

**МОЗ УКРАЇНИ**  
**УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ**  
**ТА ПАТЕНТНО ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ**  
**(УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ)**

**ІНФОРМАЦІЙНИЙ**  
**ЛИСТ**

*про наукову (науково-технічну) продукцію, отриману за результатами наукової, науково-технічної та науково-організаційної діяльності підприємств, установ, організацій Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства освіти і науки України, Національної академії медичних наук України призначену для практичного застосування у сфері охорони здоров'я*

**м. Київ**

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
Український центр наукової медичної інформації  
та патентно-ліцензійної роботи  
(Укрмедпатентінформ)

# ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№154 - 2016

Випуск 27 з проблеми

«Фармація»

Підстава: рішення ПК

«Фармація»

Протокол № 96 від 20.04.2016 р.

ЗАВДУВАЧАМ НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ  
ЛАБОРАТОРІЙ ВИЩИХ МЕДИЧНИХ  
(ФАРМАЦЕВТИЧНОГО) НАВЧАЛЬНИХ  
ЗАКЛАДІВ, НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ  
УСТАНОВ

**СПОСІБ СИНТЕЗУ 2,4-ДІОКСО-1,4-ДИГІДРО-2Н-ТІЕНО  
[3,2-d]ПРИМІДИН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ  
ОКИСНЕННЯМ 2-ТІОКСО-4-ОКСО-2,3-ДИГІДРОТІЕНО[3,2-  
d]ПРИМІДИН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ**

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ**

**УКРМЕДПАТЕНТИНФОРМ  
МОЗ УКРАЇНИ**

А В Т О Р И:

**д-р хім. наук, проф. ЖУРАВЕЛЬ І. О.,  
канд. фарм. наук ТКАЧЕНКО О. В.,  
КРОЛЕНКО К. Ю.**

**Суть впровадження:** спосіб синтезу 2,4-діоксо-1,4-дигідро-2*H*-тієно[3,2-*d*]піримідин-3-карбонових кислот окисненням 2-тіоксо-4-оксо-2,3-дигідро-тієно[3,2-*d*]піримідин-3-карбонових кислот.

Пропонується для впровадження в роботу науково-дослідних лабораторій, вищих медичних та фармацевтичних навчальних закладів які займаються синтезом та дослідженнями властивостей 2,4-діоксо-1,4-дигідро-2*H*-тієно[3,2-*d*]піримідин-3-карбонових кислот.

Інформаційний лист складений за матеріалами НДР Національного фармацевтичного університету затвердженої МОЗ України «Молекулярний дизайн і цілеспрямований синтез нових біологічно активних органічних речовин та їх сфокусованих комбінаторних бібліотек» 0114U000944, 2014-2018рр.

Похідні тієно[3,2-*d*]піримідин-2,4-діону описані як анагетичні та протизапальні, противиразкові, протипухлинні засоби, засоби для лікування ускладнень цукрового діабету, серцево-судинної системи. Похідні 2,4-діоксо-1,4-дигідро-2*H*-тієно[3,2-*d*]піримідин-3-карбонових кислот в дослідженнях *in vitro* та *in vivo* проявили значну протипухлинну активність та високий рівень протимікробної активності. Наявність у складі 2,4-діоксо-1,4-дигідро-2*H*-тієно[3,2-*d*]піримідин-3-карбонових кислот двох активних центрів надає можливість розширення ряду похідних 3-*N*-заміщених 2-тіоксотієно[3,2-*d*]піримідин-4(1*H*)-онів за рахунок хімічної модифікації карбоксильної групи та реакцій алкілування та ацилування. Враховуючи синтетичний та фармакологічний потенціал похідних 4-діоксо-1,4-дигідро-2*H*-тієно[3,2-*d*]піримідин-3-карбонових кислот дослідження, пов'язані з розробкою шляхів їх синтезу, структурної модифікації, становлять безсумнівний науковий та практичний інтерес.

Відомий спосіб одержання 2,4-діоксо-1,4-дигідро-2*H*-тієно[3,2-*d*]піримідин-3-карбонових кислот реакцією метилового естеру 3-амінотієнофен-2-карбонової кислоти з трифосгеном в присутності триетиламіну з подальшою циклізацією отриманого метилового естеру 3-ізоціанатотієнофен-2-карбонової кислоти з амінокислотами не дозволяє використовувати цей метод у мовах лабораторії вважаючи на специфічні умови та токсичність трифосгену.

Пропонується спосіб синтезу 2,4-діоксо-1,4-дигідро-2Н-тієно[3,2-d]піримідин-3-карбонових кислот, в якості вихідних продуктів якої використовуються метиловий естер 3-ізотіоціанатотіофен-2-карбонової кислоти, амінокислоти, гідрогену пероксид, які є економічно доступними реагентами, що робить запропонований спосіб отримання кінцевих речовин економічно вигідним. Синтез здійснюється у дві стадії.

Першою стадією синтезу є отримання 4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-3-карбонової кислоти реакцією метилового естера 3-ізотіоціанатотіофен-2-карбонової кислоти та відповідних амінокислот. Подальший синтез цільових 2,4-діоксо-1,4-дигідро-2Н-тієно[3,2-d]піримідин-3-карбонових кислот полягає в окисненні відповідних 4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-3-карбонової кислот розчином гідроген пероксиду у лужному середовищі при охоложенні.

Спосіб одержання 2,4-діоксо-1,4-дигідро-2Н-тієно[3,2-d]піримідин-3-карбонових кислот ілюструється таким прикладом:

2,4-діоксо-1,4-дигідро-2Н-тієно[3,2-d]піримідин-3-етанова кислота.

Аміноетанову кислоту (0,62 г.) поступово додавали до нагрітого розчину метилового естеру 3-ізотіоціанатотіофен-2-карбонової кислоти (0,996 г.) в 2-пропанолі (40 мл) та 50 % КОН (6 мл). Реакційну суміш нагрівали у колбі із зворотним холодильником 30 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду (100 мл), і підкислювали ацетатною кислотою до рН=6. Відфільтрований осад кристалізували з суміші етанол / DMF. Отриману 4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-3-етанову кислоту (1,12 г.) розчиняли у розчині 0,36 г. натрію гідроксиду, 100 мл води та 100 мл метанолу за кімнатної температури. Потім по краплях додавали 1,5 мл 50 % водний розчин гідроген пероксиду. Залишали реакційну суміш на ніч. Додавали 50 мл концентрованої хлоридної кислоти. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою й кристалізували із пропанол-2.

Вихід 0,78 г (75 %). Т. пл. 168-170 °С (пропанол).

Запропонований спосіб синтезу 2,4-діоксо-1,4-дигідро-2Н-тієно[3,2-d]піримідин-3-карбонових кислот дозволяє одержати стійкі сполуки, що зберігають свою структуру та фізико-хімічні властивості впродовж

тривалого часу.

*Переваги способу:*

- Отримання стійких кінцевих сполук.
- Економічна доступність вихідних речовин синтезу.
- Високий вихід цільових продуктів.

Запропонована методика синтезу є нескладною та може бути використана у різноманітних галузях хімічної та хіміко-фармацевтичної промисловості.

За додатковою інформацією з проблеми звертатись до авторів листа: національний фармацевтичний університет МОЗ України, тел. (057) 706-35-81.

---

Відповідальний за випуск: Горбань А.Є.

Підписано до друку 26.10.2016. Друк арк. 0,13. Обл.-вид. арк. 0,08. Тир. 112 прим.

Замовлення № 154. Фотоофсетна лаб. Укрмедпатентінформ МОЗ України,  
04655, Київ, проспект Степана Бандери, 19 (4 поверх).