

УДК 547.856

СИНТЕЗ НОВИХ 1,3-ДИЗАМІЩЕНИХ 6,7-ДИГІДРО-1H-ЦИКЛОПЕНТА[d]ПІРИМІДИН-2,4(3H,5H)-ДІОНІВ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ СПАЗМОЛІТИЧНУ АКТИВНІСТЬ. ПОВІДОМЛЕННЯ 1

Ю.М.Кононевич, А.М.Демченко

ДУ “Інститут фармакології та токсикології АМН України”
03057, м. Київ, вул. Ежена Потье, 14*Ключові слова: 1,3-дизаміщені 6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діони; алкілування; прогноз біологічної активності; спазмолітична активність***Реакцією алкілування 3-циклогексил-6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діону бензилгалогенідами, α -галогенкетонами та хлорацетамидами синтезовано нові похідні 6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діону, що проявляють спазмолітичну активність.****THE SYNTHESIS OF NEW 1,3-DISUBSTITUTED 6,7-DIHYDRO-1H-CYCLOPENTA[d]-PYRIMIDINE-2,4(3H,5H)-DIONES WITH THE SPASMOLITIC ACTIVITY. REPORT 1****Yu.N.Kononevich, A.M.Demchenko****New 6,7-dihydro-1H-cyclopenta[d]pyrimidine-2,4(3H,5H)-dione derivatives with the spasmolitic activity have been synthesized by the reaction of alkylation of 3-cyclohexyl-6,7-dihydro-1H-cyclopenta[d]pyrimidine-2,4(3H,5H)-dione of benzylhalogenides, α -halogenketones, chloroacetamides.****СИНТЕЗ НОВЫХ 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 6,7-ДИГИДРО-1H-ЦИКЛОПЕНТА-[d]ПИРИМИДИН-2,4(3H,5H)-ДИОНОВ, КОТОРЫЕ ПРОЯВЛЯЮТ СПАЗМОЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ. СООБЩЕНИЕ 1****Ю.Н.Кононевич, А.М.Демченко****Реакцией алкилирования 3-циклогексил-6,7-дигидро-1H-циклопента[d]пириимидин-2,4(3H,5H)-диона бензилгалогенидами, α -галогенкетонами и хлорацетамидами синтезированы новые производные 6,7-дигидро-1H-циклопента[d]пириимидин-2,4(3H,5H)-диона, которые проявляют спазмолитическую активность.**

Похідні піримідину, конденсованого з п'ятичленними гетероциклами, займають особливе місце в ряду сполук, які активно досліджуються на наявність біологічних властивостей. Серед їх представників відомі такі високоефективні лікарські препарати як алопуринол, силденафіл (Віагра), туберцидин (рис.).

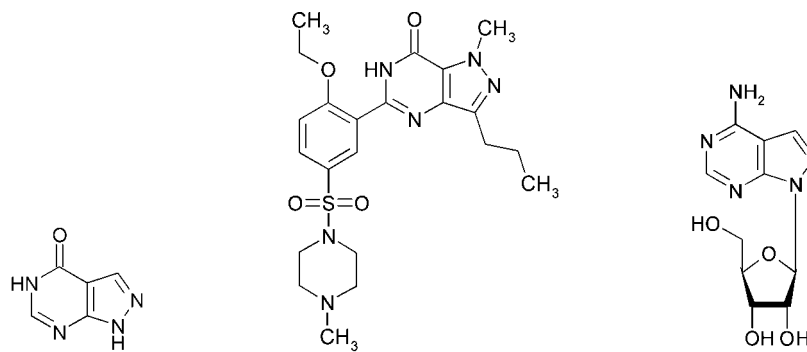
Можна було очікувати, що заміна гетероциклічного фрагмента карбоциклічним приведе до нових перспективних біологічно активних сполук, оскільки похідні піримідину, анельованого з циклопентановим кільцем, проявляють гіпоглікемічну [1, 2], антисекреторну [3], антидепресантну [4], протизапальну [5], антигіпертензивну дію [5] тощо.

З цією метою нами було проведено попередній прогноз біологічної активності вибірки нових сполук за програмою PASS [6]. Дані прогнозу показують, що вони з високою вірогідністю можуть проявляти лікувальні властивості при ішемії міокарда. Зокрема, вірогідність прояву даної активності (Pa) знаходиться в межах від 0.886 до 0.807. Ще одним можливим видом їх біологічної активності є здатність гальмувати засвоєння аденозину,

вірогідність якої знаходиться в межах від 0.789 до 0.607. Окрім того, вказані сполуки за прогнозом можуть виступати як модулятори цитокінів та протектори слизової оболонки. На підставі даних прогнозу нами була синтезована мала бібліотека із 15 сполук, найбільш перспективних до прояву зазначеної активності.

Вихідною сполукою в синтезі слугував 3-заміщений 6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діон **1** [7, 8], який був введений в реакцію алкілування з бензилгалогенідами, α -галогенкетонами та α -хлорацетамидами. У випадку бензилгалогенідів взаємодію проводили в ДМФА в присутності K_2CO_3 при 120-130°C. Реакцію з α -хлорацетамидами було вдосконалено її проведенням у ДМФА в присутності NaH при 60-70°C впродовж 2 год на відміну від описаного в літературі [7] 14 год кип'ятіння в етанольному розчині етилату натрію. Сполуку **5** також отримували в ДМФА в присутності NaH (схема 1).

Не описані раніше сполуки **7a-и** були одержані амідуванням кислоти **6** відповідними амінами з використанням карбонілдіімідазолу як конденсу-

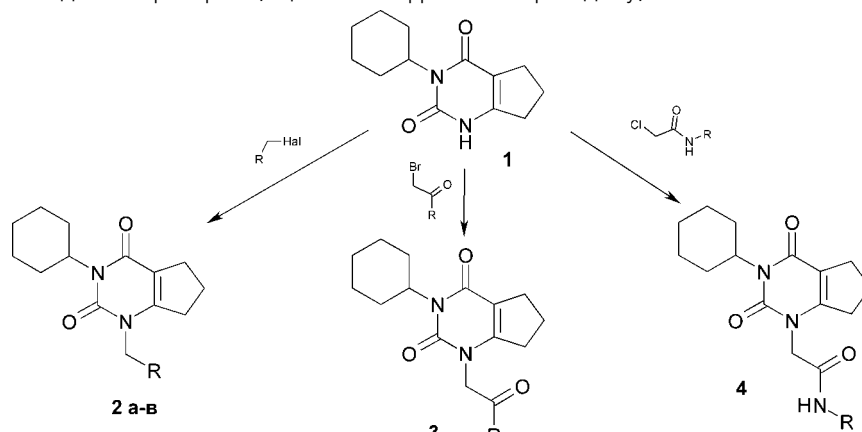


Алопуринол

Силденафіл

Туберцидин

Рис. Діючі компоненти відомих препаратів, що містять фрагмент піримідину, анельованого з п'ятичленним кільцем.



2a: R = 3-ClC₆H₄; **2б:** R = 3-Cl,4-ClC₆H₃; **2в:** R = 4-BrC₆H₄; **3:** R = C₆H₅; **4:** R = 4-ClC₆H₄

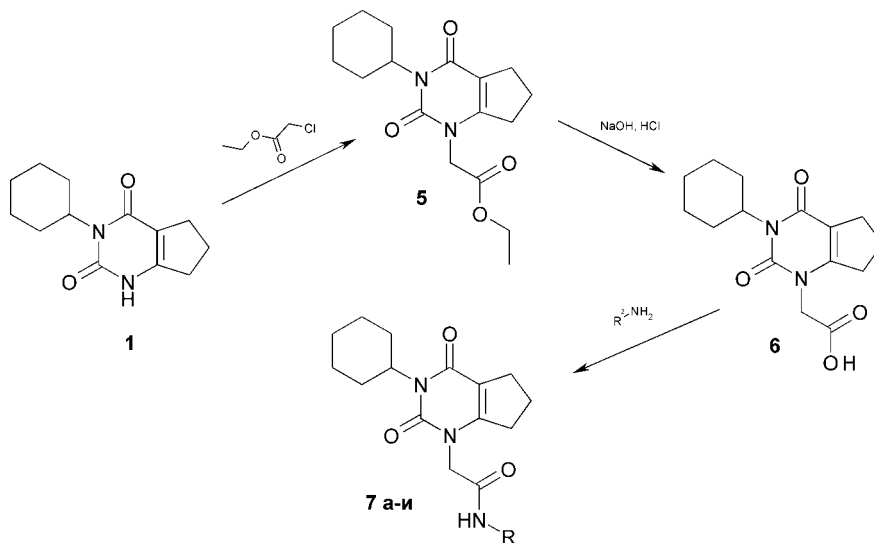
Схема 1

ючого реагента (схема 2). У свою чергу, на відміну від авторів [7] кислоту **6** синтезували лужним гідролізом естеру **5**.

Біологічними дослідженнями синтезованих сполук у відділі фармакології серцево-судинних засобів ДУ "Інститут фармакології та токсикології АМН України" під керівництвом проф. М.А.Мо-

хорта було встановлено, що більшість з них проявляє високу спазмолітичну активність [9].

Як показано в таблиці, сполуки **2б**, **2в** та **4** характеризуються близькими значеннями EC₅₀ (-5.36 · 10⁻⁶ Моль/л, -4.81 · 10⁻⁶ Моль/л, -5.30 · 10⁻⁶ Моль/л відповідно) до препарату порівняння дротаверину (-5.86 · 10⁻⁶ Моль/л), а сполуки **7е** та **7ж** знімають



7а: R = 3-OCH₃C₆H₄; **7б:** R = 2-OCH₃,4-OCH₃C₆H₃; **7в:** R = 3-OCH₃,4-OCH₃C₆H₃;
7г: R = 1*H*-бензімідазол-2-іл; **7д:** R = 1,3-бензтіазол-2-іл; **7е:** R = CH₂CH₂C₆H₅; **7е:** R = 3-Cl,4-OCH₃C₆H₃;
7ж: R = 4-(NH-COCH₃)-C₆H₄; **7з:** R = 1,3-тіазол-2-іл; **7и:** R = (CH₂)₃-4-морфолініл

Схема 2

Таблиця

Значення ефективних концентрацій 1,3-дизаміщених похідних 6,7-дигідро-1*H*-циклопента[*d*]піримідин-2,4(3*H*, 5*H*)-діону та препарату порівняння (дротаверину) в концентрації 10^{-6} моль/л ($n=6$) на фоні констрикції судин фенілефрином

Сполука	Показники ефективних концентрацій EC_{50} , 10^{-6} , моль/л
Дротаверин	-5.86
2б	-5.36
2в	-4.81
4	-5.30
7є	-6.02
7ж	-6.79

спазм, викликаний фенілефрином у меншій концентрації ($-6.02 \cdot 10^{-6}$ Моль/л та $-6.79 \cdot 10^{-6}$ Моль/л відповідно), ніж дротаверин.

Експериментальна частина

Контроль за ходом реакції та чистотою синтезованих сполук здійснювався методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol, UV-254, елюенти — етилацетат-гексан (1:1) та хлороформ-метанол (9:1). Спектри ЯМР 1H синтезованих сполук записані на спектрометрі Bruker-300 (300 МГц) в розчині $DMCO-d_6$, внутрішній стандарт — ТМС.

1-(3-Хлоробензил)-3-циклогексил-6,7-дигідро-1*H*-циклопента[*d*]піримідин-2,4(3*H*, 5*H*)-діон (2а). Суміш 2,34 г (0,01 Моль) сполуки **1**, 1,61 г (0,01 Моль) 3-хлоробензилхлориду та 2,76 г (0,02 Моль) K_2CO_3 перемішують при температурі 120-130°C в 5 мл ДМФА впродовж 6 год, охолоджують та виливають в 30 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують і очищують кристалізацією з ізопропілового спирту. Вихід — 3,01 г (84%). Т.пл. — 129-131°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1.01-1.40 (м, 3*H*, Су), 1.41-1.66 (м, 3*H*, Су), 1.75 (д, 2*H*, $J=12.5$ Гц, Су), 1.94 (м, 2*H*, Н-6), 2.24-2.44 (м, 2*H*, Су), 2.56 (м, 2*H*, Н-5), 2.81 (м, 2*H*, Н-7), 4.70 (м, 1*H*, N-CH), 4.97 (с, 2*H*, N-CH₂), 7.19 (с, 1*H*, C₆H₄), 7.37 (м, 3*H*, C₆H₄).

3-Циклогексил-1-(3,4-дихлоробензил)-6,7-дигідро-1*H*-циклопента[*d*]піримідин-2,4(3*H*, 5*H*)-діон (2б). Одержують аналогічно сполуці **2а** із 2,34 г (0,01 Моль) сполуки **1**, 1,955 г (0,01 Моль) 3,4-дихлоробензилхлориду та 2,76 г (0,02 Моль) K_2CO_3 . Вихід — 3,06 г (76%). Т.пл. — 141-143°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1.03-1.18 (м, 1*H*, Су), 1.25 (к, 2*H*, $J=12.8$ Гц, Су), 1.52 (д, 2*H*, $J=12.1$ Гц, Су), 1.59 (д, 1*H*, $J=12.1$ Гц, Су), 1.74 (д, 2*H*, $J=12.5$ Гц, Су), 1.94 (кв, 2*H*, $J=7.5$ Гц, Н-6), 2.34 (к, 2*H*, $J=12.5$ Гц, Су), 2.56 (т, 2*H*, $J=7.5$ Гц, Н-5), 2.81 (т, 2*H*, $J=7.5$ Гц, Н-7), 4.67 (т, 1*H*, $J=11.5$ Гц, N-CH), 4.95 (с, 2*H*, N-CH₂), 7.22 (дд, 1*H*, $J_1=8.4$ Гц, $J_2=1.9$ Гц, C₆H₃), 7.54 (д, 1*H*, $J=1.7$ Гц, C₆H₃), 7.59 (д, 1*H*, $J=8.4$ Гц, C₆H₃).

1-(4-Бромобензил)-3-циклогексил-6,7-дигідро-1*H*-циклопента[*d*]піримідин-2,4(3*H*, 5*H*)-діон (2в). Одержують аналогічно сполуці **2а** із 2,34 г (0,01 Моль) сполуки **1**, 2,5 г (0,01 Моль) 4-бромобензилброміду та 2,76 г (0,02 Моль) K_2CO_3 . Вихід — 3,18 г (79%). Т.пл. — 171-173°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1.03-1.18 (м, 1*H*, Су), 1.25 (к, 2*H*, $J=12.8$ Гц, Су), 1.52 (д, 2*H*, $J=12.1$ Гц, Су), 1.59 (д, 1*H*, $J=12.1$ Гц, Су), 1.74 (д, 2*H*, $J=12.5$ Гц, Су), 1.93 (кв, 2*H*, $J=7.5$ Гц, Н-6), 2.32 (к, 2*H*, $J=12.5$ Гц, Су), 2.55 (т, 2*H*, $J=7.5$ Гц, Н-5), 2.79 (т, 2*H*, $J=7.5$ Гц, Н-7), 4.68 (т, 1*H*, $J=11.5$ Гц, N-CH), 4.92 (с, 2*H*, N-CH₂), 7.21 (д, 2*H*, $J=8.1$ Гц, C₆H₄), 7.53 (д, 2*H*, $J=8.4$ Гц, C₆H₄).

3-Циклогексил-1-(2-оксо-2-фенілетил)-6,7-дигідро-1*H*-циклопента[*d*]піримідин-2,4(3*H*, 5*H*)-діон (3). До 0,5 г (0,0021 Моль) сполуки **1** в 5 мл сухого ДМФА при перемішуванні додають 0,053 г (0,0022 Моль) NaH. Розчин перемішують протягом 30 хв, після чого додають 0,418 г (0,0021 Моль) α -бромацетофенону. Суміш перемішують при 60-70°C на протязі 2 год, охолоджують і виливають в 30 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують. Очищують кристалізацією з ізопропілового спирту. Вихід — 0,637 г (86%). Т.пл. — 91-93°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1.11 (м, 1*H*, Су), 1.24 (к, 2*H*, $J=12.8$ Гц, Су), 1.49 (д, 2*H*, $J=12.1$ Гц, Су), 1.58 (д, 1*H*, $J=12.1$ Гц, Су), 1.74 (д, 2*H*, $J=12.5$ Гц, Су), 1.96 (кв, 2*H*, $J=7.5$ Гц, Н-6), 2.32 (к, 2*H*, $J=12.5$ Гц, Су), 2.61 (т, 2*H*, $J=7.5$ Гц, Н-5), 2.74 (т, 2*H*, $J=7.5$ Гц, Н-7), 4.66 (т, 1*H*, $J=11.5$ Гц, N-CH), 5.33 (с, 2*H*, N-CH₂), 7.60 (т, 2*H*, $J=7.1$ Гц, C₆H₅), 7.73 (т, 1*H*, $J=7.5$ Гц, C₆H₅), 8.07 (д, 2*H*, $J=7.1$ Гц, C₆H₅).

N-(4-Хлорофеніл)-2-(3-циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1*H*-циклопента[*d*]піримідин-1-іл)ацетамід (4). Одержують аналогічно сполуці **3** із 0,5 г (0,0021 Моль) сполуки **1**, 0,053 г (0,0022 Моль) NaH та 0,428 г (0,0021 Моль) 2-хлоро-N-(4-хлорофеніл)ацетаміду. Вихід — 0,692 г (82%). Т.пл. — 231-233°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1.11 (м, 1*H*, Су), 1.24 (к, 2*H*, $J=12.8$ Гц, Су), 1.49 (д, 2*H*, $J=12.1$ Гц, Су), 1.58 (д, 1*H*, $J=12.1$ Гц, Су), 1.74 (д, 2*H*, $J=12.5$ Гц, Су), 1.98 (кв, 2*H*, $J=7.5$ Гц, Н-6), 2.33 (к, 2*H*, $J=12.5$ Гц, Су), 2.59 (т, 2*H*, $J=7.5$ Гц, Н-5), 2.82 (т, 2*H*, $J=7.5$ Гц, Н-7), 4.55 (с, 2*H*, N-CH₂), 4.65 (т, 1*H*, $J=11.5$ Гц, N-CH), 7.39 (д, 2*H*, $J=8.7$ Гц, C₆H₄), 7.60 (д, 2*H*, $J=8.7$ Гц, C₆H₄), 10.51 (с, 1*H*, NH).

Етил (3-циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1*H*-циклопента[*d*]піримідин-1-іл) ацетат (5). Суміш 4,686 г (0,02 Моль) сполуки **1**, 2,451 г (0,02 Моль) етилового естеру монохлороцтової кислоти та 5,52 г (0,04 Моль) K_2CO_3 в 30 мл ДМФА перемішують при температурі 120-130°C впродовж 6 год, охолоджують та виливають у 100 мл води. Продукт, що виділяється у вигляді масла, на холоді кристалізується, його відфільтровують і промивають декілька разів водою. Вихід — 5,126 г (80%). Т.пл. — 53-55°C. Спектр ЯМР 1H ,

δ , м.ч.: 1.03-1.33 (м, 6H, Су, -O-C-CH₃), 1.48 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.59 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.74 (д, 2H, J=12.5 Гц, Су), 1.97 (кв, 2H, J=7.5 Гц, Н-6), 2.28 (к, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.58 (т, 2H, J=7.5 Гц, Н-5), 2.80 (т, 2H, J=7.5 Гц, Н-7), 4.17 (к, 2H, J=7.16 Гц, -O-CH₂-C), 4.51 (с, 2H, N-CH₂), 4.64 (т, 1H, J=11.5 Гц, N-CH).

(3-Циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)-оцтова кислота (6). 5 г (0,0156 Моль) естеру **5** додають до 50 мл 20% розчину NaOH і перемішують впродовж 2-3 год при 60-70°C. Розчин відфільтровують і підкислюють концентрованим розчином HCl до pH≤7. Продукт виділяється у вигляді масла, яке зразу закристалізовується. Вихід — 4,378 г (96%). Т.пл. — 97-99°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 1.03-1.18 (м, 1H, Су), 1.24 (к, 2H, J=12.8 Гц, Су), 1.48 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.59 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.74 (д, 2H, J=12.5 Гц, Су), 1.96 (кв, 2H, J=7.5 Гц, Н-6), 2.32 (к, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.57 (т, 2H, J=7.5 Гц, Н-5), 2.79 (т, 2H, J=7.5 Гц, Н-7), 4.43 (с, 2H, N-CH₂), 4.64 (т, 1H, J=11.5 Гц, N-CH), 11.21 (с, 1H, COOH).

2-(3-Циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)-N-(3-метокси-феніл)ацетамід (7a). 0,5 г (0,0017 Моль) кислоти **6** змішують з 0,324 г (0,002 Моль) N,N'-карбонілдіімідазолу у 4 мл ацетонітрилу, витримують протягом 30 хв при 70°C і додають 0,209 г (0,0017 Моль) 3-метоксіаніліну. Суміш перемішують при 70°C впродовж 8 год, розчинник випаровують, до залишку додають 10 мл 5% розчину Na₂CO₃. Осад відфільтровують. Вихід — 0,5 г (74%). Т.пл. — 180-182°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 1.10 (м, 1H, Су), 1.25 (к, 2H, J=12.8 Гц, Су), 1.49 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.59 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.75 (д, 2H, J=12.5 Гц, Су), 1.98 (кв, 2H, J=7.5 Гц, Н-6), 2.32 (к, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.59 (т, 2H, J=7.5 Гц, Н-5), 2.82 (т, 2H, J=7.5 Гц, Н-7), 3.72 (с, 3H, OCH₃), 4.53 (с, 2H, N-CH₂), 4.65 (т, 1H, J=11.5 Гц, N-CH), 6.65 (д, 1H, J=7.8 Гц, C₆H₄), 7.10 (д, 1H, J=7.8 Гц, C₆H₄), 7.22 (т, 1H, J=8.3 Гц, C₆H₄), 7.29 (с, 1H, C₆H₄), 10.32 (с, 1H, NH).

2-(3-Циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)-N-(2,4-диметоксифеніл)ацетамід (7b). Одержують аналогічно сполуці **7a** із 0,5 г (0,0017 Моль) кислоти **6**, 0,324 г (0,002 Моль) N,N'-карбонілдіімідазолу та 0,26 г (0,0017 Моль) 2,4-диметоксіаніліну. Вихід — 0,603 г (83%). Т.пл. — 177-179°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 1.10 (м, 1H, Су), 1.25 (к, 2H, J=12.8 Гц, Су), 1.48 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.59 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.75 (д, 2H, J=12.5 Гц, Су), 1.97 (кв, 2H, J=7.5 Гц, Н-6), 2.30 (к, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.57 (т, 2H, J=7.5 Гц, Н-5), 2.81 (т, 2H, J=7.5 Гц, Н-7), 3.74 (с, 3H, OCH₃), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 4.59 (с, 2H, N-CH₂), 4.65 (т, 1H, J=11.5 Гц, N-CH), 6.46 (д, 1H, J=8.8 Гц, C₆H₃), 6.63 (с, 1H, C₆H₃), 7.69 (д, 1H, J=8.8 Гц, C₆H₃), 9.44 (с, 1H, NH).

2-(3-Циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)-N-(3,4-диметоксифеніл)ацетамід (7в). Одержують аналогічно сполуці **7a** із 0,5 г (0,0017 Моль) кислоти **6**, 0,324 г (0,002 Моль) N,N'-карбонілдіімідазолу та 0,26 г (0,0017 Моль) 3,4-диметоксіаніліну. Вихід — 0,618 г (85%). Т.пл. — 191-193°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 1.10 (м, 1H, Су), 1.25 (к, 2H, J=12.8 Гц, Су), 1.49 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.59 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.75 (д, 2H, J=12.5 Гц, Су), 1.97 (кв, 2H, J=7.5 Гц, Н-6), 2.30 (к, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.59 (т, 2H, J=7.5 Гц, Н-5), 2.82 (т, 2H, J=7.5 Гц, Н-7), 3.71 (с, 6H, OCH₃, OCH₃), 4.51 (с, 2H, N-CH₂), 4.65 (т, 1H, J=11.5 Гц, N-CH), 6.91 (д, 1H, J=8.8 Гц, C₆H₃), 7.02 (д, 1H, J=8.8 Гц, C₆H₃), 7.33 (с, 1H, C₆H₃), 10.20 (с, 1H, NH).

N-(1H-Бензімідазол-2-іл)-2-(3-циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)ацетамід (7г). Одержують аналогічно сполуці **7a** із 0,5 г (0,0017 Моль) кислоти **6**, 0,324 г (0,002 Моль) N,N'-карбонілдіімідазолу та 0,226 г (0,0017 Моль) 2-аміно-1H-бензімідазолу. Вихід — 0,547 г (79%). Т.пл. — 288-290°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 1.10 (м, 1H, Су), 1.25 (к, 2H, J=12.8 Гц, Су), 1.49 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.58 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.74 (д, 2H, J=12.5 Гц, Су), 1.98 (кв, 2H, J=7.5 Гц, Н-6), 2.30 (к, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.60 (т, 2H, J=7.5 Гц, Н-5), 2.85 (т, 2H, J=7.5 Гц, Н-7), 4.64 (м, 3H, N-CH, N-CH₂), 5.76 (с, 1H, NH-бензімідазоліл), 7.11 (м, 2H, бензімідазоліл), 7.41 (м, 2H, бензімідазоліл), 12.09 (с, 1H, NH).

N-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-2-(3-циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)ацетамід (7д). Одержують аналогічно сполуці **7a** із 0,5 г (0,0017 Моль) кислоти **6**, 0,324 г (0,002 Моль) N,N'-карбонілдіімідазолу та 0,255 г (0,0017 Моль) 2-аміно-1,3-бензотіазолу. Вихід — 0,585 г (81%). Т.пл. — 254-256°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 1.10 (м, 1H, Су), 1.24 (к, 2H, J=12.8 Гц, Су), 1.50 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.58 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.74 (д, 2H, J=12.5 Гц, Су), 1.99 (кв, 2H, J=7.5 Гц, Н-6), 2.29 (к, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.60 (т, 2H, J=7.5 Гц, Н-5), 2.84 (т, 2H, J=7.5 Гц, Н-7), 4.71 (м, 3H, N-CH, N-CH₂), 7.32 (т, 1H, J=7.8 Гц, бензотіазоліл), 7.45 (т, 1H, J=7.8 Гц, бензотіазоліл), 7.77 (д, 1H, J=7.8 Гц, бензотіазоліл), 7.99 (д, 1H, J=7.3 Гц, бензотіазоліл), 12.78 (с, 1H, NH).

2-(3-Циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)-N-(2-фенілетил)ацетамід (7е). Одержують аналогічно сполуці **7a** із 0,5 г (0,0017 Моль) кислоти **6**, 0,324 г (0,002 Моль) N,N'-карбонілдіімідазолу та 0,206 г (0,0017 Моль) 2-фенілетиламіну. Вихід — 0,424 г (63%). Т.пл. — 132-134°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 1.03-1.18 (м, 1H, Су), 1.24 (к, 2H, J=12.8 Гц, Су), 1.48 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.59 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.74 (д, 2H, J=12.5 Гц, Су), 1.92 (кв, 2H, J=7.5 Гц, Н-6), 2.30 (к, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.55 (м, 2H, Н-5), 2.72

(м, 4H, H-7, C-CH₂-C₆H₅), 3.30 (м, 2H, -CH₂-C-
C₆H₅), 4.29 (с, 2H, N-CH₂-CON), 4.64 (т, 1H,
J=11.5 Гц, N-CH), 7.22 (м, 5H, C₆H₅), 8.26 (т, 1H,
J=4.6 Гц, CONH).

**N-(3-Хлоро-4-метоксифеніл)-2-(3-циклогексил-
2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]
піримідин-1-іл)ацетамід (7є).** Одержують аналогічно
сполуці **7а** із 0,5 г (0,0017 Моль) кислоти **6**,
0,324 г (0,002 Моль) *N,N'*-карбонілдіімідазолу та
0,268 г (0,0017 Моль) 3-хлоро-4-метоксіаніліну.
Вихід — 0,624 г (85%). Т.пл. — 234-236°C. Спектр
ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.10 (м, 1H, Су), 1.24 (к, 2H,
J=12.8 Гц, Су), 1.49 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.59 (д,
1H, J=12.1 Гц, Су), 1.75 (д, 2H, J=12.5 Гц, Су),
1.97 (кв, 2H, J=7.5 Гц, H-6), 2.32 (к, 2H, J=12.5 Гц,
Су), 2.58 (т, 2H, J=7.5 Гц, H-5), 2.82 (т, 2H,
J=7.5 Гц, H-7), 3.82 (с, 3H, OCH₃), 4.51 (с, 2H,
N-CH₂), 4.65 (т, 1H, J=11.5 Гц, N-CH), 7.14 (д,
1H, J=8.8 Гц, C₆H₃), 7.40 (д, 1H, J₁=8.8 Гц, J₂=2.4 Гц,
C₆H₃), 7.76 (д, 1H, J=2.0 Гц, C₆H₃), 10.34 (с, 1H, NH).

**N-[4-(Ацетиламіно)феніл]-2-(3-циклогексил-2,
4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]
піримідин-1-іл)ацетамід (7ж).** Одержують аналогічно
сполуці **7а** із 0,5 г (0,0017 Моль) кислоти **6**,
0,324 г (0,002 Моль) *N,N'*-карбонілдіімідазолу та
0,255 г (0,0017 Моль) 4-ацетиламіноаніліну. Вихід —
0,505 г (70%). Т.пл. — 255-257°C. Спектр ЯМР ¹H,
δ, м.ч.: 1.11 (м, 1H, Су), 1.24 (к, 2H, J=12.8 Гц,
Су), 1.49 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.59 (д, 1H,
J=12.1 Гц, Су), 1.74 (д, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.02 (м,
5H, CH₃, H-6), 2.30 (к, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.59 (т,
2H, J=7.5 Гц, H-5), 2.82 (т, 2H, J=7.5 Гц, H-7),
4.52 (с, 2H, N-CH₂), 4.65 (т, 1H, J=11.5 Гц, N-
CH), 7.49 (к, 4H, J=4.9 Гц, C₆H₄), 9.88 (с, 1H,
NH), 10.25 (с, 1H, NH).

**2-(3-Циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гекса-
гідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)-N-(1,3-тіазол-
2-іл)ацетамід (7з).** Одержують аналогічно сполуці **7а**

із 0,5 г (0,0017 Моль) кислоти **6**, 0,324 г (0,002 Моль)
N,N'-карбонілдіімідазолу та 0,17 г (0,0017 Моль)
2-амінотіазолу. Вихід — 0,471 г (74%). Т.пл. —
184-186°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.11 (м, 1H,
Су), 1.24 (к, 2H, J=12.8 Гц, Су), 1.49 (д, 2H,
J=12.1 Гц, Су), 1.58 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.74 (д,
2H, J=12.5 Гц, Су), 1.97 (кв, 2H, H-6), 2.28 (к, 2H,
J=12.5 Гц, Су), 2.59 (т, 2H, J=7.5 Гц, H-5), 2.81 (т,
2H, J=7.5 Гц, H-7), 4.65 (с, 3H, N-CH, N-CH₂),
7.26 (д, 1H, J=3.4 Гц, тіазоло), 7.49 (д, 1H, J=3.4
Гц, тіазоло), 12.51 (с, 1H, NH).

**2-(3-Циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гекса-
гідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)-N-(3-мор-
фолін-4-ілпропіл)ацетамід (7и).** Одержують ана-
логічно сполуці **7а** із 0,5 г (0,0017 Моль) кислоти
6, 0,324 г (0,002 Моль) *N,N'*-карбонілдіімідазолу
та 0,245 г (0,0017 Моль) *N*-3-амінопропілморфо-
ліну. Вихід — 0,441 г (62%). Т.пл. — 171-173°C.
Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.10 (м, 1H, Су), 1.24 (к,
2H, J=12.8 Гц, Су), 1.47 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су),
1.56 (м, 3H, Су, C-CH₂-C), 1.74 (д, 2H, J=12.5 Гц,
Су), 1.95 (кв, 2H, J=7.5 Гц, H-6), 2.32 (м, 8H, Су,
-CH₂-N-(CH₂)₂-), 2.56 (т, 2H, J=7.5 Гц, H-5), 2.76
(т, 2H, J=7.5 Гц, H-7), 3.09 (к, 2H, J₁=5.8 Гц,
J₂=6.8 Гц, CON-CH₂-C), 3.56 (с, 4H, CH₂-O-CH₂),
4.30 (с, 2H, N-CH₂-CON), 4.64 (м, 1H, N-CH),
8.16 (т, 1H, J=5.3 Гц, CONH).

Висновки

Алкілуванням 3-циклогексил-6,7-дигідро-1H-цик-
лопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діону бензилгало-
генідами, α-галогенкетонами, хлорацетамідами син-
тезовано ряд нових похідних 6,7-дигідро-1H-цик-
лопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діону. Показано,
що серед синтезованих сполук знайдені речовини,
спазмолітична активність яких в умовах моделю-
вання фенілефрінового спазму судин перевищує
препарат порівняння дротаверин.

Література

1. Sekiya T., Hiranuma H., Kanayama T., Hata S. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1980. — Vol. 15. — P. 317.
2. Sekiya T., Hiranuma H., Kanayama T. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1982. — Vol. 17. — P. 75.
3. Terashima K., Shimamura H., Kawase A. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1995. — Vol. 43, №11. — P. 2021-2023.
4. Пат. США 4749704 // <http://ru.espacenet.com>.
5. Пат. США 4352928 // <http://ru.espacenet.com>.
6. <http://195.178.207.233/PASS/>.
7. Senda S., Hirota K., Maeno K. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1973. — Vol. 21, №9. — P. 1894-1900.
8. Пат. США 3235360 // <http://ru.espacenet.com>.
9. Пат. 40845 и Україна С 07 D 239/70, А 61 К 31/517. 1,3-дизаміщені похідні 6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діону, що проявляють спазмолітичну активність / А.М.Демченко, Ю.М.Кононевич, Т.П.Притула та ін. — Заявл.: 02.12.2008. Опубл.: 27.04.2009. — Бюл. №8.

Надійшла до редакції 05.11.2009 р.