

Рекомендована д.ф.н., професором П.О.Безуглим

УДК 615.281:54.057.057:547.853.3:547.732:542.951.1

СИНТЕЗ 2-АЦИЛОКСИ-4-ОКСО(ІМІНО)-3-ФЕНІЛ-5-R-6-R'-ТІЄНО-[2,3-d]ПІРИМІДИНІВ ТА АМІДОКСИМІВ β -(2,4-ДІОКСО-3-ФЕНІЛ-5-R-6-R'-ТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИН-1-ІЛ)ПРОПІОНОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХ АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ

Г.В.Різак, Л.А.Шемчук, Д.В.Левашов, В.Ю.Євсюкова, О.С.Криськів

Національний фармацевтичний університет
Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова АМН України

Ацилуванням натрієвих солей 2-окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів галогеноангідрідами отримані 2-ацилокси-4-оксо(іміно)-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідини; взаємодією нітрилів β -(2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідин-1-іл)пропіонових кислот з гідроксиламіном синтезовані відповідні амідоксими. Встановлено, що отримані сполуки виявляють помірну антимікробну активність.

Серед анельованих похідних тіофену та піримідину в останні роки поширення набули тієно[2,3-d]піримідини. По-перше, це зумовлено різноманітністю методів одержання відповідних прекурсорів, наприклад, відомі і поширені реакції Торпа-Циглера і Гевальда, що дозволяють синтезувати функціоналізований тіофеновий цикл, зокрема, похідні 2- і 3-амінотіофену. По-друге, багато похідних анельованих тіофенів та піримідинів володіють широким спектром біологічної дії (імуномодуючою, протизапальною, противірусною, нейротропною, анагетичною, антиалергічною, протипухлинною, антимікробною, антибактеріальною, рістрегулюючою) [6-16].

Об'єктом наших досліджень виступили 2-окси-4-оксо(іміно)-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідини (1), які є зручними сполуками для хімічної модифікації, використання котрих дозволяє отримувати широкі ряди нових потенційних біологічно активних речовин.

Одним із методів, який дозволяє значно модифікувати хімічну структуру, є використання реакції Грин'єра. Інтерес до даних досліджень зумовлений ще й тим, що раніше такі дослідження в ряду тієно[2,3-d]піримідинів не проводились, а літературні дані щодо взаємодії структурно споріднених бензопіримідинів нечисленні, а напрямок реакції залежить від багатьох чинників [2,4].

Проведені нами дослідження показали, що 4-ді-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідини, а також відповідні 4-імінопохідні з арилмагнійгалогенідами не взаємодіють. Реакцію проводили в середовищі тетрагідрофурану; використання навіть значного надлишку реагенту (1:7) не дало позитивного результату — з реакційного середовища були виділені вихідні сполуки.

Серед інших методів, які широко використовуються для синтезу нових рядів, застосовують такі методи як алкілування та ацилювання. Раніше [5] було описано синтез 2-алкокси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів шляхом алкілування відповідних вихідних 2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (1); також показано, що при взаємодії тієно[2,3-d]піримідинів (1) з акрилонітрилом утворюються нітрили β -(2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідин-1-іл)пропіонових кислот (3) [3]. У продовження цих досліджень ми вирішили провести ацилювання субстратів (1) та дослідити реакцію нітрилів (3) з гідроксиламіном. Відомо, що ацилювання в ряді випадків приводить до зниження токсичності при збереженні корисних фармакологічних властивостей, а введення амідоксимної групи може впливати на прояв антимікробних властивостей.

Встановлено, що ацилування натрієвих солей 2-окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (1) галогеноангідрідами (ацетилхлорид, бензоїлхлорид) відбувається по екзоциклічному атому Оксигену з утворенням відповідних 2-ацилокси-4-оксо(іміно)-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (2); схема 1). Взаємодією нітрилів (3) з гідроксиламіном отримані відповідні амідоксими β -(2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідин-1-іл)пропіонових кислот (4).

Температури плавлення, виходи та дані ЯМР ^1H -спектроскопії отриманих сполук наведені у таблиці.

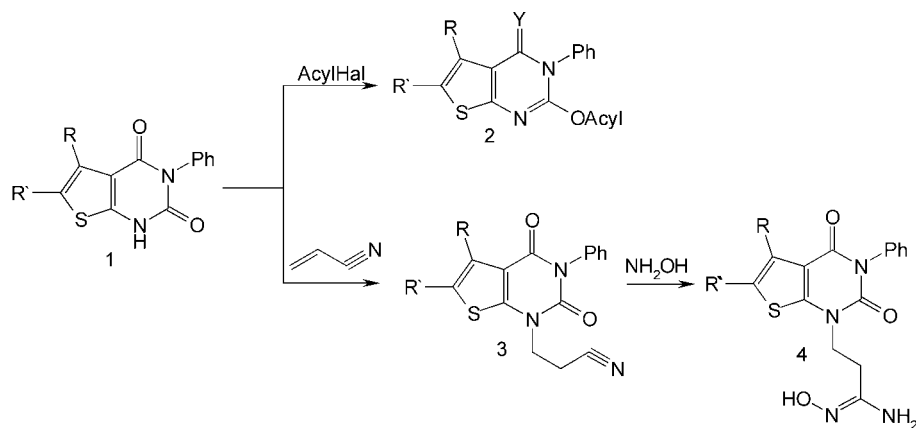


Схема 1
 $R = R' = \text{Me}$; $R + R' = (\text{CH}_2)_3, (\text{CH}_2)_4$; $Y = \text{O}, \text{NH}$; $\text{Acyl} = \text{Ac}, \text{Bz}$

Антимікробну активність тієно[2,3-d]піримідинів (1), їх ацильних та ціанетильних похідних вивчали *in vivo* із застосуванням стандартного набору еталонних тест-штамів грам-позитивних і грам-негативних бактерій (*S. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC

6633); протигрибкову дію визначали на тест-штамі *C. albicans* ATCC 885-653. Дослідження проводили методом серійних розведень у рідких поживних середовищах [1].

За результатами проведених досліджень виявлено на скринінговому рівні наявність помірних антимік-

Таблиця

Температури плавлення, виходи та дані ЯМР ^1H -спектроскопії отриманих сполук

Сполука, №	Структура			Т.пл., °C	Вихід, %	ЯМР ^1H σ , м.ч.
	R + R' (R = R')	Y	Acyl			
2a	Me	O	Ac	280-282	55	2.20 м (6H, 2CH ₃), 3.40 с (3H, CH ₃), 7.20 м (2H, Ph), 7.40 м (3H, Ph)
2b	(CH ₂) ₃	O	Ac	275-277	60	2.00-2.10 м (2H, CH ₂), 2.30 с (CH ₃), 2.50-2.60 м (4H, CH ₂), 7.50 м (2H, Ph)
2c	(CH ₂) ₄	O	Ac	287-290	60	1.60-1.80 м (4H, CH ₂), 2.00 с (3H, CH ₃), 2.60-2.80 м (4H, CH ₂), 6.80-7.60 м (Ph)
2d	Me	O	Bz	265-269	70	2.20 м (6H, CH ₃), 7.20 м (4H, Ph), 7.50 м (6H, Ph)
2e	(CH ₂) ₃	O	Bz	258-260	60	2.00-2.10 м (2H, CH ₂), 2.50-2.60 м (4H, CH ₂), 7.60 м (2H, Ph), 8.00 м (3H, Ph), 8.40 м (5H, Ph)
2f	(CH ₂) ₄	O	Bz	277-280	65	2.10-2.40 м (4H, CH ₂), 3.40-3.60 м (4H, CH ₂), 8.80-9.70 м (3-Ph), 10.20 м (3H, Ph), 10.60 м (2H, Ph)
2g	(CH ₂) ₃	NH	Ac	281-283	70	2.00-2.10 м (2H, CH ₂), 2.35 с (CH ₃), 2.40-2.60 м (4H, CH ₂), 5.80 с (1H, NH), 7.60 м (2H, Ph), 8.00 м (3H, Ph)
2h	(CH ₂) ₄	NH	Ac	275-276	70	1.70-1.80 м (4H, CH ₂), 2.10 с (3H, CH ₃), 2.50-2.60 м (4H, CH ₂), 5.70 с (1H, NH), 6.90-7.60 м (Ph)
2i	(CH ₂) ₃	NH	Bz	269-272	65	2.00-2.10 м (2H, CH ₂), 2.40-2.60 м (4H, CH ₂), 5.80 с (1H, NH), 8.00 м (2H, Ph), 8.30 м (3H, Ph), 8.40 м (5H, Ph)
2j	(CH ₂) ₄	NH	Bz	278-280	65	1.60-1.80 м (4H, CH ₂), 2.40-2.60 м (4H, CH ₂), 6.00 с (1H, NH), 7.20-7.40 м (2H, Ph), 7.50 м (2H, Ph), 7.90 м (6H, Ph)
4a	Me	O	—	183-185	75	2,50 м (6H, CH ₃), 2,40 т (2H, CH ₂), 4,00 т (2H, CH ₂), 5,50 с (2H, NH ₂), 7,20-7,30 м (2H, Ph), 7,40-7,50 м (3H Ph), 9,00 с (1H, OH)
4b	(CH ₂) ₃	O	—	194-196	70	1,70-1,80 м (2H, (CH ₂) ₃), 2,30-2,50 м (4H, (CH ₂) ₃), 2,50 т (2H, CH ₂), 4,10 т (2H, CH ₂), 5,40 с (2H, NH ₂), 7,20-7,50 м (5H, Ph), 9,10 с (1H, OH)
4c	(CH ₂) ₄	O	—	190-192	70	1,80-2,50 м (8H, (CH ₂) ₄), 2,40 т (2H, CH ₂), 4,00 т (2H, CH ₂), 5,50 с (2H, NH ₂), 7,30-7,40 м (2H, Ph), 7,50-7,70 м (3H Ph), 9,00 с (1H, OH)

робних властивостей у досліджуваних сполук. Встановлено, що інгібуюча концентрація сполук відносно *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* та *C. albicans* коливалась у межах МІК 50-100 мкг/мл, а бактерицидна — 50-200 мкг/мл; відносно тест-штаму *B. subtilis* досліджані сполуки виявили лише фонову активність.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H записували на спектрометрі Varian M-200 (200 МГц) в ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт — ТМС.

Загальна методика синтезу 2-ацилокси-4-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (2). До розчину 2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідину (1) (0,01 Моль) в 50 мл оцтової кислоти

додають 0,01 Моль триетиламіну та по краплях відповідний хлорангідрид (0,011 Моль). Реакційну суміш кип'ятять протягом 2 год; цільовий продукт, який випадає при охолодженні, промивають на фільтрі теплою водою.

Загальна методика синтезу амідоксимів β -(2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідин-1-іл)пропіонових кислот (4). До розчину 14 г (0,20 Моль) гідрогенхлориду гідроксиламіну в 50 мл води додають 16,8 г (0,20 Моль) гідрогенкарбонату натрію та 0,10 Моль відповідного нітрилу (3) в 100 мл етанолу та кип'ятять протягом 6 год. Реакційну суміш упарюють на 1/3 об'єму. Осад перекристалізують із етилацетату.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волянський Ю.Л., Гриценко І.С., Ширококов В.П. Вивчення специфічної активності антимікробних лікарських засобів: Метод. рекоменд. — ДФЦ МОЗ України. — К., 2004. — 38 с.
2. Левашов Д.В., Лега Д.О., Ситнік К.М. та ін. // ЖОФХ. — 2010. — Т. 8, вип. 2 (30). — С. 74-77.
3. Різак Г.В., Молнар А.М., Добош А.А. та ін. // Наук. вісник Ужгородського ун-ту. — 2001. — Вип. 6. — С. 168-170.
4. Хрипак С.М., Різак Г.В., Добош А.А., Сливка М.В. // Наук. вісник Ужгородського ун-ту. — 2000. — Вип. 5. — С. 93-96.
5. Шемчук Л.А., Черных В.П., Левашов Д.В. та ін. // ЖОрХ. — 2010. — Т. 46, вып. 11. — С. 1680-1683.
6. Abdelhamida A., Ismailb Z.H., Abdel-Gawadb S.M. et al. // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. — 2008. — Vol. 184. — P. 58-75.
7. Golub A.G., Bdzholia V.G., Bryukhovetska N.V., Balanda A.O. // Eur. J. Med. Chem. — 2011. — Vol. 46. — P. 870-876.
8. Hafez H.N., Hussein H.A., Abdel-Rahman B.A. // Eur. J. Med. Chem. — 2010. — Vol. 45. — P. 4026-4034.
9. Jang M.-Y., Jonghe S., Belle K. et al. // Bioorg. & Med. Chem. Lett. — 2010. — Vol. 20. — P. 844-847.
10. Kortum S.W., Lachance R.M., Schweitzer B.A. // Bioorg. & Med. Chem. Lett. — 2009. — Vol. 19. — P. 5919-5923.
11. Modica M., Romeo G., Materia L., Russo F. // Bioorg. & Med. Chem. — 2004. — Vol. 12. — P. 3891-3901.
12. Pedeboscq S., Gravier D., Casadebaig F., Hou G. // Eur. J. Med. Chem. — 2010. — Vol. 45. — P. 2473-2479.
13. Russo F., Santagati A., Santagati M. et al. // Eur. J. Med. Chem. — 1989. — Vol. 24, №1. — P. 91-95.
14. Sasikumar K., Li Qiang, Burnett D.A., Greenlee W.J. // Bioorg. & Med. Chem. Lett. — 2009. — Vol. 19. — P. 3199-3203.
15. Shishoo C.J., Shirsath V.S., Rathod I.S., Yande V.D. // Eur. J. Med. Chem. — 2000. — Vol. 35. — P. 351-358.
16. Tasler S., Baumgartner R., Ammendola A. et al. // Bioorg. & Med. Chem. Lett. — 2010. — Vol. 20. — P. 6108-6115.

УДК 615.281:54.057.057:547.853.3:547.732:542.951.1

СИНТЕЗ 2-АЦИЛОКСИ-4-ОКСО(ИМИНО)-3-ФЕНИЛ-5-R-6-R'-ТИЕНО[2,3-d]ПИРИМИДИНОВ И АМИДОКСИМОВ β -(2,4-ДИОКСО-3-ФЕНИЛ-5-R-6-R'-ТИЕНО[2,3-d]ПИРИМИДИН-1-ИЛ)ПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

Г.В.Різак, Л.А.Шемчук, Д.В.Левашов, В.Ю.Евсюкова, О.С.Крыськив

Ацилированием натриевых солей 2-окси-4-оксо(имино)-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинов галогеноангідридами полученны 2-ацилокси-4-оксо(имино)-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинны; взаимодействием нитрилов β -(2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідин-1-іл)пропіоновых кислот с гидроксиламином синтезированы соответствующие амидоксимы. Установлено, что полученные соединения проявляют слабую антимикробную активность.

UDC 615.281:54.057.057:547.853.3:547.732:542.951.1

SYNTHESIS OF 2-ACYLOXO-4-OXO(IMINO)-3-PHENYL-5-R-6-R'-THIENO[2,3-d]PYRIMIDINES AND AMIDOXIMES OF β -(2,4-DIOXO-3-PHENYL-5-R-6-R'-THIENO[2,3-d]PYRIMIDINE-1-YL)PROPIONIC ACIDS AND THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY

G.V.Rizak, L.A.Shemchuk, D.V.Levashov, V.Yu.Evsyukova, O.S.Kryskiv

2-Acyloxo-4-oxo(imino)-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines have been obtained by acylation of 2-oxo-4-oxo(imino)-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines sodium salts; the corresponding amidoximes have been synthesized by the interaction between β -(2,4-dioxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidine-1-yl)propionic acid nitriles and hydroxylamine. The compounds obtained have been found to possess a weak antimicrobial activity.