

УДК 547.856

СИНТЕЗ НОВИХ 3,7-ДИЗАМІЩЕНИХ 6,7-ДИГІДРО-1H-ЦИКЛОПЕНТА[d]ПІРИМІДИН-2,4(3H,5H)-ДІОНІВ – ПОТЕНЦІЙНИХ СПАЗМОЛІТИКІВ

Ю.М.Кононевич, А.М.Демченко

ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України»
03057, м. Київ, вул. Ежена Потье, 14. E-mail: kononevich.yuriy@gmail.com

Ключові слова: 3,7-дизаміщені 6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діони; N-бромосукцинімід; нуклеофільне заміщення; спазмолітична активність

Реакцією 3-заміщених 7-бромо-6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діонів з O-, N- та S-нуклеофілами синтезовано нові 3,7-дизаміщені 6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діони як потенційні спазмолітики.

SYNTHESIS OF NEW 3,7-BIS-SUBSTITUTED 6,7-DIHYDRO-1H-CYCLOPENTA[d]PYRIMIDINE-2,4(3H,5H)-DIONES AS POTENTIAL SPASMOLYTICS

Yu.M.Kononevych, A.M.Demchenko

New 3,7-bis-substituted derivatives of 6,7-dihydro-1H-cyclopenta[d]pyrimidine-2,4(3H,5H)-diones as potential spasmolytics have been synthesised by the reaction of the 3-substituted derivatives of 7-bromo-6,7-dihydro-1H-cyclopenta[d]pyrimidine-2,4(3H,5H)-dione with O-, N-, and S-nucleophiles.

СИНТЕЗ НОВЫХ 3,7-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 6,7-ДИГИДРО-1H-ЦИКЛОПЕНТА[d]ПИРИМИДИН-2,4(3H,5H)-ДИОНОВ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ СПАЗМОЛИТИКОВ

Ю.Н.Кононевич, А.М.Демченко

Реакцией 3-замещённых 7-бром-6,7-дигидро-1H-циклопента[d]пиримидин-2,4(3H,5H)-дионов с O-, N- и S-нуклеофилами синтезированы новые 3,7-дизамещённые 6,7-дигидро-1H-циклопента[d]пиримидин-2,4(3H,5H)-дионы как потенциальные спазмолитики.

У попередніх роботах було показано, що синтезовані нами 1,3-дизаміщені циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діони здатні знімати спазм гладкої мускулатури, викликаний дією фенілефрину [1]. В продовження пошуку ефективних спазмолітиків ми здійснили синтез нових похідних циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діону із замісниками в положеннях 3 та 7.

Аналіз літературних джерел засвідчив, що введення замісників у положення 7 циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діону практично не досліджувалось. Відомо тільки, що дією N-бромосукциніміду на 6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діон отримували 7-бромопохідну [2, 3]. Нами встановлено, що оптимальним для бромовання 3-заміщеного 6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діону **1a,b** є використання N-бромосукциніміду в оцтовій кислоті при кімнатній температурі. При цьому утворюються бромопохідні **2a,b** з виходами, які сягають 95% (схема 1).

При дії на сполуки **2a,b** різноманітних нуклеофільних реагентів були одержані не описані раніше 3,7-дизаміщені похідні 6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діону. В ролі нуклеофілів використовувались ароматичні та аліфатичні аміни, гідрозид бензойної кислоти, фе-

ноли та 2-меркапто-1,3-бензотіазол як S-нуклеофіл (схема 2). Реакцію бромопохідної **2a** з амінами та бензогідрозидом проводили при температурі 50°C в ацетонітрилі в присутності дізопропілетиламіну як основи. В результаті були виділені відповідні похідні **3a-b** та **4** з виходами 60-80%. Взаємодія бромопохідної **2a** з фенолами в ацетоні в присутності K₂CO₃ приводила до відповідних продуктів **5a-з** з виходами всього-навсього 20-30%. Варто зазначити, що найбільші виходи характерні для фенолів з електроноакцепторним замісником в ядрі. Сполуку **6** одержували при дії бромопохідної **2b** на натрієву сіль 2-меркапто-1,3-бензотіазолу.

Характерною особливістю спектрів ЯМР ¹H сполук **2-5** є залежність положення сигналу протону H-7 від замісника біля відповідного атома вуглецю. Так, у випадку атома бромового сигналу H-7

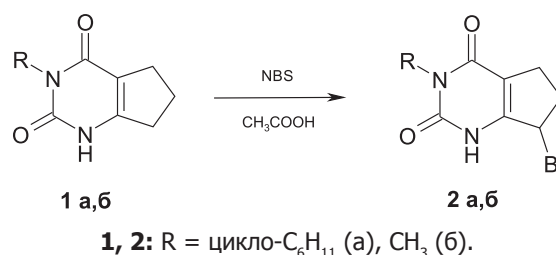
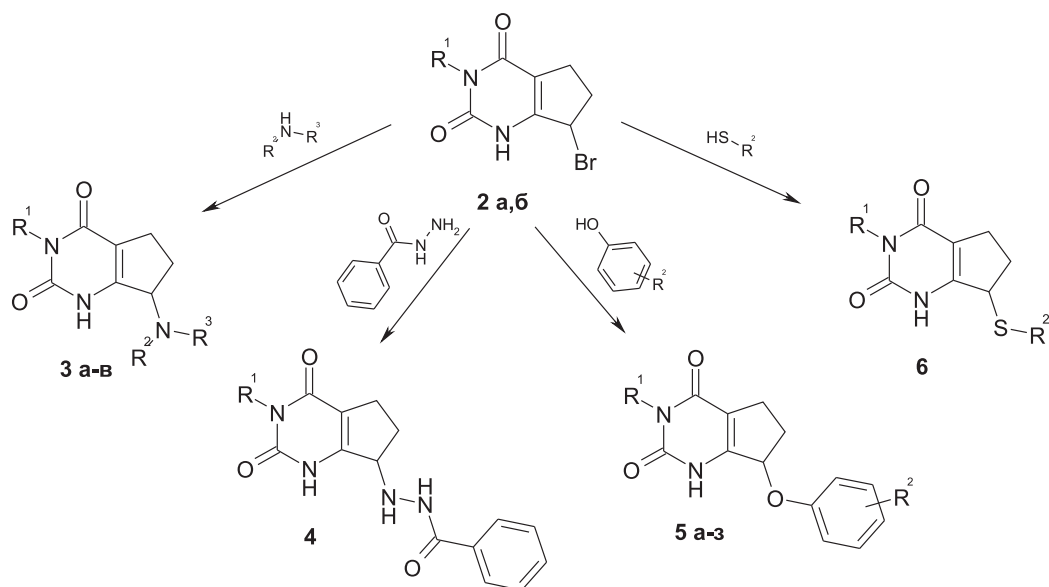


Схема 1



2a: R¹ = цикло-C₆H₁₁; **2б:** R¹ = CH₃; **3a:** R¹ = цикло-C₆H₁₁, R² = H, R³ = C₆H₅; **3б:** R¹ = цикло-C₆H₁₁, R² = H, R³ = (CH₂)₂C₆H₅; **3в:** R¹ = цикло-C₆H₁₁, R² = R³ = (CH₂)₂O(CH₂)₂; **4:** R¹ = цикло-C₆H₁₁; **5a:** R¹ = цикло-C₆H₁₁, R² = H; **5б:** R¹ = цикло-C₆H₁₁, R² = 2,3-(-CH-)₄; **5в:** R¹ = цикло-C₆H₁₁, R² = 4-C(CH₃)₃; **5г:** R¹ = цикло-C₆H₁₁, R² = 4-OCH₃; **5д:** R¹ = цикло-C₆H₁₁, R² = 4-OCH₂C₆H₅; **5е:** R¹ = цикло-C₆H₁₁, R² = 4-NHCOCH₃; **5є:** R¹ = цикло-C₆H₁₁, R² = 4-F; **5ж:** R¹ = цикло-C₆H₁₁, R² = 4-Cl; **5з:** R¹ = цикло-C₆H₁₁, R² = 4-NO₂; **6:** R¹ = CH₃, R² = 2-1,3-бензотіазол.

Схема 2

знаходиться в області 5.22-5.26 м.ч. N-заміщені похідні зсувають вказаний сигнал в область 4.05-4.76 м.ч. Натомість O-замісники сприяють зсуву сигналу в слабку область (5.42-5.76 м.ч.). У випадку S-замісника сигнал H-7 знаходиться при 5.16 м.ч.

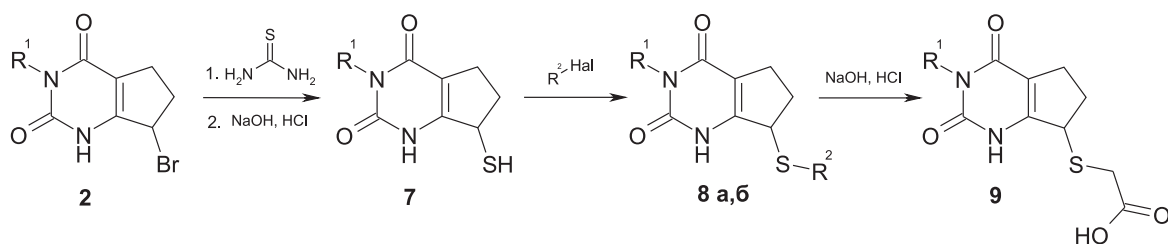
Наступним етапом наших досліджень був синтез 7-меркаптопохідної **7** взаємодією бромпохідної **2a** з тиосечовиною (схема 3). S-Алкилуванням сполуки **7** такими електрофільними агентами як 3-флуоробензилхлорид та етилмонохлорид було одержано відповідні продукти **8a,б**. Лужний гідроліз естеру **8б** дозволив отримати кислоту **9** – цінну вихідну речовину для подальших модифікацій, в тому числі і гетероциклізацій. Слід зазначити, що сигнал протона H-7 для сполук **7**, **8a**, **8б** та **9** знаходиться в області 4.13, 4.02, 4.08-4.12 та 4.11 м.ч. відповідно.

Структура синтезованих сполук підтверджена даними ЯМР ¹H-спектроскопії (табл. 1). Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук наведені в табл. 2.

Біологічними дослідженнями, проведеними у відділі фармакології серцево-судинних засобів ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України» під керівництвом проф. М.А.Мохорта, було встановлено, що сполуки **3a** та **3б** проявляють спазмолітичну активність практично на рівні препарату порівняння дротаверину (-log EC₅₀ відповідно -4.92 для **3a**, -4.81 для **3б** та -5.86 для дротаверину), а активність сполуки **3в** перевищує активність дротаверину (-log EC₅₀ – -6.22).

Експериментальна частина

Контроль за перебігом 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 приладі Bruker-300 (300 МГц) у розчині ДМСО-d₆, внутрішній стандарт – ТМС. Мас-спектри були одержані на приладі Agilent LC/MSD 1100 SL.



2: R¹ = цикло-C₆H₁₁; **7:** R¹ = цикло-C₆H₁₁; **8a:** R¹ = цикло-C₆H₁₁, R² = CH₂-(3-F-C₆H₄); **8б:** R¹ = цикло-C₆H₁₁, R² = CH₂COOC₂H₅; **9:** R¹ = цикло-C₆H₁₁.

Схема 3

Таблиця 1

Спектри ЯМР ^1H синтезованих сполук

| Сполука | Хімічний зсув, δ , м.ч. |
|---------|--|
| 1 | 2 |
| 2a | 1.05-1.38 (м, 3H, Cy), 1.51 (д, 2H, J=12.1 Гц, Cy), 1.59 (д, 1H, J=12.1 Гц, Cy), 1.75 (д, 2H, J=12.1 Гц, Cy), 2.30 (м, 3H, Cy, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 2.45-2.68 (м, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 4.61 (м, 1H, N-CH), 5.22 (д, 1H, J=5.9 Гц, CH-Br), 11.55 (с, 1H, NH) |
| 2б | 2.24-2.34 (м, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 2.53-2.67 (м, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 3.13 (с, 3H, CH_3), 5.26 (д, 1H, J=5.3 Гц, CH-Br), 11.72 (с, 1H, NH) |
| 3a | 1.04-1.36 (м, 3H, Cy), 1.49 (д, 2H, J=12.1 Гц, Cy), 1.59-1.79 (м, 4H, Cy, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 2.34-2.58 (м, 5H, Cy, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 4.65-4.76 (м, 2H, N-CH, N-CH), 6.01 (д, 1H, J=8.1 Гц, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH}$), 6.61 (м, 3H, C_6H_5), 7.09 (м, 2H, C_6H_5), 11.30 (с, 1H, NH) |
| 3б | 1.04-1.36 (м, 3H, Cy), 1.48 (д, 2H, J=12.1 Гц, Cy), 1.59 (д, 1H, J=12.1 Гц, Cy), 1.74 (м, 3H, Cy, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 2.11-2.23 (м, 1H, NH), 2.28-2.54 (м, 5H, Cy, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 2.69 (с, 4H, N- CH_2CH_2), 4.05 (т, 1H, J=5.9 Гц, N-CH), 4.62 (т, 1H, J=11.8 Гц, N-CH), 7.22 (м, 5H, C_6H_5), 11.22 (с, 1H, NH) |
| 3в | 1.03-1.32 (м, 3H, Cy), 1.49 (м, 2H, Cy), 1.60 (м, 1H, Cy), 1.77 (м, 2H, Cy), 1.89 (м, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 2.00 (м, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 2.43 (м, 8H, Cy, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$, морфолініл), 3.57 (с, 4H, морфолініл), 4.07 (с, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 4.62 (м, 1H, N-CH), 11.10 (с, 1H, NH) |
| 4 | 1.03-1.32 (м, 3H, Cy), 1.46 (д, 2H, J=12.1 Гц, Cy), 1.59 (д, 1H, J=12.1 Гц, Cy), 1.74 (д, 2H, J=12.1 Гц, Cy), 1.97 (м, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 2.18 (м, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 2.27-2.55 (м, 4H, Cy, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 4.30 (м, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 4.60 (м, 1H, N-CH), 5.78 (м, 1H, CONNH), 7.46 (м, 3H, C_6H_5), 7.77 (м, 2H, C_6H_5), 10.00 (д, 1H, J=5.3 Гц, CONHN), 11.11 (с, 1H, NH) |
| 5a | 1.03-1.35 (м, 3H, Cy), 1.53 (д, 2H, J=12.1 Гц, Cy), 1.60 (д, 1H, J=12.1 Гц, Cy), 1.76 (м, 3H, Cy, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 2.34-2.62 (м, 5H, Cy, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 4.65 (м, 1H, N-CH), 5.54 (с, 1H, O-CH), 6.76 (м, 1H, C_6H_5), 7.00 (м, 2H, C_6H_5), 7.15 (т, 1H, J=7.8 Гц, C_6H_5), 7.32 (т, 1H, J=8.1 Гц, C_6H_5), 11.42 (с, 1H, NH) |
| 5б | 1.03-1.34 (м, 3H, Cy), 1.57 (д, 2H, J=12.1 Гц, Cy), 1.61 (д, 1H, J=12.1 Гц, Cy), 1.78 (д, 2H, J=12.1 Гц, Cy), 1.94 (м, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 2.37 (к, 2H, J=12.5 Гц, Cy), 2.54-2.59 (м, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 2.67 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 4.69 (т, 1H, J=11.8 Гц, N-CH), 5.76 (д, 1H, J=4.4 Гц, O-CH), 7.06 (д, 1H, J=7.5 Гц, C_{10}H_7), 7.51 (м, 4H, C_{10}H_7), 7.86 (д, 1H, J=7.8 Гц, C_{10}H_7), 8.11 (д, 1H, J=7.8 Гц, C_{10}H_7), 11.58 (с, 1H, NH) |
| 5в | 1.04-1.34 (м, 12H, Cy, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.51 (д, 2H, J=12.1 Гц, Cy), 1.60 (д, 1H, J=12.1 Гц, Cy), 1.76 (д, 2H, J=12.1 Гц, Cy), 1.83-1.89 (м, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 2.31-2.60 (м, 5H, Cy, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 4.65 (т, 1H, J=11.8 Гц, N-CH), 5.46 (с, 1H, O-CH), 6.91 (д, 2H, J=8.7 Гц, C_6H_4), 7.29 (д, 2H, J=8.7 Гц, C_6H_4), 11.42 (с, 1H, NH) |
| 5г | 1.03-1.32 (м, 3H, Cy), 1.53 (д, 2H, J=12.1 Гц, Cy), 1.60 (д, 1H, J=12.1 Гц, Cy), 1.76 (д, 2H, J=12.1 Гц, Cy), 1.83-1.90 (м, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 2.30-2.63 (м, 5H, Cy, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 3.70 (с, 3H, O- CH_3), 4.64 (т, 1H, J=11.8 Гц, N-CH), 5.43 (д, 1H, J=4.7 Гц, O-CH), 6.92 (дд, 4H, J=9.3 Гц, C_6H_4), 11.46 (с, 1H, NH) |
| 5д | 1.03-1.32 (м, 3H, Cy), 1.53 (д, 2H, J=12.1 Гц, Cy), 1.60 (д, 1H, J=12.1 Гц, Cy), 1.76 (д, 2H, J=12.1 Гц, Cy), 1.83-1.90 (м, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 2.30-2.63 (м, 5H, Cy, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 4.65 (т, 1H, J=11.8 Гц, N-CH), 5.05 (с, 2H, O- CH_2), 5.42 (д, 1H, J=5.0 Гц, O-CH), 6.95 (с, 4H, C_6H_4), 7.42 (м, 5H, C_6H_5), 11.46 (с, 1H, NH) |
| 5е | 1.03-1.32 (м, 3H, Cy), 1.49 (д, 2H, J=12.1 Гц, Cy), 1.60 (д, 1H, J=12.1 Гц, Cy), 1.76 (д, 2H, J=12.1 Гц, Cy), 1.85-1.90 (м, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 2.01 (с, 3H, CH_3), 2.33-2.62 (м, 5H, Cy, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 4.64 (т, 1H, J=11.8 Гц, N-CH), 5.47 (с, 1H, O-CH), 6.93 (д, 2H, J=8.7 Гц, C_6H_4), 7.48 (д, 2H, J=8.4 Гц, C_6H_4), 9.81 (с, 1H, CONH CH_3), 11.49 (с, 1H, NH) |
| 5є | 1.03-1.32 (м, 3H, Cy), 1.53 (д, 2H, J=12.1 Гц, Cy), 1.60 (д, 1H, J=12.1 Гц, Cy), 1.76 (д, 2H, J=12.1 Гц, Cy), 1.86-1.90 (м, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 2.37 (к, 2H, J=12.5 Гц, Cy), 2.47-2.64 (м, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 4.65 (т, 1H, J=11.8 Гц, N-CH), 5.49 (с, 1H, O-CH), 7.02 (м, 2H, C_6H_4), 7.15 (м, 2H, C_6H_4), 11.51 (с, 1H, NH) |
| 5ж | 1.03-1.32 (м, 3H, Cy), 1.52 (д, 2H, J=12.1 Гц, Cy), 1.60 (д, 1H, J=12.1 Гц, Cy), 1.76-1.88 (м, 3H, Cy, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 2.30-2.42 (м, 2H, Cy), 2.46-2.64 (м, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 4.65 (т, 1H, J=11.8 Гц, N-CH), 5.52 (с, 1H, O-CH), 7.04 (д, 2H, J=8.7 Гц, C_6H_4), 7.34 (д, 2H, J=8.7 Гц, C_6H_4), 11.51 (с, 1H, NH) |
| 5з | 1.03-1.32 (м, 3H, Cy), 1.53 (д, 2H, J=12.1 Гц, Cy), 1.61 (д, 1H, J=12.1 Гц, Cy), 1.76 (д, 2H, J=12.1 Гц, Cy), 1.88 (м, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 2.29-2.41 (м, 2H, Cy), 2.62 (м, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 4.65 (м, 1H, N-CH), 5.74 (с, 1H, O-CH), 7.23 (д, 2H, J=8.7 Гц, C_6H_4), 8.22 (д, 2H, J=8.7 Гц, C_6H_4), 11.55 (с, 1H, NH) |
| 6 | 2.25 (м, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 2.58 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 2.73 (м, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 3.13 (с, 3H, CH_3), 5.16 (д, 1H, J=6.4 Гц, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 7.41 (т, 1H, J=7.1 Гц, бензотіазоліл), 7.50 (т, 1H, J=6.8 Гц, бензотіазоліл), 7.90 (д, 1H, J=7.3 Гц, бензотіазоліл), 8.04 (д, 1H, J=7.3 Гц, бензотіазоліл), 11.62 (с, 1H, NH) |
| 7 | 1.15 (м, 1H, Cy), 1.28 (м, 2H, Cy), 1.51 (д, 2H, J=12.1 Гц, Cy), 1.63 (д, 1H, J=12.1 Гц, Cy), 1.79 (м, 3H, Cy, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 2.35 (м, 2H, Cy), 2.48 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 2.62 (м, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 3.34 (с, 1H, SH), 4.13 (с, 1H, S-CH), 4.64 (м, 1H, N-CH), 11.15 (с, 1H, NH) |

| 1 | 2 |
|----|--|
| 8a | 1.03-1.32 (м, 3H, Су), 1.48 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.63 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.75 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 2.03 (м, 1H, -CH ₂ CH ₂ CH-), 2.25-2.58 (м, 5H, -CH ₂ CH ₂ CH-, Су), 3.87 (с, 2H, S-CH ₂), 4.02 (с, 1H, S-CH), 4.57 (м, 1H, N-CH), 7.03-7.30 (м, 4H, C ₆ H ₄), 11.22 (с, 1H, NH) |
| 8б | 1.03-1.33 (м, 3H, Су), 1.18 (т, 3H, J=7.2 Гц, O-CH ₂ CH ₃), 1.49 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.59 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.75 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 2.02 (м, 1H, -CH ₂ CH ₂ CH-), 2.26-2.39 (м, 2H, Су), 2.43-2.55 (м, 3H, -CH ₂ CH ₂ CH-), 3.45 (с, 2H, S-CH ₂), 4.02 (к, 2H, J=7.0 Гц, O-CH ₂ CH ₃), 4.08-4.12 (м, 1H, S-CH), 4.60 (м, 1H, N-CH), 11.24 (с, 1H, NH) |
| 9 | 1.03-1.33 (м, 3H, Су), 1.51 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.59 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.75 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 2.02 (м, 1H, -CH ₂ CH ₂ CH-), 2.26-2.38 (к, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.42-2.54 (м, 3H, -CH ₂ CH ₂ CH-), 3.38 (с, 2H, S-CH ₂), 4.11 (м, 1H, S-CH), 4.60 (м, 1H, N-CH), 11.22 (с, 1H, NH), 12.71 (с, 1H, OH) |

Загальна методика бромовання 3-заміщених 6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діонів (2a,б). До суспензії 0,0427 Моль 3-заміщеного 6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діону у 50 мл оцтової кислоти при перемішуванні порціями додають 0,0427 Моль N-бромосукциніміду, перемішують впродовж 1 год, фільтрують і виливають у 300 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою і висушують в ексікаторі над CaCl₂.

Загальна методика одержання 7-аміно- та 7-гідразидозаміщених 3-циклогексил-6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діонів (3a-в, 4). Суміш 0,0016 Моль бромпохідної, 0,0016 Моль відповідного аміну або гідразиду та 0,0016 Моль дізопропілетиламіну у 5 мл ацетонітрилу перемішують при температурі 50°C на протязі 4 год, розчинник випаровують, до залишку додають 10 мл води. Осад відфільтровують, промивають водою і невеликою кількістю ацетонітрилу.

Загальна методика одержання 3-циклогексил-7-феноксид-6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діонів (5a-з). Суміш 0,0016 Моль бромпохідної, 0,0016 Моль відповідного фенолу та 0,0024 Моль K₂CO₃ в 10 мл ацетону перемішу-

ють при температурі 50°C на протязі 4 год розчинник випаровують у вакуумі, до залишку додають 30 мл води. Осад відфільтровують, промивають водою і невеликою кількістю ацетонітрилу.

7-(1,3-Бензотіазол-2-ілтіо)-3-метил-6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діон (6). 0,0016 Моль 2-меркапто-1,3-бензотіазолу та 0,0018 Моль гідроксиду натрію розчиняють у 10 мл суміші етилового спирту : вода, 5:1. До розчину додають 0,0016 Моль бромпохідної **2б** і перемішують впродовж 2 год при 50-60°C, охолоджують і виливають у 30 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують та перекристалізують із ізопропанолу.

3-Циклогексил-7-меркапто-6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діон (7). Суміш 0,0064 Моль бромпохідної **2a** та 0,0064 Моль тіосечовини кип'яють в 20 мл етилового спирту на протязі 4 год. Осад, що виділився, після охолодження розчину до кімнатної температури відфільтровують та додають до 30 мл 5% розчину NaOH. Після доведення розчину до кипіння, охолодження і підкислення розчином HCl до нейтральної реакції виділяють тіол **7**.

Загальна методика алкілювання 3-циклогексил-7-меркапто-6,7-дигідро-1H-циклопента

Таблиця 2

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук

| Сполука | Вихід, % | Т.пл., °C | m/z | Сполука | Вихід, % | Т.пл., °C | m/z |
|---------|----------|-----------|-----------|---------|----------|-----------|-----------|
| 2a | 95 | 211-213 | 314 [M+1] | 5д | 25 | 210-212 | 433 [M+1] |
| 2б | 71 | 202-204 | 246 [M+1] | 5е | 22 | 260-262 | 384 [M+1] |
| 3a | 74 | 189-191 | 326 [M+1] | 5є | 35 | 223-225 | 345 [M+1] |
| 3б | 81 | 169-171 | 354 [M+1] | 5ж | 37 | 201-203 | 361 [M+1] |
| 3в | 68 | 209-211 | 320 [M+1] | 5з | 30 | 194-197 | 372 [M+1] |
| 4 | 77 | 159-161 | 369 [M+1] | 6 | 58 | 156-158 | 332 [M+1] |
| 5a | 43 | 183-185 | 327 [M+1] | 7 | 54 | 168-170 | 267 [M+1] |
| 5б | 19 | 246-248 | 377 [M+1] | 8a | 78 | 104-106 | 375 [M+1] |
| 5в | 19 | 256-258 | 383 [M+1] | 8б | 65 | 124-126 | 353 [M+1] |
| 5г | 20 | 194-197 | 357 [M+1] | 9 | 88 | 138-140 | 325 [M+1] |

[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діону. Суміш 0,0019 Моль тіолу **7**, 0,0019 Моль відповідного алкілгалогеніду та 0,0025 Моль K_2CO_3 в 10 мл диметилформаміду перемішують при кімнатній температурі впродовж 3 год. Розчин виливають у 30 мл води, осад, що виділився, відфільтровують і промивають водою.

[(3-Циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-7-іл)тіо]оцтова кислота (9). 0,001 Моль естеру **8б** додають до 5 мл 10%-вого розчину NaOH і перемішують впродовж 2-3 год при 60-70°C. Розчин відфільтровують і підкислюють концентрованим

розчином HCl до pH≤7. Осад, що виділився, відфільтровують і фільтрат промивають водою.

Висновки

Розроблений метод селективної функціоналізації положення 7 6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діонів, який ґрунтується на взаємодії відповідних бромпохідних із O, N, S-нуклеофілами. Показано, що серед синтезованих сполук знайдені речовини, спазмолітична активність яких в умовах моделювання фенілефрінового спазму судин знаходиться на рівні препарату порівняння дротаверину.

Література

1. Пат. України на корисну модель 40845. 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, О.В.Притула, М.А.Мохорт. – Заявл.: 02.12.2008. Опубл.: 27.04.2009. – Бюл. №8.
2. Hlavka J.J., Bitha P., Lin Y., Strohmeyer T. // J. Heterocycl. Chem. – 1984. – Vol. 21. – P. 1537-1541.
3. Zhang M., Smyser B.P., Shalaby L.M. et al. // J. Agric. Food Chem. – 1999. – Vol. 47. – P. 3843-3849.

Надійшла до редакції 27.09.2010 р.