

П. М. Кочергин, Е. В. Александрова^а, В. С. Корсунский,
В. С. Шлихунова

СИНТЕЗ 2-АМИНО-6-(НИТРОИМИДАЗОЛИЛ)ТИОПУРИНОВ

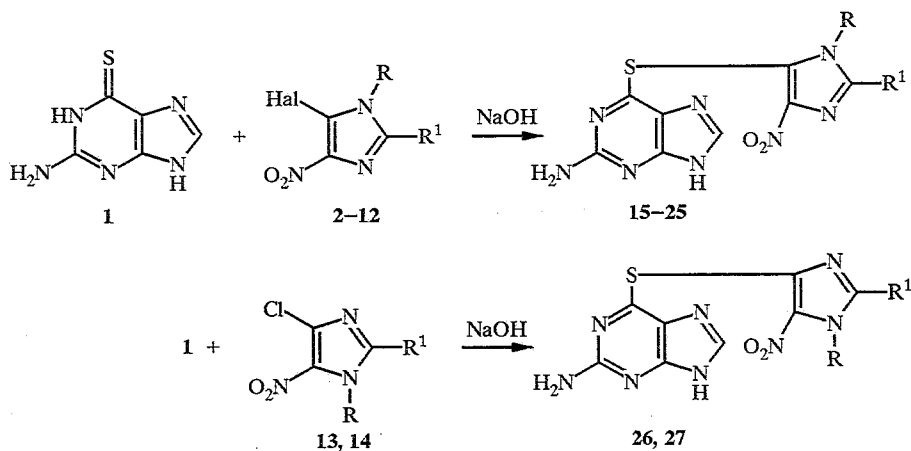
Реакцией тиогуанина с 1-алкил-(1,2-диалкил)-4-нитро-5-хлор-, 2-алкил-(1,2-диалкил)-4-нитро-5-бром- и 1-алкил(1,2-диалкил)-4-хлор-5-нитроимидазолами синтезирован ряд новых 2-амино-6-(нитроимидазолил)тиопуринов.

Ключевые слова: нитрогалогенимидазолы, нитроимидазолилтиогуанины, тиогуанин, иммунодепрессанты.

Реакция тиогуанина [1] и его нуклеозида [2] с 4-нитро-5-хлор(бром)имидазолами изучена недостаточно, а с 4-хлор-5-нитроимидазолами не исследовалась вовсе. Описанные в патентах [1, 2] соединения обладают противоопухолевой и иммунодепрессивной активностью. Особенно интересным оказался 2-амино-6-(1-метил-4-нитроимидазолил-5)тиопуриин (тиамиприн, гуанеран) [3], обладающий более сильным иммунодепрессивным действием, чем азатиоприн, но и более токсичный [4, 5].

С целью поиска менее токсичных соединений нами исследована реакция тиогуанина (1) с различными производными имидазола — 1-алкил(1,2-диалкил)-4-нитро-5-хлор- (2—8), 2-алкил-4(5)-нитро-5(4)-бром- (9), 1-алкил-(гидроксиалкил, карбоксиалкил)-2-алкил-4-нитро-5-бром- (10, 11) и 1-алкил(1,2-диалкил)-4-хлор-5-нитроимидазолов (13, 14).

По патентным данным [1], реакцию тиогуанина 1 с нитрогалогенимидазолами проводят в присутствии основания при нагревании в воде, водном спирте или ДМСО в течение 4—48 ч (обычно 18—20 ч).



2, 10, 13, 15, 18, 26 R = Me; 3, 16 R = Bu; 4, 14, 19, 27 R = Et; 5, 20 R = Pr; 6, 21 R = *i*-Bu;
7, 22 R = Am; 8, 23 R = *i*-Am; 9, 17 R = H; 11, 24 R = CH₂CH₂OH; 12, 25 R = CH₂COOH;
2, 3, 13, 15, 16, 26 R¹ = H; 4, 9—12, 14, 17—19, 24, 25, 27 R¹ = Me; 5, 20 R¹ = Et; 6, 21 R¹ = *i*-Pr;
7, 22 R¹ = Bu; 8, 23 R¹ = *i*-Bu; 2—8 Hal = Cl; 9—12 Hal = Br

Таблица 1

Характеристики 2-амино-6-(нитроимидазолил)тиопуринов 15—27

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °C (с разл.)	Выход, %
		C	H	N	S		
15*	C ₉ H ₈ N ₈ O ₂ S	36.80	3.00	38.30	10.97	>300	87
		36.98	2.76	38.34	10.97		
16	C ₁₂ H ₁₄ N ₈ O ₂ S	43.10	4.50		9.50	194—195	80
		43.11	4.22		9.59		
17	C ₉ H ₈ N ₈ O ₂ S	37.00	3.00	38.08	10.99	>350	86
		36.98	2.76	38.34	10.97		
18	C ₁₀ H ₁₀ N ₈ O ₂ S	39.47	3.15	36.15	10.20	>350	96
		39.21	3.29	36.58	10.47		
19	C ₁₁ H ₁₂ N ₈ O ₂ S · H ₂ O	39.17	4.47	33.10	9.30	225—226	78
		39.04	4.17	33.12	9.47		
20	C ₁₃ H ₁₆ N ₈ O ₂ S	44.73	4.80	31.95	9.36	237—238	81
		44.82	4.63	32.17	9.20		
21	C ₁₅ H ₂₀ N ₈ O ₂ S	48.00	4.94	29.70	8.23	249—250	82
		47.86	5.35	29.77	8.52		
22	C ₁₇ H ₂₄ N ₈ O ₂ S	50.74	6.15	27.48	7.97	260—261	75
		50.48	5.98	27.70	7.93		
23	C ₁₇ H ₂₄ N ₈ O ₂ S	50.85	5.70	27.84	8.00	240—242	76
		50.48	5.98	27.70	7.93		
24	C ₁₁ H ₁₁ N ₈ O ₃ S	38.93	3.90	33.51	9.48	246—247	76
		39.28	3.60	33.32	9.53		
25	C ₁₁ H ₁₀ N ₈ O ₄ S	37.79	3.05	31.69	9.03	247—248	68
		37.71	2.88	31.99	9.15		
26	C ₉ H ₈ O ₂ S · H ₂ O	34.40	3.07	35.66	10.07	264—265	58
		34.84	3.25	36.11	10.33		
27	C ₁₁ H ₁₂ N ₈ O ₂ S	41.30	3.75	34.77	9.76	265—266	78
		41.24	3.78	34.98	10.00		

* Получено при участии И. С. Михайловой. По данным [1], т. разл. 200 °C.

Таблица 2

ИК спектры 2-амино-6-(нитроимидазолил)тиопуринов 17—21, 24, 25

Соединение	ν_{\max} , см ⁻¹	
	NO ₂	NH и NH ₂
17	1340, 1530	3080, 3380, 3490
18	1350, 1560	3070, 3220, 3350, 3470
19	1340, 1550	3150, 3210, 3320, 3420
20	1360, 1550	3170, 3220, 3330, 3400
21	1370, 1550	3120, 3220, 3350, 3440
24	1320, 1560	3210, 3330, 3400, 3500
25*	1320, 1540	3150, 3230, 3340

* 1650 см⁻¹ (CO).

Применяя ТСХ для контроля за ходом процесса, мы установили, что реакция тиосоединения 1 с 4-нитро-5-хлор(бром)имидазолами 2—12 протекает в течение 1—6 ч при кипячении эквимольных количеств названных реагентов и едкого натра в воде, водно-спиртовом или спиртовом (этанол, изопропанол) растворах. Выход соединений 15—25 68—96%. Применение в этой реакции 4-хлор-5-нитроимидазолов 13, 14 требует увеличения продолжительности процесса до 5—6 ч при проведении реакции в кипящем этаноле, причем выходы соединений 26, 27 снижаются до 58—78%.

Строение не описанных в литературе соединений 16—27 установлено на основании данных элементного анализа (табл. 1) и их ИК спектров. В ИК спектрах исследованных веществ (табл. 2) наблюдаются полосы поглощения группы NO_2 в области 1320—1370 и 1530—1570 см^{-1} , групп NH и NH_2 пуринового ядра в области 3070—3500 см^{-1} . В ИК спектре кислоты 25, кроме того, присутствует полоса валентных колебаний группы CO при 1650 см^{-1} .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений сняты на приборах UR-10 или Perkin-Elmer-457 в твердом состоянии в виде суспензий в вазелиновом масле. Индивидуальность соединений определяли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе бутанол—уксусная кислота—вода, 5 : 1 : 4. Проявление парами иода или в УФ свете.

2-Амино-6-тиопурин (тиогуанин, 1) получен по методу [6]. Т. разл. 350 °С (из смеси ДМФА—вода). ИК спектр: 3120, 3280 см^{-1} (NH , NH_2).

1-Метил-, 1-бутил-, 1-этил-2-метил-, 1-пропил-2-этил-, 1-изобутил-2-изопропил-, 1-амил-2-бутил- и 1-изоамил-2-изобутил-4-нитро-5-хлоримидазолы (2—8) получены по методам [7, 8].

2-Метил-4(5)-нитро-5(4)-бром-, 1,2-диметил-4-нитро-5-бром- и 1-(β -гидроксиэтил)-2-метил-4-нитро-5-бромимидазолы (9—11) получены по методу [9].

1-Карбоксиметил-2-метил-4-нитро-5-бромимидазол (12) получен по методу [10].

1-Метил- и 1-этил-2-метил-4-хлор-5-нитроимидазолы (13, 14) получены по методу [7].

2-Амино-6-(нитроимидазоллил)тиопурины (15—27). Смесь 0.01 моль тиогуанина 1, 0.01 моль NaOH в виде 40% водного раствора и 0.01 моль нитрохлор(бром)имидазола 2—14 в 100 мл воды (при получении соединений 15, 17—21, 25), 50 мл изопропанола (при получении 16), 130 мл 50% этанола (при получении 22, 23), 65 мл этанола (при получении 24, 26, 27) кипятят 1 ч (при получении 17, 19—21), 4 ч (при получении 15, 22, 23) или 6 ч (при получении 24, 26, 27). Контроль за ходом реакции осуществляют с помощью ТСХ. По окончании реакции смесь охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Дополнительное количество соединения 27 выделяют упариванием спиртового маточного раствора до небольшого объема.

При получении кислоты 25 применяют NaOH (0,02 моль на 0,01 моль исходного нитробромимидазола 12). Реакционную смесь нейтрализуют уксусной кислотой до pH 5, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат.

Для анализа соединения очищены кристаллизацией из ДМФА (15, 17, 18), водного этанола (16), воды (19, 24, 26), метанола (20), ДМФА—вода, 1 : 1 (21, 23), ДМФА—вода, 2 : 1 (22), ДМФА—вода, 3 : 1 (27) и переосаждением уксусной кислотой из водного раствора бикарбоната натрия (25).

Соединения 15—27: бледно-желтые или желтые кристаллические вещества, труднорастворимые в воде и большинстве органических растворителей. Растворимы в растворах едких щелочей; в растворах минеральных кислот образуют нестойкие соли, которые гидролизуются до свободных оснований при разбавлении этих растворов водой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brit. Pat. 878646; *Chem. Abstr.*, 56, 15523a (1962).
2. Brit. Pat. 973007; *РЖХим.*, 14Н303 (1966).
3. M. Negwer, *Organic-chemical Drugs and Their Synonyms*, Academie-Verlag, Berlin, 1, 296 (1994).

4. Г. В. Петров, В. М. Манько, *Иммунодепрессоры*, Медицина, Москва, 31 (1971).
5. Л. Н. Филитис, Ю. А. Сорокина, Г. Н. Першин, Л. А. Певницкий, В. В. Соловьев, Л. Н. Фонталин, *Фармакол. и токсикол.*, 34, 708 (1971).
6. G. D. Daves, C. W. Noell, R. K. Robins, H. C. Koppel, A. G. Veaman, *J. Amer. Chem. Soc.*, 82, 2633 (1960).
7. П. М. Кочергин, *ХГС*, № 5, 761 (1965).
8. В. С. Корсунский, П. М. Кочергин, В. С. Шлихунова, *Хим.-фарм. журн.*, 23, 249 (1989).
9. П. М. Кочергин, А. М. Цыганова, В. С. Шлихунова, *Хим.-фарм. журн.*, № 10, 22 (1968).
10. П. М. Кочергин, Е. В. Александрова, В. С. Корсунский, В. С. Шлихунова, *ХГС*, № 2, 217 (2000).

Центр по химии лекарственных средств —
Всероссийский научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт,
Москва 119815

Поступило в редакцию 23.10.98

^aЗапорожский государственный медицинский
университет, Запорожье 330074, Украина