



УКРАЇНА

(19) UA (11) 21579 (13) U

(51) МПК (2006)

C07D 239/553 (2007.01)

C07C 21/00

A61K 33/16

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ РЕЧОВИН З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

1

2

(21) u200611074

(22) 20.10.2006

(24) 15.03.2007

(46) 15.03.2007, Бюл. №3, 2007р.

(72) Вельчинська Олена Василівна

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

(57) Спосіб отримання речовин з потенційними фізіологічними властивостями, що включає взаємодію 8-бромтеофіліну (за участю атома водню при 7 положенні молекули 8-бром-теофіліну) з N'-пара/орто-/метоксифенілмалеїнімідами у молярному співвідношенні 1:1 в диметилформаміді при температурі 25-30°C та при вистояванні реакційної суміші впродовж двох діб.

Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до N-параметоксифеніл-3-(7'-теофіліл-8-бром)-сукциніміду та N-ортометоксифеніл-3-(7'-теофіліл-8-бром)-сукциніміду (далі, сполуки I, II), які можуть бути фізіологічно активними за рахунок наявності в будові фрагменту молекули циклічного іміду.

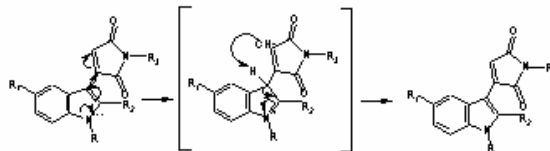
Як свідчать результати наукових робіт спрямованість фізіологічної дії речовини даного класу залежить від будови введеного замісника в молекулу малеїніміду [1,2]. Було синтезовано похідні малеїніміду з ансіолітичним типом дії; що впливають на постсинаптичні рецептори; психотропні агенти та з іншими типами 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 етосуксімід, фенсуксімід, морсуксімід, метсуксімід, пуфемід. 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.

При дослідженні реакцій малеїнімідів з похідними індолу встановлено, що індол не реагує з N-арилімідами малеїнової кислоти навіть при температурі 150°C. 2-Метиліндол та його похідні, нуклеофільність β -вуглецевого атому яких значно більша у порівнянні з індолом, вступають у реакцію з імідами при 90-120°C [3].

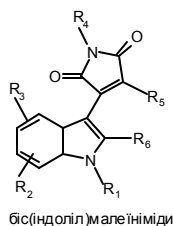
Схему реакції можна представити як нуклеофільне приєднання по подвійному зв'язку малеїніміду, з проміжним утворенням цвіттер-іону, що стабілізується у відповідний імід бурштинової кислоти (схема 1):

Схема 1



Синтезовано продукти взаємодії малеїнімідів з похідними індолу (із збереженням будови молекули малеїніміду за рахунок взаємодії тільки функціональних груп) загального виду [4,5], (схема 2):

Схема 2



біс(індоліл)малеїніміди

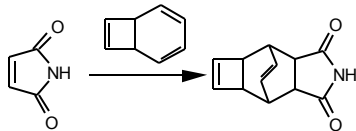
(13) U

(11) 21579

(19) UA

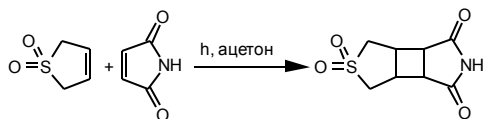
Малеїніміди реагують згетероциклічними системами. Описано метод синтезу поліциклічних гетероарилпіперазінлімідів реакцією арил- або гетероарилпіперазінів з поліциклічними алкілімідами [1], (схема 3):

Схема 3



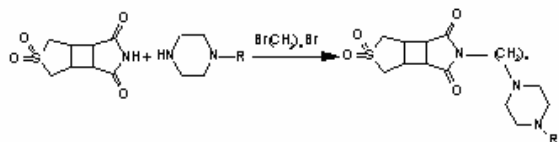
Реакцією сульфалену з малеїнімідом в ацетоні в умовах фотолізу за допомогою L-ртутної лампи типу Наповія 450-W синтезовано тетрагідротієноциклобутанпіролідон-2,2-діоксид [1], (схема 4):

Схема 4



який вступає в реакції заміщення по атому водню пригетероатомі азоту (схема 5):

Схема 5



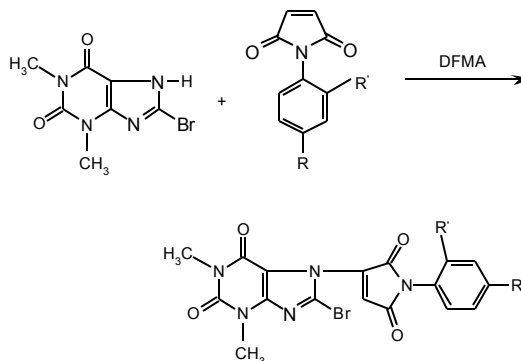
Огляд літературних даних дає можливість прогнозувати, що в результаті нуклеофільного приєднання молекул складних азотовмісних біциклічних систем (заміщених та незаміщених теофілінів) до N-заміщеного малеїніміду можливе утворення нових сполук з потенційною біологічною активністю: протипухлинною, протисудомною, а також антимікробною дією [1, 6, 7].

Раніше нами були отримані інші нові гетероциклічні похідні малеїнімідів шляхом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку [8, 9]. Структурні аналоги продуктів реакцій 8-бромтеофіліну, який має протипухлинну активність, та N-пара(орто)-метоксифенілмалеїнімідів з потенційними фізіологічними властивостями на сьогодні не відомі (літературний опис відсутній).

В основу винаходу поставлено розробку способу отримання N-параметоксифеніл-3-(7'-теофіліл-8-бром)-сукциніміду та N-ортометоксифеніл-3-(7'-теофіліл-8-бром)-сукциніміду (далі, сполуки I, II) з потенційними фізіологічними властивостями шляхом взаємодії 8-бромтеофіліну, який має протипухлинну активність (за участю атому водню при 7 положенні молекули 8-бромтеофіліну), з N-пара(орто) метоксифенілмалеїнімідами у молярному співвідношенні 1:1.

Реакції проводилися в диметилформаміді при температурі 25-30°C при стоянній реакційній суміші впродовж двох діб з метою забезпечення отримання сполук (I, II) з потенційними фізіологічними властивостями (схема 6):

Схема 6



де R – OCH₃, R' – H(I); R – H, R' – OCH₃ (II).

Варіювання умов проведення реакцій: промивання кінцевих продуктів реакцій під час фільтрування в вакуумі сухим метанолом без перекристалізації та сушка в пістолеті Фішера дозволили збільшити практичний вихід сполук (I, II) до 60-70%.

Методика синтезу N-параметоксифеніл-3-(7'-теофіліл-8-бром)-сукциніміду (I).

До розчину 0.63г (0,0024моль) 8-бромтеофіліну в 3мл ДМФА при перемішуванні додають 0.5г (0,0024моль) N-параметоксифенілмалеїніміду в ДМФА, залишають стояти 2 доби при температурі 25-30°C. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають сухим метанолом і сушать у пістолеті Фішера. Продукт - порошок темно-рожевого кольору. Вихід 60-70%. T_{топл.} 188-193°C.

Методика синтезу N-ортометоксифеніл-3-(7'-теофіліл-8-бром)-сукциніміду (II).

До розчину 0.63г (0,0024моль) 8-бромтеофіліну в 3мл ДМФА при перемішуванні додають 0.5г (0,0024моль) N-ортометоксифенілмалеїніміду в ДМФА, залишають стояти 2 доби при температурі 25-30°C. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають сухим метанолом і сушать у пістолеті Фішера. Продукт - порошок темно-рожевого кольору. Вихід 60-70%. T_{топл.} 188-193°C.

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 нагазорідинному 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 темно-рожевого кольору, ізолюються без кристалізації, з метою очистки промиваються су-

хим метанолом. Дані елементного аналізу на С, Н, N сполук (I, II) відповідають розрахованим значенням (Таблиця 1).

Таблиця 1

Дані елементного аналізу сполук (I, II)

Сполука	Бруто-формула	Знайдено, у %			Розраховано, у %		
		C	H	N	C	H	N
I	C ₁₈ H ₁₆ O ₅ N ₅ Br	45,99;	3,28;	15,12	46,77;	3,46;	15,14
II	C ₁₈ H ₁₆ O ₅ N ₅ Br	45,93;	3,19;	14,87	46,77;	3,46;	15,14

В ІЧ-спектрах сполук (I, II) в області 600-900см⁻¹ спостерігаються інтенсивні смуги неплас-ких деформаційних коливань С-Н ароматичних кілець, в той час як валентні коливання С-С зв'язків бензольних ядер при 1585-1600см⁻¹ та 1400-1500см⁻¹ ідентифікувати неможливо, так як дані області спектру близькі до коливань зв'язку С=С, >N – Н групи. В ІЧ-спектрі стандартної речовини (сукцинімід) деформаційні коливання С-Н ароматичного кільця в області 600-900см⁻¹ відсутні.

Валентні коливання карбонільних груп (С=О) сполук (I, II) проявляються високоінтенсивним максимумом в області 1660-1700см⁻¹ (дві смуги) і є

найбільш характеристичними, так як інші смуги в даній області практично відсутні.

Крім того, в ІЧ-спектрі сполуки (I, II) в низько-частотній області спектра можна легко визначити в результаті високої інтенсивності смугу зв'язку С-Br (530-600см⁻¹), хоча цінність даної ідентифікації обмежена, оскільки про присутність галоїду в молекулі відомо з даних елементного аналізу і якісних реакцій на галоген.

ІЧ-спектри сполук (I, II) характеризуються сигналом при 1600см⁻¹, що підтверджує наявність в молекулах пуринового кільця. Віднесення сигналів в ІЧ-спектрах сполук (I, II) наведено в Таблиці 2.

Таблиця 2

Спектральні характеристики: ІЧ, ЯМР¹H, синтезованих сполук (I, II) та сукцинімиду - сполуки порівняння

Сполука	ІЧ-спектр (ν, КВг, см ⁻¹)	ЯМР ¹ H-спектр, δ, (J,гц), DMSO-d ₆ , CCl ₄
1	2	3
Сукцинімід	1500-1600(>N-H) 1630,1700(C=O)	
I	515-690 (Ph-Br) 600-900 (C-H, Ph) 1375 (-O-CH ₃) 1600 (purine ring) 1660-1700 (C=O)	2,70, 2,83 (с., с., C(O)CH ₂ , 2H); 2,70, 2,83 (с.,с.,2CH ₃ , 6H); 3,75 (с., -OCH ₃ , 3H); 3,77 (с., C(O)CH-, 1H); 7,05-7,10 (м.,Ph, 4H)
II	515-690 (Ph-Br) 600-900 (C-H, Ph) 1375 (-O-CH ₃) 1600 (purine ring) 1660-1700 (C=O)	2,70, 2,83 (с., с., C(O)CH ₂ , 2H); 2,70, 2,83 (с.,с.,2CH ₃ , 6H); 3,75 (с., -OCH ₃ , 3H); 3,77 (с.,C(O)CH-, 1H); 7,05 -7,10 (м.,Ph, 4H)

ПМР - спектри сполук (I, II) мають сигнали у вигляді мультиплетів при 7.05-7,10м.д., що відповідає протонам ароматичного кільця, характерні сигнали у вигляді синглетів при 2.70, 2.80, 3.24 і 3.45м.д. та 3.75м.д., що відповідає протонам груп –CH₃ гетероциклічного кільця та протонам метоксигрупи відповідно.

ПМР - спектри сполук (I, II) мають сигнали у вигляді синглетів при 2,70, 2,83м.д., що відповідає двом протонам молекули сукцинімиду в четвертому положенні, сигнал у вигляді синглету при 3,75м.д.-3.77м.д. відповідає протону залишку молекули сукцинімиду в третьому положенні.

Крім того, не ідентифіковано сигнал протону у 8-му положенні молекули 8-бромтеофіліну для сполук (I, II) при 8.30м.д. або 8.40м.д. у вигляді синглету.

Віднесення сигналів в ПМР спектрах сполук (I, II) наведено в Таблиці 2.

ПМР спектр сполуки (I) представлено на Фіг.1. Завданням винаходу є розробка способу отримання нових хімічних сполук, які мають потенційні фізіологічні властивості.

Джерела інформації:

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. Агбалян С.Г., Хачикян Р.Д., Лулуян К.К. // Армянский химический журнал. -1976. - т.29, №4. - С.362-364.

4. Schultz, Michael, Tsaklakis, Christos and all. Ger. Offen. De 4,005,970 (C1.C07D403/04), 29 Aug. 1991. //Chem. Abstr. -1991. - Vol.115. - P.848.

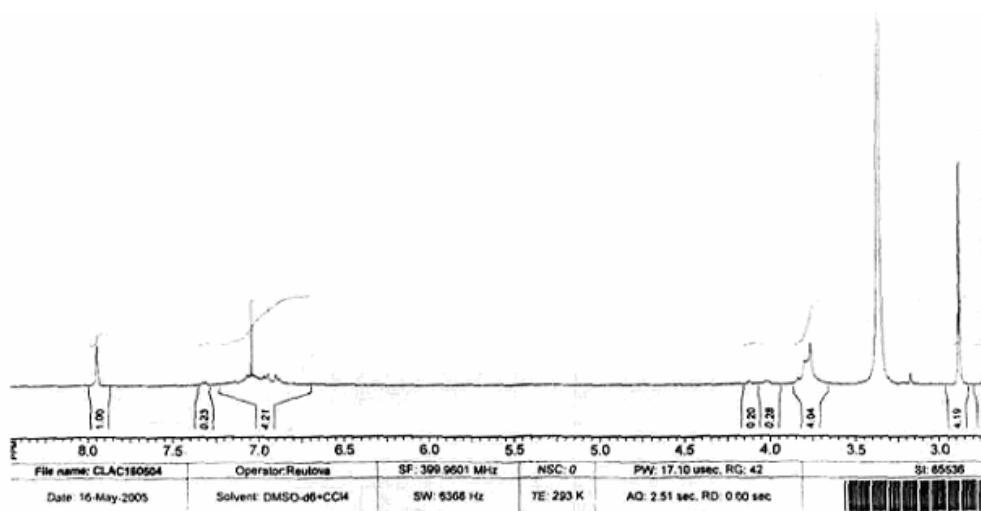
5. Tsaklakis Christos, Schultz Michael and all. Ger. Offen. De 4,005,969 (C1.C07D403/14), 29 Aug. 1991. //Chem. Abstr. -1991. - Vol.115. - P.931.

6. Cooncy David A., Milman Harry A., Cable Ritchard G. // Biochem. Pharmacol. - 1978, 27(2), P.151-166.

7. Balasubramaniyan V., Balasubramaniyan P., Shaikh A.S. // Tetrahedron. - 1986, 42(10), P.2731-2738.

8. 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.

9. 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.



ПМР - спектр сполуки (I)

Фіг.1