

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999-4201**
(22) Přihlášeno: **18.05.1998**
(30) Právo přednosti: **28.05.1997 SE 1997/9702001**
(40) Zveřejněno: **12.07.2000**
(Věstník č. 7/2000)
(47) Uděleno: **05.12.2006**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **03.01.2007**
(Věstník č. 1/2007)
(86) PCT číslo: **PCT/SE1998/000935**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/054190**

(11) Číslo dokumentu:

297 536

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
EP 0640606; WO 9802162.

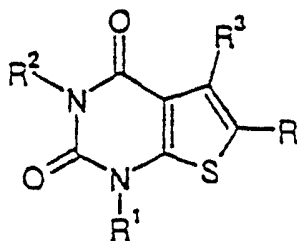
(73) Majitel patentu:
ASTRAZENECA AB, Södertälje, SE

(72) Původce:
Cheshire David, Loughborough, GB
Cooke Andrew, Glasgow, GB
Cooper Martin, Loughborough, GB
Donald David, Loughborough, GB
Furber Mark, Loughborough, GB
Perry Matthew, Loughborough, GB
Thorne Philip, Loughborough, GB

(74) Zástupce:
JUDr. Pavel Zelený, Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:
Thienopyrimidindionový derivát, jeho použití a způsoby přípravy, a farmaceutický prostředek s jeho obsahem a způsob jeho výroby

(57) Anotace:
Jsou popsány thienopyrimidindionové deriváty obecného vzorce I, jakož i použití těchto derivátů pro ovlivňování autoimunních, zánětlivých, proliferativních a hyperproliferativních nemocí a imunologicky zprostředkovaných nemocí včetně odmítnutí transplantovaných orgánů nebo tkání a syndromu získané imunodeficiency (AIDS) a pro výrobu léčiva.



(I)

CZ 297536 B6

Thienopyrimidindionový derivát, jeho použití a způsoby přípravy, a farmaceutický prostředek s jeho obsahem a způsob jeho výroby

5 Oblast techniky

Tento vynález se týká thienopyrimidindionových derivátů, způsobů jejich přípravy, farmaceutických prostředků s jejich obsahem a způsobu výroby tohoto farmaceutického prostředku, jakož i použití těchto derivátů pro ovlivňování tělesných stavů a pro výrobu léčiva.

10

Dosavadní stav techniky

15 T–buňky hrají důležitou roli v imunitní odpovědi, avšak při autoimunní nemoci jsou T–buňky aktivovány proti určitým tkáním, například způsobují zánět související s revmatoidní artritidou. Interleukin–2 (IL–2) je esenciální autokrinní růstový faktor T–buněk a inhibice transkripce IL–2 je proto přínosná při modulaci autoimunní nemoci. Tvorba transkripčního komplexu proteinového jaderného faktoru aktivovaných T–buněk–1 (NFAT–1) na promotoru IL–2 je podstatná pro transkripci IL–2. Transkripce zprostředkovaná NFAT–1 byla proto navržena jako příhodný

20

molekulární cíl pro imunomodulaci (Y. Bain a kol., J. Immunol., 154, 3667 – 3677 (1995)).

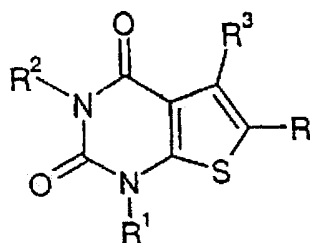
W. F. Michne a kol., J. Med. Chem., 38, 2557 – 2569 (1995) zveřejnil četné chinazolin–2,4–diony a pyrrolo[3,4–d]pyrimidin–2,4–diony, které inhibují transkripci regulovanou oblastí DNA vázanou proteinem NFAT–1.

25

Nyní původci našli dosud nepopsané thieno[2,3–d]pyrimidindiony, které vykazují farmakologickou aktivitu, obzvláště imunosupresivní aktivitu.

30 Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu jsou thienopyrimidindionové deriváty obecného vzorce (I):



(I)

ve kterém

35

R je $-C(O)Ar^1$, $-C(R^4)(R^5)Ar^1$ nebo Ar^2 ,

Ar¹ je naftyl, chinolyl, izochinolyl, indolyl, benzofuranyl nebo benzothienyl, přičemž každý z nich může být případně substituován jedním nebo více substituenty zvolenými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenu nebo trifluormethylu, nebo

40

Ar¹ je fenyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenu, trifluormethylu, aminoskupiny, nitroskupiny, kyanoskupiny, trifluormethoxyskupiny, fenoxy skupiny,

45

- $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$, alkylsulfonylamínoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{6a}$,
 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ nebo $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8a}$,
- 5 R^4 představuje H nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
- R^5 představuje H nebo OH,
- každé
- 10 R^6 nezávisle představuje H nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
- R^{6a} představuje H, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aryl nebo aralkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, kde aryllová skupina nebo aryllová část této aralkylové skupiny je fenyl nebo pyridyl, přičemž každý z nich může být případně substituován jedním nebo více substituenty zvolenými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylamínoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, halogenu nebo trifluormethylu,
- 15
- R^7 představuje H nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
- 20 R^8 a R^{8a} každý nezávisle představují H, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenyl nebo pyridyl,
- Ar^2 je acenaftenyl, indanyl, iminodihydrobenzofuranyl nebo fluorenyl, přičemž každý z nich může být případně substituován jedním nebo více substituenty zvolenými z OH, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenu nebo trifluormethylu,
- 25
- R^1 a R^2 jsou nezávisle H, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, CH_2 -cykloalkylová skupina se 3 až 5 atomy uhlíku v cykloalkylové části nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku,
- 30
- R^3 představuje H, $\text{X}-\text{R}^9$ nebo $\text{X}-\text{Ar}^3$,
- 35 X představuje $\text{S}(\text{O})_n$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{NH}(\text{CO})\text{NR}^{10}$, $\text{NH}(\text{CO})\text{O}$ nebo $\text{SO}_2\text{NR}^{10}$,
- n je 0, 1 nebo 2,
- 40 R^9 představuje methylovou skupinu případně substituovanou jedním nebo více substituenty zvolenými z CN, CO_2H , alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, 5-tetrazolyly, SO_2NH_2 nebo $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, nebo
- 45 R^9 představuje alkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, přičemž každý z nich může být případně substituován jedním nebo více substituenty zvolenými z OH, CN, CO_2H , alkoxykupiny s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, 5-tetrazolyly, azidu, ftalimidoskupiny, SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{15}$ nebo $\text{NHSO}_2\text{R}^{16}$,
- kde
- 50 R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} každý nezávisle představuje H nebo alkylovou skupinu s až 4 atomy uhlíku,
- R^{15} představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylamínoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo alkoxyalkylenovou skupinu obsahující až 6 atomů uhlíku, a
- 55

5 R¹⁶ představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethyl, nebo, navíc, v případě, kde X představuje C(O)NR¹⁰, NH(CO)NR¹⁰ nebo SO₂NR¹⁰, R⁹ a R¹⁰ dohromady s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, mohou tvořit 4- až 7-členný heterocyklický kruh, který může být případně substituován jednou nebo více hydroxyskupinami,

R¹⁰ představuje H, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo je vázán s R⁹, který má význam definovaný výše, a

10 Ar³ je fenyl, pyridyl nebo pyridin-N-oxid, přičemž každý z nich může být případně substituován jedním nebo více substituenty zvolenými z OH, NO₂, NH₂, NHSO₂CF₃, alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, bis-alkansulfonylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkoxykarbonylamino-

15 skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty.

Předmětem tohoto vynálezu jsou také způsoby přípravy svrchu uvedených derivátů, jejichž podstata je popsána dále.

20 Předmětem tohoto vynálezu je rovněž farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje svrchu definovaný thienopyrimidindionový derivát obecného vzorce I, nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát, společně s farmaceuticky přijatelným adjuvanciem, ředidlem nebo nosičem.

25 Předmětem tohoto vynálezu je též způsob výroby svrchu uvedeného farmaceutického prostředku, jehož podstata spočívá v tom, že zahrnuje míchání uvedeného thienopyrimidindionového derivátu obecného vzorce I, nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty, s farmaceuticky přijatelným adjuvanciem, ředidlem nebo nosičem.

30 Předmětem tohoto vynálezu je taktéž thienopyrimidindionový derivát obecného vzorce I, nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát, definovaný svrchu, pro použití pro ovlivňování imunosuprese nebo pro léčení nebo snižování rizika reversibilní obstrukční choroby dýchacích cest u pacienta trpícího uvedenou nemocí nebo s jejím rizikem.

35 Předmětem tohoto vynálezu je konečně použití thienopyrimidindionového derivátu obecného vzorce I, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty, definovaného svrchu, pro výrobu léčiva pro ovlivňování imunosuprese nebo pro léčení nebo snižování rizika reverzibilní obstrukční choroby dýchacích cest u pacienta trpícího uvedenou nemocí nebo s jejím rizikem.

40 Dále se uvádějí podrobnější údaje, které souvisejí s předmětným vynálezem.

45 Jak již bylo uvedeno, předmětem tohoto vynálezu jsou thienopyrimidindionové deriváty obecného vzorce I, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty. Příklady výhodných obecně definovaných i konkrétních sloučenin ze souboru sloučenin daného obecným vzorcem I jsou uvedeny v popisu dále a/nebo v experimentální části.

Výrazy farmaceutický prostředek a farmaceutický přípravek jsou v rámci předmětného vynálezu významově shodné.

50 V předloženém popisu, pokud není uvedeno nebo naznačeno jinak, může být alkylová nebo alkenylová skupina, nebo alkylová nebo alkenylová část substituované skupiny lineární nebo rozvětvená. Tam, kde je substituentem v alkenylové skupině OH, ftalimidoskupina, NR¹³R¹⁴, nebo NHC(O)R¹⁵, není substituent napojen na atom nenasyceného uhlíku. Alkylové části v dialkylaminoskupině s alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku mohou být stejné nebo odlišné.

Skupina R představuje skupinu $-C(O)Ar^1$, $-C(R^4)(R^5)Ar^1$ nebo Ar^2 .

5 Skupina R^4 představuje H nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodně methyl nebo ethyl a skupina R^5 představuje H nebo OH.

10 Výhodně je Ar^1 naftyl, chinolyl, izochinolyl, indolyl, benzofuranyl nebo benzothienyl, každý z nich může být případně substituován s 1 až 4, obzvláště 1 nebo 2, substituenty zvolenými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku (např. methylu nebo ethylu), alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku (např. methoxykupiny nebo ethoxykupiny), halogenu (např. fluoru, chloru nebo bromu) nebo trifluormethylu, nebo Ar^1 je fenyl případně substituovaný 1 až 4, obzvláště 1 až 2, substituenty zvolenými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku (např. methylu nebo ethylu), alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku (např. methoxykupiny nebo ethoxykupiny), halogenu (např. fluoru, chloru nebo bromu), trifluormethylu, aminoskupiny, nitroskupiny, kyanoskupiny, trifluormethoxykupiny, fenoxyskupiny, $-CH_2N(R^6)_2$, $-NHSO_2CF_3$, alkylsulfonylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, $-NHC(O)R^{6a}$, CO_2R^7 nebo $-C(O)NR^8R^{8a}$.

20 Nejvýhodněji Ar^1 je naftyl, chinolyl nebo benzofuranyl, nebo fenylová skupina případně substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenu, trifluormethylu, nitroskupiny, aminoskupiny, kyanoskupiny, fenoxyskupiny nebo $-NHC(O)R^{6a}$.

25 Skupina Ar^2 je výhodně acenaftenyl, indanyl, iminodihydrobenzofuranyl nebo fluorenyl, přičemž každý z nich může být případně substituován 1 až 4, obzvláště 1 nebo 2, substituenty zvolenými z OH, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku (např. methylu nebo ethylu), alkoxykupiny (např. methoxykupiny nebo ethoxykupiny), halogenu (např. fluoru, chloru nebo bromu) nebo trifluormethylu. Obzvláště výhodnými jsou indanylová, iminodihydrobenzofuranylová a hydroxylem substituovaná indanylová skupina.

30 R^{6a} je výhodně H, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, obzvláště 1 až 4 atomy uhlíku, arylová skupina nebo aralkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, kde arylová skupina nebo arylová část v této aralkylové skupině je fenyl nebo pyridyl, každý z nich může být případně substituován 1 až 4, obzvláště 1 nebo 2, substituenty zvolenými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku (např. methylu nebo ethylu), alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku (např. methoxykupiny nebo ethoxykupiny), alkylkarbonylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části (např. methyl- nebo ethylkarbonylaminoskupiny), halogenu (např. fluor, chloru nebo bromu) nebo trifluormethylu.

40 Nejvýhodněji, R^{6a} představuje fenyl nebo fenyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části substituovanou na aromatickém kruhu 1 nebo 2 substituenty zvolenými z methoxykupiny a methylkarbonylaminoskupiny.

45 Výhodně R^1 a R^2 jsou nezávisle H, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku.

Výhodně R^1 je alkylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylová skupina se 4 atomy uhlíku, obzvláště 1-methylethyl, 2-methylpropyl nebo 2-methylpropenyl.

50 Výhodně R^2 je H nebo, obzvláště, methyl.

R^3 představuje H, $X-R^9$ nebo $X-Ar^3$.

55 X představuje $S(O)_n$, kde n je 0, 1 nebo 2, $C(O)NR^{10}$, $C(O)O$, $NH(CO)NR^{10}$, $NH(CO)O$ nebo SO_2NR^{10} .

Výhodně R^9 představuje methylovou skupinu případně substituovanou CN, CO_2H , alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, 5-tetrazolylovou skupinou, SO_2NH_2 nebo $C(O)NR^{11}R^{12}$, nebo R^9 výhodně představuje alkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, přičemž každý z nich může být případně substituován s 1 až 4, obzvláště 1 nebo 2, substituenty zvolenými z OH, CN, CO_2H , alkoxy-
 5 skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, 5-tetrazolyly, azidu, ftalimidoskupiny, SO_2NH_2 , $C(O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{13}R^{14}$, $NHC(O)R^{15}$ nebo $NHSO_2R^{16}$, kde R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} každý nezávisle představují H nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, obzvláště methyl nebo ethyl, R^{15} představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy
 10 uhlíku, obzvláště methyl nebo ethyl, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, obzvláště methoxykupinu nebo ethoxykupinu, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, obzvláště dimethylaminoskupinu nebo diethylaminoskupinu, nebo alkoxyalkenylovou skupinu obsahující od 2 do 4 atomů uhlíku, a R^{16} představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodně methyl nebo ethyl, nebo trifluormethyl, nebo, navíc, v případě, kdy X představuje $C(O)NR^{10}$, $NH(CO)NR^{10}$ nebo SO_2NR^{10} , R^9 a R^{10} dohromady s atomem dusíku, na něž jsou připojeny, mohou tvořit 5-
 15 nebo 6-členný heterocyklický kruh, který může být případně substituovaný 1 nebo 2 hydroxykupinami.

Výhodněji R^9 představuje methylovou skupinu případně substituovanou CO_2H nebo $C(O)NR^{11}R^{12}$, nebo alkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku (např. ethyl, propyl nebo butyl),
 20 která může být případně substituována 1 nebo 2 substituenty zvolenými z OH, CO_2H , alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části (např. methoxykarbonyl nebo ethoxykarbonyl), azidu, ftalimidoskupiny, $NR^{13}R^{14}$, $NHC(O)R^{15}$ nebo $NHSO_2R^{16}$, nebo R^9 a R^{10} dohromady s atomem dusíku, na něž jsou připojeny, tvoří 5- nebo 6-členný heterocyklický
 25 kruh, který může být případně substituován hydroxykupinou.

Výhodně R^{10} představuje H, alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku, obzvláště methyl, nebo je připojena na R^9 jak je definován výše.

30 Nejvýhodněji každý R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} představuje vodík.

Nejvýhodněji R^{15} představuje methyl, methoxykupinu, dimethylaminoskupinu nebo methoxymethylenovou skupinu.

35 Nejvýhodněji R^{16} představuje methyl nebo trifluormethyl.

Výhodně, Ar^3 je fenyl, pyridyl nebo pyridin-N-oxid, přičemž každý z nich může být případně substituovaný 1 až 4, obzvláště 1 nebo 2, substituenty zvolenými z OH, NO_2 , NH_2 , $NHSO_2CF_3$,
 40 alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku (obzvláště methoxykupiny nebo ethoxykupiny), bisalkansulfonylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanové části (obzvláště bisalkansulfonylaminoskupinou s 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkanové části), alkylkarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části (obzvláště alkylkarbonylaminoskupinou s 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkylové části) nebo alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části (obzvláště alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkoxylové části).
 45

Skupina Ar^3 je velmi výhodně fenyl, pyridyl nebo pyridin-N-oxid, přičemž každý z nich může být případně substituovaný 1 nebo 2 substituenty zvolenými z OH, NO_2 , NH_2 , methoxykupiny, bis-methansulfonylaminoskupiny, methylkarbonylaminoskupiny nebo methoxykarbonylamino-
 50 skupiny.

Obzvláště výhodné sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnují:

6-(4-methoxyfenylmethyl)-3-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,

- 6-(4-methoxyfenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methyl-2-propenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion,
- 1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 5 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 10 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(2-pyridyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 5-[(3-hydroxypropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 15 methyl-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanoat],
- 4-[(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanová kyselina,
- 20 methyl-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)sulfinyl]butanoat],
- 25 methyl-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)sulfonyl]butanoat],
- 4-[(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)sulfonyl]butanová kyselina,
- 30 6-benzyl-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 3-methyl-1-(1-methylethyl)-6-(fenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 6-[(1-hydroxy-1-fenyl)methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion,
- 35 (+/-)-5-[(2-hydroxypropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 40 1,2,3,4-tetrahydro-N-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxamid,
- (3R)-1-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl/karbonyl]pyrrolidin-3-ol,
- 45 1-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl/karbonyl]piperidin-4-ol,
- (3R)-1-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl/karbonyl]piperidin-3-ol,
- 50 1,2,3,4-tetrahydro-N-(2-hydroxyethyl)-3,N-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxamid,

- 2-[/1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno-
[2,3-d]pyrimidin-5-yl/karboxamido]octová kyselina,
- 5 3-[/1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno-
[2,3-d]pyrimidin-5-yl/karboxamido]propanová kyselina,
- 2-[/1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno-
[2,3-d]pyrimidin-5-yl/karboxamido]acetamid,
- 10 1-[/1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno-
[2,3-d]pyrimidin-5-yl/karbonyl]pyrrolidin,
- 1,2,3,4-tetrahydro-N-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenyl-
methyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-sulfonamid,
- 15 5-[(3-methoxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]-
pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 5-[(3-hydroxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]-
pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 20 5-[(3-hydroxyfenyl)sulfinyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-
d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 5-[(3-hydroxyfenyl)sulfonyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno-
[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 25 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(3-nitrofenyl)thio]thieno[2,3-d]-
pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 30 5-[(3-aminofenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]-
pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 5-[/3-((bis-methansulfonyl)amino)fenyl/thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenyl-
methyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 35 5-[(3-methoxykarbonylaminofenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenyl-
methyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 40 5-[(3-acetamidofenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-
d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(4-nitrofenyl)thio]thieno[2,3-d]-
pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 45 5-[(4-aminofenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]-
pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(5-nitropyridin-2-yl)thio]thieno-
[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 50 2-[(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno-
[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio]pyridin-N-oxid,

- 5-[(3-azidopropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 5 5-[(3-aminopropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- N-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio/propyl]acetamid,
- 10 N-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio/propyl]-N',N'-dimethylmočovina,
- N-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio/propyl]methoxyacetamid,
- 15 methyl-[N-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thiopropyl/karbatat],
- N-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio/propyl]methansulfonamid,
- 20 N-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio/propyl]trifluormethansulfonamid,
- 25 5-[/3-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-izoidol-2-yl)propyl/thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- N-(2-hydroxyethyl)-N'-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-ethylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)]močovina,
- 30 2-hydroxyethyl-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl]karbatat,
- N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-N'-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)]močovina,
- 35 6-[(1-hydroxy-1-(3-fluorfenyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 40 6-[(3-fluorfenyl)methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 6-[(1-hydroxy-1-(2-bromfenyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 45 6-[(1-hydroxy-1-(2-methylfenyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 6-[(1-hydroxy-1-(3-kyanofenyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 50 6-[(1-hydroxy-1-(3-trifluormethylfenyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,

- 6-[(1-hydroxy-1-(3-fenylloxyfenyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]-
pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 5 6-[(1-hydroxy-1-(1-naftalenyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimi-
din-2,4(1H,3H)-dion,
- 6-[(1-hydroxy-1-(6-chinoliny))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimi-
din-2,4(1H,3H)-dion,
- 10 6-[(1-hydroxy-1-(4-chinoliny))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimi-
din-2,4(1H,3H)-dion,
- (+/-)-6-[1-(benzo[b]furan-2-yl)-1-hydroxymethyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-
d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 15 6-[(1-hydroxy-1-(2-chlor-6-fluorfenyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno-[2,3-
d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 6-[(1-hydroxy-1-fenyl)ethyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-
20 (1H,3H)-dion,
- 6-[(1-hydroxy-1-(4-trifluormethylfenyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]-
pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 25 (+/-)-6-(2,3-dihydro-1-hydroxy-1H-indanyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]-
pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 6-[(1-hydroxy-1-(2-chinolyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-
2,4(1H,3H)-dion,
- 30 6-[1-hydroxy-1-(3-chinolyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-
2,4(1H,3H)-dion,
- 6-(2-bromfenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-di-
35 on,
- 6-(2-methylfenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-
dion,
- 40 6-(3-kyanfenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-di-
on,
- 6-(3-trifluormethylfenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-
(1H,3H)-dion,
- 45 6-(3-fenylloxyfenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-
dion,
- 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(4-chinoliny)methyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-di-
50 on,
- 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(6-chinoliny)methyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-di-
on,

- 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(2-chinolinylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion, sůl kyseliny trifluoroctové,
- 5 6-(2-benzo[b]furanylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion,
- 6-(2-chlor-6-fluorfenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion,
- 10 6-(1-fenylethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 6-(4-trifluormethylfenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion,
- 15 (+/-)-6-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 6-(3-imino-1,3-dihydro-benzo[c]furan-1-yl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 20 2-[(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-methyl]benzamid,
- (+/-)-6-(1-hydroxy-1-[1-naftalenyl]methyl)-5-[(3-hydroxypropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 25 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylkarbonyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 30 (+/-)-5-[(3-hydroxybutyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 6-(3-fluorfenyl)methyl-5-[(3-hydroxypropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 35 5-[(5-amino-2-pyridyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- ethyl[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-fenylmethyl-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxylat],
- 40 1,2,3,4-tetrahydro-3,N,N-trimethyl-1-(2-methylpropyl)-6-fenylmethyl-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxamid,
- 45 6-[1-hydroxy-(4-nitrofenyl)methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 6-(4-nitrofenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 50 6-(4-aminofenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 4-(3,4-dimethoxyfenyl)-N-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)methyl/fenyl]butanamid a
- 55

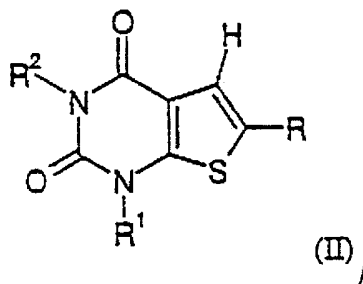
3-acetamido-N-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)methyl/fenyl]benzamid.

5 Podle tohoto vynálezu je také poskytnout způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (I), který zahrnuje:

a) přípravu sloučeniny obecného vzorce (I), kde X je SO_2 , oxidací sloučeniny obecného vzorce (I), kde X je $\text{S}(\text{O})_n$ a n je 0 nebo 1, za přítomnosti příhodného oxidačního činidla (např. kyseliny 3-chlorperoxybenzoové) a příhodného rozpouštědla (např. dichlormethanu) například při teplotě 0°C až teplotě místnosti (20°C), nebo

b) přípravu sloučeniny obecného vzorce (I), kde X je SO, oxidací sloučeniny obecného vzorce (I), kde X je S, za přítomnosti příhodného množství vhodného oxidačního činidla (např. peroxymonosíran draselný, komerčně prodáváný pod ochrannou známkou „OXONE“) ve vhodném rozpouštědle (např. vodný methanol), například při teplotě místnosti, nebo

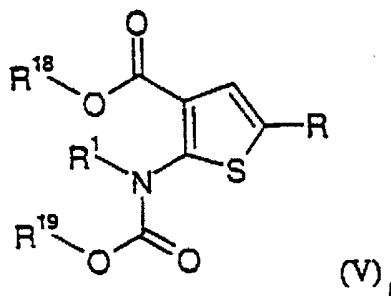
c) přípravu sloučeniny obecného vzorce (I), kde X je S, reakcí sloučeniny obecného vzorce (II)



20 ve kterém R, R^1 a R^2 mají výše uvedený význam,

se sloučeninou obecného vzorce III, $\text{R}^{17}\text{-S-S-R}^{17}$, ve kterém obě skupiny R^{17} představují R^9 nebo Ar^3 jak bylo dříve definováno, nebo se sloučeninou obecného vzorce (IV), L-S-R^{17} , ve kterém L představuje odštěpitelnou skupinu, jako je arylsulfinatová skupina a R^{17} má význam uvedený výše, za přítomnosti lithiumdiizopropylamidu při teplotě od -78 do 50°C , nebo

d) přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3 představuje H, reakcí sloučeniny obecného vzorce V

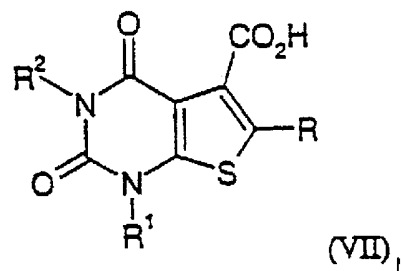


30 ve kterém R^{18} a R^{19} každý nezávisle představuje alkylovou (např. ethyl) nebo arylovou skupinu a R a R^1 mají výše uvedený význam,

se sloučeninou obecného vzorce VI, R^2NH_2 , kde R^2 má výše uvedený význam, za přítomnosti vhodného rozpouštědla (např. ethanolu), například při zvýšené teplotě a tlaku, nebo

35

e) přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X je $C(O)NR^{10}$, reakcí sloučeniny obecného vzorce VII



ve kterém R, R^1 a R^2 mají výše uvedený význam,

5

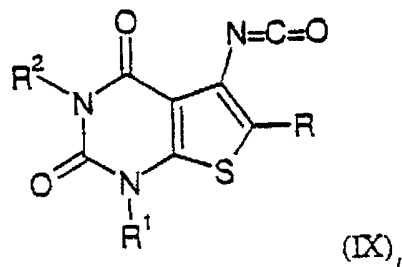
se sloučeninou obecného vzorce VIII



ve kterém R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam, za přítomnosti 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu a hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu,

10

f) přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X je $NH(CO)NR^{10}$, reakcí sloučeniny obecného vzorce IX



ve kterém R, R^1 a R^2 mají výše uvedený význam,

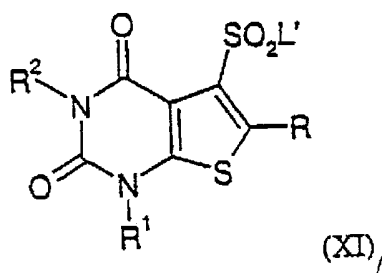
15

se sloučeninou obecného vzorce VIII, jak je popsána výše, za přítomnosti rozpouštědla jako je toluen, nebo

g) přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X je $NH(CO)O$, reakcí sloučeniny obecného vzorce IX jak je definována výše, se sloučeninou obecného vzorce (X), R^9OH , ve kterém R^9 má výše uvedený význam, za přítomnosti rozpouštědla jako je toluen, nebo

20

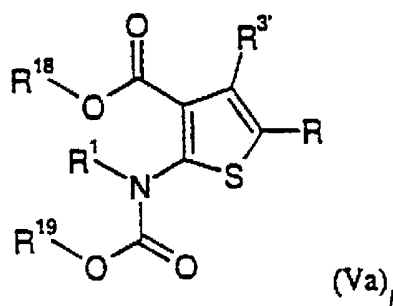
h) přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X je $\text{SO}_2\text{NR}^{10}$, reakcí sloučeniny obecného vzorce XI



5 ve kterém L^1 představuje odštěpitelnou skupinu, jako je atom halogenu (např. chloru), a R, R^1 a R^2 mají výše uvedený význam,

se sloučeninou obecného vzorce VIII jak je definována výše, za přítomnosti rozpouštědla jako je dichlormethan, nebo

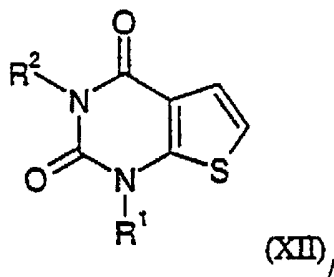
10 i) přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X je $\text{C}(\text{O})\text{O}$, reakcí sloučeniny obecného vzorce Va



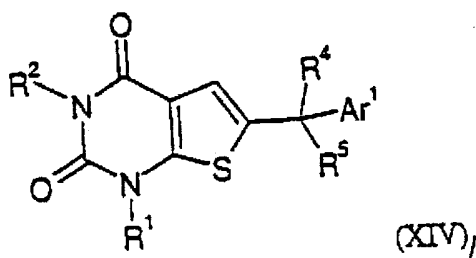
ve kterém $\text{R}^{3'}$ představuje CO_2R^9 nebo CO_2Ar^3 a R, R^1 a R^2 mají výše uvedený význam,

15 se sloučeninou obecného vzorce VI jak je zde dříve definována, za přítomnosti vhodného rozpouštědla (např. ethanolu), například při zvýšené teplotě a tlaku a případně po a), b), c), d), e), f), g), h) nebo i) převedení získané sloučeniny obecného vzorce I na další sloučeninu obecného vzorce I a/nebo vytvoření její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

20 Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R je $-\text{C}(=\text{O})\text{Ar}^1$, mohou být příhodně připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce XII

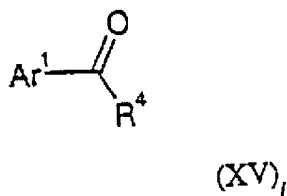


ve kterém R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce XIII, Ar^1COCl , za přítomnosti chloridu hlinitého a rozpouštědla jako je 1,2-dichlorethan za podmínek zpětného toku nebo alternativně oxidací sloučeniny obecného vzorce XIV



5 ve kterém R^4 představuje H, R^5 představuje OH a R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, za přítomnosti manganistanu draselného a 1,4,7,10,13,16-hexaoxacyklooktadekanu (komerčně prodáváný jako „18-Crown-6“) v rozpouštědle jako je dichlormethan při teplotě místnosti.

10 Sloučeniny obecného vzorce XIV, ve kterém R^5 je OH a R^1 , R^2 , R^4 a Ar^1 mají výše uvedený význam, mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce XII, jak je definována výše, se sloučeninou obecného vzorce XV

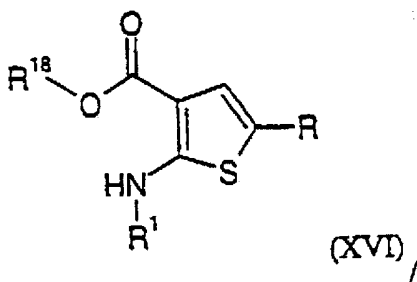


15 ve kterém R^4 má výše uvedený význam, za přítomnosti lithiumdiizopropylamidu při teplotě od -78 do 50 °C.

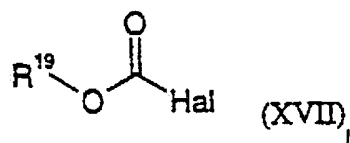
Sloučeniny obecného vzorce XIV, ve kterém R^5 je H a R^1 , R^2 , R^4 a Ar^1 mají výše uvedený význam, mohou být snadno připraveny redukcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce XIV, ve kterém R^5 je OH, za přítomnosti triethylsilanu a kyseliny trifluoroctové při teplotě místnosti.

20 Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R je Ar^2 , mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce XII, jak je zde dříve definováno, s 1-indanonem, 2-indanonem, 9-fluorenem nebo 1-acenaftenem za přítomnosti lithiumdiizopropylamidu a případně chloridu ceritého při teplotě od -78 do 50 °C, po čemž následuje redukční reakce, např. za přítomnosti triethylsilanu a kyseliny trifluoroctové.

25 Sloučeniny obecného vzorce V mohou být vhodně připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce XVI



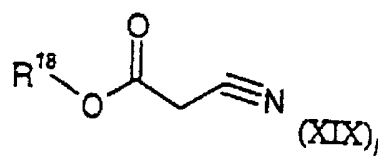
ve kterém R, R¹, a R¹⁸ mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce XVII



ve kterém R¹⁹ má výše uvedený význam a Hal je atom halogenu (např. chloru), za přítomnosti vhodné báze (např. triethylaminu) a rozpouštědla jako je dichlormethan.

5

Sloučeniny obecného vzorce XVI, ve kterém R¹ je H, mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce XVIII, R-CH₂CHO, ve kterém R má význam uvedený výše, se sloučeninou obecného vzorce XIX



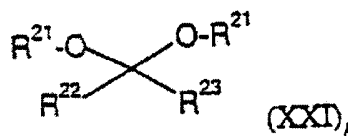
10 ve kterém R¹⁸ má význam uvedený výše s elementární sírou ve vhodném rozpouštědle, např. dimethylformamidu.

15 Sloučeniny obecného vzorce XVI, ve kterém R¹ je CH₂-alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku, CH₂-alkenylová skupina se 2 až 5 atomy uhlíku nebo CH₂-cykloalkylová skupina se 3 až 5 atomy uhlíku, mohou být vhodně připraveny reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce XVI, ve kterém R¹ je H, se sloučeninou obecného vzorce XX, R²⁰CO₂H, ve kterém R²⁰ představuje alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, a s redukčním činidlem, jako je borohydrid sodný, za nepřítomnosti rozpouštědla.

20

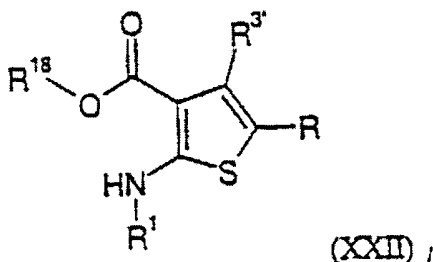
Sloučeniny obecného vzorce XVI, ve kterém R¹ je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, mohou být příhodně připraveny reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce XVI, ve kterém R¹ je H, za přítomnosti rozpouštědla jako je toluen a katalyticky působící kyseliny toluensulfonové za podmínek zpětného toku, se sloučeninou obecného vzorce XXI

25



30 ve kterém jsou obě skupiny R²¹ methylové nebo ethylové skupiny a R²² a R²³ každý nezávisle představují atom vodíku nebo alkylovou skupinu nebo dohromady tvoří uhlovodíkový kruh, přičemž celkový počet atomů uhlíku v R²² a R²³ sečtený dohromady nepřesahuje 5, po čemž následuje reakce s redukčním činidlem jako je borohydrid sodný.

Sloučeniny obecného vzorce Va mohou být připraveny podobným způsobem jako sloučeniny obecného vzorce V, ale místo sloučeniny obecného vzorce XVI se použije sloučeniny obecného vzorce XXII



5 ve kterém R, R¹, R^{3'} a R¹⁸ mají výše uvedený význam.

Sloučeniny obecného vzorce XXII, ve kterém R¹ je H mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce XXIII, RCH₂C(O)R^{3'}, ve kterém R a R^{3'} mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce XIX, jak zde byla dříve definována a také s elementární sírou ve vhodném rozpouštědle.

Sloučeniny obecného vzorce XXII, ve kterém R¹ je jiný než vodík, mohou být připraveny způsoby analogickými těm, které byly popsány výše pro přípravu sloučenin obecného vzorce XVI, ve kterém je R¹ jiný než vodík.

15 Sloučeniny obecného vzorce VII mohou být vhodně připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce II uvedené výše s oxidem uhličitým za přítomnosti lithiumdiizopropylamidu, např. v tetrahydrofuranu při teplotě od -78 do 50 °C za zvýšeného tlaku.

20 Sloučeniny obecného vzorce IX mohou být snadno připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce VII jak je popsána výše s difenylfosforylazidem, (C₆H₅O)₂P(O)N₃, za přítomnosti rozpouštědla, např. směsi triethylaminu a toluenu.

25 Sloučeniny obecného vzorce IX, ve kterém L¹ představuje atom halogenu, jako je chlor, mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce II jak je definována výše s lithiumdiizopropylamidem a oxidem siřičitým, aby se vytvořil meziprodukt, který se dále nechá reagovat s N-chlor-sukcinimidem a vodnou kyselinou chlorovodíkovou za přítomnosti rozpouštědla, jako je dichlormethan.

30 Sloučeniny obecného vzorce I mohou být převedeny na další sloučeniny obecného vzorce I za použití standardních postupů. Například sloučeniny obecného vzorce I, kde Ar³ je nitrofenyl, mohou být převedeny na sloučeniny obecného vzorce I, kde Ar³ je aminofenyl, redukcí za použití práškového železa a chloridu amonného v ethanolu za podmínek zpětného toku, nebo sloučeniny obecného vzorce I, kde Ar³ je pyridyl, mohou být převedeny na sloučeniny obecného vzorce I, kde Ar³ je pyridin-N-oxid, reakcí s kyselinou 3-chlorperoxybenzoovou v takovém rozpouštědle jako je dichlormethan.

40 Sloučeniny obecných vzorců III, IV, VI, VIII, X, XII, XIII, XV, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI a XXIII jsou buď komerčně dostupné, dobře známé v literatuře, nebo mohou být připraveny za použití známých postupů.

45 Odborník v oboru zjistí, že ve způsobech popsáných výše mohou funkční skupiny (např. hydroxyskupina, aminoskupina nebo karboxylová skupina) meziproduktů vyžadovat ochranu chránicími skupinami. Poslední krok přípravy sloučenin podle tohoto vynálezu může zahrnovat odstranění jedné nebo více chránicích skupin. Ochrana a deprotektce funkčních skupin je plně popsána

v „Protective Groups in Organic Chemistry“, kterou vydal J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), a v „Protective Groups in Organic Synthesis“, 2. vydání, T. W. Greene a P. G. M. Wuts, Willey-Interscience (1991).

5 Sloučeniny obecného vzorce I popsané výše mohou být převedeny na svou farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát, výhodně adiční sůl s kyselinou, jako je hydrochlorid, hydrobromid, fosfát, acetat, fumarat, maleat, tartrat, citrat, oxalat, methansulfonát nebo p-toluensulfonát, nebo sůl alkalického kovu, jako je sodná nebo draselná sůl.

10 Jisté sloučeniny obecného vzorce I jsou schopny existence ve stereoizomerních formách. Má se za to, že vynález zahrnuje všechny geometrické a optické izomery sloučenin obecného vzorce I a jejich směsi včetně racemátů. Tautomery a jejich směsi také představují aspekt předloženého vynálezu.

15 Izomery mohou být štěpeny nebo odděleny konvenčními postupy, např. chromatografií nebo frakční krystalizací. Enantiomery mohou být izolovány rozdělením racemické nebo jiné směsi sloučenin za použití konvenčních postupů (např. chirální HPLC). Alternativně mohou být požadované optické izomery připraveny reakcí příslušných opticky aktivních výchozích materiálů za podmínek, které nezpůsobí racemizaci, nebo derivatizací, například s homochirální kyselinou
20 následovanou oddělením diastereoizomerních derivátů konvenčními prostředky (např. HPLC, chromatografie na oxidu křemičitém), nebo mohou být připraveny z achirálních výchozích materiálů a chirálních reagentů. Všechny stereoizomery jsou zahrnuty do rozsahu vynálezu.

25 Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být izolovány ze svých reakčních směsí za použití konvenčních postupů.

Sloučeniny podle vynálezu jsou užitečné, protože mají farmakologickou aktivitu u lidí a zvířat. Jsou tedy určeny jako farmaceutika pro použití při (profylaktickém) ovlivňování autoimunních, zánětlivých, proliferativních a hyperproliferativních nemocí a imunologicky zprostředkovaných
30 nemocí včetně odmítnutí transplantovaných orgánů nebo tkání a syndromu získané imunodeficiency (AIDS). Příklady těchto stavů jsou:

1) (dýchací cesty) reverzibilní obstrukční nemoci dýchacích cest včetně astmatu, jako je bronchiální, alergické, vnitřní (intrinsic), vnější (extrinsic) a prachové astma, obzvláště chronické
35 nebo úporné astma (např. pozdní astma a hyperdráždivost dýchacích cest), bronchitida, akutní, alergická atrofická rhinitida a chronická rhinitida včetně rhinitis caseosa, hypertrofické rhinitidy, rhinitis purulenta, rhinitis sicca a rhinitis medicamentosa, membranózní rhinitida včetně kruposní, fibrinosní a pseudomembranosní rhinitidy a skrofulosní rhinitidy, sezónní rhinitidy včetně rhinitis nervosa (senné horečka) a vasomotorické rhinitidy, sarkoidosa, farmářské plíce a související
40 choroby, fibroidní plíce a idiopatická intersticiální pneumonie,

2) (kost a klouby) revmatoidní artritida, séronegativní spondyloartropatie (včetně ankylosující spondylitidy, psoriatické artritidy a Reiterovy choroby), Behcetova nemoc, Sjogrenův syndrom a systémová sklerosa,
45

3) (kůže) psoriása, atopická dermatitida, kontaktní dermatitida a jiné ekzematózní dermitidy, seborhoická dermatitida, lichen planus, pemfígo, bulosní pemfígo, epidermolysis bullosa, kopřivka, angiodermata, vaskulitida, erythemata, kožní eosinofilie, uveitida, alopecie areata a vernální konjunktivitida,
50

4) (gastrointestinální trakt) abdominální choroba, proktitida, eosinofilní gastroenteritida, mastocytosa, Crohnova choroba, ulcerativní kolitida, potravinové alergie, které mají účinky mimo střevo, např. migréna, rhinitida a ekzém,

5) (jiné tkáňové a systémové choroby) roztroušená skleróza, atheroskleróza, syndrom získané imunodeficiencie (AIDS), lupus erythematosus, systémový lupus erythematosus, Hashimotova thyroditida, myasteni gravis, diabetes typu I, nefrotický syndrom, eosinophilia fascitis, syndrom zvýšeného IgE, lepromatosní leprosa, sezary syndrom a idiopatická trombocytopenická purpura,

6) (odmítnutí štěpu) akutní a chronické například po transplantaci ledviny, srdce, jater, plíce, kostní dřeně, kůže a rohovky a chronická reakce štěpu proti hostiteli.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou také určeny pro použití jako antimikrobiální látky a tedy mohou být použity při léčení nemocí způsobených patogenními mikroorganismy.

Předložený vynález tudíž poskytuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát, jak je zde výše definována, pro použití při léčení.

Z jiného hlediska poskytuje vynález sloučenin obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát, jak je zde výše definována, pro použití při výrobě léčiva pro použití při léčení.

Vynález dále poskytuje způsob vyvolání imunoprese, který zahrnuje podávání pacientovi terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, jak je zde výše definována.

Vynález ještě dále poskytuje způsob léčení nebo snižování rizika reverzibilní obstrukční choroby dýchacích cest u pacienta trpícího uvedenou nemocí nebo s jejím rizikem, který zahrnuje podávání pacientovi terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, jak je zde výše definována.

Pro výše zmíněná terapeutická použití se bude samozřejmě dávkování lišit v závislosti na použité sloučenině, způsobu podávání, požadované léčbě a indikované poruše.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty mohou být použity samotné, ale obecně budou podávány ve formě farmaceutického přípravku, ve kterém je sloučenina/sůl/solvát (aktivní složka) obecného vzorce (I) ve spojení s farmaceuticky přijatelným adjuvanciem, ředidlem nebo nosičem. V závislosti na způsobu podání bude farmaceutický přípravek vhodně zahrnovat od 0,05 do 99 % hmotnostních, výhodněji méně než 80 % hmotnostních, například od 0,10 do 70 % hmotnostních a ještě výhodněji méně než 50 % hmotnostních aktivní složky, přičemž veškerá procenta hmotnostní jsou vztažena na celkový přípravek.

Předložený vynález tedy také poskytuje farmaceutický přípravek zahrnující sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát, jak je zde výše definována, ve spojení s farmaceuticky přijatelným adjuvanciem, ředidlem nebo nosičem.

Vynález dále poskytuje způsob přípravy farmaceutického přípravku, který zahrnuje míchání sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, jak je zde výše definována, s farmaceuticky přijatelným adjuvanciem, ředidlem nebo nosičem.

Farmaceutický přípravek podle tohoto vynálezu může být podáván topicky (např. do plic a/nebo dýchacích cest nebo na kůži) ve formě roztoků, suspenzí, heptafluoralkanových aerosolů a přípravků ve formě suchých prášků, nebo systémově, např. orálně ve formě tablet, kapsulí, sirupů, prášků nebo granulí, nebo parenterálně ve formě roztoků nebo suspenzí, nebo subkutánně nebo rektálně ve formě čípků, nebo transdermálně.

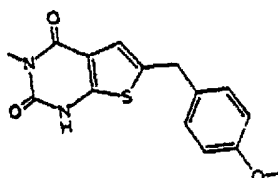
Vynález bude ilustrován následujícími příklady, ve kterých jsou použity následující zkratky: t.t. = teplota tání, NMR = nukleární magnetická rezonance, MS = hmotnostní spektrometrie a h = hodina (hodiny).

Příklady provedení vynálezu

5

Příklad 1

6-(4-Methoxyfenylmethyl)-3-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



10 a) 3-(4-Methoxyfenyl)propanal

Roztok 3-(4-methoxyfenyl)propan-1-olu (15,02 g) v dichlormethanu (100 ml) se přidá k míchané suspenzi pyridiniumchlorochromatu (29 g) v dichlormethanu (250 ml). Směs se míchá 2 hodiny, potom se zfiltruje přes vrstvu rozsivkové zeminy. Zbytek se promyje etherem (3 x 500 ml) a spojené kapaliny se odpaří za sníženého tlaku. Výsledný olej se čistí vakuovou destilací, aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (6,81 g) jako olej.

MS (EI) 164 (M^+), 121 (BP),

^1H NMR (CDCl_3) delta 2,75 (2H, t), 2,91 (2H, t), 3,79 (3H, s), 6,84 (2H, d), 7,12 (2H, d), 9,81 (1H, s).

b) Ethyl-[2-amino-5-(4-methoxyfenylmethyl)-3-thiofenkarboxylat]

3-(4-Methoxyfenyl)propanal (5,17 g) se po částech během 20 minut přidá k míchanému roztoku ethylcyanacetátu (3,4 g), síry (0,975 g) a triethylaminu (3,00 ml) v dimethylformamidu (10 ml). Za další 3 hodiny se směs naředí vodou (400 ml) a extrahuje ethylacetátem (2 x 250 ml). Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém přičemž se eluuje směsí ethylacetát : petrolether (1:3), aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (7,08 g).

MS (EI) 291 (M^+),

^1H NMR (CDCl_3) delta 1,33 (3H, t), 3,79 (3H, s), 3,85 (2H, s), 4,24 (2H, q), 5,79 (2H, s, široký), 6,68 (1H, s), 6,84 (2H, d), 7,13 (2H, d).

c) N-[3-Ethoxykarbonyl-5-(4-methoxyfenylmethyl)-2-thienyl]-O-ethylkarbamát

Ethylchlorformiat (1,00 ml) se přidá k míchanému roztoku ethyl-[2-amino-5-(4-methoxyfenylmethyl)-3-thiofenkarboxylátu] (3,00 g) a pyridinu (4,00 ml) v dichlormethanu (30 ml) při 0 až 5 °C. Po 45 minutách se směs promyje kyselinou chlorovodíkovou (10%, 50 ml). Vodná fáze se extrahuje dalším dichlormethanem (30 ml). Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje směsí ethanol : dichlormethan, při gradientové eluci (1:19 až 1:3), aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (5,61 g).

^1H NMR (CDCl_3) delta 1,29 – 1,37 (6H, m), 3,79 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,22 – 4,32 (4H, m), 6,82 – 6,85 (3H, m), 7,15 (2H, d), 10,13 (1H, s, široký).

d) 6-(4-Methoxyfenylmethyl)-3-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

5 Methylamin (8 ml) se kondenzuje do chlazeného roztoku N-[3-ethoxykarbonyl-5-(4-methoxyfenylmethyl)-2-thienyl]-O-ethylkarbamatu (0,93 g) v ethanolu (15 ml). Výsledný roztok se zahřívá na 120 °C v uzavřené bombě po 16 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se trituruje etherem, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,31 g) jako tuhá látka.

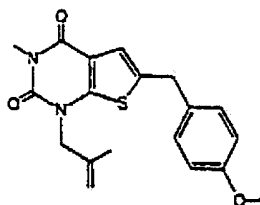
10 MS (EI) 291 (M^+),

1H NMR (DMSO- d_6) delta 3,17 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,01 (2H, s), 6,87 – 6,91 (3H, m), 7,19 (2H, d), 12,10 (1H, s, široký).

15

Příklad 2

6-(4-Methoxyfenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methyl-2-propenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion



20

1-Brom-2-methyl-2-propen (0,055 ml) se přidá k míchané suspenzi uhličitanu draselného (0,203 g) a 6-(4-methoxyfenylmethyl)-3-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (0,15 g) v acetonu (5 ml). Po 16 hodinách při teplotě místnosti, směs se naředí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje směsí ethylacetat : petrolether (1:3, potom 3:7, potom 7:13), aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,11 g).

25

t.t. 111 °C,

30

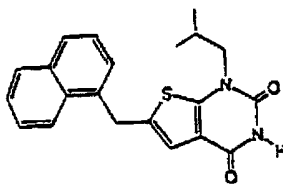
MS (EI) 356 (M^+),

1H NMR ($CDCl_3$) delta 1,75 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,00 (2H, s), 4,48 (2H, s), 4,83 (1H, s), 4,98 (1H, s), 6,86 (2H, d), 7,02 (1H, s), 7,14 (2H, d).

35

Příklad 3

1-(2-Methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



40

a) Kyselina 3-(1-naftyl)propanová

10% palladium na uhlí (1,00 g) se přidá k suspenzi kyseliny 3-(1-naftyl)akrylové (50,0 g) v tetrahydrofuranu (500 ml). Směs se hydrogenuje při tlaku 60 kPa 18 hodin, potom se zfiltruje přes vrstvu rozsivkové zeminy za použití ethylacetátu (3 x 100 ml). Filtrát se odpaří za sníženého tlaku, aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (50,0 g) jako tuhá látka.

¹H NMR (DMSO-d₆) delta 2,65 (2H, t), 3,30 (2H, t), 7,37 – 7,46 (2H, m), 7,49 – 7,60 (2H, m), 7,79 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,07 (1H, d), 12,10 (1H, s, široký).

b) Ethyl-[2-amino-5-(1-naftalenylmethyl)-3-thiofenkarboxylat]

Roztok oxalylchloridu (7,40 ml) v bezvodém dichlormethanu (50 ml) se po kapkách přidá k míchané suspenzi kyseliny 3-(1-naftyl)propanové (8,50 g) v bezvodém dichlormethanu (100 ml) a dimethylformamidu (0,1 ml). Po dalších dvou hodinách se výsledný roztok odpaří za sníženého tlaku a zbývající olej se 4 hodiny suší ve vakuu při 50 °C.

Olej se znovu rozpustí v bezvodém tetrahydrofuranu (45 ml) a přidá se ke směsi 10% palladia na uhlí (0,50 g) a bezvodého 2,6-lutidinu (5,82 ml) v bezvodém tetrahydrofuranu (30 ml). Směs se 4 dny hydrogenuje při tlaku 20 kPa a potom se zfiltruje přes vrstvu rozsivkové zeminy. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a zbývající olej se vysuší ve vakuu, aby se získala bílá tuhá látka.

Tuhá látka se znovu rozpustí v bezvodém dimethylformamidu (20 ml). Přidá se ethylkvanacetat (4,53 ml) a síra (1,36 ml) a směs se 2 hodiny při 50 °C míchá pod atmosférou dusíku. Přidá se voda (300 ml) a po ní nasycený roztok chloridu sodného (50 ml) a směs se extrahuje etherem (3 x 300 ml). Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje směsí ether : hexan (2:3), aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (11,00 g).

MS (APCI) 312,1 (M+H)⁺,

¹H NMR (DMSO-d₆) delta 1,20 (3H, t), 4,12 (2H, q), 4,35 (2H, s), 6,56 (1H, s), 7,08 (2H, s, široký), 7,41 – 7,56 (4H, m), 7,84 (1H, d), 7,90 – 7,96 (1H, m), 8,09 – 8,13 (1H, m).

c) Ethyl-[2-(methylpropyl)amino-5-(1-naftalenylmethyl)-3-thiofenkarboxylat]

Borohydrid sodný (1,3 g) se v 10 částech během 5 hodin přidá k míchanému roztoku ethyl-[2-amino-5-(1-naftalenylmethyl)-3-thiofenkarboxylatu] (5,50 g) v kyselině 2-methylpropanové (40 ml) při 0 °C. Směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti, potom se v 10 částech během 8 hodin přidá další borohydrid sodný (1,8 g) a míchání pokračuje dalších 16 hodin. Roztok se vlije do vody (1000 ml), neutralizuje se hydrogenuhlíčanem sodným a extrahuje se ethylacetátem (2 x 500 ml). Organické extrakty se suší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje směsí ether : hexan (1:3), aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (6,20 g). t.t. 57 až 59 °C.

MS (APCI) 368,1 (M+H)⁺,

¹H NMR (DMSO-d₆) delta 0,86 (6H, d), 1,22 (3H, t), 1,66 – 1,92 (1H, m), 2,91 (2H, dd), 4,14 (2H, q), 4,40 (2H, s), 6,70 (1H, s), 7,43 – 7,57 (4H, m), 7,84 (1H, dd), 7,92 – 7,95 (1H, m), 8,11 – 8,14 (1H, m).

d) N'-Acetyl-N-(2-methylpropyl)-N-[3-ethoxykarbonyl-5-(1-naftalenylmethyl)-2-thienyl]-močovina

Acetylchlorid (1,08 ml) se přidá k míchané suspenzi kyanidu stříbrného (2,37 g) v bezvodém toluenu (50 ml). Po 1 hodině se přidá ethyl-[2-(2-methylpropyl)amino-5-(1-naftalenylmethyl)-3-thiofenkarboxylat] (4,646 g) a v míchání se pokračuje 16 hodin. Směs se zfiltruje a tuhý zbytek se promyje etherem (50 ml). Spojené kapaliny se odpaří za sníženého tlaku a odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje směsí ether : hexan (1:1), aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (5,05 g) jako olej.

MS (APCI) 4563,1 (M+H)⁺,

¹H NMR (CDCl₃) delta 0,87 (6H, d), 1,29 (3H, t), 1,78 – 1,92 (1H, m), 2,44 (3H, s), 3,06 – 3,80 (2H, široký), 4,24 (2H, q), 4,53 (2H, s), 7,09 (1H, s), 7,30 (1H, s, široký), 7,41 – 7,58 (4H, m), 7,84 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 7,99 (1H, dd).

e) 1-(2-Methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

Ethoxid sodný (0,036 g) se přidá k roztoku N'-acetyl-N-(2-methylpropyl)-N-[3-ethoxykarbonyl-5-(1-naftalenylmethyl)-2-thienyl]močoviny (0,20 g) v ethanolu (4 ml). Směs se 3 hodiny míchá, potom se přidá další ethoxid sodný (0,036 g). Po dalších 3 hodinách se směs vlije do kyseliny chlorovodíkové (2M, 20 ml) a extrahuje se ethylacetatem (2 x 20 ml). Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Tuhý odparek se rekrystalizuje ze směsi ethylacetat/hexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,105 g).

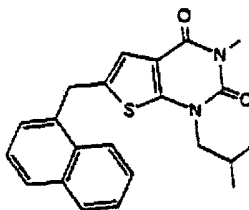
t.t. 189 až 190 °C

MS (APCI) 365,1 ((M+H)⁺),

¹H NMR (DMSO-d₆) delta 0,84 (6H, d), 2,02 – 2,18 (1H, m), 3,57 (2H, d), 4,60 (2H, s), 7,01 (1H, s), 7,48 – 7,59 (4H, m), 7,87 (1H, dd), 7,95 (1H, dd), 8,16 (1H, dd), 11,34 (1H, s, široký).

Příklad 4

3-Methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



K míchanému roztoku N'-acetyl-N-(2-methylpropyl)-N-[3-ethoxykarbonyl-5-(1-naftalenylmethyl)-2-thienyl]močoviny (příklad 3, krok c), 0,30 g) v ethanolu (6 ml) se přidá ethoxid sodný (0,18 g). Po 6 hodinách se přidá jodmethan (0,165 ml). Po dalších 16 hodinách se přidá jodmethan (0,165 ml), po dalších 24 hodinách se reakční směs vlije do kyseliny chlorovodíkové (2M, 30 ml) a extrahuje se ethylacetatem (2 x 30 ml). Organické extrakty se suší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje směsí ether : hexan (1:1) a potom se trituruje etherem, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,24 g).

t.t. 137 až 138 °C,

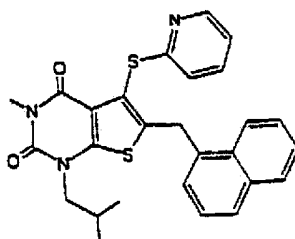
MS (APCI) 379,1 ((M+H)⁺),

5 ¹H NMR (CDCl₃) delta 0,93 (6H, d), 2,18 – 2,32 (1H, m), 3,38 (3H, s), 3,68 (2H, d), 4,52 (2H, s), 7,04 (1H, t), 7,40 – 7,52 (4H, m), 7,82 (1H, d), 7,86 – 7,90 (1H, m), 7,95 – 8,02 (1H, m).

Příklad 5

10

3-Methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(2-pyridyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



15 n-Butyllithium (2,0M roztok v hexanech, 0,32 ml) se po kapkách přidá k roztoku diizopropylaminu (0,093 ml) v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml) při 0 °C, pod atmosférou dusíku. Roztok se 5 minut míchá, potom se ochladí na –78 °C a přidá se roztok 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (0,20 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml). Po 15 minutách se přidá roztok 2,2'-dipyridyldisulfidu (0,145 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (2 ml), směs se další 1 hodinu míchá při –78 °C, potom se nechá ohřát na teplotu místnosti. Reakční směs se vlije do nasyceného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného (30 ml) a potom se extrahuje etherem (2 x 30 ml). Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje směsí aceton : hexan (1:2) a potom se rekrystalizuje ze směsi ethylacetat/hexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,172 g).

25

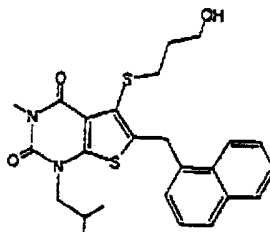
t.t. 148 až 149 °C,

MS (APCI) 488,1 ((M+H)⁺),

30 ¹H NMR (CDCl₃) delta 0,89 (6H, d), 2,10 – 2,25 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,63 (2H, d), 4,73 (2H, s), 7,05 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 7,36 (1H, td), 7,40 – 7,58 (4H, m), 7,81 (1H, dd), 7,85 (1H, d), 7,98 (1H, d), 8,42 – 8,45 (1H, m).

35 Příklad 6

5-[(3-Hydroxypropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



Připraví se podle postupu z příkladu 5 z *n*-butyllithia (2,0M roztok v hexanech, 0,32 ml) a diizopropylaminu (0,093 ml) v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml) a 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (0,20 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml), připravený, se spojí s 3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]propyl-4-methylfenylothiosulfonatu (0,19 g, J. Med. Chem., 38, 2557 (1995)) v bezvodém tetrahydrofuranu (2 ml). Surový adukt se rozpustí v tetrahydrofuranu (6 ml) a vystaví se působení hydrátu tetrabutylamoniumfluoridu (0,20 g). Po 16 hodinách se roztok naředí vodou (34 ml) a extrahuje etherem (2 x 30 ml). Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje etherem a potom se rekrystalizuje ze směsi ethylacetat/hexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,098 g).

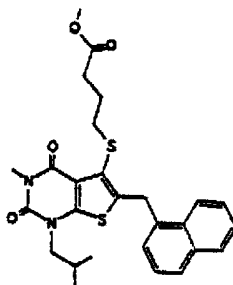
t.t. 130 až 131 °C,

MS (APCI) 469 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) delta 0,88 (6H, d), 1,90 (2H, kvintet), 2,10 – 2,24 (1H, m), 2,84 (1H, t), 3,17 (2H, t), 3,42 (3H, s), 3,63 (2H, d), 3,89 (2H, q), 4,78 (2H, s), 7,35 (1H, d), 7,44 (1H, t), 7,45 – 7,56 (2H, m), 7,82 (1H, d), 7,84 – 7,92 (1H, m), 8,01 – 8,07 (1H, m).

Příklad 7

Methyl-[4-/(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanoat]



a) 4,4,4-Trimethoxybutyl(*para*-toluenthiosulfonat)

Suspenze draselné soli kyseliny *para*-toluenthiosulfonové (8,77 g), trimethyl-4-bromorthobutyrate (8,00 g) an 18-crown-6 (10,24 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (60 ml) se na 5 minut vystaví působení ultrazvuku, potom se 3 dny míchá při teplotě místnosti. Směs se vlije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (200 ml) a extrahuje se etherem (2 x 200 ml). Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku, aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (10,52 g) jako olej.

¹H NMR (CD₆D₆) delta 1,57 – 1,62 (2H, m), 1,64 – 1,75 (2H, m), 1,86 (3H, s), 2,88 (2H, t), 3,06 (9H, s), 6,73 (2H, d), 7,84 (2H, d).

b) Methyl-[4-[(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-7-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanoat]

Připraví se podle postupu z příkladu 5 z *n*-butyllithia (2,5M roztok v hexanech, 0,77 ml) a diizopropylaminu (0,277 ml) v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml), 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (0,20 g) v bezvodém tetrahydro-

5 furanu (5 ml) a 4,4-trimethoxybutyl (*para*-toluenthiosulfonatu) (0,799 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml). Reakce se uhasí kyselinou chlorovodíkovou (0,5M, 20 ml), naředí se etherem a 10 minut se míchá. Fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje dalším etherem (20 ml). Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje směsí ether : hexan (1:1), aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,365 g) jako tuhá látka.

t.t. 111 až 112 °C,

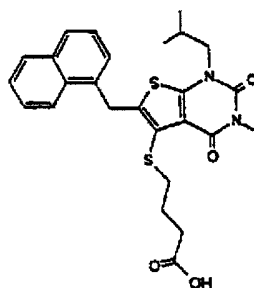
10 MS (APCI) 511,0 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) delta 0,87 (6H, d), 1,98 (2H, kvintet), 2,10 – 2,20 (1H, m), 2,52 (2H, t), 3,10 (2H, t), 3,42 (3H, s), 3,62 (2H, d), 3,67 (3H, s), 4,76 (2H, s), 7,35 (1H, d), 7,45 (1H, t), 7,48 – 7,55 (2H, m), 7,81 (1H, d), 7,86 – 7,92 (1H, m), 7,99 – 8,04 (1H, m).

15

Příklad 8

20 Kyselina 4-[(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanová



25 Vodný roztok hydroxidu sodného (1M, 4ml) se přidá k roztoku methyl-[4-[(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanoátu (0,382 g) v methanolu (8 ml) a tetrahydrofuranu (4 ml). Směs se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti, naředí se vodou (50 ml), okyselí se kyselinou chlorovodíkovou (2M) a extrahuje se směsí ether/ethylacetat (5:3, 80 ml). Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Výsledná tuhá látka se rekrystalizuje ze směsi ethylacetat/hexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,19 g).

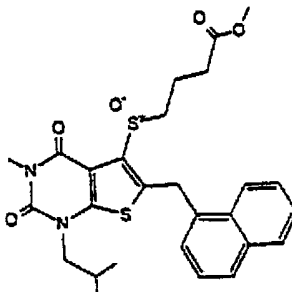
30 t.t. 172 až 173 °C,

MS (APCI) 497 ((M+H)⁺),

35 ¹H NMR (DMSO-d₆) delta 0,80 (6H, d), 1,78 (2H, kvintet), 1,97 – 2,15 (1H, m), 2,37 (2H, t), 3,04 (2H, t), 3,24 (3H, s), 3,58 (2H, d), 4,76 (2H, s), 7,42 (1H, d), 7,49 (1H, t), 7,53 – 7,59 (2H, m), 7,88 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 8,06 (1H, d), 12,12 (1H, s, široký).

Příklad 9

Methyl-[4-/(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)sulfinyl]butanoat]



5

Peroxymonosulfát draselný (0,163 g) se přidá k míchané suspenzi methyl-[4-[(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanoatu] (0,246 g) v methanolu (3 ml), tetrahydrofuranu (3 ml) a vodě (3 ml). Po 1 hodině se směs vlije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (20 ml) a extrahuje se ethylacetatem (2 x 20 ml). Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií, přičemž se eluuje směsí hexan : ethylacetat (1:1), po čemž následuje trituration směsí ethylacetat/hexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,80 g).

15 t.t. 160 až 161 °C,

MS (APCI) 527,1 ((M+H)⁺),

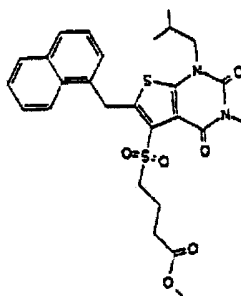
¹H NMR (DMSO-d₆) delta 0,77 (3H, d), 0,79 (3H, d), 1,95 – 2,09 (2H, m), 2,10 – 2,25 (1H, m), 2,56 (2H, t), 3,19 (3H, s), 3,20 – 3,33 (2H, m), 3,46 (1H, dd), 3,58 – 3,64 (4H, m), 4,74 (1H, d), 5,58 (1H, d), 7,50 – 7,59 (4H, m), 7,90 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,21 (1H, d).

20

Příklad 10

25

Methyl-[4-/(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)sulfonyl]butanoat]



30

Kyselina 3-chlorperoxybenzoová (57 až 86%, 0,366 g) se přidá k roztoku methyl-[4-[(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanoatu] (0,36 g) v dichlormethanu (20 ml). Po 1 hodině se roztok naředí ethylacetatem (40 ml) a potom se promyje nasyceným vodným roztokem disířičitanu sodného (20 ml), po čemž následuje promytí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (20 ml). Organické vrstvy se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého

ho tlaku. Odparek se krystaluje ze směsi ethylacetat/hexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,182 g).

t.t. 122 až 124 °C,

5

MS (APCI) 543,0 ((M+H)⁺),

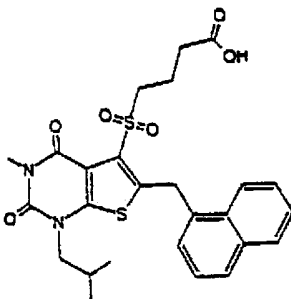
¹H NMR (CDCl₃) delta 0,81 (6H, d), 1,98 – 2,15 (1H, m), 2,30 (2H, kvintet), 2,61 (2H, t), 3,40 (3H, s), 3,54 (2H, d), 3,71 (3H, s), 3,94 (2H, t), 5,10 (2H, s), 7,43 – 7,58 (4H, m), 7,86 – 7,94 (3H, m).

10

Příklad 11

15

Kyselina 4-[(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[3,3-d]pyrimidin-5-yl)sulfonyl]butanová



K míchané suspenzi methyl-[4-[(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)sulfonyl]butanoatu] (0,10 g) v methanolu (3 ml) a tetrahydrofuranu (3 ml) se přidá roztok hydroxidu sodného (1M, 1 ml). Po 4 hodinách se reakční směs naředí vodou (20 ml), okyselí kyselinou chlorovodíkovou (2M) a extrahuje se ethylacetatem (2 x 30 ml). Organické extrakty se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozdělí mezi ether (30 ml) a vodný roztok hydroxidu sodného (0,1M, 30 ml). Vodná fáze se okyselí kyselinou chlorovodíkovou (2M) a extrahuje ethylacetatem (2 x 30 ml). Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se trituruje směsí ethylacetat/hexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,028 g).

20

25

t.t. 174 až 175 °C,

30

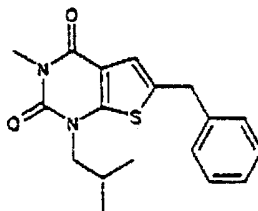
MS (APCI) 529,0 ((M+H)⁺),

¹H NMR (DMSO-d₆) delta 0,77 (6H, d), 1,92 – 2,05 (3H, m), 2,43 (2H, t), 3,24 (3H, s), 3,55 (2H, d), 3,85 (2H, t), 5,10 (2H, s), 7,46 – 7,61 (4H, m), 7,95 (1H, d), 7,97 – 8,04 (2H, m), 12,22 (1H, s, široký).

35

Příklad 12

6-Benzyl-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



5

a) Ethyl-[2-amino-5-(fenylmethyl)thiofen-3-karboxylat]

Triethylamin (10,40 ml) se přidá k roztoku 3-fenylpropanalu (10,0 g), ethylkyanacetatu (7,95 ml) a síry (2,40 g) v dimethylformamidu (30 ml). Směs se 3 hodiny zahřívá při 50 °C pod atmosférou dusíku, potom se naředí vodou (350 ml) a 4-krát extrahuje diethyletherem. Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií přičemž se eluuje směsí diethylether : izohexan (1:3), aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (14,2 g).

15 MS (APCI) 262 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) delta 1,33 (3H, t), 3,91 (2H, s), 4,25 (2H, q), 5,78 (2H, bs), 6,70 (1H, s), 7,20 – 7,33 (5H, m).

20 b) Ethyl-[2-(2-methylpropylamino)-5-(fenylmethyl)thiofen-3-karboxylat]

Borohydrid sodný (3,0 g) se přidá během 3 hodin v 6 částech k míchanému roztoku ethyl-[2-amino-5-(fenylmethyl)thiofen-3-karboxylatu] v kyselině 2-methylpropanové pod atmosférou dusíku. Směs se 20 hodin míchá při teplotě místnosti a potom se naředí vodou, neutralizuje hydrogenuhličitanem sodným a 4-krát se extrahuje ethylacetatem. Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií, přičemž se eluuje směsí diethylether : izohexan (1:19) aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (2,80 g).

30 MS (APCI) 318 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) delta 0,96 (6H, d), 1,32 (3H, t), 1,93 (1H, m), 2,97 (2H, dd), 3,92 (2H, s), 4,23 (2H, q), 6,75 (1H, s), 7,20 – 7,34 (5H, m), 7,46 (1H, m).

35 c) N'-Acetyl-N-(2-methylpropyl)-N-[3-ethoxykarbonyl-5-(fenylmethyl)-2-thienyl]-močovina

Acetylchlorid (0,69 ml) se přidá k míchané suspenzi kyanidu stříbrného (1,51 g) v bezvodém toluenu (30 ml) pod atmosférou dusíku. Po 1 hodině se přidá ethyl-[2-(2-methylpropylamino)-5-(fenylmethyl)thiofen-3-karboxylat] (2,55 g) a v míchání se pokračuje 20 hodin. Směs se zfiltruje a tuhá látka se promyje diethyletherem. Spojené kapaliny se odpaří za sníženého tlaku a odparek se čistí sloupcovou chromatografií, přičemž se eluuje směsí diethylether : izohexan (1:1), aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (3,08 g).

45 MS (APCI) 318 ((M+H)⁺),

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) delta 0,88 (6H, d), 1,31 (3H, t), 1,92 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,80 – 3,9 (2x1H, 2 vbs), 4,08 (2H, s), 4,27 (2H, q), 7,08 (1H, s), 7,25 – 7,39 (5H, m), 7,46 (1H, m).

d) 3-Methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(fenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

5

K roztoku N' -acetyl- N -(2-methylpropyl)- N -[3-ethoxykarbonyl-5-(fenylmethyl)-2-thienyl]-močoviny (2,90 g) v ethanolu (40 ml) pod atmosférou dusíku se přidá ethoxid sodný (1,96 g). Směs se míchá 20 hodin a potom se přidá jodmethan (1,80 ml). Směs se zahřívá ke zpětnému toku 3 hodiny a potom se nechá ochladit na teplotu místnosti a odpaří se za sníženého tlaku. Odparek se naředí vodou a dvakrát extrahuje ethylacetatem. Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje směsí diethylether : isohexan (1:1), aby se získal olej, který se potom se rekrystaluje ze směsi diethylether/izohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (1,70 g).

15

t.t. 72 až 73 °C,

MS (APCI) 329 ((M+H)⁺),

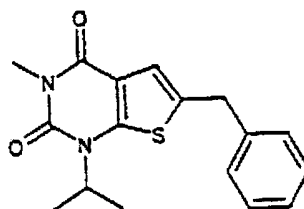
20

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) delta 0,95 (6H, d), 2,28 (1H, m), 3,41 (3H, s), 3,72 (2H, d), 4,07 (2H, s), 7,05 (1H, s), 7,23 – 7,37 (5H, m).

Příklad 13

25

3-Methyl-1-(1-methylethyl)-6-(fenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



a) Ethylester kyseliny 2-(1-methylethylamino)-5-(fenylmethyl)thiofen-3-karboxylové

30

K roztoku ethylesteru kyseliny 2-amino-5-(fenylmethyl)thiofen-3-karboxylové (2,61 g) a kyseliny 4-methylbenzensulfonové (30 mg) v suchém toluenu (50 ml) se přidá 2,2-dimethoxypropan. Roztok se 5 hodin zahřívá ke zpětnému toku a potom se nechá ochladit na teplotu místnosti. K roztoku se přidá roztok borohydridu sodného (800 mg) v ethanolu (100 ml) a směs se pod atmosférou dusíku míchá 24 hodin při teplotě místnosti. Směs se naředí vodou a potom se 3-krát extrahuje ethylacetatem. Spojené organické extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku, aby se získal olej. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje směsí diethylether : izohexan (1:19), aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (550 mg).

40

MS (APCI) 304 ((M+H)⁺),

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) delta 1,25 (6H, d), 1,31 (3H, t), 3,41 (1H, m), 3,93 (2H, s), 4,22 (2H, q), 6,74 (1H, s), 7,20 – 7,33 (5H, m).

b) N'-Acetyl-N-(1-methylethyl)-N-[3-ethoxykarbonyl-5-(fenylmethyl)-2-thienyl]močovina

Připraví se z ethylesteru kyseliny 2-(1-methylethylamino)-5-(fenylmethyl)thiofen-3-karboxylové (550 mg), kyanidu stříbrného (340 mg) a acetylchloridu (0,155 ml) podle postupu z příkladu 12, krok c), aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví.

MS (APCI) 389 ((M+H)⁺).

c) 3-Methyl-1-(1-methylethyl)-6-(fenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

10

Připraví se z N'-acetyl-N-(1-methylethyl)-N-[3-ethoxykarbonyl-5-(fenylmethyl)-2-thienyl]močoviny (700 mg), ethoxidu sodného (400 mg) a jodmethanu (0,45 ml) podle postupu z příkladu 12, krok d), aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví.

15

t.t. 91 až 93 °C,

MS (APCI) 315 ((M+H)⁺),

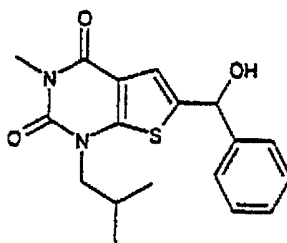
20

¹H NMR (CDCl₃) delta 1,55 (6H, d), 3,38 (3H, s), 4,07 (2H, s), 4,60 (1H, široký), 7,07 (1H, s), 7,23 – 7,37 (5H, m).

Příklad 14

25

6-[(1-Hydroxy-1-fenyl)methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



30

Roztok 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(fenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (příklad 12, 0,150 g) a N-bromsukcinimidu (0,090 g) v bezvodém chloroformu (5 ml) se pod atmosférou dusíku 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku. Směs se odpaří za sníženého tlaku a odparek se čistí sloupcovou chromatografií, přičemž se eluuje směsí diethylether : izohexan (1:1), aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,085 g).

35

t.t. 140 až 142 °C,

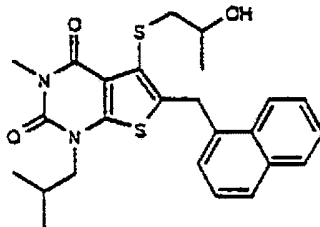
MS (APCI) 345 ((M+H)⁺),

40

¹H NMR (CDCl₃) delta 0,97 (6H, d), 2,31 (1H, m), 2,57 (1H, d), 3,39 (3H, s), 3,77 (2H, ddd), 5,97 (1H, d), 7,03 (1H, s), 7,33 – 7,46 (5H, m).

Příklad 15

(+/-)-5-[(2-Hydroxypropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



5

a) (+/-) a meso-Bis(2-hydroxypropyl)disulfid)

1-Merkaptopropan-2-ol (2 ml) se rozpustí v dichlormethanu (10 ml). Přidá se hydrogenuhličitan sodný (2,67 g) a voda (10 ml). Suspenze se silně míchá a chladí na ledové lázni. K suspenzi se po kapkách přidá roztok bromu (0,59 ml) v dichlormethanu (5 ml). Směs se po dokončení přidávání 10 minut míchá, potom se fáze oddělí. Vodná fáze se extrahuje dichlormethanem, dichlormethanové fáze se spojí, potom suší a odpaří, aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (2,56 g).

¹H NMR (CDCl₃) delta 1,29 (6H, d), 2,33 (2H, široký), 2,67 – 2,75 (2H, m), 2,83 – 2,92 (2H, m), 4,05 – 4,12 (2H, m).

b) (+/-) a meso-Bis[2-[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyloxy]propyl]disulfid]

(+/-) a meso-bis(2-hydroxypropyl)disulfid (2,56 g) se rozpustí v dimethylformamidu (20 ml). Přidá se imidazol (1,60 g) a dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silylchlorid (3,46 g) a výsledný roztok se míchá přes noc. Reakční směs se vlije do vody (100 ml) a 3-krát se extrahuje etherem. Etherové extrakty se spojí, promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší, zfiltrují a odpaří. Chromatografií, přičemž se eluuje směsí izohexan : ether (99:1), se získá sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (3,90 g).

¹H NMR (CDCl₃) delta 0,08 (6H, s), 0,09 (6H, s), 0,89 (18H, s), 1,24 (6H, d), 2,63 – 2,70 (2H, m), 2,79 – 2,87 (2H, m), 4,00 – 4,07 (2H, m).

c) (+/-)-5-[(2-Hydroxypropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

3-Methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (příklad 2) (220 mg) se rozpustí v tetrahydrofuranu (1 ml) a ochladí se na -78 °C. Po kapkách se přidává LDA (1M roztok ve směsi tetrahydrofuran/hexan) dokud přetrvává červené zabarvení. Roztok se 1 hodinu míchá, potom se přidá roztok (+/-) a meso-bis[2-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]propyl]disulfidu (298 mg) v tetrahydrofuranu (3 ml) a roztok se nechá ohřát na 0 °C. Po 65 minutách se přidá hydrogenuhličitan sodný (vodný) a směs se 3-krát extrahuje ethylacetatem. Ethylacetatové fáze se spojí, promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší, zfiltrují a odpaří. Chromatografií s elucí směsí izohexan : ethylacetat (9:1 až 4:1) se získal silylether sloučeniny pojmenované v záhlaví (MS (+ve APCI) 583 (M+H)⁺). Silylether se rozpustí v acetonitrilu (3 ml), přidá se kyselina fluorovodíková (40% vodná, 0,6 ml) a roztok se 40 minut míchá. Přidá se hydrogenuhličitan sodný (vodný) a reakční směs se 3-krát extrahuje ethylacetatem. Ethylacetatová fáze se spojí, promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší, zfiltrují a odpaří. Chromatografií, přičemž se eluuje směsí izohexan : ethylacetat (3:1), která se změní na ethylacetat,

následuje HPLC (izohehexan : ethylacetat 50:50 až 0:100), se získá sloučenina pojmenovaná v záhlaví (28 mg).

t.t. 126 až 128 °C,

5

MS (+ve APCI) 469 ((M+H)⁺),

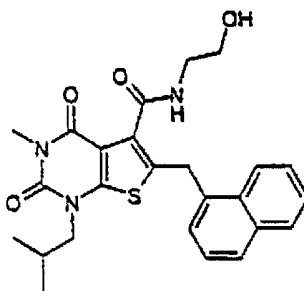
¹H NMR (DMSO-d₆) delta 0,81 (6H, d), 1,17 (3H, d), 1,98 – 2,11 (1H, m), 2,89 – 2,95 (1H, m), 3,00 – 3,06 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,59 (2H, d), 3,70 – 3,81 (1H, m), 4,79 (2H, s), 4,84 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,49 (1H, t), 7,52 – 7,58 (2H, m), 7,88 (1H, d), 7,93 – 7,98 (1H, m) a 8,08 – 8,11 (1H, m).

10

Příklad 16

15

1,2,3,4-Tetrahydro-N-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxamid



20

a) Kyselina 1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxylová

25

K roztoku diizopropylaminu (0,069 ml) v bezvodém tetrahydrofuranu (30 ml) při 0 °C pod atmosférou dusíku se přidá n-butyllithium (2,0M roztok v hexanech, 1,90 ml). Roztok se 5 minut míchá, potom se ochladí na -78 °C a po kapkách se přidá roztok 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu v bezvodém tetrahydrofuranu (15 ml). Po 15 minutách se nádoba přenesse do uzavřené bomby obsahující pelety oxidu uhličitého (2 g) a 18 hodin se zahřívá na 50 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, potom se přidá do vodného roztoku hydroxidu sodného (0,25M, 75 ml) a promyje se etherem (2 x 75 ml). Vodná vrstva se okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se etherem (2 x 75 ml). Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje směsí izohehexan : ethylacetat (3:1) obsahující 1 % kyseliny octové, aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (0,337 g) jako tuhá látka.

30

35

MS (+ve APCI) 423 ((M+H)⁺)MS,

¹H NMR (DMSO-d₆) delta 0,79 (6H, d), 1,96 – 2,10 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,58 (2H, d), 4,75 (2H, d), 7,49 – 7,55 (4H, m), 7,88 – 7,91 (1H, m), 7,95 – 7,98 (1H, m), 8,09 – 8,12 (1H, m).

40

b) 1,2,3,4-Tetrahydro-N-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxamid

K roztoku kyseliny 1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxylové (50 mg) a 2-aminoethanolu (14 µl) v dichlor-

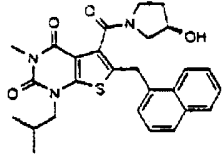
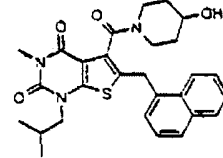
methanu (2 ml) se přidá hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (48 mg) následovaný hydrochloridem 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (45 mg). Reakční směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, potom se přidá kyselina chlorovodíková (1M, 20 ml) a směs se extrahuje etherem (30 ml). Organické extrakty se promyjí vodou, potom 1M roztokem hydroxidu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rekrystaluje ze směsi ethylacetat : izohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (28 mg).

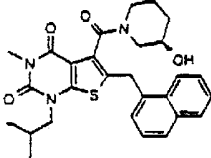
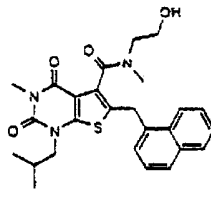
t.t. 193 až 194 °C,

MS (+ve APCI) 466 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) delta 0,84 (6H, d), 2,05 – 2,20 (1H, m), 3,41 (3H, s), 3,57 – 3,70 (5H, m), 3,91 (2H, q), 4,92 (2H, s), 7,42 – 7,52 (4H, m), 7,82 – 7,90 (2H, m), 8,04 – 8,08 (1H, m), 8,38 (1H, t, široký).

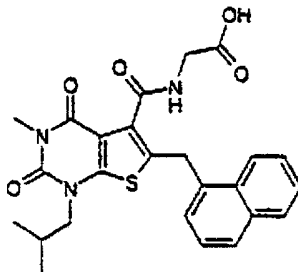
Následující sloučeniny se připraví podle postupu z příkladu 16 za použití kyseliny 1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxylové (příklad 15a) a příslušného aminu.

Příklad	Sloučenina	l.l. °C	MS (+ve APCI) (M+H) ⁺	¹ H NMR δ
17 	(3R)-1-[1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylnmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl - karbonyl]pyrrolidin-3-ol	198- 199	492	(DMSO d ₆) 0,79-0,86 (6H, m), 1,55-2,15 (3H, m), 2,70-2,97 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,19-3,30 (1H, m), 3,40-3,68 (4H, m), 3,97-4,58 (3H, m), 4,83-5,07 (1H, m), 7,43-7,58 (4H, m), 7,83-7,98 (2H, m), 8,10-8,22 (1H, m).
18 	1-[1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylnmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl - karbonyl]piperidin-4-ol	210- 211	506	(CDCl ₃) 0,89-0,92 (6H, m), 1,08-1,19 + 1,39-1,56 + 1,70-1,90 + 2,00-2,25 (5H, m), 3,36 (3H, s), 2,70-2,80 + 3,06-3,31 + 3,38-3,59 + 3,66-3,83 + 3,85-3,99 (7H, m), 4,16-4,37 (1H, m), 4,40-4,58 (2H, m), 7,38-7,57 (4H, m), 7,79-7,92 (2H, m), 8,02- 8,08 (1H, m).

Příklad	Sloučenina	t.l. °C	MS (+ve APCI) (M+H) ⁺	¹ H NMR δ
<p>19</p> 	<p>(3<i>R</i>)-1-[1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl - karbonyl]piperidin-3-ol</p>		506	<p>(DMSO <i>d</i>₆) 0,81-0,88 (6H, m), 1,20-1,59 + 1,67-1,97 (4H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,57-2,95 + 2,99-3,19 (2H), 3,11-3,74 (7H, m), 3,90-4,08 + 4,18-4,58 (3H), 4,72-4,96 (1H, m), 7,49-7,55 (4H, m), 7,85-7,91 (1H, m), 7,93-7,98 (1H, m), 8,12-8,19 (1H, m).</p>
<p>20</p> 	<p>1,2,3,4-Tetrahydro-N-(2-hydroxyethyl)-3,N-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxamid</p>	129-130	480	<p>(DMSO <i>d</i>₆) 0,78-0,81 (6H, m), 1,98-2,03 (1H, m), 2,78 (s)+ 3,05 (s)(3H), 3,21 (3H, s), 3,04-3,73 (6H, m), 4,34-4,56 (2H, m), 4,66-4,77 (1H, m), 7,45-7,57 (4H, m), 7,88 (1H, d), 7,92-7,99 (1H, m), 8,13-8,26 (1H, m).</p>

Příklad 21

Kyselina 2-[(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)karboxamido]octová



5

K roztoku kyseliny 1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxylové (příklad 15a, 222 mg) a dimethylformamidu (0,01 ml) v bezvodém dichlormethanu (5 ml) při teplotě místnosti se přidá oxalylchlorid (0,092 ml). Po 2 hodinách se roztok odpaří za sníženého tlaku, aby se získal 1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karbonylchlorid jako olej. Roztok tohoto oleje (58 mg) v bezvodém dichlormethanu (2 ml) se přidá k míchané směsi hydrochloridu methylesteru glycinu (29 mg) a triethylaminu (0,037 ml) v bezvodém dichlormethanu (1 ml) při teplotě místnosti. Po 1 hodině se přidá ethylacetat (25 ml) a 2M kyselina chlorovodíková. Organická vrstva se promyje vodou, potom nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí ve směsi tetrahydrofuranu (4 ml), methanolu (2 ml) a 1M roztoku hydroxidu sodného (1 ml). Po 2 hodinách se přidá voda (20 ml) a roztok se extrahuje etherem (20 ml). Vodná vrstva se okyselí kyselinou chlorovodíkovou a potom se extrahuje ethylacetatem (3 x 20 ml). Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rekrystaluje ze směsi ethylacetat : izohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (42 mg).

15

t.t. 218 až 219 °C,

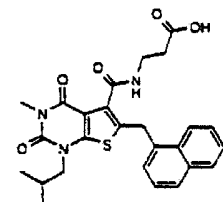
25

MS (+ve APCI) 480 ((M+H)⁺),

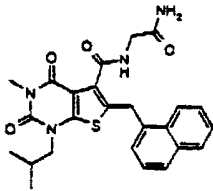
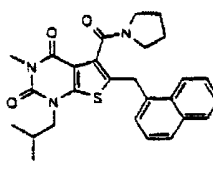
¹H NMR (CDCl₃/DMSO d₆) delta 0,83 (6H, d), 2,06 – 2,15 (1H, m), 3,41 (3H, s), 3,59 (2H, d), 4,23 (2H, d), 5,00 (2H, s), 7,43 – 7,54 (4H, m), 7,80 – 7,90 (2H, m), 8,01 – 8,06 (1H, m), 9,73 (1H, t).

30

Následující příklady se připraví podle způsobu z příkladu 21 za použití 1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karbonylchloridu (připravené v příkladu 19) a příslušného aminu (s výjimkou hydrolyzačních kroků z příkladů 23 a 24).

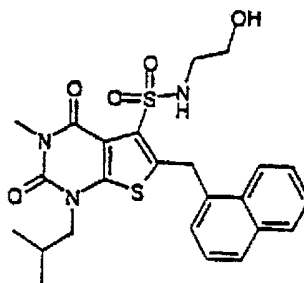
Příklad	Sloučenina	t.t. °C	MS (+ve APCI) (M+H) ⁺	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
22	 <p>3-(1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl - karbo xamido] kyselina propanová</p>	191- 192	494	0,79 (6H, d), 1,98-2,07 (1H, m), 2,57 (2H, t), 3,22 (3H, s), 3,49 (2H, q), 3,57 (2H, d), 4,56 (2H, s), 7,43-7,57 (4H, m), 7,88 (1H, dd), 7,92-7,98 (1H, m), 8,16-8,20 (1H, m), 8,59 (1H, t).

5

Příklad	Sloučenina	t.l. /°C	MS (+ve APCI) (M+H) ⁺	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
23 	2-[1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylnmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl - karboxamido]acetamid	235- 236	479	0,80 (6H, d), 1,98-2,10 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,60 (2H, d), 3,81 (2H, d), 4,61 (2H, s), 7,30 (1H, s), 7,46-7,56 (4H, m), 7,79 (1H, s), 7,88 (1H, d), 7,92-7,96 (1H, m), 8,19-8,23 (1H, m), 8,95 (1H, t).
24 	1-[1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylnmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl - karbonyl]pyrrolidin	171- 172	476	0,84 (6H, d), 1,44-1,60 (1H, m), 1,61-1,82 (3H, m), 2,02-2,17 (1H, m), 2,64-2,75 (1H, m), 2,98-3,08 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,33-3,48 (2H, m), 3,56-3,70 (2H, m), 4,49 (2H, Abq), 7,49-7,56 (4H, m), 7,84-7,92 (1H, m), 7,95-7,98 (1H, m), 8,13-8,17 (1H, m).

Příklad 25

1,2,3,4-Tetrahydro-N-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-sulfonamid



5

a) Lithium-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-sulfinat

10 Roztok lithiumdiizopropylamidu (3,52 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (10 ml) se po kapkách přidá k roztoku 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (1,00 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod atmosférou dusíku. Po 15 minutách se reakční směs probublá oxid siřičitý a směs se během 30 minut ohřeje na teplotu místnosti. Potom se roztokem 10 minut probublává dusík. Vysrážená tuhá látka se zfiltruje, promyje etherem a vysuší ve vakuu při $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (1,20 g).

15

MS (+ve APCI) 425 ((M+H-HOLi)⁺),

17 ¹H NMR (DMSO d₆) delta 0,75 (6H, d), 1,85 – 2,06 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,50 (2H, d), 5,22 (1H, s), 7,43 – 7,51 (3H, m), 7,55 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 8,54 (1H, dd).

20

b) 1,2,3,4-Tetrahydro-N-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-sulfonamid

25 K rychle míchané suspenzi lithium-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-sulfinatu (200 mg) v dichlormethanu (8 ml) a 0,22M kyseliny chlorovodíkové (9 ml) se přidá N-chlorsukcinimid (52 mg). Po 1 hodině se přidá další N-chlorsukcinimid (26 mg). Po 1 hodině se přidá voda (30 ml) a dichlormethan (30 ml) a fáze se oddělí. Vodná fáze se extrahuje dichlormethanem (2 x 10 ml). Spojené organické extrakty se vystaví působení ethanolaminu (0,071 ml). Po 30 minutách se roztok promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje etherem, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (120 mg) jako pěna.

30

35

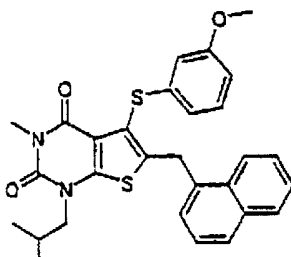
MS (+ve APCI) 502 ((M+H)⁺),

37 ¹H NMR (CDCl₃) delta 0,82 (6H, d), 2,01 – 2,16 (1H, m), 3,32 (3H, q), 3,41 (3H, s), 3,79 – 3,85 (2H, m), 5,05 (2H, s), 7,41 – 7,56 (4H, m), 7,59 (1H, t), 7,83 – 7,98 (3H, m).

40

Příklad 26

5-[(3-Methoxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



5

Roztok lithiumdiizopropylamidu (3,09 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (10 ml) se po kapkách přidá k roztoku 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (1,00 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (25 ml) při -78°C pod atmosférou dusíku. Po 15 minutách se přidá bis-(3-methoxyfenyl)disulfid (J. Amer. Chem. Soc., 75, 5736 (1953)) (0,88 g) a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Směs se přidá k nasycenému roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného (100 ml) a extrahuje se etherem (2 x 100 ml). Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje směsí izo-

10

15

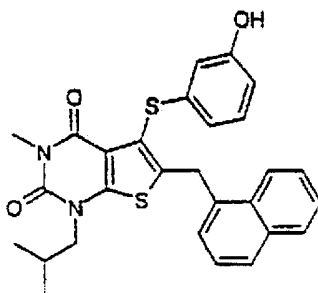
MS (+ve APCI) 517 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) delta 0,88 (6H, d), 2,13 – 2,22 (1H, m), 3,34 (3H, s), 3,62 (2H, d), 3,76 (3H, s), 4,71 (2H, s), 6,71 (1H, dt), 6,79 (1H, t), 6,81 (1H, d), 7,20 (1H, t), 7,37 – 7,52 (4H, m), 7,81 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,89 (1H, d).

20

Příklad 27

25 5-[(3-Hydroxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



30

Bromid boritý (1M roztok v dichlormethanu, 5,63 ml) se přidá k míchanému roztoku 5-[(3-methoxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (příklad 26, 0,97 g) v bezvodém dichlormethanu (50 ml) při 0°C pod atmosférou dusíku. Po 1 hodině se přidá nasycený roztok hydrogenuhlíčitanu sodného (100 ml) a směs se extrahuje ethylacetatem (2 x 100). Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje směsí ethylacetat : izohexan (3:2), a potom se rekrystaluje ze směsi ethylacetat : izohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,468 g).

35

t.t. 200 až 201 °C,

MS (+ve APCI) 503 ((M+H)⁺),

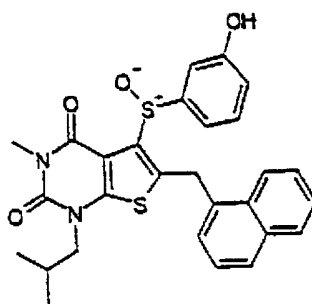
5

¹H NMR (DMSO d₆) delta 0,82 (6H, d), 2,00 – 2,11 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,61 (2H, d), 4,74 (2H, s), 6,56 (1H, t), 6,58 (1H, dt), 6,64 (1H, dt), 7,11 (1H, t), 7,35 (1H, td), 7,45 – 7,52 (3H, m), 7,86 – 7,90 (2H, m), 7,94 (1H, d), 9,49 (1H, s).

10

Příklad 28

5-[(3-Hydroxyfenyl)sulfinyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion



15

Kyselina 3-chlorperoxybenzoová (0,12 g) se přidá k roztoku 5-[(3-hydroxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (příklad 27, 0,20 g) v dichlormethanu (5 ml). Po 2 hodinách se přidá ethylacetat (50 ml) a roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogensířičitanu sodného (25 ml), potom nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (25 ml), potom roztokem chloridu sodného (25 ml). Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí preparativní HPLC s normální fází s gradientem eluce dichlormethan : ethanol, potom se rekrystaluje ze směsi ethylacetat : izohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,05 g).

25

t.t. 242 až 243 °C,

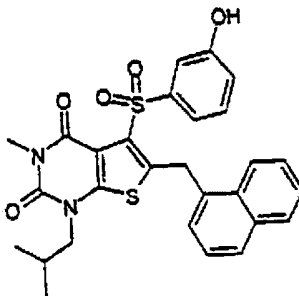
MS (+ve APCI) 519 ((M+H)⁺),

30

¹H NMR (DMSO d₆) delta 0,74 (3H, d), 0,75 (3H, d), 1,88 – 2,02 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,49 (2H,d), 4,58 (1H, d), 5,37 (1H, d), 6,95 (1H, dt), 7,24 – 7,36 (3H, m), 7,42 (1H, t), 7,45 – 7,55 (3H, m), 7,67 (1H, d), 7,89 (1H, d), 7,94 (1H, d).

Příklad 29

5-[(3-Hydroxyfenyl)sulfonyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



5

Kyselina 3-chlorperoxybenzoová (50 mg) se přidá k roztoku 5-[(3-hydroxyfenyl)sulfinyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (příklad 28, 80 mg) v dichlormethanu (2 ml). Po 2 hodinách se přidá ethylacetat (25 ml) a roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogensířičitanu sodného (10 ml), potom nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (10 ml), potom roztokem chloridu sodného (10 ml). Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rekrystaluje ze směsi ethylacetat : izohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (24 mg).

15 t.t. 209 až 210 °C,

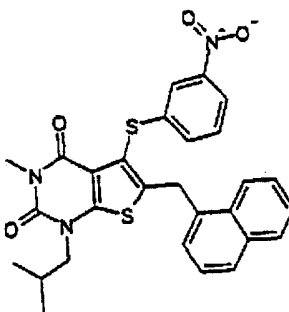
MS (+ve APCI) 535 ((M+H)⁺),

¹H NMR (DMSO d₆) delta 0,76 (6H, d), 1,89 – 2,01 (1H, m), 3,11 (3H, s), 3,52 (2H, d), 5,25 (2H, s), 7,05 (1H, dt), 7,38 – 7,68 (7H, m), 7,94 (1H, dd), 7,99 – 8,07 (2H, m).

20

Příklad 30

3-Methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(3-nitrofenyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



30

Roztok lithiumdiizopropylamidu (3,63 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (5,5 ml) se po kapkách přidá k roztoku 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (1,00 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml) při -78 °C pod atmosférou dusíku. Po 15 minutách se přidá bis(3-nitrofenyl)disulfid (0,90 g) a směs se během 1 hodiny ohřeje na teplotu místnosti. Přidá se nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a směs se extrahuje etherem (2 x 100 ml). Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatogra-

fíí na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje směsí ethylacetat : izohexan (1:1), aby se získal částečně vyčištěný materiál (1,40 g). Část tohoto materiálu se (0,20 g) se dále čistí preparativní HPLC s normální fází s gradientem eluce dichlormethan : ethanol a potom se rekrystaluje ze směsí ethylacetat : izohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (22 mg).

5

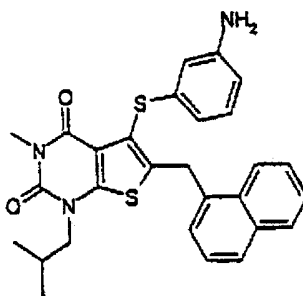
t.t. 144 až 145 °C,

MS (+ve APCI) 532 ((M+H)⁺),

10 ¹H NMR (CDCl₃) delta 0,91 (6H, d), 2,12 – 2,28 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,66 (2H, d), 4,75 (2H, s), 7,36 – 7,53 (5H, m), 7,56 (1H, dt), 7,82 (1H, d), 7,88 (1H, d), 7,92 (1H, d), 7,95 (1H, t), 8,00 (1H, dt).

15 Příklad 31

5-[(3-Aminofenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



20 Suspenze částečně vyčištěného 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(3-nitrofenyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (příklad 30, 1,20 g), práškového železa (0,59 g) a chloridu amonného (0,56 g) v ethanolu (5 ml) a vodě (5 ml) se 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, potom se ochladí na teplotu místnosti. Přidá se 2M roztok hydroxidu sodného (50 ml) a směs se 30 minut míchá. Výsledný roztok se slije z nerozpustné tuhé látky. Tuhá látka
25 a roztok se naopak extrahují ethylacetatem (3 x 50 ml). Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje směsí ether : izohexan (2:1), po čemž následuje rekrystalizace ze směsí ethylacetat : izohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,41 g).

30

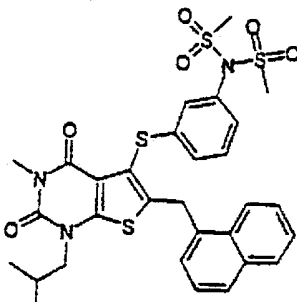
t.t. 149 až 150 °C,

MS (+ve APCI) 502 ((M+H)⁺),

35 ¹H NMR (CDCl₃) delta 0,88 (6H, d), 2,10 – 2,23 (1H, m), 3,35 (3H, s), 3,62 (2H, d), 3,63 (2H, s), 4,71 (2H, s), 6,48 (1H, dt), 6,59 (1H, t), 6,64 (1H, dt), 7,06 (1H, t), 7,37 – 7,50 (4H, m), 7,80 – 7,92 (3H, m).

Příklad 32

5-[3-((Bis-methansulfonyl)amino)fenyl]thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



5

K roztoku 5-[(3-aminofenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (60 mg) a triethylaminu (0,067 ml) v bezvodém dichlormethanu (2 ml) při teplotě místnosti se přidá methansulfonylchlorid (0,028 ml). Po 1 hodině se přidá nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (10 ml) a směs se extrahuje etherem (2 x 10 ml). Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí preparativní HPLC s normální fází s elučním gradientem izohexan : ethylacetat, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (28 mg).

10

t.t. 216 až 217 °C,

15

MS (+ve APCI) 658 ((M+H)⁺),

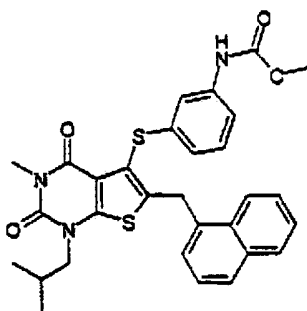
¹H NMR (CDCl₃) delta 0,88 (6H, d), 2,10 – 2,24 (1H, m), 3,29 (3H, s), 3,34 (6H, s), 3,63 (2H, d), 4,72 (2H, s), 7,15 – 7,18 (2H, m), 7,34 – 7,51 (6H, m), 7,82 (1H, d), 7,87 (1H, d), 7,95 (1H, d).

20

Příklad 33

5-[(3-Methoxykarbonylamino)fenyl]thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

25



30

K roztoku 5-[(3-aminofenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (60 mg) a triethylaminu (0,067 ml) v bezvodém dichlormethanu (2 ml) při teplotě místnosti se přidá methylchlorformiat (0,028 ml). Po 4 hodinách a 24 hodinách se přidá další triethylamin (0,067 ml) a methylchlorformiat (0,028 ml). Přidá se nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (10 ml) a směs se extrahuje etherem (2 x 10 ml). Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí preparativní HPLC s normální fází s elučním gradientem dichlormethan :

ethanol, potom se rekrystaluje ze směsi ethylacetat : izohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (15 mg).

t.t. 167 až 168 °C,

5

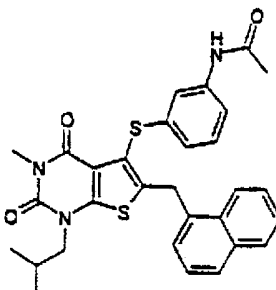
MS (+ve APCI) 560 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) delta 0,89 (6H, d), 2,11 – 2,24 (1H, m), 3,34 (3H, s), 3,63 (2H, d), 3,74 (3H, s), 4,73 (2H, s), 6,52 (1H, s, široký), 6,93 (1H, d), 7,17 – 7,35 (3H, m), 7,35 – 7,50 (4H, m), 7,80 – 7,91 (3H, m).

10

Příklad 34

15 5-[(3-Acetamidofenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



20 K roztoku 5-[(3-aminofenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (60 mg) a triethylaminu (0,067 ml) v bezvodém dichlormethanu (2 ml) při teplotě místnosti se přidá anhydrid kyseliny octové (0,034 ml). Po 1 hodině se zpracuje a vyčistí podle postupu v příkladu 32, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (15 mg).

25

t.t. 173 až 174 °C,

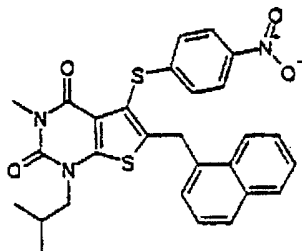
MS (+ve APCI) 544 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) delta 0,88 (6H, d), 2,08 – 2,24 (1H, m), 2,14 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,63 (2H, d), 4,73 (2H, s), 6,97 (1H, d), 7,08 (1H, s, široký), 7,22 (1H, t), 7,35 – 7,50 (6H, m), 7,81 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,91 (1H, d).

30

Příklad 35

3-Methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(4-nitrofenyl)thio]thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



5

Roztok lithiumdiizopropylamidu (2,6 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (7,5 ml) se po kapkách přidá k roztoku 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (1,00 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml) při -78°C pod atmosférou dusíku. Po 15 minutách se přidá bis(4-nitrofenyl)disulfid (0,90 g) a směs se za 16 hodin ohřeje na teplotu místnosti. Přidá se nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a směs se extrahuje etherem (2 x 100 ml). Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují přes vrstvu oxidu křemičitého a odpaří se za sníženého tlaku, aby se získal surový produkt (1,4 g). Díle tohoto materiálu (0,14 g) se vyčistí preparativní HPLC s normální fází s gradientovou elucí směsí dichlormethan : ethanol a potom se rekrystaluje ze směsi ethylacetat : izohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (28 mg).

10

15

t.t. 184 až 185 $^{\circ}\text{C}$,

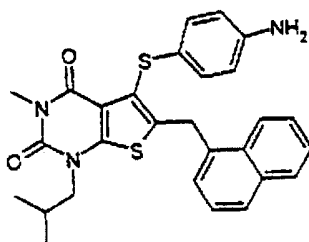
MS (+ve APCI) 532 ((M+H)⁺),

20

¹H NMR (CDCl₃) delta 0,91 (6H, d), 2,15 – 2,28 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,66 (2H, d), 4,73 (2H, s), 7,25 (2H, d), 7,33 – 7,51 (4H, m), 7,82 – 8,11 (3H, m), 8,12 (2H, d).

25 Příklad 36

5-[(4-Aminofenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



30

35

Suspenze surového 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(4-nitrofenyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (příklad 35, 1,26 g), práškového železa (0,59 g) a chloridu amonného (0,56 g) v ethanolu (5 ml) a vodě (5 ml) se 4 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a potom se ochladí na teplotu místnosti. Přidá se roztok hydroxidu sodného (10%, 50 ml) a směs se 1 hodinu míchá. Výsledný roztok se slijí z nerozpustné tuhé látky. Tuhá látka a roztok se naopak extrahují dichlormethanem (3 x 50 ml) a potom ethylacetatem (3 x 50 ml). Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se částečně vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje

směsí ethylacetat : izohexan (1:1). Část čistého materiálu se rekrystaluje ze směsi izohexan:ethylacetat, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,065 g). Zbývající materiál se vyčistí preparativní HPLC s normální fází s gradientovou elucí směsí dichlormethan : ethanol, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,163 g).

5

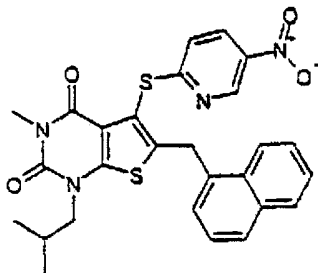
t.t. 177 až 178 °C,

MS (+ve APCI) 502 ((M+H)⁺),

10 ¹H NMR (CDCl₃) delta 0,86 (6H, d), 2,07 – 2,20 (1H, m), 3,37 (3H, s), 3,59 (2H, d), 3,68 (2H, s, široký), 4,74 (2H, s), 6,61 (2H, d), 7,28 (2H, d), 7,34 – 7,51 (4H, m), 7,81 (1H, d), 7,87 (1H, d), 7,90 (1H, d).

15 Příklad 37

3-Methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(5-nitropyridin-2-yl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



20 Roztok lithiumdiizopropylamidu (6,2 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml) se po kapkách přidá k roztoku 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (2,00 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (40 ml) při -78 °C pod atmosférou dusíku. Po 20 minutách se přidá 2,2'-dithiobis(5-nitropyridin) (1,97 g) a směs se na 1 hodinu ohřeje na teplotu místnosti. Přidá se nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (200 ml) a směs se extrahuje ethylacetatem (200 ml). Tuhá látka suspendovaná v organických extraktech se shromáždí filtrací, promyje ethylacetatem a vysuší ve vakuu při 40 °C, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (2,14 g).

25

t.t. 200 až 201 °C,

30

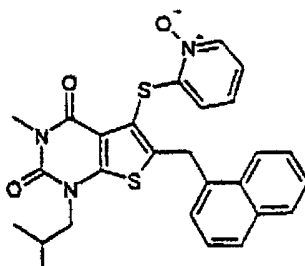
MS (+ve APCI) 533 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) delta 0,91 (6H, d), 2,15 – 2,29 (1H, m), 3,30 (3H, s), 3,66 (2H, d), 4,72 (2H, s), 7,28 (1H, d), 7,35 – 7,51 (4H, m), 7,81 (1H, d), 7,87 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,27 (1H, dd), 9,20 (1H, d).

35

Příklad 38

N-Oxid 2-[(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio]pyridinu



5

Roztok lithiumdiizopropylamidu (1,55 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml) se po kapkách přidá k roztoku 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (0,50 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (10 ml) při -78°C pod atmosférou dusíku. Po 20 minutách se přidá 2,2'-dithiobis(pyridin-N-oxid) (0,40 g) a směs se ohřeje na teplotu místnosti. Po 2 hodinách se přidá nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a směs se extrahuje ethylacetatem (3 x 50 ml). Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří se za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje směsí ethylacetat : methanol (19:1) a potom se rekrystaluje z ethylacetatu, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,18 g).

15

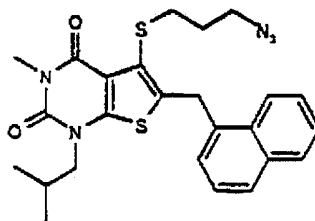
t.t. 228 až 229 $^{\circ}\text{C}$,

MS (+ve APCI) 504 ((M+H)⁺),

¹H NMR (DMSO d₆) delta 0,86 (6H, d), 2,03 – 2,16 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,64 (2H, d), 4,74 (2H, s), 6,86 (1H, dd), 7,17 – 7,27 (2H, d), 7,34 (1H, td), 7,42 – 7,53 (3H, m), 7,86 (1H, dd), 7,91 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,36 (1H, dd).

25 Příklad 39

5-[(3-Azidopropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



30 a) [3-(1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio/propyl]methansulfonat

5-[(3-Hydroxypropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (příklad 4) (403 mg) se rozpustí v dichlormethanu (6 ml). Přidá se triethylamin (300 μl), následuje methansulfonylchlorid (150 μl) a směs se míchá přes noc. Přidá se vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a fáze se oddělí. Vodná fáze se 2-krát extrahuje dichlormethanem, organické fáze se spojí, promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší, zfiltrují a odpaří, aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (0,57 g).

35

MS (+ve APCI) 547 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) delta 0,89 (6H, d), 2,09 (2H, kvintet), 2,09 – 2,24 (1H, m), 3,16 (2H, t), 3,00 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,64 (2H, d), 4,37 (2H, t), 4,77 (2H, s), 7,34 (1H, d), 7,45 (1H, t), 7,51 – 7,54 (2H, m), 7,82 (1H, d), 7,87 – 7,90 (1H, m), 7,99 – 8,02 (1H, m).

b) 5-[(3-Azidopropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

10

[3-/(1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio/propyl]methansulfonat (0,57 g) a azid sodný (501 mg) se suspendují v dimethylformamidu (7 ml). Suspenze se na 3 hodiny vystaví působení ultrazvuku (čističí lázeň). Přidá se voda a suspenze se 3-krát extrahuje ethylacetatem. Extrakty se spojí a postupně se promyjí roztokem chloridu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného, potom se vysuší, zfiltrují a odpaří. Chromatografií (izohexan : ethylacetat 4:1 až 3:1) se získá žlutý olej, který se trituruje cyklohexanem, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (118 mg).

15

t.t. 94 až 96 °C,

20

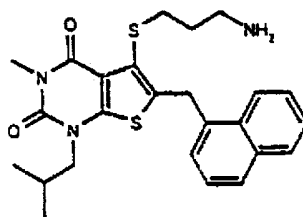
MS (+ve APCI) 494 ((M+H)⁺),

¹H NMR (DMSO d₆) delta 0,81 (6H, d), 1,79 (2H, kvintet), 1,98 – 2,10 (1H, m), 3,05 (2H, t), 3,25 (3H, s), 3,46 (2H, t), 3,60 (2H, d), 4,78 (2H, s), 7,41 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,52 – 7,59 (2H, m), 7,88 (1H, d), 7,95 – 7,98 (1H, m), 8,06 – 8,09 (1H, m).

25

Příklad 40

30 5-[(3-Aminopropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



35 5-[(3-Azidopropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (656 mg), 1,3-propandithiol (100 µl) a triethylamin (400 µl) se rozpustí ve směsi dichlormethanu (3 ml) a izopropanolu (5 ml). Přidá se borohydrid sodný (78 mg) a směs se míchá přes noc. Rozpouštědla se odstraní odpařením, potom se po kapkách přidává ředěná kyselina chlorovodíková dokud šumění neustane. Roztok se alkalizuje vodným roztokem hydroxidu sodného a potom se extrahuje dichlormethanem (4-krát). Extrakty se vysuší, zfiltrují a odpaří. Vyčištění HPLC (ethanol : dichlormethan 5 až 40 : 95 až 60) následované tritovací směsí ether-cyklohexan poskytne sloučeninu pojmenovanou v záhlaví (280 mg).

40

MS (+ve APCI) 468 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) delta 0,88 (6H, d), 1,82 (2H, kvintet), 2,11 – 2,22 (1H, m), 2,88 (2H, t), 3,12 (2H, t), 3,42 (3H, s), 3,63 (2H, d), 4,78 (2H, s), 7,35 (1H, d), 7,45 (1H, t), 7,49 – 7,52 (2H, m), 7,82 (1H, d), 7,87 – 7,89 (1H, m) a 8,02 – 8,04 (1H, m).

45

5-[(3-Aminopropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (142 mg) se rozpustí ve směsi dichlormethan-ethanol a přidá se 1M HCl v etheru (1 ml). Roztok se odpaří, potom se tuhá látka trituruje ethylacetatem, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako monohydrat hydrochloridové soli (62 mg).

5

t.t. 200 až 205 °C,

Elementární analýza:

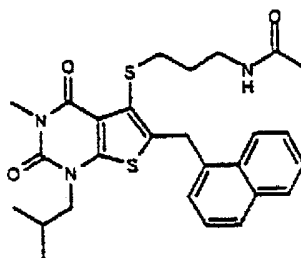
10 nalezeno: C 57,42 %, H 6,02 %, N 7,87 %, S 11,90 %,
 vypočteno: C₂₅H₃₂ClN₃O₂₂: C 57,51 %, H 6,18 %, N 8,05 %, S 12,28 %,

MS (+ve APCI) 468 ((M+H)⁺),

15 ¹H NMR (DMSO d₆) delta 0,82 (6H, d), 1,83 (2H, kvintet), 1,99 – 2,12 (1H, m), 2,94 (2H, t), 3,05 (2H, t), 3,26 (3H, s), 3,61 (2H, d), 4,78 (2H, s), 7,40 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,53 – 7,62 (2H, m), 7,78 (3H, široký), 7,89 (1H, d), 7,96 – 7,99 (1H, m) a 8,06 (1H, d).

20 Příklad 41

N-[3-(1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio/propyl]acetamid



25 5-[(3-Aminopropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (51 mg) a triethylamin (100 µl) se rozpustí v dichlormethanu (2 ml) a přidá se acetylchlorid (25 µl). Reakční směs se míchá přes noc, potom se přidá voda a fáze se oddělí. Vodná fáze se extrahuje dichlormethanem, potom se organická fáze spojí, vysuší a odpaří. Vyčištění HPLC (ethanol : dichlormethan 1 až 10 : 99 až 90) poskytne sloučeninu pojmenovanou v záhlaví (36 mg).

30

t.t. 114 až 117 °C,

MS (+ve APCI) 510 ((M+H)⁺),

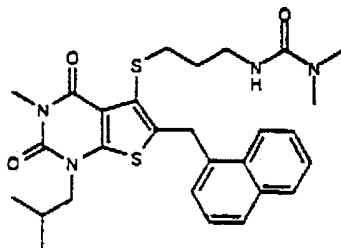
35

¹H NMR (DMSO d₆) delta 0,81 (6H, d), 1,67 (2H, kvintet), 1,78 (3H, s), 1,99 – 2,11 (1H, m), 2,99 (2H, t), 3,14 (2H, q), 3,25 (3H, s), 3,59 (2H, d), 4,77 (2H, s), 7,41 (1H, d), 7,49 (1H, t), 7,52 – 7,58 (2H, m), 7,84 – 7,89 (2H, m), 7,95 – 7,98 (1H, m) a 8,06 – 8,09 (1H, m).

40

Příklad 42

N-[3-/(1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-(1-naftalenylnmethyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio/propyl]-N',N'-dimethylmočovina



5

Připraví se z 5-[(3-aminopropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylnmethyl)-thio[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (10 mg) a dimethylkarbamoylchloridu (24,8 mg) podle postupu z příkladu 41, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (8 mg).

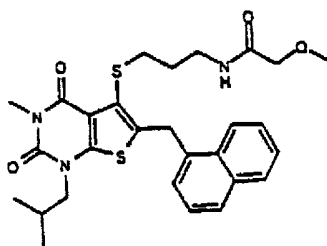
10 MS (+ve APCI) 539 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) delta 0,88 (6H, d), 1,89 (2H, kvintet), 2,10 – 2,24 (1H, m), 2,94 (6H, s), 3,12 – 3,17 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,51 (2H, q), 3,64 (2H, d), 4,78 (2H, s), 5,44 (1H, t), 7,35 (1H, d), 7,44 (1H, t), 7,48 – 7,53 (2H, m), 7,81 (1H, d), 7,87 – 7,90 (1H, m) a 8,02 – 8,05 (1H, m).

15

Příklad 43

20 N-[3-/(1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylnmethyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio/propyl]methoxyacetamid



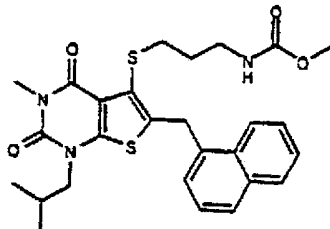
25 Připraví se z 5-[(3-aminopropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylnmethyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (10 mg) a methoxyacetylchloridu (53 mg) podle postupu z příkladu 41, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (6 mg).

MS (+ve APCI) 540 ((M+H)⁺),

30 ¹H NMR (CDCl₃) delta 0,88 (6H, d), 1,90 (2H, kvintet), 2,10 – 2,24 (1H, m), 3,07 – 3,14 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,52 (2H, q), 3,63 (2H, d), 3,89 (2H, s), 4,78 (2H, s), 7,02 (1H, t), 7,35 (1H, d), 7,44 (1H, t), 7,48 – 7,54 (2H, m), 7,81 (1H, d), 7,87 – 7,90 (1H, m) a 8,00 – 8,04 (1H, m).

Příklad 44

Methyl-[N-/3-[(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio/propyl]karbamát]



5

Připraví se z 5-[(3-aminopropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (10 mg) a methylchlorformiátu (34 mg) podle postupu z příkladu 41, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (4 mg).

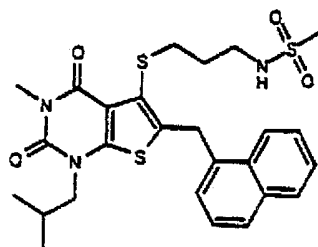
10 MS (+ve APCI) 526 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) delta 0,88 (6H, d), 1,87 (2H, kvintet), 2,10 – 2,24 (1H, m), 3,08 (2H, t), 3,39 (2H, q), 3,43 (3H, s), 3,63 (2H, d), 3,66 (3H, s), 4,77 (2H, s), 5,51 (1H, široký), 7,34 (1H, d), 7,44 (1H, t), 7,48 – 7,53 (2H, m), 7,82 (1H, d), 7,87 – 7,90 (1H, m) a 8,01 – 8,04 (1H, m).

15

Příklad 45

20 N-[3-/[(1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio/propyl]methansulfonamid



25 5-[(3-Aminopropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (50 mg) a triethylamin (100 µl) se rozpustí v dichlormethanu (5 ml) a potom se ochladí na ledu. Po kapkách se přidá methansulfonylchlorid (25 µl) a roztok se 1 hodinu míchá. Přidá se vodný roztok amoniaku (zředěný) a fáze se oddělí. Vodná fáze se 2-krát extrahuje dichlormethanem, organická fáze se 2-krát extrahuje dichlormethanem, organické fáze se spojí, vysuší, zfiltrují a odpaří. Vyčištění HPLC (ethylacetat : izohexan 20 až 100 : 80 až 0) následované tritací methanolem poskytne sloučeninu pojmenovanou v záhlaví (43 mg).

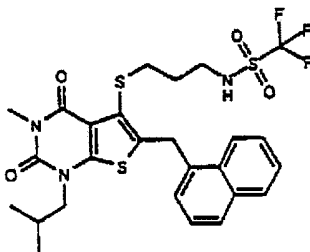
30 MS (+ve APCI) 546 ((M+H)⁺),

¹H NMR (DMSO d₆) delta 0,81 (6H, d), 1,76 (2H, kvintet), 2,00 – 2,11 (1H, m), 2,87 (3H, s), 3,00 – 3,09 (4H, m), 3,25 (3H, s), 3,59 (2H, d), 4,77 (2H, s), 7,03 (1H, t), 7,41 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,52 – 7,60 (2H, m), 7,88 (1H, d), 7,95 – 7,98 (1H, m) a 8,07 (1H, d).

35

Příklad 46

N-[3-/(1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio/propyl]trifluormethansulfonamid



5

5-[(3-Aminopropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (48 mg) a triethylamin (100 μ l) se rozpustí v dichlormethanu (5 ml) a potom se ochladí na -78 °C. Po kapkách se přidá anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (50 μ l) v dichlormethanu (2 ml) a roztok se 5 minut míchá. Přidá se amoniak v ethanolu (1M, 0,5 ml) a reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Přidá se voda a fáze se oddělí. Vodná fáze se 2-krát extrahuje dichlormethanem, organické fáze se spojí, vysuší, zfiltrují a odpaří. Čištění HPLC (ethylacetat : izohexan 5 až 40 : 95 až 60) poskytne sloučeninu pojmenovanou v záhlaví (23 mg).

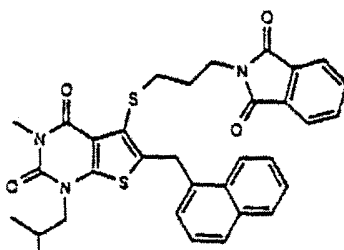
15 MS (+ve APCI) 600 ((M+H)⁺),

¹H NMR (DMSO d₆) delta 0,82 (6H, d), 1,76 (2H, kvintet), 2,00 – 2,11 (1H, m), 3,03 (2H, t), 3,25 (3H, s), 3,27 (2H, t), 3,60 (2H, d), 4,76 (2H, s), 7,39 (1H, d), 7,49 (1H, t), 7,54 – 7,57 (2H, m), 7,88 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,04 (1H, d), 9,36 (1H, s).

20

Příklad 47

25 5-[/3-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-yl)propyl/thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



30 5-[(3-Hydroxypropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (příklad 4, 470 mg), trifenyfosfin (290 mg) a ftalimid (162 mg) se rozpustí v tetrahydrofuranu (7 ml). Po kapkách se přidá roztok diethylazodikarboxylátu (170 μ l) v tetrahydrofuranu (2 ml) a směs se míchá přes noc. Přidají se voda a ether a fáze se oddělí. Vodná fáze se 2-krát extrahuje dichlormethanem. Organické extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší, zfiltrují a odpaří. Sloupcová chromatografie (ether : izohexan 2:1) poskytne tuhou látku, která se trituruje horká směs izohexan : ethylacetat (4:1) a potom rekrystaluje ze směsi izohexan : ethylacetat (2:1), aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (12 mg).

35

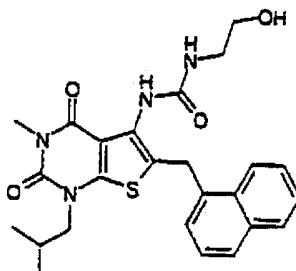
MS (+ve APCI) 598 ((M+H)⁺),

^1H NMR (DMSO d_6) delta 0,81 (6H, d), 1,87 (2H, kvintet), 1,98 – 2,10 (1H, m), 3,01 (2H, t), 3,05 (3H, s), 3,57 (2H, d), 3,67 (2H, t), 4,77 (2H, s), 7,38 (1H, d), 7,46 (1H, t), 7,49 – 7,56 (2H, m), 7,82 (4H, s), 7,85 (1H, d), 7,93 – 7,96 (1H, m), a 8,06 – 8,09 (1H, m).

5

Příklad 48

N-(2-Hydroxyethyl)-N'-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)]močovina



10

Difenylfosforylazid (0,27 ml) se přidá k roztoku kyseliny 1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxylové (příklad 16, krok a), 400 mg) a triethylaminu (0,18 ml) v bezvodém toluenu (12 ml). Směs se 3 hodiny zahřívá na 90 °C pod atmosférou dusíku, potom se ochladí na teplotu místnosti, aby se získal 0,088M roztok N-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl]izokyanatan. Část tohoto roztoku (3 ml) se vystaví působení ethanolaminu (0,019 ml) a po 1 hodině se přidá 1M kyselina chlorovodíková (50 ml). Přidá se methanol (20 ml) a směs se extrahuje ethylacetatem (5 x 100 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodou (50 ml), potom nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml), vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku na objem okolo 30 ml, po 16 hodinách se vysrážená tuhá látka zachytí filtrací a vysuší ve vakuu, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,058 g).

20

t.t. 227 až 228 °C,

25

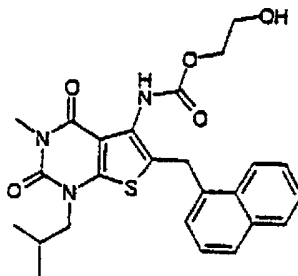
MS (+ve APCI) 481 ((M+H)⁺),

30

^1H NMR (DMSO d_6) delta 0,77 (6H, d), 1,97 – 2,07 (1H, m), 3,19 (2H, q), 3,21 (3H, s), 3,46 (2H, q), 3,51 (2H, d), 4,43 (2H, s), 4,72 (1H, t), 7,01 (1H, t), 7,45 – 7,54 (4H, m), 7,86 (1H, dd), 7,92 – 7,95 (1H, m), 8,01 – 8,04 (1H, m), 8,26 (1H, s).

Příklad 49

2-Hydroxyethyl-[[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl]karbamát]



K 0,088M roztoku N-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl]izokyanátu v toluenu (příklad 48, 3 ml) se přidá ethylenglykol (1 ml). Směs se 1 hodinu zahřívá na 90 °C, potom se přidá do 1M kyseliny chlorovodíkové (50 ml) a extrahuje se etherem (100 ml). Organické extrakty se promyjí vodou (50 ml) a potom nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml), potom se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje směsí ether : izohexan (3:2), a potom se rekrystaluje ze směsi ethylacetat : izohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,023 g).

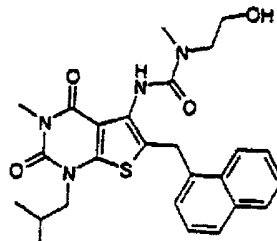
t.t. 201 až 202 °C,

MS (+ve APCI) 482 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) 0,84 (6H, d), 2,06 – 1,99 (1H, m), 2,27 (1H, t), 3,38 (3H, s), 3,55 (2H, d), 3,87 – 3,92 (2H, m), 4,33 – 4,37 (2H, m), 4,57 (2H, s), 7,42 – 7,51 (4H, m), 7,80 – 7,84 (1H, m), 7,86 – 7,89 (1H, m), 7,93 – 7,97 (1H, m), 8,16 (1H, s, široký).

Příklad 50

N-(2-Hydroxyethyl)-N-methyl-N'-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl]močovina



K 0,088M roztoku N-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl]izokyanatanu v toluenu (příklad 48, 3 ml) se přidá 2-(methylamino)ethanol (0,026 ml). Po 16 hodinách se přidá ethylacetat (50 ml) a směs se promyje 1M kyselinou chlorovodíkovou (50 ml), vodou (50 ml) a potom nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml), potom se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií na křemičitanu, přičemž se eluuje etherem, potom se rekrystaluje ze směsi ethylacetat : izohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,061 g).

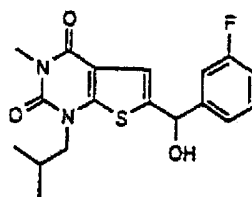
t.t. 151 až 152 °C,

MS (+ve APCI) 495 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) 0,84 (6H, d), 2,08 – 2,21 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,23 (1H, t), 3,37 (3H, s), 3,55 – 3,60 (4H, m), 3,87 (2H, q), 4,54 (2H, s), 7,43 – 7,49 (4H, m), 7,79 – 7,82 (1H, m), 7,85 – 7,88 (1H, m), 7,95 – 7,99 (1H, m), 8,37 (1H, s).

Příklad 51

6-[(1-Hydroxy-1-(3-fluorfenyl)methyl)-3-methyl-1-{2-methylpropyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion



a) 6-Chlor-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-1H-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

Směs 6-chlor-3-methyl-1H-pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dionu (J. Amer. Chem. Soc., 102, 5036 (1980)) (27,85 g), 1-jod-2-methylpropanu (21,9 ml) a uhličitanu draselného (26,36 g) v bezvodém dimethylformamidu (110 ml) se pod atmosférou dusíku 40 hodin míchá při teplotě 90 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a naředí vodou (800 ml). Přidá se roztok chloridu sodného (100 ml) a směs se extrahuje etherem (2 x 500 ml). Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Výsledný olej se trituruje etherem a výsledné krystaly se zfiltrují, promyjí etherem a vysuší ve vakuu, aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (7,38 g). Matečné louhy se odpaří za sníženého tlaku a vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje směsí izohexan : ether (1:1), aby se získala další sloučenina pojmenovaná v záhlaví (6,90 g).

¹H NMR (CDCl₃) 0,96 (6H, d), 2,10 – 2,24 (1H, m), 3,34 (3H, s), 3,90 (2H, d), 5,92 (1H, s).

b) 3-Methyl-1-(2-methylpropyl)-6-thioxopyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

K míchanému roztoku 6-chlor-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-1H-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (31,5 g) v ethanolu (120 ml) se přidá hydrat sodné soli sirovodíku (11,83 g). Po 16 hodinách se přidá další hydrat sodné soli sirovodíku (5,92 g) a v míchání se 5 hodin pokračuje. Reakční směs se naředí vodou a potom se extrahuje ethylacetatem (2 x 200 ml). Vodná vrstva se okyselí přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové a extrahuje ethylacetatem (3 x 500 ml). Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří under sníženého tlaku, aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví jako tuhá látka (25,44 g).

MS (+ve APCI) 215 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) 0,94 (6H, d), 2,23 – 2,38 (1H, m), 3,32 (3H, s), 4,16 (2H, s), 4,30 (2H, d).

c) 3-Methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

K míchané suspenzi 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-thioxopyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (25,42 g) ve vodě (1 litr) se přidá octan sodný (38,9 g). Po 5 hodinách se směs zfiltruje. K filtrátu

se přidá vodný roztok chloracetaldehydu (50 % hmotnostních, 142 ml) a směs se 16 hodin míchá. Směs se okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje ethylacetatem (3 x 500 ml). Spojené organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Výsledný olej se vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje směsí izohexan : ether (1:1), aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (26,78 g) jako tuhá látka.

MS (+ve APCI) 239 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) delta 1,00 (6H, d), 2,26 – 2,42 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,81 (2H, d), 6,84 (1H, d), 7,36 (1H, d).

d) 6-[(1-Hydroxy-1-(3-fluorfenyl)methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

K roztoku 3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (1 g) v tetrahydrofuranu (20 ml) při -78 °C se přidá lithiumdiizopropylamid (1M, 6,3 ml). Po 5 minutách se přidá roztok m-fluorbenzaldehydu v tetrahydrofuranu (2 ml) a reakční směs se 2 hodiny míchá při at -78 °C. Přidá se voda (10 ml) a reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, potom se extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Výsledný olej se chromatografuje (křemičitan), přičemž se eluuje směsí izohexan : ethylacetat 1:1, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (461 mg).

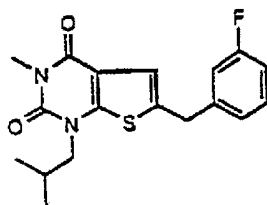
t.t. 54 °C,

MS (+ve APCI) 363 (M+H),

¹H NMR (DMSO d₆) delta 0,90 (6H, d), 2,17 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,60 – 3,78 (2H, dm), 5,98 (1H, d), 6,66 (1H, d), 7,03 (1H, s), 7,11 (1H, m), 7,28 (2H, m), 7,41 (1H, m).

Příklad 52

6-[(3-Fluorfenyl)methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



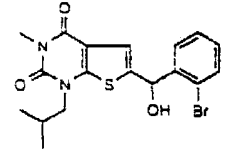
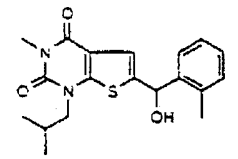
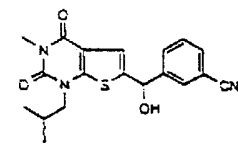
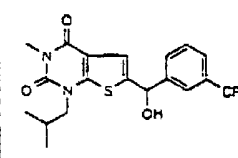
K roztoku 6-(1-hydroxy-(3-fluorfenyl)methyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,3(1H,3H)-dionu (příklad 51) (957 mg) v kyselině trifluoroctové (7 ml) se přidá triethylsilan (4 ml) a reakční směs se nechá 16 hodin míchat. Směs se potom vlije do 10% roztoku hydroxidu sodného a extrahuje se ethylacetatem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a potom se odpaří ve vakuu na viskózní olej. Olej se vyčistí HPLC s normální fází, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (82 mg).

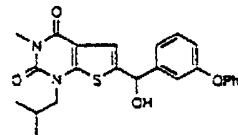
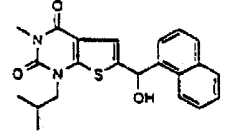
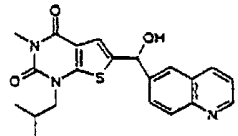
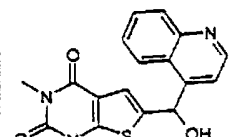
t.t. 76 až 78 °C,

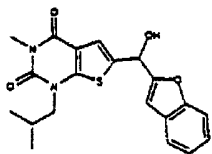
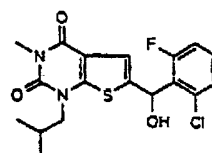
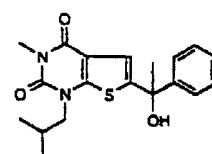
MS (+ve APCI) 347 (M+H),

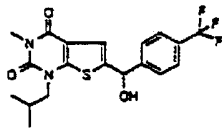
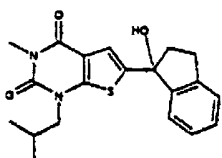
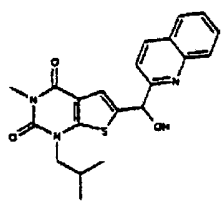
^1H NMR (DMSO- d_6) delta 0,88 (6H, d), 2,16 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,67 (2H, d), 4,16 (2H, s), 7,04 – 7,18 (4H, m), 7,37 (H, m).

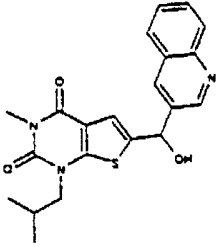
Následující sloučeniny se připraví z 3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu a příslušného aldehydu podle postupu z příkladu 51:

Příklad	Sloučenina	t.l. °C	MS (+ve APCI) ($(\text{M}+\text{H})^+$)	^1H NMR (DMSO d_6) δ
53 	6-[(1-Hydroxy-1-(2-bromofenyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dion	143- 145	424	0,90 (6H, d), 2,18 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,70 (2H, m), 6,10 (1H, d), 6,69 (1H, d), 6,82 (1H, s), 7,28 (1H, t), 7,48 (1H, t), 7,62 (1H, d), 7,69 (1H, d)
54 	6-[(1-Hydroxy-1-(2-methylfenyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dion	159- 162	359	0,90 (6H, d), 2,18 (1H, m), 2,26 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,71 (2H, m), 6,02 (1H, d), 6,35 (1H, d), 6,78 (1H, s), 7,15-7,28 (3H, m), 7,52 (1H, d)
55 	6-[(1-Hydroxy-1-(3-kyanfenyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dion	73- 75	MS(-ve APCI) 368 (M-H)	0,90 (6H, d), 2,18 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,61-3,79 (2H, m), 6,03 (1H, d), 6,77 (1H, d), 7,06 (1H, s), 7,59 (1H, t), 7,78 (2H, m), 7,89 (1H, s)
56 	6-[(1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylfenyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dion	57- 60	MS(+ve APCI) 394 ($(\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O})^+$)	0,90 (6H, d), 2,17 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,63-3,79 (2H, m), 6,08 (1H, d), 6,75 (1H, d), 7,04 (1H, s), 7,64 (2H, m), 7,77 (2H, m)

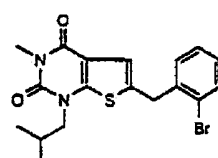
Příklad	Sloučenina	t _L / °C	MS (+ve APCI (M+E) ⁺)	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
57	 <p>6-[(1-Hydroxy-1-(3-phenoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione)]methyl</p>	168- 171	437	0,89 (6H, d), 2,15 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,62-3,78 (2H, m), 5,93 (1H, d), 6,54 (1H, d), 6,92 (1H, dd), 7,00 (3H, m), 7,10-7,22 (3H, m), 7,35-7,42 (3H, m)
58	 <p>6-[(1-Hydroxy-1-(1-naftalenylyl)methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione</p>	174-5	395	0,97 (6H,d); 2,3 (1H,m); 2,75 (1H,d); 3,40 (3H,s); 3,75 (2H,dq); 6,65 (1H,d); 7,00 (1H,s); 7,45-7,60 (3H,m); 7,80 (1H,d); 7,85-7,95 (2H,m); 8,03 (1H,dd)
59	 <p>6-[(1-Hydroxy-1-(6-chinolinilyl)methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione</p>	pěna	396	(CDCl ₃) 0,95 (6H, d), 2,29 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,6-3,8 (2H, m), 6,18 (1H, s), 7,10 (1H, s), 7,45 (1H, dd), 7,74 (1H, dd), 7,93 (1H, s), 8,11 (1H, d), 8,18 (1H, d), 8,92 (1H, dd).
60	 <p>6-[(1-Hydroxy-1-(4-chinolinilyl)methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione</p>	pěna	396	(CDCl ₃) 0,95 (6H, d), 2,26 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,6-3,8 (2H, m), 6,65 (1H, s), 7,05 (1H, s), 7,54 (1H, t), 7,70 (1H, t), 7,76 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,97 (1H, d).

Příklad	Sloučenina	t. °C	MS (+ve APCI) (M+H) ⁺	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
61 	(=) 6-[1-((Benzo[b]furan-2-yl)- 1-hydroxymethyl)-3- methyl-1-(2- methylpropyl)thieno- [2,3-d]pyrimidin- 2,4(1H,3H)-dion		385	-
62 	6-[(1-Hydroxy-1-(2- chloro-6- fluorfenyl))methyl]-3-methyl-1-(2- methylpropyl)thieno- [2,3-d]pyrimidin - 2,4(1H, 3H)-dion	68.9- 70	397/399	0,92(6H, d), 2,23(1H, m), 3,21(3H, s), 3,74(2H, m), 6,38(1H, d), 6,72(1H, s), 6,78(1H, d), 7,25(1H, dt), 7,35-7,47(2H, m)
63 	6-[(1-Hydroxy-1- -fenyl)ethyl]-3- methyl-1-(2- methylpropyl)thieno- [2,3-d]pyrimidin - 2,4(1H, 3H)-dion	62-64	359	0,89(6H, m), 1,89(3H, s), 2,16(1H, m), 3,22(3H, s), 3,58-3,78(2H, dq), 6,45(1H, s), 7,07(1H, s), 7,23(1H, t), 7,32(2H, t), 7,51(2H, d).

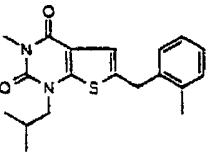
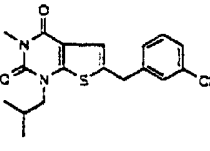
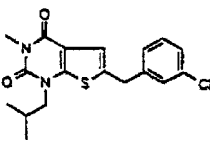
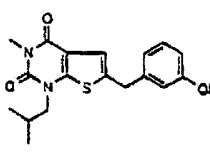
Příklad	Sloučenina	t.t. °C	MS (+ve APCI) (M+H) ⁺	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
64 	6-[(1-Hydroxy-1-(4-trifluormethyl-phenyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dion.	152-4	413	0,89(6H, d), 2,17(1H, m), 3,22(3H, s), 3,61-3,79(2H, m), 6,07(1H, d), 6,73(1H, d), 7,06(1H, s), 7,61(2H, d), 7,61(2H, d)
65 	(±) 6-(2,3-dihydro-1-hydroxy-1H-indenyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.		371	
66 	6-[(1-Hydroxy-1-(2-chinolinyl)methyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.		396	0,90 (6H, d), 2,20 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,65-3,75 (2H, m), 6,10 (1H, d), 6,87 (1H, d), 7,05 (1H, s), 7,60 (1H, t), 7,7-7,8 (2H, m), 8,00 (2H, t), 8,43 (1H, d).

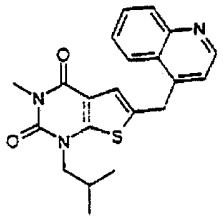
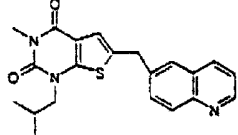
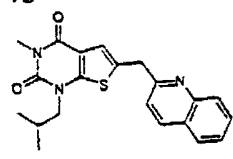
Příklad	Sloučenina	t.l. °C	MS (+ve APCI) ((M+H) ⁺)	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
67	 <p>6-[(1-Hydroxy-1-(3-chinolyl)methyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion</p>	pěna	396	(CDCl ₃) 0,95 (6H, d), 2,28 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,43 (1H, brs), 3,7-3,8 (2H, m), 6,21 (1H, brs), 7,13 (1H, s), 7,59 (1H, t), 7,74 (1H, dt), 7,84 (1H, d), 8,12 (1H, d), 8,24 (1H, d), 8,92 (1H, d).

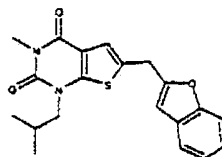
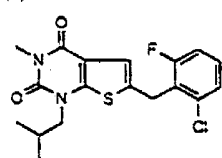
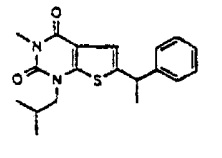
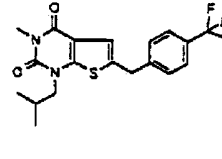
Následující sloučeniny se připraví z odpovídajících alkoholů (výše) postupem z příkladu 52:

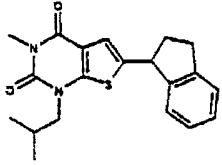
Příklad	Sloučenina	t.l. °C	MS (+ve APCI) ((M+H) ⁺)	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
68	 <p>6-(2-bromfenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion</p>	102- 106	407/ 409	0,66 (6H, d), 2,16 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,67 (2H, d), 4,24 (2H, s), 6,99 (1H, s), 7,23 (1H, t), 7,39 (1H, t), 7,48 (1H, d), 7,64 (1H, d)

5

Příklad	Sloučenina	t.t. °C	MS (+ve APCI (M+H) ⁺)	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
69	 <p>6-(2-methylphenyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-dione</p>	olej	343	0,87 (6H, d), 2,15 (1H, m), 2,26 (3H, s), 3,14 (3H, s), 3,66 (2H, d), 4,12 (2H, s), 6,92 (1H, s), 7,16-7,24 (4H, m)
70	 <p>6-(3-cyanophenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-dione</p>	112- 113	354	0,88 (6H, d), 2,16 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,67 (2H, d), 4,21 (2H, s), 7,13 (1H, s), 7,55 (1H, t), 7,66-7,44 (2H, m), 7,81 (1H, s)
71	 <p>6-(3-(trifluoromethyl)phenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-dione</p>	119	397	0,88 (6H, d), 2,16 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,67 (2H, d), 4,26 (2H, s), 7,13 (1H, s), 7,55-7,65 (3H, m), 7,70 (1H, s)
72	 <p>6-(3-phenoxyphenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-dione</p>	106	421	0,89 (6H, d), 2,16 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,68 (2H, d), 4,13 (2H, s), 6,87 (1H, dd), 6,98-7,01 (3H, m), 7,07-7,16 (3H, m), 7,32-7,41 (3H, m)

Příklad	Sloučenina	t.t. °C	MS (+ve APCI) (M+H) ⁺	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
73 	3-Methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(4-chinolinylmethyl)-thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion :	198- 200	380	0,86 (6H, d), 2,15 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,65 (2H, d), 4,70 (2H, s), 7,17 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,65 (1H, t), 7,78 (1H, t), 8,05 (1H, d), 8,28 (1H, d), 8,88 (1H, d).
74 	3-Methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(6-chinolinylmethyl)-thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion	115- 122	380	0,86 (6H, d), 2,14 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,66 (2H, d), 4,35 (2H, s), 7,16 (1H, s), 7,53 (1H, dd), 7,70 (1H, dd), 7,88 (1H, d), 7,99 (1H, d), 8,33 (1H, d), 8,88 (1H, dd).
75 	3-Methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(2-chinolinylmethyl)-thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion , sůl kyseliny trifluoroctové	143- 148 roz- klad	380	0,88 (6H, d), 2,18 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,68 (2H, d), 4,50 (2H, s), 7,20 (1H, s), 7,58 (1H, d), 7,61 (1H, t), 7,80 (1H, t), 8,00 (2H, t), 8,40 (1H, d).

Příklad	Sloučenina	L.L. /°C	MS (+ve APCI) ((M+H) ⁺)	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
76 	6-(2-Benzo[b]- furanylmethyl)-3- methyl-1-(2- methylpropyl)- thieno[2,3-d]- pyrimidin-- 2,4(1H,3H)-dion.		369	(CDCl ₃) 0,97 (6H, d), 2,30 (1H, m), 3,41 (3H, s), 3,74 (2H, d), 4,24 (2H, s), 6,54 (1H, s), 7,10-7,30 (3H, m), 7,43 (1H, d), 7,53 (1H, d).
77 	6-(2-Chlor-6- fluorfenylmethyl)- 3-methyl-1-(2- methylpropyl)thieno- [2,3-d]pyrimidin-- 2,4(1H, 3H)-dion	122	381/383	0,88(6H, d), 2,18(1H, m), 3,21(3H, s), 3,67(2H, d), 4,25(2H, s), 6,94(1H, s), 7,27-7,33(1H, m), 7,39(2H, m)
78 	6-(1-Fenylethyl)-3- methyl-1-(2- methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-- 2,4(1H, 3H)-dion.	olej	343	0,85(6H, s), 1,63(3H, d), 2,14(1H, m), 3,23(3H, s), 3,56-3,73(2H, m), 4,35(1H, q), 7,04(1H, s), 7,2-7,37(5H, m)
79 	6-(4-Trifluormethyl- fenyl methyl)-3- methyl-1-(2- methylpropyl)thieno- [2,3-d]pyrimidin-- 2,4(1H, 3H)-dion.	121	397	0,88(6H, d), 2,16(1H, m), 3,23(3H, s), 3,67(2H, d), 4,25(2H, s), 7,13(1H, s), 7,53(2H, d), 7,70(2H, d)

Příklad	Sloučenina	t.t. °C	MS (+ve APCI) (M+H) ⁺	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
80 	(±) 6-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion		355	(CDCl ₃) 0,95 (6H, dd), 2,1-2,2 (1H, m), 2,2-2,3 (1H, m), 2,6-2,7 (1H, m), 2,9-3,1 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,6-3,8 (2H, dq), 4,55 (1H, t), 7,1-7,3 (5H, m).

Příklad 81

5 6-(3-Imino-1,3-dihydro-benzo[c]furan-1-yl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

K roztoku 3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (500 mg) v tetrahydrofuranu (10 ml) při -78 °C se přidá lithiumdiizopropylamid (1M, 3,1 ml). Po 5 minu-
10 tách se přidá roztok o-kyanbenzaldehydu v tetrahydrofuranu (2 ml) a reakční směs se nechá 2 hodiny míchat. Přidá se voda (10 ml) a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Směs se extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se oddělí a vysuší síranem hořečnatým, potom se odpaří ve vakuu a vyčistí HPLC s normální fází, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (15 mg).

15

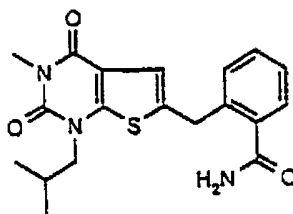
t.t. 152 °C,

MS (+ve APCI) 370 (M+H).

20

Příklad 82

2-[(1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)methyl]benzamid



25

Připraví se z 6-(3-imino-1,3-dihydrobenzo[c]furan-1-yl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu podle postupu z příkladu 52.

t.t. 183 °C,

30

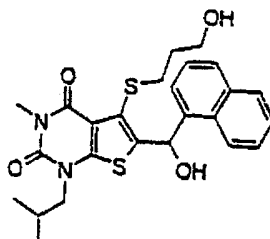
MS (+ve APCI) 372 (M+H),

^1H NMR DMSO- d_6 delta 0,88 (6H, d), 2,16 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,65 (2H, d), 4,31 (2H, s), 7,03 (1H, s), 7,27 – 7,49 (5H, m), 7,88 (1H, široký).

5

Příklad 83

(+/-)-6-(1-Hydroxy-1-[1-naftalenyl]methyl)-5-([3-hydroxypropyl]thio)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



10

a) (+/-)-6-(1-[Dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyloxy]-1-[1-naftalenyl]methyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

Dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silylchlorid (230 mg) a imidazol (130 mg) se přidají k roztoku (+/-)-6-(1-hydroxy-1-[1-naftalenyl]methyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (500 mg) v dimethylformamidu (10 ml). Roztok se při teplotě místnosti 3 dny míchá. Reakce se zruší zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se ethylacetatem. Organická fáze se 2-krát promyje ředěnou kyselinou chlorovodíkovou a jednou roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Čištění chromatografií na silikagelu, při které se eluuje směsí izohexan : ethylacetat (4:1 až 2:1), se získá produkt pojmenovaný v podzáhlaví (0,47 g).

20

MS (APCI) 509 ((M+H)⁺).

b) (+/-)-6-(1-Hydroxy-1-[1-naftalenyl]methyl)-5-([3-hydroxypropyl]thio)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

Roztok lithiumdiizopropylamidu (1,40 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) se přidá k roztoku (+/-)-6-(1-[dimethyl-1,1-dimethylethylsilyloxy]-1-[1-naftalenyl]methyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (450 mg) a 3-[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyloxy]propyl-4-methylfenylthiosulfonátu (J. Med. Chem., 38, 2557 (1995), 500 mg) v tetrahydrofuranu (15 ml) při -78 °C. Po 1 hodině při -78 °C se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti. Reakce se zruší zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se ethylacetatem. Organická fáze se oddělí a 2-krát promyje ředěnou kyselinou chlorovodíkovou, 2-krát nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a jednou roztokem chloridu sodného, potom se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Odparek se rozpustí v acetonitrilu (3 ml) a přidá se kyselina fluorovodíková (40% vodný roztok, 0,1 ml). Po 24 hodinách se reakce zruší přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetatem. Organická fáze se oddělí a 2-krát promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a jednou roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Čištění chromatografií na silikagelu, při kterém se eluuje ethylacetatem, se získá sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,012 g).

30

35

40

t.t. 100 až 105 °C,

45

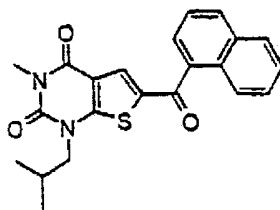
MS (APCI) 467 ((M+H-H₂O)⁺),

^1H NMR (DMSO- d_6) delta 0,3 (6H, t), 1,58 (2H, kvintet), 2,10 (1H, m), 2,87 (1H, m), 2,95 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,30 (2H, dt), 3,50 (1H, dd), 3,70 (1H, dd), 4,41 (1H, t), 7,14 (1H), 7,38 (1H), 7,49 (1H, t), 7,55 – 7,65 (2H, m), 7,93 (1H, d), 8,40 – 8,05 (2H, m).

5

Příklad 84

3-Methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylnaftalonyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



10

K míchané suspenzi chloridu hlinitého (1,1 g) v 1,2-dichlorethanu (10 ml) se pod atmosférou dusíku přidá 1-naftoylchlorid (1,25 ml). Po kapkách se přidá roztok 3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (2,0 g) v 1,2-dichlorethanu (10 ml) a výsledná směs se 24 hodin zahřívá pod zpětným chladičem a potom se nechá ochladit na teplotu místnosti. Reakce se zruší opatrným přidáním vody (2 ml) a potom se odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí v ethylacetatu a 3-krát se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, 2-krát nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a jednou roztokem chloridu sodného, potom se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Čištěním chromatografií na silikagelu, při kterém se eluuje směsí toluen : ethylacetat (9:1), se získá sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,78 g).

20

t.t. 150 °C,

MS (APCI) 393 ((M+H)⁺),

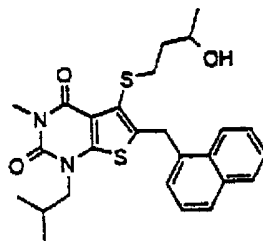
25

^1H NMR (DMSO- d_6) delta 1,00 (6H, d), 2,25 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,80 (2H, d), 7,47 (1H, s), 7,55 – 7,65 (2H, m), 7,70 (1H, t), 7,85 (1H, d), 8,05 (1H, dd), 8,10 (1H, dd), 8,20 (1H, d).

30

Příklad 85

(+/-)-5-[(3-Hydroxybutyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylnaftalonyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



35

Roztok dimethylsulfoxidu (0,113 ml) v bezvodém dichlormethanu (1 ml) se přidá k roztoku oxalylchloridu (0,093 ml) v bezvodém dichlormethanu (5 ml) při -78 °C pod atmosférou dusíku. Po 5 minutách se po kapkách přidá roztok 5-[(3-hydroxypropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylnaftalonyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (0,25 g) v bezvodém

dichlormethanu (4 ml). Po 10 minutách se přidá triethylamin (0,372 ml) a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Přidá se ether (30 ml) a směs se promyje 2M kyselinou chlorovodíkovou (10 ml), potom nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (10 ml), potom se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Odparek se rozpustí v bezvodém tetrahydrofuranu (10 ml), ochladí na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod atmosférou dusíku a vystaví se působení methylmagnesiumchloridu (3,0M roztok v tetrahydrofuranu, (0,265 ml). Směs se ohřeje na teplotu místnosti, potom se přidá k nasycenému roztoku hydrogenuhličitanu sodného (30 ml) a potom se extrahuje ethylacetatem (2 x 30 ml). Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují na tenké vrstvě oxidu křemičitého a odpaří. Odparek se čistí preparativní HPLC s normální fází s gradientovou elucí směsí ethylacetat/izohexan následovanou rekrystalizací ze směsí ethylacetat/izohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (58 mg).

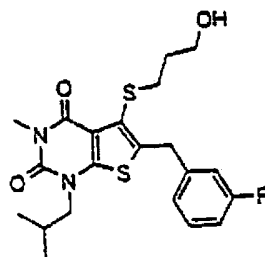
t.t. 162 až 163 $^{\circ}\text{C}$,

MS (+ve APCI) 483 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) delta 0,88 (6H, d), 1,25 (3H, d), 1,76 – 1,82 (2H, m), 2,10 – 2,25 (1H, m), 3,10 – 3,23 (3H, m), 3,42 (3H, s), 3,57 – 3,75 (2H, m), 4,14 – 4,26 (1H, m), 4,77 (2H, ABq), 7,35 (1H, d), 7,45 (1H, t), 7,50 – 7,56 (2H, m), 7,82 (1H, d), 7,87 – 7,90 (1H, m), 8,02 – 8,06 (1H, m).

Příklad 86

6-(3-Fluorfenyl)methyl-5[(3-hydroxypropyl)thio]-3-ethyl-1-(2-ethylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



Roztok lithiumdiizopropylamidu v tetrahydrofuranu (5,0 ml, 0,72 mmol) se přidá k roztoku 6-(3-fluorfenyl)methyl-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (příklad 52, 0,24 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml), at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod atmosférou dusíku. Po 15 minutách se přidá další roztok lithiumdiizopropylamidu (2,5 ml, 0,36 mmol). Po dobu dalších 3 hodin se reakční směs udržuje při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přidá se 3-[/dimethyl-(1,1-dimethyl-ethyl)silyl]oxy/propyl-4-methylfenylthiosulfonat (J. Med. Chem., **38**, 2557 (1995), 0,286 g) a směs se 30 minut zahřívá na $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakční směs se přidá do nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a extrahuje se etherem (50 ml). Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří. Odparek se rozpustí v acetonitrilu (10 ml) a potom se vystaví působení 40% kyseliny fluorovodíkové (1 ml). Po 1 hodině se směs přidá do nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) extrahuje se etherem (2 x 50 ml). Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje směsí ethyl acetat : izohexan (1:1), následuje rekrystalizace ze směsí ethylacetat/izohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,058 g).

t.t. 99 až 100 $^{\circ}\text{C}$,

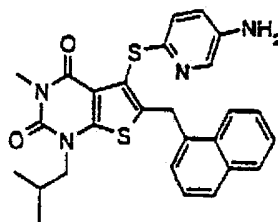
MS (+ve APCI) 437 ((M+H)⁺),

^1H NMR (CDCl_3) delta 0,96 (6H, d), 1,84 (2H, kvintet), 2,19 – 2,34 (1H, m), 2,76 (1H, t), 3,06 (2H, t), 3,43 (3H, s), 3,74 (2H, d), 3,85 (2H, q), 4,32 (2H, s), 6,90 – 7,02 (3H, m), 7,25 – 7,32 (1H, m).

5

Příklad 87

5-[(5-Amino-2-pyridyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



10

Práškové železo (0,85 g) a chlorid amonný (0,81 g) se přidají k míchané suspenzi 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(5-nitropyridin-2-yl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (příklad 37, 2,02 g) v ethanolu (10 ml) a vodě (10 ml). Směs se 3 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, potom se ochladí na teplotu místnosti. Přidá se 2M roztok hydroxidu sodného (50 ml) a směs se 1 hodinu silně míchá, přidá se ethylacetat (100 ml) a dvoufázová směs se zfiltruje. Tuhá látka a vodná vrstva se naopak promyjí ethylacetatem (100 ml). K tuhé látce se přidá se 2M kyselina chlorovodíková (25 ml) a směs se 1 hodinu míchá, potom se přidá roztok hydroxidu sodného a extrahuje se ethylacetatem (2 x 100 ml). Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří. Odparek se rekrystaluje z ethylacetatu, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (1,07 g). Matečné louhy se odpaří a vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluují ethylacetatem a potom rekrystalují z ethylacetatu, aby se získala další sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,665 g).

15

20

t.t. 206 až 209 °C,

25

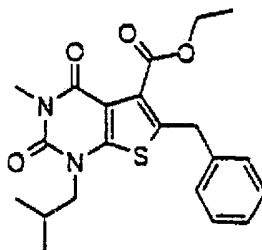
MS (+ve APCI) 503 ((M+H)⁺),

30

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) delta 0,81 (6H, d), 1,97 – 2,02 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,58 (2H, d), 4,72 (2H, s), 5,26 (2H, s, široký), 6,89 (2H, ABq), 7,38 (1H, td), 7,45 – 7,55 (3H, m), 7,83 (1H, t), 7,85 – 7,90 (1H, m), 7,93 (1H, d), 8,02 (1H, d).

Příklad 88

Ethyl-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-fenylmethyl-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxylat]



5

a) Diethyl-[2-amino-5-fenylmethylthiofen-3,4-dikarboxylat]

Připraví se ze síry (0,85 g), triethylaminu (3,69 ml), ethyl-[2-oxo-4-fenylbutyratu] (5,00 ml) a ethylkvanacetatu (2,81 ml) v dimethylformamidu (15 ml) podle postupu z příkladu 1, krok b), aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (4,13 g) jako olej.

10

MS (+ve APCI) 334 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) delta 1,30 (3H, t), 1,33 (3H, t), 3,94 (2H, s), 4,24 (2H, q), 4,30 (2H, q), 5,88 (2H, s, široký), 7,20 – 7,35 (5H, m).

15

b) Diethyl-[2-(2-methylpropyl)amino-5-fenylmethylthiofen-3,4-dikarboxylat]

Připraví se z borhydridu sodného (2,2 g) a diethyl-[2-amino-5-fenylmethylthiofen-3,4-dikarboxylatu] (4,10 g) v kyselině 2-methylpropanové (20 ml) podle postupu z příkladu 3, krok b), aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (2,39 g) jako olej.

20

MS (+ve APCI) 390 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) delta 0,94 (6H, d), 1,29 (3H, t), 1,33 (3H, t), 1,84 – 1,98 (1H, m), 2,95 (2H, t), 3,94 (2H, s), 4,20 (2H, q), 4,30 (2H, q), 7,19 – 7,35 (5H, m), 7,66 (1H, t, široký).

25

c) Ethyl-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-fenylmethyl-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxylat]

30

Připraví se z acetylchloridu (0,60 ml), kyanidu stříbrného (1,35 g) a diethyl-[2-(2-methylpropyl)amino-5-fenylmethylthiofen-3,4-dikarboxylatu] (2,38 g) podle postupu z příkladu 3, krok c) a působením ethoxidu sodného (1,24 g) a jodmethanu (1,14 ml) v ethanolu (24 ml) na odparek podle postupu z příkladu 4, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (1,58 g).

35

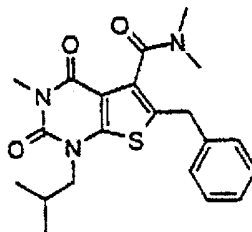
MS (+ve APCI) 401 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) delta 0,93 (6H, d), 1,39 (3H, t), 2,17 – 2,30 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,69 (2H, d), 4,12 (2H, s), 4,44 (2H, q), 7,24 – 7,36 (5H, m).

40

Příklad 89

1,2,3,4-Tetrahydro-3,N,N-trimethyl-1-(2-methylpropyl)-6-fenylmethyl-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxamid



5

a) Kyselina 1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-fenylmethyl-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxylová

K míchanému roztoku ethyl-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-fenylmethyl-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxylatu] (1,50 g) v methanolu (7,5 ml) a tetrahydrofuranu (15 ml) se přidá 1M roztok hydroxidu sodného (7,5 ml). Po 16 hodinách se přidá další 1M roztok hydroxidu sodného (7,5 ml) a roztok se dalších 8 hodin míchá při 50 °C. Přidá se voda (100 ml) a roztok se promyje etherem (100 ml). Vodná fáze se okyselí přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové a potom se extrahuje ethylacetatem (2 x 100 ml). Nerozpuštěná tuhá látka v organických extraktech se odfiltruje a vysuší ve vakuu při 50 °C, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (1,00 g).

15

t.t. 238 °C,

20 MS (+ve APCI) 373 ((M+H)⁺),

¹H NMR (DMSO d₆) delta 0,87 (6H, d), 2,05 – 2,20 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,68 (2H, d), 4,25 (2H, s), 7,24 – 7,36 (5H, m), 13,92 (1H, s, široký).

25 b) 1,2,3,4-Tetrahydro-3,N,N-trimethyl-1-(2-methylpropyl)-6-fenylmethyl-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxamid

K míchanému roztoku kyseliny 1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-fenylmethyl-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxylové (0,37 g) a dimethylformamidu (0,01 ml) v bezvodém dichlormethanu (20 ml) se přidá oxalylchlorid (0,087 ml). Po 1 hodině se roztok odpaří. Odparek se rozpustí v bezvodém tetrahydrofuranu (7 ml) a 1 ml tohoto roztoku se přidá k míchané směsi 40% vodného roztoku dimethylaminu (1 ml) a nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (2 ml). Po 30 minutách se přidá voda (10 ml) a směs se extrahuje ethylacetatem (10 ml). Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří. Odparek se rekrystaluje ze směsi ethylacetat/izohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,025 g).

30

35

t.t. 144 až 146 °C,

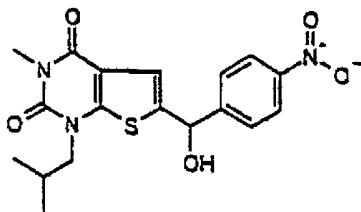
40 MS (+ve APCI) 400 ((M+H)⁺),

¹H NMR (DMSO d₆) delta 0,89 (6H, d), 2,08 – 2,21 (1H, m), 2,64 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,59 – 3,76 (2H, m), 3,97 (2H, ABq), 7,21 – 7,35 (5H, m).

45

Příklad 90

6-[1-Hydroxy-(4-nitrofenyl)methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



5

Připraví se z 3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (příklad 51, krok c) a 4-nitrobenzaldehydu podle postupu z příkladu 51, krok d).

t.t. 156 °C,

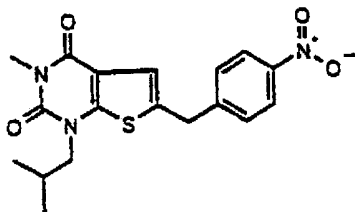
10

^1H NMR (DMSO d_6) delta 0,89 (6H, d), 2,17 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,61 – 3,79 (2H, m), 6,14 (1H, d), 6,84 (1H, d), 7,10 (1H, s), 7,73 (2H, d), 8,24 (2H, d).

15

Příklad 91

6-(4-Nitrofenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



20

Připraví se z 6-[1-hydroxy-(4-nitrofenyl)methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu podle postupu z příkladu 52.

t.t. 127 °C,

25

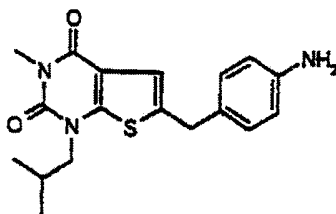
MS (+ve APCI) 372 ((M-H)⁺),

^1H NMR (DMSO d_6) delta 0,88 (6H, d), 2,18 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,67 (2H, d), 4,31 (2H, s), 7,15 (1H, s), 7,59 (2H, d), 8,20 (2H, d).

30

Příklad 92

6-(4-Aminofenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



5

K roztoku 6-(4-nitrofenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dionu (275 mg) v ethanolu (15 ml) a vodě (1 ml) se přidá práškové železo (82 mg) a chlorid amonný (78 mg). Směs se 6 hodin zahřívá na 90 °C a potom se nechá ochladit na teplotu místnosti. Reakční směs se zfiltruje a potom se odpaří, dříve než se rozdělí mezi ethylacetat vodu. Organická vrstva se shromáždí, vysuší síranem hořečnatým a potom odpaří. Výsledný olej se vyčistí HPLC s normální fází (izohexan : ethylacetat 80 až 0 : 20 až 100), aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (20 mg).

10

t.t. 104 °C,

15

MS (+ve APCI) 344 ((M+H)⁺),

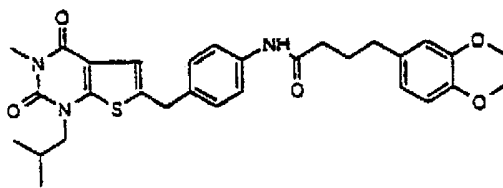
¹H NMR (DMSO d₆) 0,87 (6H, d), 2,15 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,66 (2H, d), 3,91 (2H, s), 4,98 (2H, s), 6,51 (2H, d), 6,91 (1H, s), 6,94 (2H, d).

20

Příklad 93

4-(3,4-Dimethoxyfenyl)-N-[4-/(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)methyl/fenyl]butanamid

25



K roztoku N-ethyl-N'-[3-(dimethylamino)propyl]karbodiimidu (37 mg), 1-hydroxybenzotriazolu (26 mg) a kyseliny 4-(3,4-dimethoxyfenyl)butanové (36 mg) v dichlormethanu (6 ml) se přidá 6-(4-aminofenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion (45 mg) v dichlormethanu (2 ml). Reakční směs se míchá přes noc a potom se promyje z poloviny nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetatem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, odpaří a odparek se vyčistí HPLC s normální fází (izohexan : ethylacetat 50 až 0 : 50 až 100), aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (19 mg) jako pěna.

30

MS (+ve APCI) 550 ((M+H)⁺),

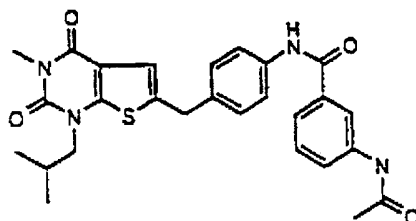
35

¹H NMR (DMSO d₆) delta 0,87 (6H, d), 1,88 (2H, m), 2,01 (1H, m), 2,29 (2H, t), 2,51 (2H, t), 3,32 (3H, s), 3,66 (2H, d), 3,73 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,06 (2H, s), 6,70 (1H, m), 6,72 (1H, m), 6,84 (1H, m), 7,03 (1H, s), 7,19 (2H, d), 7,53 (2H, d), 9,85 (1H, s).

40

Příklad 94

5 3-Acetamido-N-(4-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)methyl]fenyl)benzamid



Připraví se podle postupu z příkladu 93 z 6-(4-aminofenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu a kyseliny 3-acetamidobenzoové.

10 t.t. 230 °C,

MS (+ve APCI) 505 ((M+H)⁺),

15 ¹H NMR (DMSO d₆) delta 0,88 (6H, d), 2,19 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,67 (2H, d), 4,10 (2H, s), 7,06 (1H, s), 7,23 (2H, d), 7,43 (1H, t), 7,59 (1H, d), 7,71 (2H, d), 7,81 (1H, d), 8,06 (1H, s), 10,13 (1H, s), 10,24 (1H, s).

Příklad 95

20

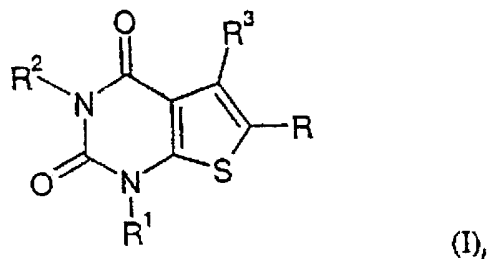
Inhibice reakce lidských smíšených lymfocytů (MLR)

Test MLR se provádí na mikrotitračních plotnách s 96 jamkami s plochým dnem. Sloučeniny se připraví jako 10mM kmenový roztok v dimethylsulfoxidu. Připraví se jeho 50ti násobné zředění v RPMI. Z tohoto roztoku se připraví sériová naředění. Do jamky se přidá 10 μl 50ti násobného zředění kmenového roztoku nebo jeho ředění tak, aby se při stanovení získaly koncentrace od 9,5 μm níže. Do každé jamky se umístí 1,5x10⁵ buněk od každého ze dvou odpovídajících dárců v konečném objemu 0,2 ml media RPMI 1640 doplněného 10% lidským sérem, 2 mM L-glutaminu a penicilinem/streptomycinem. Buňky se 120 hodin inkubují při 37 °C ve zvlhčované atmosféře při 5% koncentraci oxidu uhličitého. Na posledních 6 hodin inkubace se přidá ³H-thymidin (1,85x10⁴ Bq). Potom se stanoví úroveň radioaktivity inkorporovaná buňkami, což je míra proliferace T-buněk.

35 U sloučenin pojmenovaných v záhlaví příkladů 1 až 94 bylo zjištěno, že ve výše uvedeném testu vykazují hodnoty IA₅₀ méně než 1x10⁻⁶ M.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Thienopyrimidindionový derivát obecného vzorce I:



5

ve kterém

R je $-C(O)Ar^1$, $-C(R^4)(R^5)Ar^1$ nebo Ar^2 ,

10 Ar^1 je naftyl, chinolyl, izochinolyl, indolyl, benzofuranyl nebo benzothienyl, přičemž každý z nich může být případně substituován jedním nebo více substituenty zvolenými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenu nebo trifluormethylu, nebo

15 Ar^1 je fenyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenu, trifluormethylu, aminoskupiny, nitroskupiny, kyanoskupiny, trifluormethoxyskupiny, fenoxyskupiny, $-CH_2N(R^6)_2$, $-NHSO_2CF_3$, alkylsulfonylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, $-NHC(O)R^{6a}$, $-CO_2R^7$ nebo $-C(O)NR^8R^{8a}$,

20

R^4 představuje H nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^5 představuje H nebo OH,

25

každé

R^6 nezávisle představuje H nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

30

R^{6a} představuje H, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aryl nebo aralkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, kde arylská skupina nebo arylská část této aralkylové skupiny je fenyl nebo pyridyl, přičemž každý z nich může být případně substituován jedním nebo více substituenty zvolenými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, halogenu nebo trifluormethylu,

35

R^7 představuje H nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^8 a R^{8a} každý nezávisle představují H, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenyl nebo pyridyl,

40

Ar^2 je acenaftenyl, indanyl, iminodihydrobenzofuranyl nebo fluorenyl, přičemž každý z nich může být případně substituován jedním nebo více substituenty zvolenými z OH, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenu nebo trifluormethylu,

45

- R^1 a R^2 jsou nezávisle H, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, CH_2 -cykloalkylová skupina se 3 až 5 atomy uhlíku v cykloalkylové části nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku,
- 5 R^3 představuje H, X-R^9 nebo X-Ar^3 ,
- X představuje S(O)_n , C(O)NR^{10} , C(O)O , NH(CO)NR^{10} , NH(CO)O nebo $\text{SO}_2\text{NR}^{10}$,
- n je 0, 1 nebo 2,
- 10 R^9 představuje methylovou skupinu případně substituovanou jedním nebo více substituenty zvolenými z CN, CO_2H , alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, 5-tetrazolyly, SO_2NH_2 nebo $\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, nebo
- 15 R^9 představuje alkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, přičemž každý z nich může být případně substituován jedním nebo více substituenty zvolenými z OH, CN, CO_2H , alkoxy skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, 5-tetrazolyly, azidu, ftalimidokupiny, SO_2NH_2 , $\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, NHC(O)R^{15} nebo $\text{NHSO}_2\text{R}^{16}$,
- 20 kde
- R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} každý nezávisle představuje H nebo alkylovou skupinu s až 4 atomy uhlíku,
- 25 R^{15} představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo alkoxyalkylenovou skupinu obsahující až 6 atomů uhlíku, a
- 30 R^{16} představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethyl, nebo, navíc, v případě, kde X představuje C(O)NR^{10} , NH(CO)NR^{10} nebo $\text{SO}_2\text{NR}^{10}$, R^9 a R^{10} dohromady s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, mohou tvořit 4- až 7-členný heterocyklický kruh, který může být případně substituován jednou nebo více hydroxyskupinami,
- 35 R^{10} představuje H, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo je vázán s R^9 , který má význam definovaný výše, a
- Ar^3 je fenylyl, pyridyl nebo pyridin-N-oxid, přičemž každý z nich může být případně substituován jedním nebo více substituenty zvolenými z OH, NO_2 , NH_2 , NHSO_2CF_3 , alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, bis-alkansulfonylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylylkarbonylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkoxykarbonylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části,
- 40 nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.
- 45 **2.** Thienopyrimidindionový derivát podle nároku 1, obecného vzorce I kde Ar^1 je naftyl, chinolyl nebo benzofuranyl nebo fenylová skupina, substituovaná jedním, nebo dvěma substituenty zvolenými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenu nebo trifluormethylu, nitroskupiny, aminoskupiny, kyanoskupiny, fenoxyskupiny nebo $-\text{NHC(O)NR}^{6a}$.
- 50 **3.** Thienopyrimidindionový derivát podle nároku 1 nebo 2, obecného vzorce I kde R^4 představuje H, methyl nebo ethyl.
- 55 **4.** Thienopyrimidindionový derivát podle některého z nároků 1 až 3, obecného vzorce I kde Ar^2 je indanyl, iminodihydrobenzofuranyl nebo hydroxylem substituovaný indanyl.

5. Thienopyrimidindionový derivát podle některého z nároků 1 až 4, obecného vzorce I kde R¹ a R² jsou nezávisle H, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylová skupina se 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku.
6. Thienopyrimidindionový derivát podle některého z předchozích nároků, obecného vzorce I kde R⁹ představuje methylovou skupinu případně substituovanou CO₂H nebo C(O)NR¹¹R¹², nebo alkylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku, která může být případně substituována jedním nebo dvěma substituenty zvolenými z OH, CO₂H, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, azidu, ftalimidoskupiny, NR¹³R¹⁴, HC(O)R¹⁵ nebo NHSO₂R¹⁶, nebo R⁹ a R¹⁰ dohromady s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, tvoří 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh, který může být případně substituovaný OH-skupinou.
7. Thienopyrimidindionový derivát podle některého z předchozích nároků, obecného vzorce I ve kterém R¹⁰ představuje H, methyl, nebo je vázán s R⁹, který má význam definovaný v nároku 1.
8. Thienopyrimidindionový derivát podle některého z předchozích nároků, obecného vzorce I ve kterém každý R¹¹, R¹², R¹³ a R¹⁴ představuje vodík.
9. Thienopyrimidindionový derivát podle některého z předchozích nároků, obecného vzorce I ve kterém R¹⁵ představuje methyl, methoxyskupinu, dimethylaminoskupinu nebo methoxymethylenovou skupinu.
10. Thienopyrimidindionový derivát podle některého z předchozích nároků, obecného vzorce I ve kterém R¹⁶ představuje methyl nebo trifluormethyl.
11. Thienopyrimidindionový derivát podle některého z předchozích nároků, obecného vzorce I ve kterém Ar³ je fenyl, pyridyl nebo pyridin-N-oxid, z nichž každý může být případně substituován jedním nebo dvěma substituenty zvolenými z OH, NO₂, NH₂, methoxyskupiny, bis-methansulfonylaminoskupiny, methylkarbonylaminoskupiny nebo methoxykarbonylaminoskupiny.
12. Thienopyrimidindionový derivát podle nároku 1, který je zvolen z:
- 6-(4-methoxyfenylmethyl)-3-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 6-(4-methoxyfenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methyl-2-propenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dionu,
- 1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(2-pyridyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 5-[(3-hydroxypropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- methyl-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanoatu],

- 4-[(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-
thieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanové kyseliny,
- 5 methyl-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-di-
oxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)sulfinyl]butanoatu],
- methyl-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-di-
oxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)sulfonyl]butanoatu],
- 10 4-[(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno-
[2,3-d]pyrimidin-5-yl)sulfonyl]butanové kyseliny,
- 6-benzyl-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 15 3-methyl-1-(1-methylethyl)-6-(fenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 6-[(1-hydroxy-1-fenyl)methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-
(1H,3H)-dionu,
- 20 (+/-)-5-[(2-hydroxypropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-
thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 1,2,3,4-tetrahydro-N-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenyl-
methyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxamidu,
- 25 (3R)-1-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-
thieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl/karbonyl]pyrrolidin-3-olu,
- 1-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno-
[2,3-d]pyrimidin-5-yl/karbonyl]piperidin-4-olu,
- 30 (3R)-1-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-
thieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl/karbonyl]piperidin-3-olu,
- 35 1,2,3,4-tetrahydro-N-(2-hydroxyethyl)-3,N-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenyl-
methyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxamidu,
- 2-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno-
[2,3-d]pyrimidin-5-yl/karboxamido]octové kyseliny,
- 40 3-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno-
[2,3-d]pyrimidin-5-yl/karboxamido]propanové kyseliny,
- 2-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno-
[2,3-d]pyrimidin-5-yl/karboxamido]acetamidu,
- 45 1-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno-
[2,3-d]pyrimidin-5-yl/karbonyl]pyrrolidinu,
- 50 1,2,3,4-tetrahydro-N-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenyl-
methyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-sulfonamidu,
- 5-[(3-methoxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]-
pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 55

- 5-[(3-hydroxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 5-[(3-hydroxyfenyl)sulfinyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 5-[(3-hydroxyfenyl)sulfonyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(3-nitrofenyl)thio]thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 5-[(3-aminofenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 5-[3-((bis-methansulfonyl)amino)fenyl/thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 5-[(3-methoxykarbonylaminofenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 5-[(3-acetamidofenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(4-nitrofenyl)thio]thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 5-[(4-aminofenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(5-nitropyridin-2-yl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 2-[(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio]pyridin-N-oxidu,
- 5-[(3-azidopropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 5-[(3-aminopropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- N-[3-/(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio/propyl]acetamidu,
- N-[3-/(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio/propyl]-N',N'-dimethylmočoviny,
- N-[3-/(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio/propyl]methoxyacetamidu,
- methyl-[N-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thiopropyl/karbamatu],

- N-[3-/(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio/propyl]methansulfonamidu,
- 5 N-[3-/(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thio/propyl]trifluormethansulfonamidu,
- 5-[3-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-izindol-2-yl)propyl/thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 10 N-(2-hydroxyethyl)-N'-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-ethylpropyl)-6-(1-naftalenyl-methyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)]močoviny,
- 2-hydroxyethyl-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl]karbamatu,
- 15 N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-N'-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)]močoviny,
- 6-[(1-hydroxy-1-(3-fluorfenyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimi-
20 din-2,4(1H,3H)-dionu,
- 6-[(3-fluorfenyl)methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-
dionu,
- 25 6-[(1-hydroxy-1-(2-bromfenyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]-
pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 6-[(1-hydroxy-1-(2-methylfenyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]-
30 pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 6-[(1-hydroxy-1-(3-kyanofenyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]-
pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 35 6-[(1-hydroxy-1-(3-trifluormethylfenyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]-
pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 6-[(1-hydroxy-1-(3-fenyoxyfenyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyri-
midin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 40 6-[(1-hydroxy-1-(1-naftalenyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimi-
din-2,4(1H,3H)-dionu,
- 6-[(1-hydroxy-1-(6-chinolinyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimi-
45 din-2,4(1H,3H)-dionu,
- 6-[(1-hydroxy-1-(4-chinolinyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]-
pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 50 (+/-)-6-[1-(benzo[b]furan-2-yl)-1-hydroxymethyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-
d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 6-[(1-hydroxy-1-(2-chlor-6-fluorfenyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno-[2,3-
d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,

- 6-[(1-hydroxy-1-fenyl)ethyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dionu,
- 5 6-[(1-hydroxy-1-(4-trifluormethylfenyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- (+/-)-6-(2,3-dihydro-1-hydroxy-1H-indanyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 10 6-[(1-hydroxy-1-(2-chinoly))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 6-[1-hydroxy-1-(3-chinoly))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 15 6-(2-bromfenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 6-(2-methylfenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 20 6-(3-kyanfenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 25 6-(3-trifluormethylfenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dionu,
- 6-(3-fenyloxyfenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 30 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(4-chinolinylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(6-chinolinylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 35 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(2-chinolinylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu, ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou,
- 40 6-(2-benzo[b]furanylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dionu,
- 6-(2-chlor-6-fluorfenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dionu,
- 45 6-(1-fenylethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 6-(4-trifluormethylfenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dionu,
- 50 (+/-)-6-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,
- 55 6-(3-imino-1,3-dihydro-benzo[c]furan-1-yl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,

2-[(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-methyl]benzamidu,

5 (+/-)-6-(1-hydroxy-1-[1-naftaleny]methyl)-5-[(3-hydroxypropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,

3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftaleny]karbonyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,

10

(+/-)-5-[(3-hydroxybutyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftaleny]methyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,

15 6-(3-fluorfenyl)methyl-5-[(3-hydroxypropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,

5-[(5-amino-2-pyridyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftaleny]methyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,

20

ethyl[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-fenylmethyl-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxylatu],

1,2,3,4-tetrahydro-3,N,N-trimethyl-1-(2-methylpropyl)-6-fenylmethyl-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxamidu,

25

6-[1-hydroxy-(4-nitrofenyl)methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,

30 6-(4-nitrofenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,

6-(4-aminofenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,

35

4-(3,4-dimethoxyfenyl)-N-[4-/(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)methyl/fenyl]butanamidu a

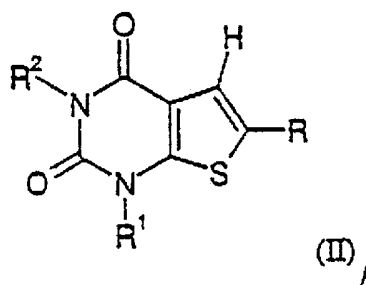
3-acetamido-N-[4-/(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)methyl/fenyl]benzamidu.

40

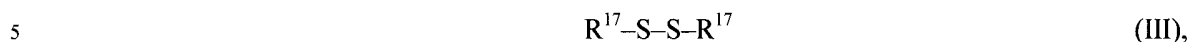
13. Způsob přípravy thienopyrimidindionového derivátu obecného vzorce I, podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje:

45 a) přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde X je SO nebo SO₂, oxidací sloučeniny obecného vzorce I, kde X je S(O)_n a n je 0 nebo 1,

b) přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde X je S, reakcí sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém R, R¹ a R² mají význam uvedený v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém skupiny

10 R¹⁷ představují buď R⁹ nebo Ar³, které mají význam uvedený v nároku 1,

nebo se sloučeninou obecného vzorce IV

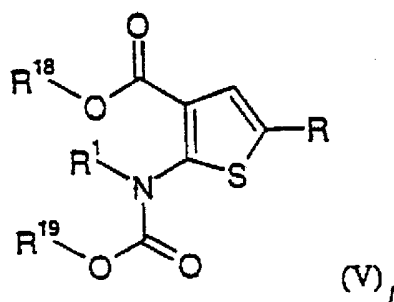


ve kterém

L představuje odštěpitelnou skupinu a

20 R¹⁷ má význam uvedený výše, nebo

c) přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R³ představuje H, reakcí sloučeniny obecného vzorce V



25 ve kterém

R¹⁸ a R¹⁹ každý nezávisle představuje alkylovou nebo arylovou skupinu a

R a R¹ mají význam definovaný v nároku 1,

30 se sloučeninou obecného vzorce VI

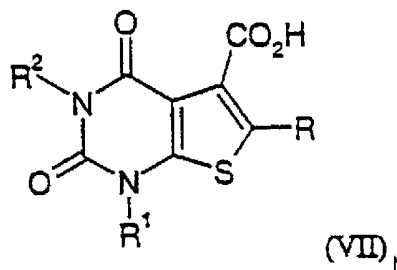


ve kterém

35

R^2 má význam definovaný v nároku 1, nebo

d) přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X je $C(=O)NR^{10}$, reakcí sloučeniny obecného vzorce VII



5

ve kterém

R , R^1 a R^2 mají význam definovaný v nároku 1,

10 se sloučeninou obecného vzorce VIII



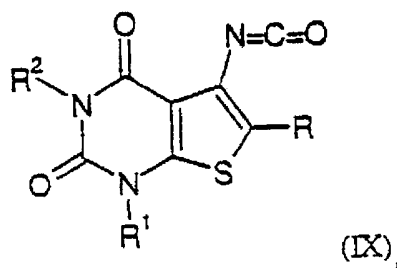
ve kterém

R^9 a R^{10} mají význam definovaný v nároku 1,

15

nebo

e) přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X je $NH(CO)NR^{10}$, reakcí sloučeniny obecného vzorce IX



20

ve kterém

R , R^1 a R^2 mají význam definovaný v nároku 1,

25 se sloučeninou obecného vzorce VIII, která je zde výše definována, nebo

f) přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X je $NH(CO)O$, reakcí sloučeniny obecného vzorce IX jak je definována výše, se sloučeninou obecného vzorce X

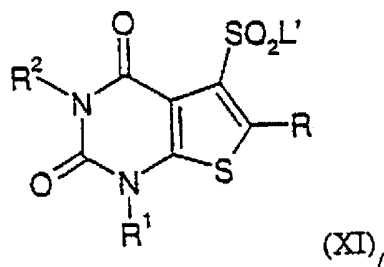
30



ve kterém

R^9 má význam definovaný v nároku 1, nebo

- 5 g) přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X je SO_2NR^{10} , reakcí sloučeniny obecného vzorce XI



ve kterém

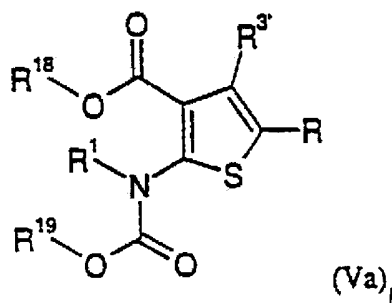
- 10 L^1 představuje odštěpitelnou skupinu a

R , R^1 a R^2 mají význam definovaný v nároku 1,

se sloučeninou obecného vzorce VIII jak je definována výše, nebo

15

- h) přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X je $C(O)O$, reakcí sloučeniny obecného vzorce Va



ve kterém

20

$R^{3'}$ představuje CO_2R^9 nebo CO_2Ar^3 a

R , R^1 , R^{18} a R^{19} mají zde výše uvedený význam,

25

se sloučeninou obecného vzorce VI, jak je zde výše definována, a

případně po a), b), c), d), e), f), g) nebo h) převedení získaného thienopyrimidindionového derivátu obecného vzorce I na další thienopyrimidindionový derivát obecného vzorce I a/nebo vytvoření jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

30

14. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje thienopyrimidindionový derivát obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát, podle některého z nároků 1 až 12, společně s farmaceuticky přijatelným, adjuvanciem, ředidlem nebo nosičem.

35

15. Způsob přípravy farmaceutického prostředku podle nároku 14, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje míchání thienopyrimidindionového derivátu obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, podle některého z nároků 1 až 12, s farmaceuticky přijatelným adjuvanciem, ředidlem nebo nosičem.

5

16. Thienopyrimidindionový derivát obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát, podle některého z nároků 1 až 12, pro použití pro ovlivňování imunosuprese nebo pro léčení nebo snižování rizika reversibilní obstrukční choroby dýchacích cest u pacienta trpícího uvedenou nemocí nebo s jejím rizikem.

10

17. Použití thienopyrimidindionového derivátu obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, podle některého z nároků 1 až 12, pro přípravu léčiva pro ovlivňování imunosuprese nebo pro léčení nebo snižování rizika reversibilní obstrukční choroby dýchacích cest u pacienta trpícího uvedenou nemocí nebo s jejím rizikem.

15

20

Konec dokumentu
