



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **18097** (13) **U**
(51) МПК (2006)
C07D 239/553 (2006.01)
C07C 21/00
A61K 33/16

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ РЕЧОВИН З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

1

(21) u200605694
(22) 24.05.2006
(24) 16.10.2006
(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.
(72) Губський Юрій Іванович, Вельчинська Олена
Василівна
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

2

(57) Спосіб отримання речовин з потенційними фізіологічними властивостями, який включає взаємодію N-пара-бром-фенілмалеїніміду та 5-(6)-аміноурацилами у молярному співвідношенні 1:1 у системі розчинників (вода - ізопропіловий спирт, 1:1,5) при постійному нагріванні та перемішуванні реакційної суміші 12-14 годин.

Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до N-пара-бромфеніл-3-(уридин-5'-аміно)-сукциніміду та N-пара-бромфеніл-3-(уридин-6'-аміно)-сукциніміду (далі, сполуки I, II), які можуть бути фізіологічно активними за рахунок наявності в будові фрагменту молекули циклічного іміду.

Дані вітчизняних і зарубіжних наукових робіт свідчать про залежність і спрямованість фізіологічної дії речовини від будови введеного замісника в молекулу малеїніміду [1,2]. Було синтезовано похідні малеїніміду з анксіолітичним типом дії; що впливають на постсинаптичні рецептори; психотропні агенти та з іншими типами дії.

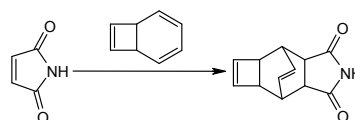
Давно відомими і найбільш перспективними є похідні малеїнімідів, що мають протисудомну активність, на основі яких були розроблені і успішно застосовуються у медичній практиці такі лікарські засоби, як етосуксід, фенсуксід, морсуксід, метсуксід, пuffedмід. Їх застосовують при лікуванні малих приступів епілепсії, а також при міоклонічних приступах, пікнолептичних приступах та непікнолептичних приступах у підлітків, які супроводжуються короткочасною втратою свідомості, короткочасних втратах свідомості у маленьких дітей, атипичних загальних приступах при вторинній епілепсії, тяжких комплексних приступах.

Сполуки із ряду заміщених малеїнімідів у порівнянні з похідними барбітурової кислоти, гідатоїна та оксазолідин 2,4-діону у меншому ступені проявляють побічну та токсичну дію, а також їх можна отримувати за допомогою відносно простих методів синтезу.

Зацікавленість до цього класу сполук, як до потенційного джерела протіепілептичних препаратів, виникла після експериментальних досліджень проведених науковцями у 1936 році [3].

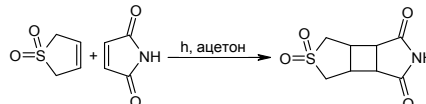
Описано метод синтезу поліциклічних гетероарилпіперазінлімідів реакцією арил-або гетероарилпіперазінів з поліциклічними алкілімідами [1]:

Схема 1

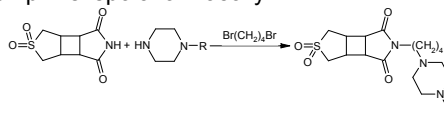


Реакцією сульфалену з малеїнімідом в ацетоні в умовах фотолізу за допомогою L-ртутної лампи типу Hanovia 450-W синтезовано тетрагідротієноциклобутанпіролідіон-2,2-діоксид ГЦ:

Схема 2



який вступає в реакції заміщення по атому водню при гетеро атомі азоту:

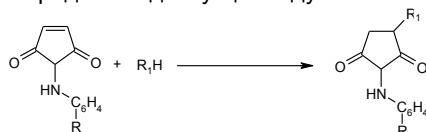


N - вмісні гетероциклічні сполуки менш нуклеофільні, у порівнянні з аліфатичними та ароматичними амінами, але їх нуклеофільність достатня для здійснення реакції Міхаеля [4].

Встановлено, що N-(R-аніліно) малеїніміди при

(19) **UA** (11) **18097** (13) **U**

кип'ятінні в спирті з морфоліном, піролідіном і піперидином утворюють 3-морфоліл-, 3-піролідил- і 3-піперидилпохідні сукциніміду.



При взаємодії N-заміснених імідів малеїнової кислоти з піперазином у розчинах абсолютного спирту або толуолу утворюються диіміди алкіленбіс-аспарагінової кислоти. Таким чином навіть при проведенні реакції в абсолютному спирті відбувається розкриття імідного ядра.

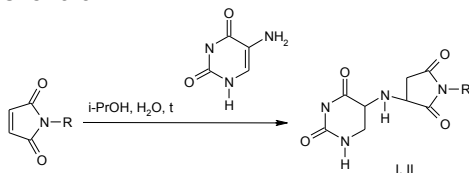
Раніше нами були отримані інші нові гетероциклічні похідні малеїнімідів шляхом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку [5, 6].

Структурні аналоги продуктів реакції між N-пара-бромфенілмалеїніміду та 5-(6)-аміноурацилами з потенційними фізіологічними властивостями на сьогодні не відомі (літературний опис відсутній).

В основу корисної моделі поставлено розробку способу отримання N-пара-бромфеніл-3-(уридин-5'-аміно)-сукциніміду та N-пара-бромфеніл-3-(уридин-6'-аміно)-сукциніміду (далі, сполуки I, II) з потенційними фізіологічними властивостями шляхом взаємодії N-пара-бромфенілмалеїніміду та 5-(6)-аміноурацилами у молярному співвідношенні 1:1.

Реакції проводилися у системі розчинників (вода - ізопропіловий спирт, 1:1,5) при постійному нагріванні та перемішуванні реакційної суміші 12-14 години з метою забезпечення отримання сполук (I, II) з потенційними фізіологічними властивостями.

Схема 5



де R = пара-BrPh

Варіювання умов проведення реакцій та внесення змін до методики синтезу, а саме: заміна вказаної системи розчинників на систему (вода - етиловий спирт, 1:1,5), промивання кінцевих продуктів реакцій під час фільтрування в вакуумі сухим гексаном без перекристалізації дозволили збільшити практичний вихід сполук (I, II) до 50%.

Методика синтезу N-пара-бромфеніл-3-(уридин-5'-аміно)-сукциніміду (I).

До гарячого розчину 0.5г N-пара-бромфенілмалеїніміду (0,0019моль) в 50мл ізопропілового спирту додають по краплях розчин 0.3г (0,002моль) 5-аміноурацилу в 450мл суміші вода - ізопропіловий спирт (1:1,5), перемішують реакційну суміш при кипінні 14 годин, при цьому її забарвлення стає світло-коричневим та випадає осад світло-гірчичного кольору. Залишають реакційну суміш охолоджуватися при кімнатній температурі, фільтрують. Осад промивають сухим гексаном, сушать на повітрі. Практичний вихід 0,39г (44%). Т. топл. 270-275° С. C₁₄H₁₁N₄O₄Br.

Методика синтезу N-пара-бромфеніл-3-

(уридин-6'-аміно)-сукциніміду (II).

До гарячого розчину 0.5г N-пара-бромфенілмалеїніміду (0,0019моль) в 50мл ізопропілового спирту додають по краплях розчин 0.3г (0,002моль) 6-аміноурацилу в 450мл суміші вода - ізопропіловий спирт (1:1,5), перемішують реакційну суміш при кипінні 14 годин, при цьому її забарвлення стає світло-коричневим та випадає осад темно-гірчичного кольору. Залишають реакційну суміш охолоджуватися при кімнатній температурі, фільтрують. Осад промивають сухим гексаном, сушать на повітрі. Практичний вихід 0,445г (50%). Т. топл. 273-276° С. C₁₄H₁₁N₄O₄Br.

Індивідуальність сполук (I, II) контролювали методом тонкошарової хроматографії, склад підтверджували даними елементного аналізу.

УФ - спектри сполук (I, II) записували на спектрофотометрі Mel Temp II (USA).

ІЧ - спектри записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany).

Спектри ПМР сполук (I, II) записували на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132МГц у виді розчинів ДМСО-D₆ (внутрішні стандарти TMC та ГМДС).

ТШХ виконували на пластинках Silufol-254.

ГРХ визначали на газорідному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany).

Хроматограма, ІЧ-, ПМР - спектри сполук (I, II) ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, УФ-, ІЧ-, ПМР - спектрами вихідних сполук.

Синтезовані сполуки (I, II) - це кристалічний порошок від світло- до темно-гірчичного кольору, ізолюються без кристалізації, з метою очистки промиваються сухим гексаном.

Дані елементного аналізу на С, Н, N сполук (I, II) відповідають розрахованим значенням.

УФ - спектри сполук (I, II) характеризуються загальним показником - наявністю λ_{max}, положення яких коливаються в широкому інтервалі від 218 до 267нм у зв'язку із спряженням фрагменту молекули заміщеного урацилу з додатковими хромофорами -N-фенілзамісненим циклом малеїніміду з групами С=О та вторинною аміногрупою.

ІЧ - спектри сполук (I, II) смуги δ_{NH} спостерігаються в області 1450, 1490, 1540см⁻¹. Валентні коливання групи (С=О) проявляються високоінтенсивним максимумом в області 1660-1750см⁻¹ та є найбільш характеристичними, оскільки інші сигнали в цій області практично відсутні. Крім того, в низькочастотній області спектрів легко визначити в результаті високої інтенсивності смугу зв'язку С-Br при 505-550см⁻¹, хоча цінність даної ідентифікації обмежена, оскільки присутність бром у молекулах доводиться за допомогою якісних реакцій.

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР - спектрах сполук (I, II) підтверджує відсутність протонів первинної групи (-NH₂) при 6.14м.д. в молекулі, спостерігається сигнал у вигляді синглету при 5.098-5.196м.д. протону вторинної групи (-NH-). Сигнали протонів при N(1) та N(3) молекул урацилу ідентифікуються в області 10.307 та 11.247 м. д. у вигляді синглетів (креслення).

Віднесення сигналів в УФ-, ІЧ-, ПМР- спектрах, дані елементного аналізу сполук (I, II) наведено в таблиці 1.

Таблиця

Віднесення сигналів в УФ-, ІЧ-, ПМР- спектрах, дані елементного аналізу сполук (I, II).

Сполука	Знайдено, у% C H N	Знайдено, у% C H N	УФ-спектр λ_{\max} , ЕтОН, нм	ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} , γ	Спектр ПМР (DMSO- O_6), δ , м.д. (J, Гц)
I	43.85 3.2 13.82	44.23 3.18 14.7	218,252,267	505-550 (-Br), 600-900 (C-H, Ph), 1490 (-NH-), 1660, 1710, 1750 (C=O).	2.716, 3.180 (с., с., -CH ₂ -, 2H), 4.509 (с., HCN, 1H), 5.106 (д., NH, 1H), 6.66 (с., C(5)H, 1H), 7.259, 7.723 (с., с., Ph, 4H), 10.307 (с., N(3)H, 1H), 11.247 (с., N(1)H, 1H).
II	43.85 3.2 13.82	44.23 3.18 14.7	218,252,267	505-550 (-Br), 600-900 (C-H, Ph), 1490 (-NH-), 1660, 1710, 1750 (C=O).	2.716, 3.180 (с., с., -CH ₂ -, 2H), 4.509 (с., HCN, 1H), 5.106 (д., NH, 1H), 6.78 (с., C(6)H, 1H), 7.260, 7.725 (с., с., Ph, 4H), 10.310 (с., N(3)H, 1H), 11.249 (с., N(1)H, 1H).

Завданням корисної моделі є розробка способу отримання нових хімічних сполук, які мають потенційні фізіологічні властивості.

Література

1. Magid Abou - Gharbia, Usha R. Patel and all. // J. Med. Chem.- 1988. - Vol.31, №7. - P.1382-1385.
2. Richards M.N. (Merrel D., Res. Inst. 67084, Strasbourg, Fr.) // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1990. - 255(1). - P.83-89.
3. Amagat P. // Traite de Chemie Organique. - 1941. - Vol.13. - P.502-521.
4. Лулукаян К. К., Агбалян С. Г. // Армянский

химический журнал. - 1987. - т.40, №5. - С.296-312.

5. Вельчинская Е.В., Кузьменко И.И., Кулик Л.С.. Синтез новых производных замещенных урацилов и пиримидинов.// Химико-фармацевтический журнал. Росс. Федерация. - 1999.- №3. - С.40-42.
6. Вельчинська О.В., Кузьменко І.І., Драпайло А.Б. Синтез нових похідних заміщених малеїнімідів як потенційних фізіологічно активних агентів. Тези. доп. XVIII-ої Укр. конф. з орг. хімії. 1998. Дніпропетровськ, с.369.

