Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

|  |
| --- |
| МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИНАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ |

**ІЛЬЧЕНКО ОЛЕНА ВОЛОДИМИРІВНА**

##### УДК 54.057:547.722.1:547.853.3:547.496.3

СИНТЕЗ, ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ І
БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ
2-ТІОКСО-2,3-ДИГІДРО[1]БЕНЗОФУРО
[3,2-*d*]ПІРИМІДИН-4-ОНІВ ТА ЇХ
2-ОКСОАНАЛОГІВ

15.00.02 — фармацевтична хімія та фармакогнозія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

### Харків – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі органічної хімії Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров’я України.

**Науковий керівник:** доктор хімічних наук, професор

 **Коваленко Сергій Миколайович**

*Національний фармацевтичний університет,*

 *завідувач кафедри управління якістю*

**Офіційні опоненти:** доктор хімічних наук, професор

 Болотов Валерій Васильович

*Національний фармацевтичний університет,*

 *завідувач кафедри аналітичної хімії*

доктор фармацевтичних наук, професор

 **Демченко Анатолій Михайлович**

*Інститут фармакології та токсикології*

*АМН України,*

 *завідувач відділом синтезу фізіологічно
 активних речовин*

Захист відбудеться “ 16 ” травня 2008 р. о 10 00 год. На засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий “ ” квітня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор біологічних наук, професор Малоштан Л.М.

# ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Останнім часом значний інтерес як біологічно активні речовини викликають сполуки, що поєднують у своїй структурі декілька гетероцик-лічних фрагментів. В цьому аспекті перспективним класом сполук є похідні
2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-4-онів та їх 2-оксоаналоги, які
містять у своїй структурі бензофурановий і піримідиновий фрагменти. Можна очікувати, що серед речовин зазначеної гетероциклічної системи є БАР з більш вираженими фармакологічними властивостями та розширеним спектром біологічної дії.

На сьогодні, є відомості стосовно хімічних та фармакологічних досліджень похідних бензофурану та піримідину, але відомостей про синтез та властивості похідних 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-4-онів та їх 2-оксоаналогів майже немає. Той факт, що зазначені сполуки можуть викликати інтерес як БАР з вираженою біологічною активністю, робить розробку методів їх синтезу та вивчення біологічної активності вельми актуальними.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами і темами.** Дисертацію виконано згідно плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету з проблеми МОЗ України “ Хімічний синтез та аналіз біологічно актив-них речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження” (номер державної реєстрації 0103 U 000475).

**Мета і завдання досліджень.** Метою дисертаційної роботи є синтез нових біологічно активних речовин в ряду похідних 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]
піримідин-4-онів та їх 2-оксоаналогів, вивчення їхньої будови за допомогою сучасних фізико-хімічних методів, пошук ефективних і малотоксичних речовин серед
синтезованих сполук та розробка АНД на найбільш активну субстанцію, встановлення деяких закономірностей залежності біологічної активності від структури.

Для досягнення зазначеної мети були поставлені наступні завдання:

1. Розробити препаративні методики синтезу етил 3-аміно-1-бензофуран-2-карбоксилату та етил 3-ізотіоціанато-1-бензофуран-2-карбоксилату.

2. Дослідити взаємодію етил 3-ізотіоціанато-1-бензофуран-2-карбоксилату з
первинними і вторинними амінами.

3. Розробити методи синтезу похідних 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]
піримідин-4(*1Н*)-ону та їх 2-оксоаналогів.

4. Дослідити реакцію алкілування 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]
піримідин-4(*1Н*)-онів амідами хлороцтової кислоти.

5. Синтезувати сполуки ряду N-заміщених-3-[4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідро[1]
бензофуро[3,2-*d*]піримідин-3(2*H*)-іл]амідів етанової та пропанової кислот та провести реакцію їх алкілування.

6. Розробити методи синтезу 3-N-заміщених[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діонів та продуктів їх алкілування.

7. Синтезувати комбінаторні бібліотеки 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуро
[3,2-*d*]піримідин-4(*1Н*)-онів та 2-[(3-заміщених-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуро
[3,2-*d*]піримідин-2-іл)сульфаніл]-3-N-алкіл(арил)ацетамідів.

8. Довести хімічну будову синтезованих сполук інструментальними методами аналізу (спектроскопія ІЧ-, УФ/Вид-, 1Н ЯМР-, хромато-мас-спектрометрія, елемент-ний аналіз).

9. Провести віртуальний скринінг синтезованих сполук (за програмою PASS) з метою виявлення серед них потенційних БАР.

10. Провести фармакологічний скринінг синтезованих речовин та встановити для них деякі закономірності зв’язку “хімічна будова – біологічна активність”.

11. Для речовини, рекомендованої для поглибленого фармакологічного дослідження, розробити проект АНД.

*Об’єкт дослідження* – 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-4(1Н,
3Н)-они та їх 2-оксоаналоги, їх синтетичні похідні, N1-(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)-N2-заміщені тіосечовини та сечовини.

*Предмет досліджень* – методи синтезу, хімічні, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-4(1Н,3Н)-онів, їх
2-оксоаналогів та їх похідних.

*Методи досліджень* – методи органічного синтезу, фізичні та фізико-хімічні методи аналізу органічних сполук (спектроскопія 1Н ЯМР-, ІЧ- та УФ/Вид-, хромато-мас-спектрометрія, хроматографія в тонкому шарі сорбенту, елементний аналіз), комп’ютерні методи прогнозування біологічної активності (програма PASS),
вивчення біологічних властивостей з використанням стандартних методик; аналіз
одержаних результатів та їх узагальнення, статистичні методи обробки експери-ментальних даних.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше синтезовано N1-(2-карб-етоксибензо[*b*]фуран-3-іл)-N2-заміщені тіосечовини та сечовини. Розроблено новий препаративний метод синтезу 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-4(*1Н*)-онів за реакцією етил 3-ізотіоціанато-1-бензофуран-2-карбоксилату з ароматичними та аліфатичними амінами (заявка на винахід № а 2007 08414 від 03.08.07).

На основі 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-4(*1Н*)-онів синтезовані нові 2-[(3-заміщені-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-2-іл)­сульфаніл]-3-N-алкіл(арил)ацетаміди.

Синтезовано нові N-заміщені-3-[4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідро[1]бензофуро
[3,2-*d*]піримідин-3(2*H*)-іл]аміди етанової та пропанової кислот. Вперше досліджено шляхи синтезу 3-N-заміщених[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-2,4(1*H*)-діонів та проведено реакцію їх алкілування.

У результаті проведених досліджень синтезовано 165 не описаних в літературі сполук, будова та індивідуальність яких підтверджена даними елементного аналізу та методами УФ/Вид-, ІЧ-, 1Н ЯМР-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії.

Одержано дані щодо анальгетичної та протимікробної активності синтезованих речовин та встановлено деякі закономірності зв’язку “хімічна будова – біологічна активність” у ряду 2-[(3-заміщених-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-2-іл)сульфаніл]-3-N-алкіл(арил)ацетамідів. Серед них знайдено перспективні БАР зі значним рівнем протимікробної та анальгетичної активності.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблені методи синтезу N1‑(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)-N2-заміщених тіосечовин та сечовин, похідних
2-тіоксо-2,3-дигідро­[1]­­бензофуро­[3,2-*d*]­піри­мід­ин-4(*1Н*)-­он­ів, 2­-[(3­-заміщених-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-2-іл)сульфаніл]-3-N-алкіл(арил)­ацет­амідів, N-заміщених-3-[4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-3(2*H*)-іл]амідів етанової та пропанової кислот, 3-N-заміщених[1]бензофуро[3,2-*d*]­піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діонів та продуктів їх алкілування доведено до рівня препаративних методик, що збагачує можливості цілеспрямованого органічного синтезу БАР.

Встановлені закономірності зв’язку “хімічна будова – біологічна активність” в ряду синтезованих речовин є підґрунтям для цілеспрямованого синтезу органічних речовин з заданими фармакологічними властивостями.

2-[(3-Метил-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-2-іл)сульфаніл]-3-N-(2-етилфеніл)ацетамід, що виявив анальгетичну активність, запропоновано для поглибленого фармакологічного дослідження. Для зазначеної сполуки розроблено проект АНД.

Результати, отримані при виконанні дисертаційної роботи, впроваджено в науково-дослідний та навчальний процес ВНЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** У наукових працях, опублікованих із співавторами Черних В.П., Коваленком С.М., Казмірчуком В.В., Шеряковим А.А., Зарембою  О.В., Шульгою Н.Н. особисто автором виконані:

● аналіз даних літератури щодо методів синтезу, хімічних властивостей і біологічної дії похідних бензофурану;

● синтез N1-(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)-N2-заміщених тіосечовин та сечовин, 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-4(*1Н*)-онів, 2-[(3-заміще-них-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-2-іл)сульфаніл]-3-N-алкіл
(арил)ацетамідів; N-заміщених-3-[4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]
піримідин-3(2*H*)-іл]амідів етанової та пропанової кислот, 3-N-заміщених[1]
бензофуро[3,2-*d*]піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діонів та продуктів їх алкілювання; синтез комбінаторних бібліотек похідних 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]
піримідин-4(*1Н*)-онів та встановлення їх фізико-хімічних характеристик (УФ- та ІЧ-спектри);

● обробка, аналіз та оформлення результатів синтетичних, фізико-хімічних та біологічних досліджень.

**Апробація результатів дисертації.** Основний зміст дисертаційної роботи доповідався на науково-практичній конференції з міжнародною участю “Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок” (Тернопіль, 2004); ХХ Українській конференції з органічної хімії (Одеса, 2004); VI Національному з’їзді фармацевтів України (Харків, 2005); Українській науково-практичній конференції “Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій”, присвяченій пам’яті проф. П.О. Петюніна (Харків, 2006); Українській науково-практичній конференції “Проб-леми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій” (Харків, 2006); Міжнародній конференції з органічної хімії “Хімія азотовмісних гетероциклів” (Харків, 2006); II Міжнародній науково-практичній конференції “Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок” (Харків, 2006); Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених НФаУ (Харків, 2007).

**Публікації.** Основні положення дисертаційної роботи опубліковано у 4 статтях, 7 тезах доповідей, за матеріалами надано 1 заявку на винахід.

**Структура дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, чотирьох розділів експериментальних досліджень, загальних висновків та списку використаної літератури. Загальний об’єм дисертації складає 164 сторінки. Робота ілюстрована 19 схемами, 26 рисунками і 40 таблицями. Перелік використаних літературних джерел містить 164 найменування.

# ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**1. Синтез та реакційна здатність 2,3-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-2,4(*1Н,3H*)-діонів та їх 2-тіоаналогів**

Як вихідну сполуку для синтезу цільових сполук використано етил
3-аміно-1-бензофуран-2-карбоксилат **4,** синтез якого здійсненодвома методами.
Перший з них (метод А) – нагрівання етилового естеру 2-ціанофеноксиоцтової кислоти **3** в етанолі в присутності подвійної молярної кількості натрій етилату.
2-(2-Ціанофенокси)ацетамід **6** в аналогічних умовах перетворюється на 3-аміно-1-бензофуран-2-карбоксамід **7** (схема 1).

Схема 1



Згідно з другим методом (метод В) етил 3-аміно-1-бензофуран-2-карбоксилат **4** синтезували взаємодією 2-гідроксибензонітрилу **1** з 2-бром-діетилмалонатом **8** (схема 1). Першою стадією реакції як і за першим методом ймовірно є О-алкілування
2-гідроксибензонітрилу, а потім – гідроліз і декарбоксилювання інтермедіату з утворенням етил 3-аміно-1-бензофуран-2-карбоксилату **4.** Запропонований альтернативний метод В дає можливість провести реакцію в одну стадію, підвищити вихід та чистоту продукту реакції.

Як вихідну речовину для синтезу сполук ряду N1-(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)-N2-заміщених тіосечовин **11***{1-8}* використовували етил 3-ізотіоціанато-1-бензофуран-2-карбоксилат **9**, синтез якого проводили взаємодією етил 3-аміно-1-бензофуран-2-карбоксилату **4** з тіофосгеном (схема 2). Отриманий ізотіоціанат **9** вводили в реакцію з первинними і вторинними амінами **10***{1-8}*. На відміну від відомого синтезу, який полягає у взаємодії арилізотіоціанатів з 3-аміно-1-бензофуран-2-карбоксамідом в оцтовій кислоті, запропонований метод дає можливість значно розширити ряд сполук (введення не тільки арильних замісників), зменшити кількість стадій одержання ізотіоціанатів та підвищити вихід кінцевих продуктів
(75 – 88 %).

Схема 2





Слід зазначити, що взаємодія ізотіоціанату **9** з первинними амінами не зупиняється на стадії утворення відповідної тіосечовини. Вподальшому відбувається циклізація у тіон **12***{14}* (схема 3), що значно ускладнює виділення тіосечовин, які містять первинний амін, як замісник. Таким чином, нам вдалось одержати сполуку **11***{1}***,** проводячи синтезв м’яких умовах без нагрівання з подальшою очисткою утвореної тіосечовини.

###### Схема 3



В 1Н ЯМР-спектрах сполук **11***{1-8}* спостерігається набір сигналів протонів ABCD-системи бензофуранового ядра у вигляді двох дублетних сигналів протонів Н-4 (7,65 – 7,75 м.ч.) і Н-7 (7,62 – 7,70 м.ч.) і двох триплетних сигналів протонів Н-5 (7,48 – 7,55 м.ч.) і Н-6 (7,30 – 7,35 м.ч.). Сигнали протонів інших ароматичних замісників розташовані в області 6,62 – 7,52 м.ч. Також спостерігається характерний
сигнал протону NH тіосечовини при 8,90 – 10,12 м.ч. У сполуці **11***{1}* протони тіосечовинної групи проявляються у вигляді двох синглетів при 9,50 і 10,12 м.ч.

Нами досліджена можливість використання двох підходів для синтезу нового класу сполук – 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-4(*1Н,3Н*)-онів. За першим, класичним методом побудови конденсованих 4-оксо-2-тіоксопіримідино-вих систем, синтез тіонів здійснювали взаємодією етил 3-аміно-1-бензофуран-2-карбоксилату **4** з ізотіоціанатами **13***{1-4}* при нагріванні в ДМФА (схема 4). Дана
реакція проходить через стадію утворення відповідних N,N’-дизаміщених тіосечовин **11***{9-12}*, які в деяких випадках виділено із реакційного середовища. Сполуки  **11***{9-12}* легко циклізуються при нагріванні з лугом і утворюють відповідні тіони **12** *{5,9-11}*.

Схема 4



Слід відмітити, що найкраще реакція проходить з арил- та бензилізотіоціанатами. У випадку використання алкілізотіоціанатів реакція проходить повільніше (3 – 6 год) та з меншими виходами (до 68 %).

Другий підхід до синтезу тіонів **12***{1-11}*полягає у взаємодії ізотіоціанату **9** з різноманітними амінами **10***{9-19}*у присутності триетиламину, який виступає в ролі основи (схема 5). Конденсацію з амоніаком **10***{9}*, аліфатичними **10***{10-16}* і ароматичними первинними амінами **10***{17-19}*проводили при кип’ятінні у пропанолі-2 в присутності еквівалентної кількості триетиламину.

Схема 5



**12***{1}*:R=H, **12***{2}*:R=CH3, **12***{3}*:R=C4H9, **12***{4}*:R=(CH2)2OCH3,

**12***{5}*: R=Bn, **12***{6}*:R=4-F-Bn, **12***{7}*:R=4-CH3-Bn, **12***{8}*:R=4-OCH3-Bn, **12***{9}*:R=Ph, **12***{10}*:R=4-F-Ph, **12***{11}*:R=4-OCH3-Ph

Основними перевагами запропонованого альтернативного підходу до синтезу цільових тіонів слід віднести зменшення кількості стадій, де використовують небезпечні речовини (CSCl2), скорочення часу реакції (до 1 год у випадку алкіламінів) і підвищення виходу кінцевих продуктів до 95%. Крім того, наданий метод дозволяє використовувати більш широкий набір амінних компонентів та дає можливість синтезувати комбінаторні бібліотеки на основі 3-N-заміщених-2-тіоксо-2,3-дигідро­[1]
бензофуро[3,2-*d*]піримідин-4(*1Н*)-онів.

Вперше, використовуючи альтернативний підхід до синтезу тіонів, було проведено конденсацію ізотіоціанату **9** з гліцином **10***{20}* та аланіном **10***{21}* (схема 6), яка приводила до кислот **12***{12,13}* що дозволило одержати додатковий реакційний центр в молекулі та провести реакцію амідування отриманих 3-[4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-3(2*H*)-іл]етанової та пропанової кислот **12***{12,13}*.

Схема 6



**10***{11}*: R= C4H9, **10***{14}*: R= 4-F-Bn, **10***{22}*: R= 4-Cl-Ph, **10***{23}*: R= (CH3)C4H9

Реакцію амідування сполук **12***{12,13}* здійснено їх взаємодією з амінами **10***{11,14,22,23}* у присутності CDI у безводному розчині ДМФА, яка приводить до N-заміщених амідів-3-[4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-3(2*H*)-іл]етанової та пропанової кислот **14***{1-5}*. Реакція перебігає через стадію утворення імідазолідів кислот.

В 1Н ЯМР-спектрах сполук **12***{1-14}* не спостерігаються сигнали протонів
етоксигрупи, що вказує на те, що циклізація відбулася, натомість з’являється сигнал протону NH положення 1 у вигляді уширеного синглету при 13,8 – 14,0 м.ч. (Рис.1). Також у спектрах наявні сигнали відповідної мультиплетності замісників у третьому положенні гетероциклу в області 6,50 – 7,46 м.ч. (у випадку ароматичного замісника) або 0,98 – 5,6 м.ч. (у випадку аліфатичного замісника).

У довгохвильовій області УФ/Вид-спектрів сполук **12***{1-13}* в інтервалі 25000 – 38000 см-1 проявляються два електронних π → π\* переходи у вигляді уширеної смуги з максимумом при 30540 – 34760 см-1 і більш або менш вираженим перегином на довгохвильовому схилі смуги в межах 29800 – 30080 см-1. У короткохвильовій частині спектрів в межах 38000 – 48000 см-1 спостерігаються декілька смуг різної інтенсивності, характерних для π-кон’югованих систем. В ІЧ-спектрах синтезованих сполук проявляється сильна смуга поглинання валентних коливань зв’язку С=О піримідинового циклу в межах 1663 – 1715 см-1, смуги коливань зв’язків С=S в межах
1214 – 1288 см-1, та смуги коливань С=С зв’язків ароматичних і гетероароматичних коливань в межах 1477 – 1622 см-1.



NH

NH

ArH

Рис. 1. 1Н ЯМР-спектр 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-
4(*1Н*)-ону **12***{1}*

Використовуючи взаємодію 3-аміно-1-бензофуран-2-етилкарбоксилату **4** з ізоціанатами **15***{1-5}* при нагріванні в піридині отримано N1-(2-карбетокси-бензо[*b*]фуран-3-іл)-N2-заміщені сечовини **16***{1-5}* (схема 7). Виявлено, що у випадку використання арилізоціанатів необхідно проводити додаткову очистку цільових продуктів від домішок симетричних N,N’-діарилсечовин **16***{6}*.

###### Схема 7



**16***{1}*:R= CH3, **16***{2}*:R= CH(CH3)2, **16***{3}*:R= CH(CH3)(C2H5), **16***{4}*:R= 2-Cl-Ph,

**16***{5}*:R= 2,5-F2-Ph

**17***{1}:* R=C4H9, **17***{2}:* R=Bn, **17***{3}:* R=Ph

В 1Н ЯМР-спектрах сполук **16***{1-5}* протонисечовинного фрагменту молекули знаходяться в області слабких полів і виявляються у вигляді двох синглетів у випадку арилсечовин і у вигляді синглету і дублету у випадку алкіл сечовин.

Продовжуючи дослідження реакційної здатності тіонів, синтезовані їх оксоаналоги – 3-N-заміщені[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-2,4(1*H*)-діони **17***{1-3},* синтез яких проведено двома методами. За першим методом (метод А) сполуки **17***{1-3}* утворювались при окисленні відповідних тіонів **12***{3,5,9}* розчином гідроген пероксиду у лужному середовищі (схема 8).

Другий підхід (метод В) до синтезу сполук **17***{1-3}* полягає у взаємодії етил 3‑аміно-1-бензофуран-2-карбоксилату **4** з відповідними ізоціанатами **15***{6-8}* за наявності піридину при кипінні (схема 7). Розроблений альтернативний метод дозволив скоротити час проходження реакції (до 3 год) та збільшити вихід продуктів до 70 – 80%.

У 1Н ЯМР-спектрах сполук **17***{1-3}* протони атому нітрогену положення 1 гетероциклу проявляються у вигляді уширеного синглету при 12,25 – 12,50 м.ч. Також присутні сигнали відповідної мультиплетності замісників у положенні 3 гетероциклу в області 7,32 – 7,45 м.ч. (у випадку ароматичного замісника) або 0,98 – 3,80 м.ч. (у випадку аліфатичного замісника).

Проводячи дослідження реакційної здатності синтезованих тіонів синтезовано ряди 2-[(3-заміщених-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-2-іл)сульф-аніл]-3-N-алкіл(арил)ацетамідів.

Відомо, що класичним методом є алкілування тіонів у водно-спиртовому розчині лугу, але даний метод дає незадовільні виходи, оскільки поряд з утворенням цільового продукту відбувається частковий лужний гідроліз амідної групи, що суттєво забруднює продукти реакції і знижує вихід кінцевих речовин. Для покращення методики синтезу алкільованих продуктів ми апробували і порівняли класичний та запропонований альтернативний методи проведення даної реакції. Відпрацьований нами альтернативний метод дозволив досягти високих виходів утворення алкільованих продуктів (80 – 95%) та отримати сполуки із задовільним ступенем чистоти, що дозволило запропонувати дану методику як препаративну для синтезу комбінаторної бібліотеки продуктів алкілування.

Взаємодією тіонів **12***{2,5,9}* з рядом амідів хлороцтової кислоти **18***{1-11}* у присутності триетиламіну в безводному DMF синтезовано відповідні продукти алкілування **19***{1-33}* (схема 8).

Схема 8



R1= **12***{2}*:CH3, **12***{5}*:Bn, **12***{9}*:Ph

R2=H, Ph, 2-CH3-Ph, 3-CH3-Ph, 4-CH3-Ph, 4-F-Ph, 3,4-ди-CH3-Ph, 2-OCH3-Ph,

3-Cl-Ph, 2-OС2Н5-Ph, 2-С2Н5-Ph

Регіоселективність реакції алкілування сполук **12***{2,5,9}* визначена за структурою ВЗМО, яку розрахували напівемпіричним методом (PM3), який показує, що атом сульфуру чинить найбільший вплив на ВЗМО у 2-тіоксо-2,3-дигідро­[1]
бензофуро[3,2-*d*]піримідин-4(*1Н*)-оні **2.12***{1}*. Таким чином процес алкілування безсумнівно проходить за атомом сульфуру, на що також вказують дані 1Н ЯМР-спектрів, в яких присутній характерний сигнал групи SCH2 у сильному полі при 3,92-4,60 м.ч. Сигнал NCH2 має бути розташований в більш слабкому полі.

Відмінність 1Н ЯМР-спектрів алкільованих сполук **19***{1-33}* від тіонів **12***{2,5,9}* полягає у появі характерного синглету метиленової групи залишку хлороцтової кислоти при 3,92-4,60 м.ч. і сигналу протону амідної групи при 9,35 – 10,75 м.ч у вигляді уширеного синглету (рис. 2). У деяких сполуках **19***{1}***, 19***{12}***, 19***{23}*протони амідної групи проявляються у вигляді двох уширених сигналів при 7,22 – 7,78 м.ч. Ми припускаємо, що це обумовлено утворенням водневого зв’язку одного із протонів амідної групи з атомом нітрогену у положенні 1.

В УФ/Вид-спектрах синтезованих сполук спостерігається один або два інтенсивних максимуми поглинання в короткохвильовій області 40000 – 47960 см-1, а також три або чотири максимуми поглинання в довгохвильовій області від 30660 до 35780 см-1. Слід відмітити, що спектри суттєво не змінюються залежно від природи замісника у положенні 3, так і від S-алкільного замісника. В ІЧ-спектрах синтезованих сполук **19***{1-33}*проявляється сильна смуга поглинання валентних коливань зв’язку С=О піримідинового циклу в межах 1646 – 1710 см-1, смуги коливань зв’язків NH в межах 3219 – 3421 см-1, смуги коливань зв’язків СH в межах 2844 – 3196 см-1, в межах 1403 – 1624 см-1 смуги коливань С=С и C=N зв’язків ароматичних та гетероароматичних коливань.



CH3

SCH2

ArH

NH

Рис. 2. 1Н ЯМР-спектр 2-[(3-феніл-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-2-іл)сульфаніл]-3-*N*-алкіл(2-метил)ацетаміду **19***{25}*

SCH2

Цікаво, що алкілування сполуки **12***{1}* у водно-лужному розчині подвійною молярною кількістю йодистого метилу при нагріванні в присутності триетиламіну приводить до утворення діалкільованого продукту **20** (схема 9).

###### Схема 9



Однак, проведення реакції в більш м’яких умовах (у ДМФА за кімнатної температури в присутності триетиламіну) приводить до утворення моноалкільованого продукту – 2-(метилсульфаніл)[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-4(3*H*)-ону **19***{34}*, подальше алкілування якого в ДМФА у присутності калій карбонату дає діалкільованний продукт – 3-метил-2-(метилсульфаніл)[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-4(3*H*)-он **20**. Таким чином, даний підхід дає можливість розширити ряд алкільованих похідних і є альтернативним шляхом синтезу цільових сполук.

Запропонована методика алкілування була використана для синтезу похідних
2-[2-[(2-аміно-2-оксоетил)сульфаніл]-4-оксо[1]бензофуро[3,2-*d*]пі-римідин-3(4*H*)-іл]оцтової кислоти **19***{35-37}* (схема 10)*.*

Цікаво, що при зміні умов реакції, зокрема при додаванні подвійного надлишку триетиламіну і бензилброміду **21***{1}*, нагріванні реакційної суміші протягом 2 год при 70ºС, в результаті реакції отримано діалкільований продукт **22 –** 2,5-диметил­бензил-2-[2-[(2,5-диметилбензил)сульфаніл]-4-оксо[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-3(4*H*)-іл]ацетат.

###### Схема 10



**19***{35}:* R= 4-CH3-Ph, **19***{36}:* R= 3-F-Ph, **19***{37}:* R= (2-OCH3-3-Cl)-Ph

В 1Н ЯМР-спектрах сполук **19***{35-37}* спостерігається характерний сигнал метиленової групи при 4,80-4,90 м.ч. та сигнал протону карбоксильної групи при 12,65 м.ч. У сполуці **22** характерним є відсутність сигналу протону карбоксильної групи, що є свідченням утворення сполуки **22.**

Взаємодією діону **17***{2}* з амідами хлороцтової кислоти **19***{1-10}* та бензилхлоридами **21***{2-7}* одержано 2-(3-бензил-2,4-діоксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[4,5]фуро
[3,2-*d*]піримідин-1-іл-N-алкіл(арил)ацетаміди **23***{1-10}* та 3-бензил-1-(4-R-бензил)-1Н-бензо[4,5]фуро[3,2-*d*]піримідин-2,4-діони **24***{1-6}* (схема 11).

Регіоселективність реакції алкілування сполуки **17***{2}* визначено за структурою ВЗМО, яку розрахували напівемпіричним методом (PM3). Атом нітрогену виявляє найбільший вплив порівняно з атомом оксигену на ВЗМО у 3-N-бензил[1]бензо­фуро[3,2-*d*]піримідин-2,4(1*H*)-діоні **17***{2}*. Розрахунки підтвердили напрямок реакції алкілування, на що також вказують дані 1Н ЯМР-спектрів, у яких присутній характерний сигнал групи NCH2, розташований в області 4,21 – 5,28 м.ч.

###### Схема 11



R1 = H, Ph, 2-CH3-Ph, 3-CH3-Ph, 4-CH3-Ph, 4-F-Ph, 3,4-ди-CH3-Ph, 2-OCH3-Ph,

3-Cl-Ph, 2-OC2H5-Ph

R2 = 4-Cl-Ph, 4-F-Ph, 4-CH3-Ph, 3-CH3-Ph, 3-ОCH3-Ph, 4-ОCH3-Ph

**2. Проектування та синтез комбінаторних бібліотек**

З метою отримання БАР досліджена можливість побудови комбінаторних бібліотек 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-4(*1Н*)-онів **CL1** та
2-[(3-заміщених-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-2-іл)сульфаніл]-3-N-алкіл(арил)ацетамідів **CL2** з використанням методів рідкофазного паралельного синтезу.

Сплановано синтез і отримано комбінаторні бібліотеки тіонів **CL1** за реакцією конденсації ізотіоціанату **9** з аліфатичними і ароматичними амінами **10** при кип’ятінні реагентів у пропанолі-2 в присутності еквівалентної кількості триетиламіну та алкільованих продуктів **19***{38-104}* **CL2** за реакцією тіонів **12** з амідами хлороцтової кислоти **1*8****{1-11}* в присутності еквімолярної кількості триетиламіну у безводному ДМФА (схема 12) із 10 та 110 сполук відповідно. Ефективність методики становить 84% та 94%, що є задовільним для методик комбінаторного синтезу.

Схема 12



**10***{10}*:R=CH3, **10***{13}*: R=Bn, **10***{14}*:R= 4-F-Bn, **10***{15}*:R=4-CH3-Bn,

**10***{17}*:R=Ph, **10***{18}*:R=4-F-Ph, **10***{19}*:R=4-OCH3-Ph, **10***{24}*:R=(CH2)3OCH3,

**10***{25}*:R=3-OCH3-Ph, **10***{26}*:CH(CH3)2

**3. Дослідження біологічної активності
синтезованих сполук**

Дослідження протимікробної та протигрибкової активності було проведено на базі інституту мікробіології і імунології ім. І.І. Мечнікова під керівництвом д.м.н. В.В. Казмірчука. Вивчення гострої токсичності та анальгетичної активності проводили на базі Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ під керівництвом проф. Л.В.Яковлєвої. Синтезовані сполуки були перевірені на зазначені види активності, враховуючи дані комп’ютерного прогнозу (програма PASS C&T).

Мікробіологічні дослідження синтезованих сполук проведено методом двократних серійних розведень. При порівнянні результатів можна зробити висновок, що на проявлення мікробіологічної активності 2-[(3-заміщених-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-2-іл)сульфаніл]-3-N-алкіл(арил)ацетамідів впливає не тільки бензофурановий фрагмент, а й замісник у положенні 3 гетероциклу. Так сполуки, які містять фенільний радикал в ході мікробіологічних досліджень виявились малоактивними. Сполуки, які містять у положенні 3 гетероциклу замісник 4-F-Ph виявились за результатами мікробіологічних досліджень помірно активними відносно *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Введення замісника 4-F-Bn сприяє прояву високого рівня протимікробної активності відносно *Proteus vulgaris* ATCC 4636.

Враховуючи вищесказане можна зробити висновок, що 2-[(3-(4-фторбензил))-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-2-іл)сульфаніл]-3-N-алкіл(арил)­ацетаміди є перспективними речовинами для пошуку речовин з високим рівнем протимікробної дії. Об’єднання бензофураного та піриміднового фрагментів зберігає протимікробну активність, характерну для похідних бензофурану, а для сполук **19***{66, 68 – 70}* вона значно перевищує препарат порівняння *Палін*.

Для вивчення анальгетичної активності синтезованих алкільованих продуктів вибрана модель оцтово-кислих корчів у щурів. За результатами досліджень виявлено речовини (**19***{3}*: R1=СН3, R2=2-СН3-Ph; ЕД50=1,03 мг/кг, **19***{6}*: R1=СН3, R2=4-F-Ph; ЕД50=0,85 мг/кг, **19***{11}* : R1=СН3, R2=2-С2Н5-Ph; ЕД50=0,75 мг/кг, **19***{18}:*R1=Bn, R2=3,4-ди-СН3-Ph; ЕД50=1,1 мг/кг, **19***{30}*: R1=Ph, R2=2-OСН3Ph; ЕД50=1,05 мг/кг, **19***{68}*: R1=4-F-Bn, R2=3-СН3-Ph; ЕД50=0,68 мг/кг), які мають перевагу у 4,5-7,4 рази над препаратом порівняння – диклофенаком натрію (ЕД50=5,00 мг/кг).

На етапі впровадження нових лікарських речовин, важливими критеріями є встановлення порогу токсичності і нешкідливості, обґрунтування безпечних рівнів впливу на організм. Виходячи з цього, нами для найбільш активних алкільованих похідних з виявленою значною анальгетичною активністю, в подальшому вивчалася гостра токсичність (ЛД50) за методом Пастушенко Т.В. та співавт. Аналіз результатів досліджень показав, що досліджувані речовини за загально прийнятою класифікацією належать до V класу практично нешкідливих речовин. За результатами фармакологічного скринінгу встановлено, що перспективною для подальшого вивчення є сполука **2.18***{11}* – 2-[(3-метил-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-2-іл)сульфаніл]-3-N-(2-етилфеніл)ацетамід. На зазначену субстанцію розроблено проект АНД.

ВИСНОВКИ

1. Запропоновано альтернативний метод синтезу етил 3-аміно-1-бензофуран-2-карбоксилату шляхом взаємодії 2-гідроксибензонітрилу з 2‑бромдіетилмалонатом. Показано його переваги перед методом, що полягає у взаємодії 2-гідроксибензонітрилу з етилхлорацетатом з подальшою циклізацією натрій етилатом.

2. Запропоновано оптимальні умови синтезу N1-(2-карбетокси-бензо[*b*]фуран-3-іл)-N2-заміщених тіосечовин та сечовин, які є інтермедіатами при синтезі нових БАР – 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-4(*1Н*)-онів. Запропоновано альтернативний підхід до синтезу 3-заміщених 2‑тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піри-мідин-4(*1Н*)-онів, який дозволяє використовувати більш широкий набір амінних компонентів, а умови реакції їх алкілування доведено до рівня препаративної методики. Вперше синтезовано комбінаторні бібліотеки таких сполук. Досліджено реакцію амідування не описаних раніше похідних 3-[4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідро[1]бензофуро­[3,2-*d*]піримідин-3(2*H*)-іл]етанової та пропанової кислот.

3. Знайдено оптимальні умови синтезу сполук ряду 3-N-заміще-них[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-2,4(1*H*)-діонів та продуктів їх алкілування.

4. Синтезовано понад 160 неописаних у літературі сполук, структура та індивідуальність яких доведена методами УФ/Вид-, ІЧ-, 1Н ЯМР-, хромато-мас-спектрометрії та даними елементного аналізу; спосіб одержання деяких з них підтверджено заявкою на винахід.

5. Здійснено віртуальний скринінг (програма PASS) синтезованих
2-[(3-заміщених-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-2-іл)суль-фаніл]-3-N-алкіл(арил)ацетамідів. За його результатами встановлено, що переважна більшість синтезованих сполук повинна виявляти протимікробну та анальгетичну активність.

6. Досліджено мікробіологічну та анальгетичну активність синтезованих сполук. Встановлено зв’язок “структура – мікробіологічна дія” у синтезованих 2-[(3-заміщених-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримі­дин-2-іл)сульфаніл]-3-N-алкіл(арил)ацетамідів, який показує, що введення в положення 3 гетероциклу замісника 4-F-Bn сприяє прояву високого рівня протимікробної активності відносно *Proteus vulgaris*, що дозволяє здійснювати цілеспрямований синтез БАР.

7. Розроблено проект АНД на 2-[(3-метил-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензо­фуро[3,2-*d*]піримідин-2-іл)сульфаніл]-3-*N*-(2-етилфеніл)ацетамід, який виявив найвищий рівень анальгетичної активності та показав низьку токсичність.

# СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Синтез 2-[(3-замещенных-4-оксо-3,4-дигидро[1]бензофуро[3,2-*d*]пири-мидин-2-ил)сульфанил]-N-алкил(арил)ацетамидов / Е. В. Ильченко, О. В. Заремба, А. А. Шеряков, С. Н. Коваленко, В.П. Черных. // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2007. – Т. 5. Вип. 1(17). – с. 68 – 75. (*Особистий внесок – участь у плануванні та виконання синтетичних досліджень, участь у вимірюванні ІЧ- та УФ-спектрів, інтерпретації 1Н ЯМР-спектрів та написанні статті*)*.*

2. The Synthesis of 3-substituted 2-thioxo-2,3-dihydro[1]benzofuro[3,2-*d*]pyrimidin-4(*1H*)-ones / Olena V. Il’chenko, Oleg V. Zaremba, Sergiy M. Kovalenko, Aliaksandr A. Sherakov, Valentin P. Chernykh. // Synthetic Communications. – 2007. – Vol. 37. –
P. 2559 – 2568. (*Особистий внесок – виконання синтетичних досліджень, участь в обговоренні результатів, вимірюванні ІЧ- та УФ-спектрів, інтерпретації 1Н ЯМР-спектрів та написанні статті*)*.*

3. Синтез 2-[(3-заміщених-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]­піримідин-2-іл)сульфаніл]-N-алкіл­(арил)­ацетамідів та їх протимікробна дія / О.В. Ільченко,
О.В. Заремба, А.А. Шеряков, С.М. Коваленко, В.П. Черних. // Журнал медичної хімії. – 2007. – № 1. Т. 9. – С. 91 – 95. (*Особистий внесок – синтез досліджуваних сполук, участь в обговоренні результатів віртуального скринінгу, мікробіологічних досліджень, встановленні зв’язку між будовою синтезованих сполук та мікробіологічною активністю та написанні статті*)*.*

4. Синтез несиметричних тіосечовин та сечовин на основі похідних
3-амінобензо[*b*]фуран-2-карбонової кислоти та їх протимікробна дія / О.В. Ільченко, О.В. Заремба, А.А. Шеряков, С.М. Коваленко, В.П. Черних, В.Ю. Євсюкова. // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2007. – Т.5. Вип.3(19). – с. 52 – 55. (*Особистий внесок – участь у плануванні та виконання синтетичних досліджень, участь в обговоренні результатів мікробіологічних досліджень та написанні статті*)*.*

5. Синтез и исследование производных 2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидро-бензо[4,5]фуро[2,3-d]пиримидин-4-онов / Ильченко Е.В., Заремба О.В., Коваленко С.Н. // “Створення, виробництво, стандартизація, фармакоеконо-міка лікарських засобів та біологічно активних добавок” Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю: Тернопіль: “Укрмедкнига”, 2004. – С. 26 – 28.

6. Синтез и исследование производных 2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидробензо-[4,5]фуро[2,3-d]пиримидин-4-онов / Ильченко Е.В., Заремба О.В., Коваленко С.Н. // Тези доповідей ХХ Української конференції з органічної хімії. Одеса, 20 – 24 вересня 2004 р. “Астропринт”, 2004. – С. 171.

7. Синтез 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]фуро[2,3-*d*]піримідин-4-онів та дослідження їх поведінки в умовах реакції алкілування / Коваленко С.М., Ільчен-
ко О.В., Заремба О.В. **//** Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Матеріали VI Нац. з’їзду фармац. України, м. Харків, 28-30 верес. 2005 р. – С 92 – 94.

8. Синтез замещенных 2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]фуро[2,3-d]­пиримидин-4-онов и продуктов их алкилирования / Ильченко Е.В., Заремба О.В., Коваленко С.Н., Черных В.П. // Програма української наук.-практ. конф. “Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій”, 16 – 17 бер. 2006 р. – Х.: 2006.

9. Synthesis of 2-[4-oxo-2-thioxo-1,4-dihydro[1]benzofuro[2,3-*d*]pyrimidin-3(2*H*)-alkyl]carboxylic acids and their amides / Olena V. Il’chenko, Oleg V. Zaremba, Sergiy M. Kovalenko, Aliaksandr A. Sherakov, Valentin P. Chernykh // Abstracts on International conference “Chemistry of nitrogen containing heterocycles”, Kharkiv, Ukraine, 2 – 6 Oct. 2006. – P. 77.

10. Протимікробна активність 2-[(3-заміщених-4-оксо-3,4-дигідро[1]­бензофуро[3,2-*d*]піримідин-2-іл)сульфаніл]-N-алкіл(арил)ацетамідів / О.В. Ільченко, О.В. Заремба, А.А. Шеряков,С.М. Коваленко, В.П. Черних, В.В. Казмірчук. // II Міжнародна наук.-практ. конф. “Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок”, м. Харків, 12-13 жовтня 2006 р. – С. 171 – 172.

11. Синтез сполук ряду N-заміщених-3-[4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідро[1]­бензо­фуро[3,2-*d*]піримідин-3(2*H*)-іл]пропан амідів / О.В. Ільченко, О.В. Заремба, А.А. Шеряков,С.М.Коваленко, В.П.Черних // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Харків, 17-18 травня 2007 р. – С. 13 –14.

**Анотація**

Ільченко О.В. **“Синтез, хімічні перетворення і біологічна активність похідних 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-4-онів та їх 2-оксоана­логів”. – Рукопис.**

**Дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. Національний фармацевтичний університет, Харків, 2008.**

Дисертація присвячена синтезу, хімічним перетворенням і вивченню біологічної активності похідних 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]­піримідин-4-онів та їх 2-оксоаналогів.

Запропоновано альтернативний метод синтезу етил 3-аміно-1-бензофуран-2-карбоксилату. Досліджено взаємодію етил 3-ізотіоціанато-1-бензофуран-2-карбоксилату з первинними і вторинними амінами, в результаті одержано N1-(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)-N2-заміщені тіосечовини. Здійснено синтез N1-(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)-N2-заміщених сечовин.

Запропоновано новий підхід до синтезу нових 3-заміщених 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-4(*1Н*)-онів. Одержано комбінатору бібліотеку 2-[(3-заміщених-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-2-іл)­сульфаніл]-3-*N*-алкіл(арил)ацетамідів. Здійснено синтез амідів N-замі­щених-3-[4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-3(2*H*)-іл]етанової та пропанової кислот. Досліджено два методи синтезу 3-N-заміщених­[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-2,4(1*H*)-діонів та проведено їх алкілування, в результаті чого одержано комбінаторну бібліотеку.

Структура синтезованих сполук підтверджена даними УФ/Вид-, ІЧ-, 1Н ЯМР-спектороскопії, хромато-мас-спектрометрії та даними елементного аналізу.

В результаті фармакологічного скринінгу виявлений 2-[(3-метил-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]піримідин-2-іл)сульфаніл]-3-N-(2-етил­феніл)­ацетамід, що виявив високу анальгетичну активність та показав низьку токсичність, який запропоновано для поглибленого фармакологічного вивчення. Для зазначеної сполуки розроблено проект АНД.

**Ключові слова:** синтез, похідні 2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуро[3,2-*d*]­піримідин-4-онів та їх 2-оксоаналогів, N1-(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)-N2-заміщені тіосечовини та сечовини, віртуальний скринінг, біологічна активність.

Аннотация

Ильченко Елена Владимировна. **“Синтез, химические превращения и биологическая активность производных 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуро[3,2-*d*]­пиримидин-4-онов и их 2-оксоаналогов”. – Рукопись.**

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2008.**

Диссертация посвящена синтезу, химическим превращениям и изучению биологической активности производных 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензо-фуро[3,2-*d*]пиримидин-4-онов и их 2-оксоаналогов.

Предложен альтернативный метод синтеза этил 3-амино-1-бензофуран-2-карбоксилата путем взаимодействия 2-гидроксибензонитрила с 2-бромдиэтил-малонатом. Показаны его преимущества над взаимодействием 2-гидрокси-бензонитрила с этилхлорацетатом с дальнейшей циклизацией этилатом натрия.

**Исследовано взаимодействие этил 3-изотиоцианато-1-бензофуран-2-карбоксилата с первичными и вторичными аминами, в результате получены
N1-(2-карбэтоксибензо[*b*]фуран-3-ил)-N2-замещенные тиомочевины. Осуществлен синтез N1-(2-карбэтоксибензо[*b*]фуран-3-ил)-N2-замещенных мочевин.**

Разработан новый подход к синтезу новых 3-замещенных 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуро[3,2-*d*]пиримидин-4(*1Н*)-онов, основанный на взаимодействии этил 3-изотиоцианато-1-бензофуран-2-карбоксилата с различными аминами в присутствии триэтиламина. Впервые, используя данный подход была проведена конденсация изотиоцианата с глицином и аланином, которая дала возможность получить дополнительный реакционный центр и провести реакцию амидирования полученных 3-[4-оксо-2-тиоксо-1,4-дигидро[1]бензофуро[3,2-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил]­етановой и пропановой кислот.

Для 3-[4-оксо-2-тиоксо-1,4-дигидро[1]бензофуро[3,2-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил]­етановой и пропановой кислот исследована реакция амидирования ароматическими и алифатическими аминами с использованием 1,1’-карбонилдиимидазола, в результате чего получены N-замещенные-3-[4-оксо-2-тиоксо-1,4-дигидро[1]бензофуро
[3,2-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил]амидыэтановой и пропановой кислот.

Разработана препаративная методика, на основании которой синтезирована комбинаторная библиотека 2-[(3-замещенных-4-оксо-3,4-дигидро[1]
бензофуро[3,2-*d*]пиримидин-2-ил)сульфанил]-3-N-алкил(арил)ацетамидов. Синтезированы 3-N-замещенные[1]бензофуро[3,2-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,
3*H*)дионы с использованием двух методов: взаимодействиемэтил 3-амино-1-бензофуран-2-карбоксилата с изоцианатами и окислением 3-замещенных
2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуро[3,2-*d*]пиримидин-4(*1Н*)-онов. Доказаны преимущества последнего.

Разработана препаративная методика алкилирования 3-N-замещен-ных[1]бензофуро[3,2-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов**,** на основании которой синтезирована комбинаторная библиотека 2-(3-бензил-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-бензо[4,5]фуро[3,2-*d*]пиримидин-1-ил-N-алкил(арил)ацетамидов и 3-бен-зил-1-(4-R-бензил)-1Н-бензо[4,5]фуро[3,2-*d*]пиримидин-2,4-дионов.

Структура синтезированных соединений подтверждена данными
УФ/Вид-, ИК-, 1Н ЯМР-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и данными элементного анализа.

Проведен виртуальный скрининг (программа PASS) синтезированных соединений. По его результатам установлено, что подавляющее большинство синтезированных соединений должно проявлять противомикробную и анальгетическую активности.

С учетом прогнозирования биологической активности, проведен микробиологический и фармакологический скрининг синтезированных соединений. Установлена связь “структура – микробиологическое действие” в синтезированных
2-[(3-замещенных-4-оксо-3,4-дигидро[1]бензофуро[3,2-*d*]пиримидин-2-ил)­сульфанил]-3-N-алкил(арил)ацетамидах, которая показывает, что введение в положение 3 гетероцикла заместителя 4-F-Bn способствует проявлению высокого уровня противомикробной активности относительно *Proteus vulgaris*.

Сравнительный анализ анальгетической активности 2-[(3-замещенных-4-оксо-3,4-дигидро[1]бензофуро[3,2-*d*]пиримидин-2-ил)сульфанил]-3-N-алкил(арил)ацет-амидов и препарата сравнения диклофенака натрия, свидетельствует о преимуществе синтезированных соединений перед референс-препаратом в 4,5-7,4 раз.

На 2-[(3-метил-4-оксо-3,4-дигидро[1]бензофуро[3,2-*d*]пиримидин-2-ил)­сульфанил]-3-N-(2-этилфенил)ацетамид, который показал наивысший уровень анальгетической активности и низкую токсичность предложен для углубленного фармакологического исследования. Для указанного соединения разработан проект АНД.

**Ключевые слова:** синтез, производные 2-тиоксо-2,3-дигидро[1]бензофуро­[3,2-*d*]пиримидин-4-онов и их 2-оксоаналогов, N1-(2-карбэтоксибензо­[*b*]фуран-3-ил)-N2-замещенные тиомочевины и мочевины, виртуальный скрининг, биологическая активность.

Summury

Il’chenko O.V. **“The Synthesis, chemical and biological activity of
2-thioxo-2,3-dihydro[1]benzofuro[3,2-*d*]pyrimidin-4-ones and their 2-oxoanalogues” – Manuscript.**

**The thesis for the Ph. D. in Pharmacy in Specialty 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Farmacognosy. – National Pharmaceutical University, Kharkiv, 2008.**

**The dissertation is dedicated to synthesis, chemical and biological activity of
2-thioxo-2,3-dihydro[1]benzofuro[3,2-*d*]pyrimidin-4-ones and their 2-oxoanalogues.**

The alternative method of synthesis of ethyl 3-amino-1-benzofuran-2-carboxylate was proposed. The interaction of ethyl 3-isothiocyanato-1-benzofuran-2-carboxylate with primary aliphatic and aromatic amines
N1-(2-carbethoxybenzo[*b*]furan-3-yl)-N2-substituted thioureas was studied. The synthesis N1-(2-carbethoxybenzo[*b*]furan-3-yl)-N2-substituted ureas was carried out.

The novel method for synthesis of new 3-substituted-2-thioxo-2,3-dihydro­[1]benzofuro[3,2-*d*]pyrimidin-4(*1H*)-ones has been proposed. Combinatorial library of 2-[(3-substituted-4-oxo-3,4-dihydro[1]benzofuro[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)­sulfanyl]-3-N-alkyl(aryl)acetamides was obtained. The synthesis of amides
N-substituted-3-[4-oxo-2-thioxo-1,4-dihydro[1]benzofuro[3,2-*d*]pyrimidin-3(2*H*)-yl]ethanoic and propanoic acids was carried out. Two alternative methods of synthesis 3-N-substituted[1]benzofuro[3,2-*d*]pyrimidin-2,4(1*H*)-diones were studied. The alkylation reaction has been used for the synthesis of combinatorial libraries.

The structure of the synthesized compounds has been confirmed by UV-, IR-, 1Н NMR-, mass spectra and data of elemental analysis.

As a result of the pharmacological screening we have found 2-[(3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro[1]benzofuro[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)sulfanyl]-3-N-(2-ethylphenyl)­acetamide, which show the highest rate of analgesic activity and low toxicity, that was recommended for in-depth study. We have developed the project ASD of this substance.

**Key words:** synthesis, 2-thioxo-2,3-dihydro[1]benzofuro[3,2-*d*]pyrimidin-4-ones and their 2-oxoanalogues derivatives, N1-(2-carb-ethoxybenzo[*b*]furan-3-yl)-N2-substituted thioureas and ureas, virtual screening, biological activity.

Підписано до друку 03.04.2008 р. Формат 60х84/16.

Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк ризографія.

Умов. друк. арк.. 0,9. Наклад 100 прим. Замов. № 927

Надруковано ФОП „Азамаєва В.П.”

Свідоцтво про державну реєстрацію ВО2 №229277 від 06.06.2001 р.

Свідоцтво про внесення суб’єкта видавничої справи до державного реєстру

видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції

Серія ХК № 134 від 23.02.05 р.

м. Харків, вул. Познанська 6, к. 84 тел. 362-01-52

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>