



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **21581** (13) **U**  
(51) МПК (2006)  
**C07D 239/553** (2007.01)  
**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 РЕЧОВИНИ З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

1

(21) u200611076  
(22) 20.10.2006  
(24) 15.03.2007  
(46) 15.03.2007, Бюл. № 3, 2007 р.  
(72) Вельчинська Олена Василівна  
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМ. О.О.БОГОМОЛЬЦЯ  
(57) Спосіб отримання речовини з потенційними  
фізіологічними властивостями, що включає взає-

2

модію N-пара/орто-/хлорфенілмалеїнімідів та те-  
офіліну (за участю атомів водню при 7 та 8 поло-  
женні молекули теофіліну) у молярному  
співвідношенні 1:1 у системі розчинників димети-  
лформамід-ацетонітрил (1:1) при постійному кип'я-  
тінні та перемішуванні реакційної суміші 48 годин.

Корисна модель відноситься до хімії гетероци-  
клічних сполук, а саме, до N-ортохлорфеніл-3-(7'-  
теофіліл)-сукциніміду та N-парахлорфеніл-3-(7'-  
теофіліл)-сукциніміду (далі, сполуки I, II), які мо-  
жуть бути фізіологічно активними за рахунок наяв-  
ності в будові фрагменту молекули циклічного імі-  
ду.

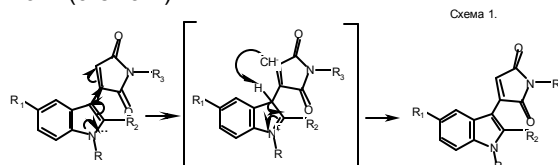
Як свідчать результати наукових робіт спря-  
мованість фізіологічної дії речовини даного класу  
залежить від будови введеного замісника в моле-  
кулу малеїніміду [1, 2]. Було синтезовано похідні  
малеїніміду з ансіолітичним типом дії; що впли-  
вають на пост-синаптичні рецептори; психотропні  
агенти та з іншими типами дії.

Давно відомими і найбільш перспективними є  
похідні малеїнімідів, що мають протисудомну ак-  
тивність, на основі яких були розроблені і успішно  
застосовуються у медичній практиці такі лікарські  
засоби, як етосуксिमід, фенсуксिमід, морсуксिमід,  
метсуксिमід, пуфемід. Їх застосовують при лікуван-  
ні малих приступів епілепсії, а також при міоклоні-  
чних приступах, пікнолептичних приступах та непі-  
кнолептичних приступах у підлітків, які  
супроводжуються короткочасною втратою свідомості,  
короткочасних втратах свідомості у малень-  
ких дітей, атипових загальних приступах при вто-  
ринній епілепсії, тяжких комплексних приступах.  
Сполуки із ряду заміщених малеїнімідів у порів-

нянні з похідними барбітурової кислоти, гідатоїна  
та оксазолідин 2,4-діону у меншому ступені прояв-  
ляють побічну та токсичну дію, а також їх можна  
отримувати за допомогою відносно простих мето-  
дів синтезу.

При дослідженні реакцій малеїнімідів з по од-  
ними індолу встановлено, що індол не реагує з N-  
арилімідами малеїнової кислоти навіть при темпе-  
ратурі 150°C. 2-Метиліндол та його похідні, нукле-  
офільність β-вуглецевого атому яких значно біль-  
ша у порівнянні з індолом, вступають у реакцію з  
імідами при 90-120°C [3].

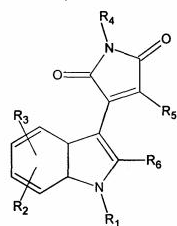
Схему реакції можна представити як нуклео-  
фільне приєднання по подвійному зв'язку малеїні-  
міду, з проміжним утворенням цвіттер-іону, що  
стабілізується у відповідний імід бурштинової кис-  
лоти (схема 1):



Синтезовано продукти взаємодії малеїнімідів з  
похідними індолу (із збереженням будови молеку-  
ли малеїніміду за рахунок взаємодії тільки функці-  
ональних груп) загального виду [4, 5], (схема 2):

(13) **U**(11) **21581**(19) **UA**

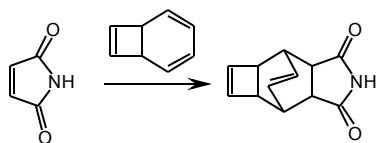
Схема 2.



біс(індоліл)малеїніміди

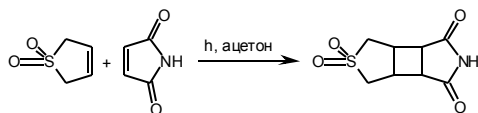
Малеїніміди реагують з гетероциклічними системами. Описано метод синтезу поліциклічних гетероарилпіперазінлімідів реакцією арил- або гетероарилпіперазінів з поліциклічними алкілімідами [1], (схема 3):

Схема 3.



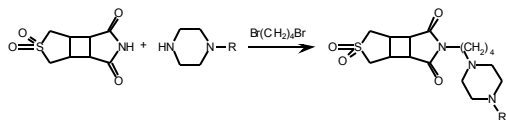
Реакцією сульфалену з maleїнімідом в ацетоні в умовах фотолізу за допомогою L-ртутної лампи типу Наповія 450-W синтезовано тетрагідротієно-циклобутапіроледіон-2,2-діоксид [1], (схема 4):

Схема 4.



який вступає в реакції заміщення по атому водню при гетероатомі 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 maleїніміду можливе утворення нових сполук з потенційною біологічною активністю: протипухлинною, протисудомною, а також антимікробною дією [1, 6, 7].

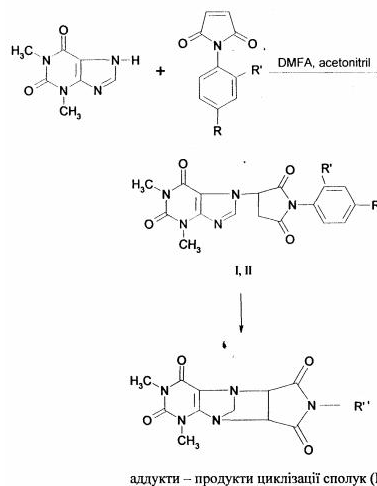
Раніше нами були отримані інші нові гетероциклічні похідні maleїнімідів шляхом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку [8, 9]. Структурні аналоги продуктів реакцій теофіліну та N-пара(орто)-хлорфенілmaleїнімідів з потенційними фізіологічними властивостями на сьогодні не відомі (літературний опис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

В основу корисної моделі поставлено розробку способу отримання N-ортохлорфеніл-3-(7'-теофіліл)-сукциніміду та N-парахлорфеніл-3-(7'-теофіліл)-сукциніміду (далі, сполуки I, II) з потенційними фізіологічними властивостями шляхом взаємодії теофіліну (за участю атомів водню при 7 та 8 положенні молекули теофіліну) з N-пара(орто)хлорфеніл-maleїнімідами у молярному співвідношенні 1:1.

Реакції проводилися у системі розчинників диметилформамід-ацетонітрил (1:1) при постійно-

му кип'ятінні та перемішуванні реакційної суміші 48 годин з метою забезпечення отримання сполук (I, II) з потенційними фізіологічними властивостями (схема 6):

Схема 6.



аддукти – продукти циклізації сполук (I, II)

де R - H, R' - Cl, R'' - PhCl (ortho) (I); R - Cl, R' - H, R'' - PhCl (para) (II).

Можливо, далі відбувається реакція 7, 8-циклоприсоединения (циклізація) в молекулах сполук (I, II) з утворенням більш складних аддуктів - поліциклічних систем.

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%.

Ознаки способу.

Методика синтезу N-ортохлорфеніл-3-(7'-теофіліл)-сукциніміду (I).

До розчину 1,0г (0,0055моль) теофіліну в 3 л ацетонітрилу при перемішуванні та нагріванні до кипіння додають 1,15г (0,0055моль) N-ортохлорфенілmaleїніміду в ДМФА, кип'ятять 48 годин. Охолоджують, залишають суміш водою. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають сухим метанолом і сушать у пістолеті Фішера. Продукт - порошок бордового кольору. Вихід 60-70%. T<sub>топл.</sub> 151-156°C.

Методика синтезу N-парахлорфеніл-3-(7'-теофіліл)-сукциніміду (II).

До розчину 1,0г (0,0055моль) теофіліну в 3мл ацетонітрилу при перемішуванні та нагріванні до кипіння додають 1,15г (0,0055моль) N-парахлорфенілmaleїніміду в ДМФА, кип'ятять 48 годин. Охолоджують, заливають суміш водою. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають сухим метанолом і сушать у пістолеті Фішера. Продукт - порошок бордового кольору. Вихід 60-70%. T<sub>топл.</sub> 151-156°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 200-132 МГц 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 бордового кольору, ізолюються без кристалізації, з метою очистки промиваються сухим 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	Брутто-формула	Знайдено, у %			Розраховано, у %		
		С	Н	N	С	Н	N
I	$C_{17}H_{14}O_4N_5Cl$	51,95	3,20	17,19	52,51	3,60	18,0
II	$C_{17}H_{14}O_4N_5Cl$	51,93	3,18	17,15	52,51	3,60	18,0

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

Валентні коливання карбонільних груп (С=О) сполук (I, II) проявляються високоінтенсивним максимумом в області 1660-1700  $cm^{-1}$  (дві смуги) і є

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

Крім того, в ІЧ-спектрі сполуки (I, II) в низькочастотній області спектра можна легко визначити в результаті високої інтенсивності смугу зв'язку С-Cl (530-600  $cm^{-1}$ ), 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 1600  $cm^{-1}$ , що підтверджує наявність в молекулах пуринового кільця. Віднесення сигналів в ІЧ-спектрах сполук (I, II) наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Спектральні характеристики: ІЧ, ЯМР<sup>1</sup>H, синтезованих сполук (I, II) та сукциніміду - сполуки порівняння

Сполука	ІЧ-спектр ( $\nu$ , КВг, $cm^{-1}$ )	ЯМР <sup>1</sup> H-спектр, $\delta$ , (J, Гц), DMSO- $d_6$ , $CCl_4$
1	2	3
Сукцинімід	1500-1600(>N-H) 1630,1700(C=O)	
I	530-600 (Ph-Cl) 600-900 (C-H, Ph) 1600 (purine ring) 1660-1700 (C=O)	2,70, 2,80 (с., с., C(O)CH <sub>2</sub> , 2H); 3,23 (с., CH <sub>3</sub> , 3H); 3,25 (с., C(O)CH-, 1H); 3,45 (с., CH <sub>3</sub> , 3H); 7,5-7,64 (м., Ph, 4H); 8,40 (с., H <sub>(8)</sub> , 1H).
II	530-600 (Ph-Cl) 600-900 (C-H, Ph) 1600 (purine ring) 1660-1700 (C=O)	2,70, 2,80 (с., с., C(O)CH <sub>2</sub> , 2H); 3,23 (с., CH <sub>3</sub> , 3H); 3,25 (с., C(O)CH-, 1H); 3,45 (с., CH <sub>3</sub> , 3H); 7,5-7,64 (м., Ph, 4H); 8,40 (с., H <sub>(8)</sub> , 1H).

ПМР - спектри сполук (I, II) мають сигнали у вигляді мультиплетів при 7,5-7,64 м. д., що відповідає протонам ароматичного кільця, характерні сигнали у вигляді синглетів при 2,70, 2,80, 3,24 і 3,45 м.д., що відповідає протонам груп -CH<sub>3</sub> гетероциклічного кільця.

ПМР - спектри сполук (I, II) мають сигнали у вигляді синглетів при 2,70, 2,80 м.д., що відповідає двом протонам молекули сукциніміду в четвертому положенні, сигнал у вигляді синглету при 3,25 м.д. відповідає протону залишку молекули сукциніміду в третьому положенні. Крім того, ідентифіковано сигнал протону у 8-му положенні молекули теофіліну для сполук (I, II) при 8,40 м.д. у вигляді сингле-

ту, в т ж час як в молекулі вихідної сполуки - незаміщеного теофіліну цей сигнал спостерігається при 8,30 м.д. Віднесення сигналів в ПМР спектрах сполук (I, II) наведено в таблиці 2. ПМР спектр сполуки (I) представлено на Фіг.1 ГРХ хроматограма та мас-спектр сполуки (I) представлені на Фіг.2.

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

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

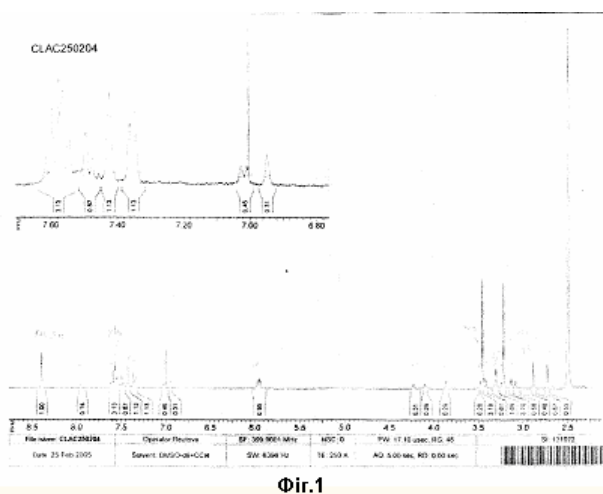
5. Tsaklakis Christos, Schultz Michael and all. Ger. Offen. De 4,005,969 (C1.C07D403/14), 29 Aug. 1991. //Chem. Abstr. - 1991. - Vol.115. - P.931.

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

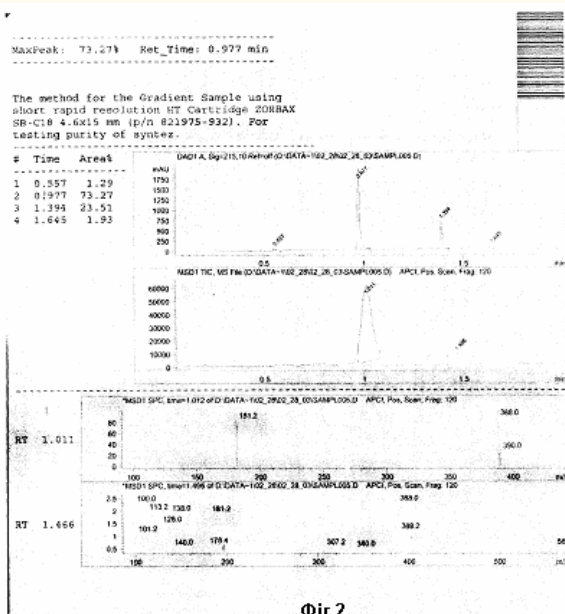
7. Balasubramaniyan V., Balasubramaniyan P., Shaikh A.S. //Tetrahedron. - 1986, 42(10), P.2731-2738.

8. Вельчинская Е.В., Кузьменко И.Й., 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.



Фиг.1



Фиг.2