



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **72647** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
C07D 417/00
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 7/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

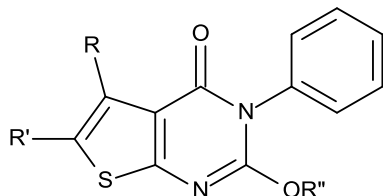
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2012 01452</p> <p>(22) Дата подання заявки: 13.02.2012</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 27.08.2012</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.08.2012, Бюл.№ 16</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, Україна (UA)</p>
--	--

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

(57) Реферат:

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



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

UA 72647 U

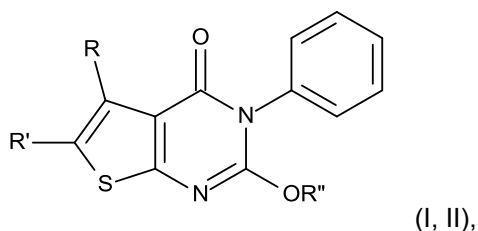
Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема до синтезу нових біологічно активних сполук у ряду тієно[2,3-d]-піримідинів, які можуть бути використані як субстанції при створенні препаратів з діуретичною дією.

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

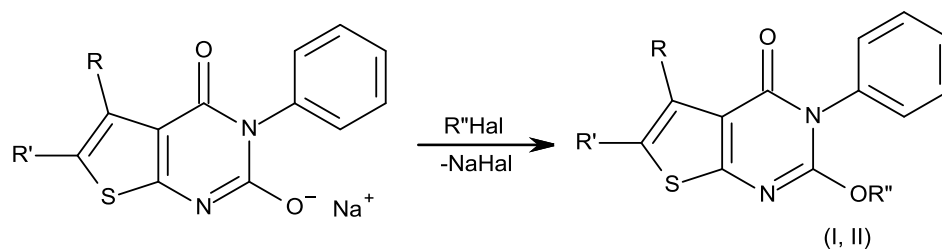
Актуальним є питання пошуку препаратів діуретичної дії. Широке застосування в медичній практиці знайшли сучасні діуретичні засоби гіпотіазид та фуросемід [1]. Суттєвими недоліками вказаних препаратів є те, що при тривалому застосуванні вони можуть викликати розвиток гіпокаліємії та гіпохлоремічного алкалозу,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

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

Поставлена задача вирішується шляхом одержання 2-алк(ацил)окси-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:

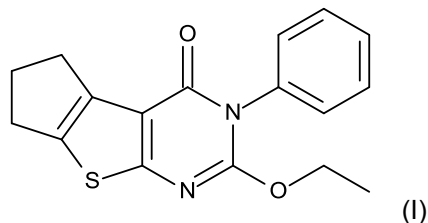


де Hal=Cl або Br.

Синтез базується на взаємодії натрієвих солей 2-окси-4-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]-піримідинів з алк(ацил)галогенідами 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.

Корисна модель ілюструється прикладами:

Приклад 1. Одержання варіанта заявлених сполук - 2-етокси-4-оксо-3-феніл-5,6-триметилєнотієно[2,3-d]піримідину (I) при $R+R'=(CH_2)_3$, $R''=Et$, загальної формули:

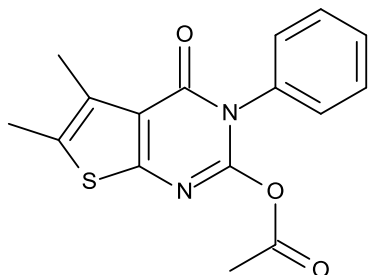


До розчину 1,53 г (0,005 моль) натрієвої солі 2-окси-4-оксо-3-феніл-5,6-триметилєнотієно[2,3-d]-піримідину в 30 мл етанолу додають розчин 0,35 мл (0,006 моль)

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 °С) 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.

5 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).

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



10 (II)

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.

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.

20 Приклад 3. 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. Суспендований розчин заявлених сполук (I, II), стабілізований твіном-80, вводили у шлунок щурів спеціальним зондом у дозах, що відповідають ED₅₀ 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.

30 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:

ДА=(V_д/V_к)·100 %, де ДА - діуретична активність у відсотках;

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

V_к - 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.

Таблиця

Діуретична активність та гостра токсичність 2-алк(ацил) окси-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 %).

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

Об'єктом корисної моделі є нові індивідуальні сполуки 2-алк(ацил)окси-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:

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

2. Чекман И.С. Осложнения фармакотерапии. К.: «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.

20 4. Хаджай Я.М, 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.

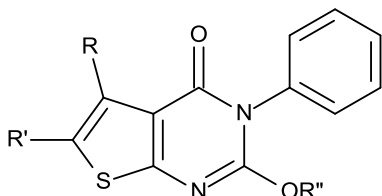
25 6. Пастушенко Т.В., Маруший Л.Б., Жуков А.А. Экспресс-метод определения среднесмертельных доз химических веществ // Гигиена и санитария. - 1985. - № 6. - С. 46-49.

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.

30

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

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



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

35