

УДК 547.856

СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ 6,7-ДИГІДРО-1H-ЦИКЛОПЕНТА[d]ПІРИМІДИН-2,4(3H,5H)-ДІОНУ НА ОСНОВІ 3-ЦИКЛОГЕКСИЛ-2-(2,4-ДИОКСО-2,3,4,5,6,7-ГЕКСАГІДРО-1H-ЦИКЛОПЕНТА[d]ПІРИМІДИН-1-ІЛ)АЦЕТОГІДРАЗИДУ. II частина

Ю.М.Кононевич, А.М.Демченко

ДУ “Інститут фармакології та токсикології АМН України”
03057, м. Київ, вул. Ежена Потье, 14*Ключові слова: 3-заміщений 2-(2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)ацетогідразид; електрофільні реагенти; спазмолітична активність***Реакцією 3-циклогексил-2-(2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)ацетогідразиду з електрофільними реагентами синтезовані нові похідні 6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діону з потенційною біологічною дією.****SYNTHESIS OF NEW 6,7-DIHYDRO-1H-CYCLOPENTA[d]-PYRIMIDINE-2,4(3H,5H)-DIONE DERIVATIVES BASED ON 3-CYCLOHEXYL-2-(2,4-DIOXO-2,3,4,5,6,7-HEXAHYDRO-1H-CYCLOPENTA[d]PYRIMIDIN-1-YL)ACETOHYDRAZIDE***Yu. M. Kononevich, A. M. Demchenko***New 6,7-dihydro-1H-cyclopenta[d]pyrimidine-2,4(3H,5H)-dione derivatives with the potential biological activity have been synthesized by the reaction of 3-cyclohexyl-2-(2,4-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-cyclopenta[d]pyrimidin-1-yl)acetohydrazide with electrophilic reagents.****СИНТЕЗ НОВИХ ПРОИЗВОДНЫХ 6,7-ДИГИДРО-1H-ЦИКЛОПЕНТА[d]ПИРИМИДИН-2,4(3H,5H)-ДИОНА НА ОСНОВЕ 3-ЦИКЛОГЕКСИЛ-2-(2,4-ДИОКСО-2,3,4,5,6,7-ГЕКСАГИДРО-1H-ЦИКЛОПЕНТА[d]ПИРИМИДИН-1-ИЛ)АЦЕТОГИДРАЗИДА***Ю.Н.Кононевич, А.М.Демченко***Реакцией 3-циклогексил-2-(2,4-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)-ацетогідразида с електрофільними реагентами синтезовані нові похідні 6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діона с потенціальною біологічною активністю.**

Відомо, що похідні піримідину, анельованого з циклопентановим кільцем, проявляють гіпоглікемічну [1, 2], антисекреторну [3], антидепресантну [4], протизапальну та антигіпертензивну [5] активність тощо.

В попередній роботі [6] ми описали нові 1,3-дизаміщені похідні 6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діону, які одержували реакцією алкілювання 3-заміщених 6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діонів бензилгалогенідами, α -галогенкетонами, хлороацетамидами. Було встановлено, що синтезовані сполуки проявляють високу спазмолітичну активність [7].

У наданій роботі продовжено вивчення похідних 6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діону з потенційною біологічною активністю. Нами була здійснена спроба розширити ряд досліджуваних сполук шляхом модифікації гідразидного фрагменту вже відомого 2-(3-циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)ацетогідразиду [8].

Нові похідні циклопента[d]піримідину 2-4 (схема 1), перспективні для вивчення біологічних властивостей, були отримані реакцією 2-(3-циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)ацетогідразиду **1** з відповідними електрофільними реагентами. Вихідний гідразид **1** одержували описаним [8] способом дією гідразин-гідрату на етил (3-циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл) ацетат у середовищі ізопропанолу. При взаємодії гідразиду **1** з 4-метилсульфохлаоридом з гідразидом **1** в середовищі піридину при охолодженні до 0°C утворюється сульфогідразид **2**. Сполуку **3** одержували реакцією з бензалдегідом у середовищі етилового спирту у вигляді суміші *син*- та *анти*-ізомерів у співвідношенні 1:3. Карбогідразид **4** синтезували взаємодією із тіофен-2-карбоною кислотою в присутності карбонілдіамідазолу як конденсуючого агента.

Подальшим кроком синтезу нових похідних циклопента[d]піримідину була гетероциклічна си-

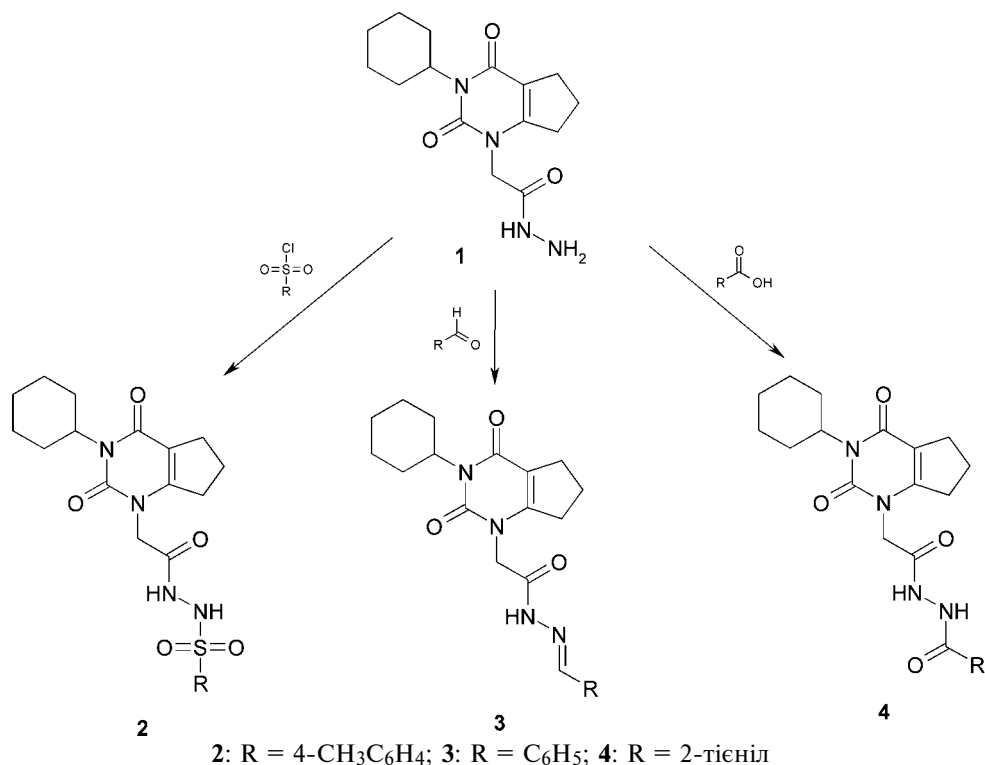


Схема 1

стема з циклопента[*d*]піримідиновим та 1,2,4-триазольним циклами, з'єднаними між собою метиленовим містком **6**. Вказана сполука **6** була одержана дією на гідрозид **1** метилізотіоціанату в етанольному розчині з наступною обробкою розчинном лугу проміжної похідної **5** (схема 2). Алкілюванням 2-заміщеного триазоло-5-тіону метилйодидом та 4-хлоробензилхлоридом одержані сполуки **7а,б**.

Біологічними випробуваннями синтезованих сполук встановлено, що речовина **2** виявляє помірний спазмолітичний ефект.

Експериментальна частина

Контроль за ходом реакції та чистотою синтезованих сполук здійснювався методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol, UV-254, елюенти — етилацетат-гексан (1:1) та хлоро-

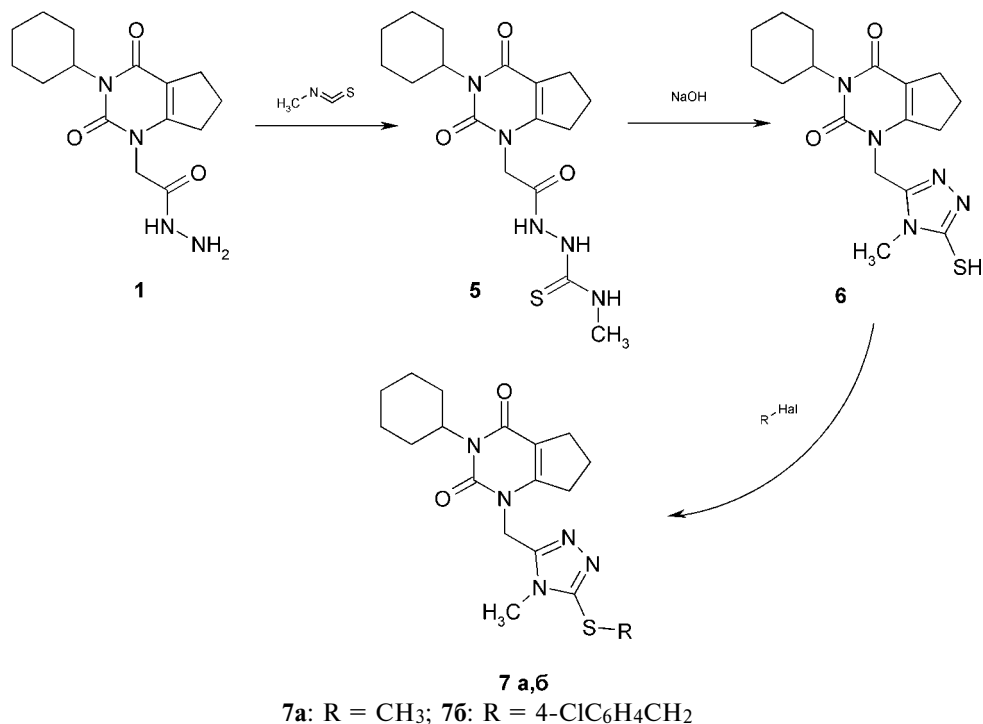


Схема 2

форм-метанол (9:1). Спектри ЯМР ^1H синтезованих сполук записані на приладі Bruker-300 (300 МГц) в розчині DMSO-d_6 , внутрішній стандарт — ТМС. ІЧ-спектри зареєстровані на спектрометрі з перетворенням Фур'є "Tensor-37" в таблетках КВг.

2-(3-Циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)ацетогідрозид (1). До розчину 3,2 г (0,01 Моль) етил (3-циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл) ацетату в 30 мл етилового спирту додають 0,75 г (0,015 Моль) гідразингідрату і нагрівають на водяній бані впродовж 4 год. Розчинник випарюють у вакуумі, до залишку додають 30 мл води, утворений осад відфільтровують та промивають водою. Вихід — 2,08 г (68%). Т.пл. — 155-157°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.01-1.16 (м, 1H, Су), 1.24 (к, 2H, J=12.8 Гц, Су), 1.48 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.59 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.74 (д, 2H, J=12.5 Гц, Су), 1.95 (кв, 2H, J=7,5 Гц, Н-6), 2.29 (к, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.57 (т, 2H, J=7,5 Гц, Н-5), 2.78 (т, 2H, J=7,5 Гц, Н-7), 4.27 (с, 2H, N-CH₂-), 4.29 (с, 2H, NH₂), 4.64 (м, 1H, N-CH), 9.31 (с, 1H, CONH). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3340, 2933, 2854, 1695, 1654, 1635, 1535, 1485, 1427, 1402, 1369, 1325.

N'-[(3-Циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)ацетил]-4-бензенсульфогідрозид (2). До розчину 0,5 г (0,0016 Моль) сполуки **1** у 5 мл піридину при охолодженні льодом додають 0,305 г (0,0016 Моль) 4-метилбензолсульфохлориду, перемішують впродовж 1 год при кімнатній температурі і виливають у 20 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують та промивають декілька разів водою. Вихід — 0,626 г (85%). Т.пл. — 256-258°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.01-1.16 (м, 1H, Су), 1.24 (к, 2H, J=12.8 Гц, Су), 1.42 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.59 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.74 (д, 2H, J=12.5 Гц, Су), 1.87 (кв, 2H, J=7,5 Гц, Н-6), 2.28 (к, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.36 (с, 3H, CH₃C₆H₄), 2.39-2.59 (м, 4H, Н-5, Н-7), 4.26 (с, 2H, N-CH₂-), 4.60 (м, 1H, N-CH), 7.34 (д, 2H, J=7.3 Гц, C₆H₅), 7.68 (д, 2H, J=7.3 Гц, C₆H₅), 9.98 (с, 1H, CONH), 10.49 (с, 1H, SO₂NH). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3228, 3163, 3033, 2931, 2866, 1712, 1695, 1658, 1633, 1537, 1489, 1344, 1167.

2-(3-Циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)-N'-[(1E)-фенілметил]ацетогідрозид (3). Суміш 0,7 г (0,0023 Моль) сполуки **1** та 0,243 г (0,0023 Моль) бензальдегіду кип'ятять у 10 мл етилового спирту впродовж 2 год. Осад, що утворився, відфільтровують та очищують перекристалізацією із етилового спирту. Вихід — 0,64 г (71%). Т.пл. — 201-203°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.01-1.16 (м, 1H, Су), 1.24 (к, 2H, J=12.8 Гц, Су), 1.48 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.59 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.74 (д, 2H, J=12.5 Гц, Су), 1.95 (кв, 2H, J=7,5 Гц, Н-6), 2.29 (к, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.57 (т, 2H, J=7,5 Гц, Н-5), 2.80 (т, 2H, J=7,5 Гц, Н-7), 4.65 (м, 1H, N-CH), 4.91 (с, 2H, N-CH₂-), 7.44 (с, 3H, C₆H₅), 7.71 (с, 1H, C₆H₅),

8.04 (с, 1H, N=CH), 11.72 (с, 1H, CONH). Співвідношення ізомерів 3:1. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3423, 3192, 3091, 2926, 2854, 1705, 1683, 1666, 1639, 1483, 1408, 1381, 1279, 760, 690.

N'-[2-(3-Циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)ацетил]тіофен-2-карбогідрозид (4). 0,293 г (0,0023 Моль) тіофен-2-карбонової кислоти і 0,454 г (0,0028 Моль) N,N'-карбонілдіімідазолу змішують у 4 мл сухого ацетонітрилу. При цьому спостерігається виділення вуглекислого газу. Одержаний розчин витримують протягом 30 хв при температурі 70°C, а потім додають 0,7 г (0,0023 Моль) сполуки **1**. Розчин перемішують при температурі 70°C на протязі 8 год, розчинник упарюють у вакуумі, до залишку додають 10 мл 5%-го розчину Na₂CO₃. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають декілька разів 5% розчином Na₂CO₃ та водою. Вихід — 0,623 г (65%). Т.пл. — 141-143°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.01-1.16 (м, 1H, Су), 1.25 (к, 2H, J=12.8 Гц, Су), 1.49 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.60 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.75 (д, 2H, J=12.5 Гц, Су), 1.98 (кв, 2H, J=7,5 Гц, Н-6), 2.29 (к, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.58 (т, 2H, J=7,5 Гц, Н-5), 2.86 (т, 2H, J=7,5 Гц, Н-7), 4.50 (с, 2H, N-CH₂-), 4.65 (м, 1H, N-CH), 7.18 (т, 1H, тініл), 7.83 (м, 2H, тініл), 10.42 (т, 2H, CONH-NHCO). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3267, 3097, 2926, 2848, 1707, 1693, 1658, 1631, 1570, 1527, 1477, 1421, 1381, 1327, 1250, 850, 740.

2-[(3-Циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)ацетил]-N-метилгідрозинокарботіоамід (5). Суміш 1,5 г (0,0049 Моль) сполуки **1** та 0,358 г (0,0049 Моль) метилізоціанату кип'ятять у 15 мл ізопропілового спирту впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджують, осад відфільтровують, промивають невеликою кількістю охолодженого ізопропілового спирту та використовують для подальших перетворень. Вихід — 1,6 г (86%).

3-Циклогексил-1-[(5-меркапто-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил]-6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діон (6). 1,6 г (0,0042 Моль) сполуки **5** кип'ятять у розчині 0,448 г (0,008 Моль) гідроксиду калію у 10 мл води впродовж 6 год, охолоджують та підкислюють концентрованою соляною кислотою до рН7. Осад, що утворився, відфільтровують та промивають декілька разів водою. Вихід — 1,41 г (93%). Т.пл. — 150-152°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.01-1.16 (м, 1H, Су), 1.23 (к, 2H, J=12.8 Гц, Су), 1.48 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.58 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.73 (д, 2H, J=12.5 Гц, Су), 1.97 (кв, 2H, J=7,5 Гц, Н-6), 2.26 (к, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.57 (т, 2H, J=7,5 Гц, Н-5), 2.89 (т, 2H, J=7,5 Гц, Н-7), 3.5 (с, 3H, CH₃), 4.64 (м, 1H, N-CH), 5.03 (с, 2H, N-CH₂-). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3182, 2931, 2854, 1699, 1662, 1481, 1373, 1323, 1093, 763, 474.

3-Циклогексил-1-[(4-метил-5-(метилтіо)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил]-6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діон (7a). 0,5 г (0,0014 Моль) сполуки **6** та 0,064 г (0,0016 Моль) гідроксиду нат-

рію розчиняють у 10 мл суміші етиловий спирт:вода, 5:1. До розчину додають 0,213 г (0,0015 Моль) метилйодиду і перемішують впродовж 2 год при 70°C, охолоджують і виливають у 30 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують та перекристалізують із ізопропілового спирту. Вихід - 0,436 г (83%). Т.пл. — 176-178°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.01-1.16 (м, 1H, Су), 1.24 (к, 2H, J=12.8 Гц, Су), 1.49 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.59 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.74 (д, 2H, J=12.5 Гц, Су), 1.98 (кв, 2H, J=7.5 Гц, Н-6), 2.27 (к, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.59 (м, 5H, Н-5, S-CH₃), 2.99 (т, 2H, J=7.5 Гц, Н-7), 3.57 (с, 3H, N-CH₃), 4.64 (м, 1H, N-CH), 5.05 (с, 2H, N-CH₂). ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 3452, 2924, 2854, 1699, 1656, 1637, 1489, 1471, 1427, 1404, 1367, 1319, 1111, 763, 688, 464.

1-({5-[(4-Хлоробензил)тіо]-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл}метил)-3-циклогексил-6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діон (76). Одержують аналогічно сполучі **7a** із 0,5 г (0,0014 Моль) сполуки **6**, 0,064 г (0,0016 Моль) гідроксиду натрію та 0,223 г (0,0014 Моль) 4-хлоробензилхлориду. Вихід — 0,381 г (56%). Т.пл. — 206-208°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.01-1.16 (м, 1H, Су), 1.24 (к, 2H, J=12.8 Гц, Су), 1.49 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.59 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.74 (д, 2H, J=12.5 Гц, Су), 1.98 (кв, 2H, J=7.5 Гц, Н-6), 2.27 (к, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.57 (т, 2H, J=7.5 Гц, Н-5), 2.95 (т,

2H, J=7.5 Гц, Н-7), 3.44 (с, 3H, N-CH₃), 4.28 (с, 2H, N-CH₂-), 4.65 (т, 1H, J=11.5 Гц, N-CH), 5.03 (с, 2H, S-CH₂-C₆H₅), 7.31 (к, 4H, J₁=8.7 Гц, J₂=4.7 Гц, C₆H₅). ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 3419, 2926, 2852, 1691, 1664, 1637, 1491, 1473, 1371, 1336, 1170, 1093, 844, 808, 763, 671.

Висновки

1. Досліджено взаємодію 2-(3-циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)ацетогідрозиду з різними електрофільними реагентами і одержані нові похідні циклопента[d]піримідину з сульфоногідрозидним, метиленгідрозидним, карбогідрозидним та 1,2,4-триазольними фрагментами.

2. Синтезовано нові сполуки з гетероциклічними фрагментами циклопента[d]піримідину та 1,2,4-триазолу, з'єднаними між собою метиленовим містком.

3. Показано, що при взаємодії 2-(3-циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)ацетогідрозиду з бензальдегідом утворюється суміш *син*- та *анти*-ізомерів у приблизному співвідношенні 3:1.

4. Встановлено, що N'-[(3-циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)ацетил]-4-бензенсульфоногідрозид виявляє помірну спазмолітичну активність.

Література

1. Sekiya T., Hiranuma H., Kanayama T., Hata S. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1980. — Vol. 15. — P. 317.
2. Sekiya T., Hiranuma H., Kanayama T. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1982. — Vol. 17. — P. 75.
3. Terashima K., Shimamura H., Kawase A. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1995. — Vol. 43, №11. — P. 2021-2023.
4. Пат. США 4749704 // <http://ru.espacenet.com>.
5. Пат. США 4352928 // <http://ru.espacenet.com>.
6. Демченко А.М., Кононович Ю.М., Мохорт М.А. та ін. 1,3-Дизаміщені похідні 6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діону, що проявляють спазмолітичну активність // Заява на пат. Укр. № и 2008 13883 від 02.12.2008.
7. Senda S., Hirota K., Maeno K. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1973. — Vol. 21, №9. — P. 1894-1900.

Надійшла до редакції 14.01.2010 р.