

УДК 547.789.5:547.853.3:542.953.1

## СИНТЕЗ 2,5-ДИТІОКСО-2,3,4,5,6,7-ГЕКСАГІДРО[1,3]ТІАЗОЛО[4,5-d]ПІРИМІДИН-7-ОНІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ

О.О.Пархоменко, С.М.Коваленко, В.П.Черних

Національний фармацевтичний університет,  
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: vegas00@ic.kharkov.ua*Ключові слова:* 22(3H)-тіоксо-1,3-тіазол; тіазоло[4,5-d]піримідин; Гевальда реакція; ізотіоціанат

**Розроблено методологію отримання 2,5-дитіоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-онів та їх 5-сульфанілпохідних, використану для паралельного рідиннофазового синтезу комбінаторної бібліотеки зазначених сполук.**

### SYNTHESIS OF 2,5-DITHIOXO-2,3,4,5,6,7-HEXAHYDRO[1,3]THIAZOLO[4,5-d]PYRIMIDIN-7-ONES AND THEIR DERIVATIVES

A.A.Parkhomenko, S.N.Kovalenko, V.P.Chernykh

*The methodology of obtaining of 2,5-dithioxo-2,3,4,5,6,7-hexahydro[1,3]thiazolo[4,5-d]pyrimidin-7-ones derivatives and their 5-sulfanyl derivatives has been developed. This procedure was used in the parallel liquid-phase synthesis of a combinatorial library of these compounds.*

### СИНТЕЗ 2,5-ДИТІОКСО-2,3,4,5,6,7-ГЕКСАГІДРО[1,3]ТІАЗОЛО[4,5-d]ПІРИМІДИН-7-ОНІВ І ЇХ ПРОИЗВОДНИХ

А.А.Пархоменко, С.Н.Коваленко, В.П.Черних

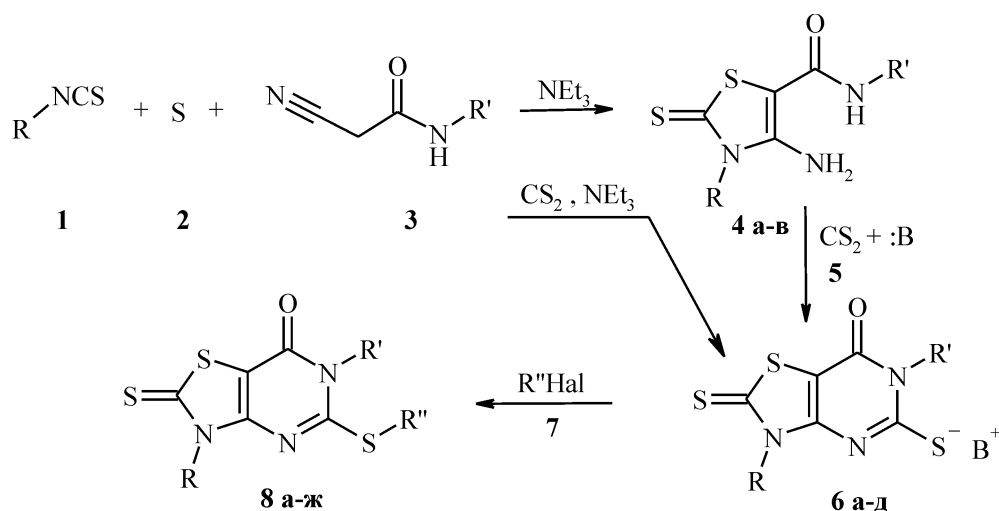
*Разработана методология получения производных 2,5-дитиоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро[1,3]тиазоло[4,5-d]пиримидин-7-онов и их 5-сульфанілпроизводных, которая была применена для параллельного жидкофазного синтеза комбинаторной библиотеки этих соединений.*

Похідні 2-тіоксо-2,3-дигідротіазолів мають широкий спектр біологічної активності. В літературі є відомості про їх антибактеріальну [1-3, 7], фунгіцидну [3-8], цитотоксичну [1] та імуностимулюючу [9] дію. У літературі запропоновано декілька методів синтезу 2,5-дитіоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-онів [6,12-14] та їх 5-сульфанілпохідних [6,15-18], але вивчення меж застосування цих реакцій не було проведено. Цей факт суттєво ускладнює можливості створення великих масивів сполук — комбінаторних бібліотек зазначеного хемотипу для більш детального вивчення потенціалу біологічної активності цього класу сполук. Раніше для синтезу 2,5-дитіоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-онів було використано реакцію 2-тіоксо-4-аміно-2,3-дигідротіазол-5-карбоксилатів з метил- або етилізотіоціанатами у середовищі ацетонітрилу у присутності поташу як каталізатора [16], але невідомо, як ця реакція відтворюється з іншими ізотіоціанатами. Також є дані про позитивні результати циклізації незаміщених 2-тіоксо-4-аміно-2,3-дигідротіазол-5-карбоксамідів з сірковуглецем у присутності гідроксиду натрію [6], але ця методика використовувалася авторами лише для синтезу 6-Н похідних 2,5-дитіоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-онів.

За мету дослідження нами була обрана розробка універсальних методів синтезу 2,5-дитіоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-онів, завдяки чому можна було отримати практично всі можливі варіанти заміщень із задовільними виходами та доброю відтворюваністю незалежно від замісника як у 3-му, так і у 6-му положеннях гетероциклу та синтезувати комбінаторну бібліотеку їх 5-S-алкільних похідних.

При спробі проведення реакцій за методикою [16] цільові продукти (6) були отримані з малими виходами, а синтез не відтворювався при спробі введення більш складних замісників до положення 6. Тому нами були вивчені можливості тристадійного синтезу 6-R'-3-R-5-R''-сульфаніл-2-тіоксо-2,3,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-онів (8), виходячи з відповідних ціаноацетамідів, алкіл- або арилізотіоціанатів та осадженої сірки (схема).

Продукти першої стадії, а саме N5-R'-4-аміно-3-R-2-тіоксо-2,3-дигідро-1,3-тіазол-5-карбоксаміди (4) були одержані шляхом конденсації відповідних ізотіоціанатів (1) із сіркою (2) і ціаноацетамідами (3) у присутності триетиламіну як каталізатора [11]. Одержані продукти (4) були досліджені на предмет їх взаємодії із сірковуглецем (5) у присутності основи. Як основа було випро-



Схема

бувано триетиламін, гідроокис натрію, N-метилморфолін, 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен та 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октан. Найкращого результату при наявності арильного замісника при амідному азоті вдалося досягти при використанні триетиламіну як основи, проводячи реакцію в диметилформаміді ( $R' = \text{Ar}$ ). Продукти були виділені з добрими виходами у вигляді стабільних триетиламонійних солей 6- $R'$ -3- $R$ -2,5-дитіоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-онів (6). Ці ж продукти були також отримані за розробленим нами однореакторним (one-pot) п'ятикомпонентним синтезом, виходячи з відповідних ізотіоціанатів, сірки, N-арилціаноацетамідів, сіркоуглецю та триетиламіну. Обидва наведені методи дають задовільні виходи цільових продуктів.

Але ця методика виявилася невдалою при введенні в реакцію (4) без арильного замісника при амідному азоті ( $R' = \text{Alk}$ , H). З реакційного середовища були виділені вихідні аміноаміди (4). Це може бути пов'язано з меншою кислотністю амідного атома водню завдяки заміні акцепторного арильного замісника на електронодонорний алкіл. При введенні в даному випадку більш сильних основ (гідроокису натрію, 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ену, метилату натрію) найбільш вдалими та універсальним виявився метилат натрію. Завдяки використанню цієї основи із реакційного середовища шляхом осадження кислотою були виділені цільові 6- $R'$ -3- $R$ -2,5-дитіоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-они (6) ( $R' = \text{Alk}$ ). При введенні в реакцію за даними умовами незаміщених аміноамідів (4) ( $R' = \text{H}$ ) з великими виходами були виділені кристалічні натрієві солі (6).

6- $R'$ -3- $R$ -5- $R''$ сульфаніл-2-тіоксо-2,3,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-они (8) були отримані шляхом алкілювання сполук (6) відповідними алкілгалогенідами (7). Були розглянуті алкілюючі агенти різноманітної природи, зокрема алкілоксиди, хлорацетати, хлорацетаміди, альфа-галогенацетофенони, альфа-бромбутирамиди, бензилгалогеніди та деякі інші. Реакцію проводили в

диметилформаміді. При використанні несольової форми (6) до реакційного середовища додавали триетиламін. Така методика виявилася універсальною для всіх зазначених тіонів (6) та введеної алкілюючих засобів. За нею їх було отримано більше ніж 300 (8) з різними заміщеннями. Фізико-хімічні дані деяких із синтезованих сполук представлені у таблиці.

Будову синтезованих сполук доведено <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопією (табл.).

У ПМР-спектрах аміноамідів 4 спостерігаються характерні сигнали протонів аміногрупи в положенні 4 у вигляді уширеного синглету в області 6,5-7 м.д. Для амідного ароматичного протона карбоксамідної групи характерний синглет в області 8,5-9,5 м.д. Для тіолатів триетиламонію 6, окрім стандартних сигналів замісників у положеннях 3 та 6, спостерігається уширений сигнал протона триетиламонію в області 9,5-10,5 м.д., кватруплет шести протонів (2,7-2,9 м.д.) та триплет дев'яти протонів (1,0-1,2 м.д.). У продуктах 8 спостерігаються лише сигнали протонів замісників у положеннях 3, 5 та 6.

#### Експериментальна частина

Точки плавлення були виміряні апаратом Кюфлера. Тонкошарову хроматографію було проведено на алюмінієвій фользі з покриттям силікагелю (Merck, Kieselgel 60 F-254). <sup>1</sup>H ЯМР спектри були зняті на приладі Bruker AMX-400 у ДМСО-d<sub>6</sub> з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту. Розчинники та реагенти були отримані з комерційних джерел та використані без додаткового очищення, а також деякі вихідні ізотіоціанати були синтезовані з відповідних первинних амінів та тіофосгену [10].

**Синтез N5-R2-4-аміно-3-R1-2-тіоксо-2,3-дигідро-1,3-тіазол-5-карбоксамідів (4).** 0,01 Моль відповідного N-арилціаноацетаміду (3) розчиняють в 2 мл ДМФА, після чого до одержаного розчину додають 0,01 Моль осадженої сірки і 0,011 Моль відповідного ізотіоціанату (1). До одержаної маси

Фізико-хімічні властивості деяких синтезованих сполук

Сполука	R	R'	R''	Вихід, %	Т. пл., °С	<sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> )
4а	4-EtO-Ph	2-Me-Ph	-	68	238-239	8,71 (с, 1H), 7,25-7,04 (м, 8H), 6,59 (с, 2H), 4,10 (дд, J = 6,6 Hz, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,46 (т, J = 6,6 Hz, 3H)
4б	4-EtO-Ph	4-F-Ph	-	65	279-280	9,09 (с, 1H), 7,65-7,59 (м, 2H), 7,20 (д, J = 7,3 Hz, 2H), 7,05 (д, J = 7,3 Hz, 2H), 6,95 (т, J = 6,9 Hz, 2H), 6,66 (с, 2H), 4,10 (дд, J = 6,3 Hz, 2H), 1,46 (т, J = 6,3 Hz, 3H)
4в	3-MeO-Ph	2-MeO-Ph	-	64	244-245	8,72 (с, 1H), 7,49 (т, J = 7,4 Hz, 1H), 7,18-7,05 (м, 4H), 6,87 (д, J = 7,5 Hz, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,64 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,50 (с, 3H)
6а	4-EtO-Ph	2-Me-Ph	-	86	184-185	10,18 (с, 1H), 7,26-7,18 (м, 5H), 7,07 (д, J = 7,6 Hz, 2H), 6,89 (д, J = 7,4 Hz, 1H), 4,09 (дд, J = 6,3 Hz, 2H), 2,78 (дд, J = 6,4 Hz, 6H), 2,09 (с, 3H), 1,45 (т, J = 6,6 Hz, 3H), 1,10 (т, J = 6,4 Hz, 9H)
6б	3-MeO-Ph	2-Me-Ph	-	82	226-227	10,35 (с, 1H), 7,49 (т, J = 7,4 Hz, 1H), 7,22-7,19 (м, 3H), 7,06 (д, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93-6,90 (м, 3H), 3,87 (с, 3H), 2,76 (дд, J = 6,5 Hz, 6H), 2,10 (с, 3H), 1,09 (т, J = 6,5 Hz, 9H)
6в	3-MeO-Ph	2-F-Ph	-	80	205-206	9,80 (с, 1H), 7,49 (т, J = 7,3 Hz, 1H), 7,13-7,01 (м, 5H), 7,93 (д, J = 7,5 Hz, 1H), 7,88 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,87 (дд, J = 6,4 Hz, 6H), 1,10 (т, J = 6,4 Hz, 9H)
6г	4-EtO-Ph	H	-	72	263-264	11,02 (с, 1H), 7,17 (д, J = 7,6 Hz, 2H), 7,02 (д, J = 7,6 Hz, 2H), 4,10 (дд, J = 6,4 Hz, 2H), 1,45 (т, J = 6,4 Hz, 3H)
6д	Ph	H	-	76	256-257	10,98 (с, 1H), 7,57-7,45 (м, 3H), 7,23 (д, J = 7,4 Hz, 2H)
8а	3-MeO-Ph	2-Me-Ph	Me	80	220-221	7,49 (т, J = 7,3 Hz, 1H), 7,22-7,19 (м, 3H), 7,05 (д, J = 7,5 Hz, 1H), 6,93-6,90 (м, 3H), 3,69 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,21 (с, 3H)
8б	4-EtO-Ph	2-Me-Ph	CH <sub>2</sub> COOEt	82	169-170	7,49-7,37 (м, 3H), 7,27-7,22 (м, 3H), 7,01 (д, J = 7,2 Hz, 2H), 4,11 (дд, J = 6,6 Hz, 2H), 3,91 (дд, J = 6,4 Hz, 2H), 3,53 (дд, J = 6,4 Hz, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,47 (т, J = 6,6 Hz, 3H), 1,17 (т, J = 6,4 Hz, 3H)
8в	3-MeO-Ph	2-Me-Ph	CH <sub>2</sub> COOEt	78	174-175	7,49-7,35 (м, 4H), 7,23 (д, J = 7,4 Hz, 1H), 7,06 (д, J = 7,4 Hz, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,90 (д, J = 7,6 Hz, 1H), 3,94-3,82 (м, 5H), 3,52 (дд, J = 6,4 Hz, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,15-1,12 (т, J = 6,4 Hz, 3H)
8г	3-MeO-Ph	2-Me-Ph	CH <sub>2</sub> CH(OCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	83	179-180	7,48-7,34 (м, 4H), 7,18 (д, J = 7,4 Hz, 1H), 7,05 (д, J = 7,7 Hz, 1H), 6,98 (д, J = 7,4 Hz, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,80 (т, J = 6,3 Hz, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,70 (с, 4H), 2,88 (дд, J = 6,4 Hz, 2H), 2,13 (с, 3H)
8д	4-EtOOC-Ph	піпероніл	CH <sub>2</sub> CN	76	211-212	8,14 (д, J = 7,4 Hz, 2H), 7,60 (д, J = 7,4 Hz, 2H), 6,84 (с, 1H), 6,79 (с, 2H), 5,97 (с, 2H), 5,19 (с, 2H), 4,36 (дд, J = 6,4 Hz, 2H), 3,83 (с, 2H), 1,40 (т, J = 6,4 Hz, 3H)
8е	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	n-Bu	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	80	203-204	7,48 (д, J = 7,6 Hz, 2H), 7,33 (д, J = 7,6 Hz, 2H), 7,26-7,15 (м, 5H), 4,52 (с, 1H), 4,45 (дд, J = 6,4 Hz, 2H), 4,01 (дд, J = 6,4 Hz, 2H), 3,02 (дд, J = 6,4 Hz, 2H), 1,66 (дд, J = 6,4 Hz, 2H), 1,37 (дд, J = 6,4 Hz, 2H), 0,96 (т, J = 6,4 Hz, 3H)
8є	4-EtO-Ph	4-F-Ph	CH <sub>2</sub> CONEt <sub>2</sub>	81	189-190	7,43-7,26 (м, 6H), 7,02 (д, J=7,4 Hz, 2H), 4,08 (дд, J=6,7 Hz, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,19 (дд, J=6,7 Hz, 2H), 2,98 (дд, J=6,7 Hz, 2H), 1,45 (т, J=6,7 Hz, 3H), 0,98 (т, J=6,7 Hz, 3H), 0,92 (т, J=6,7 Hz, 3H)
8ж	3-Me-4-Cl-Ph	4-EtO-Ph	CH <sub>2</sub> CONH(2-Et-Ph)	86	207-208	8,97 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,35-7,29 (м, 4H), 7,20-7,04 (м, 6H), 4,09 (дд, J=6,7 Hz, 2H), 3,74 (с, 2H), 2,44 (дд, J=6,7 Hz, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,35 (т, J=6,7 Hz, 3H), 1,03 (т, J=6,7 Hz, 3H)

додають декількома порціями 6 мл триетиламіну, енергійно перемішуючи при цьому вміст колби на магнітній мішалці до повного розчинення всіх компонентів і ще півгодини після цього. Одержану масу виливають у воду. Після затвердіння осад відфільтровують та кристалізують із суміші етанол-ДМФА (1:1). Виходи складають 54-72%.

**Синтез 6-R1-3-R2-2,3-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-он-2-тіон-5-тіолатів (6)**

Спосіб 1: тіолати триетиламонію. 0,005 моль відповідного 4-аміно-2-тіоксо-2,3-дигідро-1,3-гіазол-5-карбоксаміду (4), 2 мл триетиламіну, 2 мл сірковуглецю (5) та 2 мл диметилформаїду кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1,5 год. З реакційної маси відганяють у вакуумі легкі компоненти, до залишку додають 10 мл етанолу і ретельно перемішують при кімнатній температурі. Через деякий час з розчину випадають

кристали відповідного тіолату триетиламонію (6). Продукти без очищення використовують для синтезу сполук 8. Виходи — 74-91%.

Спосіб 2: тіолати натрію. Розчиняють 0,0075 Моль натрію в 3 мл метанолу. Додають 2 мл сірковуглецю, 0,005 Моль 4-аміно-2-тіоксо-2,3-дигідро-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (4) та 2 мл диметилформаміду. Суміш кип'ячать зі зворотним холодильником протягом 1,5 год. З реакційної маси відганяють у вакуумі легкі компоненти, до залишку додають 10 мл етанолу і ретельно перемішують при кімнатній температурі. Через деякий час з розчину випадають кристали відповідного тіолату натрію. Продукт без очищення використовують для синтезу сполук 8. Виходи — 68-80%.

**Синтез 6-R1-3-R2-5-(R3-сульфаніл-2-тіоксо-2,3,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-онів (8).**

0,001 Моль відповідного 2,3-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-он-2-тіон-5-тіолату (6) розчиняють в 5 мл ДМФА. До одержаного розчину додають 0,0012 Моль відповідного алкілгалогеніду (7). Реакційну суміш перемішують, підтримуючи температуру реакційного середовища на рівні 60°C протягом 1 год. Одержаний розчин розбавляють 50 мл води. Осад, що утворився, фільтрують, кристалізують із етанолу з додаванням диметилформаміду. Виходи — 74-96%.

#### Висновки

1. Розроблено синтез 3,6-дизамішених 2,5-дітіоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-онів з різними замісниками

2. Синтезовано комбінаторну бібліотеку 5-сульфаніл-2-тіоксо-2,3,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-онів.

#### Література

1. El-Bendary E.R., El-Sherbeny M.A., Badria F.A. // *Boll. Chim. Farm.* — 1998. — Vol. 137 (4). — P. 115-119.
2. Bukowski L., Janowiec M., Zwolska-Kwiek Z., Andrejczyk Z. // *Pharmazie.* — 1998. — Vol. 53 (6). — P. 373-376.
3. Fahmy H.T.Y. // *Pharmazie.* — 1997. — Vol. 52(10). — P. 750-753.
4. Habib N.S., Rida S.M., Badawey E.A.M. et al. // *Pharmazie.* — 1997. — Vol. 52 (5). — P. 346-350.
5. Habib N.S., Rida S. M., Badawey E.A.M., Fahmy H.T.Y. // *Monatsch. Chem.* — 1996. — Vol. 127 (11). — P. 1209-1214.
6. Habib N.S., Rida S.M., Badawey E.A.M., Fahmy H.T.Y. // *Monatsch. Chem.* — 1996. — Vol. 127 (11). — P. 1203-1207.
7. Mohareb R.M., Shams H.Z., Elkholy Y.M. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* — 1992. — Vol. 70 (3-4). — P. 317-324.
8. Tiwari N., Chaturvedi B., Nizamuddin // *Ind. J. Chem., Sect. B.* — 1989. — Vol. 28B (9). — P. 796-798.
9. Nagahara K., Anderson J.D., Kini G.D. et al. // *J. Med. Chem.* — 1990. — Vol. 33 (1). — P. 407-415.
10. Pat. 5,962,457. USA. Chenard B.L., Elliot M.L., Welch W.M. — 1999.
11. Gewalt K. // *J. fuer hrakt. Chemie.* — 1966. — Vol. 32. — P. 26-30.
12. El-Ablack, Fawzia Zakeria // *Boll. Chim. Farmaceutico.* — 2003. — Vol. 142 (9). — P. 406-409.
13. Bekhit A.A., Fahmy H.T.Y., Rostom S.A.F., Baraka A.M. // *Eur. J. of Med. Chemistry.* — 2003. — Vol. 38 (1). — P. 27-36.
14. Fahmy H.T.Y., Rostom S.A.F., Bekhit A.A. // *Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany).* — 2003. — Vol. 335 (5). — P. 213-222.
15. Balkan A., Goren Z., Urgun H. et al. // *Arzneimittel-Forsch.* — 2002. — Vol. 52 (6). — P. 462-467.
16. Balkan A., Urgun H., Ozalp M. // *Arzneimittel-Forsch.* — 2001. — Vol. 51 (10). — P. 839-842.
17. Urgun H., Balkan A., Ozalp M. // *Arzneimittel-Forsch.* — 2000. — Vol. 50 (12). — P. 1115-1119.
18. Badawey E.S.A. M., Rida S.M., Hazza A.A. et al. // *Eur. J. of Med. Chem.* — 1993. — Vol. 28 (2). — P. 91-96.

Надійшла до редакції 07.09.2005 р.