

УДК 54.02:547.831.6:45.541.30

СИНТЕЗ 4-АМИНО-5-(АРИЛ(ТИЕНИЛ)СУЛЬФОНИЛ)-1Н-ПИРИМИДИНТИОНОВ-2 И ПРОДУКТОВ ИХ АЛКИЛИРОВАНИЯ

А.В.Колесников, С.Н.Коваленко, О.В.Заремба, В.П.Черных

Национальный фармацевтический университет,
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: kosn@ic.kharkov.ua

Ключевые слова: 4-амино-5-(арил(тиенил)сульфонил)-1Н-пиримидинтионы-2;
2-[4-амино-5(арил(тиенил)-сульфонил)-пиримидин-2-илсульфанил]-N-арилацетамиды

Проведен синтез 4-амино-5-(арил(тиенил)сульфонил)-1Н-пиримидинтионов-2. Взаимодействием полученных пиримидинтионов с анилидами хлоруксусной кислоты получен ряд соответствующих алкилированных продуктов.

SYNTHESIS OF 4-AMINO-5-(ARIL(THIENYL)SULFONYL)-1H-PYRIMIDINE-2-THIONES AND THE PRODUCTS OF THEIR ALKYLATION

A.V.Kolesnikov, S.N.Kovalenko, O.V.Zaremba, V.P.Chernykh

The synthesis of 4-amino-5-(aryl(thienyl)sulfonyl) -1H-pyrimidine-2-thiones has been conducted. The number of the corresponding alkylation products has been obtained by the interaction of pyrimidinethiones and anilines of the chloracetic acid.

СИНТЕЗ 4-АМИНО-5-(АРИЛ(ТІЄНІЛ)СУЛЬФОНІЛ)-1Н-ПІРИМІДИНТІОНІВ-2 ТА ПРОДУКТІВ ЇХ АЛКІЛЮВАННЯ

О.В.Колесніков, С.М.Коваленко, О.В.Заремба, В.П.Черних

Проведений синтез 4-аміно-5-(арил(тієніл)сульфоніл)-1Н-піримідинтіонів-2. Взаємодією піримідинтіонів з анілінами хлорцтової кислоти отримано ряд відповідних продуктів алкілювання.

Для производных пиримидинтионов-2 характерен широкий спектр биологической активности. На сегодняшний день в медицинской практике применяется лекарственный препарат 6-пропилтиоурацил, обладающий антитиреоидным действием [1]. Следует отметить, что целый ряд производных пиримидинтионов-2 оказывает противовирусное (герпес-зостер) и антибактериальное действие [2]. Среди них выявлены вещества, обладающие противомикробной [3], антигиперлипидемической [4], противоопухолевой [5], антигистаминной [6], антидепрессантной, урикозурической, антитериоидной активностью [7]. Некоторые из них являются ингибиторами обратной транскриптазы (один из ферментов вируса иммунодефицита) [8].

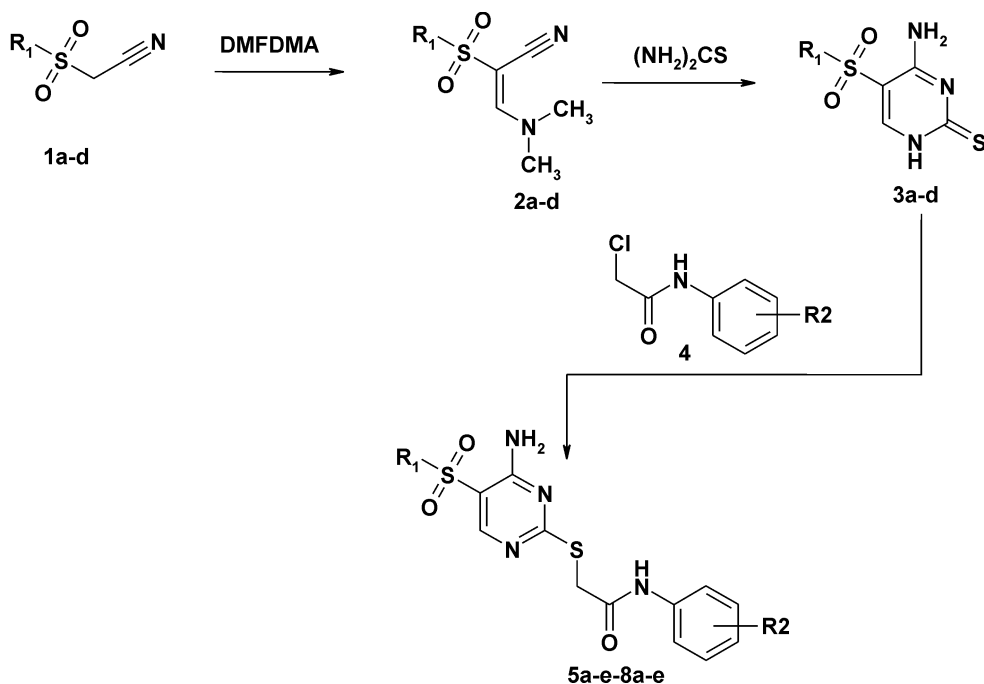
С целью расширения ряда новых биологически активных соединений, содержащих в своей структуре пиримидиновый фрагмент, нами был проведен синтез 4-амино-5-(арил(тиенил)сульфонил)-1Н-пиримидинтионов-2 (3а-d) и 2-[4-амино-5(арил(тиенил)-сульфонил)-пиримидин-2-илсульфанил]-N-арилацетамидов (5а-е — 8а-е). Данные пиримидинтионы и продукты их алкилирования являются малоизученными соединениями, поэтому проведение исследований в области синтеза и изучение их фармакологических свойств представляет определенный интерес.

Синтез целевых соединений осуществлён по схеме.

2-(Арил(тиенил)сульфонил)ацетонитрилы (1а-d) получали по известным методикам [9]. (Е)-3-

(Диметиламино)-2-(арил-(тиенил)сульфонил)-2-пропеннитрилы (2а-d) синтезировали взаимодействием соединений 1а-е с диметилацетальдиметилформамидом (ДМФДМА) при комнатной температуре в хлористом метиле. Нагреванием полученных диметиламинометиленовых производных 2а-d с тиомочевинной в растворе метаноля натрия в метаноле получали 4-амино-5-(арил(тиенил)-сульфонил)-1Н-пиримидинтионы-2 (3а-d). Алкилированием соединений 3а-d анилидами хлоруксусной кислоты (4) в диметилформамиде (ДФА) в присутствии эквимолярного количества триэтиламина были получены соответствующие алкилированные продукты 5 а-е — 8а-е.

В ПМР-спектрах 2-[4-амино-5(арил(тиенил)-сульфонил)-пиримидин-2-илсульфанил]-N-арилацетамидов (5а-е — 8а-е) наблюдаются сигналы протонов ароматических фрагментов в области 6.8-8.3 м.д. Протон 6-го положения основного пиримидинового фрагмента проявляется в виде синглета в области 8.0-8.65 м.д. Протон тиомочевинного фрагмента пиримидинтионов 3а-d проявляется в виде уширенного синглета и находится в области 12.8-13.0 м.д.. Необходимо отметить, что в ПМР-спектрах соединений 3а-d и соединений 5а-е — 8а-е протоны аминогруппы проявляются в виде двух уширенных сигналов при 7.2 и 8.3 м.д. (табл. 2). Мы предполагаем, что такая неэквивалентность протонов аминогруппы вызвана



Схема

Таблица 1

4-Амино-5-(арил(тиенил)сульфонил)-1Н-пиримидинтионы-2 (3а-d)
и 2-[4-амино-5(арил(тиенил)-сульфонил)-пиримидин-2-илсульфанил]-N-арилацетамиды (5а-е - 8а-е)

№	Брутто-формула	Т _{пл.} °С	Выход в %	R ₁	R ₂
1	2	3	4	5	6
3a	C ₈ H ₇ N ₃ O ₂ S ₃	185-187	80		-
3b	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂	193-195	84		-
3c	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂ S ₂	190-192	80		-
3d	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₂	195-196	82		-
5a	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₃ S ₃	196-197	87		
5b	C ₁₆ H ₁₃ FN ₄ O ₃ S ₃	192-194	82		
5c	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄ S ₃	160-162	88		
5d	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₃	170-172	81		
5e	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₃ S ₄	180-182	82		

Продовження табл. 1

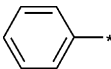

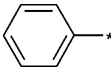

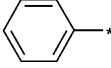
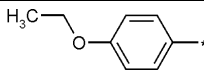
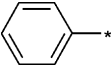
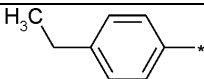
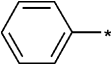
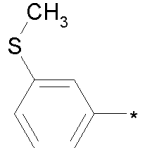
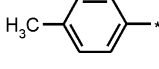

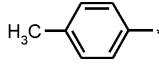

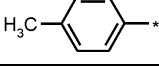
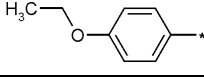
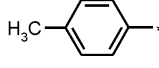
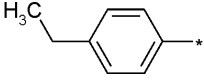
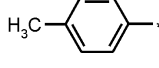
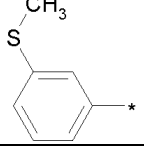
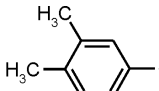

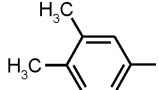

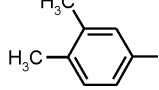
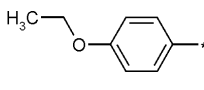
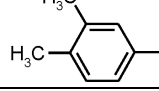
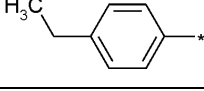
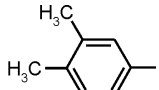
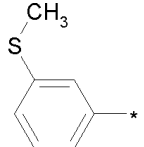
1	2	3	4	5	6
6a	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₂	172-174	85		
6b	C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O ₃ S ₂	175-177	86		
6c	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₄ S ₂	164-166	90		
6d	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂	166-168	78		
6e	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₃	175-177	81		
7a	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂	182-184	80		
7b	C ₁₉ H ₁₇ FN ₄ O ₃ S ₂	183-185	80		
7c	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₄ S ₂	185-187	79		
7d	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃ S ₂	169-171	79		
7e	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₃	172-174	81		
8a	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃ S ₂	187-189	85		
8b	C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₃ S ₂	183-185	82		
8c	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₄ S ₂	165-167	81		
8d	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃ S ₂	169-172	78		
8e	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃ S ₃	167-169	82		

Таблица 2

Химический сдвиг протонов δ , м.д. соединений 3а-d и 5а-е - 8а-е

№	NH ₂	NHCS (1H-с)	NHCO (1H-с)	Ar-NH(CO)	Ar(Tienyl)-SO ₂	6-CH (1H-с)	Другие протоны
3а	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,8 (1H, с.уш., NH ₂)	12,8	-	-	7,1-7,3 (1H, 5-H(д)); 8,2 (2H, 3-H(т)+4-);	8,0	-
3b	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,8 (1H, с.уш., NH ₂)	13,0	-	-	7,6 (3H, т, 3-H+4-H+5-H); 8,2 (2H, д, 2-H+6-H);	8,0	-
3с	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,8 (1H, с.уш., NH ₂)	12,9	-	-	7,3 (2H, д, 3H+5H); 7,8 (2H, д, 2H+6H);	8,2	2,3 (3H,с, CH ₃)
3d	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,8 (1H, с.уш., NH ₂)	12,8	-	-	7,4 (1H, д, 5H); 7,8 (2H, 2H(с)+6(д));	8,1	2,3 (6H, с, CH ₃)
5а	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,3 (1H, с.уш., NH ₂);	-	9,48	7,1-7,4 (4H, 6-H (д)+5-H (т)+4-H (т)+3-H (д));	7,1-7,4 (1H, т, 4-H); 8,1-8,2 (2H, 3-H (д)+5H (д));	8,6	2,1 (3H, с, CH ₃) 4,0 (2H, с, CH ₂)
5b	7,37 (1H, с.уш., NH ₂), 8,35 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,3	6,8-6,9 (1H, т, 4-H); 7,25-7,4 (3H, т, 6-H+5-H); 7,6 (1H, д, 2-H)	7,25-7,4 (1H, т, 4-H); 8,25 (2H, 3-H (д)+5H (д));	8,6	4,0 (2H, с, CH ₂)
5с	7,3 (1H, с.уш., NH ₂), 8,3 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,0	6,75 (2H, д, 2-H+6-H); 7,4- 7,5 (2H, д, 3-H+5-H);	7,3 (1H, т, 4-H); 8,1 (2H, 3-H(д)+5-H(д));	8,5	1,3 (3H, т, ОСН ₂ СН ₃); 3,9-4,1 (4H, с, СН ₂ , квадр, ОСН ₂ СН ₃)
5d	7,3 (1H, с.уш., NH ₂), 8,5 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,1	7,0-7,3 (2H, д, 2-H+6-H); 7,4-7,6 (2H, д, 3-H+5-H);	7,0-7,3 (1H, т, 4-H); 8,1 (2H, 3-H(д)+5-H(д));	8,5	1,1 (3H, т, СН ₂ СН ₃); 2,6 (2H, квадрат, СН ₂ СН ₃); 4,00 (2H, с, СН ₂)
5е	7,3 (1H, с.уш., NH ₂), 8,3 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,3	6,9 (1H, д, 6-H); 7,2-7,3 (2H, 5-H(т)+4-H(д)); 7,6 (1H, с, 2-H);	7,1-7,3 (1H, т, 4-H); 8,0 (2H, 3-H(д)+5-H(д));	8,5	2,4 (3H, с, ССН ₃) 4,0 (2H, с, СН ₂)
6а	7,3 (1H, с.уш., NH ₂), 8,3 (1H, с.уш., NH ₂);	-	9,7	7,45-7,7 (4H, 6H(д)+5- H(т)+4-H(т)+3-H(д));	7,45-7,7 (3H, т, 3-H+5-H, 4-H); 8,1 (2H, д, 2-H+6-H);	8,6	2,1 (3H, с, ССН ₃); 4,0 (2H, с, СН ₂)
6b	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,3 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,4	6,9 (1H, т, 4-H); 7,45-7,7 (3H, 6H(д)+5-H(т)+2-H(д));	7,3 (2H, т, 3-H+5-H), 7,6 (1H, т, 4-H); 8,1 (2H, д, 2-H+6-H);	8,6	4,0 (2H, с, СН ₂)
6с	7,3 (1H, с.уш., NH ₂), 8,3 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,1	6,9 (2H, д, 2-H+6-H); 7,4 (2H, д, 3-H+5-H);	7,7 (3H, т, 3-H+5-H, 4-H); 8,1 (2H, д, 2-H+6-H);	8,6	1,3 (3H, т, ОСН ₂ СН ₃); 3,9-4,1 (4H, с, СН ₂ , квадр, ОСН ₂ СН ₃)
6d	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,3 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,1	7,2 (2H, д, 2-H+6-H); 7,4 (2H, д, 3-H+5-H);	7,7 (3H, т, 3-H+5-H, 4-H); 8,1 (2H, д, 2-H+6-H);	8,6	1,1 (3H, т, СН ₂ СН ₃); 2,6 (2H, квадрат, СН ₂ СН ₃); 4,00 (2H, с, СН ₂)
6е	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,3 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,1	6,9 (1H, д, 6-H); 7,6-7,7 (3H, 5-H(т)+4-H(д)+2-H(с));	7,2 (2H, т, 3-H+5-H); 7,6 (1H, т, 4-H); 8,1 (2H, д, 2-H+6-H);	8,6	2,4 (3H, с, ССН ₃) 4,0 (2H, с, СН ₂)
7а	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,3 (1H, с.уш., NH ₂);	-	9,8	7,1 (3H, 6-H(д)+5-H(т)+4- H(т)); 7,3 (1H, д, 3-H)	7,4 (2H, д, 3-H+5-H); 7,9 (2H, д, 2-H+6-H);	8,6	2,1 (3H, с, ССН ₃); 2,4 (3H, с, ССН ₃); 4,0 (2H, с, СН ₂)
7b	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,3 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,3	6,8 (1H, т, 4-H); 7,2 (2H, д, 6-H+5-H); 7,6 (1H, д, 2-H)	7,4 (2H, д, 3-H+5-H); 7,9 (2H, д, 2-H+6-H);	8,6	2,3 (3H, с, ССН ₃); 4,0 (2H, с, СН ₂)
7с	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,3 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,0	7,5 (4H, д, 2-H+6-H; 3-H+5-H);	6,9 (2H, д, 3-H+5-H); 7,9 (2H, д, 2-H+6-H);	8,6	1,3 (3H, т, ОСН ₂ СН ₃); 2,3 (3H, с, ССН ₃); 3,9-4,1 (4H, с, СН ₂ , квадр, ОСН ₂ СН ₃)
7d	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,2 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,0	7,4-7,5 (4H, д, 2-H+6-H; 3-H+5-H);	7,2 (2H, д, 3-H+5-H); 7,9 (2H, д, 2-H+6-H);	8,6	1,2 (3H, т, СН ₂ СН ₃); 2,3 (3H, с, ССН ₃); 2,6 (2H, квадрат, СН ₂ СН ₃); 4,00 (2H, с, СН ₂)
7е	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,2 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,1	6,9 (1H, д, 6-H); 7,2 (2H, 5-H(т)+4-H(д)); 7,5 (1H, с, 2-H)	7,4 (2H, д, 3-H+5-H); 7,9 (2H, д, 2-H+6-H);	8,6	2,4 (3H, с, ССН ₃) 4,0 (2H, с, СН ₂)
8а	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,2 (1H, с.уш., NH ₂);	-	9,8	-	7,4 (1H, д, 5-H); 7,8 (2H, 6-H(д); 2-H(с));	8,6	2,0 (3H, с, ССН ₃); 2,2 (6H, с, ССН ₃) 4,0 (2H, с, СН ₂)
8b	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,2 (1H, с.уш., NH ₂);	-	10,4	6,9 (1H, т, 4-H); 7,3 (2H, 6-H(д); 5-H(т)); 7,5 (1H, д, 2-H)	7,3 (1H, д, 5-H); 7,8 (2H, 6-H(д); 2-H(с));	8,6	2,2 (6H, с, ССН ₃) 4,0 (2H, с, СН ₂)

Продовження табл. 2

8с	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,2(1H, с.уш., NH ₂);	-	10,0	6,8 (2H, д, 2-Н+6-Н); 7,4 (2H, д, 3-Н+5-Н)	7,3 (1H, д, 5-Н); 7,8 (2H, 6-Н(д); 2-Н(с));	8,6	1,3 (3H, т, OCH ₂ CH ₃); 2,3 (6H, с, CH ₃); 4,0 (4H, с, CH ₂ , квадр, CH ₂ CH ₃)
8d	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,2(1H, с.уш., NH ₂);	-	10,0	7,1 (2H, д, 2-Н+6-Н); 7,4 (2H, д, 3-Н+5-Н)	7,4 (1H, д, 5-Н); 7,8 (2H, 6-Н(д); 2-Н(с));	8,6	1,1 (3H, т, CH ₂ CH ₃); 2,2 (6H, с, CH ₃); 2,6 (2H, квадр, CH ₂ CH ₃); 4,00 (2H, с, CH ₂)
8e	7,2 (1H, с.уш., NH ₂), 8,2(1H, с.уш., NH ₂);	-	10,1	6,9 (1H, д, 6-Н); 7,25 (2H, 4-Н(д)+5-Н(т)); 7,5 (1H, с, 2-Н)	7,4 (1H, д, 5-Н); 7,8 (2H, 6-Н(д); 2-Н(с));	8,6	2,2 (6H, с, CH ₃); 2,4 (3H, с, SCH ₃) 4,00 (2H, с, CH ₂)

наличием внутримолекулярной водородной связи одного из протонов аминогруппы с сульфонильной группой молекулы.

Строение синтезированных соединений также подтверждено методами ИК-, УФ-спектроскопии и данными элементного анализа.

По результатам виртуального скрининга, проведённого по программе PASS C&T [10, 11], вышеописанные соединения могут проявлять анальгетическую и снотворную активность, наличие которых будет проверено в ходе фармакологических испытаний.

Экспериментальная часть

ИК-спектры измерялись в таблетках КВг на спектрометре "Specord M80". ПМР-спектры записаны на приборе VXR-200 с рабочей частотой 200 МГц в DMSO-d₆. Внутренний стандарт ТМС. Контроль образования продуктов проводили методом ТСХ с использованием пластинок Sorbfil.

(Е)-3-(Диметиламино)-2-(тиенилсульфонил)-2-пропенонитрил (2a)

0,01 Моль 2-(тиенилсульфонил)ацетонитрил (1a) растворяют в 10 мл ДМФА, добавляют 0,011 Моль ДМФДМА и выдерживают смесь 1 ч при 60-70°C. Полученный раствор разбавляют водой (100 мл), выпавший осадок 2a отфильтровывают, промывают водой (2 раза по 50 мл) и сушат при комнатной температуре. Выход 85%, T_{пл.} — 97°C.

Соединения 2b, 2c, 2d-получали по аналогичной методике.

Соединение 2b (R₁=фенил, выход — 80%, T_{пл.} — 97-98°C), соединение 2c (R₁=4-толил, выход — 83-84%, T_{пл.} — 107°C), соединение 2d (R₁=3,4-диметилфенил, выход — 78%, T_{пл.} — 110-111°C).

4-Амино-5-(тиенилсульфонил)-1H-пиримидин-тион-2 (3a)

К смеси 0,01 Моль соединения 2a и 0,011 Моль тиомочевины добавляют раствор метанолята нат-

рия (0,025 Моль) в метаноле (20 мл). Полученную смесь кипятят при интенсивном перемешивании несколько часов. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют 50 мл воды и 10 мл конц. соляной кислоты. Выпавший осадок 3a отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из изопропанола. Выход — 80%, T_{пл.} — 185-187°C.

Соединения 3b, 3c, 3d-получали по аналогичной методике.

Соединение 3b (R₁=фенил, выход — 84%, T_{пл.} — 193-195°C), соединение 3c (R₁=4-толил, выход — 80%, T_{пл.} — 190-192°C), соединение 3d (R₁=3,4-диметилфенил, выход — 82%, T_{пл.} — 195-196°C).

2-[4-Амино-5(тиенилсульфонил)-пиримидин-2-илсульфанил]-N-о-толилацетамид (5a)

0,001 Моль соответствующего соединения 3a растворяют в 5 мл ДМФА, добавляют 0,0015 Моль триэтиламина и 0,0011 Моль соответствующего анилида хлоруксусной кислоты (4). Реакционную смесь нагревают при 70-80°C 2-3 ч, разбавляют водой (20 мл), отфильтровывают выпавший осадок 5a, промывают водой и перекристаллизовывают из изопропанола. Выход — 87%, T_{пл.} — 196-197°C.

Соединения 5b-e — 8a-e-получали по аналогичной методике. Их свойства приведены в табл. 1.

Выводы

1. Синтезированы 4-амино-5-(арил(тиенил)сульфонил)-1H-пиримидин-тионы-2, а также продукты их алкилирования по атому серы соответствующими анилидами хлоруксусной кислоты.

2. Строение вновь полученных соединений подтверждено ПМР-, ИК-, УФ-спектрами, а также данными элементного анализа.

3. Полученные соединения представляют интерес для дальнейших фармакологических исследований.

Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Х.: Торсинг, 1997. — Т. 1. — С. 27.
2. Armand-Ugon M., Gutierre A. // *Antiviral Res.* — 2003. — Vol. 59. — P. 137-142.
3. Petricc E., Mugnain C., Corell F. // *J. Org. Chem.* — 2004. — Vol. 69. — P. 7880-7887.
4. Obrech D., Abrech C. // *Helv. Chim. Acta.* — 1997. — Vol. 80. — P. 65-71.
5. Da K., Din J., Hsiou Y.H., Koymans L. // *J. Mol. Biol.* — 1996. — P. 1085-1100.

6. Mag G., Amacke M. // *J. Mol. Biol.* — 1997. — P. 738-747.
7. Ma A., Musi C. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 13. — P. 2065-2077.
8. Caba M., Clote B. // *J. Med. Virol.* — 1999. — Vol. 59. — P. 480-90.
9. Bram G., Loupy A., Roux-Schmitt M.C. // *Synthesis.* — 1987. — Vol. 1. — P. 56.
10. Poroikov V., Filimonov D. *Computer-aided prediction of biological activity spectra. Application for finding and optimization of new leads. Rational Approaches to Drug Design / Eds. H.-D.Holtje, W.Sipl, Prous Science.* — Barcelona, 2001. — P. 403-407.
11. Poroikov V.V., Filimonov D.A., Borodina Yu.V. et al. // *J. Chem. Inform. Comput. Sci.* — 2000. — Vol. 40, №6. — P. 1349-1355.

Надійшла до редакції 07.12.2006 р.