



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104197** (13) **C2**

(51) МПК

C07D 495/04 (2006.01)**A61K 31/505** (2006.01)**A61P 7/10** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

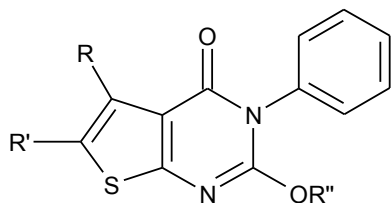
<p>(21) Номер заявки: a 2012 01451</p> <p>(22) Дата подання заявки: 13.02.2012</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.01.2014</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 27.08.2013, Бюл.№ 16</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.01.2014, Бюл.№ 1</p>	<p>(72) Винахідник(и): Різак Галина Вікторівна (UA), Тимчук Наталія Федорівна (UA), Щербак Олена Анатоліївна (UA), Шемчук Леонід Антонович (UA), Левашов Дмитро Вікторович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Машковский М.Д. Лекарственные средства.- Минск «Беларусь» 1988.- Том 1.-с.419-420, 422-423 Wang, Ke; Li, Jinfeng; Degterev, Alexei; Hsu, Emily; Yuan, Junying; Yuan, Chengye. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, vol. 17, № 5 p. 1455 – 1465 WO 2008/045406 A2; 17.04.2008 US 6 495 557 B1; 17.12.2002 RU 2142275 C1; 10.12.1999 RU 97114808 A; 10.07.1999 RU 97109827 A; 20.07.1999 UA 61111 C2; 17.11.2003</p>
--	--

(54) 2-АЛК(АЦИЛ)ОКСИ-4-ОКСО-3-ФЕНИЛ-5-R-6-R'-ТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИНИ, ЯКІ ВІЯВЛЯЮТЬ ДІУРЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ**(57) Реферат:**

Винахід належить до хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема до синтезу біологічно активних сполук у ряду тієно[2,3-d]піримідинів, які можуть бути використані як субстанції при створенні лікарських препаратів з діуретичною дією.

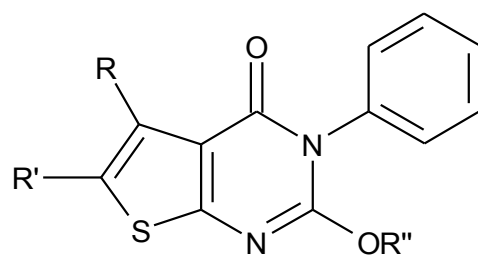
Задачею винаходу є одержання індивідуальних хімічних сполук, які виявляють виражену діуретичну активність.

Поставлена задача вирішується шляхом одержання 2-алк(ацил)оксі-4-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів загальної формули:



де R + R' = (CH₂)₃, R'' = Et або R = R' = Me, R'' = Ac, які виявляють діуретичну активність.

UA 104197 C2



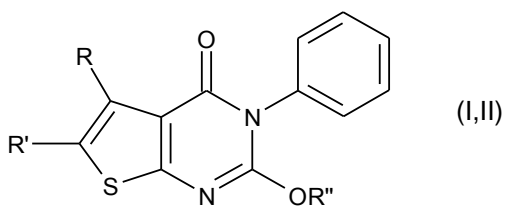
Винахід належить до хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема до синтезу нових біологічно активних сполук у ряду тієно[2,3-d]-піримідинів, які можуть бути використані як субстанції при створенні препаратів з діуретичною дією.

Важливим завданням сучасної фармацевтичної науки є пошук нових біологічно активних сполук з широким спектром терапевтичної активності при низькій токсичності одержаних засобів.

Актуальним є питання пошуку препаратів діуретичної дії. Широке застосування в медичній практиці знайшли сучасні діуретичні засоби гіпотіазид та фуросемід [1]. Суттєвими недоліками вказаних препаратів є те, що при тривалому застосуванні вони можуть викликати розвиток гіпокаліємії та гіпохлоремічного алкалозу, гіперурикемії, загострення латентного цукрового діабету, подагри, лейкопенії. Ці недоліки значно знижують терапевтичну цінність гіпотіазиду та фуросеміду [2].

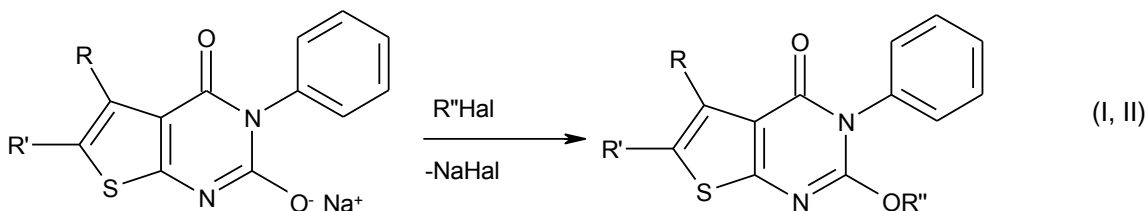
Задачею винаходу є одержання індивідуальних хімічних сполук, які виявляють виражену діуретичну активність.

Поставлена задача вирішується шляхом одержання 2-алк(ацил)оксі-4-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (I, II) загальної формули:



де $R+R' = (CH_2)_3$, $R'' = Et$ (I), $R=R' = Me$, $R'' = Ac$ (II), які виявляють діуретичну активність.

Синтез заявлених сполук здійснюють за схемою:



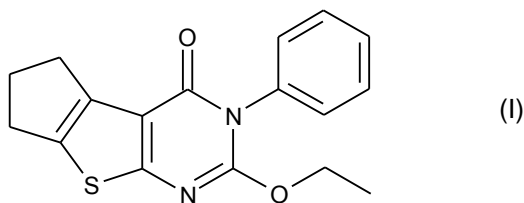
де Hal = Cl або Br.

Синтез базується на взаємодії натрієвих солей 2-оксі-4-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів з алкіл- або ацилгалогенідами при нагріванні. При охолодженні реакційної суміші в осад випадають цільові продукти (I, II) з виходом 55-75 %. Сполуки (I, II) - безбарвні кристалічні речовини, розчинні у ДМФА, ДМСО, ацетатній кислоті. Будову синтезованих сполук (I, II) підтверджено даними елементного аналізу та ЯМР 1H -спектроскопії.

Винахід ілюструється прикладами:

Приклад 1

Одержання варіанту заявлених сполук - 2-етоксі-4-оксо-3-феніл-5,6-триметиленотієно[2,3-d]піримідину (I) при $R+R' = (CH_2)_3$, $R'' = Et$, загальної формули:



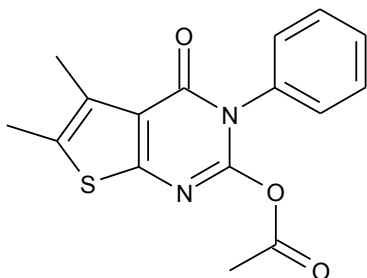
До розчину 1,53 г (0,005 моль) натрієвої солі 2-оксі-4-оксо-3-феніл-5,6-триметиленотієно[2,3-d]піримідину в 30 мл етанолу додають розчин 0,35 мл (0,006 моль) етилброміду в 5 мл етанолу. Реакційну суміш кип'яють 2 год.; цільовий продукт (I), який випадає в осад при охолодженні, промивають на фільтрі теплою (20-22 °C) водою. Вихід сполуки (I) 1,22 г (78 %) (з етанолу). Т.

пл. 186-188 °С. Знайдено/вираховано (%): С - 65,28/61,13, Н - 5,09/5,16, N-8,96/8,97. Брутто-формула - C₁₇H₁₆N₂O₂S.

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 1,30 т (3H, CH₃), 1,80-2,50 м (6H, (CH₂)₃), 4,00 к (2H, CH₂), 7,20-7,40 м (Ph).

5 Приклад 2

Одержання варіанту заявлених сполук - 2-ацетоксі-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідину (II) при R=R' = Me, R'' = Ac, загальної формули:



(II)

10 До розчину 2,94 г (0,01 моль) натрієвої солі 2,4-діоксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідину у 50 мл ацетатної кислоти додають 1,4 мл (0,01 моль) триетиламіну та краплями 0,94 мл (0,011 моль) ацетилхлориду. Реакційну суміш кип'яють 2 год.; цільовий продукт (II), який випадає в осад при охолодженні, промивають на фільтрі теплою (20-22 °С) водою. Вихід сполуки (II) 1,73 г (55 %) (з етанолу). Т. пл. 280-280 °С. Знайдено/вираховано (%): С - 61,45/61,13, Н - 4,65/4,49, N-8,89/8,91. Брутто-формула - C₁₆H₁₄N₂O₃S.

15 Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 2,20 м (6H, 2CH₃), 2,50 с (3H, CH₃), 7,20 м (2H, Ph), 7,40 м (3H, Ph).

Авторами було досліджено гостру токсичність та діуретичну активність заявлених сполук.

Приклад 3

20 Вивчення діуретичної активності заявлених сполук (I, II) проводили на білих щурах-самцях масою 200-250 г. Для дослідження впливу цих сполук на секреторну функцію нирок в кожній серії досліду використали по 5 тварин. Суспензований розчин заявлених сполук (I, II), стабілізований твіном-80, вводили у шлунок щурів спеціальним зондом у дозах, що відповідають ЕД₅₀ препарату порівняння [3-5] - гіпотіазиду - 40 мг/кг. До водного навантаження тваринам не давали корму та води протягом 2-3 год. Одночасно проводили контрольні досліди на тваринах в аналогічних умовах. Далі тваринам у шлунок подавали водне навантаження із розрахунку 3 мл на 100 г маси білих щурів та розташовували їх в індивідуальні обмінні клітки, пристосовані для збирання сечі. Кількість сечі вимірювали щогодини протягом 4 год.

Діуретичну активність виражали у відсотках і визначали здатність речовин (I, II) стимулювати видільну функцію нирок. Кількість сечі, виділеної контрольною групою тварин, приймали за 100 %. Розрахунки проводили за формулою:

$$DA = (V_d/V_k) \cdot 100 \%,$$

де DA - діуретична активність у відсотках;

V_d - об'єм сечі, виділеної дослідною групою тварин, мл;

V_k - об'єм сечі, виділеної контрольною групою тварин, мл.

35 Гостру токсичність заявлених сполук (I, II), проводили експрес-методом визначення середньосмертельних доз (LD₅₀) хімічних речовин [6]. Дослідним шляхом доведено, що LD₅₀ для обох заявлених сполук, як при внутрішньошлунковому, так і при внутрішньоочеревинному введенні перевищує 5000 мг/кг. За класифікацією Сидорова К.К. [7] заявлені сполуки можуть бути віднесені до практично нетоксичних.

40 Відповідно гостра токсичність препарату порівняння - гіпотіазиду 1175 мг/кг.

Дані дослідів наведені у таблиці.

Діуретична активність та гостра токсичність 2-алк(ацил)оксі-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтієно [2,3-d]піримідинів (I, II)

Сполука	Доза, мг/кг	Об'єм сечі на 100 г тварини	Середня діуретична активність, %	LD ₅₀ , мг/кг
I	29,84	2,58±0,37	157,21	>5000
II	31,44	2,65±0,38	161,48	>5000
Контроль		1,64±0,31	100,00	-

Аналіз результатів вивчення діуретичної активності показав, що заявлені сполуки (I, II) в умовах водного навантаження викликають збільшення видільної функції нирок на 57,21-61,48 % відносно контролю, на відміну від препарату порівняння - гіпотіазиду (54 %).

За діуретичною активністю заявлені сполуки (I, II) перевищують препарат порівняння - гіпотіазид при нижчій токсичності.

Об'єктом винаходу є нові індивідуальні сполуки 2-алк(ацил)оксі-4-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідини (I, II), які виявляють діуретичну активність при низькій токсичності. Заявлені сполуки одержують з використанням стандартних доступних хімічних реактивів простим технологічним способом, який може бути здійснений в умовах хіміко-фармацевтичного підприємства на стандартному обладнанні.

Заявлені сполуки становлять інтерес для подальших поглиблених досліджень з метою створення на їх основі нових ефективних і безпечних фармацевтичних засобів комплексної дії.

Джерела інформації:

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства. В 2-х томах. - 14-е изд. - М.: Новая волна, 2003. - Т. 1. - С. 46, 170, 171.

2. Чекман И. С. Осложнения фармакотерапии. - Киев: "Здоров'я", 1980. - С. 92-94.

3. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. О. В. Стефанова. - К.: Видавничий дім "Авіцена", 2001. - С. 292-297.

4. Хаджай Я. И. О графическом способе определения эффективной дозы и её доверительных границ при учете реакций в градуированной форме // Фармакология и токсикология - 1968, № 1. - С. 118-123.

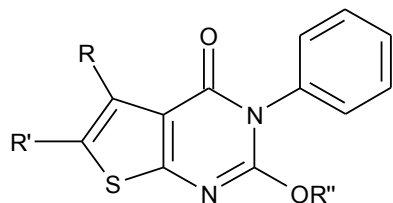
5. Лакин Г. Ф. Биометрия. - М.: Высшая школа, 1990. - 352 с.

6. Пастушенко Т. В., Маруший Л. Б., Жуков А. А. Экспресс-метод определения среднесмертельных доз химических веществ // Гигиена и санитария. - 1985. - № 6. - С. 46-49.

7. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых промышленных химических веществ. - М: Медицина, 1973. - Вып. 13. - С. 47-57.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

2-Алк(ацил)оксі-4-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідини загальної формули:



де R + R' = (CH₂)₃, R'' = Et або R = R' = Me, R'' = Ac, які виявляють діуретичну активність.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601