

(19)



VALSTYBINIS PATENTŲ BIURAS

(10) **LT 3137 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3137**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 277/20,
A61K 31/425,
C07D 233/96,
C07D 263/46**

(21) Paraiškos numeris: **IP227**

(22) Paraiškos padavimo data: **1992 11 17**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 08 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 01 31**

(31,32,33) Prioritetas: **9009565.4, 1990 04 27, GB 9101563.6, 1991 01 24, GB**

(72) Išradėjas:

**Reijo Backstrom, FI
Erkki Honkanen, FI
Inge-Britt Linden, FI
Erkki Nissinen, FI
Aino Pippuri, FI
Pentti Pohto, FI
Tapio Korkolainen, FI**

(73) Patento savininkas:

Orlon-yhtymä Oy, Orlonintie 1, 02200 Espoo, FI

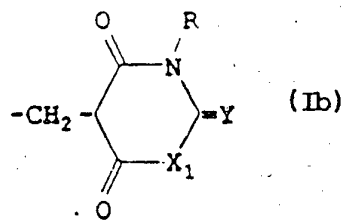
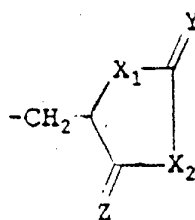
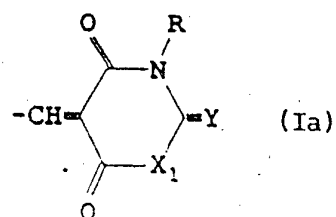
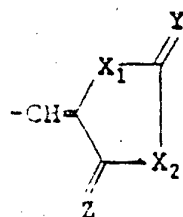
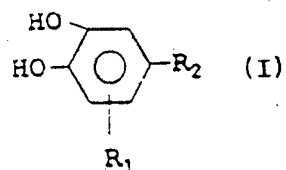
(74) Patentinis patikėtinis:

**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

Nauji farmakologiškai aktyvūs katecholio dariniai

(57) Referatas:

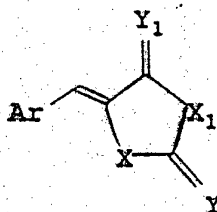


Formulę (1) atitinkantys junginiai, kurioje R_1 reiškia tokį elektriškai neigiamą pakaitalą, kaip nitro, halogeno ar ciano grupė, o R_2 yra grupė, pasirinkta iš (1a) ir (1b), kur R reiškia vandenilį arba alkilo, cikloalkilo, aralkilo ar arilo grupę, kurioje X_1 , X_2 , Y ir Z nepriklausomai reiškia deguonį ar sierą, priklausančius NR, kur R gali turėti aukščiau nurodytas reikšmes ir farmaciškai priimtinas jų druskos bei esteriai, naudingi dėl lipidų peroksidacijos atsiradusio audinių pakenkimo profilaktikai ir gydymui.

Šis išradimas yra susijęs su naujais katechino dariniais bei su jų farmaciškai priimtinais druskomis ir esteriais, kurie yra naudingi medicininiai antioksidantai. Šis išradimas taip pat siejasi su savo sudėtyje šių junginių turinčiomis farmacinėmis kompozicijomis ir su jų paruošimo būdu.

Medicininiais antioksidантаis laikomi junginiai, kurie gali būti naudojami dėl lipidų peroksidacijos atsiradusių audinių pakenkimų profilaktikai ar gydymui. Paprastai manoma, jog deguonies sąlygojamų radikalų sukeltas ląstelių pakenkimas, o ypač lipidų peroksidacijos atveju, yra reikšmingas širdies ligų, reumatinio artrito, vėžio, tam tikrų uždegiminių susirgimų, atmetimo reakcijų transplantacijos metu, išeminės ligos ir net senėjimo proceso faktorius.

Patente EP-A-343643 kalbama apie farmacines kompozicijas, savo sudėtyje turinčias junginių, atitinkančių formulę



kurioje Ar yra 1) nepakeistas fenilas, 2) fenilas, pakeistas nuo vieno iki trijų žemesnių alkilų, žemesnių alkoksilų, hidroksilų, halogenų, trifluormetilų, NR_{10} , R_{11} , kur R_{10} ir R_{11} reiškia nepriklausomai vandenilį ar žemesnįjį alkilą, NO_2 , merkaptą arba žemesnį alkiltiolą, 3) naftilas, 4) benzofuranilas, 5) benzotiofenilas, 6) 2-arba 3-tienilas, 7) 2-arba 3-indolilas, 8) 2- arba 3-furanilas arba 9) 2-, 3- arba 4-piridilas.

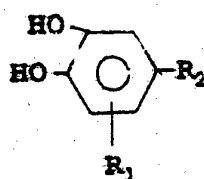
Y ir Y_1 yra deguonis arba sierą, X yra sierą, deguonis, NH arba NCH_3 , o X_1 yra NH ar NCH_3 bei farmaciškai priimtinos jų druskos, pasižyminčios kaip 5-lipoksigenazės ir/arba ciklooksigenazės inhibitoriai.

- 5 Japonijos patento paraiškoje Nr. 1052765, referuotoje CHEMICAL ABSTRACTS (CA 111 (17) 153788y), kalbama apie tiazolidinono darinius, laikomus naudingais aldoreduktazės inhibitoriais. GUPTA ir kiti, EUR. J. MED. CHEM-CHIM THER., 17 (5), 448-52, 1982 ir SRIVASTAVA ir
10 kiti, PHARMAZIE, 36 (4), 252-3, 1981 rašo apie 2-tiokso-4,6-pirimidindiono junginius, pasižyminčius antispazminiu aktyvumu. SOHDA ir kiti, CHEM. PHARM. BULL., 31 (2), 560-9, 1983 kalba apie 2,4-tioksolidiono darinius, kuriems būdingas priešopinis aktyvumas.

15

Ši išradimą atitinkančius junginius galima išreikšti formule 1,

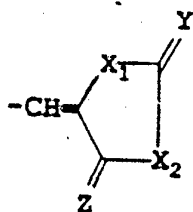
20



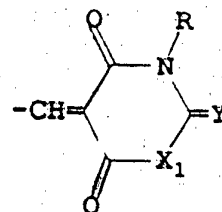
1,

kurioje R_1 yra toks elektroneigiamas pakaitas, kaip nitro, halogeno ar ciano grupė, o R_2 yra grupė, pasirenkama iš

25

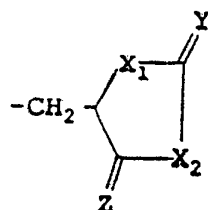


ir

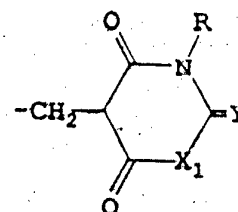


1a

30



ir

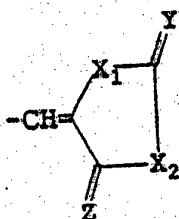


1b,

35

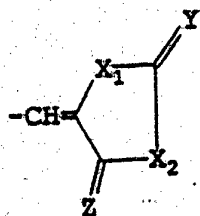
kurioje R reiškia vandenilį arba alkilo, cikloalkilo, aralkilo ar arilo grupę, X_1 , X_2 ir Z reiškia nepriklausomai deguonį, sierą arba NR, kur R gali būti toks, kaip apibūdinta aukščiau.

Pagal vieną išradimo įgyvendinimo variantą R_2 yra grupė, turinti penkianarį heterociklo žiedą, išreiškiamą formule



kurioje tiek X_1 , tiek X_2 yra NR, kur R reiškia vandenilį arba alkilą, Y reiškia deguonį ar sierą, o Z yra deguonis ar siera. Prie tinkamiausių žiedinių sistemų priskiriami 2-tioksoimidazolino-5-onai bei 2,5-imidazolidino-5-onai. Tokių junginių pavyzdžiais gali būti 4-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden]-2-tioksoimidazolidin-5-onas; 4-[(3,4-dihidroksi-5-chlorofenil)-metiliden]-2-tioksoimidazolin-5-onas; 4-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden]-2,5-imidazolidindionas ir 4-[(3,4-dihidroksi-5-cianofenil)metiliden]-2-tioksoimidazolidin-5-onas.

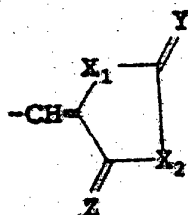
Pagal kitą išradimo įgyvendinimo variantą R_2 yra grupė



kurioje X_1 , Y ir Z nepriklausomai yra deguonis ar siera, o X_2 yra NR, kurioje R yra halogenas arba alkilas. Prie tinkamiausių žiedinių sistemų priskiriami 2-tioksotiazolidin-4-onai, 3-metil-2-tioksotiazolidin-4-onai, tiazolidin-2,4-dionai, 4-tiokso-2-oksazoli-

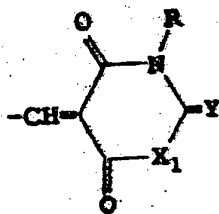
dinonai bei 4-tioksitiazolidin-2-onai. Konkrečiais pavyzdžiais yra 5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)-metiliden]-2-tioksotiazolidin-4-onas, 5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden]-3-metil-2-tioksotiazolidin-4-onas; 5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden]-tiazolidin-2,4-dionas; 5-[(3,4-dihidroksi-5-Chlorofenil)metiliden]-tiazolidin-2,4-dionas; 5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden]-4-tiokso-2-oksazolidinonas; 5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden]-4-tioksotiazolidin-2-onas bei 5-[(3,4-dihidroksi-5-cianofenil)-metiliden]-2-tioksotiazolidin-4-onas.

Pagal kitą išradimo įgyvendinimo variantą R_2 yra grupė

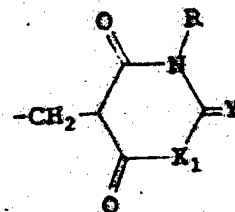


kurioje X_1 ir Z nepriklausomai yra deguonis ar siera, o Y bei X_2 yra NR , kur R reiškia vandenilį. Tinkama žiedinė sistema yra 2-aminotiazolidin-4-onas. Konkrečiu pavyzdžiu yra 5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)-metiliden]-2-aminotiazolidin-4-onas.

Pagal kitą išradimo įgyvendinimo variantą R_2 yra grupė, turinti šešianarį heterociklo žiedą, atitinkanti formulę



arba



kur Y reiškia deguonį arba sierą, X_1 reiškia NR , kur R yra vandenilis arba alkilas. Geriausiai tinkamu Y yra deguonis. Tinkamiausiomis žiedinėmis sistemomis yra

pirimidin-2,4,6-trionas. Tokių junginių pavyzdžiais yra 5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)-metiliden]-2,4,6-(1H, 3H, 5H)-pirimidintrionas bei 5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)-metil] (1H, 3H, 5H)-piridin-2,4,6-trionas.

5 Terminas "alkilas", šiame tekste vartojamas atskirai arba kaip kitos grupės dalis, reiškia tiek linijinę, tiek šakotą struktūrą turinčias grupes, kurios, pageidautina, turi nuo 1 iki 8 atomų, o geriausiai -
10 nuo 1 iki 4 anglies atomų.

Terminas "arilas" šiame tekste vartojama prasme reiškia monociklinę ar biciklinę savo žiedo dalyje turinčią 6 arba 10 anglies atomų grupę. Konkrečiu pavyzdžiu gali
15 būti fenilas.

Terminas "acilas" šiame tekste vartojama prasme reiškia alkilkarbonilo grupę. Alkilo grupė yra tokia, kaip apibūdinta aukščiau.

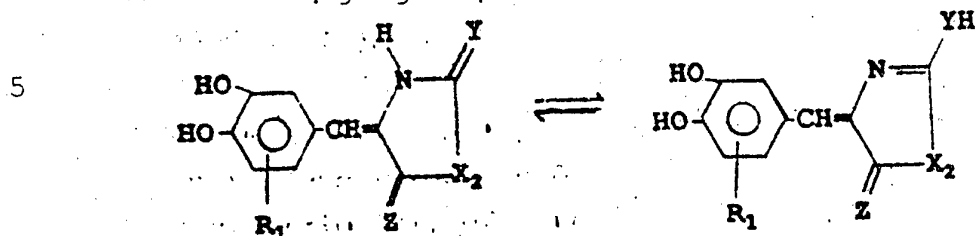
20 Terminas "aroilas" reiškia arilkarbonilo grupę. Arilo grupė yra tokia, kaip apibūdinta aukščiau.

Terminas "cikloalkilas" čia vartojama prasme reiškia prisotintas ciklines angliavandenilio grupes, turinčias, pageidautina, nuo 5 iki 7 anglies atomų.

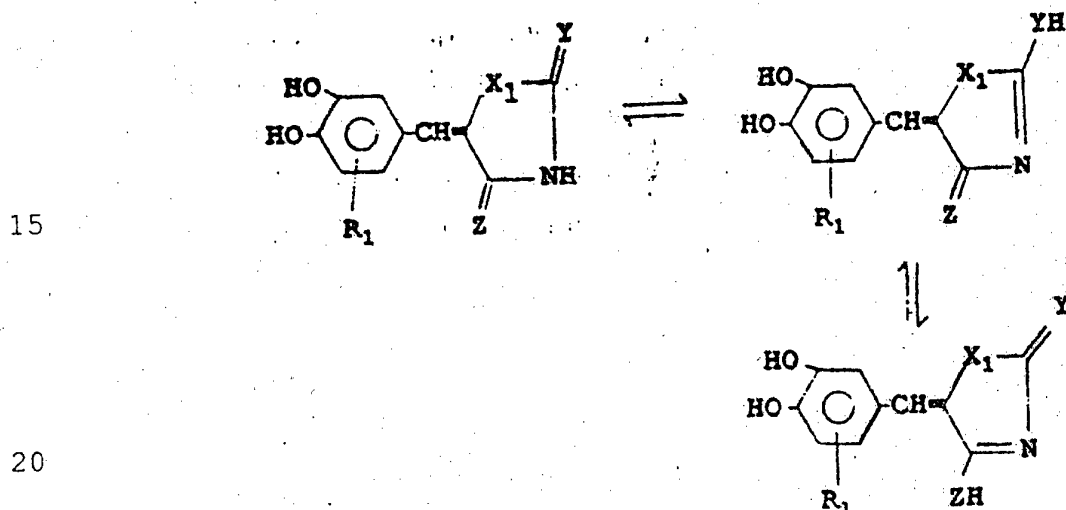
Terminas "halogenas" čia vartojama prasme reiškia fluoro, chloro, bromo ar jodo pakaitalą. Ypatingai
30 tinkamu yra chloras.

Jeigu R yra vandenilis, ši išradimą atitinkantys junginiai priklausomai nuo tirpalo pH gali taipogi egzistuoti ir atitinkamomis tautomerinėmis formomis.

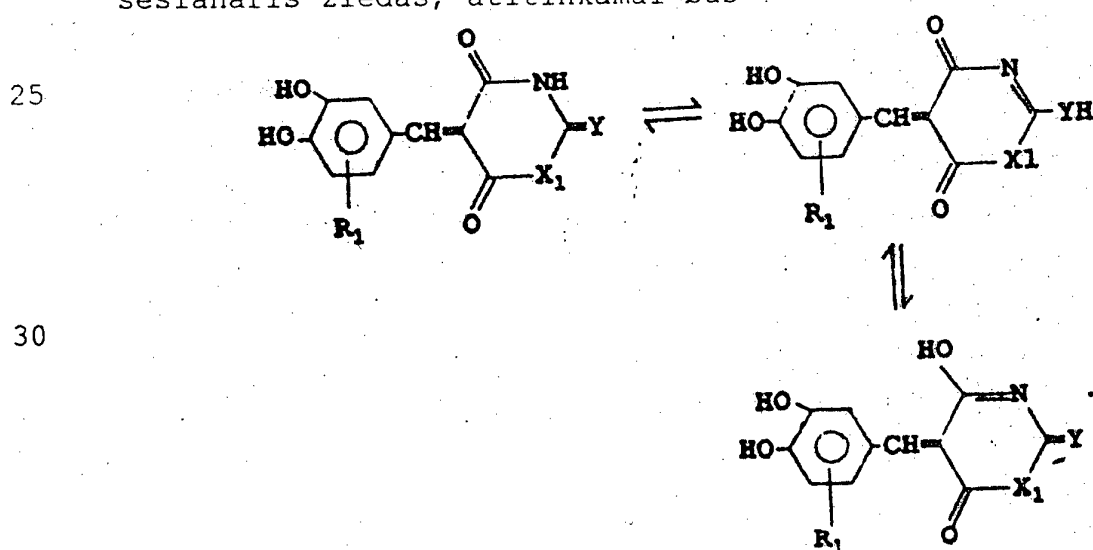
Tad, kad R_2 yra penkianaris žiedas, o X_1 yra NR, kuriame R reiškia vandenilį, tautomerinės formulę 1a atitinkančių junginių formos bus



o tautomerai, kai X_2 yra NR, kuriame R reiškia vandenilį, bus

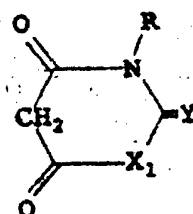
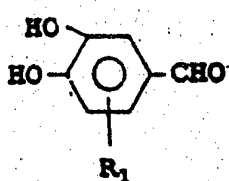


Tautomerinės formos junginių, kuriuose R_2 yra šešianaris žiedas, atitinkamai bus



35 Šis išradimas taip pat susijęs su formulę 1 atitinkančių junginių gavimu. Jame kalbama apie formulę 1 atitinkančių junginių gavimo būdą, kurio metu formulę

2 atitinkantis aldehidas, kuriame R_1 yra toks, kaip apibūdinta aukščiau, baze ar rūgštimi katalizuojamos reakcijos metu kondensuojamas su junginiais, savo sudėtimi atitinkančiais formules 3 arba 4



10

turinčias aktyvią metileno grupę, kurioje X_1 , X_2 , Y ir Z yra apibūdinti aukščiau. Reakcijos metu susidaro ši išradimą atitinkantis formule 1a išreiškiamas junginys.

15 Toliau formulėje 1a parodyta dviguba anglies-anglies jungtis, gali būti redukuojama, gaunant ši išradimą atitinkanti formule 1b išreiškiamą junginį.

Šis išradimas taip pat susijęs su farmaciškai priimtinomis šių junginių druskomis ir esteriais. Kalbant bendrais bruožais, tais esteriais, kurie gerai hidrolizuojasi fiziologinėse sąlygose, yra tokie esteriai, kurie formulę 1 atitinkančiuose junginiuose yra prisijungę prie fenolinių hidroksilo grupių. Bet kuri viena arba abi hidroksilo grupės gali esterifikuotis. Esterius sudarant, grupė arba grupės hidrolizės metu atskyla ir išsilaisvina aktyvusis junginys. Tinkamiausiais esteriais yra acilo ar aroilo dariniai.

30

Junginių druskas galima gauti žinomais metodais. Fiziologine prasme priimtinos druskos yra naudojamos kaip vaistinės medžiagos. Tinkamiausiomis yra natrio, kalio, amonio, kalcio ir magnio druskos.

35

Efektyvios junginio dozės dydis gali būti labai skirtingas. Tai priklauso nuo to, ar junginiai yra duodami profilaktiškai ar gydymui, nuo gydomosios būsenos sunkumo bei nuo vartojimo būdo. Efektyvia doze žmonėms turėtų būti maždaug nuo 1 iki 1000 mg per dieną.

Ši išradimą atitinkančių junginių dozės yra sudaromos, vadovaujantis specialistams žinomais principais. Savo sudėtimi ši išradimą atitinkantys junginiai yra duodami pacientui arba grynai, arba derinyje su tinkamomis farmacinėmis medžiagomis tablečių, dražė, kapsulių, žvakučių, emulsijų, suspensijų ar tirpalų pavidalu. Aktyviojo junginio kiekis receptūroje gali būti nuo 1 iki 100 sv. %.

Pagalbinių receptūros komponentų pasirinkimas atliekamas įprastu specialistams būdu. Visiškai suprantama, kad tinkami tirpikliai, želatiną sudarantys komponentai, dispersiniai komponentai. dažai ir t.t. yra naudojami įprastiniu būdu.

Šie vaistai gali būti skirti vidiniam ir išoriniam vartojimui.

Bandymų rezultatai

Junginių sugebėjimas sulaikyti radikalus

Su bandomais junginiais buvo atliktas reguliuojamas peroksidinimas peroksilradikalais, kurie atsiranda, vykstant šiluminiam 2,2'-azobis-(2-amidi-nopropano).HCl skilimui 37°C temperatūroje. Radikalo susidarymo greitis buvo sekamas liuminoliu sustiprintos chemiluminescencijos metodu. Pagal jos trukmę ir pagal tai, kad fenolinis antioksidanto vitamino E analogas TROLDX sulaiko du radikalus (BARCLAY, L ir kiti,

J.AM.CHEM.SOC. 106:2479-2481, 1984), apskaičiuojami stochiometriniai koeficientai. Gautieji rezultatai pateikiami lentelėje.

- 5 Lentelė. Įvairių bandomųjų junginių sugebėjimas sujungti peroksilo radikalus

Junginys	Stochiometrinis koeficientas
1	7,1
2	5,6
3	4,7
4	4,4
5	4,2
6	4,0
7	4,0
TROLOX	2,0
Askorbino rūgštis	0,7

- 10 1.4-[(3,4-dihidroksi-5-chlorofenil)metiliden] -2-tioksoimidazolidin-5-onas.

2.5-[(3,4-dihidroksi-5-cianofenil)metiliden] -2-tioksotiazolidin-4-onas.

- 15 3.4-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden] -2,5-imidazolindionas.

4.5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden] -2-tioksotiazolidin-4-onas.

20

5.4-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden] -2-tioksoimidazolidin-5-onas.

25

6.5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden] -2,4,5(1H, 3H, 5H)-pirimidintrionas.

7.4-[(3,4-dihidroksi-5-cianofenil)metiliden] -2-
tioksoimidazolidin-5-onas.

5 Sekantys pavyzdžiai nušviečia šį išradimą atitinkančių
junginių gavimą.

Pavyzdys 1

10 4-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden] -2-
tioksoimidazolidin-5-onas.

15 Tirpalas, savo sudėtyje turintis 2,9 g (0,025 mol) 2-
tiohidantoino, 4,6 g (0,025 mol) 3,4-dihidroksi-5-
nitrobenzaldehido ir 0,25 ml piperidino 50-tyje ml acto
rūgšties šildomas 7-8 valandas 100°C temperatūroje.
Kristalai nufiltruojami ir plaunami 2-propanoliu.
Išeiga - 5,0 g (71%), lydymosi taškas > 350°C
(skilimas).

20 Pavyzdys 2

5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden] -2-
tioksotiazolidin-4-onas.

25 Tirpalas, savo sudėtyje turintis 2,1 g (0,0157 mol)
rodanino, 2,76 g (0,015 mol) 3,4-dihidroksi-5-
nitrobenzaldehido ir 0,15 ml piperidino 10-tyje ml acto
rūgšties šildomas 7-8 valandas 100°C temperatūroje.
Ataušinus kristalai filtruojami ir plaunami 2-
30 propanoliu. Išeiga 4,0 g (89%), lydymosi taškas > 350°C
(skilimas).

Pavyzdys 3

35 5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden]-tiazolidin-
2,4-dionas.

Tirpalas, savo sudėtyje turintis 0,59 g (0,005 mol) tiazolidin-2,4-diono, 0,92 g (0,005 mol) 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido ir 0,05 ml piperidino 5-iuose ml acto rūgšties šildomas 7-8 valandas 80°C temperatūroje. Kristalai nufiltruojami ir plaunami etanoliu. Išeiga - 1,0 g (72%), lydymosi taškas - 295-298°C.

Pavyzdys 4

10

5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden]-2-aminotiazolidin-4-onas.

15

Tirpalas, savo sudėtyje turintis 0,58 g (0,005 mol) 2-aminotiazolidin-4-ono, 0,92 g (0,005 mol) 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido ir 0,05 ml piperidino 5-iuose ml acto rūgšties šildomas 24 valandas 100°C temperatūroje. Gautasis produktas filtruojamas ir plaunamas etanoliu. Išeiga - 1,2 g (86%), lydymosi taškas - 250°C (skilimas).

20

Pavyzdys 5

25

5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden]-4-tioksotiazolidin-2-onas.

30

Tirpalas, savo sudėtyje turintis 0,67 g (0,005 mol) 4-tioksotiazolidino-2-ono, 0,92 g (0,005 mol) 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido ir 0,05 ml piperidino 10-tyje ml acto rūgšties šildomas 8 valandas 100°C temperatūroje. Gautasis produktas filtruojamas ir plaunamas 2-propanoliu. Išeiga - 1,14 g (76,5%), lydymosi taškas > 350°C (skilimas).

35

Pavyzdys 6

5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden]-3-metil-2-etioksotiazolidin-4-onas.

5

Tirpalas, savo sudėtyje turintis 0,74 g (0,005 mol) 3-metil-2-tioksotiazolidin-4-ono, 0,92 g (0,005 mol) 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido, 0,05 ml piperidino 10-tyje ml acto rūgšties šildomas 8 valandas 100°C temperatūroje. Gautasis produktas filtruojamas ir plaunamas 2-propanoliu. Išeiga - 0,87 g (56%), lydymosi taškas -274-276°C.

10

Pavyzdys 7

15

5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden]-2,4,6 (1H, 3H, 5H)-pirimidin-trionas.

20

I tirpalą, susidedanti iš 1,28 g (0,01 mol) barbiturinės rūgšties ir 1,83 g (0,01 mol) 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido 20-tyje ml 2-propanolo palaipsniui įpilama 5,0 ml tionilo chlorido. Mišinys maišomas 100 valandų kambario temperatūroje. Gautasis produktas filtruojamas, plaunamas 2-propanoliu ir perkristalizuojamas iš acto rūgšties. Išeiga - 1,28 g (44%), lydymosi taškas - 269-272°C.

25

Pavyzdys 8

30

4-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden]-2,5-imidazolidindionas.

35

Tirpalas, savo sudėtyje turintis 0,65 g hidantoino, 0,92 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido ir 0,15 g amonio acetato 15-oje ml acto rūgšties virinamas su grižtamuoju šaldytuvu per naktį. Gautasis produktas filtruojamas ir plaunamas acto rūgštimi bei 2-

propanoliu. Išeiga - 0,56 g (42%), lydymosi taškas > 350°C.

Pavyzdys 9

5

5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden]-4-tiokso-2-oksazolidinonas.

10

Tirpalas, susidedantis iš 0,25 g 4-tiokso-2-oksazolono, 0,38 g 3,4-dihidroksi-5-nitrobenzaldehido ir 0,1 ml piperidino 5-iuose ml acto rūgšties šildomas per naktį 100°C temperatūroje. Gautasis produktas filtruojamas ir plaunamas acto rūgštimi. Išeiga - 0,05 g, lydymosi taškas - 245°C.

15

Pavyzdys 10

4-[(3,4-dihidroksi-5-cianofenil)metiliden]-2-tioksoimidazolidin-5-onas.

20

Tirpalas, susidedantis iš 0,58 g tiohidantoino, 0,82 g 3,4-dihidroksi-5-cianobenzaldehido ir 0,1 ml piperidino 10-tyje ml acto rūgšties šildomas 4 valandas 100°C temperatūroje. Gautasis produktas filtruojamas ir plaunamas eteriu. Išeiga - 0,51 g, lydymosi taškas - 210-213°C.

25

Pavyzdys 11

30

5-[(3,4-dihidroksi-5-cianofenil)metiliden]-2-tioksotiazolidin-4-onas.

35

Tirpalas, susidedantis iš 0,61 g rodanino, 0,72 g 3,4-dihidroksi-5-cianobenzaldehido ir 0,1 g piperidino 10-tyje ml acto rūgšties šildomas 4 valandas 100°C temperatūroje. Gautasis produktas filtruojamas ir

plaunamas 2-propanoliu. Išeiga - 0,35 g, lydymosi taškas $> 350^{\circ}\text{C}$.

Pavyzdys 12

5

4-[(3,4-dihidroksi-5-chlorofenil)metiliden]-2-tioksoimidazolidin-5-onas.

10

Tirpalas, susidedantis iš 1,16 g tiohidantoino, 1,72 g 3,4-dihidroksi-5-chlorbenzaldehido ir 0,2 ml piperidino 20-tyje ml acto rūgšties šildomas 4 valandas 100°C temperatūroje. Gautasis produktas filtruojamas ir plaunamas eteriu. Išeiga - 1,0 g, lydymosi taškas - $303-304^{\circ}\text{C}$.

15

Pavyzdys 13

5-[(3,4-dihidroksi-5-chlorfenil)metiliden]-tiazolidin-2,4-dionas.

20

Tirpalas, susidedantis iš 1,33 g tiazolidin-2,4-diono, 1,72 g 3,4-dihidroksi-5-chlorbenzaldehido ir 2 ml piperidino 20-tyje ml acto rūgšties šildomas 5 valandas 100°C temperatūroje. Išeiga - 1,9 g (70%), lydymosi taškas - $299-301^{\circ}\text{C}$.

25

Pavyzdys 14

30

5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metil]-(1H, 3H, 5H) piridin-2,4,6-trionas

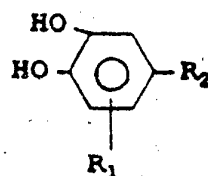
35

I 5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)-metiliden]-(1H, 3H, 5H) pirimidin-2,4,6-triono (pavyzdys 7) (1 g) suspensiją vandenyje (30 ml) palaipsniui supilamas natrio borohidrato (2 g) tirpalas vandenyje (10 ml). Tirpalas 10 minučių maišomas kambario temperatūroje ir parūgštinamas 1N druskos rūgštimi. Gautasis produktas

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, atitinkantis bendrąją formulę 1

5

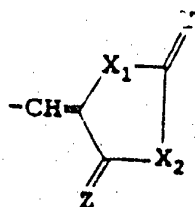


1,

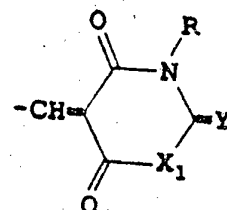
10

kurioje R_1 reiškia elektroneigiamą pakaitą, tokį, kaip nitro, halogeno ar ciano grupę, o R_2 yra grupė, pasirinkta iš

15

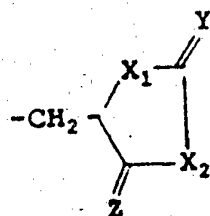


ir

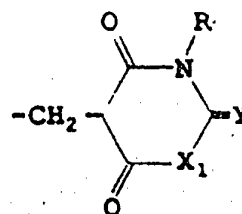


1a

20



ir



1b,

25

kur X_1 , X_2 , Y ir Z nepriklausomai yra deguonis, sierra arba NR, kur R reiškia vandenilį, alkilo, cikloalkilo, aralkilo ar arilo grupę arba farmaciškai priimtina jų druską arba esterį.

30

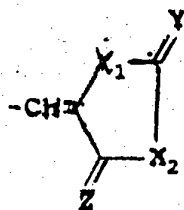
2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 yra ciano grupė.

3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 yra nitro grupė.

filtruojamas ir plaunamas vandeniu. Išėiga - 0,7 g,
lydymosi taškas - 263-266⁰C.

4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 yra halogeno grupė.

5. Junginys pagal vieną iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginyje, kurio formulė 1, R_2 yra grupė, išreiškiama formule 1a,



1a,

kurioje tiek X_1 , tiek X_2 yra NR, kur R reiškia vandenilį arba alkilą, Y - deguonį arba sierą, o Z - deguonį arba sierą.

6. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš

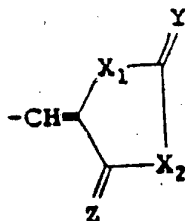
4-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden] -2-tioksoimidazolin-5-ono,

4-[(3,4-dihidroksi-5-chlorfenil)metiliden] -2-tioksoimidazolidin-5-ono bei

4-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden] -2,5-imidazolidindiono.

7. 4-[(3,4-dihidroksi-5-cianofenil)metiliden] -2-tioksoimidazolidin-5-onas arba farmaciškai priimtina jo druska ar esteris.

8. Junginys pagal vieną iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginyje pagal formulę 1, R_2 yra grupė, savo sudėtimi atitinkanti formulę 1a,



1a,

kurioje X_1 , Y ir Z nepriklausomai yra deguonis ar siera, o X_2 yra NR, kur R reiškia vandenilį ar alkilą.

9. Junginys pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis pasirenkamas iš grupės, susidedančios iš

5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden] -2-tioksotiazolidin-4-ono,

5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden] -3-metil-2-tioksotiazolidin-4-ono,

5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden] -tiazolidin-2,4-diono,

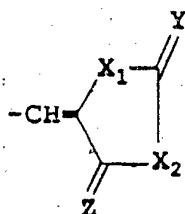
5-[(3,4-dihidroksi-5-chlorfenil)metiliden] -tiazolidin-2,4-diono,

5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden] -4-tiokso-2-oksazolidinono bei

5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden] -4-tioksotiazolidin-2-ono.

10. 5-[(3,4-dihidroksi-5-cianofenil)metiliden] -2-tioksotiazolidin-4-onas arba farmaciškai priimtina jo druska ar esteris.

11. Junginys, pagal vieną iš 1-4 punktų, b e s i s -
k i r i a n t i s tuo, kad junginyje, kurio formulė 1,
R₂ yra grupė, savo sudėtimi atitinkanti formulę 1a,

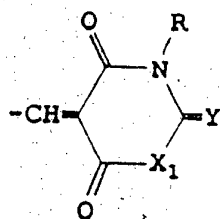


1a,

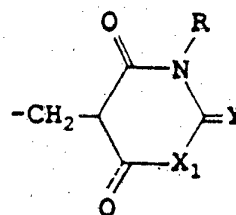
kurioje X₁ ir Z nepriklausomai yra deguonis ar siera, o
Y ir X₂ reiškia NR, kur R yra vandenilis.

12. 5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden]-2-amino-
tiazolidin-4-onas arba farmaciškai priimtina jo druska
ar esteris.

13. Junginys pagal vieną iš 1-4 punktų, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad junginyje, kurio formulė 1, R₂
yra grupė, atitinkanti formulę 1a, kurioje R₂ yra



arba



Y reiškia deguonį ar sierą, X₁ reiškia NR, kur R yra
vandenilis arba alkilas.

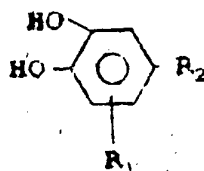
14. Junginys pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad Y reiškia deguonį.

15. 5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metiliden]-2,4,6
(1H, 3H, 5H) pirimidintrionas arba farmaciškai
priimtina jo druska ar esteris.

16. 5-[(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)metil]-(1H, 3H, 5H)pirimidin-2,4,6 trionas arba farmaciškai priimtina jo druska ar esteris.

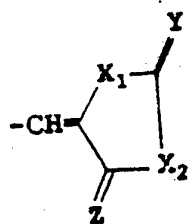
17. Farmacinė kompozicija, susidedanti iš aktyvaus komponento ir farmaciškai priimtino nešėjo ar skiediklio, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad aktyvus komponentas yra junginys pagal bet kurį iš 1-16 punktų.

18. Junginio, kurio formulė 1

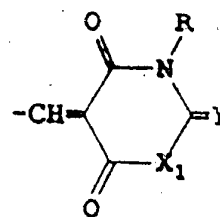


1,

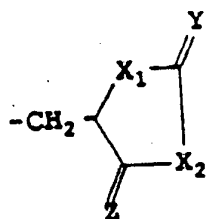
kurioje R_1 reiškia elektroneigiamą pakaitą toki, kaip nitro, halogeno ar ciano grupė, o R_2 yra grupė, parinkta iš



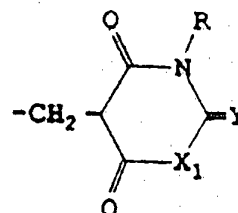
ir



1a

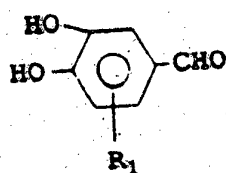


ir



1b,

kur X_1 , X_2 , Y ir Z nepriklausomai yra deguonis, siera arba NR, kur R reiškia vandenilį, alkilo, cikloalkilo, aralkilo ar arilo grupę, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vykdo aldehido, kurio formulė 2

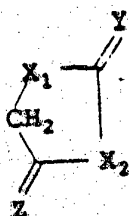


2,

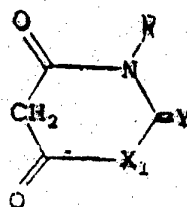
5

kur R_1 turi aukščiau nurodytą reikšmę, kodensaciją su junginiais, kurių formulės 3 arba 4 ir turi aktyvią metileno grupę

10



3,



4,

15

kur X_1 , X_2 , Y ir Z turi aukščiau nurodytas reikšmes kurios metu susidaro junginys turintis formulę 1, o po to diguba anglies-anglies jungtis parodyta formulėje 1a, gali būti redukuojama, gaunant junginį, išreikštą formule 1b.

20

19. Junginio pagal bet kuri iš 1-16 punktų panaudojimas medicininiam diagnozavimui arba gydymui chirurginiu arba terapiniu būdu.

25

20. Junginio pagal bet kuri iš 1-16 punktų panaudojimas lipidų peroksidacijos sukkelto audinių pakenkimo gydymui.

30

21. Junginio pagal bet kuri iš 1-16 punktų panaudojimas medikamentų gamybai, skirtų lipidų peroksidacijos sukeltų audinių pakenkimo gydymui.

35

22. Junginio pagal bet kuri iš 1-16 punktų panaudojimas medikamentų gamybai, skirtų širdies ligos, reumatinio

artrito, vėžio, uždegiminio susirgimo, atmetimo
reakcijos po transplantavimo, išėminės ligos ar
senėjimo gydymui.