



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **18825** (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) СПОЛУКИ N-ФЕНІЛ-3-(УРИДИН-2'-ТІО-4'-ГІДРОКСИ-6'-АМІНО)-СУКЦИНІМІД ТА N-ПАРА-МЕТОКСИФЕНІЛ-3-(УРИДИН-2'-ТІО-4'-ГІДРОКСИ-6'-АМІНО)-СУКЦИНІМІД З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

1

2

(21) u200606431

(22) 09.06.2006

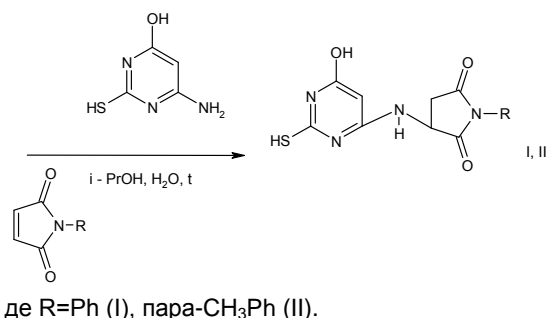
(24) 15.11.2006

(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.

(72) Губський Юрій Іванович, Вельчинська Олена Василівна

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Сполуки N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідроксі-6'-аміно)-сукцинімід та N-пара-метоксифеніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідроксі-6'-аміно)-сукцинімід з потенційними фізіологічними властивостями загальної формули:



Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідроксі-6'-аміно)-сукциніміду та N-пара-метоксифеніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідроксі-6'-аміно)-сукциніміду (далі, сполуки I, II), які можуть бути фізіологічно активними за рахунок наявності в будові фрагменту молекули циклічного іміду.

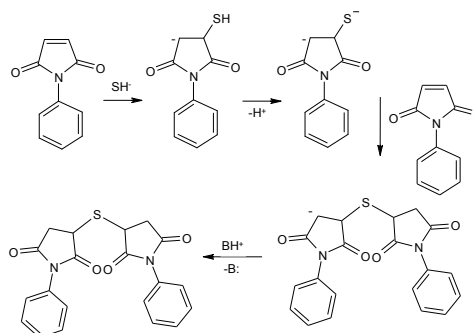
Дані вітчизняних і зарубіжних наукових робіт свідчать про залежність і спрямованість фізіологічної дії речовини від будови введеного замісника в молекулу малеїніміду [1, 2]. Було синтезовано похідні малеїніміду з анкіолітичним типом дії; що впливають на постсинаптичні рецептори; психотропні агенти та 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, пуфемід. Їх застосовують при лікуванні малих приступів епілепсії, а також при міоклонічних приступах, пікнолептичних приступах та непікнолептичних приступах у підлітків, які супроводжуються короточасною втратою свідомості, короточасних втратах свідомості у маленьких дітей, атипових загальних приступах при вто-

ринній епілепсії, тяжких комплексних приступах.

Продуктів реакцій малеїнімідів з сірководнем описано багато. Реакція N-фенілмалеїніміду з сірководнем миттєво протікає в розчинниках основного характеру (піридин). Якщо використовуються нейтральні або слабкокислі розчинники, то реакцію потрібно каталізувати додаванням третинних амінів або інших основ. З цього виходить, що атаку на подвійний зв'язок малеїніміду починає гідросульфід аніон.

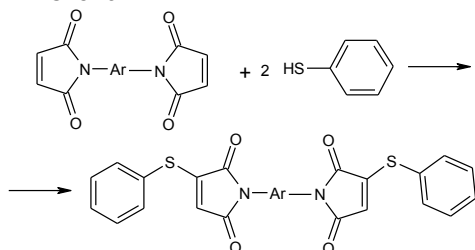
Схема 1
$$\text{H}_2\text{S} + \text{B} \rightleftharpoons \text{BH} + \text{SH}^-$$



(19) **UA** (11) **18825** (13) **U**

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

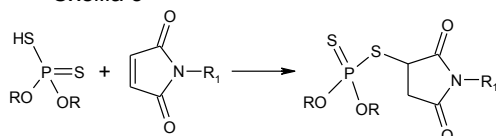
Схема 2



Ar=C₆H₄CH₂C₆H₄ та C₆H₅

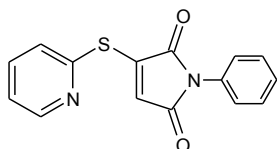
Ефіри дитіофосфорної кислоти приєднуються по подвійному зв'язку малеїнімідів, утворюючи відповідні сукциніміди.

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.

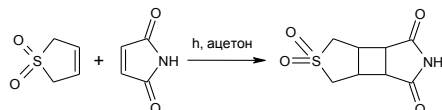
Схема 4



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].

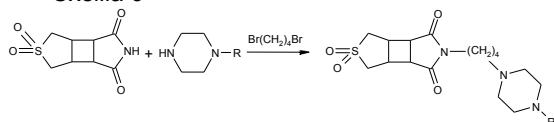
Реакцією сульфалену з малеїнімідом в ацетоні в умовах фотолізу за допомогою L-ртутної лампи типу Nanovia 450-W синтезовано тетрагідротієноциклобутанпіролідіон-2,2-діоксид [1]:

Схема 5



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

Схема 6



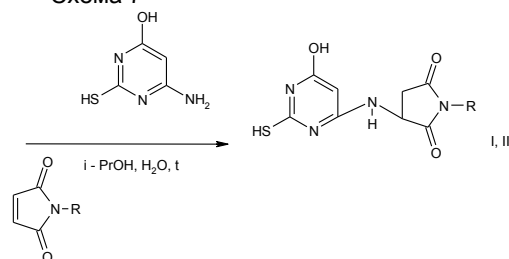
Раніше нами були отримані інші нові гетероциклічні похідні малеїнімідів шляхом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку [4, 5].

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 хімічну будову молекули 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



де R=Ph (I), пара-CH₃Ph (II),

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%.

Ознаки способу.

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

До гарячого розчину 1.0г (0,005 моль) N-фенілмалеїніміду в 20мл ізопропілового спирту додають по краплях розчин 0.93г (0,005 моль) 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. C₁₄H₁₂N₄O₃S.

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

До гарячого розчину 0.83г (0,004 моль) N-пара-метокси-фенілмалеїніміду в 20мл ізопропілового спирту додають по краплях розчин 0.66г (0,004 моль) 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. C₁₅H₁₄N₄O₄S.

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).

УФ - 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- D_6 (внутрішні стандарти ТМС та ГМДС).

ТШХ виконували на пластинах Silufol-254.

ГРХ визначали на газорідинному 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 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 загальним показником - наявністю λ_{max} , положення яких коливаються в широкому інтервалі від 208 до 292нм у зв'язку із спряженням фрагменту молеку-

ли заміщеного урацилу з додатковими хромофорами - N-фенілзаміщеним циклом малеїніміду з групами С=О та вторинною аміногрупою.

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

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-). Сигнал протону -SH групи молекули тіоурацилу ідентифікується в області 3.40-3.42м.д. у вигляді синглету, а ОН-групи при 11.410-11.480м.д. у вигляді уширеного синглету (Фіг.1, 2).

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)

Сполука	Знайдено, у % С Н N	Розраховано, у % С Н N	УФ-спектр λ_{max} , ЕтОН, нм	ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} , γ	СпектрПМР (ДМСО- D_6), δ , м.д. (J, Гц)
I	52.802.917.30	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 ₂ -2H), 3.4(с., SH, 1H), 4.53 (кв., J 0.8 Гц, HCN, 1H), 5.1 (д., J 5.2 Гц, NH, 1H), 5.35 (с., C(5)H, 1H), 7.32-7.50 (м., Ph, 5H), 11.48(уш.с., ОН, 1H).
II	49.033.515.33	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 ₂ -2H), 3.789(с., OCH ₃ , 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., ОН, 1H).

Таким чином, можна зробити висновок, що сполуки (I, II) з потенційними фізіологічними властивостями можуть бути перспективними у розробці нових лікарських засобів з проти судомною активністю, з анксиолітичним типом дії; що впливають на постсинаптичні рецептори, психотропних агентів та з іншими типами дії.

Завданням корисної моделі є опис хімічної будови нових сполук: N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідрокси-6'-аміно)-сукцинімід та N-пара-метоксифеніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідрокси-6'-аміно)-сукцинімід, які можуть бути фізіологічно активними за рахунок наявності в будові фрагменту молекули циклічного іміду.

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.Й., Драпайло А.Б. Синтез нових похідних заміщених малеїнімідів як потенційних фізіологічно активних агентів. Тези. доп. XVII-ої Укр.конф.з орг.хімії. 1998. Дніпропетровськ, с.369.

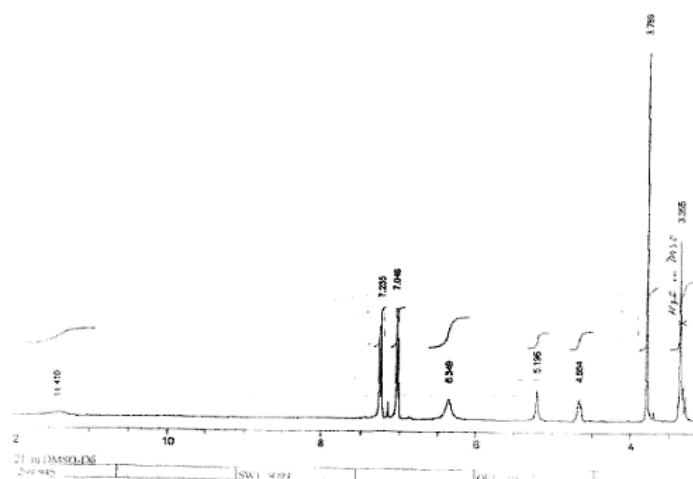


Fig.1

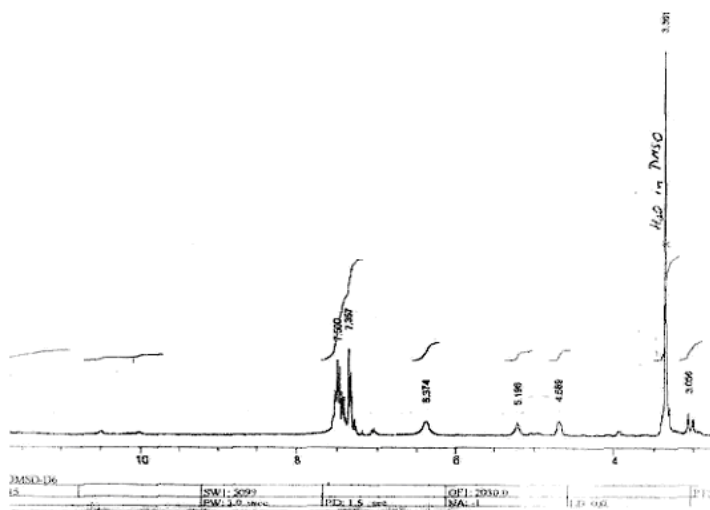


Fig.2