

СИНТЕЗ 2-[(3-ЗАМІЩЕНИХ-4-ОКСО-3,4-ДИГІДРО[1]БЕНЗОФУРО[3,2-D]ПІРИМІДИН-2-ІЛ)СУЛЬФАНІЛ]-N-АЛКІЛ(АРИЛ)АЦЕТАМІДІВ ТА ЇХ ПРОТИМІКРОБНА ДІЯ

О.В. Ільченко, О.В. Заремба, А.А. Шеряков, С.М. Коваленко, В.П. Черних
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ
РЕСПУБЛІКАНСЬКЕ УНІТАРНЕ ПІДПРИЄМСТВО "ЦЕНТР ЕКСПЕРТИЗ І ДОСЛІДЖЕНЬ
В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я", МІНСЬК

Розроблено метод синтезу нових гетероциклічних систем – 2-[(3-заміщених-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуоро[3,2-d]піримідин-2-іл)сульфаніл]-N-алкіл(арил)ацетамідів. За результатами мікробіологічних досліджень знайдено речовини, які проявляють антимікробну та фунгіцидну активність.

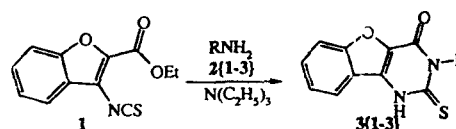
КЛЮЧОВІ СЛОВА: 2-[(3-заміщені-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуоро[3,2-d]піримідин-2-іл)сульфаніл]-N-алкіл(арил)ацетаміди, 2-тіоксопіримідин-4(1H)-они, мікробіологічний скринінг.

ВСТУП. Гетероциклічні системи, які містять у своїй структурі фрагмент 2-тіоксохіназолін-4-она, та його структурні аналоги активно досліджують останнім часом [2-8]. Серед структур даного ряду виявлено речовини з анціолітичною [9, 10], антигіпертензивною [11], протигрибковою [12], антидепресивною [13] діями. Інтерес до них викликаний не лише широким спектром фармакологічної активності, а й різноманітним синтетичним потенціалом 2-тіоксохіназолін-4-онів. У літературі наведена тільки одна робота про синтез 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуоро[3,2-d]піримідин-4(1H)-онів [14], а продукти їх алкілювання залишаються невивченими сполуками. Враховуючи це, похідні 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуоро[3,2-d]піримідин-4(1H)-онів є цікавими об'єктами для побудови комбінаторних бібліотек з метою пошуку нових біологічно активних сполук.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Нами було проведено синтез 2-[(3-заміщених-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуоро[3,2-d]піримідин-2-іл)сульфаніл]-N-алкіл(арил)ацетамідів методом рідкофазного паралельного синтезу. В результаті взаємодії етил 3-ізотіоціанато-1-бензофуран-2-карбоксилату (1) з різноманітними ароматичними й аліфатичними амінами 2{1-3} в присутності еквімолярної кількості триетиламіну було отримано 3-N-заміщені-2-тіоксо-

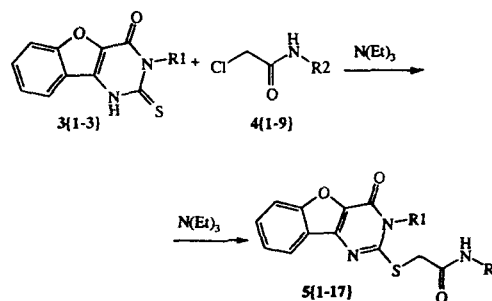
© О.В. Ільченко, О.В. Заремба, А.А. Шеряков, С.М. Коваленко, В.П. Черних, 2007.

2,3-дигідро[1]бензофуоро[3,2-d]піримідин-4(1H)-они 3{1-3} (схема 1):



2{1}: R=Ph, 2{2}: R=n-F-Ph, 2{3}: R=n-F-Bz

У результаті взаємодії 3-заміщених 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуоро[3,2-d]піримідин-4(1H)-онів 3{1-3} з рядом амідів хлороцтової кислоти 4{1-9} в присутності триетиламіну в ДМФА було отримано відповідні 2-[(3-заміщені-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуоро[3,2-d]піримідин-2-іл)сульфаніл]-N-алкіл(арил)ацетаміди 5{1-17} (схема 2):



R1=Ph, n-F-Ph, n-F-Bz

R2=H, Ph, o-Me-Ph, m-Me-Ph, n-Me-Ph, n-F-Ph, 3,4-диMe-Ph, o-OEt-Ph, o-Et-Ph

Алкілювання 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуоро[3,2-d]піримідин-4(1H)-онів у безводному ДМФА при використанні як основи триетиламіну дозволило нам отримати високі виходи утво-

рення продуктів алкілювання (80-95 %) та синтезувати сполуки із задовільним ступенем чистоти (90-99 %) Продукти алкілювання виділяли при розведенні реакційної суміші водою та очищували перекристалізацією з пропанолу-2 Контроль за утворенням продуктів реакції здійснювали методом ТШХ. Константи, виходи та дані елементного аналізу синтезованих сполук 5{1-17} наведено в таблиці 1.

¹H ЯМР-спектри сполук 5{1-17} характеризуються наявністю сигналів ABCD-системи протонів бензофуранового кільця у вигляді двох дублетних сигналів протонів Н-6 (7,79-7,84 м.д.) і Н-9 (7,74-8,50 м.д.) та двох триплетних сигналів протонів Н-7 (7,64-7,68 м.д.) і Н-8 (7,31-7,62 м.д.) (табл. 2). Також у спектрах присутні сигнали відповідної мультиплетності замісників у третьому положенні гетероциклу в длянці 6,83-7,76 м.д. у випадку ароматичного замісника і в длянці 6,84-7,58 м.д. у випадку алифатичного замісника Спостерігаються характерний сигнал метиленової групи при 3,92-4,21 м.д. та сигнал протона амідної групи при 9,40-10,51 м.д. У сполуках 5{1} і 5{12} протони амідної групи проявляються у вигляді двох розширених сигналів при 7,22-7,76 м.д. Ми припускаємо, що це зумовлено утворенням водневого зв'язку одного із протонів амідної групи з атомом азоту першого положення

Експериментальна частина

Спектри ¹H-ЯМР синтезованих речовин записано на приладі "Varian WXR-400" (робоча частота – 200 MHz) в DMSO-D₆, внутрішній стандарт – ТМС Температури плавлення синтезованих сполук отримано на приладі фірми "Buchі" (Швейцарія), модель В-520. Хід реакції контролювали методом LC на силікагелі на

алюмінієвих пластинках Silufol UV₂₅₄ (5×15 см) (Kavalier, Czech Republic), елюент – система розчинників "етилацетат – толуол" (1 2)

Методика отримання етил 3-ізотіоціанато-1-бензофуран-2-карбоксилату (1) До розчину етил 3-аміно-1-бензофуран-2-карбоксилату (0,1 моль) у 100 мл хлороформу додавали 50 мл води До отриманої суміші при перемішуванні краплями додавали розчин тіофосгену (0,11 моль) у 50 мл хлороформу так, щоб температура реакційної суміші не перевищувала 25 °С Перемішування продовжували 2-3 год Потім додавали водний розчин К₂СО₃ до нейтрального середовища Органічну фазу відділяли, промивали водою (3×100 мл), сушили над MgSO₄ та відганяли хлороформ при зниженому тиску Отриманий продукт використовували у синтезі без додаткового очищення Вихід – 89 %

Методика отримання 3-заміщених 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофурано[3,2-d]піримідин-4(1H)-онів 3{1-3} До 0,02 моль (4,95 г) етил 3-ізотіоціанато-1-бензофуран-2-карбоксилату (1) додавали мінімальну кількість пропанолу-2 (5-7 мл), 0,022 моль відповідного аміну (2{1-3}) і 0,022 моль триетиламіну Реакційну суміш витримували при 60-70 °С, постійно перемішуючи 3 год Отриманий розчин охолоджували та додавали оцтову кислоту до слабокислого середовища Одержані осадки відфільтровували, промивали водою і кристалізували із придатного розчинника Вихід продуктів – 70-91 %

Методика отримання 2-[(3-заміщених-4 оксо-3,4-дигідро[1]бензо-фурано[3,2-d]піримідин-2-іл)сульфаніл]-3-N-алкіл(арил)ацетамідів (5{1-17}). До суміші 0,5 ммоль 3-заміщеного 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофурано-

Таблиця 1 – Константи, виходи і дані елементного аналізу сполук 5{1-17}

Сполука	R ₁	R ₂	Брутто-формула	М м	N, % Розр / Експ	S, % Розр / Експ	Т пл, °С	Вихід, %
5{1}	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{2}	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{3}	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{4}	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{5}	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{6}	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{7}	p-F-Ph	o-Me-Ph	C ₂₅ H ₁₈ N ₃ O ₃ S	459,50	9,14/9,16	6,98/7,01	230-32	88
5{8}	p-F-Ph	p-F-Ph	C ₂₄ H ₁₅ F ₂ N ₃ O ₃ S	463,47	9,07/9,10	6,92/6,89	228-29	87
5{9}	p-F-Ph	3,4-диMe-Ph	C ₂₆ H ₂₀ FN ₃ O ₃ S	473,53	8,87/8,85	6,67/6,68	229-30	89
5{10}	p-F-Ph	o OEt-Ph	C ₂₆ H ₂₀ FN ₃ O ₃ S	489,53	8,58/8,61	6,55/6,52	213-15	82
5{11}	p-F-Ph	o-Et-Ph	C ₂₆ H ₂₀ FN ₃ O ₃ S	473,53	8,87/8,89	6,77/6,75	218-19	76
5{12}	p-F-Bz	H	C ₁₉ H ₁₃ FN ₃ O ₃ S	383,40	10,96/10,94	8,36/8,35	255-57	88
5{13}	p-F-Bz	Ph	C ₂₅ H ₁₆ FN ₃ O ₃ S	459,50	9,14/9,15	6,98/7,00	243-45	87
5{14}	p-F-Bz	o-Me-Ph	C ₂₆ H ₂₀ FN ₃ O ₃ S	473,53	8,87/8,90	6,77/6,79	255-57	72
5{15}	p-F-Bz	m-Me-Ph	C ₂₆ H ₂₀ FN ₃ O ₃ S	473,53	8,87/8,89	6,77/6,76	238	84
5{16}	p-F-Bz	p-Me-Ph	C ₂₆ H ₂₀ FN ₃ O ₃ S	473,53	8,87/8,90	6,77/6,76	254-56	86
5{17}	p-F-Bz	p-F-Ph	C ₂₅ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₃ S	477,49	8,80/8,81	6,72/6,74	230-31	72

Таблиця 2 – ¹H ЯМР-спектри 2-[(3-заміщених-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуоро[3,2-d]піримідин-2-іл)сульфаніл]-3-N-алкіл(арил)ацетамідів 5{1-17}

¹ H ЯМР-спектри, δ, м д								
Сполука	s, 2H, SCH ₂	Ароматичні протони	d, 1H, H-6	t, 1H, H-7	t, 1H, H-8	d, 1H, H-9	s, 1H, NH	Інші протони
5{1}	3,92	7,42-7,76(m, 5H)	7,82	7,68	7,48	8,40	7,22, 7,72	-
5{2}	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{3}	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{4}	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{5}	4,10	7,11 (t, 2H), 7,49-7,64 (m, 7H)	7,79	7,68	7,42	7,92	10,45	-
5{6}	4,09	7,20 (d, 1H), 7,28-7,64 (m, 7H)	7,80	7,66	7,41	7,98	10,20	2,11 (s, 6H, 2CH ₃)
5{7}	4,15	7,05-7,62 (m, 8H)	7,84	7,67	7,42	8,21	9,68	2,15 (s, 3H, CH ₃)
5{8}	4,15	7,13 (t, 2H), 7,42-7,64 (m, 6H)	7,81	7,68	7,40	7,74	10,50	-
5{9}	4,05	7,05 (d, 1H), 7,35-7,64 (m, 6H)	7,80	7,67	7,31	7,97	10,21	2,10 (s, 6H, 2CH ₃)
5{10}	4,20	6,83 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,44-7,63 (m, 5H)	7,81	7,66	7,41	7,96	9,40	1,29 (s, 3H, CH ₃), 4,05 (q 2H, OCH ₂ CH ₃)
5{11}	4,18	7,12 (m, 3H), 7,24 (t, 1H), 7,42-7,64 (m, 4H)	7,83	7,68	7,41	8,50	9,60	1,00 (t, 3H, CH ₂ CH ₃), 2,50 (q, 2H, CH ₂ CH ₃)
5{12}	4,01	7,11-7,42 (m, 4H)	7,80	7,68	7,49	8,02	7,25, 7,76	5,42 (s, 2H, NCH ₂)
5{13}	4,21	7,02 (t, 1H), 7,11-7,58 (m, 8H)	7,78	7,66	7,58	7,89	10,51	5,38 (s, 2H, NCH ₂)
5{14}	4,30	7,02-7,44 (m, 8H)	7,83	7,67	7,47	7,98	9,75	2,13 (s, 3H, CH ₃), 5,40 (s, 2H, NCH ₂)
5{15}	4,20	6,84 (d, 1H), 7,12-7,42 (m, 7H)	7,80	7,64	7,45	7,90	10,40	2,21 (s, 3H, CH ₃), 5,40 (s, 2H, NCH ₂)
5{16}	4,20	7,04-7,42 (m, 8H)	7,80	7,64	7,47	7,92	10,40	2,20 (s, 3H, CH ₃), 5,40 (s, 2H, NCH ₂)
5{17}	4,21	7,07-7,58 (m, 8H)	7,80	7,66	7,62	7,88	10,51	5,39 (s, 2H, NCH ₂)

[3,2-d]піримідин-4(1H)-она (3{1-3}) і триетил-аміну (1,5 ммоль) додавали відповідний амід хлороцтової кислоти (4{1-9}) (0,6 ммоль) Реакційні маси витримували при 60 °C та постійному перемішуванні протягом 1-2 год, а потім охолоджували до кімнатної температури Розводили водою (30 мл) і отримані осади фільтрували та кристалізували із суміші "етанол-ДМФА" (1/1). Вихід – 80-95 %

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ З метою вивчення біологічної активності синтезованих сполук на базі лабораторії протимікробних засобів Науково-дослідного інституту мікробіології та імунології ім ІІ Мечнікова (м Харків) проведено дослідження їх протимікробної та фунгіцидної активності Протимікробну дію досліджували методом двократних серійних розведень у рідкому та твердому поживних середовищах відносно грампозитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus anthracoides* ATCC 1312) і грамнегативних (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) мікроорганізмів [1] Речовини розчиняли у ДМФА, для культивування мікроорганізмів використовували бульйон Хоттінгера (pH=7,2-

7,4) Мікробне навантаження на 1 мл поживного середовища становило 5 10⁵ мікробних одиниць Для культивування грибів роду *Candida* застосовували середовище Сабуро з мікробним навантаженням 2 10⁵ мікробних одиниць

Проведений скринінг показав, що похідні 2-[(3-заміщених-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуоро[3,2-d]піримідин-2-іл)сульфаніл]-3-N-алкіл(арил)ацетамідів проявили помірну протимікробну активність відносно грампозитивних та високу активність щодо грамнегативних мікроорганізмів Сполуки 5{13}, 5{15}-5{17} у концентрації 7,8 мкг/мл проявили високу активність відносно *Proteus vulgaris* ATCC 4636 Сполуки 5{3}, 5{14}, 5{17} у концентрації 15,6 мкг/мл проявили фунгіцидну активність відносно *Candida albicans* ATCC 885-653

ВИСНОВКИ 1 Розроблено метод синтезу нових 2-[(3-заміщених-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуоро[3,2-d]піримідин-2-іл)сульфаніл]-3-N-алкіл(арил)ацетамідів

2 Проведено мікробіологічний скринінг синтезованих сполук та знайдено речовини, які проявляють антимікробну та фунгіцидну активність

ЛІТЕРАТУРА

- 1 Вєдьмина Е А , Фурер Н М М Медицина, 1964 – 4 – С 602-605
- 2 Tan P Z , Soares J , Seibyl J et al // J Labelled Compd Radiopharm – 1999 – 42 P 66 68
- 3 Seiji S , Seichi U Shunichi H et al // Jpn Patent 62198670 – 1986
- 4 Michinori T , Takashi O Seiji S et al // Jpn Patent 62258369 – 1986
- 5 Sohda T , Makino H , Boba A // Eur Patent EP 0567107 – 2001
- 6 Eto H , Koda T , Ogawa Y , Katori T // Jpn Patent 60075488 – 1983
- 7 LeMahieu R A , Carson M , Welton A F et al // J Med Chem – 1983 – 26 – P 107-110
- 8 Carson M , LeMahieu R A Tilley J W // Eur Patent EP 142057 – 1984
- 9 Chen C Webb T R , McCarthy J R Moran T J // U S Patent 6 255 310, 2001, Chem Abstr 1997, 127, 234327e
- 10 Emling F Starck D , Bach A et al // German Patent 19 734 444, 1999, Chem Abstr 1999, 130, 168389k
- 11 Chakravarty P K , Greenlee W J , Kim D et al // U S Patent 5,223,501, 1993, Chem Abstr 1993, 118, 2131104d
- 12 Bartroli J , Turmo E , Alguery M et al // J Med Chem – 1998 – 41 – P 1855-1868
- 13 Darias V , Abdala S , Martin-Herrera D et al // Arzheim -Forsch Drug Res – 1999 – 49 – P 986-991
- 14 Reddy B Saida, Reddy A Panduranga, Veeranagaiah V // Indian J of Chem , Section B Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry 27B(12) – 1988 – P 1131-1133

СИНТЕЗ 2-[(3-ЗАМЕЩЕННЫХ-4-ОКСО-3,4-ДИГИДРО[1]БЕНЗОФУРО[3,2-D]ПИРИМИДИН-2-ИЛ)СУЛЬФАНИЛ]-N-АЛКИЛ (АРИЛ)АЦЕТАМИДОВ И ИХ ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

Е.В. Ильченко, О.В. Заремба, А.А. Шеряков, С.Н. Коваленко, В.П. Черных
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ
РЕСПУБЛИКАНСКОЕ УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗ И ИСПЫТАНИЙ
В ЗДРАВООХРАНЕНИИ, МИНСК

Резюме

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 По результатам микробиологических исследований найдены вещества, которые проявляют антимикробную и фунгицидную активность

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА 2-[(3-замещенные-4-оксо-3,4-дигидро-[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)сулафанил]-N-алкил(арил)ацетамиды, 2-тиоксопиримидин-4(1H)-оны, микробиологический скрининг.

SYNTHESIS OF 2-[(3-SUBSTITUTED-4-OXO-3,4-DIHYDRO[1]BENZOFURO[3,2-D]PYRIMIDIN-2-YL)SULFANYL]-N-ALKYL(ARYL)ACETAMIDES AND THEIR ANTIMICROBIAL ACTION

O.V. Ilchenko, O.V. Zarembo, A.A. Sheryakov, S.M. Kovalenko, V.P. Chernykh
NATIONAL PHARMACEUTICAL UNIVERSITY, KHARKIV
REPUBLICAN UNITARY ENTERPRISE CENTER FOR EXAMINATION AND TESTS
IN HEALTH SERVICE, MINSK

Summary

The method of synthesis of new heterocyclic systems – 2-[(3-substituted-4-oxo-3,4-dihydro[1]benzofuro[3,2-d]pyrimidin-2-yl)sulfanyl]-N-alkyl(aryl)acetamides has been elaborated By the results of microbiological researches substances with antimicrobial and fungicidal activity have been determined

KEY WORDS 2-[(3-substituted-4-oxo-3,4-dihydro[1]benzofuro[3,2-d]pyrimidin-2-yl)sulfanyl]-N-alkyl(aryl)acetamides, 2-thioxopyrimidin-4(1H)-ones, microbiological screening.

Адреса для листування О В Ильченко Национальный фармацевтический университет вул Пушкінська, 53 Харків, 61002 Украина