



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **17504** (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 ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

#### (54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ РЕЧОВИН З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

1

2

(21) u200606005

(22) 31.05.2006

(24) 15.09.2006

(46) 15.09.2006, Бюл. № 9, 2006 р.

(72) Губський Юрій Іванович, Вельчинська Олена  
Василівна(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМ. О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Спосіб отримання речовин з потенційними фізіологічними властивостями, що включає взаємодію N-феніл (або пара-метокси-феніл)-малеїніміду та 2-тіо-4-гідрокси-6-аміно-урацилу при молярному співвідношенні 1:1 у системі розчинників вода-ізопропіловий спирт 1:1,5 при постійному нагріванні та перемішуванні реакційної суміші протягом 4-9 годин.

Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідрокси-6'-аміно)-сукциніміду та N-пара-метоксифеніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідрокси-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 анксиолітичним типом дії, що впливають на постсинаптичні рецептори; психотропні агенти та з іншими типами дії.

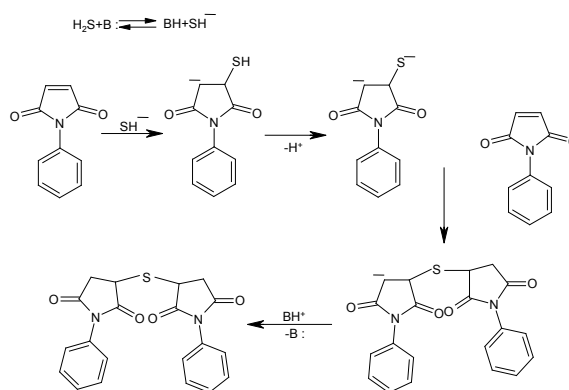
Давно відомими і найбільш перспективними є похідні малеїнімідів, що мають протисудомну активність, на основі яких були розроблені і успішно застосовуються у медичній практиці такі лікарські засоби, як етосуксід, фенсуксід, морсуксід, метсуксід, пuffedмід. Їх застосовують при лікуванні малих приступів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

Продуктів реакцій малеїнімідів з сірководнем сполуками описано багато.

Реакція N-фенілмалеїніміду з сірководнем миттєво протікає в розчинниках основного харак-

теру (піридин). Якщо використовуються нейтральні або слабкокіслі розчинники, то реакцію потрібно каталізувати додаванням третинних амінів або інших основ. З цього виходить, що атаку на подвійний зв'язок малеїніміду починає гідросульфід аніон.

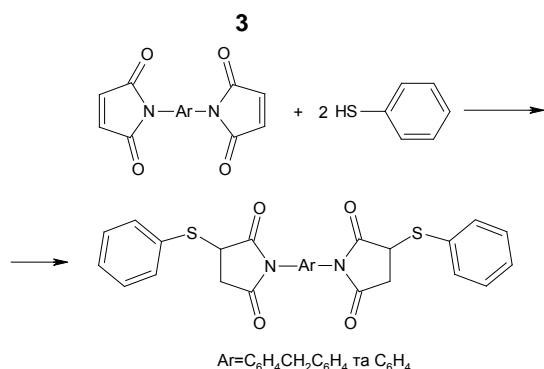
Схема 1.



N-заміщені малеїніміди, наприклад N-етил- та N-фенілмалеїнімід, вступаючи у реакцію з меркаптоютою кислотою, утворюють сукциніміди. По подвійному зв'язку N-арилмалеїнімідів реагують і ароматичні тіоли, з утворенням продуктів нуклеофільного приєднання.

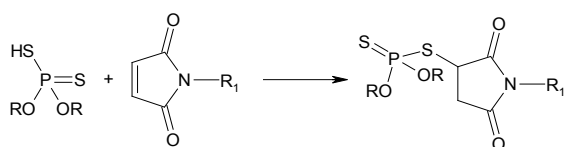
Схема 2.

(13) **U**  
(11) **17504**  
(19) **UA**



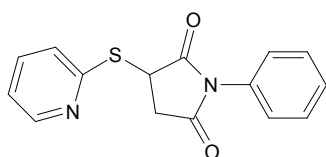
Ефіри дитіофосфорної кислоти приєднуються по подвійному зв'язку малеїнімідів, утворюючи відповідні сукциніміди.

Схема 3.



2-Тіопіридон, на відміну від свого кисневого аналогу, не вступає в реакцію дієнового синтезу з N-фенілмалеїнімідом, він легко утворює продукт замісного приєднання N-феніл-(піридил-2-тіо)сукцинімід.

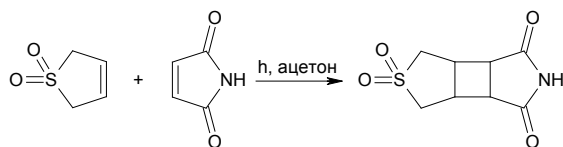
Схема 4.



Заміщені 2-тіопіридини реагують з N-фенілмалеїнімідами за схемою дієнового синтезу. Використовуючи ці реакції можна отримати сполуки ряду біцикло[222]-октена з ендазотіоновим мостиком [3].

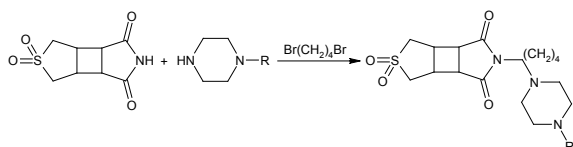
Реакцією сульфалену з малеїнімідом в ацетоні в умовах фотолізу за допомогою L-ртутної лампи типу Наповія 450-W синтезовано тетрагідротієноциклобутанпіролідіон-2,2-діоксид [1]:

Схема 5.



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

Схема 6.



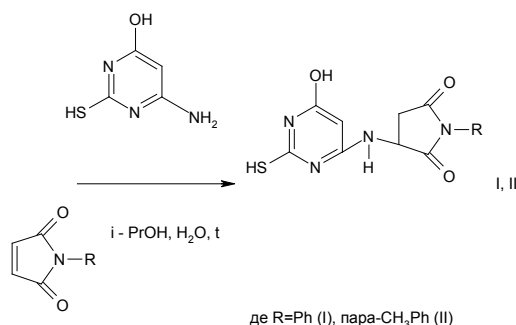
Раніше нами були отримані інші нові гетероциклічні похідні малеїнімідів шляхом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку [4, 5].

Структурні аналоги продуктів реакції між N-фенілмалеїнімідами та 2-тіо-4-гідрокси-6-аміно-урацилом з потенційними фізіологічними властивостями на сьогодні не відомі (літературний опис відсутній).

В основу корисної моделі поставлено розробку способу отримання сполук N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідрокси-6'-аміно)-сукциніміду та N-пара-метоксифеніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідрокси-6'-аміно)-сукциніміду (далі сполуки I, II) з потенційними фізіологічними властивостями шляхом взаємодії N-феніл(або пара-метокси-феніл)-малеїніміду та 2-тіо-4-гідрокси-6-аміно-урацилом у молярному співвідношенні 1:1.

Реакції проводилися у системі розчинників (вода - ізопропіловий спирт, 1:1,5) при постійному нагріванні та перемішуванні реакційної суміші від 4 до 9 годин з метою забезпечення отримання сполук (I, II) з потенційними фізіологічними властивостями.

Схема 7.



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 40%.

Методика синтезу N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідрокси-6'-аміно)-сукциніміду (I).

До гарячого розчину 1.0г (0,005моль) N-фенілмалеїніміду в 20мл ізопропілового спирту додають по краплях розчин 0.93г (0,005моль) 2-тіо-4-гідрокси-6-аміно-урацилу в 100мл суміші вода - ізопропіловий спирт (1:1,5), перемішують реакційну суміш при кипінні 9 годин. Осад біло-рожевого забарвлення, що випадає, одразу відділяють фільтруванням, промивають сухим гексаном, сушать на повітрі. Практичний вихід 0.82г (40%). Т. топл. 212-215°C. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S.

Методика синтезу N-пара-метокси-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідрокси-6'-аміно)-сукциніміду (II).

До гарячого розчину 0.83г (0,004моль) N-пара-метокси-фенілмалеїніміду в 20мл ізопропілового спирту додають по краплях розчин 0.66г (0,004моль) 2-тіо-4-гідрокси-6-аміно-урацилу в 80мл суміші вода - ізопропіловий спирт (1:1,5), перемішують реакційну суміш при кипінні 4 години. Осад біло-рожевого забарвлення, що випадає,

одразу відділяють фільтруванням, промивають сухим гексаном, сушать на повітрі. Практичний вихід 0.51г (32%). Т. топл. 258-260°C.  $C_{15}H_{14}N_4O_4S$ .

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  $DMCO-D_6$  (внутрішні стандарти TMS та ГМДС).

ТШХ виконували на пластинах 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 кристалічні порошки блідо-рожевого забарвлення, 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 за-

гальним показником – наявністю  $\lambda_{max}$ , положення яких коливаються в широкому інтервалі від 208 до 292нм у зв'язку із спряженням фрагменту молекули заміщеного урацилу з додатковими хромофорами -N-фенілзаміщеним циклом малеїніміду з групами C=O та вторинною аміногрупою.

ІЧ - спектри сполук (I, II) смуги  $\delta_{NH}$  спостерігаються в області  $1540cm^{-1}$ . Валентні коливання групи (C=O) проявляються високоінтенсивним максимумом в області  $1630-1710cm^{-1}$  та є найбільш характеристичними, оскільки інші сигнали в цій області практично відсутні. Крім того, в області  $281-2900cm^{-1}$  спектрів спостерігається сигнал -SH групи.

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР - спектрах сполук (I, II) підтверджує відсутність протонів первинної групи (-NH<sub>2</sub>) при 6.14м.д. в молекулі, спостерігається сигнал у вигляді синглету при 5.098-5.196м.д. протону вторинної групи (-NH-). Сигнал протону -SH групи молекули тіоурацилу ідентифікується в області 3.40-3.42м.д. у вигляді синглету, а OH-групи при 11.410-11.480м. д. у вигляді уширеного синглету (фігура 1).

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

Таблиця 1

Віднесення сигналів в УФ -, ІЧ-, ПМР- спектрах, дані елементного аналізу сполук (I, II)									
Спо- лука	Знайдено, у%			Розраховано, у%	УФ-спектр Δmax, EtOH, нм	ІЧ-спектр (KBr), см <sup>-1</sup> γ	Спектр ПМР (DMCO-D <sub>6</sub> ), δ, м.д. (J, Гц)		
	C	H	N					C	H
I	52.802	9.17	30.73	53.15	3.8	17.7	208,254,280	650-900 (C-H, Ph), 1540 (-NH-), 1630,1710 (C=O), 2900 (-SH), 3240-3600 (-OH).	2.73, 3.3 (с.,с., -CH <sub>2</sub> -, 2H), 3.4(с., SH, 1H), 4.53 (кв., J 0.8Гц, HCN, 1H), 5.1(д., J 5.2Гц, NH, 1H), 5.35 (с., C(5)H, 1H), 7.32-7.50 (м., Ph, 5H), 11.48 (уш.с., OH, 1H).
II	49.033	5.15	33.33	49.5	3.57	15.41	210,242,292	650-900 (C-H, Ph), 1540 (-NH-), 1640,1700 (C=O), 2810 (-SH), 3100-3600 (-OH).	3.045,3.28 (с.,с., -CH <sub>2</sub> -, 2H), 3.789(с., OCH <sub>3</sub> , 3H), 4.654 (т., HCN, 1H), 5.196 (с., NH, 1H), 6.349 (с., C(5)H, 1H), 7.046-7.235 (м., Ph 5H), 11.410 (уш.с., OH, 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.

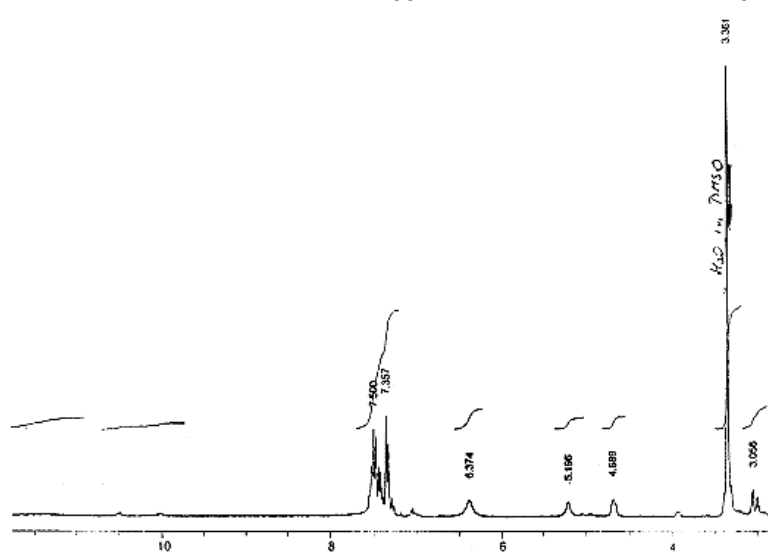
2. Richards M.N. (Merrel D., Res. Inst. 67084, Strasbourg, Fr.) //J. Pharmacol. Exp. Ther. -1990. - 255(1). -P.83-89.

3. Шушерина Н.П., Пилипенко В.С., Бетанели Л.В. //Журнал органической химии. -1979. -Т.15,

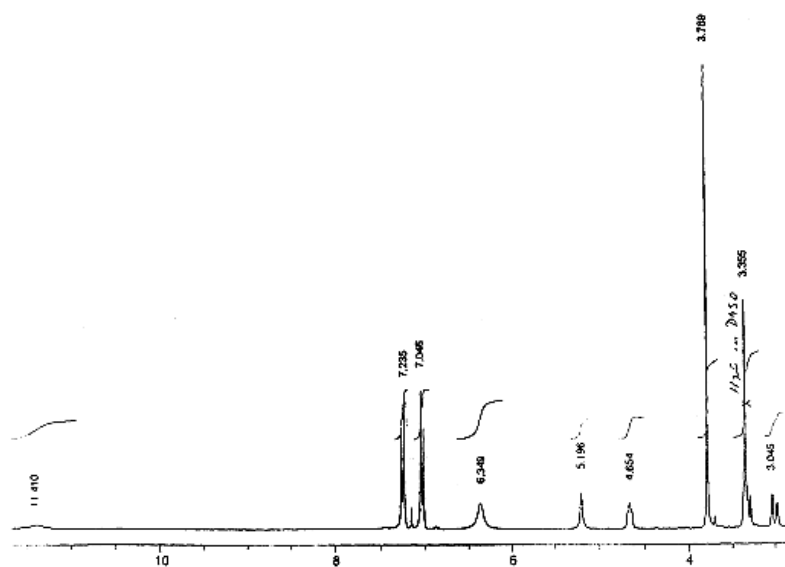
вып.6.- С.1277-1281.

4. 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.

5. 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.



Фиг. 1



Фиг. 2