



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 77070

(13) U

(51) МПК

C07D 239/553 (2006.01)

C07C 21/18 (2006.01)

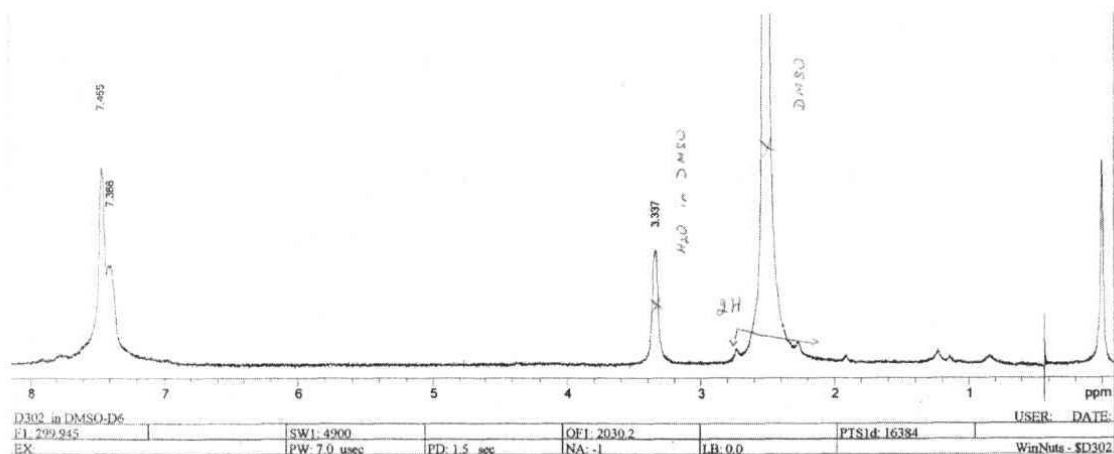
C07C 21/185 (2006.01)

A61K 33/16 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**(21)** Номер заявки: **u 2012 08940****(22)** Дата подання заявки: **20.07.2012****(24)** Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.01.2013****(46)** Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.01.2013, Бюл.№ 2****(72)** Винахідник(и):**Вельчинська Олена Василівна (UA)****(73)** Власник(и):**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,
бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)****(54) СПОЛУКА N-БЕНЗИЛ-3-[5'-(2"-АМІНОТІАДІАЗОЛІЛ)ДИФЕНІЛ-ФОСФІНО]-СУКЦИНІМІД 3
ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ****(57) Реферат:**

Сполука N-бензил-3-[5'-(2"-амінотіадіазоліл)дифенілфосфіно]-сукцинімід з потенційними фізіологічними властивостями може циклізуватися з утворенням аддукту А в результаті реакції дегідратації при нагріванні її в концентрованій оцтовій кислоті.



UA 77070 U

UA 77070 U

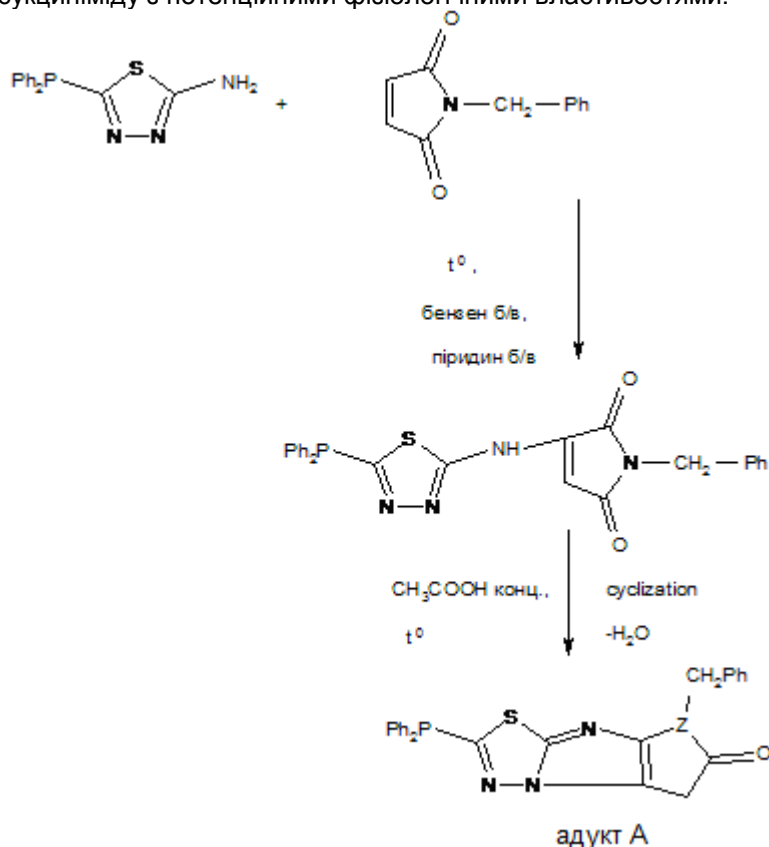
Корисна модель належить до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до N-бензил-3-[5'-(2"-амінотіадіазоліл)дифенілфосфіно]-сукцинімід (далі сполука), яка може бути фізіологічно активною за рахунок наявності в будові фрагменту молекули циклічного іміду.

Дані вітчизняних і зарубіжних наукових робіт свідчать про залежність і спрямованість фізіологічної дії речовини від будови введеного замісника в молекулу малеїну іміду [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 застосовують у медичній практиці такі лікарські засоби, як етосуксимід, фенсуксимід, морсуксимід, метсуксимід, 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, 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. Інтерес до цього класу сполук як до потенційного джерела протиепілептичних препаратів виник після експериментальних досліджень проведених науковцями у 1936 році [3].

Авторами роботи [4] шляхом С-фосфорилування N, N'-діалкіл-N'-гетарил-формамідинів отримано нову сполуку 5-(2-амінотіадіазоліл)дифенілфосфін, яка аналогічно може реагувати з малеїнімідами шляхом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку. Раніше нами були отримані інші нові гетероциклічні похідні малеїнімідів шляхом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку [5, 6]. Структурні аналоги продукту реакції між N-бензилмалеїнімідом та 5-(2-амінотіадіазоліл)дифенілфосфіном з потенційними фізіологічними властивостями на сьогодні не відомі (літературний опис відсутній).

В основу корисної моделі поставлено задачу дослідити хімічну будову молекули сполуки N-бензил-3-[5'-(2"-амінотіадіазоліл)дифенілфосфіно]-сукцинімід з потенційними фізіологічними властивостями, шляхом взаємодії 5-(2-амінотіадіазоліл)дифенілфосфіну з N-бензилмалеїнімідом у молярному співвідношенні 1:1. Реакції проводилися у системі безводних розчинників (бензен - піридин) при постійному нагріванні та перемішуванні реакційної суміші 4 год. для забезпечення отримання N-бензил-3-[5'-(2"-амінотіадіазоліл)дифенілфосфіно]-сукциніміду з потенційними фізіологічними властивостями.



Можливо отриманий продукт циклізується з утворенням адукту А в результаті реакції дегідратації при нагріванні його в концентрованій оцтовій кислоті при температурі 18-20 °С 30 хв. Практичний вихід 50 %.

Таким чином, можна зробити висновок, що сполука 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.

Спосіб синтезу N-бензил-3-[5'-(2"-амінотіадіазоліл)дифенілфосфіно]-сукциніміду.

0,32 г малеїніміду (0,0017 моль), 0,5 г 5-(2-амінотіадіазоліл)дифенілфосфіну (0,0017 моль) розчиняють в 130 мл суміші: безводний бензен - безводний піридин, перемішують при температурі 60-80 °С біля 2-х год. Реакційна суміш стає прозорою рожевого забарвлення. Перемішують реакційну суміш при кипінні ще 2 год., при цьому її забарвлення поглиблюється до малинового. Залишають реакційну суміш на 12 год. при кімнатній температурі. Випарюють розчинники. До залишку додають 4 мл розчину етилового спирту у воді (1:1). Осад рожевого забарвлення обробляють безводним бензеном, фільтрують, сушать у вакуумі водоструминного насосу. Практичний вихід 0,4 г (50 %). Т пл. 160-163 °С.

Спосіб синтезу адукту А.

0,4 г синтезованої сполуки (0,00084 моль) витримують у концентрованій оцтовій кислоті при температурі 18-20 °С 30 хв. Випарюють оцтову кислоту у вакуумі. В залишку - осад темно-рожевого забарвлення, який фільтрують, сушать у вакуумі водоструминного насосу. Практичний вихід 0,28 г (70 %). Т пл. 128-130 °С.

Індивідуальність синтезованої сполуки та її адукту А контролюють методом тонкошарової хроматографії, склад підтверджують даними елементного аналізу.

Спектр ПМР синтезованої сполуки та її адукту А записували на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132 МГц у виді розчинів DMCO-D_6 та CDCl_3 (внутрішні стандарти TMC та ГМДС).

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

ТШХ виконували на пластинках Silufol-254. ГРХ визначали на газорідинному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany). Хроматограма, ІЧ -, ПМР-спектри кінцевих продуктів ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, ІЧ -, ПМР-спектрами вихідних сполук.

Синтезована сполука - це кристалічний порошок рожевого забарвлення, кристалізується із водного етанолу. Дані елементного аналізу на С, Н, N синтезованої сполуки та її адукту А відповідають розрахованим значенням.

ІЧ-спектр синтезованої сполуки характеризуються відсутністю сигналів групи $(-\text{NH}_2)$ вихідної молекули 5-(2-амінотіадіазоліл)дифенілфосфіну при 3280, 3360 cm^{-1} . Валентні коливання групи $(\text{C}=\text{O})$ проявляються високоінтенсивним максимумом у області 1630-1750 cm^{-1} та є найбільш характеристичними, оскільки інші сигнали в цій області практично відсутні.

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує відсутність протонів первинної групи $(-\text{NH}_2)$ при 6,14 м. д. в молекулі, спостерігається сигнал у вигляді синглету при 5,642 м. д. протону вторинної групи $(-\text{NH}-)$. Спектр ГТМР сполуки містить сигнал у вигляді мультиплету при 7.268-7.888 м. д., що відповідає, згідно з співвідношенням інтегральних інтенсивностей, протонам трьох ароматичних кілець. Спектр ПМР адукту А містить сигнал у вигляді мультиплету при 7,388-7,455 м. д., що відповідає, згідно з співвідношенням інтегральних інтенсивностей, протонам трьох ароматичних кілець, сигнали протонів аміногрупи відсутні (див. креслення).

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу синтезованої сполуки та її адукту А наведено в таблиці.

Таблиця

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу синтезованої сполуки та її аддукту А

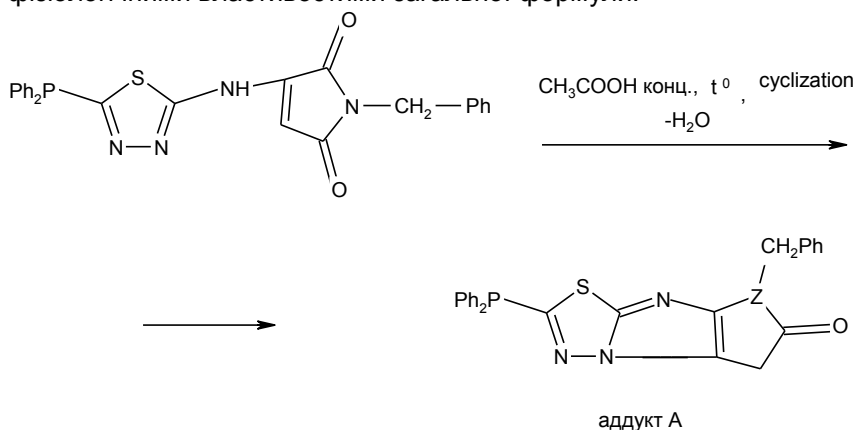
	Знайдено, у % С... Н ...N	Брутто- формула	Обчислено, у %, С... Н ...N	ІЧ-спектр (KBr), см ⁻¹ •γ	ПМР-спектр (ДМСО-D ₆ , CDCl ₃), д, м. д. (J, Гц)
Сполука	63.2... 4.37...11.6	C ₂₅ H ₂₁ N ₄ O ₂ SP	63.5... 4.48...11.8	650-900 (Ph), 1630-1750(C=O), 3310,3350 (-NH-).	1.690(2H, т., -CH ₂ - maleinimides), 4.635(2H, с, -CH ₂ Ph), 5.642 (1H, с., -N-H), 7.268-7.888 (15H, М., 3Ph)
Аддукт А	64.9.... 4.14....12.5	C ₂₅ H ₁₉ N ₄ OSP	65.8.... 4.17...12.3	650-900 (Ph), 1715 (C=O)	7.388-7.455 (15H, М., 3Ph)

Джерела інформації:

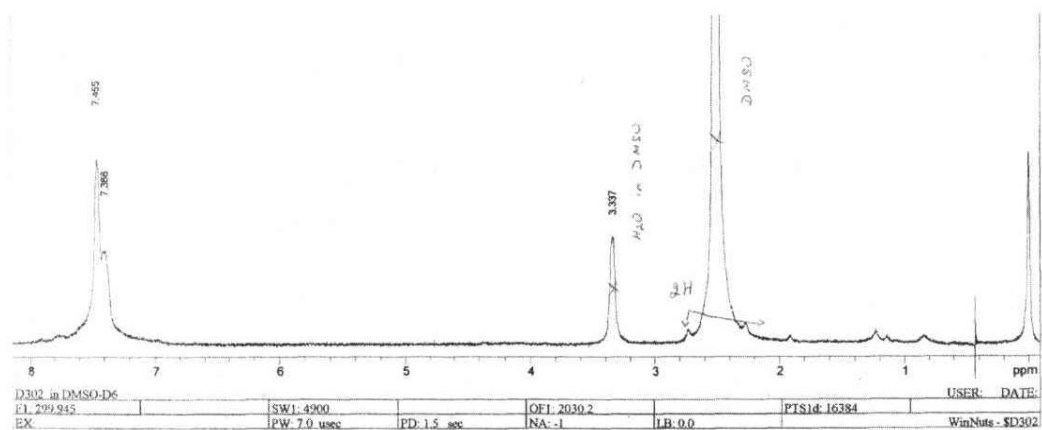
1. Magid Abou-Gharbia. Polycyclic aryl-and heteroaryl piperazinyl imides as 5-HT_{1A} receptor ligands and potential anxiolytic agents: synthesis and structure-activity relationship studies / Abou-Gharbia Magid, R.P. Usha et al. // J. Med. Chem.-1988. -Vol.31, №7. -P. 1382-1385.
2. Richards M.N. (Merrel D., Res. Inst. 67084, Strasbourg, Fr.). Relative potencies of agonists and differentia sensitivity to N-ethylmaleimide on muscarinic auto receptors and postsynaptic receptors in rat hippocampus / M.N. Richards // J. Pharmacol. Exp. Ther.-1990. - Vol. 255, № 1.-P. 83-89.
3. Amagat P. Thermal cycloaddition of maleimides to bicyclic reagents / P. Amagat // Traite de Chem. Organique.-1941. - Vol. 13. - P. 502-521.
4. Лулуян К.К. О влиянии N-заместителей в малеимидах на направление реакции с енаминами / К.К. Лулуян, Р.Т. Григорян, С.Г. Агбалян / Арм. хим. журн.-1982. - Т. 35, № 12. - С. 780-785.
5. Ошовский Г.В., Толмачев Ф.Ф., Меркулов А.С., Пинчук А.М. Тиadiaзолилфосфины с азотсодержащими заместителями.// ХГС - 1997.- № 10, С.1422-1424.
6. 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.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Сполука N-бензил-3-[5'-(2"-амінотіадіазоліл)дифенілфосфіно]-сукцинімід з потенційними фізіологічними властивостями загальної формули:



що може циклізуватися з утворенням аддукту А в результаті реакції дегідратації при нагріванні її в концентрованій оцтовій кислоті.



Комп'ютерна верстка С. Чулій

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601