

© Коллектив авторов, 2012

Е. В. Александрова, П. М. Кочергин

## МЕТОДЫ СИНТЕЗА И СВОЙСТВА S-ЗАМЕЩЕННЫХ 6-ТИОПУРИНОВ (ОБЗОР)

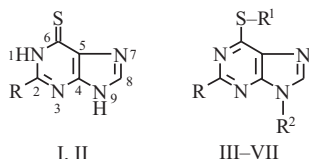
Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Обобщены и систематизированы литературные данные по методам синтеза и свойствам 6-алкил(аралкил, арил, гетарил)тиопуринов и их 9-замещенных за 1971 – 2009 годы.

**Ключевые слова:** S-замещенные 6-тиопурины; синтез; свойства.

Отправными позициями для поиска биологически активных веществ (БАВ) в ряду S-замещенных 6-тиопуринов являлась высокая антилейкозная активность меркаптопурина (6МП, тион I) [1 – 5] и тиогуанина (ТГ, тион II) [1]. Недавно полученная золотая соль 6МП обладает химиотерапевтическим действием [6 – 8].

Синтезированные в середине 20 века S-замещенные I, в частности 6-карбоксибутилтиопурин (бутиопурин, III) и его этоксикарбонилметиламид (бутоцин, IV) оказались высоко активными, но менее токсичными по сравнению с I антилейкозными средствами [9, 10]. Среди 6-гетарилтиопуринов высокое иммунодепрессивное действие проявил 6-(1-метил-4-нитроимидазол-5)тиопурин (азатиоприн, V), нашедший применение для подавления иммунитета при трансплантации органов и лечении ряда аутоиммунных болезней [1, 11 – 14]. Иммунодепрессивной активностью обладают также 9-бутилазатиоприн (VI) [15] и 2-аминоазатиоприн (тиамиприн, VII) [16], однако последние по ряду причин (в том числе из-за высокой токсичности) не нашли применения в медицинской практике.



I: Меркаптопурин, R = H; II: тиогуанин, R = NH<sub>2</sub>;  
III: бутиопурин, R = R<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>COOH;  
IV: бутоцин, R = R<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CONHCH<sub>2</sub>COOEt;  
V: азатиоприн, R = R<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> =  $\begin{matrix} \text{N-Me} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{O}_2\text{N} \end{matrix}$  (C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>);  
VI: 9-бутилазатиоприн, R = H, R<sup>1</sup> = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = Bu;  
VII: тиамиприн, R = NH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = H.

В обзоре [17] и монографии [18] отражены работы по синтезу S-замещенных I, опубликованные до 1969 – 1970 гг., однако химические и биологические свойства полученных соединений в этих обзорах практически не обсуждались. Между тем важнейшие исследования по поиску БАВ в ряду S-замещенных 6-тиопуринов, их производных по положению 9 пури-

нового ядра и конденсированных пуринов с мостиковым атомом азота, содержащих фрагмент I, были выполнены за последние 40 лет. Как будет показано ниже, среди новых S-замещенных были найдены вещества, обладающие высокой биологической активностью. Разработке методов синтеза, изучению химических и биологических свойств этих соединений посвящен настоящий обзор.

### I. Методы синтеза

В литературе описаны методы синтеза S-производных 6-тиопуринов алкилированием 6-тиопуринов, реакцией 6-галогенпуринов с меркаптанами и циклизацией 6-алкилтио-4,5-диаминопиримидинов. Получение из пиримидинов по причине многостадийности синтеза исходных соединений [17, 18] в течение многих лет не применяется и в предлагаемом обзоре не обсуждается.

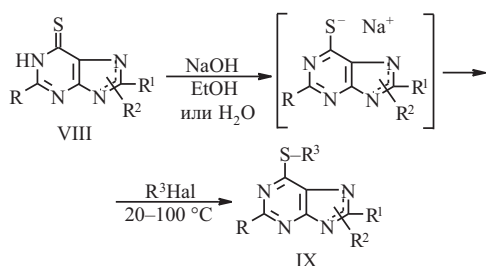
#### 1.1. Синтезы из 6-тиопуринов

##### 1.1.1. Реакции с алкилирующими реагентами

Характерной особенностью тонкого строения I является тион-тиольная таутомерия. В твердом состоянии и в инертных растворителях, судя по ИК-спектрам, он находится в форме тиона [19]. В щелочных растворах таутомерное равновесие нацело смещается в сторону тиола и реакция алкилирования протекает по атому серы, приводя к образованию S-замещенных I [19, 20]. Аналогично реагируют C и N-замещенные I VIII, алкилированием которых синтезирован большой ряд 6-алкил(аралкил, арил, гетарил)тиопуринов и их замещенных по положениям 2, 7, 8 и 9 пуринового ряда (выходы 40 – 98 %).

В качестве алкилирующих реагентов применялись диметилсульфат [21, 22], алкилгалогениды [21 – 28], ацил(диалкил)аминоалкилхлориды [29 – 32], аралкилгалогениды [21, 23, 27, 28, 33 – 40], галогенспирты [27, 31], галогенсахара [41 – 47], галогенкарбоновые кислоты [48, 49], их эфиры [27, 48, 50 – 53] и амиды [48, 52 – 55], 1-бром-2-диэтокси(дибутоксид)этан [56], α-галогенкетоны [56 – 59], производные азиридина [56, 59], β-галогенкетоны [60], 4-хлорвалерофеноны

[61], нитро(динитро)хлорбензолы [62, 63], хлорпропитимин [35], галогенгетероциклы [28, 37, 64 – 66], галогеннитроимидазолы [21, 27, 67 – 84]. В работах [21, 23 – 28, 36, 38, 39, 62, 82] в реакцию вводились также 9-замещенные 6-тиопурины.



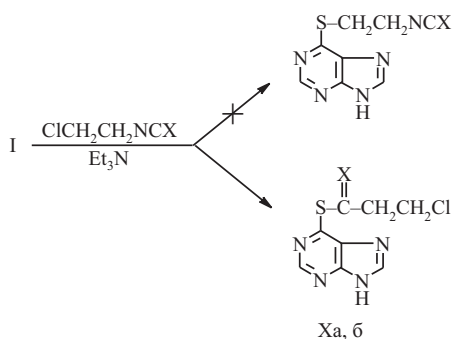
R = H, Alk, Cl, NH<sub>2</sub>, NHAc, OH, OAlk, SH, SAlk; R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup> = 7,8-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (n = 1, 3); R<sup>1</sup> = H, Alk, Ar, NHAlk, NAlk<sub>2</sub>, морфолил, пиперидил; R<sup>2</sup> = H, 7-Alk, 9-Alk (CH<sub>2</sub>Ar, CH<sub>2</sub>COAlk, CH<sub>2</sub>COAr, β-D-рибофуранозил); R<sup>3</sup> = Alk, Ar, CH<sub>2</sub>Ar, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHAc, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NAlk<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO-NAlkCOOAlk, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CONHCH<sub>2</sub>COOEt, остаток сахара, CH<sub>2</sub>CH(OEt)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COAlk(Ar, Py) (n = 1, 2, 4), MeC≡C-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het (n = 1 – 3), 4(5)-NO<sub>2</sub>-имидазолы; Hal = Cl, Br, I.

Реакция алкилирования 6-тиопуринов протекает в воде, низших спиртах и апротонных растворителях (ДМФА, MeCN и др.). В качестве оснований применяются щелочи, этилат натрия, карбонаты и бикарбонаты щелочных металлов, триметиламин.

По приведенной выше схеме были синтезированы препараты бутиопурин и бутоцин (III, IV) [48, 49], азатиоприн (V) [67 – 69] и его меченый <sup>35</sup>S-аналог [70].

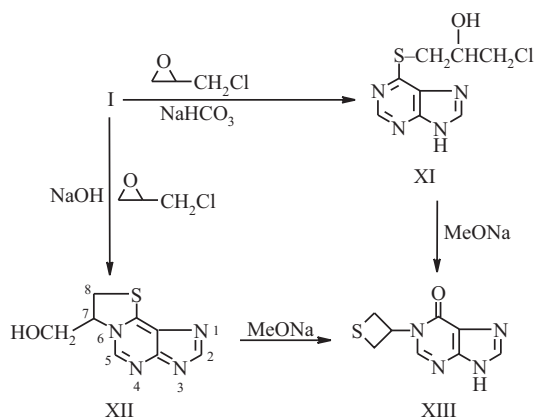
### 1.1.2. Реакции с бифункциональными соединениями

Реакция тиона I с 2-хлорэтилизоцианатом и его тиоаналогом протекает без участия атома хлора, а путем присоединения группы NCX (X = O, S) к атому серы с образованием карбамата и тиокарбамата Xa, б [85].

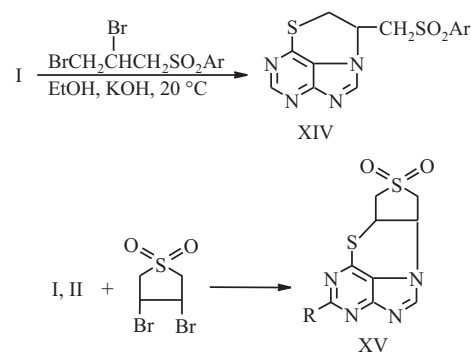


a) X = O; б) X = S

При взаимодействии тиона I с хлорметилоксираном в присутствии NaHCO<sub>3</sub> образуется 6-(2-гидрокси-3-хлорпропил)тиопурин (XI), а в присутствии NaOH — 7-гидроксиметил-7,8-дигидро[2,3-*i*]пуридин (XII). Соединения XI, XII под действием MeONa перегруппировываются в 1-(3-тиетанил)гипоксантин (XIII) [86].

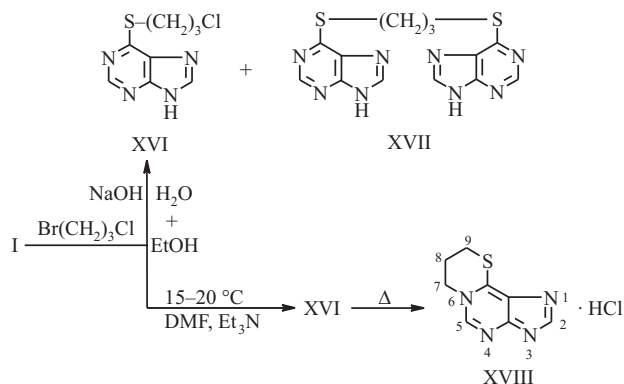


Реакция тиона I с 1,2-дибромпропил-3-арилсульфонами и тионов I, II с дибромсульфоаном приводит к три(тетра)циклическим соединениям XIV [87], XV [88].

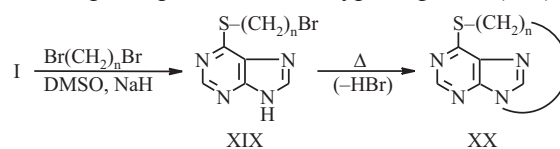


Ar = Ph, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4, α-нафталил; R = H, NH<sub>2</sub>

Реакция тиона I с 1-бром-3-хлорпропаном в водно-спиртовом растворе в присутствии NaOH приводит к смеси 6-(3-хлорпропил)тиопурина (XVI) и дипуридилпроизводного XVII. Реакцией в ДМФА в присутствии триэтиламина получен тиоэфир XVI. Последний при нагревании в низших спиртах или бензоле циклизуется в 8,9-дигидро-7Н-1,3-тиазино[2,3-*i*]пуридин, гидрхлорид (XVIII) [60].



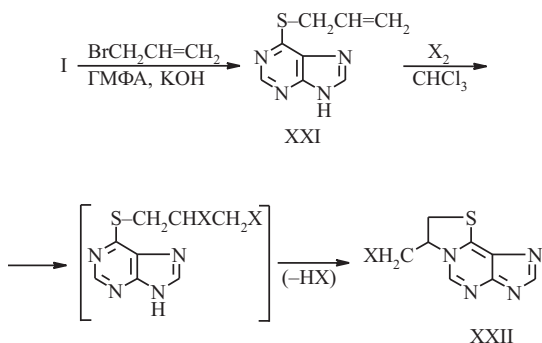
При взаимодействии тиона I с α,ω-дибромалканами получены 6-(ω-бромалкил)-тиопурины (XIX), циклизация которых приводит к 6,9-пуринофам (XX) [89].



n = 9 – 11

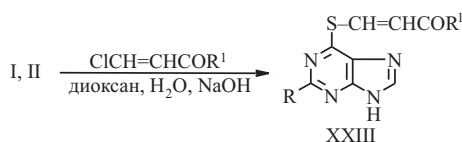
### 1.1.3. Реакции с непредельными соединениями

Реакция тиона I с аллилбромидом приводит к 6-аллилтиопурина (XXI). Последний под действием брома и йода превращается в 7-галогенметилдигидротиазолопурины XXII [90].



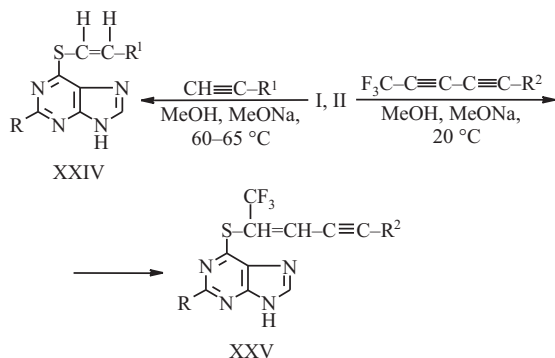
X = Br, I

Реакция тиопуринов I, II с β-хлорвинилкетонами *транс*-конфигурации в водно-щелочной среде при 20 °С приводит к смеси *цис*- и *транс*-изомеров XXIII. Реакция при 5 – 10 °С протекает с образованием только *транс*-изомеров. Последние при 20 – 25 °С в присутствии NaOH частично изомеризуются в *цис*-изомеры [91, 92].



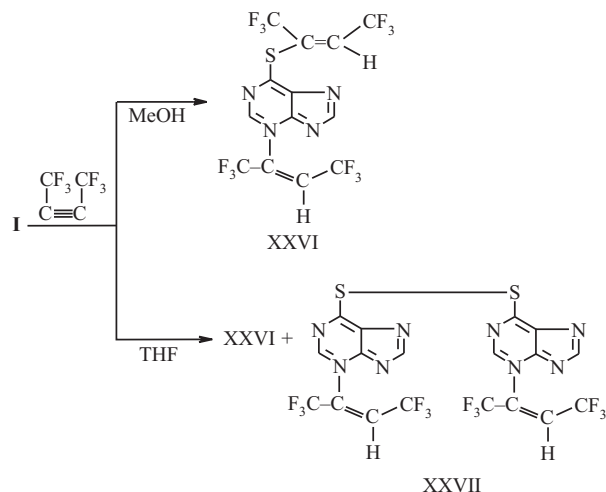
R = H, NH<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> = Me, Ph, 2-фурил

Реакция тиопуринов I, II с алкинами протекает при наличии в их структуре электроноакцепторных заместителей (COOH, CF<sub>3</sub>). С монозамещенными ацетиленами реакция проходит региоспецифично и получают только *цис*-изомеры XXIV, в то время как с замещенными диацетиленами образуются как *цис*-, так и *транс*-изомеры XXV [93].



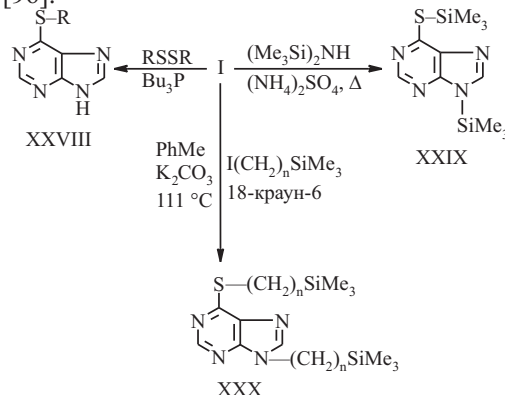
R = H, NH<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>, COOH; R<sup>2</sup> = Alk

Реакция тиона I с 1,2-ди(трифторметил)ацетиленом в метаноле и ТГФ протекает по-разному. В метаноле получается смесь диастереоизомеров XXVI, в ТГФ — смесь одного из изомеров с дисульфидом XXVII [94].



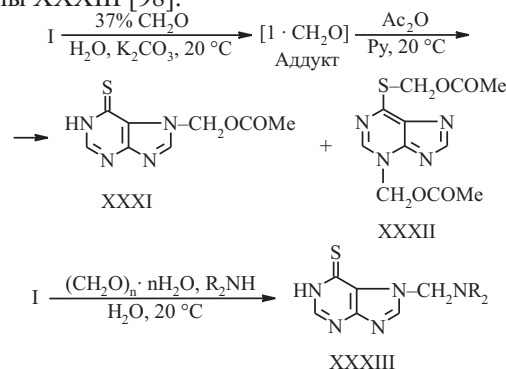
### 1.1.4. Другие реакции

При взаимодействии тиона I с алкилдисульфидами в присутствии Bu<sub>3</sub>P получаются 6-алкилтиопурины XXVIII [95], с гексаметилдисилазаном [96] — 6,9-бис(триметилсилил)тиопурин XXIX, с иодалкилтриметилсиланом [97] — 6,9-дизамещенные пурины XXX [96].



R = Alk; n = 1, 3

Реакция тиона I с формальдегидом в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> приводит к аддукту, ацетилированием которого получена смесь ацетатов 7-гидрокси- и 3,6-дигидрокси-тиопуринов XXXI, XXXII. При взаимодействии тиона I с параформальдегидом и вторичными аминами образуются 7-диалкиламинометил-6-тиопурины XXXIII [98].

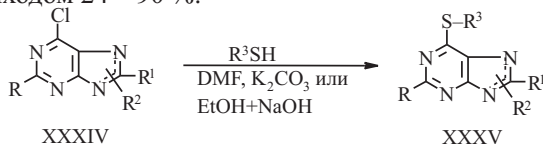


R = Alk; NR<sup>2</sup> = N-пиперидил

## 1.2. Синтезы из 6-галогенпуринов

Реакция 6-галогенпуринов, в основном доступных 6-хлорпуринов XXXIV, с меркаптанами жирного [24, 26, 28, 99], жирно-ароматического [28, 100], аро-

матического [28, 100 – 102] и гетероциклического [28, 68, 75, 77, 78 – 80, 103, 104] рядов приводит к соответствующим S-замещенным 6-тиопуринам XXXV с выходом 24 – 90 %.



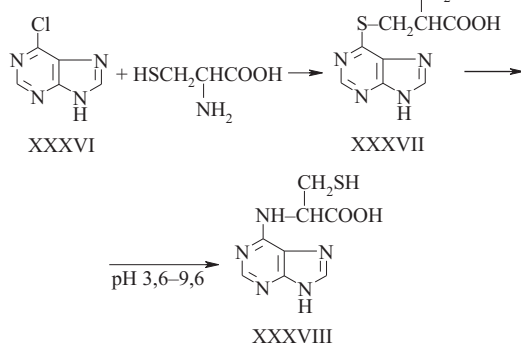
R = H, NH<sub>2</sub>, NHAc, Cl; R<sup>1</sup> = H, NH<sub>2</sub>, NEt<sub>2</sub>, морфолил, пиперидил, SAr, SCH<sub>2</sub>Ar;

R<sup>2</sup> = H, 7-Me, 9-CH=CH-CH<sub>2</sub>OH, 9-Alk, 9-CH<sub>2</sub>Ar, 9-β-D-рибофуранозил;

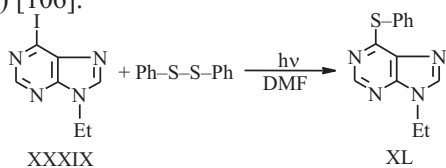
R<sup>3</sup> = Alk, Ar, CH<sub>2</sub>Ar, Het

По приведенной схеме был осуществлен альтернативный синтез азатиоприна (V) [68, 104]. В реакциях хлорпуринов с меркаптанами применялись также 9-замещенные [24, 82, 99 – 102] и 7-замещенные [74, 79, 82] 6-хлорпурины.

Реакция 6-хлорпурина (XXXVI) с L-цистеином приводит к S-(пуринил-6)-L-цистеину (XXXVII). Последний при pH 3,6 – 9,6 перегруппировывается в N-(пуринил-6)-L-цистеин (XXXVIII) [105].



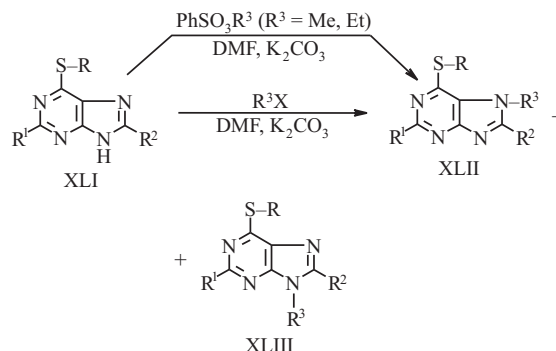
Фотолизом смеси 6-йод-9-этилпурина (XXXIX) с дифенилдисульфидом получен 6-фенилтио-9-этилпурин (XL) [106].



## 2. Химические свойства

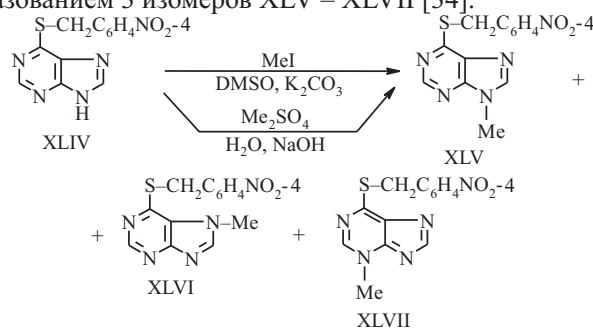
### 2.1. Алкилирование

Реакции алкилирования S-замещенных I XLI галогеналканами протекают в присутствии щелочных агентов, при этом образуются смеси 7- и 9-алкилизомеров XLII, XLIII с выходами 2 – 24 и 40 – 90 % соответственно. В качестве алкилирующих средств применялись алкилгалогениды [21, 35, 36, 61, 76, 80, 107], эфиры бензолсульфокислоты [80], аралкилгалогениды [27, 38, 80], 1-бром-2-диэтоксиэтан [23, 80], α-галогенкетоны [57, 80, 108], β-галогенкетоны [60, 80], O-ацилгалогенсахара [39], O-трибензоил-D-рибоза [109], галогенуксусные кислоты и их эфиры [80], 1-бромпропилтимин [35], производные азиридина [99], эпоксистероиды [110]. Высокие выходы 9-изомеров достигаются при алкилировании в безводном ДМФА в присутствии безводного K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> [80].

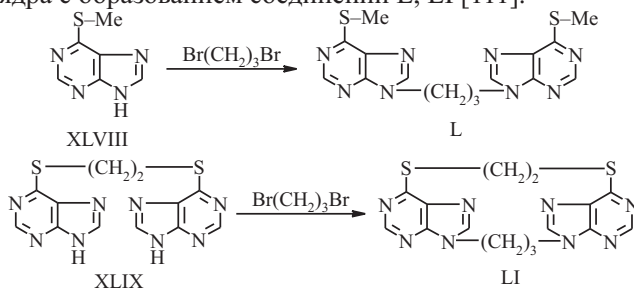


R = Alk, Ar, CH<sub>2</sub>Ar, Het; R<sup>1</sup> = H, NH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = Ar, SAr, SCH<sub>2</sub>Ar; R<sup>3</sup> = Alk, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar (n = 1 – 3), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Py (n = 1 – 3), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH(OEt)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOalk, CH<sub>2</sub>COalk, CH<sub>2</sub>COAr, O-ацилсахара, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N<sup>+</sup>-тимил, остатки стероидов; X = Cl, Br, I

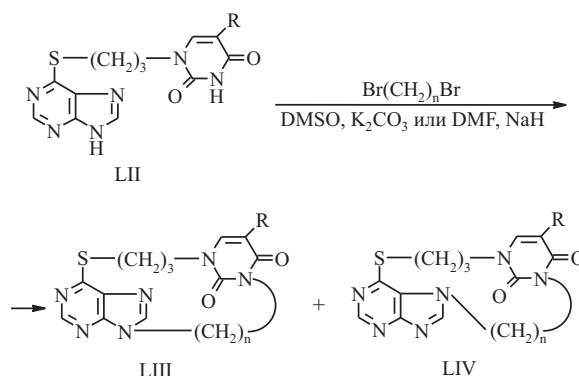
Метилирование 6-(4-нитробензил)тиопурина (XLIV) метилиодидом или диметилсульфатом протекает по положениям 9, 7 и 3 пуринового бицикла с образованием 3 изомеров XLV – XLVII [34].



Реакция S-замещенных I XLVIII, XLIX с 1,3-дибромпропаном протекает по положению 9 пуринового ядра с образованием соединений L, LI [111].

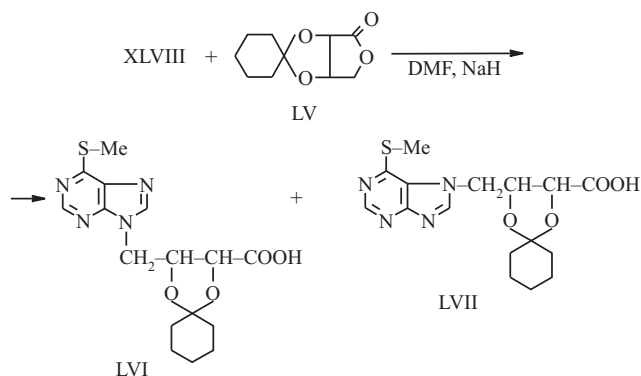


Аналогичная реакция 6-(3-урацилпропил)-тиопуринов LI с 1,3-дибром- и 1,4-дибромалканами протекает по положениям 7 и 9 пуринового ядра с образованием смеси изомерных пуринофанов LIII, LIV в соотношении 5:1 [112].

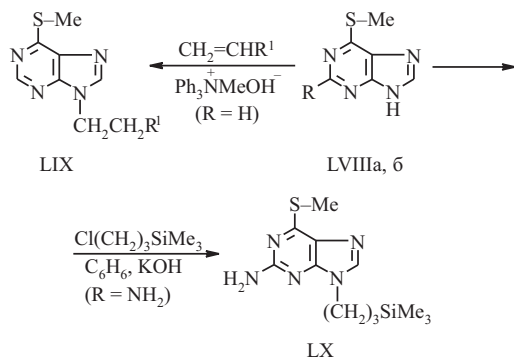


R = H, Me; n = 3, 4

Взаимодействием 6-метилпурина (XLVIII) с производным бутиролактона LV получена смесь кислот LVI, LVII с преобладанием 9-изомера LVI [113].

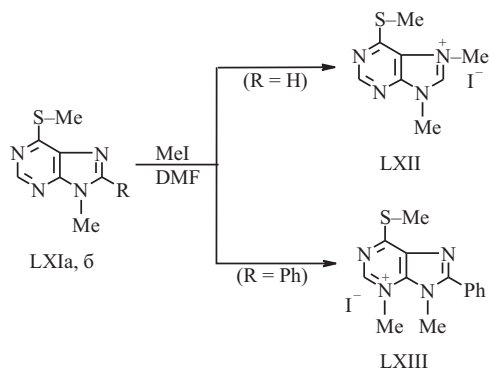


Реакция 6-метилтиопуринов LVIIIa, б с непредельными соединениями [114] и 1-хлор-3-триметилсилилпропаном [115] приводит к 9-замещенным пуринам LIX, LX.



a: R = H, б: R = NH<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> = CN, COOMe

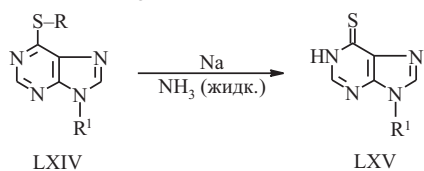
6,9-Дизамещенные тиопурины LXIa, б вступают в реакцию метилирования с образованием четвертичных солей LXII, LXIII [22].



a: R = H, б: R = Ph

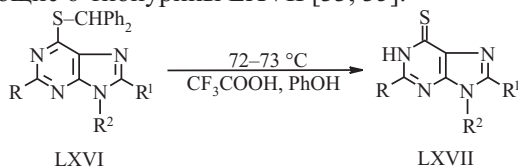
## 2.2. Деалкилирование

Деалкилирование 6-метил(бензил)-тиопуринов LXIV до 6-тиопуринов LXV протекает под действием натрия в жидком NH<sub>3</sub> [22, 33, 116].



R = Me, PhCH<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> = H, O-ацилрибофуранозил

Дифенилметильная группа удаляется при нагревании соединений LXVI в CF<sub>3</sub>COOH в присутствии фенола как катализатора, при этом получают соответствующие 6-тиопурины LXVII [33, 35].

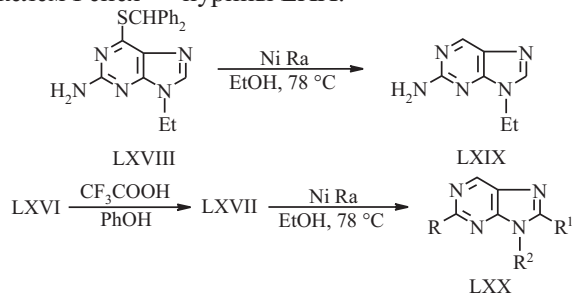


R = H, NH<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> = H, CH(OH)Ph; R<sup>2</sup> = Pr, Ph, рибофуранозил, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N<sup>+</sup>-тимил

Бензильная и дифенилметильная группы по причине легкости их удаления применяются в качестве протекторов в синтезе 9-гликозидов 6-тиопуринов [117].

## 2.3. Восстановление

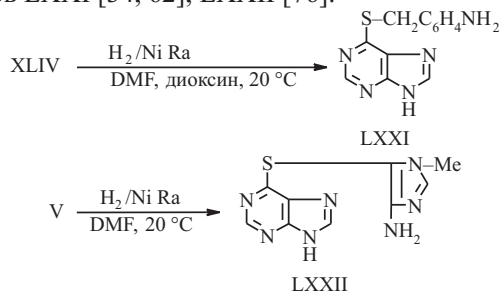
S-Замещенные I при длительном кипячении в воде или спирте с большими количествами пасты никеля Ренея подвергаются десульфуризации с образованием соответствующих пуринов (выходы низкие). Так, из соединения LXVIII был получен 9-этилгуанин (LXIX) [21]. В работе [35] это превращение осуществлено в 2 стадии — деалкилированием соединений LXVI получены тионы LXVII, а из них путем десульфуризации с никелем Ренея — пурины LXX.



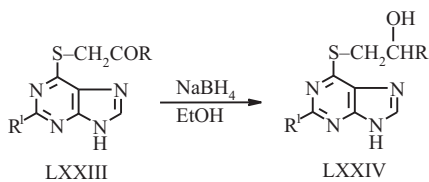
R = H, NH<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = рибофуранозил, Pr, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N<sup>+</sup>-тимил; Ni Ra — никель Ренея

Реакцию восстановительной десульфуризации тиопуринов нередко применяют для установления структуры продуктов алкилирования S-замещенных I путем их превращения в более простые 7- или 9-замещенные пурины.

Гидрированием 4-нитробензилтиопурина (XLIV) и азатиоприна (V) в ДМФА при 20 °C в присутствии каталитических количеств никеля Ренея приводит к образованию с умеренными выходами соответствующих аминов LXXI [34, 62], LXXII [76].



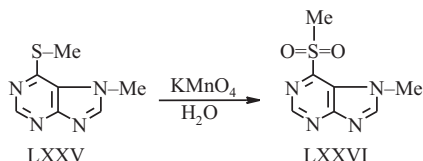
Восстановление 6-ацетилметилтиопуринов LXXIII с помощью NaBH<sub>4</sub> протекает легко и с высокими выходами в этаноле и приводит к соответствующим спиртам LXXIV [58, 59].



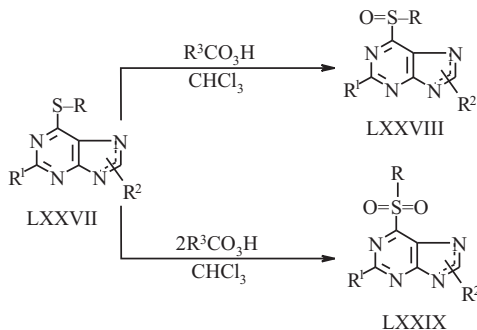
R = Ar,  $\alpha$ -тиенил,  $\text{Me}-\text{C}(\text{B}_{10}\text{H}_{10})-\text{C}-\text{CH}_2$ ; R<sup>1</sup> = H, NH<sub>2</sub>

## 2.4. Окисление

S-Замещенные 6-тиопурины под действием окислителей превращаются в сульфоксиды или сульфоны. Так, 7-метил-6-метилтиопурин (LXXV) окисляется KMnO<sub>4</sub> до сульфона LXXVI [118].



S-Замещенные I LXXVII в зависимости от количества 3-хлорпербензойной кислоты окисляются до сульфоксидов LXXVIII или сульфонов LXXIX [118 – 120].

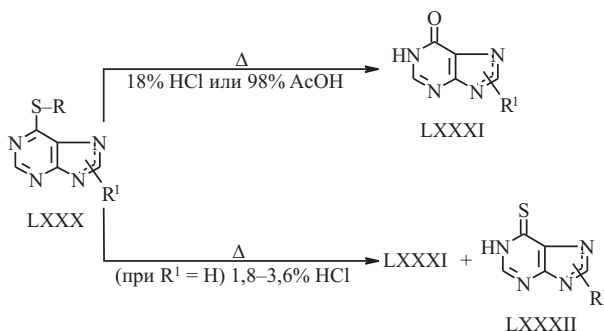


R = Me, NH<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> = H, NH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = H, 7-Me, 9-Me, 9- $\beta$ -D-рибофуранозил; R<sup>3</sup> = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

## 2.5. Реакции нуклеофильного замещения

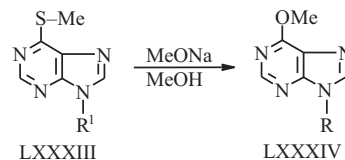
### 2.5.1. Реакции с O-нуклеофилами

Нагревание азатиоприна, его 7(9)-алкиламещенных [76, 80] и ацилалкилтиопуринов [56, 61] в 18 % растворе HCl или в 98 % CH<sub>3</sub>COOH, а также 6-метилтио-9-силилпропилпурина в смеси HCl-CH<sub>3</sub>COOH [115] на схеме общая формула LXXX приводит к их гидролизу по связи C<sub>6</sub>-S с образованием гипоксантинов LXXXI. Проведение этой реакции в более слабой соляной кислоте (1,8 – 3,6 %) протекает как по связи C<sub>6</sub>-S, так и связи S-R с образованием смеси гипоксантинов LXXXI и 6-тиопуринов LXXXII в соотношении (10 – 12): 1 [61, 76].



R = Me, CH<sub>2</sub>COPh, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>COAr,  $\text{O}_2\text{N}-\text{N}(\text{Me})-\text{N}$ ; R<sup>1</sup> = H, 7-Alk, 9-Alk, 9-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub>

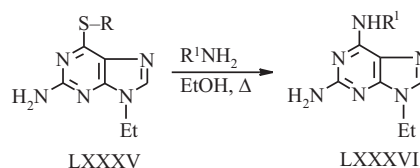
Метанолиз 6-метилтиопуринов LXXXIII в присутствии метилата натрия приводит к 6-метоксипуринам LXXXIV [121].



R = Me,  $\beta$ -D-рибофуранозил

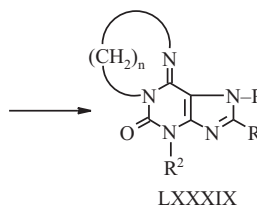
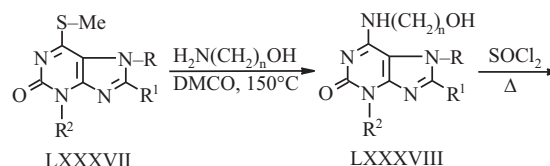
### 2.5.2. Реакции с N-нуклеофилами

Реакция 6-алкил(аралкил)-тиопуринов LXXXV с аммиаком и аминами протекает путем замещения S-R-группы на фрагмент амина с образованием соответствующих 6-аминопуринов LXXXVI [21, 23, 113].



R = Me, CHPh<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> = H, Alk

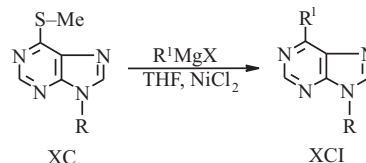
При взаимодействии 6-метилтиопуринов LXXXVII с аминспиртами получены 6-гидроксиалкиламинопурины LXXXVIII, обработка которых SOCl<sub>2</sub> приводит к трициклическим соединениям LXXXIX [122].



R = H, Me; R<sup>1</sup> = H, Ph, PhCH = CH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = H, Me, PhCH<sub>2</sub>; n = 2 – 5

### 2.5.3. Реакции с C-нуклеофилами

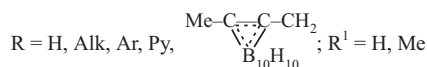
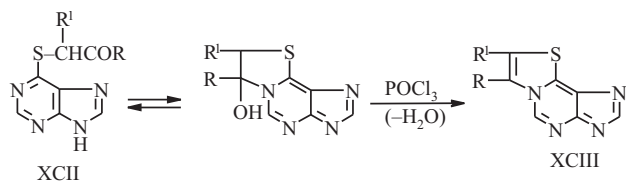
6-Метилтиопурины XC реагируют с реактивами Гриньяра в присутствии NiCl<sub>2</sub> с образованием 6-алкил(арил, аралкил)пуринов XCI [123].



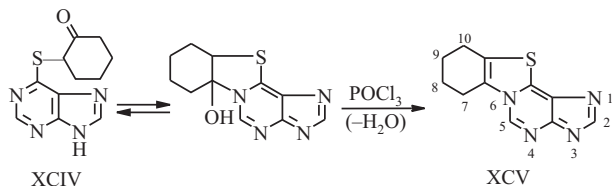
R = H, Alk; R<sup>1</sup> = Alk, Ar, Aralk; X = Br, Cl

### 2.5.4. Циклизация 6-ацилалкил- и 6-(2-гидроксиаралкил)тиопуринов

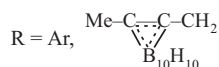
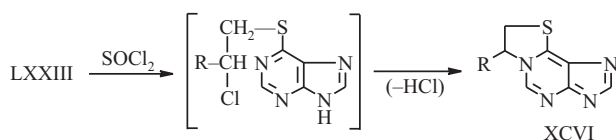
6-Ацилалкилтиопурины XCI под действием POCl<sub>3</sub> подвергаются циклодегидратации с образованием производных тиазоло[2,3-*i*]пурина XCII [59, 124, 125].



В аналогичных условиях из кетона XCIV синтезирован 7,8,9,10-тетрагидробензтиазоло[2,3-*i*]пурин XCV [126].



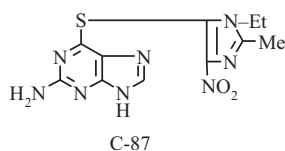
Циклизация спиртов LXXIII под действием SOCl<sub>2</sub> протекает с образованием 7-замещенных 7,8-дигидро-тиазоло[2,3-*i*]пуринов XCVI [59, 127].



### 3. Биологические свойства

В период 1971 – 2009 гг. были проведены широкие биологические исследования как новых S-замещенных I, так и некоторых синтезированных ранее соединений этой группы. Так, были расширены показания к применению V как при трансплантации органов [128, 129], так и при лечении аутоиммунных болезней [130 – 133], в том числе идиопатического легочного фиброза [130], ревматоидного артрита [131], болезни Крона [133].

Среди большой группы синтезированных 6-нитроимидазолиптиопуринов [82] выявлен 6-(1-этил-2-метил-4-нитроимидазолил-5)тиогуанин (соединение под шифром С-87), превосходящий V по иммунодепрессивной активности [77, 78, 81, 82].



Иммунодепрессивным действием обладают 6-(2-гидроксиаралкил)тиопурины (LXXIV) [58] и кло-турин — пуринил-6-(2-хлорэтил)тиокарбамаг (Ха) [134]. Последний является также высокоэффективным антилейкозным средством [85, 135 – 137].

Антилейкозным действием обладают 3,5-динитробензоаты I [63], сульфиозин (LXXVII, R = R<sup>1</sup> = NH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = 9-β-D-рибофуранозил) и соответствующий сульффон (LXXIX) [120, 138].

Пуринил-6-L-цистеин (XXXVII) является пролекарством, метаболизирующим в организме с образованием антилейкозного препарата I [105, 139 – 141].

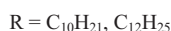
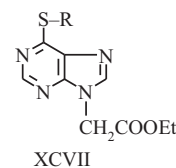
Противоопухолевым действием обладает большой ряд S-замещенных I [46, 57, 142 – 146] и 6,9-дизамещенных тиогуанина [147]. В работе [148] исследован метаболизм 6-метилтиопурина и его некоторых производных, при этом для установления структуры метаболитов были применены современные спектральные методы.

6,9-Бис(триметилсилил)тиопурин (XXIX) в опытах на крысах оказался более эффективным по сравнению с I для лечения экспериментального аллергического мозгового воспаления [96].

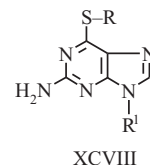
6-Бензилтиопурин и его производные [109, 149], особенно 6-(4-нитробензил)-тиопурин (XLIV) и его 9-β-D-рибозид [109, 150] проявляют высокую активность против токсоплазмоза. Среди этой группы найдены соединения, ингибирующие транспортные функции нуклеозидов в эритроцитах [36, 38, 39, 151 – 159], а также анальгетики [40].

6-Метилтиопурин и его 9-замещенные влияют на функции лейкоцитов крови человека [26]. 6-Арил-тио-9-аралкилпурины являются ингибиторами киназы [102], а пуринил-6-тиогликозид — ингибитором энзимов клеток паразитов млекопитающих животных [47].

6-Ацилметилтиопурины (LXXIII, R = Ar) [57] и дипуринилалканы (L, LI) [111] обладают антибактериальным, соединения LXXIII — антигрибковым [57], а 6-децил(ундецил)-9-этоксикарбонилметилтиопурины (XCVII) — противотуберкулезным [28] действием.



Ряд S-замещенных I обладает противовирусной активностью [26, 31, 99, 100]. Наибольшей активностью против герпеса, гепатита В и HBV обладают 6-алкил(арил)-тиогуанин XCVIII, содержащие в положении 9 пуринового ядра фрагменты гидроксиметилазиридина [99] и эфиров фосфорной кислоты [100].



Среди S-замещенных I найдены вещества, обладающие антиаритмическим [160] и кардиотоническим [161] действием.

### ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва (2005).
2. M. L. de Lemos, L. Hamata, S. Jennings, et al., *J. Oncol. Pharm. Practice*, **13**(4), 237 – 240 (2008).
3. X. Q. Luo, Z. Y. Ke, L. B. Huang, et al., *Pediatr. Pulmonol.*, **43**(11), 1067 – 1071 (2008).

4. S. Marsh and D. J. Van Booven, *Clin. Pharmacol., Ther.*, **85**, 139 – 141 (2009).
5. K. Schmiegelow, M. Heyman, J. Kristinsson, et al., *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, **31**, 385 – 392 (2009).
6. R. Madueno and A. J. Vindes, *J. Phys. Chem. (B)*, 1520 – 6106 (2006).
7. J. P. Podsiadlo, V. A. Sinani, J. Hwan Bahng, et al., *Langmuir*, **24**(2), 568 – 574 (2008).
8. Каталог *Nanoprobes E-News*, **9**(1), 1 – 15 (2008).
9. L. Malina, J. Chlumsky, A. Chlumska, and V. Kztek, *Z. Hautkr.*, **58**(4), 241 – 243 (1983).
10. M. Negwer, *Organic Chemical Drugs and Their Synonyms*, Akademie-Verlag, Berlin (1987), vol. 1, pp. 276, 561.
11. A. Anstey, L. Lennard, S. C. Mayou, et al., *J. Royal. Soc. Med.*, **85**, 752 – 756 (1992).
12. H. Tajiri, T. Tomomasa, A. Yoden, et al., *Digestion (Int. J. Gastroenterol.)*, **77**(3 – 4), 150 – 154 (2008).
13. B. Bressler and R. Enns, *Can. J. Gastroenterol.*, **22**(2), 121 – 123 (2008).
14. U. Hindorf, M. Johansson, A. Eriksson, et al., *Alimentary Pharmacol. Therapeut.*, **29**, 654 – 661 (2008).
15. A. H. Chalmers, T. Gotjamanos, M. M. Rao, et al., *J. Surg. Res.*, **11**(6), 284 – 286 (1971).
16. Л. Н. Филитис, Ю. А. Соркина, Г. Н. Першин и др., *Фармакол. и токсикол.*, № 6, 708 – 712 (1971).
17. Р. К. Робинс, в кн.: *Гетероциклические соединения*, т. 8, Р. Эльдерфильд (ред.), Мир, Москва (1969), сс. 130 – 313.
18. J. H. Lister, *Fused pyrimidines. Part II. Purines*, D. E. Brown (ed.), Wiley-Interscience, New York — London — Sydney — Toronto (1971).
19. Е. В. Александрова, *Хим.-фарм. журн.*, **37**(12), 21 – 27 (2003).
20. P. Ü. Cıvcır, *J. Mol. Struct.*, **235**, 121 – 125 (2001).
21. H. M. Israel, N. Muhammad, and E. J. Modest, *J. Heterocycl. Chem.*, **8**, 1019 – 1023 (1971).
22. Z. Neiman, F. Bergmann, D. Lichtenberg, et al., *J. Chem. Soc. (C)*, 1822 – 1829 (1971).
23. М. Ю. Лидак, Я. Я. Шлуке, С. Е. Поритере, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 11, 1561 – 1566 (1972).
24. G. L. Szekeres, R. K. Robins, K. H. Boswell, et al., *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 15 – 20 (1975).
25. G. W. Grigg, Y. Iwai, D. J. Brown, et al., *Austral. J. Chem.*, **32**, 2713 – 2718 (1979).
26. H. O. Kim, R. F. Schinati, S. Nampalli, et al., *J. Med. Chem.*, **36**, 30 – 37 (1993).
27. Д. Б. Нилов, А. В. Кадушкин, И. Ф. Кербникова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **29**(2), 27 – 31 (1995).
28. A. K. Pathak, V. Pathak, L. E. Seitz, et al., *J. Med. Chem.*, **47**, 273 – 276 (2004).
29. G. V. Barlin, *Aust. J. Chem.*, **35**, 2299 – 2306 (1982).
30. Пат. США 4443435; *Chem. Abstr.*, **101**, 152270c (1984).
31. Е. В. Рацино, Е. В. Травкин, Т. Б. Скобелева и др., *Хим.-фарм. журн.*, **18**(8), 954 – 958 (1984).
32. K. Silver and K. Sloan, *J. Pharm. Sci.*, **79**(11), 66 – 73 (1990).
33. I. Mervyn, M. Naslem, and M. Edward, *J. Heterocycl. Chem.*, **8**, 1019 – 1023 (1971).
34. G. Wagner, J. Oehlke, and H. Pischel, *Parmazie*, **29**(3), 160 – 164 (1974).
35. G. Wenska, *Pol. J. Chem.*, **55**, 1157 – 1161 (1981).
36. W. P. Gati, L. I. Wiebe, E. E. Knaus, et al., *Biochem. Cel. Biol.*, **65**(5), 467 – 473 (1987).
37. A. Hammed, Solah L. Aboul-Ela, and Adelm Moussa, *J. Ind. Chem. Soc.*, **74**, 575 – 578 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**, 190912k (1997).
38. R. A. Tramp, S. Van Ameijde, C. Pütz, et al., *J. Med. Chem.*, **47**(22), 5441 – 5450 (2004).
39. R. A. Tramp, R. F. Spanjersberg, J. K. Von Frittag Drable Küncel, et al., *J. Med. Chem.*, **48**(1), 321 – 329 (2005).
40. Заявка ЕПВ 1352910; *РЖ Химия*, 04.09 – 190.140П (2004).
41. Патент ГДР 107278; *Chem. Abstr.*, **82**, 73421r (1975).
42. D. Arndt and A. Graffi, *Zeitschr. Chem.*, **17**, 224 – 225 (1977).
43. Патент ГДР 122386; *РЖ Химия*, 70166П (1978).
44. P. A. Lartey and L. R. Fedor, *Carbohydr. Res.*, **69**, 89 – 95 (1979).
45. A. Parcer and L. R. Fedor, *J. Med. Chem.*, **25**, 1505 – 1507 (1982).
46. C. K. Zercher and L. R. Fedor, *Carbohydr. Res.*, **165**(2), 299 – 305 (1987).
47. A. D. Da Silva, A. D. Machado, C. Tempete, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **29**(2), 149 – 152 (1994).
48. A. Cerny, A. Capek, and M. Semonsky, in: *Advances in antimicrobial and antineoplastic Chemotherapy*, Pragua (1972), pp. 57 – 59.
49. P. Nuhn, E. Schieling, G. Wagner, et al., *Pharmazie*, **32**(10), 558 – 561 (1977).
50. D. J. Brown, G. W. Grigg, and Y. Iwai, *Austral. J. Chem.*, **32**, 2713 – 2726 (1979).
51. Е. В. Кочергина, Р. Н. Сеницина, А. Н. Красовский, *Изв. Тимирязевск. с.-х. акад.*, № 3, 153 – 159 (1981).
52. Патент ЧССР 15014; *Chem. Abstr.*, **80**, 60212 (1974).
53. Патент ЧССР 150002; *Chem. Abstr.*, **80**, 60217h (1974).
54. Патент ЧССР 197709; *Chem. Abstr.*, **100**, 51365p (1984).
55. Y. Pu, C. Lowe, M. Soilet, et al., *J. Org. Chem.*, **59**, 3642 – 3655 (1994).
56. П. М. Кочергин, М. Ю. Громов, Е. В. Александрова, С. Я. Скачилова, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 11, 1548 – 1553 (1993).
57. К. В. Кочергина, О. М. Красовский, М. О. Клюев, В. О. Замуренко, *Фармац. ж. (Укр.)*, № 6, 33 – 37 (1981).
58. В. В. Дунаев, Е. В. Александрова, А. Н. Красовский, *Хим.-фарм. журн.*, **20**(10), 1198 – 1202 (1986).
59. Л. И. Захаркин, В. А. Ольшевская, Е. В. Гусева и др., *Ж. общ. химии*, **66**, 1745 – 1747 (1996).
60. Е. В. Александрова, П. М. Кочергин, И. Е. Валашек, *Хим.-фарм. журн.*, **35**(3), 51 – 52 (2001).
61. М. Ю. Громов, С. Я. Скачилова, Е. В. Александрова, П. М. Кочергин, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 10, 1407 – 1411 (1999).
62. Патент ГДР 100951; *Chem. Abstr.*, **80**, P83670u (1974).
63. R. Drawbaugh, C. Bouffard, and M. Strauss, *J. Med. Chem.*, **19**, 1342 – 1345 (1976).
64. Y. Misuno and K. Ikeda, *Chem. Pharm. Bul.*, **22**, 2889 – 2893 (1974).
65. S. Baloniak, A. Mroczkiewicz, and A. Ostrowsca, *Acta Pol. Pharm.*, **39**, 193 – 197 (1982).
66. R. Beugelmans and M. Boie-Choussing, *Tetrahedron*, **42**, 1381 – 1388 (1986).
67. П. М. Кочергин, И. С. Шмидт, А. с. СССР 172814; *Бюл. изобрет.*, № 4, 29 (1965).
68. П. М. Кочергин, И. С. Шмидт, *Мед. пром. СССР*, № 8, 6 – 8 (1965).
69. П. М. Кочергин, И. С. Шмидт, *Химия гетероциклических соедин.*, Сб. 1 “Азотсодержащие гетероциклы”, Зинатне, Рига (1967), сс. 130 – 132.
70. А. С. Сингин, Т. С. Сафонова, *Хим.-фарм. журн.*, **9**(9), 24 – 26 (1975).
71. H. N. Yeowell and G. V. Elion, *J. Heterocycl. Chem.*, **10**, 1017 – 1019 (1973).
72. Патент ГДР 220961; *РЖ Химия*, 23013811 (1985).
73. Патент Польши 128301; *РЖ Химия*, 110151П (1987).
74. П. М. Кочергин, Е. В. Александрова, В. С. Корсунский, В. С. Шлихунова, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 2, 217 – 220 (2000).
75. П. М. Кочергин, Е. В. Александрова, В. С. Корсунский, В. С. Шлихунова, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 2, 221 – 224 (2000).
76. П. М. Кочергин, Е. В. Александрова, В. С. Корсунский, В. С. Шлихунова, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 3, 372 – 379 (2000).
77. П. М. Кочергин, Л. С. Толвинская, И. Б. Жукова и др., *Тез. докл. V Рос. нац. конгресса “Человек и лекарство”*, Москва (1998), сс. 578 – 579.



78. П. М. Кочергин, Е. В. Александрова, Л. С. Толвинская и др., *Хим.-фарм. журн.*, **34**(11), 9 – 11 (2000).
79. П. М. Кочергин, Е. В. Александрова, В. С. Корсунский и др., *Химия гетероцикл. соедин.*, № 4, 538 – 543 (2001).
80. Е. В. Александрова, П. М. Кочергин, Л. В. Персанова и др., *Химия гетероцикл. соедин.*, № 5, 663 – 667 (2001).
81. И. Б. Жукова, Л. С. Толвинская, П. М. Кочергин и др., Патент РФ № 2179170; *Бюл. изобрет.*, № 4 (2002).
82. Е. В. Александрова, *Автореф. дис. докт. хим. наук*, Москва (2006).
83. A. Kowalska and K. Pluta, *Heterocycles*, **75**, 555 – 569 (2008).
84. A. Kowalska, K. Pluta, and K. Suwinska, *Heterocycles*, **78**, 2455 – 2466 (2009).
85. Европ. патент 186454; *Chem. Abstr.*, **105**, 172183q (1986).
86. J. V. Press, J. J. McNally, Z. G. Hajos, and R. A. Sawyers, *J. Org. Chem.*, **57**, 6335 – 6339 (1992).
87. А. А. Шкляренко, В. В. Яковлев, В. Н. Чистоклетов, *Ж. орган. химии*, **40**, 1108 – 1109 (2004).
88. В. В. Яковлев, А. А. Шкляренко, *Ж. орган. химии*, **44**(4), 633 – 635 (2008).
89. H. Higushi, M. Matsuoka, Y. Sakata, and S. Misumi, *Tetrahedron Let.*, **26**(32), 3849 – 3852 (1985).
90. Д. Г. Ким, Ю. Р. Галина, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 10, 1551 – 1553 (2004).
91. М. А. Ануфриев, Е. В. Рацено, М. И. Лифшиц и др., *Ж. общ. химии*, **50**, 2631 (1980).
92. М. А. Ануфриева, Е. В. Рацено, Л. В. Соколов и др., *Ж. общ. химии*, **52** 1015 – 1019 (1982).
93. Е. С. Турбашова, Н. А. Орлова, Е. В. Рацено, Л. В. Соколов, *Ж. орган. химии*, **17**(4), 736 – 740 (1981).
94. J. Davidson, J. Murray, and P. Preston, *J. Chem. Res. Microfiche*, № 15 – 18, 1601 – 1627 (1981); *РЖ Химия*, 8Ж725 (1982).
95. C. Y. Shine and S.-H. Chu, *J. Org. Chem.*, **41**, 1847 – 1848 (1976).
96. M. L. Vohl, M. E. Westarp, H. Wekerle, et al., *Arzneim. Forsch.*, **40**, 80 – 84 (1990).
97. Э. Абеле, К. Рубина, Р. Абеле и др., *Химия гетероцикл. соедин.*, № 9, 1197 – 1202 (1999).
98. K. G. Silver, K. B. Sloan, R. P. Waranis, and A. Saab, *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1077 – 1081 (1988).
99. Xinchao Chen, E. R. Kern, J. C. Drach, et al., *J. Med. Chem.*, **46**, 1531 – 1537 (2003).
100. K. H. Boswell, L. F. Christensen, D. A. Shuman, and R. K. Robins, *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 1 – 9 (1975).
101. K. Sekiya, H. Takashima, N. Ueda, et al., *J. Med. Chem.*, **45**, 3138 – 3142 (2002).
102. S. A. Laufer, D. M. Domeyer, T. R. F. Scior, et al., *J. Med. Chem.*, **48**(3), 710 – 722 (2005).
103. Р. С. Сияк, И. А. Мазур, В. Р. Стец и др., *Хим.-фарм. журн.*, **20**(2), 168 – 171 (1986).
104. П. М. Кочергин, И. С. Шмидт, А. с. СССР 173781; *Бюл. изобрет.*, № 16, 31 (1965).
105. A. A. Elfarrar and I. Y. Hwang, *Chem. Res. Toxicol.*, **9**(3), 654 – 658 (1996).
106. V. Nair, S. Richardson, and R. Coffman, *J. Org. Chem.*, **47**, 4520 – 4524 (1982).
107. G. Wagner, V. Hanfeld, and H. Pischel, *Pharmazie*, **32**, 748 – 750 (1977).
108. J. Elguero, P. Goya, A. Martinez, et al., *Chem. Ber.*, **122**, 919 – 924 (1989).
109. V. Yadav, C. K. Chu, R. H. Rais, et al., *J. Med. Chem.*, **47**(8), 1987 – 1996 (2004).
110. R. A. Cadenas, J. Mosettig, M. E. Gepli, *Steroids*, **61**, 703 – 709 (1996).
111. Патент Японии 8254189; *Chem. Abstr.*, **97**, 127406v (1982).
112. K. Doiyama, H. Nama, Y. Sakata, and S. Misumi, *Tetrahedron Let.*, **24**, 5253 – 5256 (1983).
113. K. Okumura, T. Oine, Y. Yamada, et al., *J. Org. Chem.*, **36**, 1573 – 1579 (1971).
114. Н. Д. Грачева, А. Я. Вейнберг, Г. И. Самохвалов, *Ж. общ. химии*, **41**, 1376 – 1380 (1971).
115. Э. Алкснис, М. Лидак, Э. Лукевиц, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 5, 654 – 658 (1995).
116. I. Kos Nico and H. C. Van der Plas, *J. Org. Chem.*, **46**, 5000 – 5003 (1981).
117. Е. В. Александрова, П. М. Кочергин, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 1, 3 – 34 (2009).
118. R. J. Badger and G. B. Barlin, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. II*, 1854 – 1859 (1974).
119. G. Revancar, N. Namura, N. Imamura, et al., *J. Med. Chem.*, **34**, 752 – 756 (1991).
120. N. B. Hanna, B. K. Bhattacharya, R. K. Robins, et al., *J. Med. Chem.*, **37**, 177 – 183 (1994).
121. R. J. Badger and G. B. Barlin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1176 – 1180 (1976).
122. Ch. E. Müller, M. Thorand, R. Qurishi, et al., *J. Med. Chem.*, **45**(16), 3440 – 3450 (2002).
123. H. Sugimura and H. Tokei, *Bul. Chem. Soc. Japan*, **52**, 664 – 666 (1985).
124. П. М. Кочергин, Е. В. Александрова, М. Ю. Громов, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 10, 1435 – 1436 (1993).
125. П. М. Кочергин, М. Ю. Громов, Е. В. Александрова, С. Я. Скачилова, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 2, 265 – 270 (1996).
126. П. М. Кочергин, М. Ю. Громов, С. Я. Скачилова, Е. В. Александрова, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 7, 1003 – 1004 (1997).
127. П. М. Кочергин, Е. В. Александрова, Е. В. Русинова, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 10, 1434 – 1435 (1993).
128. C. G. Groth, L. Backman, I. M. Morales, et al., *Transplantation*, **67**(7), 1036 – 1042 (1999).
129. N. Perico and G. Remuzzi, *Drugs*, **54**(4), 533 – 570 (1999).
130. R. P. Vaughman and E. E. Lower, *Clin. Immunother.*, **67**, 431 – 442 (1996).
131. L. N. Stolk, A. M. Boerbooms, R. A. de Abren, et al., *Artrit. Rheum.*, **41**, 1858 – 1866 (1998).
132. T. Munster and D. E. Furst, *Clin. Exp. Rheumatol.*, **17**(6), 529 – 536 (1999).
133. M. E. Neurath, R. Wanitschke, M. Peters, et al., *Gut.*, **44**(5), 625 – 628 (1999).
134. V. Panajotovova and M. Melka, *Neoplasma*, **38**(6), 565 – 574 (1991).
135. M. Miko, J. Krepelka, and M. Melka, *Drugs Exp. Clin. Res.*, **14**(9), 575 – 580 (1988).
136. M. Melka, J. Krepelka, M. Miko, et al., *Neoplasma*, **36**(4), 419 – 425 (1989).
137. M. Miko, J. Krepelka, and M. Melka, *Cel. Biochem. Funct.*, **10**(2), 115 – 122 (1992).
138. R. A. Finch, K. M. Vasquez, H. B. Hanna, et al., *Cancer Let.*, **50**(1), 63 – 70 (1990).
139. I. Y. Hwang and A. A. Elfarrar, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **251**(2), 448 – 454 (1989).
140. I. Y. Hwang and A. A. Elfarrar, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **258**(1), 171 – 177 (1991).
141. A. A. Elfarrar and I. Y. Hwang, *Drug. Metab. Dispos.*, **21**(5), 841 – 845 (1993).
142. Европ. патент 186454; *Chem. Abstr.*, **105**, 172183q (1986).
143. D. A. Benson, I. Karsch-Mizrach, D. J. Lipman, et al., *Genbank. Nucleic Acids Res.*, **28**, 15 – 18 (2000).
144. F. G. Braga, E. S. Coimbra, M. de O. Matos, et al., *J. Med. Chem.*, **42**(4), 530 – 537 (2007).
145. C. Volonte and L. A. Greene, *N. J. Neurochem.*, **58**, 700 – 708 (1992).
146. M. Presta, M. Rusnati, M. Belleri, et al., *Cancer Res.*, **59**(5), 2417 – 2424 (1999).
147. PCT Int. Appl. WO 9720843; *Chem. Abstr.*, **127**, 108802t (1997).
148. T. Dervieux and R. Boulieu, *Clin. Chem.*, **44**(12), 2511 – 2515 (1998).
149. R. H. Rais, O. N. Al Safarjalani, V. Yadan, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **69**(10), 1409 – 1419 (2005).

150. O. N. Al Safarjalani, F. N. M. Naguib, and M. H. el Kouni, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **47**(10), 3247 – 3251 (2003).
151. Chung-Ming Tset, J. A. Belt, S. M. Jarvis, et al., *J. Biol. Chem.*, **260** (6), 3506 – 3511 (1985).
152. A. M. Gero, *Mol. Biochem. Parasitol.*, **35**(3), 269 – 276 (1989).
153. J. R. Hammond, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **259**(2), 799 – 807 (1991).
154. J. R. Hammond, *Biochem. J.*, **287**(2), 431 – 436 (1992).
155. M. E. Bradley, K. A. Kuenzli, and I. L. Buxton, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **264**(3), 1033 – 1039 (1993).
156. Zh. Zhu, J. Furr, and J. K. Buolamwini, *J. Med. Chem.*, **46**(5), 831 – 837 (2003).
157. P. Y. F. Deghati, A. Boryhini, Van der Nieuwendijk, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 899 – 908 (2003).
158. Ch. J. Endres and J. D. Unadkat, *Mol. Pharmacol.*, **67**(3), 837 – 844 (2005).
159. P. W. Tas, C. Eisemann, and N. Roewer, *Eur. J. Anaesthesiol.*, **22**(9), 694 – 702 (2005).
160. Европейский патент 331511; *Chem. Abstr.*, **112**, 98559t (1990).
161. R. G. Tsushima, J. E. Kelly, J. J. Salata, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **291**(2), 845 – 855 (1999).

Поступила 28.12.10

## SYNTHESIS AND PROPERTIES OF S-SUBSTITUTED 6-THIOPURINES (A REVIEW)

E. V. Aleksandrova<sup>1\*</sup> and P. M. Kochergin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine;

<sup>2</sup> Center for Drug Chemistry – All-Russia Research Institute of Pharmaceutical Chemistry, Moscow, 119815 Russia

\* e-mail: aleksandrova@zsmu.ua

The review summarizes and systematizes information reported in literature within a period of 1971 – 2009 about the methods of synthesis and properties of 6-alkyl (aralkyl, aryl, hetaryl)thiopurines and their 9-substituted derivatives.

**Key words:** S-substituted 6-thiopurines, synthesis, properties