



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **82243** (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

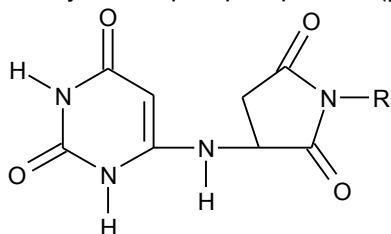
(21) Номер заявки: **u 2013 01845**
(22) Дата подання заявки: **14.11.2012**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.07.2013**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.07.2013, Бюл.№ 14**
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21): **u201212951, 14.11.2012**

(72) Винахідник(и):
Вельчинська Олена Василівна (UA)
(73) Власник(и):
**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,
бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)**

(54) СПОЛУКА N-ПАРА-БРОМФЕНІЛ-3-(УРИДИН-6'-АМІНО)-СУКЦИНІМІД З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

(57) Реферат:

Сполука N-пара-бромфеніл-3-(уридин-6'-аміно)-сукцинімід загальної формули:



де R=пара-BrPh
з потенційними фізіологічними властивостями.

UA 82243 U

Корисна модель належить до хімії гетероциклічних сполук, а саме до N-пара-бромфеніл-3-(уридин-6'-аміно)-сукциніміду (далі сполука), яка може бути фізіологічно активною за рахунок наявності в будові фрагмента 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.

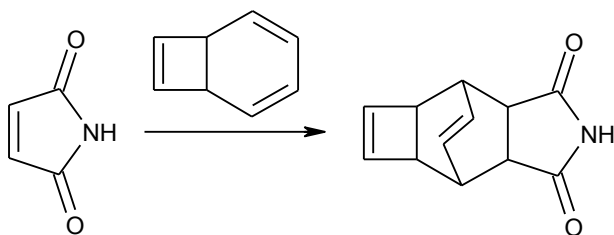
Давно відомими і найбільш перспективними є похідні малеїнімідів, що мають протисудомну активність, на основі яких були розроблені і успішно застосовуються у медичній практиці такі лікарські засоби як етосуксимід, фенсуксимід, морсуксимід, метсуксимід, пуфемід. Їх застосовують при лікуванні малих приступів 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, гідатоїну 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].

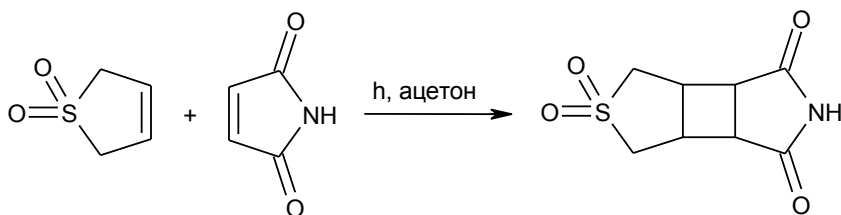
Описано метод синтезу поліциклічних гетероарилпіперазінлімідів реакцією арил- або гетероарилпіперазінів з поліциклічними алкілімідами [1]:

Схема 1



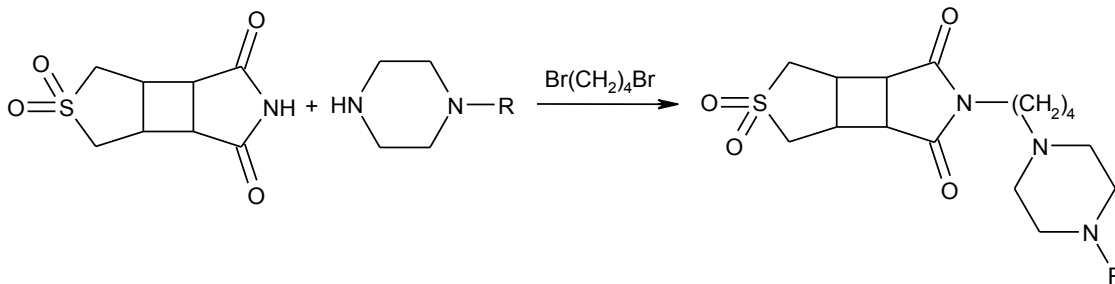
Реакцією сульфалену з малеїнімідом в ацетоні в умовах фотолізу за допомогою L-ртутної лампи типу Hanovia 450-W синтезовано тетрагідротієноциклобутанпіроледіон-2,2-діоксид [1]:

Схема 2



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

Схема 3

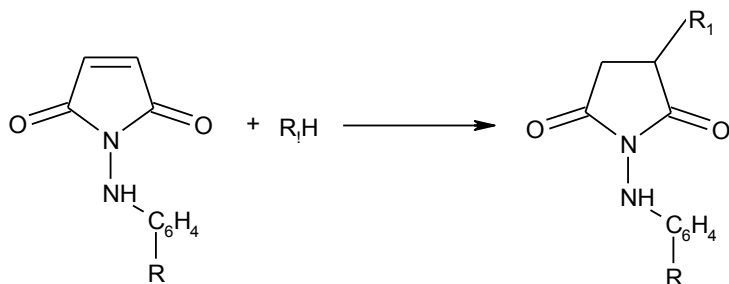


N - вмісні гетероциклічні сполуки менш нуклеофільні, у порівнянні з аліфатичними та ароматичними амінами, але їх нуклеофільність достатня для здійснення реакції Міхаеля [4].

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

5

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].

10

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

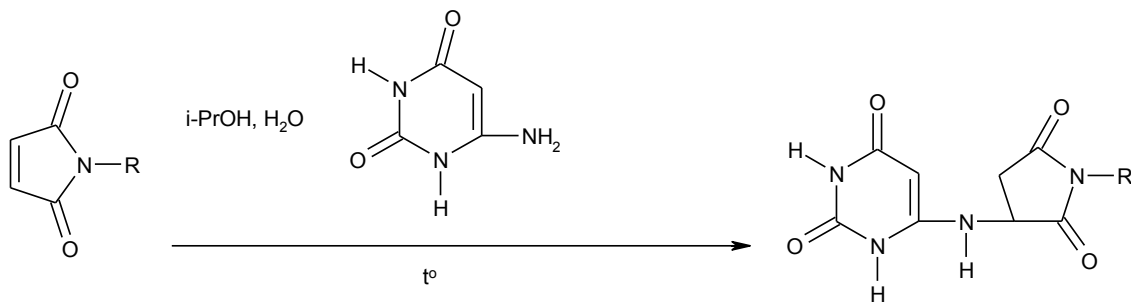
15

В основу корисної моделі поставлено хімічну будову молекули сполук N-пара-бромфеніл-3-(уридин-5'-аміно)-сукциніміду та N-пара-бромфеніл-3-(уридин-6'-аміно)-сукциніміду (далі сполуки I, II) з потенційними фізіологічними властивостями шляхом взаємодії N-пара-бромфенілмалеїніміду та 5-(6)-аміноурацилами 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).

20

25

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 кінцевого продукту реакцій під час фільтрування в вакуумі сухим гексаном без перекристалізації дозволили збільшити практичний вихід сполуки до 50 %.

30

Ознаки способу

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

35

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 °С. C₁₄H₁₁N₄O₄Br.

40

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 ДМСО- D_6 (внутрішні стандарти ТМС та ГМДС).

ТШХ виконували на пластинах 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 темно-гірчичного кольору, ізолюється без кристалізації, з метою очистки промивається 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 фрагмента молекули заміщеного урацилу з додатковими хромофорами - N-фенілзаміщеним циклом малеїніміду з групами C=O та вторинною аміногрупою.

ІЧ-спектри сполуки містять смуги δ_{NH} , які спостерігаються в області 1450, 1490, 1540 cm^{-1} . Валентні коливання групи (C=O) проявляються високо інтенсивним максимумом в області 1660-1750 cm^{-1} та є найбільш характеристичними, оскільки інші сигнали в цій області практично відсутні. Крім цього, 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 таблиці.

Таблиця

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

Сполука	Знайдено, у %			Розраховано, у %			УФ-спектр λ_{\max} , EtOH, нм	ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} , γ	Спектр ПМР (ДМСО- D_6), δ , м.д. (J, Гц)
	С	Н	N	С	Н	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), 6,78 (с., C(6)H, 1H), 7,260, 7,725 (с.,с., Ph, 4H), 10,310 (с., N(3)H, 1H)

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

Задачею корисної моделі є опис хімічної будови нової сполуки N-пара-бромфеніл-3-(уридин-6'-аміно)-сукцинімід, яка може бути фізіологічно активною за рахунок наявності в будові фрагмента молекули циклічного іміду.

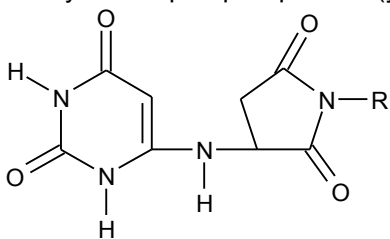
Джерела інформації:

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. 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.
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.
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. - Дніпропетровськ, 1998. - С. 369.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 15 Сполука N-пара-бромфеніл-3-(уридин-6'-аміно)-сукцинімід загальної формули:



де R=пара-BrPh
з потенційними фізіологічними властивостями.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

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