

*Федосов Андрій Ігоревич*

*УДК 615.012:547.732.733:547.853.3*

**СИНТЕЗ, ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ  
ПОХІДНИХ 5-МЕТИЛТІЄНО[2,3-d]ПРИМІДИН-6-КАРБОНОВОЇ  
КИСЛОТИ ТА 3-АМІНО-5-МЕТИЛ-4-ОКСО-2-ТІОКСО-1,2,3,4-  
ТЕТРАГІДРОТІЄНО[2,3-d]ПРИМІДИН-6-КАРБОНОВОЇ  
КИСЛОТИ**

15.00.02 — фармацевтична хімія та фармакогнозія

АВТОРЕФЕРАТ  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі управління якістю Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

**Науковий керівник:** доктор хімічних наук, професор  
**Коваленко Сергій Миколайович**  
*Національний фармацевтичний університет,  
завідувач кафедри управління якістю*

**Офіційні опоненти:** доктор хімічних наук, професор  
**Болотов Валерій Васильович**  
*Національний фармацевтичний університет,  
завідувач кафедри аналітичної хімії*

доктор фармацевтичних наук, професор  
**Демченко Анатолій Михайлович**  
*Інститут фармакології та токсикології  
АМН України,  
завідувач відділу синтезу фізіологічно  
активних речовин*

Захист відбудеться “ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2009 р. о \_\_\_ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий “ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2009 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор біологічних наук, професор

Малоштан Л.М.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Пошук нових лікарських засобів серед сполук гетероциклічної будови є одним із перспективних напрямків створення нових лікарських засобів. При цьому використання у якості одного з гетероциклічних фрагментів конденсованої системи піримідину, який є поширеним у великій кількості біологічно активних сполук, може гарантувати появу в синтезованій молекулі фармакологічної активності. З літературних даних відомо, що серед сполук з тієно[2,3-d]піримідиновим фрагментом знайдені речовини з різними видами біологічної активності: протиалергічної, протизапальної, аналгетичної, заспокійливої, антидепресантної, антимікробної та інші. Проте біологічна активність похідних із фрагментом 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти практично не досліджувалась. Тому з метою пошуку нових біологічно активних сполук гетероциклічного ряду ми зосередили свою увагу на синтезі та модифікації похідних 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти, які містять гідразино- чи меркаптогрупу у положенні 4, а також похідних у ряду 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертацію виконано згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету з проблеми МОЗ України «Хімічний синтез і аналіз біологічно активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження» (№ державної реєстрації 0103U000475).

**Мета і завдання дослідження.** Метою дисертаційної роботи є синтез нових речовин, у тому числі конденсованих гетероциклічних систем на основі 5-метил-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти, які містять гідразино- чи меркаптогрупу у положенні 4, а також похідних 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти. Вивчення їхньої будови, пошук серед них фармакологічно активних та малотоксичних сполук.

Для досягнення зазначеної мети були поставлені наступні завдання:

1. розробити препаративну методику синтезу етилового естеру 5-метил-4-тіоксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти та провести його алкілювання;
2. здійснити синтез етилового естеру 4-гідразино-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти та дослідити його взаємодію з аренсульфохлоридами та ангідридами карбонових кислот;
3. розробити методику синтезу 9-R<sup>1</sup>-8-R<sup>2</sup>-2,3-дигідротієно[3,2-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]піримідин-3-онів шляхом взаємодії 4-гідразино-5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-тієно[2,3-d]піримідинів з 1,1'-карбонілдіімідазолом та дослідити напрям алкілювання синтезованих сполук;
4. здійснити синтез похідних 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти та дослідити можливість їх алкілювання та ацилювання і вивчити їх взаємодію з феноцилбромідами;

5. провести прогнозування активності одержаних речовин методом дескрипторного аналізу за програмою PASS; здійснити скринінг біологічної активності відібраних сполук; за результатами скринінгу відібрати найбільш перспективну речовину за такими критеріями: значна біологічна активність, новизна, препаративність синтезу та розробити на неї проект АНД на лікарську субстанцію.

*Об'єкти дослідження:* похідні 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти, які містять гідразино- чи меркаптогрупу у положенні 4, та похідні 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти і продукти їх хімічних перетворень.

*Предмет дослідження:* методи синтезу та шляхи модифікації, фізико-хімічні та фармакологічні властивості різноманітних похідних із фрагментом 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти та похідних 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти, в тому числі конденсованих систем гетероциклів.

*Методи дослідження:* загальні методи органічного синтезу, виділення та очищення органічних сполук; загальноприйняті методи встановлення та підтвердження будови хімічних речовин:  $^1\text{H}$  ЯМР-,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-, ІЧ-, УФ-спектроскопія, ВЕРХ та хромато-мас-спектрометрія; методи комп'ютерного прогнозування біологічної активності; біологічну активність досліджували з використанням стандартних методик; логічні методи аналізу одержаних експериментальних даних.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше здійснено синтез етилового естеру 5-метил-4-тіоксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти та відповідних 4-S-алкілпохідних на його основі. Вперше проведено синтез етилового естеру 4-гідразино-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти та, виходячи з цього, синтезовано етиловий естер 3,9-диметилтієно[3,2-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]піримідин-8-карбонової кислоти. Вперше проведено циклізацію 4-гідразино-5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-тієно[2,3-d]піримідинів 1,1'-карбонілдімідазолом, в результаті чого одержано новий клас сполук 9-R<sup>1</sup>-8-R<sup>2</sup>-2,3-дигідротієно[3,2-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]піримідин-3-они та продукти їх алкілювання за атомом Нітрогену у положенні 2 гетероциклічної системи.

У роботі вперше здійснено синтез естерів та ариламідів 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти та похідних конденсованих гетероциклів, таких як алкіл 2-алкіл-6-метил-5-оксо-5H-[1,3,4]тіадіазоло[3,2-a]тієно[2,3-d]піримідин-7-карбоксилати, алкіл 6-метил-5-оксо-2-(3-арил)-5H-[1,3,4]тіадіазоло[3,2-a]тієно[2,3-d]піримідин-7-карбоксилати та похідні 7-метил-6-оксо-2H,6H-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-b][1,3,4]тіадіазин-8-карбонової кислоти.

За допомогою програми PASS для похідних 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти проведено віртуальний скринінг і досліджено аналгетичну, протизапальну, антимікробну активність, гостру токсичність та вплив на слизову оболонку шлунка. За результатами фармакологічних досліджень встановлено, що

синтезовані речовини є малотоксичними та перспективними для розширеного фармакологічного дослідження.

Для відібраної у якості перспективного протизапального та аналгетичного засобу сполуки етил 3-аміно-5-метил-2-(4-метилбензилтіо)-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату, розроблено проект аналітичної нормативної документації на субстанцію. За результатами досліджень подано 2 заявки на патенти України ( № а200812362 від 20.10.2008 р., № а200812363 від 20.10.2008 р.).

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблені препаративні методики синтезу етилового естеру 5-метил-4-тіоксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти та його S-алкільних похідних, а також етилового естеру 4-гідразино-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти, його сульфамойльних похідних та кондесованих систем гетероциклів із фрагментом тієно[3,2-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]піримідин-8-карбонової кислоти, гетероциклічних систем, таких як алкіл 2-алкіл-6-метил-5-оксо-5H-[1,3,4]тіадіазоло[3,2-a]тієно[2,3-d]піримідин-7-карбоксилати, алкіл 6-метил-5-оксо-2-(3-арил)-5H-[1,3,4]тіадіазоло[3,2-a]тієно[2,3-d]піримідин-7-карбоксилати та похідні 7-метил-6-оксо-2H,6H-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-b][1,3,4]тіадіазин-8-карбонової кислоти; одержані внаслідок вивчення біологічної активності синтезованих сполук результати мають значну практичну цінність для дослідників, які займаються пошуком нових лікарських засобів серед сполук гетероциклічної природи.

Результати, отримані при виконанні роботи, впроваджені в науково-дослідницьку та навчальну діяльність ряду вищих навчальних закладів та наукових установ України: Запорізький державний медичний університет, Інститут фармакології та токсикології АМН України, Харківський національний університет імені Каразіна, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Національний фармацевтичний університет.

**Особистий внесок здобувача.** Автор особисто провів аналіз літературних даних стосовно методів синтезу, хімічних властивостей, шляхів модифікації та біологічної активності похідних з тієно[2,3-d]піримідиновим фрагментом; автором виконаний синтез об'єктів дослідження, проведено інтерпретацію даних фізико-хімічних методів аналізу (ГЧ-, <sup>13</sup>C ЯМР-, <sup>1</sup>H ЯМР-, хромато-мас-спектроскопії), обґрунтовано висновки щодо перебігу хімічних перетворень, здійснених ним особисто. Разом із науковим керівником здійснено постановка цілей та завдань дослідження і узагальнення результатів роботи та формулювання висновків. У наукових публікаціях у співавторстві з Черних В.П., Коваленком С.М., Власовим С.В., Борисовим О.В., Шаповал О.М., Яковлевою Л.В., Казмірчуком В.В., Корбою Ю.М. автор здійснив частину роботи з обговорення суті публікацій, інтерпретації результатів синтетичних та фізико-хімічних досліджень та оформлення статей та тез доповідей до друку.

**Апробація результатів дисертації.** Основний зміст роботи докладено на Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих учених „Актуальні питання створення нових лікарських засобів” (Харків, 2007), X Конференції молодих учених та студентів-хіміків південного регіону України (Одеса, 2007), VII Міжнародній науково-практичній конференції «Студенческая

медицинская наука XXI века» (Витебск, 2007), Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих учених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2008), Всеукраїнському конгресі «Сьогодення та майбутнє фармації» (Харків, 2008), Національній науково-технічній конференції з міжнародною участю "Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів" (Львів, 2008), XI Конференції молодих учених та студентів-хіміків південного регіону України (Одеса, 2008).

**Публікації.** Основні положення дисертаційної роботи опубліковано у 3 статтях, 7 тезах доповідей, за матеріалами надано 2 заявки на винахід.

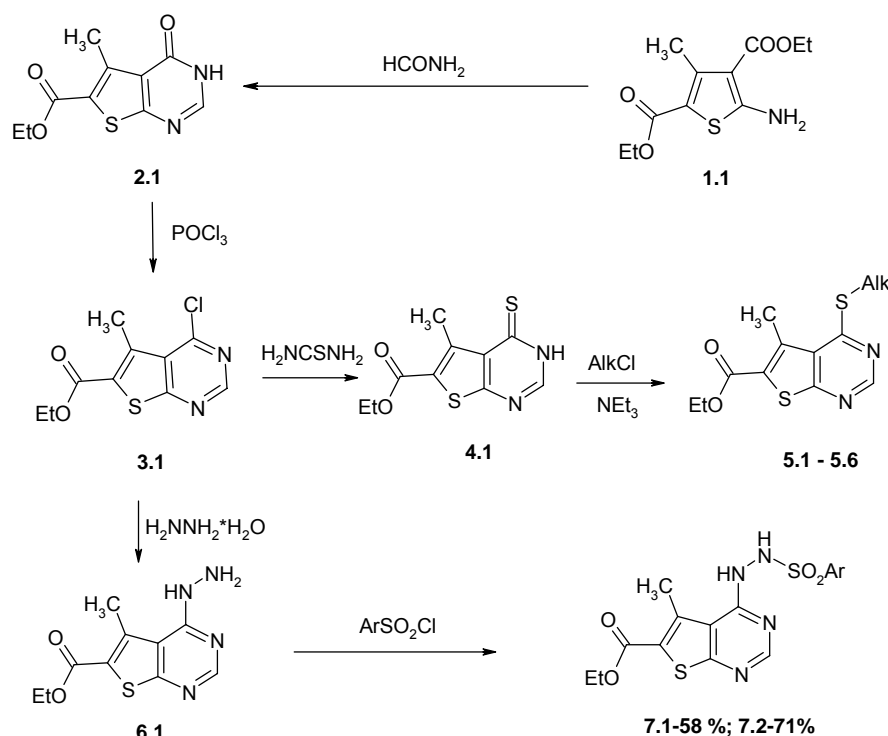
**Об'єм та структура дисертації.** Дисертація представлена на 166 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, шести розділів загальних висновків та списку використаної літератури, який налічує з 150 джерел із них 127 іноземних. Робота проілюстрована 45 схемами, 19 рисунками, 46 таблицями.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

### 1. Перетворення похідних 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти

У якості ключового напівпродукту для синтезу цільових сполук нами було обрано етиловий естер 5-метил-4-хлортієно[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти **3.1**, який одержували за відомими методиками на основі синтезованого етилового естеру 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти **2.1** при обробці останнього хлорокисом фосфору.

Схема 1



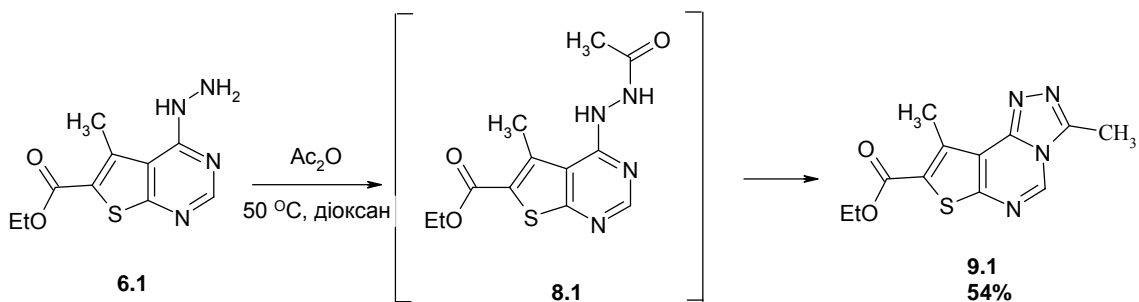
**5.1:** Alk = *p*-MeBn; **5.2:** Alk =  $\text{CH}_2\text{CONH}(p\text{-MePh})$ ; **5.3:** Alk =  $\text{CH}_2\text{CONH}(2,4\text{-diMePh})$ ;  
**5.4:** Alk =  $\text{CH}_2\text{CONH}(3,5\text{-diMePh})$ ; **5.5:** Alk =  $\text{CH}_2\text{CONH}(p\text{-OMePh})$ ;  
**5.6:** Alk =  $\text{CH}_2\text{CONH}(p\text{-OMeBn})$ . **7.1:** Ar = *n*-MePh и **7.2:** Ar = *n*-ClPh

Етиловий естер 5-метил-4-тіоксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти **4.1** одержували із сполуки **3.1** шляхом обробки еквімолекулярною кількістю тіосечовини (схема 1). Цей метод (нагрівання похідного **3.1** з тіосечовиною у середовищі ДМФА) дозволив в одну стадію одержати з високими виходами тіон **4.1**. Хоча у даному випадку наявність сигналу NH тіоїмідного фрагменту при 13,93 м.ч. (для оксосполуки цей сигнал знаходиться при 12,63 м.ч.) безсумнівно свідчить на користь утворення саме сполуки з атомом Сульфуру у положенні 4, положення цього сигналу в спектрі не може бути безперечним доказом цього твердження. Тому з метою більш переконливого доказу будови сполуки **4.1** нами було виміряно її хромато-мас-спектр (LC/MS), а наявність у ньому піку  $[MH]^+$  255,7 однозначно довела утворення тіону **4.1**. Наявність у структурі сполуки **4.1** тіоїмідного фрагменту є сприятливою для одержання на її основі S-алкільних похідних **5.1-5.6**. Сполуки **5.1-5.6** синтезували при алкілюванні з алкілгалогенідами в ДМФА у присутності триетиламіну (схема 1).

Етиловий естер 4-гідразино-5-метил-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти **6.1** одержували із сполуки **3.1** шляхом обробки трикратним надлишком гідразинугідрату. Подальшу модифікацію гідразину **6.1** проводили шляхом сульфоарилування аренсульфохлоридами (схема 1) з утворенням сполук **7.1-7.2** (**7.1**: Ar = *n*-MePh і **7.2**: Ar = *n*-ClPh).

Також ми дослідили взаємодію гідразину **6.1** з ангідридами аліфатичних карбонових кислот. У результаті досліджень було встановлено, що при кип'ятінні сполуки **6.1** у надлишку ангідридів аліфатичних карбонових кислот утворюється суміш продуктів. Але у дуже м'яких умовах (1,2 надлишок оцтового ангідриду у діоксані,  $t = 50^\circ\text{C}$ ) нами без ізолювання проміжного продукту **8.1** було виділено етиловий естер 3,9-диметилтієно[3,2-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-карбонової кислоти **9.1** (схема 2).

Схема 2



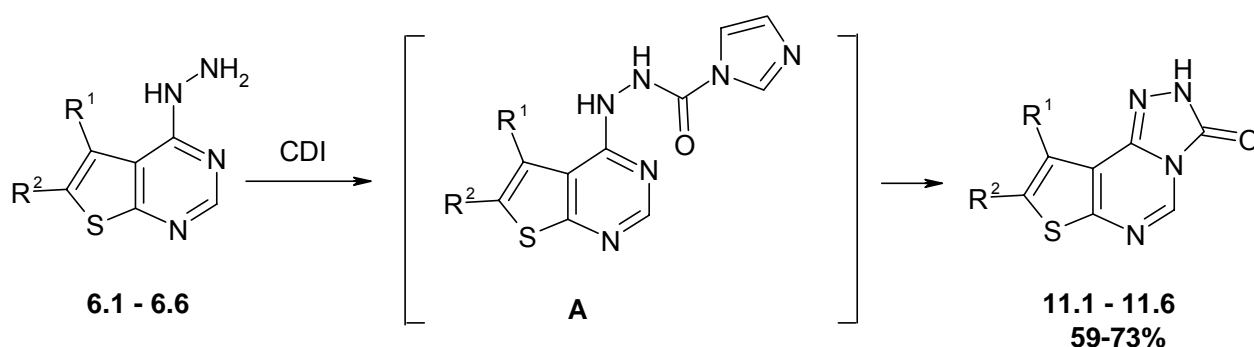
У спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР виділеної сполуки **9.1** спостерігаються сигнали двох метилних груп при 2,59 м.ч. (тіофен) та 2,99 (триазол), а також сигнали карбетоксигрупи 1,32 (3H, т.,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 4,34 (2H, кв.,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ) та СН 9,67 м.ч.

З літературних джерел відомі дані про афінність 2,3-дигідротієно[3,2-е][1,2,4]-триазоло[4,3-с]піримідин-3-тіонів до аденозинових рецепторів  $A_1/A_{2a}$  типу. Тому розробка методів синтезу біоізомерних сполук, які містять у своїй структурі Оксиген замість Сульфуру у положенні 3 є актуальним питанням. З метою побудови

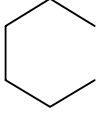
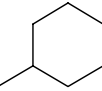
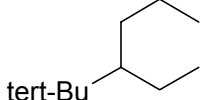
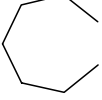
подібних структур ми провели взаємодію гідразинів **6.1-6.6** з 1,1-карбонілдіімідазолом (CDI). В результаті було встановлено, що у даному випадку відбувається закриття триазольного циклу з утворенням похідних 2,3-дигідротієно[3,2-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-3-онів **11.1-11.6**.

Вірогідно, реакція перебігає спочатку за гідразинною групою, а вже потім інтермедіат **A** внаслідок внутрішньомолекулярної конденсації утворює 1,3,4-триазольний цикл (схема 3). У спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР 2,3-дигідротієно[3,2-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-3-онів **11.1-11.6** спостерігаються сигнали NH 1,3,4-триазолу у вигляді уширеного синглету при 12,10 – 12,58 м.ч., сигнал CH (1H, уш.с.) при 7,96 – 8,51 м.ч., а також сигнали протонів замісників у тіофеновому ядрі в залежності від їх природи (табл. 1).

Схема 3



Таблиця 1

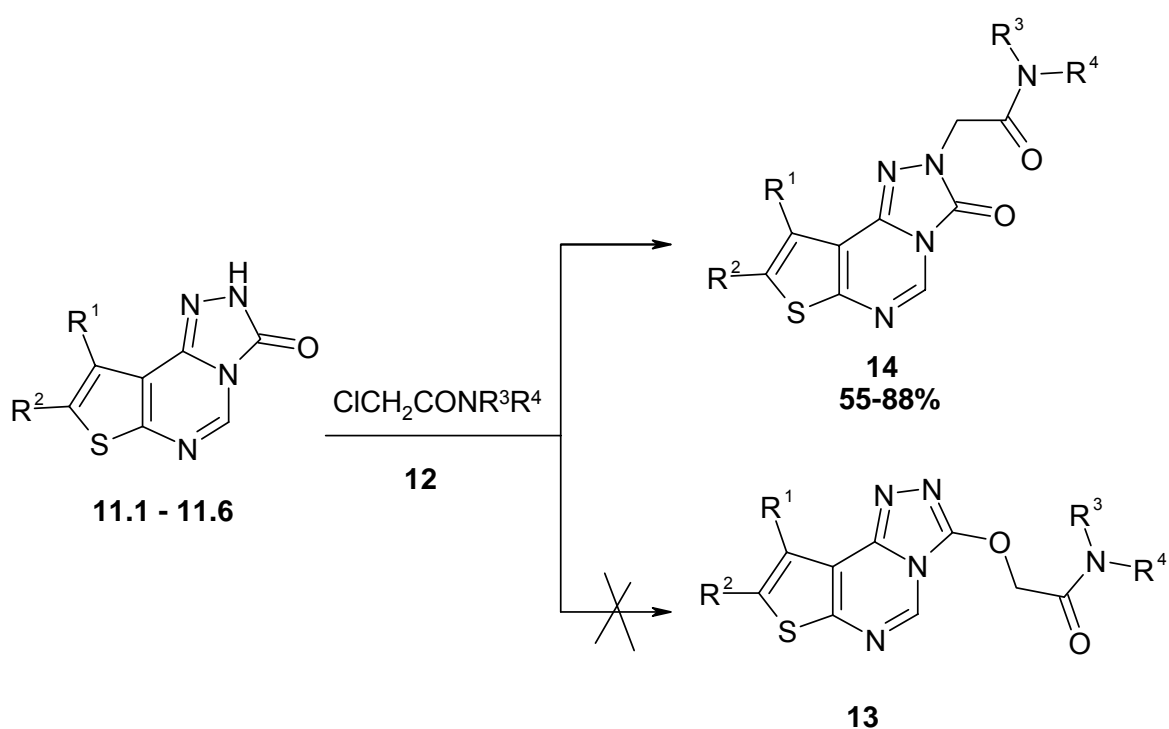
Сполука	R <sup>1</sup> /R <sup>2</sup>
11.1	CH <sub>3</sub> /H <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> OOC
11.2	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>
11.3	
11.4	
11.5	tert-Bu 
11.6	



З метою подальшої модифікації одержаних 2,3-дигідротієно[3,2-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-3-онів **11.1-11.6** ми провели алкілювання деяких із них хлорацетамідами **12** (схема 4).

Внаслідок проведення цієї реакції у присутності 1,3 екв.  $K_2CO_3$  у ДМФА нами було виділено індивідуальні сполуки (схема 4). Але за даними одержаних спектрів  $^1H$  ЯМР цим речовинам відповідала як структура **14**, так і структура **13**, хоча положення сигналу протонів  $CH_2$  групи від хлорацетамідного фрагменту при 4,72 – 4,84 м.ч. ( $2H$ , с.) наводило на думку, що виділені сполуки є продуктами N-алкілювання, але це не виключає і те, що вони можуть бути продуктами O-алкілювання.

Схема 4



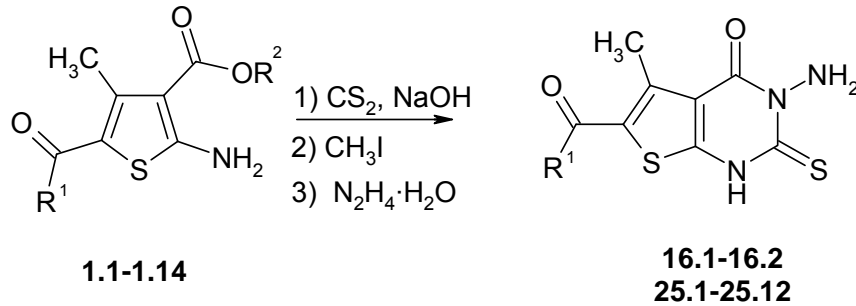
$R^3 = H$  /  $R^4 = Ph, 2,4-OCH_3Ph, 4-CH_3Ph, 4-EtPh, 2-Br-4-MePh, 3,4-OCH_3Ph, 2-OCH_3-5-ClPh, 4-(COOCH_3)Ph, 2-CH_3-6-EtPh, 3,5-CH_3Ph, 4-OEtPh, 4-OCH_3Ph$ .

З метою більш достовірного доведення будови одержаних внаслідок алкілювання сполук **11.1-11.6** речовин ми скористались даними  $^{13}C$  ЯМР-спектроскопії, в результаті чого нами було доведено, що виділені сполуки скоріше за все є продуктами N-алкілювання. Нами було спрогнозовані  $^{13}C$  ЯМР-спектри продуктів O-алкілювання **13** та N-алкілювання **14** за допомогою програми ACDLabs 6.0 в результаті чого було встановлено, що для продукту типу **13** сигнал карбону  $CH_2$  алкілятора має знаходитись при 68,1 м.ч в той час як для продукта типу **14** цей самий сигнал має бути при 47,2 м.ч. У вимірних спектрах  $^{13}C$  ЯМР виділених продуктів сигнал  $CH_2$  спостерігається при 48,7 - 49,0 м.ч., тобто вони достовірно є продуктами N-алкілювання **14**.

## 2. Перетворення похідних 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти

Вихідні естери 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **16.1** ( $R^1 = \text{OMe}$ ) і **16.2** ( $R^1 = \text{OEt}$ ) та **25.1-25.12** [ $R^1 = \text{NHPh}$ ,  $\text{NH}(2\text{-MePh})$ ,  $\text{NH}(3\text{-MePh})$ ,  $\text{NH}(2,3\text{-diMePh})$ ,  $\text{NH}(2,6\text{-diMePh})$ ,  $\text{NH}(3,5\text{-diMePh})$ ,  $\text{NH}(2\text{-OMePh})$ ,  $\text{NH}(4\text{-OMePh})$ ,  $\text{NH}(2\text{-ClPh})$ ,  $\text{NH}(3\text{-ClPh})$ ,  $\text{NH}(4\text{-FPh})$ ,  $\text{NH}(2,4\text{-diFPh})$ ] одержували на основі похідних 5-аміно-3-метил-2,4-тіофендикарбонової кислоти **1.1-1.14** (схема 5).

Схема 5

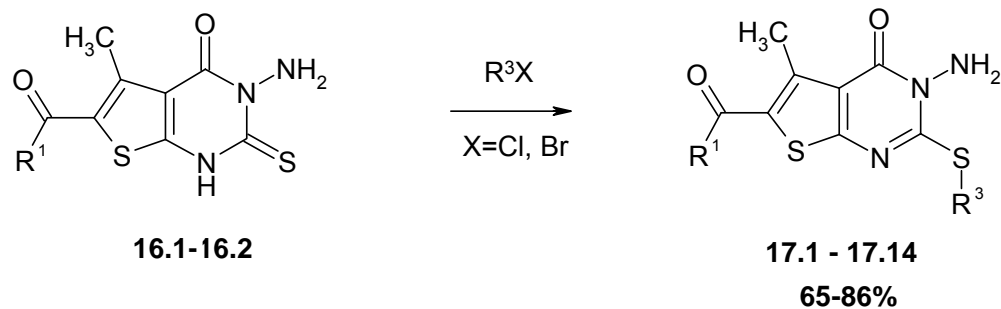


**16.1**  $R^1 = \text{OMe}$ , **16.2**  $R^1 = \text{OEt}$ ;

**25.1**  $R^1 = \text{NHPh}$ , **25.2**  $R^1 = \text{NH}(2\text{-MePh})$ , **25.3**  $R^1 = \text{NH}(3\text{-MePh})$ , **25.4**  $R^1 = \text{NH}(2,3\text{-diMePh})$ , **25.5**  $R^1 = \text{NH}(2,6\text{-diMePh})$ , **25.6**  $R^1 = \text{NH}(3,5\text{-diMePh})$ , **25.7**  $R^1 = \text{NH}(2\text{-OMePh})$ , **25.8**  $R^1 = \text{NH}(4\text{-OMePh})$ , **25.9**  $R^1 = \text{NH}(2\text{-ClPh})$ , **25.10**  $R^1 = \text{NH}(3\text{-ClPh})$ , **25.11**  $R^1 = \text{NH}(4\text{-FPh})$ , **25.12**  $R^1 = \text{NH}(2,4\text{-diFPh})$

Подальший синтез сполук **17.1 –17.14** проводили при обробці вихідних білдінг-блоків **16** алкілгалогенідами, а також амідами хлороцтової кислоти (схема 6).

Схема 6



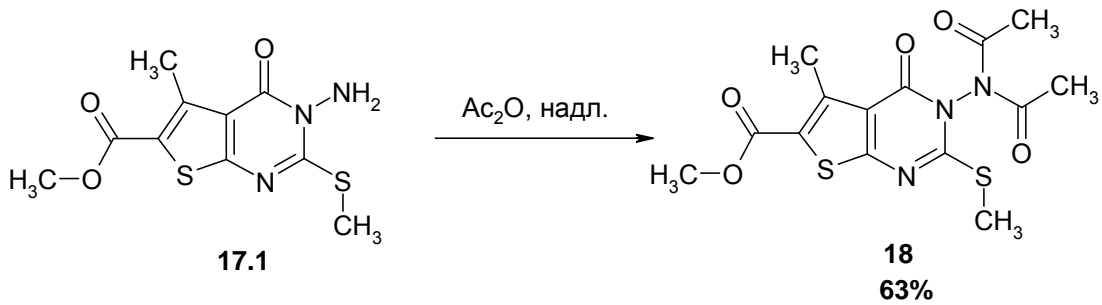
$R^3 = \text{Me}$ ,  $p\text{-MeBn}$ ,  $p\text{-ClBn}$ ,  $\text{CH}_2\text{CONHAr}$ ,  $\text{CH}_2\text{CONAlk(Ar)}$ ,  $\text{CH}_2\text{CONHAlk}$

У результаті цього були одержані відповідні естери 3-аміно-5-метил-2-алкілтіо-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **17.1-17.14**. У спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР алкіл 3-аміно-5-метил-2-алкілтіо-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбоксилатів **17.1-17.14** сигнал протонів  $\text{NH}_2$  групи в положенні 3 має вигляд чіткого та неуширеного синглету при 5,48-5,83 м.ч.

З метою подальшої модифікації похідних **17.1-17.14** нами було зроблено спробу їх ацилювання задля можливого одержання естерів 5-метил-3-алкілкарбоксамідо-2-алкілтіо-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової

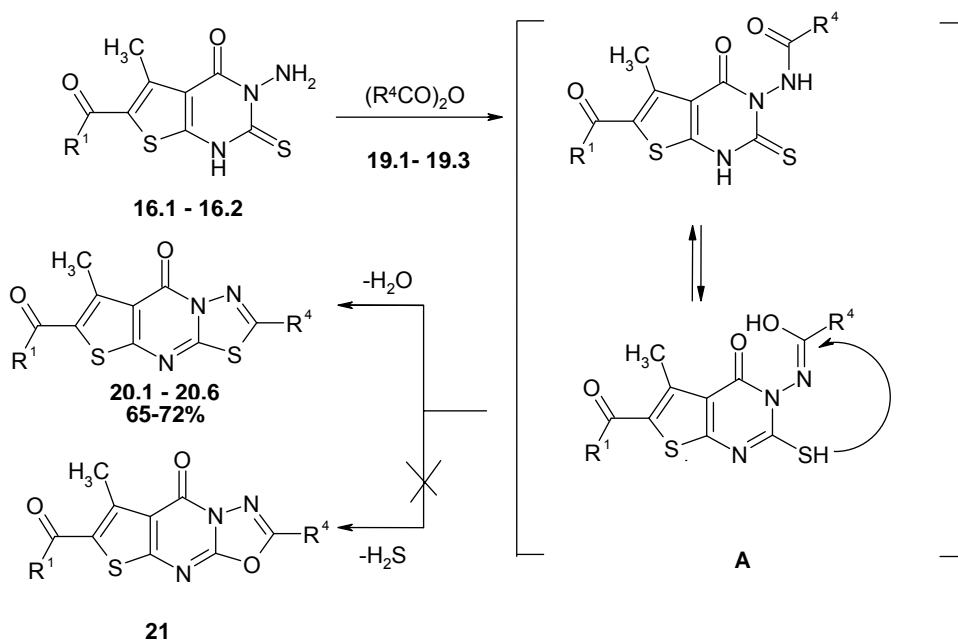
кислоти. Проте за результатами цих експериментів було встановлено, що аміногрупа у положенні 3 тієно[2,3-d]піримідинового фрагменту сполук **17.1-17.14** є малоактивною. Вона не реагує із хлорангідритами карбонових кислот та сульфохлоридами. Нам не вдалось проацилувати її 1-3 кратним надлишком оцтового ангідриду, так само, як і за допомогою пропіонового ангідриду при проведенні реакції у середовищі діоксану. В той же час при проведенні реакції в середовищі оцтового ангідриду для сполуки **17.1** було виділено діацетильне похідне **18** (схема 7).

Схема 7



При обробці сполук **16.1** ( $R^1 = \text{OEt}$ ) та **16.2** ( $R^1 = \text{OMe}$ ) надлишком ангідридів нижчих аліфатичних карбонових кислот (**19.1**  $R^4 = \text{Me}$ ; **19.2**  $R^4 = \text{Et}$ ; **19.3**  $R^4 = i\text{-Pr}$ ) при кип'ятінні відбулось закриття 1,3,4-тіадіазольного циклу і нами були виділені сполуки **20.1-20.6** (схема 8).

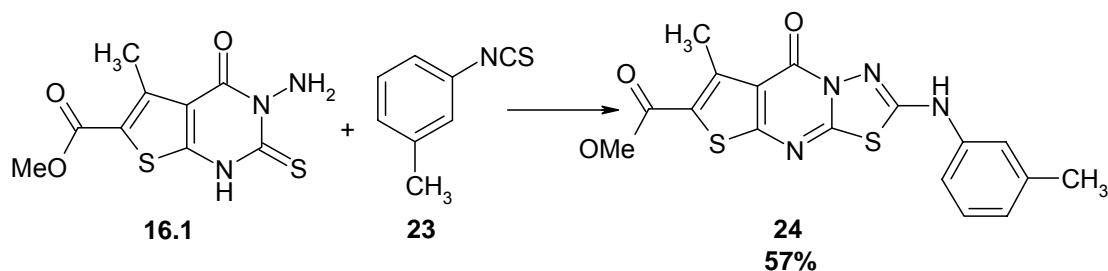
Схема 8



Структура похідних **20.1-20.6** була встановлена на основі даних  $^1\text{H}$  ЯМР - спектроскопії и хромато-мас-спектрометрії. Хромато-мас-спектри (LC/MS) сполук **20** свідчать про закриття саме тіадіазольного, а не оксадіазольного циклу, про що

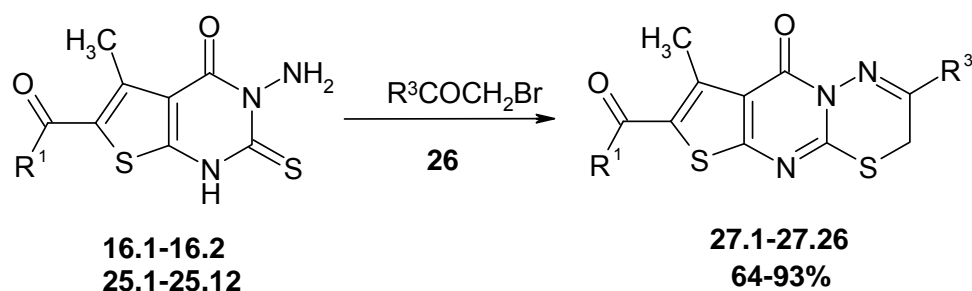
свідчить наявність у спектрі піку більш важкого квазімолекулярного іона для виділених на ВЕРХ продуктів, ніж це можливо для оксоаналогів **21**. В умовах більш м'яких, ніж кип'ятіння в ангідридах (ДМФА, 100°C) нам вдалось циклізувати естер **16.1** за допомогою 3-метилфенілізотіоціанату **23** (схема 9).

Схема 9



Синтез цільових продуктів **27.1-27.26** проводили рідиннофазним паралельним методом, шляхом нагрівання естерів **16.1-16.2** або амідів 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти **25.1-25.12** з фенацилбромідами **26** в ДМФА протягом 2-3 годин (схема 10).

Схема 10



**16.1**  $R^1 = \text{OMe}$ , **16.2**  $R^1 = \text{OEt}$ ;

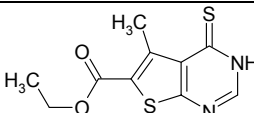
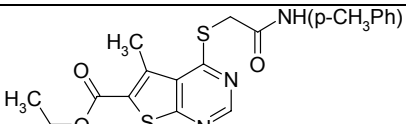
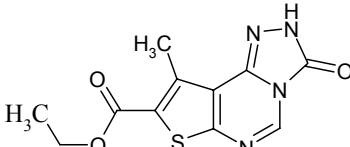
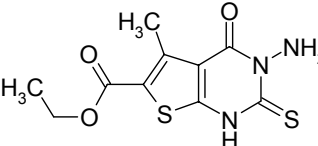
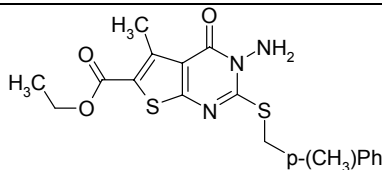
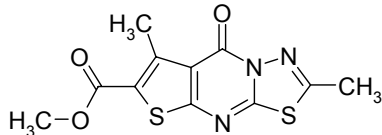
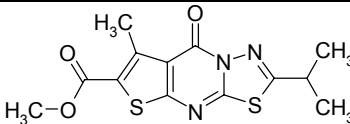
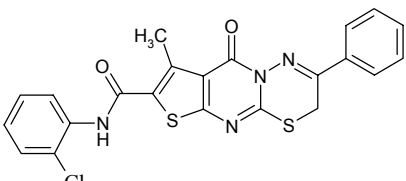
**25.1**  $R^1 = \text{NHPh}$ , **25.2**  $R^1 = \text{NH(2-MePh)}$ , **25.3**  $R^1 = \text{NH(3-MePh)}$ , **25.4**  $R^1 = \text{NH(2,3-diMePh)}$ , **25.5**  $R^1 = \text{NH(2,6-diMePh)}$ , **25.6**  $R^1 = \text{NH(3,5-diMePh)}$ , **25.7**  $R^1 = \text{NH(2-OMePh)}$ , **25.8**  $R^1 = \text{NH(4-OMePh)}$ , **25.9**  $R^1 = \text{NH(2-ClPh)}$ , **25.10**  $R^1 = \text{NH(3-ClPh)}$ , **25.11**  $R^1 = \text{NH(4-FPh)}$ , **25.12**  $R^1 = \text{NH(2,4-diFPh)}$

У спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР спостерігаються сигнали протонів групи  $\text{CH}_3$  при  $\delta$  2,67-2,84 м.ч., протонів  $\text{CH}_2$  фрагменту тіадіазинового циклу при  $\delta$  4,22-4,78 м.ч. Для сполук **27.1-27.8** ( $R^1 = \text{OEt}$ ,  $\text{OMe}$ ) присутні сигнали алкільних залишків естерної групи, для сполук **27.-27.26** ( $R^1 = \text{NHAr}$ ) наявний сигнал протону  $\text{NH}$  амідного фрагменту при  $\delta$  8,84-10,39 м.ч. В їх ІЧ-спектрах спостерігаються інтенсивні смуги валентних коливань  $\text{C}=\text{O}$  ( $1733\text{-}1681\text{ см}^{-1}$ ), а також смуги валентних коливань  $\text{C}-\text{H}$  ( $2907\text{-}2987\text{ см}^{-1}$ ) та  $\text{N}-\text{H}$  ( $3425\text{-}3274\text{ см}^{-1}$ ).

### 3. Вивчення біологічної активності синтезованих похідних

За результатами дескрипторного аналізу за програмою PASS найперспективнішим напрямом проведення фармакологічного скринінгу був скринінг на протизапальну та анальгетичну активність наступних сполук (табл. 2).

Таблиця 2

Сполука	Структура
4.1	
5.2	
6.1	
16.2	
17.11	
20.1	
20.3	
27.18	

Комплекс фармакологічних скринінгових досліджень передбачає вивчення:

- гострої токсичності похідних;
- можливої анальгетичної дії похідних;
- можливої антиексудативної дії похідних;
- впливу на стан слизової оболонки шлунка (СОШ)

Таким чином, аналіз одержаних результатів дозволяє віднести усі досліджувані сполуки до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини).

Аналгетична дія сполук під шифрами **4.1** ( $ED_{50}=0,75$  мг/кг), **5.2** ( $ED_{50}=0,9$  мг/кг), **16.2** ( $ED_{50}=1,11$  мг/кг), **17.11** ( $ED_{50}=0,7$  мг/кг), **20.1** ( $ED_{50}=1,42$  мг/кг), **20.3** ( $ED_{50}=0,7$  мг/кг), **27.18** ( $ED_{50}=1,03$  мг/кг) за величиною  $ED_{50}$  має перевагу над аналгетичним ефектом ортофену ( $ED_{50}=5$  мг/кг) у 4,5-7,2 рази. Сполука **6.1** виявляє аналгетичну дію на рівні  $ED_{50}=3,5$  мг/кг та у 1,45 раз переважає  $ED_{50}$  ортофену (5 мг/кг).

Значиму антиексудативну активність проявили чотири сполуки, а саме **4.1** ( $ED_{30}=1,30$  мг/кг), **6.1** ( $ED_{40}=2,30$  мг/кг), **17.11** ( $ED_{40}=1,10$  мг/кг), **20.1** ( $ED_{40}=1,07$  мг/кг), причому сполука **6.1** за вираженістю антиексудативного ефекту у 2-3 рази поступається препаратів порівняння ортофену ( $ED_{50}=8,00$ ). Похідні під шифром **5.2**, **16.2**, **20.3** та **27.18** проявили слабку антиексудативну дію і є поза конкуренцією в порівнянні з референс-препаратом ортофеном.

Аналіз отриманих результатів показав, що нові сполуки під шифрами **4.1**, **17.11** та **20.1** не чинять впливу на стан СОШ піддослідних тварин, про що свідчить показник ураження СОШ, який не відрізняється від такої контрольної групи. На відміну від них препарат порівняння ортофен спричиняє пошкодження СОШ: ступінь ураження СОШ у цій групі в 15 разів перевищує такий в контрольній групі. Це свідчить також про те, що нові сполуки мають відмінний від ортофену та НПЗЗ в цілому механізм дії, який не пов'язаний з пригніченням простагландинів.

У результаті проведених досліджень сполук похідних амідів **27** на антимікробну та протигрибкову активність встановлено, що синтезовані амідні **27** виявляють помірну, а в деяких випадках незначну антимікробну активність. Так значення мінімальних бактеріостатичних концентрацій (МБ<sub>СТК</sub>) для більшості досліджуваних сполук **27** лежать у межах 125,00-62,5 мкг/мл. В той же час слід відмітити більш високу активність усіх сполук по відношенню до грибів роду *Candida* (МБ<sub>СТК</sub> склала менше 62,5 мкг/мл). За результатами скринінгу знайдено найбільш активну щодо *C. albicans* сполуку **27.18** ( $R^1 = NH(2-ClPh)$  і  $R^3 = Ph$ ); для цієї речовини МБ<sub>СТК</sub> = 15,6 мкг/мл, а мінімальна бактерицидна концентрація (МБ<sub>ЦК</sub>) склала 31,25 мкг/мл.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що при взаємодії етилового естеру 5-метил-4-хлортієно[2,3-d]-піримідин-6-карбонової кислоти з тіосечовиною у ДМФА при нагріванні або із гідразингідратом утворюються, відповідно, етиловий естер 5-метил-4-тіоксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти, який вдалось проалкілювати за атомом Сульфуру, або етиловий естер 4-гідразино-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти; на основі останнього були одержані етилові естери 4-{2-[(4-арил)сульфоніл]гідразино}-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (в реакції з аренсульфонілхлоридами) та етиловий естер 3,9-диметилтієно[3,2-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]піримідин-8-карбонової кислоти (в реакції з оцтовим ангідридом).

2. Доведено, що взаємодія 4-гідразино-5- $R^1$ -6- $R^2$ -тієно[2,3-d]піримідинів з 1,1'-карбонілдіімідазолом приводить до одержання 9- $R^1$ -8- $R^2$ -2,3-дигідротієно[3,2-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]піримідин-3-онів, для яких було доведено напрямок алкілювання та встановлено, що воно перебігає переважно за атомом Нітрогену у положенні 2.

3. Встановлено, що взаємодія естерів 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти з алкілгалогенідами призводить до утворення естерів 3-аміно-5-метил-2-алкілтіо-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти, а їх ацилювання ангідридами кислот та арилізотіоціанатами до одержання алкіл 2-алкіл-6-метил-5-оксо-5Н-[1,3,4]тіадіазоло[3,2-a]тієно[2,3-d]піримідин-7-карбоксилатів та алкіл 6-метил-5-оксо-2-(3-арил)-5Н-[1,3,4]тіадіазоло[3,2-a]тієно[2,3-d]піримідин-7-карбоксилатів; доведено, що аміногрупа естерів 3-аміно-5-метил-2-алкілтіо-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти є малоактивною та не взаємодіє з сульфохлоридами та ангідридами карбонових кислот, але у надлишку ангідридів утворюються алкіл 3-діациламіно-5-метил-2-алкілтіо-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилати.

4. Досліджено взаємодію похідних 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти з фенацилбромідами та встановлено, що внаслідок цього утворюються похідні 7-метил-6-оксо-2Н,6Н-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-b][1,3,4]тіадіазин-8-карбонової кислоти.

5. Здійснено дослідження біологічної активності відібраних за результатами віртуального скринінгу сполук на гостру токсичність, анагетичну, протизапальну, антимікробну активність та їх вплив на слизову оболонку шлунка; за результатами цих досліджень відібрано сполуку етил 3-аміно-5-метил-2-(4-метилбензилтіо)-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилат, яку запропоновано у якості нового протизапального та анагетичного засобу; для неї розроблений проект аналітичної нормативної документації. Дослідження антимікробної активності ряду синтезованих сполук дозволило виявити, більшу активність тесованих речовин по відношенню до грибів, ніж до бактерій; знайдено, що сполука  $N^8$ -(2-хлорфеніл)-7-метил-6-оксо-3-феніл-2Н,6Н-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-b][1,3,4]тіадіазин-8-карбоксамід (для *C. albicans*: МБ<sub>СТК</sub> = 15,6 мкг/мл, МБ<sub>ЦК</sub> = 31,25 мкг/мл) є найбільш активною серед тестованих.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Синтез и превращения алкил 3-амино-5-метил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиєно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилатов / С.Н.Коваленко, С.В.Власов, А.И.Федосов, В.П.Черных // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2007. – Т. 5, №3 (19). – С. 34-40. (Особистий внесок – обговорення мети, розробка методології синтезу. Виконував синтетичну частину, брав участь у інтерпретації даних фізико-хімічного аналізу, в оформленні роботи).
2. Синтез та антимікробна активність похідних 7-метил-6-оксо-2Н,6Н-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-b][1,3,4]тіадіазин-8-карбонової кислоти / С.Н.Коваленко,

- С.В.Власов, А.І.Федосов, В.В.Казмірчук, В.П.Черних // Вісник фармації. – 2008. – №1 (53). – С. 3-7. (*Особистий внесок* – брав участь у виконанні синтетичної частини, в обговоренні та систематизації отриманих даних).
3. Синтез, модифікація і біологічна активність етилових естерів 4-гідразино та 4-тіо-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти / А.І.Федосов, С.М.Коваленко, С.В.Власов, О.М.Шаповал, О.В.Борисов, Л.В.Яковлева, В.П.Черних // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2008. – Т. 6, №3 (23). – С. 33-38. (*Особистий внесок* – планування і здійснення експерименту, аналіз та оформлення результатів синтетичних і фізико-хімічних досліджень).
  4. Федосов А.І. Взаємодія естерів 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти з ангідридами кислот / А.І.Федосов, С.В.Власов, С.М.Коваленко // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: всеукр. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених 17-18 травня 2007р.: тези доп. — Харків, 2007. — С. 28-30.
  5. Федосов А.І. Синтез алкіл 9-метилтієно[3,2-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]піримідин-8-карбоксилатів. / А.І.Федосов, С.В.Власов, О.В.Борисов // Конференція молодих учених та студентів-хіміків південного регіону України 16-17 жовтня 2007 р.: тези доп. — Одеса, 2007. — С. 56.
  6. Исследование противомикробной активности амидов 7-метил-6-оксо-2Н,6Н-тиєно[2,3,;4,5]пиримидо[2,1-b][1,3,4]тиадиазин-8-карбоновой кислоты / А.И.Федосов, С.В.Власов, В.В.Казмирчук В, С.Н.Коваленко, В.П.Черных // Студенческая медицинская наука XXI века: матер. VII междунар. научно-практ. конф. 1-2 ноября 2007 г.: тези доп. — Витебск, 2007. — С. 292-294.
  7. Синтез похідних 2,3-дигідротієно[3,2-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]піримідин-3-онів / Ю.М.Корба, О.В.Борисов, А.І.Федосов, С.М.Коваленко, В.П.Черних // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матер. всеукр. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених 16-17 квітня 2008 р.: тези доп. — Харків, 2008. — С. 16.
  8. Синтез та перетворення тіопохідних 5-метил-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти / А.І.Федосов, С.В.Власов, О.В.Борисов, С.М.Коваленко, В.П.Черних // Сьогодення та майбутнє фармації: матер. всеукраїнського конгресу 16-19 квітня 2008 р.: тези доп. — Харків, 2008. — С. 70.
  9. Синтез, модифікація і біологічна активність етилових естерів 4-гідразино- та 4-тіо-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонових кислот / А.І.Федосов А.І., С.В.Власов, О.В.Борисов, С.М.Коваленко, В.П.Черних, Л.В.Яковлева, О.М.Шаповал // Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів: тези доп. нац. наук.-практ. конф. 15-18 жовтня 2008 р.: тези доп. — Львів, 2008. — С. 128.
  10. Федосов А.І. Підход до синтезу етил 5-метил-4-алкілтієно[2,3-d]піримідин-6-карбокислатів / А.І.Федосов, С.В.Власов, О.В.Борисов // XI Конференція молодих учених та студентів-хіміків південного регіону України 13-14 листопада 2008 р.: тези доп. — Одеса, 2008. — С. 82.



### Анотація

**Федосов А.І.** “Синтез, перетворення та біологічна активність похідних 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти та 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти”. – Рукопис.

Дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. Національний фармацевтичний університет, Харків, 2008.

Запропоновано метод синтезу етилового естеру 5-метил-4-тіоксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти, продуктів його алкілювання та його 4-гідразино-аналога; досліджено реакції останнього із ацилюючими агентами. Одержано ряд сполук з фрагментом 9-R<sup>1</sup>-8-R<sup>2</sup>-2,3-дигідротієно[3,2-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]піримідин-3-ону алкілювання яких перебігає за атомом Нітрогену у положенні 2.

Одержано естери 3-аміно-5-метил-2-алкілтіо-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти, алкіл 2-алкіл-6-метил-5-оксо-5Н-[1,3,4]тіадіазоло[3,2-a]тієно[2,3-d]піримідин-7-карбоксилати та алкіл 6-метил-5-оксо-2-(3-арил)-5Н-[1,3,4]тіадіазоло[3,2-a]тієно[2,3-d]піримідин-7-карбоксилати, а також похідні 7-метил-6-оксо-2Н,6Н-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-b][1,3,4]тіадіазин-8-карбонової кислоти.

Встановлено, що етил 3-аміно-5-метил-2-(4-метилбензилтіо)-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилат виявляє високу аналгетичну та протизапальну активність; N<sup>8</sup>-(2-хлорфеніл)-7-метил-6-оксо-3-феніл-2Н,6Н-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-b][1,3,4]тіадіазин-8-карбоксамід (для *C. albicans*: МБ<sub>СТК</sub> = 15,6 мкг/мл, МБ<sub>ЦК</sub> = 31,25 мкг/мл) є найбільш активною протимікробною сполукою серед тестованих.

**Ключові слова:** синтез, тіофен, похідні тіофенкарбонових кислот, піримідин, ацилювання, алкілювання, створення нових лікарських засобів, протизапальна та аналгетична активність.

### Аннотация

**Федосов А.И.** “Синтез, превращения и биологическая активность производных 5-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты и 3-амино-5-метил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротииено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты”. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2008.

Предложен метод синтеза этилового эфира 5-метил-4-тиоксо-3,4-ди-

гидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты на основе этилового эфира 5-метил-4-хлортиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты при взаимодействии его с тиомочевинной. Этиловый эфир 5-метил-4-тиоксо-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты удалось проалкилировать по атому серы различными алкилгалогенидами в условиях ДМФА-триэтиламин.

Синтезирован этиловый эфир 4-гидразино-5-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты, путем обработки этилового эфира 5-метил-4-хлортиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты трехкратным избытком гидразингидрата; на его основе получены этиловые эфиры 4-{2-[(4-арил)сульфонил]гидразино}-5-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (в реакции с аренсульфонилхлоридами) и 3,9-диметилтиено[3,2-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-8-карбоновой кислоты (в реакции с небольшим избытком уксусного ангидрида).

Получен ряд соединений с фрагментом новой гетероциклической системы 9-R<sup>1</sup>-8-R<sup>2</sup>-2,3-дигидротиено[3,2-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-3-она и на основании анализа данных спектров <sup>13</sup>C ЯМР установлено, что их алкилирование хлорацетамидами протекает по атому азота в положении 2.

Обоснована методика синтеза производных 3-амино-5-метил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты путем двухстадийного взаимодействия соответствующих о-аминодиэфиров и моноамидоэфиров с сероуглеродом при дальнейшей циклизации интермедиатов гидразингидратом. Установлено, что взаимодействие эфиров 3-амино-5-метил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты с алкилгалогенидами приводит к образованию эфиров 3-амино-5-метил-2-алкилтио-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты, а их ацилирование ангидридами кислот и арилизотиоцианатами к получению алкил 2-алкил-6-метил-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-a]тиено[2,3-d]пиримидин-7-карбоксилатов и алкил 6-метил-5-оксо-2-(3-арил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-a]тиено[2,3-d]пиримидин-7-карбоксилатов, соответственно. Путем взаимодействия производных 3-амино-5-метил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты с фенацилбромидом в ДМФА в одну стадию получены производные 7-метил-6-оксо-2Н,6Н-тиено[2',3':4,5]пиримидо[2,1-b][1,3,4]тиадиазин-8-карбоновой кислоты.

Структура синтезированных соединений подтверждена данными УФ-, ИК-, <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и данными элементного анализа.

Проведен виртуальный скрининг (программа PASS) синтезированных соединений. По его результатам установлено, что подавляющее большинство синтезированных соединений должно проявлять противомикробную и анальгетическую активность.

В результате фармакологического скрининга отобран этил 3-амино-5-метил-2-(4-метилбензилтио)-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбо-

ксилат, который проявляет высокую анальгетическую и притивовоспалительную активность и имеет низкую токсичность. Данное соединение предложено для углубленного фармакологического изучения, для него разработан проект АНД.

Установлено, что N<sup>8</sup>-(2-хлорфенил)-7-метил-6-оксо-3-фенил-2H,6H-тиено[2',3':4,5]пиримидо[2,1-b][1,3,4]тиадиазин-8-карбоксамид (для *C. albicans*: МБ<sub>СТК</sub> = 15,6 мкг/мл, МБ<sub>ЦК</sub> = 31,25 мкг/мл) является наиболее активным соединением среди тестированных на противомикробную и противогрибковую активность.

**Ключевые слова:** синтез, тиофен, производные тиофенкарбоновых кислот, пиримидин, ацилирование, алкилирование, создание новых лекарственных средств, притивовоспалительная и анальгезирующая активность.

### Summary

**Fedosov A.I.** "Synthesis transformation and biological activity of 5-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid and 3-amino-5-methyl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid derivatives". – Manuscript.

Thesis for Ph. D. in Pharmacy in Specialty 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Farmacognosy. – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2008.

The methods for synthesis of ethylic ester of 5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid, the products of its alkylation and its 4-hydrazino-analogue were developed; the reactions of the last one with acylating agents were studied. The series of compounds with 9-R<sup>1</sup>-8-R<sup>2</sup>-2,3-dihydrothieno[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-3-one moiety was obtained; their alkylation mainly occurs on the N atom in position 2.

The esters of 3-amino-2-alkylthio-5-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid, 2-alkyl-6-methyl-5-oxo-5H-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]thieno[2,3-d]pyrimidine-7-carboxylates and alkyl 6-methyl-5-oxo-2-(3-aryl)-5H-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]thieno[2,3-d]pyrimidine-7-carboxylates as well as the derivatives of 7-methyl-6-oxo-2H,6H-thieno[2',3':4,5]pyrimido[2,1-b]-[1,3,4]thiadiazine-8-carboxylic acid were obtained.

It was found that 3-amino-5-methyl-2-(4-methylbenzylthio)-4-oxo-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylate displays the high range of analgesic and anti-inflammatory activity; N<sup>8</sup>-(2-chlorophenyl)-7-methyl-6-oxo-3-phenyl-2H,6H-thieno[2',3':4,5]pyrimido[2,1-b][1,3,4]thiadiazine-8-carboxamide (for *C. albicans*: МБ<sub>СТС</sub> = 15,6 μg/mL, МБ<sub>СС</sub> = 31,25 μg/mL) is the most active among the compounds being tested for antimicrobial activity.

**Key words:** synthesis, thiophene, thiophenecarboxylic acid derivatives, pyrimidine, construction of novel drugs, anti-inflammatory and analgesic activity.

---

Підписано до друку 03.04.2008 р. Формат 60x84/16.  
Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк ризографія.  
Умов. друк. арк.. 1,1. Наклад 100 прим. Замов. № 927

---

Надруковано ФОП „Азамаєва В.П.”  
Свідоцтво про державну реєстрацію ВО2 №229277 від 06.06.2001 р.  
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до державного реєстра  
видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції  
Серія ХК № 134 від 23.02.05 р.  
м. Харків, вул. Познанська 6, кв. 84, тел. 362-01-52