

WOJSKOWA AKADEMIA MEDYCZNA
ZAKŁAD CHEMII INSTYTUTU NAUK PODSTAWOWYCH

Krzysztof TURSKI

NOWE POCHODNE TIAZOLO[3,2-a]PIRYMIDYNY -
POTENCJALNE IMMUNOMODULATORY

Praca przedstawiona
Radzie Wydziału Chemicznego
Politechniki Łódzkiej
celem uzyskania stopnia
doktora nauk chemicznych.

Promotor:

Prof.dr hab. Marcin DRAMIŃSKI

ŁÓDŹ 1992



3362/R

D₅ - 103/93

Panu Prof. Marcinowi Dramińskiemu
dziękuję za wskazanie tematu niniejszej
pracy, wielką życzliwość jaką otaczał
mnie w trakcie jej realizacji oraz
całokształt opieki naukowej.

Panu Dr Karolowi Kociołkowi
dziękuję za pomoc w obliczeniach energii
układów konformacyjnych.

Mojemu przyjacielowi,
Mgr Andrzejowi Trafalskiemu
dziękuję za wykonanie chromatogramów
gazowych acetalu β -ketoestrów.

Autor

W P R O W A D Z E N I E

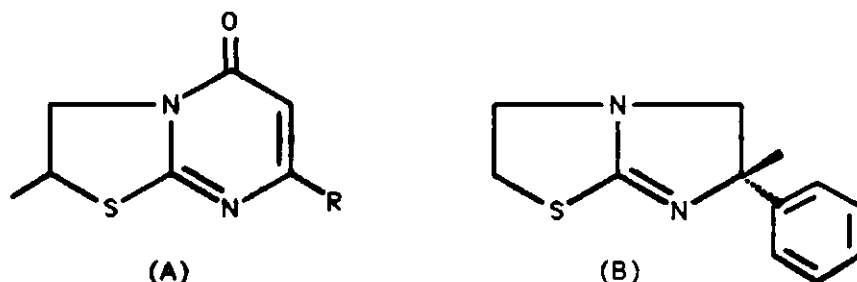
Otrzymywanie coraz to nowych związków o spodziewanej aktywności biologicznej jest jednym z ważniejszych zadań stawianych chemikom organikom całego świata. Pomimo, że początki nowoczesnej chemoterapii sięgają lat trzydziestych, a do chwili obecnej ludzkość dysponuje tysiącami leków syntetycznych to jednak dla wielu jednostek chorobowych nie znaleziono skutecznych metod leczenia. Pomimo współpracy specjalistów wielu dziedzin w celu znalezienia zależności między budową związku a jego aktywnością biologiczną, substancje czynne są najczęściej odkrywane przypadkowo, a nie na zasadzie racjonalnego projektowania ich struktury chemicznej o pożądanym działaniu. Najbardziej powszechnym sposobem postępowania jest synteza serii związków będących analogami strukturalnymi leków wprowadzonych już do chemoterapii, a następnie poddanie ich badaniom biologicznym, które weryfikują ich przydatność. Działanie takie, aczkolwiek bardzo pracochłonne, prowadzić może do poprawy własności farmakologicznych leku dotychczasowego: rozszerzenia spektrum jego działania czy zmniejszenia jego toksyczności, w najlepszym zaś razie do znalezienia leku nowego.

W Zakładzie Chemii Instytutu Nauk Podstawowych Wojskowej Akademii Medycznej od wielu lat realizowane są badania mające na celu otrzymanie nowych związków o potencjalnym działaniu biologicznym. W większości przypadków związki te są modyfikowanymi komponentami kwasów nukleinowych takimi jak: zasady pirymidynowe, ich nukleozydy i nukleotydy.

Celem niniejszej pracy, stanowiącej fragment tych badań,

było otrzymanie nowych pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyny o spodziewanej aktywności wobec układu immunologicznego.

Punktem wyjściowym do opracowania tego tematu było zwrócenie uwagi na analogie strukturalne pomiędzy pochodnymi tiazolo[3,2-a]pirymidyny (A), które zamierzałem otrzymać, a S(-)-6-fenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]tiazolem (B), związkiem występującym jako lek pod nazwą lewamizol.



Przedstawiona praca składa się z części literaturowej, opisu badań własnych, części doświadczalnej i spisu literatury cytowanej. W *części literaturowej* zebrałem najciekawsze dane dotyczące biologicznej aktywności lewamizolu oraz jego analogów a także dokonałem przeglądu metod syntezy pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidynonu. *Badania własne* podzieliłem na dwie części. Pierwsza z nich dotyczy syntezy nieopisanych dotąd 3N-allylo-6-alkilo- oraz 3N-allylo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli ze szczególnym uwzględnieniem selektywności reakcji prowadzących do ich otrzymania. W drugiej części przedstawiłem wyniki badań związanych z otrzymaniem nowych pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyny na drodze izomeryzacji odpowiednich 3N-allylo-2-tiouracyli. W *części doświadczalnej* umieściłem przepisy preparatywne otrzymywania substancji pomocniczych, syntez zasadniczych oraz podałem pełną charakterystykę wszystkich nowych związków otrzymanych w trakcie realizacji niniejszej pracy.

SPIS TREŚCI.

I.	Charakterystyka lewamizolu i jego analogów.	1
II.	Metody syntezy pochodnych tiazolo[3,4-a]pirymidynonu.	10
1.	Charakterystyka pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidynonu.	10
1.1.	Metody syntezy pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidynonu na drodze cyklizacji pierścienia pirymidyny.	11
1.2.	Metody syntezy pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidynonu na drodze cyklizacji pierścienia dihydrotiazolu.	15
III.	Badania własne.	20
1.	Wstęp.	20
2.	Synteza pochodnych 3N-allilo-2-tiouracylu.	22
2.1.	Synteza pochodnych 3N-allilo-2-tiouracylu w warunkach kondensacji zasadowej.	22
2.2.	Synteza 3N-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli w warunkach katalizy kwasowej.	32
2.2.1.	Synteza acetalu dimetylowych β -ketoestrów.	33
2.2.2.	Charakterystyka acetalu β -ketoestrów przy pomocy protonowego rezonansu magnetycznego.	35
2.2.3.	Synteza 3N-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli w warunkach katalizy kwasowej.	37
3.	Charakterystyka pochodnych 3N-allilo-2-tiouracylu.	41
3.1.	Spektroskopia w ultrafiolecie.	41
3.2.	Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego ^1H .	46
3.3.	Spektroskopia masowa.	50
4.	Synteza pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyny.	53
4.1.	Analiza porównawcza pochodnych oksazolo[1,2-c]pirymidyny i tiazolo[3,2-a]pirymidyny.	58
5.	Charakterystyka pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyny.	61

5.1. Spektroskopia w ultrafiolecie.	61
5.2. Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego ^1H .	64
6. Podsumowanie i wnioski.	66
IV. Część doświadczalna.	69
1. Uwagi ogólne.	69
2. Synteza β -ketoestrów.	70
3. Synteza pochodnych 3N-allilo-2-tiouracylu.	71
3.1. Synteza pochodnych 3N-allilo-2-tiouracylu w warunkach kondensacji zasadowej.	71
3.1.1. Synteza 3N-allilo-6-alkilo-2-tiouracyli (3a-h).	71
3.1.2. Synteza 3N-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli (3i-o).	78
3.2. Synteza pochodnych 3N-allilo-2-tiouracylu w warunkach katalizy kwasowej.	82
3.2.1. Synteza 3N-allilo-6-etylo-5-metylo-2-tiouracylu (3j) wg procedury Goto i wsp.	82
3.2.2. Synteza acetalu dimetylowych β -ketoestrów metylowych (reakcja z transestryfikacją).	82
3.2.3. Synteza acetalu dimetylowych β -ketoestrów etylowych.	84
3.2.4. Synteza estru etylowego kwasu 3,3-dietoksypropanowego.	88
3.2.5. Synteza estru etylowego kwasu 3,3-dietoksy-2-metylopropanowego.	89
3.2.6. Synteza 3N-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli (3f,i-p).	90
4. Izomeryzacja pochodnych 3N-allilo-2-tiouracylu.	98
4.1. Izomeryzacja 3N-allilo-6-metylo-2-tiouracylu (3a) prowadzona za pomocą 5% HCl.	98
4.2. Synteza 6,7-dialkilo-2,3-dihydro-2-metylo-5H-tiazolo-[3,2-a]pirymidyn-5-onów (16a-p).	100
V. Literatura cytowana.	114

V. LITERATURA CYTOWANA.

1. Janssen A.J., *J.Clin.Pharmacol.* 31, 396-400 (1991)
2. Renoux G.,Renoux M., *C.R.Acad.Sci.* 272-D, 349-350 (1971)
3. Greenspan.E.M.,Erlich R., *Cancer Invest.* 9, 111-124 (1991)
4. Stevenson H.C.,Green I.,Hamilton J.M.,Calabro B.A.;
Parkinson D.R., *J.Clin.Oncol.* 9, 2052-2066 (1991)
5. Moertel C.G.,Fleming T.R.,MacDonald J.S.,Haller D.G.,
Laurie J.A.,Goodman P.J.,Ungerleider J.S.,Emerson W.A.
Tormey D.C.,Glick J.H.,Veeder M.H.,Mailiard J.A.,
N.Engl.J.Med. 322, 352-358 (1990)
6. DeLorenzo L.,Stewart J.A., *J.Clin.Oncol.* 8, 365 (1990)
7. Renoux G., *Drugs* 19, 89-99 (1980)
8. Müller W., *Pharmazie* 44, 367-371 (1989)
9. Whitcomb M.E.,Merluzzi V.J.,Cooperband S.R., *Cell.Immun.*
21, 272-277 (1976)
10. Grem J.L.,Allegra C.J., *J.Natl.Cancer Inst.* 81,1413-1417
(1989)
11. Renoux G.,Renoux M., *J.Immun.* 113, 779-790 (1974)
12. Lichtenfeld J.L.,Desner M.R.,Wiernik P.H.,Mardiney M.R.,
Cancer Treat.Rep. 60, 571-574 (1976)
13. Goldstein G., *J.Rheumatol.Suppl.* 4, 143-148 (1978)
14. Shu Y.Z.,Kingston D.G.I.,Van Tassell R.L.,Wilkins T.D.,
Xenobiotica 21, 737-750 (1991)
15. Hanson K.A.,Nagel D.L.,Heidrick M.L., *Int.J.Immunopharmac.*
13, 655-668 (1991)
16. Hanson K.A.,Heidrick M.L., *Int.J.Immunopharmac.* 13, 669-676
(1991)
17. El-Shorbagi A-N.,Sakai S.,El-Gendy M.A.,Omar N.,Farag H.H.,

- Chem.Pharm.Bull.* 36, 4760-4768 (1988)
18. Andreani A., Rambaldi M., Locatelli A., Isetta A.M.,
Eur.J. Med.Chem. 26, 335-337 (1991)
19. Chicault M., Luu-Duc C., Boucherle A., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 40, 55-57 (1990)
20. Balse M.N., Mahajanshetti C.S., *Indian.J.Chem.* 19B, 263-265 (1980)
21. Marin A., Valls N., Berenguer F.J., Alonso M.T., Martinez A.R.,
Martinez M.M., ELguero J., *Il Farmaco Ed.Sci.* 47, 63-75 (1992)
22. Amarouch H., Loiseau P.R., Bonnafous M., Caujolle R., Payard M.
Loiseau P.M., Bories C., Gayral P., *Il Farmaco Ed.Sci.* 43, 421-437 (1988)
23. Fujiwara M., Shibata K., Takayanagi N., Matsunari K., Yamamoto I.,
Japan.J.Pharmacol. 51, 549-554 (1989)
24. Shibata K., Kobayashi T., Takayanagi N., Fujiwara M., Yamamoto I.,
Int.J.Immunopharmac. 12, 497-502 (1990)
25. Vermeir M., Boens N., *Biochim.Biophys.Acta* ,1104, 63-72 (1992)
26. Weikert R.J., Bingham S., Emanuel M.A., Fraser-Smith E.B.
Loughhead D.G., Nelson P.H., Poulton A.L., *J.Med.Chem.* 34, 1630-1633 (1991)
27. Jaguelin S., Robert A., Genetet N., Gayral P., *Eur.J.Med.Chem.* 26, 313-321 (1991)
28. Brewer M.D., Dorgan R.J.J., Manger B.R., Mamalis P., Webster R.
J.Med.Chem. 30, 1848-1853 (1987)
29. El-Shorbagi A-N., Sakai S., El-Gendy M., Omar N., Farag H.H.,
Chem.Pharm.Bull. 37, 2971-2975 (1989)

30. Mase T., Arima H., Tomioka K., Yamada T., Murase K.,
J. Med. Chem. 29, 386-394 (1986)
31. Caujolle R., Amarouch H., Payard M., Loiseau P.R., Bories C.,
Loiseau P.M., Gayral P., *Eur. J. Med. Chem.* 24, 287-292
(1989)
32. Caujolle R., Favrot J.D., Loiseau P.R., Payard M., Amarouch H.,
Lazrek H., Linas M.D., Seguela J.P., Loiseau P.M., Bories C.
Gayral P., *Pharm. Acta Helv.* 66, 237-240 (1991)
33. Caujolle R., Payard M., Loiseau P.R., Amarouch H., Linas M.D.,
Seguela J.P., Bories C., Loiseau P.M., Gayral P.,
Eur. J. Med. Chem. 26, 723-727 (1991)
34. Ajello T., Miraglia A., *Gazz. Chim. Ital.* 78, 921-932 (1948);
Chem. Abstr. 43, 6985 (1949)
35. Kendall J.D., Duffin G.F., *Brit. Patent* 634,951:
Chem. Abstr. 44, 9287 (1950)
36. Seperic, Morat *BRD Patent* 2140601; *Chem. Abstr.* 77, 5516x
(1972)
37. Ram J.V., Vanden Berghe D.A., Vlietinck A.J., *Liebigs Ann.*
Chem. 1987, 797-801
38. Pecorari P., Rinaldi M., Costantino L., Provvigionato A.,
Carmelli C., Portolani M., *Il Farmaco Ed. Sci.* 46, 899-911
(1991)
39. Khan R.H., Rastogi R.C., *J. Agric. Food Chem.* 39, 2300-2303
(1991)
40. Jeanneunicolle E., Benoitguyod M., Namil A., Leclerc G.,
Eur. J. Med. Chem. 27, 115-120 (1992)
41. Brown G.R., Dyson W.R., *J. Chem. Soc. (C)* 1971, 1527-1529
42. Kinoshita T., Ueshima Y., Saitoh K., Yoshida Y., Furukawa S.,
Chem. Pharm. Bull. 35, 90-96 (1987)

43. Falch E., Natvig T., *Acta Chem.Scand.* 24, 1423-1430 (1970)
44. Antaki H., Petrow V., *J.Chem.Soc.* 1951, 551-555
45. Pashkurov N.G., Reznik V.S., *Khim.Geterotsikl.Soedin.* 1968, 918-920; *Chem.Abstr.* 71, 13088 (1969)
46. Szajda M., Wyrzykiewicz E., *Pol.J.Chem.* 57, 1027-1031 (1983)
47. Krzyżosiak W.J., Biernat J., Ciesiołka J., Górnicki P., Wiewiórowski M., *Tetrahedron Lett.* 1979, 2647-2648
48. Bormann G., Troxler F., *Helv.Chim.Acta* 54, 1687-1691 (1971)
49. Hurst D.T., Beaumont C., Jones D.T.E., Kingsley D.A., Partridge J.D., Rutherford T.J., *Aust.J.Chem.* 41, 1209-1219 (1988)
50. Mizutani M., Sanemitsu Y., Tamaru Y., Yoshida Z., *J.Org.Chem.* 50, 764-768 (1985)
51. Skaric V., Skaric D., Cizmek A., *J.Chem.Soc., Perkin Trans.I* 1984, 2221-2225
52. Singh H., Singh S., Mehta R.K., *Indian J.Chem.Sect.B* 14B, 215-216 (1976); *Chem.Abstr.* 85, 123851r (1976)
53. Komoriya K., Tsuchimoto M., Naruchi T., Okimura T., Yamamoto I., *J.Immunopharmacol.* 4, 285-288 (1983)
54. Eur.Pat.Appl.EP 110,435 (1984); *Chem.Abstr.* 102, 6522t (1985)
55. Dramiński M., Fiszer B., *Roczniki Chem.* 45, 19-25 (1971)
56. Naito T., Hirata M., Kawakami T., Sano M., *Chem.Pharm.Bull.* 9, 703-708 (1961)
57. Jackman M., Bergman A.J., Archer S., *J.Am.Chem.Soc.* 70, 497-500 (1948)
58. Miller W.H., Dessert A.M., Anderson G.W., *J.Am.Chem.Soc.* 70, 500-502 (1948)
59. Dramiński M., Frass E., Greger J., Fabianowska-Majewska K., *Coll.Czech.Chem.Communs.* 50, 280-285 (1985)

60. Dramiński M., Frass E., "Synteza 1N-allilo- i 3N-allilo-5,6-trimetylenouracylu" - Sprawozdanie z tematu badawczego PAN nr 09.7.1.1.5 (1981)
61. Anderson G.W., Halverstadt I.F., Miller W.H., Roblin R.O., *J. Am. Chem. Soc.* 67, 2197-2200 (1945)
62. Dramiński M., Frass E., Zgit-Wróblewska A., *Biuletyn HAM* 23, 178-182 (1980)
63. Kavalek J., Machacek V., Sterba V., *Coll. Czech. Chem. Commun* 48, 1872-1877 (1983)
64. Dramiński M., Fiszler B., *Roczniki Chem.* 45, 1349-1352 (1971)
65. Goto S., Yamanaka A., Kagara K., Yazawa H., *Chem. Express* 3, 211-214 (1988)
66. Tietze L-F., Meier H., Voß E., *Synthesis* 1988, 274-277
67. Fissekis J.D., Sweet F., *J. Org. Chem.* 38, 264-269 (1973)
68. Shugar D., Fox J.J., *Bull. Soc. Chim. Belg.* 61, 293-309 (1952)
69. Sano M., *Chem. Pharm. Bull* 10, 320-327 (1962)
70. Nollet A.J.H., Koomen G.J., Grose W.F.A., Pandit U.K., *Tetrahedron Lett.* 1969, 4607-4608
71. Falch E., *Acta Chem. Scand.* 24, 137-144 (1970)
72. Dramiński M., *Khím. Geterotsykl. Soedin.* 1980, 705
73. Mizutani M., Sanemitsu Y., Tamaru Y., Yoshida Z., *Tetrahedron* 41, 5289-5293 (1985)
74. Sugiyama M., Sakamoto T., Tabata K., Endo K., Kobayashi M., Ito K., Fukumi H., *Chem. Pharm. Bull.* 37, 2122-2131 (1989)
75. Basnak I., Farkas J., *Coll. Czech. Chem. Commun* 41, 311-316, (1976)
76. Sono M., Hayatsu H., *Chem. Pharm. Bull.* 21, 995-1000 (1973)
77. Bauerlein E., Kiehl R., *Liebigs Ann. Chem.* 1978, 675-679
78. Straley J.M., Adams A.C., *Org. Syntheses* 37, 32-33 (1957)

79. Sicker D., Mann G., *Coll. Czech. Chem. Commun* 53, 839-850,
(1988)
80. Roberts D.C., McElvain S.M., *J. Am. Chem. Soc.* 59, 2007-2008
(1937)
81. Rhoads S.J., Gilbert J.C., Decora A.W., Garland T.R., Spangler
R.J., Urbigkit M.J., *Tetrahedron* 19, 1625-1644 (1963)
82. Henze H.R., Holder C.B., *J. Am. Chem. Soc.* 66, 1545-1547 (1944)
83. Sokołowska I., Tyfczyńska J., *Acta Polon. Pharm.* 32, 67-72
(1975)
84. Effenberger F., Maier R., Schonwalder K.H., Ziegler T.,
Chem. Ber. 115, 2766-2782 (1982)
85. Deno N.C., *J. Am. Chem. Soc.* 69, 2233-2234 (1947)
86. Dieckmann W., Kron, A., *Chem. Ber.* 41, 1260-1278 (1908)



3362/R