

© Коллектив авторов, 2006

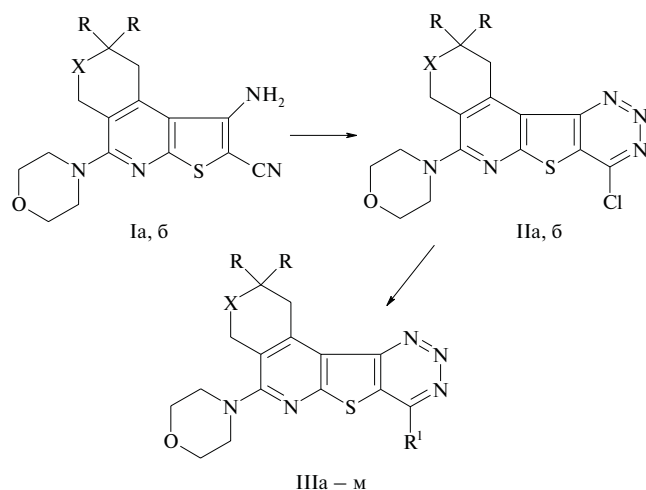
Е. Г. Пароникян, А. С. Нораян, Ш. Ф. Акопян, Ф. Г. Арсенян,
Г. М. Степанян, Б. Т. Гарибджанян

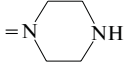

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАНО[4',3':4,5]ПИРИДО[2,3-б]ТИЕНО[3,2-д]-1,2,3-ТРИАЗИНОВ И 1,2,3-ТРИАЗИНО[4',5':4,5]ТИЕНО[2,3-с]ИЗОХИНОЛИНОВ

Институт тонкой органической химии НАН Республики Армения, Ереван

Разработаны методы получения новых гетеросистем – конденсированных тиено[3,2-д]-1,2,3-триазинов на основе пиридо[2,3-б]тиофенов. Исследована противоопухолевая активность синтезированных соединений. Среди конденсированных тиено[3,2-д]-1,2,3-триазинов выявлены соединения, обладающие низкой токсичностью и умеренной противоопухолевой активностью.

Ранее мы сообщили о применении в органическом синтезе ортофункциональнозамещенных производных конденсированных тиено[2,3-б]пиридинов и о их биологической активности [1 – 3].



- I, IIa: X = O, R = CH₃; б: X = CH₂, R = H;
IIIa – з: X = O, R = CH₃; IIIи – м: X = CH₂, R = H;
IIIa: R¹ = NHNH₂; б: R¹ = NHNHC₆H₅; в: R¹ = NHC₆H₁₃;
г: R¹ = NH(CH₂)₂CH(CH₃)₂; д: R¹ = N(CH₂C₆H₅)₂;
е: R¹ = NHCH₂CH=CH₂; ж: R¹ =  NH ;
з: R¹ = NH(CH₂)₃OH; и: R¹ = NHNH₂; к: R¹ = NHNHC₆H₅;
л: R¹ = NH(CH₂)₂N(C₂H₅)₂; м: R¹ = NHCH₂-

Целью настоящего исследования была разработка метода получения новых гетеросистем – конденсированных тиено[3,2-д]-1,2,3-триазинов на основе пиридо[2,3-б]тиофенов [4] и изучение противоопухолевой активности синтезированных соединений. Триазино-вый цикл получали диазотированием 1-амино-2-циан-пиридо[2,3-б]тиофенов (Ia, б) нитритом натрия в присутствии соляной и уксусной кислот при 0 – 5 °С. Синтезированные 4-хлортиено[3,2-д]-1,2,3-триазины (IIa, б) далее введены во взаимодействие с различны-

ми аминами, что дало возможность получить 4-амино-производные IIIa – м.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “UR-20” в вазелиновом масле. ПМР-спектры на спектрометре “Mercury 300” в ДМСО-d₆. Масс-спектры получены на приборе “MX-1320” с системой прямого ввода образца в источник ионов. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системах : ацетон – гексан – пиридин, 1:4:1 (IIa, б); хлороформ – эфир, 1:3 (IIIa – з); хлороформ – эфир, 1:4 (IIIи – м); проявитель пары йода. Найденные величины элементных анализов соответствуют брутто-формулам.

10,10-Диметил-10,11-дигидро-7-морфолино-4-хлор-8Н-пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-б]тиено[3,2-д]-1,2,3-триазин (IIa). К раствору 3,4 г (0,01 моль) 1-амино-2-циан-8,8-диметил-8,9-дигидро-5-морфолино-6Н-пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-б]тиофена (Ia), в смеси 10 мл соляной и 10 мл уксусной кислот при охлаждении до 0 – 5 °С и при перемешивании прибавляют раствор 1,0 г (0,0016 моль) нитрита натрия в 10 мл воды. Перемешивание продолжают еще 2 ч при 20 °С, затем смесь прибавляют к 100 мл воды. Полученные кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 3,2 г (81,8 %), т.пл. 236 – 237 °С (хлороформ – этанол, 1:2). R_f 0,64. C₁₇H₁₈N₅O₂SCl. Аналогично получают соединение IIб. Выход 80,5 %, т.пл. 219 – 220 °С (хлороформ – этанол, 1:2). R_f 0,62. C₁₆H₁₆N₅O₂SCl. В ИК-спектрах соединений IIa, б отсутствуют полосы поглощения NH₂- и CN-групп, характерные для соединений Ia, б. ПМР-спектр, δ, м.д. (IIa): 4,72 (с, 2H, OCH₂); 3,80 (т, 4H, J 4,7 Гц), O(CH₂)₂; 3,58 (с, 2H, CH₂); 3,42 (т, 4H, J 4,7 Гц), N(CH₂)₂; 1,43 (с, 6H, 2CH₃). Масс-спектр, m/z (%): IIa — 393(46), 392(25), 391(M⁺)(100), 364(14), 363(29), 329(15), 328(55), 300(22); IIб — 364(11), 363(37), 362(20), 361(M⁺)(85), 332(12), 330(28), 304(23), 299(26), 298(100), 276(10).

10,10-Диметил-10,11-дигидро-4-гидразино-7-морфолино-8Н-пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-б]тиено[3,2-д]-1,2,3-триазин (IIIa). К суспензии 3,91 г (0,01 моль) соединения IIIa в 30 мл абсолютного этанола прибавляют 1,8 г (0,03 моль) гидразингидрата. Смесь кипятят с обратным холодильником 9 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом и сушат. Выход 3,7 г (97,2 %), т.пл. 245 – 246 °С (хлороформ – этанол, 3:1). R_f 0,58. $C_{17}H_{21}N_7O_2S$. ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 3200 – 3350 (NH, NH₂); 1600 (C=C_{ар}). ПМР-спектр, δ , м.д. 9,53 (с, 1H, NH); 5,02 (с, 2H, NH₂); 4,77 (с, 2H, OCH₂); 3,80 т (4H, J 5,10 Гц, O(CH₂)₂); 3,60 (с, 2H, CH₂); 3,24 (т, 4H, J 5,1 Гц, N(CH₂)₂); 1,39 (с, 6H, 2CH₃).

Аналогично получают соединение IIIб – м (табл.1). ПМР-спектры, δ , м.д., IIIб: 10,07 (с, 1H, NH), 8,24 (с, 1H, NH), 7,17 (м, 2H, m-H_{Ar}), 6,87 (м, 2H, o-H_{Ar}), 6,80 (м, 1H, J 7,3 Гц, p-H_{Ar}), 4,68 (с, 2H, OCH₂), 3,75 (т, 4H, J 4,7 Гц, O(CH₂)₂), 3,59 (с, 2H, CH₂), 3,18 (т, 4H, J 4,7 Гц, N(CH₂)₂), 1,39 (с, 6H, 2CH₃); IIIв: 4,93 (т, 1H, J 5,8 Гц, NH), 4,81 (с, 2H, OCH₂), 3,88 (т, 4H, J 4,7 Гц, O(CH₂)₂), 3,85 (тд, 2H, J 7,5 и 5,8 Гц, N-CH₂), 3,74 (с, 2H CH₂), 3,31 (т, 4H, J 4,7 Гц, N(CH₂)₂), 1,80 квн (2H, J 7,5 Гц, CH₂), 1,45 – 1,55 (м, 2H, CH₂), 1,44 (с, 6H, 2CH₃), 1,31 – 1,40 (м, 4H, 2CH₂), 0,91 (т, 3H, J 6,9 Гц, CH₃); IIIд: 7,24 – 7,34 (м, 10H, 2C₆H₅), 5,14 (с, 4H, CH₂C₆H₅), 4,69 (с, 2H, OCH₂), 3,76 (с, 4H, J 4,7 Гц, O(CH₂)₂), 3,63 (с, 2H, CH₂), 3,22 (т, 4H, J 4,7 Гц, N(CH₂)₂), 1,41 (с, 6H, 2CH₃); IIIе: 6,10 (ддт, 1H, J 17,0; 10,2 и 5,8 Гц, =CH), 5,38 (дк, 1H, J 17,0 и 1,6 Гц, =CH₂), 5,29 (дк, 1H, J 10,2 и 1,6 Гц, =CH₂), 4,99 (уш.т, 1H, J 5,8 Гц, NH), 4,81 (с, 2H, OCH₂), 4,51 (тт, 2H, J 5,8 и 1,6 Гц, NCH₂), 3,89 (т, 4H, J 4,8 Гц, O(CH₂)₂), 3,74 (с, 2H, CH₂), 3,32 (т, 4H, J 4,8 Гц, N(CH₂)₂), 1,44 (с, 6H, 2CH₃); IIIл: 7,49 (уш, 1H, NH), 3,79 (т, 4H, J 4,7 Гц, O(CH₂)₂), 3,67 – 3,77 (м, 4H, NCH₂ и CH₂), 3,26 (т, 4H, J 4,7 Гц, N(CH₂)₂), 2,75 (м, 4H, NCH₂ и CH₂), 2,63 (к, 4H, J 7,1 Гц, NCH₂CH₃), 2,00 (м, 2H, CH₂), 1,82 (м, 2H, CH₂), 1,07 (т, 6H, J 7,1 Гц, 2CH₃).

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений III б – м

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С*	R_f	Брутто – формула
IIIб	83,3	283 – 284	0,61	C ₂₃ H ₂₅ N ₇ O ₂ S
IIIв	80,1	226 – 228	0,59	C ₂₃ H ₃₂ N ₆ O ₂ S
IIIг	84,2	244 – 246	0,68	C ₂₂ H ₃₀ N ₆ O ₂ S
IIIд	83,1	170 – 172	0,63	C ₃₁ H ₃₂ N ₆ O ₂ S
IIIе	79,2	253 – 254	0,55	C ₂₀ H ₂₄ N ₆ O ₂ S
IIIж	76,4	261 – 262	0,59	C ₂₁ H ₂₇ N ₇ O ₂ S
IIIз	76,7	282 – 283	0,67	C ₂₀ H ₂₆ N ₆ O ₃ S
IIIи	82,0	258 – 259	0,65	C ₁₆ H ₁₉ N ₇ OS
IIIк	76,1	225 – 227	0,63	C ₂₂ H ₂₃ N ₇ OS
IIIл	81,0	162 – 163	0,68	C ₂₂ H ₃₁ N ₇ OS
IIIм	82,5	260 – 261	0,72	C ₁₈ H ₂₂ N ₆ O ₂ S

* Перекристаллизовывают из смеси хлороформ – этанол, 1:1.

Экспериментальная биологическая часть

Острая токсичность и противоопухолевая активность соединений изучены по общепринятым методам [5, 6].

Токсичность веществ при однократном внутривентральном введении исследовали на белых беспородных мышах.

Противоопухолевые свойства изучали на крысах и мышах с перевиваемыми саркомами 45 и 180, карциносаркомой Уокера (КСУ), аденокарциномой 755 (Са 755) и раком легкого Льюис (LLC). Ввиду плохой растворимости соединения вводили животным в виде суспензии в 0,5 % растворе карбоксиметилцеллюлозы внутривентрально, ежедневно в течение 8 (крысам) и 6 (мышам) дней. Большинство соединений испытаны в дозах 80 – 100 мг/кг (крысы) и 200 – 250 мг/кг (мыши), а производные IIIa и IIIи — соответственно 40 и 80 мг/кг.

Критерием терапевтического эффекта служил процент торможения роста опухолей (Т%).

Статистическую обработку результатов проводили согласно методу Стьюдента – Фишера.

Установлено, что конденсированные тиено[3,2-д]-1,2,3-триазины (IIIa, б; IIIa – м) обладают низкой острой токсичностью (МПД 2000 мг/кг), за исключением гидразин содержащих аналогов (IIIa, IIIи, МПД 1000 мг/кг).

Согласно полученным данным, большинство соединений оказывают слабое противоопухолевое действие в отношении саркомы 45, ингибируя рост опухоли на 35 – 45 % ($p \leq 0,05$). Умеренное терапевтическое действие (ингибирование роста опухоли на 50 и 58 %) проявляют лишь производные IIIa и IIIб, в связи с чем оценка их лечебного эффекта была проведена и на других моделях. Как следует из данных табл. 2, оба соединения IIIa и IIIб ингибируют рост КСУ и LLC на 40 – 51 % ($p \leq 0,05$), а саркомы 180 и Са 755 — на 52 – 58 % ($p \leq 0,05$).

Таким образом, впервые среди конденсированных тиено[3,2-а]-1,2,3-триазинов выявлены соединения, обладающие низкой острой токсичностью и умеренной противоопухолевой активностью, что указывает на целесообразность продолжения поиска новых эффективных веществ в указанном ряду.

Т а б л и ц а 2

Противоопухолевая активность соединений IIIa и IIIб

Опухоль	IIIa			IIIб		
	доза, мг/кг	Т, %	P	доза, мг/кг	Т, %	P
Саркома-45	100	58	< 0,03	80	50	< 0,05
КСУ	100	40	= 0,05	80	43	= 0,05
Саркома-180	250	53	< 0,05	200	52	< 0,05
Са 755	250	54	< 0,05	200	58	< 0,03
LLC	250	45	< 0,05	200	51	< 0,05

ЛИТЕРАТУРА

1. С. И. Сиракян, Е. Г. Пароникян, Л. С. Норавян, *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, Иридиум-пресс, Москва (2001), т. 1, с. 527.
2. Е. Г. Пароникян, А. С. Норавян, И. А. Джагацпаян, Э. М. Арзанунц, *Кислород- и серусодержащие гетероциклы*, IBS PRESS, Москва (2003), т. 1, с. 382.
3. Л. С. Норавян, И. Л. Джагацпаян, А. П. Мкртчян и др., *Взаимосвязь химическая структура – биологическая активность*, ООО “Апага”, Ереван (1997), с. 137.
4. Е. Г. Пароникян, Г. В. Мирзоян, А. С. Норавян и др., *Хим. фарм. журн.*, **31**(10), 34 – 36 (1997).
5. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медгиз, Москва (1971).
6. *Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США*, З. П. Софьина, А. Б. Сыркин, А. Голдин, А. Кляйн (ред.), Медицина, Москва (1979).

Поступила 02.11.04

SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY OF PYRANO[4',3':4,5]PYRIDO[2,3-b]THIENO[3,2-d]-1,2,3-TRIAZINE AND 1,2,3-TRIAZINO[4',5':4,5]THIENO[2,3-c]ISOQUINOLINE DERIVATIVES

E. G. Paronikyan, A. S. Noravyan, Sh. F. Akopyan, F. C. Arsenyan, G. M. Stepanyan, and B. T. Garibdzhanian

Mndzhoyan Institute of Fine Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, Yerevan, Armenia

Methods are proposed for the synthesis of new heterosystems of condensed thieno[3,2-d]-1,2,3-triazines on the basis of pyrido[2,3-b]thiophenes. The antitumor activity of the synthesized compounds was studied and several compounds possessing low toxicity and moderate antitumor activity were found.