



УДК 547.857.3.057

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА АЦИКЛИЧЕСКОГО АНАЛОГА 9-ДЕЗАЗАИНОЗИНА И РОДСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ*

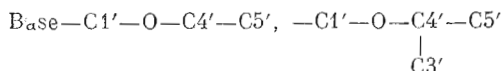
*Эктова Л. В., Толкачев В. П., Сизова О. С. **,
Николаева Т. Г., Пилипенко Т. В., Добрынин Я. В.,
Преображенская М. П.*

*Всероссийский онкологический научный центр
Академии медицинских наук СССР, Москва;*

***Всероссийский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт
им. С. Орджоникидзе, Москва*

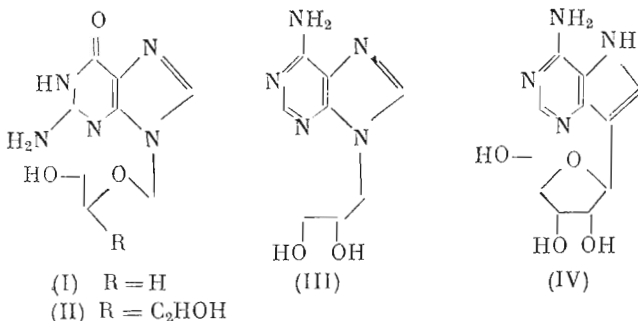
Исходя из 9-(оксиметил)-9-дезазагипоксантипа синтезированы ациклический аналог С-нуклеозида 9-дезазаинозина — 4-оксо-3,4-дигидро-7-(2-оксизетоксиметил)пирроло[3,2-*d*]пиримидин и родственные соединения: 4-оксо-3,4-дигидро-7-ацетоксиметилпирроло[3,2-*d*]пиримидин, 4-оксо-3,4-дигидро-7-метоксиметилпирроло[3,2-*d*]пиримидин и 4-оксо-3,4-дигидро-7-диметиламинометилпирроло[3,2-*d*]пиримидин. Ацикло-9-дезазаинозин обладает слабой цитотоксической активностью.

Производные нуклеиновых оснований, содержащие заместители $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $\text{CH}_2\text{CHONCH}_2\text{OH}$, можно рассматривать как аналоги природных нуклеозидов, в которых сохранен фрагмент:

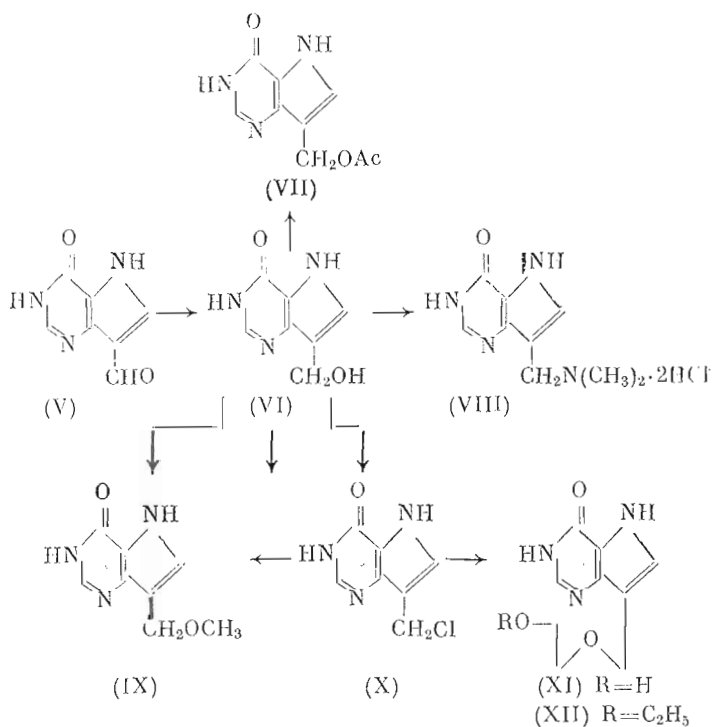


или $-\text{C}1'-\text{C}2'-\text{C}3'$. Некоторые из ациклонуклеозидов являются субстратами или ингибиторами ферментов нуклеинового обмена и даже сохраняют способность встраиваться в ДНК. Среди пуриновых ациклонуклеозидов обнаружены соединения, обладающие высокой ингибирующей активностью в отношении ДНК- и/или РНК-содержащих вирусов. К их числу относятся 9-(2-оксизетоксиметил)гуанин (ациклогуанозин) (I), 9-[(1,3-диокси-2-пропокси)-метил]гуанин (II), (S)-9-(2,3-диоксипропил)аденин (III) [1, 2].

У синтезированных и изученных до последнего времени пуриновых ациклонуклеозидов алифатическая цепь присоединена к атому N9 нуклеинового основания. Описан синтез ациклических аналогов пирроло[2,3-*d*]пиримидиновых нуклеозидов [3]. Недавно опубликовано сообщение о синтезе ациклических аналогов пиримидиновых С-нуклеозидов (ациклосевдоуридина и ациклопсевдоцитидина) [4]. Получены также ациклические аналоги в ряду пирроло[4,3-*d*]пиримидина, в частности ациклоформин А [5].



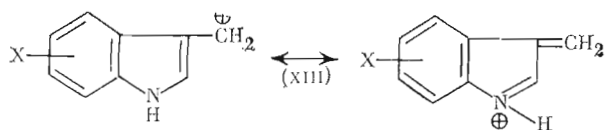
* Работа докладывалась на 3-й конференции Федераций европейских химических обществ (FEChEM) «Гетероциклы в биорганической химии» 20 мая 1984 г. Балагонфюрд.



В настоящем сообщении описан синтез и биологическая активность 4-оксо-3,4-дигидро-7-(2-оксиэтоксиметил)пирроло[3,2-*d*]пиримидина (ациклического аналога 9-дезааинозина) (XI) и ряда других производных пирроло[3,2-*d*]пиримидинов (схема). Соединения этого класса представляют интерес в связи с высокой цитотоксической и противоопухолевой активностью 9-дезааинозина (IV).

В качестве исходного соединения был использован 4-оксо-3,4-дигидро-7-формилпирроло[3,2-*d*]пиримидин (V), синтез которого был описан ранее в работе [6]. При его восстановлении боргидридом натрия с выходом 84% было получено соответствующее оксиметильное производное (VI). В связи с тем что исходное соединение и продукт реакции (VI) имеют близкую хроматографическую подвижность при ТСХ, для определения времени окончания реакции реакцию анализируют методом ВЭЖХ. Обработка соединения (VI) уксусным ангидридом в пиридине при комнатной температуре привела к получению соответствующего *O*-ацетильного производного (VII).

Для перехода к синтезу ациклического аналога *C*-нуклеозида 9-дезааинозина нами была использована способность производного (VI) генерировать гетероарилкатион. Известно, что реакция замещения у скатильного центра 3-оксиметиллинолов и их аналогов облегчена, что связано с образованием мезомерного карбоиевого иона (XIII)



Например, *эритро*- и *трео*-1-(индолил-3)-2-алкилампропанолы-1 под действием спиртов в присутствии кислот превращаются в *трео*-1-(индолил-3)-2-алкилампропан-1-алкоксипропаны [7]. Аналогичным образом соединение (VI) под действием метанола в присутствии соляной кислоты было превращено нами в 4-оксо-3,4-дигидро-7-метоксиметилпирроло[3,2-*d*]пи-

римидин (IX). Взаимодействием производного (VI) с этиленгликолем в присутствии каталитических количеств HCl был получен 9-(2-оксиэтоксиметил)-9-дезазагипоксантин (ацкло-9-дезазаинозин) (XI) с выходом 65%. Так как продукт реакции (XI) и исходное соединение (VI) имеют одинаковую подвижность при ТСХ, они были исследованы методом ВЭЖХ (различие во временах удерживания составило 10,69 и 6,10 мин соответственно). Данные ПМР- и масс-спектров соединения (XI) соответствовали приписываемой ему структуре. Этим же путем из пирролопиримидина (VI) и целлозольва был синтезирован 4-оксо-3,4-дигидро-7-(2-этоксиэтоксиметил)пирроло[3,2-*d*]пиримидин (XII).

При конденсации производного (VI) с этиленгликолем в диметилформамиде из реакционной массы с выходом 76% был выделен хлоргидрат 4-оксо-3,4-дигидро-7-диметиламинометилпирроло[3,2-*d*]пиримидина (VIII). Аналогичные случаи получения диметиламинопроизводных отмечены рядом авторов [4, 8, 9].

Ациклогуклеозид (XI) был синтезирован нами также конденсацией мононатриевого производного этиленгликоля с 4-оксо-3,4-дигидро-7-хлорметилпирроло[3,2-*d*]пиримидином (X), который в свою очередь был получен взаимодействием соединения (VI) с концентрированной соляной кислотой. Аналогичным образом из соединения (X) и метилата натрия было получено метоксиэтоксиметильное производное (IX). Производные пирроло[3,2-*d*]пиримидина, полученные нами в присутствии соляной кислоты, удерживают некоторое количество хлористого водорода даже после тщательного высушивания.

Цитотоксическая активность полученных соединений была изучена в культуре клеток карциномы яичника человека CaOv [10]. Соединение (XI) тормозило включение [³H]тимидина в ДНК клеток (CE₅₀ 80 мкг/мл). Остальные соединения оказались неактивными (CE₅₀ ~ 500 мкг/мл). Соединения (V, VI, VIII, IX, X и XII) не проявили противовирусной активности в отношении вирусов герпеса HSV-I и осповакцины.

Авторы выражают признательность канд. хим. наук Ю. В. Стукалову (ВОНЦ АМН СССР) за проведение анализов методом ВЭЖХ, проф. С. С. Марепниковой и канд. биол. наук Э. В. Чекуновой (Московский научно-исследовательский институт вирусных препаратов МЗ РСФСР) за исследование противовирусных свойств синтезированных препаратов.

Экспериментальная часть

УФ-спектры снимали на спектрометре Unicam SP-800 (Англия) в этаноле, ИК-спектры — на спектрометре Perkin—Elmer IR-283 в таблетках с KBr, масс-спектры — на спектрометре Varian MAT-311A (ФРГ) при 70 эВ, ПМР-спектры — на спектрометре Bruker WH-360 (ФРГ) с рабочей частотой 360 МГц в DMSO-*d*₆, внутренний стандарт — тетраметилсилан (звездочкой отмечены уширенные сигналы); отнесение сигналов протонов NH-групп для соединения (VII) проведено с использованием метода двойного резонанса. ВЭЖХ осуществляли на хроматографе 1084В (Hewlett Packard, США). Образец 4-оксо-3,4-дигидро-7-оксиметилпирроло[3,2-*d*]пиримидина (VI) анализировали с использованием в качестве подвижной фазы 10% метанола на колонке (250×4 мм), упакованной сорбентом Lichrosorb RP-8 (Merck) с размером частиц 5 мкм. Анализ 4-оксо-3,4-дигидро-7-(2-оксиэтоксиметил)пирроло[3,2-*d*]пиримидина (XI) проводили на колонке (250×4 мм) с сорбентом Silasorb C18 (Chemapol, ЧССР) с размером частиц 7 мкм в градиентном режиме (система вода — метанол, 15—45% метанола за 10 мин). Скорость подвижной фазы в обоих случаях составляла 1 мл/мин. Препарагивную хроматографию осуществляли на пластинках (20×20 см) с толщиной сорбента 1 мм в системе хлороформ — метанол, 4:1. В качестве сорбента использовали силикагель ЛСЛ₂₅₄ 5/40 мкм (Chemapol).

4-Оксо-3,4-дигидро-7-оксиметилпирроло[3,2-*d*]пиримидин (VI). К суспензии 1 г (6,05 ммоль) 4-оксо-7-формилпирроло[3,2-*d*]пиримидина (V) в 60 мл воды при 35°С в течение 0,5 ч добавляли порциями 1 г

(26,4 ммоль) боргидрида натрия. Смесь перемешивали 3 ч при 35° С и 2 ч при 45° С, охлаждали, нейтрализовали 2% HCl. Выпавший осадок отделяли, промывали водой. Выход соединения (VI) 0,85 г (84%), т. пл. 338° С. УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 230 (4,45), 260 (3,95). ПМР-спектр (δ , м.д.): 4,54 (с, 2H, CH₂); 7,25 (с', 1H, H-6); 7,75 (с, 1H, H-2); 11,78 (с', 1H, NH); 11,86 (с', 1H, NH). Масс-спектр, m/z : 165 (M^+). Время удерживания при ВЭЖХ 6,10 мин. Найдено, %: С 50,48; Н 4,48; N 25,86. C₇H₇N₃O₂. Вычислено, %: С 50,91; Н 4,27; N 25,44.

4-Оксо-3,4-дигидро-7-ацетоксиметилпирроло[3,2-*d*]пиримидин (VII). Смесь 100 мг (0,48 ммоль) 4-оксо-7-оксиметилпирроло[3,2-*d*]пиримидина (VI), 10 мл безводного пиридина и 2,5 мл уксусного ангидрида выдерживали 24 ч при 20° С, упаривали до 1/4 первоначального объема. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали пиридином. Выход соединения (VII) 100 мг (80%), т. пл. 365° С (разл.). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 229 (4,42), 259 (3,87). ПМР-спектр (δ , м.д.): 1,99 (с, 3H, Ac); 5,11 (с, 2H, CH₂); 7,42 (д, 1H, H-6); 7,82 (с, 1H, H-2); 11,90 (с', 1H, N₍₁₎H); 12,14 (с', 1H, N₍₅₎H). Масс-спектр, m/z : 207 (M^+). Найдено, %: С 50,65; Н 5,22; N 18,86. C₉H₉N₃O₃·0,5 H₂O. Вычислено, %: С 50,49; Н 4,63; N 18,44.

4-Оксо-3,4-дигидро-7-хлорметилпирроло[3,2-*d*]пиримидин (X). 200 мг (1,09 ммоль) производного (VI) растворяли при 20° С в 2,5 мл концентрированной соляной кислоты. Выпавший через несколько минут осадок отфильтровывали. Выход соединения (X) 210 мг (93%), т. пл. > 340° С (разл.). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 229 (4,33), 260 (3,82). ПМР-спектр (δ , м.д.): 4,91 (с, 2H, CH₂); 7,65 (с', 1H, H-6); 8,53 (с, 1H, H-2); 12,73 (с', 1H, NH); 12,82 (с', 1H, NH). Масс-спектр, m/z : 183 (M^+).

4-Оксо-3,4-дигидро-7-метоксиметилпирроло[3,2-*d*]пиримидин (IX). А. Смесь 400 мг соединения (VI), 20 мл безводного метанола и 5 мл 10% раствора HCl в метаноле перемешивали 1 ч при 20° С и 9 ч при 60° С, упаривали, остаток хроматографировали. Из зоны с R_f 0,37–0,43 выделили 300 мг (69%) соединения (IX), т. пл. > 365° С (разл.). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 230 (4,46), 260 (3,92). ПМР-спектр (δ , м.д.): 3,23 (с, 3H, CH₃); 4,44 (с, 2H, CH₂); 7,35 (с', 1H, H-6); 7,78 (с, 1H, H-2); 10,16 (с', 1H, NH); 10,34 (с', 1H, NH). Масс-спектр, m/z : 179 (M^+). Найдено, %: С 53,34; Н 5,26; N 23,29. C₈H₈N₃O₂. Вычислено, %: С 53,62; Н 5,06; N 23,45.

Б. К 4 мл 0,2 н. раствора метилата натрия в метаноле добавляли 370 мг (2 ммоль) хлорметильного производного (X). Смесь перемешивали 3 ч при 60° С. Выпавший осадок 4-оксо-3,4-дигидро-7-метоксиметилпирроло[3,2-*d*]пиримидина отфильтровывали, промывали метанолом. Фильтрат хроматографировали. Из зоны с R_f 0,36–0,44 выделили дополнительное количество метоксиметильного производного (IX). Общий выход соединения (IX) 220 мг (61%). Полученный продукт идентичен метоксиметилпроизводному (IX), полученному по методу А.

4-Оксо-3,4-дигидро-7-диметиламинометилпирроло[3,2-*d*]пиримидин-хлоргидрат (VIII). К раствору 180 мг (1,09 ммоль) оксиметильного производного (VI) в 10 мл 5% раствора хлористого водорода в безводном диметилформамиде добавляли 180 мг (2,9 ммоль) этиленгликоля. Смесь нагревали 7 ч при 100° С. Осадок производного (VIII), образовавшийся после охлаждения, отфильтровывали, промывали 1 мл холодного диметилформамида. Фильтрат упаривали до 1/5 первоначального объема, выпавший осадок отфильтровывали, промывали, при этом получили дополнительное количество диметиламинометильного производного (VIII). Общий выход соединения (VIII) 160 мг (76%), т. пл. 273° С (разл.). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 230 (4,15), 260 (3,69). ПМР-спектр (δ , м.д.): 2,71 (с, H6, CH₂); 4,41 (с, 2H, CH₂); 7,78 (с', 1H, H-6); 8,47 (с, 1H, H-2); 10,88 (с', 1H, NH); 12,90 (с', 1H, NH). Масс-спектр, m/z : 193 (M^+). Найдено, %: С 40,06; Н 4,69; N 20,14; Cl 26,12. C₈H₁₂N₃O·2HCl·0,25 H₂O. Вычислено, %: С 40,09; Н 4,67; N 20,78; Cl 26,29.

4-Оксо-3,4-дигидро-7-(2-оксиэтоксиметил)пирроло[3,2-*d*]пиримидин (XI). А. Смесь 330 мг (2 ммоль) производного (VI), 2 мл этиленгликоля и 0,04 мл конц. HCl нагревали до тех пор, пока она не стала гомогенной, быстро отфильтровывали от непрореагировавшего исходного. После охлаж-

дения к реакционной смеси добавляли ацетон, смесь выдерживали 2 ч при 0–5° С. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном. Выход соединения (XI) 270 мг (65%), т. пл. > 365° (разл.). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 230 (4,39), 261 (3,90). ПМР-спектр (δ , м.д.): 2,56 (с, 3H, CH₃); 3,46–3,53 (м, 4H, CH₂CH₂); 4,59 (с, 3H, CH₂); 7,54 (с*, 1H, H-6); 8,27 (с, 1H, H-2); 12,32 (с, 1H, NH). Время удерживания 10,69 мин. Масс-спектр, m/z : 209 (M^+). Найдено, %: С 45,47; Н 5,02; N 18,09; Cl 11,71. C₉H₁₁N₃O₃·0,75 HCl. Вычислено, %: С 45,70; Н 5,01; N 17,76; Cl 11,24.

Б. К раствору 25 мг натрия в 10 мл этиленгликоля добавляли 100 мг (0,54 ммоль) хлорметильного производного (X). Смесь перемешивали 3 ч при 20° С, этиленгликоль отгоняли, остаток хроматографировали. Из зоны с R_f 0,51–0,31 выделяли 69 мг (61%) соединения (XI). Полученный продукт идентичен оксиэтоксиметильному производному (XI), полученному по методу А.

4-Оксо-3,4-дигидро-7-этоксигтоксиметилпирроло[3,2-d]пиримидин (XII) получали аналогично соединению (XI) из 80 мг (0,48 ммоль) производного (VI), 25 мл целлозольва и 0,01 мл конц. соляной кислоты. Выход 73 мг (64%), т. пл. 340° С (разл.). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 229 (4,30), 260 (3,80). ПМР-спектр (δ , м.д.): 1,09 (т, 3H, CH₃); 3,41–3,53 (м, 6H, CH₂CH₂); 4,51 (с, 2H, CH₂); 7,34 (с*, 1H, H-6); 7,71 (с, 1H, H-2); 11,91 (с*, 1H, NH). Масс-спектр, m/z : 273 (M^+). Найдено, %: С 45,96; Н 5,15; N 14,21; Cl 4,51. C₁₁H₁₅N₃O₃·0,4 HCl. Вычислено, %: С 45,89; Н 5,25; N 14,59; Cl 4,93.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schaeffer H. J., Beauchamp L., de Miranda P., Elion G. B., Bauer J., Collins P. Nature, 1978, v. 272, № 5654, p. 583.
2. De Clercq E., Descamps Y., De Somer P., Holy A. Science, 1978, v. 200, № 4341, p. 563–565.
3. La Montagne M. P., Smith D. C., Geng-Shuen Wu. J. Het. Chem., 1983, v. 20, № 2, p. 295–299.
4. Мельник С. Я., Миникер Т. Д., Ярцева И. В., Недорезова Т. П., Поганова Г. И., Преображенская М. Н. Биооргани. химия, 1983, т. 9, № 10, с. 1395–1400.
5. Grienge H., Günzi F. J. Het. Chem., 1984, v. 21, № 2, p. 505–508.
6. Сизова О. С., Бригикова Н. Е., Новицкий К. Ю. Химико-фармацевт. журн., 1980, т. XIV, № 7, с. 63–66.
7. Орлова Л. М., Преображенская М. Н., Турчин К. Ф., Старостина З. Г., Суворов Н. Н. Журн. орган. химии, 1969, т. V, вып. 4, с. 738–745.
8. Zemlicka J., Owens J. In: Nucleic acid chemistry/Eds Townsend L. B., Tipson R. S., N. Y.: Wiley Intersci. Publ., 1978, part 2, p. 982–992.
9. Anzai K., Nunt J. B., Zon G. J. Org. Chem., 1982, v. 47, № 22, p. 4281–4285.
10. Добрынин Я. В., Николаева Т. Г., Мухомов В. П., Ярцева И. В., Миникер Т. Д., Эжтова Л. В., Толкачев В. Н., Чкаников Н. Д., Преображенская М. Н. Химико-фармацевт. журн., 1978, т. XII, № 5, с. 33–38.

Поступила в редакцию
30.1.1985

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF AN ACYCLIC ANALOGUE OF 9-DEAZAINOSINE AND RELATED COMPOUNDS

EKTOVA L. V., TOLKACHEV V. N., SIZOVA O. S. *, NIKOLAEVA T. G.,
PILIPENKO T. V., DOBRYNIN Ya. V., PREOBRAZHENSKAYA M. N.

All-Union Cancer Research Centre, Academy of Medical Sciences
of the USSR; S. Ordzhonikidze All-Union Institute of Chemical
and Pharmaceutical Research, Moscow

An acyclic analogue of 9-deazainosine, 9-(2-hydroxyethoxymethyl)-9-deazahypoxanthine, and related compounds have been synthesized starting from 9-(hydroxyethyl)-9-deazahypoxanthine. The acyclo-9-deazainosine exhibited some cytotoxic activity.