



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79620** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
C07D 239/553 (2006.01)
C07C 21/00
A61K 33/16 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

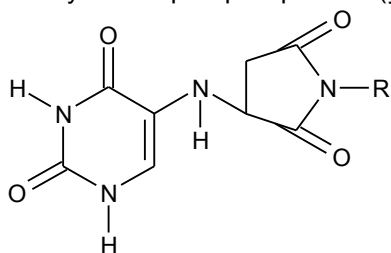
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 12951	(72) Винахідник(и): Вельчинська Олена Василівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 14.11.2012	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.04.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2013, Бюл.№ 8	

**(54) СПОЛУКА N-ПАРА-БРОМФЕНІЛ-3-(УРИДИН-5'-АМІНО)-СУКЦИНІМІД 3 ПОТЕНЦІЙНИМИ
ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ**

(57) Реферат:

Сполука N-пара-бромфеніл-3-(уридин-5'-аміно)-сукцинімід загальної формули:



де R=пара-BrPh,
з потенційними фізіологічними властивостями.

UA 79620 U

Корисна модель належить до хімії гетероциклічних сполук, а саме: до N-пара-бромфеніл-3-(уридин-5'-аміно)-сукциніміду (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 малеїніміду [1,2]. Було синтезовано похідні малеїніміду з анкіолітичним типом дії; що впливають на постсинаптичні рецептори; психотропні агенти та з іншими типами дії.

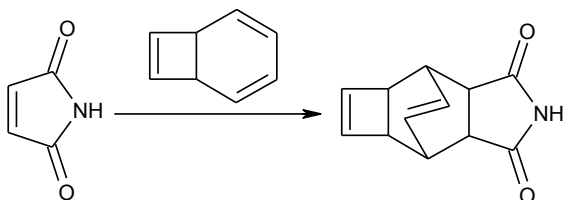
Давно відомими і найбільш перспективними є похідні малеїнімідів, що мають протисудомну активність, на основі яких були розроблені і успішно застосовуються у медичній практиці такі лікарські засоби, як етосуксід, фенсуксід, морсуксід, метсуксід, пуфемід. Їх застосовують при лікуванні малих приступів епілепсії,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

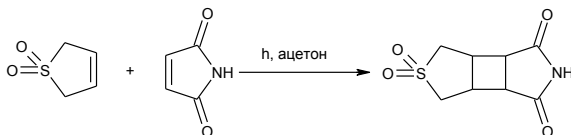
Описано метод синтезу поліциклічних гетероарилпіперазінілімідів реакцією арил-або гетероарилпіперазину з поліциклічними алкілімідами [1] (схема 1).

Схема 1.



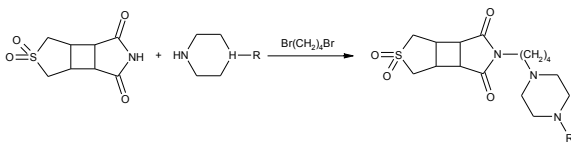
Реакцією сульфалену з малеїнімідом в ацетоні в умовах фотолізу за допомогою L-ртутної лампи типу Наpovia 450-W синтезовано тетрагідротієноциклобутанпіролідіон-2,2-діоксид [1] (схема 2).

Схема 2.



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

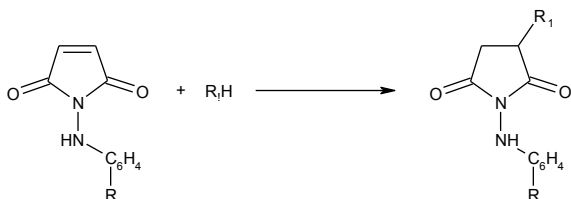
Схема 3.



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) малеїніміди при кип'ятінні в спирті з морфоліном, піролідіном і піперидином утворюють 3-морфоліл-, 3-піролідил- і 3-піперидилпохідні сукциніміду (схема 4).

Схема 4.



При взаємодії N-заміщених імідів малеїнової кислоти з піперазином у розчинах абсолютного спирту або толуолу утворюються дііміди алкілен-біс-аспарагінової кислоти.

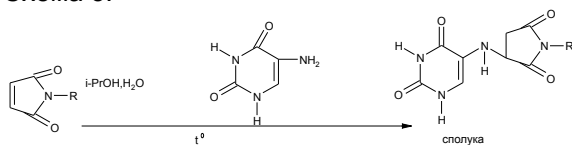
Таким чином навіть при проведенні реакції в абсолютному спирті відбувається розкриття імідного ядра.

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 хімічну будову молекули сполуки N-пара-бромфеніл-3-(уридин-5'-аміно)-сукциніміду (далі - сполука) з потенційними фізіологічними властивостями шляхом взаємодії N-пара-бромфенілмалеїніміду та 5-аміноурацилом 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 сполуки з потенційними фізіологічними властивостями (схема 5).

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 сполуки до 44 %.

Ознаки способу.

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

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) 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-гірничного 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° С. $C_{14}H_{11}N_4O_4Br$.

Індивідуальність сполуки контролювали методом тонкошарової хроматографії, склад підтверджували даними елементного аналізу.

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

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

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

Синтезована сполука - це кристалічний порошок від світло гірничного кольору, ізолюється без кристалізації, з метою очистки промиваються сухим гексаном. Дані елементного аналізу на С, Н, N сполуки відповідають розрахованим значенням. УФ-спектри сполуки 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. В ІЧ-спектрі сполуки 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 сполуки підтверджує відсутність протонів первинної групи (-NH2) 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 сполуки наведено в табл. 1.

Таблица 1

Віднесення сигналів в УФ-, ІЧ-, ПМР-спектрах, дані елементного аналізу сполуки.

Сполука	Знайдено, у %			Розраховано, у %			УФ-спектр λ_{max} , EtOH, нм	14-спектр (KBr), cm^{-1} , γ	Спектр ПМР (DMSO- D_6), δ , м.д. (J, Гц)
	C	H	N	C	H	N			
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)

5 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.

10 Задачею корисної моделі є опис хімічної будови нової сполуки N-пара-бромфеніл-3-(уридин-5'-аміно)-сукцинімід, яка може бути фізіологічно активною за рахунок наявності в будові фрагменту молекули циклічного іміду.

Джерела інформації:

15 1 Magid Abou-Gharbia. Polycyclic aryl-and heteroarylpiperazinyl 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.

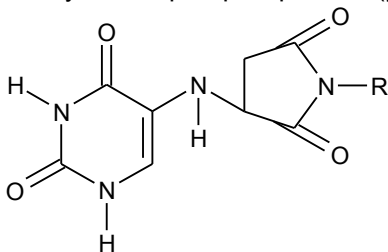
20 3 Титаренко І.П. Реакції N-арилмалеїнімідів з ароматичними амінами / І.П. Титаренко, І.Й. Кузьменко, Л.С. Кулик, А.С. Семенихіна // Фарм. журн.-2002. - № 2. - С. 63-65.

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.

25 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.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

30 Сполука N-пара-бромфеніл-3-(уридин-5'-аміно)-сукцинімід загальної формули:



де R=пара-BrPh,
з потенційними фізіологічними властивостями.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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