

А. Брукштус, С. Тумкявичюс

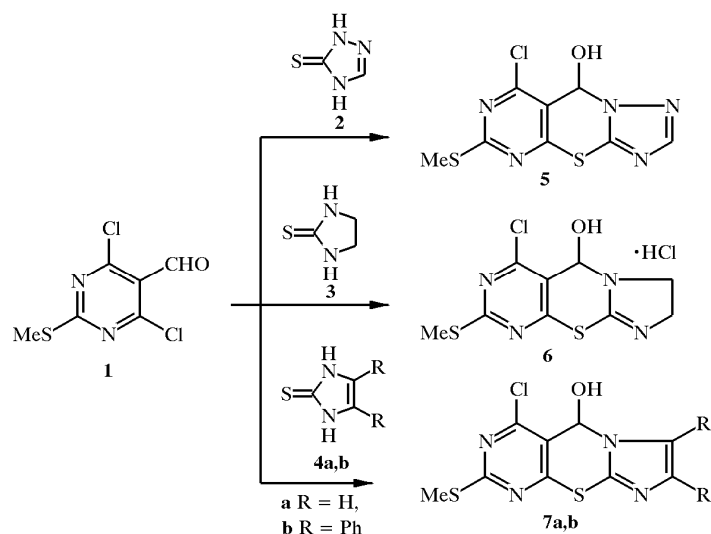
**СИНТЕЗ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ
С ПИРИМИДО[5,4-*e*][1,3]ТИАЗИНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ**

Реакцией циклоконденсации между 2-метилтио-4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегидом и гетероциклическими тионами (1,2,4-триазол-5-тионом, имидазолидин, имидазол- и 4,5-дифенилимидазол-2-тионами) в диметилформамиде синтезированы трициклические гетероциклы, содержащие пиримидо[5,4-*e*][1,3]тиазиновый фрагмент. Взаимодействием 8-метилтио-6-хлор-5*H*-пиримидо[5,4-*e*][1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-5-ола с диэтиламино, пирролидином и морфолином получены соответствующие 6-диалкиламинопроизводные пиримидотриазолотиазина.

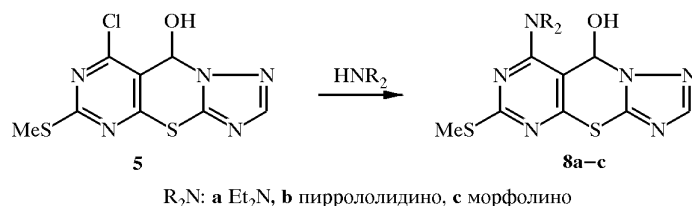
Ключевые слова: азол-2-тионы, 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегид, трициклические пиримидо[5,4-*e*][1,3]тиазины, циклоконденсация, противоопухолевая активность.

Одним из наиболее известных классов веществ с противоопухолевой активностью являются ДНК интеркаляторы. В структуру этих лекарственных средств обычно входит ароматическая или гетероароматическая полициклическая система с одним или двумя катионными заместителями [1]. В этом аспекте интересны линейно аннелированные полициклические гетеросистемы, содержащие пиримидо[5,4-*e*][1,3]тиазиновый фрагмент. Однако синтез этого класса соединений изучен явно недостаточно. В литературе, по нашим сведениям, имеется только две работы, в которых описан синтез пиримидо[5,4-*e*][1,3]-тиазинонов реакцией циклоконденсации этиловых эфиров 4-хлорпиримидин-5-карбоновых кислот с имидазол-2- и бензимидазол-2-тионами [2] или с *N*-замещенными тиомочевинами [3]. Недавно [4] нами было показано, что при взаимодействии 2-метилтио-4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегида (**1**) с бензимидазол-2-тионом протекает реакция циклоконденсации с образованием бензимидазо[2,1-*b*]пиримидо[5,4-*e*][1,3]тиазиновой гетероциклической системы. С целью расширения применения этой реакции для синтеза пиримидинов, конденсированных с гетероциклами, и поиска новых соединений с противоопухолевой активностью было изучено взаимодействие карбальдегида **1** с другими тионами. Мы выбрали 1,2,4-триазол-5-тион (**2**), имидазолидин-2-тион (**3**), имидазол-2- (**4a**) и 4,5-дифенилимидазол-2-тионы (**4b**).

Реакции циклоконденсации между альдегидом **1** и гетероциклическими тионами протекают при нагревании эквимолярных количеств веществ в растворе диметилформамида при 50—70 °С. Соединение **6** выделено в виде хорошо растворимого в воде гидрохлорида. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ЯМР ¹H, ИК спектров и элементного анализа. В спектрах ЯМР ¹H соединений **5**—**7** наблюдается характерный синглет при 2.28—2.6 м. д., вызванный резонансом протонов группы SCH₃. Протон в положении 5 гетеросистем резонирует в области 6.22—7.2 м. д. В ИК спектрах всех соединений наблюдается широкая полоса поглощения группы OH в области 3048—3421 см⁻¹ и отсутствует полоса поглощения карбонильной группы, характерная для исходного альдегида **1**.



С целью получения 6-замещенных аминопроизводных пиримидо-[5,4-*e*][1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазинолов были осуществлены реакции соединения **5** с некоторыми вторичными аминами. 6-Диалкиламинопроизводные **8a—c** образуются с выходами 77—88% при нагревании реакционной смеси при 40 °С в течение 4 ч.



Соединения **5** и **8a** были исследованы на противоопухолевую активность в Национальном институте рака (США). Скрининг проводился *in vitro* на 60 видах клеток злокачественных новообразований. Было найдено, что соединение **5** обладает широким спектром противоопухолевой активности. Его средняя $\log\text{GI}_{50} = -5.14$. Кроме того, соединение **5** селективно ингибирует рост клеток лейкемии HL-60(ТВ) ($\text{GI}_{50} = 0.05$ мкМ) и рака ЦНС SF-539 ($\text{GI}_{50} = 0.319$ мкМ). Диэтиламинопроизводное **8a** обладает слабо выраженной противоопухолевой активностью — по предварительным данным, в концентрации 100 мкмоль ингибирует рост клеток NCI-H460, MCF7 и SF-268 до 48, 64 и 54% соответственно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны в таблетках KBr на спектрофотометре Perkin-Elmer FT Spectrum BX II. Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре Tesla BS-567 A (80 МГц), внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

1,2,4-Триазол-5-тион (**2**) получен по методике [5], имидазолидин-2-тион (**3**) — [6], имидазол-2-тион (**4a**) — [7], 4,5-дифенилимидазол-2-тион (**4b**) — [8], 4,6-дихлор-2-метилтиопиримидин-5-карбальдегид — [9].

8-Метилтио-6-хлор-5Н-пиримидо[5,4-*e*][1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-5-ол (5). Смесь 0.5 г (2.34 ммоль) соединения **1** и 0.236 г (2.34 ммоль) триазол-5-тиона **2** в 10 мл ДМФА нагревают 3 ч при 50 °С. Реакционную смесь выливают в воду, осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают и получают 0.56 г (88%) соединения **5**. Т. пл. 223—225 °С (из пропанола-2). ИК спектр: 3048 cm^{-1} (ОН). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 2.28 (3H, с, SCH_3); 7.12 (1H, с, 5-CH); 8.39 м. д. (1H, с, 2-CH). Найдено, %: С 33.03; Н 2.49; N 24.44. $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClN}_5\text{OS}_2$. Вычислено, %: С 33.39; Н 2.10; N 24.34.

Гидрохлорид-2-метилтио-4-хлор-7,8-дигидро-5H-имидазо[2,1-*b*]пиримидо[5,4-*e*][1,3]тиазин-5-ол (6). Смесь 0.25 г (1.12 ммоль) соединения 1, 0.114 г (1.12 ммоль) имидазолидин-2-тиона (3a) и 5 мл ДМФА нагревают при 70 °С 8 ч. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают пропанолом-2, перекристаллизовывают и получают 0.157 г (43%) соединения 6. Т. пл. 295 °С (разл.) (из этанола). ИК спектр: 3397 см⁻¹ (ОН). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): 2.59 (3H, с, SCH₃); 3.85—4.27 (4H, м, CH₂); 6.22 м. д. (1H, с, 5-CH). Найдено, %: C 33.63; H 3.08; N 17.34. C₉H₁₀Cl₂N₄OS₂. Вычислено, %: C 33.24; H 3.1; N 17.23.

2-Метилтио-4-хлор-5H-имидазо[2,1-*b*]пиримидо[5,4-*e*][1,3]тиазин-5-ол (7a). Получают аналогично соединению 5. Время реакции 2 ч. Выход 33%. Т. пл. 178—180 °С (из смеси ДМСО—метанол). ИК спектр: 3396 см⁻¹ (ОН). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): 2.56 (3H, с, SCH₃); 6.98 (1H, д, 5-CH); 7.20 (1H, с, 8-CH); 7.70 м. д. (1H, с, 7-CH). Найдено, %: C 37.45; H 2.65; N 19.5. C₉H₇ClN₄OS₂. Вычислено, %: C 37.7; H 2.46; N 19.54.

2-Метилтио-7,8-дифенил-4-хлор-5H-имидазо[2,1-*b*]пиримидо[5,4-*e*][1,3]тиазин-5-ол (7b). Получают аналогично соединению 5. Время реакции 2 ч. Выход 75%. Т. пл. 228—230 °С (из смеси ДМФА—этанол). ИК спектр: 3330 см⁻¹ (ОН). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): 2.60 (3H, с, SCH₃); 6.48 (1H, с, 5-CH); 7.09—7.19 (3H, м, аром. прот.); 7.32—7.42 (3H, м, ОН, аром. прот.); 7.50—7.57 м. д. (5H, м, аром. прот.). Найдено, %: C 57.77; H 3.44; N 12.9. C₂₁H₁₅ClN₄OS₂. Вычислено, %: C 57.46; H 3.44; N 12.76.

6-Диалкиламино-8-метилтио-5H-пиримидо[5,4-*e*][1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-5-ол (8a—с). **Общая методика.** Смесь 0.2 г (0.69 ммоль) соединения 5, 5 мл этанола и 3.4 ммоль соответствующего диалкиламина нагревают 4 ч при 40 °С, выливают в воду, осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают.

8-Метилтио-6-диэтиламино-5H-пиримидо[5,4-*e*][1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-5-ол (8a). Выход 88%. Т. пл. 172—174 °С (из пропанола-2). ИК спектр: 3379 см⁻¹ (ОН). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): 1.30 (6H, т, CH₃); 2.51 (3H, с, SCH₃); 3.70 (4H, к, NCH₂); 6.90 (1H, с, 5-CH); 8.28 м. д. (1H, с, 2-CH). Найдено, %: C 44.28; H 4.91; N 25.81. C₁₂H₁₆N₆OS₂. Вычислено, %: C 44.43; H 4.97; N 25.9.

8-Метилтио-6-пирролидино-5H-пиримидо[5,4-*e*][1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-5-ол (8b). Выход 86%. Т. пл. 195—196 °С (из пропанола-2). ИК спектр: 3220 см⁻¹ (ОН). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): 1.94 (4H, м, CH₂); 2.46 (3H, с, SCH₃); 3.82 (4H, м, CH₂); 7.19 (1H, д, 5-CH); 7.59 (1H, д, ОН); 8.21 м. д. (1H, с, 2-CH). Найдено, %: C 44.93; H 4.02; N 25.92. C₁₂H₁₄N₆OS₂. Вычислено, %: C 44.71; H 4.38; N 26.07.

8-Метилтио-6-морфолино-5H-пиримидо[5,4-*e*][1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-5-ол (8c). Выход 77%. Т. пл. 177—178 °С (из пропанола-2). ИК спектр: 3390 см⁻¹ (ОН). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): 2.5 (3H, с, SCH₃); 3.73 (8H, м, CH₂); 6.87 (1H, д, 5-CH); 7.90 (1H, д, ОН); 8.28 м. д. (1H, с, 2-CH). Найдено, %: C 42.23; H 3.92; N 24.44. C₁₂H₁₄N₆O₂S₂. Вычислено, %: C 42.59; H 4.17; N 24.83.

Авторы выражают глубокую благодарность персоналу Национального института рака (Бетесда, США) за проведенный скрининг синтезированных соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Varvaresou, A. Tsotinis, T. Siatra-Papastakoudi, T. Calogeropoulou, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 831 (1996).
2. R. Bossio, S. Marcaccini, R. Perino, R. P. Torroba, *An. chim. Ser. C*, **83**, 137 (1987).
3. W. Malinka, T. Zawisza, E. Helena, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, **37**, 487 (1989).
4. А. Брукштус, Т. Садаускас, С. Тумкявичюс, *ХТС*, № 3, 427 (1996).
5. А. Ф. Пожарский, В. А. Анисимова, Е. Б. Цупак, *Практические работы по химии гетероциклов*, Изд-во Рост. ун-та, Ростов, 1988, 76.
6. А. А. Попов, И. И. Рожнятовский, В. М. Зайченко, Ф. А. Галил-оглы, *Кокс и химия*, 43 (1973).
7. И. Б. Симон, И. И. Ковтуновская, *ЖОХ*, **25**, 1226 (1955).
8. П. М. Кочергин, *ЖОХ*, **31**, 1093 (1961).
9. A. A. Santilli, D. H. Kim, S. V. Wanser, *J. Heterocycl. Chem.*, **8**, 445 (1971).

*Вильнюсский университет,
Вильнюс 2006, Литва
e-mail: sigitas.tumkevicius@chf.vu.lt*

Поступило в редакцию 08.03.2000