), 4-CH₃OC₆H₄NHCOCH₂(г).

Схема 1

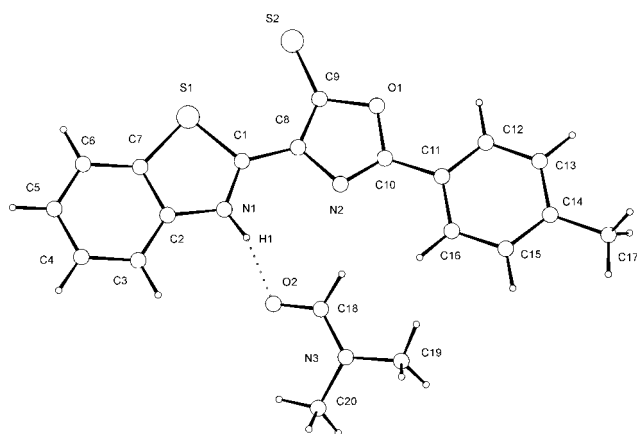


Рис. Общий вид молекулы соединения 7б (солюват с диметилформамидом) за данными РСИ.

продукты N-метилирования, а “жёсткие” ацилирующие средства направляются к O-нуклеофильному центру. Рассмотрение ИК-спектров соединений 5 и 6 показывает, что в продуктах метилирования действительно сохраняется азлактонное кольцо (см. табл. 2), которое удалось расщепить

действием метилата натрия в метаноле. Различное отношение родственных субстратов 2 и 5 к метилату натрия обусловлено тем, что только в первых соединениях имеется подвижный атом водорода и поэтому сохраняется способность превращаться в мезомерные анионы А, рассмотренные выше.

На основе доступных продуктов 2 удалось получить не только неизвестные ранее производные 5-гидрокси-1,3-оксазола 6, но и подобные производные 5-меркапто-1,3-оксазола, которые синтезированы при помощи цепи превращений (2)→(7)→(9). Строение соединения 7б — продукта взаимодействия азлактона 2б с реагентом Лоуссона однозначно подтверждено при помощи рентгеноструктурного исследования.

Общий вид молекулы соединения 7б, а также основные длины связей и валентные углы приведены на рис.

Основные длины связей (Å) и валентные углы (град.): S¹-C¹ 1,729(3), S¹-C¹ 1,750(4), S²-C⁹ 1,662(4), O¹-C⁹ 1,399(4), O¹-C¹⁰ 1,378(4), N¹-C¹ 1,327(5), N¹-C¹ 1,387(4), N²-C⁸ 1,402(4), N²-C¹⁰ 1,281(5),

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений (2, 4-9)

Соединение	Брутто-формула	Выход, %	Т.пл., °С (растворитель)	Найдено, %		Вычислено, %	
				N	S	N	S
2a	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	78	270-272 (ДМФА)	9,45	10,85	9,51	10,89
2б	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	87	253-255 (ДМФА)	8,98	10,32	9,08	10,40
4a	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ OS	78	136-138 (C ₂ H ₅ OH)	10,37	11,89	10,44	11,95
4б	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ OS	83	166-168 (C ₂ H ₅ OH)	9,86	11,32	9,92	11,36
5a	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	91	241-243 (диоксан)	8,96	10,31	9,08	10,40
5б	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	85	253-254 (ДМФА)	9,57	9,90	8,69	9,95
6a	C ₂₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	83	173-175 (циклогексан)	6,96	8,00	7,03	8,05
6б	C ₂₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	98	196-197 (циклогексан)	6,49	7,58	6,57	7,52
7a	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ OS ₂	80	244-246 (ДМФА)	8,91	20,60	9,03	20,66
7б	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ OS ₂	84	261-262 (ДМФА)	8,52	19,60	8,63	19,77
8	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	76	236-237 (CH ₃ CN:ДМФА 2:1)	7,84	7,84	9,00	7,90
9a	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ OS ₂	63	165-167 (CH ₃ CN)	8,55	19,68	8,63	19,77
9б	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ OS ₂	70	169-170 (CH ₃ CN)	8,19	18,80	8,28	18,95
9в	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ OS ₂	73	144-145 (CH ₃ CN)	7,89	18,17	7,95	18,19
9г	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ S ₂	80	246-248 (CH ₃ CN)	8,55	13,20	8,62	13,15

C¹-C⁸ 1,410(5), C⁸-C⁹ 1,379(5), C¹S¹C⁷ 90,7(2), C⁹O¹C¹⁰ 105,9(3), C¹N¹C² 115,4(3), C⁸N²C¹⁰ 104,4(3), S¹C¹N¹ 112,1(3), N¹C²C⁷ 111,6(3), S¹C⁷C² 110,3(3), N²C⁸C⁹ 111,3(2), O¹C⁹C 104,5(3). Параметры прочной водородной связи в сольвате с диметилформамидом: N¹-H¹...O² (N¹...O² 2,682(4), H¹...O² 1,80(4), N¹-H¹ 0,91(4) Å, N³H³O¹ 164(2)°).

Молекула соединения 7б практически плоская: группировка S¹S²O¹N¹N²C¹⁻¹⁰ планарна в пределах 0,036 Å, бензольное кольцо C¹¹⁻¹⁶ развернуто относительно этой плоскости всего лишь на 5,4°. Распределение длин связей в данной молекуле (в частности, удлинение связи C¹=C⁸ до 1,410(5) Å и укорочение связи C⁸-C⁹ до 1,379(5) Å, а также укорочение связей N¹-C¹ 1,327(5) Å, N¹-C² 1,387(4) Å, и N²-C⁸ 1,402(4) Å по сравнению с интервалом 1,43-1,45 Å, характерным для чисто ординарной связи N(sp²)-C(sp²) [5], свидетельствует о существенной делокализации электронной плотности. Таким образом, кроме неполярной структуры 7, представленной на схеме, следует принимать во внимание и граничную полярную структуру Б, представленную ниже:

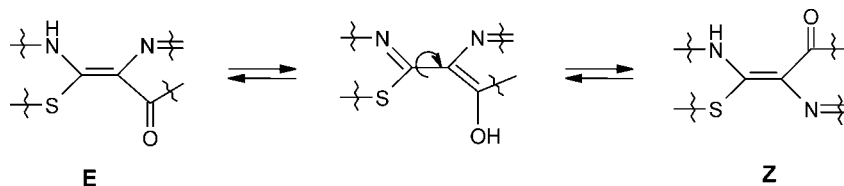
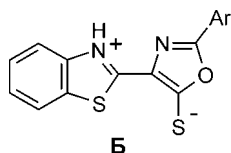


Схема 2

В отличие от азлактонов 2, которые метилируются по N-центру, их тиоаналоги 7 алкилируются по атому серы, что является ключевой стадией в препаративном синтезе первых представителей своеобразных производных 5-меркапто-1,3-оксазола (9), содержащих в положении 4 остаток бензотиазола. Отнесение указанных выше продуктов метилирования к N- и S-замещённым производным однозначно следует из данных спектров ЯМР ¹H, поскольку соответствующие химсдвиги сигнала метильной группы различаются более чем на 1 м.д. (см. табл. 1).

В заключение укажем на сложность идентификации пространственного строения продуктов циклоконденсации 2 и родственных соединений 5, 8. Несмотря на строгое доказательство E-конфигурации соединения 7б, полученное рентгеноструктурным методом, подобное строение для родственных соединений 2, 5, 8 хотя и кажется вероятным, но всё же однозначно не установлено, поскольку для ключевых азлактонов 2 вполне можно представить пространственную изомеризацию в очень мягких условиях вследствие прототропии (схема 2).

В этом случае конечный стереохимический результат определяется не столько механизмом самой циклоконденсации (1)→(2), сколько термодинамической устойчивостью соответствующих E- и Z-изомеров.

Таблица 2

Спектральные данные для соединений (2, 4-9)

Соединение	ИК-спектр, ν , см^{-1} (KBr)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (DMCO-d ₆)
2a	1715 (C=O), 3100-3280 (NH ассоц.)	7,21-7,92 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 13,31 ш.с (1H, NH)
2б	1723 (C=O), 3100-3280 (NH ассоц.)	2,39 с (3H, CH ₃), 7,22-7,84 м (8H, 2C ₆ H ₄)*
4a	1640 (NC=O), 3200-3350 (NH ассоц.)	4,87 д (2H, CH ₂), 7,34-7,97 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 9,38 т (1H, NH)
4б	1640 (NC=O), 3200-3375 (NH ассоц.)	2,39 с (3H, CH ₃), 4,85 д (2H, CH ₂), 7,27-8,00 м (8H, 2C ₆ H ₄) 9,38 т (1H, NH)
5a	1720 (C=O), 3100-3600 (полосы отсутствуют)	4,30 с (3H, NCH ₃), 7,30-7,90 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄)
5б	1720 (C=O), 3100-3600 (полосы отсутствуют)	2,35 с (3H, CH ₃), 4,30 с (3H, NCH ₃), 7,23-7,83 м (8H, 2C ₆ H ₄)
6a	1730 (OC=O), 3100-3600 (полосы отсутствуют)	7,29-7,80 м (14H, 2C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄)
6б	1715 (OC=O), 3100-3600 (полосы отсутствуют)	2,34 с (3H, CH ₃), 2,36 с (3H, CH ₃), 7,19-8,03 м (12H, 3C ₆ H ₄)
7a	1620-1800 (полосы отсутствуют), 3200-3600 (NH ассоц.)	7,42-8,15 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄)*
7б	1620-1800 (полосы отсутствуют), 3200-3600 (NH ассоц.)	2,39 с (3H, CH ₃), 7,37-8,15 м (8H, 2C ₆ H ₄)*
8	1660 (NC=O), 1680 (OC=O), 3380 (NH)	2,40 с (3H, CH ₃), 3,60 с, 3,62 с (6H, NCH ₃ , OCH ₃), 7,09-7,87 м (8H, 2C ₆ H ₄), 9,24 с (1H, NH)
9a	1620-1800, 3100-3600 (полосы отсутствуют)	2,78 с (3H, CH ₃), 7,43-8,10 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄)
9б	1620-1800, 3100-3600 (полосы отсутствуют)	2,41 с (3H, CH ₃), 2,76 с (3H, CH ₃), 7,33-8,08 м (8H, 2C ₆ H ₄)
9в	1620-1800, 3100-3600 (полосы отсутствуют)	1,41 т (3H, CH ₃), 2,41 с (3H, CH ₃), 3,25 кв (2H, CH ₂), 7,34-8,09 м (8H, 2C ₆ H ₄)
9г	1665 (NC=O), 3270 (NH)	2,41 с (3H, CH ₃), 3,72 с (3H, OCH ₃), 4,09 с (2H, CH ₂), 6,79-8,11 м (12H, 3C ₆ H ₄), 10,13 с (1H, NH)

* Сигнал протона связи N-H не обнаружен.

Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений записывали на спектрометре Spесord M-80 в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ^1H получали на приборе Varian VXR-300 для растворов веществ в DMCO-d₆, внутренний стандарт — TMC.

2-Арил-4-(2,3-дигидробензо[1,3]тиазол-2-иден)-1,3-оксазол-5(4H)-оны (2a,б, табл. 1). К суспензии 0,04 Моль азлактона 1a или 1б в 100 мл тетрагидрофурана при охлаждении ледяной водой и перемешивании добавляли 8,6 г (0,085 Моль) триэтиламина и раствор 5 г (0,04 Моль) о-аминотиофенола в 50 мл тетрагидрофурана в течение 1 ч. Смесь перемешивали 4 ч, оставляли на 24 ч при 20-25°C, осадок отфильтровывали и объединяли с продуктом, выделенным из фильтрата после упаривания растворителя. Объединенный продукт промывали водой, высушивали в вакуум-эксикаторе над пентаоксидом фосфора и перекристаллизовывали.

2-Ациламинометилбензо[1,3]тиазолы (4a,б, табл. 1). Раствор 0,004 Моль одного из азлактонов (2a,б) в 10 мл конц. H₂SO₄ оставляли на 48 ч при 20-25°C. Смесь выливали на лед, осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали и очищали перекристаллизацией.

2-Арил-4-(3-метил-2,3-дигидробензо[1,3]тиазол-2-иден)-1,3-оксазол-5(4H)-оны (5a,б, табл. 1). Смесь 0,01 Моль азлактона 2a или 2б, 4,15 г (0,03 Моль) карбоната калия, 4,26 г (0,03 Моль) метилйодида и 40 мл ДМФА при перемешивании нагревали 5 ч

при 100°C, охлаждали, добавляли 100 мл ледяной воды, осадок отфильтровывали, высушивали в вакуум-эксикаторе над пентаоксидом фосфора и очищали перекристаллизацией.

2-Арил-5-ацилокси-4-бензо[1,3]тиазол-2-ил)-1,3-оксазолы (6a,б, табл. 1). К суспензии 0,003 Моль азлактона 2a или 2б в 20 мл абсолютного диоксана добавляли 0,36 г (0,003 Моль) триэтиламина и 0,003 Моль хлорангидрида соответствующей кислоты. Смесь кипятили 30 мин, отфильтровывали гидрохлорид триэтиламина, растворитель удаляли в вакууме, остаток обрабатывали водой, высушивали в вакуум-эксикаторе над пентаоксидом фосфора и перекристаллизовывали.

2-Арил-4-(2,3-дигидробензо[1,3]тиазол-2-иден)-1,3-оксазол-5(4H)-тионы (7a,б, табл. 1). Смесь 0,017 Моль азлактона 2a или 2б, 6,9 г (0,017 Моль) реагента Лоуссона в 35 мл диоксана кипятили 24 ч, охлаждали, осадок отфильтровывали, обрабатывали 40 мл 10%-ного раствора гидроксида натрия в течение 2-3 ч, промывали водой, высушивали в вакуум-эксикаторе над пентаоксидом фосфора и очищали перекристаллизацией.

Метилвый эстер 2-толуиламино-2-(3-метил-2,3-дигидробензо[1,3]тиазол-2-иден) уксусной кислоты (8, табл. 1). К суспензии 0,003 Моль азлактона 5б в 20 мл абсолютного метанола добавляли раствор 0,5 г (0,009 Моль) метилата натрия в 3 мл метанола. Смесь кипятили 30 ч, осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали в вакуум-эксикаторе над пентаоксидом фосфора и перекристаллизовывали.

5-Алкилтио-2-арил-4-(бензо[1,3]тиазол-2-ил)-1,3-оксазолы (9а-г, табл. 1). К суспензии 0,003 Моль одного из соединений 7а или 7б в 20 мл этанола добавляли 0,4 г (0,004 Моль) триэтиламина и 0,004 Моль соответствующего алкилгалогенида. Смесь кипятили 3 ч, охлаждали, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали.

Рентгеноструктурное исследование

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 7б с линейными размерами 0,12 x 0,13 x 0,37 мм проведено при комнатной температуре на автоматическом четырехкружном дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (CuK α — излучение, λ 1,54178 Å, отношение скоростей сканирования $2\theta/\omega$ 1,2, $\theta_{\text{макс}}$ 70°, сегмент сферы $0 \leq h \leq 9$, $-14 \leq k \leq 12$, $-14 \leq l \leq 14$). Всего было собрано 3383 отражений. Кристаллы соединения 7б триклинные, а 7,558(3), b 11,783(4), c 12,343(4) Å, α 117,00(3), β 91,41(3), γ 98,67(3)°, V 962,8(7) Å³, M 397,5, Z 2, $d_{\text{выч}} = 1,38$ г/см³, $\mu = 26,38$ см⁻¹, F(000) 418,3, пространственная группа P 1 (N 2). Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ CRYSTALS [7]. В уточнении использовано 2161 отражение с $I > 3\sigma$ (I) (248 уточняемых параметров, число отражений на параметр — 8,7). Все атомы водорода были выяв-

лены из разностного синтеза электронной плотности и включены в уточнение с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами (лишь атом Н¹, участвующий в образовании водородной связи, был уточнен изотропно). При уточнении была использована весовая схема Чебышева [8] с тремя параметрами: 2,16, 1,89 и 1,53. Окончательные значения факторов расходимости R 0,053 и R_w — 0,060, GOF 1,074. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье составляет 0,27 и -0,30 е/Å³. Учет поглощения в кристалле был выполнен с помощью метода азимутального сканирования [9]. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения 7б задепонирован в Кэمبرиджском банке структурных данных (N 279433).

Выводы

1. Показано, что доступные продукты циклоконденсации 2-арил-4-дихлорометилен-1,3-оксазол-5(4Н)-онов с о-аминотиофенолом метилируются по атому азота тиазолинового фрагмента, а ацилируются по экзоциклическому атому кислорода азлактонного кольца.

2. Найдено, что указанные выше продукты циклоконденсации при последовательной обработке реагентом Лоуссона и алкилирующими средствами превращаются в новые производные 4-бензотиазол-2-ил-5-меркапто-1,3-оксазола.

Литература

1. Драч Б.С., Миськевич Г.Н. // *ЖОрХ*. — 1974. — Т. 10, №11. — С. 2315-2319.
2. Драч Б.С., Мартынюк А.П., Миськевич Г.Н. // *ЖОрХ*. — 1976. — Т. 12, №10. — С. 2238-2244.
3. Драч Б.С., Миськевич Г.Н., Мартынюк А.П. // *ЖОрХ*. — 1978. — Т. 14, №3. — С.508-513.
4. Киприанов А.И., Смазня-Ильина Е.Д., Дядюша Г.Г. // *Укр. хим. журн.* — 1955. — Т. 21, №6. — С. 726-731.
5. Allen F.H., Kennard O., Watson D.G. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*. — 1987. — №12. — P. S1-S19.
6. Burke-Laing M., Laing M. // *Acta Crystallogr. (B)*. — 1976. — Vol. 32, №12. — P. 3216-3224.
7. Watkin D.J., Prout C.K., Carruthers J.R., Betteridge P.W. *CRYSTALS, Issue 10. — Chemical Crystallography Laboratory, Univ. of Oxford, 1996.*
7. Carruthers J.R., Watkin D.J. // *Acta Cryst. (A)*. — 1979. — Vol. 35, №3. — P. 698-699.
8. North A.C.T., Phillips D.C., Mathews F.S. // *Acta Cryst. (A)*. — 1968. — Vol. 24, №2. — P. 351-359.

Надійшла до редакції 21.03.2006 р.

УДК 547.298.1:547.831.9:615.28:616.441:616-002.5

СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АНІЛІДІВ І ГЕТЕРИЛАМІДІВ 1-ФУРФУРИЛ-4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО- 1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

І.В.Українець, Н.Л.Березнякова, О.В.Колесник, О.В.Туров*

Національний фармацевтичний університет,
61002, м. Харків, вул. Пушкінська 53. E-mail: uiv@kharkov.ua

* Київський національний університет ім. Т.Г.Шевченка

Ключові слова: аміди; 4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонові кислоти; фуран; протитуберкульозна активність

З метою визначення закономірностей зв'язку “структура — протитуберкульозна дія” здійснено синтез серії N-R-амідів 1-фурфурил-4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти. Обговорюються особливості спектрів ЯМР ¹H синтезованих сполук та результати вивчення їх антимікобактеріальної активності.

SYNTHESIS, SPECTRAL CHARACTERISTICS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 1-FURFURYL-4-HYDROXY-2-OXO-1,2,5,6,7,8-HEXAHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS ANILIDES AND HETERYLAMIDES

I.V.Ukrainets, N.L.Bereznyakova, Ye.V.Kolesnik, A.V.Turov

With the purpose of determination of regularities of the “structure — antituberculosis action” relationship the synthesis of 1-furfuryl-4-hydroxy-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylic acids N-R-amides has been carried out. The peculiarities of the NMR spectra of the compounds synthesized and the results of studying of their antimycobacterial activity have been discussed.

СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНІЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АНИЛИДОВ И ГЕТЕРИЛАМИДОВ 1-ФУРФУРИЛ-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

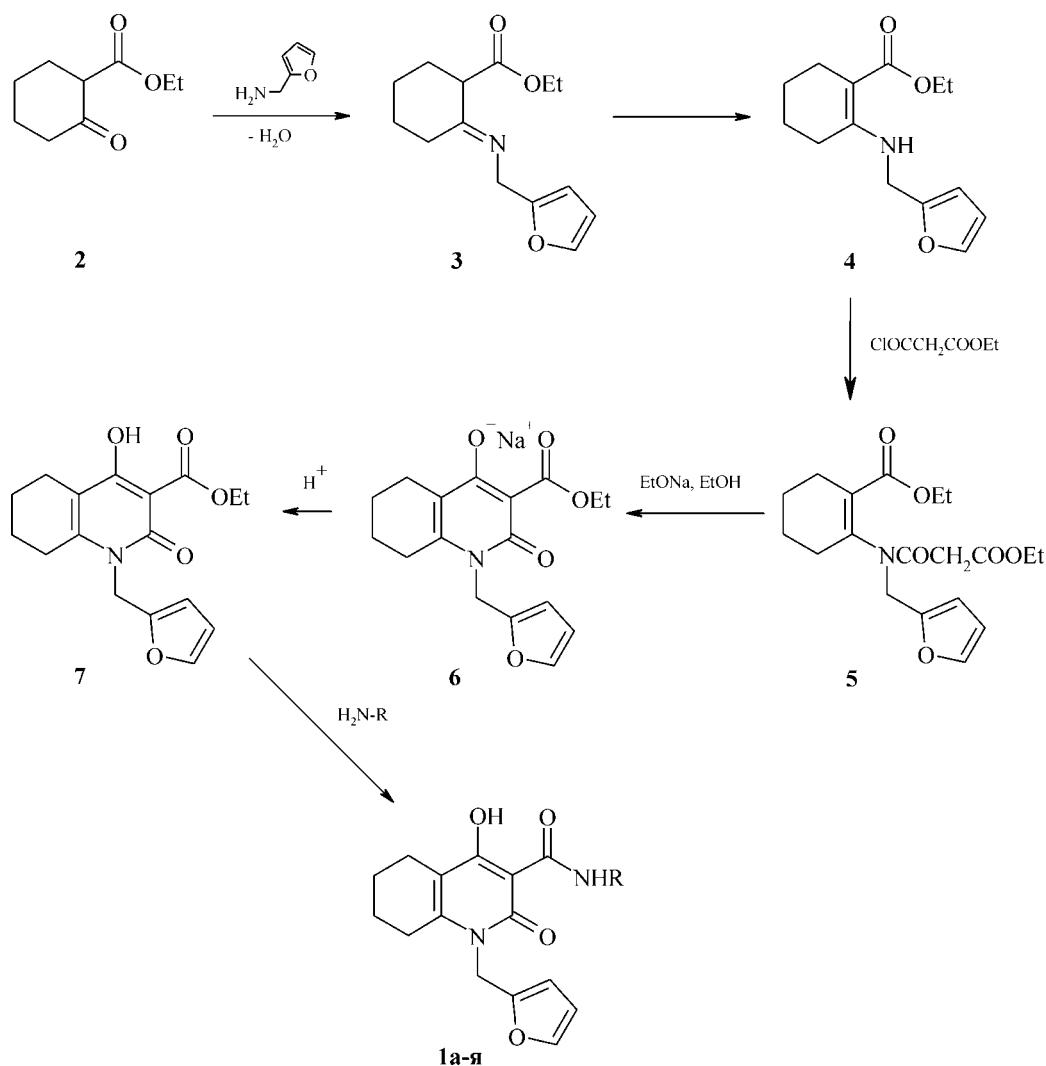
И.В.Украинец, Н.Л.Березнякова, Е.В.Колесник, А.В.Туров

С целью определения закономерностей связи “структура — противотуберкулезное действие” осуществлен синтез серии N-R-амидов 1-фурфурил-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты. Обсуждаются особенности спектров ЯМР ¹H синтезированных соединений и результаты изучения их антимикобактериальной активности.

Фуран є настільки поширеним у природі гетероциклом, що його найпростіші похідні — важливі напівпродукти органічного синтезу — в промислових масштабах одержують перегонкою овочевих олій або нафти [7]. У живій природі зустрічаються більш складні за будовою фурані і саме вони відіграють значну роль в охороні здоров'я людини. Наприклад, 2(5Н)-фуранони — основа численних терпенів, сесквітерпенів, карденолідів та аскорбінової кислоти містяться в багатьох рослинах, грибах та морепродуктах і застосовуються як протипухлинні, карциногенні, антимікробні засоби та стимулятори серцевої діяльності [13, 14]. Значення вітаміну С взагалі переоцінити неможливо. Ізомерні їм 2(3Н)-фуранони, виділені з ефірної олії *Synanchum stauntonii*, проявляють високу активність по відношенню до вірусу грипу [15]. Особливу увагу останнім часом привертають нативні тетрагідрофуранові антибіо-

тики моненсин [8], нонактин [9] та лазалоцид А [10]. Фурокумарини, такі як псорален [11] і метоксален [12], вже протягом багатьох років використовуються медициною для боротьби з псоріазом та іншими захворюваннями шкіри. Основним джерелом їх одержання також служить рослина сировина, а саме *Amni majus*. Бензофуранові норлігнани є основними діючими речовинами в складі екстрактів *Machilus glaucescens*, якими лікують астму, ревматизм та виразки [16]. Уснова кислота, виділена з різних видів *Cetraria* та *Cladonia*, активно стримує розвиток багатьох грампозитивних мікроорганізмів [17]. Однак більш цікава їй давно помічена здатність в комбінації з невеликою кількістю стрептоміцину ефективно знищувати мікобактерії туберкульозу [18].

Не менший інтерес для дослідників становлять також і синтетичні похідні фурану. На основі цієї гетероциклічної системи створені сучасні кардіо-



- 1: а R = Ph; б R = 3-OMe-Ph; в R = 4-OMe-Ph; г R = 4-OEt-Ph; д R = 2-OMe-5-Cl-Ph;
 е R = 2-Br-4-Me-Ph; ж R = 3-F-Ph; з R = 4-F-Ph; и R = 3-Cl-Ph; і R = 2,4-Cl₂-Ph;
 к R = 3-Br-Ph; л R = 4-Br-Ph; м R = [4-(6-метил-бензтіазол-2-іл)-феніл]; н R = Py-4;
 о R = Py-3; п R = Py-2; р R = 3-OH-Py-2; с R = 3-Me-Py-2; т R = 4-Me-Py-2; у R = 5-Me-Py-2;
 ф R = 6-Me-Py-2; х R = 1,3-тіазол-2-іл; ц R = 4-етоксикарбонілметил-1,3-тіазол-2-іл;
 ч R = 4-(адамантил-1)-1,3-тіазол-2-іл; ш R = бензтіазол-2-іл; ю R = 6-бромбензтіазол-2-іл;
 я R = 6-метилбензтіазол-2-іл.

Схема

протектори [1-4], придатні для лікування інфаркту міокарда та індукованих ішемією вентрикулярних аритмій, а також напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик цефуроксим [21], який вигідно відрізняється від пеніцилінів підвищеною активністю відносно грамнегативних бактерій. Фурано-нафтохінони та гексациклічні похідні камптотецину являють собою відповідно антиракові [5, 6] та протизапальні [19], а тригетероцикли з фурановим ядром — антимікробні [20] агенти.

Таким чином, з наведених вище даних видно, що похідні фурану виявляють досить широкий спектр біологічної дії і, особливо, антимікробної. Ця обставина послужила передумовою для одержання та вивчення протитуберкульозних властивостей N-R-амідів 1-фурфурил-4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кисло-

ти (1а-я), причому ми свідомо обмежили коло досліджуваних сполук лише анілідами та гетерил-амідами, оскільки 4-гідрокси-2-оксохінолін-3-алкілкарбоксаміди, як правило, на мікобактерії туберкульозу практично не впливають [22, 23]. У синтезі висхідного етилового ефіру 1-фурфурил-4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (7) використана запропонована нами раніше схема [24], тобто попереднє одержання реакцією етилциклогексанон-2-карбоксилату (2) з фурфуриламином основи Шиффа 3, яка надалі довільно таутомеризується в енамін 4 (схема). Ацилювання останнього етоксималонілхлоридом дає анілід 5, після обробки якого етилатом натрію в середовищі безводного етилового спирту і було виділено хінолон 7. У свою чергу, етиловий ефір 7 легко амідується як анілінами, так

Таблиця 1

Характеристики N-R-амідів
1-фурфурил-4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (1а-я)

Сполука	Емпірична формула	Т.пл., °С	Знайдено, %			Вирахувано, %			Вихід, %	Протитуберкульозна активність*
			С	Н	N	С	Н	N		
1а	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄	166-168	69,31	5,64	7,60	69,22	5,53	7,69	90	0
1б	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅	133-135	66,92	5,70	7,17	66,99	5,62	7,10	87	0
1в	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅	177-179	66,90	5,72	7,14	66,99	5,62	7,10	91	0
1г	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₅	152-154	67,55	5,86	6,94	67,63	5,92	6,86	88	0
1д	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₂ O ₅	205-207	61,69	4,88	6,46	61,61	4,94	6,53	86	0
1е	C ₂₂ H ₂₁ BrN ₂ O ₄	173-175	57,70	4,71	6,18	57,78	4,63	6,13	80	0
1ж	C ₂₁ H ₁₉ FN ₂ O ₄	160-162	66,07	5,12	7,26	65,96	5,01	7,33	92	6
1з	C ₂₁ H ₁₉ FN ₂ O ₄	200-202	65,93	5,05	7,30	65,96	5,01	7,33	91	0
1и	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₂ O ₄	155-157	63,17	4,72	7,11	63,24	4,80	7,02	89	8
1і	C ₂₁ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₄	173-175	58,28	4,26	6,39	58,21	4,19	6,47	86	5
1к	C ₂₁ H ₁₉ BrN ₂ O ₄	147-149	56,83	4,27	6,29	56,90	4,32	6,32	89	21
1л	C ₂₁ H ₁₉ BrN ₂ O ₄	196-198	56,81	4,24	6,27	56,90	4,32	6,32	93	0
1м	C ₂₉ H ₂₅ N ₃ O ₄ S	244-246	68,15	5,02	8,13	68,08	4,93	8,21	82	0
1н	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₄	217-219	65,81	5,30	11,44	65,74	5,24	11,50	85	0
1о	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₄	159-161	65,70	5,17	11,57	65,74	5,24	11,50	87	12
1п	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₄	156-158	65,68	5,19	11,59	65,74	5,24	11,50	82	27
1р	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₅	193-195	63,06	5,12	11,10	62,99	5,02	11,02	77	67
1с	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄	121-123	66,40	5,47	11,00	66,48	5,58	11,07	74	70
1т	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄	144-146	66,36	5,51	11,14	66,48	5,58	11,07	83	57
1у	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄	192-194	66,55	5,67	11,13	66,48	5,58	11,07	80	17
1ф	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄	170-172	66,57	5,64	11,02	66,48	5,58	11,07	86	37
1х	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	177-179	58,33	4,72	11,22	58,21	4,61	11,31	75	50
1ц	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₆ S	106-108	57,68	5,01	9,27	57,76	5,07	9,18	78	53
1ч	C ₂₈ H ₃₁ N ₃ O ₄ S	246-148	66,46	6,15	8,38	66,51	6,18	8,31	80	73
1ш	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	235-237	62,77	4,64	10,05	62,69	4,54	9,97	84	4
1ю	C ₂₂ H ₁₈ BrN ₃ O ₄ S	259-261	52,75	3,52	8,31	52,81	3,63	8,40	90	8
1я	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	252-254	63,53	4,95	9,53	63,43	4,86	9,65	86	19

* Пригнічення росту (в %) *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 в концентрації 6,25 мкг/мл

і гетериламінами, утворюючи відповідні аміді 1а-я з високими виходами (табл. 1).

Всі одержані похідні 1-фурфурил-4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти являють собою безбарвні кристалічні речовини, розчинні в ДМФА та ДМСО, малорозчинні в спирті (за виключенням ефіру 7), практично нерозчинні у воді. Для підтвердження їх будови використані елементний аналіз (табл. 1) та спектроскопія ЯМР ¹H (табл. 2). Сигнали протонів всіх протонівмісних функціональних груп у спектрах ЯМР ¹H в цілому інтерпретуються досить легко. Певні труднощі виникають лише при спробі зробити віднесення сигналів протонів конкретно тієї чи іншої метиленової ланки гідрохінолінового ядра. На прикладі ефіру 7 показано, що в спектрах вони проявляються чотирма мультиплетами інтенсивністю 2H кожний в області 1,61-2,81 м.д. (рис. 1). Враховуючи хімічне оточення, можна ствер-

джувати, що у відносно слабкому полі знаходяться сигнали близьких за магнітними властивостями 5-CH₂ та 8-CH₂ груп, тоді як сигнали 6-CH₂ і 7-CH₂ груп зсунуті в бік сильного поля. Інакше кажучи, задача дещо спрощується і фактично полягає у необхідності визначитися з одним із сигналів в кожній згаданій парі. Вирішити означену проблему вдалося, застосувавши один з добре відомих спеціальних прийомів ЯМР, а саме гомоядерний ефект Оверхаузера (ЯЕО) [25].

В ефірі 7 найбільш інформативним є ЯЕО між N-CH₂ групою та метиленовими протонами при C-8. В експерименті при насиченні сигналу N-CH₂ (5,17м.д.) спостерігається зростання майже на 8% сигналу з хімічним зсувом 2,81м.д. і на 0,5% сигналу при 6,28м.д. (рис. 2). З цього слідує, що мультиплет при 2,81м.д. відповідає протонам групи 8-CH₂, а сигнал в ароматичній області при 6,28 м.д. — протону в положенні 3 фуранового

Таблиця 2

Спектри ЯМР ^1H N-R-амідів 1-фурфурил-4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (1а-я)

Сполука	Хімічні зсуви, δ , м. д.*								
	1-N-фурфурил				гексагідрохінолон				R
	5-H (1H, c)	4-H (1H, t)	3-H (1H, d)	NCH ₂ (2H, c)	8-CH ₂ (2H, m)	5-CH ₂ (2H, m)	7-CH ₂ (2H, m)	6-CH ₂ (2H, m)	
1а	7,60	6,42	6,33	5,30	2,87	2,42	1,81	1,63	7,68 (2H, д, 2,6-H); 7,31 (2H, т, 3,5-H); 7,16 (1H, т, 4-H)
1б	7,59	6,41	6,35	5,32	2,87	2,41	1,79	1,65	7,30 (1H, c, 2-H); 7,22 (2H, м, 4,5-H); 6,74 (1H, д, 6-H); 3,79 (3H, c, OCH ₃)
1в	7,58	6,43	6,34	5,32	2,89	2,44	1,81	1,64	7,66 (2H, д, 3,5-H); 6,93 (2H, д, 2,6-H); 3,75 (3H, c, OCH ₃)
1г	7,58	6,42	6,31	5,31	2,88	2,44	1,80	1,66	7,50 (2H, д, 3,5-H); 6,91 (2H, д, 2,6-H); 4,03 (2H, к, OCH ₂); 1,35 (3H, т, CH ₃)
1д	7,59	6,42	6,33	5,30	2,88	2,42	1,82	1,63	8,43 (1H, c, 6-H); 7,04 (1H, д, 4-H); 6,95 (1H, д, 3-H); 3,97 (3H, c, OCH ₃)
1е	7,58	6,43	6,35	5,32	2,86	2,43	1,81	1,65	7,64 (1H, д, 6-H); 7,50 (1H, дс, 3-H); 7,22 (1H, д, 5-H); 2,31 (3H, c, CH ₃)
1ж	7,59	6,43	6,36	5,32	2,88	2,43	1,82	1,64	7,62 (1H, д, 2-H); 7,40 (1H, т, 4-H); 7,29 (1H, д, 6-H); 6,95 (1H, т, 5-H)
1з	7,57	6,42	6,34	5,30	2,86	2,44	1,80	1,63	7,64 (2H, т, 3,5-H); 7,20 (2H, дд, 2,6-H)
1и	7,58	6,41	6,33	5,32	2,88	2,42	1,82	1,65	7,82 (1H, c, 2-H); 7,49 (1H, д, 6-H); 7,30 (1H, т, 5-H); 7,10 (1H, д, 4-H)
1і	7,57	6,43	6,34	5,30	2,87	2,44	1,82	1,64	8,42 (1H, д, 6-H); 7,62 (1H, c, 3-H); 7,50 (1H, д, 5-H)
1к	7,57	6,41	6,35	5,31	2,89	2,43	1,81	1,66	7,99 (1H, c, 2-H); 7,50 (1H, т, 5-H); 7,34 (2H, м, 4,6-H)
1л	7,59	6,43	6,31	5,30	2,88	2,42	1,80	1,65	7,66 (2H, д, 3,5-H); 7,42 (2H, д, 2,6-H)
1м	7,58	6,44	6,32	5,31	2,88	2,41	1,79	1,64	8,09 (2H, д, H-2,6 Ph); 7,87 (2H, д, H-3,5 Ph); 7,91 (1H, д, H-4'); 7,88 (1H, c, H-7'); 7,35 (1H, д, H-5'); 2,48 (3H, c, CH ₃)
1н	7,59	6,42	6,33	5,30	2,86	2,43	1,78	1,63	8,59 (2H, д, 2,6-H); 8,48 (2H, д, 3,5-H)
1о	7,58	6,43	6,35	5,31	2,88	2,45	1,80	1,65	8,79 (1H, c, 2-H); 8,37 (1H, д, 6-H); 8,08 (1H, д, 4-H); 7,40 (1H, т, 5-H)
1п	7,59	6,44	6,34	5,32	2,85	2,41	1,76	1,64	8,77 (1H, д, 6-H); 8,31 (1H, д, 3-H); 8,05 (1H, т, 4-H); 7,41 (1H, т, 5-H)
1р	7,57	6,40	6,31	5,30	2,87	2,43	1,78	1,66	10,08 (1H, c, OH-Py); 7,89 (1H, д, 6-H); 7,26 (1H, д, 4-H); 7,05 (1H, т, 5-H)
1с	7,56	6,41	6,32	5,31	2,86	2,44	1,79	1,65	8,30 (1H, д, 6-H); 7,74 (1H, д, 4-H); 7,26 (1H, т, 5-H); 2,22 (3H, c, CH ₃)
1т	7,60	6,45	6,32	5,29	2,87	2,44	1,80	1,64	8,21 (1H, д, 6-H); 7,99 (1H, c, 3-H); 7,00 (1H, д, 5-H); 2,35 (3H, c, CH ₃)
1у	7,58	6,42	6,31	5,30	2,90	2,41	1,79	1,65	8,18 (1H, c, 6-H); 8,02 (1H, д, 3-H); 7,66 (1H, д, 4-H); 2,23 (3H, c, CH ₃)
1ф	7,59	6,43	6,33	5,31	2,88	2,45	1,77	1,62	7,93 (1H, д, 3-H); 7,74 (1H, т, 4-H); 6,98 (1H, д, 5-H); 2,38 (3H, c, CH ₃)
1х	7,58	6,42 (2H, м)		5,28	2,89	2,45	1,79	1,61	7,41 (1H, д, 4-H); 7,05 (1H, д, 5-H)
1ц	7,59	6,41 (2H, м)		5,30	2,90	2,46	1,78	1,63	7,13 (1H, c, 5-H); 4,12 (2H, к, OCH ₂); 3,70 (2H, c, CH ₂ COO); 1,19 (3H, т, CH ₃)
1ч	7,57	6,42 (2H, м)		5,31	2,91	2,44	1,77	1,60	6,84 (1H, c, 5-H); 2,01 (3H, c, γ -H адамантану); 1,89 (6H, c, δ -H адамантану); 1,70 (6H, c, β -H адамантану)
1ш	7,57	6,40 (2H, м)		5,29	2,85	2,40	1,79	1,61	7,94 (1H, д, 7-H); 7,77 (1H, д, 4-H); 7,45 (1H, т, 6-H); 7,32 (1H, т, 5-H)
1ю	7,60	6,44	6,36	5,30	2,88	2,43	1,81	1,62	8,23 (1H, c, 7-H); 7,82 (1H, д, 4-H); 7,64 (1H, д, 5-H)
1я	7,58	6,43	6,36	5,32	2,90	2,41	1,82	1,63	7,68 (1H, c, 7-H); 7,63 (1H, д, 4-H); 7,22 (1H, д, 5-H); 2,48 (3H, c, CH ₃)

* Сигнали протонів 4-ОН-груп проявляються синглетами в області 15,64-14,12 м.д.; протони в NH-груп амідних фрагментів - синглетами при 13,63-12,50 м.д.

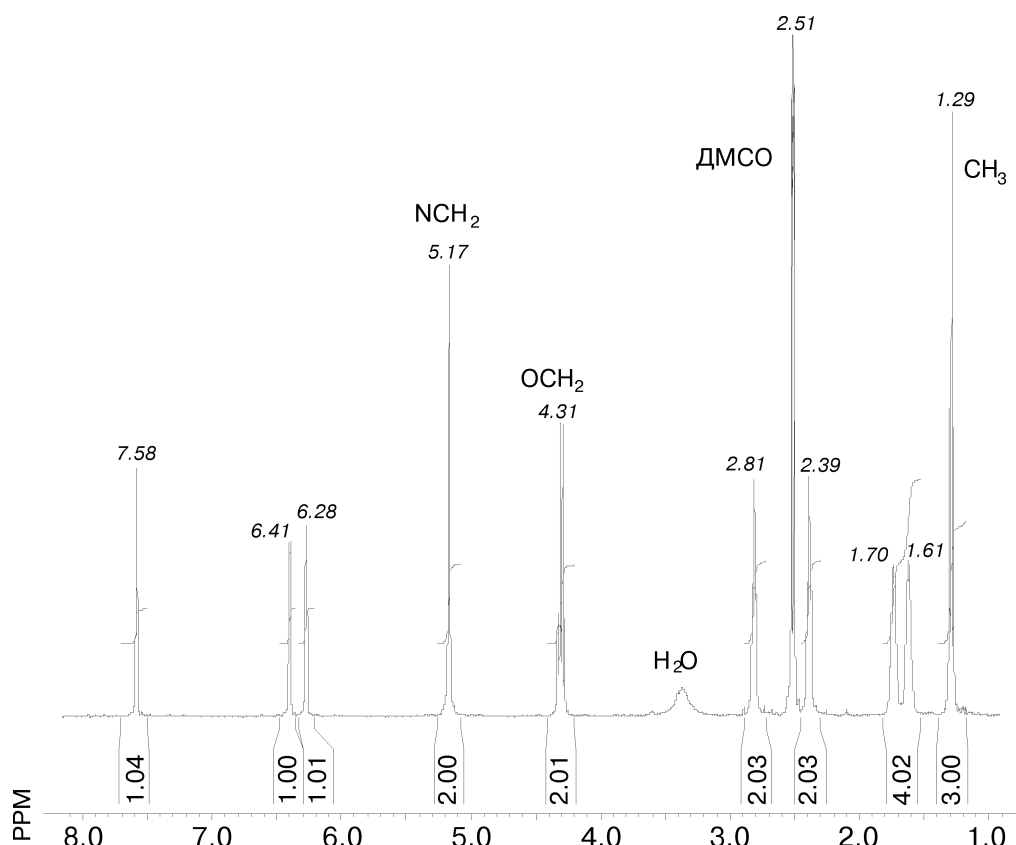


Рис. 1. Спектр ЯМР ¹H етилового ефіру 1-фурфурил-2-оксо-4-гідрокси-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (7) - сигнал протону 4-ОН-групи при 13,35 м.д. за браком місця не наведено.

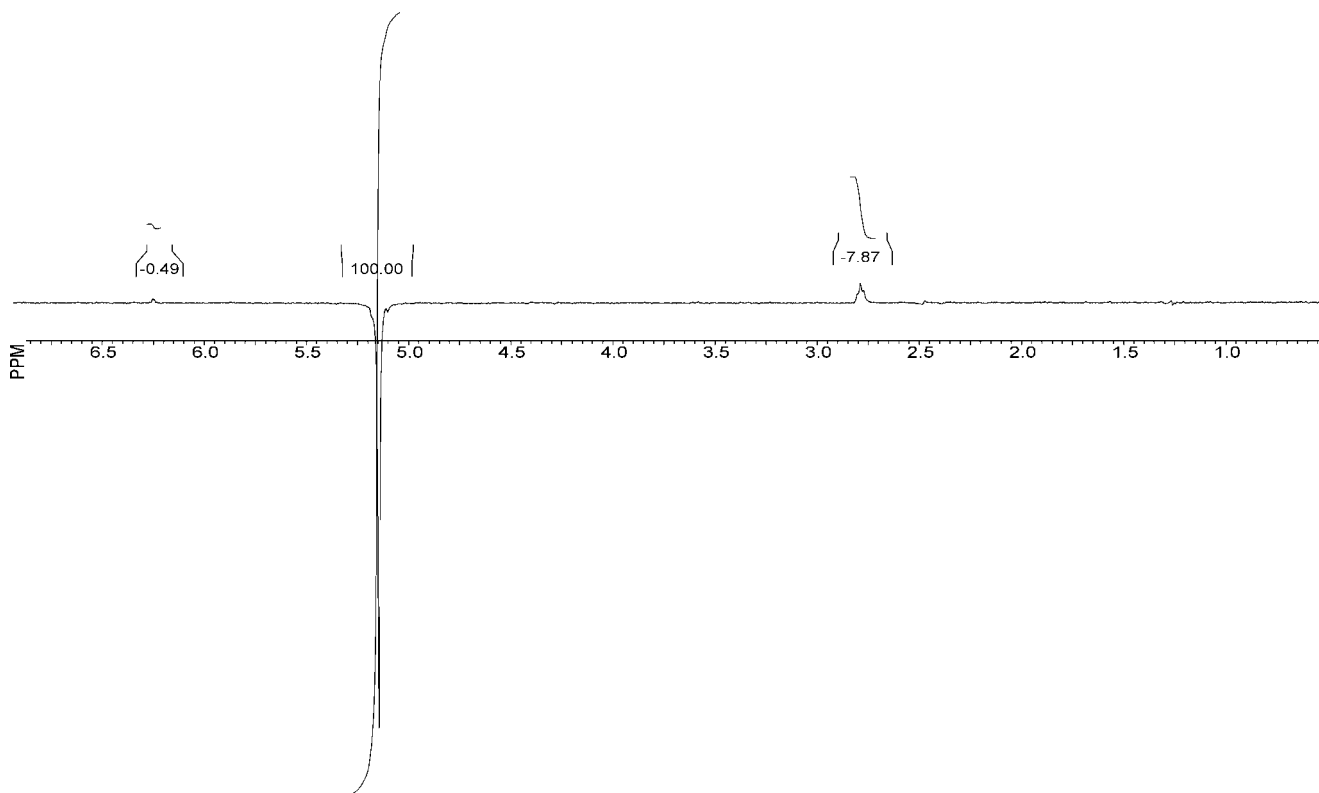


Рис. 2. Фрагмент спектра ЯМР ¹H ефіру 7:експеримент з ЯЕО - насичення сигналу при 5,17 м.д.

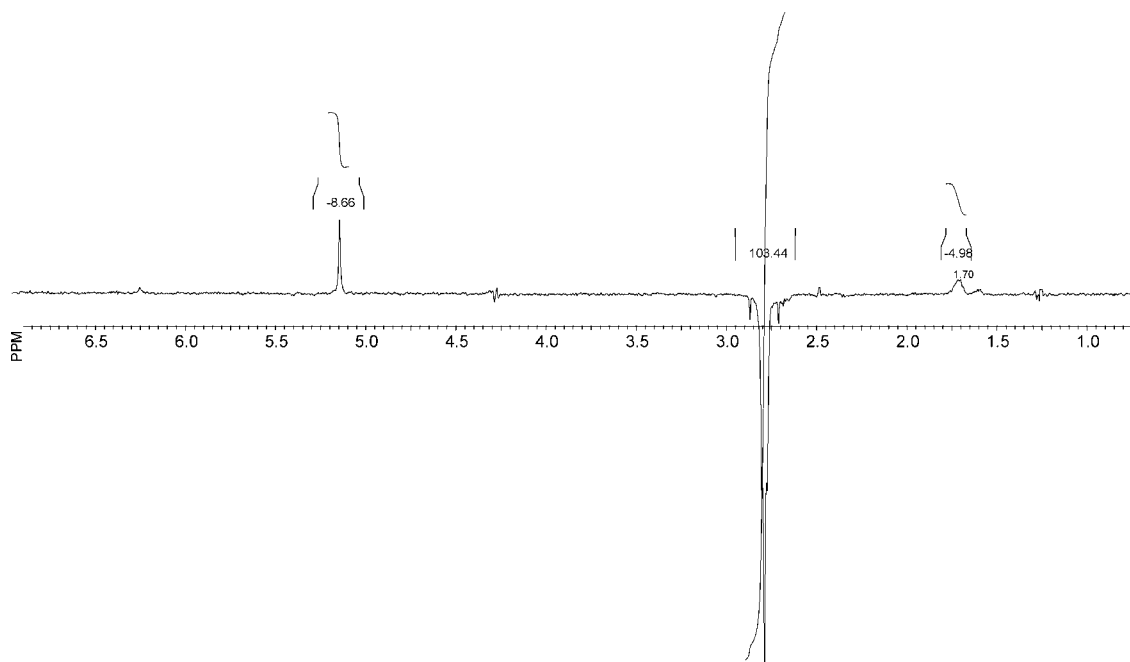


Рис. 3. Фрагмент спектра ЯМР ^1H ефіру 7:експеримент з ЯЕО – насичення сигналу при 2,81 м.д.

кільця. При насиченні сигналу 8- CH_2 , навпаки, на 8% зростає інтенсивність сигналу групи N- CH_2 і, крім того, на 5% сигналу з хімічним зсувом 1,70 м.д. (рис. 3). Даний факт дозволяє однозначно охарактеризувати мультиплет при 1,70 м.д. як той, що зумовлений протонами при C-7. Таким чином, сигнали усіх метиленових ланок гідрохінолінового циклу вдається розпізнати досить надійно.

Дослідження протитуберкульозних властивостей синтезованих речовин проведені в Національному інституті алергії та інфекційних захворювань (США) радіометричним методом [26, 27] відносно *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294. Наведені в табл. 1 експериментальні дані первинного мікробіологічного скринінгу переконливо свідчать про те, що введення фурфурильного залишку в положення 1 гексагідрохінолінового ядра приводить до суттєвого посилення антимікобактеріальної дії порівняно з відповідними амідами незаміщених [28] та 1-N-циклопропільних [24] похідних. Разом з тим, навіть така модифікація не дозволяє в повній мірі досягти активності негідрованих в бензольній частині хіноліну аналогів, хоча в цілому й спостерігаються схожі тенденції в зміні протитуберкульозних властивостей залежно від хімічної структури амідного угруповання. Так, наприклад, наявність піридил-2- чи тiazоліл-2-амідного фрагментів можна впевнено вважати сприятливим фактором, тоді як аніліди виявилися малоактивними, причому алкільні чи алкоксигрупи, а також пара-замісники незалежно від їх природи, як і слід було чекати, повністю дезактивують молекулу.

Експериментальна частина

Спектр ЯМР ^1H ефіру 7 та експеримент по ЯЕО виконано на спектрометрі Varian Mercury-400 (ро-

боча частота складає 400 МГц) за стандартною методикою 1D-NOE, яка входить в математичне забезпечення цього приладу. Спектри ЯМР ^1H амідів 1a-я зареєстровані на приладі Varian Mercury-VX-200 (робоча частота складає 200 МГц). В усіх випадках розчинник ДМСО- D_6 , внутрішній стандарт — ТМС. У роботі використані комерційні етиловий ефір циклогексанон-2-карбонової кислоти та фурфуріламін фірми “Fluka”.

Етиловий ефір 1-фурфуріл-4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (7). Суміш 17,02 г (0,1 Моль) етилциклогексанон-2-карбоксилату (2) та 11,5 мл (0,13 Моль) фурфуріламіну інтенсивно перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Після цього реакційну суміш підігрівують до 50°C , продовжуючи перемішування ще протягом 5 годин. Залишають на добу при кімнатній температурі. Надлишок фурфуріламіну відганяють. Залишок розчиняють в 200 мл CH_2Cl_2 . Відганяють біля 50 мл розчинника, видаляючи у вигляді азеотропу воду, яка утворилась внаслідок реакції циклогексанону 2 з аміном. До одержаного розчину аміно-ефіру 4 в CH_2Cl_2 додають спочатку 14 мл (0,1 Моль) триетіламіну, а потім при перемішуванні та охолодженні — 15,05 г (0,1 Моль) етоксималонілхлориду. Через 5-6 годин до реакційної суміші додають 300 мл холодної води і після перемішування відокремлюють органічний шар. Розчин амідно-ефіру 5 в CH_2Cl_2 сушать над безводним CaCl_2 . Розчинник видаляють в кінці під зниженим тиском. До залишку додають розчин етилату натрію [з 4,6 г (0,2 Моль) металічного натрію і 150 мл абсолютного етилового спирту], нагрівають до кипіння і залишають на 3 години при кімнатній температурі. Додають 500 мл холодної води, підкислюють HCl до рН 4. Осад ефіру 7 відфільтровують, промивають водою,

сушать. Вихід складає 26,6 г (84%). Т.пл. — 103-105°C (етанол). Спектр ЯМР ^1H : 13,35 (1H, с, OH); 7,58 (1H, с, 5'-H фурану); 6,42 (1H, т, 4'-H фурану); 6,28 (1H, д, 3'-H фурану); 5,17 (2H, с, NCH_2); 4,31 (2H, к, OCH_2CH_3); 2,81 (2H, м, 8- CH_2); 2,39 (2H, м, 5- CH_2); 1,70 (2H, м, 7- CH_2); 1,61 (2H, м, 6- CH_2); 1,29 м.д. (3H, т, OCH_2CH_3). Знайдено, %: С 64,45; Н 6,12; N 4,33. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5$. Вираховано, %: С 64,34; Н 6,03; N 4,41.

N-R-Аміди 1-фурфурил-2-оксо-4-гідрокси-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3- карбонової кислоти (1а-я). Загальна методика одержання. Ретельно змішують 3,17 г (0,01 Моль) етилового ефіру (7) та 0,01 Моль відповідного гетериламіну чи аніліну (при використанні амінів з високими температурами плавлення або здатних до сублимації в реакційну суміш додають 1 мл ДМФА), після чого суміш витримують на металічній бані при 160-165°C протягом

5 хв. Реакційну суміш охолоджують, додають 20 мл етанолу, перемішують, осад аміду (1) відфільтровують, промивають спиртом, сушать. Кристалізують з ДМФА.

Висновки

1. Розроблено препаративний метод одержання та здійснено синтез серії анілідів та гетериламідів 1-фурфурилзаміщеної 4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти, будова яких підтверджена елементним аналізом та спектрами ЯМР ^1H .

2. Проведені мікробіологічні дослідження дозволили виявити ряд цікавих загальних закономірностей взаємозв'язку між хімічною структурою амідованих похідних 2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот та їх протитуберкульозною активністю.

Література

1. Spiteller G. // *Lipids*. — 2005. — Vol. 40, №8. — P. 755-771.
2. Roh H.Y., Jung I.S., Park J.W. et al. // *Pharmacology*. — 2005. — Vol. 75, №1. — P. 37-44.
3. Lee B.H., Yi K.Y., Lee S. et al. // *Eur. J. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 523, №1-3. — P. 101-108.
4. Park J.W., Roh H.Y., Jung I.S. et al. // *J. Pharmacol. Sci.* — 2005. — Vol. 98, №4. — P. 439-449.
5. Desmond J.C., Kawabata H., Muller-Tidow C. et al. // *Br. J. Haematol.* — 2005. — Vol. 131, №4. — P. 520-529.
6. Gao H., Zhabg X., Chen Y. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15, №13. — P. 3233-3236.
7. Donnelly D.M.X., Meegan M.J // *Furans and their benzo derivatives: synthesis and applications / In: Comprehensive heterocyclic chemistry / Ed. A.R.Katritzky, C.W.Ress. — Oxford: Elsevier Science Ltd., 1997. — Vol. 4. — P. 657-712.*
8. Lefebvre B., Diarra M.S., Giguere K. et al. // *J. Food Prot.* — 2005. — Vol. 68, №11. — P. 2411-2419.
9. Zhao P.J., Fan L.M., Li G.H. et al. // *Arch. Pharm. Res.* — 2005. — Vol. 28, №11. — P. 1228-1232.
10. Li G.Q., Kanu S., Xiang F.Y. et al. // *Vet. Parasitol.* — 2004. — Vol. 119, №4. — P. 261-276.
11. Brazzelli V., Barbagallo T., Prestinari F. et al. // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 18, №4. — P. 755-760.
12. Shatrov V.A., Brune B. // *Biochem. J.* — 2003. — Vol. 374, Pt. 2. — P. 505-511.
13. Winner M., Gimenez A., Schmit H. et al. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* — 2004. — Vol. 43, №14. — P. 1883-1886.
14. Liu Y., Hong J., Lee C.O. et al. // *J. Nat. Prod.* — 2002. — Vol. 65, №9. — P. 1307-1314.
15. Zai-Chang Y., Bo-Chu W., Xiao-Sheng Y., Qiang W. // *Colloids Surf B: Biointerfaces.* — 2005. — Vol. 43, №3-4. — P. 198-202.
16. Li Q.L., Li B.G., Qi H.Y. et al. // *Planta Med.* — 2005. — Vol. 71, №9. — P. 847-851.
17. De Carvalho E.A., Andrade P.P., Silva N.H. et al. // *Micron.* — 2002. — Vol. 36, №2. — P. 155-161.
18. Matshak A., Kuschner M. // *Public Health Rep.* — 1950. — Vol. 65, №5. — P. 131-134.
19. Kim M.H., Shin H.M., Lee Y.R. et al. // *Arch. Pharm. Res.* — 2005. — Vol. 28, №10. — P. 1170-1176.
20. Khan I.A., Kulkarni M.V., Sun C.M. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 40, №11. — P. 1168-1172.
21. Atienza Morales M.P., Castellote Varona F.J., Romero Portilla C. // *An. Med. Interna.* — 1999. — Vol. 16, №5. — P. 236-238.
22. Ліханова Н.В. Синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей алкіл амідів 1-R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот: Дис. ... канд. фарм. наук. — Х., 2000. — 128 с.
23. Українець І.В., Ель-Каяль С.А., Горохова О.В. та ін. // *Вісник фармації.* — 2005. — №1 (41). — С. 10-14.
24. Українець І.В., Сидоренко Л.В., Горохова О.В. та ін. // *Вісник фармації.* — 2004. — №2 (38). — С. 7-12.
25. Gunther H. *NMR Spectroscopy: Basis principles, concepts, and applications in Chemistry.* — New York: John Wiley and Sons Ltd., 1998. — 602 p.
26. Siddiqui S.H. *Radiometric (BACTEC) tests for slowly growing mycobacteria / In: Clinical Microbiology Procedures Handbook / Ed. H.D.Isenberg. — Washington D.C.: American Society for Microbiology, 1992. — Vol. 1. — P. 5.14.2-5.14.25.*
27. Inderleid C.B., Nash K.A. *Antimycobacterial agents: in vitro susceptibility testing, spectra of activity, mechanisms of action and resistance, and assays for activity in biological fluids / In: Antibiotics in Laboratory Medicine. — 4-th ed. — Ed. V.Lorian. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. — P. 127-175.*
28. Ukrainets I.V., Kolesnik E.V., Sidorenko L.V. et al. // *Chem. Heterocycl. Comp.* — 2006. — Vol. 42, №6. — P. 765-775.

Надійшла до редакції 14.09.2006 р.

Автори щиро вдячні Національному інституту алергії та інфекційних захворювань США за вивчення протитуберкульозних властивостей синтезованих нами речовин (контракт №01-AI-45246).

УДК 547.745

АНТИПРОЛІФЕРАТИВНА ДІЯ НОВИХ ПОХІДНИХ 1-(4-R-БЕНЗИЛ)-3-R₁-4-(R₂-ФЕНИЛАМІНО)- 1H-ПІРОЛ-2,5-ДІОНУ

Г.Г.Дубініна, С.М.Головач, В.О.Козловський*, А.О.Толмачов, Ю.М.Воловенко

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка,
02090, м. Київ, вул. В.Сосюри, 6. E-mail: G.Dubinina@univ.kiev.ua

* Фармацевтична фірма "ФарКоС"

Ключові слова: 1H-пірол-2, 5-діон; антипроліферативна дія; протиракова активність

Синтезовано та тестовано на антипроліферативну активність 44 нових похідних 1-(4-R-бензил)-3-R₁-4-(R₂-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діону 1 (малеїміду). За результатами попереднього пре-скринінгу вісім найбільш активних сполук було відібрано і тестовано на 60 ракових лініях людини *in vitro* при п'яти різних концентраціях діючої речовини. Сполуки 1.18 та 1.14 були досліджені на лабораторних моделях клітинного пошкодження більш детально і виявили виражену антипроліферативну активність, максимальну на культурі раку кишківника, а також на клітинах, резистентних до дії інтерферону.

ANTIPROLIFERATIVE ACTION OF THE NEW DERIVATIVES OF 1-(4-R-BENZYL)-3-R₁-4-(R₂-PHENYLAMINO)-1H-PYRROL-2,5-DIONE

G.G.Dubinina, S.M.Golovach, V.O.Kozlovsky, A.O.Tolmachov, Yu.M.Volovenko

44 new derivatives of 1-(4-R-benzyl)-3-R₁-4-(R₂-phenylamino)-1H-pyrrole-2,5-dione 1 (maleimide) have been synthesized and tested on the antiproliferative activity. As a result of the pre-screening eight most promising compounds have been selected and tested against 60 cancer cell lines *in vitro* at five different concentrations of the active compound. Compounds 1.18 and 1.14 were investigated on the cell damage models in detail and exhibited a high antiproliferative activity on the intestinal cancer culture, as well as on the interferon resistant cells.

АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1-(4-R-БЕНЗИЛ)-3-R₁-4-(R₂-ФЕНИЛАМИНО)-1H-ПИРРОЛ-2,5-ДИОНА

Г.Г.Дубинина, С.М.Головач, В.О.Козловский, А.А.Толмачёв, Ю.М.Воловенко

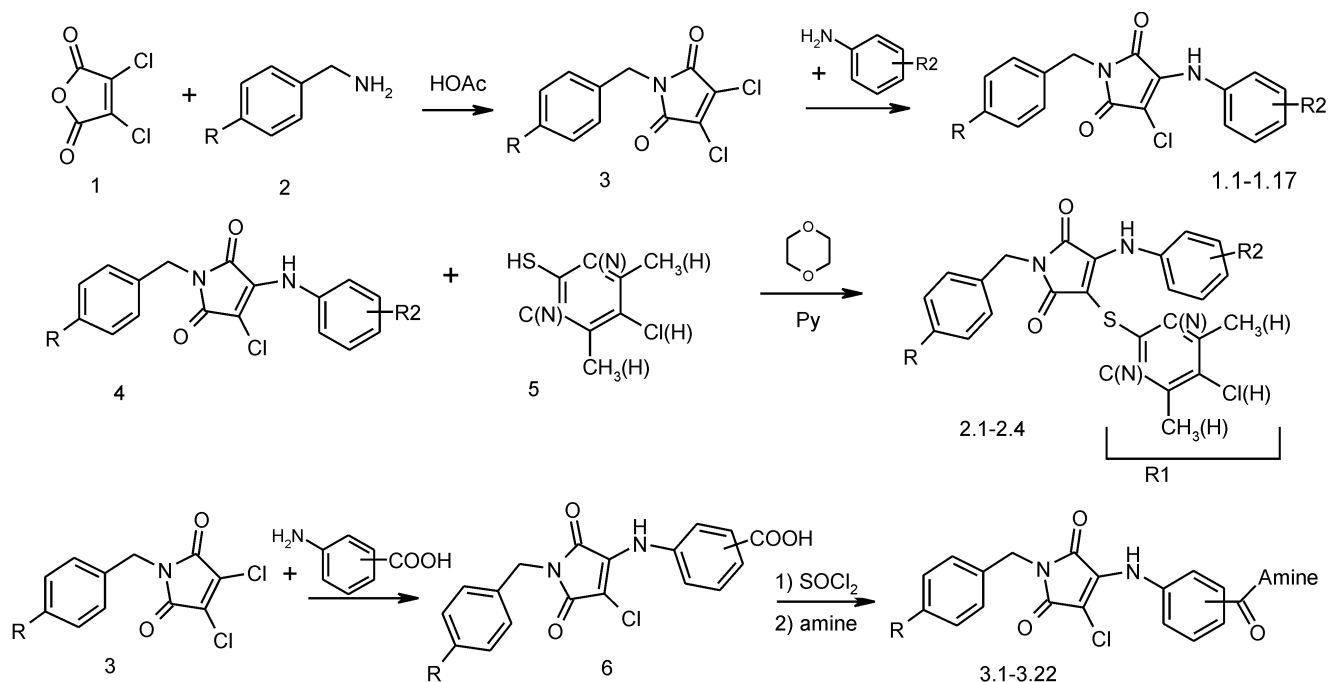
Синтезировано и тестировано на антипролиферативную активность 44 новых производных 1-(4-R-бензил)-3-R₁-4-(R₂-фениламино)-1H-пиррол-2,5-диона 1 (малеимида). По результатам предварительного пре-скрининга восемь наиболее активных соединений были отобраны и тестированы на 60 раковых линиях человека *in vitro* при пяти разных концентрациях действующего соединения. Соединения 1.18 и 1.14 были исследованы на лабораторных моделях клеточного повреждения более детально и проявили выраженную антипролиферативную активность, максимальную на культуре рака кишечника, а также на клетках, резистентных к действию интерферона.

Загальновідомо, що онкологічні захворювання займають друге місце в структурі смертності людей після захворювань серцево-судинної системи [1]. Малігнізація клітин (тобто утворення злоякісних) є наслідком складних біохімічних процесів, які, в свою чергу, обумовлені порушеннями функціонування геному під дією різноманітних хімічних, фізичних, біологічних та спадкових мутагенних факторів [2]. Онкогенез (або інакше проліферація клітин) — це значною мірою неконтрольований поділ клітин, пов'язаний з формуванням пухлинного клону.

Спонтанне стримування пухлинного росту повинна забезпечувати імунна система кожного людсь-

кого організму. Вона розпізнає пухлинні клітини та знищує їх за допомогою або гуморальних чинників, одними з яких є цитокіни, або імуннокомпетентних клітин. Однак ракові пухлини здатні виробляти речовини, які пригнічують активність імунної системи і, тим самим, зменшують здатність організму контролювати проліферацію ракових клітин. Тому для лікування онкологічних хворих застосовують засоби, що уповільнюють проліферацію ракових клітин. Їх називають цитостатиками.

Одними із антинеопластичних препаратів, які найчастіше використовують у клінічній практиці, є доксорубіцин (адриаміцин) — антибіотик з групи



Схема

антрациклінів [3] та схожі з ним речовини блео-
міцин, дактиноміцин, даунорубіцин, ідарубіцин,
мітоміцин та ін. [4].

На думку багатьох дослідників, доксорубіцин
та схожі з ним сполуки блокують активність фер-
менту топоізомерази, який відповідає за реплі-
кацію (утворення) ДНК пухлинних клітин. На
жаль, такі сполуки токсичні і для здорових клітин
організму (особливо таких, що швидко діляться,
наприклад: клітин крові, імунної системи, епі-
телію тощо). Зокрема, кумулятивні дози вище
20 мг/кг маси тіла пацієнта завжди супроводжу-
ються розвитком тромбоцитопенії, нейтропенії,
анемії, кардіопатії та інших небажаних побічних
ефектів [5].

Відомо, що аналогічними побічними ефектами
супроводжується застосування й інших цитоста-
тичних антинеопластичних препаратів [6].

Природньо, що вже давно розпочатий пошук
безпечніших антинеопластичних препаратів.

Наприклад, відомі препарати на основі інтер-
ферону та специфічного білка, названого “ТНФ
(туморнекротичний фактор)” [7].

Але ці речовини впливають через специфічні
рецептори, чутливість яких у багатьох ракових

клітинах суттєво погіршена. Тому практичне ви-
користання інтерферонів і ТНФ досить обмежене
рідкісними випадками, коли пухлини зберігають
чутливість до них [2]. Відомі також інгібітори
протеїнкіназ, зокрема: біс-індолілмалеїміди (Stau-
rosporine, GF109203x; Ro318220), азаїндолілмале-
їміди, ариліндолмалеїмід (SB216763), аніліноарил-
малеїмід (SB415286; I5), які виявляють цитоста-
тичну активність [8-10]. На жаль, ці речовини
здатні негативно впливати на роботу серцево-су-
динної та центральної нервової систем людини.
Тому задача розробки нетоксичних антинеоплас-
тичних препаратів, здатних пригнічувати пролі-
ферацію ракових клітин, залишається актуальною.

Результати та їх обговорення

Як повідомлялось раніше [11-13], продукти нук-
леофільного заміщення атома хлору у 3,4-дихло-
ро-1Н-пірол-2,5-діоні (малеїміді) на N-нуклеофі-
ли (первинні, вторинні, аліфатичні та ароматичні
аміни) виявляють антипроліферативну дію на ра-
кові клітини. З метою підвищення активності
шляхом оптимізації структури на основі 3,4-ди-
замщеного 1Н-пірол-2,5-діону і дослідження за-
кономірностей хімічна структура — антипроліфе-
ративна активність було синтезовано та тестовано
44 нових похідних maleimide, які можуть бути
представлені загальною формулою (1) (рис. 1).
Нумерацію та значення замісників сполук загаль-
ної формули (1) наведено у табл. 1.

Як було показано раніше, саме сполуки із
бензильним замісником у положенні 1 1Н-пірол-
2,5-діону виявляли найбільшу активність проти
ракових клітин [11, 12], тому, зберігаючи бензиль-
ний фрагмент у структурі, ми дослідили вплив
замісників різного роду в інших положеннях (схе-

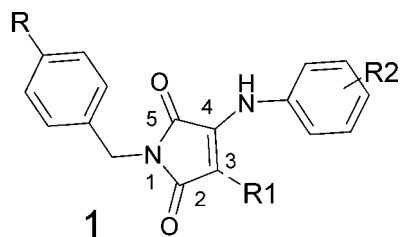


Рис. 1. Загальна формула похідних maleimide, що виявляють антипроліферативну активність (значення замісників наведені у табл. 1).

Таблиця 1

Дані пре-скринінгу сполук 1.1-1.17; 2.1-2.4; 3.1-3.22 на антипроліферативну активність

Структура	Замісники (рис.1)	Дані елементного аналізу			Дані ЯМР ^1H спектра, σ , м.д., J (Гц)	T пл., C°	Мітогична активність порівняно з контролем, %			Висновок
		знайдено, %	брутто-формула	розраховано, %			рак молочної залози	недрібно-клітинний рак легень	нейробластома	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1.1	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =2-OH	N 8,63 Cl 10,82	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O ₃	N 8,52 Cl 10,78	4,65 с (2H, CH ₂), 6,81 м (1H, Ar*(5')-H J=9), 6,92 м (1H, Ar'(6')-H J=9), 7,13 м (2H, Ar'(3',4')-H), 7,31 м (5H, Ar(2,3,4,5,6)-H), 9,24 с (1H,OH), 9,69 с _{вш} (1H,NH)	181	0	5	13	Активна
1.2	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =3-Cl	N 8,15 Cl 20,43	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂	N 8,08 Cl 20,42	4,68 с (2H, CH ₂), 7,33 м (9H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar'(2',4',5',6')-H), 9,97 с (1H, NH)	126	12	0	2	Активна
1.3	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =3-Cl-4-CH ₃	N 7,86 Cl 19,72	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	N 7,75 Cl,19,63	2,31с (3H, CH ₃), 4,66 с (2H, CH ₂), 7,10 к (H, Ar'(6')-H J=9), 7,31 м (7H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar'(2',5')-H), 9,88 с (1H, NH)	169	25	1	20	Активна
1.4	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =2-CH ₃ -3-Cl	N 7,63 Cl 19,68	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	N 7,75 Cl,19,63	2,28 с (3H, CH ₃), 4,66 м (2H, CH ₂), 7,33 м (8H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar'(4',5',6')-H), 9,72 с (1H, NH)	158	39	2	6	Активна
1.5	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =2-OH-5-Cl	N 7,54 Cl 18,82	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₃	N 7,43 Cl 18,80	4,64 с (2H, CH ₂), 6,91 д (1H, Ar'(5')-H, J=9), 7,20 м (2H, Ar(2,6)-H), 7,30 м (5H, Ar(3,4,5)-H + Ar'(3',6')-H), 9,36 с (1H, NH), 10,03 с (1H, OH)	145	5	0	0	Активна
1.6	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =2-OH-5-CH ₃	N 7,80 Cl 19,58	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃	N 7,71 Cl 19,52	2,24 с (2H, CH ₃), 4,69 с (2H, CH ₂), 6,95 д (1H, Ar'(5')-H, J=9), 7,24 м (2H, Ar(2,6)-H), 7,32 м (5H, Ar(3,4,5)-H + Ar'(3',6')-H), 9,37 с (1H, NH), 10,05 с (1H, OH)	178	62	29	48	Активна
1.7	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =2-CH ₃ -4-Cl	N 7,83 Cl 19,68	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	N 7,75 Cl 19,63	2,24 с (2H, CH ₃), 4,65 с (2H, CH ₂), 7,25 д (1H, Ar'(5')-H, J=9), 7,32 с (7H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar'(3',6')-H), 9,56 с (1H, NH)	134	107	110	106	Не активна
1.8	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =4-COOEt	N 7,36 Cl 9,23	C ₂₀ H ₁₇ ClN ₂ O ₄	N 7,28 Cl 9,21	1,36 т (3H, CH ₃ , J=6), 4,31 д (2H, OCH ₂ , J=6), 4,69 с (2H, CH ₂), 7,29 д (2H, Ar'(2',6')-H, J=9), 7,33 м (5H, Ar(2,3,4,5,6)-H), 7,94 д (2H, Ar'(3',5')-H, J=9), 10,14 с (1H, NH)	142	108	114	105	Не активна
1.9	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =4-COCH ₃	N 8,03 Cl 10,03	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	N 7,90 Cl 9,99	2,06 с (3H, CH ₃), 4,66 с (2H, CH ₂), 7,16 д (2H, Ar'(2',6')-H, J=9), 7,31 м (5H, Ar(2,3,4,5,6)-H), 7,56 д (2H, Ar'(3',5')-H, J=9), 9,81 с (1H, NH)	216	114	99	121	Не активна
1.10	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =3-OH-4-CH ₃	N 8,26 Cl 10,38	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	N 8,17 Cl 10,34	2,09 с (3H, CH ₃), 4,72 с (2H, CH ₂), 6,56 д (1H, Ar' (5')-H, J=9), 6,64 с (1H, Ar' (2')-H), 7,00 д (1H, Ar' (6')-H, J=9), 7,35 м (5H, Ar(2,3,4,5,6)-H), 9,84 с (1H, NH), 9,52 с (1H, OH)	185-186	1	0	2	Активна
1.11	R=Cl; R ₁ =Cl; R ₂ =3-CH ₃	N 7,86 Cl 19,67	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	N 7,75 Cl 19,63	2,30 с (3H, CH ₃), 4,65 с (2H, CH ₂), 6,99 м (3H, Ar'(4',5',6')-H), 7,24 т (1H, Ar(2')-H, J=9), 7,34 д (2H, Ar(2,6)-H, J=9), 7,40 д (2H, Ar(3,5)-H, J=9), 9,34 с (1H, NH)	119-120	22	3	31	Активна
1.12	R=Cl; R ₁ =Cl; R ₂ =3-Cl	N 7,41 Cl 27,96	C ₁₇ H ₁₁ Cl ₃ N ₂ O ₂	N 7,34 Cl 27,87	4,65 с (2H, CH ₂), 7,24 м (3H, Ar'(4',5',6')-H), 7,35 м (5H, Ar(2,3,5,6)-H + Ar' (2')-H), 9,96 с (1H, NH)	131-132	8	0	5	Активна
1.13	R=Cl; R ₁ =Cl; R ₂ =3-OCH ₃	N 7,38 Cl 18,96	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₃	N 7,34 Cl 18,80	3,76 с (3H, OCH ₃), 4,65 с (2H, CH ₂), 6,77 м (3H, Ar'(4',5',6')-H), 7,26 т (1H, Ar(2')-H, J=9), 7,35 д (2H, Ar(2,6)-H, J=9), 7,40 д (2H, Ar(3,5)-H, J=9), 9,85 с (1H, NH)	127-128	32	4	8	Активна

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1.14	R=Cl; R ₁ =Cl; R ₂ =3-CF ₃	N 6,81 Cl 17,04	C ₁₈ H ₁₁ Cl ₂ F ₃ N ₂ O ₂	N 6,75 Cl 17,08	4,66 с (2H, CH ₂), 7,36 д (2H, Ar(2,6)-H, J=9), 7,40 д (2H, Ar(3,5)-H, J=9), 7,51 м (3H, Ar'(4',5',6')-H), 7,59 т (1H, Ar(2')-H, J=6), 10,08 с (1H, NH)	134-135	8	0	2	Активна
1.15	R=Cl; R ₁ =Cl; R ₂ =3-OH	N 7,77 Cl 19,62	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃	N 7,71 Cl 19,52	4,64 с (2H, CH ₂), 6,61м (3H, Ar'(4',5',6')-H), 7,14 т (1H, Ar' (2')-H, J=9), 7,34 д (2H, Ar(2,6)-H, J=9), 7,40 д (2H, Ar(3,5)-H, J=9), 9,54 с (1H, OH), 9,74 с (1H, NH)	139-140	1	0	1	Активна
1.16	R=Cl; R ₁ =Cl; R ₂ =3-OH-4-CH ₃	N 7,40 Cl 18,94	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₃	N 7,34 Cl 18,80	2,01 с (3H, CH ₃), 4,63 с (2H, CH ₂), 6,56 д (1H, Ar' (5')-H, J=9), 6,63 с (1H, Ar' (2')-H), 7,00 д (1H, Ar' (6')-H, J=9), 7,33 д (2H, Ar(2,6)-H, J=9), 7,40 д (2H, Ar(3,5)-H, J=9), 9,46 с (1H, OH), 9,72 с (1H, NH)	224-225	0	0	1	Активна
1.17	R=Cl; R ₁ =Cl; R ₂ =3-F	N 7,72 Cl 19,56	C ₁₇ H ₁₁ Cl ₂ FN ₂ O ₂	N 7,67 Cl 19,42	4,65 с (2H, CH ₂), 7,00 м (3H, Ar'(4',5',6')-H), 7,40 м (5H, Ar(2,3,5,6)-H + Ar' (2')-H), 9,97 с (1H, NH)	136-137	12	1	5	Активна
2.1	R=H; R ₁ =SPh; R ₂ =3-OH	N 7,08 S 8,01	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	N 6,96 S 7,97	4,66 с (2H, CH ₂), 6,91м (4H, Ar'(4')-H + Ar''(2'',4'',6'')-H), 7,11 м (4H, Ar'(5',6')-H + Ar''(3'',5'')-H), 7,31 м (6H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar' (2')-H), 9,64 с (1H, OH), 10,16 с (1H, NH)	152	2	0	3	Активна
2.2	R=H; R ₁ =S-(4'-Cl)Ph; R ₂ =3-OH	N 6,53 Cl 8,15 S 7,36	C ₂₃ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ S	N 6,41 Cl 8,11 S 7,34	2,04 с (3H, CH ₃), 4,66 с (2H, CH ₂), 6,42 м (3H, Ar'(4',5',6')-H), 6,94 д (2H, Ar''(2'',6'')-H, J=9), 7,13 м (1H, Ar' (2')-H), 7,17 д (2H, Ar''(3'',5'')-H, J=9), 7,30 м (5H, Ar(2,3,4,5,6)-H), 9,66 с (1H, OH), 10,06 с (1H, NH)	171	1	0	0	Активна
2.3	R=H; R ₁ =4,6- диметилпіри- мідин-2-ілтію; R ₂ =3-OH	N 12,99 S 7,45	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	N 12,95 S 7,41	2,27 с (6H, CH ₃), 4,72 с (2H, CH ₂), 6,89 с (1H, Ar''(4'')-H), 7,08 м (3H, Ar'(2',5',6')-H), 7,18 д (1H, Ar'(4')-H, J=9), 7,31 м (5H, Ar(2,3,4,5,6)-H), 9,64 с (1H, OH), 10,27 с (1H, NH)	205	78	68	87	Не активна
2.4	R=H; R ₁ =4,6- диметилпіри- мідин-2-ілтію; R ₂ =3-Cl	N 12,50 Cl 7,89 S 7,13	C ₂₃ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ S	N 12,42 Cl 7,86 S 7,11	2,27 с (6H, CH ₃), 4,74 с (2H, CH ₂), 6,91 с (1H, Ar''(4'')-H), 7,10 м (3H, Ar'(2',5',6')-H), 7,20 д (1H, Ar'(4')-H, J=9), 7,34 м (5H, Ar(2,3,4,5,6)-H), 10,29 с (1H, NH)	147-148	51	95	118	Не активна
3.1	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =3-CONH- (3-OCH ₃)Ph	N 9,17 Cl 7,72	C ₂₅ H ₂₀ ClN ₃ O ₄	N 9,10 Cl 7,68	3,72 с (3H, OCH ₃), 3,79 с (3H, OCH ₃), 4,67 с (2H, CH ₂), 6,74 к (1H, Ar'(6')-H, J=9), 7,03 д (1H, Ar' ₁ (3')-H, J=9), 7,31 м (6H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar' ₁ (4')-H), 7,51 т (1H, Ar'(5')-H, J=9), 7,58 д (1H, Ar' ₁ (6')-H, J=1), 7,72 д (2H, Ar'(2',4')-H, J=9), 9,28 с (1H, NH), 10,02 с (1H, NH)	170-171	46	40	90	Не активна
3.2	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =3-CONH- (2,5-ди- метокси)Ph	N 8,62 Cl 7,26	C ₂₆ H ₂₂ ClN ₃ O ₅	N 8,54 Cl 7,21	4,67 с (2H, CH ₂), 7,31 м (6H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar'(6')-H), 7,54 т (1H, Ar'(5')-H, J=9), 7,63 д (1H, Ar' ₁ (6')-H, J=6), 7,74 м (3H, Ar'(2',4')-H + Ar' ₁ (5')-H), 8,31с (1H, Ar' ₁ (2')-H), 10,03 с (1H, NH), 10,51 с (1H, NH)	174-175	43	28	78	Активна
3.3	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =3-CONH- (3,4- дихлоро)Ph	N 8,45 Cl 21,31	C ₂₄ H ₁₆ Cl ₃ N ₃ O ₃	N 8,39 Cl 21,24	4,67 с (2H, CH ₂), 7,30 м (6H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar'(6')-H), 7,48 т (1H, Ar'(5')-H, J=9), 7,59 д (1H, Ar' ₁ (6')-H, J=6), 10,50 с (1H, NH), 7,69 м (3H, Ar'(2',4')-H + Ar' ₁ (5')-H), 8,8 д (1H, Ar' ₁ (4')-H, J=9), 10,01 с (1H, NH)	203-204	41	10	74	Активна

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
3.4	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =3-CONH-(2,3-дихлоро)Ph	N 8,44 Cl 21,27	C ₂₄ H ₁₆ Cl ₃ N ₃ O ₃	N 8,39 Cl 21,24	4,67 с (2H, CH ₂), 7,30 м (6H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar'(6')-H), 7,48 т (1H, Ar'(5')-H, J=9), 7,59 д (1H, Ar'(6')-H, J=6), 7,69 м (3H, Ar'(2',4')-H + Ar'(5')-H), 8,28 д (1H, Ar'(4')-H, J=9), 10,01 с (1H, NH), 10,50 с (1H, NH)	282-283	53	29	113	Активна
3.5	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =3-CONH-(3,5-дихлоро)Ph	N 8,40 Cl 21,26	C ₂₄ H ₁₆ Cl ₃ N ₃ O ₃	N 8,39 Cl 21,24	4,67 с (2H, CH ₂), 7,33 м (7H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar'(5',6')-H), 7,58 с (2H, Ar'(2',6')-H), 7,70 с (1H, Ar'(4')-H), 7,82 д (4H, Ar'(2',4')-H, J=9), 9,98 с (1H, NH), 10,09 с (1H, NH)	184-185	59	15	89	Активна
3.6	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =3-CONH-(3-COOCH ₃)Ph	N 8,64 C 17,26	C ₂₆ H ₂₀ ClN ₃ O ₅	N 8,58 Cl 7,24	4,33 с (3H, COOCH ₃), 4,66 с (2H, CH ₂), 7,31 м (6H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar'(5')-H), 7,47 д (1H, Ar'(6')-H, J=6), 7,51 д (1H, Ar'(5')-H, J=9), 7,68 д (1H, Ar'(6')-H, J=9), 7,83 м (2H, Ar'(2',4')-H), 8,07 д (1H, Ar'(4')-H, J=6), 8,41 с (1H, Ar'(2')-H), 9,96 с (1H, NH), 10,40 с (1H, NH)	> 200	45	5 ₁	109	Не активна
3.7	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =3-CONH-(2-OCH ₃ -5-Cl)Ph	N 8,56 Cl 14,31	C ₂₅ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₄	N 8,47 Cl 14,29	3,79 с (3H, OCH ₃), 4,67 с (2H, CH ₂), 7,31 т (5H, Ar(2,3,4,5,6)-H), 7,45 д (1H, Ar'(6')-H, J=9), 7,55 т (1H, Ar'(5')-H, J=9), 7,70 д (1H, Ar'(4')-H, J=9), 7,80 м (3H, Ar'(2')-H + Ar'(3', 4')-H), 8,05 с (1H, Ar'(6')-H), 10,01 с (1H, NH), 10,15 с (1H, NH)	131-132	63	82	89	Не активна
3.8	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =4-CONH-(3-OCH ₃)Ph	N 9,12 Cl 7,70	C ₂₅ H ₂₀ ClN ₃ O ₄	N 9,10 Cl 7,68	3,78 с (3H, OCH ₃), 4,70 с (2H, CH ₂), 6,71 д (1H, Ar'(4')-H, J=9), 7,33 м (9H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar'(2',6')-H + Ar'(5',6')-H), 7,49 с (1H, Ar'(2')-H), 7,96 д (2H, Ar'(3',5')-H, J=9), 10,12 с (1H, NH), 10,20 с (1H, NH)	215-216	4	0	19	Активна
3.9	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =4-CONH-(3-Cl)Ph	N 9,07 Cl 15,21	C ₂₄ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₃	N 9,01 Cl 15,21	4,69 с (2H, CH ₂), 7,19 д (1H, Ar'(6')-H, J=6), 7,34 м (8H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar'(2',6')-H + Ar'(5')-H), 7,74 д (1H, Ar'(4')-H, J=6), 7,99 м (3H, Ar'(3',5')-H + Ar'(2')), 10,13 с (1H, NH), 10,38 с (1H, NH)	198-199	1	1	18	Активна
3.10	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =4-CONH-(2-Cl)Ph	N 9,03 Cl 15,25	C ₂₄ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₃	N 9,01 Cl 15,21	4,67 с (2H, CH ₂), 7,32 м (9H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar'(2',6')-H + Ar'(3',6')-H), 7,57 т (2H, Ar'(4',5')-H, J=9), 7,97 д (2H, Ar'(3',5')-H, J=9), 10,02 с (1H, NH), 10,09 с (1H, NH)	213-214	0	1	28	Активна
3.11	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =4-CONH-(3,4-дихлоро)Ph	N 8,47 Cl 21,26	C ₂₄ H ₁₆ Cl ₃ N ₃ O ₃	N 8,39 Cl 21,24	4,70 с (2H, CH ₂), 7,34 м (7H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar'(2',6')-H), 7,65 д (1H, Ar'(6')-H, J=9), 7,77 д (1H, Ar'(5')-H, J=9), 7,96 д (2H, Ar'(3',5')-H, J=9), 8,18 с (1H, Ar'(2')-H), 10,13 с (1H, NH), 10,47 с (1H, NH)	228-229	0	0	2	Активна
3.12	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =4-CONH-(3,5-дихлоро)Ph	N 8,44 Cl 21,22	C ₂₄ H ₁₆ Cl ₃ N ₃ O ₃	N 8,39 Cl 21,24	4,68 с (2H, CH ₂), 7,33 м (8H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar'(2',6')-H + Ar'(6')-H), 7,91 м (4H, Ar'(3',5')-H + Ar'(2',6')-H), 10,13 с (1H, NH), 10,48 с (1H, NH)	237-238	0	0	7	Активна
3.13	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =4-CONH-(2-OCH ₃ -5-Cl)Ph	N 8,51 Cl 14,31	C ₂₅ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₄	N 8,47 Cl 14,29	3,88 с (3H, CH ₃), 4,70 с (2H, CH ₂), 7,15 д (1H, Ar'(3'), J=6), 7,32 м (8H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar'(2',6')-H + Ar'(4')-H), 7,94 д (1H, Ar'(6')-H, J=3), 7,96 д (2H, Ar'(3',5')-H, J=9), 9,51 с (1H, NH), 10,12 с (1H, NH)	227-228	74	14	86	Активна

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
3,14	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =4-CONH-(4-SO ₂ NH ₂)Ph	N 11,05 Cl 6,99 S 6,32	C ₂₄ H ₁₉ ClN ₄ O ₅ S	N10,97 Cl 6,94 S 6,28	4,67 с (2H, CH ₂), 7,32 м (9H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar'(2',6')-H + NH ₂ SO ₂), 7,81 д (2H, Ar'(3',5')-H, J=6), 7,96 д (2H, Ar'(2',6')-H, J=6), 7,99 д (2H, Ar'(3',5')-H, J=6), 10,10 с (1H, NH), 10,50 с (1H, NH)	> 270	0	0	0	Активна
3,15	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =4-CONH-(2-OH)Ph	N 9,47 Cl 7,94	C ₂₄ H ₁₈ ClN ₃ O ₄	N 9,38 Cl 7,92	4,69 с (2H, CH ₂), 6,85 т (1H, AR ₁ '(5 ₁ ')-H, J=9), 6,95 д (1H, AR ₁ '(6 ₁ ')-H, J=9), 7,06 т (1H, AR ₁ '(4 ₁ ')-H, J=9), 7,32 м (7H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar'(2',6')-H), 7,64 д (1H, AR ₁ '(3 ₁ ')-H, J=9), 7,98 д (2H, Ar'(3',5')-H, J=6), 9,55 с (1H, NH), 9,73 с (1H, OH), 10,12 с (1H, NH)	232-233	0	0	12	Активна
3,16	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =3-CONH-(2-CF ₃)Ph	N 8,42 Cl 7,12 F 11,32	C ₂₅ H ₁₇ ClF ₃ N ₃ O ₃	N 8,41 Cl 7,09 F 11,40	4,67 с (2H, CH ₂), 7,32 м (6H, Ar(2,3,4,5,6)-H + AR ₁ '(5 ₁ ')-H), 7,55 м (3H, Ar'(5',6')-H + AR ₁ '(6 ₁ ')-H), 7,71 м (4H, Ar(2',4') + AR ₁ '(2',4 ₁ ')-H), 10,05 с (1H, NH), 10,15 с (1H, NH)	221-222	46	14	79	Активна
3,17	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =3-CONH-(4-(4'-хлоробензил окси)-Ph)	N 7,39 Cl 12,42	C ₃₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₄	N 7,34 Cl 12,39	4,67 с (2H, CH ₂), 5,01 с (2H, CH ₂), 7,03 д (2H, AR ₁ ''(2 ₁ '', 6 ₁ '')-H, J=9), 7,46 м (11H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar(2',4',5',5D,6')-H + AR ₁ '(2 ₁ ', 6 ₁ ')-H), 7,67 д (2H, AR ₁ ''(3 ₁ '', 5 ₁ '')-H, J=9), 7,76 д (2H, AR ₁ '(3 ₁ ', 5 ₁ ')-H, J=9), 10,04 с (1H, NH), 10,16 с (1H, NH)	249-250	79	84	95	Не активна
3,18	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =3-CONH-(2-COPh-4-Cl)Ph	N 7,33 Cl 12,44	C ₃₁ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₄	N 7,37 Cl 12,43	4,66 с (2H, CH ₂), 7,31 м (13H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar'(5',6')-H + AR ₁ '(3 ₁ ')-H + AR ₁ ''(2 ₁ '', 3 ₁ '')-H), 9,98 с (1H, NH), 7,72 д (4H, Ar(2',4')-H + AR ₁ '(5 ₁ ', 6 ₁ ')-H), 10,65 с (1H, NH)	231-232	86	84	107	Не активна
3,19	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =3-CONH-(4-CO ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃)Ph	N 7,79 Cl 6,51	C ₃₀ H ₂₈ ClN ₃ O ₅	N 7,70 Cl 6,49	0,99 т (3H, CH ₃ , J=6) 1,47 м (2H, CH ₂), 1,73 м (2H, CH ₂), 4,32 т (2H, COOCH ₂ , J=6), 4,70 с (2H, CH ₂), 7,34 м (7H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar ₁ '(2 ₁ ', 6 ₁ ')-H), 7,53 т (1H, Ar ₁ '(5 ₁ ')-H, J=6), 7,70 д (1H, Ar ₁ '(6 ₁ ')-H, J=6), 8,00 д (2H, Ar ₁ '(3 ₁ ', 5 ₁ ')-H, J=9), 8,10 д (1H, Ar ₁ '(4 ₁ ')-H, J=6), 8,46 с (1H, Ar ₁ '(2 ₁ ')-H), 10,13 с (1H, NH), 10,45 с (1H, NH)	141-142	65	69	117	Не активна
3,20	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =3-CONH-(2,4,5-трихлоро)Ph	N 7,91 Cl 26,55	C ₂₄ H ₁₅ Cl ₄ N ₃ O ₃	N 7,85 Cl 26,50	4,66 с (2H, CH ₂) 7,31 м (6H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar'(4')-H), 7,44 д (1H, Ar'(6')-H, J=6), 7,54 т (1H, Ar'(5')-H, J=6), 7,78 м (2H, Ar'(2')-H + AR ₁ '(3 ₁ ')-H), 7,97 д (1H, AR ₁ '(6 ₁ ')-H, J=3), 10,05 с (1H, NH), 10,19 с (1H, NH)	168-169	105	96	128	Не активна
3,21	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =3-CONH-(2-CH ₃ -5-Cl)Ph	N 8,77 Cl 14,77	C ₂₅ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₃	N 8,75 Cl 14,76	2,23 с (3H, CH ₃), 4,67 с (2H, CH ₂), 7,32 м (8H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar'(6')-H + AR ₁ '(3', 4')-H), 7,50 м (2H, Ar(2',4')-H), 7,78 т (2H, Ar'(5') + AR ₁ '(6 ₁ ')-H), 9,94 с (1H, NH), 10,05 с (1H, NH)	181-182	69	38	92	Не активна
3,22	R=H; R ₁ =Cl; R ₂ =3-CONH-(2-OH-5-Cl)Ph	N 8,74 Cl 14,72	C ₂₄ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₄	N 8,71 Cl 14,70	4,67 с (2H, CH ₂), 6,94 д (1H, AR ₁ '(4 ₁ ')-H, J=9), 7,05 д (1H, AR ₁ '(3 ₁ ')-H, J=9), 7,32 т (7H, Ar(2,3,4,5,6)-H + Ar'(5',6')-H), 7,74 т (2H, Ar(2',4')-H), 7,90 с (1H, AR ₁ '(6 ₁ ')-H), 9,36 с (1H, OH), 10,01 с (1H, NH), 10,27 с (1H, NH)	131-132	2	1	6	Активна

* Ar(2,3,4,5,6)-H - позначення ароматичних протонів бензильного фрагменту в положенні 1 1H-пірол-2,5-діону; Ar'(2',3',4',5',6')-H - позначення ароматичних протонів анілінового фрагменту в положенні 4 1H-пірол-2,5-діону; Ar₁'(2₁', 3₁', 4₁', 5₁', 6₁')-H - позначення ароматичних протонів R₂ бензамідного замісника; Ar''(2'', 3'', 4'', 5'', 6'')-H - позначення ароматичних протонів R₁ замісника в положенні 3 1H-пірол-2,5-діону.

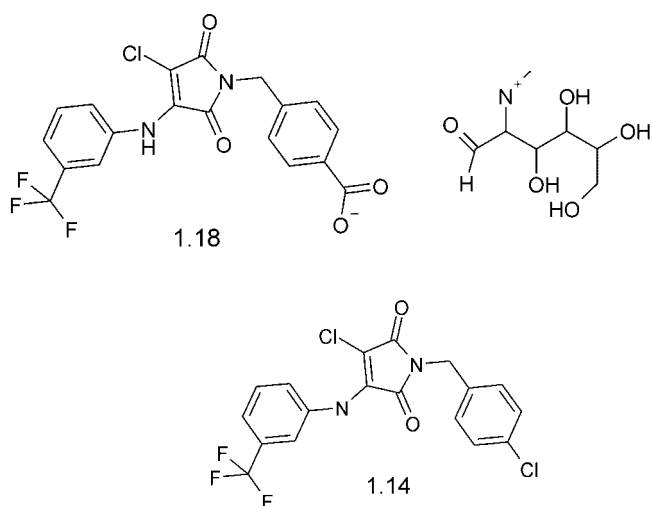


Рис. 2. Сполуки 1.14, 1.18, що були відібрані для подальшого поглибленого тестування на ракових клітинах та дослідження цитотоксичності.

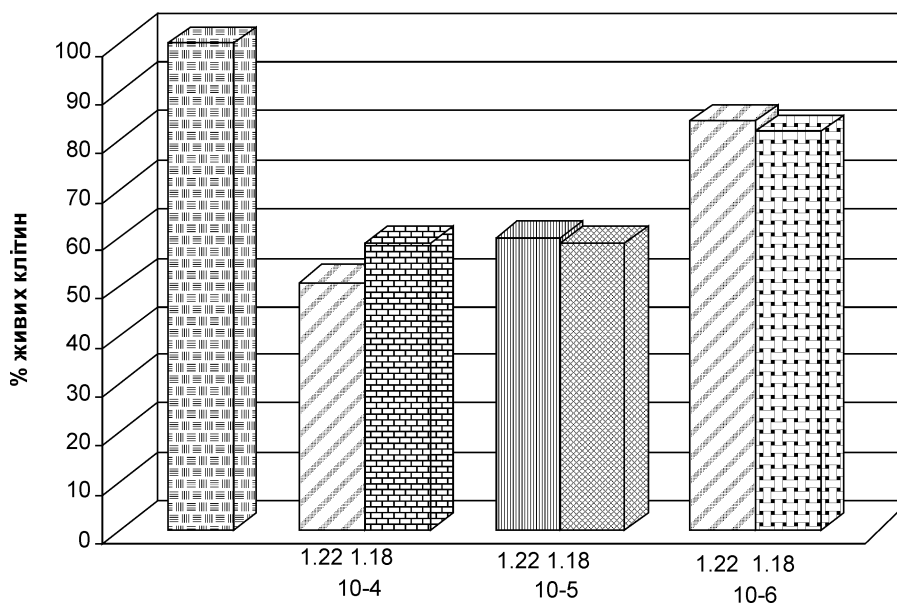
ма). Варіювання замісників (R ; R_1 ; R_2 , рис. 1, табл. 1) дало змогу визначити їх критичність для виявлення протиракової активності та дослідити певні закономірності.

Сполуки вважалися активними, якщо мітотична активність хоча б на одній із трьох культур ракових клітин людини *in vitro* (табл. 1) у присутності досліджуваної речовини складала менше 32% порівняно з контролем, тобто ріст клітин пригнічувався більше ніж на 68% при сталій концентрації досліджуваної речовини 100 мкмоль. Сполуки 1.1-1.6; 1.10-1.17; 2.1; 2.2; 3.2-3.5; 3.8-3.16; 3.22 успішно пройшли пре-скринінг і були відібрані для подальшого тестування на 60 лініях ракових клітин. Антипроліферативна дія найактивніших сполук 1.14, 1.17, 2.1, 3.2, 3.9, 3.12, 3.15, 3.16 на вибраних лініях ракових клітин наведена у табл. 2. Так, знайдено, що введення електроноакцепторних замісників у пара-положення бензильного

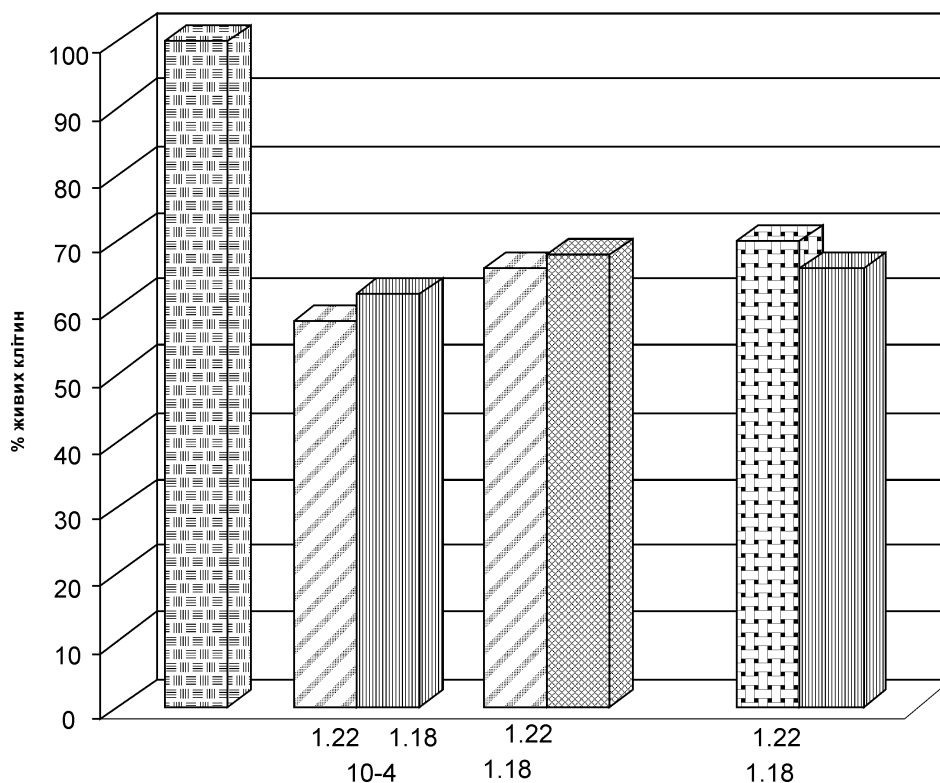
фрагменту ($R = Cl, COOR$) збільшувало антипроліферативну активність. Введення електроноакцепторних замісників у мета-положення анілінового фрагменту ($R_2 = Hlg, COOR$) також збільшувало активність, як і подовження ланцюга за рахунок додавання бензамідного радикалу (сполуки 3.1-3.22).

Наявність замісників ($Hlg, COOAlk$) в орто- та пара-положенні анілінового фрагменту сприяють зменшенню активності. Заміна атома хлору у положенні 3 малеїмідного циклу на ароматичні тіоли не змінює суттєво активність (сполуки 2.1, 2.2), окрім випадку з 2-тіо-4,6-диметилпіримидином (сполуки 2.3, 2.4), введення якого нівелює антипроліферативну активність. Цікаво, що сполука 3.2 виявила селективність дії по відношенню до клітинної лінії A498 (рак нирок) із GI_{50} 0.01 мкмоль та $TGI = 0,32$ мкмоль, тоді як на всіх інших лініях не показала суттєвого пригнічення росту ракових клітин. Сполуки 1.14 та 1.17 не виявили селективності до певного типу раку і пригнічували поділ більшості ліній ракових клітин (антипроліферативна активність $GI_{50} < 1$ мкмоль). Обидві активні сполуки мають схожу структуру: у пара-положенні бензильного фрагменту — атом хлору, який підвищує антипроліферативну активність порівняно із незаміщеними сполуками, атом хлору у третьому положенні 1H-пірол-2,5-діону та атоми фтору у мета-положенні анілінового фрагменту, сполука 1.14 — у мета-положенні має трифторметильну групу, а сполука 1.17 — має атом фтору.

З метою підвищення розчинності активної сполуки 1.14 була синтезована її сіль 1.18 шляхом введення 1-(4-карбоксибензил)-фрагменту (рис. 2). Сполуки 1.14, 1.18 були використані для вивчення цитотоксичності та тестовані на моделях клітинного пошкодження (діаграми 1-3) з використанням клітинних ліній: A-549 — пухлинні клітини, отримані з недрібноклітинного раку легенів лю-



Діаграма 1. Антипроліферативна активність на культурі A-549.



Діаграма 2. Антипроліферативна активність на культурі А-549R.

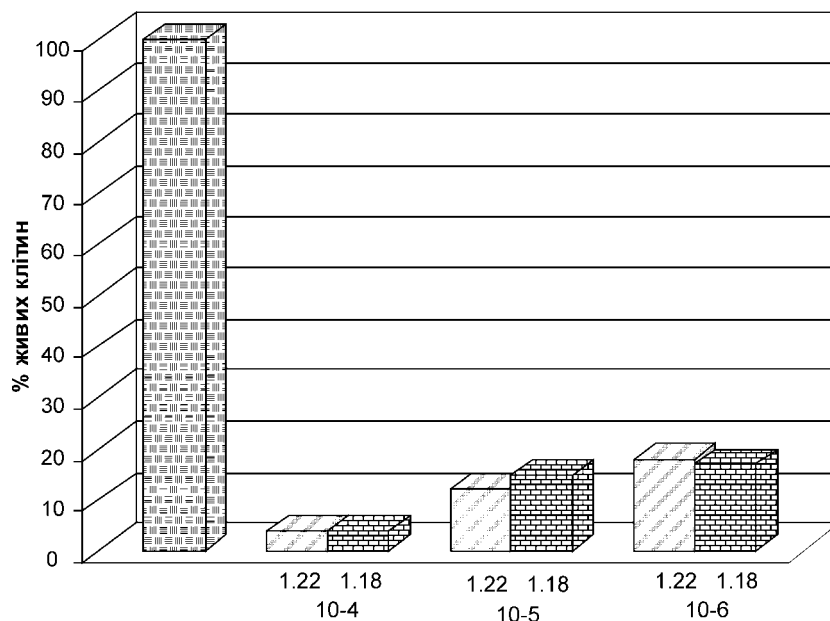
дини; А-549-R — клітини, резистентні до інтерферону в концентрації 10000 МО/мл; SW-620 — пухлинні клітини кишківника. Результати наведені на діаграмах.

Як свідчать результати досліджень, наведені в діаграмах, препарати 1.18 та 1.14 виявляють виражену антипроліферативну активність, причому вона максимальна на культурі раку кишківника, а також на клітинах, резистентних до дії інтерферону.

Для препаратів 1.18 та 1.14 була визначена гостра токсичність при пероральному застосуван-

ні, яка визначалась на білих щурах (140-160 г) за методом Літчфілда-Уіллоксона та виражалась значенням ЛД50 (летальна доза для 50% тварин), яка склала для сполуки 1.18 — 640 мг/кг (480-720) та для сполуки 1.14 — 500 мг/кг (320-540), що є незначною для препаратів цієї групи.

Таким чином, речовини на основі 1-(4-R-бензил)-3-R₁-4-(R₂-феніламіно)-1Н-пірол-2,5-діону є потенційними сполуками для застосування в клінічній практиці. Такі сполуки можуть застосовуватися для лікування онкологічних захворю-



Діаграма 3. Антипроліферативна активність на культурі SW-620.

Таблиця 2

Антипроліферативна активність сполук 1.14, 1.17, 2.1, 3.2, 3.9, 3.12, 3.15, 3.16
проти вибраних ліній ракових клітин

Лінії ракових клітин	Знайдені величини*	Номери тестованих сполук							
		1.14	1.17	2.1	3.2	3.9	3.12	3.15	3.16
		Діючі концентрації речовин, μM							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A549/ATCC (Недрібноклітинний рак легенів)	GI ₅₀	0,58	1,92	3,81	>100	40,3	10,8	11,8	24,0
	TGI	15,7	14,1	15,9	>100	>100	32,4	24,1	60,5
	LC ₅₀	49,7	44,6	53,4	>100	>100	97,6	49,1	>100
SR (Лейкемія)	GI ₅₀	<0,01	0,16	4,74	2,23	1,40	1,51	0,22	3,09
	TGI	>100	>100	21,2	76,7	3,24	4,81	1,32	16,4
	LC ₅₀	>100	>100	71,2	>100	7,48	84,6	6,48	78,0
NCI-H226 (Недрібноклітинний рак легенів)	GI ₅₀	<0,01	ND	2,55	>100	15,4	11,5	1,31	15,4
	TGI	<0,01	0,57	22,0	>100	35,2	25,1	5,55	52,9
	LC ₅₀	28,5	6,35	>100	>100	80,4	54,7	24,6	>100
HCT-116 (Рак прямої кишки)	GI ₅₀	0,016	0,032	9,86	>100	5,76	0,74	ND	16,4
	TGI	1,81	1,47	21,5	>100	14,8	3,76	ND	30,3
	LC ₅₀	27,8	6,26	46,4	>100	38,5	24,7	ND	55,9
SW-620 (Рак прямої кишки)	GI ₅₀	0,015	0,48	14,2	>100	4,65	1,64	2,89	35,0
	TGI	18,1	13,7	33,4	>100	14,4	ND	8,18	>100
	LC ₅₀	69,7	57,0	78,8	>100	>100	>100	96,5	>100
SF-268 (Нейробластома)	GI ₅₀	0,06	0,32	10,5	>100	4,74	2,55	ND	1,88
	TGI	10,2	1,98	26,8	>100	14,9	7,46	ND	6,38
	LC ₅₀	40,8	25,8	68,4	>100	52,5	35,3	ND	31,0
U251 (Нейробластома)	GI ₅₀	0,041	0,55	13,0	>100	9,81	3,04	3,13	4,47
	TGI	13,3	10,3	35,4	>100	23,2	12,8	12,2	19,5
	LC ₅₀	37,0	34,2	96,2	>100	54,1	56,9	34,9	57,6
MALME-3M (Меланома)	GI ₅₀	<0,01	0,31	1,74	>100	ND	14,6	0,04	ND
	TGI	0,098	4,35	9,97	>100	ND	30,4	4,15	ND
	LC ₅₀	30,7	57,0	31,6	>100	ND	63,1	43,1	ND
UACC-62 (Меланома)	GI ₅₀	<0,01	<0,01	5,30	>100	9,78	4,13	1,88	10,3
	TGI	0,33	0,34	18,9	>100	22,7	16,7	5,31	44,2
	LC ₅₀	12,7	52,7	50,3	>100	51,8	54,5	19,1	>100
OVCAR-3 (Рак яєчників)	GI ₅₀	0,051	0,38	4,83	>100	2,77	1,99	1,37	3,79
	TGI	5,94	3,15	19,9	>100	6,61	5,37	3,47	19,2
	LC ₅₀	38,1	77,3	60,1	>100	30,8	21,8	8,80	50,5
OVCAR-8 (Рак яєчників)	GI ₅₀	1,07	0,86	11,9	59,0	12,1	2,62	2,06	30,1
	TGI	24,9	12,3	26,9	>100	29,9	6,32	4,62	52,0
	LC ₅₀	78,2	58,0	60,6	>100	73,7	35,4	11,0	89,8
786-0 (Рак нирок)	GI ₅₀	<0,01	0,23	20,7	>100	5,64	2,87	1,36	3,95
	TGI	11,2	1,16	39,4	>100	15,0	8,74	3,55	16,1
	LC ₅₀	33,8	12,6	74,7	>100	39,2	29,4	9,23	40,1
RXF 393 (Рак нирок)	GI ₅₀	<0,01	0,237	5,07	>100	7,55	ND	2,43	ND
	TGI	0,30	1,88	25,6	>100	20,3	ND	5,30	ND
	LC ₅₀	34,6	18,1	>100	>100	48,4	ND	14,3	ND
PC-3 (Рак простати)	GI ₅₀	0,16	0,40	2,15	34,9	5,19	3,29	ND	5,82
	TGI	12,5	2,78	14,3	>100	16,7	12,5	ND	28,1
	LC ₅₀	45,8	15,3	37,9	>100	40,9	38,2	ND	>100
DU-145 (Рак простати)	GI ₅₀	0,40	0,71	16,2	52,4	3,10	0,96	11,1	5,11
	TGI	4,07	2,67	33,3	>100	8,66	6,91	23,0	29,0
	LC ₅₀	30,0	7,60	68,6	>100	41,7	29,3	48,0	>100
MCF7 (Рак молочної залози)	GI ₅₀	<0,01	0,29	6,87	>100	2,67	1,29	ND	ND
	TGI	1,95	1,94	22,8	>100	9,23	4,86	ND	ND
	LC ₅₀	34,8	48,2	64,1	>100	>100	31,3	ND	ND
NCI/ADR-RES (Рак молочної залози)	GI ₅₀	<0,01	0,33	11,5	>100	5,88	11,3	3,57	20,9
	TGI	15,2	2,18	31,5	>100	20,0	26,7	15,3	45,0
	LC ₅₀	84,1	14,4	88,7	>100	54,8	62,8	47,3	97,0
HS 578T (Рак молочної залози)	GI ₅₀	0,11	2,26	11,5	>100	ND	1,99	12,3	8,27
	TGI	23,2	9,47	43,8	>100	ND	5,49	43,3	28,5
	LC ₅₀	>100	>100	>100	>100	ND	>100	>100	92,5
MDA-MB-435 (Рак молочної залози)	GI ₅₀	<0,01	0,13	11,1	>100	4,58	11,7	2,40	2,20
	TGI	1,73	0,46	27,5	>100	25,8	25,2	10,2	12,0
	LC ₅₀	39,2	16,9	67,2	>100	>100	54,1	35,6	62,8

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
TK-10 (Рак нирок)	GI ₅₀ TGI LC ₅₀	0,31 17,7 49,5	2,26 9,87 73,2	<0,01 16,8 63,0	>100 >100 >100	10,6 38,6 >100	19,5 51,4 >100	1,38 5,69 24,0	4,25 21,8 71,4
A498 (Рак нирок)	GI ₅₀ TGI LC ₅₀	0,37 16,8 42,8	2,85 12,8 39,0	ND ND >100	<0,01 0,32 >100	ND ND >100	8,06 22,2 52,1	16,0 29,5 54,7	11,3 37,0 >100
CAKI-1 (Рак нирок)	GI ₅₀ TGI LC ₅₀	0,22 16,2 52,9	0,81 8,82 73,2	21,6 55,2 >100	>100 >100 >100	9,54 40,7 >100	0,80 2,98 10,7	2,05 5,46 21,4	17,2 45,2 >100

* GI₅₀ - концентрація досліджуваної речовини, при якій мітотична активність ракових клітин зменшується на 50% порівняно з контролем; TGI - концентрація досліджуваної речовини, при якій мітотична активність ракових клітин дорівнює 0%, тобто повністю пригнічена порівняно з контролем; LC₅₀ - концентрація досліджуваної речовини, при якій 50% ракових клітин гинуть.

вань, особливо шлунково-кишкового тракту та при резистентності до інтерферону.

Експериментальна частина

Контроль за проходженням реакції та чистою синтезованих сполук здійснювався хроматографічно на пластинах "Silufol UV-254", елюент: хлороформ — метанол (9:1). Структуру одержаних сполук доведено за допомогою ПМР-, ІЧ-спектрів, елементного аналізу та мас-спектрів. ІЧ-спектри записані на приладах UR-20, Specord 75-IR та Pye Unicam в області 4000-400 см⁻¹ в таблетках КВг. Спектри ПМР записані в ДМСО-D₆ на приладі "Varian" з робочою частотою 300 МГц і внутрішнім стандартом тетраметилсиланом. Величини хімічних зсувів визначались з точністю до 0,001 м. ч.

Загальна методика синтезу 1-(4-R-бензил)-3-хлоро-4-(R2-феніламіно)-2,5-дигідро-1H-2,5-піролдіонів 1.1-1.17

1 стадія. До розчину 0,1 М 3,4-дихлор-1H-пірол-2,5-діону (1) у 20 мл льодяної оцтової кислоти краплинами при перемішуванні і охолодженні додали 0,1 М відповідного бензиламіну (2) в 10 мл льодяної оцтової кислоти, далі перемішували при кімнатній температурі до випадіння осаду. Відфільтрували осад, промили водою, спиртом, після висушування перекристалізували із хлороформу. Вихід продуктів 3 складав 70-85%.

2 стадія. Суміш 0,05 М відповідного 3,4-дихлор-1H-пірол-2,5-діону, 0,105 М відповідного аміну кип'ятили протягом 1,5-2 год. у 50 мл етилового спирту, закінчення реакції визначали методом ТШХ за зникненням плями вихідного з R_f = 0,9 (CHCl₃:MeOH; 9:1). Суміш охолодили, осад відфільтрували, промили невеликою кількістю спирту та води, перекристалізували з етанолу. Вихід продуктів 1.1-1.17 та 6 складав 78-95%.

Загальна методика синтезу 1-(4-R-бензил)-3-(R2-феніламіно)-4-(гет)арилтіо-1H-пірол-2,5-діонів 2.1-2.4

До розчину 0,01 М відповідного 1-(4-R-бензил)-3-хлоро-4-(R2-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діону 4 у 15 мл сухого діоксану додали 0,011 М відповідного меркапто(гет)арилу 5 та 0,011 М три-

етиламіну, кип'ятили протягом 3 год. Охолодили, випарували діоксан, до сухого залишку додали води і підкислили оцтовою кислотою до pH = 7. Відфільтрували осад, висушили, перекристалізували із суміші спирт : діоксан (1:1). Вихід продуктів 2.1-2.4 складав 60-87%.

Загальна методика синтезу м(п)-(1-(4-R-бензил)-4-хлоро-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1H-пірол-3-іламіно)-N-фенілбензамід 3.1-3.22

1) До 0,1 М відповідної кислоти 6 додали 100 мл хлористого тіонілу і кип'ятили протягом 3 год., випарували хлористий тіоніл у вакуумі, додали дві порції бензолу по 30 мл і по черзі випарували, сухий залишок хлорангідриду вивантажили на фільтр та швидко промили невеликою кількістю сухого ізопропанолу, висушили у вакуумі.

2) До 0,01 М відповідного хлорангідриду у 15 мл сухого діоксану додали 0,011 М відповідного аміну та 0,011 М триетиламіну і нагрівали на водяній бані протягом 0,5 год. Діоксан випарували у вакуумі, до сухого залишку додали 20 мл води і підкислили оцтовою кислотою до pH = 7. Відфільтрували осад, висушили, перекристалізували із суміші спирт : діоксан (1:1). Вихід продуктів 3.1-3.22 складав 78-95%.

3,4,5,6-Тетрагідрокси-N-метил-1-оксогексан-2-амонію 4-((3-хлоро-2,5-діоксо-4-(3-(трифторметил)феніламіно)-2H-пірол-1(5H)-іл)метил)бензоат (1.18)

0,05 М 4-[3-хлоро-2,5-діокси-4-(3-(трифторметил)аніліно)-2,5-дигідро-1H-1-піролометил]бензойної кислоти і 0,05 М 3,4,5,6-тетрагідрокси-2-(метиламіно)гексаналю розчинили при нагріванні і перемішуванні у суміші етанол : вода — 1:1. Отриманий розчин випарували до сухого залишку у вакуумі роторного випарювача. Продукт промили невеликою кількістю етанолу. Вихід 1-форміл-2,3,4,5-тетрагідроксифеніл(N-метил)амоній 4-[3-хлоро-2,5-діоксо-4-(3-(трифторметил)аніліно)-2,5-дигідро-1H-1-піролметил]бензоату (1.18) — 98%.

Біологічне тестування

Тестовано на протипухлинну активність 44 похідних 2,5-дигідро-1H-пірол-2,5-діону (малеїміду) 1.1-1.17; 2.1-2.4; 3.1-3.22. На першому етапі здійс-

нювався пре-скринінг сполук на трьох лініях ракових клітин (Breast (рак молочної залози), Non-Small Cell Lung (недрібноклітинний рак легень), CNS (нейробластома)) при одній стандартній концентрації речовини — 10^{-4} М.

Біологічне тестування відібраних після пре-скринінгу речовин проводилось на 60 лініях ракових клітин людини при 5-ти різних концентраціях речовини (10^{-8} - 10^{-4} М) для з'ясування найбільш ефективної концентрації.

Ефективність дії речовини на клітинну лінію розраховувалась відповідно до одного з наведених виразів:

$$1) \text{ При } (\{OD_{\text{test}}\} - \{OD_0\}) \geq 0$$

$$MA = 100 \times (\{OD_{\text{test}}\} - \{OD_0\}) / (\{OD_{\text{ctrl}}\} - \{OD_0\})$$

$$2) \text{ При } (\{OD_{\text{test}}\} - \{OD_0\}) < 0$$

$$MA = 100 \times (\{OD_{\text{test}}\} - \{OD_0\}) / \{OD_0\},$$

де: $\{OD_0\}$ — середнє значення вимірів оптичної густини одразу після додавання речовини;

$\{OD_{\text{test}}\}$ — середнє значення вимірів оптичної густини через 48 годин інкубації клітин, оброблених речовиною, що тестується;

$\{OD_{\text{ctrl}}\}$ — середнє значення вимірів оптичної густини через 48 годин інкубації клітин без додавання речовини (контроль);

МА — рівень мітотичної активності клітинної лінії після обробки речовиною порівняно з контролем.

Експерименти на лабораторних моделях клітинного пошкодження

Клітини A-549, A-549-R, SW-620 культивували на середовищі RPMI-1640 (SIGMA, США) з 2 мМ/л L-глутаміну та 40 мкг/мл гентаміцину (SIGMA, США) у зволоженій атмосфері з 5% CO_2 при 37°C. Зміну середовища проводили кожні 2-3 доби. Після того, як клітини утворювали на субстраті щільний моношар (4-5 доба росту), здійснювали їх пересів з використанням фосфатно-сольового буфера (ФСБ) (SIGMA, США), 0,03% розчину Na-EDTA (версен) ембріональної сироватки теляти (Біомарк, Україна).

Суспензію клітин висаджували на 24-лункові планшети в концентрації 3×10^4 /лунку.

Одночасно вносили досліджувані препарати в розведеннях від 10^{-4} до 10^{-6} та реєстрували результати через 24, 48 та 72 години. При обробці клітин препаратами на протязі кількох діб щоденно проводили заміну середовища на свіже, додаючи свіжу порцію препарату. Візуалізацію живих та мертвих клітин проводили за допомогою фарбування їх трипановим синім та підрахунку в гемоцитометрі.

Література

1. Лутай М. І., Дорогий А. П. // *Нова медицина*. — 2002. — №3. — С. 18-21.
2. Передерий В. Г., Бычкова Н. Г. *Популярная иммунология*. — К.: Наукова думка, 1990. — 206 с.
3. Skladanowski A., Kopora J. // *Biochem. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 46. — P. 375-382.
4. Tanaka N. // *Gan To Kagaku Ryoho*. — 1983. — Vol. 10, №11. — P. 2245-2251.
5. Stott W.T., Gollapudi B.B., Rao K.S. // *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* — 2001. — Vol. 168. — P. 1-42.
6. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. В 2-х т. 14-е изд., перераб., исправл. и доп. — М.: Новая волна, 2002.
7. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. *Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства*. — К: Наукова думка, 1998. — 317 с.
8. Meijer L., Greengard P. // *TRENDS in Pharm. Sci.* — 2004. — Vol. 25, №9. — P. 472-480.
9. Hers I. // *FEBS Lett.* — 1999. — Vol. 460. — P. 433-436.
10. Smith D.G. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2001. — Vol. 11. — P. 635-639.
11. Тарнавський С.С., Дубініна Г.Г., Головач С.М., Ярмолюк С.М. // *Біополімери і клітина*. — 2003. — Т. 19, №3. — С. 287-291.
12. Дубініна Г.Г., Тарнавський С.С., Головач С.М., Ярмолюк С.М. // *Біополімери і клітина*. — 2003. — Т. 19, №6. — С. 548-552.
13. Дубініна Г.Г., Тарнавський С.С., Головач С.М., Ярмолюк С.М. // *Укр. хім. журн.* — 2002. — Т. 68, №8. — С. 47-51.

Надійшла до редакції 30.08.2006 р.

УДК 547.78

СИНТЕЗЫ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНОИМИДАЗО[2,1-*b*]ТИАЗОЛА НА ОСНОВЕ АМИДОФЕНАЦИЛИРУЮЩИХ РЕАГЕНТОВ

А.Г.Баля, В.С.Броварец, Б.С.Драч

Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины,
02094, г. Киев, ул. Мурманская, 1. E-mail: drach@bpci.kiev.ua

Ключевые слова: амидофенацилирующие реагенты; тиомочевина; α -галогенокарбонильные соединения; 2-амино-5-ациламино-4-фенил-1,3-тиазолы; производные 2-аминоимидазо[2,1-*b*]тиазола

При последовательной обработке доступных амидофенацилирующих реагентов тиомочевинной, а затем различными α -галогенокарбонильными соединениями получают замещённые 2-ациламиноимидазо[2,1-*b*]тиазолы. Модификация в них ациламинных остатков привела к родственным реакционноспособным структурам: $HtNH_2$, $HtN=CClAr$ и $HtN=C(NH_2)Ar$.

SYNTHESES OF THE NEW DERIVATIVES OF 2-AMINOIMIDAZO-[2,1-*b*]THIAZOLE ON THE BASIS OF AMIDOPHENACYLATING REAGENTS

A.G.Balya, V.S.Brovarets, B.S.Drach

The substituted 2-aminoimidazo[2,1-*b*]thiazoles are obtained by the continuous treatment of the available amidophenacylating reagents with thiourea and then by different α -halocarboxyl compounds. The modification of acylamine excesses in 2-aminoimidazo[2,1-*b*]thiazoles led to the related reaction structures: $HtNH_2$, $HtN=CClAr$ and $HtN=C(NH_2)Ar$.

СИНТЕЗИ НОВИХ ПОХІДНИХ 2-АМІНОІМІДАЗО[2,1-*b*]ТІАЗОЛУ НА ОСНОВІ АМІДОФЕНАЦІЛЮЮЧИХ РЕАГЕНТІВ

А.Г.Баля, В.С.Броварець, Б.С.Драч

При послідовній обробці доступних амідофенацилюючих реагентів тиосечовиною, а потім різними α -галогенокарбонільними сполуками одержуються заміщені 2-ациламіноімідазо[2,1-*b*]тіазоли. Модифікація в них ациламінінних залишків привела до споріднених реакційноздатних структур: $HtNH_2$, $HtN=CClAr$ і $HtN=C(NH_2)Ar$.

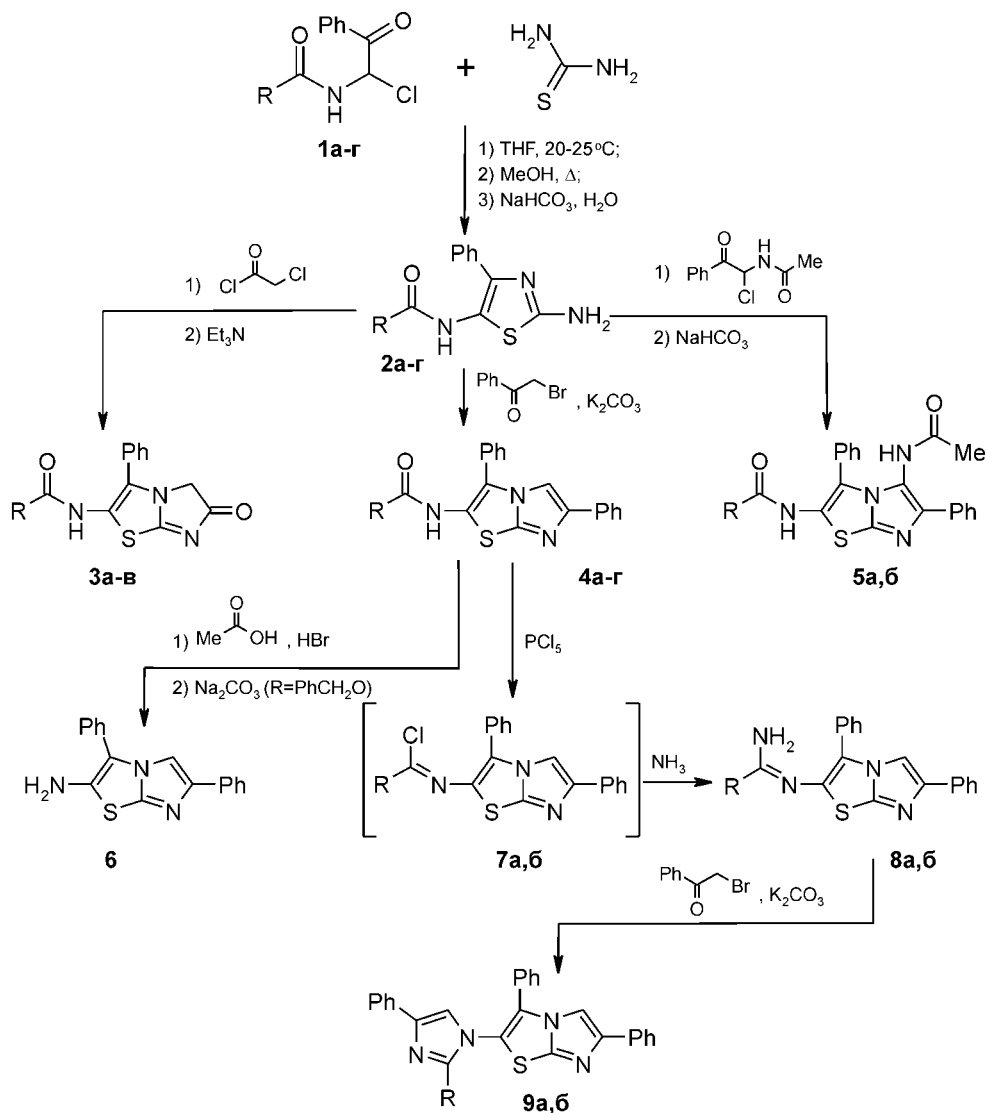
Амидофенацилирующие реагенты 1, которые легко получают из продуктов присоединения амидов карбоновых кислот к фенилглиоксалу [1-3], уже нашли применение для получения ряда функциональных производных моноядерных и конденсированных гетероциклических систем [1, 3-6].

В настоящей работе найдено новое направление использования реагентов 1, которые сначала обрабатывались тиомочевинной, а затем различными α -галогенокарбонильными соединениями, что позволило осуществить такие цепи превращений: (1)→(2)→(3), (1)→(2)→(4) и (1)→(2)→(5) (схема 1, табл. 1). Циклоконденсация амидофенацилирующих агентов с тиомочевинной [3] — частный случай синтеза тиазолов по Ганчу и поэтому направление этого процесса не вызывает сомнений. Весьма вероятно и региоселективность дальнейших взаимодействий 2-амино-5-ациламино-4-фенил-1,3-тиазолов с хлорангидридом хлороуксусной кислоты, бромоацетофеноном и N-1-хлорофенацилацетамидом, которые представлены на схеме 1.

Направление подобных реакций хорошо изучено для производных 2-амино-1,3-тиазола, не содержащих ациламинных остатков в положении 5 гетероциклического кольца [7, 8]. Как правило,

алкилирующий C-sp³ центр α -галогенокарбонильного реагента атакует атом азота тиазольного кольца, а электрофильный C-sp² центр связи C=O взаимодействует с экзоциклической аминогруппой. Нет оснований предполагать, что введение в положение 5 тиазольного кольца ациламинных остатков, которые не обладают ни заметным электронодонорным, ни электроноакцепторным действием, может существенно повлиять на реакционную способность амидиноподобного фрагмента в замещённых 2-аминотиазолах 2. Поэтому строение соединений 3-5 не вызывает особых сомнений, поскольку основано на многочисленных и довольно близких аналогиях. К тому же исследование продуктов таких циклоконденсаций при помощи ТСХ, а также ИК- и ЯМР ¹H спектроскопии действительно подтверждает образование только одного из возможных региоизомеров (табл. 2).

Направленное введение ациламинных остатков в положение 2 имидазо[2,1-*b*]тиазольной системы, разработанное в настоящей работе, представляет несомненный интерес, поскольку только один аналог соединений 4а-г удалось синтезировать ранее более сложным способом по схеме 2 [9].



R = C₆H₅(a), 4-CH₃C₆H₄(б), CH₃(в), C₆H₅CH₂O (г).

Схема 1

Сферы применения схем 1 и 2 не совпадают, поскольку более сложный подход с перегруппировкой Курциуса стоит применять для синтеза только тех замещенных 2-ациламиноимидазо[2,1-*b*]тиазолов, которые невозможно получить более простым способом по схеме 1.

В заключение заметим, что несложная модификация ациламинных остатков в соединениях 4а-г и их аналогах полезна для введения в положение 2 имидазо-[2,1-*b*]тиазолов, реакционноспособных группировок: NH₂, N=C(Cl)Ar, N=C(NH₂)Ar, которые, в свою очередь, можно вовлечь в разнообразные синтезы [см., например, каскадный процесс (4)→(7)→(8)→(9) на схеме 1]. Подобные превращения доступных соединений 4, а также их аналогов 3, 5 более подробно будут рассмотрены в дальнейшем, но уже сейчас очевидно, что продукты конденсации амидофенацилирующих реагентов с тиомочевинной представляют значительную ценность для синтеза таких производных

имидазо[2,1-*b*]тиазолов, которые синтезировать другими способами трудно или невозможно.

Экспериментальная часть

ИК-спектры новых соединений получали на спектрометре Specord M-80 в таблетках с KBr, а спектры ЯМР ¹H записывали на спектрометре Varian VXR-300 в растворе DMSO-d₆ с TMS в качестве внутреннего стандарта. Константы, выходы и элементные анализы новых соединений приведены в табл. 1, а данные ИК-спектров и спектров ЯМР ¹H — в табл. 2.

N-(1-Хлорофенацил)амиды карбоновых кислот (1а-г) были синтезированы по методике, описанной в работе [2].

2-Амино-5-ациламино-4-фенил-1,3-тиазолы (2а-г). К суспензии 1,34 г (0,0176 Моль) тиомочевины в 10 мл безводного тетрагидрофурана добавляли теплый раствор 0,0176 Моль одного из соединений 1а-г в 40 мл ТГФ при перемешивании. В процессе

Таблица 1

Характеристики 2-амино-5-ациламино-4-фенил-1,3-тиазолов 2 и продуктов их превращений 3-6, 8, 9

Соединение	R	Брутто-формула	Выход, %	Т.пл., °C (растворитель)	Найдено, %		Вычислено, %	
					N	S	N	S
2а*	C ₆ H ₅	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ OS	75	202-203 (CH ₃ OH)	13,62	10,79	14,22	10,85
2б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ OS	69	219-220 (CH ₃ OH)	13,93	10,54	13,58	10,36
2в	CH ₃	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ OS	73	233-234 (CH ₃ OH-диоксан)	18,04	13,74	18,00	13,74
2г	C ₆ H ₅ CH ₂ O	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	68	180-181 (CH ₃ OH)	13,05	9,71	12,91	9,85
3а	C ₆ H ₅	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	63	> 350 (ДМФА-CH ₃ CN)	12,49	9,54	12,53	9,56
3б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	69	> 350 (ДМФА-CH ₃ CN)	13,92	9,95	13,24	10,10
3в	CH ₃	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	60	> 350 (ДМФА-CH ₃ CN)	15,31	11,66	15,37	11,73
4а	C ₆ H ₅	C ₂₄ H ₁₇ N ₃ OS	55	223-224 (MeOH)	10,55	8,03	10,62	8,10
4б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂₅ H ₁₉ N ₃ OS	60	204-205 (C ₂ H ₅ OH)	9,01	7,50	10,26	7,83
4в	CH ₃	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ OS	59	277-278 (ДМФА-CH ₃ CN)	12,69	9,40	12,60	9,61
4г	C ₆ H ₅ CH ₂ O	C ₂₅ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	61	205-206 (CH ₃ CN)	9,96	7,84	9,87	7,53
5а	C ₆ H ₅	C ₂₆ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	55	295-296 (ДМФА-CH ₃ CN)	12,29	7,01	12,38	7,08
5б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	59	335-336 (ДМФА-CH ₃ CN)	11,91	6,82	12,00	7,87
6	-	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ S	70	219-220 (C ₂ H ₅ OH)	14,35	10,95	14,42	11,00
8а	C ₆ H ₅	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ S	85	255-256 (изопропанол)	14,11	8,03	14,20	8,12
8б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂₅ H ₂₀ N ₄ S	81	249-250 (диоксан)	13,05	7,81	13,17	7,85
9а	C ₆ H ₅	C ₃₂ H ₂₂ N ₄ S	69	286-287 (CH ₃ COOH)	11,25	6,41	11,32	6,48
9б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₃₃ H ₂₄ N ₄ S	61	268-270 (CH ₃ COOH)	10,95	6,25	11,01	6,30

* По данным [10] 2а•H₂O T_{пл.} = 195-196,5°C.

реакции образовывался раствор желтого цвета, из которого через некоторое время выпадал белый осадок. Перемешивание продолжалось еще 12 ч, после чего растворитель упаривали в вакууме, добавляли 30 мл абсолютного метанола и кипятили 1 ч, метанол упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали в вакуум-эксикаторе над пентаоксидом фосфора и соединения 2а-г перекристаллизовывали из метанола.

2-Ациламино-3-фенилимидазо-[2,1-б]тиазол-6-оны (3а-в). К раствору 0,005 Моль одного из соединений 2а-в и 0,5 мл (0,006 Моль) пиридина в 10 мл теплого безводного диоксана при механическом перемешивании в течение 3-5 мин добавляли 0,4 мл (0,005 Моль) хлороацетилхлорида. Смесь нагревали на водяной бане 1 ч, растворитель упаривали в вакууме, обрабатывали 100 мл воды, осадок отфильтровывали, высушивали и без дальнейшей очистки кипятили с 0,84 мл (0,006 Моль) триэтиламина в 10 мл безводного диоксана на протяжении 10 ч. После охлаждения растворитель

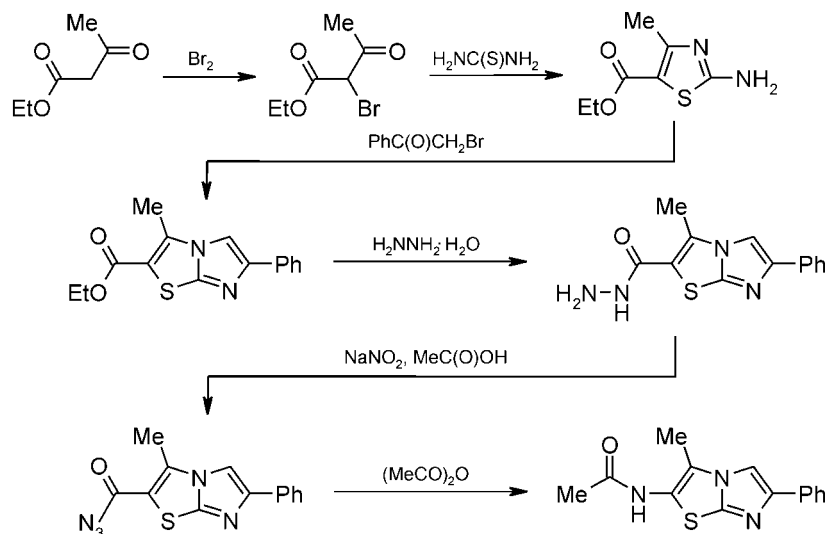


Схема 2

Таблица 2

Спектральные данные синтезированных соединений

Соединение	ИК-спектр, ν , см^{-1} (KBr)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (DMCO- d_6)
2а	1650(C=O), 3200-3400 (NH ассоц.)	6,83 ш.с (2H, NH ₂), 7,19-7,95 м (10H, 2C ₆ H ₅), 10,19 ш.с (1H, NH)
2б	1640(C=O), 3200-3400 (NH ассоц.)	2,39 с (3H, CH ₃), 6,82 ш.с (2H, NH ₂), 7,19-7,85 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 10,19 ш.с (1H, NH)
2г	1700(C=O), 3200-3400 (NH ассоц.)	5,11 с (2H, CH ₂), 6,98 ш.с (2H, NH ₂), 7,24-7,70 м (10H, 2C ₆ H ₅), 9,26 ш.с (1H, NH)
3а	1675(C=O)*, 3100-3400 (NH ассоц.)	5,10 с (2H, CH ₂), 7,35-8,01 м (10H, 2C ₆ H ₅), 10,74 ш.с (1H, NH)
3б	1640(C=O), 1670 (C=O), 3100-3300 (NH ассоц.)	2,40 с (3H, CH ₃), 5,09 с (2H, CH ₂), 7,43-7,95 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 10,64 ш.с (1H, NH)
3в	1655(C=O), 1695(C=O), 3100-3300 (NH ассоц.)	2,12 с (3H, CH ₃), 5,01 с (2H, CH ₂), 7,33-7,80 м (5H, C ₆ H ₅), 10,37 ш.с (1H, NH)
4а	1660(C=O), 3100-3300 (NH ассоц.)	7,38-7,91 м (15H, 3C ₆ H ₅), 8,40 с (1H, CH), 10,61 ш.с (1H, NH)
4б	1680(C=O), 3100-3300 (NH ассоц.)	2,39 с (3H, CH ₃), 7,19-7,87 м (14H, 2C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 8,08 с (1H, CH), 10,62 ш.с (1H, NH)
4в	1690(C=O), 3100-3300 (NH ассоц.)	2,06 с (3H, CH ₃), 7,18-7,82 м (10H, 2C ₆ H ₅), 7,91 с (1H, CH), 10,42 ш.с (1H, NH)
4г	1700(C=O), 3300-3600 (NH ассоц.)	5,13 с (2H, CH ₂), 7,18-7,83 м (15H, 3C ₆ H ₅), 8,02 с (1H, CH), 10,00 ш.с (1H, NH)
5а	1670(C=O), 3100-3300 (NH ассоц.)	1,39 с (3H, CH ₃), 7,21-7,82 м (15H, 3C ₆ H ₅), 9,48 ш.с (NH), 10,42 ш.с (1H, NH)
5б	1640(C=O), 1680(C=O), 3100-3300 (NH ассоц.)	1,40 с (3H, CH ₃), 2,35 с (3H, CH ₃), 7,26-7,81 м (14H, 2C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 9,56 ш.с (1H, NH), 10,28 ш.с (1H, NH)
6	3300-3600 (NH ассоц.)	7,25-7,72 м (12H, 2C ₆ H ₅ , NH ₂), 7,75 с (1H, CH)
8а	3300-3600 (NH ассоц.)	7,35-7,98 м (17H, 3C ₆ H ₅ , NH ₂), 8,41 с (1H, CH)
9б	3100-3600 (полосы отсутствуют)	2,41 с (3H, CH ₃), 7,22-7,91 м (20H, 3C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ , CH), 8,41 с (1H, CH)

* Полоса с плечом.

удаляли в вакууме, остаток обрабатывали 100 мл воды, осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали и соединения 3а-в перекристаллизовывали из смеси CH₃CN-DMFA.

2-Ациламино-3,6-дифенилимидазо[2,1-*b*]тиазолы (4а-г). Смесь 0,025 Моль одного из соединений 2а-г, 4,14 г (0,03 Моль) безводного карбоната калия и 5,47 г (0,0275 Моль) бромомоноацетофенона в 100 мл абсолютного диоксиана кипятили при перемешивании 10 ч. Смесь охлаждали, растворитель упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 200 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, высушивали и соединения 4а-г очищали кристаллизацией.

5-Ацетиламино-2-ациламино-3,6-дифенилимидазо[2,1-*b*]тиазолы (5а,б). К раствору 0,005 Моль одного из соединений 2а,б в 20 мл безводного тетрагидрофурана добавляли теплый раствор 1,06 г (0,005 Моль) N-(1-хлорофенил)ацетамида в 20 мл ТГФ, желтый раствор оставляли на 12 ч, выпавший осадок отфильтровывали, растворяли в 20 мл безводного этанола и кипятили 1 ч, этанол упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили в вакуум-эксикаторе над пентаоксидом фосфора и соединение 5а или 5б перекристаллизовывали из смеси CH₃CN-DMFA.

2-Амино-3,6-дифенилимидазо[2,1-*b*]тиазол (6). К 5 мл насыщенного раствора бромоводорода в ле-

дяной уксусной кислоте добавляли 2,13 г (0,005 Моль) соединения 4г и оставляли на 2 ч. Смесь обрабатывали 30 мл безводного диэтилового эфира, осадок отфильтровывали, промывали эфиром, сушили в вакууме и обрабатывали 50 мл насыщенного водного раствора карбоната натрия. Выпавший осадок отфильтровывали и соединение 6 кристаллизовали из этанола.

N-(3,6-Дифенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-2-ил)бензимидазоилхлорид (7а) и N-(3,6-дифенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-2-ил)-4-метилбензимидазоилхлорид (7б). Смесь 0,0078 Моль одного из соединений 4а,б и 1,95 г (0,00936 Моль) пентахлорида фосфора в 30 мл хлороксида фосфора кипятили 0,5 ч до прекращения выделения хлороводорода. Полученный раствор охлаждали, насыщали безводным сернистым газом для удаления остатков пентахлорида фосфора, летучие вещества удаляли в вакууме, твердый остаток обрабатывали абсолютным гексаном, отфильтровывали, высушивали в вакууме и соединения 7а,б в дальнейшем использовали без дополнительной очистки.

N-(3,6-Дифенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-2-ил)бензамидин (8а) и N-(3,6-дифенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-2-ил)-4-метилбензамидин (8б). К суспензии 0,01 Моль имидазоилхлорида 7а или 7б в 15 мл диоксиана добавляли раствор 0,68 г (0,04 Моль) аммиака в 80 мл диоксиана, смесь оставляли на 12 ч при 20-25°C, растворитель упаривали в вакуу-

ме и к твердому остатку добавляли 250 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали и соединения 8а,б очищали кристаллизацией.

2-Арил-1-(3,6-дифенилимидазо[2,1-в]тиазол-2-ил)-4-фенил-1Н-имидазолы (9а,б). Смесь 0,0025 Моль одного из соединений 8а,б, 0,41 г (0,003 Моль) безводного карбоната калия и 0,55 г (0,00275 Моль) бромоацетофенона в 20 мл безводного диоксиана кипятили 10 ч. Смесь охлаждали, обрабатывали 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, высушивали и соединения 9 а,б очищали кристаллизацией.

Выводы

1. Показано, что доступные амидофенацилирующие реагенты в результате последовательной обработки тиомочевинной, а затем α -галогенокарбонильными соединениями превращаются в замещённые 2-ациламиноимидазо[2,1-в]тиазолы.

2. Найдено, что модификация ациламинных остатков в замещённых 2-ациламиноимидазо[2,1-в]тиазолах приводит к родственным реакционно-способным структурам: $HtNH_2$, $HtN=CClAr$ и $HtN=C(NH_2)Ar$.

Литература

1. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Кирсанов А.В. // *ЖОрХ.* — 1972. — Т. 8, №6. — С. 1224-1227.
2. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Кирсанов А.В. // *ЖОрХ.* — 1973. — Т. 9, №2. — С. 414-419.
3. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Сеница А.Д. // *ХГС.* — 1974. — №7. — С. 928-931.
4. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Сеница А.Д. // *ЖОрХ.* — 1973. — Т. 9, №11. — С. 2368-2372.
5. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Сеница А.Д. // *ЖОХ.* — 1975. — Т. 45, №6. — С. 1251-1255.
6. Белюга А.Г., Броварец В.С., Чернега А.Н., Драч Б.С. // *ЖОФХ.* — 2004. — Т. 2, №4. — С. 25-31.
7. Barone R., Chanon M., Gallo R. *Aminothiazoles and their Derivatives.* — In: *Thiazole and its Derivatives* / Ed. J.V.Metzger. — N. J.: John Wiley & Sons, 1979. — Vol. 34, part II. — P. 32-71.
8. Metzger J. *Thiazole and their Benzo Derivatives.* — In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* / Ed. R.Katritzky, Ch.W.Rees. — Oxford: Pergamon Press, 1984. — Vol. 6, part 4B. — P. 281-285.
9. Pyl Th., Wunsch K.-H., Bulling L., Beyer H. // *Liebigs Ann. Chem.* — 1962. — Bd. 657. — S. 113-120.
10. Tashika Y., Nitta Y. // *J. Pharm. Soc. Japan.* — 1952. — Vol. 72. — P. 1157-1159.

Надійшла до редакції 21.04.2006 р.

УДК 54.02:547.831.6:45.541.30

СИНТЕЗ 4-АМИНО-5-(АРИЛ(ТИЕНИЛ)СУЛЬФОНИЛ)-1Н-ПИРИМИДИНТИОНОВ-2 И ПРОДУКТОВ ИХ АЛКИЛИРОВАНИЯ

А.В.Колесников, С.Н.Коваленко, О.В.Заремба, В.П.Черных

Национальный фармацевтический университет,
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: kosn@ic.kharkov.ua

Ключевые слова: 4-амино-5-(арил(тиенил)сульфонил)-1Н-пиримидинтионы-2;
2-[4-амино-5(арил(тиенил)-сульфонил)-пиримидин-2-илсульфанил]-N-арилацетамиды

Проведен синтез 4-амино-5-(арил(тиенил)сульфонил)-1Н-пиримидинтионов-2. Взаимодействием полученных пиримидинтионов с анилидами хлоруксусной кислоты получен ряд соответствующих алкилированных продуктов.

SYNTHESIS OF 4-AMINO-5-(ARIL(THIENYL)SULFONYL)-1H-PYRIMIDINE-2-THIONES AND THE PRODUCTS OF THEIR ALKYLATION

A.V.Kolesnikov, S.N.Kovalenko, O.V.Zaremba, V.P.Chernykh

The synthesis of 4-amino-5-(aryl(thienyl)sulfonyl)-1H-pyrimidine-2-thiones has been conducted. The number of the corresponding alkylation products has been obtained by the interaction of pyrimidinethiones and anilines of the chloracetic acid.

СИНТЕЗ 4-АМИНО-5-(АРИЛ(ТІЄНІЛ)СУЛЬФОНІЛ)-1Н-ПІРИМІДИНТІОНІВ-2 ТА ПРОДУКТІВ ЇХ АЛКІЛЮВАННЯ

О.В.Колесніков, С.М.Коваленко, О.В.Заремба, В.П.Черних

Проведений синтез 4-аміно-5-(арил(тієніл)сульфоніл)-1Н-піримідинтіонів-2. Взаємодією піримідинтіонів з анілінами хлорцтової кислоти отримано ряд відповідних продуктів алкілювання.

Для производных пиримидинтионов-2 характерен широкий спектр биологической активности. На сегодняшний день в медицинской практике применяется лекарственный препарат 6-пропилтиоурацил, обладающий антитиреоидным действием [1]. Следует отметить, что целый ряд производных пиримидинтионов-2 оказывает противовирусное (герпес-зостер) и антибактериальное действие [2]. Среди них выявлены вещества, обладающие противомикробной [3], антигиперлипидемической [4], противоопухолевой [5], антигистаминной [6], антидепрессантной, урикозурической, антитериоидной активностью [7]. Некоторые из них являются ингибиторами обратной транскриптазы (один из ферментов вируса иммунодефицита) [8].

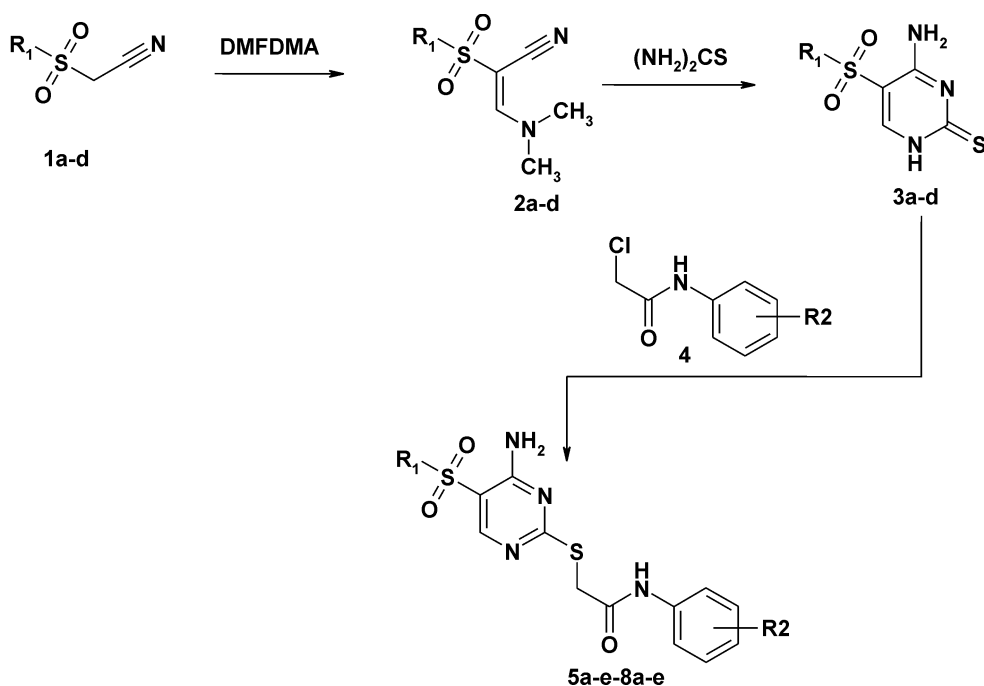
С целью расширения ряда новых биологически активных соединений, содержащих в своей структуре пиримидиновый фрагмент, нами был проведен синтез 4-амино-5-(арил(тиенил)сульфонил)-1Н-пиримидинтионов-2 (3а-д) и 2-[4-амино-5(арил(тиенил)-сульфонил)-пиримидин-2-илсульфанил]-N-арилацетамидов (5а-е — 8а-е). Данные пиримидинтионы и продукты их алкилирования являются малоизученными соединениями, поэтому проведение исследований в области синтеза и изучение их фармакологических свойств представляет определенный интерес.

Синтез целевых соединений осуществлён по схеме.

2-(Арил(тиенил)сульфонил)ацетонитрилы (1а-д) получали по известным методикам [9]. (Е)-3-

(Диметиламино)-2-(арил-(тиенил)сульфонил)-2-пропеннитрилы (2а-д) синтезировали взаимодействием соединений 1а-е с диметилацетальдиметилформамидом (ДМФДМА) при комнатной температуре в хлористом метиле. Нагреванием полученных диметиламинометиленовых производных 2а-д с тиомочевинной в растворе метаноля натрия в метаноле получали 4-амино-5-(арил(тиенил)-сульфонил)-1Н-пиримидинтионы-2 (3а-д). Алкилированием соединений 3а-д анилидами хлоруксусной кислоты (4) в диметилформамиде (ДМФА) в присутствии эквимолярного количества триэтиламина были получены соответствующие алкилированные продукты 5 а-е — 8а-е.

В ПМР-спектрах 2-[4-амино-5(арил(тиенил)-сульфонил)-пиримидин-2-илсульфанил]-N-арилацетамидов (5а-е — 8а-е) наблюдаются сигналы протонов ароматических фрагментов в области 6.8-8.3 м.д. Протон 6-го положения основного пиримидинового фрагмента проявляется в виде синглета в области 8.0-8.65 м.д. Протон тиомочевинного фрагмента пиримидинтионов 3а-д проявляется в виде уширенного синглета и находится в области 12.8-13.0 м.д.. Необходимо отметить, что в ПМР-спектрах соединений 3а-д и соединений 5а-е — 8а-е протоны аминогруппы проявляются в виде двух уширенных сигналов при 7.2 и 8.3 м.д. (табл. 2). Мы предполагаем, что такая неэквивалентность протонов аминогруппы вызвана



Схема

Таблица 1

4-Амино-5-(арил(тиенил)сульфонил)-1Н-пиримидинтионы-2 (3а-d)
и 2-[4-амино-5(арил(тиенил)-сульфонил)-пиримидин-2-илсульфанил]-N-арилацетамиды (5а-е - 8а-е)

№	Брутто-формула	T _{пл.} °C	Выход в %	R ₁	R ₂
1	2	3	4	5	6
3a	C ₈ H ₇ N ₃ O ₂ S ₃	185-187	80		-
3b	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂	193-195	84		-
3c	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂ S ₂	190-192	80		-
3d	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₂	195-196	82		-
5a	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₃ S ₃	196-197	87		
5b	C ₁₆ H ₁₃ FN ₄ O ₃ S ₃	192-194	82		
5c	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄ S ₃	160-162	88		
5d	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₃	170-172	81		
5e	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₃ S ₄	180-182	82		

Продовження табл. 1

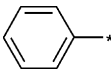

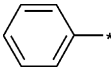

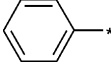
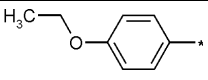
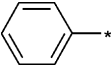
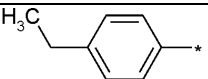
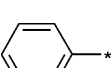
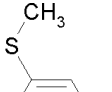
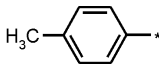

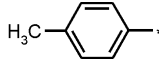

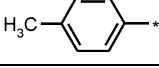
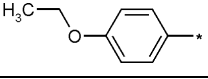
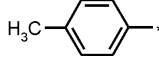
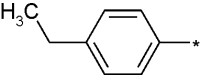
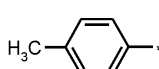
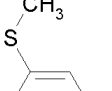
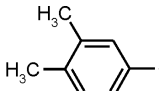

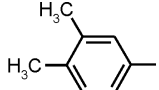

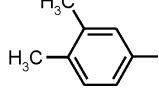
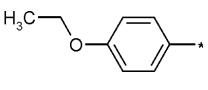
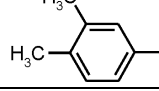
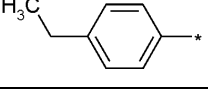
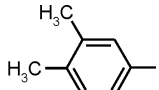
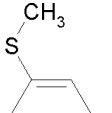
1	2	3	4	5	6
6a	$C_{19}H_{18}N_4O_3S_2$	172-174	85		
6b	$C_{18}H_{15}FN_4O_3S_2$	175-177	86		
6c	$C_{20}H_{20}N_4O_4S_2$	164-166	90		
6d	$C_{20}H_{20}N_4O_3S_2$	166-168	78		
6e	$C_{19}H_{18}N_4O_3S_3$	175-177	81		
7a	$C_{20}H_{20}N_4O_3S_2$	182-184	80		
7b	$C_{19}H_{17}FN_4O_3S_2$	183-185	80		
7c	$C_{21}H_{22}N_4O_4S_2$	185-187	79		
7d	$C_{21}H_{22}N_4O_3S_2$	169-171	79		
7e	$C_{20}H_{20}N_4O_3S_3$	172-174	81		
8a	$C_{21}H_{22}N_4O_3S_2$	187-189	85		
8b	$C_{20}H_{19}FN_4O_3S_2$	183-185	82		
8c	$C_{22}H_{24}N_4O_4S_2$	165-167	81		
8d	$C_{22}H_{24}N_4O_3S_2$	169-172	78		
8e	$C_{21}H_{22}N_4O_3S_3$	167-169	82		

Таблица 2

Химический сдвиг протонов δ , м.д. соединений 3а-d и 5а-е - 8а-е

№	NH ₂	NHCS (1H-с)	NHCO (1H-с)	Ar-NH(CO)	Ar(Tienyl)-SO ₂	6-CH (1H-с)	Другие протоны
3а	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,8 (1H, с.уш., NH ₂)	12,8	-	-	7,1-7,3 (1H, 5-H(д)); 8,2 (2H, 3-Н(т)+4-);	8,0	-
3b	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,8 (1H, с.уш., NH ₂)	13,0	-	-	7,6 (3H, т, 3-Н+4-Н+5-Н); 8,2 (2H, д, 2-Н+6-Н);	8,0	-
3с	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,8 (1H, с.уш., NH ₂)	12,9	-	-	7,3 (2H, д, 3H+5H); 7,8 (2H, д, 2H+6H);	8,2	2,3 (3H,с, CH ₃)
3d	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,8 (1H, с.уш., NH ₂)	12,8	-	-	7,4 (1H, д, 5H); 7,8 (2H, 2H(с)+6(д));	8,1	2,3 (6H, с, CH ₃)
5а	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,3 (1H, с.уш., NH ₂);	-	9,48	7,1-7,4 (4H, 6-Н (д)+5-Н (т)+4-Н (т)+3-Н (д));	7,1-7,4 (1H, т, 4-Н); 8,1-8,2 (2H, 3-Н (д)+5H (д));	8,6	2,1 (3H, с, CH ₃) 4,0 (2H, с, CH ₂)
5b	7,37 (1H, с.уш., NH ₂), 8,35 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,3	6,8-6,9 (1H, т, 4-Н); 7,25-7,4 (3H, т, 6-Н+5-Н); 7,6 (1H, д, 2-Н)	7,25-7,4 (1H, т, 4-Н); 8,25 (2H, 3-Н (д)+5H (д));	8,6	4,0 (2H, с, CH ₂)
5с	7,3 (1H, с.уш., NH ₂), 8,3 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,0	6,75 (2H, д, 2-Н+6-Н); 7,4- 7,5 (2H, д, 3-Н+5-Н);	7,3 (1H, т, 4-Н); 8,1 (2H, 3-Н(д)+5-Н(д));	8,5	1,3 (3H, т, ОСН ₂ СН ₃); 3,9-4,1 (4H, с, СH ₂ , квадр, ОСН ₂ СН ₃)
5d	7,3 (1H, с.уш., NH ₂), 8,5 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,1	7,0-7,3 (2H, д, 2-Н+6-Н); 7,4-7,6 (2H, д, 3-Н+5-Н);	7,0-7,3 (1H, т, 4-Н); 8,1 (2H, 3-Н(д)+5-Н(д));	8,5	1,1 (3H, т, СН ₂ СН ₃); 2,6 (2H, квадр, СН ₂ СН ₃); 4,00 (2H, с, СH ₂)
5е	7,3 (1H, с.уш., NH ₂), 8,3 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,3	6,9 (1H, д, 6-Н); 7,2-7,3 (2H, 5-Н(т)+4-Н(д)); 7,6 (1H, с, 2-Н);	7,1-7,3 (1H, т, 4-Н); 8,0 (2H, 3-Н(д)+5-Н(д));	8,5	2,4 (3H, с, ССН ₃) 4,0 (2H, с, СH ₂)
6а	7,3 (1H, с.уш., NH ₂), 8,3 (1H, с.уш., NH ₂);	-	9,7	7,45-7,7 (4H, 6H(д)+5- H(т)+4-Н(т)+3-Н(д));	7,45-7,7 (3H, т, 3-Н+5-Н, 4-Н); 8,1 (2H, д, 2-Н+6-Н);	8,6	2,1 (3H, с, СH ₃); 4,0 (2H, с, СH ₂)
6b	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,3 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,4	6,9 (1H, т, 4-Н); 7,45-7,7 (3H, 6H(д)+5-Н(т)+2-Н(д));	7,3 (2H, т, 3-Н+5-Н), 7,6 (1H, т, 4-Н); 8,1 (2H, д, 2-Н+6-Н);	8,6	4,0 (2H, с, СH ₂)
6с	7,3 (1H, с.уш., NH ₂), 8,3 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,1	6,9 (2H, д, 2-Н+6-Н); 7,4 (2H, д, 3-Н+5-Н);	7,7 (3H, т, 3-Н+5-Н, 4-Н); 8,1 (2H, д, 2-Н+6-Н);	8,6	1,3 (3H, т, ОСН ₂ СН ₃); 3,9-4,1 (4H, с, СH ₂ , квадр, ОСН ₂ СН ₃)
6d	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,3 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,1	7,2 (2H, д, 2-Н+6-Н); 7,4 (2H, д, 3-Н+5-Н);	7,7 (3H, т, 3-Н+5-Н, 4-Н); 8,1 (2H, д, 2-Н+6-Н);	8,6	1,1 (3H, т, СН ₂ СН ₃); 2,6 (2H, квадр, СН ₂ СН ₃); 4,00 (2H, с, СH ₂)
6е	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,3 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,1	6,9 (1H, д, 6-Н); 7,6-7,7 (3H, 5-Н(т)+4-Н(д)+2-Н(с));	7,2 (2H, т, 3-Н+5-Н); 7,6 (1H, т, 4-Н); 8,1 (2H, д, 2-Н+6-Н);	8,6	2,4 (3H, с, ССН ₃) 4,0 (2H, с, СH ₂)
7а	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,3 (1H, с.уш., NH ₂);	-	9,8	7,1 (3H, 6-Н(д)+5-Н(т)+4- H(т)); 7,3 (1H, д, 3-Н)	7,4 (2H, д, 3-Н+5-Н); 7,9 (2H, д, 2-Н+6-Н);	8,6	2,1 (3H, с, СH ₃); 2,4 (3H, с, СH ₃); 4,0 (2H, с, СH ₂)
7b	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,3 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,3	6,8 (1H, т, 4-Н); 7,2 (2H, д, 6-Н+5-Н); 7,6 (1H, д, 2-Н)	7,4 (2H, д, 3-Н+5-Н); 7,9 (2H, д, 2-Н+6-Н);	8,6	2,3 (3H, с, СH ₃); 4,0 (2H, с, СH ₂)
7с	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,3 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,0	7,5 (4H, д, 2-Н+6-Н; 3-Н+5-Н);	6,9 (2H, д, 3-Н+5-Н); 7,9 (2H, д, 2-Н+6-Н);	8,6	1,3 (3H, т, ОСН ₂ СН ₃); 2,3 (3H, с, СH ₃); 3,9-4,1 (4H, с, СH ₂ , квадр, ОСН ₂ СН ₃)
7d	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,2 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,0	7,4-7,5 (4H, д, 2-Н+6-Н; 3-Н+5-Н);	7,2 (2H, д, 3-Н+5-Н); 7,9 (2H, д, 2-Н+6-Н);	8,6	1,2 (3H, т, СН ₂ СН ₃); 2,3 (3H, с, СH ₃); 2,6 (2H, квадр, СН ₂ СН ₃); 4,00 (2H, с, СH ₂)
7е	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,2 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,1	6,9 (1H, д, 6-Н); 7,2 (2H, 5-Н(т)+4-Н(д)); 7,5 (1H, с, 2-Н)	7,4 (2H, д, 3-Н+5-Н); 7,9 (2H, д, 2-Н+6-Н);	8,6	2,4 (3H, с, ССН ₃) 4,0 (2H, с, СH ₂)
8а	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,2 (1H, с.уш., NH ₂);	-	9,8	-	7,4 (1H, д, 5-Н); 7,8 (2H, 6-Н(д); 2-Н(с));	8,6	2,0 (3H, с, СH ₃); 2,2 (6H, с, СH ₃) 4,0 (2H, с, СH ₂)
8b	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,2 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,4	6,9 (1H, т, 4-Н); 7,3 (2H, 6-Н(д); 5-Н(т)); 7,5 (1H, д, 2-Н)	7,3 (1H, д, 5-Н); 7,8 (2H, 6-Н(д); 2-Н(с));	8,6	2,2 (6H, с, СH ₃) 4,0 (2H, с, СH ₂)

Продовження табл. 2

8c	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,2(1H, с.уш., NH ₂);	-	10,0	6,8 (2H, д, 2-Н+6-Н); 7,4 (2H, д, 3-Н+5-Н)	7,3 (1H, д, 5-Н); 7,8 (2H, 6-Н(д); 2-Н(с));	8,6	1,3 (3H, т, ОСН ₂ СН ₃); 2,3 (6H, с, СН ₃); 4,0 (4H, с, СН ₂ , квадр, СН ₂ СН ₃)
8d	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,2(1H, с.уш., NH ₂);	-	10,0	7,1 (2H, д, 2-Н+6-Н); 7,4 (2H, д, 3-Н+5-Н)	7,4 (1H, д, 5-Н); 7,8 (2H, 6-Н(д); 2-Н(с));	8,6	1,1 (3H, т, СН ₂ СН ₃); 2,2 (6H, с, СН ₃); 2,6 (2H, квадр, СН ₂ СН ₃); 4,00 (2H, с, СН ₂)
8e	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,2(1H, с.уш., NH ₂);	-	10,1	6,9 (1H, д, 6-Н); 7,25 (2H, 4-Н(д)+5-Н(т)); 7,5 (1H, с, 2-Н)	7,4 (1H, д, 5-Н); 7,8 (2H, 6-Н(д); 2-Н(с));	8,6	2,2 (6H, с, СН ₃); 2,4 (3H, с, ССН ₃) 4,00 (2H, с, СН ₂)

наличием внутримолекулярной водородной связи одного из протонов аминогруппы с сульфонильной группой молекулы.

Строение синтезированных соединений также подтверждено методами ИК-, УФ-спектроскопии и данными элементного анализа.

По результатам виртуального скрининга, проведённого по программе PASS C&T [10, 11], вышеописанные соединения могут проявлять анальгетическую и снотворную активность, наличие которых будет проверено в ходе фармакологических испытаний.

Экспериментальная часть

ИК-спектры измерялись в таблетках КВг на спектрометре "Specord M80". ПМР-спектры записаны на приборе VXR-200 с рабочей частотой 200 МГц в DMSO-d₆. Внутренний стандарт ТМС. Контроль образования продуктов проводили методом ТСХ с использованием пластинок Sorbfil.

(Е)-3-(Диметиламино)-2-(тиенилсульфонил)-2-пропенонитрил (2a)

0,01 Моль 2-(тиенилсульфонил)ацетонитрил (1a) растворяют в 10 мл ДМФА, добавляют 0,011 Моль ДМФДМА и выдерживают смесь 1 ч при 60-70°C. Полученный раствор разбавляют водой (100 мл), выпавший осадок 2a отфильтровывают, промывают водой (2 раза по 50 мл) и сушат при комнатной температуре. Выход 85%, T_{пл.} — 97°C.

Соединения 2b, 2c, 2d-получали по аналогичной методике.

Соединение 2b (R₁=фенил, выход — 80%, T_{пл.} — 97-98°C), соединение 2c (R₁=4-толил, выход — 83-84%, T_{пл.} — 107°C), соединение 2d (R₁=3,4-диметилфенил, выход — 78%, T_{пл.} — 110-111°C).

4-Амино-5-(тиенилсульфонил)-1H-пиримидин-тион-2 (3a)

К смеси 0,01 Моль соединения 2a и 0,011 Моль тиомочевины добавляют раствор метанолята нат-

рия (0,025 Моль) в метаноле (20 мл). Полученную смесь кипятят при интенсивном перемешивании несколько часов. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют 50 мл воды и 10 мл конц. соляной кислоты. Выпавший осадок 3a отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из изопропанола. Выход — 80%, T_{пл.} — 185-187°C.

Соединения 3b, 3c, 3d-получали по аналогичной методике.

Соединение 3b (R₁=фенил, выход — 84%, T_{пл.} — 193-195°C), соединение 3c (R₁=4-толил, выход — 80%, T_{пл.} — 190-192°C), соединение 3d (R₁=3,4-диметилфенил, выход — 82%, T_{пл.} — 195-196°C).

2-[4-Амино-5(тиенилсульфонил)-пиримидин-2-илсульфанил]-N-о-толилацетамид (5a)

0,001 Моль соответствующего соединения 3a растворяют в 5 мл ДМФА, добавляют 0,0015 Моль триэтиламина и 0,0011 Моль соответствующего анилида хлоруксусной кислоты (4). Реакционную смесь нагревают при 70-80°C 2-3 ч, разбавляют водой (20 мл), отфильтровывают выпавший осадок 5a, промывают водой и перекристаллизовывают из изопропанола. Выход — 87%, T_{пл.} — 196-197°C.

Соединения 5b-e — 8a-e-получали по аналогичной методике. Их свойства приведены в табл. 1.

Выводы

1. Синтезированы 4-амино-5-(арил(тиенил)сульфонил)-1H-пиримидин-тионы-2, а также продукты их алкилирования по атому серы соответствующими анилидами хлоруксусной кислоты.

2. Строение вновь полученных соединений подтверждено ПМР-, ИК-, УФ-спектрами, а также данными элементного анализа.

3. Полученные соединения представляют интерес для дальнейших фармакологических исследований.

Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Х.: Торсинг, 1997. — Т. 1. — С. 27.
2. Armand-Ugon M., Gutierre A. // *Antiviral Res.* — 2003. — Vol. 59. — P. 137-142.
3. Petricc E., Mugnain C., Corell F. // *J. Org. Chem.* — 2004. — Vol. 69. — P. 7880-7887.
4. Obrech D., Abrech C. // *Helv. Chim. Acta.* — 1997. — Vol. 80. — P. 65-71.
5. Da K., Din J., Hsiou Y.H., Koymans L. // *J. Mol. Biol.* — 1996. — P. 1085-1100.

6. Mag G., Amacke M. // *J. Mol. Biol.* — 1997. — P. 738-747.
7. Ma A., Musi C. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 13. — P. 2065-2077.
8. Caba M., Clote B. // *J. Med. Virol.* — 1999. — Vol. 59. — P. 480-90.
9. Bram G., Loupy A., Roux-Schmitt M.C. // *Synthesis.* — 1987. — Vol. 1. — P. 56.
10. Poroikov V., Filimonov D. *Computer-aided prediction of biological activity spectra. Application for finding and optimization of new leads. Rational Approaches to Drug Design / Eds. H.-D.Holtje, W.Sipl, Prous Science.* — Barcelona, 2001. — P. 403-407.
11. Poroikov V.V., Filimonov D.A., Borodina Yu.V. et al. // *J. Chem. Inform. Comput. Sci.* — 2000. — Vol. 40, №6. — P. 1349-1355.

Надійшла до редакції 07.12.2006 р.

УДК 547.789.1 + 547.859 + 548.737

КОНДЕНСОВАНІ ПІРИМІДИНОВІ СИСТЕМИ. 6*. СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНА РЕЦИКЛІЗАЦІЯ ПРОДУКТІВ АЛКІЛУВАННЯ 2,3-ДИГІДРО-1Н-ПІРИДО[1,2-с]ПІРИМІДИН-3-ОНІВ ДО ПОХІДНИХ 1,3-ТІАЗОЛІДИНУ

П.С.Лебедь, А.В.Ващук, Е.Б.Русанов, М.В.Вовк

Інститут органічної хімії НАН України,
02094, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: mvovk@i.com.ua

Ключові слова: піридо[1,2-с]піримідини; 1,3-тіазолідини; алкілування; рециклізація

Продукти S-алкілування 2,3-дигідро-1Н-піридо[1,2-с]піримідин-3-онів α -бромкетонами та етилбромацетатом схильні стереоселективно рециклізуватись до похідних 1,3-тіазолідину.

CONDENSED PYRIMIDINE SYSTEMS.

6. THE STEREOSELECTIVE RECYCLIZATION OF THE ALKYLATION PRODUCTS OF 2,3-DIHYDRO-1H-PYRIDO[1,2-c]PYRIMIDIN-3-ONES TO THE 1,3-THIAZOLIDINE DERIVATIVES

P.S.Lebed, A.V.Vashchuk, E.B.Rusanov, M.V.Vovk

The products of S-alkylation of 2,3-dihydro-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-3-ones are prone to recyclize stereoselectively to 1,3-thiazolidine derivatives by α -bromoketones and ethyl bromoacetate.

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИРИМИДИНОВЫЕ СИСТЕМЫ.

6. СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНАЯ РЕЦИКЛИЗАЦИЯ ПРОДУКТОВ АЛКИЛИРОВАНИЯ 2,3-ДИГИДРО-1Н-ПИРИДО[1,2-с]ПИРИМИДИН-3-ОНОВ В ПРОИЗВОДНЫЕ 1,3-ТІАЗОЛИДИНА

П.С.Лебедь, А.В.Ващук, Э.Б.Русанов, М.В.Вовк

Продукты S-алкилирования 2,3-дигидро-1Н-пиридо[1,2-с]пириимидин-3-онов α -бромкетонами и этилбромацетатом склонны стереоселективно рециклизоваться в производные 1,3-тиазолидина.

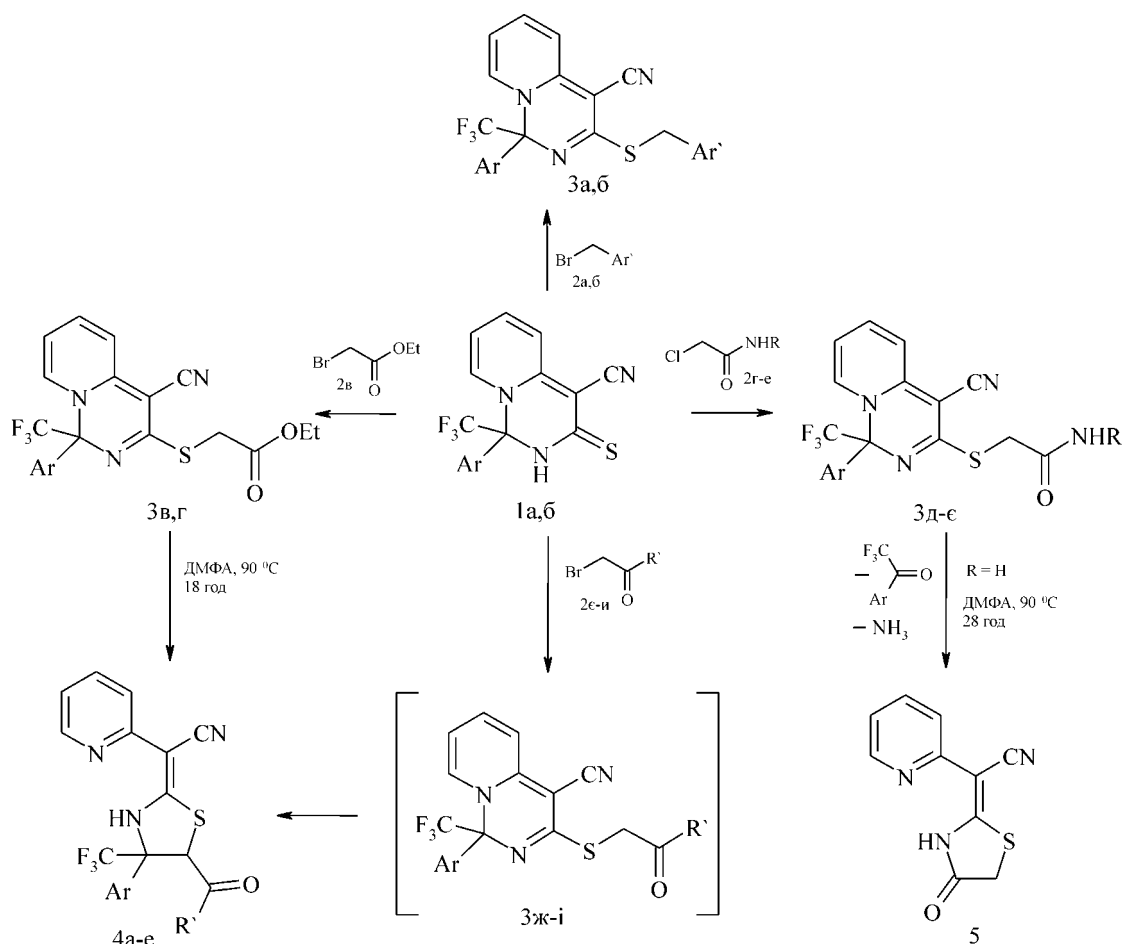
В одній з попередніх публікацій [2] нами була продемонстрована нова реакція 2,3-дигідро-1Н-піридо[1,2-с]піримідин-3-онів — їх спонтанне перетворення на 2-ілідензаміщені похідні 1,3-оксазолідину при дії α -бромкетонів. Запропонована схема такої рециклізації передбачала утворення продуктів первинного О-алкілування, які, однак, не вдається виділити або зафіксувати фізико-хімічними методами. Варто зазначити, що при спробі здійснити алкілування названої гетероциклічної системи іншими агентами позитивний результат — продукт N-метилування був отриманий тільки у випадку йодистого метилу [2].

З метою з'ясування закономірностей рециклізації вищезгаданих піримідиновмісних систем до азолідинових у даній роботі детально була вивчена взаємодія тіоаналогів піридо-[1,2-с]піримідин-3-онів з широким рядом алкілуєчих агентів. Для цього тіонуванням відповідних піридо[1,2-с]піримідинів реагентом Лоуссона [3] [2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфід] в киплячому толуолі з виходами 64-67% були отримані конденсовані піримідин-3-тіони 1а,б.

Сполуки 1а,б в розчині ДМФА при 20°C в присутності карбонату калію гладко реагують з бензилбромідами 2а,б, етилбромацетатом 2в та амідами монохлороцтової кислоти 2г-е з утворенням продуктів S-алкілування 3а-е. В аналогічних умовах при використанні α -бромкетонів 2е-і були виділені не S-ароїл(гетероїл)метилпохідні 3ж-і, а структури 1,3-тіазолідинового типу 4а-г. Отримані результати дають вагомий підстави для висновку, що утворення сполук 4 контролюється кислотністю метиленової групи в продуктах S-алкілування і у випадку найбільш активних з них (сполуки 3ж-і) такий процес відбувається вже при кімнатній температурі. Сполуки 3в,г з менш кислотною метиленовою групою вдається перетворити на похідні 1,3-тіазолідину 4д,е тільки при 18-годинному нагріванні в ДМФА при 90°C в присутності карбонату калію. В той же час S-бензилпохідні 3а,б та S-карбамоїлметилпохідні 3д-е в таких умовах не перетворюються на похідні типу 4. При цьому, однак, сполука 3е зазнає деструкції піримідинового циклу до 1,3-тіазолідин-4-ону 5 (схема 1).

У літературі [4, 5] на прикладах 6-тіоксо-5-ціанопіримідину достатньо детально проаналізо-

* Повідомлення 5 див. [1]



1, Ar=Ph (а); 4-MeC₆H₄ (б); 2, Ar'=2,4-Cl₂C₆H₃ (а), 3,4-Cl₂C₆H₃ (б); R=H (г); цикло-
C₃H₇ (д), 3,4-Cl₂C₆H₃ (е); R'=3-BrC₆H₄ (е), 4-BrC₆H₄ (ж), 4-O₂NC₆H₄ (з), 5-Br-тієніл-2 (и); 3,
Ar=Ph, Ar'=2,4-Cl₂C₆H₃ (а); Ar=4-MeC₆H₄, Ar'=3,4-Cl₂C₆H₃ (б); Ar=Ph (в), 4-MeC₆H₄ (г);
Ar=Ph, R=цикло-C₃H₇ (д), 3,4-Cl₂C₆H₃ (е); Ar=4-MeC₆H₄, R=H (с); Ar=Ph, R'=4-BrC₆H₄ (ж),
5-Br-тієніл-2 (з); Ar=4-MeC₆H₄, R'=3-BrC₆H₄ (и), 4-O₂NC₆H₄ (і); 4, Ar=Ph, R'=4-BrC₆H₄ (а),
5-Br-тієніл-2 (б); Ar=4-MeC₆H₄, R'=3-BrC₆H₄ (в), 4-O₂NC₆H₄ (г); Ar=Ph, R'=EtO (д); Ar=4-
MeC₆H₄, R'=EtO(е).

Схема 1

вані конденсації продуктів їх S-алкілування у відповідні 5-амінотієно[2,3-d]піримідини. В розглянутих нами конденсованих 2-алкілтієозаміщених 3-ціанопіримідинах така взаємодія менш ймовірна за рахунок зниження електрофільності нітрильної групи, викликаного донорним впливом неподіленої електронної пари атома азоту дигідропіримідинового циклу. Натомість реалізується альтернативний варіант, який обумовлений схильністю до розкриття піримідинового циклу в карбаніонах продуктів S-алкілування 3. Сам процес рециклізації інтермедіатів А, який, найімовірніше,

відбувається за електроциклічним механізмом, є зворотнім і через аніон-стабілізовані інтермедіати Б приводить до сполук типу 4, що містять у складі тієозолідинового циклу два нетотожні хіральні центри. Атака карбаніона на електрофільний азотетинний зв'язок в інтермедіатах Б є стереоселективною з переважним утворенням (>80% за даними спектрів ЯМР ¹⁹F реакційної суміші) одного з двох можливих діастереомерів сполук 4 (схема 2).

Конфігурація основного діастереомера на прикладі сполуки 4д встановлена методом РСА. Виявилось, що він являє собою термодинамічно

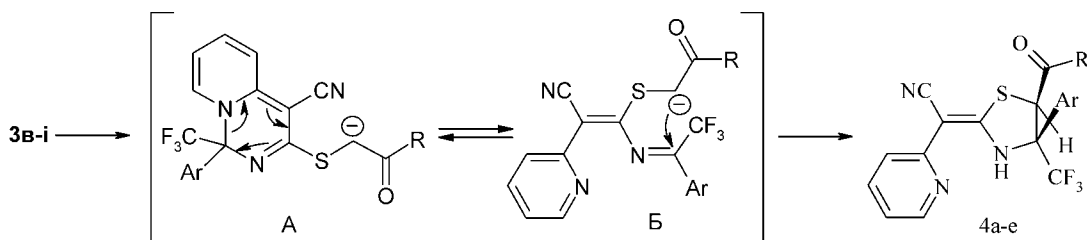


Схема 2

більш вигідний трансізомер. Загальний вигляд молекули наведений на рис. 1. У молекулі сполуки 4д центральний п'ятичленний цикл $C^{1-3}N^1S^1$ помітно викривлений — максимальне відхилення атомів від середньоквадратичної площини сягає $0,088(1) \text{ \AA}$. Довжини зв'язків C^1-S^1 $1,773(4)$ і C^3-S^1 $1,806(5)$ нееквівалентні внаслідок спряження неподіленої електронної пари атома сірки з π -системою подвійного зв'язку C^1-N^1 . Атоми O^1, C^{18}, O^2 етоксикарбонільної групи розгорнуті відносно середньоквадратичної площини п'ятичленного циклу практично ортогонально (відповідний двогранний кут складає $89,2$), а фенільне кільце $C^{12}-C^{17}$ розгорнуте відносно даної площини на $44,9^\circ$.

Фрагмент молекулярної упаковки сполуки 4д з проекцією на площину $0xz$ показаний на рис. 2.

В той же час результат утворення сполуки 5 ми пов'язуємо з можливістю розкриття піримідинового циклу в сполучі 3е за загальною схемою утворення інтермедиату типу Б в якому, однак, метиленова група не володіє достатньою кислотністю для атаки на електрофільний азометиновий зв'язок. В даному випадку в результаті багатогодинного нагрівання останній гідролізується під дією вологи, що знаходиться в ДМФА, до S,N-кетенацеталу, який згодом подібно до результатів роботи [6] замикається у 1,3-тіазолідин-4-оновий цикл. Спектр ЯМР 1H продукту 5 в розчині ДМСО- d_6 характеризується нееквівалентним за

інтенсивністю подвоєнням сигналів усіх протонів, що пов'язано з можливістю існування для подібних систем в розчині двох ізомерних форм а та б. Форма, яка відповідає геометричному ізомеру а при цьому присутня в більшій кількості завдяки стабілізації внаслідок утворення водневого зв'язку між амідною групою та атомом азоту піридинового кільця (схема 3).

Склад та структура синтезованих сполук 3-5 підтверджені результатами елементного аналізу (табл. 1), ІЧ, ЯМР 1H та ^{19}F спектроскопії (табл. 2), а також для сполук типу 4 і даними спектроскопії ЯМР ^{13}C (табл. 3). Характерними ознаками, що доводять будову продуктів 4, є наявність в їх спектрах ЯМР 1H дублету α -протону ароматичного піридинового кільця ($8,55$ - $8,62$ м.ч. в ДМСО- d_6 та $8,29$ - $8,30$ м.ч. в $CDCl_3$, $J = 5,0$ Гц) та синглету у відносно сильнополюній для ароматичних протонів області ($5,24$ - $6,41$ м.ч. в ДМСО- d_6 та $4,81$ - $5,71$ м.ч. в $CDCl_3$). Перший із вказаних вище сигналів свідчить про порушення піримідоконденсованої структури вихідних сполук із розкриттям піримідинового кільця, а другий, вочевидь, відповідає протону H^5 тіазолідинового циклу. ІЧ-спектри продуктів 4 характеризуються смугами поглинання екзоциклічної карбонільної групи (1680 - 1685 cm^{-1}) (сполуки 4а-г), етоксикарбонільної групи (1755 cm^{-1}) (сполуки 4д,е) та нітрильної групи (2205 - 2212 cm^{-1}). У спектрах ЯМР ^{19}F сиг-

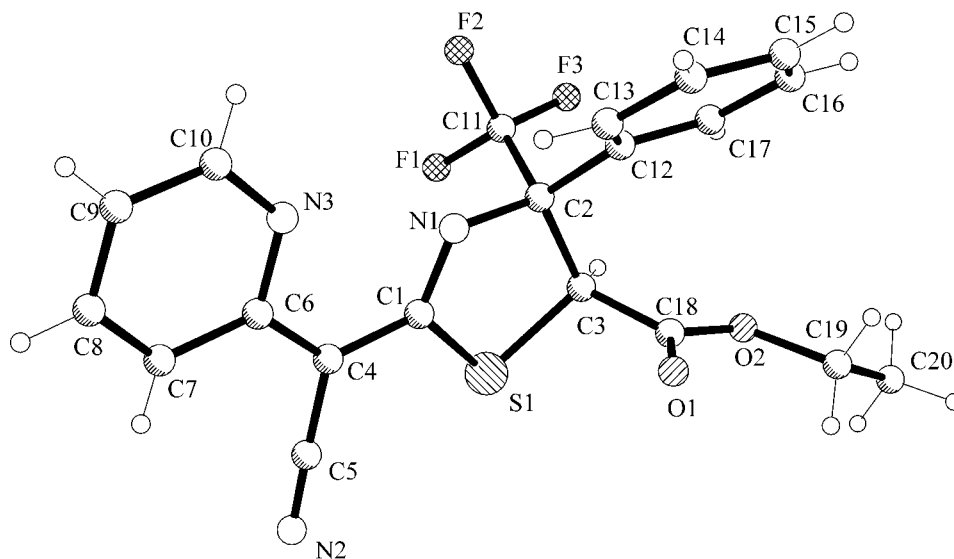


Рис. 1. Загальний вигляд молекули 4д та її основні геометричні параметри: C^1-N^1 $1,306(5)$, C^1-C^4 $1,422(6)$, C^1-S^1 $1,773(4)$, C^2-N^1 $1,453(5)$, C^2-C^3 $1,575(6)$, C^3-S^1 $1,806(5)$, C^4-C^6 $1,421(6)$, C^4-C^5 $1,435(7)$, C^5-N^2 $1,158(6)$ А°; $N^1-C^1-C^4$ $124,7(4)$, $N^1-C^1-S^1$ $116,9(4)$, $C^4-C^1-S^1$ $118,4(4)$, $N^1-C^2-C^3$ $108,7(4)$, $C^2-C^3-S^1$ $106,2(3)$, $C^6-C^4-C^1$ $123,6(4)$, $C^6-C^4-C^5$ $119,4(4)$, $C^1-C^4-C^5$ $116,9(4)$, $N^2-C^5-C^4$ $178,4(6)^\circ$.

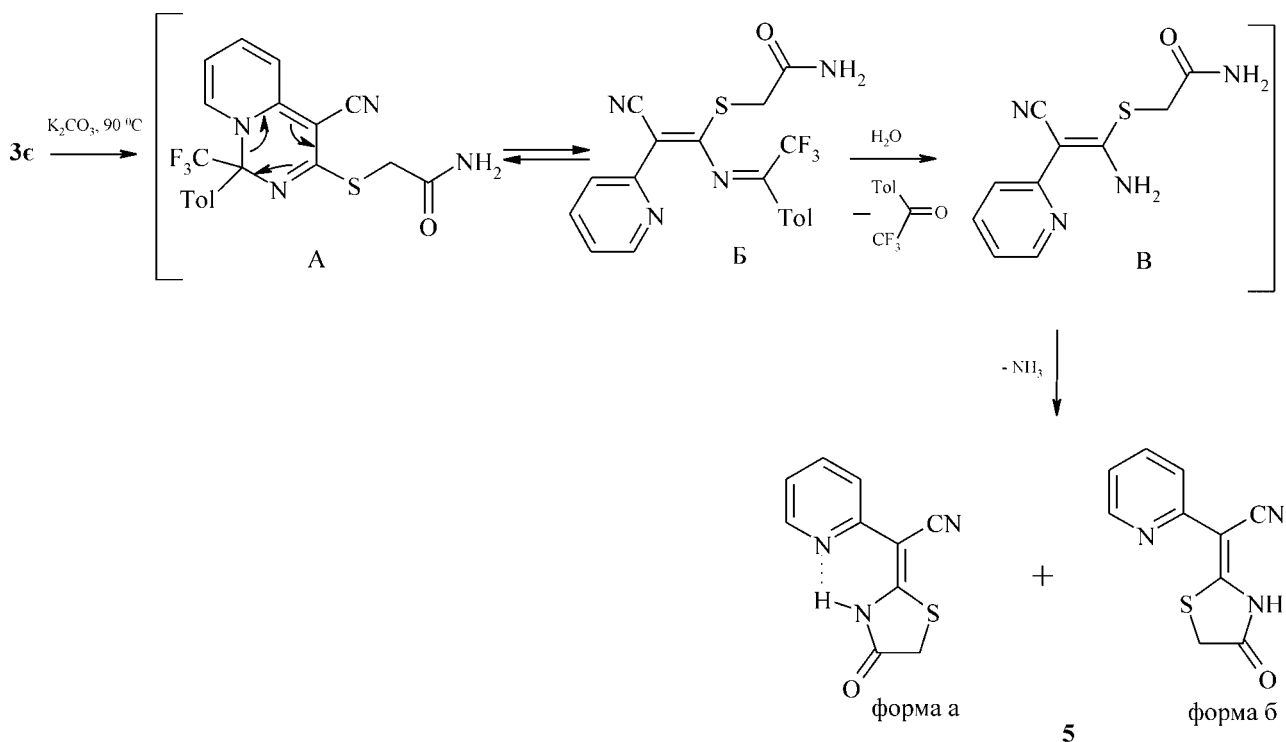


Схема 3

нали груп CF_3 знаходяться в діапазоні -74 - 77 , що підтверджує її зв'язок з sp^3 -гібризованим вуглецевим атомом у триаді N-C-C [6]. У спектрах ЯМР ^{13}C сполук типу 4 найбільш показовими є синглети C^5 ($50,38$ - $51,82$ м.ч.), C^2 ($165,92$ - $166,82$ м.ч.) та кватрет C^4 ($80,57$ - $84,22$ м.ч., $J = 28$ Гц) вуглецевих атомів тіазолідинового циклу.

Експериментальна частина

Елементні аналізи виконані на мікроаналізаторі Perkin-Elmer CHNO/S Ser. II 2400. ІЧ-спектри синтезованих сполук записані на спектрофотометрі UR-20 в таблетках KBr. Спектри ЯМР 1H і ^{19}F та ^{13}C отримані на приладі Varian-Gemini в

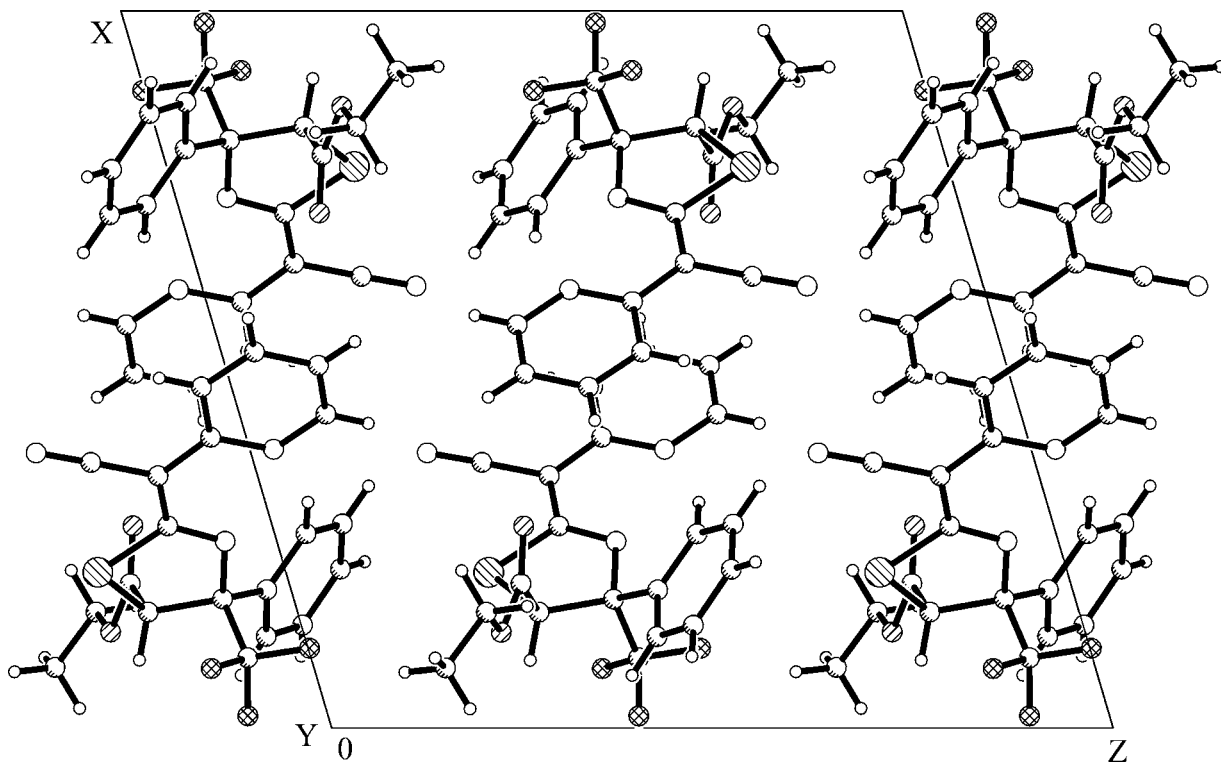


Рис. 2. Фрагмент молекулярної упаковки сполуки 4д з проєкцією на площину $0xz$.

Таблиця 1

Характеристики сполук 1а,б; 3а-є, 4а-е, 5

Сполука	Формула	Вирахувано, %			T _{пл} , °C	Вихід, %	Знайдено, %		
		C	H	S			C	H	S
1а	C ₁₆ H ₁₀ F ₃ N ₃ S	57,65	3,02	9,62	234-235	64	57,67	3,07	9,59
1б	C ₁₇ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₂ S	58,19	3,48	9,23	236-237	67	58,24	3,75	9,19
3а	C ₂₃ H ₁₄₂ ClF ₃ N ₃ S	56,11	2,87	6,51	104-105	51	56,21	2,77	6,50
3б	C ₂₄ H ₁₆ Cl ₂ F ₃ N ₃ S	56,93	3,18	6,33	172-173	83	56,91	3,25	6,47
3в	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₂ S	57,27	3,85	7,65	149-150	55	57,14	3,90	7,51
3г	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₂ S	58,19	4,19	7,40	145-146	74	58,34	4,22	7,44
3д	C ₂₁ H ₁₇ F ₃ N ₄ OS	58,60	3,98	7,45	157-158	58	58,89	4,01	7,44
3е	C ₂₄ H ₁₅ Cl ₂ F ₃ N ₄ OS	53,84	2,82	5,99	167-168	87	53,55	2,94	6,00
3є	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ OS	56,43	3,74	7,93	165-167	81	56,70	3,53	7,99
4а	C ₂₄ H ₁₅ BrF ₃ N ₃ OS	54,35	2,85	6,05	134-136	63	54,27	2,87	6,19
4б	C ₂₂ H ₁₃ BrF ₃ N ₃ O ₂ S	49,26	2,44	11,96	223-224	46	49,21	2,40	12,00
4в	C ₂₅ H ₁₇ BrF ₃ N ₃ OS	55,16	3,15	5,89	173-175	19	55,32	3,57	6,04
4г	C ₂₅ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₃ S	58,82	3,36	6,28	167-168	30	58,80	3,29	6,27
4д	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₂ S	57,27	3,85	7,65	134-135	67	57,14	3,40	7,41
4е	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₄ O ₂ S	58,19	4,19	7,40	173-174	72	58,34	4,05	7,36
5	C ₁₀ H ₇ N ₃ OS	55,29	3,25	14,76	225-227	67	55,36	3,28	14,77

Таблиця 2

ІЧ, ЯМР ¹H та ¹⁹F спектри сполук 1а,б; 3а-є, 4а-е, 5

Сполука	ІЧ-спектр, KBr, ν, см ⁻¹			Спектр ЯМР ¹ H, ДМСО-d ₆ (*- CDCl ₃), δ, м.ч., J (Гц)	Спектр ЯМР ¹⁹ F, δ, м.ч.
	C=O	N-H	C≡N		
1	2	3	4	5	6
1а		3200	2225	6,70 м (1H, H _{Ar}), 7,13 д (1H, H _{Ar} , J = 6,8 Гц), 7,21 д (1H, H _{Ar} , J = 8,5 Гц), 7,54-7,77 м (6H, H _{Ar}), 10,17 (1H, NH)	-75,30
1б		3200	2220	2,41 с (3H, CH ₃), 6,71 т (1H, H _{Ar} , J = 7,3 Гц), 7,14 д (1H, H _{Ar} , J = 6,8 Гц), 7,21 д (1H, H _{Ar} , J = 8,8 Гц), 7,38 д (2H, H _{Ar} , J = 8,0 Гц), 7,55 д (2H, H _{Ar} , J = 8,0 Гц), 7,74 д (1H, H _{Ar} , J = 8,0), 10,14 (1H, NH)	-75,35
3а*			2212	4,30 м (2H, CH ₂), 6,88 т (1H, H _{Ar} , J = 6,9 Гц), 7,13 д (1H, H _{Ar} , J = 8,5 Гц), 7,19 д (1H, H _{Ar} , J = 8,3 Гц), 7,29-7,60 м (8H, H _{Ar}), 7,74 т (1H, H _{Ar} , J = 7,8 Гц)	-73,81
3б			2210	2,33 с (3H, CH ₃), 4,21 м (2H, CH ₂), 6,86 т (1H, H _{Ar} , J = 7,1 Гц), 7,12-7,29 м (6H, H _{Ar}), 7,47-7,58 м (3H, H _{Ar}), 7,73 т (1H, H _{Ar} , J = 7,3 Гц)	-73,72
3в	1755		2210	1,02 т (3H, COOCH ₂ CH ₃ , J = 7,2 Гц), 3,79 м (2H, CH ₂), 3,89 м (2H, COOCH ₂ CH ₃) 6,86 т (1H, H _{Ar} , J = 6,6 Гц), 7,15 д (2H, H _{Ar} , J = 8,7 Гц), 7,37-7,55 м (6H, H _{Ar}), 7,74 т (1H, H _{Ar} , J = 8,4 Гц)	-74,07
3г	1750		2210	1,04 т (3H, COOCH ₂ CH ₃ , J = 7,2 Гц), 2,33 с (3H, CH ₃), 3,81 м (2H, CH ₂), 3,92 м (2H, COOCH ₂ CH ₃) 6,88 т (1H, H _{Ar} , J = 7,3 Гц), 7,15-7,30 м (5H, H _{Ar}), 7,56 д (1H, H _{Ar} , J = 6,7 Гц), 7,75 т (1H, H _{Ar} , J = 7,3)	-74,17
3д	1670	3310	2212	3,65 м (2H, CH ₂), 6,88 т (1H, H _{Ar} , J = 7,0 Гц), 7,16 д (1H, H _{Ar} , J = 8,3 Гц), 7,39-7,52 м (6H, H _{Ar}), 7,59 д (1H, H _{Ar} , J = 7,0 Гц), 7,74 т (1H, H _{Ar} , J = 7,7 Гц), 8,03 д (1H, NH, J = 3,8 Гц)	-73,74
3е	1695	3250	2209	3,93 м (2H, CH ₂), 6,88 т (1H, H _{Ar} , J = 7,0 Гц), 7,17-7,56 м (9H, H _{Ar}), 7,73-7,90 м (2H, H _{Ar}), 10,34 с (1H, NH)	-73,75
3є	1690	3430	2205	2,33 с (3H, CH ₃), 3,71 м (2H, CH ₂), 6,89 т (1H, H _{Ar} , J = 7,0 Гц), 7,10-7,18 м (2H, H _{Ar}), 7,28-7,47 м (5H, H _{Ar}), 7,60 д (1H, H _{Ar} , J = 7,0 Гц), 7,76 т (1H, H _{Ar} , J = 7,7 Гц)	-73,79
4а	1690	3150	2202	6,41 с (1H, CH ⁵), 7,15-7,48 м (7H, H _{Ar}), 7,72-8,05 м (6H, H _{Ar}), 8,62 д (1H, α-H _{Py} , J = 5,2 Гц), 13,92 с (1H, NH)	-74,59
4б	1680	3130	2205	6,26 с (1H, CH ⁵), 7,17 т (1H, H _{Ar} , J = 6,5 Гц), 7,33-7,53 м (7H, H _{Ar}), 7,99 т (1H, H _{Ar} , J = 7,2 Гц), 8,27 д (2H, H _{Ar} , J = 7,2 Гц), 8,60 д (1H, α-H _{Py} , J = 5,0 Гц), 13,98 с (1H, NH)	-74,82
4в*	1685	3150	2205	2,30 с (2H, CH ₃), 5,67 с (1H, CH ⁵), 6,99-7,09 м (3H, H _{Ar}), 7,20-7,33 м (3H, H _{Ar}), 7,48 д (1H, H _{Ar} , J = 8,0 Гц), 7,61-7,77 м (4H, H _{Ar}), 8,29 д (1H, α-H _{Py} , J = 5,0 Гц), 13,31 с (1H, NH)	-76,89

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	
4г*	1685	3150	2205	2,28 с (3H, CH ₃), 5,71 с (1H, CH), 7,00-7,06 м (3H, H _{Ar}), 7,23-7,27 м (2H, H _{Ar}), 7,48 д (1H, H _{Ar} , J = 8,5 Гц), 7,73-7,79 м (3H, H _{Ar}), 8,19-8,25 м (3H, H _{Ar}), 13,60 с (1H, NH)	-76,99	
4д	1755	3140	2205	0,75 т (3H, CH ₃ , J = 7,0), 3,53-3,78 м (2H, CH ₂), 5,24 с (1H, CH ⁵), 7,14 т (1H, H _{Ar} , J = 6,2 Гц), 7,37 д (1H, H _{Ar} , J = 7,3 Гц), 7,47-7,63 м (5H, H _{Ar}), 7,97 т (1H, H _{Ar} , J = 7,3 Гц), 8,55 д (1H, α-H _{Py} , J = 5,0 Гц), 14,02 с (1H, NH)	-75,13	
4е*	1755	3130	2210	0,86 т (3H, COOCH ₂ CH ₃ , J = 7,0 Гц), 2,37 с (3H, CH ₃), 3,69-3,84 м (2H, COOCH ₂ CH ₃) 4,81 с (1H, CH ⁵), 7,01 т (1H, H _{Ar} , J = 6,5 Гц), 7,21-7,26 м (2H, H _{Ar}), 7,41-7,48 м (3H, H _{Ar}), 7,73 т (1H, H _{Ar} , J = 7,9 Гц), 8,30 д (1H, α-H _{Py} , J = 5,2 Гц), 13,19 с (1H, NH)	-77,54	
5	форма а	1670 1700	3100	2207	4,10 с (2H, CH ₂), 7,29-7,41 м (2H, H _{Py}), 7,96 д (1H, H _{Py} , J = 7,2 Гц), 8,59 д (1H, α-H _{Py} , J = 5,1 Гц), 13,44 с (1H, NH)	-
	форма б				3,83 с (2H, CH ₂), 7,19-7,30 м (2H, H _{Py}), 7,85 д (1H, H _{Py} , J = 7,2 Гц), 8,53 д (1H, α-H _{Py} , J = 5,1 Гц), 11,94 с (1H, NH)	

розчинах DMSO-d₆ та CDCl₃ (робоча частота і внутрішній стандарт відповідно 300 МГц, TMS; 175,25 МГц, CFC1₃; 125,75 МГц, TMS).

Рентгеноструктурне дослідження монокристалу сполуки 4д C₂₀H₁₆F₃N₃O₂S з лінійними розмірами 0,35 x 0,32 x 0,25 мм проведено при кімнатній температурі на автоматичному чотирикуговому дифрактометрі Enraf-Nonius CAD-4 (MoKα-випромінення, λ=0,71073 Å, відношення швидкостей сканування 2θ/ω 1.2, Θ_{макс}=25°, сегмент сфери 0≤h≤17, 0≤k≤10, -18≤l≤17). Кристали сполуки 4д моноклінні, a = 15,003(5), b = 8,681(5), c = 15,733(5) Å, β = 106,442(5), V = 1965,3(14) Å³, M = 419,42, Z = 4, d_{вир} = 1,418 г/см³, μ = 0,214 мм⁻¹, F(000) = 864, просторова група P 2/c. Всього було зібрано 3599 відображень. Структура розшифрована прямим методом та уточнена методом найменших квадратів у повноматричному анізотропному наближенні з використанням комплексу програм SHELXL97 та SHELXS97 [8, 9]. В уточненні використано 3459 незалежних відображень

(1622 відображення з I > 2σ (I), 262 уточнених параметрів, число відображень на параметр 6.2). Положення атомів водню були підраховані геометрично та включені в розрахунки по типу “вершника”. При уточненні була використана вагова схема, розрахована за рівнянням:

$$w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0,072P)^2],$$

де P=(F_o²+2F_c²)/3.

Кінцеві значення факторів розходження R = 0,0667 і R_w = 0,1391, GOF = 1,006. Залишкова електронна густина із ряду різниць Фур'є складає -0,41 і 0,21 е/Å³. Облік поглинання у кристалі був виконаний за допомогою методу азимутального сканування T_{хв} — 0,8494, T_{макс} — 0,9395. Повний набір рентгеноструктурних даних для сполуки 4д задепонований в Кембріджському банку структурних даних (N CCDC 604055).

1-Арил-3-тіоксо-1-трифторометил-2,3-дигідро-1Н-піридо[1,2-с]піримідин-4-карбонітрили 1а,б. 0,0077 Моль відповідного 1-арил-3-оксо-1-трифтор-

Таблиця 3

ЯМР ¹³C спектри сполук 4а,б,г-е [DMSO-d₆ (* - CDCl₃), δ, м.ч., J (Гц)]

Сполука	C ²	C ⁴	C ⁵	C-CN	C≡N	CF ₃	C=O	C _{Ar} (Het)	C _{Py}	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃
4а	166,82	83,80 кв (J=28 Гц)	50,38	70,02	119,58	125,36 кв (J=290 Гц)	191,65	126,49, 127,36, 128,05, 128,43, 128,81, 128,90, 133,45, 134,13	117,14, 118,86, 139,82, 141,34, 152,37	-	-	-
4б	166,82	84,22 кв (J=28 Гц)	50,81	69,77	119,57	125,65 кв (J=280 Гц)	184,79	124,45, 127,28, 128,35, 128,90, 132,68, 133,35, 140,18, 144,00	116,91, 118,80, 135,86, 141,46, 152,32	-	-	-
4г*	165,92	81,94 кв (J=28 Гц)	51,82	74,23	119,25	125,33 кв (J=290 Гц)	190,89	123,75, 127,04, 129,30, 129,45, 129,50, 139,69, 140,31, 150,40	117,78, 119,90, 138,36, 142,65, 153,81	-	-	20,99
4д*	166,02	80,62 кв (J=28 Гц)	51,29	74,30	119,45	125,33 кв (J=290 Гц)	167,28	126,52, 128,54, 128,93, 131,56	117,99, 119,56, 137,95, 143,86, 154,11	62,18	13,41	-
4е*	166,09	80,57 кв (J=28 Гц)	51,27	74,33	119,46	125,37 кв (J=290 Гц)	167,30	126,26, 129,40, 129,58, 139,79	118,03, 119,59, 137,96, 143,86, 154,13	62,18	13,39	21,09

метил-2,3-дигідро-1Н-піrido[1,2-с]піримідин-4-карбонітрилу та 0,0077 Моль реагенту Лоуссона кип'ятили у 25 мл толуолу на протязі 10 год. Продукт, який випав при охолодженні, відфільтровували, фільтрат промивали водою (3x50 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, розчинник випарювали, а залишок перекристалізували з етанолу. Обидві отримані порції продукту об'єднували та перекристалізували з ацетонітрилу.

3-Алкілтіо-1-трифторометил-1-феніл-1Н-піrido[1,2-с]піримідин-4-карбонітрили 3а-є та [4-арил-5-ароїл(гетероїл)-4-трифторометил-1,3-тіазолідин-2-іліден](піридин-2-іл)ацетонітрили 4а-г. До розчину 0,0012 Моль сполуки 1а,б в 4 мл ДМФА послідовно додавали 0,0012 Моль відповідного алкілюючого агента 2а-и та 0,25 г (0,0018 Моль) K₂CO₃ і перемішували при кімнатній температурі на протязі 5 год (у випадку сполук 3а-є) та 15 год (у випадку сполук 4а-г). Реакційну суміш виливали у 40 мл води, осад відфільтровували і перекристалізували з етанолу. У випадку 3є перекристалізацією одержували із суміші гексан-пропанол-2, 5:1.

Етил 4-арил-4-трифторометил-2-[ціано(піридин-2-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-5-карбоксилати 4д,е.

До розчину 0,001 Моль сполуки 3в,г в 4 мл ДМФА додавали 0,18 г (0,00126 Моль) K₂CO₃ і перемішували при 80-90°C протягом 18 год. Реакційну суміш виливали у 40 мл води, осад відфільтровували і перекристалізували із етанолу (сполука 4д) або суміш гептан-пропанол-2, 2:1 (сполука 4е).

4-Оксо-1,3-тіазолідин-2-іліден(піридин-2-іл)ацетонітрил 5. До розчину 0,2 г (0,0005 Моль) сполуки 3є в 3 мл ДМФА додавали 0,104 г (0,00075 Моль) K₂CO₃ і перемішували при 80-90°C протягом 28 год. Реакційну суміш виливали у 30 мл води, відфільтровували, фільтрат підкислювали розбавленою HCl до pH 5. Осад, який утворився, відфільтровували, сушили і перекристалізували із ацетонітрилу.

Висновки

1. Знайдена нова стереоселективна рециклізація продуктів S-алкілювання піrido[1,2-с]-піримідин-3-тіонів α-бромкетонами та етилбромацетатом до похідних 1,3-тіазолідину.

2. Перебігу рециклізації сприяє підвищена кислотність S-метиленової групи досліджених об'єктів.

Література

1. Большут А.В., Вовк М.В. // ЖОФХ. — 2006. — Т. 4, вип. 3 (15). — С. 57-61.
2. Вовк М.В., Лебедь П.С. // ЖОФХ. — 2005. — Т. 3, вип. 2 (10). — С. 43-46.
3. Cava P., Levinson M.I. // Tetrahedron. — 1985. — Vol. 41, №22. — P. 5061-5087.
4. Rajjappa S., Sreenivasan R. // Ind. J. Chem. — 1971. — Vol. 9, №8. — P. 761-762.
5. Perez M.A., Soto I.L., Carrilo J.R. // Synthesis. — 1983. — №5. — P. 402-404.
6. Краузе А.А., Липиньш Э.Э., Дубур Г.Я. // ХГС. — 1989. — №6. — С. 787-794.
7. Вовк М.В., Дорохов В.И. // ЖОрХ. — 1993. — Т. 29, №9. — С. 1772-1775.
8. Sheldric G.M. (1997) SHELXS97. Program for the Solution of Crystal Structure, University of Gottingen, Germany.
9. Sheldric G.M. SHELXL97. Program for the Refinement of crystal Structures, University of Gottingen, Gottingen, Germany.

Надійшла до редакції 05.05.2006 р.

УДК 547.722.6:54.057

СИНТЕЗ 2-[(3-ЗАМЕЩЕННЫХ-4-ОКСО-3,4-ДИГИДРО[1]БЕНЗОФУРО[3,2-d]ПИРИМИДИН-2-ИЛ)СУЛЬФАНИЛ]-N-АЛКИЛ(АРИЛ)АЦЕТАМИДОВ

Е.В.Ильченко, О.В.Заремба, А.А.Шеряков, С.Н.Коваленко, В.П.Черных

Национальный фармацевтический университет,
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: kosn@ic.kharkov.ua
Республиканское унитарное предприятие “Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении”,
Минск, Беларусь

Ключевые слова: 2-[(3-замещенные-4-оксо-3,4-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)сульфанил]-N-алкил(арил)ацетамиды; 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-оны; комбинаторный синтез

Разработан метод синтеза новых гетероциклических систем — 2-[(3-замещенных-4-оксо-3,4-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)сульфанил]-N-алкил(арил)ацетамидов. Методом жидкофазного параллельного синтеза получены комбинаторные библиотеки CL1 и CL2 2-[(3-замещенных-4-оксо-3,4-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)сульфанил]-3-N-алкил(арил)ацетамидов.

THE SYNTHESIS OF 2-[(3-SUBSTITUENT-4-OXO-3,4-DIHYDRO[1]BENZOFURO[3,2-d]PYRIMIDIN-2-YL)SULFANYL]-N-ALKYL(ARYL)ACETAMIDES

O.V.Ilchenko, O.V.Zaremba, A.A.Sheriyakov, S.M.Kovalenko, V.P.Chernykh

The synthetic method of new heterocyclic systems — 2-[(3-substituent-4-oxo-3,4-dihydro[1]benzofuro[3,2-d]pyrimidin-2-yl)sulfanyl]-N-alkyl(aryl)acetamides has been developed. Using the parallel solution-phase synthesis the combinatorial libraries CL1 and CL2 of 2-[(3-substituent-4-oxo-3,4-dihydro[1]benzofuro[3,2-d]pyrimidin-2-yl)sulfanyl]-N-alkyl(aryl) have been obtained.

СИНТЕЗ 2-[(3-ЗАМІЩЕНИХ-4-ОКСО-3,4-ДИГИДРО[1]БЕНЗО-ФУРО[3,2-d]ПІРИМІДИН-2-ІЛ)СУЛЬФАНИЛ]-N-АЛКІЛ(АРИЛ)АЦЕТАМІДІВ

О.В.Ильченко, О.В.Заремба, А.А.Шеряков, С.М.Коваленко, В.П.Черних

Розроблено метод синтезу нових гетероциклічних систем — 2-[(3-заміщених-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуоро[3,2-d]піримідин-2-іл)сульфанил]-N-алкіл(арил)ацетамідів. Методом рідкофазного параллельного синтезу отримані комбінаторні бібліотеки CL1 та CL2 2-[(3-заміщених-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуоро[3,2-d]піримідин-2-іл)сульфанил]-N-алкіл(арил)ацетамідів.

Гетероциклические системы, содержащие в своей структуре фрагмент 2-тиоксохиназолин-4-она, и его структурные аналоги активно исследуются в последнее время. Интерес к их изучению вызван не только широким спектром физиологической активности, проявляемой этими соединениями [1-7], но и разнообразным синтетическим потенциалом 2-тиоксохиназолин-4-онов. В настоящее время в литературе имеется лишь одна работа по синтезу 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-онов [8], а продукты их алкилирования являются неизученными соединениями. Поэтому производные 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-оны — интересные объекты для построения комбинаторных библиотек с целью поиска новых биологически активных соединений.

Ранее нами был описан синтез и продукты алкилирования новых 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолинов [9] и тиенопиримидин-4-онов

[10]. Полученные результаты побудили нас продолжить исследования и разработать методы алкилирования 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-онов.

В данной работе был осуществлен синтез комбинаторных библиотек CL1 и CL2 2-[(3-замещенных-4-оксо-3,4-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)сульфанил]-3-N-алкил(арил)ацетамидов методом жидкофазного параллельного синтеза.

Взаимодействием этил 3-изотиоцианато-1-бензофуран-2-карбоксилата (1) с различными ароматическими и алифатическими аминами 2{1-4} в присутствии эквимолярного количества триэтиламина были получены 3-N-замещенные-2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-оны 3{1-4} (схема 1).

Взаимодействием 3-замещенных 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-онов 3{1-4} с рядом амидов хлоруксусной кислоты 4{1-11} в присутствии триэтиламина в ДМФА

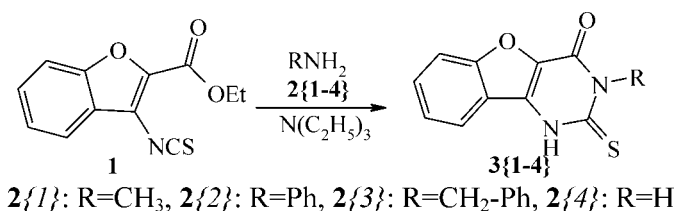
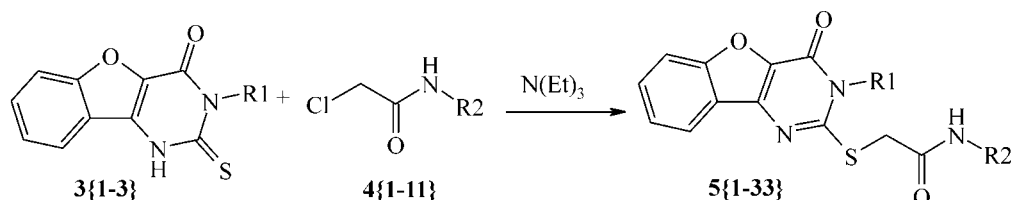


Схема 1



R₁=Ph, CH₂-Ph, Me

R₂=H, Ph, o-Me-Ph, m-Me-Ph, p-Me-Ph, p-F-Ph, 3,4-диMe-Ph, o-OMe-Ph, m-Cl-Ph, o-OEt-Ph, o-Et-Ph

Схема 2

были получены соответствующие 2-[(3-замещенные-4-оксо-3,4-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)сульфанил]-N-алкил(арил)ацетамиды **5}\{1-33\}** (схема 2).

Для оптимизации методики синтеза алкилированных продуктов мы опробовали и сравнили несколько методов проведения реакции алкилирования, варьируя условия реакции. Алкилирование 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-онов в водно-спиртовом растворе щелочи является классическим методом и приводит к образованию соответствующих S-алкилированных продуктов. Но данный метод дает неудовлетворительные выходы, так как наряду с образованием целевого продукта происходит частичный щелочной гидролиз амидной группы, что существенно загрязняет продукты реакции и снижает выход. Алкилирование 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-онов в безводном ДМФА с использованием в качестве основания триэтиламина позволило нам достичь высоких выходов образования алкилированных продуктов (80-95%) и получать соединения с удовлетворительной степенью чистоты (90-99%). Продукты алкилирования выделялись при разбавлении реакционной смеси водой и очищались перекристаллизацией из пропанола-2.

Используя синтетически доступные амиды хлоруксусной кислоты, мы приняли данную методику для синтеза ряда 2-[(3-замещенных-4-оксо-3,4-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)сульфанил]-N-алкил(арил)ацетамидов. Синтез алкилированных продуктов осуществляли путем жидкофазного параллельного синтеза с использованием лабораторного реактора "CombiSyn-012-3000". К смеси 3-замещенного 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-она и эквимолярного количества триэтиламина в безводном ДМФА добавляли соответствующий амид хлоруксусной кислоты. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1-2 ч. Контроль образования продуктов реакции осуществляли методами ТСХ и УФ-спектроскопии.

Для расширения области поиска потенциальных биологически активных соединений получены библиотеки 2-[(3-замещенных-4-оксо-3,4-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)сульфанил]-N-алкил(арил)ацетамидов CL1-CL2 из 274 соединений. В качестве базовой структуры для получения комбинаторных библиотек использовали 3-замещенные 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-оны (рис. 1).

Интересно, что алкилирование соединения **3}\{4\}** в ДМФА при комнатной температуре в присутст-

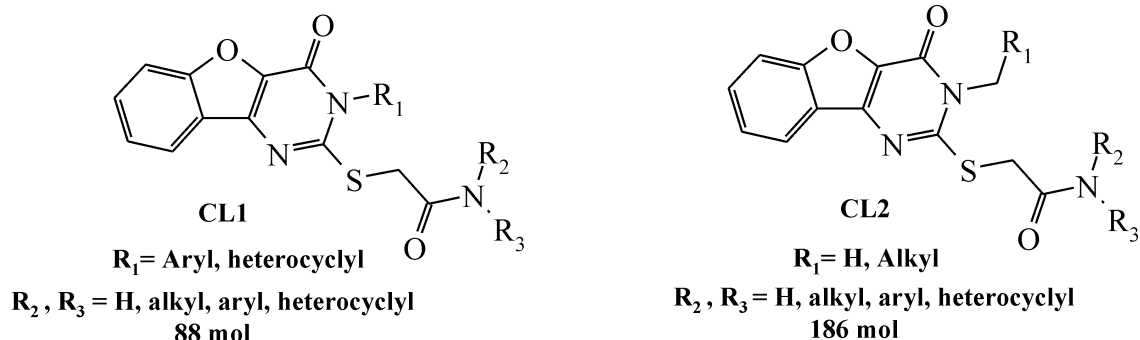
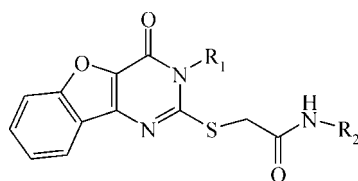


Рис. Примеры комбинаторных библиотек 2-[(3-замещенных-4-оксо-3,4-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)сульфанил]-N-алкил(арил)ов.

Таблица 1

Константы, выходы и данные элементного анализа соединений 5{1-33}, 3{4}, 6, 7



Соединение	R ₁	R ₂	Брутто-формула	М.м.	N, % Рассч./ Эксп.	S, % Рассч./ Эксп.	Т.пл., °С	Выход, %
5{1}	Me	H	C ₁₃ H ₉ N ₃ O ₃ S	289,31	14,52/14,49	11,08/11,05	263-65	95
5{2}	Me	Ph	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	365,41	11,50/11,48	8,77/8,76	251-53	89
5{3}	Me	o-Me-Ph	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	379,44	11,07/11,05	8,45/8,43	249-51	87
5{4}	Me	m-Me-Ph	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	379,44	11,07/11,06	8,45/8,43	215-17	88
5{5}	Me	p-Me-Ph	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	379,44	11,07/11,06	8,45/8,45	248-50	92
5{6}	Me	p-F-Ph	C ₁₉ H ₁₄ FN ₃ O ₃ S	383,40	10,96/10,95	8,36/8,34	238-40	87
5{7}	Me	3,4-диMe-Ph	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	393,47	10,68/10,65	8,15/8,13	247-49	89
5{8}	Me	o-OMe-Ph	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	395,44	10,63/10,60	8,11/8,12	195-97	86
5{9}	Me	m-Cl-Ph	C ₁₉ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ S	399,86	10,51/10,50	8,02/7,99	210-12	85
5{10}	Me	o-OEt-Ph	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	409,47	10,26/10,25	7,83/7,81	187-89	88
5{11}	Me	o-Et-Ph	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	393,47	10,68/10,64	8,15/8,12	230-32	84
5{12}	Ph	H	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	351,39	11,96/11,93	9,12/9,11	253-55	89
5{13}	Ph	Ph	C ₂₄ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	427,49	9,83/9,81	7,50/7,48	235-36	88
5{14}	Ph	o-Me-Ph	C ₂₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	441,51	9,52/9,51	7,56/7,55	228-29	87
5{15}	Ph	m-Me-Ph	C ₂₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	441,51	9,52/9,50	7,56/7,54	212-14	85
5{16}	Ph	p-Me-Ph	C ₂₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	441,51	9,52/9,50	7,56/7,55	215-16	80
5{17}	Ph	p-F-Ph	C ₂₄ H ₁₆ FN ₃ O ₃ S	445,48	9,43/9,40	7,20/7,21	243-45	85
5{18}	Ph	3,4-диMe-Ph	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	455,54	9,22/9,21	7,04/7,02	227-29	87
5{19}	Ph	o-OMe-Ph	C ₂₅ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	457,51	9,18/9,16	7,01/6,98	208-10	85
5{20}	Ph	m-Cl-Ph	C ₂₄ H ₁₆ ClN ₃ O ₃ S	461,93	9,10/9,11	6,94/6,93	206-07	87
5{21}	Ph	o-OEt-Ph	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	471,54	8,91/8,90	6,80/6,79	196-98	88
5{22}	Ph	o-Et-Ph	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	455,54	9,22/9,23	7,04/7,01	212	89
5{23}	CH ₂ Ph	H	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	365,41	11,50/11,48	8,77/8,75	238-40	93
5{24}	CH ₂ Ph	Ph	C ₂₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	441,51	9,52/9,51	7,26/7,24	245-47	89
5{25}	CH ₂ Ph	o-Me-Ph	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	455,54	9,22/9,21	7,04/7,03	255-57	86
5{26}	CH ₂ Ph	m-Me-Ph	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	455,54	9,22/9,24	7,04/7,02	225-27	87
5{27}	CH ₂ Ph	p-Me-Ph	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	455,54	9,22/9,24	7,04/7,03	239-41	88
5{28}	CH ₂ Ph	p-F-Ph	C ₂₅ H ₁₈ FN ₃ O ₃ S	459,50	9,14/9,12	6,98/6,95	232-34	85
5{29}	CH ₂ Ph	3,4-диMe-Ph	C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	469,57	8,95/8,94	6,83/6,80	228-30	87
5{30}	CH ₂ Ph	o-OMe-Ph	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	471,54	8,91/8,89	6,80/6,81	213-15	86
5{31}	CH ₂ Ph	m-Cl-Ph	C ₂₅ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ S	475,96	8,83/8,80	6,74/6,72	212-14	88
5{32}	CH ₂ Ph	o-OEt-Ph	C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₄ S	485,57	8,65/8,63	6,60/6,59	210-12	89
5{33}	CH ₂ Ph	o-Et-Ph	C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	469,57	8,95/8,92	6,83/6,81	248-50	92
3{4}	H	-	C ₁₀ H ₆ N ₂ O ₂ S	218,24	12,84/12,82	14,69/14,67	278-79	85
6	H	-	C ₁₁ H ₈ N ₂ O ₂ S	232,26	12,06/12,03	13,81/13,80	217-19	85
7	CH ₃	-	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	246,29	11,37/11,35	13,02/13,03	202	87

Таблица 2

 ^1H ЯМР-спектры 2-[(3-замещенных-4-оксо-3,4-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)сульфанил]-N-алкил(арил)ацетамидов 5{1-33}, 3{4}, 6, 7

^1H ЯМР-спектры, δ , м.д.								
Соединение	s, 2H, SCH ₂	Ароматические протоны	d, 1H, H-6	t, 1H, H-7	t, 1H, H-8	d, 1H, H-9	s, 1H, NH	Другие протоны
1	2	3	4	5	6	7	8	9
5{1}	4,05	-	7,75	7,64	7,47	7,98	7,28, 7,78	3,51 (s, 3H, NCH ₃)
5{2}	4,30	7,02 (m, 1H), 7,24-7,44 (m, 4H)	7,77	7,66	7,56	7,88	10,50	3,60 (s, 3H, NCH ₃)
5{3}	4,30	7,00-7,36 (m, 4H)	7,80	7,64	7,44	7,97	9,80	2,15 (s, 3H, CH ₃), 3,51 (s, 3H, NCH ₃)
5{4}	4,25	6,84 (d, 1H), 7,34-7,52 (m, 3H)	7,78	7,62	7,16	7,90	10,40	2,20 (s, 3H, CH ₃), 3,60 (s, 3H, NCH ₃)
5{5}	4,25	7,08 (d, 2H), 7,52 (d, 2H)	7,77	7,62	7,41	7,91	10,40	2,20 (s, 3H, CH ₃), 3,58 (s, 3H, NCH ₃)
5{6}	4,25	7,14 (m, 2H), 7,60-7,71 (m, 2H)	7,78	7,59	7,41	7,87	10,51	3,58 (s, 3H, NCH ₃)
5{7}	4,25	7,03(d, 1H), 7,41 (d, 2H)	7,77	7,62	7,36	7,91	10,30	2,11 (s, 6H, 2CH ₃), 3,60 (s, 3H, NCH ₃)
5{8}	4,35	6,78-7,80 (m, 3H), 8,00 (d, 1H)	7,78	7,62	7,42	7,94	9,65	3,55 (s, 3H, NCH ₃), 3,70 (s, 3H, NCH ₃)
5{9}	4,30	7,05-7,43 (m, 3H), 7,86 (d, 1H)	7,77	7,62	7,53	7,84	10,75	3,58 (s, 3H, NCH ₃)
5{10}	4,35	6,83 (m, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,97 (d, 1H)	7,78	7,63	7,41	7,94	9,45	1,21 (t, 3H, OCH ₂ CH ₃), 3,60 (s, 3H, NCH ₃), 4,02 (q, 2H, OCH ₂ CH ₃)
5{11}	4,31	7,05-7,31 (m, 4H)	7,80	7,65	7,46	7,99	9,70	0,99 (t, 3H, CH ₂ CH ₃), 2,49 (q, 2H, CH ₂ CH ₃), 3,60 (s, 3H, NCH ₃)
5{12}	3,92	7,42-7,76 (m, 5H)	7,82	7,68	7,48	8,40	7,22, 7,72	-
5{13}	4,20	7,10 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,38-7,62 (m, 7H)	7,81	7,68	7,46	7,95	10,40	-
5{14}	4,18	7,12 (t, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,48-7,66 (m, 5H)	7,82	7,64	7,43	8,20	9,65	2,15 (s, 3H, CH ₃)
5{15}	4,10	6,84 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,42-7,64 (m, 7H)	7,80	7,65	7,38	7,76	10,35	2,20 (s, 3H, CH ₃)
5{16}	4,09	7,08 (d, 2H), 7,44-7,64 (m, 7H)	7,80	7,68	7,42	7,76	10,32	2,18 (s, 3H, CH ₃)
5{17}	4,10	7,11 (t, 2H), 7,49-7,64 (m, 7H)	7,79	7,68	7,42	7,92	10,45	
5{19}	4,60	6,84 (m, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,48-7,66 (m, 6H)	7,82	7,68	7,44	7,96	9,52	3,70 (s, 3H, OCH ₃)
5{20}	4,21	7,08 (d, 1H), 7,32-7,62 (m, 8H)	7,78	7,63	7,39	7,91	10,60	-
5{21}	4,20	6,84 (m, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,45-7,66 (m, 6H)	7,82	7,68	7,43	7,96	9,35	1,35 (s, 3H, CH ₃), 4,05 (q, 2H, OCH ₂ CH ₃)
5{22}	4,15	7,10-7,64 (m, 9H)	7,83	7,66	7,47	8,50	9,60	1,01 (t, 3H, CH ₂ CH ₃), 2,45 (q, 2H, CH ₂ CH ₃)
5{23}	4,01	7,26-7,37 (m, 5H)	7,83	7,68	7,51	8,40	7,25, 7,75	5,40 (s, 2H, NCH ₂)
5{24}	4,22	7,01 (t, 1H), 7,22-7,60 (m, 9H)	7,80	7,62	7,42	7,89	10,50	5,40 (s, 2H, NCH ₂)
5{25}	4,28	7,05-7,40 (m, 9H)	7,83	7,68	7,47	8,00	9,75	2,10 (s, 3H, CH ₃), 5,45 (s, 2H, NCH ₂)
5{26}	4,23	6,84 (d, 1H), 7,23-7,48 (m, 8H)	7,80	7,63	7,16	7,90	10,49	2,25 (s, 3H, CH ₃), 4,22 (s, 2H, NCH ₂)
5{27}	4,21	7,08 (d, 2H), 7,22-7,40 (m, 7H)	7,80	7,64	7,47	7,91	10,35	2,21 (s, 3H, CH ₃), 5,40 (s, 2H, NCH ₂)
5{28}	4,20	7,13 (t, 2H), 7,31 (m, 5H), 7,63 (m, 2H)	7,79	7,66	7,42	7,88	10,55	5,40 (s, 2H, NCH ₂)
5{29}	4,20	7,02 (d, 1H), 7,31 (m, 7H)	7,80	7,64	7,41	7,93	10,32	2,10 (s, 6H, 2CH ₃), 5,40 (s, 2H, NCH ₂)
5{30}	4,30	6,85 (m, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,30 (m, 5H), 7,98 (d, 1H)	7,81	7,65	7,48	7,90	9,65	3,70 (s, 3H, OCH ₃), 5,40 (s, 2H, NCH ₂)
5{31}	4,21	7,09 (m, 1H), 7,22-7,42 (m, 8H)	7,76	7,64	7,48	7,84	10,70	5,40 (s, 2H, NCH ₂)

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5{32}	4,30	6,80 (m, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,30 (m, 5H), 7,99 (d, 2H)	7,80	7,65	7,45	7,90	9,45	1,22 (t, 3H, OCH ₂ CH ₃), 4,02 (q, 2H, OCH ₂ CH ₃), 5,40 (s, 2H, NCH ₂)
5{33}	4,25	7,01-7,39 (m, 9H)	7,81	7,68	7,48	8,01	9,70	0,99 (t, 3H, CH ₂ CH ₃), 2,49 (q, 2H, CH ₂ CH ₃), 5,45 (s, 2H, NCH ₂)
3{4}	-	-	7,70	7,62	7,45	8,12	12,75, 13,60	-
6	-	-	7,79	7,66	7,44	7,99	-	2,61 (s, 1H, SCH ₃)
7	-	-	7,78	7,65	7,45	7,98	-	2,65 (s, 1H, SCH ₃), 3,52 (s, 1H, NCH ₃)

вии триэтиламина приводит к образованию моноалкилированного продукта 2-(метилсульфанил)[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она 6, дальнейшее алкилирование которого в ДМФА в присутствии карбоната калия ведет к получению диалкилированного продукта 3-метил-2-(метилсульфанил)[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она 7.

Структура всех полученных соединений подтверждена методами элементного анализа (табл. 1), УФ-, ИК-, ПМР-спектроскопии.

¹H ЯМР спектры соединений 5{1-33} характеризуются наличием сигналов ABCD-системы протонов бензофуранового кольца в виде двух дублетных сигналов протонов Н-6 (7.75-7.86 м.д.) и Н-9 (7.76-8.50 м.д.) и двух триплетных сигналов протонов Н-7 (7.59-7.68 м.д.) и Н-8 (7.16-7.56 м.д.) (табл. 2). Также в спектрах присутствуют сигналы соответствующей мультиплетности заместителей в положении 3 гетероцикла в области 6.80-7.99 м.д. в случае ароматического заместителя и в области 6.78-8.00 м.д. в случае алифатического заместителя. Наблюдается характерный сигнал метиленовой группы при 3.92-4.60 м.д. и сигнал протона амидной группы при 9.35-10.75 м.д. В некоторых соединениях (5{1}, 5{12}, 5{23}) протоны амидной группы проявляются в виде двух уширенных сигналов при 7.22-7.78 м.д. Мы предполагаем, что это обусловлено образованием водородной связи одного из протонов амидной группы с атомом азота первого положения.

В ИК-спектрах синтезированных соединений 5{1-33} проявляется сильная полоса поглощения валентных колебаний связи С=О пиримидинового цикла в области 1646-1710 см⁻¹, полосы колебаний связей NH в области 3219-3421 см⁻¹, полосы колебаний связей СН в области 2844-3196 см⁻¹, в области 1403-1624 см⁻¹ полосы С=C и С=N связей ароматических и гетероароматических колебаний (табл. 3).

В УФ-спектрах синтезированных соединений наблюдаются один или два интенсивных максимума поглощения в коротковолновой области 47960-40000 см⁻¹, а также три или четыре максимума поглощения в длинноволновой области от 35780 до 30660 см⁻¹. Следует отметить, что спектры значительно не изменяются в зависимости от

природы заместителя в третьем положении, равно как и от S-алкильного заместителя.

Экспериментальная часть

Все растворители и реагенты были получены из коммерческих источников. Температуры плавления синтезированных веществ получены на приборе фирмы Vuchi (Швейцария) модель В-520. ¹H ЯМР спектры получены на спектрометрах фирмы Varian WXR-400 (200 MHz) в DMSO-D₆ или CDCl₃ (внутренний стандарт ТМС). ИК-спектры измерены на спектрометре Bruker Tensor-27 в таблетках KBr. УФ-спектры измерены на спектрометре Spесord М-40 в пропаноле-2. Ход реакции контролировали методом LC на силикагеле на алюминиевых пластинках Silufol UV₂₅₄ (5 см x 15 см) (Kavalier, Czech Republic), элюент — система растворителей этилацетат — толуол 1:2.

Методика получения этил 3-изотиоцианато-1-бензофуран-2-карбоксилата (1). К раствору этил 3-амино-1-бензофуран-2-карбоксилата (0,1 Моль) в 100 мл хлороформа добавляли 50 мл воды. К полученной смеси при перемешивании по каплям добавляли раствор тиофосгена (0,11 Моль) в 50 мл хлороформа так, чтобы температура реакционной смеси не превышала 25°C. Перемешивание продолжали 2-3 ч. Затем добавляли водный раствор К₂СО до нейтральной среды. Органическую фазу отделяли, промывали водой (3x100 мл), сушили над MgSO₄ и отгоняли хлороформ при пониженном давлении. Полученный продукт использовали в синтезе без дополнительной очистки. Выход — 89%.

Общая методика получения 3-N-замещенных-2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-онов (3{1-4}). К 0,02 Моль (4,95 г) этил 3-изотиоцианатобензо[b]фуран-2-карбоксилата (1), добавляли минимальное количество пропанола-2 (5-7 мл), 0,022 Моль соответствующего амина (2{1-4}) и 0,022 моль триэтиламина. Реакционную смесь выдерживали при 60-70°C при постоянном перемешивании 3 ч. Полученный раствор охлаждали и добавляли уксусную кислоту до слабкой среды. Выпавшие осадки отфильтровывали, промывали водой и кристаллизовали из подходящего растворителя. Выход продуктов — 70-91%.

Таблица 3

Данные УФ- и ИК-спектроскопии соединений 5{1-33}

№	УФ-спектроскопия			ИК-спектроскопия			
	ν , см^{-1}	λ , нм	$\epsilon \cdot 10^{-3}$, л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹	ν N-H	ν C-H	ν C=O	ν C=N, ν C=C
1	2	3	4	5	6	7	8
5{1}	40180, 35640, 34400, 32380, 30980	249, 281, 291, 309, 323	5.5, 2.6, 2.8, 2.1, 1.3	3414, 3317, 3219	3074, 2915	1704, 1674	1622, 1591, 1563, 1512, 1488, 1443
5{2}	40860, 35580, 34420, 32280, 31020	245, 281, 291, 310, 322	4.8, 2.2, 2.1, 1.2, 0.7	3303	3064, 2977, 2910	1698, 1659	1621, 1594, 1568, 1514, 1441, 1407
5{3}	43060, 40880, 35640, 34300, 32300, 31060	232, 245, 281, 292, 310, 322	39.6, 39.7, 14.9, 16.6, 12.7, 8.8	3280	3050, 298, 2918	1702, 1665	1623, 1593, 1572, 1535, 1488, 1459, 1448, 1426, 1404
5{4}	40960, 34380, 32260, 31080	244, 291, 310, 322	39.1, 12.8, 9.8, 6.8	3275	3045, 2985, 2919	1702, 1658	1619, 1591, 1568, 1522, 1488, 1447, 1403
5{5}	40920, 34420, 32280, 31020	244, 291, 310, 322	44.8, 14.3, 10.8, 7.5	3288	3029, 2980, 2916	1710, 1656	1594, 1568, 1517, 1448, 1403
5{6}	41240, 35740, 34400, 32300, 31060	242, 280, 291, 310, 322	39.0, 13.0, 13.7, 10.0, 6.9	3278	3155, 3067, 2973, 2911	1699, 1660	1620, 1594, 1513, 1447, 1404
5{7}	40900, 34440, 32280, 31000	245, 290, 310, 323	34.0, 11.3, 8.4, 6.0	3246	3190, 3128, 3070, 2918	1702, 1667	1619, 1600, 1516, 1447, 1414
5{8}	47960, 41080, 35540, 34420, 32620, 31160	209, 243, 281, 291, 307, 321	40.7, 34.5, 15.9, 17.1, 9.5, 6.4	3345	3025, 2971, 2940, 2839	1697	1621, 1607, 1565, 1526, 1510, 1485, 1459, 1435, 1410
5{9}	40980, 35780, 34420, 32380, 31140	244, 279, 291, 309, 321	20.6, 6.8, 7.0, 5.1, 3.6	3251	3192, 3130, 3071, 2919	1703, 1658	1621, 1591, 1569, 1521, 1482, 1447, 1426, 1403
5{10}	40880, 35520, 34400, 32420, 31100	245, 282, 291, 308, 322	25.4, 11.3, 12.2, 6.9, 4.7	3421	2989, 2972, 2941, 2912	1699	1623, 1597, 1565, 1515, 1486, 1449, 1410
5{11}	42740, 40800, 35700, 34360, 32300, 31060	234, 245, 280, 291, 310, 322	54.0, 54.2, 21.5, 24.0, 17.7, 12.4	3259	3035, 2973, 2917, 2877	1706, 1657	1624, 1595, 1570, 1520, 1489, 1450
5{12}	40000, 34100, 32020, 30740	250, 293, 312, 325	26.2, 11.6, 7.9, 5.6	3413, 3317, 3218	3076, 2917	1703, 1674	1623, 1594, 1561, 1513, 1489, 1444
5{13}	41080, 34040, 32060, 30780	243, 294, 312, 325	41.7, 12.0, 9.0, 6.5	3294	3139, 3063	1702, 1662	1620, 1661, 1546, 1513, 1489, 1443
5{14}	42880, 41120, 35520, 34060, 32080, 30780	233, 243, 282, 294, 312, 325	31.8, 29.9, 11.1, 12.1, 8.6, 6.2	3257	3033, 2968, 2916, 2876	1703, 1655	1623, 1594, 1567, 1518, 1487, 1449
5{15}	44760, 34020, 32020, 30760	245, 294, 312, 325	37.8, 11.5, 8.3, 5.9	3327	3148, 3068, 2992	1686	1614, 1592, 1552, 1515, 1487, 1446
5{16}	44754, 34018, 32022, 30763	243, 293, 312, 324	37.7, 11.4, 8.3, 5.9	3324	3150, 3066, 2994	1689	1615, 1594, 1553, 1515, 1488, 1447
5{17}	41680, 34140, 32080, 30820	240, 293, 312, 324	27.1, 8.8, 6.3, 4.5	3323	3196, 3131, 3079, 2923, 2858	1689	1617, 1591, 1555, 1508, 1487, 1446, 1407
5{18}	40680, 34200, 32020, 30660	246, 292, 312, 326	53.7, 16.7, 11.7, 8.1	3271	3050, 2963, 2916	1703, 1668	1618, 1591, 1560, 1514, 1487, 1444, 1403
5{19}	40800, 35380, 34260, 32140, 30960	245, 283, 292, 311, 323	36.0, 16.0, 16.3, 8.6, 6.1	3412	3057, 2993, 2937, 2844	1706, 1685	1621, 1600, 1566, 1526, 1487, 1461, 1448, 1437
5{20}	40880, 34080, 32140, 30960	245, 293, 311, 323	23.1, 7.0, 4.9, 3.5	3321	3195, 3130, 3078, 2925, 2854	1687	1621, 1594, 1542, 1515, 1482, 1445, 1403
5{21}	40580, 35380, 34260, 32300, 30860	246, 283, 292, 310, 324	33.5, 15.2, 15.3, 7.9, 5.3	3269	3151, 3067, 2922, 2868	1709, 1686	1620, 1596, 1563, 1530, 1514, 1487, 1449

Продолжение табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8
5{22}	42860, 40680, 35420, 34080, 32080, 30800	233, 246, 282, 293, 312, 325	32.4, 30.6, 11.3, 12.3, 8.8, 6.2	3265	3066, 2970, 2874, 2361	1702, 1668	1619, 1587, 1557, 1531, 1509, 1488, 1449
5{23}	42780, 40100, 35520, 34200, 32160, 30900	234, 249, 282, 292, 311, 324	35.0, 40.0, 16.2, 18.6, 12.7, 9.0	3415, 3310, 3204	3065, 3028, 2989, 2930	1692, 1666	1617, 1593, 1566, 1519, 1452, 1433
5{24}	40980, 34160, 32080, 30800	244, 293, 312, 325	26.6, 8.6, 6.2, 4.3	3304	3203, 3142, 3064, 2974, 2905	1699, 1660	1620, 1600, 1546, 1516, 1452, 1435
5{25}	43620, 40500, 35540, 34160, 32160, 30800	229, 247, 281, 293, 311, 325	29.0, 27.8, 11.1, 12.1, 8.5, 5.9	3234	3030, 2992, 2924	1701, 1657	1621, 1591, 1516, 1455, 1436
5{26}	40760, 34180, 32120, 30800	245, 293, 311, 325	35.8, 11.7, 8.4, 6.0	3267	3149, 3065, 2917, 2861	1706, 1657	1619, 1594, 1564, 1541, 1518, 1489, 1454, 1429
5{27}	40800, 34180, 32140, 30820	245, 293, 311, 324	36.9, 11.1, 7.9, 5.6	3307	3091, 3064, 3032, 2981, 2918	1706, 1652	1620, 1595, 1567, 1515, 1488, 1454, 1434
5{28}	41180, 35540, 34200, 32060, 30800	243, 281, 292, 312, 325	46.6, 15.0, 15.4, 10.8, 7.6	3301	3155, 3065, 2970, 2937, 2905	1700, 1661	1619, 1594, 1513, 1453, 1434, 1408
5{29}	40700, 34220, 32200, 30800	246, 292, 311, 325	38.6, 12.0, 8.5, 6.0	3296	2882	1706, 1662	1619, 1593, 1513, 1454, 1434, 1408
5{30}	40720, 35340, 34280, 32360, 30880	246, 283, 292, 309, 324	40.2, 18.5, 19.0, 9.9, 6.8	3263	3068, 2991, 2936	1703, 1674	1600, 1562, 1538, 1519, 1491, 1462, 1434, 1422
5{31}	40780, 35780, 34180, 32100, 30820	245, 279, 293, 312, 324	58.8, 17.7, 17.9, 12.9, 9.0	3261	3064, 2988, 2933	1702, 1677, 1660	1620, 1594, 1566, 1516, 1483, 1452, 1434, 1405
5{32}	40660, 35420, 34320, 32260, 30860	246, 282, 291, 310, 324	34.9, 16.1, 16.5, 8.6, 5.6	3322	3088, 3062, 3029, 2979, 2931, 2881	1702, 1676	1597, 1561, 1538, 1515, 1497, 1475, 1455, 1422
5{33}	43060, 40660, 35580, 34200, 32060, 30800	232, 246, 281, 292, 312, 325	39.6, 34.9, 15.2, 15.4, 10.8, 7.6	3268	3032, 2977, 2958, 2926, 2907, 2866	1708, 1646	1621, 1588, 1565, 1531, 1513, 1453, 1433

Методика получения комбинаторных библиотек N1-арил-2-(3-алкил(арил)-4-оксо-4,3-дигидробензо[4,5]фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил сульфамил) ацетамидов (5{1-33}). Паралельный синтез комбинаторной библиотеки проводили в синтезаторе “CombiSyn-012-3000”. В каждый из 12 реакторов синтезатора к смеси 0,5 ммоль 3-замещенного 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-она (3{1-3}) и триэтиламина (1,5 ммоль) добавляли соответствующий амид хлоруксусной кислоты (4{1-11}) (0,6 ммоль). Реакционные массы выдерживали при 60°C и постоянном перемешивании в течение 1-2 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Разбавляли водой (30 мл) и полученные осадки фильтровали и кристаллизовали из смеси этанол/ДМФА (1:1). Выход — 80-95%.

Методика получения 2-(метилсульфанил)[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она (6). 0,0014 Моль тиона 3{4} растворяли в 5 мл ДМФА, добавляли 0,00154 Моль триэтиламина и 0,00168 Моль йодистого метила. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и образовавшийся

осадок фильтровали и кристаллизовали из пропанола-2. Выход — 85%.

Методика получения 3-метил-2-(метилсульфанил)[1] бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она (7). 0,0014 Моль тиона 3{4} растворяли в 5 мл ДМФА, добавляли 0,0042 Моль карбоната калия и 0,0042 Моль йодистого метила. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при 60°C. Затем полученный раствор разбавляли водой (20 мл) и образовавшийся осадок фильтровали и кристаллизовали из пропанола-2. Выход — 87%.

Выводы

1. Разработан метод синтеза новых 2-[(4-оксо-3,4-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)сульфанил]-N-алкил(арил)ов.

2. Данный метод был использован для синтеза комбинаторных библиотек CL1-CL2 на основе 3-замещенных 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-онов, что дает возможность проведения скрининга синтезированных соединений с целью поиска БАВ в данном классе гетероциклических соединений.

Література

1. Tan P.-Z., Soares J., Seibyl J. et al. // *J. Labelled Compd. Radiopharm.* — 1999. — Vol. 42. — P. 66-68.
2. Seiji S., Seiichi U., Shunichi H. et al. // *Jpn. Patent 62198670* — 1986.
3. Michinori T., Takashi O., Seiji S. et al. // *Jpn. Patent 62258369* — 1986.
4. Sohda T., Makino H., Boba A. // *Eur. Patent EP 0567107* — 2001.
5. Eto H., Koda T., Ogawa Y., Katori T. // *Jpn. Patent 60075488* — 1983.
6. LeMahieu R.A., Carson M., Welton A.F. et al. // *J. Med. Chem.* — 1983. — Vol. 26. — P. 107-110.
7. Carson M., LeMahieu R.A., Tilley J.W. // *Eur. Patent EP 142057* — 1984.
8. *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry 27B(12)*. — 1988. — P. 1131-3.
9. Ivachtchenko A.V., Kovalenko S.M., Drushlyak O.G. // *J. Comb. Chem.* — 2003. — Vol. 5. — P. 775-788.
10. Ivachtchenko A.V., Kovalenko S.M., Drushlyak O.G., Parkhomenko O.O. // *J. Comb. Chem.* — 2004. — Vol. 6. — P. 573-583.

Надійшла до редакції 21.06.2006 р.

UDC 547.239.1 + 547.495.1

NEW FACILE METHOD FOR PREPARING ACYLISOCYANATES BY THERMAL DECOMPOSITION OF TRIACYLISOCYANURATES

V.I.Boyko, M.A.Klyachina, V.I.Kalchenko

Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Murmanska str. 5, 02660, Kyiv, Ukraine. E-mail: v_boiko@i.com.ua

Keywords: acylisocyanates; isocyanurates; acylation; thermal decomposition

Acylisocyanates are prepared by thermal decomposition of triacylisocyanurates. This new method provide an easy access to various acylisocyanates in high yield and purity.

НОВИЙ МЕТОД ОТРИМАННЯ АЦИЛІЗОЦІАНАТІВ ШЛЯХОМ ТЕРМІЧНОГО РОЗКЛАДЕННЯ ТРИАЦИЛІЗОЦІАНАТУРАТІВ

V.I.Бойко, М.А.Клячина, В.І.Кальченко

Ацилюванням трис(триметилсиліл)ціануратів отримано триацетилізо-ціанурати. Термічне розкладення останніх — простий та зручний шлях до синтезу ацилізоціанатів з високими виходами та чистотою.

НОВЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ АЦИЛИЗОЦИАНАТОВ ПУТЕМ ТЕРМИЧЕСКОГО РАЗЛОЖЕНИЯ ТРИАЦИЛИЗОЦИАНАУРАТОВ

В.И.Бойко, М.А.Клячина, В.И.Кальченко

При ацилировании трис(триметилсиллил)цианурата получены триацетил-изоцианураты, термическое разложение которых является простым путем синтеза ацетилизоцианатов с высокими выходами и чистотой.

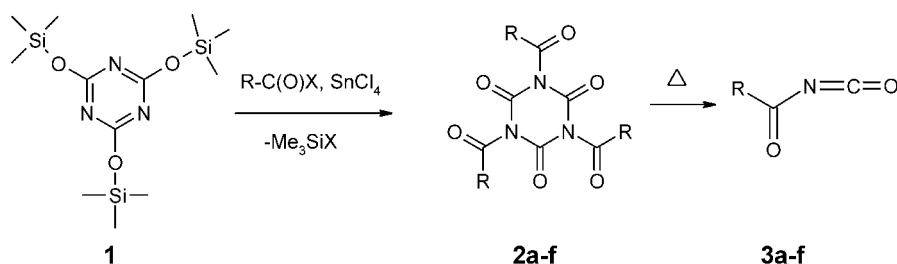
Acylisocyanates are widely useful compounds in the preparative of organic chemistry. They have been recently employed for the syntheses of various heterocycles [1], e.g. 4-oxazolones [2], 4(3H)-pyrimidinones [3], for regioselective functionalisation of hydroxycalixarenes [4] and as traps for unstable hydroxy or amino compounds [1]. The derivatives of acylisocyanates (ureas, urethanes) are widely used in agricultural [5] and pharmaceutical [6] chemistry.

All documented methods [7, 8, 9] of acylisocyanates synthesis are based on: 1) the transformation of carboxylic acid amides through the reaction with toxic oxalyl chloride [7], 2) the substitution of chlorine atom in acyl chlorides versus isocyanate group [8, 9]. On the other hand it is know that some derivatives of cyanuric (isocyanuric) acids thermally decompose to give substances containing an isocyanate group [10, 11]. In

this work we propose a new one pot method of acylisocyanates preparation based on thermal decomposition (retrimerisation) of easily available triacylisocyanurates.

Starting triacylisocyanurates **2** have been synthesized by the acylation of tris(trimethyl-silyl)cyanurates **1**, which are easily prepared by the reaction of cyanuric acid with hexamethyl-disilazane [11]. Acyl chlorides are mostly used for the acylation, however trifluoroacetic anhydride is more convenient reagent for the synthesis of trifluoroacetylisocyanurate **2f** (Scheme).

The acylation is carried out without solvent or in toluene solution in the presence of a catalytic amount of SnCl₄. After removal of trimethylsilylchloride (yield 93-98%) and toluene, triacylisocyanurates **2** [12] are obtained in nearly quantitative yields. Without further purification triacylisocyanurates **2** are converted to



R=C₆H₅(a), p-F-C₆H₄(b), p-Cl-C₆H₄(c), (CH₃)₃C(d), CCl₃(e), CF₃(f)

X=Cl for synthesis **2a-e**, CF₃C(O)O for synthesis **2f**

Scheme

Table

Characteristics of the acylisocyanates 3a-f^a

Compound	R	Yield (%)	b.p., °C (mm Hg)	Lit. b.p., °C (mm Hg)
3a	C ₆ H ₅ -	75	90 (20)	62-63 (3,5)[13]
3b	p-F-C ₆ H ₅ -	85	81-82 (15)	43-45 (0,7) [13]
3c	p-Cl-C ₆ H ₅ -	86	143 (20)	98-101 (2,0) [9]
3d	(CH ₃) ₃ C-	64	116-118 (760)	116 (760) [14]
3e	CCl ₃ -	85	138-140 (760)	135-140 (760) [9]
3f	CF ₃ -	76	37,5 (760)	37,5 (760) [12]

^a Spectral and physical data of the compounds have been reported in literature [9, 12, 13, 14].

acylisocyanates 3 by gradual increasing the temperature up to 250 °C. In case of 3e the decomposition of 2e takes place during the acylation and distillation of trimethylsilylchloride. It should be noted the proposed method is not applicable for synthesis of isocyanates, bearing hydrogen atoms in the α -position and sulfonylisocyanates.

Thus we propose a convenient one pot preparative synthesis of acylisocyanates which are versatile reagents for organic synthesis.

Experimental

All reactions are carried out under dry conditions.

Acylisocyanates 3a-c. To a stirred mixture of SnCl₄ (0,1 g) and tris(trimethylsilyl)cyanurate (0,07 mol) in dry toluene (40 ml), a solution of benzoyl chloride (0,2 mol) in dry toluene (10 ml) was added. The temperature was increased gradually up to 120°C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 6 hours, until the distillation of forming trimethylsilyl-

chloride was completed. The toluene was evaporated under reduced pressure and the residue was heated by heating in vacuum (10 mm Hg) upon the gradual increasing the temperature up to 250°C and simultaneous removal of isocyanate by distillation. The crude product was redistilled.

Trimethylacetyl isocyanate 3d was obtained in the same way, but the decomposition of triacylisocyanurate was carried out in atmosphere pressure.

Trichloroacetyl isocyanate 3e. Tris(trimethylsilyl)cyanurates (0,126 mol), SnCl₄ (0,1 g), trichloroacetyl chloride (0,36 mol) were at 120-130 °C with heating and simultaneous removal of trimethylsilylchloride by distillation. The residue was distilled in vacuum (10 mm Hg). Obtained trichloroacetyl isocyanate was redistilled at atmosphere pressure.

Trifluoroacetyl isocyanate 3e. Tris(trimethylsilyl)cyanurates (0,1 mol), SnCl₄ (0,1 g), trifluoroacetyl anhydride (0,45 mol) were gradually heated to 80°C with stirring. The reaction mixture was stirred at this temperature for 6 hours, trimethylsilyltrifluoroacetate and an excess of trifluoroacetic anhydride were removed in a vacuum (10 mm Hg). Tris(trifluoroacetyl)isocyanurate 2e was thermally decomposed upon gradual increasing of the temperature up to 250°C. The crude product was purified by redistillation.

Summary

Acylisocyanates are synthesized by thermal decomposition of triacylisocyanurates, which are easily prepared by the acylation of tris(trimethylsilyl)cyanurates. Acyl chlorides are mostly used for the acylation, however trifluoroacetic anhydride is more convenient reagent for the synthesis of trifluoroacetyl isocyanurate.

References

1. Tsuge O. *Acyl and Thioacyl Derivatives of Isocyanates, Thiocyanates and Isothiocyanates. In The Chemistry of Cyanates and Their Thio Derivatives* / Ed. S.Patai. — John Wiley & Sons: Chichester — New York, Brisbane, Toronto, 1977.
2. Hari Y., Iguchi T., Aoyama T. // *Synthesis*. — 2004. — №9. — P. 1359-1362.
3. Kawamura S., Y.Sanenitsu // *J. Org. Chem.* — 1993. — Vol. 58. — P. 414-418.
4. Yakovenko A.V., Boyko V.I., Kushnir O.V. et al. // *Org. Lett.* — 2004. — Vol. 6, №16. — P. 2769-2772.
5. Nakagawa Y., Kitahawa K., Nishiona T. et al. // *Pesticid Biochem. and Physiol.* — 1984. — Vol 21. — P. 304-312.
6. Лозинский М.О., Пелькис П.С. // *Усп. хим.* — 1968. — №37. — С. 840-864.
7. Speziale A.J., Smith L.R. // *J. Org. Chem.* — 1963. — Vol. 28. — P. 1805-1811.
8. Шелудяков В.Ф., Ткачев А.С., Шелудяков С.В. и др. // *ЖОХ.* — 1977. — №47. — С. 2259-2266.
9. Deng M.-Z., Caubere P., Senet J.P., Lecolier S. // *Tetrahedron.* — 1988. — №44. — P. 6079-6086.
10. Nachbaur E. // *Monatsh. Chem.* — 1966. — Vol. 97. — P. 361-367.
11. Козюков В.П., Добровинская Е.К., Миронов В.Ф. // *ЖОХ.* — 1976. — №46. — С. 1531-1533.
12. Бойко В.І, Самарай Л.І. // *Укр. хим. журн.* — 1992. — №58. — С. 797-798.
13. Ramires F., Telefus C.D. // *J. Org. Chem.* — 1969. — Vol. 34. — P. 376-380.
14. Speziale A.J., Smith L.R., Fedder J.E. // *J. Org. Chem.* — 1965. — Vol. 30. — P. 4306-4307.

Надійшла до редакції 08.06.2006 р.



**До 70-річчя доктора хімічних наук,
професора, завідувача відділу хімії
фосфорорганічних сполук ІОХ НАН України
Пінчука Олександра Михайловича**

14 серпня 2007 року виповнюється 70 років з дня народження відомого вченого в галузі хімії елементоорганічних сполук, доктора хімічних наук, професора Пінчука Олександра Михайловича.

Олександр Михайлович народився 14 серпня 1937 року у м. Дніпропетровську. Після закінчення середньої школи вступив до Дніпропетровського металургійного інституту, який закінчив з відзнакою, і був прийнятий до аспірантури ІОХ НАН України. Під керівництвом академіка О.В.Кірсанова в 1965 р. захистив кандидатську дисертацію на тему: “Смешанные фосфазо-сульфониларилы”. Ця робота поклала початок його наукової діяльності в надзвичайно перспективному напрямку хімії елементоорганічних сполук — хімії фосфорорганічних сполук, фундатором якої в Україні є академік О.В.Кірсанов.

У 1976 р. він захистив дисертацію на здобуття вченого ступеня доктора хімічних наук, а в 1988 році йому було присвоєне вчене звання професора.

Пінчук О.М. — відомий вчений в галузі хімії елементоорганічних сполук. Під його керівництвом вперше в Україні проведені дослідження в галузі хімії органічних азотистих сполук сурми, олова, свинцю.

З 1978 р. Олександр Михайлович Пінчук очолює відділ хімії фосфорорганічних сполук, який є одним із стратегічно важливих відділів Інституту органічної хімії НАН України.

Основні наукові праці О.М.Пінчука пов’язані з ґрунтовним дослідженням хімії фосфорорганічних сполук. Він заснував оригінальні напрямки в хімії імінопохідних фосфору, фосфоровмісних краун-ефірів та функціонально заміщених фосфінів. Одержані ним нові класи фосфорорганічних сполук знайшли застосування як комплексоутворювачі для легких та важких металів, як каталізatori для органічного синтезу та біологічно активні речовини для сільського господарства.

Одним з напрямків фундаментальних досліджень є розробка нових загальних підходів до синтезу фосфорорганічних сполук електрофільним фосфорилуванням електронозбагачених систем (п’ятичленних гетероциклів та їх конденсованих аналогів: азинів, енамінів, амідів карбонових кислот, 2-амінокетонів) галогенідами тривалентного фосфору. Різноманітність досліджених процесів фосфорилування дозволила розробити ряд принципово нових препаративних методів одержання сполук із зв’язками С-Р та N-Р ациклическої та гетероциклическої будови.

Основні результати досліджень викладені в 6 оглядових та 256 наукових статтях і 40 авторських свідоцтвах, 7 з яких впроваджено в народне господарство. Під його керівництвом та за його науковою консультацією захищено 24 кандидатських та 3 докторські дисертації.

Олександр Михайлович є членом спеціалізованої наукової ради ІОХ НАН України, був членом оргкомітетів цілого ряду Міжнародних наукових форумів з хімії фосфору, членом редколегії журналу *Heteroatomic Chemistry*, в період 1992-1998 рр. був членом ВАК України.

У галузі прикладних розробок під керівництвом О.М.Пінчука створені ефективні вітчизняні препарати для сільського господарства: акарициди (акпін та біпін) і регулятори росту рослин (декстрел та декстрамін-Н). Створені квазіфосфонієві каталізatori для сополімеризації епоксидів і фторування ароматичних сполук.

Олександр Михайловичу Пінчуку притаманні найкращі людські риси — чуйність, справедливість, мудрість, вимогливість до себе та уважне ставлення до співробітників.

Редколегія, редакція, автори і читачі “Журналу органічної та фармацевтичної хімії” щиро поздоровляють доктора хімічних наук, професора, завідувача відділу хімії фосфорорганічних сполук ІОХ НАН України Пінчука Олександра Михайловича з семидесятиріччям і бажають йому міцного здоров’я та нових творчих успіхів.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Журнал органической и фармацевтической химии (Жоргфармхим) публикует оригинальные статьи, письма в редакцию и обзоры по органической, физикоорганической, элементоорганической и фармацевтической химии. Язык публикаций — украинский, русский и английский. Статьи (общий объем до **15 стр.** машинописного текста, включая таблицы, рисунки, графики, список литературы) должны представлять оригинальные, не опубликованные ранее теоретические или экспериментальные результаты исследований.

Обзоры (до **40 стр.** машинописного текста) должны освещать новейшие проблемы органической, физикоорганической, элементоорганической и фармацевтической химии. Принимаются для опубликования обобщения авторских результатов по актуальным направлениям исследований. Тематика обзоров должна быть предварительно согласована с редакцией.

Письма в редакцию (до 2 стр. машинописного текста) должны содержать материал, обладающий существенной научной новизной и заслуживающий срочной публикации для закрепления авторского приоритета.

Полученный материал Редакция направляет двум рецензентам, после оценки которых принимается решение относительно возможности опубликования рукописи.

Если статья требует доработки, авторы должны представить в Редакцию исправленный вариант вместе с оригиналом рукописи с пометками рецензента или редактора в течение 3 месяцев. При превышении данного срока рукопись будет перерегистрирована как вновь поступившая с соответствующим изменением даты её выхода в свет.

Редакция направляет автору корректуру. В авторской корректуре разрешаются лишь исправления ошибок, допущенных при наборе. В случае задержки автором корректуры Редакция оставляет за собой право печатать статью без авторских исправлений.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ СТАТЕЙ

В Редакцию ЖОргФармХим по адресу Национального фармацевтического университета (61002, ул. Пушкинская, 53, г. Харьков) или Института органической химии НАН Украины (02094, ул. Мурманская, 5, г. Киев) представляются: 1) два экземпляра рукописи с подписями авторов и указанием адреса и телефона для связи, 2) дискета, содержащая идентичный материал, 3) сопроводительное письмо организации с экспертным заключением о возможности публикации данной статьи в открытой печати, а также дополнительно может быть выслана электронная версия рукописи (адрес: press@ukrfa.kharkov.ua).

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСЕЙ

Статья должна быть напечатана с использованием редакторов WORD (текстовая часть), ISIS (химические формулы и схемы), EXCEL (графики). Текст печатается через два интервала шрифтом Times New Roman 12 pt на белой бумаге стандартного размера

(формат А4, 210x297 мм) с полями по 2 см с каждой стороны.

Статья должна содержать: 1) титульную страницу, 2) введение, 3) обсуждение результатов, 4) экспериментальную часть, 5) выводы, 6) список литературы, 7) таблицы, 8) схемы, 9) рисунки, 10) список подрисуночных подписей, 11) графический абстракт.

Титульная страница статьи должна иметь УДК и начинаться информативным заглавием, максимально точно отражающим суть работы. Если публикация является серийным сообщением, ее заглавие дополняется подстрочным примечанием, дающим ссылку на предыдущую работу. Серийные сообщения нумеруются арабскими цифрами. Под названием приводятся инициалы и фамилии авторов, а также наименование, адрес и e-mail учреждения (учреждений), где выполнена работа. Затем даются 3-8 ключевых слова. На этой же странице приводится краткий реферат статьи на украинском, русском и английском языках объемом не более 5 строк, в котором должны быть изложены основные результаты работы. Реферат на английском языке обязательно должен включать в себя название статьи, фамилии и инициалы авторов. В письмах в редакцию аннотация не приводится.

Во введении статьи должна быть освещена актуальность проблемы, помещены ссылки на работы предшественников, а также ясно и точно сформулирована идея и задача собственных исследований авторов.

Обсуждение результатов. Содержание работы должно излагаться ясно и кратко. Следует избегать известных положений, повторения результатов в тексте, таблицах и рисунках. Для химических соединений, впервые описанных в статье или являющихся основным объектом исследования, помимо формулы приводится полное название по номенклатуре ИЮПАК. Для этого рекомендуется использовать:

1) Номенклатурные правила ИЮПАК по химии. М.: ВИНТИ, 1985. Т. 5; 1993. Т. 7. 2) Глоссарий терминов, используемых в физической органической химии. ЖОрХ. 1995, 31. Вып. 7, 8, 10-12. 3) Глоссарий терминов, используемых в теоретической органической химии. ЖОрХ. 2001, 37. Вып. 1. 4) IUPAC: Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H. Oxford: Pergamon Press, 1979. 5) A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds (Recommendation 1993). Blackwell Scientific Publication, 1993; ([см. http://www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com)). 6) Г.Б.Бокий, Н.А.Голубкова. Введение в номенклатуру ИЮПАК. М. 1983. 7) Російсько-український словник наукової термінології. Біологія, хімія, медицина. К: Наукова думка, 1996.

Соединения, упоминаемые более одного раза, следует нумеровать арабскими цифрами и выделять их в тексте и на схемах жирным шрифтом без скобок. Для буквенной индексации номеров соединений рекомендуется использовать только латинский алфавит. Интермедиаты и переходные состояния желательно обозначать заглавными прямыми буквами.

Размерности всех физических величин выражаются в Международной системе СИ.

Следует использовать общепринятую аббревиатуру:

- Ac (ацетил)
- Acyl (ацил)
- 1- или 2-Ad (1- или 2-адамантил)
- Alk (алкил)
- All (аллил)
- Ar (арил)
- Bn (бензил)
- Bu (бутил)
- i-Bu (изо-бутил)
- s-Bu (втор-бутил)
- t-Bu (трет-бутил)
- Bz (бензоил)
- Cy (циклогексил)
- Et (этил)
- Hlg (галоген)
- Ht (гетерил)
- Me (метил)
- Mes (мезитил, 2,4,6-триметилфенил)
- Ms (мезил, метил-сульфонил)
- Ph (фенил)
- Pr (пропил)
- i-Pr (изо-пропил)
- Tf (трифторметилсульфонил)
- Tr (третил, трифенилметил)
- Ts (тозил, толилсульфонил)
- Vin (винил)
- AIBN (азоизобутиронитрил)
- BINAP [2,2'-бис(дифенил-фосфино)-1,1'-бинафтил]
- DABCO (1,4-диазабисцикло-[2.2.2]-октан)
- DBU (1,8-диазабисцикло-[5.4.0]-ундец-1-ен)
- DCC (1,3-дициклогексилкарбодимид)
- DDQ (2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон)
- DEAD (диэтилазодикарбоксилат)
- DMA (диметилацетамид)
- DMF (диметилформамид)
- DMSO (диметилсульфоксид)
- Fc (ферроцен)
- HMPTA (гексаметапол, гексаметилфосфо-триамид)
- LDA (диизопропиламид лития)
- NBS (N-бромсукцинимид)
- TCNE (тетрацианэтилен)
- TCNQ (тетрацианохинодиметан)
- TEA (триэтиламин)
- THF (тетрагидрофуран)
- TFA (трифторуксусная кислота)
- TFAA (трифторуксусный ангидрид)
- Py (пиридин)

Данные рентгеноструктурного исследования приводятся в виде рисунка молекулы с пронумерованными атомами (или кристаллической упаковки) и основных геометрических параметров в виде таблицы или подписи к рисунку. Полные таблицы координат атомов, температурных факторов, длин связей, валентных и торсионных углов в журнале не публикуются, а депонируются в Кембриджском банке структурных данных (deposit@ccdc.cam.ac.uk). В экспериментальной части приводятся кристаллографические данные (параметры элементарной ячейки, пространственная группа и т.д.), детали эксперимен-

та и уточнения структур, а также номер депонирования в Кембриджском банке.

Экспериментальная часть включает сведения о приборах и условиях измерения. В химических методиках указывают количества реагентов в мольных и массовых единицах (для катализаторов — массу и мольные проценты), объемы растворителей, количества и выходы полученных соединений.

Для всех впервые синтезированных соединений обязательно должны быть приведены данные элементного анализа или масс-спектра высокого разрешения. В эмпирических брутто-формулах элементы располагаются по системе Chemical Abstracts: C, H и далее согласно латинскому алфавиту.

Константы и данные элементного анализа приводятся в следующем виде: Т. кип. 81°C (10 мм рт.ст.), Т.пл. 50-52°C (EtOH), спектроскопические характеристики. Найдено, %: C 63,06; H 5,05; Cl 21,00. М+154. CaHbClcNdOe. Вычислено %: C 63,22; H 5,01; Cl 21,20. М. 154,88.

При описании спектров ЯМР используют сокращения: с — синглет, д — дублет, т — триплет, к — квинтет, м — мультиплет. Пример: Спектр ЯМР ¹H, σ, м.д.: 1,40 с (3H, CH₃), 2,07-2,65 м (6H, 3CH₂), 4,78 с (1H, CH), 5,27д (J 7,5 Гц), 9,05с (1H, OH).

В письмах в редакцию экспериментальная часть в отдельный раздел не выделяется, сведения о приборах и условиях измерения приводятся в конце текста.

Список литературы приводится после экспериментальной части в соответствии с примерами:

Статьи:

1. Чуйко О.Л., Філоненко Л.П., Борисевич А.М., Лозинський М.О. // Укр. хім. журн. — 2002. — №68. — С. 9-17.
2. Зефирова О.Н., Селюнина Е.В., Аверина Н.В. и др. // ЖОрХ. — 2002. — №38. — С. 1176-1180.
3. Howard M.H., Alexander V., Marshal W.J. et al. // J. Org. Chem. — 2003. — Vol. 68, №1. — P. 120-129.

Тезисы докладов:

1. Прохватило Е.И. Тез. докл. конф. молодых ученых и специалистов, 23-24 апр. 1991 г. — X., 1991. — 6 с.

Монографии:

1. Пальм В.А. Основы количественной теории органических реакций. — Л.: Химия, 1977. — 359 с.
2. Андронати С.А. Гидазепам. — К.: Наукова думка, 1992. — 200 с.
3. Ефимов А.С., Германюк Я.Л., Генес С.Г. Сахарный диабет. — К.: Здоров'я, 1983. — 224 с.
4. Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ. Руководство по анализу органических соединений, в том числе лекарственных веществ / Пер. с нем. Ред. А.Б.Томчин. — Л.: Химия, 1981. — 621 с.
5. Modern Organocopper Chemistry / Ed. N.Krause. — Weinheim: Wiley-MCP, 2002.
6. Organic Synthesis / Eds. S.F. Martin, R.L. Danheiser, E.J.J.Grabowski et al. — Vol. 76. — New York: John Wiley&Sons, Inc., 1999.
7. Терапевтический справочник Вашингтонского университета. / Пер. с англ. Ред. М.Вудли, А.Уэлан. — М.: Практика, 1995. — 832 с.
8. Yagupolskij L.M. Introduction of Fluorine by Halogen Fluorides. Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl). — Stuttgart: Thime, 1999. — Vol. E10a. — P. 234-264.
9. Новые фторирующие реагенты в органическом синтезе / Ред. Л.С.Герман, С.В.Земсков. — Новосибирск: Наука (СО), 1987. — 120 с.

10. Промышленные фторорганические продукты: Справ. изд. / Б.Н.Максимов, В.Г.Барабанов, И.Л.Серушкин и др. — С.-Пб: Химия, 1996. — 544 с.

Сборники:

1. *Organic Synthesis* / Eds. S.F.Martin, R.L.Danheiser, E.J.J.Grabovski et al. — Vol. 76. — New York: Wiley, 1999.

Диссертации и авторефераты:

1. Ковальова А.М. Фармакогностичне дослідження рослин родин Fabaceae, Apiaceae, Convallariaceae, Asteraceae та перспективи їх використання в медицині: Автореф. дис. ... докт. фарм. наук. — Х., 2002. — 24 с.

2. Таран К.А. Синтез, хімічні та біологічні властивості анілідів 1-*R*-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот і їх аналогів: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — Х., 2002. — 22 с.

Авторские свидетельства и патенты:

1. А.с. 1489778 (1989). СССР // Б.И. — 1989. — №24.

2. Пат. 1741 (1994). Україна // Б.В. — 1994. — №3.

3. Пат. EP 248587 (Япония) // С.А. — 1990. — Vol. 113. — 78695 b.

4. Пат. Японии 2268 190 // С.А. — 1991. — Vol. 115. — 49974 с.

5. Пат. WO 92 03,451 (1992) // С.А. — 1993. — Vol. 119. — 28357 w.

6. Пат. США 4939131 // РЖХим. Сер. хим. — 1992. — Т. 190, №3. — 30 106 П.

Депонированные рукописи:

1. Гайдукевич А.Н., Свечникова Е.Н., Костина Т.А. — Деп. УкрНИИНТИ №266- Ук90 (Харьк. гос. фарм. ин-т). — Х., 1990. — 4 с.

Использованные литературные источники (не менее 60% которых должны быть на иностранных

языках) нумеруются в том же порядке, в каком они упоминаются в тексте.

Таблицы прилагаются на отдельных листах, снабжаются порядковым номером и заголовком. Структурные формулы в таблицах, как правило, не приводятся. Примечания к таблицам индексируются буквами, которые располагаются в алфавитном порядке по горизонтали таблицы.

Рисунки рекомендуется готовить с применением персональных компьютеров. В этом случае необходимо представлять в редакцию наряду с печатной формой графические файлы. Кривые на рисунках нумеруются арабскими цифрами либо маркируются специальными символами, которые расшифровываются в подписях к рисункам. Изображение на рисунках структурных и других формул нежелательно. Пересечение осей координат следует располагать в левом углу рисунка, стрелки на концах осей не ставятся, линии, ограничивающие поле рисунка, не проводятся, масштабная сетка не наносится.

В электронной версии каждая схема, формула, уравнение (так же как таблица или рисунок) должны быть представлены в отдельном файле. Нумеруются лишь те схемы, формулы, уравнения, на которые даны ссылки в тексте. Подрисуночные подписи дублируются на отдельном листе и включают номера и названия всех приведенных рисунков.

Графический материал размером 50x100 мм должен быть представлен на отдельном листе и в электронном виде отдельным файлом.

Рукописи, оформленные без соблюдения указанных правил, Редакция не регистрирует и не возвращает авторам.

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ НАЗВАНИЙ ЖУРНАЛОВ И СПРАВОЧНИКОВ

Биоорганическая химия	Биоорг. хим.
Българска Академия на науките. Известия на отделението за химическите науки	Изв. Бълг.АН
Бюллетень изобретений	Б. И.
Бюлетень винаходів	Б.В.
Высокомолекулярные соединения	Высокомол. соедин.
Гласник хемискогo друштва	Гласн. хем. друштва
Доклады Академии наук СССР	Докл. АН СССР (с1992 г. - Докл. РАН)
Журнал аналитической химии	ЖАХ
Журнал неорганической химии	ЖНХ
Журнал общей химии	ЖОХ
Журнал органической химии	ЖОрХ
Журнал прикладной спектроскопии	Ж. прикл. спектр.
Журнал прикладной химии	ЖПХ
Журнал структурной химии	ЖСХ
Журнал физической химии	ЖФХ
Известия Академии наук СССР. Серия химическая.	Изв. АН СССР. Сер. хим. (с 1992 - Изв. РАН. Сер.хим.)
Известия высших учебных заведений.	Изв. вузов.
Химия и химическая технология	Хим. и хим. технол.
Коллоидный журнал	Колл. журн.
Металлоорганическая химия	Металлоорг. химия
Оптика и спектроскопия	Опт. и спектр.
Реакционная способность органических соединений	Реакц. способн. орг. соедин.
Реферативный журнал "Химия"	РЖХим.
Российский химический журнал	Рос. хим. журн.
Теоретическая и экспериментальная химия	ТЭХ
Украинский химический журнал	Укр. хим. журн.
Успехи химии	Усп. хим.
Фармакология и токсикология	Фармакол. и токсикол.

Химия гетероциклических соединений	ХГС
Химия природных соединений	ХПС
Синтезы органических препаратов	Синт. орг. преп.
Accounts of Chemical Research	Ace. Chem. Res.
Acta Chemica Scandinavica	Acta Chem. Scand.
Acta chimica academiae scientiarum Hungaricae	Acta chim. acad. sci. Hung.
Analytical Chemistry	Anal. Chem.
Angewandte Chemie	Angew. Chem.
Angewandte Chemie, International Edition	Angew. Chem., Int. Ed.
Annalen der Chemie (Justus Liebig's Annalen der Chemie)	Lieb. Ann.
Annales de chimie (Paris)	Ann. chim.
Arkiv for Kemi	Ark. Kemi
Australian Journal of Chemistry	Austral. J. Chem.
Beilsteins Handbuch der organischen Chemie	Beilst.
Bulletin of the Chemical Society of Japan	Bull. Chem. Soc. Jpn
Bulletin de la Societe chimique de France	Bull. Soc. chim. Fr.
Canadian Journal of Chemistry	Canad. J. Chem.
Chemical Abstracts	C.A.
Chemical Communications	Chem. Commun.
Chemical Reviews	Chem. Rev.
Chemische Zeitung	Chem. Ztg.
Chemische Berichte	Chem. Ber.
Chemistry and Industry	Chem. Ind.
Chimie analytique	Chim. analyt.
Collection of Czechoslovak Chemical Communications	Coll. Czech. Chem. Commun.
Comptes rendus hebdomadaires des seances de l'Academie des Sciences	C.r.
Gazzetta chimica italiana	Gazz. chim. ital.
Heterocycles	Heterocycles
Helvetica chimica acta	Helv. chim. acta
Industrial and Engineering Chemistry	Ind. Eng. Chem.
Journal of the American Chemical Society	J. Am. Chem. Soc.
Journal of Chemical Physics	J. Chem. Phys.
Journal of the Chemical Society (London)	J. Chem. Soc.
Journal de chimie physique et de physicochimie biologique	J. chim. phys.
Journal of Heterocyclic Chemistry	J. Heterocycl. Chem.
Journal of the Indian Chemical Society	J. Indian Chem. Soc.
Journal of Organic Chemistry	J. Org. Chem.
Journal of Organometallic Chemistry	J. Organometal. Chem.
Journal of Physical Chemistry	J. Phys. Chem.
Journal fuer praktische Chemie	J. pr. Chem.
Monatshefte fuer Chemie	Monatsh. Chem.
Nature (London)	Nature
Nippon Kagaku Zasshi (Journal of the Chemical Society of Japan. Pure Chemistry Section)	Nippon Kagaku Zasshi
Organic Preparations and Procedures International	Org. Prep. Proced.
Pure and Applied Chemistry	Pure Appl. Chem.
Quarterly Reviews	Quart. Rev.
Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas	Rec. trav. chim.
Revista de chimie (Bucharest)	Rev. chim.
Roczniki Chemii	Roczn. Chem.
Spectrochimica acta	Spectr. acta
Synlett	Synlett
Synthesis	Synthesis
Tetrahedron	Tetrahedron
Tetrahedron Letters	Tetrahedron Lett.
Transactions of the Faraday Society	Trans. Faraday Soc.

Условные сокращения названий, не вошедших в список журналов и периодических изданий, приводятся в соответствии с сокращениями, принятыми в С.А. (для журналов, использующих кириллицу, — в РЖХим.).

ЗМІСТ

ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНУ ЯК ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ: НОВІ АСПЕКТИ СТАРОЇ ПРОБЛЕМИ М.Я.Співак, С.А.Андронаті, С.А.Ляхов, О.В.Карпов, Н.М.Жолобак, Л.О.Литвинова, Д.Р.Шай	4
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АЦИДОХРОМНОЙ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ В СИНТЕЗЕ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСО-3,3-ДИФЕНИЛ-2,3-ДИГИДРО- 1Н-ТИЕНО-[3,4-б]ПИРРОЛ-6-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ К.М.Сытник, Л.А.Шемчук, М.Е.Кончаковская, В.П.Черных	21
ПРЕВРАЩЕНИЯ ПРОДУКТОВ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ 2-АРИЛ-4-ДИХЛОРОМЕТИЛЕН-1,3-ОКСАЗОЛ-5(4Н)-ОНОВ С о-АМИНОТИОФЕНОЛОМ В.Н.Свирипа, В.С.Броварец, А.Н.Чернега, Б.С.Драч	27
СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АНІЛІДІВ І ГЕТЕРИЛАМІДІВ 1-ФУРФУРИЛ-4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО- 1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ І.В.Українець, Н.Л.Березнякова, О.В.Колесник, О.В.Туров	32
АНТИПРОЛІФЕРАТИВНА ДІЯ НОВИХ ПОХІДНИХ 1-(4- <i>R</i> -БЕНЗИЛ)-3- <i>R</i> ₁ -4-(<i>R</i> ₂ -ФЕНІЛАМІНО)-1Н-ПІРОЛ-2,5-ДІОНУ Г.Г.Дубініна, С.М.Головач, В.О.Козловський, А.О.Толмачов, Ю.М.Воловенко	39
СИНТЕЗЫ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНОИМИДАЗО[2,1- <i>b</i>]ТИАЗОЛА НА ОСНОВЕ АМИДОФЕНАЦИЛИРУЮЩИХ РЕАГЕНТОВ А.Г.Баля, В.С.Броварец, Б.С.Драч	50
СИНТЕЗ 4-АМИНО-5-(АРИЛ(ТИЕНИЛ)СУЛЬФОНИЛ)-1Н-ПИРИМИДИНТИОНОВ-2 И ПРОДУКТОВ ИХ АЛКИЛИРОВАНИЯ А.В.Колесников, С.Н.Коваленко, О.В.Заремба, В.П.Черных	55
КОНДЕНСОВАНІ ПІРИМІДИНОВІ СИСТЕМИ. 6. СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНА РЕЦИКЛІЗАЦІЯ ПРОДУКТІВ АЛКІЛУВАННЯ 2,3-ДИГИДРО-1Н-ПІРИДО[1,2- <i>c</i>]ПІРИМІДИН-3-ОНІВ ДО ПОХІДНИХ 1,3-ТІАЗОЛІДИНУ П.С.Лебедь, А.В.Вашук, Е.Б.Русанов, М.В.Вовк	61
СИНТЕЗ 2-[(3-ЗАМЕШЕННЫХ-4-ОКСО-3,4-ДИГИДРО[1]БЕНЗОФУРО [3,2- <i>d</i>]ПИРИМИДИН-2-ИЛ)СУЛЬФАНИЛ]- <i>N</i> -АЛКИЛ(АРИЛ)АЦЕТАМИДОВ Е.В.Ильченко, О.В.Заремба, А.А.Шеряков, С.Н.Коваленко, В.П.Черных	68
НОВИЙ МЕТОД ОТРИМАННЯ АЦИЛІЗОЦІАНАТІВ ШЛЯХОМ ТЕРМІЧНОГО РОЗКЛАДЕННЯ ТРИАЦИЛІЗОЦІАНУРАТІВ В.І.Бойко, М.А.Клячина, В.І.Кальченко	76
ЮВІЛЕЙ О.М.ПІНЧУКА	78
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	79

CONTENTS

INTERFERON INDUCTORS AS ANTIVIRAL AGENTS: NEW ASPECTS OF THE WELL-KNOWN PROBLEM N.Ya.Spivak, S.A.Andronati, S.A.Lyakhov, A.V.Karpov, N.M.Zholobak, L.A.Litvinova, D.R.Shay	4
THE USING OF ACIDOCHROMAL CYCLOCONDENSATION IN THE SYNTHESIS OF 2-OXO-3,3-DIPHENYL-2,3-DIHYDRO-1H-THIENO[3,4-b]PYRROLE-6-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES K.M.Sytnik, L.A.Shemchuk, M.Ye.Konchakovskaya, V.P.Chernykh	21
TRANSFORMATIONS OF THE CYCLOCONDENSATION PRODUCTS OF 2-ARYL-4-DICHLOROMETHYLENE-1,3-OXAZOL-5(4H)-ONES WITH <i>o</i> -AMINOTHIOPHENOL V.N.Sviripa, V.S.Brovarets, A.N.Chernega, B.S.Drach	27
SYNTHESIS, SPECTRAL CHARACTERISTICS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 1-FURFURYL-4-HYDROXY-2-OXO-1,2,5,6,7,8-HEXAHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS ANILIDES AND HETERYLAMIDES I.V.Ukrainets, N.L.Berezhnyakova, Ye.V.Kolesnik, A.V.Turov	32
ANTIPROLIFERATIVE ACTION OF THE NEW DERIVATIVES OF 1-(4-R-BENZYL)-3-R ₁ -4-(R ₂ -PHENYLAMINO)-1H-PYRROL-2,5-DIONE G.G.Dubinina, S.M.Golovach, V.O.Kozlovsky, A.O.Tolmachov, Yu.M.Volovenko	39
SYNTHESES OF THE NEW DERIVATIVES OF 2-AMINOIMIDAZO-[2,1-b]THIAZOLE ON THE BASIS OF AMIDOPHENACYLATING REAGENTS A.G.Balya, V.S.Brovarets, B.S.Drach	50
SYNTHESIS OF 4-AMINO-5-(ARIL(THIENYL)SULFONYL)-1H-PYRIMIDINE-2-THIONES AND THE PRODUCTS OF THEIR ALKYLATION A.V.Kolesnikov, S.N.Kovalenko, O.V.Zaremba, V.P.Chernykh	55
CONDENSED PYRIMIDINE SYSTEMS. 6. THE STEREOSELECTIVE RECYCLIZATION OF THE ALKYLATION PRODUCTS OF 2,3-DIHYDRO-1H-PYRIDO[1,2-c]PYRIMIDIN-3-ONES TO THE 1,3-THIAZOLIDINE DERIVATIVES P.S.Lebed, A.V.Vashchuk, E.B.Rusanov, M.V.Vovk	61
THE SYNTHESIS OF 2-[(3-SUBSTITUENT-4-OXO-3,4-DIHYDRO[1]BENZOFURO [3,2-d]PYRIMIDIN-2-YL)SULFANYL]-N-ALKYL(ARYL)ACETAMIDES O.V.Ilchenko, O.V.Zaremba, A.A.Sherakov, S.M.Kovalenko, V.P.Chernykh	68
NEW FACILE METHOD FOR PREPARING ACYLISOCYANATES BY THERMAL DECOMPOSITION OF TRIACYLISOCYANURATES V.I.Boyko, M.A.Klyachina, V.I.Kalchenko	76