

ISSN 0023-1134

ХИМИКО
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ



3

Методы синтеза и технология производства лекарственных средств

© Коллектив авторов, 1999

Е. В. Вельчинская, И. И. Кузьменко, Л. С. Кулик

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ УРАЦИЛОВ И ПИРИМИДИНОВ

Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины, Киев

Широкое применение в онкологической практике противоопухолевых препаратов, созданных на основе урацилов, способствует постоянному поиску новых более эффективных аналогов [1–3].

Целью данного исследования является синтез новых соединений с потенциальной противоопухолевой активностью, структурной основой которых является молекула замещенного урацила или пиримидина.

Ранее нами был разработан препаративный метод получения алифатических ацетиловых эфиров и кислот с фармакофорной группой $-\text{OCF}_2\text{CHBrCl}$, в котором в качестве фторсодержащего синтона использовался доступный анестетик 2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлорэтан (фторотан). Полученные фторсодержащие алифатические ацетилены проявляют как диуретическую, так и антидиуретическую активность, а также оказывают бактерицидное действие [4].

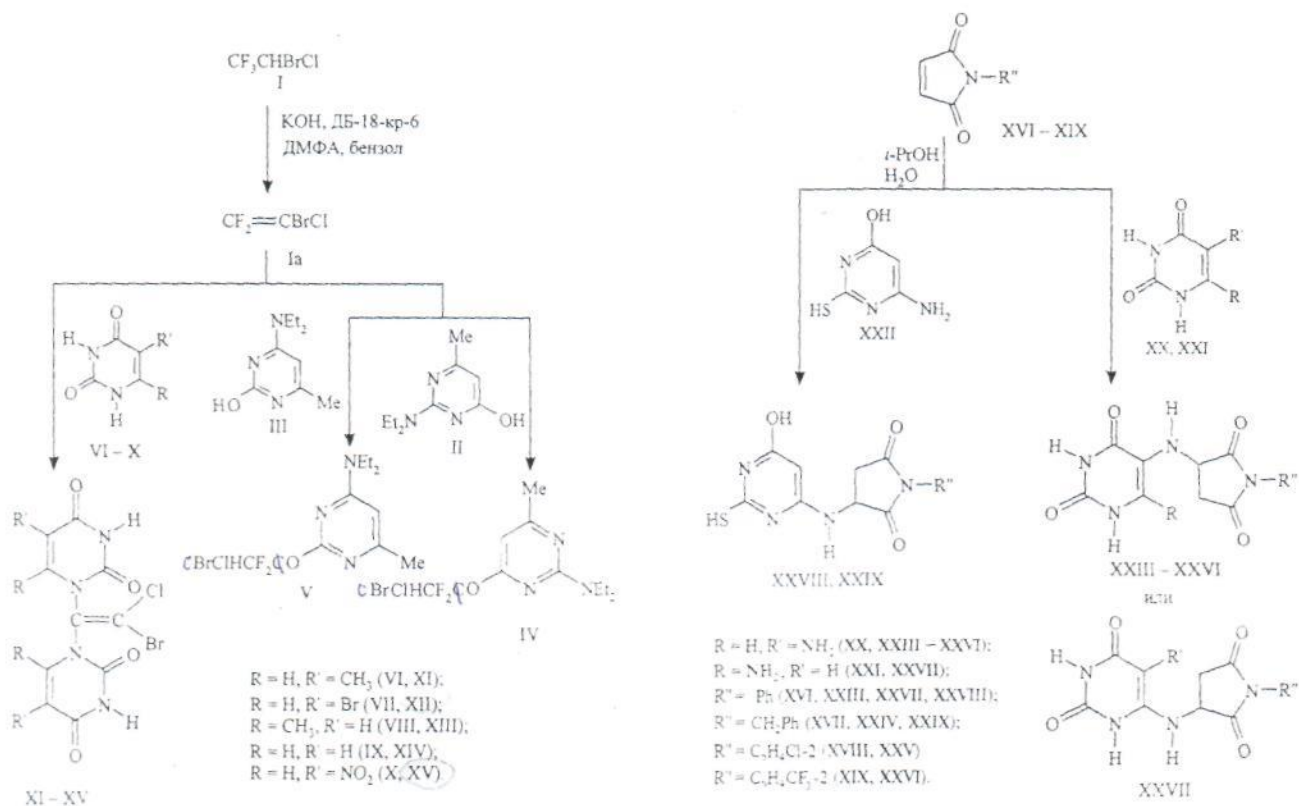
Данный метод синтеза перенесен нами на гетероциклические соединения, а именно — бензимидазол, замещенные урацилы и пиримидины [5], что позволило исследовать реакционную способность фторотана

I в реакциях с некоторыми гетероциклическими соединениями [6].

Условия проведения реакций, методы выделения и обработки конечных продуктов позволяют получить достаточно чистые соединения XI–XV, т.к. попытки их перекристаллизации приводят к выделению исходных урацилов VI–VIII [6]. Также исследовано поведение в данных реакциях новых объектов — 5-нитроурацила X и незамещенного урацила IX.

Реакции проводили в системе: сухой бензол и диметилформамид, тонкоизмельченный гидроксид калия, дибензо-18-краун-6 (ДБ-18-кр-6). Взаимодействие фторотана I с основанием сопровождается элиминированием фтористого водорода и промежуточным генерированием 2-бром-1,1-дифтор-2-хлорэтилена (Ia), который непосредственно реагирует с молекулой гетероцикла при катализе основанием [7].

Гидроксипиримидины II, III [5] ведут себя в данной реакции подобно фенолам, образуя соответствующие эфиры IV; V с фармакофорной фторсодержа-



шей группой — $\text{OCF}_2\text{CHBrCl}$. Для соединений IV, V характерно спин-спиновое взаимодействие протонов с геминальными атомами фтора через 3 связи ($^3J = 5,9$ Гц). Урацилы VI–X реагируют с фторотаном I (молярное соотношение 2:1) с образованием бисаддуктов замещения атомов фтора XI–XV.

Соотношение интегральных интенсивностей сигналов в ПМР-спектрах соединений XI–XV свидетельствует об отсутствии протонов у атомов N(1) молекул урацилов при 11,00–11,25 м.д.

Сигнал от метильных групп соединений XI, XIII представляет собой синглет при 1,73–2,01 м.д., интеграл каждого из которых соответствует шести протонам.

В литературе имеются данные о том, что в результате нуклеофильного присоединения молекулы аминоурацила к N-замещенным маленимидам возможно образование физиологически активных соединений, которые могли бы обладать противоопухолевым, противосудорожным или противомикробным типами действия [8–10].

Достоинством данной реакции является легкость ее протекания и простота обработки конечных продуктов. В ПМР-спектрах соединений XXIII–XXIX наблюдается характерный сигнал в виде синглета при 5,10–5,18 м.д., соответствующий протону замещенной группы $-\text{N}(\text{H})-$.

Характеристики соединений IV, V, XI–XV, XXIII–XXIX

Соединение	Брутто-формула	Т пл., °С	ИК-спектр (КВr)				Спектр ПМР*, δ, м.д. (J, Гц)	Выход, %
			$\nu_{\text{C-F}}$ (Cl, Br)	ν_{Alk}	$\nu_{\text{C=O}}$	ν_{OH}		
IV	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrClF}_2\text{N}_3\text{O}$	108–112	1130, 1220	2853, 3000	–	–	1,07 (т, 2CH_3 , J 4,4 Гц, 6H), 2,04 (с, CH_3 , 3H), 3,35–3,41 (м, 2CH_2 , 4H), 5,71 (с, C(5)H, 1H), 7,16 (кв, CHBrCl , J 5,9 Гц, 1H)	40
V	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrClF}_2\text{N}_3\text{O}$	102–105	1170, 1220	2853, 3000	–	–	1,07 (т, 2CH_3 , J 4,3 Гц, 6H), 2,05 (с, CH_3 , 3H), 3,29–3,38 (м, 2CH_2 , 4H), 5,62 (с, C(5)H, 1H), 7,18 (кв, CHBrCl , J 5,9 Гц, 1H)	48
XI	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrClN}_4\text{O}_4$	285–287	515, 598, 615	2800, 3000	1710, 1750	–	1,73 (с, 2CH_3 , 6H), 7,25 (с, $2\text{C}(6)\text{H}$, 2H), 11,0 (с, $2\text{N}(3)\text{H}$, 2H)	22
XII	$\text{C}_{10}\text{H}_4\text{Br}_2\text{ClN}_4\text{O}_4$	235–237	615	–	1710, 1750	–	7,9 (с, $2\text{C}(6)\text{H}$, 2H), 11,52 (уш.с, $2\text{N}(3)\text{H}$, 2H)	30
XIII	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrClN}_4\text{O}_4$	295–300	615	2800, 3000	1710, 1750	–	2,01 (с, 2CH_3 , 6H), 5,31 (с, $2\text{C}(5)\text{H}$, 2H), 10,83 (с, $2\text{N}(3)\text{H}$, 2H)	26
XIV	$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrClN}_4\text{O}_4$	282–285 (с разл.)	550, 690	–	1715, 1750	–	5,44 (д, $2\text{C}(5)\text{H}$, J 7,4 Гц, 2H), 7,39 (д, J 7,4 Гц, $2\text{C}(6)\text{H}$, 2H), 10,6 (уш.с, $2\text{N}(3)\text{H}$, 2H)	37,5
XV	$\text{C}_{10}\text{H}_4\text{BrClN}_6\text{O}_8$	290–295 (с разл.)	550, 695	–	1710, 1752	–	7,45 (с, $2\text{C}(6)\text{H}$, 2H), 10,78 (уш.с, $2\text{N}(3)\text{H}$, 2H)	53,2
XXIII	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$	296–298	–	–	1665, 1710, 1755	–	2,72, 3,24 (с, с, CH_2 , 2H), 4,52 (кв, J 0,8 Гц, HCN, 1H), 5,09 (д, J 5,2 Гц, NH, 1H), 6,67 (с, C(6)H, 1H), 7,27–7,49 (м, Ph, 5H), 10,24 (с, N(3)H, 1H), 11,19 (с, N(1)H, 1H)	36
XXIV	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$	253–254	–	2860, 2872	1668, 1715, 1760	–	2,6 (м, CH_2Ph , 2H), 2,73, 3,28 (с, с, CH_2 , 2H), 4,68 (кв, HCN, 1H), 5,18 (д, NH, 1H), 6,78 (с, C(6)H, 1H), 7,27–7,65 (м, Ph, 5H), 10,28 (с, N(3)H, 1H), 11,16 (с, N(1)H, 1H)	39
XXV	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_4\text{O}_4$	274–276	552, 568	–	1715, 1748, 1751	–	2,73, 3,25 (с, с, CH_2 , 2H), 4,69 (кв, HCN, 1H), 5,19 (д, NH, 1H), 6,79 (с, C(6)H, 1H), 7,36–7,65 (м, Ph, 4H), 10,33 (с, N(3)H, 1H), 11,23 (с, N(1)H, 1H)	62,5
XXVI	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$	265–268	1130, 1256, 1320	–	1715, 1750	–	2,68, 3,15 (с, с, CH_2 , 2H), 4,58 (кв, HCN, 1H), 5,13 (д, NH, 1H), 6,75 (с, C(6)H, 1H), 7,28–7,52 (м, Ph, 4H), 10,25 (с, N(3)H, 1H), 11,15 (с, N(1)H, 1H)	49
XXVII	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$	278–280	–	–	1665, 1715, 1752	–	2,70, 3,20 (с, с, CH_2 , 2H), 4,53 (кв, J 0,8 Гц, HCN, 1H), 5,10 (д, J 5,3 Гц, NH, 1H), 5,31 (с, C(5)H, 1H), 7,26–7,50 (м, Ph, 5H), 10,2 (с, N(3)H, 1H), 11,20 (с, N(1)H, 1H)	30
XXVIII	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{SO}_3$	216–218	–	–	1685, 1710, 1751	3200, 3500	2,73, 3,3 (с, с, CH_2 , 2H), 3,4 (с, HS, 1H), 4,53 (кв, J 0,8 Гц, HCN, 1H), 5,1 (д, J 5,2 Гц, NH, 1H), 5,35 (с, C(5)H, 1H), 7,32–7,50 (м, Ph, 5H), 11,48 (уш.с, OH, 1H)	40
XXIX	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{SO}_3$	136–140	–	2856, 2870	1680, 1710, 1750	3210, 3515	2,58 (м, CH_2Ph , 2H), 2,7, 3,3 (с, с, CH_2 , 2H), 4,59 (кв, HCN, 1H), 3,42 (с, HS, 1H), 5,18 (д, J 5,2 Гц, NH, 1H), 5,30 (с, C(5)H, 1H), 7,28–7,49 (м, Ph, 5H), 12,00 (уш.с, OH, 1H)	39

* Растворитель, стандарт — ДМСО- d_6 .

Соединения XXIII – XXIX представляют собой кристаллические вещества, растворимые в диметилформамиде и водных спиртовых растворах.

Индивидуальность полученных соединений IV, V, XI – XV, XXIII – XXIX контролировали методом тонкослойной хроматографии, состав подтвержден данными элементного анализа. Отнесение сигналов спектров ПМР синтезированных соединений приведено в таблице.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ПМР соединений IV, V, XI – XV, XXIII – XXIX сняты на приборе Bruker WP-200 с рабочей частотой 200 – 132 МГц, Gemini 200 с рабочей частотой 200 МГц в виде растворов ДМСО- D_6 (внутренний стандарт — ТМС). ИК-спектры записаны на спектрофотометре UR-20. ТСХ выполнена на пластинках Silufol-254.

Физико-химические, спектральные характеристики и выходы синтезированных соединений IV, V, XI – XV, XXIII – XXIX приведены в таблице.

Данные элементного анализа на С, Н, N вновь синтезированных соединений соответствуют вычисленным значениям.

2-Диэтиламино-4-метил-6-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлорэтокси)пиримидин (IV). К смеси 0,007 моль тонкоизмельченного гидроксида калия и 0,007 моль дибензо-18-краун-6 в 20 мл абсолютного бензола при перемешивании прибавляют по каплям смесь 0,007 моль фторотана (I) и 0,007 моль пиримидина (II), растворенного в 10 мл горячего диметилформамида. Постепенно поднимают температуру до 80 °С, смесь выдерживают в течение 5 – 6 ч, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают. Растворитель упаривают, остаток заливают холодной смесью эфир – гексан, 1 : 1, 30 мл. Осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из бензола (при этом полноты осаждения осадка добиваются путем прибавления гексана).

Аналогично получено соединение V из фторотана (I) и пиримидина (II).

1,1-Бис(5'-метилуридин)-2-бром-2-хлорэтилен (XI). К смеси 0,006 моль тонкоизмельченного гидро-

ксида калия и 0,006 моль дибензо-18-краун-6 в 20 мл абсолютного бензола при перемешивании по каплям прибавляют теплый раствор 0,003 моль фторотана (I) и 0,006 моль 5-метилурацила (VI), растворенного в 100 мл сухого диметилформамида. Смесь перемешивают в течение 11 – 15 ч при 80 – 90 °С, фильтруют в горячем состоянии. Осадок на фильтре промывают от маслянистых примесей ацетонитрилом, отжимают, промывают от неорганических примесей 3 раза по 20 мл дистиллированной холодной водой, отжимают, сушат на воздухе, снова промывают на фильтре эфиром и сушат в вакууме. Остаток — кристаллический продукт кремового цвета.

Аналогично получены соединения XII – XV из фторотана (I) и урацилов (VII – X) соответственно.

N-Фенил(уридин-5'-амино)сукцинимид (XXIII). Получают кипячением 0,003 моль 5-аминоурацила (XX) и 0,003 моль N-фенилмаленимида (XVI) в 50 % растворе изопропилового спирта в течение 22 ч. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром, перекристаллизовывают из бензола.

Аналогично получены соединения XXIV – XXIX из N-замещенных маленимидов XVI – XIX и урацилов XX – XXII соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. Н. Блохин, Н. И. Переводчикова, *Химиотерапия опухолевых заболеваний*, Медицина, Москва (1984), с. 304.
2. Utpal Sanyal, Saktimoyee Mitra Prasun Pal, and S. K. Chakraborti, *J. Med. Chem.*, **29**(5), 595 – 599 (1986).
3. М. Н. Преображенская, *Ж. всеос. хим. об-ва*, **18**, 643 – 656 (1973).
4. Е. В. Прошакова (Вельчинская), О. А. Радченко, А. Я. Ильченко, *Ж. орган. химии*, **28**(6), 1120 – 1125 (1992).
5. А.с. 551329 СССР, *Бюл. изобрет.*, № 11 (1977).
6. Е. В. Вельчинская, И. И. Кузьменко, А. Я. Ильченко, *Химия гетероцикл. соед.*, № 7, 967 – 971 (1997).
7. И. И. Герус, М. Т. Колычева, Ю. Л. Ягупольский и др., *Ж. орган. химии*, **25**(9), 2020 – 2021 (1989).
8. Magid Abou-Charbia, Usha R. Patel, Michael B. Webb, et al., *J. Med. Chem.*, **31**(7), 1382 – 1392 (1988).
9. Cooney David A., Milman Harry A., Cable Ritchard G., et al., *Biochem. Pharmacol.*, **27**(2), 151 – 166 (1978).
10. V. Balasubramanian, P. Balasubramanian, and A. S. Shaikh, *Tetrahedron*, **42**(10), 2731 – 2738 (1986).

Поступила 19.01.98