



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79195** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
C07D 239/553 (2006.01)
C07C 21/00
A61K 33/16 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 12946	(72) Винахідник(и): Вельчинська Олена Василівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 14.11.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.04.2013	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.04.2013, Бюл.№ 7	

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ РЕЧОВИНИ З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

(57) Реферат:

Спосіб отримання речовин з потенційними фізіологічними властивостями шляхом взаємодії N-пара-бромфенілмалеїніміду та 5-(6)-аміноурацилу у молярному співвідношенні 1:1 у системі розчинників вода - ізопропіловий спирт (1:1,5) при постійному нагріванні та перемішуванні реакційної суміші 12-14 годин.

UA 79195 U

Корисна модель належить до хімії гетероциклічних сполук, а саме до N-пара-бромфеніл-3-(уридин-5'-аміно)-сукциніміду та N-пара-бромфеніл-3-(уридин-6'-аміно)-сукциніміду (далі - сполуки I, II), які можуть бути фізіологічно активними 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 малеїніміду [1, 2]. Було синтезовано похідні малеїніміду з анксиолітичним типом дії; що впливають на постсинаптичні рецептори, психотропні агенти та з іншими типами дії.

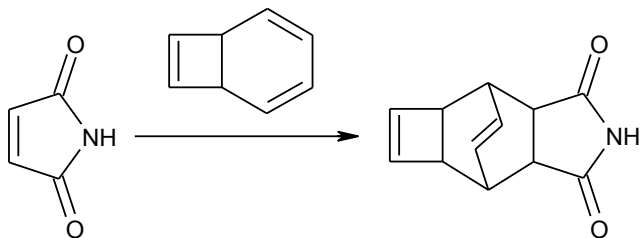
Давно відомими і найбільш перспективними є похідні малеїнімідів, що мають протисудомну активність, на основі яких були розроблені і успішно застосовуються у медичній практиці такі лікарські засоби, як етосуксід, фенсуксід, морсуксід, метсуксід, пуфемід. Їх застосовують при лікуванні малих приступів епілепсії, а також при міоклонічних приступах, пікнолептичних приступах та непікнолептичних приступах у підлітків, які супроводжуються 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, гідатоїну та оксазолідин-2,4-діону у меншому ступені проявляють побічну та токсичну дії, 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].

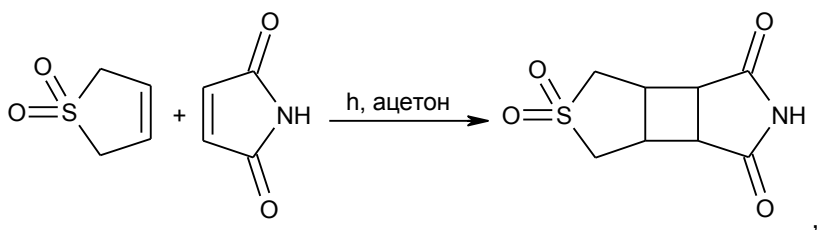
Описано метод синтезу поліциклічних гетероарилпіперазинілімідів реакцією арил- або гетероарилпіперазинів з поліциклічними алкілімідами [1]:

Схема 1.



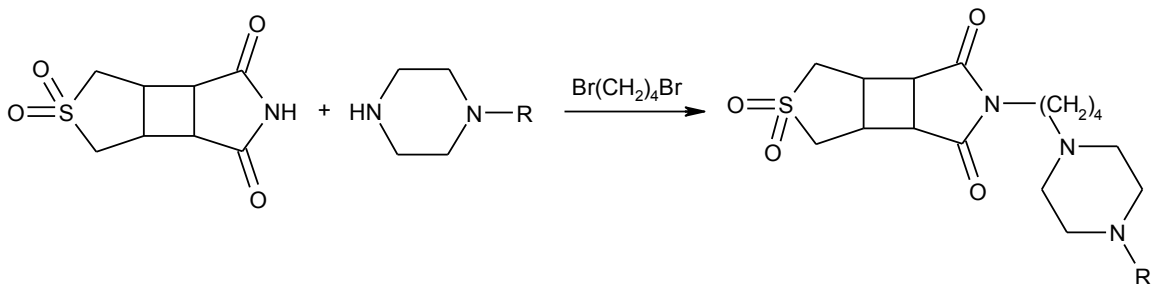
Реакцією сульфалену з малеїнімідом в ацетоні в умовах фотолізу за допомогою L-ртутної лампи типу Nanovia 450-W синтезовано тетрагідротієноциклобутанпіроледіон-2,2-діоксид [1]:

Схема 2.



який вступає в реакції заміщення по атому водню при гетероатомі азоту.

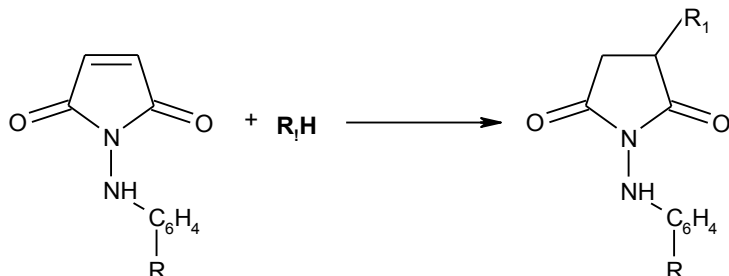
Схема 3.



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

Встановлено, що N-(R-аніліно) малеїміди при кип'ятінні в спирті з морфоліном, піролідіном і піперидином утворюють 3-морфоліл-, 3-піролідил- і 3-піперидилпохідні сукцинімідів.

Схема 4.



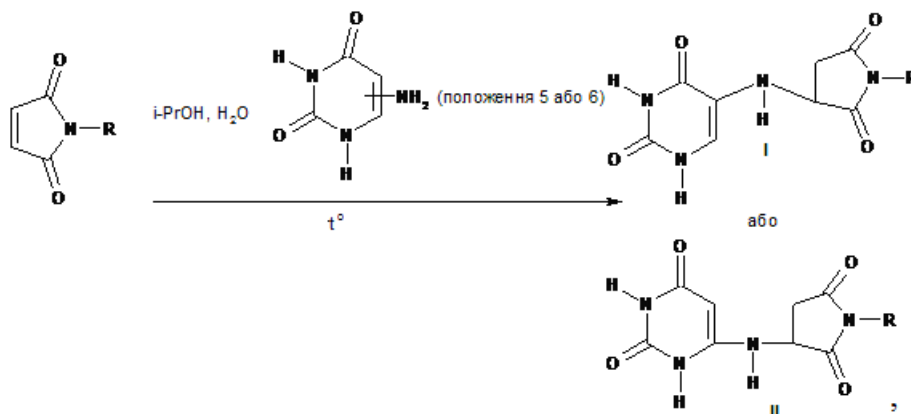
При взаємодії N-заміщених імідів малеїнової кислоти з піперазином у розчинах абсолютного спирту або толуолу утворюються дііміди алкілен-біс-аспарагінової кислоти. Таким чином навіть при проведенні реакції в абсолютному спирті відбувається розкриття імідного ядра.

Раніше нами були отримані інші нові гетероциклічні похідні малеїнімідів шляхом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку [5].

Структурні аналоги продуктів реакції між N-пара-бромфенілмалеїнімідом та 5-(6)-аміноурацилами з потенційними фізіологічними властивостями на сьогодні не відомі (літературний опис відсутній).

В основу корисної моделі поставлено розробку способу отримання N-пара-бромфеніл-3-(уридин-5'-аміно)-сукцинімідів та N-пара-бромфеніл-3-(уридин-6'-аміно)-сукцинімідів (далі, сполуки I, II) з потенційними фізіологічними властивостями шляхом взаємодії N-пара-бромфенілмалеїнімідів та 5-(6)-аміноурацилу у молярному співвідношенні 1:1. Реакції проводилися у системі розчинників вода - ізопропіловий спирт (1:1,5) при постійному нагріванні та перемішуванні реакційної суміші 12-14 години з метою забезпечення отримання сполук (I, II) з потенційними фізіологічними властивостями.

Схема 5.



де R = пара-BrPh.

Варіювання умов проведення реакцій та внесення змін до методики синтезу, а саме: заміна вказаної системи розчинників на систему вода - етиловий спирт (1:1,5), промивання кінцевих продуктів реакцій під час фільтрування в вакуумі сухим гексаном без перекристалізації, дозволили збільшити практичний вихід сполук (I, II) до 50 %.

Ознаки способу.

Методика синтезу N-пара-бромфеніл-3-(уридин-5'-аміно)-сукцинімідів (I).

До гарячого розчину 0,5 г N-пара-бромфенілмалеїнімідів (0,0019 моль) в 50 мл ізопропілового спирту додають по краплях розчин 0,3 г (0,002 моль) 5-аміноурацилу в 450 мл суміші вода - ізопропіловий спирт (1:1,5), перемішують реакційну суміш при кипінні 14 годин, при цьому її забарвлення стає світло-коричневим та випадає осад світло-гірчичного кольору. Залишають реакційну суміш охолоджуватися при кімнатній температурі, фільтрують. Осад промивають сухим гексаном, сушать на повітрі. Практичний вихід 0,39 г (44 %). Т. пл. 270-275°C. $C_{14}H_{11}N_4O_4Br$.

Методика синтезу N-пара-бромфеніл-3-(уридин-6'-аміно)-сукциніміду (II).

До гарячого розчину 0,5 г N-пара-бромфенілмалеїніміду (0,0019 моль) в 50 мл ізопропілового спирту додають по краплях розчин 0,3 г (0,002 моль) 6-аміноурацилу в 450 мл суміші вода - ізопропіловий спирт (1:1,5), перемішують реакційну суміш при кипінні 14 годин, при цьому її забарвлення стає світло-коричневим та випадає осад темно-гірчичного кольору. Залишають реакційну суміш охолоджуватися при кімнатній температурі, фільтрують. Осад промивають сухим гексаном, сушать на повітрі. Практичний вихід 0,445 г (50 %). Т. пл. 273-276°C. $C_{14}H_{11}N_4O_4Br$.

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 $DMCO-D_6$ (внутрішні стандарти TMC та ГМДС).

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

Синтезовані сполуки (I, II) - це кристалічні порошки від світло- до темно-гірчичного кольору, ізолюються без кристалізації, з метою очистки промиваються сухим гексаном. Дані елементного аналізу на С, Н, N сполук (I, II) відповідають розрахованим значенням. УФ-спектри сполук (I, II) характеризуються загальним показником - наявністю λ_{max} , положення яких коливаються в широкому інтервалі від 218 до 267 нм у зв'язку із спряженням фрагменту молекули заміщеного урацилу з додатковими хромофорами - N-фенілзаміщеним циклом малеїніміду з групами $C=O$ та вторинною аміногрупою. ІЧ-спектри сполук (I, II) смуги δ_{NH} спостерігаються в області 1450, 1490, 1540 cm^{-1} . Валентні коливання групи ($C=O$) проявляються високоінтенсивним максимумом в області 1660-1750 cm^{-1} та є найбільш характеристичними, оскільки інші сигнали в цій області практично відсутні. Крім того, в низькочастотній області спектрів легко визначити в результаті високої інтенсивності смугу зв'язку $C-Br$ при 505-550 cm^{-1} , хоча цінність даної ідентифікації обмежена, оскільки присутність бром у молекулах доводиться за допомогою якісних реакцій.

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрах сполук (I, II) підтверджує відсутність протонів первинної групи ($-NH_2$) при 6,14 м. д. в молекулі, спостерігається сигнал у вигляді синглету при 5,098-5,196 м. д. протону вторинної групи ($-NH-$). Сигнали протонів при N(1) та N(3) молекул урацилу ідентифікуються в області 10,307 та 11,247 м. д. у вигляді синглетів.

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

Таблиця

Віднесення сигналів в УФ-, ІЧ-, ПМР-спектрах, дані елементного аналізу сполук (I, II).

Сполука	Знайдено, у % C H N	Розраховано, у % C H N	УФ- спектр λ_{max} , EtOH, нм	ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} , γ	Спектр ПМР ($DMCO-D_6$), δ , м.д. (J, Гц)
I	43,85 3,2 13,82	44,23 3,18 14,7	218, 252, 267	505-550 (- Br), 600-900 (C-H, Ph), 1490 (-NH-), 1660, 1710, 1750 (C=O)	2,716, 3,180 (с., с., $-CH_2-2H$), 4,509 (с., HCN, 1H), 5,106 (д., NH, 1H), 6,66 (с., C(5)H, 1H), 7,259, 7,723 (с., с., Ph, 4H), 10,307 (с., N(3)H, 1H), 11,247 (с., N(1)H, 1H)
II	43,85 3,2 13,82	44,23 3,18 14,7	218, 252, 267	505-550 (- Br), 600-900 (C-H, Ph), 1490 (-NH-), 1660, 1710, 1750 (C=O)	2,716, 3,180 (с.,с., $-CH_2-2H$), 4,509 (с., HCN, 1H), 5,106 (д., NH, 1H), 6,78 (с., C(6)H, 1H), 7,260, 7,725 (с., с., Ph, 4H), 10,310 (с., N(3)H, 1H)

Задачею корисної моделі є розробка способу отримання нових хімічних сполук, які мають потенційні фізіологічні властивості.

Джерела інформації:

- 5 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. Агбалян С.Г., Хачикян Р.Д., Лулукян К.К. Реакции нуклеофильного присоединения производных индола к имидам малеиновой кислоты / С.Г. Агбалян, Р.Д. Хачикян, К.К. Лулукян // Арм. хим. журн.-1976. - Т. 29, - № 4. - С. 362-364.
- 10 3. Титаренко І.П. Реакції N-арилмалеїнімідів з ароматичними амінами / І.П. Титаренко, І.Й. Кузьменко, Л.С. Кулик, А.С. Семенихіна // Фарм. журн.-2002. - № 2. - С. 63-65.
4. Вельчинская Е.В. Синтез новых производных замещенных урацилов и пиримидинов / Е.В. Вельчинская, И.Й. Кузьменко, Л.С. Кулик // Химико-фармацевтический журнал. Росс. Федерация.-1999. - № 3. - С. 40-42.
- 15 5. 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.

20 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб отримання речовин з потенційними фізіологічними властивостями, який здійснюється шляхом взаємодії N-пара-бромфенілмалеїніміду та 5-(6)-аміноурацилу у молярному співвідношенні 1:1 у системі розчинників вода - ізопропіловий спирт (1:1,5) при постійному нагріванні та перемішуванні реакційної суміші 12-14 годин.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

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