

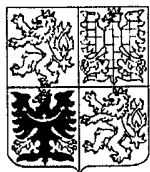
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 4201

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.05.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.05.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9702001**

(33) Země priority: **SE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.07.2000**
(Věstník č. 7/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/SE98/00935**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/54190**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 495/04

A 61 K 31/505

A 61 P 31/00

A 61 P 11/00

(71) Přihlašovatel:

ASTRA PHARMACEUTICALS LTD., Herts, GB;

(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:

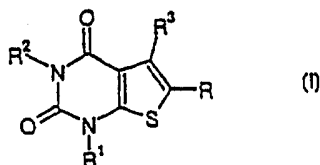
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové sloučeniny

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R, R¹, R² a R³ mají významy uvedené v popisu. Sloučenina (I) je užitečná při (profylaktickém) ovlivňování autoimunních, zánětlivých, proliferativních a hyperproliferativních nemocí a imunologicky zprostředkovaných nemocí včetně odmítnutí transplantovaných orgánů nebo tkání a syndromu získané imunodeficiency (AIDS).



Nové sloučeniny

Oblast techniky

Tento vynález se týká farmaceuticky užitečných sloučenin, způsobů jejich přípravy, farmaceutických přípravků je obsahujících a způsobů léčení zahrnujících jejich použití.

Dosavadní stav techniky

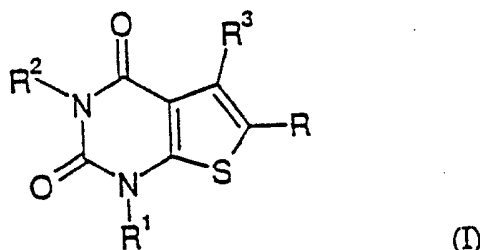
T-buňky hrají důležitou roli v imunitní odpovědi, avšak při autoimunní nemoci jsou T-buňky aktivovány proti určitým tkáním, například způsobují zánět související s revmatoidní artritidou. Interleukin-2 (IL-2) je esenciální autokrinní růstový faktor T-buněk a inhibice transkripce IL-2 je proto přínosná 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 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) zveřejňuje četné chinazolin-2,4-diony a pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4-diony, které inhibují transkripci regulovanou oblastí DNA vázanou proteinem NFAT-1.

Nyní původci našli nové thieno[2,3-d]pyrimidin-diony, které vykazují farmakologickou aktivitu, obzvláště imunosupresivní aktivitu.

Podstata vynálezu

Z prvního hlediska poskytuje tedy vynález
sloučeninu obecného vzorce (I):



ve kterém

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

Ar^1 je naftyl, chinolyl, isochinolyl, 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 Ar^1 je fenyl případně substitutovaný 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 $-C(O)NR^8R^{8a}$,

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

R^5 představuje H nebo OH,

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

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 arylová skupina nebo arylová 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, alkoxylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, halogenu nebo trifluormethylu,

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

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

Ar^2 je acenaftenyl, indanyl, iminodihydrobenzofuryl 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, halogen nebo trifluormethylu,

R^1 a R^2 jsou nezávisle H, alkylová skupina s 1 až 6

atomy uhlíku, alkenylová skupina se 3 až 6
atomy uhlíku, CH₂-cykloalkylová skupina se 3 až
5 atomy uhlíku v cykloalkylové části nebo
cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku,

R³ představuje H, X-R⁹ nebo X-Ar³,

X představuje S(O)_n, C(O)NR¹⁰, C(O)O, NH(CO)NR¹⁰,
NH(CO)O nebo SO₂NR¹⁰,

n je 0, 1 nebo 2,

R⁹ představuje methylovou skupinu případně
substituovanou jedním nebo více substituenty
zvolenými z CN, CO₂H, alkoxykarbonylové skupiny
s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části,
5-tetrazolyl, SO₂NH₂ nebo C(O)NR¹¹R¹², nebo
R⁹ 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, CO₂H, alkoxylové skupiny s 1
až 5 atomy uhlíku, alkoxykarbonylové skupiny s 1
až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, 5-tetra-
zolyly, azidu, ftalimidoskupiny, SO₂NH₂,
C(O)NR¹¹R¹², NR¹³R¹⁴, NHC(O)R¹⁵ nebo NHSO₂R¹⁶,

kde R¹¹, R¹², R¹³ a R¹⁴ každý nezávisle představuje
H nebo alkylovou skupinu s až 4 atomy uhlíku,

R¹⁵ představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy
uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo

alkoxyalkylenovou skupinu obsahující až 6 atomů uhlíku, a

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 SO_2NR^{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,

R^{10} představuje H, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo je spojen s R^9 jak je definován výše, a

Ar^3 je fenyl, 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-alkansulfonyl-aminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyلكarboxylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkoxykarboxylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části,

nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát.

V předloženém popisu, pokud není naznačeno jinak, může být alkylová nebo alkenylová skupina, nebo alkylová nebo alkenylová část v substituční skupině lineární nebo rozvětvená. Tam, kde je substituentem v alkenylové skupině OH, ftalimid skupina, $NR^{13}R^{14}$ nebo

NHC(O)R^{15} , 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 $-\text{C(O)Ar}^1$, $-\text{C(R}^4)(\text{R}^5)\text{Ar}^1$ nebo Ar^2 .

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.

Výhodně je Ar^1 naftyl, chinolyl, isochinolyl, indolyl, benzofuranyl nebo benzothienyl, 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), alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku (např. methoxy skupiny nebo ethoxy skupiny), halogenu (např. fluoru, chloru nebo bromu) nebo trifluormethylu, nebo Ar^1 je fenyl případně substituovaný 1 až 4, obzvláště 1 nebo 2, substituenty zvolenými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku (např. methylu nebo ethylu), alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku (např. methoxy skupiny nebo ethoxy skupiny), halogenu (např. fluoru, chloru nebo bromu), trifluormethylu, aminoskupiny, nitroskupiny, kyano skupiny, trifluormethoxyskupiny, fenoxyskupiny, $-\text{CH}_2\text{N(R}^6)_2$, $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$, alkylsulfonylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, $-\text{NHC(O)R}^{6a}$, CO_2R^7 nebo $-\text{C(O)NR}^8\text{R}^{8a}$.

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, alkoxy skupiny s 1 až 4

atomy uhlíku, halogenu, trifluormethylu, nitroskupiny, aminoskupiny, kyanoskupiny, fenoxyskupiny nebo $-NHC(O)R^{6a}$.

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), alkoxy-skupiny (např. methoxyskupiny nebo ethoxyskupiny), halogenu (např. fluoru, chloru nebo bromu) nebo trifluormethylu. Obzvláště výhodnými jsou indanylová, iminodihydrobenzofuranylová a hydroxylem substituovaná indanylová skupina.

R^{6a} je výhodně H, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, obzvláště 1 až 4 atomy uhlíku, arylová skupina nebo aralkylová skupinu 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), alkoxy-skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku (např. methoxyskupiny nebo ethoxy-skupiny), alkylkarbonylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části (např. methyl- nebo ethylkarbonylaminoskupiny), halogenu (např. fluor, chloru nebo bromu) nebo trifluormethylu.

Nejvýhodněji, R^{6a} představuje fenyl nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části substituovanou na aromatickém kruhu 1 nebo 2

substituenty zvolenými z methoxyskupiny a methyl-karbonylaminoskupiny.

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.

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

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

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 1 až 4, obzvláště 1 nebo 2, 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, 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 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 alkoxyalkylenovou 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- 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), 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, ftalimid skupiny, $NR^{13}R^{14}$, $NHC(O)R^{15}$ nebo $NHSO_2R^{16}$, nebo R^9 a R^{10} dohromady s atomem dusíku, na něž jsou připojeny, tvoří 5- nebo 6-členný heterocyklický 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.

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

vodík.

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

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 , $NHSO_2CF_3$, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku (obzvláště methoxy skupiny nebo ethoxy skupiny), bis-alkansulfonylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanové části (obzvláště bis-alkansulfonylaminoskupinou 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).

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 , methoxy skupiny, bis-methansulfonylaminoskupiny, methylkarbonylaminoskupiny nebo methoxykarbonylaminoskupiny.

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,

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-[(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,

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,

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],

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,

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,

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

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,

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,

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,

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,

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-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-sulfonamid,

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,

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,

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

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

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

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,

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,

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-[(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-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-
-yl)thio/propyl]acetamid,

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'-dimethylmočovina,

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]methoxyacetamid,

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/karbamat],

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]methansulfonamid,

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]trifluormethansulfonamid,

5-[/3-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-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-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)]močovina,

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

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,

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

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,

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

6-[(1-hydroxy-1-(3-trifluormethylfenyl))methyl]-3-ethyl-1-(2-ethylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1,3H)-dion,

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

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

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

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

6-[(1-hydroxy-1-(2-chlor-6-fluorfenyl))methyl]-3-

07.04.00

-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(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,

(+/-)-6-(2,3-dihydro-1-hydroxy-1H-indenyl)-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,

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)-dion,

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

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

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

6-(3-fenyloxyfenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-

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

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

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

3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(2-chinolinylmethyl)-
thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion, sůl kyseliny
trifluoroctové,

6-(2-benzo[b]furanylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpro-
pyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,

6-(2-chlor-6-fluorfenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methyl-
propyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,

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

(+/-)-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,

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,

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

(+/-)-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,

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],

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

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,

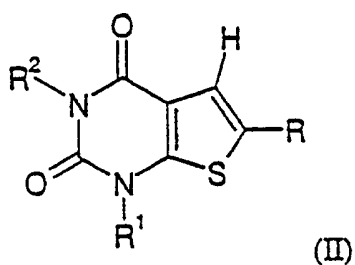
6-(4-aminofenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-
thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,

4-(3,4-dimethoxyfenyl)-N-[4-/(1,2,3,4-tetrahydro-3-
-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyri-
midin-6-yl)methyl/fenyl]butanamid 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]benzamid.

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

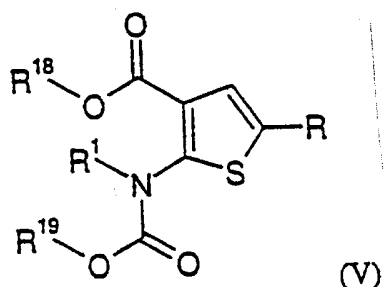
- a) přípravu sloučeniny obecného vzorce (I), kde X je SO_2 , oxidací sloučeniny obecného vzorce (I), kde X je $\text{S}(\text{O})_n$ a n je 0 nebo 1, za přítomnosti příhodného oxidačního činidla (např. kyseliny 3-chlorperoxybenzoové) a příhodného rozpouštědla (např. dichlormethanu) například při teplotě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



ve kterém R, R¹ a R² mají výše uvedený význam,

se sloučeninou obecného vzorce (III), R¹⁷-S-S-R¹⁷, ve kterém obě skupiny R¹⁷ představují R⁹ nebo Ar³ jak bylo dříve definováno, nebo se sloučeninou obecného vzorce (IV), L-S-R¹⁷, ve kterém L představuje odštěpitelnou skupinu, jako je arylsulfinatová skupina a R¹⁷ má význam uvedený výše, za přítomnosti lithiumdiisopropylamidu při teplotě od -78 °C do 50 °C, nebo

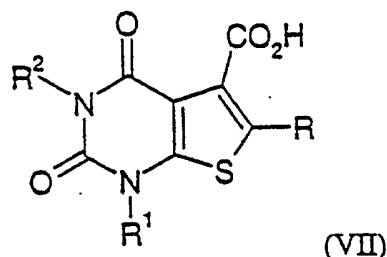
d) přípravu sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R³ představuje H, reakcí sloučeniny obecného vzorce (V)



ve kterém R¹⁸ a R¹⁹ každý nezávisle představuje alkylovou (např. ethyl) nebo arylovou skupinu a R a R¹ mají výše uvedený význam,

se sloučeninou obecného vzorce (VI), R²NH₂, kde R² má výše uvedený význam, za přítomnosti vhodného rozpouštědla (např. ethanolu), například při zvýšené teplotě a tlaku, nebo

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



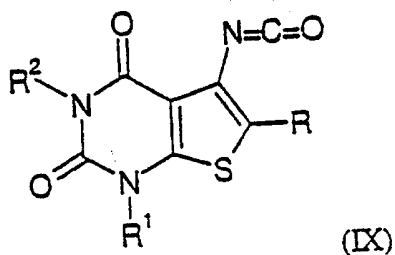
ve kterém R, R^1 a R^2 mají výše uvedený význam,

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,

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



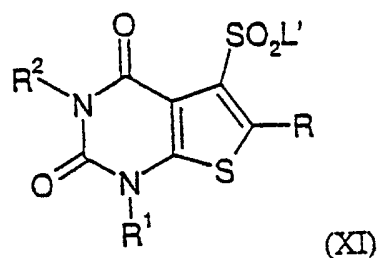
ve kterém R, R^1 a R^2 mají výše uvedený význam,

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

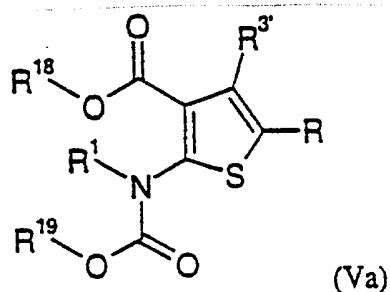
h) přípravu sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém X je SO_2NR^{10} , reakcí sloučeniny obecného vzorce (XI)



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

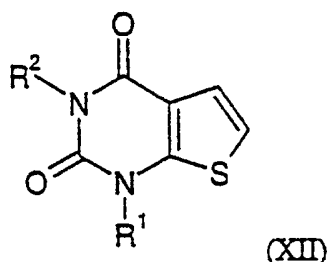
i) přípravu sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém X je $C(O)O$, reakcí sloučeniny obecného vzorce (Va)



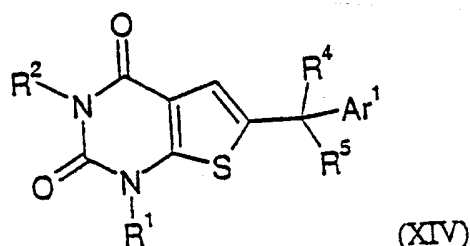
ve kterém $R^{3'}$ představuje CO_2R^9 nebo CO_2Ar^3 a R, R^1 a R^2 mají výše uvedený význam,

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.

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



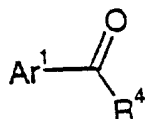
ve kterém R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce (XIII), Ar^1COCl , za přítomnosti chloridu hlinitého a rozpouštědla jako je 1,2-dichlor-ethan za podmínek zpětného toku nebo alternativně oxidací sloučeniny obecného vzorce (XIV)



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.

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)



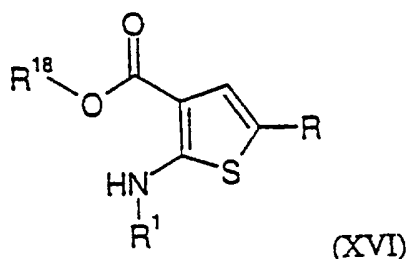
(XV)

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

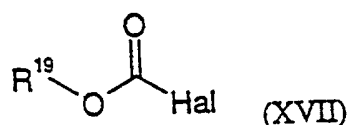
Sloučeniny obecného vzorce (XIV), ve kterém R^5 je H a R^1 , R^2 , R^4 a Ar^1 mají výše uvedený význam, mohou být snadno připraveny redukcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce (XIV), ve kterém R^5 je OH, za přítomnosti triethylsilanu a kyseliny trifluoroctové při teplotě místnosti.

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-indanone, 2-indanone, 9-fluorenone nebo 1-acenaftenone za přítomnosti lithiumdiisopropylamidu a případně chloridu ceritého při teplotě od -78°C do 50°C , po čemž následuje redukční reakce, např. za přítomnosti triethylsilanu a kyseliny trifluoroctové.

Sloučeniny obecného vzorce (V) mohou být vhodně připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce (XVI)

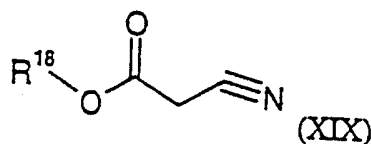


ve kterém R, R¹, a R¹⁸ mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce (XVII)



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

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)

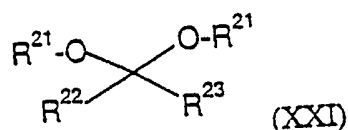


ve kterém R¹⁸ má význam uvedený výše s elementární sírou ve vhodném rozpouštědle, např. dimethylformamidu.

Sloučeniny obecného vzorce (XVI), ve kterém R¹ je CH₂-alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku, CH₂-alkenyl-ová skupina se 2 až 5 atomy uhlíku nebo CH₂-cykloal-kylová 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

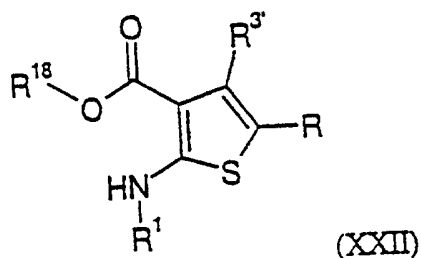
vzorce (XX), $R^{20}CO_2H$, ve kterém R^{20} představuje alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, a s redukčním činidlem, jako je borohydrid sodný, za nepřítomnosti rozpouštědla.

Sloučeniny obecného vzorce (XVI), ve kterém R^1 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 R^1 je H, za přítomnosti rozpouštědla jako je toluen a katalyticky působící kyseliny toluensulfonové za podmínek zpětného toku, se sloučeninou obecného vzorce (XXI)



ve kterém jsou obě skupiny R^{21} methylové nebo ethylové skupiny a R^{22} a R^{23} každý nezávisle představují atom vodíku nebo alkylovou skupinu nebo dohromady tvoří uhlovodíkový kruh, přičemž celkový počet atomů uhlíku v R^{22} a R^{23} 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)



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.

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

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.

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 lithiumpyridylamidem a oxidem siřičitým, aby se vytvořil meziprodukt, který se dále nechá reagovat s N-chlorsukcinimidem a vodnou kyselinou chlorovodíkovou za přítomnosti rozpouštědla, jako je dichlormethan.

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

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.

Odborník v oboru zjistí, že ve způsobech popsaných 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

deprotekce 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).

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, methansulfonat nebo p-toluensulfonat, nebo sůl alkalického kovu, jako je sodná nebo draselná sůl.

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

Isomery 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 isomery připraveny reakcí příslušných opticky aktivních výchozích materiálů za podmínek, které nezpůsobí racemisaci, nebo derivatisací, například s homochirální kyselinou následovanou oddělením diastereoismerních derivátů konvenčními prostředky (např. HPLC, chromatografie na oxidu křemičitém), nebo mohou být připraveny z achirálních

výchozích materiálů a chirálních reagentů. Všechny stereoisomery jsou zahrnuty do rozsahu vynálezu.

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 imonologicky zprostředkovaných nemocí včetně odmítnutí transplantovaných orgánů nebo tkání a syndromu získané imunodeficiency (AIDS). Příklady těchto stavů jsou:

1) (dýchací cesty) reversibilní obstrukční nemoci dýchacích cest včetně astmatu, jako je bronchiální, alergické, vnitřní (intrinsic), vnější (extrinsic) a prachové astma, obzvláště chronické 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, membranosní 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 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,

3) (kůže) psoriasis, atopická dermatitida, kontaktní dermatitida a jiné ekzematózní dermatitidy, seborhoická dermatitida, lichen planus, pemfigo, bulózní pemfigo, epidermolysis bullosa, kopřivka, angiodermata, vaskulitida, erythemata, kožní eosinofilie, uveitida, alopecia areata a vernální konjunktivitida,

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 imunodeficiency (AIDS), lupus erythematosus, systémový lupus erythematosus, Hashimotova thyroitida, myasteni gravis, diabetes typu I, nefrotický syndrom, eosinophilia fascitis, syndrom zvýšeného IgE, lepromatózní 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 sloučeninu 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 reversibilní 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 sloučení-na/sůl/solvát (aktivní složka) obecného vzorce (I) ve spojení s farmaceuticky přijatelným adjuvanciem, ředidlem nebo nosičem. V závislosti na způsobu podání bude farmaceutický přípravek výhodně 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 všechna 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.

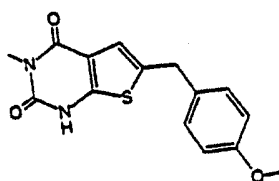
Farmaceutický přípravek podle tohoto vynálezu může být podáván topicky (např. do plic a/nebo dýchacích cest nebo na kůži) ve formě roztoků, suspenzí, heptafluoralkanových aerosolů a přípravků ve formě suchých prášků, nebo systémově, např. orálně ve formě tablet, kapsulí, sirupů, prášků nebo granulí, 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 resonance, MS = hmotnostní spektrometrie a h = hodina (hodiny).

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

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



a) 3-(4-Methoxyfenyl)propanal

Roztok 3-(4-methoxyfenyl)propan-1-olu (15,02 g) v dichlormethanu (100 ml) se přidá k míchané suspensi pyridiniumchlorchromatu (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 ethyl-
kyanacetatu (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 ethylacetatem (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 ethylacetat : 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-ethylkarbamat

Ethylchlorformiat (1,00 ml) se přidá k míchanému roztoku ethyl-[2-amino-5-(4-methoxyfenylmethyl)-3-thiofenkarboxylatu] (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 : dichlor-methan, 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

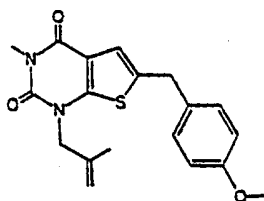
Methylamin (8 ml) se kondensuje do chlazeného roztoku N-[3-ethoxykarbonyl-5-(4-methoxyfenylmethyl)-2-thienyl]-O-ethylkarbamatu (0,93 g) v ethanolu (15 ml). Výsledný roztok se zahřívá na 120 °C v uzavřené bombě po 16 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odpařek se trituruje etherem, aby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

MS (EI) 291 (M^+),

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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).

Příklad 2

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



1-Brom-2-methyl-2-propen (0,055 ml) se přidá k
míchané suspensi uhličitanu draselného (0,203 g) a
6-(4-methoxyfenylmethyl)-3-methylthieno[2,3-d]py-
rimidin-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 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 směsí
ethylacetat : petrolether (1:3, potom 3:7, potom 7:13),
aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,11
g).

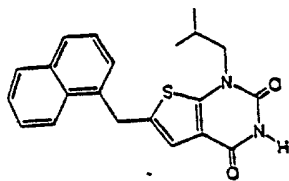
t.t. 111 °C,

MS (EI) 356 (M+),

¹H NMR (CDCl₃) 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).

Příklad 3

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



a) Kyselina 3-(1-naftyl)propanová

10% palladium na uhlí (1,00 g) se přidá k
suspensi 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 ethylacetatu (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- d_6) 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 dichloromethanu (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 ethylkyanacetat (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 hydrogenuhličitanem sodným a extrahuje se ethylacetatem (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-ethoxykarbo-
nyl-5-(1-naftalenylmethyl)-2-thienyl]močovina

Acetylchlorid (1,08 ml) se přidá k míchané
suspensi 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) 453,1 ((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).

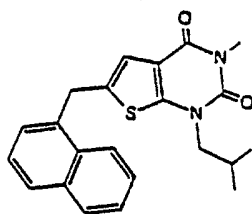
t.t. 189 až 190 °C

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 bezvodm 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).

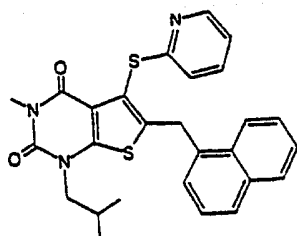
t.t. 137 až 138 °C,

MS (APCI) 379,1 ((M+H)⁺),

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

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



n-Butyllithium (2,0M roztok v hexanech, 0,32 ml) se po kapkách přidá k roztoku diisopropylaminu (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 hydrogenuhličitanu 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).

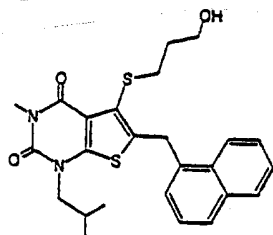
t.t. 148 až 149 °C,

MS (APCI) 488,1 ((M+H)⁺),

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).

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 diisopropylaminu (0,093 ml) v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml) a 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenyl-methyl)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-methylfenylthiosulfonatu (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 tetrabutylammonium-fluoridu (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 rekrystalisuje ze směsi ethylacetat/hexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,098 g).

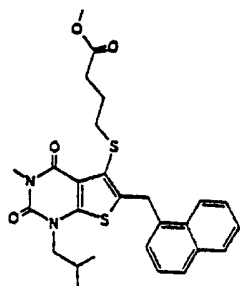
t.t. 130 až 131 °C,

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)

Suspense draselné soli kyseliny *para*-toluenthiosulfonové (8,77 g), trimethyl-4-bromorthobuty-ratu (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 hydrogen-uhličitanu 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 (C_6D_6) 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)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-di-oxothieno[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 diisopropylaminu (0,277 ml) v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml), 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenyl-methyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (0,20 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml) a 4,4,4-trimethoxy-butyl(*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 další 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.

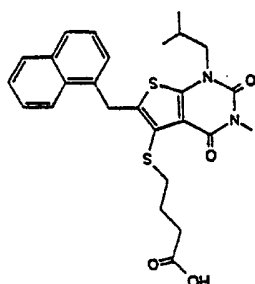
t.t. 111 až 112 °C,

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).

Příklad 8

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



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]butanoatu

(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 rekrystalisuje ze směsi ethylacetat/hexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,19 g).

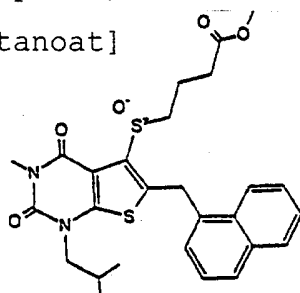
t.t. 172 až 173 °C,

MS (APCI) 497 ((M+H)⁺),

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]



Peroxymonosulfat draselný (0,163 g) se přidá k míchané suspensi 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).

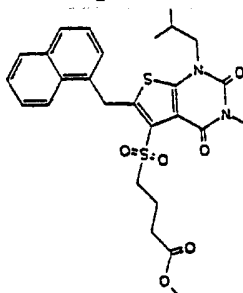
t.t. 160 až 161 °C,

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).

Příklad 10

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]



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 disiřičitanu sodného (20 ml), po čemž následuje promytí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (20 ml). Organické vrstvy se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se krystaluje ze směsi ethylacetat/hexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,182 g).

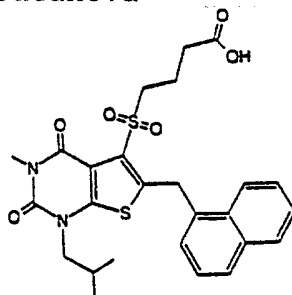
t.t. 122 až 124 °C,

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).

Příklad 11

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 suspensi 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).

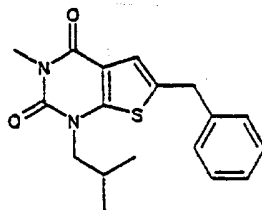
t.t. 174 až 175 °C,

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).

Příklad 12

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



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 : isohexan (1:3), aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (14,2 g).

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).

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 : isohexan (1:19) aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (2,80 g).

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).

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

Acetylchlorid (0,69 ml) se přidá k míchané suspensi 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 : isohexan (1:1), aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (3,08 g).

MS (APCI) 318 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) 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

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/isohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (1,70 g).

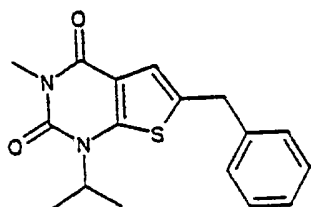
t.t. 72 až 73 °C,

MS (APCI) 329 ((M+H)⁺),

¹H NMR DMSO-d₆) 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

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

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

usíku 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 : isohexan (1:19), aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (550 mg).

MS (APCI) 304 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) 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

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.

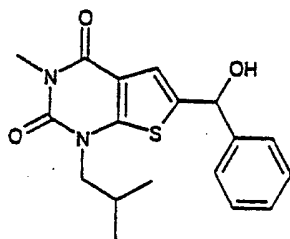
t.t. 91 až 93 °C,

MS (APCI) 315 ((M+H)⁺),

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

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



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 chlorformu (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 : isohexan (1:1), aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,085 g).

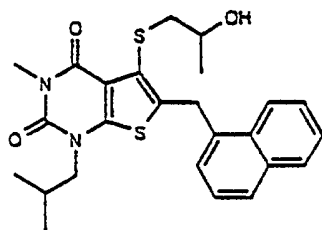
t.t. 140 až 142 °C,

MS (APCI) 345 ((M+H)⁺),

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



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). Suspense se silně míchá a chladí na ledové lázni. K suspensi 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 (CDCl_3) 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 dimethyformamidu (20 ml). Přidá se

imidazol (1,60 g) a dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl-chlorid (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 isohexan : ether (99:1), se získá sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (3,90 g).

^1H NMR (CDCl_3) 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 hodin 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 isohexan : ethylacetat (9:1 až 4:1) se získal silyl-ether sloučeniny pojmenované v záhlaví (MS (+ve APCI) 583 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$). Silylether se rozpustí v acetonitrilu (3

ml), přidá se kyselina flourovodíková (40% vodná, 0,6 ml) a roztok se 40 minut míchá. Přidá se hydrogen-uhličitan sodný (vodný) a reakční směs se 3-krát extrahuje ethylacetatem. Ethylacetatové fáze se spojí, promyje roztokem chlorodu sodného, vysuší, zfiltrují a odpaří. Chromatografií, přičemž se eluuje směsí isohe-xan : ethylacetat (3:1), která se změní na ethylacetat, následuje HPLC (isohexan : ethylacetat 50:50 až 0:100), se získá sloučenina pojmenovaná v záhlaví (28 mg).

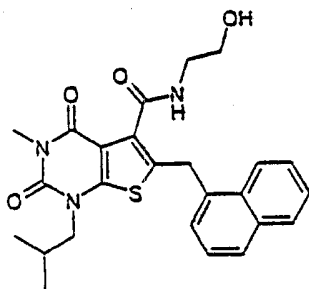
t.t. 126 až 128 °C,

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).

Příklad 16

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



a) Kyselina 1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methyl-

propyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]-
pyrimidin-5-karboxylová

K roztoku diisopropylaminu (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-methyl-propyl)-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 okyselí 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 isohexan : ethylacetat (3:1) obsahující 1 % kyseliny octové, aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (0,337 g) jako tuhá látka.

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).

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

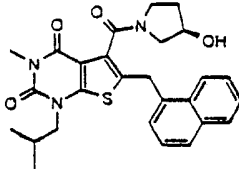
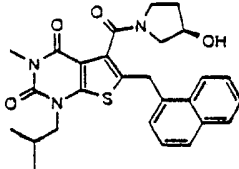
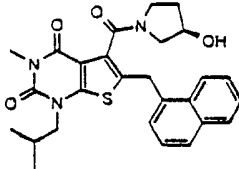
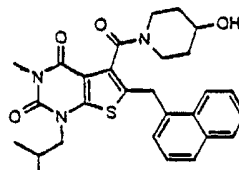
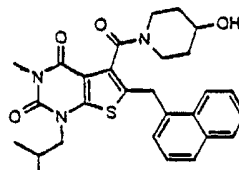
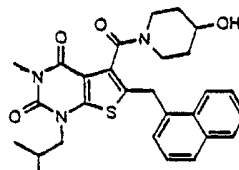
K roztoku kyseliny 1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxylové (50 mg) a 2-aminoethanolu (14 μ l) v dichlormethanu (2 ml) se přidá hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (48 mg) následovaný hydrochloridem 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (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 : isohehexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (28 mg).

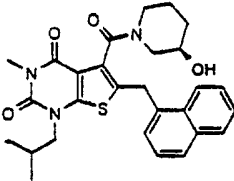
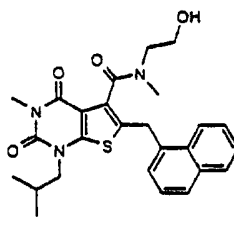
t.t. 193 až 194 °C,

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).

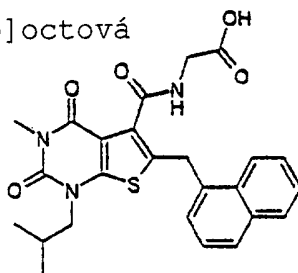
Následující sloučeniny se připraví podle postupu z příkladu 16 za použití kyseliny 1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxylové (příklad 15a) a příslušného aminu.

Příklad	Sloučenina	t.t. /°C	MS (+ve APCI) (M+H) ⁺	¹ H NMR δ
17 	(3R)-1-  Tetrahydro-3-methyl-1- (2-methylpropyl)-6-(1- naftalenylmethyl)- 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-  3-methyl-1-(2- methylpropyl)-6-(1- naftalenylmethyl)- 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
19 	(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		506	(DMSO d 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).
20 	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	129- 130	480	(DMSO d 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).

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



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

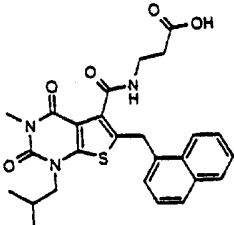
se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rekrystaluje ze směsi ethylacetat : isohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (42 mg).

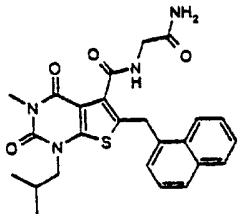
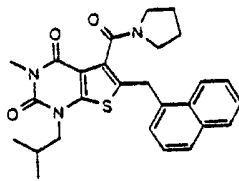
t.t. 218 až 219 °C,

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).

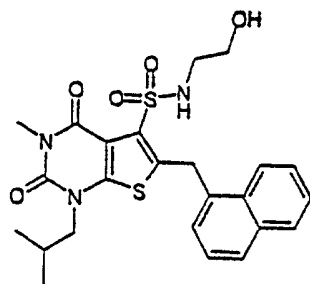
Následující příklady se připraví podle způsobu z příkladu 21 za použití 1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-karbonylchloridu (přípravého v příkladu 19) a příslušného aminu (s výjimkou hydro-lizačních kroků z příkladů 23 a 24).

Příklad	Sloučenina	t.t. °C	MS (+ve APCI) ((M+H) ⁺)	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
22	 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	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).

Příklad	Sloučenina	t.t. /°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-naftalenylmethyl)-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-naftalenylmethyl)-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



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

Roztok lithiumdiisopropylamidu (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) at -78 °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 °C, aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (1,20 g).

MS (+ve APCI) 425 ((M+H-HOLi)⁺),

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).

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

K rychle míchané suspensi lithium-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-

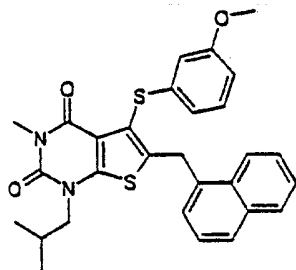
naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]-pyrimidin-5-sulfinatu (200 mg) v dichlormethanu (8 ml) a 0,22M kyseliny chlorovodíkové (9 ml) se přidá N-chlor-sukcinimid (52 mg). Po 1 hodině se přidá další N-chlor-sukcinimid (26 mg). Po 1 hodině se přidá voda (30 ml) a dichlormethan (30 ml) a fáze se oddělí. 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.

MS (+ve APCI) 502 ((M+H)⁺),

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).

Příklad 26

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



Roztok lithiumdiisopropylamidu (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)

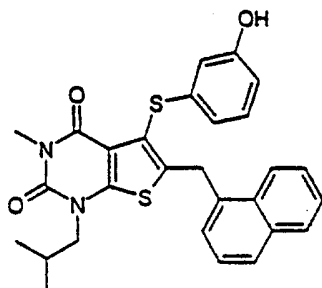
v bezvodém tetrahydrofuranu (25 ml) při -78 °C pod atmosférou dusíku. Po 15 minutách se přidá bis-(3-methoxyfenyl)disulfid (J. Amer. Chem. Soc., 75, 5736 (1953)) (0,88 g) a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Směs se přidá k nasycenému roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného (100 ml) a extrahuje se 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 isohexan : ether (1:1), aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (1,00 g) jako olej.

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).

Příklad 27

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



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-naftalenyl-

methyl)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 hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a směs se extrahuje ethylacetatem (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 ethylacetat : isohexan (3:2) a potom se rekrystaluje ze směsi ethylacetat : isohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,468 g).

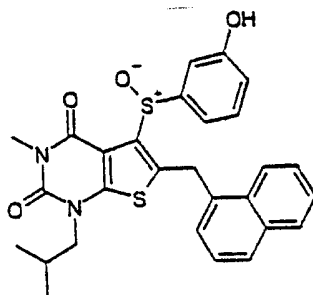
t.t. 200 až 201 °C,

MS (+ve APCI) 503 ((M+H)⁺),

¹H NMR (DMSO d₆) delta 0,82 (6H, d), 2,00-2,11 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,61 (2H, d), 4,73 (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).

Příklad 28

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



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]pyri-

midin-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 hydrogenuhlíčitanu 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 : isohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,05 g).

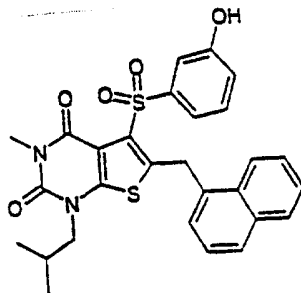
t.t. 242 až 243 °C,

MS (+ve APCI) 519 ((M+H)⁺),

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



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 : isohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (24 mg).

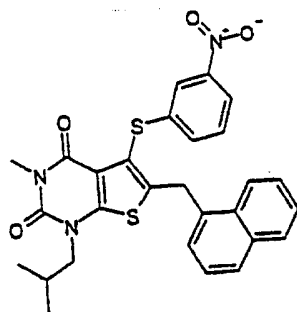
t.t. 209 až 210 °C,

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).

Příklad 30

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



Roztok lithiundiisopropylamidu (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 chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje směsí ethylacetat : isohexan (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 směsi ethylacetat : isohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (22 mg).

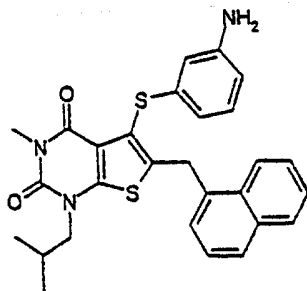
t.t. 144 až 145 °C,

MS (+ve APCI) 532 ((M+H)⁺),

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).

Příklad 31

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



Suspense částečně vyčištěného 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(3-nitro-fenyl)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 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 : isohexan (2:1), po čemž následuje rekrystalisace ze směsi ethylacetat : isohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,41 g).

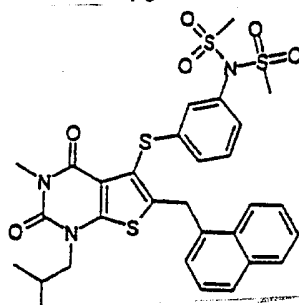
t.t. 149 až 150 °C,

MS (+ve APCI) 502 ((M+H)⁺),

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



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 isohexan : ethylacetat, potom se rekrystaluje ze směsi ethylacetat : isohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (28 mg).

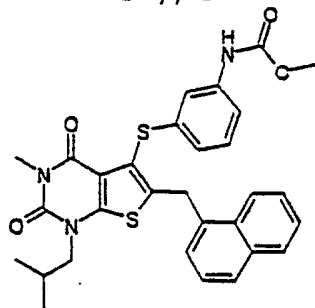
t.t. 216 až 217 °C,

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).

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



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 : isohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (15 mg).

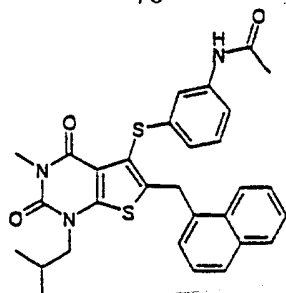
t.t. 167 až 168 °C,

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).

Příklad 34

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



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).

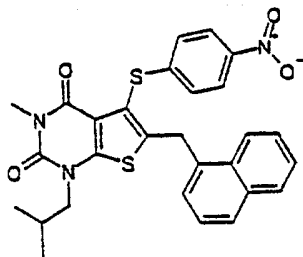
t.t. 173 až 174 °C,

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).

Příklad 35

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



Roztok lithiumdiisopropylamidu (2,6 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (7,5 ml) se po kapkách přidá k

roztoku 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenyl-methyl)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-nitro-fenyl)disulfid (0,90 g) a směs se za 16 hodin ohřeje na teplotu místnosti. Přidá se nasycený roztok hydrogen-uhličitanu 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). Díl 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 : isohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (28 mg).

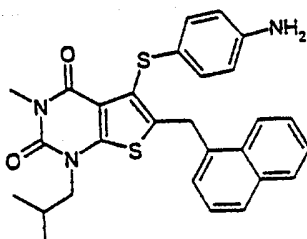
t.t. 184 až 185 °C,

MS (+ve APCI) 532 ((M+H)⁺),

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).

Příklad 36

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



Suspense 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 slije z
nerozpustné tuhé látky. Tuhá látka a roztok se naopak
extrahují dichlormethanem (3 x 50 ml) a potom ethyl-
acetatem (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 : isohexan (1:1). Část
čistého materiálu se rekrystaluje ze směsi
isohexan:ethylacetat, aby se získala sloučenina
pojmenovaná v záhlaví (0,065 g). Zbývajících materiál se
vyčistí preparativní HPLC s normální fází s gradientovou
elucí směsí dichlorme-
than : ethanol, aby se získala sloučenina pojmenovaná v
záhlaví (0,163 g).

t.t. 177 až 178 °C,

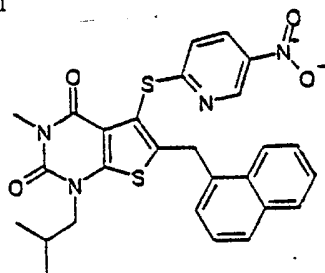
MS (+ve APCI) 502((M+H)⁺),

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).

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



Roztok lithiumdiisopropylamidu (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'-di-thiobis(5-nitropyridin) (1,97 g) a směs se na 1 hodinu ohřeje na teplotu místnosti. Přidá se nasycený roztok hydrogenuhličitany 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).

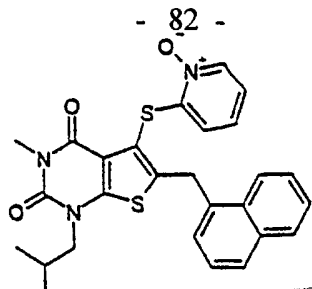
t.t. 200 až 201 °C,

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).

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



Roztok lithiundiisopropylamidu (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'-di-thiobis(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 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).

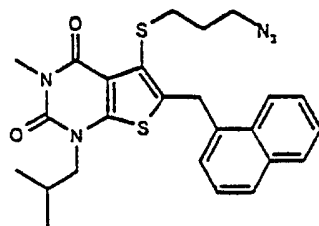
t.t. 228 až 229°C ,

MS (+ve APCI) 504 ($(\text{M}+\text{H})^{+}$),

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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).

Příklad 39

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



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. Vodné fáze se 2-krát extrahuje dichlormethanem, organické fáze se spojí, promyje roztokem chloridu sodného, vysuší, zfiltruje a odpaří, aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (0,57 g).

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

[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 (0,57 g) a azid sodný (501 mg) se suspendují v dimethylformamidu (7 ml). Suspense se na 3 hodiny vystaví působení ultrazvuku (čisticí lázeň). Přidá se voda a suspense 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 (isohe-xan : ethylacetat 4:1 až 3:1) se získá žlutý olej, který se trituruje cyklohexanem, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (118 mg).

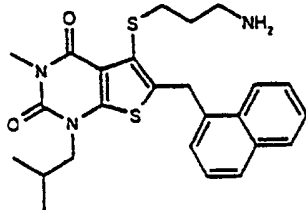
t.t. 94 až 96 °C,

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).

Příklad 40

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



5-[(3-Azidopropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methyl-

propyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (656 mg), 1,3-propandithiol (100 μ l) a triethylamin (400 μ l) se rozpustí ve směsi dichlormethanu (3 ml) a isopropanolu (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 triturací směsí ether-cyklohexan poskytne sloučeninu pojmenovanou v záhlaví (280 mg).

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).

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).

t.t. 200 až 205 °C,

Elementární analýza:

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

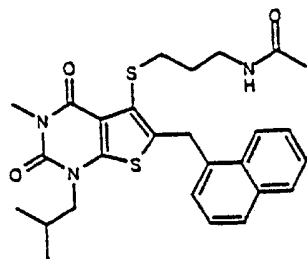
12,28 %,

MS (+ve APCI) 468 ((M+H)⁺),

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).

Příklad 41

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



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 organické fáze spojí, vysuší a odpaří. Vyčištění HPLC (ethanol : dichlormethan 1 až 10 : 99 až 90) poskytne sloučeninu pojmenovanou v záhlaví (36 mg).

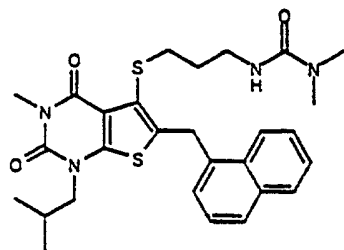
t.t. 114 až 117 °C,

MS (+ve APCI) 510 ((M+H)⁺),

^1H NMR (DMSO d_6) 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).

Příklad 42

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



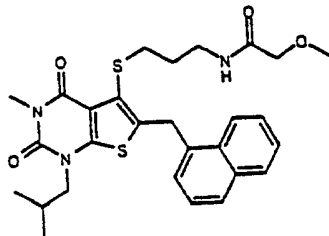
Připraví se z 5-[(3-aminopropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (10 mg) a dimethylkarbamoylchloridu (24,8 mg) podle postupu z příkladu 41, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (8 mg).

MS (+ve APCI) 539 ((M+H) $^+$)

^1H NMR (CDCl $_3$) 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).

Příklad 43

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]methoxyacetamid



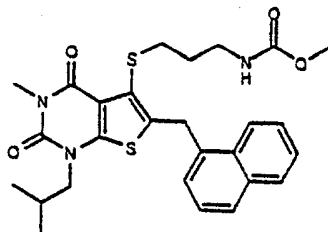
Připraví se z 5-[(3-aminopropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (10 mg) a methoxyacetylchloridu (53 mg) podle postupu z příkladu 41, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (6 mg).

MS (+ve APCI) 540 ((M+H)⁺),

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]karbamat]



Připraví se z 5-[(3-aminopropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno-

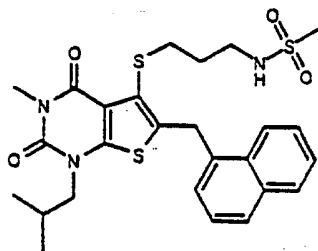
[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (10 mg) a methylchlorformiatu (34 mg) podle postupu z příkladu 41, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (4 mg).

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).

Příklad 45

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]methansulfonamid



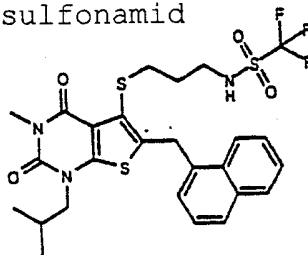
5-[(3-Aminopropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (50 mg) a triethylamin (100 µl) se rozpustí v dichlormethanu (5 ml) a potom se ochladí na ledu. Po kapkách se přidá methansulfonylchlorid (25 µl) a roztok se 1 hodinu míchá. Přidá se vodný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

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).

Příklad 46

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]trifluormethansulfonamid



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 µl) se rozpustí v dichlormethanu (5 ml) a potom se ochladí na -78 °C. Po kapkách se přidá anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (50 µl) 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 : isohexan 5 až 40 : 95 až 60) poskytne sloučeninu pojmenovanou v záhlaví (23 mg).

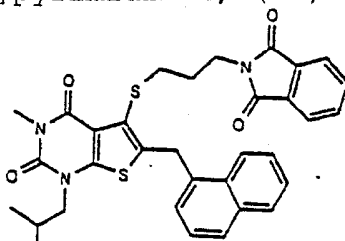
MS (+ve APCI) 600 ((M+H)⁺),

¹H NMR (DMSO d₆) 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).

Příklad 47

5-[/3-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)propyl/-thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenyl-methyl)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 (příklad 4, 470 mg), tri-fenylfosfin (290 mg) a ftalimid (162 mg) se rozpustí v tetrahydrofuranu (7 ml). Po kapkách se přidá roztok diethylazodikarboxylatu (170 µl) 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 : isohexan 2:1) poskytne tuhou látku, která se trituruje horká směsí isohexan : ethylacetat (4:1) a potom rekrystaluje ze směsi isohexan : ethylacetat (2:1), aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (12 mg).

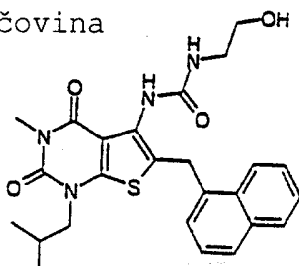
MS (+ve APCI) 598 ((M+H)⁺),

¹H NMR (DMSO d₆) 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).

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



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]]isokyanat. 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 hydrogenuhlčitanu 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).

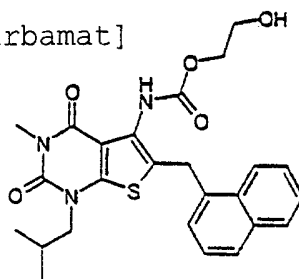
t.t. 227 až 228 °C,

MS (+ve APCI) 481 ((M H)⁺),

¹H NMR (DMSO d₆) 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]



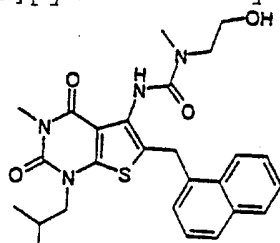
K 0,088M roztoku N-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl]isokyanátu v toluenu (příklad 48, 3 ml) se přidá ethylenglykol (1 ml). Směs se 1 hodinu zahřívá na 90 °C, potom se přidá do 1M kyseliny chlorovodíkové (50 ml) a extrahuje se etherem (100 ml). Organické extrakty se promyjí vodou (50 ml) a potom nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu 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 : isohexan (3:2), a potom se rekrystaluje ze směsi ethylacetat : isohexan, 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[2,3d]pyrimidin-5-yl]isokyanatu 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 : isohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,061 g).

t.t. 151 až 152 °C,

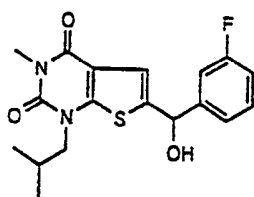
MS (+ve APCI) 495 ((M+H)⁺),

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 uhličitánu 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 isohexan : ether (1:1), aby se získala další sloučenina pojmenovaná v záhlaví (6,90 g).

^1H NMR (CDCl_3) 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 ($(\text{M}+\text{H})^+$),

^1H NMR (CDCl_3) 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 suspensi 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 okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje ethylacetatem (3 x 500 ml). Spojené organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Výsledný olej se vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž se eluuje směsí isohexan : 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 lithiumdiisopropylamid (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 isohexan : ethylacetat 1:1, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (461 mg).

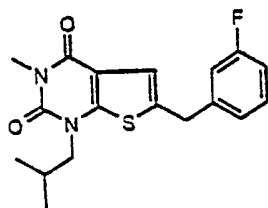
t.t. 54 °C,

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

^1H NMR (DMSO d_6) 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



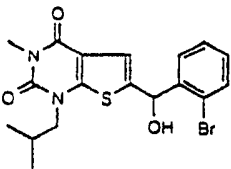
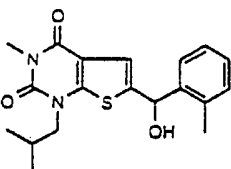
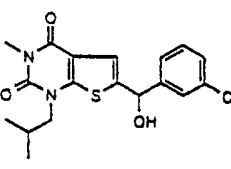
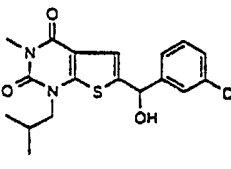
K roztoku 6-(1-hydroxy-(3-fluorfenyl)-methyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (příklad 51) (957 mg) v kyselině trifluorooctové (7 ml) se přidá triethylsilan (4 ml) a reakční směs se nechá 16 hodin míchat. Směs se potom vlije do 10% roztoku hydroxidu sodného a extrahuje 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).

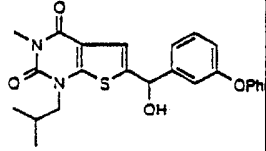
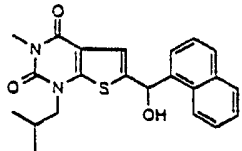
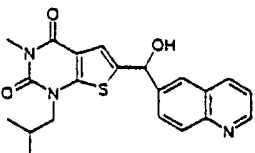
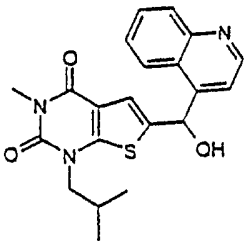
t.t. 76 až 78 °C,

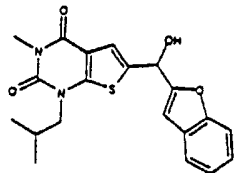
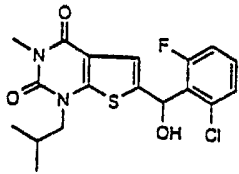
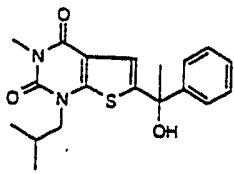
MS(+ve APCI) 347 (M+H),

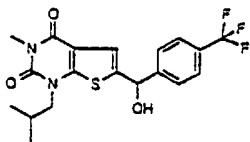
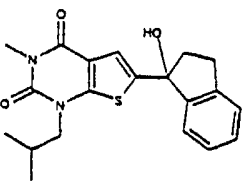
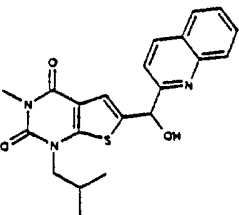
^1H NMR (DMSO- d_6) delta 0,88 (6H, d), 2,16 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,67 (2H, d), 4,16 (2H, s), 7,04-7,18 (4H, m), 7,37 (H, m).

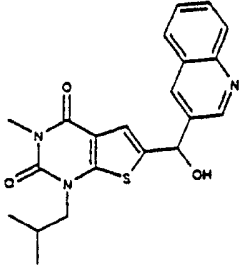
Následující sloučeniny se připraví z 3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dionu a příslušného aldehydu podle postupu z příkladu 51:

Příklad	Sloučenina	t.t. °C	MS (+ve APCI) (M+H) ⁺	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
53 	6-[(1-Hydroxy-1-(2-bromfenyl))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-methyl_fenyl))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 (M+H- H ₂ 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)

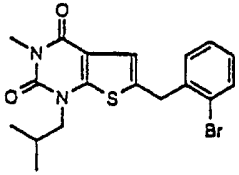
Příklad	Sloučenina	t _g / °C	MS (+ve APCI) (M+H) ⁺	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
57 	6-[(1-Hydroxy-1-(3-fenoxyphenyl))-methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-thieno[2,3-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion	168- 171	437	0,89 (6H, d), 2,15 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,62-3,78 (2H, m), 5,93 (1H, d), 6,54 (1H, d), 6,92 (1H, dd), 7,00 (3H, m), 7,10-7,22 (3H, m), 7,35-7,42 (3H, m)
58 	6-[(1-Hydroxy-1-(1-naftalenyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion	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 	6-[(1-Hydroxy-1-(6-chinolyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion	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 	6-[(1-Hydroxy-1-(4-chinolyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion	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).

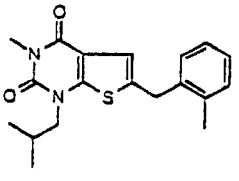
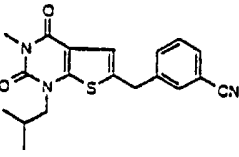
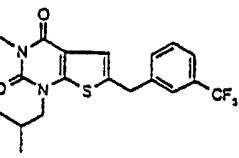
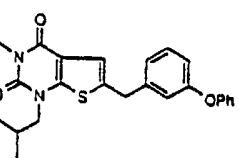
Příklad	Sloučenina	t.t. °C	MS (+ve APCI) ((M+H) ⁺)	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
61 	(±) 6-[1-(Benzo[b]furan-2-yl)-1-hydroxymethyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione		385	
62 	6-[(1-Hydroxy-1-(2-chloro-6-fluorophenyl)methyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dione	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-phenyl)methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dione	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).

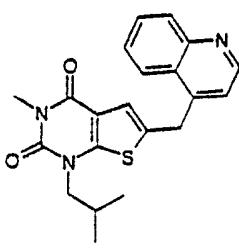
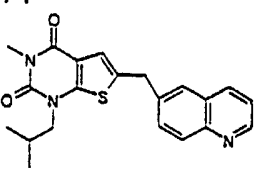
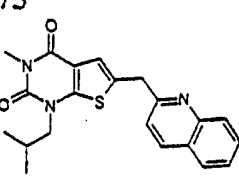
Příklad	Sloučenina	t.t. °C	MS (+ve APCI) (M+H) ⁺	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
64 	6-[(1-Hydroxy-1-(4-trifluoromethylphenyl)methyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione]	152-4	413	0,89(6H, d), 2,17(1H, m), 3,22(3H, s), 3,61-3,79(2H, m), 6,07(1H, d), 6,73(1H, d), 7,06(1H, s), 7,61(2H, 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)-dione		371	
66 	6-[(1-Hydroxy-1-(2-chinolinyl)methyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione]		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).

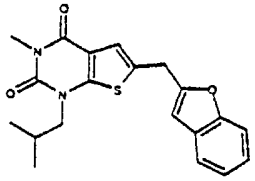
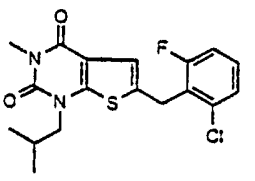
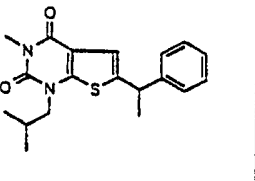
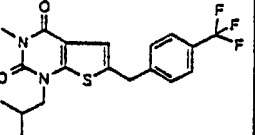
Příklad	Sloučenina	t.t. °C	MS (+ve APCI) ((M+H) ⁺)	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
67 	6-[(1-Hydroxy-1-(3-chinolinyl)methyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione]	pěna	396	(CDCl ₃) 0,95 (6H, d), 2,28 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,43 (1H, brs), 3,7-3,8 (2H, m), 6,21 (1H, brs), 7,13 (1H, 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).

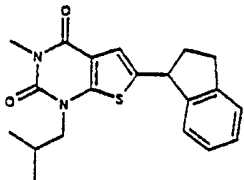
Následující sloučeniny se připraví z odpovídajících alkoholů (výše) postupem z příkladu 52:

Příklad	Sloučenina	t.t. °C	MS (+ve APCI) ((M+H) ⁺)	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
68 	6-(2-bromfenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione	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)

Příklad	Sloučenina	t.t. /°C	MS (+ve APCI) (M+H) ⁺	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
69 	6-(2-methyl-1-phenyl-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dione	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 	6-(3-kyanfenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dione	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 	6-(3-trifluoromethyl-1-phenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dione	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 	6-(3-phenyl oxy fenyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dione	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	t.t. /°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-Chloro-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

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

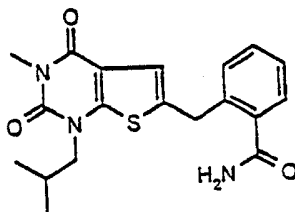
K roztoku 3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (500 mg) v tetrahydrofuranu (10 ml) při -78 °C se přidá lithiumpdiisopropylamid (1M, 3,1 ml). Po 5 minutách se přidá roztok o-kyanbenzaldehydu v tetrahydrofuranu (2 ml) a reakční směs se nechá 2 hodiny míchat. Přidá se voda (10 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).

t.t. 152 °C,

MS(+veAPCI) 370 (M+H).

Příklad 82

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



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

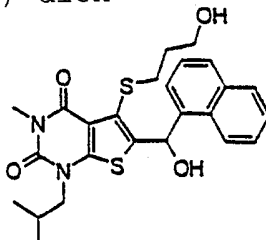
t.t. 183 °C,

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

¹H NMR DMSO-d₆ 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).

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



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 isohehexan : ethylacetat (4:1 až 2:1), se získá produkt pojmenovaný v podzáhlaví (0,47 g).

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 lithiumdiisopropylamidu (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)silyl/oxy]propyl-4-methylfenylthiosulfonatu (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).

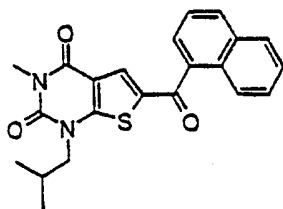
t.t. 100 až 105 °C,

MS (APCI) 467 ((M+H-H₂O)⁺),

¹H NMR (DMSO d₆) 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).

Příklad 84

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



K míchané suspensi 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).

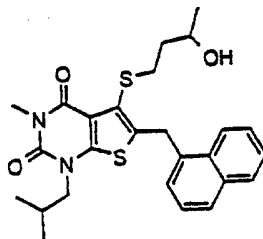
t.t. asi 150 °C,

MS (APCI) 393 ((M+H)⁺),

¹H NMR (DMSO d₆) 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).

Příklad 85

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



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-naftalenylmethyl)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 °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/isohehexan následovanou rekrystalisací ze směsi ethylacetat/isohehexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (58 mg).

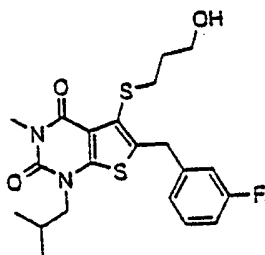
t.t. 162 až 163 °C,

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 lithiumpdiisopropylamidu 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°C pod atmosférou dusíku. Po 15 minutách se přidá další roztok lithiumpdiisopropylamidu (2,5 ml, 0,36 mmol). Po dobu dalších 3 hodin se reakční směs udržuje při teplotě -78°C . Přidá se 3-[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]-oxypropyl-4-methylfenylthiosulfonat (J. Med. Chem., 38, 2557 (1995), 0,286 g) a směs se 30 minut zahřívá na 50°C . Reakční směs se přidá do nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu 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 hydrogenuhlíčitanu sodného (100 ml) a 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 : isohexan (1:1), následuje rekrystalisace ze směsi ethylacetat/isohexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,058 g).

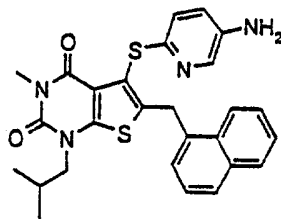
t.t. 99 až 100 °C,

MS (+ve APCI) 437 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) 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).

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



Práškové železo (0,85 g) a chlorid amonný (0,81 g) se přidají k míchané suspensi 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(5-nitropyridin-2yl)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 hydroxid 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 promyje 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).

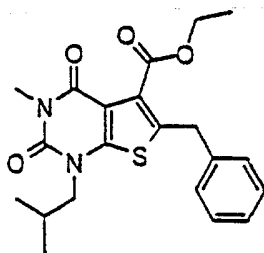
t.t. 208 až 209 °C,

MS (+ve APCI 503 ((M+H)⁺),

¹H NMR (DMSO d₆) 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]



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

ethylkyanacetatu (2,81 ml) v dimethylformamidu (15 ml) podle postupu z příkladu příkladu 1, krok b), aby se získala sloučenina pojmenovaná v podzáhlaví (4,13 g) jako olej.

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).

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.

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).

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

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

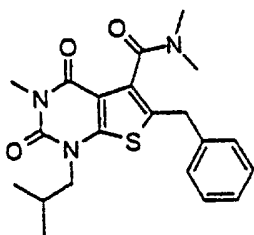
sodného (1,24 g) a jodmethanu (1,14 ml) v ethanolu (24 ml) na odparek podle postupu z příkladu 4, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (1,58 g).

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).

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



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).

t.t. 238 °C (rozklad),

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).

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 hydrogenuhlíčitanu 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/isohehexan, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,025 g).

t.t. 144 až 146 °C,

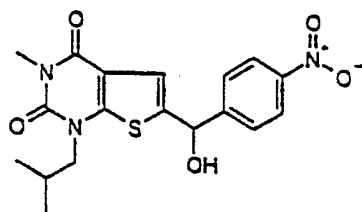
MS (+ve APCI) 400 ((M+H)⁺),

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).

Příklad 90

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



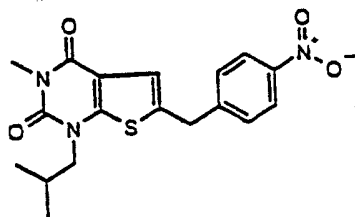
Připraví se z 3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu (příklad 51, krok c) a 4-nitrobenzaldehydu podle postupu z příkladu 51, krok d).

t.t. 156 °C,

¹H NMR (DMSO d₆) 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).

Příklad 91

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



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.

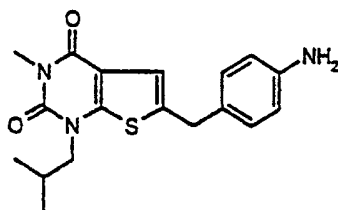
t.t. 127 °C,

MS (+ve APCI) 372 ((M-H)⁺),

¹H NMR (DMSO d₆) 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).

Příklad 92

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



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 a vodu. Organická vrstva se shromáždí, vysuší síranem hořečnatým a potom odpaří. Výsledný olej se vyčistí HPLC s normální fází (isohexan : ethylacetat 80 až 0 : 20 až 100), aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (20 mg).

t.t. 104 °C,

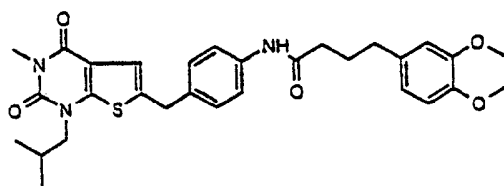
MS (+ve APCI) 344 ((M+H)⁺),

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).

Příklad 93

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



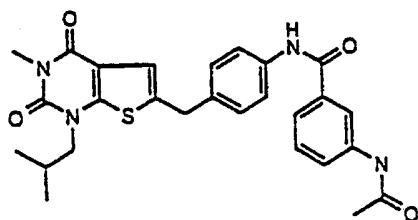
K roztoku N-ethyl-N'-[3-(dimethylamino)-propyl]karbodiimidu (37 mg), 1-hydroxybenzotriazolu (26 mg) a kyseliny 4-(3,4-dimethoxyfenyl)butanové (36 mg) v dichlormethanu (6 ml) se přidá 6-(4-aminofenylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion (45 mg) v dichlormethanu (2 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 (isohexan : ethylacetat 50 až 0 : 50 až 100), aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (19 mg) jako pěna.

MS (+ve APCI) 550 ((M+H)⁺),

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).

Příklad 94

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.

t.t. 230 °C,

MS (+ve APCI) 505 ((M+H)⁺),

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

Inhibice reakce lidských smíšených lymfocytů (MLR)

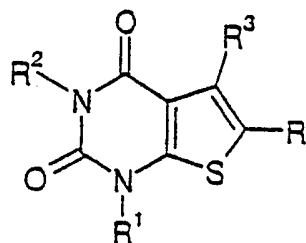
Test MLR se provádí na mikrotitračních plotnách s 96 jamkami s plochým dnem. Sloučeniny se připraví jako 10mM kmenový roztok v dimethylsulfoxidu. Připraví se jeho 50ti násobné zředění v RPMI. Z tohoto roztoku se

připraví sériová naředění. Do jamky se přidá 10 μ l 50ti násobného zředění kmenového roztoku nebo jeho ředění tak, aby se při stanovení získaly koncentrace od 9,5 μ m 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 penicilinm/streptomycinm. 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.

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

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce (I):



(I)

ve kterém

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

Ar^1 je naftyl, chinolyl, isochinolyl, 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 Ar^1 je fenyl případně substitutovaný 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, $-CH_2N(R^6)_2$, $-NH SO_2 CF_3$, alkylsulfonylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, $-NHC(O)R^{6a}$, CO_2R^7 nebo $-C(O)NR^8R^{8a}$,

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

R^5 představuje H nebo OH,

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

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 arylová skupina nebo arylová 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, alkoxylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, halogenu nebo trifluormethylu,

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

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

Ar^2 je acenaftenyl, indanyl, iminodihydrobenzofuryl 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, halogen nebo trifluormethylu,

R^1 a R^2 jsou nezávisle H, alkylová skupina s 1 až 6

atomy uhlíku, alkenylová skupina se 3 až 6
atomy uhlíku, CH₂-cykloalkylová skupina se 3 až
5 atomy uhlíku v cykloalkylové části nebo
cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku,

R³ představuje H, X-R⁹ nebo X-Ar³,

X představuje S(O)_n, C(O)NR¹⁰, C(O)O, NH(CO)NR¹⁰,
NH(CO)O nebo SO₂NR¹⁰,

n je 0, 1 nebo 2,

R⁹ představuje methylovou skupinu případně
substituovanou jedním nebo více substituenty
zvolenými z CN, CO₂H, alkoxykarbonylové skupiny
s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části,
5-tetrazolyl, SO₂NH₂ nebo C(O)NR¹¹R¹², nebo
R⁹ 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, CO₂H, alkoxylové skupiny s 1
až 5 atomy uhlíku, alkoxykarbonylové skupiny s 1
až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, 5-tetra-
zolyly, azidu, ftalimidoskupiny, SO₂NH₂,
C(O)NR¹¹R¹², NR¹³R¹⁴, NHC(O)R¹⁵ nebo NHSO₂R¹⁶,

kde R¹¹, R¹², R¹³ a R¹⁴ každý nezávisle představuje
H nebo alkylovou skupinu s až 4 atomy uhlíku,

R¹⁵ představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy
uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo

alkoxyalkylenovou skupinu obsahující až 6 atomů uhlíku, a

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 SO_2NR^{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,

R^{10} představuje H, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo je spojen s R^9 jak je definován výše, a

Ar^3 je fenyl, pyridyl nebo pyridin-N-oxid, přičemž každý z nich může být případně substituován jedním nebo více substituenty zvolenými z OH, NO_2 , NH_2 , $NHSO_2CF_3$, alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, bis-alkansulfonyl-aminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkoxykarbonylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

2. Sloučenina podle nároku 1, 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, alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenu nebo trifluormethylu,

nitroskupiny, aminoskupiny, kyanoskupiny, fenoxyskupiny nebo $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{6a}$.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, ve které R^4 představuje H, methyl nebo ethyl.

4. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 3, ve které Ar^2 je indanyl, iminodihydrobenzofuranyl nebo hydroxylem substituovaný indanyl.

5. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 4, ve které 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.

6. Sloučenina podle některého z předchozích nároků, ve které R^9 představuje methylovou skupinu případně substituovanou CO_2H nebo $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, nebo alkylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku, která může být případně substituována jedním nebo dvěma substituenty zvolenými z OH, CO_2H , alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, azidu, ftalimid skupiny, $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{HC}(\text{O})\text{R}^{15}$ nebo $\text{NHSO}_2\text{R}^{16}$, nebo R^9 a R^{10} dohromady s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, mohou tvořit 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh, který může být případně substituovaný OH-skupinou.

7. Sloučenina podle některého z předchozích nároků, ve které R^{10} představuje H, methyl, nebo je spojen s R^9 , jak je definováno v nároku 1.

8. Sloučenina podle některého z předchozích nároků, ve které každý R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} představuje vodík.

9. Sloučenina podle některého z předchozích nároků, ve které R^{15} představuje methyl, methoxyskupinu, dimethylaminoskupinu nebo methoxymethylenovou skupinu.

10. Sloučenina podle některého z předchozích nároků, ve které R^{16} představuje methyl nebo trifluormethyl.

11. Sloučenina podle některého z předchozích nároků, ve které Ar^3 je fenyl, pyridyl nebo pyridin-N-oxid, každý z nich může být případně substituován 1 nebo 2 substituenty zvolenými z OH, NO_2 , NH_2 , methoxyskupiny, bis-methansulfonylaminoskupiny, methylkarbonylaminoskupiny nebo methoxykarbonylaminoskupiny.

12. Sloučenina podle nároku 1, která je zvolena 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-methylpro-
pyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyri-
midin-5-yl)thio]butanoatu],

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

methyl-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpro-
pyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyri-
midin-5-yl)sulfinyl]butanoatu],

methyl-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpro-
pyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyri-
midin-5-yl)sulfonyl]butanoatu],

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]pyri-
midin-2,4(1H,3H)-dionu,

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-methylpro-
pyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,

(+/-)-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-naftalenylmethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-karboxamidu,

(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-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,

(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-olu,

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-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,

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,

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,

1,2,3,4-tetrahydro-N-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-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,

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-methoxykarbonylamino)fenyl]thio]-3-methyl-1-(2-
-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl) thieno[2,3-d]pyri-
midin-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-methyl-
propyl)-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-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-
-yl)thio/propyl]methansulfonamidu,

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]trifluormethansulfonamidu,

5-[/3-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)propyl/-
thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylme-
thyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,

N-(2-hydroxyethyl)-N'-[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-ethylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-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,

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]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,

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

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]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,

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

6-[(1-hydroxy-1-(3-trifluormethylfenyl))methyl]-3-ethyl-1-(2-ethylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1,3H)-dionu,

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

07.04.00

-dionu,

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

6-[(1-hydroxy-1-(6-chinolinyl))methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-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,

(+/-)-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,

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

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

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

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,

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

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,

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,

3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(2-chinolinylmethyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu, soli kyseliny trifluoroctové,

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,

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

(+/-)-6-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-methyl-1-(2-
methylpropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu,

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,

(+/-)-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)-dionu,

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

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

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-methylpro-

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

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,

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

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,

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

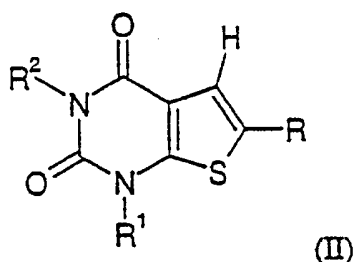
3-acetamido-N-[4-/(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-methyl/fenyl]benzamidu.

13. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (I), podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje:

a) přípravu sloučeniny obecného vzorce (I), kde X je SO

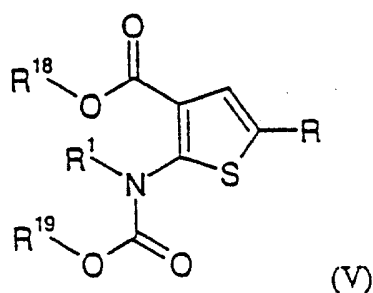
nebo SO_2 , oxidací sloučeniny obecného vzorce (I), kde X je $\text{S}(\text{O})_n$ a n je 0 nebo 1,

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



ve kterém R, R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, v nároku 1, 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 podle nároku 1, nebo se sloučeninou obecného vzorce (IV), L-S-R^{17} , ve kterém L představuje odštěpitelnou skupinu R^{17} má význam uvedený výše, nebo

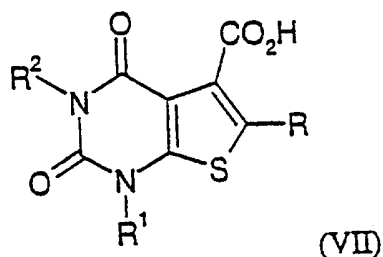
c) přípravu sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R^3 představuje H, reakcí sloučeniny obecného vzorce (V)



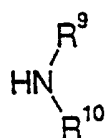
ve kterém R^{18} a R^{19} každý nezávisle představuje alkylovou nebo arylovou skupinu a R a R^1 mají význam definovaný v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce (VI), R^2NH_2 , kde R^2 má význam definovaný nároku 1, nebo

d) přípravu sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém X

je $C(O)NR^{10}$, reakcí sloučeniny obecného vzorce (VII)

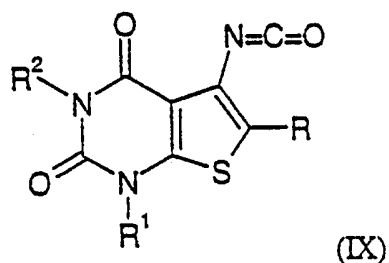


ve kterém R, R^1 a R^2 mají význam definovaný v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce (VIII)



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

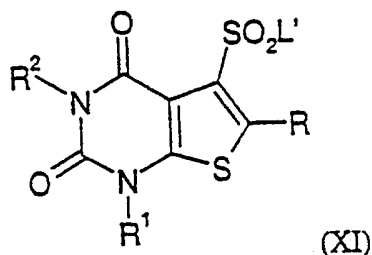
e) přípravu sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém X je $NH(CO)NR^{10}$, reakcí sloučeniny obecného vzorce (IX)



ve kterém R, R^1 a R^2 mají význam definovaný v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce (VIII), která je zde výše definována, nebo

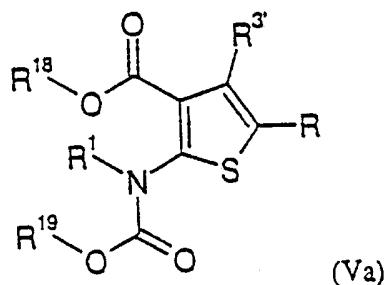
f) přípravu sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém X je $NH(CO)O$, reakcí sloučeniny obecného vzorce (IX) jak je definována výše, se sloučeninou obecného vzorce (X), R^9OH , ve kterém R^9 má význam definovaný v nároku 1, nebo

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



ve kterém L^1 představuje odštěpitelnou skupinu, jako je atom halogenu (např. chloru), a R, R^1 a R^2 mají význam definovaný v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce (VIII) jak je definována výše, nebo

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

případně po a), b), c), d), e), f), g) nebo h) převedení získané sloučeniny obecného vzorce (I) na další sloučeninu obecného vzorce (I) a/nebo vytvoření její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

14. Farmaceutický přípravek v y z n a č u j í c í
s e t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce (I)
nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát,

podle některého z nároků 1 až 12 společně s farmaceuticky přijatelným adjuvanciem, ředidlem nebo nosičem.

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

16. Sloučeninu obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát, podle některého z nároků 1 až 12, pro použití při léčení.

17. Použití sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, podle některého z nároků 1 až 12, pro přípravu léčiva pro použití při léčení.

18. Způsob ovlivňování imunosuprese, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podávání pacientovi terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, podle některého z nároků 1 až 12.

19. Způsob léčení nebo snižování rizika reversibilní obstrukční choroby dýchacích cest u pacienta trpícího uvedenou nemocí nebo s jejím rizikem, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podávání pacientovi terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, podle některého z nároků 1 až 12.