



УКРАЇНА

(19) UA (11) 25641 (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) СПОЛУКА N-ФЕНІЛ-3-(3'-ЕТИЛФЕНІЛ-1'-АМІНО)-СУКЦИНІМІД З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

1

2

(21) u200704694

(22) 27.04.2007

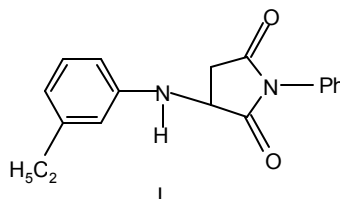
(24) 10.08.2007

(46) 10.08.2007, Бюл. № 12, 2007 р.

(72) Вельчинська Олена Василівна, Пецушак Богуслава, АТ

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

(57) Сполука N-феніл-3-(3'-етилфеніл-1'-аміно)-сукцинімід з потенційними фізіологічними властивостями загальної формули:



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.

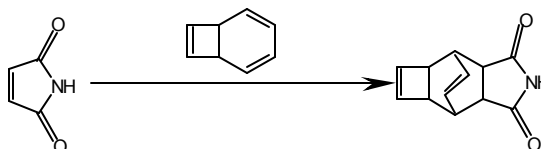
Дані вітчизняних і зарубіжних наукових робіт свідчать про залежність і спрямованість фізіологічної дії речовини від будови введеного замісника в молекулу малеїніміду [1,2]. Було синтезовано похідні малеїніміду з анксиолітичним типом дії; що впливають на постсинаптичні рецептори; психотропні агенти та 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, пuffedім. 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 малеїнімідів, 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 гетероарилпіперазінлімідів реакцією арил- або гетероарилпіперазінів з поліциклічними алкілімідами (схема 1), [1]:

Схема 1.



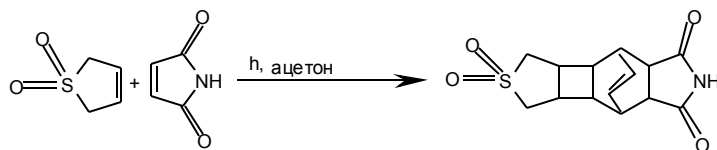
(13) U

(11) 25641

(19) UA

Реакцією сульфалену з малеїнімідом в ацетоні в умовах фотолізу за допомогою L-ртутної лампи

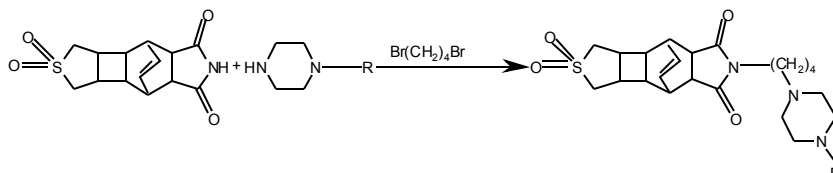
Схема 2.



типу Hanovia 450-W синтезовано тетрагідротієно-циклобутапіролідон-2,2-діоксид (схема 2), [1]:

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

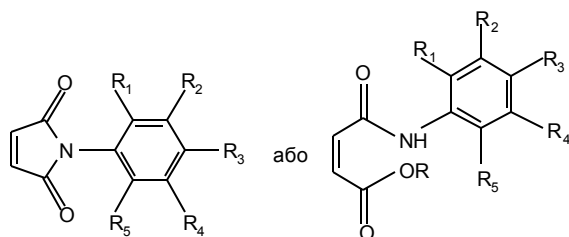
Схема 3.



N-вмісні гетероциклічні сполуки менше нуклеофільні, у порівнянні з аліфатичними та ароматичними амінами, але їх нуклеофільність достатня для здійснення реакції Міхаєля [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]:

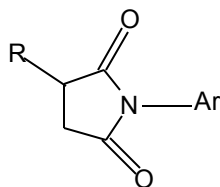
Схема 4.



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

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

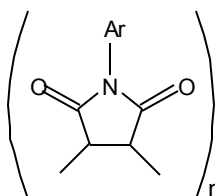
Схема 5.



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

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

Схема 6.



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].

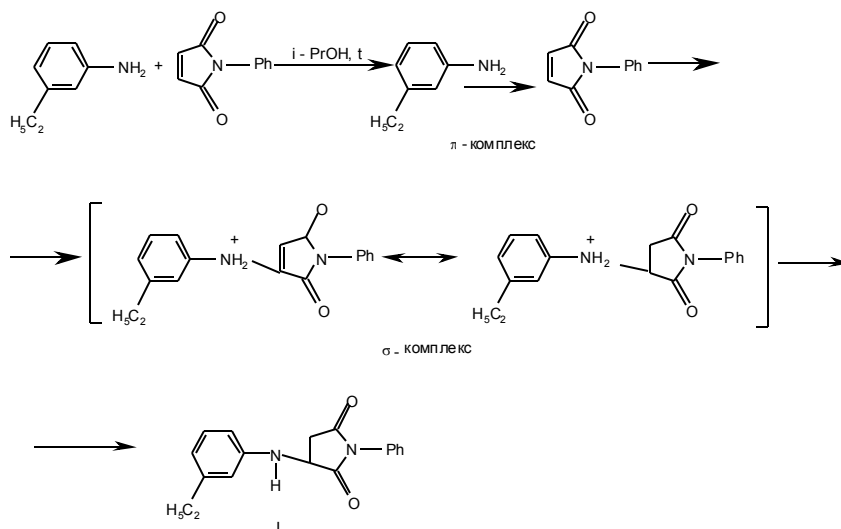
Даний метод синтезу нових похідних малеїнімідів перенесено на заміщені ароматичні аміни. Структурні аналоги сполуки N-феніл-3-(3'-етилфеніл-1'-аміно)-сукцинімід з потенційними фізіологічними властивостями в літературі описано.

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 хімічну будову молекули сполуки N-феніл-3-(3'-етилфеніл-1'-аміно)-сукцинімід (далі, сполука I) з потенційними фізіологічними властивостями шляхом взаємодії N-фенілмалеїніміду та мета-етиланіліном 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):

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 практичний вихід сполуки (I) до 50%.

УФ-спектр сполуки (I) характеризується загальним показником - наявністю  $\lambda_{\text{max}}$  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  $\delta_{\text{NH}}$  спостерігаються в області  $1450, 1490 \text{ см}^{-1}$ . Валентні коливання груп C=O проявляються високоінтенсивним максимумом в області  $1700, 1710 \text{ см}^{-1}$  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  $620-900 \text{ см}^{-1}$ . Сигнал групи  $-\text{C}_2\text{H}_5$  проявляється в області  $2926 \text{ см}^{-1}$ .

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  $-\text{CH}_3$  та двох протонів групи  $-\text{CH}_2$  (у складі  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ) відповідно, а також характерна спін-спінова взаємодія протонів групи  $-\text{CH}_3$  через три зв'язки ( $J_{\text{H,H}}^3=7.2 \text{ Гц}$ ) та через два зв'язки ( $J_{\text{H,H}}^2=3.6 \text{ Гц}$ ).

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

дія протону групи з сусідніми протонами через три зв'язки  $J_{\text{H,H}}^3=5.2 \text{ Гц}$ ). Сигнали двомалеїнового кільця  $-\text{COCH}_2$  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 ансіолітичним 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 ( $0,008 \text{ моль}$ ) в 40 мл ізопропілового спирту додають по краплях 1.03 г ( $1,056 \text{ мл}$ ,  $0,0085 \text{ моль}$ ) метаетиланіліну при кімнатній температурі, перемішують реакційну суміш 21 годину при температурі  $80-90^\circ\text{C}$ . 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.  $111-114^\circ\text{C}$ .

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  $\text{DMSO}-\text{D}_6$  (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 (І) ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, УФ-, ІЧ-, ПМР-спектрами вихідних сполук.

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

Дані елементного аналізу на С, Н, N сполуки (І) відповідають розрахованим значенням.

В УФ-спектрі сполуки (І) ідентифіковано значення  $\lambda_{\text{max}}$ , 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-феніл-замісненим циклом малеїніміду, з групами С=О та вторинною аміногрупою (Фіг.1).

В ІЧ-спектрі сполуки (І) смуги  $\delta_{\text{NH}}$  спостерігаються в області 1450, 1490  $\text{cm}^{-1}$ . Валентні коливання груп С=О проявляються високоінтенсивним максимумом в області 1700, 1710  $\text{cm}^{-1}$  та є найбільш характеристичними, оскільки інші сигнали в цій області практично відсутні. Крім того, в низькочастотній області спектру легко визначити в резуль-

таті високої інтенсивності смуги зв'язків С-Н (Ph) при 620-900  $\text{cm}^{-1}$ . Сигнал групи -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> проявляється в області 2926  $\text{cm}^{-1}$ .

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі сполуки (І) підтверджує наявність трьох протонів групи -CH<sub>3</sub> та двох протонів групи -CH<sub>2</sub> (у складі -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) 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 спіново-спінова взаємодія протонів групи -CH<sub>3</sub> через три зв'язки ( $J^3_{\text{H,H}}=7.2\text{ Гц}$ ) та через два зв'язки ( $J^2_{\text{H,H}}=3.6\text{ Гц}$ ).

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  $J^3_{\text{H,H}}=0.8\text{ Гц}$ ) та у вигляді дублету при 4.83 м.д. протону групи -NH (спін-спінова взаємодія протону групи з сусідніми протонами через три зв'язки  $J^3_{\text{H,H}}=5.2\text{ Гц}$ ). Сигнали двомалеїнового кільця -COCH<sub>2</sub> 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 (Фіг.2).

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

Таблиця 1

Віднесення сигналів в УФ-, ІЧ-, ПМР- спектрах, дані елементного аналізу сполуки (1)

Знайдено, у% С Н N	Брутто- формула	Обчислено, у% С Н N	УФ-спектр $\lambda_{\text{max}}$ EtOH, нм	ІЧ-спектр (KBr), $\text{cm}^{-1}$ $\gamma$	Спектр ПМР (DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д. (J, Гц)
72.88;6.02;10.4	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	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 <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	1.23 (т., $J^3_{\text{H,H}}$ , 7.2 Гц, $J^2_{\text{H,H}}$ 3.6 Гц, CH <sub>3</sub> 3H); 2.45, 3.26 (с., с., CH <sub>2</sub> , 2H); 4.485 (кв., $J^3_{\text{H,H}}$ 0.8 Гц, HCN, 1H); 4.83 (д., $J^3_{\text{H,H}}$ 5.2 Гц, NH, 1H); 6.05, 7.08 (м., COCH <sub>2</sub> , 2H); 6.42- 6.68 (м., Ph, 4H); 7.27- 7.63 (м., Ph, 5H)

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

Завданням корисної моделі є опис хімічної будови нової сполуки N-феніл-3-(3'-етилфеніл-1'-аміно)-сукцинімід (сполука (І)) 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. Лулуян К. К., Агбалян С. Г. //Армянский химический журнал. - 1987. - т.40, №5. - С.296-312.

5. Sasaki H., Akatsuka A. And all. Jpn. Kokai Tokkyo 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.

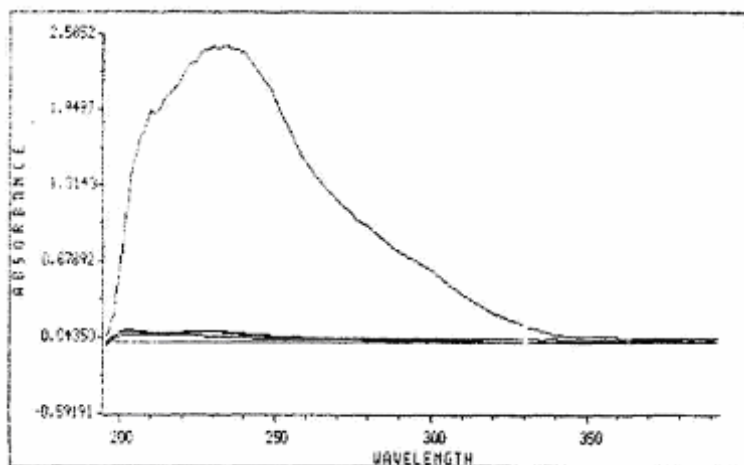
7. Вельчинская Е.В., Кузьменко И.И., Кулик Л.С. Синтез новых производных замещенных урацилов и пиримидинов. //Химико-фарма-

цветический 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 1/25мл  
B : розведення 1мл/50мл  
C : розведення 1мл/10мл

Fig.1

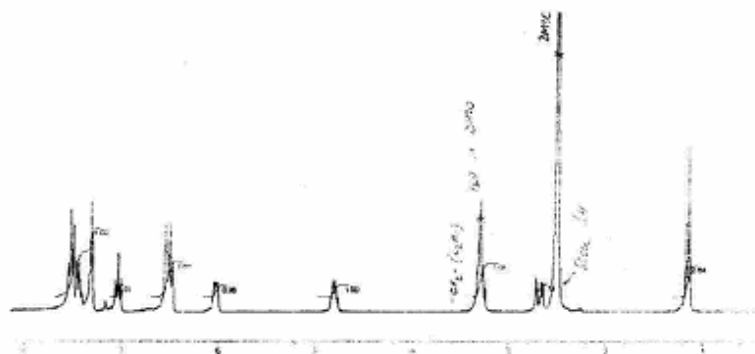


Fig.2