

УДК 547.722.6:54.057

СИНТЕЗ 2-[(3-ЗАМЕЩЕННЫХ-4-ОКСО-3,4-ДИГИДРО[1]БЕНЗОФУРО[3,2-d]ПИРИМИДИН-2-ИЛ)СУЛЬФАНИЛ]-N-АЛКИЛ(АРИЛ)АЦЕТАМИДОВ

Е.В.Ильченко, О.В.Заремба, А.А.Шеряков, С.Н.Коваленко, В.П.Черных

Национальный фармацевтический университет,
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: kosn@ic.kharkov.ua
Республиканское унитарное предприятие “Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении”,
Минск, Беларусь

Ключевые слова: 2-[(3-замещенные-4-оксо-3,4-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)сульфанил]-N-алкил(арил)ацетамиды; 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-оны; комбинаторный синтез

Разработан метод синтеза новых гетероциклических систем — 2-[(3-замещенных-4-оксо-3,4-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)сульфанил]-N-алкил(арил)ацетамидов. Методом жидкофазного параллельного синтеза получены комбинаторные библиотеки CL1 и CL2 2-[(3-замещенных-4-оксо-3,4-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)сульфанил]-3-N-алкил(арил)ацетамидов.

THE SYNTHESIS OF 2-[(3-SUBSTITUENT-4-OXO-3,4-DIHYDRO[1]BENZOFURO[3,2-d]PYRIMIDIN-2-YL)SULFANYL]-N-ALKYL(ARYL)ACETAMIDES

O.V.Ilchenko, O.V.Zaremba, A.A.Sheryakov, S.M.Kovalenko, V.P.Chernykh

The synthetic method of new heterocyclic systems — 2-[(3-substituent-4-oxo-3,4-dihydro[1]benzofuro[3,2-d]pyrimidin-2-yl)sulfanyl]-N-alkyl(aryl)acetamides has been developed. Using the parallel solution-phase synthesis the combinatorial libraries CL1 and CL2 of 2-[(3-substituent-4-oxo-3,4-dihydro[1]benzofuro[3,2-d]pyrimidin-2-yl)sulfanyl]-N-alkyl(aryl) have been obtained.

СИНТЕЗ 2-[(3-ЗАМІЩЕНИХ-4-ОКСО-3,4-ДИГИДРО[1]БЕНЗО-ФУРО[3,2-d]ПІРИМІДИН-2-ІЛ)СУЛЬФАНИЛ]-N-АЛКІЛ(АРИЛ)АЦЕТАМІДІВ

О.В.Ильченко, О.В.Заремба, А.А.Шеряков, С.М.Коваленко, В.П.Черних

Розроблено метод синтезу нових гетероциклічних систем — 2-[(3-заміщених-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуоро[3,2-d]піримідин-2-іл)сульфанил]-N-алкіл(арил)ацетамідів. Методом рідкофазного параллельного синтезу отримані комбінаторні бібліотеки CL1 та CL2 2-[(3-заміщених-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуоро[3,2-d]піримідин-2-іл)сульфанил]-N-алкіл(арил)ацетамідів.

Гетероциклические системы, содержащие в своей структуре фрагмент 2-тиоксохиназолин-4-она, и его структурные аналоги активно исследуются в последнее время. Интерес к их изучению вызван не только широким спектром физиологической активности, проявляемой этими соединениями [1-7], но и разнообразным синтетическим потенциалом 2-тиоксохиназолин-4-онов. В настоящее время в литературе имеется лишь одна работа по синтезу 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-онов [8], а продукты их алкилирования являются неизученными соединениями. Поэтому производные 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-оны — интересные объекты для построения комбинаторных библиотек с целью поиска новых биологически активных соединений.

Ранее нами был описан синтез и продукты алкилирования новых 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолинов [9] и тиенопиримидин-4-онов

[10]. Полученные результаты побудили нас продолжить исследования и разработать методы алкилирования 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-онов.

В данной работе был осуществлен синтез комбинаторных библиотек CL1 и CL2 2-[(3-замещенных-4-оксо-3,4-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)сульфанил]-3-N-алкил(арил)ацетамидов методом жидкофазного параллельного синтеза.

Взаимодействием этил 3-изотиоцианато-1-бензофуран-2-карбоксилата (1) с различными ароматическими и алифатическими аминами 2{1-4} в присутствии эквимолярного количества триэтиламина были получены 3-N-замещенные-2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-оны 3{1-4} (схема 1).

Взаимодействием 3-замещенных 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-онов 3{1-4} с рядом амидов хлоруксусной кислоты 4{1-11} в присутствии триэтиламина в ДМФА

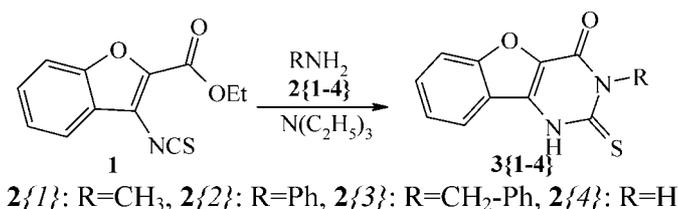
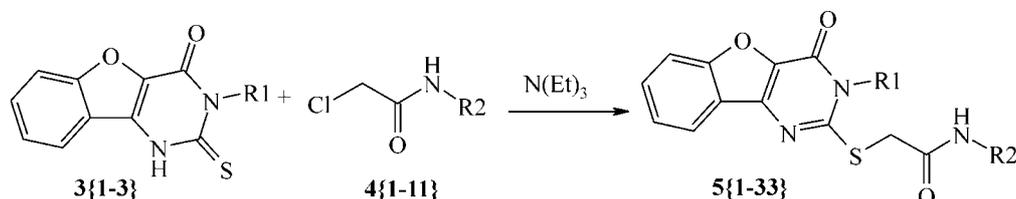


Схема 1



R₁=Ph, CH₂-Ph, Me

R₂=H, Ph, o-Me-Ph, m-Me-Ph, p-Me-Ph, p-F-Ph, 3,4-диMe-Ph, o-OMe-Ph, m-Cl-Ph, o-OEt-Ph, o-Et-Ph

Схема 2

были получены соответствующие 2-[(3-замещенные-4-оксо-3,4-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)сульфанил]-N-алкил(арил)ацетамиды **5\{1-33\}** (схема 2).

Для оптимизации методики синтеза алкилированных продуктов мы опробовали и сравнили несколько методов проведения реакции алкилирования, варьируя условия реакции. Алкилирование 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-онов в водно-спиртовом растворе щелочи является классическим методом и приводит к образованию соответствующих S-алкилированных продуктов. Но данный метод дает неудовлетворительные выходы, так как наряду с образованием целевого продукта происходит частичный щелочной гидролиз амидной группы, что существенно загрязняет продукты реакции и снижает выход. Алкилирование 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-онов в безводном ДМФА с использованием в качестве основания триэтиламина позволило нам достичь высоких выходов образования алкилированных продуктов (80-95%) и получать соединения с удовлетворительной степенью чистоты (90-99%). Продукты алкилирования выделялись при разбавлении реакционной смеси водой и очищались перекристаллизацией из пропанола-2.

Используя синтетически доступные амиды хлоруксусной кислоты, мы приняли данную методику для синтеза ряда 2-[(3-замещенных-4-оксо-3,4-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)сульфанил]-N-алкил(арил)ацетамидов. Синтез алкилированных продуктов осуществляли путем жидкофазного параллельного синтеза с использованием лабораторного реактора "CombiSyn-012-3000". К смеси 3-замещенного 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-она и эквимолярного количества триэтиламина в безводном ДМФА добавляли соответствующий амид хлоруксусной кислоты. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1-2 ч. Контроль образования продуктов реакции осуществляли методами ТСХ и УФ-спектроскопии.

Для расширения области поиска потенциальных биологически активных соединений получены библиотеки 2-[(3-замещенных-4-оксо-3,4-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)сульфанил]-N-алкил(арил)ацетамидов CL1-CL2 из 274 соединений. В качестве базовой структуры для получения комбинаторных библиотек использовали 3-замещенные 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-оны (рис. 1).

Интересно, что алкилирование соединения **3\{4\}** в ДМФА при комнатной температуре в присутст-

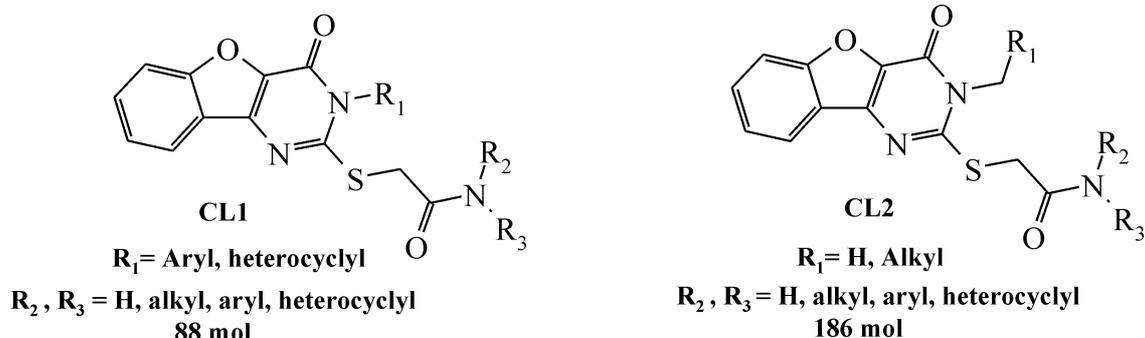
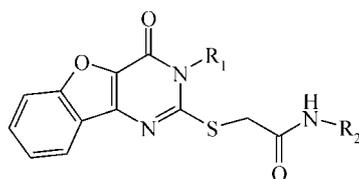


Рис. Примеры комбинаторных библиотек 2-[(3-замещенных-4-оксо-3,4-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)сульфанил]-N-алкил(арил)ов.

Таблица 1

Константы, выходы и данные элементного анализа соединений 5{1-33}, 3{4}, 6, 7



Соединение	R ₁	R ₂	Брутто-формула	М.м.	N, % Рассч./ Эксп.	S, % Рассч./ Эксп.	Т.пл., °C	Выход, %
5{1}	Me	H	C ₁₃ H ₉ N ₃ O ₃ S	289,31	14,52/14,49	11,08/11,05	263-65	95
5{2}	Me	Ph	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	365,41	11,50/11,48	8,77/8,76	251-53	89
5{3}	Me	o-Me-Ph	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	379,44	11,07/11,05	8,45/8,43	249-51	87
5{4}	Me	m-Me-Ph	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	379,44	11,07/11,06	8,45/8,43	215-17	88
5{5}	Me	p-Me-Ph	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	379,44	11,07/11,06	8,45/8,45	248-50	92
5{6}	Me	p-F-Ph	C ₁₉ H ₁₄ FN ₃ O ₃ S	383,40	10,96/10,95	8,36/8,34	238-40	87
5{7}	Me	3,4-диMe-Ph	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	393,47	10,68/10,65	8,15/8,13	247-49	89
5{8}	Me	o-OMe-Ph	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	395,44	10,63/10,60	8,11/8,12	195-97	86
5{9}	Me	m-Cl-Ph	C ₁₉ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ S	399,86	10,51/10,50	8,02/7,99	210-12	85
5{10}	Me	o-OEt-Ph	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	409,47	10,26/10,25	7,83/7,81	187-89	88
5{11}	Me	o-Et-Ph	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	393,47	10,68/10,64	8,15/8,12	230-32	84
5{12}	Ph	H	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	351,39	11,96/11,93	9,12/9,11	253-55	89
5{13}	Ph	Ph	C ₂₄ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	427,49	9,83/9,81	7,50/7,48	235-36	88
5{14}	Ph	o-Me-Ph	C ₂₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	441,51	9,52/9,51	7,56/7,55	228-29	87
5{15}	Ph	m-Me-Ph	C ₂₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	441,51	9,52/9,50	7,56/7,54	212-14	85
5{16}	Ph	p-Me-Ph	C ₂₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	441,51	9,52/9,50	7,56/7,55	215-16	80
5{17}	Ph	p-F-Ph	C ₂₄ H ₁₆ FN ₃ O ₃ S	445,48	9,43/9,40	7,20/7,21	243-45	85
5{18}	Ph	3,4-диMe-Ph	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	455,54	9,22/9,21	7,04/7,02	227-29	87
5{19}	Ph	o-OMe-Ph	C ₂₅ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	457,51	9,18/9,16	7,01/6,98	208-10	85
5{20}	Ph	m-Cl-Ph	C ₂₄ H ₁₆ ClN ₃ O ₃ S	461,93	9,10/9,11	6,94/6,93	206-07	87
5{21}	Ph	o-OEt-Ph	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	471,54	8,91/8,90	6,80/6,79	196-98	88
5{22}	Ph	o-Et-Ph	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	455,54	9,22/9,23	7,04/7,01	212	89
5{23}	CH ₂ Ph	H	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	365,41	11,50/11,48	8,77/8,75	238-40	93
5{24}	CH ₂ Ph	Ph	C ₂₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	441,51	9,52/9,51	7,26/7,24	245-47	89
5{25}	CH ₂ Ph	o-Me-Ph	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	455,54	9,22/9,21	7,04/7,03	255-57	86
5{26}	CH ₂ Ph	m-Me-Ph	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	455,54	9,22/9,24	7,04/7,02	225-27	87
5{27}	CH ₂ Ph	p-Me-Ph	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	455,54	9,22/9,24	7,04/7,03	239-41	88
5{28}	CH ₂ Ph	p-F-Ph	C ₂₅ H ₁₈ FN ₃ O ₃ S	459,50	9,14/9,12	6,98/6,95	232-34	85
5{29}	CH ₂ Ph	3,4-диMe-Ph	C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	469,57	8,95/8,94	6,83/6,80	228-30	87
5{30}	CH ₂ Ph	o-OMe-Ph	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	471,54	8,91/8,89	6,80/6,81	213-15	86
5{31}	CH ₂ Ph	m-Cl-Ph	C ₂₅ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ S	475,96	8,83/8,80	6,74/6,72	212-14	88
5{32}	CH ₂ Ph	o-OEt-Ph	C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₄ S	485,57	8,65/8,63	6,60/6,59	210-12	89
5{33}	CH ₂ Ph	o-Et-Ph	C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	469,57	8,95/8,92	6,83/6,81	248-50	92
3{4}	H	-	C ₁₀ H ₆ N ₂ O ₂ S	218,24	12,84/12,82	14,69/14,67	278-79	85

6	H	-	C ₁₁ H ₈ N ₂ O ₂ S	232,26	12,06/12,03	13,81/13,80	217-19	85
7	CH ₃	-	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	246,29	11,37/11,35	13,02/13,03	202	87

Таблица 2

¹H ЯМР-спектры 2-[(3-замещенных-4-оксо-3,4-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)сульфанил]-N-алкил(арил)ацетамидов 5{1-33}, 3{4}, 6, 7

¹ H ЯМР-спектры, δ, м.д.								
Соединение	s, 2H, SCH ₂	Ароматические протоны	d, 1H, H-6	t, 1H, H-7	t, 1H, H-8	d, 1H, H-9	s, 1H, NH	Другие протоны
1	2	3	4	5	6	7	8	9
5{1}	4,05	-	7,75	7,64	7,47	7,98	7,28, 7,78	3,51 (s, 3H, NCH ₃)
5{2}	4,30	7,02 (m, 1H), 7,24-7,44 (m, 4H)	7,77	7,66	7,56	7,88	10,50	3,60 (s, 3H, NCH ₃)
5{3}	4,30	7,00-7,36 (m, 4H)	7,80	7,64	7,44	7,97	9,80	2,15 (s, 3H, CH ₃), 3,51 (s, 3H, NCH ₃)
5{4}	4,25	6,84 (d, 1H), 7,34-7,52 (m, 3H)	7,78	7,62	7,16	7,90	10,40	2,20 (s, 3H, CH ₃), 3,60 (s, 3H, NCH ₃)
5{5}	4,25	7,08 (d, 2H), 7,52 (d, 2H)	7,77	7,62	7,41	7,91	10,40	2,20 (s, 3H, CH ₃), 3,58 (s, 3H, NCH ₃)
5{6}	4,25	7,14 (m, 2H), 7,60-7,71 (m, 2H)	7,78	7,59	7,41	7,87	10,51	3,58 (s, 3H, NCH ₃)
5{7}	4,25	7,03(d, 1H), 7,41 (d, 2H)	7,77	7,62	7,36	7,91	10,30	2,11 (s, 6H, 2CH ₃), 3,60 (s, 3H, NCH ₃)
5{8}	4,35	6,78-7,80 (m, 3H), 8,00 (d, 1H)	7,78	7,62	7,42	7,94	9,65	3,55 (s, 3H, NCH ₃), 3,70 (s, 3H, NCH ₃)
5{9}	4,30	7,05-7,43 (m, 3H), 7,86 (d, 1H)	7,77	7,62	7,53	7,84	10,75	3,58 (s, 3H, NCH ₃)
5{10}	4,35	6,83 (m, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,97 (d, 1H)	7,78	7,63	7,41	7,94	9,45	1,21 (t, 3H, OCH ₂ CH ₃), 3,60 (s, 3H, NCH ₃), 4,02 (q, 2H, OCH ₂ CH ₃)
5{11}	4,31	7,05-7,31 (m, 4H)	7,80	7,65	7,46	7,99	9,70	0,99 (t, 3H, CH ₂ CH ₃), 2,49 (q, 2H, CH ₂ CH ₃), 3,60 (s, 3H, NCH ₃)
5{12}	3,92	7,42-7,76 (m, 5H)	7,82	7,68	7,48	8,40	7,22, 7,72	-
5{13}	4,20	7,10 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,38-7,62 (m, 7H)	7,81	7,68	7,46	7,95	10,40	-
5{14}	4,18	7,12 (t, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,48-7,66 (m, 5H)	7,82	7,64	7,43	8,20	9,65	2,15 (s, 3H, CH ₃)
5{15}	4,10	6,84 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,42-7,64 (m, 7H)	7,80	7,65	7,38	7,76	10,35	2,20 (s, 3H, CH ₃)
5{16}	4,09	7,08 (d, 2H), 7,44-7,64 (m, 7H)	7,80	7,68	7,42	7,76	10,32	2,18 (s, 3H, CH ₃)
5{17}	4,10	7,11 (t, 2H), 7,49-7,64 (m, 7H)	7,79	7,68	7,42	7,92	10,45	
5{19}	4,60	6,84 (m, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,48-7,66 (m, 6H)	7,82	7,68	7,44	7,96	9,52	3,70 (s, 3H, OCH ₃)
5{20}	4,21	7,08 (d, 1H), 7,32-7,62 (m, 8H)	7,78	7,63	7,39	7,91	10,60	-
5{21}	4,20	6,84 (m, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,45-7,66 (m, 6H)	7,82	7,68	7,43	7,96	9,35	1,35 (s, 3H, CH ₃), 4,05 (q, 2H, OCH ₂ CH ₃)
5{22}	4,15	7,10-7,64 (m, 9H)	7,83	7,66	7,47	8,50	9,60	1,01 (t, 3H, CH ₂ CH ₃), 2,45 (q, 2H, CH ₂ CH ₃)
5{23}	4,01	7,26-7,37 (m, 5H)	7,83	7,68	7,51	8,40	7,25, 7,75	5,40 (s, 2H, NCH ₂)
5{24}	4,22	7,01 (t, 1H), 7,22-7,60 (m, 9H)	7,80	7,62	7,42	7,89	10,50	5,40 (s, 2H, NCH ₂)
5{25}	4,28	7,05-7,40 (m, 9H)	7,83	7,68	7,47	8,00	9,75	2,10 (s, 3H, CH ₃), 5,45 (s, 2H, NCH ₂)
5{26}	4,23	6,84 (d, 1H), 7,23-7,48 (m, 8H)	7,80	7,63	7,16	7,90	10,49	2,25 (s, 3H, CH ₃), 4,22 (s, 2H, NCH ₂)
5{27}	4,21	7,08 (d, 2H), 7,22-7,40 (m, 7H)	7,80	7,64	7,47	7,91	10,35	2,21 (s, 3H, CH ₃), 5,40 (s, 2H, NCH ₂)
5{28}	4,20	7,13 (t, 2H), 7,31 (m, 5H), 7,63 (m, 2H)	7,79	7,66	7,42	7,88	10,55	5,40 (s, 2H, NCH ₂)
5{29}	4,20	7,02 (d, 1H), 7,31 (m, 7H)	7,80	7,64	7,41	7,93	10,32	2,10 (s, 6H, 2CH ₃), 5,40 (s, 2H, NCH ₂)
5{30}	4,30	6,85 (m, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,30 (m, 5H), 7,98 (d, 1H)	7,81	7,65	7,48	7,90	9,65	3,70 (s, 3H, OCH ₃), 5,40 (s, 2H, NCH ₂)
5{31}	4,21	7,09 (m, 1H), 7,22-7,42 (m, 8H)	7,76	7,64	7,48	7,84	10,70	5,40 (s, 2H, NCH ₂)

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5{32}	4,30	6,80 (m, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,30 (m, 5H), 7,99 (d, 2H)	7,80	7,65	7,45	7,90	9,45	1,22 (t, 3H, OCH ₂ CH ₃), 4,02 (q, 2H, OCH ₂ CH ₃), 5,40 (s, 2H, NCH ₂)
5{33}	4,25	7,01-7,39 (m, 9H)	7,81	7,68	7,48	8,01	9,70	0,99 (t, 3H, CH ₂ CH ₃), 2,49 (q, 2H, CH ₂ CH ₃), 5,45 (s, 2H, NCH ₂)
3{4}	-	-	7,70	7,62	7,45	8,12	12,75, 13,60	-
6	-	-	7,79	7,66	7,44	7,99	-	2,61 (s, 1H, SCH ₃)
7	-	-	7,78	7,65	7,45	7,98	-	2,65 (s, 1H, SCH ₃), 3,52 (s, 1H, NCH ₃)

вии триэтиламина приводит к образованию моно-алкилированного продукта 2-(метилсульфанил)[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она 6, дальнейшее алкилирование которого в ДМФА в присутствии карбоната калия ведет к получению диалкилированного продукта 3-метил-2-(метилсульфанил)[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она 7.

Структура всех полученных соединений подтверждена методами элементного анализа (табл. 1), УФ-, ИК-, ПМР-спектроскопии.

¹H ЯМР спектры соединений 5{1-33} характеризуются наличием сигналов ABCD-системы протонов бензофуранового кольца в виде двух дублетных сигналов протонов Н-6 (7.75-7.86 м.д.) и Н-9 (7.76-8.50 м.д.) и двух триплетных сигналов протонов Н-7 (7.59-7.68 м.д.) и Н-8 (7.16-7.56 м.д.) (табл. 2). Также в спектрах присутствуют сигналы соответствующей мультиплетности заместителей в положении 3 гетероцикла в области 6.80-7.99 м.д. в случае ароматического заместителя и в области 6.78-8.00 м.д. в случае алифатического заместителя. Наблюдается характерный сигнал метиленовой группы при 3.92-4.60 м.д. и сигнал протона амидной группы при 9.35-10.75 м.д. В некоторых соединениях (5{1}, 5{12}, 5{23}) протоны амидной группы проявляются в виде двух уширенных сигналов при 7.22-7.78 м.д. Мы предполагаем, что это обусловлено образованием водородной связи одного из протонов амидной группы с атомом азота первого положения.

В ИК-спектрах синтезированных соединений 5{1-33} проявляется сильная полоса поглощения валентных колебаний связи С=О пиримидинового цикла в области 1646-1710 см⁻¹, полосы колебаний связей NH в области 3219-3421 см⁻¹, полосы колебаний связей СН в области 2844-3196 см⁻¹, в области 1403-1624 см⁻¹ полосы С=C и С=N связей ароматических и гетероароматических колебаний (табл. 3).

В УФ-спектрах синтезированных соединений наблюдаются один или два интенсивных максимума поглощения в коротковолновой области 47960-40000 см⁻¹, а также три или четыре максимума поглощения в длинноволновой области от 35780 до 30660 см⁻¹. Следует отметить, что спектры значительно не изменяются в зависимости от

природы заместителя в третьем положении, равно как и от S-алкильного заместителя.

Экспериментальная часть

Все растворители и реагенты были получены из коммерческих источников. Температуры плавления синтезированных веществ получены на приборе фирмы Vuchi (Швейцария) модель В-520. ¹H ЯМР спектры получены на спектрометрах фирмы Varian WXR-400 (200 MHz) в DMSO-D₆ или CDCl₃ (внутренний стандарт ТМС). ИК-спектры измерены на спектрометре Bruker Tensor-27 в таблетках KBr. УФ-спектры измерены на спектрометре Spесord М-40 в пропаноле-2. Ход реакции контролировали методом LC на силикагеле на алюминиевых пластинках Silufol UV₂₅₄ (5 см x 15 см) (Kavalier, Czech Republic), элюент — система растворителей этилацетат — толуол 1:2.

Методика получения этил 3-изотиоцианато-1-бензофуран-2-карбоксилата (1). К раствору этил 3-амино-1-бензофуран-2-карбоксилата (0,1 Моль) в 100 мл хлороформа добавляли 50 мл воды. К полученной смеси при перемешивании по каплям добавляли раствор тиофосгена (0,11 Моль) в 50 мл хлороформа так, чтобы температура реакционной смеси не превышала 25°C. Перемешивание продолжали 2-3 ч. Затем добавляли водный раствор К₂СО до нейтральной среды. Органическую фазу отделяли, промывали водой (3x100 мл), сушили над MgSO₄ и отгоняли хлороформ при пониженном давлении. Полученный продукт использовали в синтезе без дополнительной очистки. Выход — 89%.

Общая методика получения 3-N-замещенных-2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-онов (3{1-4}). К 0,02 Моль (4,95 г) этил 3-изотиоцианатобензо[b]фуран-2-карбоксилата (1), добавляли минимальное количество пропанола-2 (5-7 мл), 0,022 Моль соответствующего амина (2{1-4}) и 0,022 моль триэтиламина. Реакционную смесь выдерживали при 60-70°C при постоянном перемешивании 3 ч. Полученный раствор охлаждали и добавляли уксусную кислоту до слабокислотной среды. Выпавшие осадки отфильтровывали, промывали водой и кристаллизовали из подходящего растворителя. Выход продуктов — 70-91%.

Таблица 3

Данные УФ- и ИК-спектроскопии соединений 5{1-33}

№	УФ-спектроскопия			ИК-спектроскопия			
	ν , см^{-1}	λ , нм	$\epsilon \cdot 10^{-3}$, л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹	ν N-H	ν C-H	ν C=O	ν C=N, ν C=C
1	2	3	4	5	6	7	8
5{1}	40180, 35640, 34400, 32380, 30980	249, 281, 291, 309, 323	5.5, 2.6, 2.8, 2.1, 1.3	3414, 3317, 3219	3074, 2915	1704, 1674	1622, 1591, 1563, 1512, 1488, 1443
5{2}	40860, 35580, 34420, 32280, 31020	245, 281, 291, 310, 322	4.8, 2.2, 2.1, 1.2, 0.7	3303	3064, 2977, 2910	1698, 1659	1621, 1594, 1568, 1514, 1441, 1407
5{3}	43060, 40880, 35640, 34300, 32300, 31060	232, 245, 281, 292, 310, 322	39.6, 39.7, 14.9, 16.6, 12.7, 8.8	3280	3050, 298, 2918	1702, 1665	1623, 1593, 1572, 1535, 1488, 1459, 1448, 1426, 1404
5{4}	40960, 34380, 32260, 31080	244, 291, 310, 322	39.1, 12.8, 9.8, 6.8	3275	3045, 2985, 2919	1702, 1658	1619, 1591, 1568, 1522, 1488, 1447, 1403
5{5}	40920, 34420, 32280, 31020	244, 291, 310, 322	44.8, 14.3, 10.8, 7.5	3288	3029, 2980, 2916	1710, 1656	1594, 1568, 1517, 1448, 1403
5{6}	41240, 35740, 34400, 32300, 31060	242, 280, 291, 310, 322	39.0, 13.0, 13.7, 10.0, 6.9	3278	3155, 3067, 2973, 2911	1699, 1660	1620, 1594, 1513, 1447, 1404
5{7}	40900, 34440, 32280, 31000	245, 290, 310, 323	34.0, 11.3, 8.4, 6.0	3246	3190, 3128, 3070, 2918	1702, 1667	1619, 1600, 1516, 1447, 1414
5{8}	47960, 41080, 35540, 34420, 32620, 31160	209, 243, 281, 291, 307, 321	40.7, 34.5, 15.9, 17.1, 9.5, 6.4	3345	3025, 2971, 2940, 2839	1697	1621, 1607, 1565, 1526, 1510, 1485, 1459, 1435, 1410
5{9}	40980, 35780, 34420, 32380, 31140	244, 279, 291, 309, 321	20.6, 6.8, 7.0, 5.1, 3.6	3251	3192, 3130, 3071, 2919	1703, 1658	1621, 1591, 1569, 1521, 1482, 1447, 1426, 1403
5{10}	40880, 35520, 34400, 32420, 31100	245, 282, 291, 308, 322	25.4, 11.3, 12.2, 6.9, 4.7	3421	2989, 2972, 2941, 2912	1699	1623, 1597, 1565, 1515, 1486, 1449, 1410
5{11}	42740, 40800, 35700, 34360, 32300, 31060	234, 245, 280, 291, 310, 322	54.0, 54.2, 21.5, 24.0, 17.7, 12.4	3259	3035, 2973, 2917, 2877	1706, 1657	1624, 1595, 1570, 1520, 1489, 1450
5{12}	40000, 34100, 32020, 30740	250, 293, 312, 325	26.2, 11.6, 7.9, 5.6	3413, 3317, 3218	3076, 2917	1703, 1674	1623, 1594, 1561, 1513, 1489, 1444
5{13}	41080, 34040, 32060, 30780	243, 294, 312, 325	41.7, 12.0, 9.0, 6.5	3294	3139, 3063	1702, 1662	1620, 1661, 1546, 1513, 1489, 1443
5{14}	42880, 41120, 35520, 34060, 32080, 30780	233, 243, 282, 294, 312, 325	31.8, 29.9, 11.1, 12.1, 8.6, 6.2	3257	3033, 2968, 2916, 2876	1703, 1655	1623, 1594, 1567, 1518, 1487, 1449
5{15}	44760, 34020, 32020, 30760	245, 294, 312, 325	37.8, 11.5, 8.3, 5.9	3327	3148, 3068, 2992	1686	1614, 1592, 1552, 1515, 1487, 1446
5{16}	44754, 34018, 32022, 30763	243, 293, 312, 324	37.7, 11.4, 8.3, 5.9	3324	3150, 3066, 2994	1689	1615, 1594, 1553, 1515, 1488, 1447
5{17}	41680, 34140, 32080, 30820	240, 293, 312, 324	27.1, 8.8, 6.3, 4.5	3323	3196, 3131, 3079, 2923, 2858	1689	1617, 1591, 1555, 1508, 1487, 1446, 1407
5{18}	40680, 34200, 32020, 30660	246, 292, 312, 326	53.7, 16.7, 11.7, 8.1	3271	3050, 2963, 2916	1703, 1668	1618, 1591, 1560, 1514, 1487, 1444, 1403
5{19}	40800, 35380, 34260, 32140, 30960	245, 283, 292, 311, 323	36.0, 16.0, 16.3, 8.6, 6.1	3412	3057, 2993, 2937, 2844	1706, 1685	1621, 1600, 1566, 1526, 1487, 1461, 1448, 1437
5{20}	40880, 34080, 32140, 30960	245, 293, 311, 323	23.1, 7.0, 4.9, 3.5	3321	3195, 3130, 3078, 2925, 2854	1687	1621, 1594, 1542, 1515, 1482, 1445, 1403
5{21}	40580, 35380, 34260, 32300, 30860	246, 283, 292, 310, 324	33.5, 15.2, 15.3, 7.9, 5.3	3269	3151, 3067, 2922, 2868	1709, 1686	1620, 1596, 1563, 1530, 1514, 1487, 1449

Продолжение табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8
5{22}	42860, 40680, 35420, 34080, 32080, 30800	233, 246, 282, 293, 312, 325	32.4, 30.6, 11.3, 12.3, 8.8, 6.2	3265	3066, 2970, 2874, 2361	1702, 1668	1619, 1587, 1557, 1531, 1509, 1488, 1449
5{23}	42780, 40100, 35520, 34200, 32160, 30900	234, 249, 282, 292, 311, 324	35.0, 40.0, 16.2, 18.6, 12.7, 9.0	3415, 3310, 3204	3065, 3028, 2989, 2930	1692, 1666	1617, 1593, 1566, 1519, 1452, 1433
5{24}	40980, 34160, 32080, 30800	244, 293, 312, 325	26.6, 8.6, 6.2, 4.3	3304	3203, 3142, 3064, 2974, 2905	1699, 1660	1620, 1600, 1546, 1516, 1452, 1435
5{25}	43620, 40500, 35540, 34160, 32160, 30800	229, 247, 281, 293, 311, 325	29.0, 27.8, 11.1, 12.1, 8.5, 5.9	3234	3030, 2992, 2924	1701, 1657	1621, 1591, 1516, 1455, 1436
5{26}	40760, 34180, 32120, 30800	245, 293, 311, 325	35.8, 11.7, 8.4, 6.0	3267	3149, 3065, 2917, 2861	1706, 1657	1619, 1594, 1564, 1541, 1518, 1489, 1454, 1429
5{27}	40800, 34180, 32140, 30820	245, 293, 311, 324	36.9, 11.1, 7.9, 5.6	3307	3091, 3064, 3032, 2981, 2918	1706, 1652	1620, 1595, 1567, 1515, 1488, 1454, 1434
5{28}	41180, 35540, 34200, 32060, 30800	243, 281, 292, 312, 325	46.6, 15.0, 15.4, 10.8, 7.6	3301	3155, 3065, 2970, 2937, 2905	1700, 1661	1619, 1594, 1513, 1453, 1434, 1408
5{29}	40700, 34220, 32200, 30800	246, 292, 311, 325	38.6, 12.0, 8.5, 6.0	3296	2882	1706, 1662	1619, 1593, 1513, 1454, 1434, 1408
5{30}	40720, 35340, 34280, 32360, 30880	246, 283, 292, 309, 324	40.2, 18.5, 19.0, 9.9, 6.8	3263	3068, 2991, 2936	1703, 1674	1600, 1562, 1538, 1519, 1491, 1462, 1434, 1422
5{31}	40780, 35780, 34180, 32100, 30820	245, 279, 293, 312, 324	58.8, 17.7, 17.9, 12.9, 9.0	3261	3064, 2988, 2933	1702, 1677, 1660	1620, 1594, 1566, 1516, 1483, 1452, 1434, 1405
5{32}	40660, 35420, 34320, 32260, 30860	246, 282, 291, 310, 324	34.9, 16.1, 16.5, 8.6, 5.6	3322	3088, 3062, 3029, 2979, 2931, 2881	1702, 1676	1597, 1561, 1538, 1515, 1497, 1475, 1455, 1422
5{33}	43060, 40660, 35580, 34200, 32060, 30800	232, 246, 281, 292, 312, 325	39.6, 34.9, 15.2, 15.4, 10.8, 7.6	3268	3032, 2977, 2958, 2926, 2907, 2866	1708, 1646	1621, 1588, 1565, 1531, 1513, 1453, 1433

Методика получения комбинаторных библиотек N1-арил-2-(3-алкил(арил)-4-оксо-4,3-дигидробензо[4,5]фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил сульфамил) ацетамидов (5{1-33}). Паралельный синтез комбинаторной библиотеки проводили в синтезаторе “CombiSyn-012-3000”. В каждый из 12 реакторов синтезатора к смеси 0,5 ммоль 3-замещенного 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-она (3{1-3}) и триэтиламина (1,5 ммоль) добавляли соответствующий амид хлоруксусной кислоты (4{1-11}) (0,6 ммоль). Реакционные массы выдерживали при 60°C и постоянном перемешивании в течение 1-2 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Разбавляли водой (30 мл) и полученные осадки фильтровали и кристаллизовали из смеси этанол/ДМФА (1:1). Выход — 80-95%.

Методика получения 2-(метилсульфанил)[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она (6). 0,0014 Моль тиона 3{4} растворяли в 5 мл ДМФА, добавляли 0,00154 Моль триэтиламина и 0,00168 Моль йодистого метила. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и образовавшийся

осадок фильтровали и кристаллизовали из пропанола-2. Выход — 85%.

Методика получения 3-метил-2-(метилсульфанил)[1] бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она (7). 0,0014 Моль тиона 3{4} растворяли в 5 мл ДМФА, добавляли 0,0042 Моль карбоната калия и 0,0042 Моль йодистого метила. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при 60°C. Затем полученный раствор разбавляли водой (20 мл) и образовавшийся осадок фильтровали и кристаллизовали из пропанола-2. Выход — 87%.

Выводы

1. Разработан метод синтеза новых 2-[(4-оксо-3,4-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)сульфанил]-N-алкил(арил)ов.

2. Данный метод был использован для синтеза комбинаторных библиотек CL1-CL2 на основе 3-замещенных 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4(1H)-онов, что дает возможность проведения скрининга синтезированных соединений с целью поиска БАВ в данном классе гетероциклических соединений.

Література

1. Tan P.-Z., Soares J., Seibyl J. et al. // *J. Labelled Compd. Radiopharm.* — 1999. — Vol. 42. — P. 66-68.
2. Seiji S., Seiichi U., Shunichi H. et al. // *Jpn. Patent 62198670* — 1986.
3. Michinori T., Takashi O., Seiji S. et al. // *Jpn. Patent 62258369* — 1986.
4. Sohda T., Makino H., Boba A. // *Eur. Patent EP 0567107* — 2001.
5. Eto H., Koda T., Ogawa Y., Katori T. // *Jpn. Patent 60075488* — 1983.
6. LeMahieu R.A., Carson M., Welton A.F. et al. // *J. Med. Chem.* — 1983. — Vol. 26. — P. 107-110.
7. Carson M., LeMahieu R.A., Tilley J.W. // *Eur. Patent EP 142057* — 1984.
8. *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry 27B(12)*. — 1988. — P. 1131-3.
9. Ivachtchenko A.V., Kovalenko S.M., Drushlyak O.G. // *J. Comb. Chem.* — 2003. — Vol. 5. — P. 775-788.
10. Ivachtchenko A.V., Kovalenko S.M., Drushlyak O.G., Parkhomenko O.O. // *J. Comb. Chem.* — 2004. — Vol. 6. — P. 573-583.

Надійшла до редакції 21.06.2006 р.