

УДК 547.732:547.853.3:66.095.112:66.095.253

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ АЛКИЛ 3-АМИНО-5-МЕТИЛ-4-ОКСО-2-ТИОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОТИЕНО[2,3-d]ПИРИМИДИН-6-КАРБОКСИЛАТОВ

С.Н.Коваленко, С.В.Власов, А.И.Федосов, В.П.Черных

Национальный фармацевтический университет,
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: kosn@ukrfa.kharkov.ua*Ключевые слова: тиофен; пиримидин; алкилирование; ацилирование*

Осуществлен синтез алкил 3-амино-5-метил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилатов и проведено их алкилирование; моноацилирование аминогруппы обоих полученных классов веществ затруднено, однако при кипячении исходных тионов в ангидридах низших алифатических карбоновых кислот получены конденсированные производные тиадиазола.

THE SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF ALKYL 3-AMINO-5-METHYL-4-OXO-2-THIOXO-1,2,3,4-TETRAHYDROTHIENO[2,3-d]PYRIMIDINE-6-CARBOXYLATES

S.N.Kovalenko, S.V.Vlasov, A.I.Fedosov, V.P.Chernykh

The synthesis of 3-amino-5-methyl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylates has been carried out and they have been alkylated; the monoacylation of aminogroup of both classes of compounds obtained met some difficulties, whereas the refluxing of the starting thiones in lower alkyl carboxylic acid anhydrides resulted in the condensed derivatives of [1,3,4]thiadiazole.

СИНТЕЗ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ АЛКІЛ 3-АМІНО-5-МЕТИЛ-4-ОКСО-2-ТІОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГІДРОТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИН-6-КАРБОКСИЛАТІВ

С.М.Коваленко, С.В.Власов, А.І.Федосов, В.П.Черних

Здійснено синтез алкіл 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]пиримідин-6-карбоксилатів та проведено їх алкілювання; моноацилювання аміногрупи обох одержаних класів сполук є важким, проте при кип'ятінні вихідних тіонів у ангідридах нижчих алифатичних карбонових кислот були одержані конденсовані похідні тиадиазолу.

Известно, что производные 5-метил-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты обладают различными видами биологической активности. Например, среди них известны сильные анальгетики [1] и антагонисты серотониновых рецепторов [2], которые также могут использоваться для лечения ишемической болезни сердца [3]. Соединения, содержащие родственный структурный фрагмент, являются ингибиторами Cdk4 и обладают противораковой активностью, связанной с влиянием на регуляцию цикла клеточного деления [4], они также запатентованы как средства для лечения ожирения или диабета [5].

Принимая во внимание подобные биологические свойства производных 5-метил-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты и то, что данный класс соединений, к сожалению, недостаточно исследован, мы остановились на изучении реакций алкилирования и ацилирования, не описанных ранее в литературе эфиров 3-амино-5-метил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты.

Исходные эфиры 3-амино-5-метил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты 3a ($R^1 = \text{OMe}$) и 3b ($R^1 = \text{OEt}$)

получали по следующей схеме. На первой стадии были получены соответствующие диэфиры 5-амино-3-метил-2,4-тиофендикарбоновой кислоты 2a ($R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{Me}$) и 2b ($R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = \text{Et}$) по Гевальду [2, 6]. Далее на основе соединений 2 были получены ключевые полупродукты 3 (схема 1).

Для синтеза соединений 3 мы остановились на методе с использованием сероуглерода, так как описано, что он дает большие выходы по сравнению с использованием изотиоцианатов в реакции с гидразингидратом [7] и, кроме того, позволяет избежать работы с высокотоксичным тиофосгеном. Интересным фактом является то, что при получении производных 3, которые содержат сложноэфирную группу, мы не наблюдали продуктов гидразинолиза сложного эфира, что говорит о низкой реакционной способности соответствующей карбоксильной группы. В ^1H ЯМР-спектрах синтезированных соединений 3 проявляются сигналы метильной группы в положении 5 при 2,75 м.д., а также значительно уширенный сигнал NH протонов при 7,09-7,15 м.д.

Дальнейший синтез соединений 6a-6n проводили при обработке исходных билдинг-блоков 3a и 3b алкилгалогенидами 4 и амидами хлоруксус-

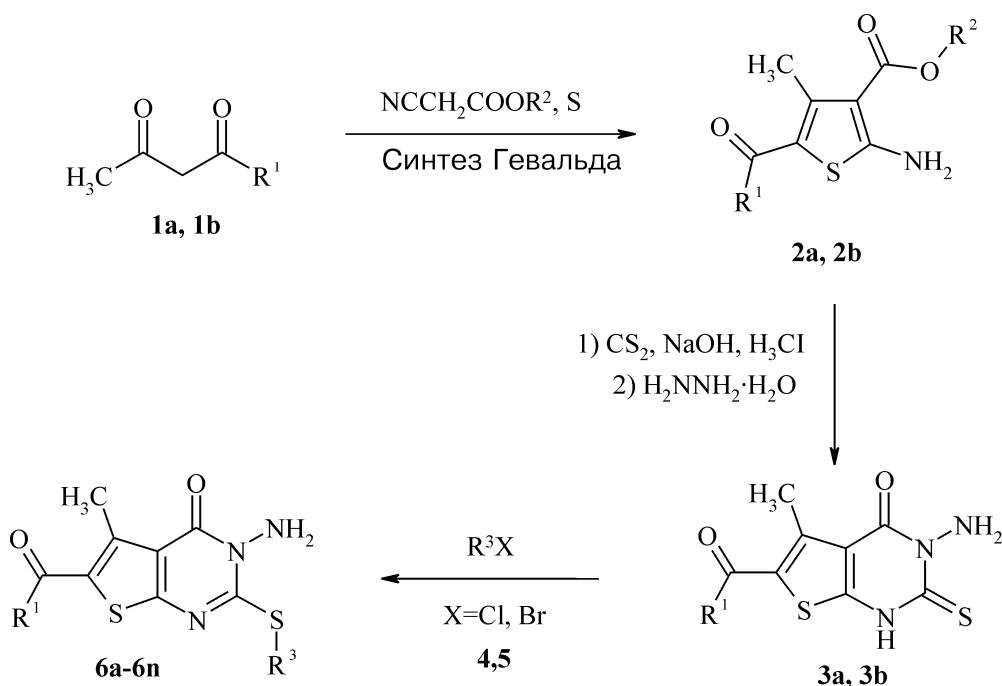


Схема 1

ной кислоты 5, в результате чего были получены соответствующие эфиры 3-амино-5-метил-2-алкилтио-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты 6 (схема 1).

В спектрах ^1H ЯМР соединений 6 сигнал протонов NH_2 группы в положении 3 имеет вид четкого неуширенного синглета при 5,48-5,83 м.д., что, вероятно, говорит об уменьшении водородной связанности данной аминогруппы по сравнению с исходными тионами 3. Физико-химические характеристики и данные ^1H ЯМР спектров ряда полученных таким образом производных 6 представлены в табл. 1 и 2 соответственно.

С целью дальнейшей модификации производных 6 нами была изучена возможность их ацилирования для получения эфиров 5-метил-3-алкилкарбоксамидо-2-алкилтио-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты. Однако оказалось, что аминогруппа в положении 3 тиенопиримидинового ядра соединений 6 малоактивна и ее не удалось проацилировать 1-3 кратным избытком уксусного (7a) или пропионового (7b) ангидридов при кипячении в диоксане, в то время как проведение реакции в среде уксусного ангидрида привело для соединения 6a ($\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$) к получению диацетильного производного 8 (схема 2).

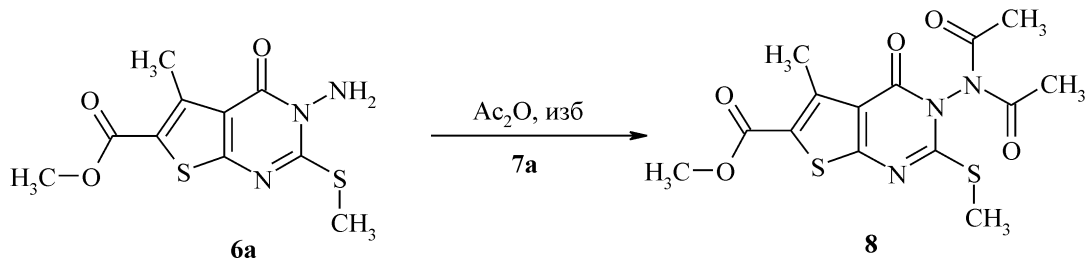


Схема 2

Еще менее успешной оказалась попытка синтеза эфиров 5-метил-3-алкилкарбоксамидо-2-алкилтио-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты через использование алкил 5-метил-3-алкилкарбоксамидо-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилатов.

Как показали эксперименты, аминогруппа тионов 3 в реакциях ацилирования значительно менее активна, чем у соединений 6. Данный факт обусловлен скорее всего наличием сразу двух водородных связей между аминогруппой, а также оксо- и тионной группами в положениях 4 и 2 1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидина в структуре тионов 3 соответственно.

При обработке соединений 3 избытком ангидридов низших алифатических карбоновых кислот (7a $\text{R}^4 = \text{Me}$; 7b $\text{R}^4 = \text{Et}$; 7c $\text{R}^4 = i\text{-Pr}$) при кипячении произошло замыкание 1,3,4-тиадиазольного цикла, и нами были выделены соединения 9, структура которых была установлена на основании данных ^1H ЯМР-спектроскопии и хроматомасс-спектрометрии (схема 3). В случае соединений 9 в спектрах ^1H ЯМР отсутствуют сигналы NH протонов, но при этом сохраняются сигналы протонов сложноэфирных групп (3,78-3,82 м.д. [3H, с., COOCH_3] или 1,27-1,30 м.д. [3H, т., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$] и 4,29-4,32 м.д. [2H, к., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$])

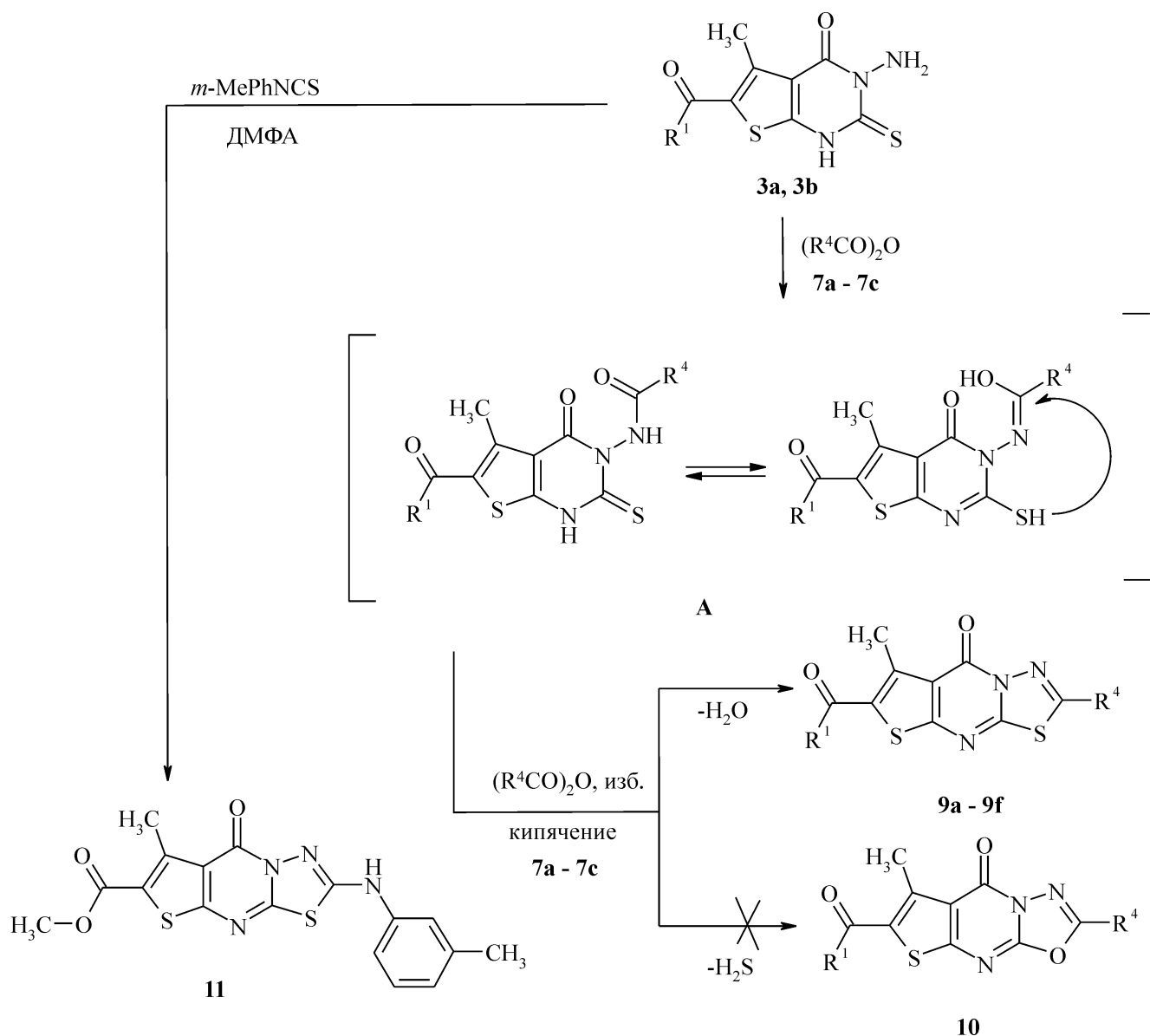


Схема 3

и алифатических радикалов ангидридов, которые использовались в реакции (1,29-3,45 м.д.). Хромато-масс-спектры (LC/MS) соединений **9d** и **9e** свидетельствуют о закрытии именно тиадиазольного, а не оксадиазольного цикла, о чем говорит наличие пика более тяжелого квазимолекулярного иона для выделенных на ВЭЖХ индивидуальных продуктов, чем возможно для оксааналогов **10**.

Интересным в данном случае является, то, по-видимому, образующийся в процессе реакции амид **A** тут же под влиянием дегидратирующих свойств среды циклизуется в алкил 2-алкил-6-метил-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]тиено[2,3-д]пиримидин-7-карбоксилат **9** и при этом не образуется соединение **10**. Данное поведение **A** говорит о значительно более высоких нуклеофильных свойствах серы в положении 2 2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротииено[2,3-д]пиримидин-4-оновой системы по сравнению с атомом кислорода в амид-

ном фрагменте. Еще одним из факторов, способствующих циклизации **A**, скорее всего является более высокая термодинамическая стабильность образующихся гетероциклических систем **9** по сравнению с промежуточными амидами. Подобное предположение подтверждает также то, что в условиях более мягких, чем кипячение в ангидриде (ДМФА, 100°С) нам удалось легко циклизовать эфир **3a** *m*-метилфенилизотиоцианатом без выделения промежуточной тиомочевины с образованием продукта **11**. Полученные нами результаты в данном случае хорошо согласуются с известными ранее для родственных гетероциклических систем [8-11]. Используя данный подход, мы получили ряд соединений **9**. Физико-химические характеристики и спектральные данные для алкил 2-алкил-6-метил-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]тиено[2,3-д]пиримидин-7-карбоксилатов **9a-9f** приведены в табл. 3 и 4 соответственно.

Таблица 1

Физико-химические характеристики и данные ИК-спектров алкил 3-амино-5-метил-2-алкилтио-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилатов ба-бп














Соединения	R ¹	R ³	Молекулярная формула Т пл. °С	Выход, %	N%	ИК-спектр
					расч. найд.	
6a	OMe	Me	C ₁₁ H ₁₄ N ₃ O ₃ S ₂ 238-240	65	13,99 13,81	3324 3261 1714 1669 1535 1510 1464 1375
6b	OMe		C ₁₈ H ₂₀ N ₃ O ₃ S ₂ 210-212	73	10,76 10,65	3324 3279 3213 2953 1719 1680 1629 1509 1461 1374
6c	OMe		C ₁₇ H ₁₇ ClN ₃ O ₃ S ₂ 185-187	75	10,23 10,15	3321 3278 3213 2953 1715 1678 1631 1513 1490 1459
6d	OMe		C ₂₁ H ₂₆ N ₃ O ₃ S ₂ 227-229	78	9,71 9,62	3210 2952 1720 1686 1506 1463
6e	OMe		C ₂₀ H ₂₃ N ₄ O ₅ S ₂ 252-254	68	11,30 11,21	3200 3175 1672 1660 1536 1482
6f	OMe		C ₂₀ H ₂₃ N ₄ O ₅ S ₂ 221-223	77	12,49 12,40	3287 2919 1718 1672 1512 1471
6g	OMe		C ₂₁ H ₂₃ N ₄ O ₄ S ₂ 243-245	79	12,19 12,10	2862 1719 1668 1512 1464
6h	OMe		C ₁₉ H ₂₁ N ₄ O ₄ S ₂ 230-232	77	12,92 12,83	3296 2967 1688 1660 1543 1512
6i	OMe		C ₂₁ H ₂₅ N ₄ O ₄ S ₂ 226-228	69	12,14 12,05	2921 1717 1642 1512 1483
6j	OMe		C ₂₀ H ₂₃ N ₄ O ₄ S ₂ 246-248	75	12,51 12,42	3231 2920 1720 1664 1594 1463
6k	OEt		C ₁₉ H ₁₈ F ₃ N ₄ O ₃ S ₂ 226-229	86	11,52 11,43	3283 2920 1719 1674 1541 1462
6l	OEt		C ₂₀ H ₂₃ N ₄ O ₄ S ₂ 239-241	76	12,11 12,02	3268 2932 1719 1685 1539 1463
6m	OEt		C ₂₂ H ₂₅ N ₄ O ₄ S ₂ 229-231	70	11,18 11,09	3295 2912 1688 1637 1512 1458
6n	OEt		C ₂₁ H ₂₅ N ₄ O ₃ S ₂ 234-236	82	11,78 11,69	2982 1715 1642 1512

Таблица 2

Данные спектров ^1H ЯМР алкил 3-амино-5-метил-2-алкилтио-4-оксо-3,4-дигидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилатов ба-бп

Соединение	Химический сдвиг, δ , м.д.			
	NH ₂ (1H, с.)	CH ₃ (3H, с.)	R ¹	R ³
6a	5,73	2,78	3,83 (3H, с., COOCH ₃)	2,38 (3H, с., SCH ₃)
6b	5,72	2,76	3,81 (3H, с., COOCH ₃)	2,22 (3H, с., ArCH ₃); 4,23 (2H, с., SCH ₂ Ar); 7,09 (2H, д., 3'H + 5'H); 7,31 (2H, д., 2'H + 6'H)
6c	5,74	2,78	3,79 (3H, с., COOCH ₃)	4,26 (2H, с., SCH ₂ Ar); 7,45 (4H, м., Ar-H)
6d	5,48	2,83	3,83 (3H, с., COOCH ₃)	1,31 (9H, с., C(CH ₃) ₃); 4,26 (2H, с., SCH ₂ Ar); 7,81 (4H, м., Ar-H)
6e	5,82	2,83	3,81 (3H, с., COOCH ₃)	1,3 (3H, т., PhOCH ₂ CH ₃); 3,95(4H, м., PhOCH ₂ CH ₃ + SCH ₂ CONHAr); 6,87 (1H, д., 3'H + 5'H); 7,48 (2H, д., 2'H + 6'H); 10,09 (1H, уш.с., CONHAr)
6f	5,82	2,80	3,82 (1H, с., COOCH ₃)	1,3 (3H, т., PhOCH ₂ CH ₃); 4,09 (4H, м., SCH ₂ CONHAr + PhOCH ₂ CH ₃); 6,85 (1H, т., 5'H); 7,0 (1H, м., 3'H+4'H); 7,97 (1H, д., 6'H); 9,19 (1H, уш.с., CONHAr)
6g	5,76	2,78	3,81 (3H, с., COOCH ₃)	1,95 (2H, м., 3'H, (CH ₂)); 2,78 (2H, м., 4'H, (CH ₂)); 3,73 (2H, м., 2'H, (CH ₂)); 4,18 (2H, с., SCH ₂ COHt) 7,16 (1H, м., 7'H); 7,22 (1H, м., 6'H); 7,28 (1H, д., 5'H); 7,48 (1H, д., 8'H)
6h	5,76	2,78	3,76 (3H, с., COOCH ₃)	2,76 (3H, с., SCH ₂ CO(Ar)CH ₃); 3,79 (2H, с., SCH ₂ CO(Ar)CH ₃); 7,30-7,55 (5H, м., Ar-H)
6i	5,76	2,79	3,82 (3H, с., COOCH ₃)	1,05 (3H, м., CH ₂ CH ₃); 2,34 (2H, с., ArCH ₃); 3,67 (4H, м., CH ₂ CH ₃ + SCH ₂ COAr); 7,2 (3H, м., 2'H + 4'H + 6'H); 7,42(1H, т., 5'H)
6j	5,62	2,80	3,77 (3H, с., COOCH ₃)	2,18 (6H, с., 2CH ₃); 3,99 (2H, с., SCH ₂ CO(Ar)CH ₃); 7,00 (3H, м., Ar-H); 9,28 (1H, с., CONHAr)
6k	5,82	2,82	1,29 (3H, т., COOCH ₂ CH ₃); 4,30 (2H, к., COOCH ₂ CH ₃)	3,98 (2H, с., SCH ₂ CONHAr); 7,42 (1H, т., 4'H); 7,51 (1H, д., 6'H); 7,57 (1H, т., 5'H); 7,64 (1H, д., 3'H); 9,79 (1H, с., CONHAr)
6l	5,83	2,84	1,29 (3H, т., COOCH ₂ CH ₃); 4,30 (2H, к., COOCH ₂ CH ₃)	1,3 (6H, т., PhOCH ₂ CH ₃ + COOCH ₂ CH ₃); 4,09 (4H, м., SCH ₂ CONHAr + PhOCH ₂ CH ₃); 6,85 (1H, т., 5H); 7,0 (1H, м., 3H + 4H); 7,97 (1H, д., 6H); 9,19 (1H, с., CONHAr)
6m	5,76	2,78	1,29 (3H, т., COOCH ₂ CH ₃); 4,29 (2H, к., COOCH ₂ CH ₃)	1,95 (2H, м., 3'H, (CH ₂)); 2,78 (2H, м., 4'H, (CH ₂)); 3,73 (2H, м., 2'H, (CH ₂)); 4,18 (2H, с., SCH ₂ COHt) 7,16 (1H, м., 7'H); 7,22 (1H, м., 6'H); 7,28 (1H, д., 5'H); 7,48 (1H, д., 8'H)
6n	5,74	2,79	1,32 (3H, т., COOCH ₂ CH ₃); 4,31 (2H, к., COOCH ₂ CH ₃)	1,04 (3H, т., CH ₂ CH ₃); 2,32 (2H, с., ArCH ₃); 3,67 (4H, м., CH ₂ CH ₃ + SCH ₂ COAr); 7,2 (3H, м., 2'H + 4'H + 6'H); 7,42(1H, т., 5'H)

Экспериментальная часть

Все растворители и реагенты были получены из коммерческих источников. ИК-спектры запи-

саны на FT-IR спектрометре Bruker Tensor-27 в таблетках KBr. Спектры ^1H ЯМР записаны на спектрометре Varian Mercury (200 MHz) или Bruker DRX-500 (500 MHz) в DMSO-d₆, внутренний

Таблица 3

Физико-химические характеристики и данные ИК-спектров алкил 2-алкил-6-метил-5-оксо-5H-[1,3,4]тиадиазола[3,2-а]тиено[2,3-d]пиримидин-7-карбоксилатов 9a-9f

Соединение	R ¹	R ⁴	Молекулярная формула Т пл. °С	Выход, %	N%	ИК-спектр
					расч. найд.	
9a	OMe	Me	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₃ S ₂ 255-257	65	14,23 14,12	1725 1706 1445 1377
9b	OMe	Et	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₃ S ₂ 180-182	70	14,23 14,19	1727 1710 1687 1607 1537 1522
9c	OMe	i-Pr	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃ S ₂ 210-212	68	12,99 12,88	1720 1691 1607 1537 1522 1446
9d	OEt	Me	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₃ S ₂ 208-210	72	14,23 14,15	1726 1695 1480 1450
9e	OEt	Et	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₃ S ₂ 163-165	64	14,23 14,13	1715 1692 1539 1450
9f	OEt	i-Pr	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃ S ₂ 128-130	71	12,99 12,86	1719 1693 1604 1534 1525 1460

Таблица 4

Данные спектров ^1H ЯМР алкил 2-алкил-6-метил-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]тиено[2,3-д]пиримидин-7-карбоксилатов 9а-9ф

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.			LC/MS [МН] [†]
	CH ₃ (3Н, с.)	R ¹	R ⁴	
9a	2,81	3,82 (3Н, с., COOCH ₃)	2,69 (3Н, с., CH ₃)	-
9b	2,78	3,78 (3Н, с., COOCH ₃)	1,29 (3Н, т., CH ₂ CH ₃); 3,12 (2Н, к., CH ₂ CH ₃)	-
9c	2,81	3,82 (3Н, с., COOCH ₃)	1,34 (6Н, м., CH(CH ₃) ₂); 3,45 (1Н, м., CH(CH ₃) ₂)	-
9d	2,81	1,29 (3Н, т., COOCH ₂ CH ₃); 4,30 (2Н, к., COOCH ₂ CH ₃)	2,69 (3Н, с., CH ₃)	310
9e	2,83	1,30 (6Н, м., CH ₂ CH ₃ + COOCH ₂ CH ₃); 4,32 (2Н, к., COOCH ₂ CH ₃); 3,12 (2Н, к., CH ₂ CH ₃)	2,69 (3Н, с., CH ₃)	324
9f	2,84	1,27 (3Н, т., COOCH ₂ CH ₃); 4,29 (2Н, к., COOCH ₂ CH ₃)	1,36 (6Н, м., CH(CH ₃) ₂); 3,45 (1Н, м., CH(CH ₃) ₂)	-

стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе Finnigan MAT-4615 В (ЕІ 70 еV). Хромато-масс-спектры (LC/MS) получены на приборе Shimadzu 10-AV LC с автосамплиером, Glison — 215, масс-спектрометр API 150 EX, УФ-детектор 215 — 254 нм, ELS (колонки Luna-C18, Phenomenex, 5 см x 2 мм).

Метил 3-амино-5-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-д]пиримидин-4-он-6-карбоксилат 3а.

К раствору 9,0 г (0,039 Моль) диметил 5-амино-3-метил-2,4-тиофендикарбоксилата 2а в ДМСО добавляли 8,5 мл (0,136 Моль) сероуглерода, а потом 1,63 г (0,041 Моль) гидроксида натрия (раствор в 5 мл воды) при охлаждении. Смесь перемешивали в течение 6 часов и потом добавляли 2,6 мл метилйодида (0,041 Моль). Образовавшийся осадок дитиокарбамата отфильтровывали и высушивали. Далее к суспензии дитиокарбамата 8 г (0,025 Моль) в изопропанол 50 мл добавляли 5 мл гидразингидрата и смесь кипятили 15 мин. Белый осадок 3а отфильтровывали и промывали на фильтре изопропанолом. Аналитический образец получали перекристаллизацией из смеси изопропанола с ДМФА. Выход — 73%.

Т пл. — 261-263°C.

ИК (KBr, см⁻¹): 3391, 3017, 2956, 1714, 1670, 1556, 1433.

^1H ЯМР (500 МНz): 2,75 (3Н, с., CH₃); 3,80 (3Н, с., OCH₃); 7,15 (3Н, уш.с., NH₂ + NH). Найдено, %: N — 16,14. C₉H₉N₃O₃S₂. М + 271. Вычислено, %: N — 15,89. М. — 271,32.

Этил 3-амино-5-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-д]пиримидин-4-он-6-карбоксилат 3б.

Выход — 78%. Т пл. — 246-248°C.

ИК (KBr, см⁻¹): 3456, 3380, 2986, 1712, 1629, 1537.

^1H ЯМР (500 МНz): 1,30 (3Н, т., COOCH₂CH₃); 2,75 (3Н, с., CH₃); 4,27 (2Н кв., COOCH₂CH₃); 7,09 (3Н, м., NH₂ + NH). Найдено, %: N — 15,88. C₁₀H₁₁N₃O₃S₂. М + 285. Вычислено, %: N — 15,76. М. — 285,35.

Общая методика получения эфиров 3-амино-5-метил-2-алкилтио-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-д]пиримидин-6-карбоновой кислоты 6.

К раствору эфира 3 (0,01 Моль) в 5 мл ДМФА и триэтиламина (0,012 Моль) добавляли хлорпро-

изводное (4 или 5) (0,011 Моль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой, а осадок, который образовался, отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси изопропанол — ДМФА.

Метил 3-ацетил(метил)карбоксамидо-5-метил-2-метилтио-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-д]пиримидин-6-карбоксилат 8.

Раствор 0,3 г (0,0105 Моль) метил 3-амино-5-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-д]пиримидин-4-он-6-карбоксилата 6а в 1 мл уксусного ангидрида кипятили в течение 2 часов. После охлаждения смесь разбавляли водой и нагревали для разложения избытка ангидрида при 50°C. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали. Выход — 63%.

Т пл. — 215-16°C.

ИК (KBr, см⁻¹): 1749, 1704, 1693, 1459, 1459, 1435.

^1H ЯМР (200 МНz): 2,38 (6Н, с., 2(COCH₃)); 2,57 (3Н, с., SCH₃); 2,84 (3Н, с., CH₃); 3,83 (3Н, с., OCH₃). Найдено, %: N — 11,28. МН + 370. C₁₄H₁₅N₃O₅S₂. Вычислено, %: N — 11,37. М. — 369,42.

Общая методика получения алкил 2-алкил-6-метил-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]тиено[2,3-д]пиримидин-7-карбоксилатов 9.

Суспензию 3 (0,01 Моль) в 2 мл соответствующего ангидрида алифатической кислоты (7а-7с) кипятили в течение 5 часов. После смесь охлаждали, а образовавшийся осадок продукта 9 отфильтровывали. В случае если осадок не образовывался, остатки ангидрида удаляли под вакуумом, а оставшееся масло кристаллизовали из 80% водного изопропанола.

Метил 6-метил-5-оксо-2-(3-толуидино)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]тиено[2,3-д]пиримидин-7-карбоксилат 11.

К раствору 3а 0,25 г (0,00092 Моль) в 5 мл ДМФА добавляли 0,15 г (0,001 Моль) 3-метилфенилизотиоцианата и смесь перемешивали при 100°C в течение 10-15 мин до выпадения осадка продукта 11. После охлаждения осадок 11 отфильтровывали, тщательно промывали изопропанолом, высушивали. Выход — 57%.

Т пл. — > 300°C.

¹H ЯМР (200 MHz): 2,25 (3H, с., ArCH₃); 2,86 (3H, с., CH₃); 3,80 (3H, с, OCH₃); 6,91 (1H, д., 4'H); 7,25 (1H, т., 5'H); 7,38 (2H, м., 2'H + 6'H); 10,59 (1H, уш,с., NH). Найдено, %: N — 16,32. C₁₇H₁₄N₄O₃S₂. Вычислено, %: N — 16,12. М. — 386,45.

Выводы

Осуществлен синтез алкил 3-амино-5-метил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]

пиримидин-6-карбоксилатов 3, а также S-алкильных производных 6 на их основе. Установлено, что моноацилирование аминогруппы обоих полученных классов веществ затруднено, однако при кипячении исходных тионов 3 в ангидридах низших алифатических карбоновых кислот были получены алкил 2-алкил-6-метил-5-оксо-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-a]тиено[2,3-d]пиримидин-7-карбоксилаты 9.

Литература

1. Rathod I.S., Pillai A.S., Shirsath V.S. // *Ind. J. Heterocycl. Chem.* — 2000. — 10 (2). — P. 93-96.
2. Пат. WO 9856792 (1998) // *C.A.* — 1999. — Vol. 130. — 66510.
3. Пат. DE 19900545 (2000) // *C.A.* — 2000. — Vol. 133. — 89541.
4. Пат. WO 2002051849 (2002) // *C.A.* — 2002. — Vol. 137. — 63255.
5. Пат. WO 2003053944 (2003) // *C.A.* — 2003. — Vol. 139. — 85360.
6. Gewald K., Schinke E., Boettcher H. // *Chem. Ber.* — 1966. — Vol. 99, №1. — P. 94-100.
7. Pathak U.S., Gandhi N.V., Singh S. et al. // *Ind. J. Chem.* — 1992. — Vol. 31B. — P. 223-229.
8. Pathak U.S., Alagarsamy V. // *Acta Pharm. Turcica.* — 1999. — 41 (1). — P. 37-41.
9. Prasad M.R., Pathak U.S., Rao A.R.R. // *Arzneim.-Forsch.* — 2000. — 50 (10). — P. 904-909.
10. Ahmed E.Kh. // *Heteroatom Chem.* — 2002. — 13 (3). — P. 280-286.
11. Alagarsamy V., Pathak U.S., Meena S. et al. // *Ind. J. Heterocycl. Chem.* — 2003. — 12 (4). — P. 335-338.

Надійшла до редакції 21.06.2007 р.