



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **25552** (13) **U**

(51) МПК (2006)

C07D 239/553 (2007.01)**C07C 21/00****A61K 33/16**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ СПОЛУКИ З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ N-ФЕНІЛ-3-(3'-ЕТИЛФЕНІЛ-1'-АМІНО)-СУКЦИНІМІД**

1

2

(21) u200704047**(22)** 12.04.2007**(24)** 10.08.2007**(46)** 10.08.2007, Бюл. № 12, 2007 р.**(72)** Вельчинська Олена Василівна, Богуслава
Пецушак, АТ**(73)** НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. О.О.БОГОМОЛЬЦЯ**(57)** Спосіб отримання сполуки з потенційними фізіологічними властивостями N-феніл-3-(3'-етилфеніл-1'-аміно)-сукцинімід шляхом взаємодії N-фенілмалеїніміду з метаетиланіліном у молярному співвідношенні 1:1,05, в ізопропіловому спирті при температурі 80-90°C та перемішуванні реакційної суміші 21 годину.

Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до сполуки N-феніл-3-(3'-етилфеніл-1'-аміно)-сукцинімід (далі, сполука I) з потенційними фізіологічними властивостями та високою реакційною здатністю, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи між ароматичним ядром та фрагментом 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.

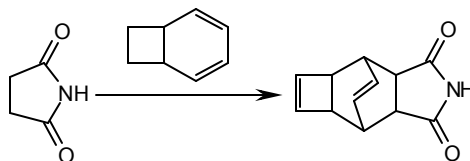
Давно відомими і найбільш перспективними є похідні малеїнімідів, що мають протисудомну активність, на основі яких були розроблені і успішно застосовуються у медичній практиці такі лікарські засоби, як етосуксід, фенсуксід, морсуксід, метсуксід, пуфемід. Їх застосовують при лікуванні малих приступів епілепсії, 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 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.

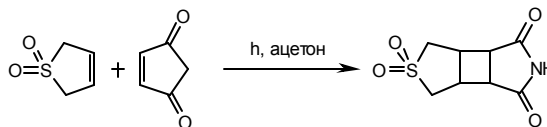
Зацікавленість до цього класу сполук, як до потенційного джерела протиепілептичних препаратів, виникла після експериментальних досліджень проведених науковцями у 1936 році [3]. Описано метод синтезу поліциклічних гетероарилпиперазінілімідів реакцією арил- або гетероарилпиперазину з поліциклічними алкілімідами (схема 1), [1]:

Схема 1



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

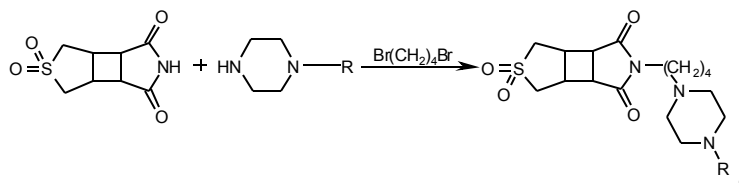
Схема 2



який вступає в реакції заміщення по атому водню при гетероатомі азоту (схема 3):

(13) **U**(11) **25552**(19) **UA**

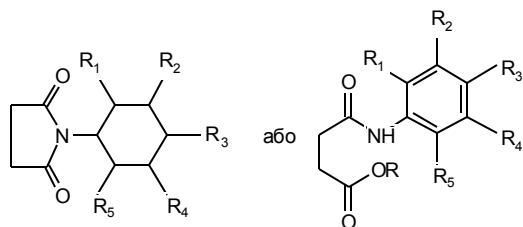
Схема 3



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

При взаємодії малеїнімідів із заміщеним бензолом в присутності сірчаної кислоти або сірчаної та фосфорної кислот можливе отримання N-арилмалеїнімідів із збереженням або розкриттям циклу малеїніміду (схема 4), [5]:

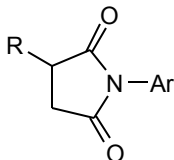
Схема 4



$R_1-R_5 = \text{H}, \text{Hal}, \text{NO}_2, \text{OH}, \text{COOH}, \text{Ph}, \text{SO}_3\text{H}$

Термічна циклізація N-арилмалеїнімідів з фенолами призводить до утворення біциклічних продуктів наступного типу, які можуть виділятися як екзо- і ендотциклоадукти або утворювати полімери, наприклад, при УФ-опроміненні (схема 5), [6]:

Схема 5

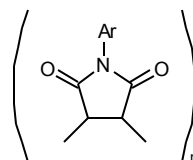
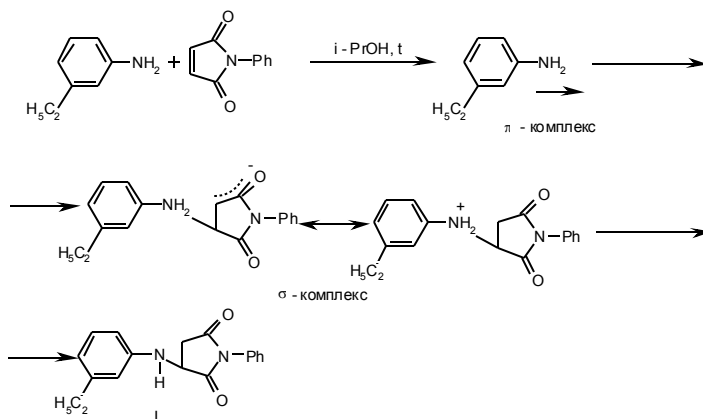


$R = \text{OPh}, \text{орто-НОС}_6\text{H}_4^-, \text{пара-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{O}^-$

Фрагмент гомо полімеру, який утворюється при цьому, може мати наступний вигляд (схема 6):

Схема 6

Схема 7



Раніше автором були отримані нові гетероциклічні похідні малеїнімідів шляхом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку [7, 8]. Вважається, що малеїніміди взаємодіють з ароматичними амінами через утворення проміжних донорно-акцепторних комплексів, з утворенням похідних аріламіносукцинімідів, як описано в літературі [9].

Даний метод синтезу нових похідних малеїнімідів перенесено на заміщені ароматичні аміни.

Структурні аналоги сполуки N-феніл-3-(3'-етилфеніл-1'-аміно)-сукцинімід з потенційними фізіологічними властивостями в літературі описано.

Сполука (I) синтезована з метою отримання нового поліфункціонального гетероциклічного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей, а також вивчення можливості проходження хімічних реакцій між ароматичними амінами та заміщеними малеїнімідами.

В основу корисної моделі поставлено розробку способу отримання сполуки N-феніл-3-(3'-етилфеніл-1'-аміно)-сукцинімід (далі, сполука I) з потенційними фізіологічними властивостями шляхом взаємодії N-фенілмалеїніміду та метаетиланіліном у молярному співвідношенні 1:1,05.

Реакції проводилися в ізопропіловому спирті при температурі 80-90°C та перемішуванні реакційної суміші 21 годину з метою забезпечення отримання сполуки (I) з потенційними фізіологічними властивостями (схема 7):

N-феніл-3-(3'-етилфеніл-1'-аміно)-сукцинімід
Можна запропонувати схему утворення проміжних донорно-акцепторних комплексів, які перетворюються на кінцевий продукт - сполуку N-феніл-3-(3'-етилфеніл-1'-аміно)-сукцинімід, аналогічно до того, як описано в літературі [9].

Варіювання умов проведення реакцій та внесення змін до методики синтезу, а саме: обробка кінцевого продукту сумішшю безводних розчинників гексан - діетиловий ефір (1:1), кристалізація із ізопропілового спирту та промивання залишку - осаду під час фільтрування в вакуумі сухим гексаном дозволили збільшити практичний вихід сполуки (I) до 50%.

УФ-спектр сполуки (I) характеризується загальним показником - наявністю λ_{max} в широкому інтервалі від 211 до 240 нм у зв'язку із спряженням фрагменту молекули заміщеного ароматичного ядра з додатковими хромофорами - N-фенілзаміщеним циклом малеїніміду, з групами C=O та вторинною аміногрупою.

В ІЧ-спектрі сполуки (I) смуги δ_{NH} спостерігаються в області 1450, 1490 cm^{-1} . Валентні коливання груп C=O проявляються високоінтенсивним максимумом в області 1700, 1710 cm^{-1} та є найбільш характеристичними, оскільки інші сигнали в цій області практично відсутні. Крім того, в низькочастотній області спектру легко визначити в результаті високої інтенсивності смуги зв'язків C-H (Ph) при 620-900 cm^{-1} . Сигнал групи -C₂H₅ проявляється в області 2926 cm^{-1} .

В ПМР-спектрі сполуки (I) спостерігаються сигнали у вигляді триплету при 1.23 м.д. та у вигляді синглетів при 2.45 м.д. і 3.26 м.д. трьох протонів групи -CH₃ та двох протонів групи -CH₂ (у складі -C₂H₅) відповідно, а також характерна спін-спінова взаємодія протонів групи -CH₃ через три зв'язки ($J^3_{\text{H,H}}=7.2$ Гц) та через два зв'язки ($J^3_{\text{H,H}}=3.6$ Гц).

Спостерігається сигнал у вигляді квартету при 4.485 м.д. протону -HCN (спін-спінова взаємодія протону групи з сусідніми протонами через три зв'язки $J^3_{\text{H,H}}=0.8$ Гц) та у вигляді дублету при 4.83 м.д. протону групи -NH (спін-спінова взаємодія протону групи з сусідніми протонами через три зв'язки $J^3_{\text{H,H}}=5.2$ Гц). Сигнали двомалеїнового кільця -COCH₂ ідентифікуються в області 6.05 м.д. та 7.08 м.д. у вигляді мультиплету. сигнали дев'яти протонів двох феніл радикалів ідентифікуються в області 6.42-6.68 м.д. та 7.27-7.63 м.д. у вигляді мультиплетів.

Таким чином, можна зробити висновок, що сполука (I) з потенційними фізіологічними властивостями може бути перспективною у розробці нових лікарських засобів з протисудомною активністю, з анксиолітичним типом дії; що впливають на постсинаптичні рецептори, психотропних агентів та з іншими типами дії.

Методика синтезу сполуки N-феніл-3-(3'-етилфеніл-1'-аміно)-сукцинімід (I).

До розчину 1.38 г N-фенілмалеїніміду (0,008 моль) в 40 мл ізопропілового спирту додають по краплях 1.03 г (1.056 мл, 0,0085 моль) метаетиланіліну при кімнатній температурі, перемішують реакційну суміш 21 годину при температурі 80-90 °С. Маслоподібний продукт, що отримують після

упарювання розчинника, заливають сумішшю безводних розчинників гексан - діетиловий ефір (1:1). Залишок - осад темно-жовтого забарвлення кристалізують з ізопропілового спирту, охолоджують при кімнатній температурі, промивають залишок під час фільтрування в вакуумі сухим гексаном, сушать на повітрі.

Практичний вихід 1,27 г (50%). Т. топл. 111 - 114 °С.

Індивідуальність сполуки (I) контролювали методом тонкошарової хроматографії, склад підтверджено даними елементного аналізу.

УФ-спектр сполуки (I) записували на спектрофотометрі Mel Temp II (USA).

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

Спектри ПМР сполуки (I) 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 TMC та ГМДС).

ТШХ виконували на пластинках Silufol-254.

ГРХ визначали на газорідному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany). Хроматограма, УФ-, ІЧ-, ПМР-спектри сполуки (I) ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, УФ-, ІЧ-, ПМР-спектрами вихідних сполук.

Синтезована сполука (I) - це кристалічний порошок жовтого забарвлення, ізолюється з кристалізацією із ізопропілового спирту, з метою очистки промивається сухим гексаном.

Дані елементного аналізу на C, H, N сполуки (I) відповідають розрахованим значенням.

В УФ-спектрі сполуки (I) ідентифіковано значення λ_{max} , положення яких коливаються в широкому інтервалі від 211 до 240 нм у зв'язку із спряженням фрагменту молекули заміщеного ароматичного ядра з додатковими хромофорами - N-фенілзаміщеним циклом малеїніміду, з групами C=O та вторинною аміногрупою (Фіг.1).

В ІЧ-спектрі сполуки (I) смуги δ_{NH} спостерігаються в області 1450, 1490 cm^{-1} . Валентні коливання груп C=O проявляються високоінтенсивним максимумом в області 1700, 1710 cm^{-1} та є найбільш характеристичними, оскільки інші сигнали в цій області практично відсутні. Крім того, в низькочастотній області спектру легко визначити в результаті високої інтенсивності смуги зв'язків C-H (Ph) при 620-900 cm^{-1} . Сигнал групи -C₂H₅ проявляється в області 2926 cm^{-1} .

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі сполуки (I) підтверджує наявність трьох протонів групи -CH₂ та двох протонів групи -CH₃ (у складі -C₂H₅) у вигляді триплету при 1.23 м.д. та у вигляді синглетів при 2.45 м.д. і 3.26 м.д. відповідно, а також характерна спін-спінова взаємодія протонів групи -CH₃ через три зв'язки ($J^3_{\text{H,H}}=7.2$ Гц) та через два зв'язки ($J^3_{\text{H,H}}=3.6$ Гц).

Спостерігається сигнал у вигляді квартету при 4.485 м.д. протону групи -HCN (спін-спінова взаємодія протону групи з сусідніми протонами через три зв'язки $J^3_{\text{H,H}}=0.8$ Гц) та у вигляді дублету при 4.83 м.д. протону групи -NH (спін-спінова взаємо-

дія протону групи з сусідніми протонами через три зв'язки ($J_{\text{нн}}^3=5.2\text{Гц}$). Сигнали двомалеїнового кільця $-\text{COCH}_2$ ідентифікуються в області 6.05м.д. та 7.08м.д. у вигляді мультиплету, сигнали дев'яти протонів двох феніл радикалів ідентифікуються в

області 6.42-6.68м.д. та 7.27-7.63м.д. у вигляді мультиплетів (Фіг.2).

Віднесення сигналів в УФ-, ІЧ-, ПМР-спектрах, дані елементного аналізу сполуки (I) наведено у таблиці.

Таблиця 1

Віднесення сигналів в УФ-, ІЧ-, ПМР-спектрах, дані елементного аналізу сполуки (I)

Знайдено, у % C H N	Брутто- формула	Обчислено, у % C H N	УФ-спектр λ max, EtOH, нм	ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} , λ	Спектр ПМР (ДМСО- D_6), д, м.д. (J, Гц)
72.88;6.02;10.4	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$	73.4: 6.11; 9.51	211, 231, 235, 240	620-900(C-H,Ph), 1450, 1490 (>N-H), 1700, 1710(C=O), 2926 (C_2H_5)	1.23 (т., $J_{\text{нн}}^3$ 7.2Гц, $J_{\text{нн}}^2$ 3.6Гц, CH_3 , 3H); 2.45, 3.26(с., с., CH_2 , 2H); 4.485(кв., $J_{\text{нн}}^3$ 0.8Гц, HCN , 1H); 4.83(д., $J_{\text{нн}}^3$ 5.2Гц, NH , 1H); 6.05, 7.08(м., COCH_2 , 2H); 6.42-6.68(м., Ph, 4H); 7.27-7.63 (м., Ph, 5H)

Таким чином, можна зробити висновок, що сполука (I) з потенційними фізіологічними властивостями може бути перспективною у розробці нових лікарських засобів з протисудомною активністю, з анксиолітичним типом дії; що впливають на постсинаптичні рецептори, психотропних агентів та з іншими типами дії.

Завданням корисної моделі є розробка способу отримання нової оригінальної сполуки N-феніл-3-(3'-етилфеніл-1'-аміно)-сукцинімід (сполука (I)) з потенційними фізіологічними властивостями та високою реакційною здатністю, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи між ароматичним ядром та фрагментом 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. Amagat P. //Traite de Chemie Organique. - 1941. -Vol.13. - P.502-521.

4. Лулукян К.К., Агбалян С.Г. //Армянский химический журнал. -1987. -т.40, №5. -С.296-312.

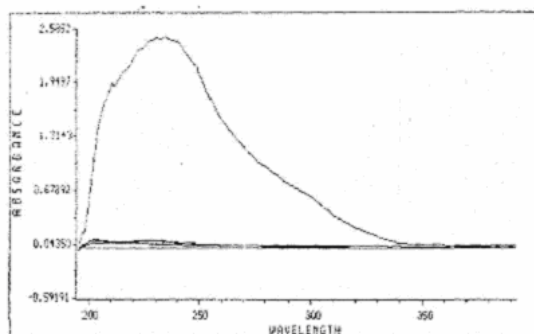
5. Sasaki H., Akatsuka A. And all. Jpn. Kokai Tokyo Koho IP 04,290,868 [92,290,868] (C1.C07D207/448), 15 Oct. 1992. //Chem. Abstr. - 1993. - Vol.118. 147457t.

6. Derek Bryce - Smith, Andrew Gilbert, Ian S. McColl and (in part) Michael G.B. Drew, Paul Yianni //J. Chem. Soc. Perkin Trans. - 1987. -Vol.1. -P.1147-1151.

7. Вельчинская Е.В., Кузьменко И.И., Кулик Л.С. Синтез новых производных замещенных урацилов и пиримидинов. //Химико-фармацевтический журнал. Рос. Федерация-1999.- №3.- С.40-42.

8. Вельчинська О.В., Кузьменко І.Й., 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.

9. M. Farcaslu, R. Istratolu, Rev. Roum. Chim., Vol.15, №12, 253 (1970).



A: розведення а/25мл
B: розведення 1мл/50мл
C: розведення 1мл/10мл

Фіг.1

