



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61125 (13) C2

(51) 7 C07C275/36,323/43,

C07D213/75//A61K31/17,31/44

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 1,3-ДИЗАМІЩЕНІ СЕЧОВИНИ ТА СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 2000074337

(22) 16 12 1998

(24) 17 11 2003

(86) PCT/SK98/00019, 16 12 1998

(31) PV 1751-97

(32) 19 12 1997

(33) SK

(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р

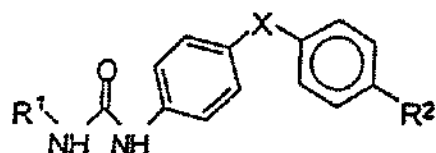
(72) Оремус Владімір, SK, Шаховські Венделін, SK, Фабєрова Вєра, SK, Какалік Іван, SK, Шмідтова Людміла, SK, Зєманєк Маріан, SK

(73) СЛОВАКОФАРМА, А С, SK

(56) US 3284433 A, 08 11 1966

EP 0709225 A, 01 05 1996

(57) 1 1,3-Дизаміщені сечовини загальної формули I



, I

де

X = O, S,

R² = NO₂, NH₂,

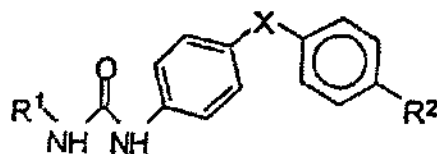
якщо R¹ означає 2-фторфеніл, 2,4-дифторфеніл, 2,5-дифторфеніл, 2,6-дифторфеніл, 2-хлорфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 2-метилфеніл, 4-метилфеніл, 2,4-диметилфеніл, 2,6-диметилфеніл, 3,5-диметилфеніл, 2,6-ди(метилетил)феніл, 2-трифторметилфеніл, 3-трифторметилфеніл, 4-трифторметилфеніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-адамантил, то R² означає нітрогрупу, і X=O,

якщо R¹ означає 4-нітрофеніл, 2-фторфеніл, 4-фторфеніл, 2,4-дифторфеніл, 2,5-дифторфеніл, 2,6-дифторфеніл, 2-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 2-метилфеніл, 4-метилфеніл, 2,4-диметилфеніл, 2,6-диметилфеніл, 3,5-диметилфеніл, 2,6-ди(метилетил)феніл, 2-трифторметилфеніл, 3-трифторметилфеніл, 4-трифторметилфеніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-адамантил, то R² означає нітрогрупу, і X=S,

і якщо R¹ означає 2,4-дифторфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 2,6-диметилфеніл, 2,6-ди(метилетил)феніл, R² означає аміногрупу, то X=O, S

2 1,3-Дизаміщені сечовини згідно з п. 1, які відрізняються тим, що їм властива інгібуюча активність відносно ферменту ацил-CoA холестеролацилтрансферази (ACAT)

3 Спосіб одержання 1,3-дизаміщених сечовин загальної формули I



, I

де

X=O, S,

R²=NO₂, NH₂,

якщо R¹ означає 2-фторфеніл, 2,4-дифторфеніл, 2,5-дифторфеніл, 2,6-дифторфеніл, 2-хлорфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 2-метилфеніл, 4-метилфеніл, 2,4-диметилфеніл, 2,6-диметилфеніл, 3,5-диметилфеніл, 2,6-ди(метилетил)феніл, 2-трифторметилфеніл, 3-трифторметилфеніл, 4-трифторметилфеніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-адамантил, то R² означає нітрогрупу, і X=O,

якщо R¹ означає 4-нітрофеніл, 2-фторфеніл, 4-фторфеніл, 2,4-дифторфеніл, 2,5-дифторфеніл, 2,6-дифторфеніл, 2-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 2-метилфеніл, 4-метилфеніл, 2,4-диметилфеніл, 2,6-диметилфеніл, 3,5-диметилфеніл, 2,6-ди(метилетил)феніл, 2-трифторметилфеніл, 3-трифторметилфеніл, 4-трифторметилфеніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-адамантил, то R² означає нітрогрупу, і X=S,

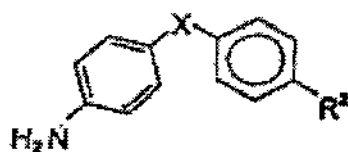
і якщо R¹ означає 2,4-дифторфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 2,6-диметилфеніл, 2,6-ди(метилетил)феніл, R² означає аміногрупу, то X=O, S,

який відрізняється тим, що амин загальної формули II

(13) C2

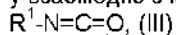
(11) 61125

(19) UA



, II

в якій R^2 і X мають вищевказані значення, вводять у взаємодію з ізоціанатом загальної формули III



в якій R^1 має вищевказані значення, причому ізоціанат необов'язково одержують *in situ* з відповід-

них реагентів

4 Спосіб згідно з п. 3, який відрізняється тим, що при одержанні ізоціанату *in situ* реакцію проводять у толуолі при температурі приблизно 80°C

5 Спосіб згідно з будь-яким з пп. 3-4, який відрізняється тим, що одержану 1,3-дизаміщену сечовину загальної формули I, в якій R^2 означає нітрогрупу, обробляють воднем у присутності падаєвого катализатора, внаслідок чого нітрогрупа відновлюється до аміногрупи

Винахід стосується сполук, основною властивістю яких є здатність інгібувати активність ферменту ацил-КоА холестерол-ацилтрансферази (ACAT), та способу їх одержання

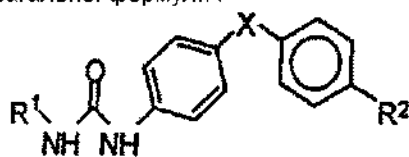
Фермент ацил-КоА холестерол-О-ацилтрансфераза (ЕС 2.3.1.26) (ACAT) відповідає за каталіз внутрішньоклітинної естерифікації холестерину. ACAT присутній у більшості тканин, таких як кишкова, печінкова тканини та тканина стінок артерії. Вважається, що цей фермент бере участь у ряді процесів, які лежать в основі розвитку атеросклерозу, абсорбції холестерину харчового походження, накопичення складних ефірів холестерину, секреції печінкою складних ефірів холестерину у вигляді холестерину дуже низької густини в плазму крові.

Відомо, що ряд речовин типу сечовини має властивості інгібіторів ACAT. Даний винахід стосується декількох нових прикладів 1,3-дизаміщених сечовин, що мають властивості інгібіторів ферменту ACAT.

У патентах EP 506532, FR 2674522, JP 93097802, US 5219859 описані сечовини, молекули яких містять похідні індоли. У патентах EP 865216, JP 95258199 А описане поєднання в молекулі ароматичної та аліфатичної частин. Про введення у молекулу сечовини 1,3-діоксоланового кільця згадувалось в Bioorg Med Chem Lett 1995, 5(15) 1581.

Незважаючи на той факт, що деякі з 1,3-дизаміщених сечовин, які мають подібну структуру, були описані в патенті США №3284433 як антиоксидантні агенти, і одна сполука подібної структури описана в заявці на європейський патент EP 0709225 як агент, що посилює забарвлення, 1,3-дизаміщені сечовини згідно з винаходом досі не були описані в літературі.

Об'єктом винаходу є 1,3-дизаміщені сечовини загальної формули I.



I

$X = O, S$
 $R^2 = NO_2, NH_2,$

в якій R^1 означає 2-фторфеніл, 2,4-дифторфеніл, 2,5-дифторфеніл, 2,6-дифторфеніл, 2-хлорфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 2-метилфеніл, 4-метилфеніл, 2,4-диметилфеніл, 2,6-диметилфеніл, 3,5-диметилфеніл, 2,6-ди(метилетил)феніл, 2-трифторметилфеніл, 3-трифторметилфеніл, 4-трифторметилфеніл, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-адамантил, а R^2 означає нітрогрупу, і $X = O$,

в якій R^1 означає 4-нітрофеніл, 2-фторфеніл, 4-фторфеніл, 2,4-дифторфеніл, 2,5-дифторфеніл, 2,6-дифторфеніл, 2-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 2-метилфеніл, 4-метилфеніл, 2,4-диметилфеніл, 2,6-диметилфеніл, 3,5-диметилфеніл, 2,6-ди(метилетил)феніл, 2-трифторметилфеніл, 3-трифторметилфеніл, 4-трифторметилфеніл, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-адамантил, а R^2 означає нітрогрупу, і $X = S$,

і якщо R^1 означає 2,4-дифторфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 2,6-диметилфеніл, 2,6-ди(метилетил)феніл, R^2 означає аміногрупу, і $X = O, S$.

Ще одним об'єктом винаходу є спосіб одержання вищезгаданих сполук згідно з винаходом, який полягає у тому, що ізоціанат (одержаний *in situ* або такий, що наявний на ринку) вводять у взаємодію з аміном, в результаті чого одержують сечовину, нітрогрупа якої може бути відновлена на наступному етапі до аміногрупи. Одержані таким чином сечовини інгібують ацил-КоА холестерол-ацилтрансферазу (ACAT).

Приклади

Приклад 1

1 -((2-Фторфеніл)-3-((4'-нітрофенокси)-феніл)-сечовина

До розчину 4'-нітрофеноксианліну (2.30г, 0.01 моль) в суміші діетилового ефіру (20мл) і тетрагідрофурану (20мл) при кімнатній температурі по краплях додають розчин 2-фторфенілізоціанату (1,1 еквів.) в діетиловому ефірі (20мл), і суміш перемішують протягом ночі. Осад відсмоктують, промивають діетиловим ефіром (20мл). Неочищений продукт очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол.

Аналіз для $C_{19}H_{14}FN_3O_4$

%C (розрах / одерж)	%H	%N
62 11/62 09	3 84/3 88	11 44/11 29

Вихід 48% Т пл 253-255°C

Приклад 2

1 -(2,4-Дифторфеніл)-3-((4'-нітрофенокси)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2,4-дифторфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 1

¹H-ЯМР (CDCl₃) 6 98-7 18(м, 5H, H-аром), 7 23-7 37(м, 1H, H-аром), 7 56(д, 2H, H-аром), 8 03-8 16(м, 1 H, H-аром), 8 24(д, 2H, H-аром), 8 50(с, 1H, NH), 9 13(с, 1H, NH)

¹³C-ЯМР (CDCl₃) 103 72(CH-аром), 110 96(CH-аром), 116 73(CH-аром), 119 88(CH-аром), 121 18(CH-аром), 122 02(CH-аром), 126 09(CH-аром), 136 94 141 91, 148 48, 152 27, 154 49, 159 80(C-аром), 163 46(C=O)

Аналіз для C₁₉H₁₃F₂N₃O₄

%C(розрах / одерж)	%H	%N
59 22/59 20	3 40/3 53	10 91/10 89

Вихід 85% Т пл 223-224°C

Приклад 3

1-(2,5-Дифторфеніл)-3-((4'-нітрофенокси)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2,5-дифторфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 1

¹H-ЯМР (CDCl₃) 6 73-6 88(м, 1H, H-аром), 7 04-7 35(м, 5H, H-аром), 7 56(д, 2H, H-аром), 7 98-8 11(м, 1 H, H-аром), 8 22(д, 2H, H-аром), 8 75-9 30(ш с, 2H NH)

¹³C-ЯМР (CDCl₃) 106 56(CH-аром), 107 75(CH-аром), 115 67(CH-аром), 116 74(CH-аром), 120 03(CH-аром), 121 21 (CH-аром), 126 08(CH-аром), 128 82, 136 62 141 95, 148 73, 151 95, 155 65, 160 38(C-аром), 163 42(C=O)

Аналіз для C₁₉H₁₃F₂N₃O₄

%C(розрах / одерж)	%H	%N
59 22/59 07	3 40/3 49	10 91/10 83

Вихід 76% Т пл 207-208°C

Приклад 4

1 -(2,6-Дифторфеніл)-3-((4'-нітрофенокси)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2,6-дифторфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 1

¹H-ЯМР (CDCl₃) 6 95-7 28(м, 6H, H-аром), 7 42-7 56(м, 2H, H-аром), 8 01-8 23(м, 3H H-аром), 8 94-9 05(м, 2H, NH)

¹³C-ЯМР (CDCl₃) 111 77(CH-аром), 116 82(CH-аром), 120 06(CH-аром), 121 18(CH-аром), 126 19(CH-аром), 127 11 (CH-аром), 137 31, 141 99, 148 48, 152 61, 155 65, 160 57(C-аром), 163 61(C=O)

Аналіз для C₁₉H₁₃F₂N₃O₄

%C (розрах / одерж)	%H	%N
59 22/59 10	3 40/3 55	10 91/10 78

Вихід 75% Т пл 231-232°C

Приклад 5

1-(2-Хлорфеніл)-3-((4'-нітрофенокси)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2-хлорфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 1

Аналіз для C₁₉H₁₄ClN₃O₄

%C (розрах / одерж)	%H	%N	%Cl
59 46/59 37	3 68/3 82	10 95/10 78	9 24/8 99

Вихід 63% Т пл 195-197°C

Приклад 6

1-(2,3-Дихлорфеніл)-3-((4'-нітрофенокси)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2,3-дихлорфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 1

Аналіз для C₁₉H₁₃Cl₂N₃O₄

%C (розрах / одерж)	%H	%N	%Cl
54 56/54 50	3 13/3 31	10 05/9 78	16 95/16 91

Вихід 74% Т пл 199-201°C

Приклад 7

1-(2,6-Дихлорфеніл)-3-((4'-нітрофенокси)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2,6-дихлорфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 1

Аналіз для C₁₉H₁₃Cl₂N₃O₄

%C (розрах / одерж)	%H	%N	%Cl
54 56/54 39	3 13/3 20	10 05/9 92	16 95/16 81

Вихід 66% Т пл 195-198°C

Приклад 8

1 -(3,5-Дихлорфеніл)-3-((4'-нітрофенокси)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 3,5-дихлорфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 1

Аналіз для C₂₀H₁₃Cl₂N₃O₄

%C (розрах / одерж)	%H	%N	%Cl
54 56/54 48	3 13/3 30	10 05/10 01	16 95/17 24

Вихід 56% Т пл 213-216°C

Приклад 9

1 -(2-Метилфеніл)-3-((4'-нітрофенокси)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2-метилфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 1

Аналіз для C₂₀H₁₇N₃O₄

%C (розрах / одерж)	%H	%N
60 11/65 96	4 72/4 89	11 56/11 48

Вихід 59% Т пл 112-116°C

Приклад 10

1-(4-Метилфеніл)-3-((4'-нітрофенокси)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 4-метилфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 1

Аналіз для $C_{20}H_{17}N_3O_4$

%C (розрах /одерж)	%H	%N
66 11/66 02	4 72/4 87	1156/11 40

Вихід 64% Т пл 168-170°C

Приклад 11

1-(2,4-диметилфеніл)-3-((4'-нітрофенокси)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2,4-диметилфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 1

Аналіз для $C_{21}H_{19}N_3O_4$

%C (розрах /одерж)	%H	%N
66 83/66 87	5 07/5 10	11 13/11 05

Вихід 73% Т пл 165-169°C

Приклад 12

1-(2,6-диметилфеніл)-3-((4'-нітрофенокси)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2,6-диметилфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 1

1H -ЯМР ($CDCl_3$) 2 22(с, 6H, CH_3), 7 04-7 17(м, 7H, H-аром), 7 57(м, 2H H-аром), 7 74(с, 1H, NH), 8 23(д, 2H, H-аром), 8 87(с, 1H, NH)

^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$) 18 19(2х CH_3), 116 61 (CH-аром), 119 54(CH-аром), 121 08(CH-аром), 126 07(CH-аром), 127 67(CH-аром), 135 53(CH-аром), 125 93, 135 51, 137 95, 141 82, 147 87, 153 10(CH-аром), 163 64(C=O)

Аналіз для $C_{21}H_{19}N_3O_4$

%C (розрах /одерж)	%H	%N
66 83/66 87	5 07/5 18	11 13/10 98

вихід 68% т пл 249-250°C

Приклад 13

1-(3,5-диметилфеніл)-3-((4'-нітрофенокси)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 3,5-диметилфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 1

Аналіз для $C_{21}H_{19}N_3O_4$

%C (розрах /одерж)	%H	%N
66 83/66 78	5 07/5 22	11 13/11 06

Вихід 58% Т пл 145-147°C

Приклад 14

1-(2,6-ди-(метилетил)-феніл)-3-((4'-нітрофенокси)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2,6-ди-(метилетил)фенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 1

1H -ЯМР ($CDCl_3$) 1 18(д, 6H, $2xCH_3$), 3 22(репт, 2H, $2xCH$), 7 06-7 30(м, 7H, H-аром), 7 56(д, 2H, H-аром), 7 63(с, 1H, NH), 8 23(д, 2H, H-аром), 8 78(с, 1H, NH)

^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$) 23 31 ($2xCH_3$), 27 86($2xCH$), 116 58(CH-аром), 119 44(CH-аром), 120 86(CH-аром), 122 72(CH-аром), 125 87(CH-аром), 146 53(CH-аром), 127 08, 132 14, 137 80, 141 83, 147 89 154 10(C-аром), 163 46(C=O)

Аналіз для $C_{25}H_{27}N_3O_4$

%C (розрах /одерж)	%H	%N
69 27/69 13	6 28/6 34	9 69/9 56

Вихід 88% Т пл 208-210°C

Приклад 15

1-(2-трифторметилфеніл)-3-((4'-нітрофенокси)-феніл)-сечовина

4'-Нітрофеноксианілін (1 0г, 4 3 ммоль), трифосген (0 43г, 1 44 ммоль), триетиламін (0 6мл, 4 3 ммоль) нагрівають у толуолі (15мл) в трубі високого тиску при температурі 80°C протягом 20 годин Після цього додають 2-трифторметиланілін (0 53мл, 4 3 ммоль) і триетиламін (0 6мл, 4 3 ммоль) у толуолі (10мл) Суміш нагрівають при температурі 80°C протягом 4 годин, після чого концентрують, і одержаний продукт виділяють з допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану з метанолом

Аналіз для $C_{20}H_{14}F_3N_3O_4$

%C (розрах /одерж)	%H	%N
57 56/57 60	3 38/3 44	10 07/9 89

Вихід 67% Т пл 201-203°C

Приклад 16

1-(3-трифторметилфеніл)-3-((4'-нітрофенокси)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 3-трифторметиланіліну з допомогою методики, описаної у Прикладі 15

Аналіз для $C_{20}H_{14}F_3N_3O_4$

%C (розрах /одерж)	%H	%N
57 56/57 66	3 38/3 45	10 07/9 96

Вихід 72% Т пл 208-211 °C

Приклад 17

1-(4-трифторметилфеніл)-3-((4'-нітрофенокси)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 4-трифторметиланіліну з допомогою методики, описаної у Прикладі 15

Аналіз для $C_{20}H_{14}F_3N_3O_4$

%C (розрах /одерж)	%H	%N
57 56/57 48	3 38/3 41	10 07/10 00

Вихід 45% Т пл 185-189°C

Приклад 18

1-(2-Піридил)-3-(4'-нітрофенокси)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2-піридиламіну з допомогою методики, описаної у Прикладі 15

Аналіз для $C_{18}H_{14}N_4O_4$

%C (розрах /одерж)	%H	%N
61 71/61 67	4 03/4 06	15 99/15 79

Вихід 76% Т пл 143-146°C

Приклад 19

1-(3-Піридил)-3-(4'-нітрофенокси)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 3-піридиламіну з допомогою методики, описаної у Прикладі 15

Аналіз для $C_{18}H_{14}N_4O_4$

%C (розрах /одерж)	%H	%N
61 71/61 58	4 03/4 21	15 99/15 87

Вихід 69% Т пл 177-179°C

Приклад 20

1-(4-Піридил)-3-(4'-нітрофенокси)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 4-піридиламіну з допомогою методики, описаної у Прикладі 15

Аналіз для $C_{18}H_{14}N_4O_4$

%C (розрах /одерж)	%H	%N
61 71/61 66	4 03/4 11	15 99/15 87

Вихід 72% Т пл 126-127°C

Приклад 21

1-(1-Нафтил)-3-(4'-нітрофенокси)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 1-нафтилізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 1

Аналіз для $C_{23}H_{17}N_3O_4$

%C (розрах /одерж)	%H	%N
69 17/69 23	4 29/4 41	10 52/10 46

Вихід 82% Т пл 117-119°C

Приклад 22

1-(2-Нафтил)-3-(4'-нітрофенокси)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2-нафтиламіну з допомогою методики, описаної у Прикладі 15

Аналіз для $C_{23}H_{17}N_3O_4$

%C (розрах /одерж)	%H	%N
69 17/69 09	4 29/4 36	10 52/10 38

Вихід 69% Т пл 103-106°C

Приклад 23

1-(1-Адамантил)-3-(4'-нітрофенокси)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 1-адамантиламіну з допомогою методики, описаної у Прикладі 15

Аналіз для $C_{23}H_{25}N_3O_4$

%C (розрах /одерж)	%H	%N
67 80/67 65	6 18/6 23	10 31/10 16

Вихід 61% Т пл 143-146°C

Приклад 24

1-(4-Нітрофеніл)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Розчин 4-нітрофенілтіоціанату в діетиловому ефірі (20мл) додають по краплях до розчину 4'-нітрофенілтіоаніліну (2.46г, 0.01 моль) в суміші діетилового ефіру (20мл) і тетрагідрофурану (20мл) при кімнатній температурі, і суміш перемішують протягом 16 годин. Одержаний продукт відсмоктують, промивають діетиловим ефіром (20мл). Неочищений продукт очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу.

Аналіз для $C_{19}H_{14}N_4O_5S$

%C (розрах /одерж)	%H	%N	S%
55 61/55 52	3 44/3 49	13 65/13 59	7 81/7 67

Вихід 56% Т пл 164-167°C

Приклад 25

1-(2-Фторфеніл)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2-фторфенілтіоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 24

Аналіз для $C_{19}H_{14}FN_3O_3S$

%C (розрах /одерж)	%H	%N	S%
59 52/59 41	3 68/3 77	10 98/11 04	8 36/8 41

Вихід 61% Т пл 274-277°C

Приклад 26

1-(2,4-Фторфеніл)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 4-фторфенілтіоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 24

Аналіз для $C_{19}H_{14}FN_3O_3S$

%C (розрах /одерж)	%H	%N	S%
59 52/59 46	3 68/3 71	10 98/10 87	8 36/8 18

Вихід 59% Т пл 287-290°C

Приклад 27

1-(2,4-Дифторфеніл)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2,4-дифторфенілтіоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 24

Аналіз для $C_{19}H_{13}F_2N_3O_3S$

%C (розрах /одерж)	%H	%N	S%
56 86/56 78	3 26/3 39	10 47/10 41	7 99/7 86

Вихід 57% Т пл 268-271°C

Приклад 28

1-(2,5-Дифторфеніл)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2,5-дифторфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 24

Аналіз для $C_{10}H_{13}F_2N_3O_3S$

%C (розрах / одерж.)	%H	%N	S%
56 86/56 76	3 26/3 37	10 47/10 35	7 99/8 05

Вихід 64% Т пл 259-261°C

Приклад 29

1-(2,6-Дифторфеніл)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2,6-дифторфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 24

Аналіз для $C_{19}H_{13}F_2N_3O_3S$

%C (розрах / одерж.)	%H	%N	S%
56 86/56 69	3 26/3 34	10 47/10 43	7 99/7 81

Вихід 68% Т пл 263-265°C

Приклад 30

1-(2-Хлорфеніл)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2-хлорфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 24

Аналіз для $C_{19}H_{14}ClN_3O_3S$

%C (розрах / одерж.)	%H	%N	%Cl	S%
57 07/57 01	3 53/3 62	10 51/11 46	8 87/8 65	8 02/7 95

Вихід 65% Т пл 231-233°C

Приклад 31

1-(4-Хлорфеніл)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 4-хлорфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 24

Аналіз для $C_{19}H_{14}ClN_3O_3S$

%C (розрах / одерж.)	%H	%N	%Cl	S%
57 07/56 97	3 53/3 57	10 51/10 45	8 87/8 81	8 02/7 86

Вихід 63% Т пл 206-209°C

Приклад 32

1-(2,3-Дихлорфеніл)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2,3-дихлорфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 24

Аналіз для $C_{19}H_{13}Cl_2N_3O_3S$

%C (розрах / одерж.)	%H	%N	%Cl	S%
52 55/52 46	3 02/3 07	9 68/9 62	16 33/16 27	7 38/7 50

Вихід 75% Т пл 157-159°C

Приклад 33

1-(2,4-Дихлорфеніл)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2,4-дихлорфенілізоціанату з допомогою методики,

описаної у Прикладі 24

Аналіз для $C_{19}H_{13}Cl_2N_3O_3S$

%C (розрах / одерж.)	%H	%N	%Cl	S%
52 55/52 57	3 02/3 21	9 68/9 54	16 33/16 35	7 38/7 28

Вихід 57% Т пл 174-178°C

Приклад 34

1-(2,6-Дихлорфеніл)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2,6-дихлорфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 24

Аналіз для $C_{19}H_{13}Cl_2N_3O_3S$

%C (розрах / одерж.)	%H	%N	%Cl	S%
52 55/52 51	3 02/3 07	9 68/9 73	16 33/16 25	7 38/7 19

Вихід 83% Т пл 164-167°C

Приклад 35

1-(3,4-Дихлорфеніл)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 3,4-дихлорфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 24

Аналіз для $C_{19}H_{13}Cl_2N_3O_3S$

%C (розрах / одерж.)	%H	%N	%Cl	S%
52 55/52 47	3 02/3 14	9 68/9 57	16 33/16 09	7 38/7 24

Вихід 57% Т пл 238-240°C

Приклад 36

1-(3,5-Дихлорфеніл)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 3,5-дихлорфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 24

Аналіз для $C_{19}H_{13}Cl_2N_3O_3S$

%C (розрах / одерж.)	%H	%N	%Cl	S%
52 55/52 47	3 02/3 11	9 68/9 59	16 33/16 21	7 38/7 41

Вихід 67% Т пл 185-188°C

Приклад 37

1-(2-Метилфеніл)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2-метилфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 24

Аналіз для $C_{20}H_{17}N_3O_3S$

%C (розрах / одерж.)	%H	%N	S%
63 31/63 22	4 52/4 66	11 07/10 79	8 45/8 34

Вихід 78% Т пл 229-234°C

Приклад 38

1-(4-Метилфеніл)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 4-метилфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 24

Аналіз для $C_{20}H_{17}N_3O_3S$

13

%C (розрах / одерж.)	%H	%N	S%
63 31/83 25	4 52/4 63	11 07/11 12	8 45/8 35

Вихід 73% Т пл 163-166°C

Приклад 39

1-(2,4-диметилфеніл)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2,4-диметилфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 24

Аналіз для $C_{21}H_{19}N_3O_3S$

%C (розрах / одерж.)	%H	%N	S%
64 11/64 08	4 87/4 83	10 68/10 59	8 15/7 95

Вихід 65% Т пл 209-213°C

Приклад 40

1-(2,6-диметилфеніл)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2,6-диметилфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 24

Аналіз для $C_{21}H_{19}N_3O_3S$

%C (розрах / одерж.)	%H	%N	S%
64 11/63 97	4 87/4 83	10 68/10 47	8 15/8 01

Вихід 72% Т пл 264-267°C

Приклад 41

1-(3,5-диметилфеніл)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 3,5-диметилфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 24

Аналіз для $C_{21}H_{19}N_3O_3S$

%C (розрах / одерж.)	%H	%N	S%
64 11/64 04	4 87/4 99	10 68/10 63	8 15/8 01

Вихід 68% Т пл 194-196°C

Приклад 42

1-(2,6-ди-(метилетил)-феніл)-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2,6-(метилетил)-фенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 24

Аналіз для $C_{25}H_{27}N_3O_3S$

%C (розрах / одерж.)	%H	%N	S%
66 79/66 72	6 06/6 17	9 35/9 27	7 12/6 96

Вихід 72% Т пл 175-177°C

Приклад 43

1-(2-трифторметилфеніл)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Розчин 4'-нітрофенілтіоаніліну (1 06г, 4 3 ммоль), трифосгену (0 43г, 1 44 ммоль), триетиламіну (0 6г, 4 3 ммоль) в толуолі (15мл) нагрівають в трубі високого тиску при температурі 80°C протягом 20 годин. Після цього додають розчин 2-

61125

14

трифторметиланіліну (0 53мл, 4 3 ммоль) і триетиламіну (0 6мл, 4 3 ммоль) в толуолі (10мл). Суміш нагрівають при температурі 80°C протягом 4 годин, після цього концентрують, і продукт відділяють хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол

Аналіз для $C_{20}H_{14}F_3N_3O_3S$

%C (розрах / одерж.)	%H	%N	S%
55 43/55 38	3 26/3 39	9 70/9 71	7 40/7 35

Вихід 52% Т пл 257-261°C

Приклад 44

1-(3-трифторметилфеніл)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 3-трифторфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 43

Аналіз для $C_{20}H_{14}F_3N_3O_3S$

%C (розрах / одерж.)	%H	%N	S%
55 43/55 21	3 26/3 38	9 70/9 53	7 40/7 31

Вихід 65% Т пл 241-244°C

Приклад 45

1-(4-трифторметилфеніл)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина. Вказану у заголовку сполуку одержували з 4-трифторфенілізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 43

Аналіз для $C_{20}H_{14}F_3N_3O_3S$

%C (розрах / одерж.)	%H	%N	S%
55 43/55 37	3 26/3 33	9 70/9 81	7 40/7 28

Вихід 51% Т пл 254-257°C

Приклад 46

1-(2-Піридил)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2-піридиламіну з допомогою методики, описаної у Прикладі 43

Аналіз для $C_{18}H_{14}N_4O_3S$

%C (розрах / одерж.)	%H	%N	S%
59 01/58 86	3 85/3 91	15 29/15 23	8 75/8 80

Вихід 48% Т пл 278-281°C

Приклад 47

1-(3-Піридил)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 3-піридиламіну з допомогою методики, описаної у Прикладі 43

Аналіз для $C_{18}H_{14}N_4O_3S$

%C (розрах / одерж.)	%H	%N	S%
59 01/58 99	3 85/3 99	15 29/15 25	8 75/8 49

Вихід 63% Т пл 261-264°C

Приклад 48

1-(4-Придил)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 4-придиламіну з допомогою методики, описаної у Прикладі 43

Аналіз для $C_{18}H_{14}N_4O_3S$

%C (розрах / одерж)	%H	%N	S%
59 01/58 92	3 85/3 76	15 29/15 32	8 75/8 67

Вихід 69% Т пл 190-192°C

Приклад 49

1-(1-Нафтил)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 1-нафтилізоціанату з допомогою методики, описаної у Прикладі 24

Аналіз для $C_{23}H_{17}N_3O_3F$

%C (розрах / одерж)	%H	%N	S%
66 49/66 53	4 13/4 21	10 12/10 17	7 70/7 54

Вихід 56% Т пл 164-168°C

Приклад 50

1-(2-Нафтил)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2-нафтиламіну з допомогою методики, описаної у Прикладі 43

Аналіз для $C_{23}H_{17}N_3O_3S$

%C (розрах / одерж)	%H	%N	S%
66 49/66 47	4 13/4 25	10 12/10 06	7 70/7 57

Вихід 69% Т пл 142-147°C

Приклад 51

1-(1-Адамантил)-3-((4'-нітрофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували з 1-адамантиламіну з допомогою методики, описаної у Прикладі 43

Аналіз для $C_{23}H_{25}N_3O_3S$

%C (розрах / одерж)	%H	%N	S%
65 22/65 17	5 95/6 03	9 93/10 02	7 56/7 38

Вихід 52% Т пл 264-267°C

Приклад 52

1-(2,4-Дифторфеніл)-3-((4'-амінофенокси)-феніл)-сечовина

Один грам сполуки 2 розчиняють у метанолі (20мл) і додають 0.1г 10% паладію на вугіллі. Суміш перемішують в атмосфері водню (при атмосферному тиску) протягом 20 годин. Після цього додають 100мл метанолу, і каталізатор відфільтровують. Після цього концентруванням метанольного розчину одержують бажаний продукт

Аналіз для $C_{19}H_{15}F_2N_3O_2$

%C (розрах / одерж)	%H	%N
64 22/64 09	4 25/4 29	11 83/12 01

Вихід 88% Т пл 248-251°C

Приклад 53

1-(2,3-Дихлорфеніл)-3-((4'-амінофенокси)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували зі сполуки 6 з допомогою методики, описаної у Прикладі 52

Аналіз для $C_{19}H_{15}Cl_2N_3O_3$

%C (розрах / одерж)	%H	%N	%Cl
58 78/58 45	3 89/3 94	10 82/10 78	18 26/18 11

Вихід 91% Т пл 201-204°C

Приклад 54

1-(2,6-диметилфеніл)-3-((4'-амінофенокси)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували зі сполуки 12 з допомогою методики, описаної у Прикладі 52

Аналіз для $C_{21}H_{21}N_3O_2$

%C (розрах / одерж)	%H	%N
72 60/72 45	6 09/6 13	12 10/12 02

Вихід 85% Т пл 225-227°C

Приклад 55

1-(2,6-ди(метилетил)-феніл)-3-((4'-амінофенокси)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували зі сполуки 14 з допомогою методики, описаної у Прикладі 52

1H -ЯМР ($CDCl_3$) 1.15(д, 6H, 2xCH₃), 3.15(гепт, 2H, 2xCH), 4.86(с, 2H, NH), 6.57(д, 2H, H-аром), 6.72(д, 2H, H-аром), 6.81(д, 2H, H-аром), 7.10-1.28(м, 3H, H-аром), 7.36(д, 2H, H-аром), 7.56(с, 1H, NH), 8.58(ш с, 1H, NH)

^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$) 23.43(2xCH₃), 27.93(2xCH), 114.63(CH-аром), 117.55(CH-аром), 119.09(CH-аром), 199.43(CH-аром), 122.79(CH-аром), 127.11(CH-аром), 127.11 (CH-аром), 132.40, 134.86, 144.77, 146.61, 146.89, 152.88(C-аром), 154.36(C=O)

Аналіз для $C_{25}H_{29}N_3O_2$

%C (розрах / одерж)	%H	%N
74 41/74 54	7 24/7 33	10 41/10 34

Вихід 90% Т пл 219-221°C

Приклад 56

1-(2,4-Дифторфеніл)-3-((4'-амінофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували зі сполуки 27 з допомогою методики, описаної у Прикладі 52

Аналіз для $C_{19}H_{15}F_2N_3OS$

%C (розрах / одерж)	%H	%N	%S
61 44/61 56	4 07/4 18	11 31/11 15	8 63/8 51

Вихід 79% Т пл вище 300°C

Приклад 57
1-(2,3-Дихлорфеніл)-3-((4'-амінофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували зі сполуки 32 з допомогою методики, описаної у Прикладі 52

Аналіз для $C_{19}H_{15}Cl_2N_3OS$

%C (розрах / одерж.)	%H	%N	%Cl	%S
56 44/56 35	3 74/3 80	10 39/10 41	17 54/17 57	7 93/7 59

Вихід 88% Т пл 259-261°C

Приклад 58

1-(2,6-диметилфеніл)-3-((4'-амінофенілтіо)-феніл)-сечовина

Вказану у заголовку сполуку одержували зі сполуки 40 з допомогою методики, описаної у Прикладі 52

Аналіз для $C_{21}H_{21}N_3OS$

%C (розрах / одерж.)	%H	%N	%S
69 39/69 32	5 82/5 93	11 56/11 49	8 28/8 54

Вихід 94% Т пл 198-202°C

Приклад 59

1-(2,6-ди-(метилетил)-феніл)-3-((4'-амінофенілтіо)-феніл)-сечовина Вказану у заголовку сполуку одержували зі сполуки 42 з допомогою методики, описаної у Прикладі 52

Аналіз для $C_{25}H_{29}N_3OS$

%C (розрах / одерж.)	%H	%N	%S
71 56/71 55	6 97/6 89	10 01/10 11	7 64/7 58

Вихід 83% Т пл 267-271°C

Випробування

Біологічну активність сполук оцінювали на основі інгібування ними *in vitro* активності ацил-КоА холестерол-ацилтрансферази (ACAT). Цей фермент одержували з мікросомної фракції клітин печінки пацюка та слизової оболонки кишечника кроля, яким давали корм, що містив холестерин. В якості субстратів для ферментативної реакції використовували екзогенний олеоіл-КоА та ендогенний холестерин. Здійснювали контроль за процесом перетворення ^{14}C -олеоіл-КоА в ^{14}C -холестерилолеат. Холестерилолеат виділяли із суміші екстрагованих ліпідів з допомогою тонкошарової хроматографії, і його кількість визначали з допомогою радіометричного аналізу. Специфічну активність ACAT виражали через кількість холестерилолеату, що утворювався за 1 хвилину з 1 мг мікросомного протеїну.

У Таблиці вказаний відсоток інгібування ACAT у печінці пацюка та слизовій оболонці кишечника кроля при різних концентраціях досліджуваних речовин. Ефективність визначали у порівнянні з активністю ферменту, встановлюваною у присутності 1% диметилсульфоксиду, який використовували в якості розчинника для приготування розчинів досліджуваних речовин.

Таблиця

Інгібуюча дія сполук на активність ACAT у печінці пацюка та слизовій оболонці кишечника кроля

No	Ефективність	(%)	Концентрація	No	Ефективність	(%)	Концентрація
	печінка	слизова оболонка	(мМ)		печінка	слизова оболонка	(мМ)
1	15	32	2	33	12	16	2
2	37	55	2	34	15	21	2
3	49	58	2	35	0	20	2
4	0	42	2	36	0	0	2
5	0	0	2	37	27	31	2
6	58	51	2	38	21	32	2
7	20	25	2	39	19	31	2
8	0	0	2	40	23	34	2
9	0	0	2	41	18	27	2
10	0	0	2	42	88	71	2
11	0	0	2	43	25	38	2
12	41	65	2	44	34	45	2
13	0	0	2	45	23	25	2
14	50	67	2	46	48	46	2
15	46	42	2	47	45	36	2
16	38	45	2	48	53	35	2
17	25	18	2	49	24	36	2
18	26	34	2	50	16	31	2
19	0	0	2	51	45	56	2
20	11	17	2	52	53	64	2
21	14	22	2	53	55	46	2
22	0	12	2	54	38	62	2
23	43	58	2	55	68	64	2

Продовження таблиці

No	Ефективність	(%)	Концентрація	No	Ефективність	(%)	Концентрація
	печінка	слизова оболонка	(мМ)		печінка	слизова оболонка	(мМ)
24	0	34	2	56	22	25	2
25	0	23	2	57	15	26	2
26	25	27	2	58	21	29	2
27	16	23	2	59	56	67	2
28	0	16	2				
29	11	25	2				
30	20	26	2				
31	12	21	2				
32	0	0	2				

Сполуки згідно з винаходом і спосіб їх одержання можуть застосовуватися у виробництві фармацевтичних препаратів, які виявляють інгібуючу

дію на фермент ацил-CoA та на абсорбцію холестерину при гіперхолестеринемії