



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61111 (13) C2

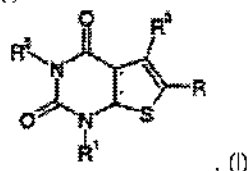
(51) 7 C07D495/04, A61K31/505

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТІЕНО[2,3-*D*]ПІРИМІДИНОВА СПОЛУКА, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ЇЇ МІСТИТЬ, І СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ, СПОСІБ ЗДІЙСНЕННЯ ІМУНОСУПРЕСІЇ І СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

1

(21) 99127140
(22) 18 05 1998
(24) 17 11 2003
(86) PCT/SE98/00935, 18 05 1998
(31) 9702001-0
(32) 28 05 1997
(33) SE
(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р
(72) Чешір Девід, GB, Кук Ендрю, GB, Купер Мартін, GB, Дональд Девід, GB, Фербер Марк, GB, Перрі Меттью, GB, Тоурн Філіп, GB
(73) АСТРА ФАРМАСЬОТІКАЛЗ ЛТД, GB
(56) EP 0640806 A1, 01 03 1995
JP 1213284 A, 28 08 1989
(57) 1 Тієно[2,3-*d*]піримідинова сполука формули (I)



де

R являє собою -C(O)Ar¹, -C(R⁴)(R⁵)Ar¹ або Ar²,
Ar¹ являє собою нафтил, хіноліл, ізохіноліл, індопіл, бензофураніл або бензотієніл, кожен з яких може бути необов'язково заміщеним одним чи кількома замісниками, вибраними з C₁₋₄-алкілу, C₁₋₄-алкокси, галогену або трифторметилу, або Ar¹ являє собою феніл, необов'язково заміщений одним чи кількома замісниками, вибраними з C₁₋₄-алкілу, C₁₋₄-алкокси, галогену, трифторметилу, аміно, нітро, ціано, трифторметокси, фенокси, -CH₂N(R⁶)₂, -NHSO₂CF₃, C₁₋₄-алкілсульфоніламіно, -NHC(O)R^{6a}, -CO₂R⁷ або -C(O)NR⁸R^{8a},
R⁴ являє собою H або C₁₋₄-алкіл,
R⁵ являє собою H або OH,
кожен R⁶, незалежно, являє собою H або C₁₋₄-алкіл,
R^{6a} являє собою H, C₁₋₆-алкіл, арил або ар-C₁₋₄-алкіл, де арильна група або арильна частина в арилалкілній групі являє собою феніл або піридил, кожен з яких може бути необов'язково заміщеним одним чи кількома замісниками, вибраними з C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, галогену або трифторметилу,

2

R⁷ являє собою H або C₁₋₄-алкіл,
R⁸ і R^{8a}, кожен незалежно, являють собою H, C₁₋₄-алкіл, феніл або піридил,
Ar² являє собою аценафтеніл, інданіл, імінодигідробензофураніл або флуореніл, кожен з яких може бути необов'язково заміщеним одним чи кількома замісниками, вибраними з OH, C₁₋₄-алкілу, C₁₋₄-алкокси, галогену або трифторметилу,
R¹ і R², незалежно, являють собою H, C₁₋₆-алкіл, C₃₋₆-алкеніл, CH₂-C₃₋₅-циклоалкіл або C₃₋₆-циклоалкіл,
R³ являє собою H, X-R⁹ або X-Ar³,
X являє собою S(O)_n, C(O)NR¹⁰, C(O)O, NH(CO)NR¹⁰, NH(CO)O або SO₂NR¹⁰,
n дорівнює 0, 1 або 2,
R⁹ являє собою метильну групу, необов'язково заміщену одним чи кількома замісниками, вибраними з CN, CO₂H, C₁₋₅-алкоксикарбонілу, 5-тетразолілу, SO₂NH₂ або C(O)NR¹¹R¹², або R⁹ являє собою C₂₋₆-алкіл або C₃₋₆-алкеніл, кожен з яких може бути необов'язково заміщеним одним чи кількома замісниками, вибраними з OH, CN, CO₂H, C₁₋₅-алкокси, C₁₋₅-алкоксикарбонілу, 5-тетразолілу, азида, фталімідо, SO₂NH₂, C(O)NR¹¹R¹², NR¹³R¹⁴, NHC(O)R¹⁵ або NHSO₂R¹⁶, де R¹¹, R¹², R¹³ і R¹⁴, кожен незалежно, являють собою H або C₁₋₄-алкіл, R¹⁵ являє собою C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, ді(C₁₋₄-алкіл)аміно або алкоксипікелен, що містить аж до 6 атомів вуглецю, і R¹⁶ являє собою C₁₋₄-алкіл або трифторметил, або, додатково, у випадку, де X являє собою C(O)NR¹⁰, NH(CO)NR¹⁰ або SO₂NR¹⁰, R⁹ і R¹⁰ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати 4-7-членне гетероциклічне кільце, що може бути, необов'язково, заміщене однією або кількома OH-групами, R¹⁰ являє собою H, C₁₋₆-алкіл або зв'язаний з R⁹, як визначено вище, і
Ar³ являє собою феніл, піридил або N-оксид піридину, кожен з яких може бути необов'язково заміщеним одним чи кількома замісниками, вибраними з OH, NO₂, NH₂, NHSO₂CF₃, C₁₋₄-алкокси, біс-C₁₋₄-алкансульфоніламіно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно або C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно,
або її фармацевтично прийнятна сіль чи сольват
2 Сполука за п 1, де Ar¹ являє собою нафтил, хіноліл або бензофураніл або фенільну групу, не-

(13) C2

(11) 61111

(19) UA

обов'язково заміщену одним чи двома замісниками, вибраними з C_{14} -алкілу, C_{14} -алкокси, галогену, трифторметилу, нітро, аміно, ціано, фенокси або $-NHC(O)R^{6a}$

3 Сполука за п 1 або 2, де R^4 являє собою H, метил або етил

4 Сполука за будь-яким одним з пп 1-3, де Ar^2 являє собою інданіл, імінодигідробензофураніл або гідроксизаміщений інданіл

5 Сполука за будь-яким одним з пп 1-4, де R^1 і R^2 являють собою, незалежно, H, C_{14} -алкіл, C_{3-4} -алкеніл або C_{3-6} -циклоалкіл

6 Сполука за будь-яким одним з попередніх пунктів, де R^9 являє собою метильну групу, необов'язково заміщену CO_2H , чи $C(O)NR^{11}R^{12}$, або C_{2-4} -алкільну групу, яка може бути необов'язково заміщена одним чи двома замісниками, вибраними з OH, CO_2H , C_{1-5} -алкоксикарбонілу, азиду, фталімідю, $NR^{13}R^{14}$, $NHC(O)R^{15}$ або $NHSO_2R^{16}$, або R^9 і R^{10} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, яке може бути необов'язково заміщене OH-групою

7 Сполука за будь-яким одним з попередніх пунктів, де R^{10} являє собою H, метил, або зв'язаний з R^9 , як визначено у п 1

8 Сполука за будь-яким одним з попередніх пунктів, де кожен з R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} являє собою водень

9 Сполука за будь-яким одним з попередніх пунктів, де R^{15} являє собою метил, метокси, диметиламіно або метоксиметил

10 Сполука за будь-яким одним з попередніх пунктів, де R^{16} являє собою метил або трифторметил

11 Сполука за будь-яким одним з попередніх пунктів, де Ar^3 являє собою феніл, піридин або N-оксид піридину, кожен з яких може бути необов'язково заміщений одним чи двома замісниками, вибраними з OH, NO_2 , NH_2 , метокси, бісметансульфоніламіно, метилкарбоніламіно або метоксикарбоніламіно

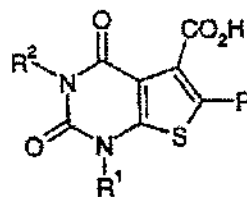
12 Сполука за п 1, вибрана з групи, що включає
6-(4-метоксифенілметил)-3-метилтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,
6-(4-метоксифенілметил)-3-метил-1-(2-метил-2-пропеніл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,
1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,
3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,
3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-5-[(2-піридиніл)тіо]тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,
5-[(3-гідроксипропіл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,
метил-4-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)тіо]бутаноат,
4-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)тіо]бутанова кислота,
метил-4-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-

діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)сульфоніл]бутаноат,
метил-4-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)сульфоніл]бутаноат,
4-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)сульфоніл]бутанова кислота,
6-бензил-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,
3-метил-1-(1-метилетил)-6-(фенілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,
6-[(1-гідрокси-1-феніл)метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,
(±)-5-[(2-гідроксипропіл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,
1,2,3,4-тетрагідро-N-(2-гідроксіетил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-карбоксамід,
(3R)-1-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)карбоніл]піролідин-3-ол,
1-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)карбоніл]піперидин-4-ол,
(3R)-1-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)карбоніл]піперидин-3-ол,
1,2,3,4-тетрагідро-N-(2-гідроксіетил)-3,N-диметил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-карбоксамід,
2-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)карбоксамід]оцтова кислота,
3-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)карбоксамід]пропанова кислота,
2-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)карбоксамід]ацетамід,
1-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)карбоніл]піролідин,
1,2,3,4-тетрагідро-N-(2-гідроксіетил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-сульфонамід,
5-[(3-метоксифеніл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,
5-[(3-гідроксифеніл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,
5-[(3-гідроксифеніл)сульфоніл]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,
5-[(3-гідроксифеніл)сульфоніл]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,
3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-5-[(3-нітрофеніл)тіо]тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(2-хінолінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон, сіль трифтороцтової кислоти, 6-(2-бензо[b]фуранілметил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон, 6-(2-хлор-6-фторфенілметил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон, 6-(1-фенілетил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон, 6-(4-трифторметилфенілметил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон, (±)-6-(2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон, 6-(3-іміно-1,3-дигідробензо[c]фуран-1-іл)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон, 2-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-2,4-діоксотієно[2,3-d]-піримідин-6-іл)метил]бензамід, (±)-6-(1-гідрокси-1-[1-нафтапініл]метил)-5-[(3-гідроксипропіл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон, 3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафтапінілкарбоніл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон, (±)-5-[(3-гідроксибутил)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафтапінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон, 6-(3-фторфеніл)метил-5-[(3-гідроксипропіл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон, 5-[(5-аміно-2-піридиніл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафтапінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон, етил 1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-фенілметил-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-карбоксилат, 1,2,3,4-тетрагідро-3,N,N-триметил-1-(2-метилпропіл)-6-фенілметил-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-карбоксамід, 6-[1-гідрокси-(4-нітрофеніл)метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон, 6-(4-нітрофенілметил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон, 6-(4-амінофенілметил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон, 4-(3,4-диметоксифеніл)-N-{4-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-2,4-діоксотієно[2,3-d] піримідин-6-іл)метил]феніл}бутанамід і 3-ацетамідо-N-(4-[1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-6-іл)метил]феніл)бензамід

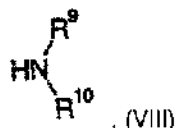
13 Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль чи сольват за будь-яким одним з пп 1-12 для використання в терапії

14 Спосіб одержання сполуки формули (I), як її визначено у п 1, що включає одержання сполуки формули (I), де X являє собою $C(=O)R^{10}$, реакцією сполуки загальної формули



(VII)

де R , R^1 і R^2 мають значення, зазначені в п 1, з сполукою загальної формули

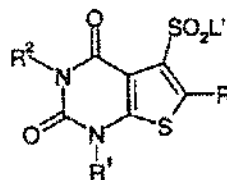


(VIII)

де R^9 і R^{10} мають значення, зазначені в п 1, і, необов'язково, після

перетворюють одержану сполуку формули (I) на іншу сполуку формули (I) і/або утворюють її фармацевтичну сіль або сольват

15 Спосіб одержання сполуки формули (I), як її визначено у п 1, що включає одержання сполуки формули (I), де X являє собою SO_2NR^{10} , реакцією сполуки загальної формули



(XI)

де L^1 являє собою відщеплювану групу, та R , R^1 і R^2 мають значення, подані в п 1, з сполукою формули (VIII), визначеною вище,

і, необов'язково, після перетворюють одержану сполуку формули (I) на іншу сполуку формули (I) і/або утворюють її фармацевтичну сіль або сольват

16 Фармацевтична композиція, що включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват за будь-яким одним з пп 1-12 в поєднанні з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм

17 Спосіб одержання фармацевтичної композиції за п 16, який включає змішування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі чи сольвату за будь-яким з пп 1-12 з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм

18 Спосіб здійснення імуносупресії, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі чи сольвату за будь-яким одним з пп 1-12

19 Спосіб для лікування або зниження ризику оборотної обструкції дихальних шляхів у пацієнта, який страждає на зазначену хворобу або має ризик такої хвороби, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі чи сольвату за будь-яким одним з пп 1-12

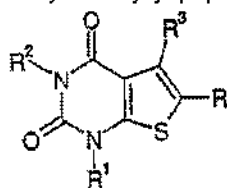
Даний винахід стосується фармацевтично корисних сполук, способів їх одержання, фармацевтичних композицій, що їх містять, і способів лікування, які включають їх використання.

Т-клітини відіграють важливу роль в імунній реакції, проте в аутоімунній хворобі Т-клітини активуються проти певних тканин, наприклад, викликаючи запалення, пов'язане з ревматоїдним артритом. Інтерлейкін-2 (ІЛ-2) являє собою основний аутокринний фактор росту для Т-клітин і, отже, інгібування транскрипції ІЛ-2 є сприятливим для модуляції аутоімунної хвороби. Утворення транскрипційного комплексу білкового ядерного фактора активованих Т-клітин (NFAT-1) на промоторі ІЛ-2 є істотним для транскрипції ІЛ-2. Тому NFAT-1-медіована транскрипція була запропонована в якості підхожої молекулярної мішені для імуномодуляції, Y, Baine et al, J Immunol, 1955, 154, 3667-3677.

W F Michne et al, в J Med Chem (1995), 38, 2557-2569 описали ряд хіназолін-2,4-діонів і піроло[3,4-с]пиримідин-2,4-діонів, які інгібують транскрипцію регульованої ДНК області, зв'язаної NFAT-1-білком.

Нами тепер виявлені нові тісно[2,3-с]пиримідин-діони, які виявляють фармакологічну активність, особливо імуносупресивну активність.

В першому аспекті даний винахід, отже, пропонує сполуку формули (I)



(I)

де

R являє собою -C(O)Ar¹, -C(R⁴)(R⁵)Ar¹ або Ar²,

Ar¹ являє собою нафтил, хіноліл, ізохіноліл, індопіл, бензофураніл або бензотієніл, кожен з яких може бути необов'язково заміщеним одним чи кількома замісниками, вибраними з C₁₋₄-алкілу, C₁₋₄-алкокси, галогену або трифторметилу, або Ar¹ являє собою феніл, необов'язково заміщений одним чи кількома замісниками, вибраними з C₁₋₄-алкілу, C₁₋₄-алкокси, галогену, трифторметилу, аміно, нитро, ціано, трифторметокси, фенокси, -CH₂N(R⁶)₂, -NHSO₂CF₃, C₁₋₄-алкілсульфоніламіно, -NHC(O)R^{6a}, CO₂R⁷ або -C(O)NR^{8a}, R⁴ являє собою H або C₁₋₄-алкіл, R⁵ являє собою H або OH, кожен R⁶, незалежно, являє собою H або C₁₋₄-алкіл, більш прийнятно метил або етил, R^{6a} являє собою H, C₁₋₆-алкіл, арил або ар-C₁₋₄-алкіл, де арильна група або арильна частина в аралкілній групі являє собою феніл або піридил, кожен з яких може бути необов'язково заміщеним одним чи кількома замісниками, вибраними з C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, галогену або трифторметилу,

R⁷ являє собою H або C₁₋₄-алкіл, більш прийнятно метил або етил, R⁸ і R^{8a}, кожен незалежно, являють собою H, C₁₋₄-алкіл, більш прийнятно метил або етил, феніл

або піридил,

Ar² являє собою аценафтеніл, інданіл, імінодігідробензофураніл або флуореніл, кожен з яких може бути необов'язково заміщеним одним чи кількома замісниками, вибраними з OH, C₁₋₄-алкілу, C₁₋₄-алкокси, галогену або трифторметилу,

R¹ і R², незалежно, являють собою H, C₁₋₆-алкіл, C₃₋₆-алкеніл, CH₂-C₃₋₆-циклоалкіл або C₃₋₆-циклоалкіл,

R³ являє собою H, X-R⁹ або X-Ar³,

X являє собою S(O)_n, C(O)NR¹⁰, C(O)O, NH(CO)NR¹⁰, NH(CO)O або SO₂NR¹⁰,

n дорівнює 0, 1 або 2,

R⁹ являє собою метильну групу, необов'язково заміщену одним чи кількома замісниками, вибраними з CN, CO₂H, C₁₋₅-алкоксикарбонілу, 5-тетразопілу, SO₂NH₂ або C(O)NR¹¹R¹², або R⁹ являє собою C₂₋₆-алкіл або C₃₋₆-алкеніл, кожен з яких може бути необов'язково заміщеним одним чи кількома замісниками, вибраними з OH, CN, CO₂H, C₁₋₅-алкокси, C₁₋₅-алкоксикарбонілу, 5-тетразопілу, азида, фталімідо, SO₂NH₂, C(O)NR¹¹R¹², NR¹³R¹⁴, NHC(O)R¹⁵ або NHSO₂R¹⁶, де R¹¹, R¹², R¹³ і R¹⁴ кожен незалежно, являють собою H або C₁₋₄-алкіл, R¹⁵ являє собою C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, ді(C₁₋₄-алкіл)аміно або алкоксилалкен, що містить аж до 6 атомів вуглецю, і R¹⁶ являє собою C₁₋₄-алкіл або трифторметил, або, додатково, у випадку, де X являє собою C(O)NR¹⁰, NH(CO)NR¹⁰ або SO₂NR¹⁰, R⁹ і R¹⁰ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати 4-7-членне гетероциклічне кільце, що може бути, необов'язково, заміщене однією або кількома OH-групами,

R¹⁰ являє собою H, C₁₋₆-алкіл або зв'язаний з R⁹, як визначено вище, і

Ar³ являє собою феніл, піридил або N-оксид піридину, кожен з яких може бути необов'язково заміщений одним чи кількома замісниками, вибраними з OH, NO₂, NH₂, NHSO₂CF₃, C₁₋₄-алкокси, біс-C₁₋₄-алкансульфоніламіно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно або C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно,

або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват

В даному описі, якщо не застережено особливо, алкільна чи алкенільна група або алкільна чи алкенільна частина в групі-заміснику може бути нерозгалуженою або розгалуженою. Коли замісник в алкенільній групі являє собою OH, фталімідо, NR¹³R¹⁴ або NHC(O)R¹⁵, цей замісник не може бути з'єднаний з ненасиченим атомом вуглецю. Алкільні частини в ді(C₁₋₄-алкіл)аміногрупі можуть бути однаковими або різними.

Група R являє собою -C(O)Ar¹, -C(R⁴)(R⁵)Ar¹ або Ar².

Група R являє собою H або C₁₋₄-алкіл, більш прийнятно метил або етил, і група R⁵ являє собою H або OH.

Ar¹, більш прийнятно, являє собою нафтил, хіноліл, ізохіноліл, індопіл, бензофураніл або бензотієніл, кожен з яких може бути необов'язково заміщений замісниками від одного до чотирьох, особливо одним або двома замісниками, вибраними з C₁₋₄-алкілу (наприклад, метил або етил), C₁₋₄-алкокси (наприклад, метокси або етокси), галогену

(наприклад, фтор, хлор або бром) або трифторметилу, або Ar^1 являє собою феніл, необов'язково заміщений замісниками від одного до чотирьох, особливо одним або двома замісниками, вибраними з C_{1-4} -алкілу (наприклад, метил або етил), C_{1-4} -алкокси (наприклад, метокси або етокси), галогену (наприклад, фтор, хлор або бром), трифторметилу, аміно, нітро, ціано, трифторметокси, фенокси, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$, C_{1-4} -алкілсульфоніламіно, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{6a}$, CO_2R^7 або $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8a}$.

Вельми прийнятним є, коли Ar^1 являє собою нафтил, хіноліл або бензофураніл або фенільну групу, необов'язково заміщену одним або двома замісниками, вибраними з C_{1-4} -алкілу, C_{1-4} -алкокси, галогену, трифторметилу, нітро, аміно, ціано, фенокси або $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{6a}$.

Група Ar^2 , більш прийнятно, являє собою ацетнафтеніл, інданіл, імінодипробензофураніл або флуореніл, кожен з яких може бути необов'язково заміщений замісниками від одного до чотирьох, особливо одним чи двома замісниками, вибраними з OH , C_{1-4} -алкілу (наприклад, метил або етил), C_{1-4} -алкокси (наприклад, метокси або етокси), галогену (наприклад, фтор, хлор або бром), трифторметилу. Особливо прийнятні інданіл, імінодипробензофураніл або гіроксизаміщені інданільні групи.

R^{6a} , більш прийнятно, являє собою H , C_{1-6} -алкіл, особливо, C_{1-4} -алкіл, арил або ар- C_{1-4} -алкіл, де арильна група або арильна частина в арильній групі являє собою феніл або піридил, кожен з яких може бути необов'язково заміщений замісниками від одного до чотирьох, особливо одним чи двома замісниками, вибраними з C_{1-4} -алкілу (наприклад, метил або етил), C_{1-4} -алкокси (наприклад, метокси або етокси), C_{1-4} -алкілкарбоніламіно (наприклад, метил- або етил-карбоніламіно), галогену (наприклад, фтор, хлор або бром) або трифторметилу.

Дуже прийнятним є, коли R^{6a} являє собою феніл або феніл- C_{1-4} -алкільну групу, заміщену в ароматичному кільці одним або двома замісниками, вибраними з метокси і метилкарбоніламіно.

Більш прийнятно, R^1 і R^2 , незалежно, являють собою H , C_{1-4} -алкіл, C_{3-4} -алкеніл або C_{3-6} -циклоалкіл.

Більш прийнятним є, щоб R^1 являв собою C_{3-4} -алкіл або C_4 -алкеніл, особливо 1-метилетил, 2-метилпропіл або 2-метилпропеніл.

Більш прийнятним є, щоб R^2 являв собою H або, особливо, метил.

R^3 являє собою H , $\text{X}-\text{R}^9$ або $\text{X}-\text{Ar}^3$.

X являє собою $\text{S}(\text{O})_n$, де n дорівнює 0, 1 або 2, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{NH}(\text{CO})\text{NR}^{10}$, $\text{NH}(\text{CO})\text{O}$ або $\text{SO}_2\text{NR}^{10}$.

R^9 більш прийнятно являє собою метильну групу, необов'язково заміщену CN , CO_2H , C_{1-5} -алкоксикарбонілом, 5-тетразолілом, SO_2NH_2 або $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, або R^9 більш прийнятно являє собою C_{2-6} -алкіл або C_3 -алкеніл, кожен з яких може бути необов'язково заміщений замісниками від одного до чотирьох, більш прийнятно одним або двома замісниками, вибраними з OH , CN , CO_2H , C_{1-5} -алкокси, C_{1-5} -алкоксикарбонілу, 5-тетразолілу, азида, фталіміда, SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{15}$ або $\text{NHSO}_2\text{R}^{16}$, де R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} ,

кожен незалежно, являють собою H або C_{1-4} -алкіл, особливо метил або етил, R^{15} являє собою C_{1-4} -алкіл, особливо метил або етил, C_{1-4} -алкокси, особливо метокси або етокси, $\text{di}(\text{C}_{1-4}$ -алкіл)аміно, особливо диметиламіно або діетиламіно, або алкоксіалкілен, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю, і R^{16} являє собою C_{1-4} -алкіл, більш прийнятно метил або етил, або трифторметил, або, додатково, у випадку, де X являє собою $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}$, $\text{NH}(\text{CO})\text{NR}^{10}$ або $\text{SO}_2\text{NR}^{10}$, R^9 і R^{10} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, яке може бути, необов'язково, заміщене одним або двома OH -групами.

Ще більш прийнятно, R^9 являє собою метильну групу, необов'язково заміщену CO_2H або $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, або C_{2-4} -алкільну групу (наприклад, етил, пропіл чи бутіл), яка може бути необов'язково заміщена одним чи двома замісниками, вибраними з OH , CO_2H , C_{1-5} -алкоксикарбонілу (наприклад, метоксикарбоніл або етоксикарбоніл), азида, фталіміда, $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{15}$ або $\text{NHSO}_2\text{R}^{16}$, або R^9 і R^{10} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, що може бути необов'язково заміщене OH -групою.

Більш прийнятно, R^{10} являє собою H , C_{1-2} -алкіл, особливо метил, або зв'язаний з R^9 , як визначено вище.

Дуже прийнятно, коли кожен з R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} являє собою водень.

Дуже прийнятно, R^{15} являє собою метил, метокси, диметиламіно або метоксиметил.

Дуже прийнятно, R^{16} являє собою метил або трифторметил.

Більш прийнятно, Ar^3 являє собою феніл, піридил або N -оксид піридину, кожен з яких може бути необов'язково заміщений замісниками від одного до чотирьох, більш прийнятно одним чи двома замісниками, вибраними з OH , NO_2 , NH_2 , NHSO_2CF_3 , C_{1-4} -алкокси (особливо, метокси або етокси), біс- C_{1-2} -алкансульфоніламіно (особливо, біс- C_{1-2} -алкансульфоніламіно), C_{1-4} -алкілкарбоніламіно (особливо, C_{1-2} -алкілкарбоніламіно) або C_{1-4} -алкоксикарбоніламіно (особливо, C_{1-2} -алкоксикарбоніламіно).

Найбільш прийнятно, коли група Ar^3 являє собою феніл, піридил або N -оксид піридину, кожен з яких може бути необов'язково заміщений одним чи двома замісниками, вибраними з OH , NO_2 , NH_2 , метокси і бісметансульфоніламіно, метилкарбоніламіно або метоксикарбоніламіно.

Особливо прийнятними сполуками винаходу є сполуки

6-(4-Метоксифенілметил)-3-метилтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-(4-Метоксифенілметил)-3-метил-1-(2-метил-2-пропеніл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

1-(2-Метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

3-Метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно-[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

3-Метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-5-[(2-піридиніл)тіо]тієно[2,3-

діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)-тіо]пропіл]метансульфонамід,

N-{3-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)-тіо]пропіл]трифторметансульфонамід,

5-{[3-(1,3-Дигідро-1,3-діоксо-2H-ізондоп-2-іл)пропіл]тіо}-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

N-(2-Гідроксietил)-N'-[1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)]сечовина,

2-Гідроксietил[1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл] карбамат,

N-(2-Гідроксietил)-N-метил-N'-[(1,2,3,4-Тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)]сечовина,

6-[(1-Гідрокси-1-(3-фторфеніл))метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-[(3-Фторфеніл)метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-[(1-Гідрокси-1-(2-бромфеніл))метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-[(1-Гідрокси-1-(2-метилфеніл))метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-[(1-Гідрокси-1-(3-ціанофеніл))метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-[(1-Гідрокси-1-(3-трифторметилфеніл))метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-[(1-Гідрокси-1-(3-фенілоксифеніл))метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-[(1-Гідрокси-1-(1-нафталініл))метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-[(1-Гідрокси-1-(6-хінолініл))метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-[(1-Гідрокси-1-(4-хінолініл))метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

(±)-6-[1-(Бензо[b]фуран-2-іл)-1-гідроксиметил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-[(1-Гідрокси-1-(2-хлор-6-фтор-6-фторфеніл))метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-[(1-Гідрокси-1-феніл)етил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-[(1-Гідрокси-1-(4-трифторметилфеніл))метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

(±)-6-(2,3-Дигідро-1-гідрокси-1H-інденіл)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-[(1-Гідрокси-1-(2-хінолініл))метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-[(1-Гідрокси-1-(3-хінолініл))метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-(2-Бромфенілметил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-(2-Метилфенілметил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-(3-Ціанофенілметил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-(2-Трифторметилфенілметил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-(3-Фенілоксифенілметил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

3-Метил-1-(2-метилпропіл)-6-(4-хінолінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

3-Метил-1-(2-метилпропіл)-6-(6-хінолінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

3-Метил-1-(2-метилпропіл)-6-(2-хінолінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон, сіль трифтороцтової кислоти,

6-(2-Бензо[b]фуранілметил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-(2-Хлор-6-фторфенілметил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-(1-Фенілетил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-(4-Трифторметилфенілметил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

(±)-6-(2,3-Дигідро-1H-інден-1-іл)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-(3-Іміно-1,3-дигідробензо[c]фуран-1-іл)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

2-[(1,2,3,4-Тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-6-іл)метил]бензамід,

(±)-6-(1-Гідрокси-1-[1-нафталініл]метил)-5-[(3-гідроксипропіл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

3-Метил-1-(2-Метилпропіл)-6-(1-нафталінілкарбоніл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

(±)-5-[(3-Гідроксибутил)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-(3-Фторфеніл)метил-5-[(3-гідроксипропіл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

5-[(5-Аміно-2-пиридиніл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

Етил 1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-фенілметил-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-карбоксилат,

1,2,3,4-Тетрагідро-3,N,N-триметил-1-(2-метилпропіл)-6-фенілметил-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-карбоксамід,

6-[1-Гідрокси-(4-нітрофеніл)метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-(4-Нітрофенілметил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

6-(4-Амінофенілметил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон,

4-(3,4-Диметоксифеніл)-N-{4-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-6-іл)-метил]феніл}бутанамід

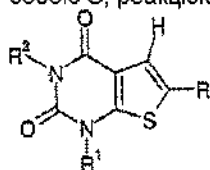
3-Ацетамідо-N-(4-[1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-6-іл)метил]феніл)бензамід

Згідно з даним винаходом пропонується також спосіб одержання сполуки формули (I), який включає

(а) одержання сполуки формули (I), де X являє собою SO_2 , окисленням сполуки формули (I), де X являє собою S(O)_n , і n дорівнює 0 або 1, в присутності підходящого окислювального агента (наприклад, 3-хлорпероксibenзойної кислоти) і підходящого розчинника (наприклад, дихлорметану), наприклад, при температурі від 0°C до кімнатної температури (20°C), або

(b) одержання сполуки формули (I), де X являє собою SO , окисненням сполуки формули (I), де X являє собою S, в присутності підходящої кількості підходящого окислювального агента (наприклад, пероксимоносульфату калію, який комерційно продається під товарним знаком "OXONE") в підходящому розчиннику (наприклад, водному метанолі), наприклад, при кімнатній температурі, або

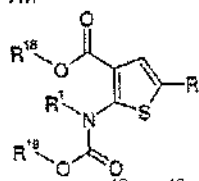
(с) одержання сполуки формули (I), де X являє собою S, реакцією сполуки загальної формули



(II)

де R , R^1 і R^2 мають значення, що їх подано вище, з сполукою загальної формули (III), $R^{17}\text{-S-S-}R^{17}$, де обидві групи R^{17} являють собою R^9 або Ar^3 , визначені вище, або з сполукою загальної формули (IV), $\text{L-S-}R^{17}$, де L являє собою відщеплювану групу, таку як арилсульфінатну групу, і значення R^{17} вказане вище, в присутності дізопропіламідну літію при температурі від -78°C до 50°C , або

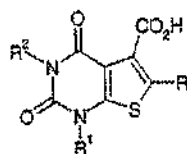
(d) одержання сполуки формули (I), де R^3 являє собою H, реакцією сполуки загальної формули



(V)

Де R^{16} і R^{18} , кожен незалежно, являють собою алкільну (наприклад, етил) або арильну групу і R та R^1 мають значення, які подано вище, з сполукою загальної формули (VI), $R^2\text{NH}_2$, де R^2 має значення, зазначене вище, в присутності підходящого розчинника (наприклад, етанол), наприклад, за підвищеної температури і тиску, або

(е) одержання сполуки формули (I), де X являє собою $\text{C(O)}R^{10}$, реакцією сполуки загальної формули



(VII)

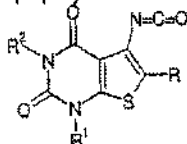
де R , R^1 і R^2 мають значення, зазначені вище, з сполукою загальної формули



(VIII)

де R^9 і R^{10} мають значення, зазначені вище, в присутності 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду і пдрату 1-гідроксибензотриазолу,

(f) одержання сполуки формули (I), де X являє собою NH(CO)NR^{10} , реакцією сполуки загальної формули

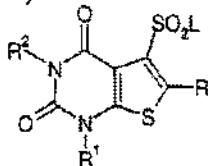


(IX)

де R , R^1 і R^2 мають значення, зазначені вище, з сполукою формули (VIII), як описано вище, в присутності розчинника, такого як толуол, або

(g) одержання сполуки формули (I), де X являє собою NH(CO)O , реакцією сполуки формули (IX), визначеної вище, з сполукою загальної формули (X) $R^9\text{OH}$, де значення R^9 вказані вище, в присутності розчинника, такого як толуол, або

(h) одержання сполуки формули (I), де X являє собою $\text{SO}_2\text{NR}^{10}$, реакцією сполуки загальної формули

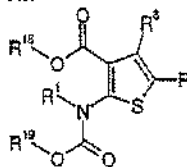


(XI)

де L^1 являє собою відщеплювану групу, таку як атом галогену (наприклад, хлор) і R , R^1 і R^2 мають значення, зазначені вище,

з сполукою формули (VIII), визначеною вище, в присутності розчинника, такого як дихлорметан, або

(i) одержання сполуки формули (I), де X являє собою C(O)O , реакцією сполуки загальної формули

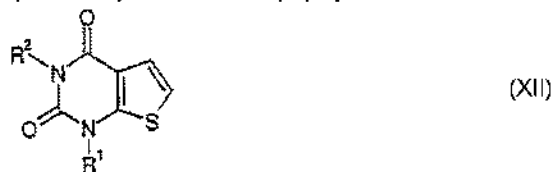


(Va)

де R^3 являє собою CO_2R^9 або CO_2Ar^3 і R , R^1 , R^{16} і R^{19} мають зазначені вище значення, з сполукою формули (VI) як визначено тут раніше, в присутності підходящого розчинника (наприклад, етанол), наприклад, за підвищеної температури та тиску,

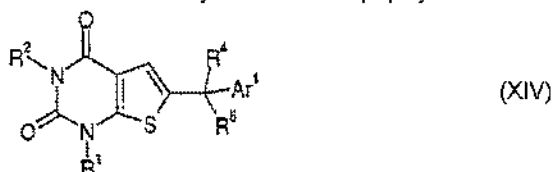
і, необов'язково після (а), (b), (с), (d), (е), (f), (g), (h) або (i) перетворюють одержану сполуку формули (I) на іншу сполуку формули (I) і/або утворюють її фармацевтично прийнятну сіль або сольват

Сполуку формули (II), де R являє собою -C(=O)Ar¹, можна у зручний спосіб одержати реакцією сполуки загальної формули



(XII)

де значення R¹ та R², вказані вище, з сполукою загальної формули (XIII), Ar¹COCl, в присутності хлориду алюмінію (III) і розчинника, такого як 1,2-дихлоретан, при температурі кипіння із зворотним холодильником, або, альтернативно, окисненням сполуки загальної формули



(XIV)

де R⁴ являє собою H, R⁵ являє собою OH і значення R¹ і R² вказані вище,

в присутності перманганату калію і 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекану (комерційно продається як "18-краун-6") в розчиннику, такому як дихлорметан, при температурі доквіплення

Сполуки формули (XIV), де R⁵ являє собою OH і R¹, R², R⁴ і Ar¹ мають значення, зазначені вище, можна одержати реакцією сполуки формули (XII), як визначено вище, з сполукою загальної формули



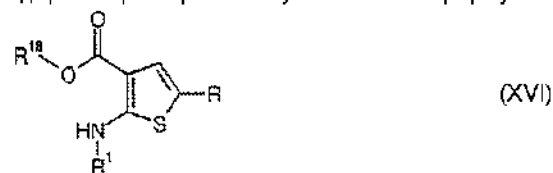
(XV)

де R⁴ такий, як визначено тут раніше, в присутності діізопропіламіду літію при температурі від -78°C до 50°C

Сполуки формули (XIV), де R⁵ являє собою H і R¹, R², R⁴ та Ar¹ визначені вище, можна легко одержати відновленням відповідної сполуки формули (XIV), де R являє собою OH, в присутності триетилсилану і трифтороцтової кислоти при температурі доквіплення

Сполуки формули (II), де R являє собою Ar² можна одержати реакцією сполуки формули (XII), визначеної вище, з 1-інданомом, 2-інданомом, 9-флуореноном або 1-аценафтенонем в присутності діізопропіламіду літію і, необов'язково, хлориду церію(III) при температурі від -78°C до 50°C з подальшою реакцією відновлення, наприклад, в присутності триетилсилану та трифтороцтової кислоти

Сполуки формули (V) можна у зручний спосіб одержати реакцією сполуки загальної формули



(XVI)

де R, R¹ і R¹⁸ мають значення, які подано вище, з сполукою загальної формули



(XVII)

де значення R¹⁹ вказані вище і Hal являє собою атом галогену (наприклад, хлор),

в присутності підходящої основи (наприклад, триетиламін) в розчиннику, такому як дихлорметан

Сполуки формули (XVI), де R¹ являє собою H, можна одержати реакцією сполуки загальної формули (XVIII), R-CH₂CHO, де R має значення, зазначені вище, з сполукою загальної формули



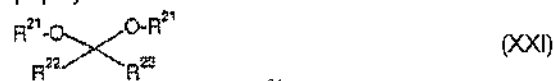
(XIX)

де R¹⁸ визначений вище,

і з елементною сіркою у підходящому розчиннику, наприклад, диметилформаміді

Сполуки формули (XVI), де R¹ являє собою CH₂C₁₋₅-алкіл, CH₂C₂₋₅-алкеніл або CH₂C₃₋₅-циклоалкіл, можна у підходящий спосіб одержати реакцією відповідної сполуки формули (XVI), де R¹ являють собою H, з сполукою загальної формули (XX) R²⁰CO₂H, де R²⁰ являє собою C₁₋₅-алкіл, C₂₋₅-алкеніл або C₃₋₅-циклоалкіл, і з відновлювальним агентом, таким як борогідрид натрію, за відсутності розчинника

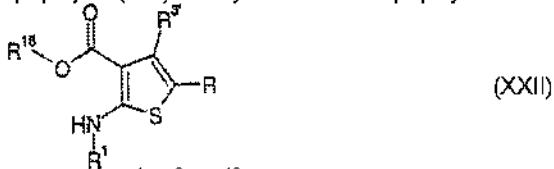
Сполуки формули (XVI), де R¹ являє собою C₁₋₆-алкіл або C₃₋₆-циклоалкіл, можна у зручний спосіб одержати реакцією відповідної сполуки формули (XVI), де R¹ являє собою H, в присутності розчинника, такого як толуол, і каталітичної толуолсульфонованої кислоти при температурі кипіння із зворотним холодильником з сполукою загальної формули



(XXI)

де обидві групи R²¹ являють собою метильні або етильні групи і R²² та R²³, кожен незалежно, являють собою атом водню або алкільну групу або разом утворюють вуглеводневе кільце, причому загальне число атомів вуглецю в R²² і R²³, взятих разом, не перевищує п'яти, з подальшою реакцією з відновлювальним агентом, таким як борогідрид натрію

Сполуки формули (Va) можна одержати у спосіб, аналогічний способу одержання сполук формули (V), але з використанням замість сполуки формули (XVI) сполуки загальної формули



(XXII)

де R, R¹, R³ і R¹⁸ визначені раніше

Сполуки формули (XXII), де R¹ являє собою H, можна одержати реакцією сполуки загальної формули (XXIII), RCH₂C(O)R³, де R і R³ такі, як визначено раніше, з сполукою формули (XIX), визначеною вище, і також з елементною сіркою у підходящому розчиннику

Сполуки формули (XXII), де R¹ інший, ніж водень, можна одержати способами, аналогічними способам, описаним вище для одержання сполук

формули (XVI), де R^1 інший, ніж водень

Сполуки формули (VII) можна у підходящий спосіб одержати реакцією сполуки вищезазначеної формули (II) з діоксидом вуглецю в присутності дізопропіламіду літію, наприклад, в тетрагідрофурані при температурі від -78°C до 50°C під тиском

Сполуки формули (IX) можна легко одержати реакцією сполуки формули (VII), як описано вище, з дифенілфосфорилазидом, $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$, в присутності розчинника, наприклад, суміші триетиламіну і толуолу

Сполуки формули (XI), де L^1 являє собою атом галогену, такий як хлор, можна одержати реакцією сполуки формули (II), як визначено вище, з дізопропіламідом літію і діоксидом сірки з утворенням проміжної сполуки, яку потім піддають подальшій реакції з N-хлорсукцинімідом та водною хлористоводневою кислотою в присутності розчинника, такого як дихлорметан

Сполуки формули (I) можуть потім перетворюватись на такі сполуки формули (I) з використанням стандартних методик. Наприклад, сполуки формули (I), де Ar^3 являє собою нтпрофеніл, можна перетворити на сполуки формули (I), де Ar^3 являє собою амінофеніл, шляхом відновлення з використанням порошку заліза та хлориду амонію в етанолі при температурі кипіння із зворотним холодильником, або сполуки формули (I), де Ar^3 являє собою піридил, можна перетворити на сполуки формули (I), де Ar^3 являє собою N-оксид піридину, реакцією з 3-хлорпероксибензойною кислотою в розчиннику, такому як дихлорметан

Сполуки формул (III), (IV), (VI), (VIII), (X), (XII), (XIII), (XV), (XVII), (XVIII), (XIX), (XX), (XXI) і (XXIII) або комерційно доступні, добре відомі в літературі, або можуть бути легко одержані з використанням відомих методик

Фахівці у цій області повинні враховувати, що у способах, описаних вище, може бути необхідно захистити функціональні групи (наприклад, гідрокси, аміно або карбоксильні групи) проміжних сполук захисними групами. Кінцева стадія при одержанні сполук винаходу може включати вилучення однієї або кількох захисних груп. Захист і зняття захисту функціональних груп повністю описані у "Protective Groups in Organic Chemistry", edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), та "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd edition, T. W. Green and P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991)

Сполуки вищезазначеної формули (I) можна перетворити на їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват, більш прийнятно кислотну-адитивну сіль, таку як підхлорид, підбромід, фосфат, ацетат, фумарат, малеат, тартрат, цитрат, оксалат, метансульфонат або п-толуолсульфонат, або сіль лужного металу, таку як сіль натрію або калію

Деякі сполуки формули (I) здатні існувати в стереоізомерних формах. Повинно бути зрозуміло, що даний винахід включає всі геометричні і оптичні ізомери сполук формули (I) та їх суміші, включаючи рацемати. Таутмери і їх суміші також утворюють аспект даного винаходу

Ізомери можна розщепити або поділити загальноприйнятими методиками, наприклад, хроматографією або фракційною кристалізацією. Енан-

тіомери можна виділити шляхом поділу рацемічної або іншої суміші цих сполук з використанням загальноприйнятих методик (наприклад, хіральної ВЕРХ). Альтернативно, цільові оптичні ізомери можна одержати реакцією підходящих оптично активних вихідних матеріалів в умовах, що не викликають рацемізацію, або перетворенням на похідну, наприклад, за допомогою гомохіральної кислоти з подальшим розподілом діастереомерних похідних загальноприйнятими способами (наприклад, ВЕРХ, хроматографією на діоксиді кремнію), або їх можна одержати з ахіральних вихідних матеріалів і хіральних реагентів. Всі стереоізомери включено до обсягу даного винаходу

Сполуки цього винаходу можна виділити з їх реакційних сумішей з використанням загальноприйнятих методик

Сполуки винаходу корисні, оскільки вони виявляють фармакологічну активність на людині і тварині. Отже, вони показані в якості фармацевтичних засобів для використання при (профілактиці) лікуванні аутоімунних, запальних, проліферативних і гіперпроліферативних хвороб та імунологічно-медійованих хвороб, включаючи відторгнення трансплантованих органів або тканин і Синдрому Набутого Імунодефіциту (СНІД)

Приклади цих станів такі

(1) (дихальні шляхи) оборотні обструкції дихальних шляхів, включаючи астму, таку як бронхіальна, алергічна, набута бронхіальна, спадкова бронхіальна і пилова астма, особливо хронічна або запущена астма (наприклад, пізня астма або гіперчутливість дихальних шляхів), бронхіт, гострий, алергічний, атрофічний риніт і хронічний риніт, включаючи хронічний риніт з утворенням казеозних мас, гіпертрофічний риніт, гнійний риніт, сухий риніт і медикаментозний риніт, мембранозний риніт, включаючи крупозний, фібринозний і псевдомембранозний риніт і скрофулезний риніт, сезонний риніт, включаючи нервовий риніт (синна пропасниця) та вазомоторний риніт, саркоїдоз, легені фермера і споріднені хвороби, пневмофіброз та ідіопатична інтерстиціальна пневмонія,

(2) (кістки і суглоби) ревматоїдний артрит, серонегативна спондилоартропатія (включаючи анкілозуючий спондилоартрит, псоріатичний артрит і хвороба Рейтера), хвороба Бехчета, синдром Шегрена і системний склероз,

(3) (шкіра) псоріаз, атонічний дерматит, контактний дерматит та інші екзематозні дерматити, себорейна екзема, червоний плесканий лишай, пухирчатка, буллезна пухирчатка, вроджений буллезний епідермоліз, кропивниця, запалення шкірних судин, васкуліти, еритеми, еозинофілія, увеїт, гніздова алопеція і весняний кон'юнктивіт,

(4) (шлунково-кишковий тракт) хвороба черевної порожнини, проктит, еозинофільний гастроентерит, мастоцитоз, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, харчова алергія, що має дії, віддалені від травного тракту, наприклад мігрень, риніт і екзема,

(5) (інші тканини і системна хвороба) розсіяний склероз, атеросклероз, Синдром Набутого Імунодефіциту (СНІД), червоний вовчак, системний червоний вовчак, еритематоз, тиреоїдит Хашимото, тяжка міастенія, діабет типу I, нефротичний синд-

ром, еозинофілія fascitis, стан імунodefіциту з високим рівнем IgE у плазмі крові, порушенням хемотаксису лейкоцитів і повторними стафілоковими ураженнями, лепроматозна лепра, ретикулярна еритродермія та ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура,

(б) (відторгнення алотрансплантату) гостре і хронічне відторгнення після, наприклад, трансплантації нирок, серця, печінки, кісткового мозку, шкіри і ропівки та хронічна гомологічна хвороба

Сполуки цього винаходу показані також для використання в якості антимікробних агентів, таким чином, їх можна використовувати при лікуванні хвороб, викликаних патогенними мікроорганізмами

Згідно з цим, даний винахід пропонує сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват, як тут визначено раніше, для використання в терапії

В іншому аспекті даний винахід пропонує використання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі чи сольвату, як тут визначено раніше, при виготовленні лікарського засобу для використання в терапії

Даний винахід пропонує далі спосіб впливу на імуносупресію, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі чи сольвату, як визначено тут раніше

Винахід ще далі пропонує спосіб лікування або зниження ризику оборотної закупорювальної хвороби дихальних шляхів у пацієнта, який страждає на цю хворобу або який має ризик зазначеної хвороби, що включає введення цьому пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі чи сольвату, як визначено тут раніше

Для вищезазначених терапевтичних використаннях дози для введення, звичайно, будуть змінюватися залежно від використовуваної сполуки, способу введення, необхідного лікування і зазначеного порушення

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати можна використовувати на свій розсуд, але їх як правило будуть вводити у формі фармацевтичної композиції, в якій сполука формули (I)/сіль/сольват (активний інгредієнт) знаходиться в поєднанні з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм. Залежно від способу введення фармацевтична композиція буде, більш прийнятно включати від 0,05 до 99%мас (відсоток за масою), ще більш прийнятно менше від 80%мас, наприклад від 0,10 до 70%мас, і ще більш прийнятно менше від 50%мас активного інгредієнта, причому всі відсотки за масою ґрунтуються на загальній композиції

Таким чином, даний винахід пропонує також фармацевтичну композицію, що включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват, як визначено тут раніше, в поєднанні з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм

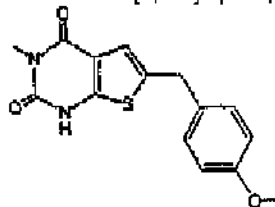
Даний винахід далі пропонує спосіб приготування фармацевтичної композиції винаходу, який включає змішування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі чи сольвату, як

визначено тут раніше, з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм

Фармацевтичну композицію даного винаходу можна вводити локально (наприклад, в легені і/або дихальні шляхи, або шкіру) у формі розчинів, суспензій, аерозолів з гептафторалканом і сухих порошоків, як готових препаративних форм, або системно, наприклад, пероральним введенням у формі таблеток, капсул, сиропів, порошоків або гранул, або парентеральним введенням у формі розчинів чи суспензій, або підшкірним введенням, або ректальним введенням у формі супозиторіїв, або черезшкірно

Винахід буде ілюструватися наведеними далі прикладами, в яких використовують таку аббревіатуру т пл = температура плавлення, ЯМР = ядерний магнітний резонанс, МС = мас-спектрометрія і год = години)

ПРИКЛАД 1 6-(4-Метоксифенілметил)-3-метилпірено[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон



а) 3-(4-метоксифеніл)пропаналь

Розчин 3-(4-метоксифеніл)пропан-1-олу (15,02г) в дихлорметані (100мл) додають до перемішуваної суспензії хлорхромату піридинію (29г) у дихлорметані (250мл). Суміш перемішують протягом 2 годин, потім фільтрують через подушку кизельгуру. Залишок промивають ефіром (3x500мл) і об'єднані рідини випарюють за пониженого тиску. Залишок очищають вакуумною дистиляцією, одержуючи зазначену в підзаголовку сполуку (6,81г) у вигляді масла

МС (EI) 164 (M^+), 121 (BP)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2,75 (2H, т), 2,91 (2H, т), 3,79 (3H, с), 6,84 (2H, д), 7,12 (2H, д), 9,81 (1H, с)

(б) Етил 2-аміно-5-(4-метоксифенілметил)-3-тіофенкарбоксилат

3-(4-метоксифеніл)пропаналь (5,17г) додають частинами протягом 20 хвилин до перемішуваного розчину етилціаноацетату (3,4г), сірки (0,975г) і триетиламіну (3,00мл) в диметилформаміді (10мл). Через наступні 3 години суміш розбавляють водою (400мл) і екстрагують етилацетатом (2x250мл). Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють за пониженого тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи сумішшю етилацетат-петролейний ефір (1/3), одержуючи зазначену в підзаголовку сполуку (7,08г)

МС (EI) 291 (M^+)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,33 (3H, т), 3,79 (3H, с), 3,85 (2H, с), 4,24 (2H, к), 5,79 (2H, с шир.), 6,68 (1H, с), 6,84 (2H, д), 7,13 (2H, д)

(с) N-[3-Етоксикарбоніл-5-(4-метоксифенілметил)-2-тієніл]-О-етилкарбамат

Етилхлорформіат (1,00мл) додають до перемішуваного розчину етил 2-аміно-5-(4-метоксифенілметил)-3-тіофенкарбоксилату (3,00г) і піридину

(4,00мл) в дихлорметані (30мл) при 0-5°C. Через 45 хвилин суміш промивають хлористоводневою кислотою (10%, 50мл). Водну фазу екстрагують додатковим дихлорметаном (30мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за пониженого тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію з градієнтним елююванням (від 119 до 13) сумішшю етанол-дихлорметан, одержуючи зазначену в підзаголовку сполуку (5,61г).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,29-1,37 (6H, м), 3,79 (3H, с), 3,95 (2H, с), 4,22-4,32 (4H, м), 6,82-6,85 (3H, м), 7,15 (2H, д), 10,13 (1H, с шир.)

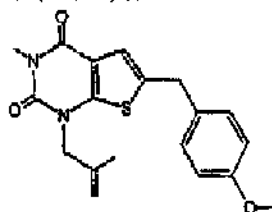
(d) 6-(4-Метоксифенілметил)-3-метилтієно[2,3-d]пиримідин-2,4(1H,3H)-діон

Метиламін (8мл) конденсують в охолодженому розчині N-[3-етоксикарбоніл-5-(4-метоксифенілметил)-2-тієніл]-О-етилкарбамату (0,93г) в етанолі (15мл). Одержаний розчин нагрівають при 120°C в герметизованому автоклаві протягом 16 годин. Розчинник упарюють за пониженого тиску і залишок розтирають з простим ефіром, одержуючи названу в заголовку сполуку (0,31г) у вигляді твердого продукту.

МС (EI) 291 (M⁺)

¹H ЯМР (DMSO-D₆) δ 3,17 (3H, с), 3,73 (3H, с), 4,01 (2H, с), 6,87-6,91 (3H, м), 7,19 (2H, д), 12,10 (1H, с шир.)

ПРИКЛАД 2 6-(4-Метоксифенілметил)-3-метил-1-(2-метил-2-пропеніл)тієно[2,3-d]пиримідин-2,4(1H,3H)-діон



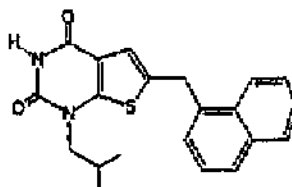
1-Бром-2-метил-2-пропен (0,055мл) додають до перемішаної суспензії карбонату калію (0,203г) і 6-(4-метоксифенілметил)-3-метилтієно[2,3-d]пиримідин-2,4(1H,3H)-діону (0,15г) в ацетоні (5мл). Після 16 годин витримання при кімнатній температурі суміш розбавляють насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагують етилацетатом. Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і концентрують за пониженого тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію при елююванні сумішшю етилацетат-петролейний ефір (1:3, потім 3:7, потім 7:13), одержуючи названу в заголовку сполуку (0,11г).

Т пл 111°C

МС (EI) 356 (M⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,75 (3H, с), 3,43 (3H, с), 3,81 (3H, с), 4,00 (2H, с), 4,48 (2H, с), 4,83 (1H, с), 4,98 (1H, с), 6,86 (2H, д), 7,02 (1H, с), 7,14 (2H, д)

ПРИКЛАД 3 1-(2-Метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]пиримідин-2,4(1H,3H)-діон



а) 3-(1-нафтил)пропанова кислота

10% Паладій на вугіллі (1,00г) додають до суспензії 3-(1-нафтил)акрилової кислоти (50,0г) у тетрагідрофурані (500мл). Суміш гідрують при тиску 6 атмосфер протягом 18 годин, потім фільтрують через подушку кизельгуру, промиваючи етилацетатом (3x100мл). Фільтрат упарюють за пониженого тиску, одержуючи зазначену в підзаголовку сполуку (50,0г) у вигляді твердого продукту.

¹H ЯМР (DMSO-D₆) δ 2,85 (2H, т), 3,30 (2H, т), 7,37-7,46 (2H, м), 7,49-7,60 (2H, м), 7,79 (1H, д), 7,93 (1H, д), 8,07 (1H, д), 12,10 (1H, с шир.)

б) Етил-2-аміно-5-(1-нафталінілметил)-3-тіофенкарбоксилат

Розчин оксаліпхлориду (7,40мл) в безводному дихлорметані (50мл) додають краплями до перемішаної суспензії 3-(1-нафтил)пропанової кислоти (8,50г) в безводному дихлорметані (100мл) і диметилформаміді (0,1мл). Через 2 додаткових години одержуваний розчин упарюють за пониженого тиску і залишкове масло сушать у вакуумі при 50°C протягом 4 годин.

Масло знову розчиняють в безводному тетрагідрофурані (45мл) і додають до суміші 10% паладію на вугіллі (0,50г) безводного 2,6-путидину (5,82мл) в безводному тетрагідрофурані (30мл). Суміш гідрують при тиску 2 атмосфери протягом 4 днів і фільтрують через подушку кизельгуру. Фільтрат упарюють за пониженого тиску і залишкове масло сушать у вакуумі, одержуючи твердий продукт.

Цей твердий продукт знову розчиняють в безводному диметилформаміді (20мл). Додають етилцаноацетат (4,53мл) і сірку (1,36г) та суміш перемішують при 50°C в атмосфері азоту протягом 2 годин. Додають воду (300мл), потім насичений розчин хлориду натрію (50мл) і суміш екстрагують ефіром (3x300мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за пониженого тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію при елююванні сумішшю ефір гексан (2:3), одержуючи зазначену в підзаголовку сполуку (11,00г).

МС (APCI) 312,1 ((M+H)⁺),

¹H ЯМР (DMSO-D₆) δ 1,20 (3H, т), 4,12 (2H, к), 4,35 (2H, с), 6,56 (1H, с), 7,08 (2H, с шир.), 7,41-7,56 (4H, м), 7,84 (1H, д), 7,90-7,96 (1H, м), 8,09-8,13 (1H, м)

с) Етил 2-(2-метилпропіл)аміно-5-(1-нафталінілметил)-3-тіофенкарбоксилат

Борогідрид натрію (1,3г) додають у вигляді 10 порцій протягом 5 годин до перемішаного розчину етил 2-аміно-5-(1-нафталінілметил)-3-тіофенкарбоксилату (5,50г) в 2-метилпропановій кислоті (40мл) при 0°C. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім протягом 8 годин додають додатковий борогідрид натрію (1,8г) у вигляді 10 порцій і перемішують.

продовжують протягом додаткових 16 годин. Розчин виливають у воду (1000мл), нейтралізують бікарбонатом натрію і екстрагують етилацетатом (2х500мл). Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за пониженого тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію при елююванні сумішшю ефір гексан (1/3), одержуючи зазначену в підзаголовку сполуку (6,20г).

Т пл 57-59°C

МС (APCI) 368,1 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (DMCO-D₆) δ 0,86 (6H, д), 1,22 (3H, т), 1,66-1,92 (1H, м), 2,91 (2H, дд), 4,14 (2H, к), 4,40 (2H, с), 6,70 (1H, с), 7,43-7,57 (4H, м), 7,84 (1H, дд), 7,92-7,95 (1H, м), 8,11-8,14 (1H, м)

д) N'-Ацетил-N-(2-метилпропіл)-N-[3-етоксикарбоніл-5-(1-нафталінілметил)-2-тієніл]сечовина

Ацетилхлорид (1,08г) додають до перемішуваної суспензії ціанату срібла (2,37г) в безводному толуолі (50мл). Через 1 годину додають етил 2-(2-метилпропіл)аміно-5-(1-нафталінілметил)-3-тіофенкарбоксилат (4,646г) і перемішування продовжують протягом 16 годин. Суміш фільтрують і твердий залишок промивають простим ефіром (50мл). Об'єднані рідини упарюють за пониженого тиску і залишок очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію з елююванням сумішшю ефір гексан (1/1), одержуючи зазначену в підзаголовку сполуку (5,05г) у вигляді масла.

МС (APCI) 453,1 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,87 (6H, д), 1,29 (3H, т), 1,78-1,92 (1H, м), 2,44 (3H, с), 3,06-3,80 (2H, шир), 4,24 (2H, к), 4,53 (2H, с), 7,09 (1H, с), 7,30 (1H, с шир), 7,41-7,58 (4H, м), 7,84 (1H, д), 7,90 (1H, дд), 7,99 (1H, дд)

е) 1-(2-Метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]пиримідин-2,4(1H,3H)-діон

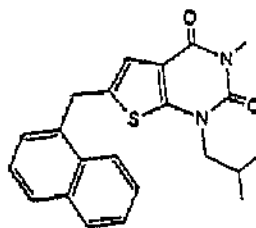
Етоксид натрію (0,036г) додають до розчину N'-ацетил-N-(2-метилпропіл)-N-[3-етоксикарбоніл-5-(1-нафталінілметил)-2-тієніл]сечовини (0,20г) в етанолі (4мл). Суміш перемішують протягом 3 годин, потім додають додатковий етоксид натрію (0,036г). Після наступних 3 годин суміш виливають у хлористоводневу кислоту (2М, 20мл) і екстрагують етилацетатом (2х20мл). Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за пониженого тиску. Твердий залишок перекристалізують з суміші етилацетат-гексан, одержуючи названу в заголовку сполуку (0,105г).

Т пл 189-190°C

МС (APCI) 385,1 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (DMCO-D₆) δ 0,84 (6H, д), 2,02-2,18 (1H, м), 3,57 (2H, д), 4,60 (2H, с), 7,01 (1H, с), 7,48-7,59 (4H, м), 7,87 (1H, дд), 7,95 (1H, дд), 8,16 (1H, дд), 11,34 (1H, с шир)

ПРИКЛАД 4 3-Метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]пиримідин-2,4(1H,3H)-діон



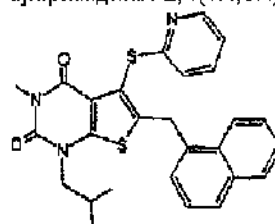
Етоксид натрію (0,18г) додають до перемішваного розчину N'-ацетил-N-(2-метилпропіл)-N-[3-етоксикарбоніл-5-(1-нафталінілметил)-2-тієніл]сечовини (приклад 3, стадія d) (0,30г) в етанолі (6мл). Через 6 годин додають йодметан (0,165мл). Після додаткових 16 годин додають йодметан (0,165мл). Після додаткових 24 годин реакційну суміш виливають на хлористоводневу кислоту (2М, 30мл) і екстрагують етилацетатом (2х30мл). Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за пониженого тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи сумішшю ефір гексан (1/1) і потім розтирають з ефіром, одержуючи названу в заголовку сполуку (0,24г).

Т пл 137-138°C

МС (APCI) 379,1 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,93 (6H, д), 2,18-2,32 (1H, м), 3,38 (3H, с), 3,68 (2H, д), 4,52 (2H, с), 7,04 (1H, т), 7,40-7,52 (4H, м), 7,82 (1H, д), 7,86-7,90 (1H, м), 7,95-8,02 (1H, м)

ПРИКЛАД 5 3-Метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-5-[(2-пиридиніл)тієно[2,3-d]пиримідин-2,4(1H,3H)-діол]



н-Бутиллітій (2,0М розчин в гексанах, 0,32мл) додають краплями до розчину діізопропіламіну (0,093мл) в безводному тетрагідрофурані (5мл) при 0°C в атмосфері азоту. Розчин перемішують протягом 5 хвилин, потім охолоджують до -78°C і додають розчин 3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]пиримідин-2,4(1H,3H)-діону (0,20г) в безводному тетрагідрофурані (5мл). Через 15 хвилин додають розчин 2,2'-дипіридилдисульфід (0,145г) в безводному тетрагідрофурані (2мл). Суміш додатково перемішують ще протягом 1 години при -78°C, потім залишають для нагрівання до кімнатної температури. Реакційну суміш виливають на насичений водний розчин бікарбонату натрію (30мл) і потім екстрагують ефіром (2х30мл). Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за пониженого тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи сумішшю ацетон-гексан (1/2), і потім перекристалізують з суміші етилацетат-гексан, одержуючи названу у заголовку сполуку (0,172г).

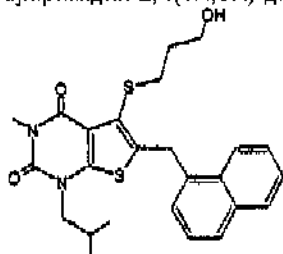
Т пл 148-149°C

МС (APCI) 488,1 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,89 (6H, д), 2,10-2,25 (1H, м), 3,31 (3H, с), 3,63 (2H, д), 4,73 (2H, с), 7,05 (1H,

дд), 7,17 (1H, д), 7,36 (1H, тд), 7,40-7,58 (4H, м), 7,81 (1H, дд), 7,85 (1H, д), 7,98 (1H, д), 8,42-8,45 (1H, м)

ПРИКЛАД 6 5-[(3-Гідроксипропіл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-дієно



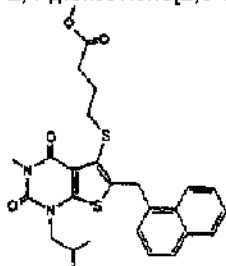
Одержують відповідно до методики, описаної в прикладі 5, з н-бутилпітїю (2,0М розчин в гексанах, 0,32мл) і дізопропіламіну (0,093мл) в безводному тетрагідрофурані (5мл), 3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-дієну (0,20г) в безводному тетрагідрофурані (5мл) і 3-[[диметил-(1,1-диметилетил)силіл]оксипропіл-4-метилфенілтіосульфату (0,19г, J. Med. Chem. 1995, 38, 2557) в безводному тетрагідрофурані (2мл) Сирий адукт розчиняють в тетрагідрофурані (6мл) і обробляють пдратом фториду тетрабутиламонію (0,20г) Через 16 годин розчин розбавляють водою (30мл) і екстрагують ефіром (2x30мл) Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за пониженого тиску Залишок очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи ефіром, і потім перекристалізацією з суміші етилацетат гексан одержують зазначену в заголовку сполуку (0,098г)

Т пл 130-131°C

МС (APCI) 469 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,88 (6H, д), 1,90 (2H, квін), 2,10-2,24 (1H, м), 2,84 (1H, т), 3,17 (2H, т), 3,42 (3H, с), 3,63 (2H, д), 3,89 (2H, к), 4,76 (2H, с), 7,35 (1H, д), 7,44 (1H, т), 7,45-7,56 (2H, м), 7,82 (1H, д), 7,84-7,92 (1H, м), 8,01-8,07 (1H, м)

ПРИКЛАД 7 Метил 4-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)тіо]бутаноат



а) 4,4,4-Триметоксибутил-пара-толуолтіосульфат

Суспензію каїєвої солі пара-толуолтіосульфатної кислоти (8,77г), триметил-4-бромортобутират (8,00г) і 18-крауна-6 (10,24г) в безводному тетрагідрофурані (60мл) обробляють ультразвуком протягом 5 хвилин, потім перемішують при кімнатній температурі протягом 3 днів Суміш виливають у насичений водний розчин бікарбонату натрію (200мл) і екстрагують ефіром (2x200мл) Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом на-

трію, фільтрують та упарюють за пониженого тиску, одержуючи зазначену в підзаголовку сполуку (10,52г) у вигляді масла

¹H ЯМР (C₆D₆) δ 1,57-1,62 (2H, м), 1,64-1,75 (2H, м), 1,86 (3H, с), 2,88 (2H, т), 3,06 (9H, с), 6,73 (2H, д), 7,84 (2H, д)

б) Метил 4-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)тіо]бутаноат

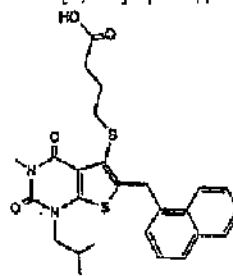
Одержують відповідно до методики, описаної в прикладі 5, з н-бутилпітїю (2,5М розчин в гексанах, 0,77мл) і дізопропіламіну (0,277мл) в безводному тетрагідрофурані (5мл), 3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-дієну (0,20г) в безводному тетрагідрофурані (10мл) та 4,4,4-триметоксибутил-пара-толуолтіосульфату (0,798г) в безводному тетрагідрофурані (5мл) Реакційну суміш гасять хлористоводневою кислотою (0,5М, 20мл), розбавляють ефіром (20мл) і перемішують протягом 10 хвилин Фази поділяють і водну фазу екстрагують додатково ефіром (20мл) Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за пониженого тиску Залишок очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію з елюванням сумішшю простий ефір гексан (1:1), одержуючи названу в заголовку сполуку (0,385г) у вигляді твердої речовини

Т пл 111-112°C

МС (APCI) 511,0 ((M+H)⁺),

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,87 (6H, д), 1,98 (2H, квін), 2,10-2,20 (1H, м), 2,52 (2H, т), 3,10 (2H, т), 3,42 (3H, с), 3,62 (2H, д), 3,67 (3H, с), 4,76 (2H, с), 7,35 (1H, д), 7,45 (1H, т), 7,48-7,55 (2H, м), 7,81 (1H, д), 7,86-7,92 (1H, м), 7,99-8,04 (1H, м)

ПРИКЛАД 8 4-[(1,2,3,4-Тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)тіо]бутанова кислота



Водний розчин гідроксиду натрію (1М, 4мл) додають до розчину метил 4-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)тіо]бутаноату (0,382г) в метанолі (8мл) і тетрагідрофурані (4мл) Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин, розбавляють водою (50мл), підкислюють хлористоводневою кислотою (2М) і екстрагують сумішшю простий ефір етилацетат (5:3, 80мл) Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за пониженого тиску Перекристалізацією залишкового твердого продукту з суміші етилацетат гексан одержують зазначену в заголовку сполуку (0,19г)

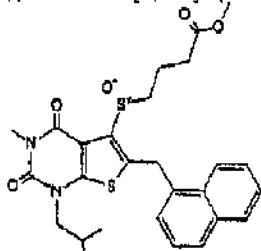
Т пл 172-173°C

МС (APCI) 497 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 0,80 (6H, д), 1,78 (2H, квін), 1,97-2,15 (1H, м), 2,37 (2H, т), 3,04 (2H, т),

3,24 (3H, c), 3,58 (2H, д), 4,76 (2H, c), 7,42 (1H, д), 7,49 (1H, т), 7,53-7,59 (2H, м), 7,88 (1H, д), 7,96 (1H, дд), 8,06 (1H, д), 12,12 (1H, с шир)

ПРИКЛАД 9 Метил 4-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)сульфоніл]бутаноат



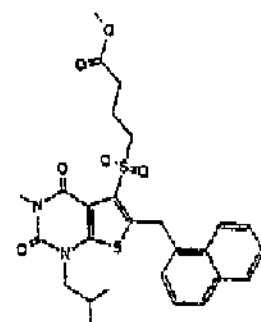
Пероксимонсульфат калію (0,163г) додають до перемішуваної суспензії метил 4-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)тіо]бутаноату (0,246г) в метанолі (3мл), тетрагідрофурані (3мл) і воді (3мл). Через 1 годину реакційну суміш випаровують в насичений водний розчин бікарбонату натрію (20мл) і екстрагують етилацетатом (2x20мл). Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випаровують за пониженого тиску. Залишок очищують колонковою хроматографією з елюванням сумішшю гексан-етилацетат (1:1) з подальшим розтиранням із сумішшю етилацетат-гексан, одержуючи названу в заголовку сполуку (0,80г).

Т пл 160-161°C

МС (APCI) 527,1 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (DMSO-D₆) δ 0,77 (3H, д), 0,79 (3H, д), 1,95-2,09 (2H, м), 2,10-2,25 (1H, м), 2,56 (2H, т), 3,19 (3H, c), 3,20-3,33 (2H, м), 3,46 (1H, дд), 3,58-3,64 (4H, м), 4,74 (1H, д), 5,58 (1H, д), 7,50-7,59 (4H, м), 7,90 (1H, д), 7,97 (1H, д), 8,21 (1H, д).

ПРИКЛАД 10 Метил 4-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)сульфоніл]бутаноат



3-Хлорпероксибензойну кислоту (57-86%, 0,366г) додають до розчину метил 4-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)тіо]бутаноату (0,36г) в дихлорметані (20мл). Через 1 годину розчин розбавляють етилацетатом (40мл) і потім промивають насиченим водним розчином метабісульфату натрію (20мл), потім насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20мл). Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випаровують за

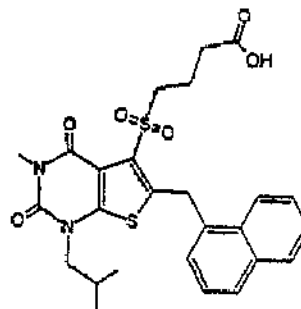
пониженого тиску. Залишок кристалізують з суміші етилацетат-гексан, одержуючи названу в заголовку сполуку (0,182г).

Т пл 122-124°C

МС (APCI) 543,0 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,81 (6H, д), 1,98-2,15 (1H, м), 2,30 (2H, квин), 2,61 (2H, т), 3,40 (3H, c), 3,54 (2H, д), 3,71 (3H, c), 3,94 (2H, т), 5,10 (2H, c), 7,43-7,58 (4H, м), 7,96-7,94 (3H, м).

ПРИКЛАД 11 4-[(1,2,3,4-Тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)сульфоніл]бутанова кислота



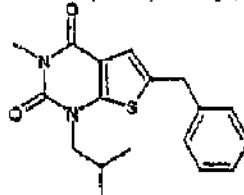
Розчин гідроксиду натрію (1М, 1мл) додають до перемішуваної суспензії метил 4-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)сульфоніл]бутаноату (0,10г) в метанолі (3мл) і тетрагідрофурані (3мл). Через 4 години реакційну суміш розбавляють водою (20мл), підкислюють хлористоводневою кислотою (2М) і екстрагують етилацетатом (2x30мл). Органічні екстракти упарюють за пониженого тиску. Залишок розподіляють між ефіром (30мл) і водним розчином гідроксиду натрію (0,1М, 30мл). Водну фазу підкислюють хлористоводневою кислотою (2М) і екстрагують етилацетатом (2x30мл). Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за пониженого тиску. Залишок розтирають із сумішшю етилацетат-гексан, одержуючи названу в заголовку сполуку (0,028г).

Т пл 174-175°C

МС (APCI) 529,0 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (DMSO-D₆) δ 0,77 (6H, д), 1,95-2,05 (3H, м), 2,43 (2H, т), 3,24 (3H, c), 3,55 (2H, д), 3,85 (2H, т), 5,10 (2H, c), 7,46-7,61 (4H, м), 7,95 (1H, д), 7,97-8,04 (2H, м), 12,22 (1H, с шир).

ПРИКЛАД 12 6-Бензил-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон



а) Етил 2-аміно-5-(фенілметил)тіофен-3-карбосилат

Триетиламін (10,40мл) додають до розчину 3-фенілпропаналю (10,0г), етилціаноацетату (7,95мл) і сірки (2,40г) в диметилформаміді (30мл). Суміш нагрівають при 50°C в атмосфері азоту протягом 3 годин, потім розбавляють водою (350мл) і екстрагують чотири рази діетиловим ефіром. Ор-

ганічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за пониженого тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією з елюванням сумішшю діетиловий ефір ізогексан (1/3), одержуючи зазначену в підзаголовку сполуку (14,2г).

МС (APCI) 262 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,33 (3H, т), 3,91 (2H, с), 4,25 (2H, к), 5,78 (2H, шир с), 6,70 (1H, с), 7,20-7,33 (5H, м)

б) Етил 2-(2-метилпропіламіно)-5-(фенілметил)тіофен-3-карбоксилат

Борогидрид натрію (3,0г) додають у вигляді 6 порцій протягом 3 годин до перемішаного розчину етил 2-аміно-5-(фенілметил)тіофен-3-карбоксилату в 2-метилпропановій кислоті в атмосфері азоту. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин і потім розбавляють водою, нейтралізують бікарбонатом натрію і екстрагують чотири рази етилацетатом. Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за пониженого тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією з елюванням сумішшю діетиловий ефір ізогексан (1/19), одержуючи зазначену в підзаголовку сполуку (2,80г).

МС (APCI) 318 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,96 (6H, д), 1,32 (3H, т), 1,93 (1H, м), 2,97 (2H, дд), 3,92 (2H, с), 4,23 (2H, к), 6,75 (1H, с), 7,20-7,34 (5H, м), 7,46 (1H, м)

с) N'-Ацетил-N-(2-метилпропіл)-N-[3-етоксикарбоніл-5-(фенілметил)-2-тієніл]сечовина

Ацетилхлорид (0,69мл) додають до перемішаної суспензії ціанату срібла (1,51г) в безводному толуолі (30мл) в атмосфері азоту. Через 1 годину додають етил 2-(2-метилпропіламіно)-5-(фенілметил)тіофен-3-карбоксилат (2,55г) і перемішування продовжують протягом 20 годин. Суміш фільтрують і твердий залишок промивають діетиловим ефіром. Об'єднані рідини упарюють за пониженого тиску і залишок очищають колонковою хроматографією з елюванням сумішшю діетиловий ефір ізогексан (1/1), одержуючи зазначену в підзаголовку сполуку (3,08г).

МС (APCI) 403 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,88 (6H, д), 1,31 (3H, т), 1,92 (1H, м), 2,46 (3H, с), 2,80-3,90 (2x1H, 2 колив с), 4,08 (2H, с), 4,27 (2H, к), 7,08 (1H, с), 7,25-7,39 (5H, м), 7,46 (1H, м)

д) 3-Метил-1-(2-метилпропіл)-6-(фенілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон

Етоксид натрію (1,96г) додають до розчину N'-ацетил-N-(2-метилпропіл)-N-[3-етоксикарбоніл-5-(фенілметил)-2-тієніл]сечовини (2,90г) в етанолі (40мл) в атмосфері азоту. Суміш перемішують протягом 20 годин, потім додають йодметан (1,80мл). Суміш нагрівають при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 3 годин і потім залишають для охолодження до кімнатної температури і упарюють за пониженого тиску. Залишок розбавляють водою і екстрагують двічі етилацетатом. Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за пониженого тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією з елюванням сумішшю діетиловий ефір ізогексан (1/1), одержуючи масло, яке

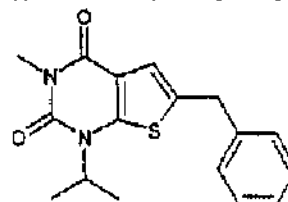
перекристалізують з суміші діетиловий ефір ізогексан, одержуючи названу в заголовку сполуку (1,70г).

Т пл 72-73°C

МС (APCI) 329 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,95 (6H, д), 2,28 (1H, м), 3,41 (3H, с), 3,72 (2H, д), 4,07 (2H, с), 7,05 (1H, с), 7,23-7,37 (5H, м)

ПРИКЛАД 13 3-Метил-1-(1-метилетил)-6-(фенілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон



а) 2-(1-Метилетиламіно)-5-(фенілметил)тіофен-3-карбонова кислота, етиловий ефір

До розчину етилового ефіру, 2-аміно-5-(фенілметил)тіофен-3-карбонової кислоти (2,61г) і 4-метилбензолсульфонової кислоти (30мг) в сухому толуолі (50мл) додають 2,2-диметоксипропан. Розчин нагрівають при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 5 годин і потім залишають для охолодження до кімнатної температури. До розчину додають розчин борогидриду натрію (800мг) в етанолі (100мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин в атмосфері азоту. Суміш розбавляють водою і потім екстрагують тричі етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають розсолем і потім сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за пониженого тиску, одержуючи масло. Залишок очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію з елюванням сумішшю діетиловий простий ефір ізогексан (1/1), одержуючи зазначену в підзаголовку сполуку (550мг).

МС (APCI) 304 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,25 (6H, д), 1,31 (3H, т), 3,41 (1H, м), 3,93 (2H, с), 4,22 (2H, к), 6,74 (1H, с), 7,20-7,33 (5H, м)

б) N'-Ацетил-N-(1-метилетил)-N-[3-етоксикарбоніл-5-(фенілметил)-2-тієніл]сечовина

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують з етилового ефіру 2-(1-метилетиламіно)-5-(фенілметил)тіофен-3-карбонової кислоти (550мг), ціанату срібла (340мг) і ацетилхлориду (0,155мл) у спосіб прикладу 12, стадія с.

МС (APCI) 389 ((M+H)⁺)

с) 3-метил-1-(1-метилетил)-6-(фенілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон

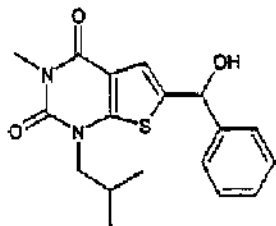
Зазначену в заголовку сполуку одержують з N'-ацетил-N-(1-метилетил)-N-[3-етоксикарбоніл-5-(фенілметил)-2-тієніл]сечовини (700мг), етоксиду натрію (400мг) і йодметану (0,45мл) у спосіб прикладу 12, стадія d).

Т пл 91-93°C

МС (APCI) 315 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,55 (6H, д), 3,38 (3H, с), 4,07 (2H, с), 4,60 (1H, шир с), 7,07 (1H, с), 7,23-7,37 (5H, м)

ПРИКЛАД 14 6-[(1-Гідрокси-1-феніл)метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон



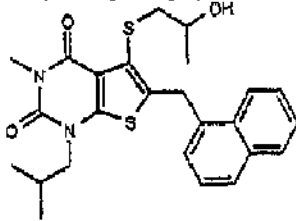
Розчин 3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(фенілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діону (приклад 12, 0,150г) і N-бромсукциніміду (0,090г) в безводному хлороформі (5мл) нагрівають при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 2 годин в атмосфері азоту. Суміш упарюють за пониженого тиску і залишок очищують колонковою хроматографією з елююванням сумішшю діетиловий ефір ізогексан (1/1), одержуючи названу в заголовку сполуку (0,085г)

Т пл 140-142°C

МС (APCI) 345 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,97 (6H, д), 2,31 (1H, м), 2,57 (1H, д), 3,39 (3H, с), 3,77 (2H, дд), 5,97 (1H, д), 7,03 (1H, с), 7,33-7,46 (5H, м)

ПРИКЛАД 15 (±)-5-[(2-Гідроксипропіл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-дієн



а) (±)- і мезо Біс-2-гідроксипропілдісульфід 1-Меркаптопропан-2-ол (2мл) розчиняють в дихлорметані (10мл). Додають бікарбонат натрію (2,67г) і воду (10мл). Суспензію енергійно перемішують і охолоджують на крижаній бані. До суспензії краплями додають розчин бром (0,59мл) в дихлорметані (5мл). Суміш перемішують протягом 10 хвилин після того, як додання закінчується, і фази поділяють. Водну фазу екстрагують дихлорметаном, фази дихлорметану об'єднують, потім сушать, фільтрують і упарюють, одержуючи зазначену в підзаголовку сполуку (2,56г)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,29 (6H, д), 2,33 (2H, шир), 2,67-2,75 (2H, м), 2,83-2,92 (2H, м), 4,05-4,12 (2H, м)

б) (±)- і мезо Біс-2-[(1,1-диметилетил)(диметил)силілокси]пропілдісульфід

(±)- і мезо Біс-2-гідроксипропілдісульфід (2,56г) розчиняють в диметилформаміді (20мл). Додають імідазол (1,80г) і диметил (1,1-диметилетил)силілохлорид (3,46г) і одержуваний розчин перемішують протягом ночі. Реакційну суміш виливають на воду (100мл) і екстрагують тричі ефіром. Ефірні екстракти об'єднують, промивають розсоллом, сушать, фільтрують і упарюють. Хроматографія з елююванням сумішшю ізогексан ефір (99/1) дає зазначену в підзаголовку сполуку (3,90г)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,08 (6H, с), 0,09 (6H, с), 0,89 (18H, с), 1,24 (6H, д), 2,63-2,70 (2H, м), 2,79-2,87 (2H, м), 4,00-4,07 (2H, м)

с) (±)-5-[(2-Гідроксипропіл)тіо]-3-метил-1-(2-

метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-дієн

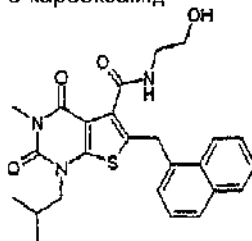
3-Метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-дієн (приклад 2) (220мг) розчиняють в тетрагідрофурані (1мл) і охолоджують до -78°C. Краплями додають LDA (1M розчин в суміші тетрагідрофуран-гексан) до появи сталого червоного кольору. Розчин перемішують протягом 1 години, потім додають розчин (±)-мезо біс-2-[(диметил(1,1-диметилетил)силілокси)пропіл]дісульфід (298мг) в тетрагідрофурані (3мл) та розчину дають нагрітисся до 0°C. Через 65 хвилин додають бікарбонат натрію (водний) і суміш екстрагують три рази етилацетатом. Фази етилацетату об'єднують, промивають розсоллом, сушать, фільтрують і упарюють. Хроматографія з елююванням сумішшю ізогексан етилацетат (від 9/1 до 4/1) дає силілований ефір зазначеної в заголовку сполуки (МС (+ve APCI) 583 (M+H)⁺). Силілований ефір розчиняють в ацетонітрилі (3мл), додають фтористоводневу кислоту (40% водна, 0,6мл) і розчин перемішують протягом 40 хвилин. Додають бікарбонат натрію (водний) і реакційну суміш екстрагують три рази етилацетатом. Фази етилацетату об'єднують, промивають розсоллом, сушать, фільтрують і упарюють. Хроматографія з елююванням сумішшю ізогексан етилацетат (3/1), склад якої змінюють до етилацетату, з подальшою ВЕРХ (ізогексан-етилацетат, від 50/50 до 0/100) дає зазначену в заголовку сполуку (28мг)

Т пл 126-128°C

МС (+ve APCI) 469 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (DMSO-D₆) δ 0,81 (6H, д), 1,17 (3H, д), 1,98-2,11 (1H, м), 2,89-2,95 (1H, м), 3,00-3,06 (1H, м), 3,25 (3H, с), 3,59 (2H, д), 3,70-3,81 (1H, м), 4,79 (2H, с), 4,84 (1H, д), 7,41 (1H, д), 7,49 (1H, т), 7,52-7,58 (2H, м), 7,88 (1H, д), 7,93-7,98 (1H, м) і 8,08-8,11 (1H, м)

ПРИКЛАД 16 1,2,3,4-Тетрагідро-N-(2-гідроксіетил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-карбоксамід



а) 1,2,3,4-Тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-карбонова кислота

n-Бутиллітій (2,0M розчин в гексанах, 1,90мл) додають краплями до розчину діізопропіламіну (0,069мл) у безводному тетрагідрофурані (30мл) при 0°C в атмосфері азоту. Розчин перемішують протягом 5 хвилин, потім охолоджують до -78 °C і краплями додають розчин 3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діону (1,50г) в безводному тетрагідрофурані (15мл). Через 15 хвилин колбу переносять в герметизований автоклав, що містить гранули діоксиду вуглецю (2г) і нагрівають до 50°C протя-

гом 18 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, потім додають до водного розчину гідроксиду натрію (0,25М, 75мл) і промивають ефіром (2x75мл). Водний шар підкислюють концентрованою хлористоводневою кислотою і екстрагують ефіром (2x75мл). Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за пониженого тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію з елюванням сумішшю ізоексан етилацетат (3/1), що містить 1% оцтової кислоти, одержуючи зазначену в підзаголовку сполуку (0,337г) у вигляді твердої речовини.

МС (+ve APCI) 423 ((M+H)⁺) МС

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 0,79 (6H, д), 1,96-2,10 (1H, м), 3,25 (3H, с), 3,58 (2H, д), 4,75 (2H, д), 7,49-7,55 (4H, м), 7,88-7,91 (1H, м), 7,95-7,98 (1H, м), 8,09-8,12 (1H, м).

б) 1,2,3,4-Тетрагідро-N-(2-гідроксіетил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-карбоксамід

До розчину 1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-карбонової кислоти (50мг) і 2-

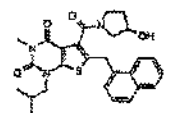
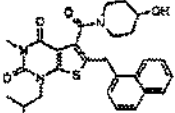
аміноетанолу (14мл) в дихлорметані (2мл) додають підрат 1-гідроксибензотриазолу (48мг), потім підрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-5-етилкарбодіміду (45мг). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім додають хлористоводневу кислоту (1М, 20мл) і суміш екстрагують ефіром (30мл). Органічні екстракти промивають водою, потім 1М розчином гідроксиду натрію, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за пониженого тиску. Залишок перекристалізують з суміші етилацетат ізоексан, одержуючи названу в заголовку сполуку (28мг).

Т пл 193-194°C

МС (+ve APCI) 466 ((M+H)⁺)

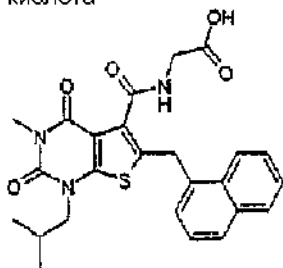
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,84 (6H, д), 2,05-2,20 (1H, м), 3,41 (3H, с), 3,57-3,70 (5H, м), 3,91 (2H, к), 4,92 (2H, с), 7,42-7,52 (4H, м), 7,82-7,90 (2H, м), 8,04-8,08 (1H, м), 8,38 (1H, т, шир).

Подані далі сполуки одержують у спосіб прикладу 16 з використанням 1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-карбонової кислоти (приклад 15а) і відповідного аміну

Приклад	Сполука	Т. пл. (°C)	МС (+ve APCI) ((M+H) ⁺)	¹ H ЯМР δ
17	 (3R)-1-([1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл]карбоніл)піролідин-3-ол	198-199	492	(DMSO-d ₆) 0,79-0,86 (6H, м); 1,55-2,15 (3H, м); 2,70-2,97 (1H, м); 3,19 (3H, с); 3,19-3,30 (1H, м); 3,40-3,68 (4H, м); 3,97-4,58 (3H, м); 4,83-5,07 (1H, м); 7,43-7,58 (4H, м); 7,83-7,98 (2H, м); 8,10-8,22 (1H, м).
18	 1-([1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл]карбоніл)піперидин-4-ол	210-211	506	(CDCl ₃) 0,89-0,92 (6H, м); 1,08-1,119+1,39-1,56+1,70-1,90+2,00-2,25 (5H, м); 3,36 (3H, с); 2,70-2,80+3,06-3,31+3,38-3,59+3,66-3,83+3,85-3,99 (7H, м); 4,16-4,37 (1H, м); 4,40-4,58 (2H, м); 7,38-7,57 (4H, м); 7,79-7,92 (2H, м); 8,02-8,08 (1H, м).

19		1-([1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл]карбоніл)піперидин-3-ол	506	(DMCO-d ₆) 0,81-0,88 (6H, м); 1,20-1,59+1,67-1,97 (4H, м); 2,00-2,15 (1H, м); 2,57-2,95+2,99-3,19 (2H); 3,11-3,74 (7H, м); 3,90-4,08+4,18-4,58 (3H); 4,72-4,96 (1H, м); 7,49-7,55 (4H, м); 7,85-7,91 (1H, м); 7,93-7,98 (1H, м); 8,12-8,19 (1H, м).	
20		1,2,3,4-Тетрагідро-N-(2-гідроксиетил)-3,N-диметил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-карбоксоксамід	129-130	480	(DMCO-d ₆) 0,78-0,81 (6H, м); 1,98-2,03 (1H, м); 2,78 (с)+3,05 (с) (3H); 3,21 (3H, с); 3,04-3,73 (6H, м); 4,34-4,56 (2H, м); 4,66-4,77 (1H, м); 7,45-7,57 (4H, м); 7,88 (1H, д); 7,92-7,99 (1H, м); 8,13-8,26 (1H, м).

ПРИКЛАД 21 2-[[1,2,3,4-Тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл]карбоксамідо]оцтова кислота



Оксалілхлорид (0,092мл) додають до розчину 1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-карбонової кислоти (приклад 15а, 222мг) і диметилформаміду (0,01мл) в безводному дихлорметані (5мл) при кімнатній температурі. Через 2 години розчин упарюють за зниженого тиску, одержуючи 1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-карбонілхлорид у вигляді масла. Розчин цього масла (58мг) в безводному дихлорметані (2мл) додають до перемішуваної суміші гідрохлориду метилового ефіру гліцину (29мг) і триетиламіну (0,037мл) в безводному дихлорметані (1мл) при кімнатній температурі. Через 1 годину додають етилацетат (25мл) і 2М хлористо-

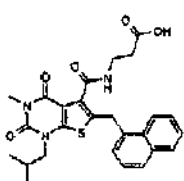
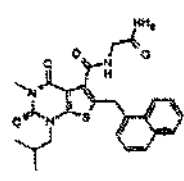
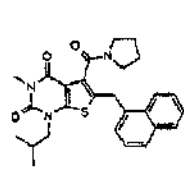
вдну кислоту. Органічний шар промивають водою, потім насиченим розчином гідрокарбонату натрію, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за зниженого тиску. Залишок розчиняють в суміші тетрагідрофурану (4мл), метанолу (2мл) і 1М розчину гідроксиду натрію (1мл). Через 2 години додають воду (20мл) і розчин екстрагують ефіром (20мл). Водний шар підкислюють хлористоводневою кислотою і потім екстрагують етилацетатом (3x20мл). Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за зниженого тиску. Залишок перекристалізують з суміші етилацетат ізогексан, одержуючи названу в заголовку сполуку (42мг).

Т пл 218-219°C

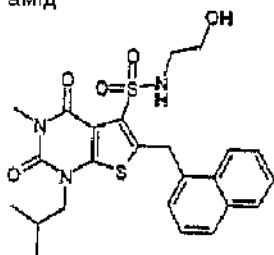
МС (+ve APCI) 480 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃/DMCO-d₆) δ 0,83 (6H, д), 2,06-2,15 (1H, м), 3,41 (3H, с), 3,59 (2H, д), 4,23 (2H, д), 5,00 (2H, с), 7,43-7,54 (4H, м), 7,80-7,90 (2H, м), 8,01-8,06 (1H, м), 9,73 (1H, т)

Сполуки наведених далі прикладів одержують у спосіб прикладу 21 з використанням 1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-карбонілхлориду (одержаний в прикладі 19) і відповідного аміну (виключаючи стадію гідролізу для прикладів 23 і 24)

Приклад	Сполука	Т. пл. (°C)	МС (+ve APCI) ((M+H) ⁺)	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆)
22	 <p>3-([1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл]карбоксамідо)пропанова кислота</p>	191-192	494	0,79 (6H, д); 1,98-2,07 (1H, м); 2,57 (2H, т); 3,22 (3H, с); 3,49 (2H, к); 3,57 (2H, д); 4,56 (2H, с); 7,43-7,57 (4H, м); 7,88 (1H, дд); 7,92-7,98 (1H, м); 8,16-8,20 (1H, м); 8,59 (1H, т).
23	 <p>2-([1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл]карбоксамідо)ацетамід</p>	235-236	479	0,80 (6H, д); 1,98-2,10 (1H, м); 3,24 (3H, с); 3,60 (2H, д); 3,81 (2H, д); 4,61 (2H, с); 7,30 (1H, с); 7,46-7,56 (4H, м); 7,79 (1H, с); 7,88 (1H, д); 7,92-7,96 (1H, м); 8,19-8,23 (1H, м); 8,95 (1H, т).
24	 <p>2-([1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл]карбоніл)піролідин</p>	171-172	476	0,84 (6H, д); 1,44-1,60 (1H, м); 1,61-1,82 (3H, м); 2,02-2,17 (1H, м); 2,64-2,75 (1H, м); 2,98-3,08 (1H, м); 3,19 (3H, с); 3,33-3,48 (2H, м); 3,56-3,70 (2H, м); 4,49 (2H, Абq); 7,49-7,56 (4H, м); 7,84-7,92 (1H, м); 7,95-7,98 (1H, м); 8,13-8,17 (1H, м).

ПРИКЛАД 25 1,2,3,4-Тетрагідро-N-(2-гідроксипропіл)-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-сульфонамід



а) 1,2,3,4-Тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-сульфінат літію

Розчин дізопропіламіду літію (3,52ммоль) в безводному тетрагідрофурані (10мл) краплями додають до розчину 3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-

(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діону (1,00г) в безводному тетрагідрофурані (20мл) при -78°C в атмосфері азоту. Через 15 хвилин діоксид сірки барботують через реакційну суміш, яку нагрівають до кімнатної температури протягом 30 хвилин. Через розчин потім протягом 10 хвилин барботують азот. Осаджений твердий продукт відділяють фільтруванням, промивають простим ефіром і сушать у вакуумі при 50°C, одержуючи зазначену в підзаголовку сполуку (1,20г)

МС (+ve APCI) 425 ((M+H-H₂O)⁺)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 0,75 (6H, д), 1,85-2,06 (1H, м), 3,21 (3H, с), 3,50 (2H, д), 5,22 (1H, с), 7,43-7,51 (3H, м), 7,55 (1H, д), 7,83 (1H, д), 7,90 (1H, дд), 8,54 (1H, дд)

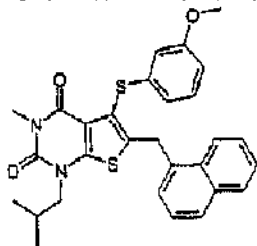
б) 1,2,3,4-Тетрагідро-N-(2-гідроксипропіл)-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-сульфонамід

N-Хлорсукцинімід (52мг) доставляють до швидко перемішуваної суспензії 1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-сульфіату літїю (200мг) в дихлорметані (8мл) і 0,22М хлористоводневій кислоті (9мл). Через 1 годину додають додатковий N-хлорсукцинімід (26мг). Через 1 годину додають воду (30мл) і дихлорметан (30мл) та фази поділяють. Водну фазу екстрагують дихлорметаном (2x10мл). Об'єднані органічні екстракти обробляють етаноламіном (0,071мл). Через 30 хвилин розчин промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за пониженого тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію з елюванням ефіром, одержуючи названу в заголовку сполуку (120мг) у вигляді піни.

МС (+ve APCI) 502 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,82 (6H, д), 2,01-2,16 (1H, м), 3,32 (2H, к), 3,41 (3H, с), 3,79-3,85 (2H, м), 5,05 (2H, с), 7,41-7,56 (4H, м), 7,59 (1H, т), 7,83-7,98 (3H, м).

ПРИКЛАД 26 5-[(3-Метоксифеніл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон

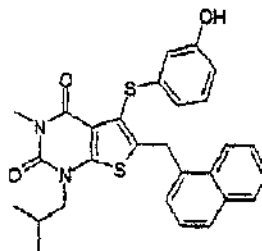


Розчин дізопропіламіді літїю (3,09ммоль) в безводному тетрагідрофурані (10мл) додають краплями до розчину 3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діону (1,00г) в безводному тетрагідрофурані (25мл) при -78°C в атмосфері азоту. Через 15 хвилин додають біс-(3-метоксифеніл)дисульфід (J Amer Chem Soc, 75, 1953, 5736) (0,88г) і суміш дають нагрітися до кімнатної температури. Суміш додають до насиченого розчину гідрокарбонату натрію (100мл) і екстрагують ефіром (2x100мл). Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за пониженого тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію з елюванням сумішшю ізогексан ефір (1:1), одержуючи названу в заголовку сполуку (1,00г) у вигляді масла.

МС (+ve APCI) 517 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,88 (6H, д), 2,13-2,22 (1H, м), 3,34 (3H, с), 3,62 (2H, д), 3,76 (3H, с), 4,71 (2H, с), 6,71 (1H, дт), 6,79 (1H, т), 6,81 (1H, д), 7,20 (1H, т), 7,37-7,52 (4H, м), 7,81 (1H, д), 7,86 (1H, д), 7,89 (1H, д).

ПРИКЛАД 27 5-[(3-Гідроксифеніл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон



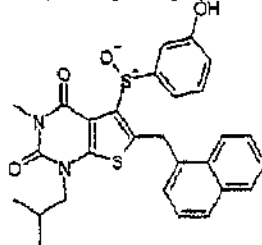
Трибромід бору (1М розчин в дихлорметані, 5,63мл) додають до перемішуваної розчину 5-[(3-метоксифеніл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діону (приклад 26, 0,97г) в безводному дихлорметані (50мл) при 0°C в атмосфері азоту. Через 1 годину додають насичений розчин гідрокарбонату натрію (100мл) і суміш екстрагують етилацетатом (2x10мл). Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за пониженого тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію елюванням сумішшю етилацетат ізогексан (3:2) і потім перекристалізують з суміші етилацетат ізогексан, одержуючи названу в заголовку сполуку (0,468г).

Т пл 200-201°C

МС (+ve APCI) 503 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 0,82 (6H, д), 2,00-2,11 (1H, м), 3,17-(3H, с), 3,61 (2H, д), 4,73 (2H, с), 6,56 (1H, т), 6,58 (1H, дт), 6,64 (1H, дт), 7,11 (1H, т), 7,35 (1H, дт), 7,45-7,52 (3H, м), 7,86-7,90 (2H, м), 7,94 (1H, д), 9,49 (1H, с).

ПРИКЛАД 28 5-[(3-Гідроксифеніл)сульфініл]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон



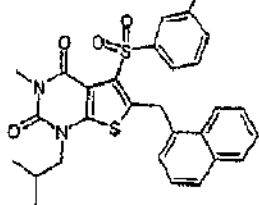
3-Хлорпероксибензойну кислоту (0,12г) додають до розчину 5-[(3-гідроксифеніл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діону (приклад 27, 0,20г) в дихлорметані (5мл). Через 2 години додають етилацетат (50мл) і розчин промивають насиченим розчином бісульфіту натрію (25мл), потім насиченим розчином гідрокарбонату натрію (25мл), потім розсолем (25мл). Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують та упарюють за пониженого тиску. Залишок очищають препаративною ВЕРХ з нормальною фазою з градієнтним елюванням сумішшю дихлорметан етанол, потім перекристалізують з суміші етилацетат ізогексан, одержуючи названу в заголовку сполуку (0,05г).

Т пл 242-243°C

МС (+ve APCI) 519 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 0,74 (3H, д), 0,75 (3H, д), 1,88-2,02 (1H, м), 3,25 (3H, с), 3,49 (2H, д), 4,58 (1H, д), 5,37 (1H, д), 6,95 (1H, дт), 7,24-7,36 (3H, м), 7,42 (1H, т), 7,45-7,55 (3H, м), 7,67 (1H, д), 7,89 (1H, д), 7,94 (1H, д).

ПРИКЛАД 29 5-[(3-Гідроксифеніл)сульфоніл]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон



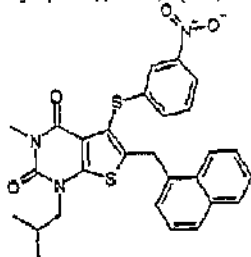
3-Хлорпероксибензойну кислоту (50мг) додають до розчину 5-[(3-гідроксифеніл)сульфініл]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діону (приклад 28, 80мг) в дихлорметані (2мл). Через 2 години додають етилацетат (25мл) і розчин промивають насиченим розчином бісульфату натрію (10мл), потім насиченим розчином гідрокарбонату натрію (10мл), потім розсолем (10мл). Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за зниженого тиску. Залишок перекристалізують з суміші етилацетат ізогексан, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (24мг).

Т пл 209-210°C

МС (+ve APCI) 535 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 0,76 (6H, д), 1,89-2,01 (1H, м), 3,11 (3H, с), 3,52 (2H, д), 5,25 (2H, с), 7,05 (1H, д), 7,38-7,68 (7H, м), 7,94 (1H, дд), 7,99-8,07 (2H, м).

ПРИКЛАД 30 3-Метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-5-[(3-нітрофеніл)тіо]тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон



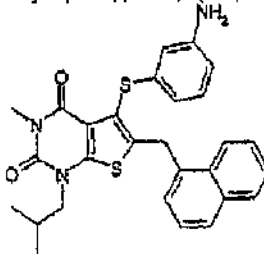
Розчин діізопропіламіду літїю (3,63ммоль) в безводному тетрагідрофурані (5,5мл) краплями додають до розчину 3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діону (1,00г) у безводному тетрагідрофурані (20мл) при -78°C в атмосфері азоту. Через 15 хвилин додають біс-(3-нітрофеніл)дисульфід (0,90г) і суміш нагрівають до кімнатної температури протягом 1 години. Додають насичений розчин гідрокарбонату натрію (100мл) і суміш екстрагують ефіром (2x100мл). Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за зниженого тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію з елюванням сумішшю етилацетат ізогексан (1/1), одержуючи частково очищений матеріал (1,40г). Частину цього матеріалу (0,20г) далі очищають препаративною ВЕРХ з нормальною фазою з градієнтним елюванням сумішшю дихлорметан-етанол і потім перекристалізують з суміші етилацетат ізогексан, одержуючи названу в заголовку сполуку (22мг).

Т пл 144-145°C

МС (+ve APCI) 532 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,91 (6H, д), 2,12-2,28 (1H, м), 3,31 (3H, с), 3,66 (2H, д), 4,75 (2H, с), 7,36-7,53 (5H, м), 7,56 (1H, дт), 7,82 (1H, д), 7,88 (1H, д), 7,92 (1H, д), 7,95 (1H, т), 8,00 (1H, дт).

ПРИКЛАД 31 5-[(3-Амінофеніл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон



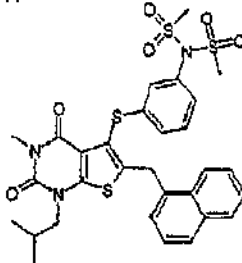
Суспензію частково очищеного 3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-5-[(3-нітрофеніл)тіо]тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діону (приклад 30, 1,20г), порошку заліза (0,59г) і хлориду амонію (0,56г) в етанолі (5мл) та воді (5мл) нагрівають при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 2 годин, потім охолоджують до кімнатної температури. Додають 2М розчин гідроксиду натрію (50мл) і суміш перемішують протягом 30 хвилин. Одержуваний розчин декантують від нерозчинної твердої частини. Тверду частину і розчин по черзі екстрагують етилацетатом (3x50мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за зниженого тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію з елюванням сумішшю ефір ізогексан (2/1) з подальшою перекристалізацією з суміші етилацетат ізогексан, одержуючи названу в заголовку сполуку (0,41г).

Т пл 149-150°C

МС (+ve APCI) 502 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,88 (6H, д), 2,10-2,23 (1H, м), 3,35 (3H, с), 3,62 (2H, д), 3,63 (2H, с), 4,71 (2H, с), 6,48 (1H, дт), 6,59 (1H, т), 6,64 (1H, дт), 7,06 (1H, т), 7,37-7,50 (4H, м), 7,80-7,92 (3H, м).

ПРИКЛАД 32 5-[(Бісметансульфоніл)аміно]фенілтіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон



Метансульфонілхлорид (0,028мл) додають до розчину 5-[(3-амінофеніл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діону (60мг) і триетиламіну (0,067мл) в безводному дихлорметані (2мл) при кімнатній температурі. Через 1 годину додають насичений розчин гідрокарбонату натрію (10мл) і суміш екстрагують ефіром (2x100мл). Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за зниженого тиску. За-

лишок очищають препаративною ВЕРХ з нормальною фазою з градієнтним елюванням сумішшю ізогексан етилацетат, потім кристалізують з суміші етилацетат ізогексан, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (28мг)

Т пл 216-217°C

МС (+ve APCI) 658 ((M+H)⁺)

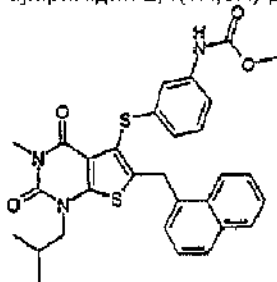
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,88 (6H, д), 2,10-2,24 (1H, м), 3,29 (3H, с), 3,34 (6H, с), 3,63 (2H, с), 4,72 (2H, с), 7,15-7,18 (2H, м), 7,34-7,51 (6H, м), 7,82 (1H, д), 7,87 (1H, д), 7,95 (1H, д)

ПРИКЛАД

33

5-[(3-

Метоксикарбоніламінофеніл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]пиримідин-2,4(1H,3H)-діон



Метилхлорформіат (0,028мл) додають до розчину 5-[(3-амінофеніл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]пиримідин-2,4(1H,3H)-діону (60мг) і триетиламіну (0,067мл) в безводному дихлорметані (2мл) при кімнатній температурі. Через 4 години і 24 години додають додаткові кількості триетиламіну (0,067мл) і метилхлорформіату (0,028мл). Додають насичений розчин гідрокарбонату натрію (10мл) і суміш екстрагують ефіром (2x10мл). Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за пониженого тиску. Залишок очищають препаративною ВЕРХ з нормальною фазою з градієнтним елюванням сумішшю дихлоретан етанол і потім перекристалізацією з суміші етилацетат ізогексан, одержують зазначену в заголовку сполуку (15мг)

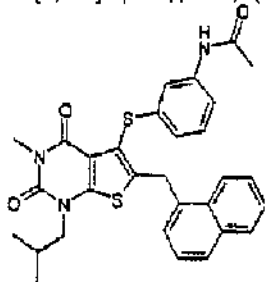
Т пл 167-168°C

МС (+ve APCI) 560 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,89 (6H, д), 2,11-2,24 (1H, м), 3,34 (3H, с), 3,63 (2H, д), 3,74 (3H, с), 4,73 (2H, с), 6,52 (1H, с шир), 6,93 (1H, д), 7,17-7,35 (3H, м), 7,35-7,50 (4H, м), 7,80-7,91 (3H, м)

ПРИКЛАД

34 5-[(3-Ацетамідофеніл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]пиримідин-2,4(1H,3H)-діон



Оцтовий ангідрид (0,034мл) додають до розчину 5-[(3-амінофеніл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]пиримідин-2,4(1H,3H)-діону (60мг) і триетиламіну (0,067мл) в безводному дихлорметані (2мл) при кімнатній те-

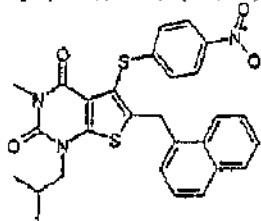
мпературі. Через 1 годину обробка і очистка, як в прикладі 32, дає зазначену в заголовку сполуку (15мг)

Т пл 173-174°C

МС (+ve APCI) 544 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,88 (6H, д), 2,08-2,24 (1H, м), 2,14 (3H, с), 3,34 (3H, с), 3,63 (2H, д), 4,73 (2H, с), 6,97 (1H, д), 7,08 (1H, с шир), 7,22 (1H, т), 7,35-7,50 (6H, м), 7,81 (1H, д), 7,86 (1H, д), 7,91 (1H, д)

ПРИКЛАД 35 3-Метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-5-[4-нітрофеніл)тіо]тієно[2,3-d]пиримідин-2,4(1H,3H)-діон



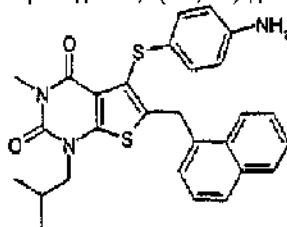
Розчин дізопропіламіду літій (2,6ммоль) в безводному тетрагідрофурані (7,5мл) додають краплями до розчину 3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]пиримідин-2,4(1H,3H)-діону (1,00г) у безводному тетрагідрофурані (20мл) при -78°C в атмосфері азоту. Через 15 хвилин додають біс-(4-нітрофеніл)дисульфід (0,90г) і суміш нагрівають до кімнатної температури протягом 16 годин. Додають насичений розчин гідрокарбонату натрію (100мл) і суміш екстрагують ефіром (2x100мл). Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують через подушку діоксиду кремнію і випарюють за пониженого тиску, одержуючи сирій продукт (1,4г). Частину цього продукту (0,14г) очищають препаративною ВЕРХ з нормальною фазою з градієнтним елюванням сумішшю дихлорметан етанол і потім перекристалізують з суміші етилацетат ізогексан, одержуючи названу в заголовку сполуку (28мг)

Т пл 184-185°C

МС (+ve APCI) 532 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,91 (6H, д), 2,15-2,28 (1H, м), 3,32 (3H, с), 3,66 (2H, д), 4,73 (2H, с), 7,25 (2H, д), 7,33-7,51 (4H, м), 7,82-8,11 (3H, м), 8,12 (2H, д)

ПРИКЛАД 36 5-[(4-Амінофеніл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]пиримідин-2,4(1H,3H)-діон



Суспензію сирого 3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-5-[(4-нітрофеніл)тіо]тієно[2,3-d]пиримідин-2,4(1H,3H)-діону (приклад 35, 1,26г), порошку заліза (0,58г) і хлориду амонію (0,58г) в етанолі (5мл) та воді (5мл) нагрівають при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 4 годин, потім охолоджують до кімнатної температури. Додають розчин гідроксиду натрію (10%, 50мл) і суміш перемішують протягом 1 години. Одержуваний розчин декантують від нерозчинної твердої

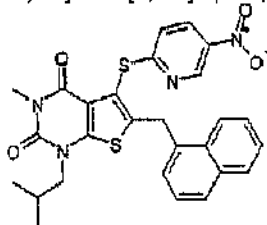
частини Тверду частину і розчин по черзі екстрагують дихлорметаном (3х50мл) і потім етилацетатом (3х50мл) Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють за пониженого тиску Залишок частково очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи сумішшю етилацетат-ізогексан (1/1) Деяку кількість чистого продукту перекристалізують з суміші ізогексан-етилацетат, одержуючи названу в заголовку сполуку (0,065г) Решту продукту очищають препаративною ВЕРХ з нормальною фазою з градієнтним елюванням сумішшю дихлорметан-етанол, одержуючи названу в заголовку сполуку (0,163г)

Т пл 177-178°C

МС (+ve APCI) 502 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,86 (6H, д), 2,07-2,20 (1H, м), 3,37 (3H, с), 3,59 (2H, д), 3,68 (2H, с шир), 4,74 (2H, с), 6,61 (2H, д), 7,28 (2H, д), 7,34-7,51 (4H, м), 7,81 (1H, д), 7,87 (1H, д), 7,90 (1H, д)

ПРИКЛАД 37 3-Метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-5-[[5-нітропіридин-2-іл]тіо]тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон



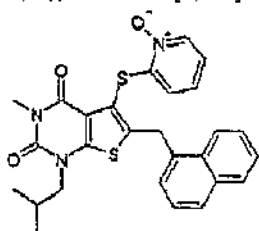
Розчин діізопропіламід у літію (6,2ммоль) в безводному тетрагідрофурані (20мл) краплями додають до розчину 3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діону (2,00г) в безводному тетрагідрофурані (40мл) при -78°C в атмосфері азоту Через 20 хвилин додають 2,2'-дитіобіс(5-нітропіридин) (1,97г) і суміш нагрівають до кімнатної температури протягом 1 години Додають насичений розчин гідрокарбонату натрію (200мл) і суміш екстрагують етилацетатом (200мл) Тверду частину, суспендовану в органічних екстрактах, збирають фільтруванням, промивають етилацетатом і сушать у вакуумі при 40°C, одержуючи названу в заголовку сполуку (2,14г)

Т пл 200-201°C

МС (+ve APCI) 533 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,91 (6H, д), 2,15-2,29 (1H, м), 3,30 (3H, с), 3,66 (2H, д), 4,72 (2H, с), 7,28 (1H, д), 7,35-7,51 (4H, м), 7,81 (1H, д), 7,87 (1H, д), 7,93 (1H, д), 8,27 (1H, дп), 9,20 (1H, д)

ПРИКЛАД 38 N-Оксид 2-[[1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл]тіо]піридину



Розчин діізопропіламід у літію (1,55ммоль) в безводному тетрагідрофурані (5мл) краплями до-

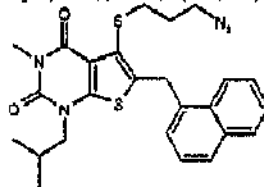
дають до розчину 3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діону (0,50г) в безводному тетрагідрофурані (10мл) при -78°C в атмосфері азоту Через 20 хвилин додають 2,2'-дитіобіс(піридин-N-оксид) (0,40г) і суміш нагрівають до кімнатної температури Через 2 години додають насичений розчин гідрокарбонату натрію (100мл) і суміш екстрагують етилацетатом (3х50мл) Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють за пониженого тиску Залишок очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію з елюванням сумішшю етилацетат-метанол (1/1) і потім перекристалізують з етилацетату, одержуючи названу в заголовку сполуку (0,18г)

Т пл 228-229°C

МС (+ve APCI) 504 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 0,86 (6H, д), 2,03-2,18 (1H, м), 3,15 (3H, с), 3,64 (2H, д), 4,74 (2H, с), 6,86 (1H, дд), 7,17-7,27 (2H, д), 7,34 (1H, тд), 7,42-7,53 (3H, м), 7,86 (1H, дд), 7,91 (1H, д), 7,93 (1H, д), 8,36 (1H, дд)

ПРИКЛАД 39 5-[[3-Азидопропіл]тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон



а) 3-[[1,2,3,4-Тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл]тіо]пропілметансульфонат

5-[[3-Гідроксипропіл]тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон (приклад 4) (403мг) розчиняють в дихлорметані (6мл) Додають триетиламін (300мкл), потім метансульфонілхлорид (150мкл) і суміш перемішують протягом ночі Додають бікарбонат натрію (водний) і фази поділяють Водну фазу екстрагують два рази дихлорметаном, органічні фази об'єднують, промивають розсолем, фільтрують і випарюють, одержуючи зазначену в підзаголовку сполуку (0,57г)

МС (+ve APCI) 547 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,89 (6H, д), 2,09 (2H, квнт), 2,09-2,24 (1H, м), 3,16 (2H, т), 3,00 (3H, с), 3,42 (3H, с), 3,64 (2H, д), 4,37 (2H, т), 4,77 (2H, с), 7,34 (1H, д), 7,45 (1H, т), 7,51-7,54 (2H, м), 7,82 (1H, д), 7,87-7,90 (1H, м), 7,99-8,02 (1H, м)

б) 5-[[3-Азидопропіл]тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон

3-[[1,2,3,4-Тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл]тіо]пропілметансульфонат (0,57г) і азид натрію (501мг) суспендують в диметилформаміді (7мл) Суспензію обробляють ультразвуком (ванна для знежирювання і очистки) протягом 3 годин Додають воду і суспензію екстрагують три рази етилацетатом Екстракти об'єднують і промивають послідовно розсолем, водою і розсолем, потім сушать, фільтрують і випарюють Хроматографія (ізогексан-етилацетат, від 4/1 до 3/1) дає

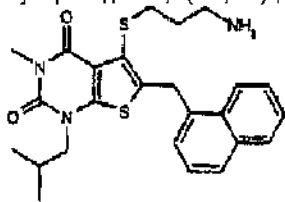
жовте масло, яке розтирають з циклогексаном, одержуючи названу в заголовку сполуку (118мг)

Т пл 94-96°C

МС (+ve APCI) 494 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 0,81 (6H, л), 1,79 (2H, квінт), 1,98-2,10 (1H, м), 3,05 (2H, т), 3,25 (3H, с), 3,46 (2H, т), 3,60 (2H, д), 4,78 (2H, с), 7,41 (1H, д), 7,50 (1H, т), 7,52-7,59 (2H, м), 7,88 (1H, д), 7,95-7,98 (1H, м), 8,06-8,09 (1H, М)

ПРИКЛАД 40 5-[(3-Амінопропіл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон



5-[(3-Азидопропіл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон (856мг), 1,3-пропандіол (100мкл) і триетиламін (400мкл) розчиняють в суміші дихлорметану (3мл) та ізопропанолу (5мл). Додають борогідрид натрію (78мг) і суміш перемішують протягом ночі. Розчинники вилучають випаровуванням, потім краплями додають розбавлену хлористоводневу кислоту, аж доки не припинитися виділення газу з рідини у вигляді бульбашок. Розчин роблять лужним водним гідроксидом натрію і потім екстрагують дихлорметаном (чотири рази). Екстракти сушать, фільтрують і упарюють. Очистка ВЕРХ (етанол дихлорметан, 5-40 95-60) і подальше розтирання її сумішшю ефір-циклогексан дає зазначену в заголовку сполуку (280мг)

МС (+ve APCI) 468 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,88 (6H, д), 1,82 (2H, квінт), 2,11-2,22 (1H, м), 2,88 (2H, т), 3,12 (2H, т), 3,42 (3H, с), 3,63 (2H, д), 4,78 (2H, с), 7,35 (1H, д), 7,45 (1H, т), 7,49-7,52 (2H, м), 7,82 (1H, д), 7,87-7,89 (1H, м) і 8,02-8,04 (1H, м)

5-[(3-Амінопропіл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон (1,42мг) розчиняють в суміші дихлорметан-етанол і додають 1М HCl в ефірі (1мл). Розчин випарюють, потім твердий продукт розтирають з етилацетатом, одержуючи названу в заголовку сполуку у вигляді моногідрату гідрохлориду (62мг)

Т пл 200-205°C

Елементний аналіз знайдено

C 57,42%, H 6,02%,

N 7,87%, S 11,90%

теорія для C₂₅H₃₂ClN₃O₂

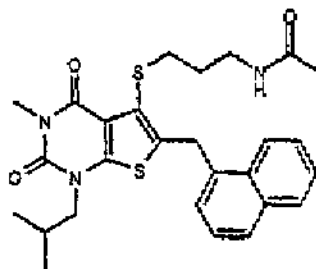
C 57,51%, H 6,18%,

N 8,05%, S 12,28%

МС (+ve APCI) 468 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 0,82 (6H, д), 1,83 (2H, квінт), 1,99-2,12 (1H, м), 2,94 (2H, т), 3,05 (2H, т), 3,26 (3H, с), 3,81 (2H, д), 4,78 (2H, с), 7,40 (1H, д), 7,50 (1H, т), 7,53-7,62 (2H, м), 7,78 (3H, шир), 7,89 (1H, д), 7,96-7,99 (1H, м) і 8,06 (1H, д)

ПРИКЛАД 41 N-{3-[(1,2,3,4-Тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)тіо]пропіл}ацетамід



5-[(3-Амінопропіл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон (51мг) і триетиламін (100мкл) розчиняють в дихлорметані (2мл) і додають ацетилхлорид (25мкл). Реакційну суміш перемішують протягом ночі, потім додають воду і фази поділяють. Водну фазу екстрагують дихлорметаном, потім органічні фази об'єднують, сушать, фільтрують і випарюють.

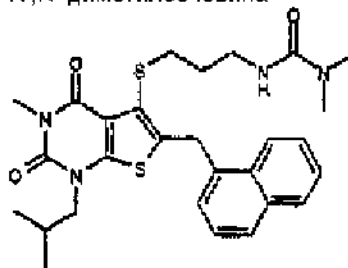
Очистка ВЕРХ (етанол дихлорметан, 1-10 99-90) дає зазначену в заголовку сполуку (36мг)

Т пл 114-117°C

МС (+ve APCI) 510 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 0,81 (6H, д), 1,67 (2H, квінт), 1,78 (3H, с), 1,99-2,11 (1H, м), 2,99 (2H, т), 3,14 (2H, к), 3,25 (3H, с), 3,59 (2H, д), 4,77 (2H, с), 7,41 (1H, д), 7,49 (1H, т), 7,52-7,58 (2H, м), 7,84-7,89 (2H, м), 7,95-7,98 (1H, м) і 8,06-8,09 (1H, м)

ПРИКЛАД 42 N-{3-[(1,2,3,4-Тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)тіо]пропіл}-N',N'-диметилсечовина

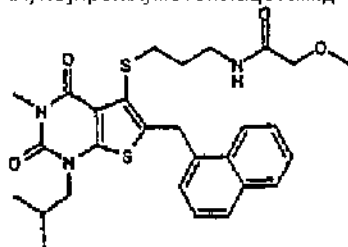


Зазначену в заголовку сполуку (8мг) одержують з 5-[(3-амінопропіл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діону (10мг) і диметилкарбамілхлориду (24,8мг) у спосіб прикладу 41

МС (+ve APCI) 539 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,88 (6H, д), 1,89 (2H, квінт), 2,10-2,24 (1H, м), 2,94 (6H, с), 3,12-3,17 (2H, м), 3,40 (3H, с), 3,51 (2H, к), 3,64 (2H, д), 4,78 (2H, с), 5,44 (1H, т), 7,35 (1H, д), 7,44 (1H, т), 7,48-7,53 (2H, м), 7,81 (1H, д), 7,87-7,90 (1H, м) і 8,02-8,05 (1H, м)

ПРИКЛАД 43 N-{3-[(1,2,3,4-Тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)тіо]пропіл}метоксіяцетамід



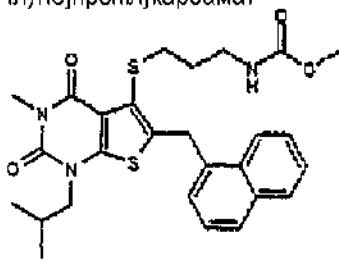
Зазначену в заголовку сполуку (6мг) одержу-

ють з 5-[(3-амінопропіл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діону (10мг) і метоксіяцетилхлориду (53мг) у спосіб прикладу 41

МС (+ve APCI) 540 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,88 (H, д), 1,90 (2H, квінт), 2,10-2,24 (1H, м), 3,07-3,14 (2H, м), 3,41 (3H, с), 3,43 (3H, с), 3,52 (2H, к), 3,63 (2H, д), 3,89 (2H, с), 4,78 (2H, с), 7,02 (1H, т), 7,35 (1H, д), 7,44 (1H, т), 7,48-7,54 (2H, м), 7,81 (1H, д), 7,87-7,90 (1H, м) і 8,00-8,04 (1H, м)

ПРИКЛАД 44 Метил N-{3-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)тіо]пропіл}карбамат

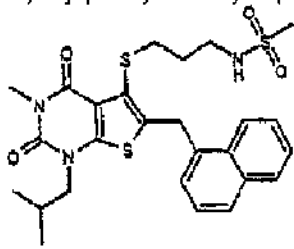


Зазначену в заголовку сполуку (4мг) одержують з 5-[(3-амінопропіл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діону (10мг) і метилхлорформату (34мг) у спосіб прикладу 41

МС (+ve APCI) 526 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,88 (6H, д), 1,87 (2H, квінт), 2,10-2,24 (1H, м), 3,08 (2H, т), 3,39 (2H, к), 3,43 (3H, с), 3,63 (2H, д), 3,66 (3H, с), 4,77 (2H, с), 5,51 (1H, шир), 7,34 (1H, д), 7,44 (1H, т), 7,48-7,53 (2H, м), 7,82 (1H, д), 7,87-7,90 (1H, м) і 8,01-8,04 (1H, м)

ПРИКЛАД 45 N-{3-[(1,2,3,4-Тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)тіо]пропіл}метансульфонамід



5-[(3-Амінопропіл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон (50мг) і триетиламін (100мкл) розчиняють в дихлорметані (5мл) і потім охолоджують в льоду. Краплями додають метансульфонілхлорид (25мкл) і розчин перемішують протягом 1 години. Додають водний аміак (розбавлений) та фази поділяють. Водну фазу екстрагують три рази дихлорметаном, органічні фази об'єднують, сушать, фільтрують і випарюють.

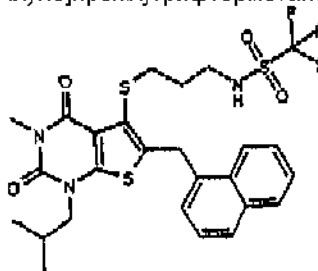
Очистка ВЕРХ (етилацетат ізогексан, 20-100 80-0) з подальшим розтиранням з метанолом дають зазначену в заголовку сполуку (43мг)

МС (+ve APCI) 546 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 0,81 (6H, д), 1,76 (2H, квінт), 2,00-2,11 (1H, м), 2,87 (3H, с), 3,00-3,09 (4H, м), 3,25 (3H, с), 3,59 (2H, д), 4,77 (2H, с), 7,03 (1H, т), 7,41 (1H, д), 7,50 (1H, т), 7,52-7,60 (2H, м), 7,88

(1H, д), 7,95-7,98 (1H, м) і 8,07 (1H, д)

ПРИКЛАД 46 N-{3-[(1,2,3,4-Тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл)тіо]пропіл}трифторметансульфонамід

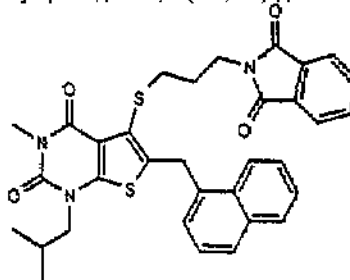


5-[(3-Амінопропіл)тіо]-3-метил-3-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон (48мг) і триетиламін (100мкл) розчиняють в дихлорметані (5мл) і потім охолоджують до -78°C. Краплями додають трифторметан-сульфоновий ангідрид (50мкл) в дихлорметані (2мл) і розчин перемішують протягом 5 хвилин. Додають аміак в етанолі (1M, 0,5мл) і реакційній суміші дають нагрітись до кімнатної температури. Додають воду і фази поділяють. Водну фазу двічі екстрагують дихлорметаном, органічні фази об'єднують і сушать, фільтрують і упарюють. Очистка ВЕРХ (етилацетат ізогексан, 5-40 95-60) дає зазначену в заголовку сполуку (23мг)

МС (+ve APCI) 600 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 0,82 (6H, д), 1,76 (2H, квінт), 2,00-2,11 (1H, м), 3,03 (2H, т), 3,25 (3H, с), 3,27 (2H, т), 3,60 (2H, д), 4,76 (2H, с), 7,39 (1H, д), 7,49 (1H, т), 7,54-7,57 (2H, м), 7,88 (1H, д), 7,96 (1H, д), 8,04 (1H, д), 9,36 (1H, с)

ПРИКЛАД 47 5-[(3-(1,3-Дигідро-1,3-діоксо-2H-ізоіндол-2-іл)пропіл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон

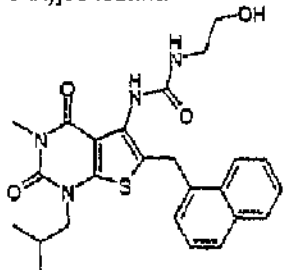


5-[(3-Гідроксипропіл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон (приклад 4, 470мг), трифенілфосфін (290мг) і фталімід (162мг) розчиняють в тетрагідрофурані (7мл). Краплями додають розчин діетилазодикарбоксилату (170мкл) в тетрагідрофурані (2мл) і суміш перемішують протягом ночі. Додають воду і ефір та фази поділяють. Водну фазу двічі екстрагують дихлорметаном. Органічні екстракти промивають розсолем, сушать, фільтрують і випарюють. Колонкова хроматографія (ефір ізогексан, 2:1) дає твердий продукт, який розтирають в гарячому стані із сумішшю ізогексан етилацетат (4:1) і потім перекристалізують з суміші ізогексан етилацетат (2:1), одержуючи названу в заголовку сполуку (12мг)

МС (+ve APCI) 598 ((M+H)⁺)

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,81 (6H, д), 1,87 (2H, квіт), 1,98-2,10 (1H, м), 3,01 (2H, т), 3,05 (3H, с), 3,57 (2H, д), 3,67 (2H, т), 4,77 (2H, с), 7,38 (1H, д), 7,46 (1H, т), 7,49-7,56 (2H, м), 7,82 (4H, с), 7,85 (1H, д), 7,93-7,96 (1H, м) і 8,06-8,09 (1H, м)

ПРИКЛАД 48 N-(2-Гідроксietил)-N'-[1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл]сечовина



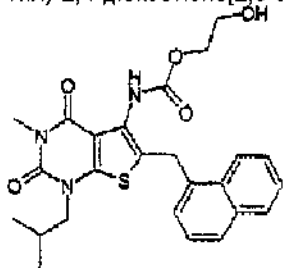
Дифенілфосфорилазид (0,27мл) додають до розчину 1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-[1-нафталінілметил]-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти (приклад 16, стадія а), 400мг) і триетиламіну (0,18мл) в безводному толуолі (12мл). Суміш нагрівають при 90°C в атмосфері азоту протягом 3 годин, потім охолоджують до кімнатної температури, одержуючи 0,088М розчин N-[1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл]ізоціанату. Деяку кількість цього розчину (3мл) обробляють етаноламіном (0,019мл) і через 1 годину додають 1М хлористоводневу кислоту (50мл). Додають метанол (20мл) і суміш екстрагують етилацетатом (5x100мл). Органічні екстракти промивають водою (50мл), потім насиченим розчином гідрокарбонату натрію (50мл), сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і концентрують за пониженого тиску до об'єму близько 30мл. Через 16 годин осаджений твердий продукт збирають фільтруванням і сушать у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (0,058г).

Т пл 227-228°C

МС (+ve APCI) 481 ((M+H)⁺)

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,77 (6H, д), 1,97-2,07 (1H, м), 3,19 (2H, к), 3,21 (3H, с), 3,46 (2H, к), 3,51 (2H, д), 4,43 (2H, с), 4,72 (1H, т), 7,01 (1H, т), 7,45-7,54 (4H, м), 7,86 (1H, дд), 7,92-7,95 (1H, м), 8,01-8,04 (1H, м), 8,28 (1H, с)

ПРИКЛАД 49 2-Гідроксietил-[1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл]карбамат



Етиленгліколь (1мл) додають до 0,088М розчину N-[1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл]ізоціанату в толуолі (приклад 48, 3мл). Суміш нагрівають при 90°C протягом 1 годи-

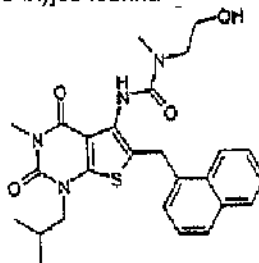
ни, потім додають 1М хлористоводневу кислоту (50мл) і екстрагують ефіром (100мл). Органічні екстракти промивають водою (50мл) і потім насиченим розчином гідрокарбонату натрію (50мл), потім сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють за пониженого тиску. Записок очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи сумішшю ефір ізогексан (3/2), і потім перекристалізують з суміші етилацетат ізогексан, одержуючи названу в заголовку сполуку (0,023г).

Т пл 201-202°C

МС (+ve APCI) 482 ((M+H)⁺)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,84 (6H, д), 2,06-1,99 (1H, м), 2,27 (1H, т), 3,38 (3H, с), 3,55 (2H, д), 3,87-3,92 (2H, м), 4,53-4,37 (2H, м), 4,57 (2H, с), 7,42-7,51 (4H, м), 7,80-7,54 (1H, м), 7,86-7,89 (1H, м), 7,93-7,97 (1H, м), 8,16 (1H, с шир)

ПРИКЛАД 50 N-(2-Гідроксietил)-N-метил-N'-[1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл]сечовина



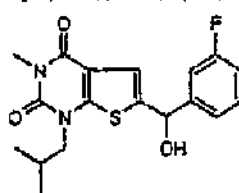
2-(Метиламіно)етанол (0,026мл) додають до 0,088М розчину N-[1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-іл]ізоціанату в толуолі (приклад 48, 3мл). Через 16 годин додають етилацетат (50мл) і суміш промивають 1М хлористоводневою кислотою (50мл), водою (50мл) і потім насиченим розчином гідрокарбонату натрію (50мл), потім сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють за пониженого тиску. Записок очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи ефіром, потім кристалізують з суміші етилацетат ізогексан, одержуючи названу в заголовку сполуку (0,61г).

Т пл, 151-152°C

МС (+ve APCI) 495 ((M+H)⁺)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,84 (6H, д), 2,08-2,21 (1H, м), 3,18 (3H, с), 3,23 (1H, т), 3,37 (3H, с), 3,55-3,60 (4H, м), 3,87 (2H, к), 4,54 (2H, с), 7,43-7,49 (4H, м), 7,79-7,82 (1H, м), 7,85-7,88 (1H, м), 7,95-7,99 (1H, м), 8,37 (1H, с)

ПРИКЛАД 51 6-[(1-Гідрокси-1-(3-фторфеніл)]метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон



а) 6-Хлор-3-метил-1-(2-метилпропіл)-1H-піримідин-2,4-(1H,3H)-діон

Суміш

6-хлор-3-метил-1H-піримідин-

2,4(1H,3H)-діону (J Amer Chem Soc, 1980, 102, 5036) (27,85г), 1-йод-2-метилпропану (21,9мл) і карбонату калію (28,36г) в безводному диметилформаміді (110мл) перемішують при 90°C в атмосфері азоту протягом 40 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і розбавляють водою (800мл). Додають розсіл (100мл) і суміш екстрагують ефіром (2x500мл). Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють за пониженого тиску. Залишкове масло розтирають з ефіром і одержувані кристали фільтрують, промивають ефіром і сушать у вакуумі, одержуючи зазначену в підзаголовку сполуку (7,38г). Маточні розчини випарюють за пониженого тиску і очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію з елююванням сумішшю ізогексан ефір (1/1), одержуючи додаткову кількість зазначеної в підзаголовку сполуки (6,90г).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,96 (6H, д), 2,10-2,24 (1H, м), 3,34 (3H, с), 3,90 (2H, д), 5,92 (1H, с)

б) 3-Метил-1-(2-метилпропіл)-6-тіоксопіримидин-2,4(1H,3H)-діон

До перемішуваного розчину 6-хлор-6-метил-1-(2-метилпропіл)-1H-піримидин-2,4(1H,3H)-діону (31,5г) в етанолі (120мл) додають пдрат гіросульфиду натрію (11,83г). Через 16 годин додають додатковий пдрат гіросульфиду натрію (5,92г) і перемішування продовжують протягом 5 годин. Реакційну суміш розбавляють водою і потім екстрагують етилацетатом (2x200мл). Водний шар підкислюють доданням концентрованої хлористоводневої кислоти і екстрагують етилацетатом (3x500мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють за пониженого тиску, одержуючи зазначену в підзаголовку сполуку у вигляді твердої речовини (25,44г).

МС (+ve APCI) 215 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,94 (6H, д), 2,23-2,38 (1H, м), 3,32 (3H, с), 4,16 (2H, с), 4,30 (2H, д)

с) 3-Метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримидин-2,4(1H,3H)-діон

Ацетат натрію (38,9г) додають до перемішуваної суспензії 3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-тіоксопіримидин-2,4(1H,3H)-діону (25,42г) у воді (1л). Через 5 годин суміш фільтрують. До фільтрату додають водний розчин хлорацетальдегду (50%мас, 142мл) і суміш перемішують протягом 16 годин. Суміш підкислюють концентрованою хлористоводневою кислотою і екстрагують етилацетатом (3x500мл). Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і упарюють за пониженого тиску. Залишкове масло очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію з елююванням сумішшю ізогексан ефір (1/1), одержуючи названу в заголовку

сполуку (26,78г) у вигляді твердого продукту

МС (+ve APCI) 239 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,00 (6H, д), 2,26-2,42 (1H, м), 3,43 (3H, с), 3,81 (2H, д), 6,84 (1H, д), 7,36 (1H, д)

д) 6-[(1-Гідрокси-1-(3-фторфеніл))метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримидин-2,4(1H,3H)-діон

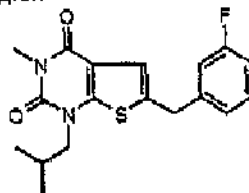
До розчину 3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримидин-2,4(1H,3H)-діону (1г) в тетрагідрофурані (20мл) при -78°C додають діізопропіламід літію (1М, 6,3мл). Через 5 хвилин додають розчин м-фторбензальдегду в тетрагідрофурані (2мл) і реакційну суміш перемішують протягом 2 год при -78°C. Додають воду (10мл) і реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар відділяють, сушать над безводним сульфатом магнію і концентрують у вакуумі. Одержуване масло хроматографують (діоксид кремнію) з елююванням сумішшю 1/1 ізогексан етилацетат, одержуючи названу в заголовку сполуку (461мг).

Т пл 54°C

МС (+ve APCI) 363 (M+H)

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 0,90 (6H, д), 2,17 (1H, м), 3,22 (3H, с), 3,60-3,78 (2H, дм), 5,98 (1H, д), 6,66 (1H, д), 7,03 (1H, с), 7,11 (1H, м), 7,28 (2H, м), 7,41 (1H, м)

ПРИКЛАД 52 6-[(3-фторфеніл)метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримидин-2,4(1H,3H)-діон



До розчину 6-(1-гідрокси-(3-фторфеніл)метил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримидин-2,4(1H,3H)-діону (приклад 51) (957мг) в трифтороцтовій кислоті (7мл) додають триетилсилан (4мл) і реакційну суміш залишають для перемішування протягом 16 годин. Цю суміш потім виливають на 10% гідроксид натрію і екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать над сульфатом магнію і потім концентрують у вакуумі до в'язкого масла. Масло очищають ВЕРХ (82мг).

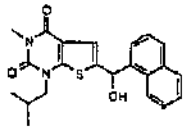
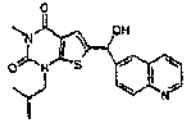
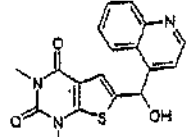
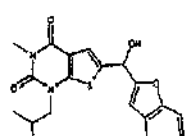
Т пл 76-78°C

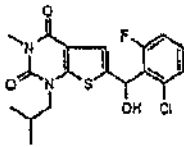
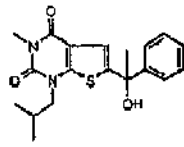
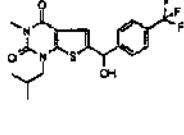
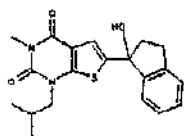
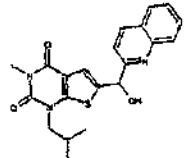
МС (+ve APCI) 347 (M+H)

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 0,88 (6H, д), 2,16 (1H, м), 3,23 (3H, с), 3,67 (2H, д), 4,16 (2H, с), 7,04-7,18 (4H, м), 7,37 (H, м)

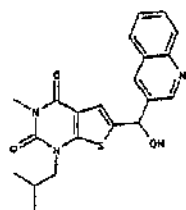
Подані далі сполуки одержують з 3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримидин-2,4(1H,3H)-діону і відповідного альдегду у спосіб прикладу 51

Приклад	Сполука	Т. пл. (°C)	МС (+ve APCI) (M+H) ⁺	¹ H ЯМР δ (DMSO-d ₆)
53	 6-[(1-гідрокси-1-(2-бромфеніл)метил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон	143-145	424	0,90 (6H, д); 2,18 (1H, м); 3,21 (3H, с); 3,70 (2H, м); 6,10 (1H, д); 6,69 (1H, д); 6,82 (1H, с); 7,28 (1H, т); 7,48 (1H, т); 7,62 (1H, д); 7,69 (1H, д).
54	 6-[(1-гідрокси-1-(2-метилфеніл)метил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон	159-162	359	0,90 (6H, д); 2,18 (1H, м); 2,26 (3H, с); 3,21 (3H, с); 3,71 (2H, м); 6,02 (1H, д); 6,35 (1H, д); 6,78 (1H, с); 7,15-7,28 (3H, м); 7,52 (1H, д).
55	 6-[(1-гідрокси-1-(3-ціанофеніл)метил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон	73-75	МС (-ve APCI) 368 (M-H)	0,90 (6H, д); 2,18 (1H, м); 3,22 (3H, с); 3,61-3,79 (2H, м); 6,03 (1H, д); 6,77 (1H, д); 7,06 (1H, с); 7,59 (1H, т); 7,78 (2H, м); 7,89 (1H, с).
56	 6-[(1-гідрокси-1-(3-трифторметилфеніл)метил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон	57-60	МС (+ve APCI) 394 (M+H-H ₂ O) ⁺	0,90 (6H, д); 2,17 (1H, м); 3,21 (3H, с); 3,63-3,79 (2H, м); 6,08 (1H, д); 6,75 (1H, д); 7,04 (1H, с); 7,64 (2H, м); 7,77 (2H, м).
57	 6-[(1-гідрокси-1-(3-феноксифеніл)метил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон	168-171	437	0,89 (6H, д); 2,15 (1H, м); 3,22 (3H, с); 3,62-3,78 (2H, м); 5,93 (1H, д); 6,64 (1H, д); 6,92 (1H, дд); 7,00 (3H, м); 7,10-7,22 (3H, м); 7,35-7,42 (3H, м).

61	61111	62
58 	6-[(1-гідрокси-1-(1-нафталініл)метил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон	174-175 395 0,97 (6H, д); 2,3 (1H, м); 2,75 (1H, д); 3,40 (3H, с); 3,75 (2H, дк); 6,65 (H, д); 7,00 (1H, с); 7,45-7,60 (3H, м); 7,80 (1H, д); 7,85-7,95 (2H, м); 8,03 (1H, дд). (CDCl ₃) 0,95 (6H, д); 2,29 (1H, м); 3,39 (3H, с); 3,6-3,8 (2H, м); 6,18 (1H, с); 7,10 (1H, с); 7,45 (1H, дд); 7,74 (1H, дд); 7,93 (1H, с); 8,11 (1H, д); 8,18 (1H, д); 8,92 (1H, дд).
59 	6-[(1-гідрокси-1-(6-хінолініл)метил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон	піна 396 (CDCl ₃) 0,95 (6H, д); 2,26 (1H, м); 3,36 (3H, с); 3,6-3,8 (2H, м); 6,65 (1H, с); 7,05 (1H, с); 7,54 (1H, т); 7,70 (1H, т); 7,76 (1H, д); 7,94 (1H, д); 8,15 (1H, д); 8,97 (1H, д).
60 	6-[(1-гідрокси-1-(4-хінолініл)метил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон	піна 396 (CDCl ₃) 0,95 (6H, д); 2,26 (1H, м); 3,36 (3H, с); 3,6-3,8 (2H, м); 6,65 (1H, с); 7,05 (1H, с); 7,54 (1H, т); 7,70 (1H, т); 7,76 (1H, д); 7,94 (1H, д); 8,15 (1H, д); 8,97 (1H, д).
61 	(±) 6-[1-бензо[b]фуран-2-іл)-1-гідрокси-метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон	385

62		6-[(1-гідрокси-1-(2-хлор-6-фторфеніл)етил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3- <i>d</i>]піримідин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-діон	68,9 -70	397/ 399	0,92 (6 <i>H</i> , д); 2,23 (1 <i>H</i> , м); 3,21 (3 <i>H</i> , с); 3,74 (2 <i>H</i> , м); 6,38 (1 <i>H</i> , д); 6,72 (1 <i>H</i> , с); 6,78 (1 <i>H</i> , д); 7,25 (1 <i>H</i> , дт); 7,35-7,47 (2 <i>H</i> , м).
63		6-[(1-гідрокси-1-феніл)етил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3- <i>d</i>]піримідин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-діон	62- 64	359	0,89 (6 <i>H</i> , м); 1,89 (3 <i>H</i> , с); 2,16 (1 <i>H</i> , м); 3,22 (3 <i>H</i> , с); 3,58-3,78 (2 <i>H</i> , дк); 6,45 (1 <i>H</i> , с); 7,07 (1 <i>H</i> , с); 7,23 (1 <i>H</i> , т); 7,32 (2 <i>H</i> , т); 7,51 (2 <i>H</i> , д);
64		6-[(1-гідрокси-1-(4-трифторметилфеніл)етил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3- <i>d</i>]піримідин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-діон	152- 154	413	0,89 (6 <i>H</i> , д); 2,17 (1 <i>H</i> , м); 3,22 (3 <i>H</i> , с); 3,61-3,79 (2 <i>H</i> , м); 6,07 (1 <i>H</i> , д); 6,73 (1 <i>H</i> , д); 7,06 (1 <i>H</i> , с); 7,61 (2 <i>H</i> , д); 7,61 (2 <i>H</i> , д).
65		(±) 6-(2,3-дигідро-1-гідрокси-1 <i>H</i> -інденіл)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3- <i>d</i>]піримідин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-діон		371	
66		6-[(1-гідрокси-1-(2-хінолініл)етил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3- <i>d</i>]піримідин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-діон		396	0,90 (6 <i>H</i> , д); 2,20 (1 <i>H</i> , м); 3,20 (3 <i>H</i> , с); 3,65-3,75 (2 <i>H</i> , м); 6,10 (1 <i>H</i> , д); 6,87 (1 <i>H</i> , д); 7,05 (1 <i>H</i> , с); 7,60 (1 <i>H</i> , т); 7,7-7,8 (2 <i>H</i> , м); 8,00 (2 <i>H</i> , т); 8,43 (1 <i>H</i> , д).

67



6-[(1-гідрокси-1-(3-хінолініл)метил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон

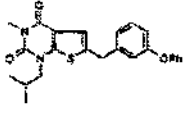
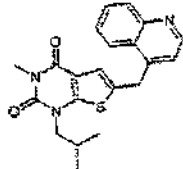
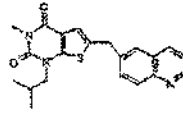
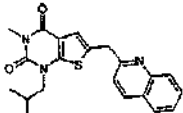
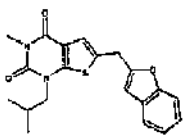
піна

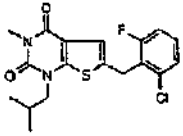
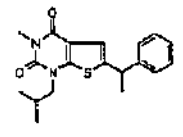
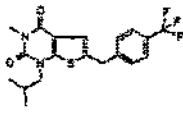
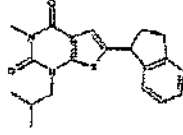
396

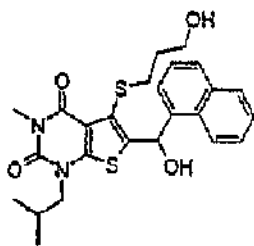
(CDCl₃) 0,95 (6H, д); 2,28 (1H, м); 3,39 (3H, с); 3,43 (1H, шир.с); 3,7-3,8 (2H, м); 6,21 (1H, шир.с); 7,13 (1H, с); 7,59 (1H, т); 7,74 (1H, дт); 7,84 (1H, д); 8,12 (1H, д); 8,24 (1H, д); 8,92 (1H, д).

Подані далі сполуки одержують з відповідних спиртів (вказані вище) у спосіб прикладу 52

Приклад	Сполука	Т. пл. (°C)	МС (+ve APCI) (M+H) ⁺	¹ H ЯМР δ (DMSO-d ₆)
68	6-(2-бромфенілметил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон	102-106	407/409	0,66 (6H, д); 2,16 (1H, м); 3,22 (3H, с); 3,67 (2H, д); 4,24 (2H, с); 6,99 (1H, с); 7,23 (1H, т); 7,39 (1H, т); 7,48 (1H, д); 7,64 (1H, д).
69	6-(2-метилфенілметил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон	масло	343	0,87 (6H, д); 2,15 (1H, м); 2,26 (3H, с); 3,14 (3H, с); 3,66 (2H, т); 4,12 (2H, с); 6,92 (1H, с); 7,16-7,24 (4H, м).
70	6-(3-ціанофенілметил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон	112-113	354	0,88 (6H, д); 2,16 (1H, м); 3,23 (3H, с); 3,67 (2H, д); 4,21 (2H, с); 7,13 (1H, с); 7,55 (1H, т); 7,66-7,44 (2H, м); 7,81 (2H, с).
71	6-(3-трифторметилфенілметил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон	119	397	0,88 (6H, д); 2,16 (1H, м); 3,23 (3H, с); 3,67 (2H, д); 4,26 (2H, с); 7,13 (1H, с); 7,55-7,65 (3H, м); 7,70 (1H, с).

72		106	421	0,89 (6H, д); 2,16 (1H, м); 3,23 (3H, с); 3,68 (2H, д); 4,13 (2H, с); 6,87 (1H, дд); 6,98-7,01 (3H, м); 7,07-7,16 (3H, м); 7,32-7,41 (3H, м).
73		198- 260	380	0,86 (6H, д); 2,15 (1H, м); 3,20 (3H, с); 3,65 (2H, д); 4,70 (2H, с); 7,17 (1H, с); 7,51 (1H, д); 7,65 (1H, т); 7,78 (1H, т); 8,05 (1H, д); 8,28 (1H, д); 8,98 (1H, д).
74		115- 122	380	0,86 (6H, д); 2,14 (1H, м); 3,23 (3H, с); 3,66 (2H, д); 4,35 (2H, с); 7,16 (1H, с); 7,53 (1H, дд); 7,70 (1H, дд); 7,88 (1H, д); 7,99 (1H, д); 8,33 (1H, д); 8,88 (1H, дд).
75		143- 148 (роз кл.)	380	0,88 (6H, д); 2,18 (1H, м); 3,22 (3H, с); 3,68 (2H, д); 4,50 (2H, с); 7,20 (1H, с); 7,58 (1H, д); 7,61 (1H, т); 7,80 (1H, т); 8,00 (2H, т); 8,40 (1H, д).
76			369	(CDCl ₃) 0,97 (6H, д); 2,30 (1H, м); 3,41 (3H, с); 3,47 (2H, д); 4,24 (2H, с); 6,54 (1H, с); 7,10-7,30 (3H, м); 7,43 (1H, д); 7,53 (1H, д).

77		122	381/ 383	0,88 (6H, д); 2,18 (1H, м); 3,21 (3H, с); 3,67 (2H, д); 4,25 (2H, с); 6,94 (1H, с); 7,27-7,33 (1H, м); 7,39 (2H, м).
78		мас- ло	343	0,85 (6H, д); 1,63 (3H, д); 2,14 (1H, м); 3,23 (3H, с); 3,56-3,73 (2H, мд); 4,35 (1H, к); 7,04 (1H, с); 7,2-7,37 (5H, м).
79		121	397	0,88 (6H, д); 2,16 (1H, м); 3,23 (3H, с); 3,67 (2H, д); 4,25 (2H, с); 7,13 (1H, с); 7,53 (2H, д); 7,70 (2H, д).
80			355	(CDCl ₃) 0,95 (6H, дд); 2,1-2,2 (1H, м); 2,2-2,3 (1H, м); 2,6-2,7 (1H, м); 2,9-3,1 (2H, м); 3,42 (3H, с); 3,6-3,8 (2H, дк); 4,55 (1H, т); 7,1-7,3 (5H, м).



а) (±) 6-(1-[[Диметил-(1,1-диметилетил)сиділоксі]-1[нафталініл]метил]-6-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-*d*]піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діон

Диметил (1,1-диметилетил)сиділхлорид (230мг) і імідазол (130мг) додають до розчину (±) 6-(1-гідрокси-1-[1-нафталініл]метил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-*d*]піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діону (500мг) в диметилформаміді (10мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 3 днів. Реакційну суміш гасять розбавленою хлористоводневою кислотою і екстрагують етилацетатом. Органічну фазу відділяють і промивають два рази розбавленою хлористоводневою кислотою і один раз розсопом, сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі. Очистка хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю ізоексан етилацетат (від 4:1 до 2:1) дає зазначений в підзаголовку продукт (0,47г).

МС (APCI) 508 ((*M*+*H*)⁺)

б) (±) 6-(1-Гідрокси-1-[1-нафталініл]метил)-5-((3-гідроксипропіл)тіо)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно-[2,3-*d*]піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діон

Розчин дізопропіламіді ліпю (1,40ммоль) в тетрагідрофурані (5мл) додають до розчину (±) 6-(1-[[диметил-1,1-диметилетилсиділоксі]-1-[1-нафталініл]метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-*d*]піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діону (450мг) і 3-[[диметил-(1,1-диметилетил)сиділ]оксі]пропіл-4-метилфенілтіосульфату (J Med Chem, 1995, 38, 2557, 500мг) в тетрагідрофурані (15мл) при -78°C. Після витримання 1 годину при -78 °C реакційній суміш дають нагрітися до кімнатної температури. Реакційну суміш гасять розбавленою хлористоводневою кислотою і екстрагують етилацетатом.

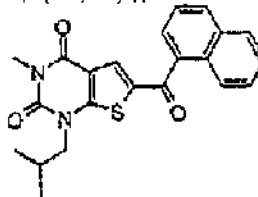
Органічну фазу відділяють і промивають два рази розбавленою хлористоводневою кислотою, два рази насиченим розчином гідрокарбонату натрію і один раз розсопом, потім сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в ацетонітрилі (3мл) та додають фтористоводневу кислоту (40% водна, 0,1мл). Через 24 години реакційну суміш гасять доданням насиченого розчину гідрокарбонату натрію і екстрагують в етилацетат. Органічну фазу відділяють і промивають два рази насиченим розчином гідрокарбонату натрію і один раз розсопом, сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі. Очистка хроматографією на силікагелі з елююванням етилацетатом дає зазначену в заголовку сполуку (0,012г).

Т пл 100-105°C

МС (APCI) 467 ((*M*+*H*-H₂O)⁺)

¹H ЯМР (DMSO-*d*₆) δ 0,3 (6*H*, т), 1,58 (2*H*, квінт), 2,10 (1*H*, м), 2,87 (1*H*, м), 2,95 (1*H*, м), 3,24 (3*H*, с), 3,30 (2*H*, дт), 3,50 (1*H*, дд), 3,70 (1*H*, дд), 4,41 (1*H*, т), 7,14 (1*H*,), 7,38 (1*H*,), 7,49 (1*H*, т), 7,55-7,65 (2*H*, м), 7,93 (1*H*, д), 8,00-8,05 (2*H*, м)

ПРИКЛАД 84 3-Метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілкарбоніл)тієно[2,3-*d*]піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діон



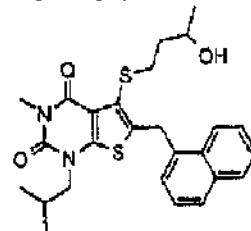
1-Нафтоїлхлорид (1,25мл) додають в атмосфері азоту до перемішуваної суспензії хлориду алюмінію (1,1г) в 1,2-дихлоретані (10мл). Краплями додають розчин 3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-*d*]піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діону (2,0г) в 1,2-дихлоретані (10мл) і одержувану суміш нагрівають при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 24 годин і потім дають охолотитися до кімнатної температури. Реакційну суміш гасять обережним доданням води (2мл) і потім концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в етилацетаті і промивають тричі розбавленою хлористоводневою кислотою, двічі насиченим розчином гідрокарбонату натрію і один раз розсопом, потім сушать над сульфатом магнію і концентрують в вакуумі. Очистка хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю толуол етилацетат (9:1) дає зазначену в заголовку сполуку (0,78г).

Т пл ~150°C

МС (APCI) 393 ((*M*+*H*)⁺)

¹H ЯМР (DMSO-*d*₆) δ 1,00 (6*H*, д), 2,25 (1*H*, м), 3,22 (3*H*, с), 3,80 (2*H*, д), 7,47 (1*H*, с), 7,55-7,65 (2*H*, м), 7,70 (1*H*, т), 7,85 (1*H*, д), 8,05 (1*H*, дд), 8,10 (1*H*, дд), 8,20 (1*H*, д)

ПРИКЛАД 85 (±)-5-[(3-Гідроксибутил)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-*d*]піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діон



Розчин диметилсульфоксиду (0,113мл) в безводному дихлорметані (1мл) додають до розчину оксалілхлориду (0,093мл) в безводному дихлорметані (5мл) при -78°C в атмосфері азоту. Через 5 хвилин краплями додають розчин 5-[(3-гідроксипропіл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-*d*]піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діону (0,25г) в безводному дихлорметані (4мл). Через 10 хвилин додають триетиламін (0,372мл) і суміш нагрівають до кімнатної температури. Додають ефір (30мл) і суміш промивають 2*M* хлористоводневою кислотою (10мл), потім насиченим розчином гідрокарбонату натрію (10мл), потім сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють. Залишок розчиняють в безводному тетрагідрофурані (10мл), охолоджують до -78°C в атмосфері азоту і обробляють метилмагнійхлоридом (3,0*M* розчин в тетрагідрофурані, 0,265мл). Суміш нагрівають до кімнатної температури, потім додають до насиченого розчину гідро-

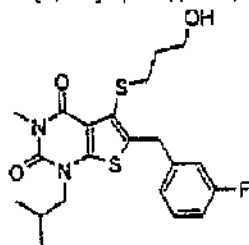
карбонату натрію (30мл) і потім екстрагують етилацетатом (2х30мл). Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують через невелику подушку діоксиду кремнію і випарюють. Залишок очищають препаративною ВЕРХ з нормальною фазою з градієнтним елююванням сумішшю етилацетат ізогексан з подальшою перекристалізацією з суміші етилацетат ізогексан, одержуючи названу в заголовку сполуку (58мг).

Т пл 162-163°C

МС (+ve APCI) 483 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,88 (6H, д), 1,25 (3H, д), 1,76-1,82 (2H, м), 2,10-2,25 (1H, м), 3,10-3,23 (3H, м), 3,42 (3H, с), 3,57-3,75 (2H, м), 4,14-4,26 (1H, м), 4,77 (2H, АВк), 7,35 (1H, д), 7,45 (1H, т), 7,50-7,56 (2H, м), 7,82 (1H, д), 7,87-7,90 (1H, м), 8,02-8,06 (1H, м).

ПРИКЛАД 86 6-(3-Фторфеніл)метил-5-[(3-гідроксипропіл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-д]піримідин-2,4(1H,3H)-діон



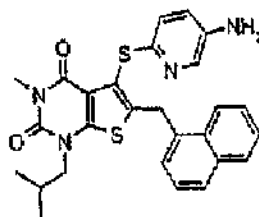
Розчин діізопропіламіду літій в тетрагідрофурані (5,0мл, 0,72ммоль) додають до розчину 6-(3-фторфеніл)метил-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-д]піримідин-2,4(1H,3H)-діону (приклад 52, 0,24г) в безводному тетрагідрофурані (5мл) при -78°C в атмосфері азоту. Через 15 хвилин додають додатковий розчин діізопропіламіду літій (2,5мл, 0,36ммоль). Реакційну суміш витримують при -78°C протягом додаткових 3 годин. Додають 3-[[диметил-(1,1-диметилетил)сипіл]оксипропіл]-4-метилфенілтіосульфат (J Med Chem, 1995, 38, 2557, 0,286г) і суміш нагрівають при 50°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш додають до насиченого розчину гідрокарбонату натрію (50мл) і екстрагують ефіром (50мл). Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють. Залишок розчиняють в ацетонітрилі (10мл) і потім обробляють 40% фтористоводневою кислотою (1мл). Через 1 годину суміш додають до насиченого розчину гідрокарбонату натрію (100мл) і екстрагують ефіром (2х50мл). Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють. Залишок очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи сумішшю етилацетат ізогексан (1:1) з подальшою перекристалізацією з суміші етилацетат ізогексан, одержуючи названу в заголовку сполуку (0,058г).

Т пл 99-100°C

МС (+ve APCI) 437 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,96 (6H, д), 1,84 (2H, квінт), 2,19-2,34 (1H, м), 2,76 (1H, т), 3,06 (2H, т), 3,43 (3H, с), 3,47 (2H, д), 3,85 (2H, к), 4,32 (2H, с), 6,90-7,02 (3H, м), 7,25-7,32 (1H, м).

ПРИКЛАД 87 5-[(5-Аміно-2-піридиніл)тіо]-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)тієно[2,3-д]піримідин-2,4(1H,3H)-діон



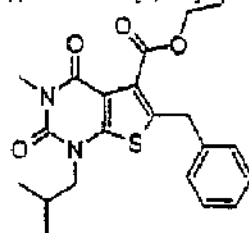
Порошок заліза (0,85г) і хлорид амонію (0,81г) додають до перемішуваної суспензії 3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-(1-нафталінілметил)-5-[(5-нітропіридин-2-іл)тіо]тієно[2,3-д]піримідин-2,4(1H,3H)-діону (приклад 37, 2,02г) в етанолі (10мл) і воді (10мл). Суміш нагрівають при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 3 годин, потім охолоджують до кімнатної температури. Додають 2М розчин гідроксиду натрію (50мл) і суміш енергійно перемішують протягом 1 години, додають етилацетат (100мл) і двофазну суміш фільтрують. Твердий продукт і водний шар по черзі промивають етилацетатом (100мл). До твердого продукту додають 2М хлористоводневу кислоту (25мл) і суміш перемішують протягом 1 години, потім додають до розчину гідроксиду натрію і екстрагують етилацетатом (2х100мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють. Залишок перекристалізовують з етилацетату, одержуючи названу в заголовку сполуку (1,07г). Маточні розчини випарюють і очищають колонковою хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи етилацетатом, і потім перекристалізовують з етилацетату, одержуючи додаткову кількість зазначеної в заголовку сполуки (0,665г).

Т пл 208-209°C

МС (+ve APCI) 503 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 0,81 (6H, д), 1,97-2,02 (1H, м), 3,15 (3H, с), 3,58 (2H, д), 4,72 (2H, с), 5,26 (2H, с шир), 6,89 (2H, АВк), 7,38 (1H, тд), 7,45-7,55 (3H, м), 7,83 (1H, т), 7,85-7,90 (1H, м), 7,93 (1H, д), 8,02 (1H, д).

ПРИКЛАД 88 Етил 1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-фенілметил-2,4-діоксотієно[2,3-д]піримідин-5-карбоксилат



а) Діетил 2-аміно-5-фенілметилтіофен-3,4-дикарбоксилат

Зазначену в підзаголовку сполуку (4,13г) у вигляді масла одержують з сірки (0,85г), триетиламіну (3,69мл), етил 2-оксо-4-фенілбутирату (5,00мл) і етилціаноацетату (2,81мл) в диметилформаміді (15мл) у спосіб прикладу 1, стадія b).

МС (+ve APCI) 334 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,30 (3H, т), 1,33 (3H, т), 3,94 (2H, с), 4,24 (2H, к), 4,30 (2H, к), 5,88 (2H, с шир), 7,20-7,35 (5H, м).

б) Діетил 2-(2-метилпропіл)аміно-5-фенілметилтіофен-3,4-дикарбоксилат

Зазначену в підзаголовку сполуку (2,39г) у ви-

гляді масла одержують з боропдиду натрію (2,2г) і діетил 2-аміно-5-фенілметилтіофен-3,4-дикарбоксилату (4,10г) в 2-метилпропановій кислоті (20мл) у спосіб прикладу 3, стадія б)

МС (+ve APCI) 390 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,94 (6H, д), 1,29 (3H, т), 1,33 (3H, т), 1,84-1,98 (1H, м), 2,95 (2H, т), 3,94 (2H, с), 4,20 (2H, к), 4,30 (2H, к), 7,19-7,35 (5H, м), 7,66 (1H, т шир)

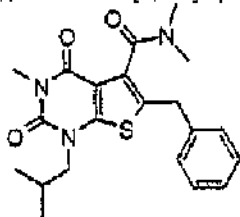
с) Етил 1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-фенілметил-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку (1,58г) одержують з ацетилхлориду (0,60мл), ціанату срібла (1,35г) і діетил 2-(2-метилпропіл)аміно-5-фенілметилтіофен-3,4-дикарбоксилату (2,38г) у спосіб прикладу 3, стадія с), і обробкою залишку етоксидом натрію (1,24г) та йодметаном (1,14мл) в етанолі (24мл) у спосіб прикладу 4

МС (+ve APCI) 401 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,93 (6H, д), 1,39 (3H, т), 2,17-2,30 (1H, м), 3,39 (3H, с), 3,69 (2H, д), 4,12 (2H, с), 4,44 (2H, к), 7,24-7,36 (5H, м)

ПРИКЛАД 89 1,2,3,4-Тетрагідро-3,N,N-триметил-1-(2-метилпропіл)-6-фенілметил-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-карбоксамід



а) 1,2,3, 4-Тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-фенілметил-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-карбонова кислота

1М розчин гідроксиду натрію (7,5мл) додають до перемішаного розчину етил 1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-фенілметил-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-карбоксилату (1,50г) в метанолі (7,5мл) і тетрагідрофурані (15мл) Через 16 годин додають додатковий 1М розчин гідроксиду натрію (7,5мл) і розчин перемішують при 50°C протягом додаткових 8 годин Додають воду (100мл) і розчин промивають ефіром (100мл) Водну фазу підкислюють доданням концентрованої хлористоводневої кислоти і потім екстрагують етилацетатом (2x100мл) Не розчинену тверду частину в органічних екстрактах фільтрують і сушать у вакуумі при 50°C, одержуючи названу в заголовку сполуку (1,00г)

Т пл 238°C (розкл)

МС (+ve APCI) 373 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 0,87 (6H, д), 2,05-2,20 (1H, м), 3,25 (3H, с), 3,68 (2H, д), 4,25 (2H, с), 7,24-7,36 (5H, м), 13,92 (1H, с шир)

с) 1,2,3,4-Тетрагідро-3,N,N-триметил-1-(2-метилпропіл)-6-фенілметил-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-карбоксамід

Оксаліпхлорид (0,087мл) додають до перемішаного розчину 1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-6-фенілметил-2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідин-5-карбонової кислоти (0,37г) і диметилформаміду (0,01мл) в безводному дихлорметані (20мл) Через 1 годину розчин випарюють Зали-

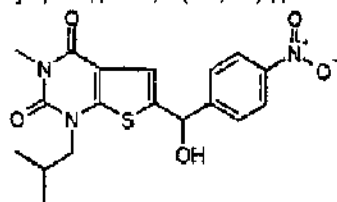
шок розчиняють в безводному тетрагідрофурані (7мл) і 1мл цього розчину додають до перемішаного суміші 40% водного розчину диметилформаміду (1мл) і насиченого розчину гідрокарбонату натрію (2мл) Через 30 хвилин додають воду (10мл) і суміш екстрагують етилацетатом (10мл) Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють Залишок перекарісталізують з суміші етилацетат ізогексан, одержуючи названу в заголовку сполуку (0,025г)

Т пл 144-146°C

МС (+ve APCI) 400 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 0,89 (6H, д), 2,08-2,21 (1H, м), 2,64 (3H, с), 2,97 (3H, с), 3,21 (3H, с), 3,59-3,76 (2H, м), 3,97 (2H, АВк), 7,21-7,35 (5H, м)

ПРИКЛАД 90 6-[1-Гідрокси-(4-нітрофеніл)метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4-(1H,3H)-діон

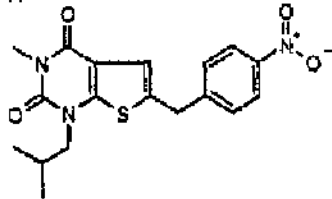


Одержують з 3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4-(1H,3H)-діону (приклад 51, стадія с) і 4-нітробензальдегіду у спосіб прикладу 51, стадія d)

Т пл 156°C

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 0,89 (6H, д), 2,17 (1H, м), 3,21 (3H, с), 3,61-3,79 (2H, м), 6,14 (1H, д), 6,84 (1H, д), 7,10 (1H, с), 7,73 (2H, д), 8,24 (2H, д)

ПРИКЛАД 91 6-(4-Нітрофенілметил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4-(1H,3H)-діон



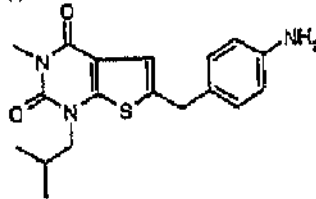
Одержують з 6-[1-гідрокси-(4-нітрофеніл)метил]-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4-(1H,3H)-діону у спосіб прикладу 52

Т пл 127°C

МС (+ve APCI) 372 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 0,88 (6H, д), 2,18 (1H, м), 3,23 (3H, с), 3,67 (2H, д), 4,31 (2H, с), 7,15 (1H, с), 7,59 (2H, д), 8,20 (2H, д)

ПРИКЛАД 92 6-(4-Амінофенілметил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4-(1H,3H)-діон



До розчину 6-(4-нітрофенілметил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4-(1H,3H)-діону (275мг) в етанолі (15мл) і воді (1мл) дода-

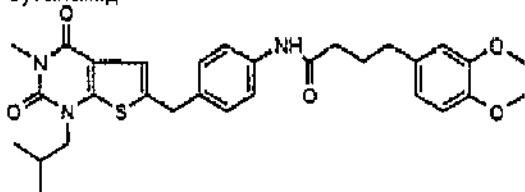
ють порошок заліза (82мг) і хлорид амонію (78мг) Суміш нагрівають при 90°C протягом 6 годин і потім дають їй охолотитися до кімнатної температури Реакційну суміш фільтрують і потім упарюють, після чого поділяють між етилацетатом і водою Органічний шар збирають, сушать над сульфатом магнію і потім випарюють Одержжане масло очищають ВЕРХ з нормальною фазою (ізогексан етилацетат, 80-0 20-100), одержуючи названу в заголовку сполуку (20мг)

Т пл 104°C

МС (+ve APCI) 344 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,87 (6H, д), 2,15 (1H, м), 3,22 (3H, с), 3,66 (2H, д), 3,91 (2H, с), 4,98 (2H, с), 6,51 (2H, д), 6,9 (1H, с), 6,94 (2H, д)

ПРИКЛАД 93 4-(3,4-Диметоксифеніл)-N-(4-[(1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-6-іл)метил]феніл)-бутанамід



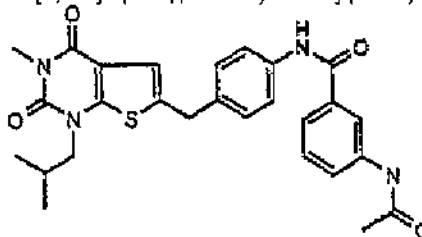
До розчину N-етил-N'-[3-(диметиламіно)пропіл]карбодіміду (37мг), 1-гідроксибензотриазолу (26мг) і 4-(3,4-диметилоксифеніл)бутанової кислоти (36мг) в дихлорметані (6мл) додають 6-(4-амінофенілметил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон (45мг) в дихлорметані (2мл) Реакційну суміш перемішують протягом ночі і потім промивають напівнасиченим гідрокарбонатом натрію і екстрагують в етилацетат Органічний шар сушать над сульфатом магнію, випарюють і залишок очищають ВЕРХ з нормальною фазою (ізогексан етилацетат, 50-0 50-100), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (19мг) у вигляді піни

МС (+ve APCI) 550 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,87 (6H, д), 1,88 (2H, м), 2,01 (1H, м), 2,29 (2H, т), 2,51 (2H, т), 3,32 (3H, с), 3,66 (2H, д), 3,73 (3H, с), 3,75 (3H, с), 4,06 (2H, с), 6,70 (1H, м), 6,72 (1H, м), 6,84 (1H, м), 7,03 (1H, с), 7,19 (2H, д), 7,53 (2H, д), 9,85 (1H, с)

ПРИКЛАД 94 3-Ацетамідо-N-(4-[1,2,3,4-тетрагідро-3-метил-1-(2-метилпропіл)-2,4-діоксітіє-

но[2,3-d]піримідин-6-іл)метил]феніл)бензамід



Одержують у спосіб прикладу 93 з 6-(4-амінофенілметил)-3-метил-1-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діону і 3-ацетамідо-бензойної кислоти

Т пл 230°C

МС (+ve APCI) 505 ((M+H)⁺)

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,88 (6H, д), 2,19 (1H, м), 3,23 (3H, с), 3,32 (3H, с), 3,87 (2H, д), 4,10 (2H, с), 7,06 (1H, с), 7,23 (2H, д), 7,43 (1H, т), 7,59 (1H, д), 7,71 (2H, д), 7,81 (1H, д), 8,06 (1H, с), 10,13 (1H, с), 10,24 (1H, с)

ПРИКЛАД 95 Інгибування реакції змішаних лімфоцитів (РЗМ) людини

Випробування на РЗМ проводили у 96-лункових плоскодонних титраційних мікропланшетах Сполуки приготували у вигляді 10мМ вихідного розчину в диметилсульфоксиді 50-кратне розведення його готували в RPMI Серійні розведення готували з цього розчину 10мкл 50-кратно розведеного вихідного розчину або його розведень додали в лунки для одержання концентрацій на початку аналізу 9,5мкМ і нижче В кожну лунку примістили 1,5x10⁵ клітин кожного з двох донорів, які задовольняють вимогам, в кінцевому об'ємі 0,2мл середовища RPMI 1640, доповненого 10% сироваткою людини, 2мМ L-глутаміном і пеніциліном/стрептоміцином Клітини інкубували при 37°C у зволоженої атмосфері з вмістом діоксиду вуглецю 5% протягом 120 годин Протягом кінцевих 6 годин інкубації додали ³H-тимідин (0-5мкКи) Потім визначили рівень радіоактивності, включений клітинами, що являє собою величину проліферації Т-клітин

Бупо виявлено, що сполуки, одержані згідно з прикладами 1-94, у вищезазначеному випробуванні виявляють величину ІА₅₀ нижчу від 1x10⁻⁶М