

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Г.В. РІЗАК

**СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ
ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ
2,4-ДІОКСО- ТА 4-ІМІНО-
2-ОКСО-3-ФЕНІЛ-5-*R*-6-*R*'-
ТІЄНО[2,3-*d*]ПРИМІДИНІВ**

Київ
Наукова думка
2016

УДК 547.732.547.853.3:54.057

Різак Г.В.

Р 49 Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів. — Київ: Наукова думка, 2016. — 112 с.

Монографія присвячена пошуку, методам хімічного синтезу, виділення та аналізу фармакологічно активних речовин серед перспективних сполук — похідних тієно[2,3-*d*]піримідинів — для створення високоефективних лікарських засобів. Описано процеси синтезу, фізико-хімічні властивості та біологічну дію цих сполук, процеси синтезу та циклізації уреїдних похідних 2-аміно-3-карбетокси(ціано)тіофенів, алкілування та ацилювання похідних тієно[2,3-*d*]піримідинів. Проведено біологічні дослідження синтезованих сполук.

Для аспірантів, наукових співробітників, які працюють у галузі фармацевтичної, супрамолекулярної хімії, а також викладачів і студентів вищих закладів освіти фармацевтичного, медичного та хімічного профілю.

Р е ц е н з е н т

д-р мед. наук, професор *О.М. Торохтін*
завідувач кафедри біохімії, фармакології
та фізичних методів лікування УжНУ
(Ужгородський національний університет)

ISBN 978-966-00-1221-9

© Г.В. Різак, 2016

ВСТУП

Пошук нових біологічно активних речовин для створення на їх основі вискоєфективних лікарських засобів — одне з актуальних завдань фармацевтичної науки. Перспективним класом сполук для цього є похідні тієно[2,3-d]піримідинів.

Серед конденсованих похідних тіофену й піримідину останнім часом набули поширення тієно[2,3-d]піримідини. Насамперед це зумовлено різноманітністю методів отримання відповідних прекурсорів, наприклад, відомі й поширені реакції Торпа—Циглера і Гевальда, що дають змогу синтезувати функціоналізований тіофеновий цикл, зокрема похідні 2- і 3-амінотіофену. Крім того, багато конденсованих похідних тіофенів і піримідинів мають широкий спектр біологічної дії (імуномодулювальну, протизапальну, противірусну, нейротропну, анальгетичну, антиалергічну, протипухлинну, проти-мікробну, антибактеріальну, рістрегулювальну).

Особливо цікавими є реакції заміщених тієно[2,3-d]піримідинів, які відкривають шлях до різних гетероциклічних систем — продуктів і напівпродуктів тонкого органічного синтезу та інших речовин із цінними властивостями. У зв'язку з цим розробка методів синтезу нових заміщених тієно[2,3-d]піримідинів, вивчення їхніх фізико-хімічних, біологічних властивостей та проведення фармакологічного скринінгу синтезованих сполук — актуальне і вкрай важливе завдання.

Метою цієї роботи була розробка методів синтезу нових біологічноактивних речовин — похідних 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-d]піримідинів, вивчення будови синтезованих сполук і проведення їх фармакологічного скринінгу.

Для досягнення поставленої методи ми намагались виконати низку завдань, зокрема:

- синтезувати на основі етил-4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбок-силатів та нітрилів 4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбонових кислот взаємодією їх із фенілізоціанатом відповідні уреїдні похідні, а циклізацією останніх отримати натрієві солі й кислотні форми 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-d]піримідинів;

Вступ

- дослідити можливість взаємодії синтезованих 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів з реактивами Гріньяра та їх здатність до перегрупування Діброта;
- вивчити можливість і напрями алкілювання 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів;
- дослідити можливість і напрями ацилювання 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів;
- з'ясувати особливості реакції ціанетилювання 2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів та вивчити властивості її продуктів;
- довести інструментальними методами (спектроскопії в ультрафіолетовій (УФ) та інфрачервоній (ІЧ) ділянках спектра, ядерного магнітного резонансу (ЯМР) ¹H, елементного аналізу) будову синтезованих сполук;
- провести віртуальний скринінг синтезованих сполук (програма PASS) для виявлення серед них потенційних біологічно активних речовин;
- виконати фармакологічний скринінг синтезованих речовин з урахуванням результатів прогнозування їх біологічної активності;
- дослідити закономірності зв'язку хімічна структура—біологічна активність;
- визначити перспективні сполуки для подальших поглиблених біологічних досліджень.

За об'єкт досліджень ми обрали синтез біологічно активних речовин у ряду похідних 2,4-діоксо-, 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів та напівпродуктів їх синтезу (етил-4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбоксилатів, нітрилів 4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбонових кислот, їх уреїдних похідних).

Детально дослідили методики синтезу, фізико-хімічні та біологічні властивості етил-4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбоксилатів, нітрилів 4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбонових кислот, їх уреїдних похідних, 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів, а також продуктів їх алкілювання, ацилювання, ціанетилювання та інших хімічних перетворень, методи дослідження біологічної активності синтезованих сполук, встановлення закономірностей зв'язку хімічна структура—біологічна активність.

Етил-4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбоксилати, нітрили 4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбонових кислот, їх уреїдних похідних, 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів, їх алкільних, ацильних та ціанетильних похідних і продуктів їх хімічних

Вступ

перетворень ми синтезували з використанням різноманітних хімічних реакцій (циклоконденсації, алкілювання, ацилювання та ін.). Структуру та індивідуальність синтезованих сполук довели фізико-хімічними методами аналізу (УФ-, ІЧ-спектроскопії, ЯМР ^1H , елементного аналізу). За допомогою комп'ютерних методів прогнозували їх біологічну активність (програма PASS), біологічні властивості синтезованих сполук вивчали за стандартними методиками, отримані результати аналізували й узагальнювали.

Нам вдалося уперше взаємодією етил-4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбоксилатів і нітрилів 4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбонових кислот із фенілізоціанатом синтезувати їх уреїдні похідні, а циклізацією останніх отримати відповідні натрієві солі та кислотні форми 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів і 2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів. Розроблено препаративні методики синтезу 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів.

Досліджено реакції алкілювання, ацилювання й ціанетилювання синтезованих 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів. Встановлено, що реакції алкілювання та ацилювання відбуваються за екзоциклічним атомом Оксигену в положенні 2, а взаємодія з акрилонітрилом — за ендациклічним атомом Нітрогену в положенні 1 піримідинового циклу.

У результаті виконаних досліджень синтезовано понад 60 не описаних у літературі сполук, структуру та індивідуальність яких підтверджено методами УФ-, ІЧ-спектроскопії, ЯМР ^1H та даними елементного аналізу.

Із використанням програми Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) проведено віртуальний скринінг синтезованих сполук і вперше встановлено низку закономірностей зв'язку хімічна структура—біологічна активність для модифікованого ряду досліджуваних сполук, що дало змогу спланувати й провести біологічні експерименти.

Уперше отримано дані про біологічну активність (антимікробну, діуретичну, протизапальну та гостру токсичність) синтезованих етил-4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбоксилатів, нітрилів 4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбонових кислот, їх уреїдних похідних, 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів, їх алкільних, ацильних, ціанетильних похідних і продуктів хімічних перетворень. Виявлено сполуки із певним рівнем антимікробної, діуретичної та протизапальної активності, які є перспективними біологічно активними речовинами, про що оформлено заявку на винахід.

Вступ

На основі отриманих даних отримано патенти на винахід і корисну модель, розроблено проект аналітичного документа “Методи контролю якості” (МКЯ) для 2-ацетилокси-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідину як для найперспективнішої сполуки. Запропоновано препаративні методики синтезу уреїдних похідних 2-амінотіофенів, 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-d]піримідинів, їх алкільних, ацильних і ціанетильних похідних. Результати досліджень реакційної здатності етил-4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбоксилатів, нітрилів 4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбонових кислот, їх уреїдних похідних, 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-d]піримідинів, продуктів хімічних перетворень і препаративні методики їх отримання важливі практично для проведення цілеспрямованого пошуку біологічно-активних речовин серед зазначеного ряду сполук.

Для подальших поглиблених фармакологічних досліджень було обрано перспективну сполуку 2-ацетилокси-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідин, який має високу діуретичну й протизапальну активність, низькотоксичний, характеризується відносно доступним методом синтезу. На цю сполуку розроблено проект МКЯ.

Ми відшукали й проаналізували дані літературних джерел щодо методів синтезу, хімічних властивостей і біологічної дії етил-4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбоксилатів, нітрилів 4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбонових кислот, їх уреїдних похідних, 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-d]піримідинів, їх алкільних, ацильних і ціанетильних похідних.

Було синтезовано етил-4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбоксилати, нітрили 4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбонові кислоти, їх уреїдні похідні, 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-d]піримідини, їх алкільні, ацильні та ціанетильні похідні.

Результати синтетичних, фізико-хімічних та біологічних досліджень проаналізовано й оброблено, в тому числі й за допомогою програми PASS.

Автор висловлює щиру подяку академіку НАН України, д-ру фарм. наук, д-ру хім. наук, проф. В.П. Черних, д-ру хім. наук, проф. Л.А. Шемчуку, д-ру хім. наук, проф. С.М. Хрипаку за надання можливості проведення наукових досліджень на сучасному рівні, за керування цим напрямом досліджень та обговорення їх результатів, д-ру біол. наук, проф. Л.М. Малоштан та канд. мед. наук В.В. Казмірчуку за співпрацю у виконанні біологічних досліджень.

РОЗДІЛ 1

СИНТЕЗ ТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИНІВ, ЇХ ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА БІОЛОГІЧНА ДІЯ

Тієно[2,3-d]піримідини давно визнані перспективним класом хімічних сполук стосовно пошуку на їх основі нових біологічно активних речовин. Вони чинять імуномодулювальну, протизапальну, противірусну, нейротропну, анальгетичну, антиалергічну, протипухлинну, антимікробну та інші види дій. Крім того, останнім часом у науковій літературі з'явилась значна кількість публікацій, присвячених встановленню нових аспектів щодо фармакологічних властивостей похідних цієї гетероциклічної системи, що свідчить про актуальність синтезу нових речовин зазначеного ряду як потенційних біологічно активних речовин.

Доступність вихідних речовин і великий синтетичний потенціал тієно[2,3-d]піримідинів характеризує їх як дуже зручні об'єкти для тонкого органічного синтезу.

Методи синтезу конденсованих похідних 2,4-діоксо-5,6-*R,R'*-тієно[2,3-d]піримідинів можна розділити на дві групи за типом вихідних реагентів:

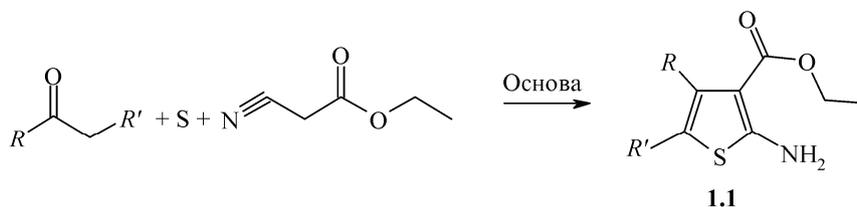
- 1) реагенти — похідні тіофену;
- 2) реагенти — сполуки піримідинового ряду.

1.1. СИНТЕЗ ТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИН-4-ОНІВ ЦИКЛІЗАЦІЄЮ 2-[N-*R*-ТІОУРЕЇДО]-3-КАРБЕТОКСИТІОФЕНІВ

1.1.1. Синтез 2-[N-*R*-тіоуреїдо]-3-карбетокситіофенів

Для отримання 2-[N-*R*-тіоуреїдо]-3-карбетокситіофенів необхідні похідні 2-амінотіофену (1.1). Їх синтезують за класичною реакцією Гевальда [1—5] на основі карбонільних сполук, етилового естеру ціаноцтової кислоти та елементної сірки в умовах основного каталізу (схема 1.1):

Розділ 1. Синтез тісно[2,3-d]піримідинів, їх фізико-хімічні властивості...



$R = R' = \text{Me}$, $R + R' = (\text{CH}_2)_3, (\text{CH}_2)_4$

Схема 1.1

2-Амінотіофени (1.1) утворюються в етанолі за використання як каталізатора морфоліну, піперидину чи діетиламіну. Застосування цих основ замість раніше описаних дає змогу:

1) значно спростити умови проведення реакції (виконувати синтез за кімнатної температури і тим самим запобігти осмоленню, яке супроводжує взаємодію при нагріванні реакційної суміші до 70–80 °С);

2) підвищити на 15–20 % вихід амінотіофенів (1.1).

У літературі широко досліджено можливі механізми реакції Гевальда, описано також її сучасні модифікації. Зокрема зазначено, що в разі використання як середовища тетрафлуороборатів N,N-діалкілімідазолу, а як каталізатора — діацетату етилендіаміну умови реакції Гевальда стають м'якшими, що дає змогу застосовувати активні карбонільні компоненти (аліфатичні альдегіди, ацетон та ін.) [6–8].

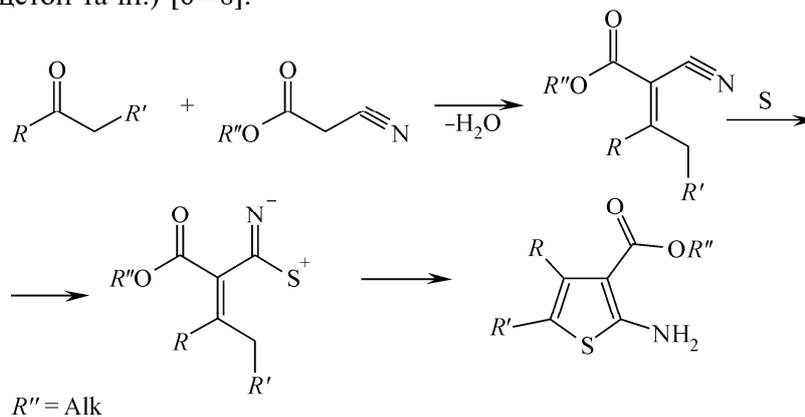


Схема 1.2

1.1. Синтез тієно[2,3-d]піримідин-4-онів циклізацією...

Один із можливих механізмів реакції Гевальда передбачає стадії [9, 10], які наведено на схемі 1.2.

На наступній стадії амінотієфени (1.1) вступають у реакцію з ізотіоціанатами, в результаті утворюються 2-[N-тіоуреїдо]-3-карбетокситієфени (1.2) [11–13] (схема 1.3):

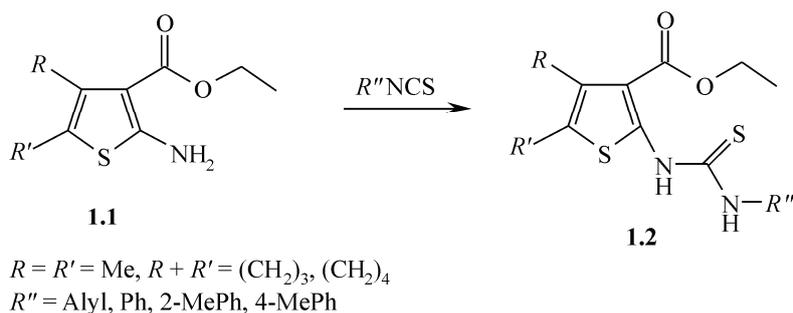


Схема 1.3

Тіоуреїдні похідні (1.2) легко синтезуються при взаємодії амінотієфенів (1.1) з арил(алкіл)ізотіоціанатами у середовищі спирту. Зазначено, що спроби проведення реакції амінотієфенів (1.1) із фенілізоціанатом в аналогічних умовах не давали очікуваного результату.

Сполуки (1.2) — кристалічні речовини із чіткими температурами плавлення; їх склад і будова підтверджені даними УФ-, ІЧ-спектроскопії, ЯМР ^1H та елементним аналізом.

1.1.2. Синтез N-3-заміщених тієно[2,3-d]піримідин-4-онів

Запропоновано [14, 15] метод синтезу 2-тіо-3-*R*-тієно[2,3-d]піримідинів (1.3) на основі відповідних тієсечовин (1.2). Циклізація останніх відбувається в диметилсульфоксиді (ДМСО) за нагрівання до 130 °С протягом 5 год (схема 1.4).

Вихід 2-тіо-3-*R*-тієно[2,3-d]піримідинів (1.3) за цього методу синтезу становить близько 16 %.

Зручнішим у використанні є метод синтезу сполук (1.3) циклізацією тієсечовин (1.2) в лужному середовищі. Він забезпечує високі виходи цільових тієнопіримідинів (1.3) і дає можливість на проміжній стадії отримувати спектрально чисті солі тієнопіримідину (1.4) з практично кількісними виходами [16–22].

Розділ 1. Синтез тієно[2,3-d]піримідинів, їх фізико-хімічні властивості...

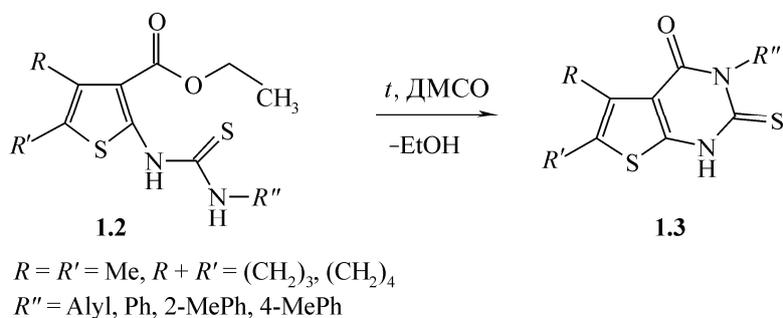


Схема 1.4

Так, показано, що за дії калію або натрію гідроксиду у водно-спиртовому середовищі на тіоуреїди (1.2, 1.3) утворюються відповідні солі 2-меркапто-3-*R*-тієно[2,3-d]піримідинів (1.4) з виходами близько 80 %, які кількісно можна перетворити на відповідні тієнопіримідини (1.3) дією оцтової чи хлоридної кислоти (схема 1.5):

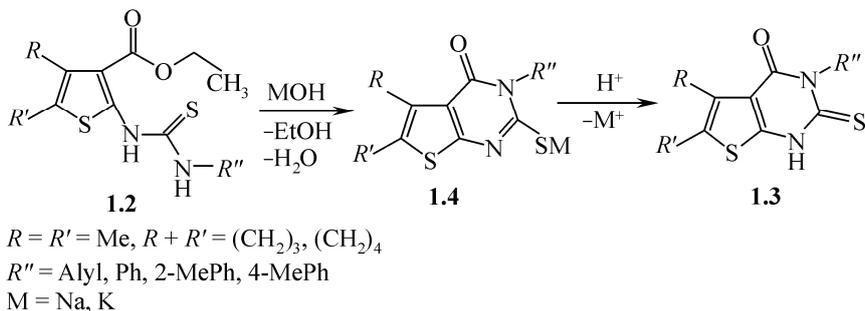


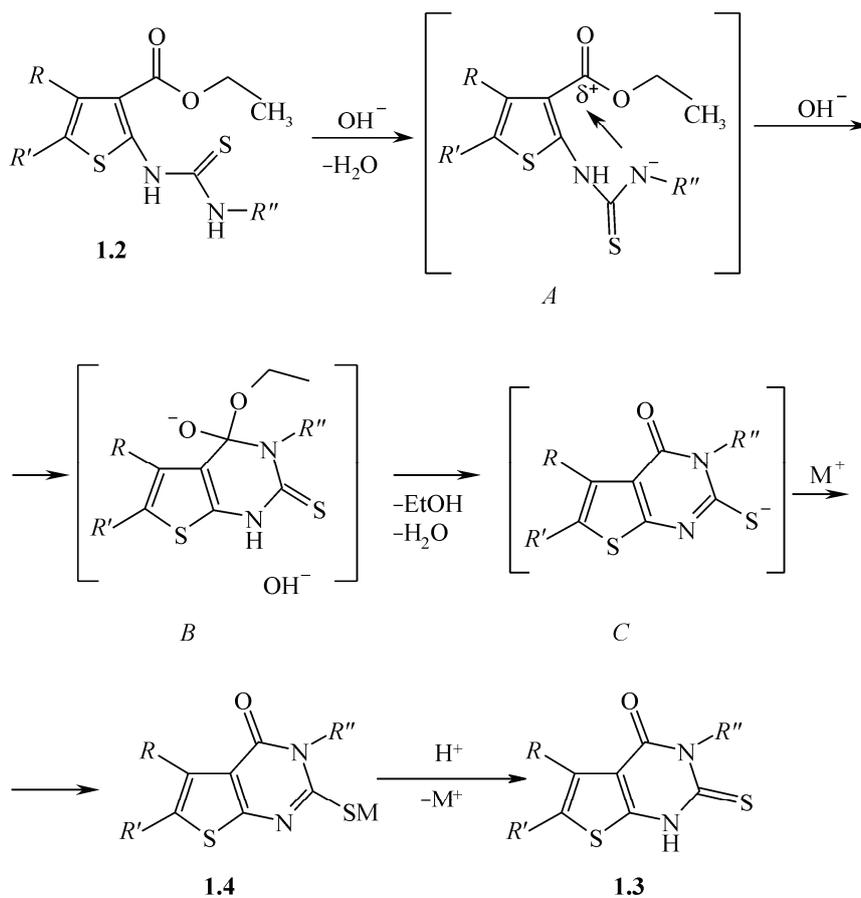
Схема 1.5

Ймовірний механізм циклізації тіоуреїдів (1.2) ілюструє схема 1.6.

На першій стадії сильна основа (калію чи натрію гідроксид) відщеплює тіоуреїдний атом Гідрогену, внаслідок чого утворюється аніон (A). Далі відбувається внутрішньомолекулярна атака електрофільного естерного атома Карбону негативно зарядженим атомом Нітрогену, що приводить до утворення піримідинового кільця (B). На наступній стадії елімінується етоксильна група, і в лужному середовищі утворюється тіолят-аніон (C) у вигляді со-

1.1. Синтез тієно[2,3-d]піримідин-4-онів циклізацією...

лей лужних металів (1.4), для яких характерна тіольна структура. Дією на солі (1.4) оцтової чи хлоридної кислот отримують відповідні 2-тіо-3- R'' -тієно[2,3-d]піримідини (1.3), яким притаманна тіонна структура.

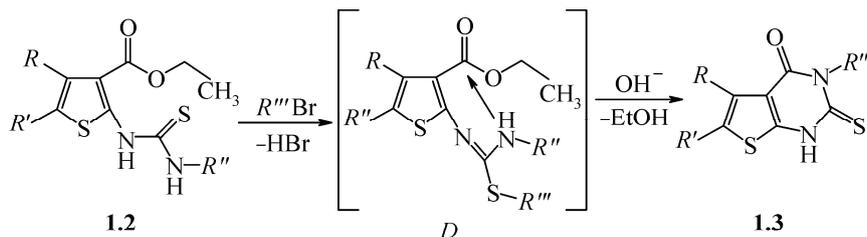


$R = R' = \text{Me}, R + R' = (\text{CH}_2)_3, (\text{CH}_2)_4$
 $R'' = \text{Alyl}, \text{Ph}, 2\text{-MePh}, 4\text{-MePh}$
 $M = \text{Na}, \text{K}$

Схема 1.6

Розділ 1. Синтез тієно[2,3-d]піримідинів, їх фізико-хімічні властивості...

На основі закономірностей описаних вище перетворень розроблено метод прямого синтезу тієно[2,3-d]піримідинів (1.3) алкілуванням 2-[N-R'-тіоуреїдо]-3-карбетокситієфенів (1.2), минаючи стадію утворення солей (1.4) [23] (схема 1.7):



$R = R' = \text{Me}, R + R' = (\text{CH}_2)_3, (\text{CH}_2)_4$

$R'' = \text{Alyl}, \text{Ph}, 2\text{-MePh}, 4\text{-MePh}$

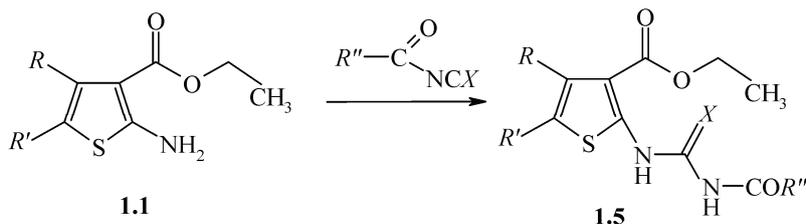
$M = \text{Na}, \text{K}$

Схема 1.7

1.2. СИНТЕЗ ТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИН-2-ТІО(СЕЛЕНО)НІВ ЦИКЛІЗАЦІЄЮ 2-[N-АЦЕТИЛТІО(СЕЛЕНО)УРЕЇДО]-3-КАРБЕТОКСИТІЄФЕНІВ

1.2.1. Синтез 2-[N-ацетилтіо(селено)уреїдо]-3-карбетокситієфенів

Автори праць [24–26] довели, що 2-[N-ацилтіо(селено)уреїдо]-3-карбетокситієфени (1.5) легко утворюються під час взаємодії амініотієфенів (1.1) із бензоїлізо-тіо(селено)ціанатами та з цинамоїлізотіо(селено)ціанатами (схема 1.8):



$R = R' = \text{Me}, R + R' = (\text{CH}_2)_3, (\text{CH}_2)_4$

$R'' = \text{Alyl}, \text{Ph}, \text{Ar}$

$X = \text{S}, \text{Se}$

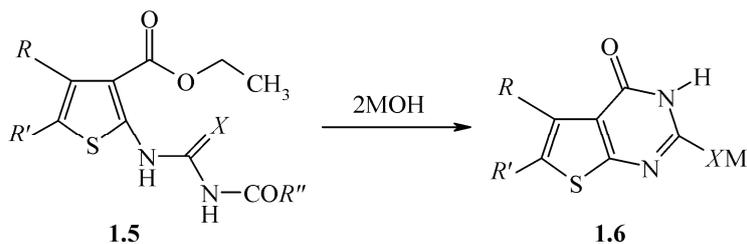
Схема 1.8

1.2. Синтез тієно[2,3-d]піримідин-2-тіо(селено)нів циклізацією...

Як розчинник використовують ацетон чи абсолютний бензен. Реакцію проводять за різних температур протягом 1 год. Встановлено, що амініотіофени (1.1) взаємодіють з ацилізотіоціанатами за м'якших умов та з вищими виходами продуктів (78—94 %) порівняно з реакцією з ацилізоселеноціанатами (вихід продуктів становить близько 50 %).

1.2.2. Синтез N³-Н-тієно[2,3-d]піримідин-2-тіо(селено)нів

Експериментальним дослідженням процесу циклізації похідних 2-[N-ацилтіо(селено)уреїдо]-3-карбетокситіофену (1.5) автори праці [20] довели, що в разі їх нагрівання з подвійною кількістю калію або натрію гідроксиду в етанолі протягом 2 год утворюються калієві або натрієві солі N³-Н-тієно[2,3-d]піримідин-2-тіо(селено)нів (1.6). За результатами описаних вище досліджень запропоновано препаративний метод отримання незаміщених у положенні 3 похідних тієно[2,3-d]піримідину (1.6) (схема 1.9):



$R = R' = \text{Me}, R + R' = (\text{CH}_2)_3, (\text{CH}_2)_4$

$R'' = \text{Alyl}, \text{Ph}, \text{Ar}$

$X = \text{S}, \text{Se}$

$M = \text{Na}, \text{K}$

Схема 1.9

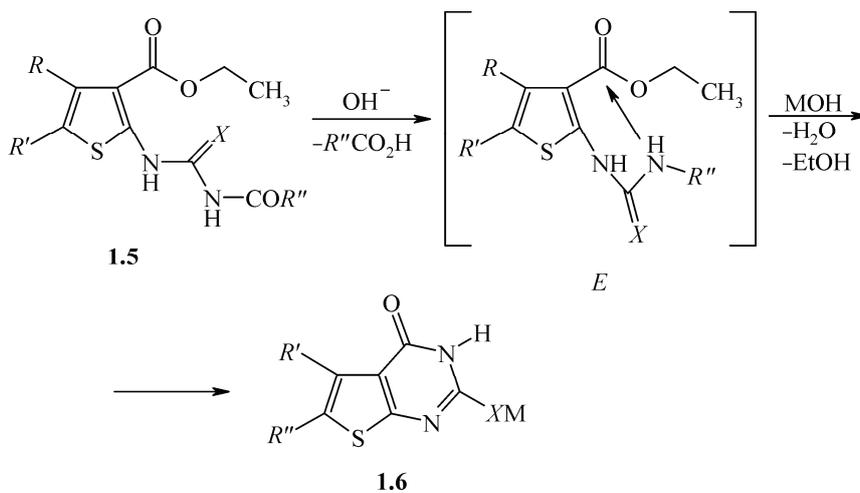
Встановлено, що циклізація ацилселеноуреїдів (1.5) з утворенням відповідних солей (1.6) відбувається за м'якших умов (70 °С, 15—30 хв) порівняно з відповідними тіоаналогами (78 °С, 2 год).

Логічно було б припустити, що в результаті описаної циклізації ацилпохідних (1.5) (див. схему 1.9) утворюватимуться 3-N-ацилпохідні тієно[2,3-d]піримідину, які в разі надмірної кількості луку гідролізуються з елімуванням ацильної групи. Для перевірки цього припущення було проведено циклізацію ацилпохідних

Розділ 1. Синтез тієно[2,3-d]піримідинів, їх фізико-хімічні властивості...

(1.5) з надлишковою та еквімолярною кількостями лугу. В першому випадку утворювались солі (1.6), у другому — суміш, з якої виділено циклічні продукти (1.6) (38 %) та вихідні 2-[N-ацилтіо(селено)уреїдо]-3-карбетокситіофени (1.5) (12 %), тобто в жодному з цих випадків 3-N-ацилпохідні не утворювались. Це означає, що стадії циклізації передуює лужний гідроліз ацильної групи (схема 1.10).

Легкість внутрішньомолекулярної циклізації 2-[N-ацилтіо(селено)уреїдо]-3-карбетокситіофенів (1.5) з елімінуванням ацильного фрагмента під дією лугу, ймовірно, обумовлена тим, що тіо(селено)уреїдний атом Нітрогену набуває кислотних властивостей під впливом двох електронаакцепторних замісників (тіо(селено)амідна та ацильна групи) тіо(селено)уреїдного фрагмента. Через це під дією лугу легко відбуваються процеси гідролізу ацильної групи та елімінування Гідрогену з утворенням аніонного нуклеофільного центра на атомі Нітрогену (див. схему 1.10, стан *E*), який згодом зазнає перетворень, аналогічних наведеним на схемі 1.6, у результаті чого утворюються сполуки (1.6).



$R = R' = \text{Me}, R + R' = (\text{CH}_2)_3, (\text{CH}_2)_4$
 $R'' = \text{Alyl}, \text{Ph}, \text{Ar}$
 $X = \text{S}, \text{Se}$
 $M = \text{K}, \text{Na}$

Схема 1.10

1.2. Синтез тієно[2,3-d]піримідин-2-тіо(селено)нів циклізацією...

1.2.3. Циклізація 2-[N-ацил(арил)тіоуреїдо]-3-карбетокситіофенів у кислому середовищі

Одним із важливих методів отримання тієно[2,3-d][1,3]тіазинів є циклізація 2-[N-ацил(арил)тіоуреїдо]-3-карбетокситіофенів (1.5) у кислому середовищі [27].

Так, у результаті циклізації ацилпохідних (1.5) у середовищі концентрованої сульфатної кислоти добуто похідні 2-аміно-4Н-тієно[2,3-d][1,3]тіазин-4-ону (1.7—1.9) (схема 1.11):

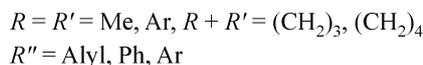
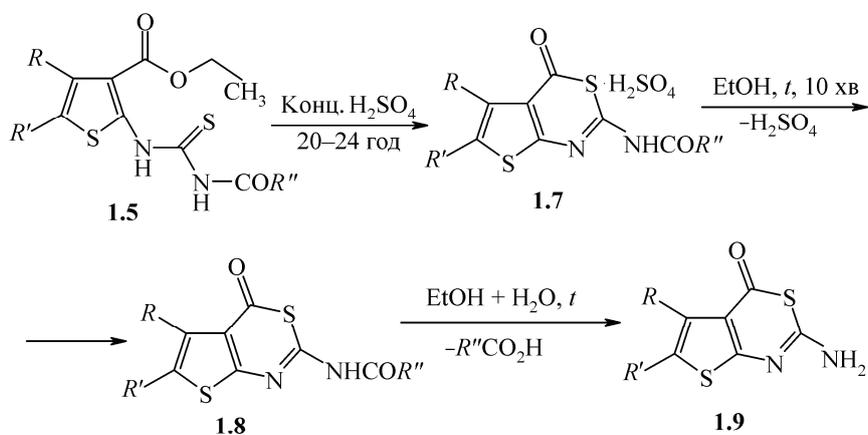


Схема 1.11

Метод циклізації 2-[N-ацил(арил)тіоуреїдо]-3-карбетокситіофенів (1.5) дає змогу зберігати в продуктах реакції ацильну групу (продукти (1.7, 1.8)), які дією водного розчину етанолу можна перетворити на незаміщені амінотієнотіазини (1.9) (див. схему 1.11).

На перебіг процесу циклізації сполук (1.5) великою мірою впливає природа ацильної групи. Так, електроноакцепторні замісники в пароположенні бензенового фрагмента збільшують вихід тієнотіазинів (1.8), а електронодонорні замісники, навпаки, зменшують. Залежність виходу 2-N-ациламіно-4Н-тієно[2,3-d][1,3]тіазин-4-онів (1.8) від природи ацильного замісника можна представити таким спадним рядом:

Розділ 1. Синтез тієно[2,3-d]піримідинів, їх фізико-хімічні властивості...



Аналогічно поведуться під час циклізації в кислому середовищі 2-[N-тіоуреїдо]-3-карбетокситіофени (1.2).

Так, за дії на арилтіоуреїдні похідні (1.2) концентрованої сульфатної чи ортофосфатної кислот отримано тієно[2,3-d][1,3]тіазин-4-они (1.10) з виходами 61–90 %, які під дією натрію етилату здатні ізомеризуватися у відповідні 2-тіо-3- R'' -тієно[2,3-d][1,3]піримідини (1.3), що свідчить про відносну нестабільність тієно[2,3-d][1,3]тіазин-4-онів (1.10) за дії основних реагентів [41] (схема 1.12):

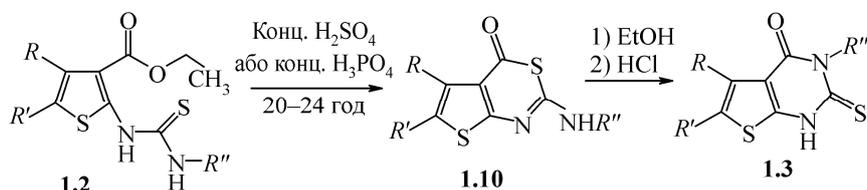


Схема 1.12

1.3. ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ ТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИН-4-ОНІВ

1.3.1. Нуклеофільне заміщення

У процесах синтезу нових похідних тієно[2,3-d]піримідинів широко використовують заміщення атома Оксигену на атом Хлору нагріванням вихідних сполук (1.11) із надлишком POCl_3 у піридині чи N,N -диметиламіні або безпосереднім нагріванням у тіонілхлориді. Внаслідок такої взаємодії утворюються відповідні хлоротієнопіримідини (1.12) [28] (схема 1.13):

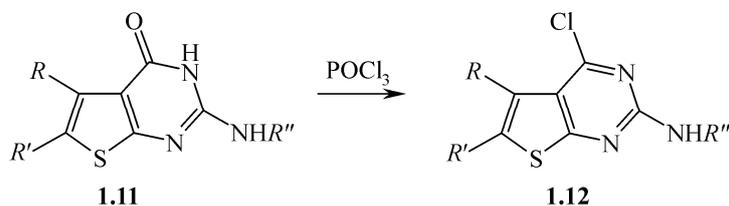


Схема 1.13

1.3. Хімічні властивості похідних тієно[2,3-d]піримідин-4-онів

Тіоаналоги (1.13) за дії POCl_3 зазнають аналогічного перетворення з утворенням 4-хлоротієнопіримідинів (1.14) [29] (схема 1.14):

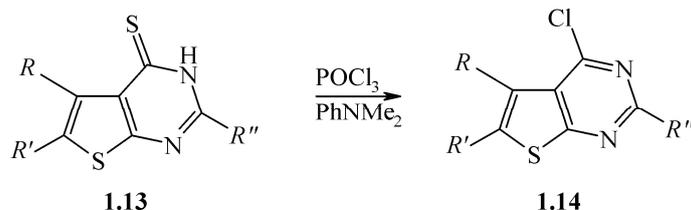


Схема 1.14

Атом галогену, в свою чергу, може бути заміщений за перебігу реакції з відповідними амінами [30] (схема 1.15):

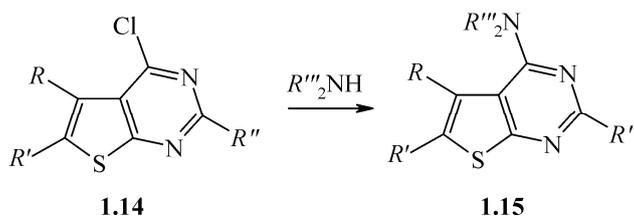


Схема 1.15

2-Хлорозаміщені тієнопіримідини (1.16) вступають у взаємодію з амінами аналогічно (схема 1.16):

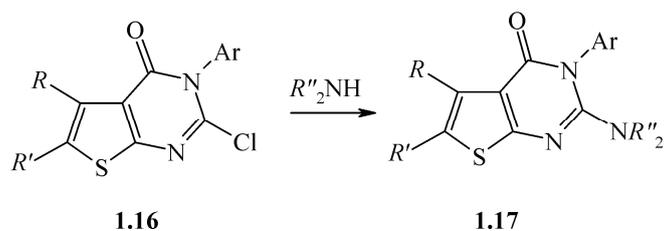


Схема 1.16

Така взаємодія описана для первинних і вторинних амінів, амоніаку, гідразину тощо. Крім того, атом галогену здатний заміщуватись на алкоксигрупу під дією відповідних алкоголятів (схема 1.17):

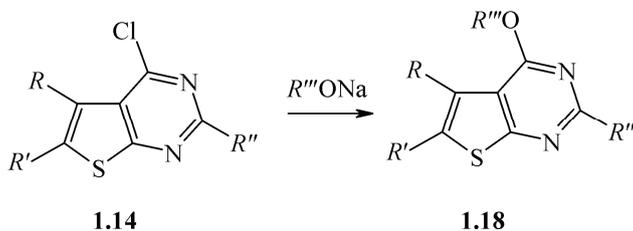


Схема 1.17

Тієнопіримідинони (1.19) та тієнопіримидинтіони (1.20) зазнають внутрішньомолекулярної конденсації, яка відбувається за участю первинної аміногрупи та оксо- чи тіогрупи у положенні 4 з утворенням відповідних похідних (1.21) (схема 1.18):

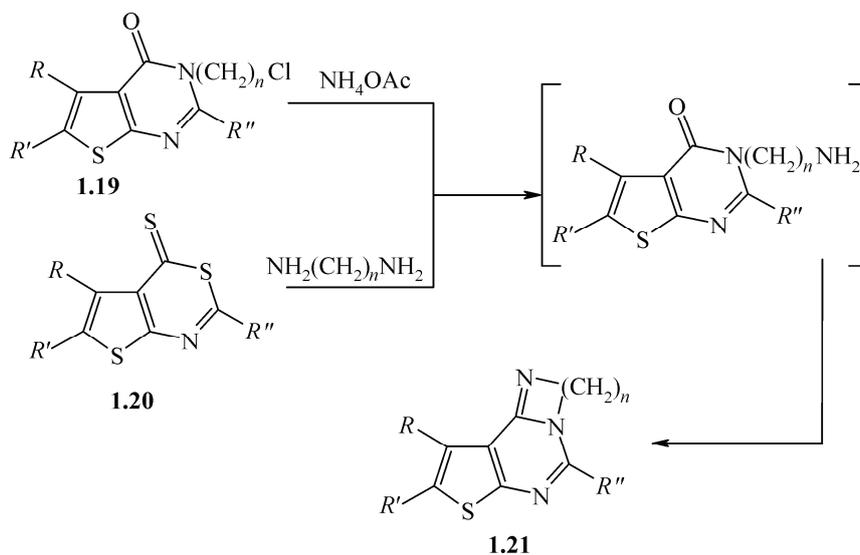
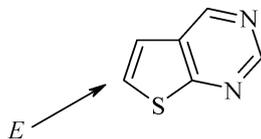


Схема 1.18

1.3.2. Електрофільне заміщення

Для похідних тієно[2,3-d]піримідину описано реакції хлорування, бромовання, формілювання, нітрування, які підтверджують, що реакції електрофільного заміщення здебільшого відбуваються за положенням 6:

1.3. Хімічні властивості похідних тієно[2,3-d]піримідин-4-онів



Незаміщені за положенням 3 тієнопіримідини (1.22) зазнають N-алкілювання під дією відповідних алкілгалогенідів (схема 1.19):

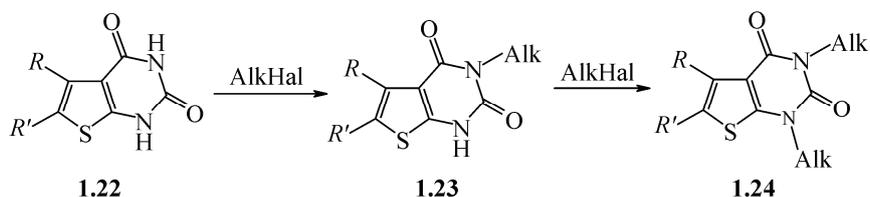


Схема 1.19

На першій стадії цього процесу використовують NaN або K_2CO_3 для полегшення відщеплення протона від NH-групи. За надлишку алкілувального реагенту можливе утворення дизаміщених похідних (1.24) [31]. Отримати монозаміщені алкіловані за положенням 1 похідні (1.27) можна, здійснивши попередній захист NH-групи у положенні 4 диметоксибензильною групою (схема 1.20):

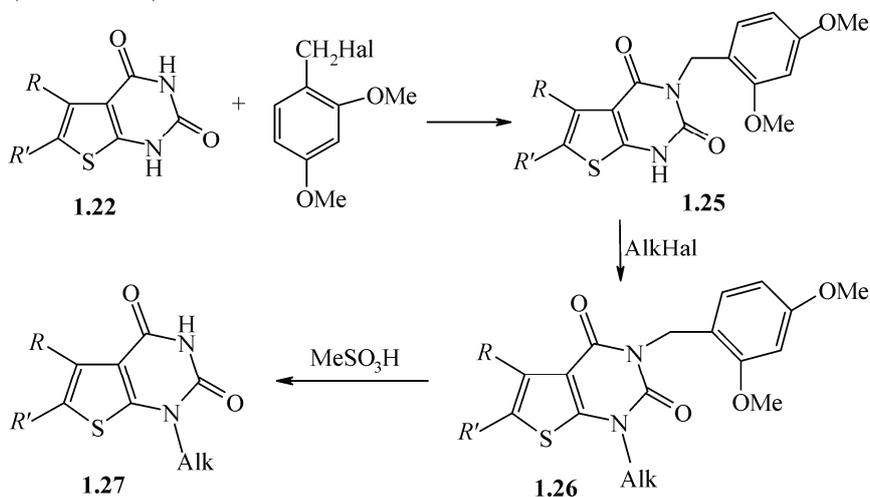


Схема 1.20

Розділ 1. Синтез тієно[2,3-d]піримідинів, їх фізико-хімічні властивості...

Тієнопіримідини (1.22) реагують за положенням 1 з етилакрилатом або акрилонітрилом з утворенням відповідних похідних [32] (схема 1.21):

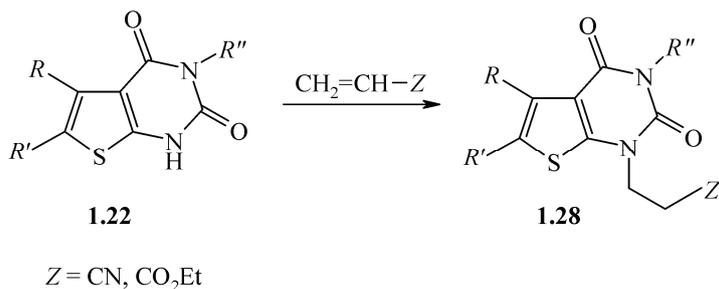


Схема 1.21

У результаті проведення внутрішньомолекулярного алкілювання отримують трициклічні похідні (1.30) (схема 1.22):

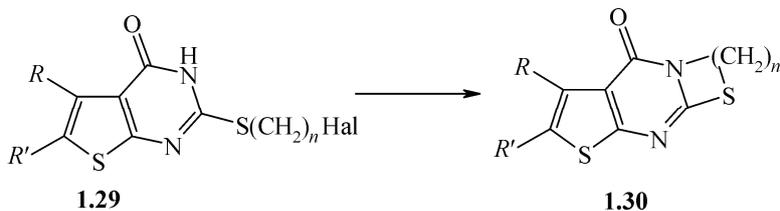


Схема 1.22

За умов реакції Манніха тієнопіримідини (1.31) зазнають 3-N-амінометилування з утворенням відповідних похідних (1.32) [33] (схема 1.23):

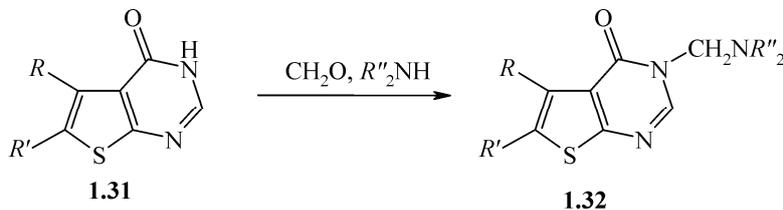


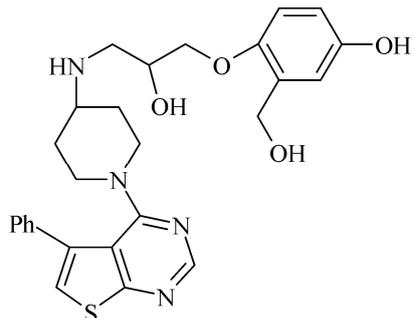
Схема 1.23

1.4. БІОЛОГІЧНА ДІЯ ПОХІДНИХ ТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИНІВ

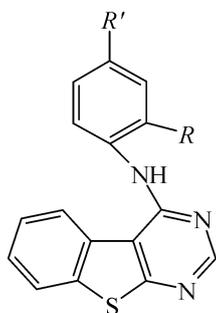
Для пошуку нових біологічно активних речовин конденсовані гетероциклічні системи становлять значно більший інтерес, ніж їх моноциклічні аналоги. Низку публікацій присвячено саме дослідженню біологічних властивостей піримідинів, конденсованих із тієфеновим ядром, дослідженню впливу на прояв фармакологічної дії введення певних замісників, пошуку взаємозв'язку структура—дія [34, 35].

Тієнопіримідини характеризуються дуже широким спектром біологічних властивостей. Так, низка похідних цієї гетероциклічної системи виявляє протиалергічні [36], антиатеросклеротичні [37, 38], антибактеріальні [39—44], протидіабетичні, антигістамінні [45], анальгетичні та протизапальні [46—49] властивості. Чимало тієно[2,3-d]піримідинів запатентовано як інгібітори фосфодіестерази [50—56] та агоністи рецепторів різних типів [57—69]. Описано сполуки, які зменшують набряк [70—73], речовини з імуномодулювальними властивостями [74, 75].

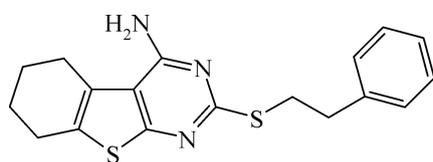
Приклади біологічно активних речовин — похідних тієно[2,3-d]піримідинів наведено нижче.

Сполука	Фармакологічна дія
	β_3 -Адреноміметик [76]

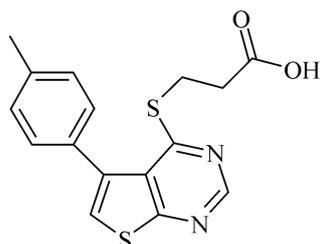
Розділ 1. Синтез тієно[2,3-d]піримідинів, їх фізико-хімічні властивості...



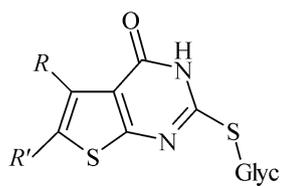
Антипроліферативна [77]



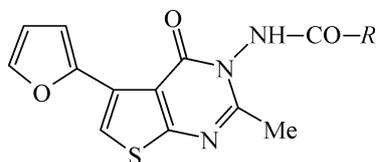
Цитотоксична [78]



Інгібітор протеїнкінази
СК2 [79]

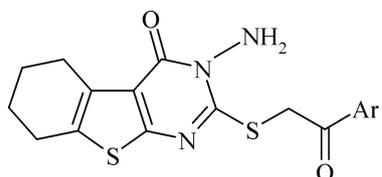


Противірусна,
антибактеріальна [80]

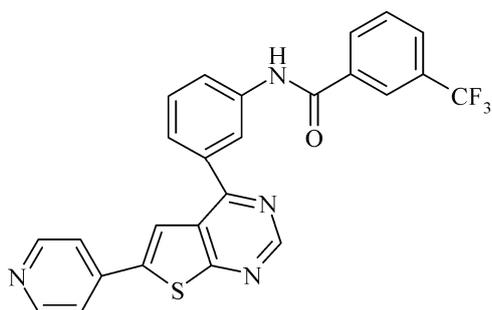


Антибактеріальна [81]

1.4. Біологічна дія похідних тієно[2,3-d]піримідинів



Протизапальна [82]



Інгібітор
В-Raf кінази [83]

Як випливає з викладеного матеріалу, синтетичні похідні тієно[2,3-d]піримідинів виявляють широкий спектр клінічно значущих фармакологічних властивостей та є перспективним класом сполук щодо пошуку на їх основі нових біологічно активних речовин.

Слід зазначити, що, незважаючи на велику кількість публікацій, присвячених дослідженню фізико-хімічних властивостей похідних тієно[2,3-d]піримідинів та їх реакційної здатності, деякі аспекти хімії похідних цієї гетероциклічної системи залишаються малодослідженими. Зокрема, немає повної картини спрямованості низки процесів, а саме реакцій алкілування, ацилювання, відсутні дані щодо взаємодії в умовах реакції Грін'єра та ін.

У зв'язку з вищенаведеним актуальною проблемою є вдосконалення препаративних методів синтезу тієно[2,3-d]піримідинів і пошук серед їхніх похідних нових біологічно активних речовин.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

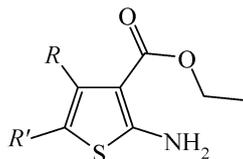
У цьому розділі описано об'єкти та методи досліджень з метою якомога повнішого висвітлення характеру виконаної роботи для вирішення порушених проблем.

Для отримання нових перспективних біологічно активних речовин — 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів, їх алкільних, ацильних, ціанетильних похідних і продуктів хімічних перетворень, які є об'єктами дослідження, ми застосовували загальноприйняті прийоми органічного синтезу.

2.1. СИНТЕЗ НАПІВПРОДУКТІВ

Щоб отримати цільові сполуки, попередньо необхідно було синтезувати деякі напівпродукти. Тіофенове ядро етил-4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбоксилатів (амінів Гевальда) ми будували за класичною реакцією Гевальда — на основі трикомпонентної конденсації кетонів із сіркою та етилціанацетатом за наявності основ [1—5] (схема 2.1).

Загальна методика синтезу етил-4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбоксилатів (2.1*a—d*)



16,0 г (0,5 моль) сірки змішували з 53,2 мл (0,5 моль) ціанетил-ацетату, 0,5 моль відповідного кетону в 51,8 мл етанолу, добавляли 51,8 мл морфоліну (суспензія набувала червоно-бурого забарвлення) й перемішували за 40—50 °С упродовж 4—5 год до утворення густого осаду. Осад відфільтровували, промивали водним розчином етанолу (1 : 1) і перекристалізовували з водного розчину етанолу.

2.1. Синтез напівпродуктів

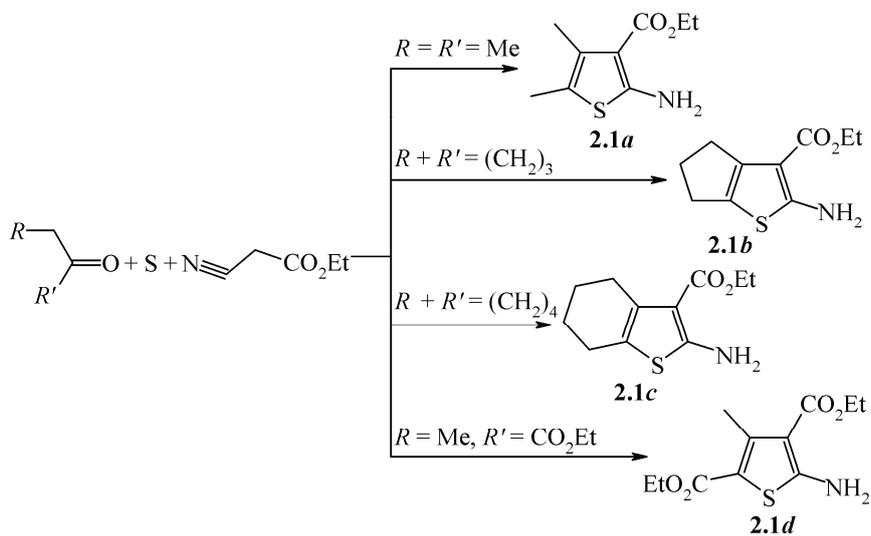


Схема 2.1

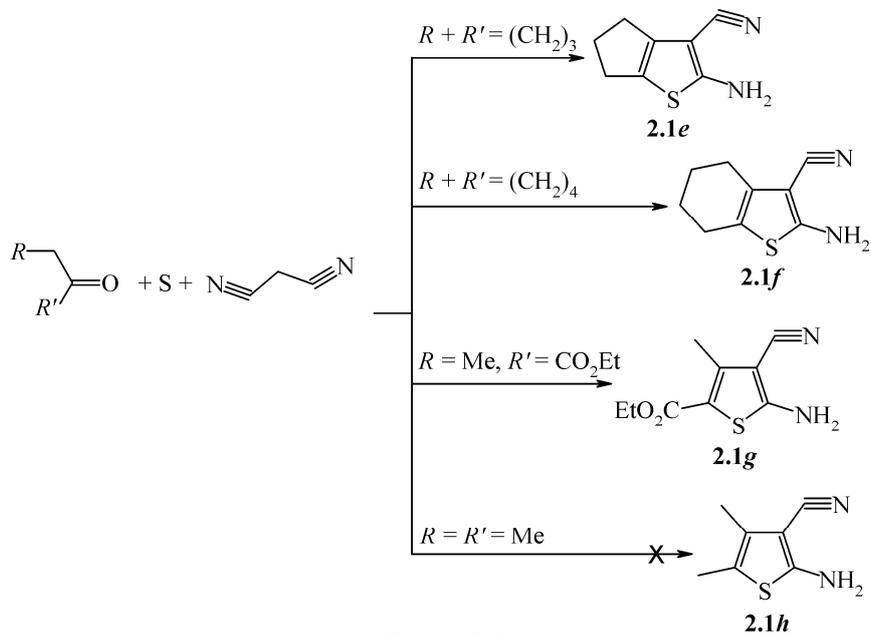
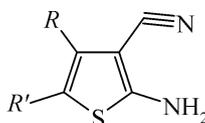


Схема 2.2

Розділ 2. Матеріали і методи дослідження

Тіофенове ядро нітрилів 4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбонових кислот отримували на основі трикомпонентної конденсації кетонів із сіркою та малондинітрилом за наявності основ [1—5] (схема 2.2).

Загальна методика синтезу нітрилів 4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбонових кислот (2.1e—g)



16,0 г (0,5 моль) сірки змішували з 33,0 г (0,5 моль) малондинітрилу, 0,5 моль відповідного кетону в 51,8 мл етанолу, обережно, краплями, добавляли 51,8 мл морфоліну (суспензія набувала червоно-бурого забарвлення) й перемішували за 40—50 °С упродовж 4—5 год до утворення густого осаду. Осад відфільтровували, промивали водним розчином етанолу (1 : 1) і перекристалізували з водного розчину етанолу.

Етил-4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбоксилати та нітрили 4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбонових кислот взаємодією їх із феніл-ізоціанатом через стадію утворення уреїдних похідних перетворювали на цільові 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідини.

Алкілування, ацилювання та ціанетилювання 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів проводили відповідними галогенопохідними (алкіл- або ацилгалогенідами) та акрилонітрилом.

Для проведення досліджень використовували кетони, метиленактивні компоненти (етилціанацетат, малондинітрил), феніл-ізоціанат, галогенопохідні та акрилонітрил промислового виробництва.

Розчинники (бензен, 1,4-діоксан, диметилформамід, етанол, метанол, оцтову кислоту) промислового виробництва очищували згідно з методиками [84—86].

Віртуальний скринінг синтезованих сполук здійснювали за програмою PASS 1.703.

2.2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.2.1. Фізико-хімічні методи досліджень

Властивості етил-4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбоксилатів, нітрилів 4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбонових кислот, їх уреїдних похідних, 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів, алкільних, ацильних, ціанетильних похідних і продуктів хімічних перетворень цих сполук вивчали фізико-хімічними методами, які дають змогу об'єктивно оцінити їх якість на підставі отриманих результатів. Деякі фізико-хімічні властивості синтезованих речовин досліджували за методиками, наведеними в Державній фармакопеї України [87]. Температури їх плавлення визначали капілярним способом ([87], п. 2.2.14) за допомогою приладу ПТП (М).

Елементний аналіз отриманих сполук проводили на аналізаторі Carlo Erba CHNS-O EA 1108.

Спектри ЯМР ¹H реєстрували на приладі Varian M-200 з робочою частотою 200 мГц у ДМСО-*d*₆, внутрішнім стандартом слугував тетраметилсилан.

ІЧ-спектри реєстрували за допомогою спектрофотометра Bruker Tensor-27 у таблетках KBr (концентрація речовини 1 %) [87], УФ-спектри — за допомогою спектрофотометра Specord 200 в етанолі [87].

2.2.2. Біологічні методи досліджень

Діуретичну активність синтезованих етил-4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбоксилатів, нітрилів 4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбонових кислот, їх уреїдних похідних, 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів, алкільних, ацильних, ціанетильних похідних і продуктів хімічних перетворень цих сполук досліджували на кафедрі фізіології Національного фармацевтичного університету за методом Є.Б. Берхіна [88]. Об'єктами вивчення слугували білі щури-самці з масою тіла 200—250 г. Для дослідження впливу синтезованих сполук на секреторну функцію нирок у кожній серії експерименту було задіяно 5 тварин. Суспендовані розчини сполук, стабілізовані твіном-80, вводили у шлунок щурів спеціальним зондом у дозах, що відповідали 50 % ефективної дози (ЕД₅₀) препарату порівняння [89—91] — гіпотіазиду — 40 мг/кг. До

Розділ 2. Матеріали і методи дослідження

водного навантаження тваринам не давали ні корму, ні води протягом 2—3 год. Одночасно в аналогічних умовах проводили контрольні досліди з тваринами. Далі тваринам (білі щури) у шлунок подавали водне навантаження із розрахунку 3 мл на 100 г маси тіла і вміщували їх в індивідуальні обмінні клітки, пристосовані для збирання сечі. Об'єм сечі вимірювали щогодини протягом 4 год.

Діуретичну активність синтезованої речовини виражали у відсотках і визначали її здатність стимулювати видільну функцію нирок. Об'єм сечі, виділеної тваринами контрольної групи брали за 100 %. Розрахунки проводили за формулою

$$ДА = (V_d / V_k) \cdot 100 \%,$$

де ДА — діуретична активність досліджуваної речовини, %; V_d , V_k — об'єми сечі, виділеної тваринами відповідно дослідної і контрольної груп, мл.

Антиексудативну активність синтезованих етил-4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбоксилатів, нітрилів 4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбонових кислот, їх уреїдних похідних, 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів, алкільних, ацильних, ціанетильних похідних і продуктів хімічних перетворень цих сполук досліджували на кафедрі фізіології Національного фармацевтичного університету за методикою карагенінового набряку [92].

Експериментальними тваринами слугували білі миші з масою тіла 18—22 г, на яких моделювали карагеніновий набряк стопи [89]. Для відтворення гострого асептичного запалення як флоген використовували 1%-й розчин карагеніну, який вводили субплантарно в кількості 0,05 мл через 1 год після перорального введення синтезованої нами досліджуваної речовини. Через 3 год тварин виводили з досліду та на рівні тазостегнових суглобів ампутували задні кінцівки з набряклими й ненабряклими стопами. Досліджувані речовини вводили тваринам перорально у вигляді емульсійного розчину (як емульгатор використовували твін-80). Тварини контрольної групи отримували еквівалентну кількість розчинника. Препаратом порівняння слугував диклофенак натрію (вольтарен) у дозі 3,8 мг/кг (дозу розраховано за терапевтичною дозою для людини з використанням коефіцієнта перерахунку за Ю.В. Риболовцевим [93]). Антиексудативну активність синтезованих досліджуваних речовин визначали за їх здатністю

2.2. Методи досліджень

пригнічувати розвиток карагенінового набряку стопи експериментальних тварин порівняно з тваринами контрольної групи і виражали у відсотках. За 100 % було взято величину набряку стопи тварин контрольної групи.

Про розвиток набряку судили за збільшенням об'єму стопи, який вимірювали в динаміці через 1, 2, 3, 4 і 5 год механічним онкометром за методом А.С. Захаржевського [94]. Величину набряку обчислювали як різницю об'ємів інтактної та запаленої кінцівок. Ступінь пригнічення набряку розраховували за формулою

$$ПА = (\Delta V_d - \Delta V_k / \Delta V_k) \cdot 100 \%,$$

де ПА — протизапальна (антиексудативна) активність досліджуваної речовини, %; ΔV_d , ΔV_k — різниця об'ємів запалених і незапалених кінцівок тварин відповідно дослідної і контрольної груп.

Антимікробну активність синтезованих етил-4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбоксилатів, нітрилів 4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбонових кислот, їх уреїдних похідних, 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів, алкільних, ацильних, ціанетильних похідних і продуктів хімічних перетворень цих сполук досліджували в лабораторії протимікробних засобів ДУ “Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України” згідно з рекомендаціями [87, 95].

Протимікробну і протигрибкову активність синтезованих сполук вивчали *in vitro* із застосуванням стандартного набору еталонних тест-штамів як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій (*S. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC 6633), що належать до основних клінічно значущих груп збудників інфекційних та гнійно-запальних захворювань. Протигрибкову дію досліджували на тест-культурі дріжджоподібного гриба роду *Candida* — музейному тест-штамі *C. albicans* ATCC 885-653. Усі тест-штами для роботи було отримано з Музею мікроорганізмів ДУ “ІМІ ім. І. І. Мечникова НАМН України”.

Посіви з мікроорганізмами витримували в термостаті за температури 37 °С протягом 18—24 год. Результати вираховували за відсутністю росту мікроорганізмів в останній пробірці, що відповідає мінімальній інгібувальній концентрації досліджуваної речовини. Для визначення її мінімальної бактерицидної концентрації

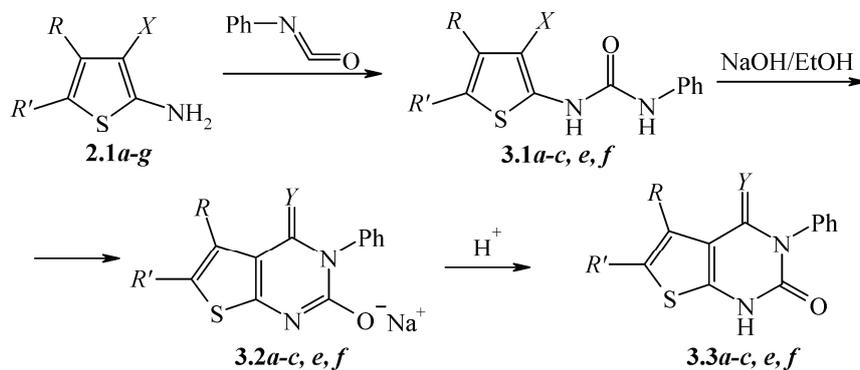
Розділ 2. Матеріали і методи дослідження

з двох—трьох останніх пробірок ряду висівали по 0,1 мл в чашки Петрі з твердим живильним середовищем (м'ясо-пептонний агар, кров'яний агар тощо). Після 18—24 год інкубування за температури 37 °С фіксували мінімальну концентрацію, яка пригнічувала ріст мікроорганізмів на агарі і відповідала значенню мінімальної бактерицидної концентрації. Дослідження проводили з однодобовими культурами мікроорганізмів. Усі експерименти супроводжували відповідними додатковими контролями якості середовища та чистоти мікробної культури.

Мікробне навантаження до музейних штамів становило $5 \cdot 10$ КУО/мл. Розчинником слугував ДМСО; вихідні розчини синтезованих речовин доводили до концентрації 1 мг/мл. Мікроскопічне дослідження проводили за допомогою мікроскопа “Біолан” за збільшень $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$.

СИНТЕЗ УРЕЇДНИХ ПОХІДНИХ 2-АМІНО-3-КАРБЕТОКСИ(ЦАНО)ТІОФЕНІВ ТА ВИВЧЕННЯ ЇХ ЦИКЛІЗАЦІЇ

Піримідини — найпоширеніші сполуки класу діазинів. Похідні піримідину (піримідин-2,4-діон (урацил), його 5-метилзаміщена похідна сполука (тимін), 4-амінопіримідин-2-он (цитозин)) входять до складу нуклеїнових кислот [96, 97]. До природних біологічно активних піримідинів належать тіамін (вітамін В₁), серед заміщених моноциклічних піримідинів знайдено велику кількість ефективних лікарських засобів, зокрема антигіпертензивний — моксонідин, антибактеріальні — сульфамонетоксин, сульфадиметоксин, протиепілептичний — фенобарбітал, протипухлинний — фторурацил та багато інших [98].



2.1a, 3.1a $R = R' = \text{Me}$, $X = \text{CO}_2\text{Et}$; **2.1b, 3.1b** $R + R' = (\text{CH}_2)_3$, $X = \text{CO}_2\text{Et}$; **2.1c, 3.1c** $R + R' = (\text{CH}_2)_4$, $X = \text{CO}_2\text{Et}$; **2.1d** $R = \text{Me}$, $R' = X = \text{CO}_2\text{Et}$; **2.1e, 3.1e** $R + R' = (\text{CH}_2)_3$, $X = \text{CN}$; **2.1f** $R + R' = (\text{CH}_2)_4$, $X = \text{CN}$; **2.1g** $R = \text{Me}$, $R' = \text{CO}_2\text{Et}$, $X = \text{CN}$.

3.2a, 3.3a $R = R' = \text{Me}$, $Y = \text{O}$; **3.2b, 3.3b** $R + R' = (\text{CH}_2)_3$, $Y = \text{O}$; **3.2c, 3.3c** $R + R' = (\text{CH}_2)_4$, $Y = \text{O}$; **3.2e, 3.3e** $R + R' = (\text{CH}_2)_3$, $Y = \text{NH}$; **3.2f, 3.3f** $R + R' = (\text{CH}_2)_4$, $Y = \text{NH}$.

Схема 3.1

Розділ 3. Синтез уреїдних похідних...

Серед біологічно активних гетероциклів природного і синтетичного походження важливе місце посідають конденсовані піримідини. Так, відомо, що похідні тієнопіримідинів мають широкий спектр біологічної активності [99, 100], тому синтез нових конденсованих систем на основі тіофену і піримідину цікавий як з погляду хімії, так і вивчення їх фармакологічних властивостей [101–103].

У літературі описано методи синтезу 2-меркаптопохідних тієнопіримідинів циклізацією тіосечовин у середовищі діоксану дією луку [14–16]. Ми присвятили свою роботу пошуку ефективних методів синтезу 2-оксо-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів та вивченню їх властивостей.

Загальний план досліджень, описаних у цьому розділі, ілюструє схема 3.1.

3.1. ОТРИМАННЯ УРЕЇДНИХ ПОХІДНИХ 2-АМІНО-3-КАРБЕТОКСИ(ЦІАНО)ТІОФЕНІВ

З метою синтезу вихідних уреїдів (3.1) ми дослідили взаємодію 2-аміно-3-карбетокси(ціано)тіофенів (2.1) із фенілізоціанатом. У результаті виконаної роботи встановлено, що уреїдні похідні

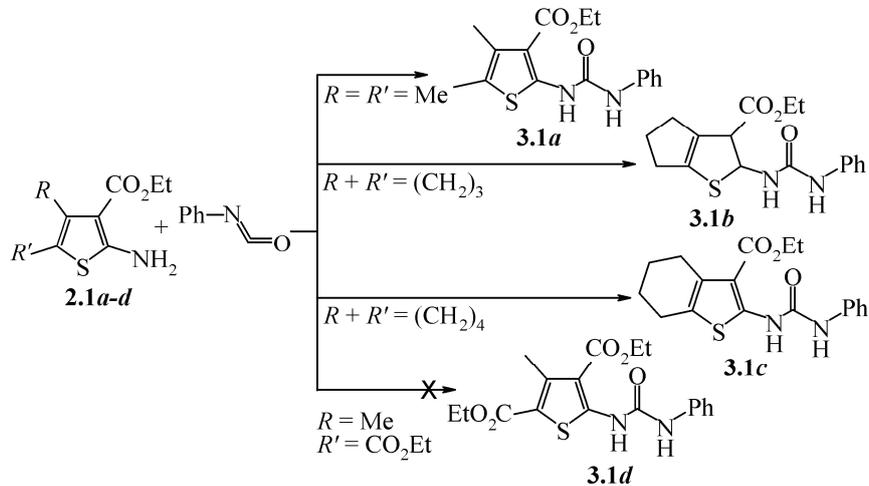


Схема 3.2

3.1. Отримання уреїдних похідних...

(3.1a–d) в умовах описаного синтезу аналогічних тіоуреїдів не утворюються (кип'ятіння 2–3 год в 1,4-діоксані) [104]. З реакційного середовища було виділено вихідні тіофени (2.1a–d). Ми розробили методику синтезу уреїдних похідних (3.1a–c), що містять у положенні 3 естерну групу, яка передбачає використання неполярного розчинника — бензену. Оптимальний час проведення синтезу 3 год [105] (схема 3.2).

Оптимальними розчинниками для синтезу уреїдних похідних із ціаногрупою в положенні 3 виявились толуен і суміш ізомерів ксилену. Оптимальний час проведення синтезу 3 год [106] (схема 3.3):

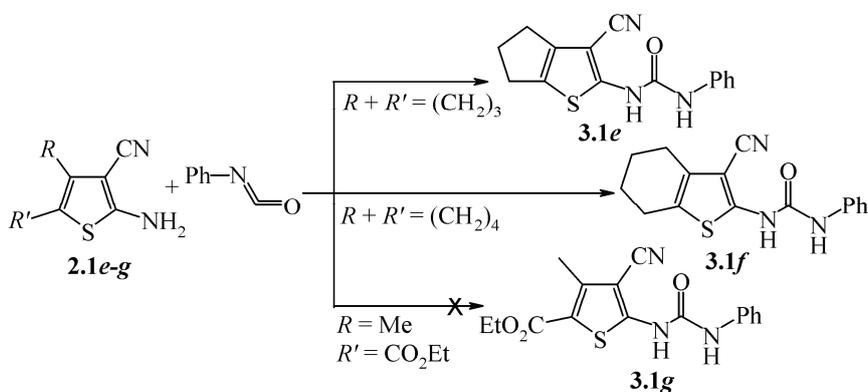


Схема 3.3

У подальшому було встановлено, що реакцію можна проводити і за нижчої температури (наприклад, кип'ятіння в бензені), але при цьому подовжується тривалість синтезу. Уреїди (3.1e, f) отримано з виходом 75 % за кип'ятіння протягом 3,5 год.

Подовження тривалості реакції до 4–5 год супроводжувалось процесами часткового осмолення вихідних як 2-аміно-3-карбетокси-, так і 2-аміно-3-ціанотіофенів (2.1a–g) та цільових продуктів 3.1a–c, e, f, що спричинювало зниження виходу уреїдних похідних (3.1a–c, e, f).

За використання для реакції тіофенів 2.1d і 2.1g (R = Me, R' = CO₂Et) за умов реакції було виділено вихідні сполуки, що, ймовірно, можна пояснити ослабленням нуклеофільних властивостей аміногрупи в положенні 2 тіофенового ядра через електроноакцепторний вплив другої естерної групи в положенні 5.

Розділ 3. Синтез уреїдних похідних...

Виходи і температури плавлення синтезованих сполук (3.1) наведено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1. Фізико-хімічні характеристики сполук 3.1*a–c,e,f*

Сполука	$t_{пл}, ^\circ\text{C}$	Вихід, %	Сполука	$t_{пл}, ^\circ\text{C}$	Вихід, %
3.1 <i>a</i>	132–133	62	3.1 <i>e</i>	250–254	80
3.1 <i>b</i>	121–122	75	3.1 <i>f</i>	237–240	69
3.1 <i>c</i>	153–154	78			

Будову отриманих сполук (3.1*a–c,e,f*) підтверджували за допомогою елементного аналізу (табл. 3.2), методом ЯМР ^1H -спектроскопії (табл. 3.3, рис. 3.1, 3.2) і в деяких випадках — методами УФ- та ІЧ-спектроскопії (рис. 3.3–3.6).

Таблиця 3.2. Результати елементного аналізу сполук (3.1*a–c,e,f*)

Сполука	Знайдено, %			Брутто-формула	Обчислено, %		
	C	H	N		C	H	N
3.1 <i>a</i>	60,68	5,86	8,78	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	60,36	5,70	8,80
3.1 <i>b</i>	62,12	5,62	8,43	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	61,80	5,49	8,48
3.1 <i>c</i>	62,50	5,77	8,20	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	62,77	5,85	8,13
3.1 <i>e</i>	63,50	4,55	14,82	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$	63,58	4,62	14,83
3.1 <i>f</i>	64,42	5,19	14,16	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$	64,62	5,08	14,13

Спектри ЯМР ^1H уреїдних похідних (3.1) характеризуються наявністю сигналів у сильному полі 1,6–2,8 м. ч., що відповідають аліфатичним замісникам у положеннях 4 і 5 тіофенового ядра, сигналів ароматичних протонів у діапазоні 6,9–7,7 м. ч. та двох NH-груп у діапазоні 10,0–11,2 м. ч. У спектрах ЯМР ^1H уреїдних похідних (3.1*a–c*) із карбетоксигрупою в положенні 3 тіофенового ядра додатково виявлено сигнали етильного замісника, яких у спектрах 3-ціанопохідних (3.1*e,f*) не спостерігали.

3.1. Отримання уреїдних похідних...

Таблиця 3.3. Спектри ядерного магнітного резонансу ^1H сполук 3.1a–c,e,f

Сполука	ЯМР ^1H σ , м. ч.
3.1a	1,20 т (3H, OEt), 2,10 м (6H, CH ₃), 4,30 к (2H, OEt) 6,90 т (1H, Ph), 7,20–7,40 м (2H, Ph), 7,50 м (2H, Ph) 10,10 с (1H, NH), 10,60 с (1H, NH)
3.1b	1,30 т (3H, OEt), 2,00–2,30 м (6H(CH ₂) ₃), 4,40 к (2H, OEt) 7,00 т (1H Ph), 7,20–7,30 м (2H, Ph), 7,40–7,60 м (2H, Ph), 10,10 с (NH), 11,17 с (NH)
3.1c	1,31 т (3H, OEt), 1,71–2,70 м (6H(CH ₂) ₄), 4,31 к (2H, OEt), 7,00–7,53 м (5H, Ph), 10,20 с (NH), 10,65 с (NH)
3.1e	2,10–2,30 м (2H(CH ₂) ₃), 2,50–2,80 м (4H(CH ₂) ₃), 7,00 т (1H Ph), 7,40–7,50 м (2H, Ph), 7,60–7,70 м (2H, Ph), 9,20 с (NH), 10,10 с (NH)
3.1f	1,60–1,80 м (4H(CH ₂) ₄), 2,40–2,60 м (4H(CH ₂) ₃), 7,00 т (1H Ph), 7,30–7,50 м (4H, Ph), 9,20 с (NH), 10,10 с (NH)

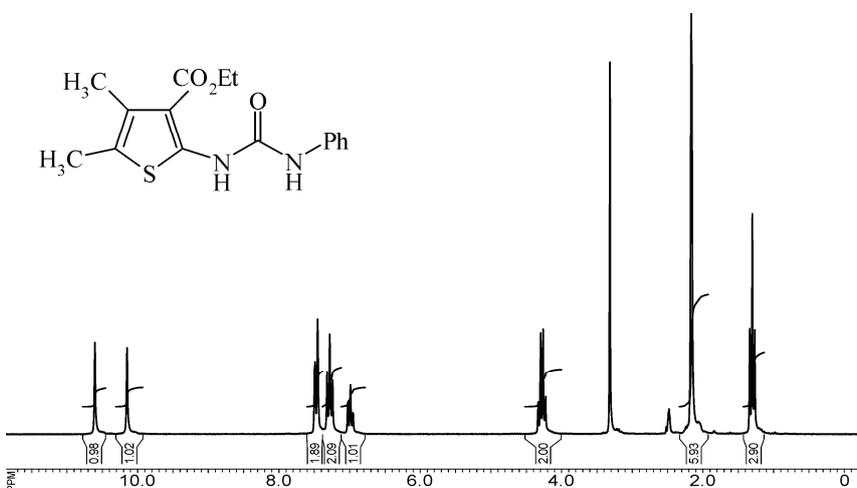


Рис. 3.1. Спектр ядерного магнітного резонансу ^1H 2-N-(1-фенілуреїдо)-3-карбетокси-4,5-диметилтіофену (3.1a)

Розділ 3. Синтез уреїдних похідних...

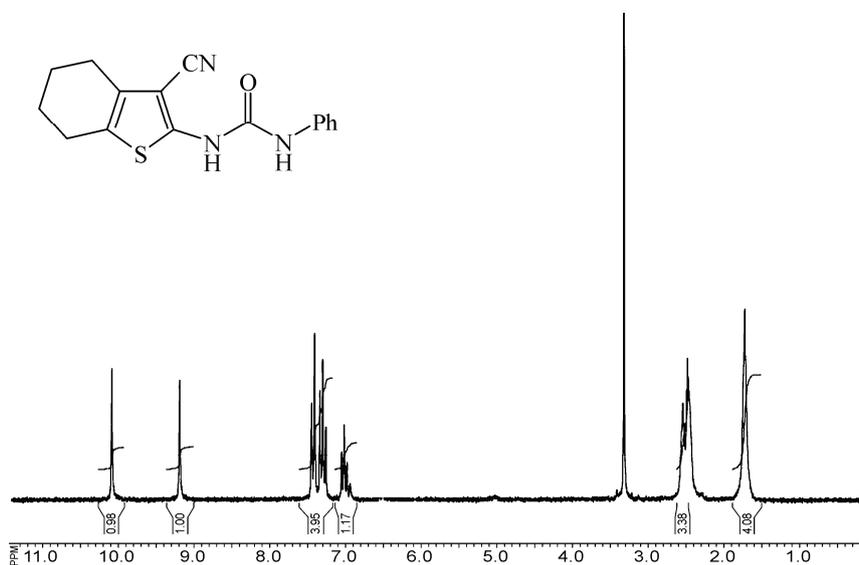


Рис. 3.2. Спектр ядерного магнітного резонансу ¹H 2-N-(1-фенілуреїдо)-3-ціано-4,5-тетраметиленотіофену (3.1f)

В УФ-спектрі 2-N-(1-фенілуреїдо)-3-карбетокси-4,5-диметилтіофену (3.1a) спостерігали максимуми при 231,2, 265,5 та 300,3 нм (див. рис. 3.3).

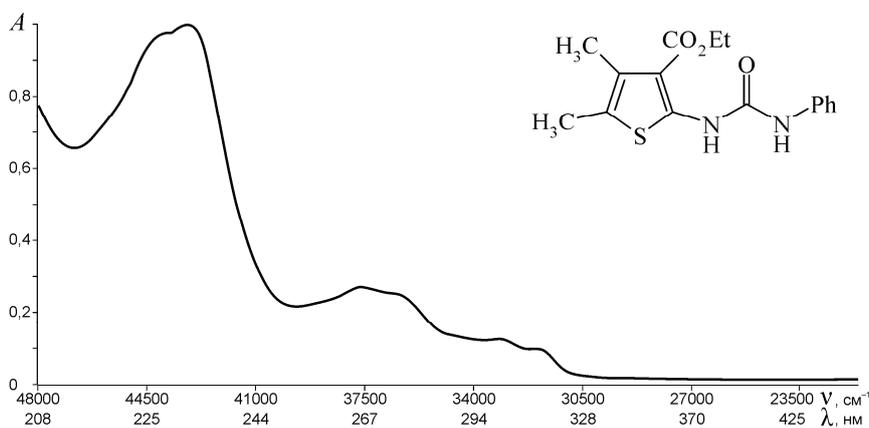


Рис. 3.3. УФ-спектр 2-N-(1-фенілуреїдо)-3-карбетокси-4,5-диметилтіофену (3.1a)

3.1. Отримання уреїдних похідних...

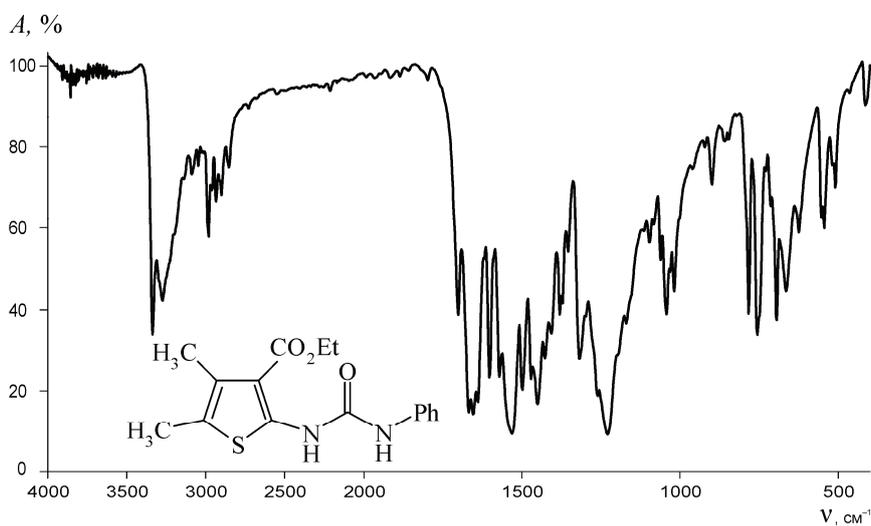


Рис. 3.4. ІЧ-спектр 2-N-(1-фенілуреїдо)-3-карбетокси-4,5-диметилтіофену (3.1a)

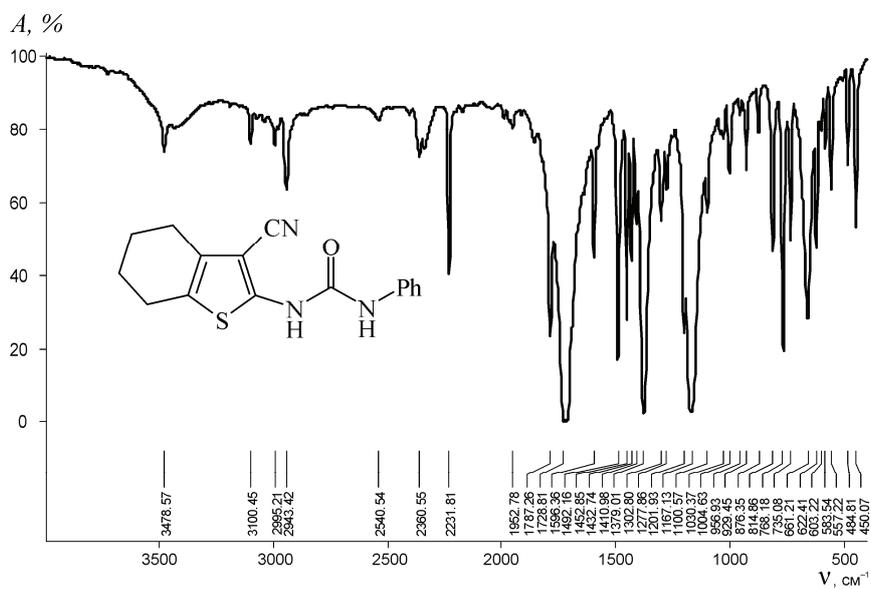


Рис. 3.5. ІЧ-спектр 2-N-(1-фенілуреїдо)-3-ціано-4,5-тетраметиленотіофену (3.1f)

Розділ 3. Синтез уреїдних похідних...

В ІЧ-спектрі 2-N-(1-фенілуреїдо)-3-карбетокси-4,5-диметилтіофену (3.1a) спостерігали коливання ароматичних (3064 cm^{-1}) та аліфатичних C—H-зв'язків (2962 cm^{-1}), C=O-групи гетероциклічного кільця (1725 cm^{-1}), естерної C=O-групи (1658 cm^{-1}) та зв'язку C—O—C (1167 cm^{-1}) (див. рис. 3.4).

В ІЧ-спектрі 2-N-(1-фенілуреїдо)-3-ціано-4,5-тетраметилнотіофену (3.1f) спостерігали коливання ароматичних (3064 cm^{-1}) та аліфатичних C—H-зв'язків (2962 cm^{-1}), CN-групи (2231 cm^{-1}), естерної C=O-групи (1658 cm^{-1}) та зв'язку C—O—C (1167 cm^{-1}) (див. рис. 3.5).

3.2. ЦИКЛІЗАЦІЯ УРЕЇДНИХ ПОХІДНИХ 2-АМІНО-3-КАРБЕТОКСИ(ЦІАНО) ТІОФЕНІВ

Циклізацію уреїдних похідних (3.1a—c) проводили у 90%-му водному розчині етанолу за дії двократного надлишку лугу. В результаті отримали натрієві солі 2-окси-4-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (3.2a—c), при добавлянні до яких

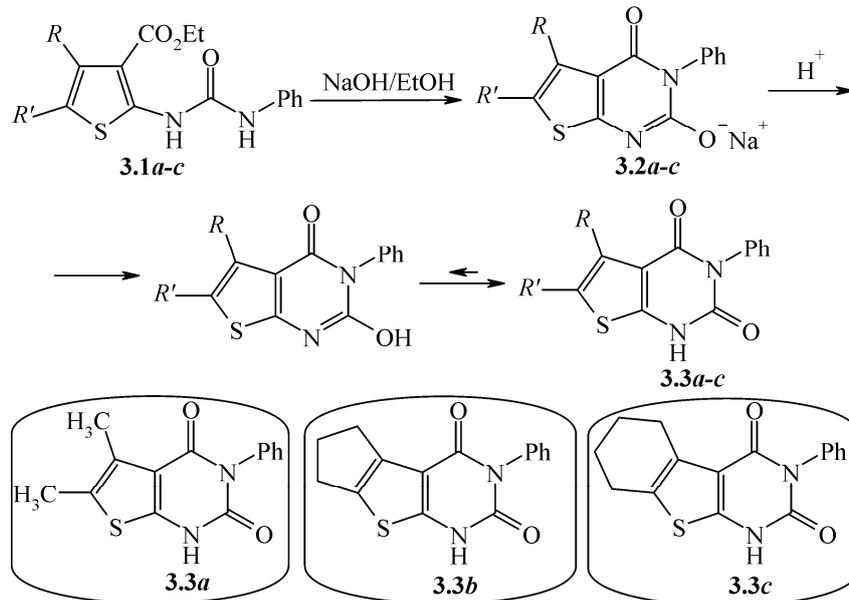


Схема 3.4

3.2. Циклізація уреїдних похідних...

10%-го водного розчину оцтової кислоти виділялись відповідні 2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідини (3.3*a–c*) [105] (схема 3.4).

За аналогічних умов отримували натрієві солі 4-іміно-2-окси-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів (3.2*e,f*) та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідини (3.3*e,f*) [106] (схема 3.5).

Виходи й температури плавлення синтезованих сполук (3.2), (3.3) наведено в табл. 3.4.

Таблиця 3.4. Фізико-хімічні характеристики сполук (3.2), (3.3)

Сполука	$t_{\text{пл.}}, ^\circ\text{C}$	Вихід, %	Сполука	$t_{\text{пл.}}, ^\circ\text{C}$	Вихід, %
3.2 <i>a</i>	300–302	78	3.3 <i>a</i>	293–294	94
3.2 <i>b</i>	250–255	79	3.3 <i>b</i>	183–184	92
3.2 <i>c</i>	320–323	81	3.3 <i>c</i>	303–305	96
3.2 <i>e</i> *	—	—	3.3 <i>e</i>	250–252	40
3.2 <i>f</i> *	—	—	3.3 <i>f</i>	311–313	72

* Натрієві солі (3.2*e*) і (3.2*f*) без виділення використовували в подальших дослідженнях.

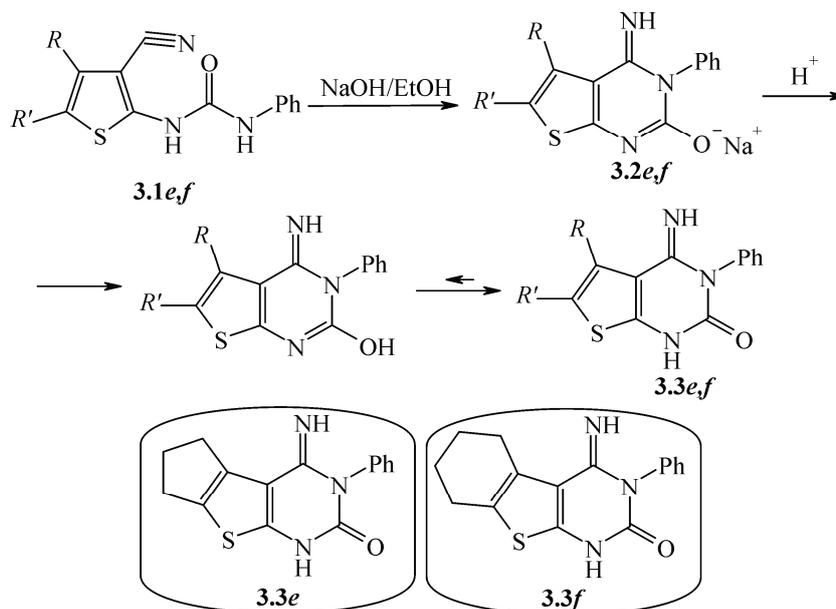


Схема 3.5

Розділ 3. Синтез уреїдних похідних...

Будову отриманих сполук (3.2), (3.3) підтверджували за допомогою елементного аналізу (табл. 3.5, 3.6), методом ЯМР ^1H -спектроскопії (табл. 3.7, рис. 3.6, 3.7) і в деяких випадках — методами УФ- та ІЧ-спектроскопії (рис. 3.8—3.11).

Таблиця 3.5. Результати елементного аналізу сполук (3.2a—c,e,f)

Сполука	Знайдено, %			Брутто-формула	Обчислено, %		
	С	Н	N		С	Н	N
3.2a	57,46	3,93	9,50	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$	57,14	3,77	9,52
3.2b	59,14	3,75	9,10	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$	58,82	3,62	9,15
3.2c	59,72	4,01	8,81	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$	59,99	4,09	8,74
3.2e	58,93	3,89	13,75	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{NaOS}$	59,01	3,96	13,76
3.2f	59,98	4,53	13,19	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{NaOS}$	60,18	4,42	13,16

Таблиця 3.6. Результати елементного аналізу сполук (3.3a—c,e,f)

Сполука	Знайдено, %			Брутто-формула	Обчислено, %		
	С	Н	N		С	Н	N
3.3a	62,07	4,60	10,27	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	61,75	4,44	10,29
3.3b	63,68	4,38	9,80	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	63,36	4,25	9,85
3.3c	64,14	4,65	9,46	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	64,41	4,73	9,39
3.3e	63,50	4,55	14,82	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$	63,58	4,62	14,83
3.3f	64,42	5,19	14,16	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$	64,62	5,08	14,13

Спектри ЯМР ^1H 2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів (3.3a—c) характеризуються наявністю сигналів, що відповідають аліфатичним замісникам у положеннях 4 і 5 тіофенового ядра, сигналів ароматичних протонів у діапазоні 6,9—7,7 м. ч. На відміну від вихідних уреїдних похідних (3.1a—c) у

3.2. Циклізація уреїдних похідних...

спектрах були відсутні сигнали NH-груп уреїдного фрагмента, проте з'являвся сигнал ендочиклічної NH-групи у слабкішому полі (~12 м. ч.). У спектрах ЯМР ^1H 2-оксо-4-іміно-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів (3.3*e,f*) додатково виявлено сигнали екзоциклічної NH-групи (див. табл. 3.7, рис. 3.6, 3.7).

Таблиця 3.7. Спектри ядерного магнітного резонансу ^1H сполук 3.3*a–c,e,f*

Сполука	ЯМР ^1H σ , м. ч.
3.3 <i>a</i>	1,20 с (3H, CH ₃), 2,20 с (3H, CH ₃), 7,20–7,40 м (5H, Ph), 12,25 с (NH)
3.3 <i>b</i>	2,34–2,78 м (6H, (CH ₂) ₃), 7,21–7,45 м (5H, Ph), 12,21 с (NH)
3.3 <i>c</i>	1,70–1,80 м (4H, (CH ₂) ₄), 2,70–2,80 м (4H, (CH ₂) ₄), 7,10–7,20 м (2H, Ph), 7,40–7,50 м (3H, Ph), 12,10 с (1H, NH)
3.3 <i>e</i>	2,20 м (2H, (CH ₂) ₃), 2,70 м (4H, (CH ₂) ₃), 7,00 м (2H, Ph), 7,30–7,50 м (3H, Ph), 9,20 с (NH-екзоцикл), 10,10 с (NH-цикл)
3.3 <i>f</i>	1,79 м (4H, (CH ₂) ₄), 2,66 м (2H, (CH ₂) ₄), 2,98 м (2H, (CH ₂) ₄), 7,09–7,33 м (5H, Ph), 7,55 с (NH-екзоцикл), 10,43 с (NH-цикл)

П р и м і т к а. Спектри ЯМР ^1H натрієвих солей (3.2*a–c,e,f*) не вимірювали.

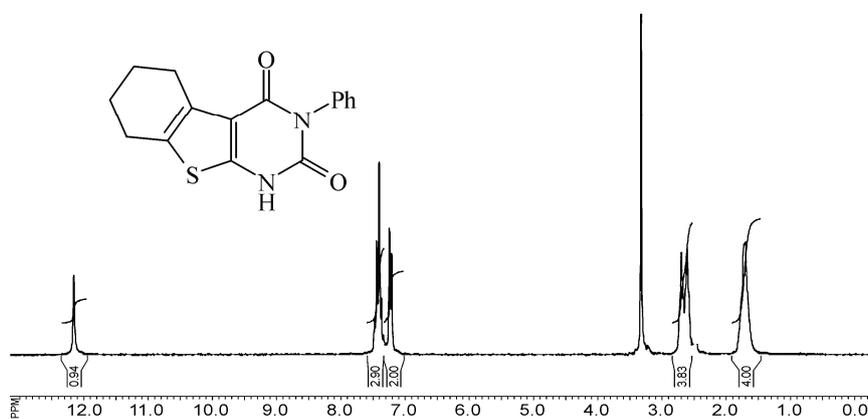


Рис. 3.6. Спектр ядерного магнітного резонансу ^1H 2,4-діоксо-3-феніл-5,6-тетраметилєнотієно[2,3-*d*]піримідину (3.3*c*)

Розділ 3. Синтез уреїдних похідних...

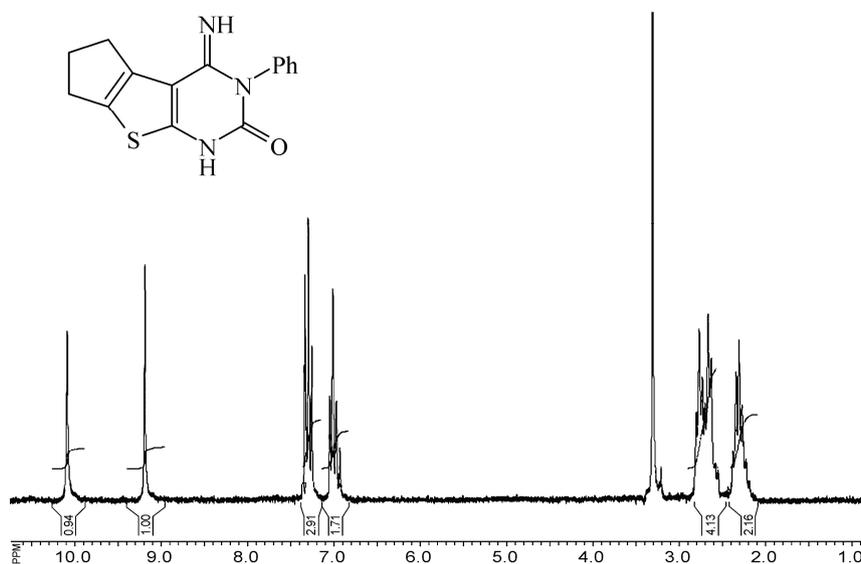


Рис. 3.7. Спектр ядерного магнітного резонансу ¹H 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5,6-триметилентієно[2,3-d]піримідину (3.3e)

В УФ-спектрі 2,4-діоксо-3-феніл-5,6-тетраметилентієно[2,3-d]піримідину (3.3c) спостерігали максимуми при 217,5, 252,8 та 301,0 нм (див. рис. 3.8).

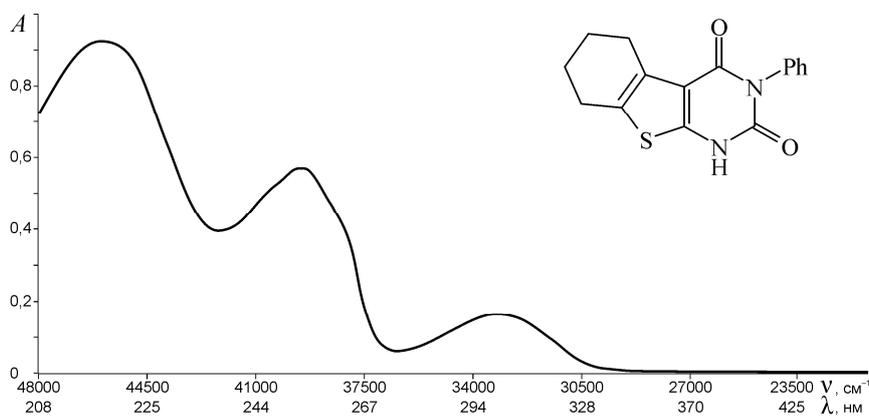


Рис. 3.8. УФ-спектр 2,4-діоксо-3-феніл-5,6-тетраметилентієно[2,3-d]піримідину (3.3c)

3.2. Циклізація уреїдних похідних...

В УФ-спектрі 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5,6-триметиленотієно[2,3-d]піримідину (3.3d) спостерігали максимуми при 223,9, 254,2 та 304,0 нм (див. рис. 3.9).

В ІЧ-спектрі 2,4-діоксо-3-феніл-5,6-тетраметиленотієно[2,3-d]піримідину (3.3c) спостерігали коливання зв'язків NH-групи

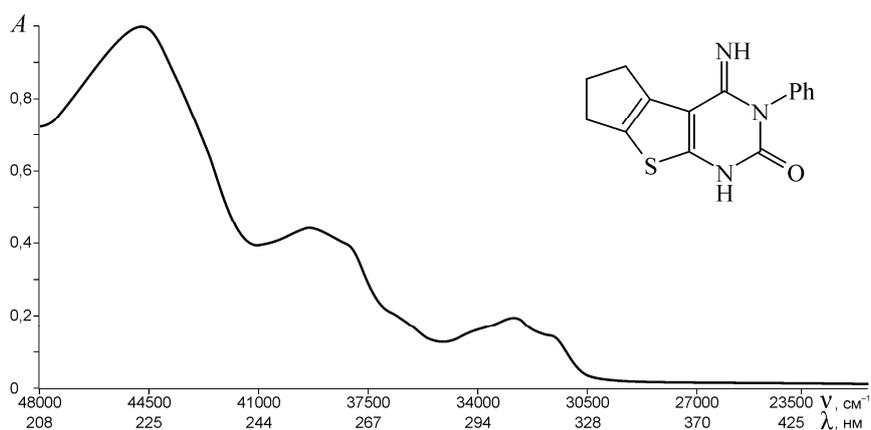


Рис. 3.9. УФ-спектр 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5,6-триметиленотієно[2,3-d]піримідину (3.3d)

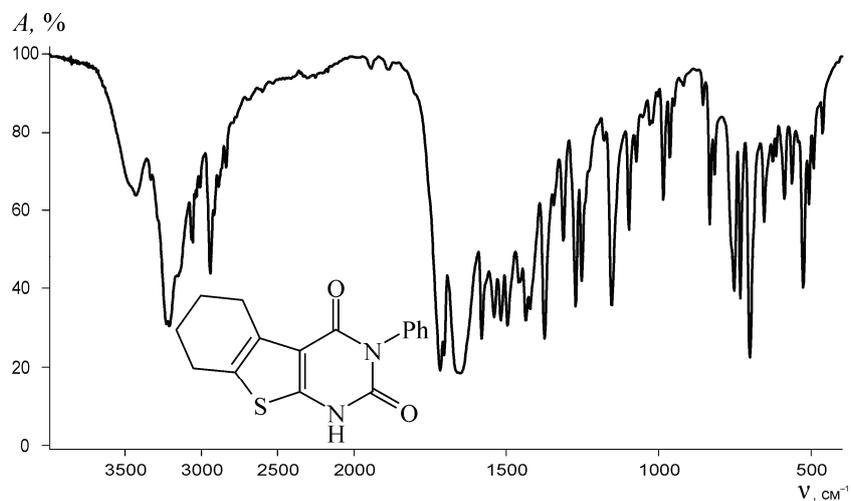


Рис. 3.10. ІЧ-спектр 2,4-діоксо-3-феніл-5,6-тетраметиленотієно[2,3-d]піримідину (3.3c)

Розділ 3. Синтез уреїдних похідних...

(3402 та 3222 cm^{-1}), карбонільних груп (1614 cm^{-1}), групи CONH (смуга I — 1679 cm^{-1} , смуга II — 1560 cm^{-1}) та C=C-зв'язків ароматичного кільця (1616 cm^{-1}) (див. рис. 3.10).

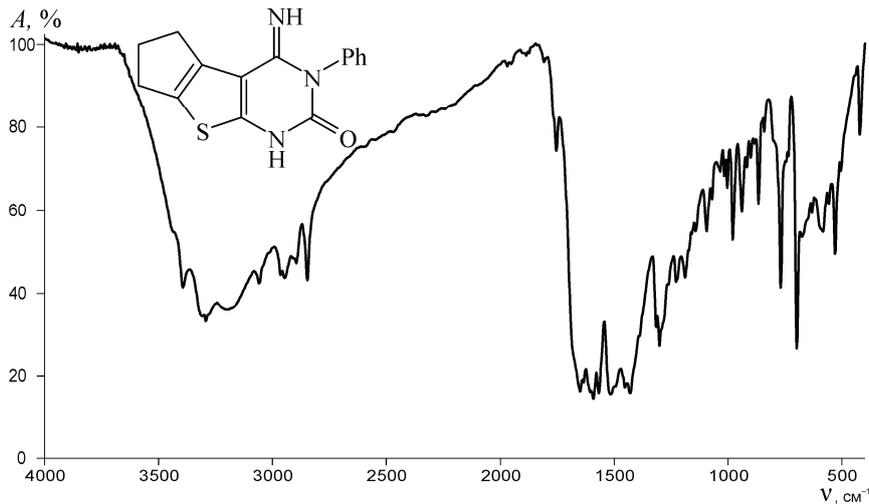
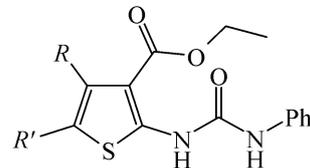


Рис. 3.11. ІЧ-спектр 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5,6-триметиленотієно[2,3-d]піримідину (3.3d)

В ІЧ-спектрі 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5,6-триметиленотієно[2,3-d]піримідину (3.3d) спостерігали коливання зв'язків NH-груп (3392 та 3201 cm^{-1}), C—H-зв'язків ароматичного кільця (3057 cm^{-1}), C=O-групи (1653 cm^{-1}), групи CONH (1649 cm^{-1} — амід I, 1567 cm^{-1} — амід II), C=C-зв'язків ароматичного кільця (1591—1452 cm^{-1}) (див. рис. 3.11).

Загальні методики синтезу

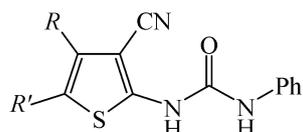
Методика синтезу 2-N-(1-фенілуреїдо)-3-карбетокси-4-R-5-R'-тіофенів (3.1a—c)



3.2. Циклізація уреїдних похідних...

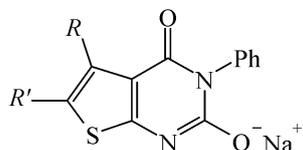
До 0,1 моль відповідного амініотіофену (2.1*a–c*) у 50 мл сухого бензену додавали 0,12 моль фенолізоціанату, кип'ятили на водяній бані упродовж 2 год. Після гарячого фільтрування утвореного осаду цільовий продукт перекристалізували з діоксану.

Методика синтезу 2-N-(1-фенілуреїдо)-3-ціано-4-R-5-R'-тіофенів (3.1*e,f*)



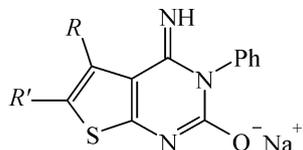
До 0,1 моль відповідного амініотіофену (2.1*e,f*) у 100 мл толуену доливали 13 мл (0,12 моль) фенолізоціанату, кип'ятили на водяній бані упродовж 3 год і залишали на 20 год. Цільовий продукт, який випадав в осад, відфільтровували, промивали на фільтрі теплим толуеном, діетиловим етером і використовували далі без попереднього очищення.

Методика синтезу натрієвих солей 2-окси-4-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (3.2*a–c*)



До 0,05 моль розчину відповідної сечовини (3.1*a–c*) у 150 мл діоксану добавляли 50 мл 2 н розчину натрій гідроксиду і кип'ятили упродовж 2–4 год до випадання осаду, який відфільтровували й перекристалізували з етанолу.

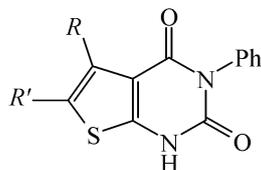
Методика синтезу натрієвих солей 4-іміно-2-окси-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (3.2*e,f*)



Розділ 3. Синтез уреїдних похідних...

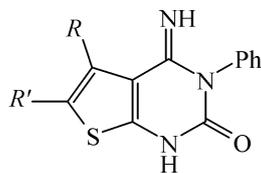
До 0,05 моль розчину відповідної сечовини (3.1*e,f*) у 150 мл діоксану добавляли 5,6 г (0,10 моль) розчину натрій гідроксиду в 40 мл 90%-го етанолу і кип'ятили упродовж 2 год. Після охолодження осад відфільтровували й перекристалізували з етанолу.

Методика синтезу 2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів (3.3*a-c*)



До 0,01 моль розчину відповідної солі (3.2*a-c*) у 100 мл води доливали 20 мл 10%-го розчину оцтової кислоти. Осад відфільтровували й перекристалізували з діоксану.

Методика синтезу 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів (3.3*e, f*)



До 0,05 моль розчину відповідної солі (3.2*e,f*) у 100 мл води доливали 15 мл 10%-го розчину оцтової кислоти. Осад відфільтровували й перекристалізували з диметилсульфоксиду.

Висновки

1. Розроблено препаративні методики синтезу уреїдних похідних 2-аміно-3-карбетокси(ціано)тіофенів, натрієвих солей 2-окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів, 2,4-діоксо- та 2-оксо-4-іміно-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів.

2. Встановлено, що уреїдні похідні в умовах описаного в літературі синтезу аналогічних тіоуреїдів не утворюються. Запропоновано альтернативну методику синтезу уреїдних похідних, що

3.2. Циклізація уреїдних похідних...

містять у положенні 3 естерну групу, яка передбачає використання неполярного розчинника — бензену.

3. Визначено оптимальні умови синтезу уреїдних похідних із ціаногрупою в положенні 3, а саме: нагрівання 2-аміно-3-ціанотіофенів із фенілізоціанатом протягом 3 год у середовищі толуєну або суміші ізомерів ксилену.

4. Циклізацією відповідних уреїдних похідних отримано натрієві солі 2-окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів, за додавання до яких 10%-го водного розчину оцтової кислоти виділено відповідні 2,4-діоксо- та 2-оксо-4-іміно-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідини.

АЛКІЛУВАННЯ ТА АЦИЛЮВАННЯ 2,4-ДІОКСО- ТА 4-ІМІНО-2-ОКСО-3-ФЕНІЛ- 5-*R*-6-*R'*-ТІЄНО[2,3-*d*]ПІРИМІДИНІВ

2,4-Діоксо- й 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідини (3.3*a-c,e,f*) — зручні сполуки для хімічної модифікації, яка уможливує отримання широких рядів нових потенційних біологічно активних речовин. Ми дослідили особливості поведінки 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів (3.3*a-c,e,f*) у реакціях з реактивами Гріньяра, їх здатність до перегрупування Дірота, алкілування, ацилювання та ціанетилювання.

Одним із методів, який дає змогу великою мірою модифікувати хімічну структуру, є реакція Гріньяра. Інтерес до цих експериментів зумовлений ще й тим, що раніше такі дослідження в ряду тієно[2,3-*d*]піримідинів не проводились, дані літератури щодо взаємодії структурно споріднених бензопіримідинів нечисленні, а напрямок реакції залежить від багатьох чинників [107, 108]. Ми експериментально встановили, що 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідини (3.3*a-c,e,f*) з арилмагнійгалогенідами не взаємодіють. У класичному для цієї реакції розчиннику — діетиловому етері — вихідні тієнопіримідини (3.3*a-c,e,f*) не розчиняються, тому реакцію проводили в тетрагідрофурані. Навіть за значного надлишку реагенту (1 : 7) позитивного результату не отримано — з реакційного середовища виділялись вихідні сполуки.

З літературних даних відомо, що відповідні аналоги — 4-іміно-2-оксо-3-фенілбензо- [98] та 4-іміно-2-оксо-3-фенілфу-ро[2,3-*d*]піримідини [109] — за високих температур, зокрема при кип'ятінні у диметилформаміді, зазнають перегрупування Дірота [110]: фенільний замісник із положення 3 мігрує до іміногрупи в положення 4 конденсованої системи. Ми встановили, що за

4.1. Синтез алкільних похідних 2,4-діоксо-...

таких умов для 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів (3.3*e,f*) це структурне перегрупування не є характерним — з реакційного середовища виділяли вихідні тієнопіримідини (3.3*e,f*) (схема 4.1):

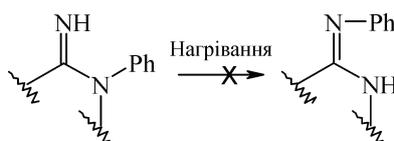
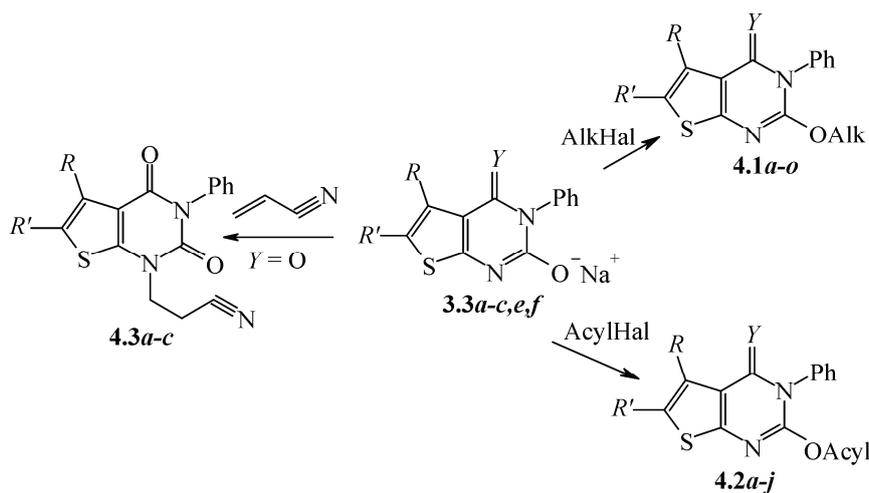


Схема 4.1

Іншими методами, які широко використовують для синтезу нових рядів сполук, є алкілювання та ацилювання. Загальний план виконаних нами досліджень ілюструє схема 4.2:



3.3a $R = R' = \text{Me}$, $Y = \text{O}$; **3.3b** $R + R' = (\text{CH}_2)_3$, $Y = \text{O}$; **3.3c** $R + R' = (\text{CH}_2)_4$, $Y = \text{O}$; **3.3d** $R + R' = (\text{CH}_2)_3$, $Y = \text{NH}$; **3.3e** $R + R' = (\text{CH}_2)_4$, $Y = \text{NH}$.

4.1a $R = R' = \text{Alk} = \text{Me}$, $Y = \text{O}$; **4.1b** $R + R' = (\text{CH}_2)_3$, $\text{Alk} = \text{Me}$, $Y = \text{O}$; **4.1c** $R + R' = (\text{CH}_2)_4$, $\text{Alk} = \text{Me}$, $Y = \text{O}$; **4.1d** $R = R' = \text{Me}$, $\text{Alk} = \text{Et}$, $Y = \text{O}$; **4.1e** $R + R' = (\text{CH}_2)_3$, $\text{Alk} = \text{Et}$, $Y = \text{O}$; **4.1f** $R + R' = (\text{CH}_2)_4$, $\text{Alk} = \text{Et}$, $Y = \text{O}$; **4.1g** $R + R' = (\text{CH}_2)_4$, $\text{Alk} =$

= CH₂CO₂H, Y = O; **4.1h** R + R' = (CH₂)₄, Alk = CH₂CO₂Me, Y = O; **4.1i** R + R' = (CH₂)₄, Alk = Ayl, Y = O; **4.1j** R + R' = (CH₂)₄, Alk = CH₂CH₂CO₂H, Y = O; **4.1k** R + R' = (CH₂)₃, Alk = Me, Y = NH; **4.1l** R + R' = (CH₂)₄, Alk = Me, Y = NH; **4.1m** R + R' = (CH₂)₄, Alk = Et, Y = NH; **4.1n** R + R' = (CH₂)₄, Alk = Ayl, Y = NH; **4.1o** R + R' = (CH₂)₄, Alk = CH₂CO₂Me, Y = NH.
4.2a R = R' = Me, Acyl = Ac, Y = O; **4.2b** R + R' = (CH₂)₃, Acyl = Ac, Y = O; **4.2c** R + R' = (CH₂)₄, Acyl = Ac, Y = O; **4.2d** R = R' = Me, Acyl = Bz, Y = O; **4.2e** R + R' = (CH₂)₃, Acyl = Bz, Y = O; **4.2f** R + R' = (CH₂)₄, Acyl = Bz, Y = O; **4.2g** R + R' = (CH₂)₃, Acyl = Ac, Y = NH; **4.2h** R + R' = (CH₂)₄, Acyl = Ac, Y = NH; **4.2i** R + R' = (CH₂)₃, Acyl = Bz, Y = NH; **4.2j** R + R' = (CH₂)₄, Acyl = Bz, Y = NH.
4.3a R = R' = Me; **4.3b** R + R' = (CH₂)₃; **4.3c** R + R' = (CH₂)₄

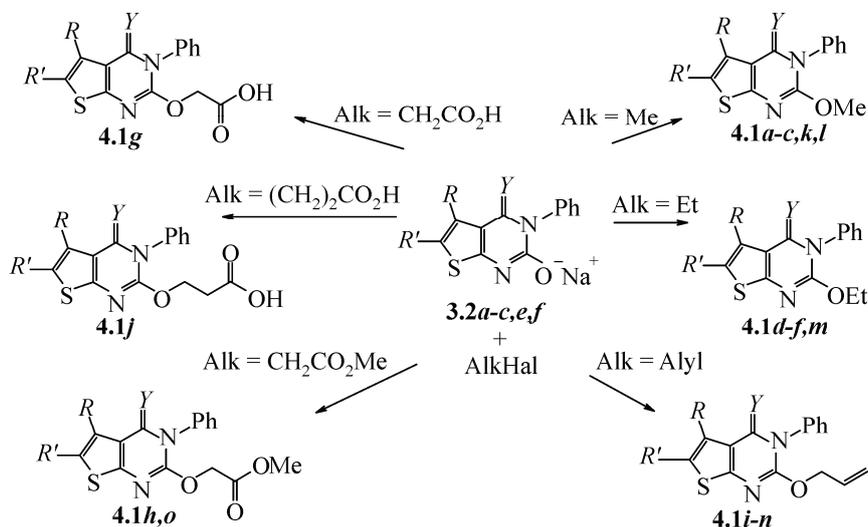
Схема 4.2

4.1. СИНТЕЗ АЛКІЛЬНИХ ПОХІДНИХ 2,4-ДІОКСО-ТА 4-ІМІНО-2-ОКСО-3-ФЕНІЛ-5-R-6-R'-ТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИНІВ

Встановлено, що алкілювання натрієвих солей 2-окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (3.2a—c,e,f) алкілгалогенідами (метилйодид, етилбромід, хлороцтова кислота, метилбромацетат, алілбромід, β-бромпропіонова кислота) відбувається за екзоциклічним атомом Оксигену в положенні 2 піримідинового циклу, тобто аналогічно відповідним тіоаналогам [111, 112], з утворенням 2-алкокси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (4.1a—o) із виходами 70—92 % [105, 106] (схема 4.3).

З літературних джерел відомо, що піримідини, які містять лактамний фрагмент, алкілюються й ацилюються за атомом Оксигену [113—115] чи Нітрогену [116—127] залежно від застосованих реагентів та умов реакції або взаємодія відбувається за двома реакційними центрами з утворенням суміші O- та N-продуктів [128—130]. При цьому в більшості публікацій описано утворення N-алкільних похідних [115—126]. Тому для доведення напрямку перебігу реакції для тієнопіримідинової системи ми отримали

4.1. Синтез алкільних похідних 2,4-діоксо-...



4.1a $R = R' = \text{Me}$, $Y = \text{O}$; **4.1b** $R + R' = (\text{CH}_2)_3$, $Y = \text{O}$; **4.1c** $R + R' = (\text{CH}_2)_4$, $Y = \text{O}$; **4.1d** $R = R' = \text{Me}$, $Y = \text{O}$; **4.1e** $R + R' = (\text{CH}_2)_3$, $Y = \text{O}$; **4.1f** $R + R' = (\text{CH}_2)_4$, $Y = \text{O}$; **4.1g** $R + R' = (\text{CH}_2)_4$, $Y = \text{O}$; **4.1h** $R + R' = (\text{CH}_2)_4$, $Y = \text{O}$; **4.1i** $R + R' = (\text{CH}_2)_4$, $Y = \text{O}$; **4.1j** $R + R' = (\text{CH}_2)_4$, $Y = \text{O}$; **4.1k** $R + R' = (\text{CH}_2)_3$, $Y = \text{NH}$; **4.1l** $R + R' = (\text{CH}_2)_4$, $Y = \text{NH}$; **4.1m** $R + R' = (\text{CH}_2)_4$, $Y = \text{NH}$; **4.1n** $R + R' = (\text{CH}_2)_4$, $Y = \text{NH}$; **4.1o** $R + R' = (\text{CH}_2)_4$, $Y = \text{NH}$

Схема 4.3

продукти O- (4.1j) та N-алкілування (4.5c), які містять однаковий замісник (карбоксietил), відповідно взаємодією солі (3.2c) з 3-хлорпропановою кислотою та гідролізом нітрилу 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5,6-тетраметиленотієно[2,3-d]піримідин-1-іл) пропанової кислоти (4.3c). Фізико-хімічні властивості продуктів (4.1j) та (4.5c) ($T_{\text{пл}}$, ЯМР ^1H -спектри) відрізнялися.

Такий результат реакції, ймовірно, можна пояснити ослабленням нуклеофільних властивостей атома Нітрогену в положенні 1 піримідинового циклу внаслідок впливу тиофенового ядра. Це підтвердила також невдала спроба провести N-алкілування 2-аміно-3-карбетокси(ціано)тіофенів (2.1a–g) етилхлорацетатом (кип'ятіння в етанолі або диметилформаїді за наявності Na_2CO_3) — ми виділили вихідні тіофени (2.1a–g).

Розділ 4. Алкілювання та ацилювання 2,4-діоксо-...

Виходи і температури плавлення синтезованих сполук (4.1a–o) наведено в табл. 4.1.

Таблиця 4.1. Фізико-хімічні характеристики сполук (4.1a–o)

Сполука	$t_{пл}$, °C	Вихід, %	Сполука	$t_{пл}$, °C	Вихід, %
4.1a	220–222	75	4.1i	140–141	80
4.1b	245–248	70	4.1j	235–236	72
4.1c	240–242	75	4.1k	241–243	75
4.1d	196–198	75	4.1l	238–240	75
4.1e	186–188	80	4.1m	201–202	84
4.1f	186–187	78	4.1n	206–208	92
4.1g	187–190	76	4.1o	192–194	72
4.1h	210–212	91			

Будову отриманих сполук (4.1a–o) підтверджували результатами елементного аналізу (табл. 4.2), методом ЯМР ¹H-спектроскопії (табл. 4.3, рис. 4.1, 4.2) і в деяких випадках методами УФ- та ІЧ-спектроскопії (рис. 4.3–4.6).

Таблиця 4.2. Результати елементного аналізу сполук (4.1a–o)

Сполука	Знайдено, %			Брутто-формула	Обчислено, %		
	C	H	N		C	H	N
4.1a	63,24	5,09	9,76	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	62,92	4,93	9,78
4.1b	64,73	4,86	9,34	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	64,41	4,73	9,39
4.1c	65,09	5,08	9,04	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	65,36	5,16	8,97
4.1d	64,17	5,63	9,35	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	63,98	5,37	9,33
4.1e	65,28	5,09	8,96	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	65,36	5,16	8,97
4.1f	66,03	5,67	8,61	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	66,23	5,56	8,58
4.1g	60,98	4,69	7,84	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	60,66	4,53	7,86
4.1h	61,93	5,03	7,51	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	61,61	4,90	7,56
4.1i	67,16	5,28	8,35	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	67,43	5,36	8,28
4.1j	61,80	5,16	7,58	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	61,61	4,90	7,56
4.1k	64,81	5,34	14,15	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ OS	64,62	5,08	14,13
4.1l	65,49	5,43	13,48	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ OS	65,57	5,50	13,49
4.1m	66,62	6,14	12,93	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ OS	66,43	5,88	12,91
4.1n	67,55	5,61	12,44	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ OS	67,63	5,68	12,45
4.1o	61,57	5,29	11,40	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	61,77	5,18	11,37

4.1. Синтез алкільних похідних 2,4-діоксо-...

Спектри ЯМР ^1H 2-алкокси-4-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів (4.1*a–j*) характеризуються наявністю сигналів, що відповідають аліфатичним замісникам у положеннях 4 і 5 тіофенового ядра, сигналів алкоксильного замісника в положенні 2 піримідинового циклу, сигналів протонів ароматичного кільця в діапазоні 7,2–7,6 м. ч. На відміну від незаміщених за атомом Оксигену 2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримі-

Таблиця 4.3. Спектри ядерного магнітного резонансу ^1H сполук (4.1*a–o*)

Сполука	ЯМР ^1H σ , м. ч.
4.1 <i>a</i>	2,40–2,60 м (6H, 2CH ₃), 3,40 с (3H, OCH ₃), 7,20–7,30 м (2H, Ph), 7,40–7,50 м (3H, Ph)
4.1 <i>b</i>	1,70–1,80 м (2H, (CH ₂) ₃), 2,40–2,60 м (4H, (CH ₂) ₃), 3,50 с (3H, OCH ₃), 7,20–7,30 м (2H, Ph), 7,40–7,50 м (3H, Ph)
4.1 <i>c</i>	1,80–1,90 м (4H, (CH ₂) ₄), 2,50–2,60 м (4H, (CH ₂) ₄), 3,50 с (3H, OCH ₃), 7,30–7,40 м (2H, Ph), 7,50–7,60 м (3H, Ph)
4.1 <i>d</i>	1,30 т (3H, CH ₃), 2,40–2,60 м (6H, 2CH ₃), 4,10 к (2H, CH ₂), 7,30–7,50 м (Ph)
4.1 <i>e</i>	1,30 т (3H, CH ₃), 1,80–2,50 м (6H, (CH ₂) ₃), 4,00 к (2H, CH ₂), 7,20–7,40 м (Ph)
4.1 <i>f</i>	1,26 т (3H, CH ₃), 1,74–2,71 м (8H, (CH ₂) ₄), 3,90 к (2H, CH ₂), 7,22–7,46 м (Ph)
4.1 <i>g</i>	1,70–2,75 м (8H, (CH ₂) ₄), 3,90 с (2H, CH ₂), 7,30–7,50 м (Ph), 12,5 уш. с (1H, OH)
4.1 <i>h</i>	1,65–2,60 м (8H, (CH ₂) ₄), 3,50 с (3H, OCH ₃), 3,85 с (2H, CH ₂), 7,35–7,65 м (Ph)
4.1 <i>i</i>	1,74–2,71 м (8H, (CH ₂) ₄), 6,42 м (2H, =CH ₂), 6,56 м (1H, CH), 6,81 м (2H, –CH ₂ –), 7,35–7,65 м (Ph)
4.1 <i>j</i>	1,72–2,77 м (8H, (CH ₂) ₄), 3,90 м (4H, (CH ₂) ₂), 7,30–7,50 м (Ph), 12,8 уш. с (1H, OH)
4.1 <i>k</i>	1,60–1,70 м (2H, (CH ₂) ₃), 2,50–2,60 м (4H, (CH ₂) ₃), 3,30 с (3H, OCH ₃), 5,60 с (1H, NH), 7,00–7,20 м (2H, Ph), 7,30–7,40 м (3H, Ph)
4.1 <i>l</i>	1,60–1,70 м (4H, (CH ₂) ₄), 2,50–2,60 м (4H, (CH ₂) ₄), 3,40 с (3H, OCH ₃), 6,00 с (1H, NH), 7,30–7,40 м (2H, Ph), 7,50–7,60 м (3H, Ph)
4.1 <i>m</i>	1,27 т (3H, CH ₃), 1,74–2,71 м (8H, (CH ₂) ₄), 3,85 к (2H, CH ₂), 5,95 с (1H, NH), 7,24–7,48 м (Ph)
4.1 <i>n</i>	1,79 м (4H, 2CH ₂), 2,69 м (4H, 2CH ₂), 3,03 м (2H, CH ₂), 4,52 (4H, 2CH ₂), 5,18 д (1H, CH ₂ =), 5,26 д (1H, CH ₂ =), 5,84 м (1H, CH), 7,13 т (1H, Ph), 7,36 т (2H, Ph), 7,69 д (2H, Ph), 7,87 с (1H, NH)
4.1 <i>o</i>	1,70–2,65 м (8H, (CH ₂) ₄), 3,55 с (3H, OCH ₃), 3,90 с (2H, CH ₂), 5,85 с (1H, NH), 7,25–7,70 м (Ph)

Розділ 4. Алкілювання та ацилювання 2,4-діоксо-...

динів (3.3a–c) у них відсутні сигнали екзоциклічної NH-групи піримідинового фрагмента. Спектри ЯМР ^1H 2-алкокси-4-іміно-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів (4.1k–o) додатково містять сигнали NH-групи у положенні 4 піримідинового циклу в межах 5,8–7,9 м. ч. (див. табл. 4.3, рис. 4.1, 4.2).

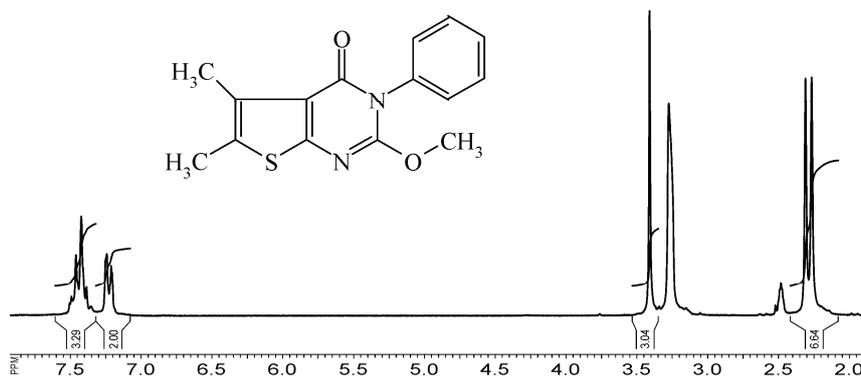


Рис. 4.1. Спектр ядерного магнітного резонансу ^1H 2-метокси-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-*d*]піримідину (4.1a)

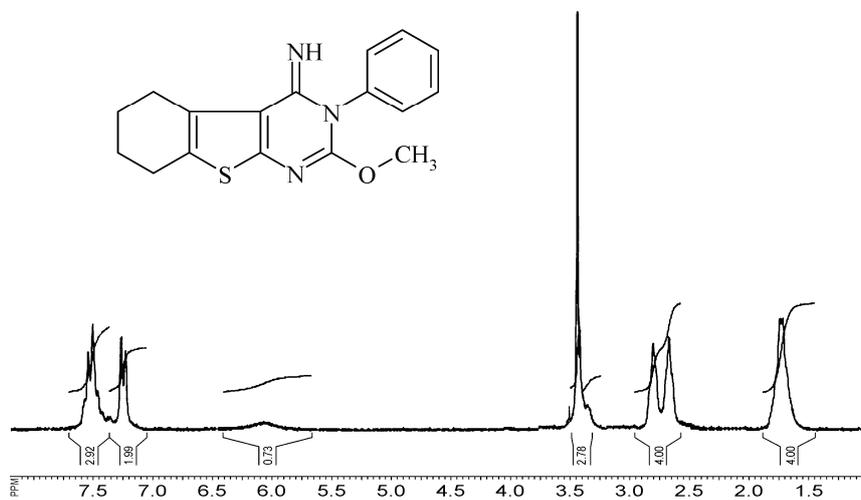


Рис. 4.2. Спектр ядерного магнітного резонансу ^1H 4-іміно-2-метокси-3-феніл-5,6-тетраметилєно[2,3-*d*]піримідину (4.1l)

4.1. Синтез алкільних похідних 2,4-діоксо-...

В УФ-спектрі 2-метокси-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідину (4.1a) спостерігався максимум при 302 нм (див. рис. 4.3).

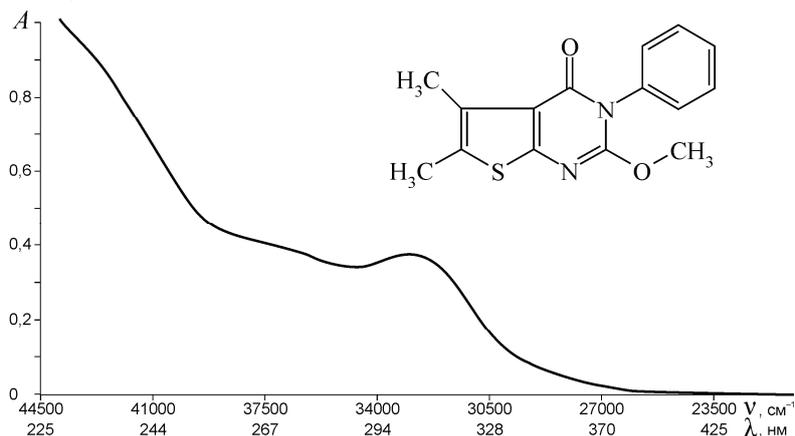


Рис. 4.3. УФ-спектр 2-метокси-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідину (4.1a)

В ІЧ-спектрі 2-метокси-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідину (4.1a) фіксували коливання ароматичних С—Н-зв'язків, аліфатичних С—Н-зв'язків, С=О-груп (1670 см⁻¹) та С=C-зв'язків ароматичного кільця (1602 см⁻¹) (див. рис. 4.4).

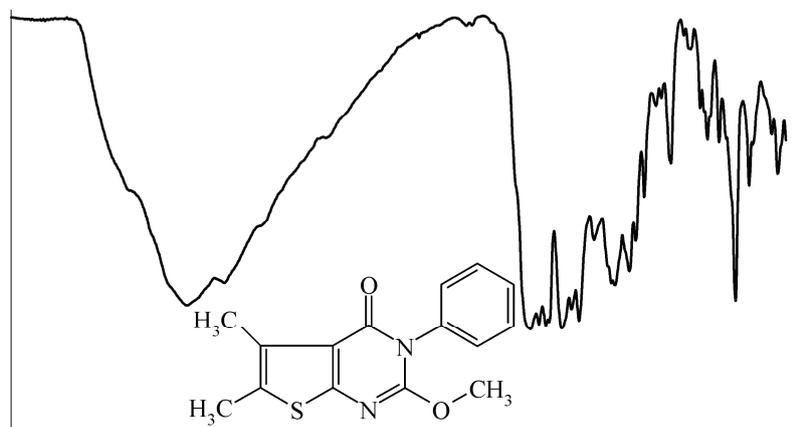


Рис. 4.4. ІЧ-спектр 2-метокси-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідину (4.1a)

Розділ 4. Алкілювання та ацилювання 2,4-діоксо-...

В УФ-спектрі 4-іміно-2-метокси-3-феніл-5,6-тетраметиленотієно[2,3-d]піримідину (4.1*l*) спостерігались максимуми при 224, 264 і 302 нм (див. рис. 4.5).

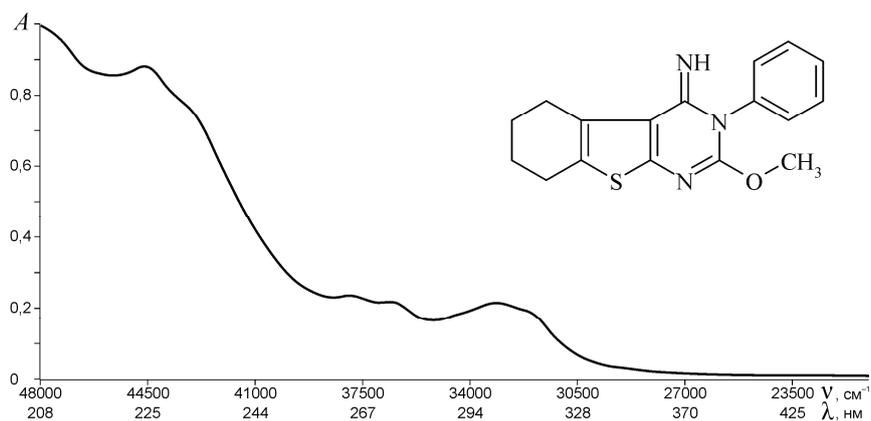


Рис. 4.5. УФ-спектр 4-іміно-2-метокси-3-феніл-5,6-тетраметилентієно[2,3-d]піримідину (4.1*l*)

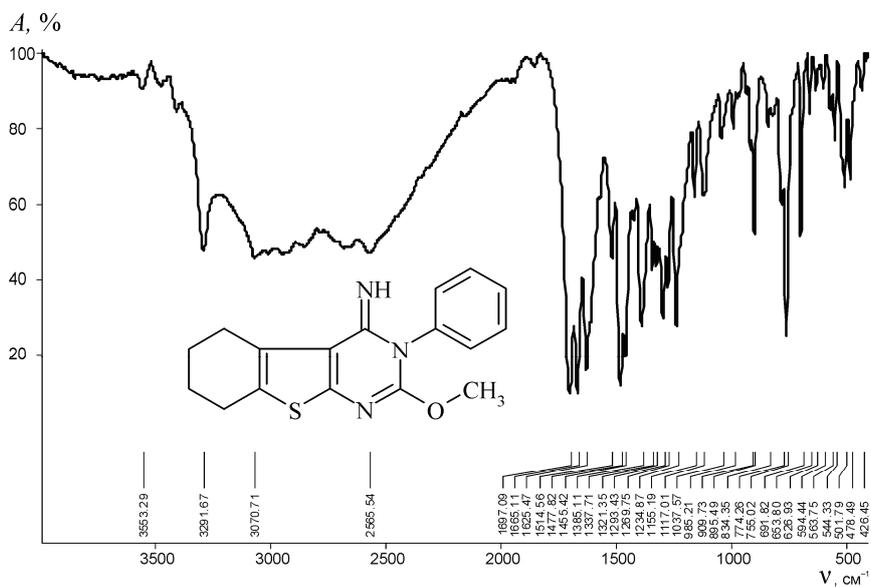


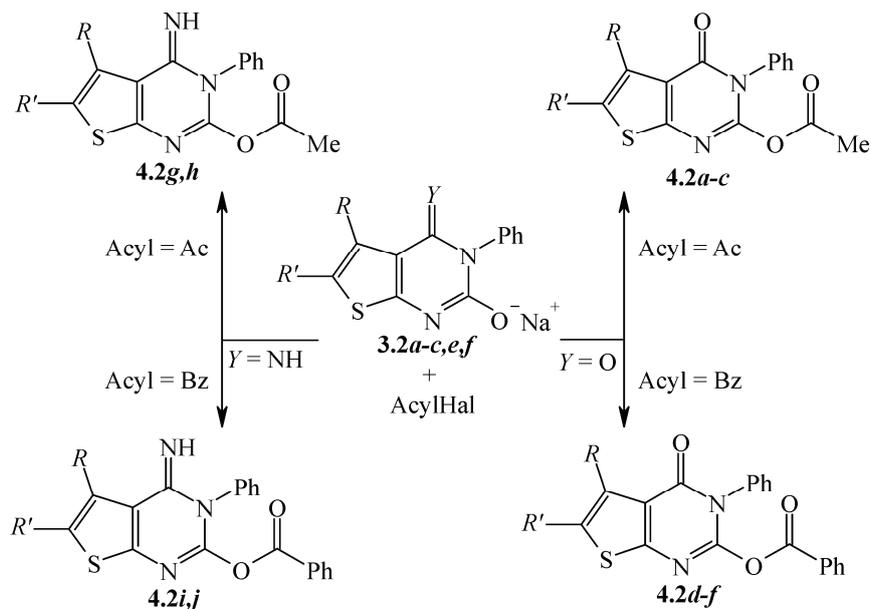
Рис. 4.6. ІЧ-спектр 4-іміно-2-метокси-3-феніл-5,6-тетраметилентієно[2,3-d]піримідину (4.1*l*)

4.2. Синтез ацильних похідних 2,4-діоксо-...

В ІЧ-спектрі 2-метокси-4-оксо-3-феніл-5,6-тетраметилено-тієно[2,3-d]піримідину (4.1*l*) фіксували коливання NH-групи (3292 см⁻¹), ароматичних C—H-зв'язків (3071 см⁻¹) та C=C-зв'язків ароматичного кільця (1625 см⁻¹) (див. рис. 4.6).

4.2. СИНТЕЗ АЦИЛЬНИХ ПОХІДНИХ 2,4-ДІОКСО-ТА 4-ІМІНО-2-ОКСО-3-ФЕНІЛ-5-*R*-6-*R'*-ТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИНІВ

У результаті ацилювання натрієвих солей 2-окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-d]піримідинів (3.2*a—c,e,f*) галогенангідрідами карбонових кислот (ацетилхлорид, бензоїлхлорид) було виділено 2-ацилокси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-d]піримідини (4.2*a—j*) [105, 106] (схема 4.4):



4.2a $R = R' = \text{Me}$; **4.2b** $R + R' = (\text{CH}_2)_3$; **4.2c** $R + R' = (\text{CH}_2)_4$;
4.2d $R = R' = \text{Me}$; **4.2e** $R + R' = (\text{CH}_2)_3$; **4.2f** $R + R' = (\text{CH}_2)_4$; **4.2g**
 $R + R' = (\text{CH}_2)_3$; **4.2h** $R + R' = (\text{CH}_2)_4$; **4.2i** $R + R' = (\text{CH}_2)_3$; **4.2j**
 $R + R' = (\text{CH}_2)_4$.

Схема 4.4

Розділ 4. Алкілювання та ацилювання 2,4-діоксо-...

Виходи і температури плавлення синтезованих сполук (4.2a–j) наведено в табл. 4.4, їх будову підтверджували даними елементного аналізу (табл. 4.4) та методом ЯМР ¹H-спектроскопії (табл. 4.5, рис. 4.7, 4.8).

Таблиця 4.4. Фізико-хімічні характеристики сполук (4.2a–j)

Сполука	<i>t</i> _{пл} , °C	Вихід, %	Сполука	<i>t</i> _{пл} , °C	Вихід, %
4.2a	280–282	55	4.2f	277–280	65
4.2b	275–277	60	4.2g	281–283	70
4.2c	287–290	60	4.2h	275–276	70
4.2d	265–269	70	4.2i	269–272	65
4.2e	258–260	60	4.2j	278–280	65

Таблиця 4.5. Результати елементного аналізу сполук (4.2a–j)

Сполука	Знайдено, %			Брутто-формула	Обчислено, %		
	C	H	N		C	H	N
4.2a	61,45	4,65	8,89	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	61,13	4,49	8,91
4.2b	62,88	4,45	8,53	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	62,56	4,32	8,58
4.2c	63,24	4,66	8,30	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	63,51	4,74	8,23
4.2d	68,22	4,41	7,23	C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	68,03	4,15	7,21
4.2e	66,93	4,21	7,43	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	67,01	4,28	7,44
4.2f	68,44	4,62	6,99	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	68,64	4,51	6,96
4.2g	63,07	4,81	12,89	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	62,75	4,65	12,91
4.2h	64,02	5,18	12,33	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	63,70	5,05	12,38
4.2i	67,93	4,34	10,91	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	68,20	4,42	10,84
4.2j	69,00	5,03	10,49	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	68,81	4,77	10,47

Спектри ЯМР ¹H 2-ацилокси-4-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів (4.2a–f) характеризувались сигналами, що відповідають аліфатичним замісникам у положеннях 4 і 5 тіофенового ядра, сигналами ацилоксильного замісника в положенні 2 піримідинового циклу, сигналів протонів ароматичного кільця в діапазоні 7,2–7,6 м. ч. На відміну від 2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів (3.2a–c) у них відсутні сигнали екзоциклічної NH-групи піримідинового циклу. Спектри ЯМР ¹H 2-ацилокси-4-іміно-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів (4.2g–j) додатково

4.2. Синтез ацильних похідних 2,4-діоксо-...

містять сигнали NH-групи у положенні 4 піримідинового циклу (див. табл. 4.6, рис. 4.7, 4.8).

Таблиця 4.6. Спектри ядерного магнітного резонансу ^1H сполук (4.2a–j)

Сполука	ЯМР ^1H σ , м. ч.
4.2a	2,20 м (6H, 2CH_3), 2,50 с (3H, CH_3), 7,20 м (2H, Ph), 7,40 м (3H, Ph)
4.2b	2,00–2,10 м (2H, CH_2), 2,30 с (CH_3), 2,50–2,60 м (4H, CH_2), 7,50 м (2H, Ph), 8,00 м (3H, Ph)
4.2c	1,60–1,80 м (4H, CH_2), 2,00 с (3H, CH_3), 2,60–2,80 м (4H, CH_2), 6,80–7,60 м (Ph)
4.2d	2,20 м (6H, CH_3), 7,20 м (4H, Ph), 7,50 м (6H, Ph)
4.2e	2,00–2,10 м (2H, CH_2), 2,50–2,60 м (4H, CH_2), 7,60 м (2H, Ph), 8,00 м (3H, Ph), 8,40 м (5H, Ph)
4.2f	2,10–2,40 м (4H, CH_2), 3,40–3,60 м (4H, CH_2), 8,80–9,70 м (3H, Ph), 10,20 м (3H, Ph), 10,60 м (2H, Ph)
4.2g	2,00–2,10 м (2H, CH_2), 2,35 с (CH_3), 2,40–2,60 м (4H, CH_2), 5,80 с (1H, NH), 7,60 м (2H, Ph), 8,00 м (3H, Ph)
4.2h	1,70–1,80 м (4H, CH_2), 2,10 с (3H, CH_3), 2,50–2,60 м (4H, CH_2), 5,70 с (1H, NH), 6,90–7,60 м (Ph)
4.2i	2,00–2,10 м (2H, CH_2), 2,40–2,60 м (4H, CH_2), 5,80 с (1H, NH), 8,00 м (2H, Ph), 8,30 м (3H, Ph), 8,40 м (5H, Ph)
4.2j	1,60–1,80 м (4H, CH_2), 2,40–2,60 м (4H, CH_2), 6,00 с (1H, NH), 7,20–7,40 м (2H, Ph), 7,50 м (2H, Ph), 7,90 м (6H, Ph)

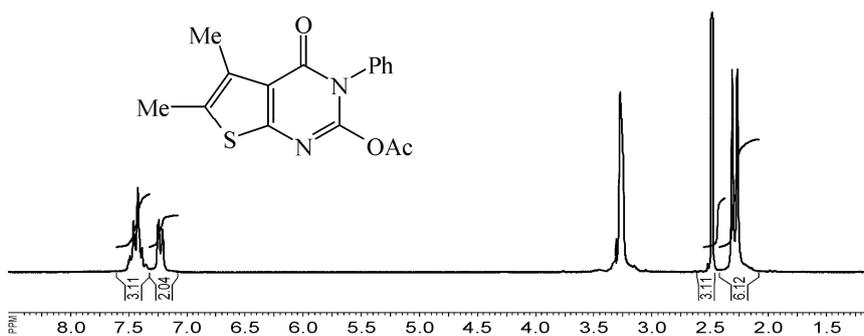


Рис. 4.7. Спектр ядерного магнітного резонансу ^1H 2-ацетокси-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідину (4.2a)

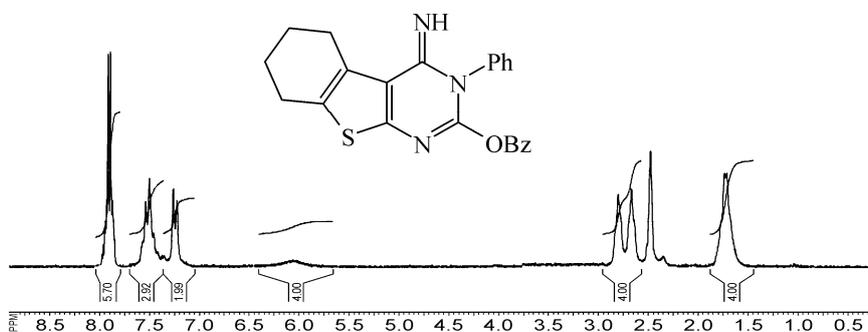


Рис. 4.8. Спектр ядерного магнітного резонансу ^1H 2-бензойлокси-4-іміно-3-феніл-5,6-тетраметилентієно[2,3-d]піримідину (4.2j)

4.3. ОСОБЛИВОСТІ РЕАКЦІЇ ЦІАНЕТИЛЮВАННЯ ПОХІДНИХ 2,4-ДІОКСО-3-ФЕНІЛ-5-*R*-6-*R'*-ТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИНІВ

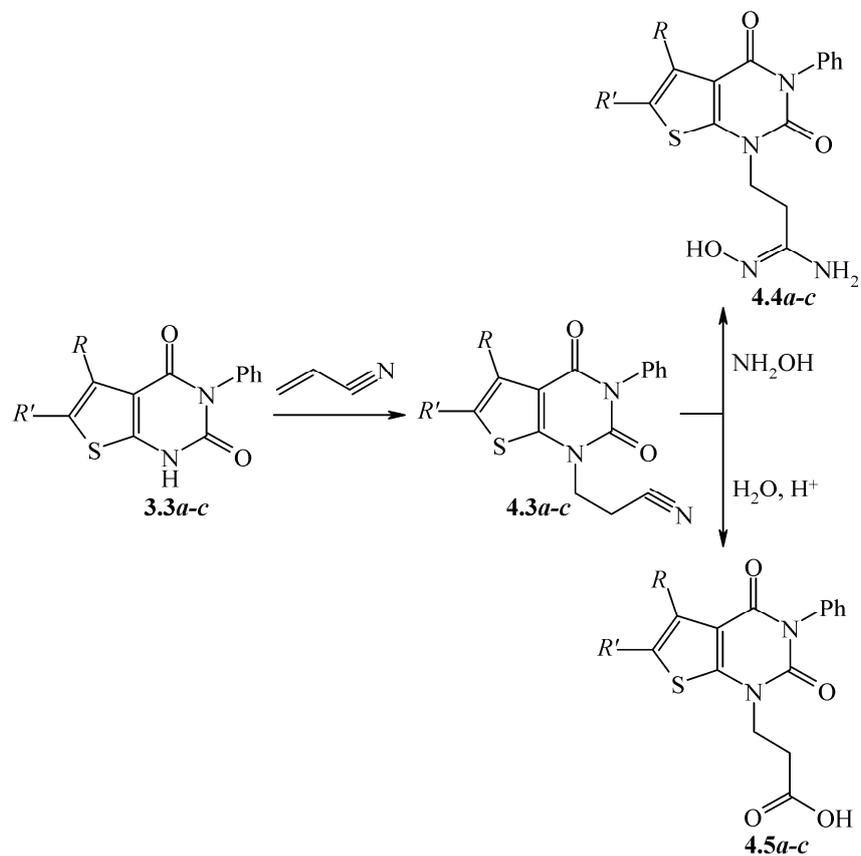
При взаємодії 2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-d]піримідинів (3.3*a*–*c*) з акрилонітрилом утворюються нітрили 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-d]піримідин-1-іл) пропанових кислот (4.3*a*–*c*) [131, 132] (схема 4.5).

За дії на нітрили (4.3*a*–*c*) гідроксиламіну отримано амідоксими 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-d]піримідин-1-іл) пропанових кислот (4.4*a*–*c*). Гідролізом нітрילів (4.3*a*–*c*) у кислому середовищі синтезовано 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-d]піримідин-1-іл) пропанові кислоти (4.5*a*–*c*). Виходи і температури плавлення синтезованих сполук (4.3)–(4.5) наведено в табл. 4.7.

Таблиця 4.7. Фізико-хімічні характеристики сполук (4.3)–(4.5)

Сполука	$t_{\text{пл}}$, °C	Вихід, %	Сполука	$t_{\text{пл}}$, °C	Вихід, %
4.3 <i>a</i>	154–155	90	4.4 <i>c</i>	190–192	70
4.3 <i>b</i>	170–172	85	4.5 <i>a</i>	175–177	77
4.3 <i>c</i>	120–122	70	4.5 <i>b</i>	181–183	80
4.4 <i>a</i>	183–185	75	4.5 <i>c</i>	195–196	70
4.4 <i>b</i>	194–196	70			

4.3. Особливості реакції ціанетилювання похідних...



4.3a, 4.4a, 4.5a $R = R' = \text{Me}$; **4.3b, 4.4b, 4.5b** $R + R' = (\text{CH}_2)_3$;
4.3c, 4.4c, 4.5c $R + R' = (\text{CH}_2)_4$

Схема 4.5

Будову сполук (4.3)—(4.5) підтверджували результатами елементного аналізу (табл. 4.8), методом ЯМР ¹H-спектроскопії (табл. 4.9, рис. 4.9, 4.10) та даними елементного аналізу, в деяких випадках — методами УФ- та ІЧ-спектроскопії (рис. 4.11, 4.12).

Розділ 4. Алкілювання та ацилювання 2,4-діоксо-...

Таблиця 4.8. Результати елементного аналізу сполук (4.3)—(4.5)

Сполука	Знайдено, %			Брутто-формула	Обчислено, %		
	С	Н	N		С	Н	N
4.3a	63,07	4,81	12,89	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	62,75	4,65	12,91
4.3b	64,4	4,61	12,4	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	64,08	4,48	12,45
4.3c	64,67	4,8	12,03	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	64,94	4,88	11,96
4.4a	57,16	5,32	15,65	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	56,97	5,06	15,63
4.4b	58,28	4,83	15,11	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	58,36	4,90	15,12
4.4c	59,16	5,35	14,6	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	59,36	5,24	14,57
4.5a	59,61	4,84	8,11	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	59,29	4,68	8,13
4.5b	60,98	4,66	7,81	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	60,66	4,53	7,86
4.5c	61,34	4,82	7,63	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	61,61	4,90	7,56

Спектри ЯМР ¹H нітрилів 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-диметилтієно[2,3-*d*]піримідин-1-іл) пропанових кислот (4.3a—c) характеризуються сигналами, що відповідають аліфатичним замісникам у положеннях 4 і 5 тіофенового ядра та фрагмента —(CH₂)₂—, сигналами протонів ароматичного кільця в діапазоні 6,9—7,7 м. ч. На відміну від відповідних 2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-диметилтієно[2,3-*d*]піримідинів (3.3) у них відсутні сигнали ендочиклічної NH-групи піримідинового циклу.

У спектрах ЯМР ¹H амідоксимів 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідин-1-іл) пропанових кислот (4.4a—c) додатково з'являлись сигнали амідних (5,4—5,5 м. ч.) та OH-груп (~9 м. ч.), а в спектрах кислот (4.5a—c) — сигнали OH-груп (~12 м. ч.) (див. табл. 4.9, рис. 4.9, 4.10).

4.3. Особливості реакції ціанетилювання похідних...

Таблиця 4.9. Спектри ядерного магнітного резонансу ^1H сполук (4.3)–(4.6)

Сполука	ЯМР ^1H σ , м. ч.
4.3a	2,40–2,60 м (6H, 2CH_3), 2,90 т (2H, CH_2CN), 4,10 т (2H, NCH_2), 7,20–7,40 м (5H, Ph)
4.3b	1,70–1,80 м (2H, $(\text{CH}_2)_3$), 2,40–2,60 м (4H, $(\text{CH}_2)_3$), 2,90 т (2H, CH_2CN), 4,00 т (2H, NCH_2), 7,30–7,50 м (5H, Ph)
4.3c	1,75–2,70 м (8H, $(\text{CH}_2)_4$), 3,00 т (2H, CH_2CN), 4,14 т (2H, NCH_2), 7,20–7,50 м (5H, Ph)
4.4a	2,50 м (6H, CH_3), 2,40 т (2H, CH_2), 4,00 т (2H, CH_2), 5,50 с (2H, NH_2), 7,20–7,30 м (2H, Ph), 7,40–7,50 м (3H Ph), 9,00 с (1H, OH)
4.4b	1,70–1,80 м (2H, $(\text{CH}_2)_3$), 2,30–2,50 м (4H, $(\text{CH}_2)_3$), 2,50 т (2H, CH_2), 4,10 т (2H, CH_2), 5,40 с (2H, NH_2), 7,20–7,50 м (5H, Ph), 9,10 с (1H, OH)
4.4c	1,80–2,50 м (8H, $(\text{CH}_2)_4$), 2,40 т (2H, CH_2), 4,00 т (2H, CH_2), 5,50 с (2H, NH_2), 7,30–7,40 м (2H, Ph), 7,50–7,70 м (3H Ph), 9,00 с (1H, OH)
4.5a	2,35–2,50 м (6H, 2CH_3), 2,70 т (2H, CH_2CO), 4,05 т (2H, NCH_2), 7,25–7,45 м (5H, Ph), 12,10 с (1H, OH)
4.5b	1,60–1,75 м (2H, $(\text{CH}_2)_3$), 2,40–2,55 м (4H, $(\text{CH}_2)_3$), 2,65 т (2H, CH_2CO), 4,10 т (2H, NCH_2), 7,35–7,60 м (5H, Ph), 12,25 с (1H, OH)
4.5c	1,76–2,60 м (8H, $(\text{CH}_2)_4$), 2,70 т (2H, NCH_2), 4,07 т (2H, CH_2CO), 7,23–7,48 м (5H Ph), 12,25 с (1H, OH)

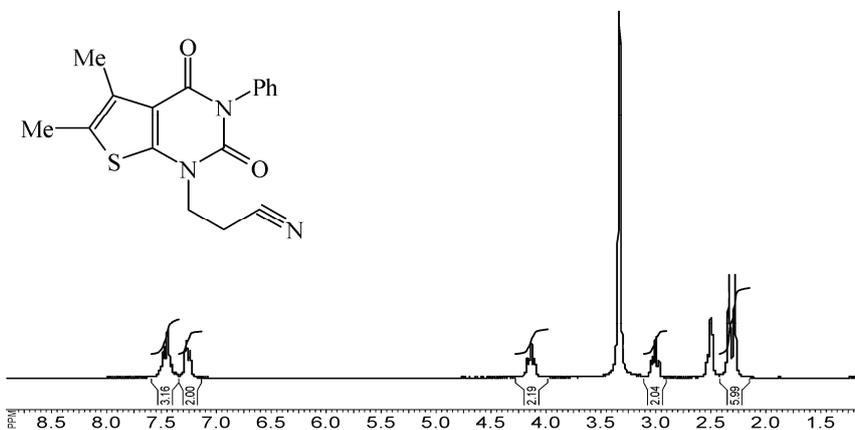


Рис. 4.9. Спектр ядерного магнітного резонансу ^1H нітрилу 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідин-1-іл) пропанової кислоти (4.3a)

Розділ 4. Алкілювання та ацилювання 2,4-діоксо-...

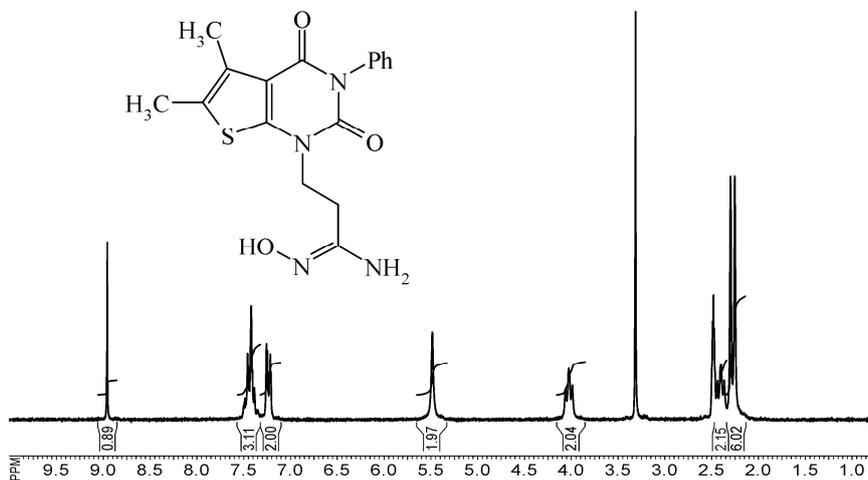


Рис. 4.10. Спектр ядерного магнітного резонансу ^1H амідоксиму 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідин-1-іл) пропанової кислоти (4.4a)

В УФ-спектрі нітрилу 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідин-1-іл) пропанової кислоти (4.3a) фіксували максимуми при 237 і 306 нм (рис. 4.11).

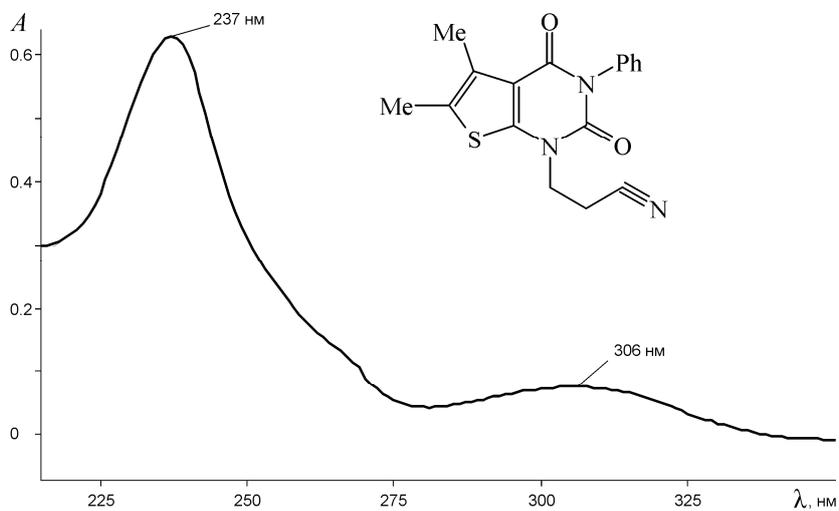


Рис. 4.11. УФ-спектр нітрилу 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідин-1-іл) пропанової кислоти (4.3a)

4.4. Загальні методи синтезу

В ІЧ-спектрі нітрилу 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідин-1-іл) пропанової кислоти (4.3a) спостерігали коливання алкільних груп (2800–2900, cm^{-1}), CN-груп (2250 cm^{-1}), ароматичних C–H-зв'язків (3060 cm^{-1}) та ароматичних C=C-зв'язків (1650–1710 cm^{-1}) (рис. 4.12).

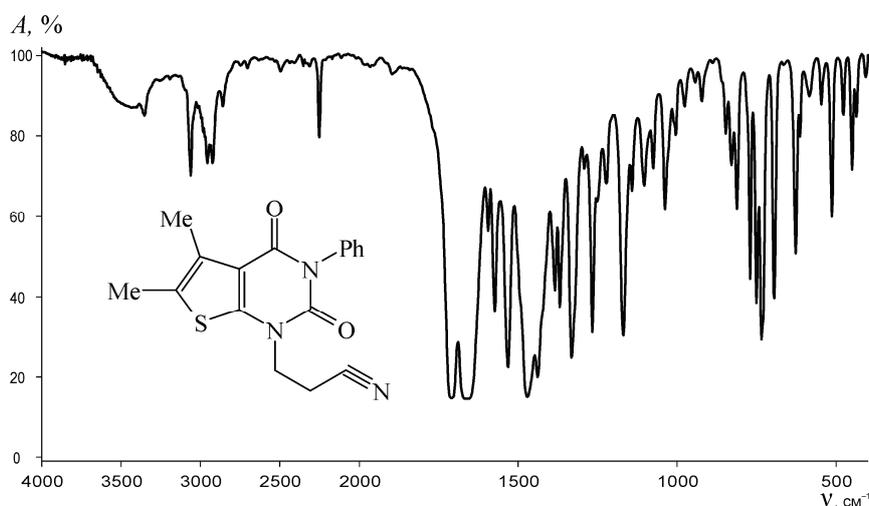
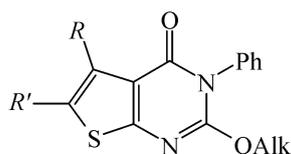


Рис. 4.12. ІЧ-спектр нітрилу 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідин-1-іл) пропанової кислоти (4.3a)

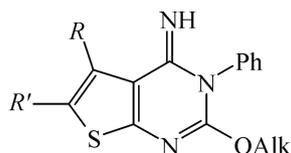
4.4. ЗАГАЛЬНІ МЕТОДИКИ СИНТЕЗУ

Методика синтезу 2-алкокси-4-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-d]піримідинів (4.1a–i)



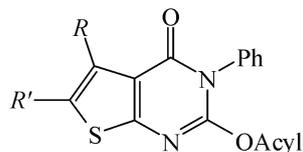
До розчину солі (3.2) (0,005 моль) в 30 мл етанолу добавляли розчин відповідного галогенопохідного (0,006 моль) в 5 мл етанолу. Реакційну суміш кип'ятили упродовж 2 год; цільовий продукт, який осаджувався під час охолодження, промивали на фільтрі теплою водою.

Методика синтезу 2-алкокси-4-іміно-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів (4.1*j–o*)



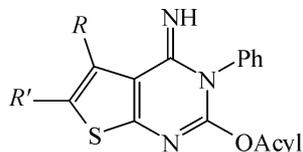
До 0,01 моль тієнопіримідину (3.3) у 10 мл етанолу добавляли розчин 0,7 г (0,012 моль) калію гідроксиду в 30 мл 90%-го етанолу і нагрівали до розчинення. До утвореного розчину доливали розчин відповідного галогенопохідного (0,015 моль) в 10 мл етанолу. Реакційну суміш кип'ятили на водяній бані протягом 1 год; цільовий продукт, який випадав в осад при охолодженні, відфільтровували й перекристалізували з етанолу.

Методика синтезу 2-ацилокси-4-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів (4.2*a–f*)



До розчину тієнопіримідину (3.3) (0,01 моль) у 50 мл оцтової кислоти добавляли 0,01 моль триетиламіну й краплями відповідний хлорангідрид (0,011 моль). Реакційну суміш кип'ятили упродовж 2 год; цільовий продукт, який випадав в осад при охолодженні, промивали на фільтрі теплою водою.

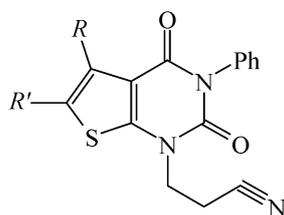
Методика синтезу 2-ацилокси-4-іміно-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів (4.2*g–j*)



4.4. Загальні методики синтезу

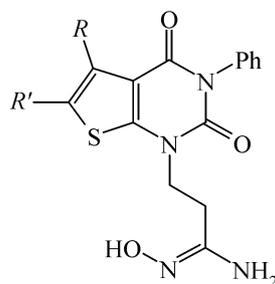
До розчину тієнопіримідину (3.3) (0,01 моль) у 50 мл оцтової кислоти додавали 0,01 моль триетиламіну й краплями відповідний хлорангідрид (0,011 моль). Реакційну суміш кип'ятили протягом 2 год; цільовий продукт, який випадав в осад при охолодженні, промивали на фільтрі теплою водою.

Методика синтезу нітрилів 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідин-1-іл) пропанових кислот (4.3a—c)



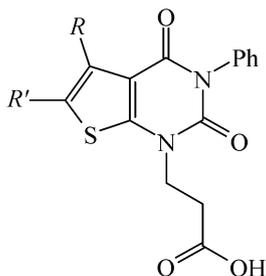
До розчину тієнопіримідину (3.3) (0,005 моль) в 30 мл етанолу доливали 1 мл триетиламіну, 3,3 мл (0,05 моль) акрилонітрилу. Суміш кип'ятили протягом 2 год. Цільовий продукт випадав в осад при охолодженні.

Методика синтезу амідоксимів 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідин-1-іл) пропанових кислот (4.4a—c)



До розчину 14 г (0,20 моль) гідроксиламіну гідрогенхлориду в 50 мл води добавляли 16,8 г (0,20 моль) натрію гідрогенкарбонату та 0,10 моль відповідного нітрилу (4.3) у 100 мл етанолу й кип'ятили упродовж 6 год. Реакційну суміш упарювали на 1/3 об'єму. Осад перекристалізували з етилацетату.

Методика синтезу 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідин-1-іл) пропанових кислот (4.5*a-c*)



0,003 моль відповідного нітрилу (4.3) кип'ятили в 30 мл 10%-го розчину хлоридної кислоти до повного розчинення. Цільовий продукт випадав в осад при охолодженні.

Висновки

1. Встановлено, що синтезовані тієнопіримідини не вступають у перегрупування Діброта й не взаємодіють з реактивами Грін'єра (навіть за надлишку 1 : 7) на відміну від фууро- та бензопіримідинів.

2. Доведено, що алкілювання й ацилювання натрієвих солей 2-окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів алкіл- та ацилгалогенідами відбувається за екзоциклічним атомом Оксигену в положенні 2 з утворенням 2-алк(ацил)окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів.

3. Виявлено, що в процесі взаємодії 2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів з акрилонітрилом відбувається N-алкілювання за атомом Нітрогену в положенні 1 і утворюються нітрили 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідин-1-іл) пропанових кислот, гідролізом яких у кислому середовищі отримано 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідин-1-іл) пропанові кислоти, а взаємодією з гідроксиламіном — відповідні амідоксими.

4. Доведено напрямки перебігу реакції алкілювання для тієнопіримідинової системи порівнянням фізико-хімічних властивостей і спектральних даних отриманих продуктів O- та N-алкілювання, які містять однаковий замісник (карбоксіетил).

БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

5.1. ВІРТУАЛЬНИЙ СКРИНІНГ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ПРОГРАМИ PASS

На сучасному етапі фармакологічну активність групи нових сполук тестують за алгоритмом, який зазвичай складається з кількох блоків: віртуального скринінгу, досліджень *in vitro* та *in vivo* [133]. Дослідження впливу хімічна структура—біологічна активність і проведення структурно-фармакологічного аналізу в певних групах речовин дають змогу зосередити зусилля на найперспективніших сполуках з оптимальними показниками того чи іншого виду активності [134].

Усі фармакологічні ефекти, біохімічні механізми, а також специфічні види токсичності (мутагенність, канцерогенність, тератогенність, ембріотоксичність), які речовина може виявляти в біологічних системах, є спектром її активності.

Для попереднього логіко-структурного оцінювання можливої біологічної дії синтезованих сполук ми використовували програму PASS [134—142], яка дає можливість оцінювати фармакологічні ефекти, механізми дії та специфічну токсичність сполуки. Програма PASS на відміну від інших методів аналізу зв'язку хімічна структура—біологічна активність забезпечує прогнозування усього спектра активності сполуки — як основну дію, так і можливі побічні ефекти. Загальна гіпотеза, на якій базуються всі методи аналізу зв'язку структура—активність, полягає в тому, що, виходячи з подібності хімічної структури сполук, можна передбачати виявлення ними близьких фармакологічних ефектів. Якщо ж йдеться про сполуки, які були синтезовані не цілеспрямовано з метою отримання запланованої біологічної активності, то за наявності в їх структурі відповідних фрагментів (дескрипторів) можна передбачити, що за їх впливу на біологічні системи виявля-

Розділ 5. Біологічні дослідження синтезованих сполук

тиметься конкретний біологічний ефект. І навпаки, якщо заздалегідь припустити наявність деякої основної дії у сполуки, то можна прогнозувати ймовірні побічні ефекти за хімічною структурою.

Прогнозування в програмі PASS ґрунтується на аналізі зв'язку структура—активність із використанням навчальної вибірки, що містить великий масив різноманітних хімічних сполук із різними видами біологічної активності. За версією PASS 1.703 можна прогнозувати одночасно понад 1000 різних видів біологічної активності: основні й побічні фармакологічні ефекти, механізми дії, мутагенність, канцерогенність, тератогенність, ембріотоксичність.

Точність прогнозу PASS залежить від кількох чинників, найважливішим з яких на сьогодні є якість навчальної вибірки. Ідеальна вибірка має містити всі біологічно активні сполуки з вичерпною інформацією про їх біологічну активність. Однак не існує жодної бази даних хімічних сполук, досліджених стосовно усіх видів біологічної активності. Неповнота такої інформації є загальним недоліком усіх баз даних. Через це найважливішими вимогами до прогнозу є: великі кількість і різноманітність прогнозованих видів біологічної активності; використання для прогнозування реально існуючої навчальної вибірки; здатність прогнозувати з прийнятною точністю біологічну активність сполук різних хімічних класів, навіть ще не відкритих; оперативність, що дасть змогу за найкоротший час спрогнозувати й проаналізувати спектри біологічної активності багатьох сполук. Програма PASS значною мірою задовольняє ці вимоги.

З певним припущенням можна стверджувати, що структура сполуки визначає її властивості. Тому в програмі PASS за основу для опису сполук обрано структурну формулу. Це відповідає завданню прогнозування спектрів активності нових, не тільки експериментально недосліджених, а й тільки ще запланованих до синтезу (віртуальних) хімічних сполук.

Нині база даних версії 1.703 програми PASS містить понад 45 660 описів структур і спектрів біологічної активності ліків, їхніх аналогів та біологічно активних речовин.

Головною метою програми PASS є прогнозування спектрів активності нових, ще не вивчених сполук. Прогнозування виконують “порівнянням” структури нової хімічної сполуки зі структурою відомих лікарських засобів та біологічно активних сполук.

Результатом роботи алгоритму прогнозування в системі PASS є оцінки, які відповідають оцінкам вірогідності прояву прогнозова-

5.1. Віртуальний скринінг біологічної активності синтезованих сполук...

ною сполукою того чи іншого виду біологічної активності. Результат прогнозу біологічної активності видається у вигляді впорядкованого списку ймовірності “бути активним” (P_a) і “бути неактивним” (P_i) та назв відповідних видів активності, їх значення змінюються від 0,000 до 1,000. Впорядкування виконується за зменшенням різниці $P_a - P_i$. Отже, найвірогідніші види активності знаходяться на початку списку прогнозованого спектра біологічної дії.

Спрогнозований спектр активності можна аналізувати будь-яким бажаним чином, але зазвичай до нього включають активності, для яких $P_a > P_i$.

Якщо, наприклад, $P_a = 0,9$, то для 90 % активних речовин з навчальної вибірки значення неактивності буде меншим, ніж для досліджуваної речовини, і лише для 10 % — більшим. Це також означає, що коли ми відхилимо припущення про те, що речовина виявляє певну активність, то в середньому з імовірністю 0,9 припустимося помилки.

Якщо ж $P_a < 0,5$, але $P_a > P_i$, то понад 50 % активних речовин з наведеної вибірки мають активність більшу, ніж ця речовина, і якщо ми відхилимо припущення про те, що досліджувана речовина активна, то в середньому припустимося помилки з вірогідністю $< 0,5$. У цьому разі вірогідність виявити певний вид активності експериментально невелика, але якщо така буде знайдена, то понад 50 % шансів за те, що ця структура — оригінальна.

Широкий спрогнозований спектр активності свідчить про те, що структура молекул речовини доволі проста, не містить жодних особливостей, які б забезпечували високу селективність її біологічної дії.

Якщо під час прогнозування з'ясувалось, що в структурі є кілька нових дескрипторів, то структура мало подібна до будь-якої зі структур у навчальній вибірці, і результати прогнозу необхідно розглядати як дуже приблизні.

Програма PASS вже на ранніх стадіях дослідження дає змогу обрати серед можливих речовин-кандидатів ті, які можуть виявляти бажані види біологічної активності і з малою ймовірністю здатні виявляти небажані побічні ефекти.

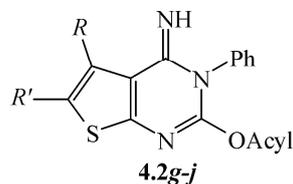
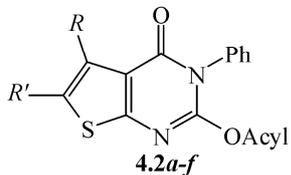
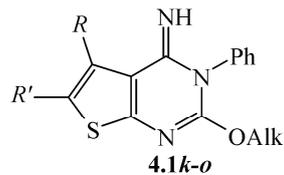
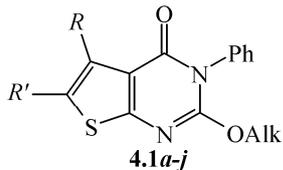
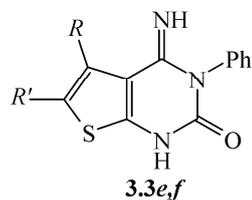
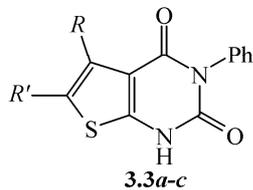
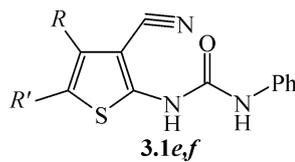
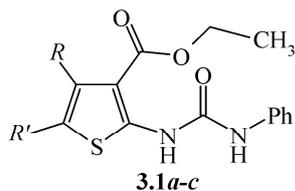
Отже, програма PASS уможливорює передбачення *in silico*:

- ймовірних мішеней для відомих лігандів;
- ймовірних лігандів для відомих мішеней;
- ймовірних фармакотерапевтичних ефектів, побічних ефектів і токсичної дії речовин.

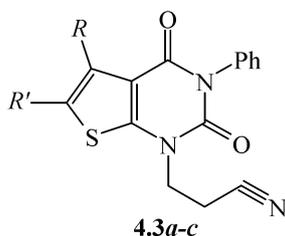
Розділ 5. Біологічні дослідження синтезованих сполук

На підставі цього логічним продовженням наших досліджень було виявлення ефективності теоретичного конструювання біологічно активних речовин і наслідків віртуального скринінгу біологічної активності.

Для проведення PASS-прогнозу обрано синтезовані 2-N-(1-фенілуреїдо)-3-карбетокси-4-*R*-5-*R'*-тіюфени (3.1*a-c*); 2-N-(1-фенілуреїдо)-3-ціано-4-*R*-5-*R'*-тіюфени (3.1*e,f*); 2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідини (3.3*a-c*); 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідини (3.3*e,f*); 2-алкокси-4-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідини (4.1*a-j*); 2-алкокси-4-іміно-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідини (4.1*k-o*); 2-ацил-окси-4-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідини (4.2*a-f*); 2-ацилокси-4-іміно-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідини (4.2*g-j*); нітрили 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідин-1-іл)пропанових кислот (4.3*a-c*):



5.1. Віртуальний скринінг біологічної активності синтезованих сполук...



Бібліотека із 60 сполук (див. розд. 3, 4) була оброблена за програмою PASS для визначення напрямку планування, проведення синтезу та подальших біологічних досліджень. Розрахунки виконували за припущення $Pa > 0,7$, $Pi < 0,005$, що уможливило ретельніший добір і зменшення ризику натрапляння на відомий лікарський засіб. Комп'ютерний скринінг синтезованих сполук підтвердив, що зазначені речовини мають виявляти різні види біологічної активності (табл. 5.1).

Таблиця 5.1. Результати прогнозування видів фармакологічної активності синтезованих сполук за програмою PASS

Сполука	Прогнозований вид активності	Сполука	Прогнозований вид активності
3.1	Протизапальна Діуретична Інгібує ліпопротеїнліпазу Агонізм із 2-β-гідрокситриптаміновими рецепторами	4.1	Діуретична Протизапальна Інгібує фосфодіестеразу-5 Інгібує вивільнення гістаміну
3.3	Діуретична Протизапальна Інгібує РНК-полімеразу Антагоніст холестеролу Антагоніст соматостатину	4.2	Протизапальна Діуретична Інгібує фосфодіестеразу-5
		4.3	Протизапальна Цитостатична

З урахуванням даних комп'ютерного прогнозу доцільною була першочергова перевірка синтезованих сполук на зазначені види активності, насамперед на вияв діуретичної дії, антиексудативної та протимікробної активностей.

5.2. ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

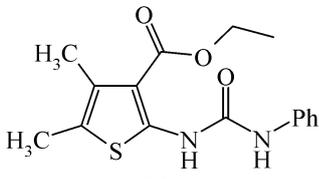
Біологічні властивості синтезованих похідних тієно[2,3-d]піримідинів досліджували за схемою використання теоретичного прогнозу й експериментальних даних у системі хімічна структура—біологічна активність.

За результатами комп'ютерного прогнозування фармакологічної активності синтезованих сполук, які містили фрагмент тієно[2,3-d]піримідинів, ми спланували фармакологічний скринінг на виявлення діуретичної, протизапальної активностей та гострої токсичності.

5.2.1. Дослідження діуретичної активності

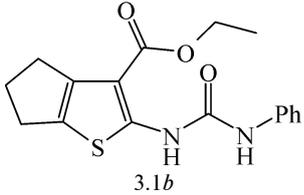
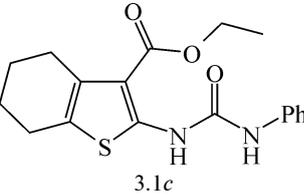
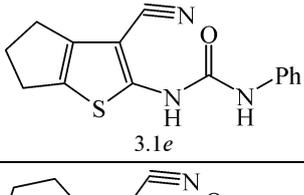
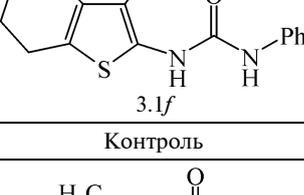
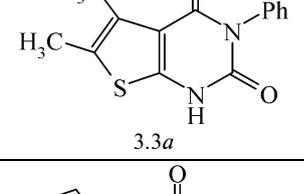
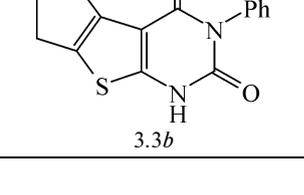
Діуретичні засоби застосовують при захворюваннях, які супроводжуються затримкою рідини в організмі: хронічна недостатність кровообігу, нефротичний синдром, цироз печінки, гіпертонічна хвороба, глаукома та ін. Сучасний арсенал лікарських засобів налічує велику кількість препаратів діуретичної дії [143, 144], але всі вони різною мірою виявляють побічні ефекти, пов'язані з гіпокаліємією. У зв'язку з цим пошук нових ефективних діуретичних засобів залишається актуальною проблемою. Діуретичну дію синтезованих сполук досліджено методом Берхіна [88]. Результати досліджень [145] наведено в табл. 5.2 та на рис. 5.1.

Таблиця 5.2. Діуретична активність деяких синтезованих сполук

Сполука	Доза, мг/кг маси тіла	Об'єм уведеної рідини, мл	Об'єм сечі, мл	Об'єм сечі на 100 г маси тіла тварини	Середня діуретична активність, %	Різниця відносно контролю
 <p>3.1a</p>	31,84	7,05	7,33 ± 1,72	3,10 ± 0,21	99,66	-0,34

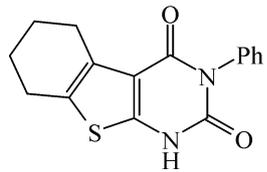
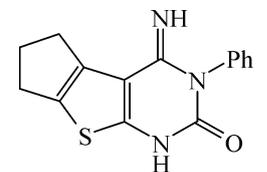
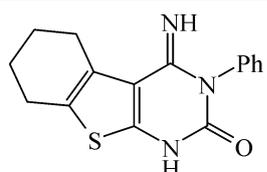
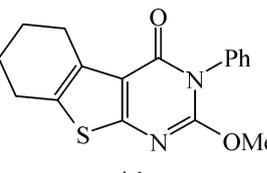
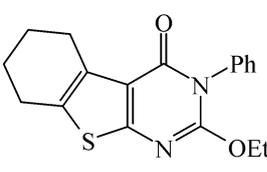
5.2. Вивчення біологічної активності синтезованих сполук

Продовження табл. 5.2.

 <p>3.1b</p>	33,04	6,15	$6,50 \pm 1,94$	$3,15 \pm 0,89$	101,29	1,29
 <p>3.1c</p>	34,4	6,40	$3,87 \pm 0,41$	$1,81 \pm 0,17$	58,22	-41,78
 <p>3.1e</p>	28,33	6,55	$5,67 \pm 1,27$	$2,57 \pm 0,39$	82,59	-17,41
 <p>3.1f</p>	29,74	7,25	$7,73 \pm 0,34$	$3,20 \pm 0,09$	102,93	2,93
Контроль		6,50	$6,73 \pm 0,09$	$3,11 \pm 0,39$	100,00	0,00
 <p>3.3a</p>	27,23	7,20	$6,37 \pm 0,33$	$2,66 \pm 0,21$	111,25	11,25
 <p>3.3b</p>	28,43	6,90	$5,13 \pm 0,98$	$2,23 \pm 0,43$	93,38	-6,62

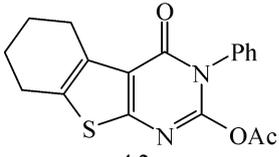
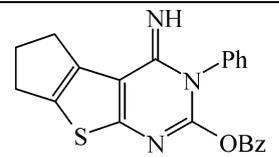
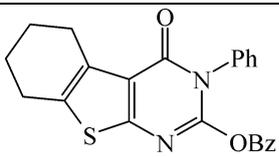
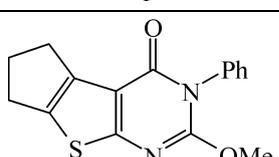
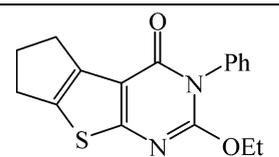
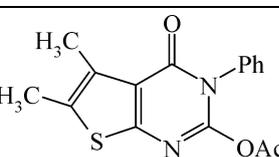
Розділ 5. Біологічні дослідження синтезованих сполук

Продовження табл. 5.2.

 <p>3.3c</p>	29,84	7,30	$6,77 \pm 0,26$	$2,80 \pm 0,27$	117,09	17,09
 <p>3.3e</p>	28,34	6,80	$6,53 \pm 0,49$	$2,89 \pm 0,19$	120,85	20,85
 <p>3.3f</p>	29,74	6,80	$6,83 \pm 0,83$	$3,01 \pm 0,26$	125,93	25,93
Контроль		6,90	$5,50 \pm 0,14$	$2,40 \pm 0,20$	100,00	0,00
 <p>4.1c</p>	31,24	6,20	$5,47 \pm 1,38$	$2,64 \pm 0,64$	132,69	32,69
 <p>4.1d</p>	31,24	7,20	$5,27 \pm 0,84$	$2,42 \pm 0,18$	121,53	21,53

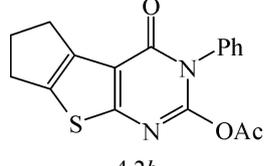
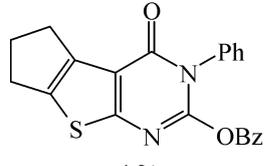
5.2. Вивчення біологічної активності синтезованих сполук

Продовження табл. 5.2.

 <p>4.2c</p>	34,03	6,60	$4,20 \pm 0,57$	$1,91 \pm 0,18$	95,82	-4,18
 <p>4.2f</p>	28,64	6,20	$5,30 \pm 0,29$	$2,57 \pm 0,14$	128,90	28,90
 <p>4.2j</p>	40,25	6,35	$5,47 \pm 0,21$	$2,58 \pm 0,04$	129,86	29,86
Контроль		7,40	$4,90 \pm 0,65$	$2,00 \pm 0,32$	100,00	0,00
 <p>4.1b</p>	29,84	7,40	$5,50 \pm 0,99$	$2,26 \pm 0,53$	137,52	37,52
 <p>4.1d</p>	29,84	6,85	$5,87 \pm 0,68$	$2,58 \pm 0,37$	157,21	57,21
 <p>4.2a</p>	31,44	7,00	$6,17 \pm 0,83$	$2,65 \pm 0,38$	161,48	61,48

Розділ 5. Біологічні дослідження синтезованих сполук

Закінчення табл. 5.2.

 <p>4.2b</p>	32,64	6,85	$4,97 \pm 1,27$	$2,16 \pm 0,47$	131,47	31,47
 <p>4.2i</p>	38,85	6,85	$4,47 \pm 0,66$	$1,97 \pm 0,36$	120,22	20,22
Контроль		7,40	$4,03 \pm 0,69$	$1,64 \pm 0,31$	100,00	0,00
Гіпотіазид						54,00

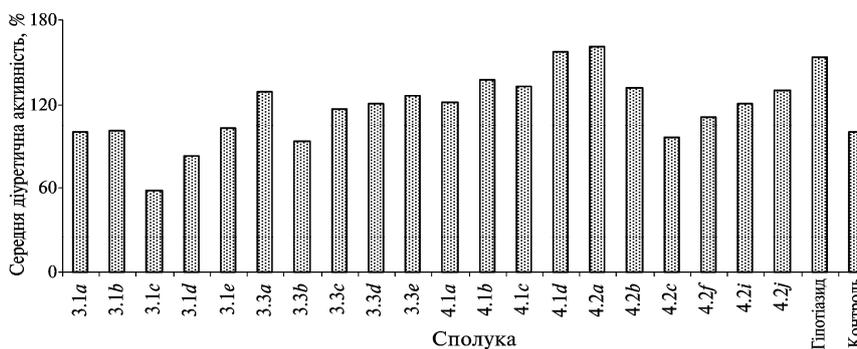


Рис. 5.1. Середня діуретична активність деяких синтезованих сполук

Проаналізувавши отримані дані, можна констатувати, що уреїдні похідні тіофенів (3.1a–c,e,f) не виявляють діуретичної активності. Більше того, для сполук (3.1c) і (3.1d), навпаки, виявлено антидіуретичний ефект (різниця відносно контролю становила відповідно $-41,78$ і $-17,41$ %). При цьому зв'язок хімічна структура—біологічна активність не простежувався; ймовірно, за виявлення антидіуретичного ефекту відповідає вся молекула, а не окремі фармакофори (структурні фрагменти).

5.2. Вивчення біологічної активності синтезованих сполук

При переході до тієно[2,3-d]піримідинів (3.3*a–c,e,f*) діуретична активність зростала (за винятком сполуки (3.3*b*)) на 11,25–25,93 %. При цьому імінопохідні (3.3*e*) й (3.3*f*) виявили вищий рівень дії порівняно з оксоаналогами.

Алкілування сприяло прояву сечогінної активності. Всі алкілпохідні (4.1) мали діуретичну активність понад 28 %. Найактивнішою виявилась етилпохідна сполука (4.1*d*) (57 %). Щодо ацильованих похідних (4.2) аналізом встановлено розбіжність результатів: від відсутності до активності дещо вищої за активність референс-препарату.

Отже, конденсовані тієнопіримідини є перспективною групою для пошуку діуретиків. У цілому діуретичну активність на рівні референс-препарату виявили сполуки (4.1*d*) та (4.2*a*) (відповідно +57,21 і +61,48 %), при цьому активність останньої сполуки перевищувала специфічну активність гіпотіазиду на 7,48 %. Решта сполук виявила слабку діуретичну активність на рівні 25,9–37,5 %.

Відомо, що діуретична активність синергічна відносно протизапальної, тому речовини з високим (4.1*d*, 4.2*a*) і помірним (3.3*e*, 4.1*b*, 4.1*c*, 4.2*b*, 4.2*f*, 4.2*j*) рівнями діуретичної активності було досліджено на предмет виявлення протизапальної дії.

5.2.2. Дослідження антиексудативної дії

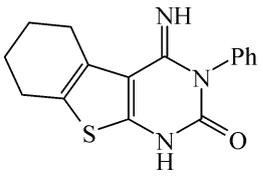
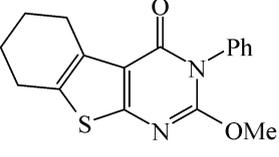
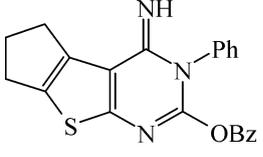
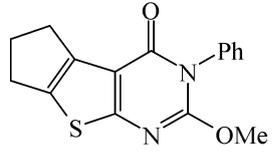
Протизапальну дію синтезованих сполук досліджено на мишах (табл. 5.3, рис. 5.2). Згідно з отриманими результатами, виражене зменшення набряку спостерігалось у мишей, які отримували речовини (4.1*d*), (4.2*a*), речовини (4.1*b*), (4.1*c*), (4.2*b*) чинили помірний антиексудативний ефект, а (3.3*e*), (4.2*f*), (4.2*j*) не виявляли вираженої протизапальної дії порівняно з контрольною групою тварин та референс-препаратом.

Порівнявши синтезовані сполуки з референс-препаратом (диклофенак натрію), можна дійти висновку, що найбільшу протизапальну активність має сполука (4.2*a*), яка здатна конкурувати з вольгареном (відповідно 51,45 і 72,48 %).

Отже, результати експериментів загалом підтвердили дані віртуального скринінгу, хоча й із певними розбіжностями, що, ймовірно, може бути зумовлено відсутністю близьких структурних аналогів у базі програми.

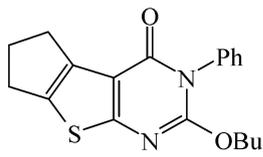
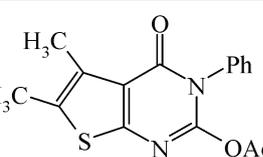
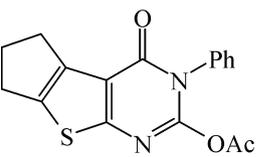
Розділ 5. Біологічні дослідження синтезованих сполук

Таблиця 5.3. Антиексудативна активність деяких синтезованих сполук

Сполука	Доза, мг/кг маси тіла	Середнє збільшення набряку, г	Антиексудативна активність, %
 <p>3.3f</p>	29,74	0,592 ± 0,003	18,06
 <p>4.1c</p>	31,24	0,494 ± 0,007	31,67
 <p>4.2f</p>	28,64	0,566 ± 0,002	21,66
 <p>4.2j</p>	40,25	0,551 ± 0,003	23,73
 <p>4.1b</p>	29,84	0,467 ± 0,011	35,38

5.2. Вивчення біологічної активності синтезованих сполук

Закінчення табл. 5.3.

 4.1d	29,84	0,380±0,004	47,44
 4.2a	31,44	0,358 ± 0,002	50,45
 4.2b	32,64	0,531 ± 0,010	26,56
Контроль	—	0,723 ± 0,010	—
Вольтарен	3,8	0,199 ± 0,0012	72,48

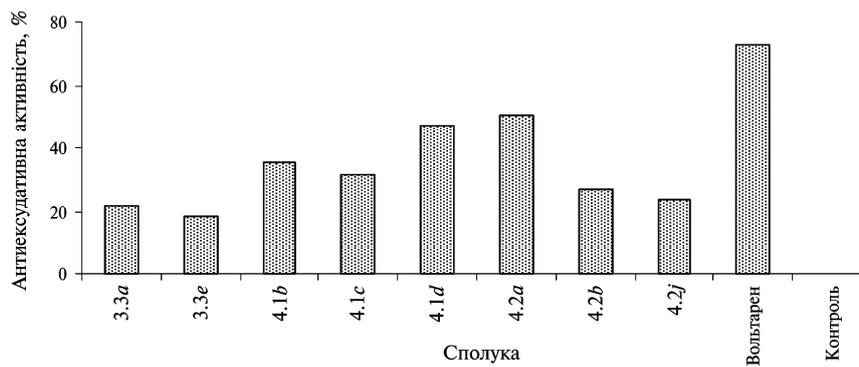


Рис. 5.2. Антиексудативна активність деяких синтезованих сполук

Розділ 5. Біологічні дослідження синтезованих сполук

5.2.3. Вивчення гострої токсичності

Сполука з потенційними властивостями лікарського засобу має задовольняти дві найважливіші вимоги: мати високу специфічну активність і низьку токсичність. Ураховавши високу активність сполуки (4.2a), виявлену в експерименті, доцільно було дослідити її токсичність.

Однією з токсикологічних характеристик фармакологічної дії лікарського засобу є показник LD_{50} (середньосмертельна доза), який визначають при вивченні гострої токсичності й використовують для розрахунку терапевтичного індексу — TI (LD_{50}/ED_{50}), що характеризує широту фармакологічної дії та безпечність застосування засобу.

Гостру токсичність ми встановлювали експрес-методом визначення середньосмертельних доз хімічних речовин, запропонованим Т.В. Пастушенко та співавт. [146].

Для обчислення LD_{50} попередньо визначали інтервал токсичних доз на мишах за внутрішньошлункового введення (табл. 5.4).

Таблиця 5.4. Результати дослідження гострої токсичності сполуки (4.2a) на мишах за внутрішньошлункового введення

Доза, мг/кг маси тіла	Кількість тварин	Летальність / Кількість тварин
5200	3	0/3
5800	3	0/3
6820	3	0/3

На підставі отриманих результатів, які підтвердили низьку токсичність сполуки, її дозу було збільшено, а також вивчено гостру токсичність за внутрішньоочеревинного введення. Обрані дози: 9360 мг/кг (I група), 11 210 мг/кг (II група) — для внутрішньошлункового введення; 9360 мг/кг (III група), 11 210 мг/кг (IV група) — для внутрішньоочеревинного введення [89]. Дослідження проводили на білих мишах із масою тіла 18–25 г. Результати наведено в табл. 5.5.

5.2. Вивчення біологічної активності синтезованих сполук

Таблиця 5.5. Результати дослідження гострої токсичності сполуки (4.2a) на мишах за внутрішньошлункового і внутрішньоочеревинного способу введення

Доза, мг/кг маси тіла	Кількість тварин	Летальність / Кількість тварин
9360	3	0/3
11210	3	0/3
9360	3	0/3
11210	3	0/3

Автори праці [89] вивчали гостру токсичність сполуки (4.2a) на іншому виді експериментальних тварин — щурах обох статей із масою тіла 180—200 г. У кожній групі було по три особини, сполуку (4.2a) вводили внутрішньоочеревинно в дозах 5620, 6300, 6680 мг/кг (табл. 5.6).

Таблиця 5.6. Результати дослідження гострої токсичності сполуки (4.2a) на щурах за внутрішньоочеревинного способу введення

Доза, мг/кг маси тіла	Кількість тварин	Летальність / Кількість тварин
5620	3	0/3
6300	3	0/3
6680	3	0/3

Як видно з даних таблиці, уведення таких доз синтезованої сполуки тваринам не призводило до їх загибелі. Автори праці [89] стверджують, що лімітувальним показником при визначенні гострої токсичності є максимальна доза сполуки четвертого класу токсичності (малотоксичні сполуки) з урахуванням способу введення: для внутрішньошлункового введення — 5000—15 000, для внутрішньоочеревинного — 101—1000 мг/кг маси тіла. Отже, для внутрішньошлункового введення ця доза становить 5000 мг/кг маси тіла. Якщо при цьому тварини не гинуть, уведення більшої дози вважають недоцільним, тобто, за класифікацією К.К. Сидорова [147], сполуку (4.2a) можна віднести до практично нетоксичних.

З урахуванням високих діуретичної й протизапальної активностей синтезованих сполук цікаво було дослідити їх антимікробну дію, хоча вона й не була визначена за результатами віртуального скринінгу.

5.2.4. Вивчення антимікробної дії

Більш як півсторічний досвід хіміотерапевтичного впровадження у клінічну інфектологію антибіотиків перших поколінь переконливо довів, що поряд із безперечною ефективністю безконтрольне чи ірраціональне за схемами й дозами використання цих препаратів закономірно супроводжується прогресуючим зростанням побічних ефектів, які виявляються на організменому та мікробіологічному рівнях. При цьому особливу занепокоєність викликає розвиток лікостійких варіантів збудників, що негативно позначається на ефективності лікування [148].

Аналіз аспектів антибіотикорезистентності переконливо доводить, що в цілому проблема пов'язана як з антиметаболітним механізмом їх дії, так і з істотними розбіжностями в абсолютних рівнях бактеріостатичної та бактерицидної здатності [149, 150].

У зв'язку з цим одним із перспективних напрямів удосконалення й розвитку антибіотикотерапії XXI століття є послідовне замісне впровадження у клінічну медицину засобів із вираженими антисептичними властивостями. Їх перевагами є комплексні ефекти у притаманних механізмах дії на мікробну клітину, незалежність рівнів активності від показників стійкості до ліків збудників, переважна або вибіркова мікробоцидна дія на мікробну клітину. Саме з цим пов'язані перспективи запобігання і подолання антибіотикорезистентності. Сучасна номенклатура антимікробних засобів орієнтована на впровадження саме таких препаратів, серед яких підтверджена клінічна активність похідних четвертинних амонієвих та фосфонієвих сполук, цефалоспоринів тощо [151—153].

Метою нашого дослідження було вивчення антимікробних властивостей *in vitro* етил-3-*R*-4-*R'*-2-амінотіофен-3-карбоксилатів, нітрилів 4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбонових кислот, їх уреїдних похідних, 2,4-діоксо-, 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів, *O*- та *N*-алкільних, ацильних і ціанетильних похідних, продуктів хімічних перетворень цих сполук, встановлення зв'язку хімічна структура—фармакологічна дія, оскільки зазначена активність цих сполук практично не вивчена.

5.2. Вивчення біологічної активності синтезованих сполук

Ми провели мікробіологічні дослідження 12 оригінальних похідних: етил-4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбоксилатів (2.1*a–d*), нітрилів 4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбонових кислот (2.1*e,f*), їх уреїдних похідних (3.1*a–f*), 2,4-діоксо-, 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів (3.3*a–e*), алкільних (4.1), ацильних (4.2) та ціанетильних (4.3) похідних, продуктів їх хімічних перетворень методом серійних розбавлень у рідких живильних середовищах [157], який уможливує кількісне оцінювання антимікробної дії досліджуваних сполук [155, 156].

Антимікробну активність синтезованих сполук вивчали відповідно до методичних рекомендацій [154]. Живильні середовища для культивування мікроорганізмів готували за методичними розробками, нормативами і рекомендаціями [156–159].

За результатами проведених експериментів на скринінговому рівні виявлено широкий спектр помірних антимікробних властивостей в усіх досліджених сполук відносно використаного набору мікроорганізмів (табл. 5.7).

Таблиця 5.7. Результати дослідження антимікробної активності деяких синтезованих сполук

Сполука	Антибактерійна і фунгіцидна активність відносно штамів, мкг/мл									
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923		<i>E. coli</i> ATCC 25922		<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853		<i>B. subtilis</i> ATC 6633		<i>C. albicans</i> ATC 885-653	
	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК
2.1 <i>a</i>	25	50	50	100	50	100	50	100	50	100
2.1 <i>b</i>	25	50	50	100	50	200	100	200	25	50
2.1 <i>e</i>	25	50	50	100	100	100	50	100	50	100
3.1 <i>a</i>	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100
3.1 <i>c</i>	200	200	50	100	100	100	100	200	100	100
3.1 <i>d</i>	100	200	50	100	200	200	100	200	50	100
3.1 <i>e</i>	100	200	50	100	50	200	100	200	50	100
3.3 <i>a</i>	50	50	50	100	100	100	50	200	50	100
3.3 <i>c</i>	50	50	100	100	100	200	100	100	200	200
4.2 <i>a</i>	200	200	100	200	100	100	100	200	100	200
4.2 <i>j</i>	50	100	50	100	50	100	100	200	100	100
4.3 <i>a</i>	50	100	50	100	50	100	100	200	50	50
Контроль	100	200	100	200	100	200	100	200	100	200

П р и м і т к а. Контроль — диметилсульфоксид; МІК, МБК — відповідно мінімальні інгібувальна й бактерицидна концентрації.

Розділ 5. Біологічні дослідження синтезованих сполук

У результаті досліджень встановлено, що інгібувальна концентрація сполук відносно грампозитивних мікроорганізмів (*S. aureus* ATCC 29213, *B. subtilis* ATCC 6633) коливалась у межах 25—100, бактерицидна — 50—200 мкг/мл.

Серед 12 досліджених сполук 2-аміно-3-карбетокси(ціано)тіофени (2.1a), (2.1b), (2.1e) виявили інгібувальну активність відносно *S. aureus* ATCC 29213 у концентрації 25 мкг/мл. Бактерицидна дія цих речовин була помірною і становила 50 мкг/мл. Стосовно *B. subtilis* ATCC 6633 сполуки чинили помірну інгібувальну дію в такій самій концентрації.

Більшість досліджених сполук у концентрації 50 мкг/мл виявляла помірну інгібувальну активність відносно грамнегативних мікроорганізмів *E. coli* ATCC 25922 і тільки половина з них — відносно *P. aeruginosa* ATCC 27853. Високу антимікробну активність інших сполук відносно грамнегативних збудників не зафіксовано.

У ході проведеного дослідження встановлено, що значна кількість досліджених сполук чинила фунгістатичну дію в концентраціях 50 мкг/мл відносно *C. albicans* ATCC 885-653. Тільки сполука (2.1b) виявила значну протигрибкову дію в мінімальній фунгістатичній концентрації — 25 мкг/мл. Фунгістатична активність інших сполук цієї групи була помірною.

Найактивнішими виявились сполуки (2.1), які містять функціональні групи (аміно-, карбетокси-, ціано-), безпосередньо зв'язані з тіофеновим ядром, причому визначальний вплив на антимікробну активність чинила аміногрупа, при перетворенні якої на уреїдну (сполуки (3.1)) їх активність знижувалась, хоча карбетоксильна й ціаногрупи залишались немодифікованими. Аналогічна картина спостерігалась і в разі конденсованих тієнопіримідинів (4.1), (4.2), (4.3) — відсутність згаданих функціональних груп (наявних у вихідних сполуках (2.1)) призводила до практично повного нівелювання антимікробної активності до рівня контролю.

Отже, хоча сполука (4.2a) з найвищими рівнями діуретичної й протизапальної активностей [145] і низькою токсичністю не чинила антимікробної дії, проте з урахуванням відносно доступного методу синтезу її можна рекомендувати для поглиблених фармакологічних досліджень. Для цієї сполуки розроблено проект методу контролю якості (див. додаток) та подано заявки на винахід і на корисну модель.

Висновки

1. Проведено віртуальний скринінг синтезованих етил-4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбоксилатів, нітрилів 4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбонових кислот, їх уреїдних похідних, 2,4-діоксо-, 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів, алкільних, ацильних та ціанетильних похідних і продуктів хімічних перетворень цих сполук. Згідно з отриманими результатами, сплановано й виконано біологічні дослідження синтезованих сполук щодо виявлення ними антимікробної, діуретичної, протизапальної активностей та гострої токсичності.

2. У дослідженнях *in vivo* всі досліджені сполуки з високим рівнем діуретичної активності тією чи іншою мірою чинили й протизапальну дію.

3. На основі даних біологічного скринінгу проаналізовано взаємозв'язок хімічна структура—біологічна активність синтезованих сполук. Так, вихідні синтезовані сполуки — похідні тіофену та їх уреїдні похідні не виявляли діуретичної активності, а при переході від нециклічних похідних до тієно[2,3-*d*]піримідинів їх діуретична активність зростала. Алкілування й ацилювання тієно[2,3-*d*]піримідинів сприяли прояву діуретичної та протизапальної активностей, причому активність імінопохідних була вищою порівняно з їх оксоаналогами.

4. Проведено мікробіологічні дослідження деяких синтезованих сполук відносно *Staphylococcus aureus* ATCC 26923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885-653. Найактивнішими виявились сполуки з функціональними групами (аміно-, карбетокси- або ціано-), безпосередньо зв'язаними з тіофеновим ядром.

5. З урахуванням високих діуретичної та протизапальної активностей, низької токсичності та відносно доступного методу синтезу сполуку 2-ацетилокси-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-*d*]піримідин (4.2*a*) рекомендовано для поглиблених фармакологічних досліджень. На цю сполуку розроблено проект методу контролю якості, отримано патенти на винахід і на корисну модель.

ПІДСУМКИ

У монографії наведено теоретичне узагальнення, розроблено препаративні методи синтезу похідних 2,4-діоксо-, 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів, вивчено будову синтезованих сполук, проведено їх фармакологічний скринінг. Розроблено препаративні методики синтезу уреїдних похідних 2-аміно-3-карбетокси(ціано)тіофенів, натрієвих солей 2-окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів, 2,4-діоксо-, 2-оксо-4-іміно-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів. Встановлено, що синтезовані тієнопіримідини на відміну від фуро- та бензопіримідинів не вступають у перегруповання Дімрота і не взаємодіють з реактивами Грін'єра навіть за надлишку 1 : 7.

Доведено, що алкілювання й ацилювання натрієвих солей 2-окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів алкіл- та ацилгалогенідами відбувається за екзоциклічним атомом Оксигену в положенні 2 з утворенням 2-алк(ацил)окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів. При взаємодії 2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів з акрилонітрилом відбувається *N*-алкілювання за атомом Нітрогену в положенні 1 і утворюються нітрили 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідин-1-іл) пропанових кислот, гідролізом яких у кислому середовищі отримано 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідин-1-іл) пропанові кислоти, а взаємодією з гідроксиламіном — відповідні амідоксими.

Проведено віртуальний скринінг синтезованих етил-4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбоксилатів, нітрилів 4-*R*-5-*R'*-2-амінотіофен-3-карбонових кислот, їх уреїдних похідних, 2,4-діоксо-, 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів, алкільних, ацильних, ціанетильних похідних і продуктів хімічних перетворень цих сполук. За отриманими результатами сплановано й проведено біологічні дослідження синтезованих сполук щодо виявлення

Підсумки

ними антимікробної, діуретичної, протизапальної активностей та гострої токсичності.

Експериментально встановлено “закономірності зв’язку” хімічна структура—біологічна активність синтезованих сполук. Усі досліджені сполуки з високим рівнем діуретичної активності тією чи іншою мірою чинять і протизапальний ефект. При переході від нециклічних похідних тіофену до циклічних тієно[2,3-d]піримідинів рівень діуретичної активності підвищується. Алкілування й ацилювання тієно[2,3-d]піримідинів сприяють прояву діуретичної та протизапальної активностей.

Проведено мікробіологічні дослідження деяких синтезованих сполук відносно *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Basillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885-653. Найактивнішими виявились сполуки з функціональними групами (аміно-, карбетокси- або ціано-), безпосередньо зв’язаними з тіофеновим ядром.

Високі діуретична й протизапальна активності, низька токсичність, відносно доступний метод синтезу сполуки 2-ацетилокси-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідину дали підставу рекомендувати її для поглиблених фармакологічних досліджень. На цю сполуку розроблено проект методу контролю якості, отримано патенти на винахід і на корисну модель.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Gewald K.* Heterocycles from CH-acidic nitriles. VII. 2-Amino-thiophene from- oxo mercaptans and methylene-active nitriles / K. Gewald // Chem. Ber. — 1965. — Vol. 98. — P. 3571—3577.
2. *Sabnis R. W.* 2-Aminothiophenes by the Gewald reaction / R. W. Sabnis, D. W. Rangnekar, N. D. Sonawane // J. Heterocycl. Chem. — 1999. — Vol. 36, N 2. — P. 333—345.
3. *Microwave* accelerated Gewald reaction: synthesis of 2-amino-thiophenes / Madabhushi Sridhar, Rayankula Mallikarjuna Rao, H. K. Nanduri [et al.] // Tetrahedron Letters. — 2007. — Vol. 48, N 18. — P. 3171—3172.
4. *Kidwai M.* A Novel Synthesis of Thieno-pyrimidines Using Inorganic Solid Support / M. Kidwai, A. D. Bull // Bull. Korean Chem. Soc. — 2003. — Vol. 24, N 7. — P. 1038—1040.
5. *An Efficient One-Pot* Synthesis of Substituted 2-Aminothiophenes via Three-Component Gewald Reaction Catalyzed by *L*-Proline / T. Wang, X.-G. Huang, J. Liu [et al.] // Synlett. — 2010. — N 9. — P. 1351—1354.
6. *Al-Mousawi S.* Studies with enamines: Functionally substituted enamines as aldehyde equivalents in Gewald reactions / S. Al-Mousawi, M. Sh. Moustafa, M. Hilmy Elmagdi // ARKIVOC. — 2008. — Vol. 2008, N 10. — P. 17—25.
7. *Efficient* synthesis and fungicidal activities of 2-alkylamino-3-aryl-6-(1H-1,2,4-triazolyl)-thieno[2, 3-d]pyrimidin-4(3H)-ones / Y. Sun, J. Wu, L.-L. Feng, M. W. Ding // ARKIVOS. — 2009. — Vol. 2009, N 7. — P. 111—118.
8. *Organic* reaction in ionic liquids: Gewald synthesis of 2-amino-thiophenes catalyzed by ethylenediammonium diacetate / Yi Hu, Zhen-

Список літератури

Chu Chen, Zhang-Gao Le, Qin-Guo Zheng // *Synthetic Communications*. — 2004. — Vol. 34, N 20. — P. 3801—3806.

9. McKibben B. P. Practical synthesis of tetrasubstituted thiophenes for use in compound libraries / B. P. McKibben, C. H. Cartwright, A. L. Castelhana // *Tetrahedron Letters*. — 1999. — Vol. 40, N 30. — P. 5471—5474.

10. Zhang G. Synthesis of Thiophene Derivatives on Soluble Polymer-Support Using Gewald Reaction / G. Zhang, J. Yang, Z. Chen // *Synlett*. — 2004. — N 18. — P. 3055—3059.

11. *Thiophene* systems. 9. Thienopyrimidinedione derivatives as potential antihypertensive agents / P. K. Russel, J. B. Press, R. A. Rampulla [et al.] // *J. Med. Chem.* — 1988. — Vol. 31, N 9. — P. 1786.

12. *Pat. 3712782* Deutschland, C07D 239/54. Anellierte uracilderivate, ver-fahren zu ihrer herstellung und ihreverwendung als herbizide mittel / F. Blume, F. Arndt, R. Rees; заявник і патентовласник A. G. Schering; опубл. 03.11.88.

13. *Pat. 640606* Europe, A61K31/505, C07D495/04. Thienopyrimidine de-rivatives, their production and use / F. Shuichi, C. Nobuo, O. Tetsuya, W. Toshifumi; заявник і патентовласник Takeda Chemical Industries Ltd; опубл. 01.03. 95.

14. *Synthesis* of novel bioactive derivatives of 3-(4-chlorophenyl)-2-hydrazino-5,6,7,8-tetrahydrobenzo(b)thieno[2,3-d]pyrimidine-4(3H)-ones / V. G. Sunil, Kamalkishor Bahetib, Rajesh Borac [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 44, N 11. — P. 4721—4725.

15. *Structure-activity* relationship study of novel tissue transglutaminase inhibitors / E. Duval, A. Case, R. L. Stein, G. D. Cuny // *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15, N 7. — P. 1885—1889.

16. *Synthesis* of new 1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]thieno[2,3-d]pyrimidinone derivatives with antiinflammatory activity / M. Santagati, M. Modica, A. Santagati [et al.] // *Pharmazie*. — 2000. — Vol. 55, N 7. — P. 500—502.

17. *Tumkevicus S.* Synthesis and Properties of Ethyl Esters of 4-Dialkylamino-2-methylthiothieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic Acids / S. Tumkevicus, A. Kaminskas // *Chem. of Het. Compounds*. — 2003. — Vol. 39, N 5. — P. 664—668.

Список літератури

18. *Synthesis* of new thienotriazolopyrimidine and thienopyrimidotetrazine derivatives from bifunctional intermediates / M. Modica, M. Santagati, A. Santagati // *J. of Het. Chem.* — 2001. — Vol. 38, N 4. — P. 973—978.

19. *Новый* метод синтеза производных тиено[2,3-d]пиримидинов / О. Б. Рябова, М. И. Евстратова, В. А. Макаров [et al.] // *Химия гетероциклических соединений.* — 2004. — № 10. — С. 1564—1571.

20. *Синтез* конденсированных производных триазолотиенопиримидинов / С. М. Хрипак, Р.И. Васильевич, Ю.Л. Зборовский, В.И. Станинец // *Журнал органической химии.* — 2002. — № 3. — С. 448—449.

21. *Хрипак С. М.* Синтез та галогенотетрациклізація пропаргілового етеру 4-оксо-3-фенілтіено[2,3-d]пиримідину / С. М. Хрипак, М. В. Сливка, В. Г. Лендел // *Науковий вісник Ужгородського університету. Сер. Хімія.* — 2005. — Вип. 13. — С. 62—67.

22. *Синтез* та галогенування металілового етеру 4-оксо-3-фенілтіено[2,3-d]пиримідину / М. В. Сливка, М. В. Кепша, М. В. Сливка, В. Г. Лендел // *Науковий вісник Ужгородського університету. Сер. Хімія.* — 2008. — Вип. 20. — С. 86—89.

23. *Kim B. S.* A Facile and Convenient Synthesis of 3-Alkylamino-5-arylthiopenes with a Variety of Substituents at C-2 and Studies of Reaction Mechanisms / B. S. Kim, K. Kim // *J. Org. Chem.* — 2000. — Vol. 65, N 12. — P. 3690.

24. *Оганисян А. Ш.* Производные конденсированных тиенопиримидинов. 14. Синтез производных 10Н-тиопирано[4'',3''':4',5']тиено[2',3':4,5]пиримидо[2,3-с]-1,2,4-триазинов / А. Ш. Оганисян, Г. О. Григорян, А. С. Норавян // *Химия гетероциклических соединений.* — 2001. — № 8. — С. 1116—1119.

25. *Синтез* и нейротропные свойства новых производных пирано[4,3:4,5]тиено[2,3:4,5]пиримидо[2,3-с]-(1,2,4)триазинов / А. Ш. Оганисян, Г. О. Григорян, А. С. Норавян и др. // *Хим.-фармац. журн.* — 2001. — № 3 (6). — С. 5.

26. *Мкртчян А. П.* Производные конденсированных тено[2,3-d]пиримидинов. 15: Синтез 2-замещенных 3-амино-6,6-диметил-5,6-дигидро-8Н-пиазо[4'3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидинов / А. П. Мкртчян, А. С. Норавян, В. М. Петросян // *Химия гетероциклических соединений.* — 2002. — № 9. — С. 261—264.

Список літератури

27. *Synthesis* of new 1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]thieno[2,3-d]pyrimidinone derivatives with antiinflammatory activity / M. Santagati, M. Modica, A. Santa-gati [et al.] // *J. Heterocycl. Chem.* — 2001. — Vol. 38, N 4. — P. 937.
28. *Litvinov V. P.* Thienopyrimidines: synthesis, properties, and biological activity // *Russian Chemical Bulletin.* — 2004. — Vol. 53, N 3. — P. 487—516.
29. *Ren W. Y.* Convenient synthesis of substituted 3-aminothiophene-2-carbonitriles from α -acetylenic nitriles and their conversion to thieno[3,2-d]pyrimidines / W. Y. Ren, K. V. B. Rao, R. S. Klein // *J. Heterocycl. Chem.* — 1986. — Vol. 23, N 6. — P. 1757.
30. *Региоселективный синтез 5,6-полиметилден-3-цианопиридин-2(1H)-тионов и конденсированных гетероциклов на их основе* / Л. А. Родиновская, Е. В. Белухина, А. М. Шестопалов, В. П. Литвинов // *Изв. РАН. Сер. Химия.* — 1994. — № 1. — С. 181—182.
31. *Preparation* of N-1 substituted thieno[3,4-d]pyrimidine-2,4-diones / R. K. Russel, C. E. Van Nievelt, R. A. Rampulla, D. H. Klaubert // *Synth. Commun.* — 1992. — Vol. 22, N 22. — P. 3221.
32. *Thiophene Systems. XI. The synthesis of novel thieno[4,3,2-d,e]tricyclic ring systems* / P. K. Russel, R. A. Rampulla, C. E. Van Nievelt, D. H. Klaubert // *J. Heterocycl. Chem.* — 1990. — Vol. 27, N 6. — P. 1761.
33. *El-Enany M. M.* Thienopyrimidines: synthesis, properties and biological properties / M. M. El-Enany, F. S. El-Shafie // *Orient. J. Chem.* — 1988. — Vol. 5, N 8. — P. 114.
34. *3D-QSAR* using 'Multiconformer' alignment: The use of HASL in the analysis of 5-HT_{1A} thienopyrimidinone ligands / S. Guccione, A. M. Doweyko, H. Cheni [et al.] // *J. Comput. Aided. Mol. Des.* — 2000. — Vol. 14, N 7. — P. 647.
35. *High* affinity and selectivity of [(arylpiperaziny)alkyl]thio thieno[2,3-d]pyrimidinone derivatives for the 5-HT_{1A} receptor. Synthesis and structure-affinity relationships / M. Modica, M. Santagati, F. Russo [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 35, N 7—8. — P. 677—689.
36. *Pat. 10063223* Deutschland, A61K 31/519, A61K 45/06. Pharmazeutische Formulierung enthaltend Thienopyrimidine und Anti-

Список літератури

thrombotica / Н.-М. Eggenweiler, V. Eiermann; заявник і патентовласник Merck GmbH.; опубл. 20.06.02.

37. *Bol'but A. V.* Strategy for Synthesis of Condensed Tetrahydro and Di-hydropyrimidine Systems / A. V. Bol'but, M. V. Vovk // Abstr. of Int. Conf. on the Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, 2003. — Kharkiv, 2003. — P. 68.

38. *Pat. 10058663* Deutschland, A61K 31/519. Verwendung von Thienopyrimidinen / Н.-М. Eggenweiler, V. Eiermann; заявник і патентовласник Merck GmbH.; опубл. 29.05.02.

39. *Pat. WO0071524*, A61K31/4365; A61K31/506. 2-NH-Pyridones and pyrimidones as MRS inhibitors / S. A. Armstrong, J. M. Berge, P. Brown [et al.]; заявник і патентовласник Smithkline Beecham PLC.; опубл. 30.11.00.

40. *Synthesis* of Some New Thieno[2,3-b]pyridines, Pyrimidino[4',5':4,5]-thieno[2,3-b]-pyridines, and 2,3-Dihydro-1,3,4-thiadiazoles / A. Abdelhamida [et al.] // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. — 2008. — Vol. 184, N 2. — P. 58—75.

41. *Rateb N. M.* Convenient Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Multicyclic Thienopyridines / N. M. Rateb // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. — 2008. — Vol. 182, N 8. — P. 2393—2407.

42. *Synthesis* and Antimicrobial Activity of New Pyridothienopyrimidines and Pyridothienotriazines / A. E. AbdelRahman, E. A. Bakhite, E. A. AlTaifi [et al.] // J. Chin. Chem. Soc. — 2002. — Vol. 49, N 2. — P. 223.

43. *Some* reactions with quinoxaline-2,3-dicarboxylic acid anhydride: Novel synthesis of thieno[2,3-d]pyrimidines and pyrrolo[3,4-b]quinoxalines as antimicrobial agents / I. Y. A. Ammar, M. M. Ismail, M. S. A. ElGaby, M. A. Zahran // Indian J. Chem. — 2002. — Vol. 41 B, N 7. — P. 1486.

44. *Chambhare R. V.* Synthesis of Novel 3-N [(Substituted aryl/heteroaryl)-Methylene]-imino-2-methyl-5-thienyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-(3H)ones as possible antimicrobial agents / R. V. Chambhare, A. S. Bobade, B. G. Khadse // Indian J. Heterocycl. Chem. — 2002. — Vol. 12, N 4. — P. 67.

45. *Design*, synthesis and antihistaminic (H1) activity of some condensed 3-aminopyrimidin-4(3H)-ones / C. J. Shishoo, V. S. Shir-

Список літератури

sath, I. S. Rathod, V. D. Yande // Eur. J. Med. Chem. — 2000. — Vol. 35, N 3. — P. 351—358.

46. *Synthesis* and analgesic activity of some novel 2-substituted 1,3,4-thiadiazolo[2,3-b]disubstituted/tetrasubstituted thieno[3,2-e]pyrimidin-5(4H)-ones / M. R. Prasad, U. S. Pathak, A. R. R. Rao // *Arzneim. Forsch.* — 2000. — Vol. 50, N 7. — P. 904.

47. *Pat. 6232320* USA, C07D493/04, C07D495/04. Cell adhesion-inhibiting antiinflammatory compounds / A. Stewart, S. Boyd, D. Arendsen, P. Bhatia [et al.]; заявник і патентовласник Abbott Lab.; опубл. 15.05.01.

48. *Pat. WO0075145*, C07D471/04, C07D491/04. Cell adhesion-inhibiting antiinflammatory compounds / D. Arendsen, P. Bhatia, S. Boyd [et al.]; заявник і патентовласник Abbott Lab.; опубл. 14.12.00.

49. *Stewart A. O.* Discovery of inhibitors of cell adhesion molecule expression in human endothelial cells. 1. Selective inhibition of ICAM-1 and E-selectin expression // *J. Med. Chem.* — 2001. — Vol. 44, N 5. — P. 988.

50. *Pat. WO0249649*, A61K31/519, A61K31/5575. Pharmaceutical formulation containing thienopyrimidines and antithrombotics, calcium antagonists, prostaglandins or prostaglandin derivatives / H.-M. Eggenweiler, V. Eiermann; заявник і патентовласник Merck GmbH.; опубл. 27.06.02.

51. *Pat. WO0249650*, A61K31/519, A61K45/06. Pharmaceutical formulation containing thienopyrimidines and antithrombotics, calcium antagonists, prostaglandins or prostaglandin derivatives / H.-M. Eggenweiler, V. Eiermann; заявник і патентовласник Merck GmbH.; опубл. 27.06.02.

52. *Pat. 10104802* Deutschland, A61K 31/519, A61K 45/06. Pharmazeutische Formulierungen enthaltend Thienopirimidine und Endothelin-RezeptorAntagonisten / H.-M. Eggenweiler, V. Eiermann, P. Schelling; заявник і патентовласник Merck GmbH.; опубл. 08.08.02.

53. *Pat. 10104097* Deutschland, A61K 31/505, A61K 31/519. Pharmazeutische Formulierung enthaltend Thienopyrimidine und Nitrate / H.-M. Eggenweiler, V. Eiermann, P. Schelling; заявник і патентовласник Merck GmbH.; опубл. 01.08.02.

Список літератури

54. *Pat. 10063221* Deutschland, A61K 31/519, A61K 45/06. Pharmazeuti-sche Formulierung enthaltend Thienopyrimidine und Anti-thrombotica / Н.-М. Eggenweiler, Eiermann V.; заявник і патенто-власник Merck GmbH.; опубл. 20.06.02.

55. *Pat. 2002105082* Japan, A61K31/519, A61K31/527. Condensed thieno-pyrimidine compound, its salt and method of preparing the same / N. Umeda, S. Uchida, K. Shiiki; заявник і патенто-власник Nippon Soda CO; опубл. 10.04.02.

56. *Pat. WO0200664*, A61K31/519, A61K31/5377. Aminoalkyl-thieno[2,3-d]pyrimidines / R. Jonas, P. Schelling, M. Christadler, N. Beier; заявник і патенто-власник Merck GmbH; опубл. 03.01.02.

57. *Synthesis* and theoretical studies on energetics of novel N- and O-per-fluoroalkyl triazole tagged thienopyrimidines — Their potential as adenosine receptor ligand / B. Sirisha, B. Narsaiah, T. Yakaiah [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 45, N 5. — P. 1739—1745.

58. *Pat. WO0218389*, A61K31/519, A61P11/02. Thienopyrimidine / R. Jonas, Н.-М. Eggenweiler, P. Schelling, M. Christadler, N. Beier; заявник і патенто-власник Merck GmbH; опубл. 07.03.02.

59. *Pat. WO02062803*, A61P25/00, A61P25/04. Thienopyrimidine derivative / H. Itahana, T. Kamikubo, E. Nozawa [et al.]; заявник і патенто-власник Yamanouchi Pharma CO LTD; опубл. 15.08.02.

60. *Pat. WO02055524*, A61K31/519, A61K45/00. Thieno[3,2-d]pyrimidines and furano[3,2-d]pyrimidines and their use as purinergic receptor antagonists / R. J. Gillespie, J. Lerpiniere, C. E. Dawson [et al.]; заявник і патенто-власник Vernalis Res LTD; опубл. 18.07.02.

61. *Pat. WO0056739*, A61K31/519, A61P15/00. Thienopyrimidine compounds, their production and use / S. Furuya, N. Suzuki, N. Choh, Y. Nara; заявник і патенто-власник Takeda Chemical Industries LTD; опубл. 28.09.00.

62. *Pat. WO03020727*, A61K31/505, A61K31/519. Glycine-substituted thieno[2,3-d]pyrimidines with combined LH and FSH agonistic activity / R. G. J. Hanssen, C. M. Timmers, J. Kelder; заявник і патенто-власник Akzo Nobel NV; опубл. 13.03.03.

63. *Pat. WO0224703*, A61K31/519, A61K31/5377. Bicyclic hetero-aromatic compounds / C. M. Timmers, W. F. Karstens; заявник і патенто-власник Akzo Nobel NV; опубл. 28.03.02.

Список літератури

64. *Pat. 6166019 USA, C07D495/04*. Piperazinyl pyrimidine dione compounds selective for adrenoceptors / M. Meyer, W. Carroll; заявник і патентовласник Abbott Lab.; опубл. 26.12.00.
65. *Pat. WO0102409, A61K31/519, A61K31/5377*. Thieno- and furo-pyrimidine derivatives as A2A-receptor antagonists / R. J. Gillespie, P. R. Giles, J. Lerpiniere [et al.]; заявник і патентовласник Vernalis Res LTD; опубл. 11.01.01.
66. *Pat. WO0202568, A61P25/28, C07D495/04*. Pyrimidine derivatives and their use for preventing and treating cerebral ischaemia / G. Steiner, K. Schellhaas, L. Szabo [et al.]; заявник і патентовласник Knoll GmbH; опубл. 10.01.02.
67. *Pat. WO03022852, A61K31/519, A61K31/5377*. Chemical compounds / J. L. Adams, D. L. Bryan, Y. Feng [et al.]; заявник і патентовласник Glaxosmithkline; опубл. 20.03.03.
68. *Two Novel and Potent 3-[(o-Methoxyphenyl)piperazineethyl]-5-phenylthieno[2,3-d]pyrimidine-2,4-diones Selective for the α 1D Receptor* / W. A. Carroll, K. B. Sippy, T. A. Esbenshade [et al.] // *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* — 2001. — Vol. 11, N 9. — P. 1119.
69. *QSAR of adenosine receptor antagonists: Exploring physico-chemical requirements for binding of pyrazolo[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pyrimidine derivatives with human adenosine A3 receptor subtype* / D. Pran Kishorea, C. Balakumara, A. Raghuram Raoa [et al.] // *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* — 2011. — Vol. 21, N 3. — P. 818—823.
70. *Discovery of a thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione bearing a p-methoxyureidophenyl moiety at the 6-position: a highly potent and orally bioavailable non-peptide antagonist for the human luteinizing hormone-releasing hormone receptor* / S. Sasaki, N. Cho, Y. Nara [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry.* — 2003. — Vol. 46, N 1. — P. 113—124.
71. *Pat. WO0183489, A61K31/519, A61P1/04*. Thieno[2,3-d]pyrimidinediones and their use as pharmaceuticals / J. Bantick, A. Ingall, M. Perry, R. Reynolds; заявник і патентовласник A. B. Astrazeneca; опубл. 08.11.2001.
72. *Pat. WO0183456, A61K31/4355, A61K31/4365*. Condensed heteroaryl derivatives / M. Hayakawa, H. Kaizawa, H. Moritomo [et al.]; заявник і патентовласник Yamanouchi Pharma CO LTD; опубл. 08.11.2001.

Список літератури

73. *Pat. WO02051849*, A61P35/00, A61P43/00. CDK4 Inhibitors / K. Uoto, T. Horiuchi, K. Akabane, Y. Takeda; заявник і патентовласник Daiichi Seiyaku CO; опубл. 04.07.2002.

74. *Pat. WO03008422*, A61K31/519, A61P11/08. Chemical compounds / R. H. Reynolds, A. H. Ingall; заявник і патентовласник A. B. Astrazeneca; опубл. 30.01.2003.

75. *Pat. WO03011868*, A61K31/519, A61P1/00. Thienopyrimidinediones and their use in the modulation of autoimmune disease / R. H. Reynolds, A. H. Ingall, R. T. Rasul [et al.]; заявник і патентовласник A. B. Astrazeneca; опубл. 12.02.2003.

76. *Thienopyrimidines* as β 3-adrenoceptor agonists: Hit-to-lead optimization / S. Tasler, R. Baumgartner, A. Ammendola [et al.] // *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* — 2010. — Vol. 20, N 20. — P. 6108—6115.

77. *Synthesis* and study of antiproliferative activity of novel thienopyrimidines on glioblastoma cells / S. Pédeboscq, D. Gravier, F. Casadebaig [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 45, N 6. — P. 2473—2479.

78. *Analogs* of a 4-aminothieno[2,3-d]pyrimidine lead (QB13) as modulators of *p*-glycoprotein substrate specificity / H.-G. Häcker, A. de la Haye, K. Sterz [et al.] // *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* — 2009. — Vol. 19, N 21. — P. 6102—6105.

79. *Synthesis* and biological evaluation of substituted (thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylthio)carboxylic acids as inhibitors of human protein kinase CK2 / A. G. Golub, V. G. Bdzhola, N. V. Briukhovetska [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* — 2011. — Vol. 46, N 3. — P. 870—876.

80. *Synthesis* of substituted thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4-dithiones and their S-glycoside analogues as potential antiviral and antibacterial agents / H. N. Hafez, Hoda A. R. Hussein, Abdel-Rahman B. A. El-Gazzar // *Eur. J. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 45, N 9. — P. 4026—4034.

81. *Correlation* of antibacterial activity of some N-[5-(2-furanyl)-2-methyl-4-oxo-4H-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl]-carboxamide and 3-substituted-5-(2-furanyl)-2-methyl-3H-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones with topological in-dices using Hansch analysis / B. Narasimhan, M. Kumari, N. Jain [et al.] // *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* — 2006. — Vol. 16, N 18. — P. 4951—4958.

Список літератури

82. *Synthesis of some new bioactive 3-amino-2-mercapto-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one derivatives / B. V. Ashalatha, B. Narayana, K. K. Vijaya Raj, N. Suchetha Kumari // Eur. J. Med. Chem. — 2007. — Vol. 42, N 5. — P. 719—728.*
83. *B-Raf kinase inhibitors: Hit enrichment through scaffold hopping / A. Gopalsamy, M. Shi, Y. Hu [et al.] // Bioorg. and Med. Chem. Lett. — 2010. — Vol. 20, N 8. — P. 2431—2434.*
84. *Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии / Вейганд-Хильгетаг. — М.: Химия, 1968. — 944 с.*
85. *Вейганд К. Методы эксперимента в органической химии: В 3 т. / К. Вейганд. — М.: Изд-во иностр. лит., 1950. — Т. 3. — 200 с.*
86. *Органические растворители / А. Вайсберггер, Э. Проскауэр, Дж. Риддик, Э. Тупс. — М.: Изд-во иностр. лит., 1958. — 543 с.*
87. *Державна Фармакопея України / Держ. п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-ше вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.*
88. *Берхин Е. Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е. Б. Берхин // Хим.-фармац. журн. — 1977. — Т. 11, № 5. — С. 3—11.*
89. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / За ред. О. В. Стефанова. — К.: Видавничий дім “Авіценна”, 2001. — С. 292—297.*
90. *Хаджай Я. И. О графическом способе определения эффективной дозы и ее доверительных границ при учете реакций в градуированной форме / Я. И. Хаджай // Фармакология и токсикология. — 1968. — № 1. — С. 118—123.*
91. *Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. — М.: Высш. шк., 1990. — 352 с.*
92. *Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, предлагаемых в качестве нестероидных противовоспалительных средств / ФК МЗ Украины. — Киев, 1994. — 40 с.*
93. *Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. — 1979. — Т. 247, № 6. — С. 1513—1516.*

Список літератури

94. *Захаржевский А. С.* Влияние некоторых производных индола на нервную систему: Дис. ... канд. мед. наук / А. С. Захаржевский. — Минск, 1962. — С. 78—80.
95. *Державна Фармакопея України / Держ. п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”.* — 2-ге допов. — Х.: РІРЕГ, 2008. — 620 с.
96. *Навчальний посібник з біоорганічної хімії / В. Г. Лендел, І. М. Балог, М. Ю. Онисько, Г. В. Різак.* — Ужгород: ВАТ “Патент”, 2003. — 215 с.
97. *Черних В. П.* Органічна хімія: Підруч. для студ. вищ. навч. закл. / В. П. Черних, Б. С. Зіменковський, І. С. Гриценко; за заг. ред. В. П. Черних. — 2-ге вид., випр. і допов. — Х.: Вид-во НФаУ; Оригінал, 2008. — 752 с.
98. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства: В 2 т. / М. Д. Машковский. — 14-е изд. — М.: ООО “Издательство Новая волна”, 2002. — Т. 1. — 560 с.
99. *Taylor E. C.* Reaction of Anthranilonitrile and N-Methylanthranilonitrile with Phenyl Isocyanate and Phenyl Isothiocyanate / E. C. Taylor, R. V. Ravindranathan // *J. Org. Chem.* — 1962. — Vol. 27, N 7. — P. 2622—2627.
100. *Cytotoxic effects of NSL-1406, a new thienopyrimidine derivative, on leukocytes and osteoclasts / J. Katada, K. Iijima, M. Muramatsu [et al.] // Bioorg. and Med. Chem. Lett.* — 1999. — Vol. 9, N 6. — P. 797.
101. *Gronowitz S.* Thiophenes (Best Synthetic Methods) / S. Gronowitz. — Hörnfeldt: Elsevier, 2004. — 964 p.
102. *Eguchi S.* Quinazoline Alkaloids and Related Chemistry / S. Eguchi // *Top. Heterocycl. Chem.* / Ed. By R. R. Gupta. — Berlin: Springer, 2006. — P. 113.
103. *Molecular Switches / Ed. by B. L. Feringa.* — Weinheim: Wiley-VCH, 2001. — 476 p.
104. *Sabnis R. W.* 2-Aminothiophenes by Gevald Reaction / R. W. Sabnis, D. W. Rangnekar, N. D. Sonawane // *J. Heterocycl. Chem.* — 1998. — Vol. 36, N 3. — P. 333—345.
105. *Особливості синтезу та реакційної здатності 3,5-діоксо-4-фенілтієно[2,3-d]піримідинів / С. М. Хрипак, Г. В. Різак, А. А. Добош, М. В. Сливка // Науковий вісник Ужгородського університету. Сер. Хімія.* — 2000. — Вип. 5. — С. 93—96.

Список літератури

106. *Синтез* та деякі властивості 2-оксо-3-феніл-4-іміно-5,6,7,8-тетрагідробензо[b]-тієно[2,3-d]піримідину / Г. В. Різак, А. М. Молнар, А. А. Добош [та ін.] // Науковий вісник Ужгородського національного університету. Сер. Хімія. — 2001. — Вип. 6. — С. 168—170.
107. *Дослідження* взаємодії з арилмагнійгалогенідами продуктів гетероциклізації бензиламідів N-етоксалілантранілової кислоти / Д. В. Левашов, Д. О. Лега, К. М. Ситник [та ін.] // Журнал органічної і фізичної хімії. — 2010. — Т. 8, вип. 2 (30). — С. 74—77.
108. *Синтез* 3-арил-2-[гідрокси(диарил)метил]-4-оксо-3,4-дигідрохіназолинов / Л. А. Шемчук, В. П. Черных, Д. В. Левашов и др. // Журнал органической химии. — 2010. — Т. 46, вып. 11. — С. 1680—1683.
109. *Різак Г. В.* Синтез і реакційна здатність похідних 2-тіо-3-феніл-4-імінофуоро[2,3-d]піримідину / Г. В. Різак, А. А. Добош, С. М. Хрипак // Наук. конф., присвяч. 50-річчю хім. ф-ту УжДУ (Ужгород, 27 листоп. 1996). — Ужгород: УжДУ, 1996. — С. 12—13.
110. *Brown D. J.* Mechanisms of molecular migrations / D. J. Brown. — N.-Y.: Interscience Publ., 1968. — Vol. 1. — P. 169.
111. *Синтез* производных 2-селенотиєно[2,3-d]піримідину / И. В. Смоленка, С. М. Хрипак, А. А. Зейкань, А. А. Добош // Химия гетероциклических соединений. — 1977. — № 6. — С. 753—754.
112. *Добош А. А.* Циклизация некоторых замещенных 2-(N-ацилтиоуреидо)-3-карбокситиофенов / А. А. Добош, С. М. Хрипак, И. В. Смоленка // Химия гетероциклических соединений. — 1974. — № 4. — С. 486—488.
113. *Structure-activity relationship study of novel tissue transglutaminase inhibitors* / E. Duval, A. Case, R. L. Stein [et al.] // Bioorg. and Med. Chem. Lett. — 2005. — Vol. 15, N 7. — P. 1885—1890.
114. *Heterocyclische β -Enaminoester. 57. Studien zur N-Glycosidierung heterokondensierter Uracile* / H. Wamhoff, W. Wambach, S. Herrmann [et al.] // Journal fuer Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung. — 1994. — Vol. 336, N 2. — P. 129—139.
115. *Синтез* та галогенування алілового етеру 2,4-діоксо-3-фенілтієно[2,3-d]піримідину / Мар. В. Сливка, М. В. Кепша, М. В. Сливка, В. Г. Лендел // Науковий вісник Ужгородського університету. Сер. Хімія. — 2008. — Вип. 20. — С. 66—69.

Список літератури

116. *Two Novel and Potent 3-[(*o*-Methoxyphenyl)piperazinylolethyl]-5-phenylthieno[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-diones Selective for the α 1D Receptor* / W. A. Carroll, K. B. Sippy, T. A. Esbenshade [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. — 2001. — Vol. 11, N 9. — P. 1119—1121.
117. *Synthesis and antiviral evaluation of quinazoline, thieno[2,3-*d*]pyrimidine, and lumazine analogues of 3'-fluoro-3'-deoxythymidine (FLT)* / A. A. El-Barbary, N. A. El-Brollosy, R. Nasser [et al.] // *Liebigs Annalen*. — 1995. — Vol. 1995, N 7. — P. 1371—1376.
118. *Synthesis and structure-activity relationships of thieno[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-dione derivatives as potent GnRH receptor antagonists* / Z. Guo, Y. Chen, D. Wu [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. — 2003. — Vol. 13, N 20. — P. 3617—3622.
119. *Synthesis of cyclic and acyclic nucleoside analogues having a thiophene or dihydrothiophene ring fused to the *d* side of an uracil* / F. Jourdan, J. Renault, A. Karamat [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. — 1995. — Vol. 32, N 3. — P. 953—958.
120. *Syntheses of substituted 2,4-dioxo-thienopyrimidin-1-acetic acids and their evaluation as aldose reductase inhibitors* / K. Ogawva, I. Yamawaki, Y. I. Matsusita [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 1993. — Vol. 28, N 10. — P. 769—782.
121. *Patil V. D.* The synthesis of thieno[2,3-*d*]pyrimidine nucleosides related to the naturally occurring nucleosides cytidine and uridine / V. D. Patil, D. S. Wise, L. B. Townsend // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry*. — 1980. — P. 1853—1858.
122. *Thiophene systems. 12. Analogues of ketan-serin and ritan-serin as selective 5-HT₂ antagonists* / J. B. Russell, R. K. McNally, J. J. Rampulla [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 1991. — Vol. 26, N 8. — P. 807—813.
123. *Thiophene systems. 9. Thienopyrimidinedione derivatives as potential antihypertensive agents* / R. K. Russell, J. B. Press, R. A. Rampulla [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 1988. — Vol. 31, N 9. — P. 1786—1793.
124. *Synthesis of new thienopyrimidobenzothiazoles and thienopyrimidobenzoxazoles with analgesic and antiinflammatory properties* / F. Russo, G. Romeo, N. A. Santagati [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 1994. — Vol. 29, N 7—8. — P. 569—578.

Список літератури

125. *Discovery* of a thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione bearing a *p*-methoxyureidophenyl moiety at the 6-position: a highly potent and orally bioavailable non-peptide antagonist for the human luteinizing hormone-releasing hormone receptor / S. Sasaki, N. Cho, Y. Nara [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2003. — Vol. 46, N 1. — P. 113–124.
126. *Heterocyclische β -Enaminoester*. 57. Studien zur N-Glycosidierung heterokondensierter Uracile / H. Wamhoff, W. Wambach, S. Herrmann [et al.] // *Journal fuer Praktische Chemie. Chemiker-Zeitung*. — 1994. — Vol. 336, N 2. — P. 129–139.
127. *Гетероциклические соединения* / Ред. Р. Эльдерфильд. — М.: Химия, 1967. — Т. 6. — С. 292–294.
128. *Общая органическая химия* / Под ред. Бартона, Уоллиса. — М.: Химия, 1983. — С. 237.
129. *Бабаев Е. В.* Гетарены с мостиковым атомом азота / Е. В. Бабаев, А. В. Ефимов, Д. А. Майборода // *Химия гетероциклических соединений*. — 1995. — № 8. — С. 1104–1111.
130. *Харченко Ю. В.* Полициклические системы, содержащие 1,2,4-оксадиазинный цикл / Ю. В. Харченко, А. С. Детистов, В. Д. Орлов // *Науковий вісник Харківського національного університету. Сер. Хімія*. — 2008. — Вип. 16 (39), № 820. — С. 216–224.
131. *Синтез 2-ацилокси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів та амідоксимів 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно-[2,3-d]піримідин)-1-іл пропанових кислот та їх антимікробна активність* / Г. В. Різак, Л. А. Шемчук, Д. В. Левашов [та ін.] // *Вісник фармації*. — 2011. — № 4 (68). — С. 39–41.
132. *Дослідження реакції ацилювання похідних тієно[2,3-d]піримідинів, які містять атом Оксигену в положенні 2* / Г. В. Різак, Д. В. Левашов, В. П. Черних, Л. А. Шемчук // *Фармація України. Погляд у майбутнє: матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 15–17 вер. 2010). У 2 т. / М-во охорони здоров'я України, Нац. фармац. ун-т ; ред. кол.: В. П. Черних (голова) [та ін.]; уклад.: Н. А. Третьякова [та ін.]* — Х.: НФаУ, 2010. — Т. 1. — С. 95.
133. *Орлов В. Д.* *Медицинская химия* / В. Д. Орлов, В. В. Липсон, В. В. Иванов. — Харьков: Фолио, 2005. — 464 с.

Список литературы

134. *Discriminating* between drugs and non-drugs by Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) / S. Anzali, G. Barnickel, B. Cezanne [et al.] // *Journal Med. Chera.* — 2001. — Vol. 4, N 15. — P. 2432–2437.
135. *Griffitts J.* Practical aspects of colour prediction of organic dye molecules / J. Griffitts // *Dyes and Pigments.* — 1982. — Vol. 3, N 2–3. — P. 211–233.
136. *Лагунин А. А.* Компьютерный поиск потенциальных антигипертензивных соединений комбинированного действия / А. А. Лагунин, Д. А. Филимонов, В. В. Поройков // *Химико-фармацевтический журнал.* — 2001. — № 7. — С. 28–34.
137. *Поройков В. В.* Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного / В. В. Поройков // *Химия в России.* — 1999. — № 2. — С. 8–12.
138. *Chemical* similarity assessment through multilevel neighborhoods of atoms: definition and comparison with the other descriptors / D. Filimonov, V. Poroikov, Yu. Borodina, T. Glorizova // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* — 1999. — Vol. 39, N 4. — P. 666–670.
139. *PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances* / A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov // *Bioinformatics.* — 2000. — Vol. 16, N 8. — P. 747–748.
140. *Robustness* of biological activity spectra predicting by computer program PASS for non-congeneric sets of chemical compounds / V. V. Poroikov, D. A. Filimonov, Yu. V. Borodina [et al.] // *J. Chem. Inform. Comput. Sci.* — 2000. — Vol. 40, N 6. — P. 1349–1355.
141. *Top 200* medicines: can new actions be discovered through computer-aided prediction? / V. Poroikov, D. Akimov, E. Shabelnikova, D. Filimonov // *SAR and QSAR in Environmental Research.* — 2001. — Vol. 12, N 4. — P. 327–344.
142. *A bone marrow-derived murine macrophage model for evaluating efficacy on antimycobacterial drugs under relevant physiological conditions* / P. S. Skinner, S. K. Furney, M. R. Jacobs [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1994. — Vol. 38, N 11. — P. 1557–2563.
143. *Синтетические диуретики: Лекарственные средства, экономика, технология и перспектива получения. Обзор информ.* / А. К. Матвеева, В. Г. Воронин, И. Д. Муравская, М.Г. Плеша-

Список літератури

ков / М.: ВНИИСЭНТИ Минмедбиопроста СССР, 1988. — Вып. 2. — 55 с.

144. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. — М.: ООО “Издательство Новая волна”, 2000. — Т. 1. — 672 с.

145. *Диуретична та антиексудативна активність похідних тієно[2,3-d]піримідинів* / Г. В. Різак, Н. Ф. Тимчук, А. А. Щербак [та ін.] // Вісник фармації. — 2011. — № 3 (67). — С. 74–77.

146. *Экспресс-метод определения среднесмертельных доз химических веществ* / Т.В. Пастушенко и др. // Гигиена и санитария. — 1985. — № 6. — С. 46–49.

147. *Сидоров К. К.* О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых промышленных химических веществ. — М.: Медицина, 1973. — Вып. 13. — С. 47–57.

148. *Зубков М. И.* Цефалоспорины при внебольничных пневмониях: альтернатива выбора // Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — Т. 50, № 2–3. — С. 73–78.

149. *Синтез та антимікробна активність нових фосфонієвих похідних нафталену* / А.В. Малішевська [та ін.] // Вісник фармації. — 2005. — № 4 (44). — С. 7–10.

150. *Рациональное применение антибиотиков у детей, больных муковисцидозом, с учетом результатов локального микробиологического мониторинга* / С. В. Пономарева и др. // Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — Т. 50, № 1. — С. 18–27.

151. *Ребенок Ж. А.* Линезолид (Зивокс) — высокоэффективный антибиотик для лечения грамположительных инфекций // Антибиотики и химиотерапия. — 2004. — Т. 49, № 2. — С. 26–28.

152. *Моксифлоксацин* — новый фторхинолон расширенного спектра действия в лечении тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний / А. М. Светухин и др. // Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — Т. 50, № 2–3. — С. 64–72.

153. *Сидоренко С. В.* Результаты изучения распространения антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Москве. Фаза I / С. В. Сидоренко, Д. В. Иванов // Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — Т. 49, № 1. — С. 3–10.

154. *Волянський Ю. Л.* Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: методичні рекомендації. — К.: ДФЦ МОЗ України, 2004. — 38 с.

Список літератури

155. *Определение* активности антибактериальных средств наружного применения для лечения гнойно-воспалительных заболеваний [Текст]: методические рекомендации. — Харьков, 1981. — 14 с.

156. *Лабинская А. С.* Общая и санитарная микробиология с техникой микробиологических исследований: Учеб. пособие / А. С. Лабинская, Л. П. Бленкова, А. С. Ещина. — М.: Медицина, 2004. — С. 216—219.

157. *Про затвердження* порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів. Наказ МОЗ України від 14.12.2009 № 944 1: [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreq=z0053-10/>.

158. *Про затвердження* ГСТУ 46.024—2002 “Препарати ветеринарні. Методи визначення нешкідливості”. Наказ Міністерства аграрної політики України № 167 від 05.12.2007: [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua>.

159. *Микробиология* / И. Л. Дикий, И. В. Холупяк, Н. Ю. Шевелева [и др.]. — Харьков: Изд-во НФаУ, 2002. — 404 с.

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Проект

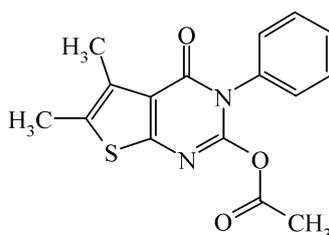
“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Ректор Національного
фармацевтичного університету
академік НАН України,
професор В.П. Черних

“ ___ ” _____ 2011 р.

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

Вводиться вперше

2-Ацетилокси-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідин



$C_{16}H_{14}N_2O_3S$

М.м. 314,37

Властивості

Опис. Дрібнокристалічний порошок білого кольору, без запаху.

Додатки

Розчинність. Легкорозчинний у ДМФА, розчинний в етанолі, практично не розчинний у воді.

Ідентифікація

Перша ідентифікація: В, D.

Друга ідентифікація: А, С, D.

А. Температура плавлення (2.2.14). Від 280 до 282 °С.

В. ІЧ-спектр поглинання (2.2.24) субстанції, висушеної за температури 100—105 °С до сталої маси, має відповідати спектру стандартного зразка (СЗ) 2-ацетилокси-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідину, висушеного за тих же умов.

С. УФ-спектр поглинання розчину субстанції, приготовленого для кількісного визначення в межах 200—400 нм, має бути з максимумами поглинання при 220 і 310 нм.

Д. На хроматограмі дослідженого розчину, отриманій при випробуванні “супровідні домішки”, має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром і забарвленням.

Випробування на чистоту

Супровідні домішки. Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) (2.2.27) з використанням ТШХ-пластини із шаром силікагелю F₂₅₄P.

Випробувальний розчин. 0,05 г речовини розчиняють в ацетоні Р, об'єм розчину тим самим розчинником доводять до 10 мл.

Розчин порівняння (а). 0,05 г СЗ 2-ацетилокси-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідину розчиняють у мірній колбі в ацетоні Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

Розчин порівняння (b). 0,05 г СЗ 2-ацетилокси-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідину розчиняють у мірній колбі в ацетоні Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл. 1 мл отриманого розчину доводять тим самим розчинником до 10 мл.

Додатки

Розчин порівняння (с). 5 мл розчину порівняння (*b*) доводять ацетоном *P* до 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки розміром 15×15 см наносять 20 мкл (100 мкг) випробувального розчину, 20 мкл (100 мкг) розчину порівняння (*a*), 20 мкл (1 мкг) розчину порівняння (*b*) і 10 мкл (0,5 мкг) розчину порівняння (*c*). Пластинку з нанесеними пробами висушують на повітрі протягом 10 хв, після чого вносять у камеру з сумішшю розчинників *хлороформ P* : *96%-й етанол P* (9 : 1). Коли фронт розчинників пройде близько 10 см від лінії старту, пластинку виймають з камери, висушують на повітрі 10 хв і обробляють парою йоду. На хроматограмі випробувального розчину крім основної плями допускається наявність додаткової плями на рівні плями на хроматограмі розчину порівняння (*b*), що не більша за розміром та інтенсивністю забарвлення (1 %). Результати аналізу вважають вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (*c*) чітко видно пляму.

Втрата маси під час висушування (2.2.32). Не більш як 0,5 %. 1,000 г субстанції сушать за температури 100—105 °С.

Сульфатна зола (2.4.14). Не більш як 0,1 %. Визначення проводять з 1,0 г субстанції.

Кількісне визначення

Субстанцію масою 0,01 г (точна наважка) вносять у мірну колбу на 250 мл, доливають 50 мл *96%-го етанолу P*, перемішують до повного розчинення субстанції, доливають *96%-м етанолом P* до риски і знову перемішують. 5,0 мл отриманого розчину вносять у мірну колбу на 100 мл, доливають *96%-м етанолом P* до риски і перемішують.

Оптичну густину отриманого розчину вимірюють на спектрофотометрі за довжини хвилі 310 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, розчином порівняння слугує *96%-й етанол P*.

Паралельно вимірюють оптичну густину розчину *b* стандартного зразка за тих самих умов, що й випробувального розчину субстанції.

Кількісний вміст субстанції *X* обчислюють за формулою

Додатки

$$X = \frac{A_1 m_0 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100}{A_0 m_1 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 100 (100 - W)} = \frac{A_1 m_0 \cdot 100}{A_0 m_1 (100 - W)} (\%),$$

де A_1 — світлопоглинання випробувального розчину; A_0 — світлопоглинання розчину стандартного зразка; m_1 — маса наважки субстанції, г; m_0 — маса наважки стандартного зразка, г; W — зменшення маси під час висушування, %.

Примітка. Приготування розчину СЗ 2-ацетилокси-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідину:

0,01 г (точна наважка) 2-ацетилокси-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідину вносять у мірну колбу на 250 мл, доливають 50 мл 96%-го етанолу *P*, перемішують до повного розчинення субстанції, доливають 96%-м етанолом *P* до риски і знову перемішують;

5,0 мл розчину переносять у мірну колбу на 100 мл, доливають 70 мл 96%-го етанолу *P*, доводять об'єм 96%-м етанолом *P* до 100 мл і перемішують; використовують свіжоприготовлений розчин.

Зберігання. У щільно закупореному контейнері в захищеному від світла місці.

N

Залишкові кількості органічних розчинників. Субстанція має відповідати вимогам статті 5.4.

ЗМІСТ

ВСТУП	3
РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ ТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИНІВ, ЇХ ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА БІОЛОГІЧНА ДІЯ	7
1.1. Синтез тієно[2,3-d]піримідин-4-онів циклізацією 2-[N-R-тіоуреїдо]-3-карбетокситіофенів.....	7
1.2. Синтез тієно[2,3-d]піримідин-2-тіо(селено)нів циклізацією 2-[N-ацетилтіо(селено)уреїдо]-3-карбетокситіофенів	12
1.3. Хімічні властивості похідних тієно[2,3-d]піримідин-4-онів	16
1.4. Біологічна дія похідних тієно[2,3-d]піримідинів	21
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	24
2.1. Синтез напівпродуктів	24
2.2. Методи досліджень	27
РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ УРЕЇДНИХ ПОХІДНИХ 2-АМІНО-3-КАРБЕТОКСИ(ЦІАНО)ТІОФЕНІВ ТА ЇХ ЦИКЛІЗАЦІЯ	31
3.1. Отримання уреїдних похідних 2-аміно-3-карбетокси(ціано)тіофенів	32
3.2. Циклізація уреїдних похідних 2-аміно-3-карбетокси(ціано)тіофенів	38
Висновки.....	46
РОЗДІЛ 4. АЛКІЛУВАННЯ ТА АЦИЛЮВАННЯ 2,4-ДІОКСО- ТА 4-ІМІНО-2-ОКСО-3-ФЕНІЛ-5-R-6-R'-ТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИНІВ	48
4.1. Синтез алкільних похідних 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів	50
4.2. Синтез ацильних похідних 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів	57
4.3. Особливості реакції ціанетилювання похідних 2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів	60
4.4. Загальні методики синтезу	65
Висновки.....	68
РОЗДІЛ 5. БІОЛОГІЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК	69
5.1. Віртуальний скринінг біологічної активності синтезованих сполук з використанням програми PASS	69
5.2. Вивчення біологічної активності синтезованих сполук	74
Висновки	87
ПІДСУМКИ	88
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	90
ДОДАТКИ	107

Наукове видання
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Різак Галина Вікторівна

**СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ
ВЛАСТИВОСТІ 2,4-ДІОКСО-
ТА 4-ІМІНО-2-ОКСО-3-
ФЕНІЛ-5-*R*-6-*R'*-ТІЄНО[2,3-*d*]ПІРИМІДИНІВ**

Київ, Науково-виробниче підприємство
«Видавництво “Наукова думка” НАН України», 2016

Редактор *Н.А. Серебрякова*
Оформлення *Т.В. Поліщук*
Оператор *В.Г. Каменькович*
Комп'ютерна верстка *С.В. Вероцького*

Підп. до друку 08.04.2016. Формат 60×84 1/16. Папір офс.
Гарн. Таймс. Обл.-вид. арк. 9,2. Ум. друк. арк. 7,0.
Тираж 300 прим.

НВП «Видавництво “Наукова думка” НАН України»
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру ДК № 2440 від 15.03.2006 р.
01601 Київ 1, вул. Терещенківська, 3