



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **44651** (13) **U**  
(51) МПК (2009)  
**C07D 405/00**  
**C07D 333/00**  
**C07D 257/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 2,3-ДІАМІНО-5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-ТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИН-4(3Н)-ОНІВ**

1

2

(21) u200904301

(22) 30.04.2009

(24) 12.10.2009

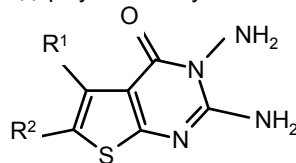
(46) 12.10.2009, Бюл.№ 19, 2009 р.

(72) ПОХОДИЛО НАЗАРІЙ ТАРАСОВИЧ, ОБУШАК  
МИКОЛА ДМИТРОВИЧ, МАТІЙЧУК ВАСИЛЬ  
СТЕПАНОВИЧ

(73) ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ФРАНКА

(57) Спосіб одержання заміщених 2,3-діаміно-5-R<sup>1</sup>-  
6-R<sup>2</sup>-тієно[2,3-d]піримідин-4(3Н)-онів, що включає  
використання заміщених 2-амінотієнів як  
вихідних сполук, який відрізняється тим, що до  
них додають натрій азид, етилортоформіат і  
нагрівають 3-4 год. при 95-100 °С в розчині  
ацетатної кислоти, охолоджують до кімнатної  
температури, додають концентрованої хлоридної

кислоти, фільтрують, фільтрат упарюють, залишок  
перекристалізують із 2-пропанолу і одержують  
алкіл[4-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-2-(1Н-тетразол-1-іл)]-3-  
тієфенкарбоксилати, які нагрівають протягом 3-4  
год. в гідрозингідраті, охолоджують і розводять  
водою, осад відфільтровують,  
перекристалізують з етилового спирту і  
одержують сполуки загальної формули:



де R<sup>1</sup> = алкіл, арил;  
R<sup>2</sup> = H, алкіл.

Корисна модель стосується органічної хімії, а  
саме способів одержання практично корисних  
органічних сполук, які можуть бути використані у  
фармакології як біологічно активні сполуки.

2,3-Діамінопіримідин-4(3Н)-они є  
попередниками пуринових основ, природних  
гетероциклічних сполук, які беруть участь у  
важливих фізіологічних процесах. Практично всі  
агоністи цих рецепторів, що синтезовані дотепер,  
структурно пов'язані з пуриновими основами.  
Препарати на їх основі займають значний сегмент  
лікарських засобів з різноманітною, зокрема анти-  
ВІЛ, активністю [Pharmaceutical substances:  
syntheses, patents, applications (5th ed.) / Kleemann  
A., Engel J., Kutscher B., Reichert. D. - Stuttgart, New  
York: Thieme, 2009. - 1800 pp.]. Ведуться  
широкомасштабні дослідження біологічної  
активності тієнопіримідинів [Phoujdar M. S.,  
Microwave-based synthesis of novel thienopyrimidine  
bioisosteres of gefitinib / Phoujdar M. S., Kathiravan  
M. K., Bariwal J. B., Shah A. K., Jain K. S. II  
Tetrahedron Lett. - 2008. -Vol. 49. № 7. - P. 1269-  
1273., Hafez H. N. Design and synthesis of 3-  
pyrazolyl-thiophene, thieno[2,3-d]pyrimidines as new  
bioactive and pharmacological activities / Hafez H. N.

, El-Gazzar A. B. A. II Bioorg. Med. Chem. Lett. -  
2008. -Vol. 18. № 19. - P. 5222-5227., Wang K.,  
Structure-activity relationship analysis of a novel  
necroptosis inhibitor, Necrostatin-5 / Wang K., Li J.,  
Degterev A., Hsu E., Yuan J., Yuan C II Bioorg. Med.  
Chem. Lett. - 2007. -Vol. 17. № 5. - P. 1455-1465.,  
Alagarsamy V., Synthesis of 2-mercapto-3-  
substituted-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3Н)-  
ones as new analgesic, anti-inflammatory agents /  
Alagarsamy V., Vijayakumar S., Raja Solomon V. II  
Biomed. & Pharmacotherapy. - 2007. -Vol. 61. № 5. -  
P. 285-291].

Відомий патент на застосування  
тієнопіримідинів для профілактики і лікування  
хвороб пов'язаних з порушенням роботи  
протеїнкіназ [Пат. 1124181 WO. Thieno-[2,3-  
d]pyrimidine and thieno-pyridazine compounds and  
methods of use / Hong F.-T. Falsey J. R., Rzasa R.  
M., Tadesse S., Tasker A.; Amgen Inc. - № 010093;  
Заявл. 21.04.06; Опубл. 01.11.07; - 111 с].

Відомий патент на застосування інгібіторів  
циклооксигенази-2 на основі тієнопіримідинів для  
поліпшення тваринної репродукції [Пат. 129169 A2  
WO. Veterinary method and composition / Goetze L.

(19) **UA** (11) **44651** (13) **U**

F., Ricketts A. P.; Pfizer Limited. -№001082; Заявл. 04.05.06; Опубл. 15.11.07;-38 с].

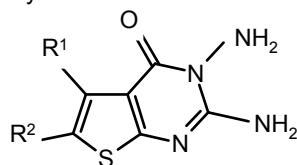
Відомий патент на застосування похідних тієнопіримідину для лікування сечостатевої та шлунково-кишкових захворювань [Пат. 120445 A1 WO. Soluble salts of thieno [2,3-dl pyrimidine derivatives / Cooper M.I.; Dynogen Pharmaceuticals, Inc. - № 007633; Заявл. 31.03.06; Опубл. 25.10.07; - 80 с].

Найбільш близьким за технічною суттю - прототипом є спосіб синтезу 2,3-діамінотієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-онів /Modica M., Synthesis of new thienotriazolopyrimidine and thienopyrimidotetrazine derivatives from bifunctional intermediates /Modica M., Santagati M., Santagati A. II J. Heterocycl. Chem. -2001. - Vol. 38. - P. 973-978.], який полягає у взаємодії етил 2-ізоціанато-4,5-диметилтіофен-3-карбоксилату (синтезованого з етил 2-аміно-4,5-диметилтіофен-3-карбоксилату) із аміаком або метоксикарбонілгідразином та наступною взаємодією одержаного продукту з гідразинном.

Недоліком способу є те, що вихідні реагенти необхідно синтезувати окремо у кілька стадій і невисокі виходи кінцевих сполук (18-27%).

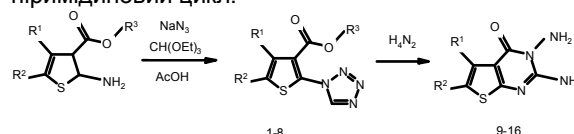
В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб одержання заміщених 2,3-діамінотієно[2,3d]піримідин-4(3H)-онів шляхом використання доступних реагентів і реакцій з високими виходами, що дозволить одержати здешевлені цільові сполуки та спростити процес їх одержання.

Поставлена задача досягається тим, що у спосіб одержання заміщених 2,3-діаміно-5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-тієно[2,3d]піримідин-4(3H)-онів, що включає використання заміщених 2-амінотіофенів, як вихідних сполук, до яких додають натрій азид, етилортоформіат і нагрівають 3-4 год. при 95-100°C в розчині ацетатної кислоти, охолоджують до кімнатної температури, додають концентрованої хлоридної кислоти, фільтрують, фільтрат упарюють, залишок перекристалізовують із 2-пропанолу і одержують алкіл[4-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-2-(1H-тетразол-1-іл)]-3-тіофенкарбоксилати, які нагрівають протягом 3-4 год. в гідразингідраті, охолоджують і розводять водою, осад відфільтровують, перекристалізовують з етилового спирту і одержують сполуки загальної формули:



де R<sup>1</sup>= алкіл, арил; R<sup>2</sup>=H, алкіл.

Авторами вперше розроблено двостадійну схему перетворень: встановлено, що доступні 2-амінотіофени, синтезовані реакцією Гевальда [Gewald K., 2-Aminothiophene aus methylenaktiven nitrilen, carbonylverbindungen und schwefel / Gewald K., Schinke E., Bottcher H. II Chem. Ber. - 1966. -Vol. 99, № 1. - P. 94-100], реагують з етилортоформіатом і азидом натрію при нагріванні в оцтовій кислоті і з високими виходами утворюють тієнілтетразоли 1-8 (табл. 1). Досліджуючи гідразиноліз цих естерів, знайдено нову реакцію, що призводить до утворення цільових 2,3-діамінопіримідинів (сполуки 9-16). З'ясовано, що під час кип'ятіння реагентів 1-8 з гідразингідратом розкривається тетразольний цикл з елімінуванням азоту і, внаслідок атаки утвореної ціанамідної групи на гідразидну групу, замикається піримідиновий цикл:



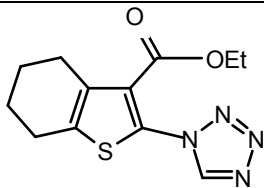
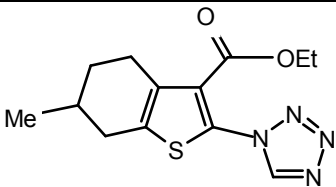
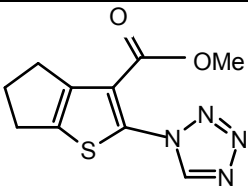
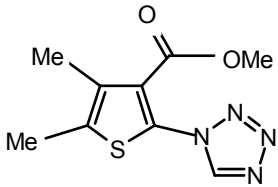
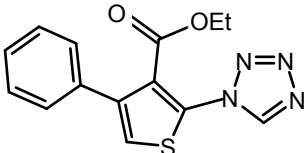
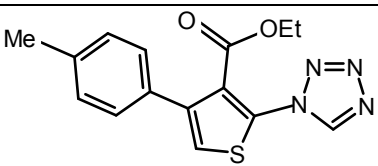
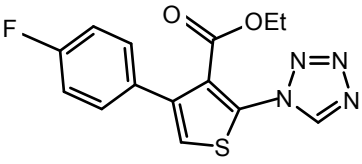
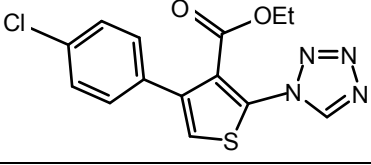
У цьому перетворенні тетразольний цикл розкривається у м'яких умовах (розчин гідразину), на відміну від відомих прикладів (NaOH в ДМСО [Гапоник П.Н., Синтез и свойства фениленбис-1H-тетразолов /Гапоник П.Н., Каравай В.П., Давшко И.Е., Богатиков А.Н. II Химия гетероцикл. соедин. - 1990. -№11. -С. 1528-1532.]).

Розшифровка замісників R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та приклади сполук, одержаних цим способом наведено у таблиці 1, де виходи вказано після перекристалізації з етанолу. Наведену вище схему реакції підтверджують дані ЯМР спектроскопії записані на приладі Varian Unity +400 (400 МГц для <sup>1</sup>H, 125 МГц для <sup>13</sup>C) у ДМСО-d<sub>6</sub> (табл. 2), та мас-спектри одержані на хромато-мас-спектрометрі Agilent 1100 LC/MSD зі способом іонізації API-ES/APCI (табл. 1).

Приклад. До суспензії 11,3 г (50 ммоль) етил 2-аміно-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксилату і 3,9 г натрій азиду в 25 мл етилортоформіату додають при перемішуванні 40 мл ацетатної кислоти і нагрівають 3-4 год. при 95-100°C. Після охолодження додають 7 мл концентрованої хлоридної кислоти, фільтрують. Фільтрат упарюють, залишок перекристалізовують із 2-пропанолу. Суспензію 2,8 г (0,01 моль) етил 2-(1H-тетразол-1-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксилат 1 в 15 мл гідразингідрату нагрівають протягом 3-4 год. Потім суміш охолоджують і розводять водою (50 мл). 2,3-Діаміно-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-он 9 відфільтровують і перекристалізовують з етилового спирту.

Таблиця 1

Основні характеристики одержаних сполук

Номер сполуки	Формула	Вихід, %	Т. пл., °C	Мас-спектр, m/z
1	2	3	4	5
1		81	88-89	279 (M <sup>+</sup> )
2		84	85-86	292 (M <sup>+</sup> )
3		72	83-84	251 (M <sup>+</sup> )
4		91	75-76	239 (M <sup>+</sup> )
5		83	107-108	301 (M <sup>+</sup> )
6		79	111-112	315 (M <sup>+</sup> )
7		70	84-85	319 (M <sup>+</sup> )
8		87	131-132	336 (M <sup>+</sup> )

9		74	281-282	237 (M <sup>+</sup> )
10		79	320-321	251 (M <sup>+</sup> )
11		75	313-314	223 (M <sup>+</sup> )
12		85	285-286	211 (M <sup>+</sup> )
13		73	227-228	259 (M <sup>+</sup> )
14		77	252-253	273 (M <sup>+</sup> )
15		69	246-247	273 (M <sup>+</sup> )
16		88	270-271	294 (M <sup>+</sup> )

Таблиця 2

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  одержаних сполук

Номер сполуки	Хімічні зміщення, $\delta$ , м.ч.	
	ЯМР $^1\text{H}$ (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )	ЯМР $^{13}\text{C}$ (125 МГц, $\text{CDCl}_3$ )
1	2	3
1	1.05 т (3H, $^3\text{J}$ 7.2, Et), 1.86 м (4H, $\text{CH}_2$ ), 2.83 м (4H, $\text{CH}_2$ ), 4.06 к (2H, $^3\text{J}$ 7.2, Et), 9.70 с (1H, $\text{H}_{\text{тетразол}}$ )	14.0, 22.2, 22.6, 24.9, 26.0, 61.2, 127.7, 133.4, 135.5, 137.8, 146.6, 161.1
2	1.05 т (3H, $^3\text{J}$ 7.6, Et), 1.11 д (3H, $^3\text{J}$ 6.8, $\text{CH}_3$ ), 1.38-1.49 м (1H, CH), 1.90-2.02 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 2.39-2.45 м (1H, $\text{CH}_2$ ), 2.68-2.78 м (1H, $\text{CH}_2$ ), 2.89-3.03 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 4.07 к (2H, $^3\text{J}$ 6.8, Et), 9.68 с (1H, $\text{H}_{\text{тетразол}}$ )	14.0, 21.4, 25.7, 28.9, 30.3, 32.7, 61.2, 127.5, 133.5, 135.2, 137.4, 146.6, 161.1
3	2.42-2.49 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 2.97-3.05 м (4H, $\text{CH}_2$ ), 3.69 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 9.70 с (1H, $\text{H}_{\text{тетразол}}$ )	25.4, 29.5, 32.9, 52.1, 127.4, 132.2, 133.4, 135.3, 146.4, 162.0
4	2.32 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 2.45 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3.62 с (3H, $\text{CH}_3\text{O}$ ), 9.70 с (1H, $\text{H}_{\text{тетразол}}$ )	13.3, 13.8, 52.5, 128.4, 132.2, 133.5, 135.0, 146.3, 162.0
5	0.86 т (3H, $^3\text{J}$ 6.8, Et), 3.99 к (2H, $^3\text{J}$ 6.8, Et), 7.34-7.51 м (5H, $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.85 с (1H, $\text{H}_{\text{тіофен}}$ ), 9.96 с (1H, $\text{H}_{\text{тетразол}}$ )	13.7, 61.7, 111.8, 115.1, 126.5, 127.5, 129.3, 132.2, 136.7, 141.1, 146.7, 161.6
6	0.94 т (3H, $^3\text{J}$ 6.8, Et), 2.39 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 4.02 к (2H, $^3\text{J}$ 6.8, Et), 7.20 д (2H, $^3\text{J}$ 8.0, $\text{H}_{\text{Ar}}$ -3,5), 7.25 д (2H, $^3\text{J}$ 8.0, $\text{H}_{\text{Ar}}$ -2,6), 7.66 с (1H, $\text{H}_{\text{тіофен}}$ ), 9.80 с (1H, $\text{H}_{\text{тетразол}}$ )	13.8, 21.2, 61.7, 125.0, 128.7, 129.4, 132.3, 137.9, 141.5, 146.3, 161.8
7	0.91 т (3H, $^3\text{J}$ 7.8, Et), 4.01 к (2H, $^3\text{J}$ 7.8, Et), 7.09 д (2H, $^3\text{J}$ 7.8, $\text{H}_{\text{Ar}}$ -3,5), 7.15 д (2H, $^3\text{J}$ 8.0, $\text{H}_{\text{Ar}}$ -2,6), 7.72 с (1H, $\text{H}_{\text{тіофен}}$ ), 9.78 с (1H, $\text{H}_{\text{тетразол}}$ )	13.7, 61.7, 115.5, 115.7, 125.7, 128.6, 131.1, 131.8, 136.3, 140.5, 146.4, 162.5 (d, $^1\text{J}_{\text{CF}}$ = 241.2, 4- $\text{C}_{\text{Ar}}$ )
8	0.94 т (3H, $^3\text{J}$ 6.8, Et), 4.02 к (2H, $^3\text{J}$ 6.8, Et), 7.38 д (2H, $^3\text{J}$ 8.8, $\text{H}_{\text{Ar}}$ -3,5), 7.42 д (2H, $^3\text{J}$ 8.8, $\text{H}_{\text{Ar}}$ -2,6), 7.75 с (1H, $\text{H}_{\text{тіофен}}$ ), 9.79 с (1H, $\text{H}_{\text{тетразол}}$ )	13.7, 61.7, 126.1, 128.4, 128.7, 130.8, 133.3, 134.2, 136.5, 140.3, 146.4, 161.4
9	1.76-1.89 м (4H, $\text{CH}_2$ ), 2.62 т (2H, $^3\text{J}$ 5.9, $\text{CH}_2$ ), 2.83 т (2H, $^3\text{J}$ 5.9, $\text{CH}_2$ ), 5.25 с (2H, $\text{NNH}_2$ ), 6.86 с (2H, $\text{CNH}_2$ )	22.4, 23.8, 24.8, 25.9, 113.2, 125.1, 130.4, 153.6, 158.1, 164.3 21.8, 25.4, 29.5, 30.7, 32.8,
10	1.09 д (3H, $^3\text{J}$ 5.9, $\text{CH}_3$ ), 1.32-1.44 м (1H, CH), 1.82-1.96 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 2.22-2.28 м (1H, $\text{CH}_2$ ), 2.61-2.69 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 2.97-3.06 м (ш, $\text{CH}_2$ ), 5.24 с (2H, $\text{NNH}_2$ ), 6.86 с (2H, $\text{CNH}_2$ )	113.1, 124.7, 130.0, 153.7, 158.1, 164.4 25.4, 29.5, 32.9, 113.2,
11	2.30-2.40 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 2.80 т (2H, $^3\text{J}$ 6.8, $\text{CH}_2$ ), 2.86 т (2H, $^3\text{J}$ 6.8, $\text{CH}_2$ ), 5.27 с (2H, $\text{NNH}_2$ ), 6.86 с (2H, $\text{CNH}_2$ )	124.9, 130.1, 153.4, 158.1, 164.3
12	2.26 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 2.34 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 5.24 с (2H, $\text{NNH}_2$ ), 6.83 с (2H, $\text{CNH}_2$ )	12.7, 13.2, 114.2, 122.0, 125.7, 128.1, 153.8, 158.4, 163.7
13	5.23 с (2H, $\text{NNH}_2$ ), 6.79 с (1H, $\text{H}_{\text{тіофен}}$ ), 7.27-7.37 м (3H, $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.49 д (2H, $^3\text{J}$ 6.8, $\text{H}_{\text{Ph}}$ -3,5)	111.8, 115.1, 127.5, 127.9, 129.5, 136.2, 138.7, 154.1, 157.7, 167.0
14	2.35 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 5.29 ш.с (2H, $\text{NNH}_2$ ), 6.67 с (1H, $\text{H}_{\text{тіофен}}$ ), 7.03 ш.с (2H, $\text{CNH}_2$ ), 7.11 д (2H, $^3\text{J}$ 7.2, $\text{H}_{\text{Ar}}$ -2,6), 7.37 д (2H, $^3\text{J}$ 7.2, $\text{H}_{\text{Ar}}$ -3,5)	21.3, 111.9, 114.3, 128.4, 129.2, 133.7, 137.2, 139.0, 154.4, 158.8, 167.8
15	5.28 с (2H, $\text{NNH}_2$ ), 6.73 с (1H, $\text{H}_{\text{тіофен}}$ ), 7.02-7.11 м (4H, $\text{CNH}_2$ + $\text{H}_{\text{Ar}}$ -2,6), 7.51 д.д (2H, $^3\text{J}$ 5.9, $^3\text{J}$ 8.8, $\text{H}_{\text{Ar}}$ -3,5)	111.6, 114.7, 131.4, 131.5, 132.6, 137.4, 154.1, 157.9, 162.0 (d, $^1\text{J}_{\text{CF}}$ 242.5, 4- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 167.3
16	5.29 ш.с (2H, $\text{NNH}_2$ ), 6.77 с (1H, $\text{H}_{\text{тіофен}}$ ), 7.07 ш.с (2H, $\text{CNH}_2$ ), 7.33 д (2H, 1/7.6, Hd), 7.50 д (2H, $^3\text{J}$ 7.6, $\text{H}_{\text{Ar}}$ )	111.5, 115.0, 127.8, 131.2, 132.3, 135.0, 137.1, 154.1, 157.9, 167.4

Запропонований спосіб дозволяє за дві стадії одержувати заміщені 2,3-діамінотієсно[2,3-d]тримідин-4(3H)-они з комерційно доступних

вихідних речовин, що вигідно відрізняє його від відомого способу і підтверджує передбачуваний технічний результат.

