



УКРАЇНА

(19) UA (11) 52247 (13) A

(51) 6 C07D239/54, A61K31/63, 31/505

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ДІУЦИФОНУ

1

2

(21) 2002032405

(22) 27 03 2002

(24) 16 12 2002

(46) 16 12 2002, Бюл. № 12, 2002 р.

(72) Овруцький Владислав Матвійович, Вишневський Олег Вадимович, Жебровська Філя Іванівна, Костюк Григорій Вікторович, Борщевська Марина Іллінічна

(73) ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ, ВІДКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО "ФАРМАК"

(57) 1 Спосіб одержання діуцифону [п, п¹-біс(2,4-діоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагідропіримідиніл-5-сульфонамід)дифенілсульфону], що включає реакцію 2,4-діоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагідропіримідиніл-5-сульфохлориду з п, п¹-діамінодифенілсульфоном в присутності триети-

ламіну в ацетонітрилі, який відрізняється тим, що реакцію проводять в гомогенному середовищі з надлишком комплексу (четвертинної солі) триетиламіну з 2,4-діоксо-6-метил-1, 2, 3, 4-тетрагідропіримідиніл-5-сульфохлоридом

2 Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що комплекс триетиламіну з 2,4-діоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагідропіримідиніл-5-сульфохлоридом готують окремо у вигляді гомогенного розчину в ацетонітрилі

3 Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що п, п¹-діамінодифенілсульфон додають до розчину, який містить комплекс (четвертинної солі) триетиламіну з 2,4-діоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагідропіримідиніл-5-сульфохлоридом в ацетонітрилі частинами в процесі протікання реакції

Винахід відноситься до органічної хімії та лікувальних засобів і стосується способу синтезу похідних 2,4-діоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагідропіримідиніл-5-сульфохлориду (I), зокрема, п, п¹-біс(2,4-діоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагідропіримідиніл-5-сульфонамід)дифенілсульфону, який може бути використаний в технології одержання субстанції відомого лікарського засобу – діуцифону. Діуцифон – оригінальний лікарський засіб, рекомендований для лікування хворих лепрою, колагенозними захворюваннями ревматоїдного характеру, червоного вовчка, а також в якості ефективного неспецифічного імуномодулятора при псоріазі, склеродермії, туберкульозі, хронічних неспецифічних легеневих захворюваннях та ін. [1 - 6]. В останні роки виявлена ще одна цікава властивість діуцифону, як бактерицидного засобу проти дії збудника виразкової хвороби – *Helicobacter Pylori*.

Аналоги винаходу. Перший синтез діуцифону виконаний в 1971 році [7] за класичною схемою (табл., сп. 1) одержання сульфонамідних препаратів взаємодією п, п¹-діамінодифенілсульфону з (I) в присутності триетиламіну, як акцептору хлороводню. Синтез проводили в середовищі диметилформаміду (ДМФА). В результаті реакції утво-

рювався стійкий комплекс діуцифону з ДМФА, із якого виділити цільовий продукт надзвичайно складно. Тому вихід діуцифону складав всього 40%, в якому було до 20% домішок (табл., сп. 1) [8]. Чистий продукт одержати не вдалося. В 2000 році діуцифон синтезували з використанням у якості розчинника ацетонітрилу [8] (табл., сп. 2). Спосіб 2 дає можливість уникнути утворення комплексу з ДМФА і в результаті реакції отримати осад – діуцифон (сирець), який промивають водою і отримують діуцифон у вигляді його комплексу з водою. Після додаткового очищення в розчині N-метилпіролідону-2 отримують чистий продукт з виходом до 53%.

Суть способу полягає в тому, що реакцію проводять в ацетонітрилі в суміші п, п¹-діамінодифенілсульфону та (I), до якого на протязі 1,5-2 год поступово додають триетиламін. В наведених умовах реакція проходить в присутності надлишку п, п¹-діамінодифенілсульфону в розчині і в гетерогенному середовищі, тому що другий компонент - (I) в ацетонітрилі не розчинний. Більш досконалим і ближчим до умов нашого винаходу ми вважаємо спосіб 2, який нами прийнято за прототип.

(19) UA (11) 52247 (13) A

Недоліки прототипу Спосіб 2 має такі недоліки

- проведення реакції з надлишком в розчині п,п'-діамінодифенілсульфону, що передбачає отримання значної кількості монозаміщеного продукту реакції та інших домішок,

- використання речовини (I) в гетерогенних умовах не дозволяє провести реакцію до кінця, що зменшує вихід і збільшує кількість домішок в кінцевому продукті,

- спосіб не передбачає попереднє очищення вихідної речовини (I) від домішок, що збільшує кількість домішок в кінцевому продукті,

- наявність вищевказаних недоліків створює необхідність спеціальних прийомів очистки, перекристалізації кінцевого продукту з використанням додаткових значних кількостей N-метилпіролідону, як розчинника,

- спосіб регламентує низький вихід кінцевого продукту

Таблиця

Характеристика аналогів

Аналоги та прототип	Вихідні речовини	Характеристика умов реакції		Характеристика продукту реакції		
		розчинник	середовище реакції	Продукт реакції виділяють у вигляді осаду	Вихід діуцифону %	Температура
Спосіб 1	1) п,п'-діамінодифенілсульфон,	ДМФА	розчин	стійкий комплекс з розчинником, велика кількість домішок	40, в якому до 20 домішок	[7]
Спосіб 2 - прототип	2) 8-метилурацил-5-сульфохлорид (I), 3) триетиламін	ацетонітрил	гетерогенне	осад- діуцифон, домішки	53	[8]

Завданням винаходу є розробка нового оптимального варіанту способу одержання діуцифону з більш високим виходом, зменшенням кількості домішок в процесі реакції, спрощенням стадії очистки цільового продукту

За розробленим нами способом синтез проводиться з попереднім одержанням комплексу (четвертинної солі) триетиламіну з (I), який розчиняється в ацетонітрилі на відміну від домішок, що є у вихідному продукті, та наступним поступовим додаванням до гомогенної реакційної маси п,п'-діамінодифенілсульфону в розчині ацетонітрилу

Розроблені нами умови синтезу діуцифону дозволили усунути вищевказані недоліки прототипу

Приклад проведення синтезу

В скляну плоскодонну колбу з притертою пробкою місткістю 2,5л поміщають 1,5л ацетонітрилу, 270,0г (1,2моль) (I) та 154,0мл (111,5г 1,1моль) триетиламіну. Реакційну масу перемішують при температурі від 25 до 30°C до повного розчинення осаду. Отриманий розчин фільтрують в вакуумі водострумінного насосу на воронці Шота (без доступу вологи з повітря) в тригорлий круглодонний реактор місткістю 3 л з мішалкою, зворотним холодильником та термометром. Потім в реактор при постійному перемішуванні невеликими порціями за 0,5-1год додають розчин 124,2г (0,5моль) п,п'-діамінодифенілсульфону в 0,5л ацетонітрилу, підтримуючи температуру реакційної маси на рівні від 25 до 30°C. Потім поступово за 1год температуру реакційної маси піднімають до 47,5±2,5°C і продовжують перемішувати при цій температурі ще 6год. Після охолодження реакційної маси розчинник відділяють декантацією (або фільтруванням). До осаду, що залишився в реакторі, додають 1,5л води і гетерогенну суміш ретельно перемішують при температурі 45±5°C до утворення однорідного дрібнокристалічного осаду без грудок. Осад відфільтровують, промивають на фільтрі водою

Вологий осад повертають в реактор, додають 1,5л 5%-ного розчину хлороводневої кислоти і при температурі 55±5°C отриману суспензію перемішують протягом 2-х год і фільтрують. Осад на фільтрі промивають водою до негативного результату якісної реакції на хлор-йони в останній порції промивної води. Сушать в сушильній шафі при 65±5°C до постійної маси. Висушений продукт вносять в колбу, додають 3л спирту етилового 96%-ного і суміш кип'ятять при постійному перемішуванні 1 год, і, не охолоджуючи, фільтрують. Осад ретельно промивають 0,5л нагрітим до 60°C спиртом етиловим 96%-ним і сушать в сушильній шафі при 80°C до постійної маси. Вихід дигидрату діуцифону 241-248г (73-76%) Т топл 257,5±2,5°C з розкладанням

Дані елементного аналізу

Обчислено, % С 39,99, Р 3,61, S 14 57

Знайдено, % С 40,16, Н 3 62, S 14 62

$C_{22}H_{20}N_6O_{10}S_3 \cdot 2H_2O$

Спектр ПМР, δ , мд (J, Гц) 2,51 [C(6) - CH₃], 11,51 - 11,67 [NH (1,3) урацилу], 7,21 і 7,75 [H-Ar], 10,66 [SO₂NH], 3,38 (H₂O) [9]

СПИСОК ПОСИЛАНЬ

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства Т.2 Харьков "Торсинг", - 1997 - С. 348

2. Гребенюк В.Н., Федорова В.Т., Шеклакова М.Н. Диуцифон в терапии некоторых дерматозов // Вести, дерматол - 1980 - № 2 - С. 41-44

3. Насонова В.А., Сигидин Я.А., Астапенко М.Г. и др. Успехи антиревматической терапии // Клиническая медицина - 1982 - № 1 - С. 8-14

4. Хоменко А.Г., Инсанов А.Б. Иммунохимиотерапия с применением лезомидазола и диуцифона больных хроническим деструктивным туберкулезом легких // Пробл. туб. - 1984 - № 9 - С. 23-27

5 Борисова А М , Гладко А В , Деревинна Н А
Эффективность применения диуцифона у боль-
ных с хронической легочной патологией // Тер
Арх –1986 –№4 –С 90-93

6 Новый иммуномодулятор – диуцифон (на-
учно-клинические данные) / Под ред
Н М Голощапова – Новгород, 1991 –170 с

7 А с 322325 СССР МКИ С 07 С 143/14, С 07
Д 51/44 / Резник В С , Пашкуров Н Г , Опубл 1971,

Бюл изобр № 36, 1971

8 Ширшов А Н , Муслинкин А А , Резник В С ,
Пашкуров Н Г // Хим -фарм ж – 2000 – № 34(3) –
С 28-30

9 Вишневский О В , Воловенко Ю М , Кудряв-
цев А А , Овруцкий В М // Хим –фарм ж 1998 –
№ 32 (8) – С 55,56

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71