



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79192** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
C07D 239/553 (2006.01)
C07C 21/00
A61K 33/16 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

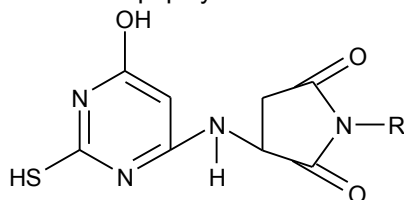
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 12943	(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: 10.04.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.04.2013, Бюл.№ 7	

(54) СПОЛУКИ N-ФЕНІЛ-3-(УРИДИН-2'-ТІО-4'-ГІДРОКСІ-6'-АМІНО)-СУКЦИНІМІД ТА N-ПАРА-МЕТОКСИФЕНІЛ-3-(УРИДИН-2'-ТІО-4'-ГІДРОКСІ-6'-АМІНО)-СУКЦИНІМІД З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

(57) Реферат:

Сполуки N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідроксі-6'-аміно)-сукцинімід та N-пара-метоксифеніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідроксі-6'-аміно)-сукцинімід з потенційними фізіологічними властивостями загальної формули:



I, II

де R=Ph (I), пара-CH₃OPh (II).

UA 79192 U

Корисна модель належить до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідроксі-6'-аміно)-сукциніміду та N-пара-метоксифеніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідроксі-6'-аміно)-сукциніміду (далі сполуки I, II), які можуть бути фізіологічно активними за рахунок наявності в будові фрагменту молекули циклічного іміду.

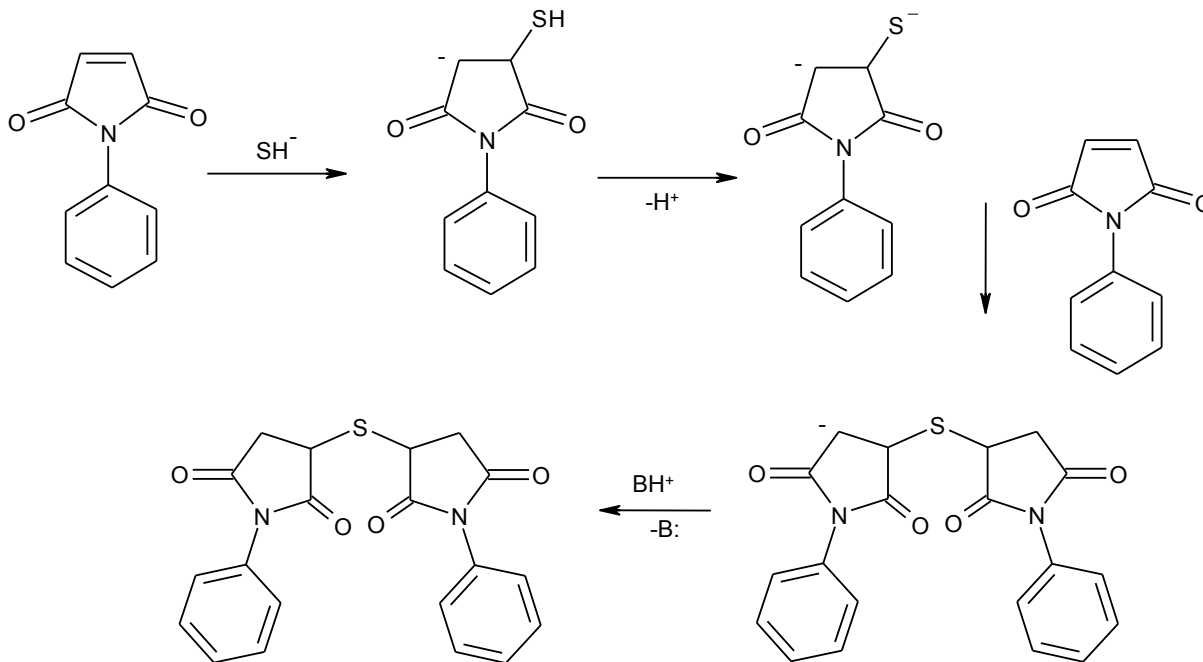
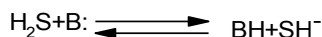
Дані вітчизняних і зарубіжних наукових робіт свідчать про залежність і спрямованість фізіологічної дії речовини від будови введеного замісника в молекулу малеїніміду [1, 2]. Було синтезовано похідні малеїніміду з анкіолітичним типом дії; що впливають на постсинаптичні рецептори; психотропні агенти та 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, пuffedмід. 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.

Продуктів реакцій малеїнімідів з сірковмісними сполуками описано багато.

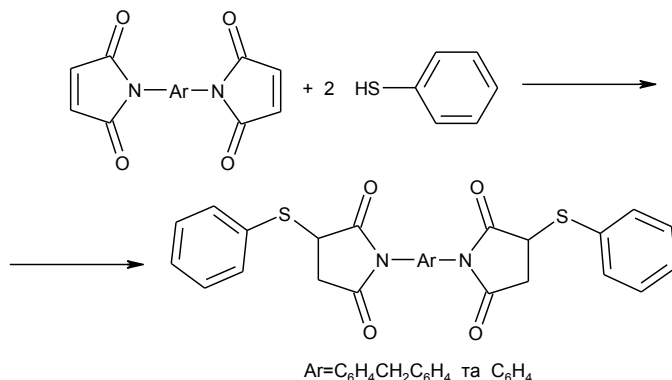
Реакція N-фенілмалеїніміду з сірководнем миттєво протікає в розчинниках основного характеру (піридин). Якщо використовуються нейтральні або слабкокислі розчинники, то реакцію потрібно каталізувати додаванням третинних амінів або інших основ. З цього виходить, що атаку на подвійний зв'язок малеїніміду починає гідросульфід аніон.

Схема 1.



N-заміщені малеїніміди, наприклад N-етил-та N-фенілмалеїнімід, вступаючи у реакцію з меркаптооцтовою кислотою, утворюють сукциніміди. По подвійному зв'язку N-арилмалеїнімідів реагують і ароматичні тіоли, з утворенням продуктів нуклеофільного приєднання.

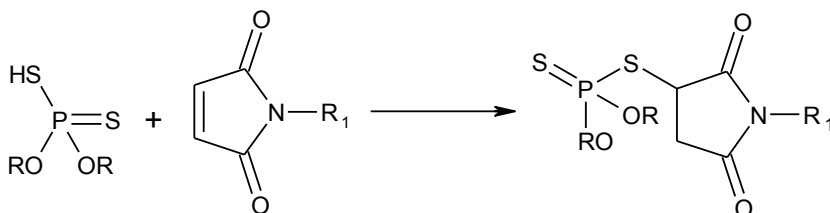
Схема 2.



Ефіри дитіофосфорної кислоти приєднуються по подвійному зв'язку малеїнімідів, утворюючи відповідні сукциніміди.

5

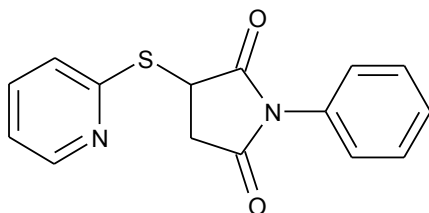
Схема 3.



2-Тіопіридон, на відміну від свого кисневого аналога, не вступає в реакцію дієнового синтезу з N-фенілмалеїнімідом, він легко утворює продукт замісного приєднання N-феніл-(піридил-2-тіо)сукцинімід.

10

Схема 4.

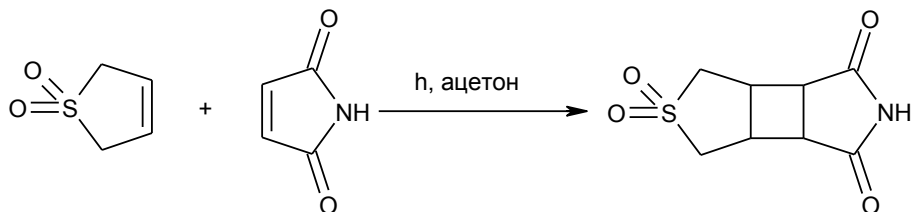


Заміщені 2-тіопіридини реагують з N-фенілмалеїнімідами за схемою дієнового синтезу. Використовуючи ці реакції, можна отримати сполуки ряду біцикло[222]-октену з енданотіоновим мостиком [3].

15

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

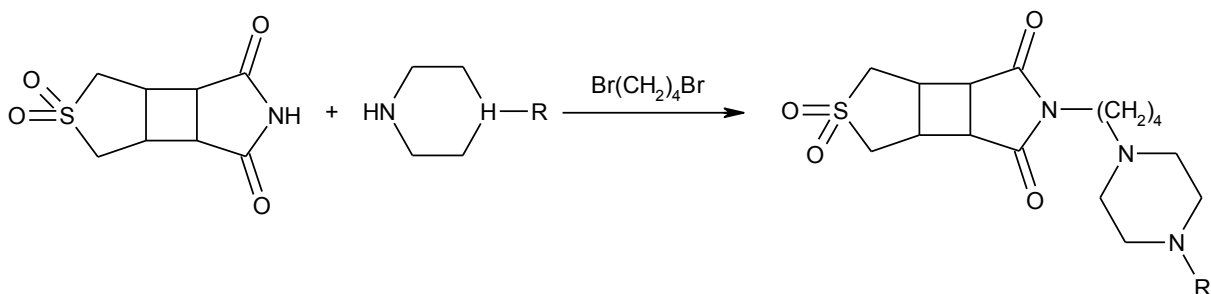
Схема 5.



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

20

Схема 6.



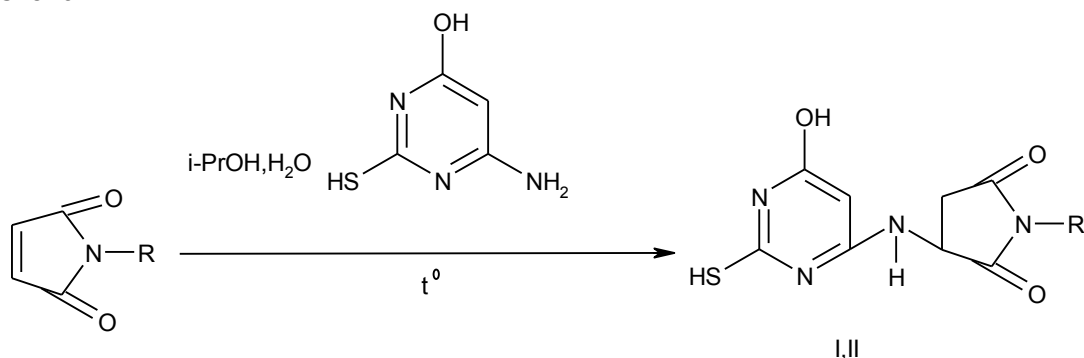
Раніше нами були отримані інші нові гетероциклічні похідні малеїнімідів шляхом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку [4, 5].

Структурні аналоги продуктів реакції між N-фенілмалеїнімідами та 2-тіо-4-гідрокси-6-аміно-урацилом з потенційними фізіологічними властивостями на сьогодні не відомі (літературний опис відсутній).

В основу корисної моделі поставлено хімічну будову молекули сполук N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідрокси-6'-аміно)-сукциніміду та N-пара-метоксифеніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідрокси-6'-аміно)-сукциніміду (далі, сполуки I, II) з потенційними фізіологічними властивостями шляхом взаємодії N-феніл-(або пара-метокси-феніл)-малеїніміду та 2-тіо-4-гідрокси-6-аміно-урацилом у молярному співвідношенні 1:1.

Реакції проводилися у системі розчинників (вода - ізопропіловий спирт, 1:1,5) при постійному нагріванні та перемішуванні реакційної суміші від 4 до 9 годин з метою забезпечення отримання сполук (I, II) з потенційними фізіологічними властивостями.

Схема 7.



де R=Ph (I), пара-CH₃OPh (II).

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 40 %.

Ознаки способу. Методика синтезу N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4-гідрокси-6'-аміно)-сукциніміду (I).

До гарячого розчину 1,0 г (0,005 моль) N-фенілмалеїніміду в 20 мл ізопропілового спирту додають по краплях розчин 0,93 г (0,005 моль) 2-тіо-4-гідрокси-6-аміно-урацилу в 100 мл суміші вода - ізопропіловий спирт (1:1,5), перемішують реакційну суміш при кипінні 9 годин. Осад біло-рожевого забарвлення, що випадає, одразу відділяють фільтруванням, промивають сухим гексаном, сушать на повітрі. Практичний вихід 0,82 г (40 %). Т. пл. 212-215° С. C₁₄H₁₂N₄O₃S.

Методика синтезу пара-метокси-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4-гідрокси-6'-аміно)-сукциніміду (II).

До гарячого розчину 0,83 г (0,004 моль) N-пара-метокси-фенілмалеїніміду в 20 мл ізопропілового спирту додають по краплях розчин 0,66 г (0,004 моль) 2-тіо-4-гідрокси-6-аміно-урацилу в 80 мл суміші вода - ізопропіловий спирт (1:1,5), перемішують реакційну суміш при кипінні 4 години. Осад біло-рожевого забарвлення, що випадає, одразу відділяють фільтруванням, промивають сухим гексаном, сушать на повітрі. Практичний вихід 0,51 г (32 %). Т. пл. 258-260° С. C₁₅H₁₄N₄O₄S.

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 "Broker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132 МГц у виді розчинів ДМСО-D₆ (внутрішні стандарти ТМС та ГМДС).

ТШХ виконували на пластинах Silufol-254.

5 ГРХ визначали на газорідинному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany).

Хроматограма, ІЧ-, ПМР- спектри сполук (I, II) ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, УФ-, ІЧ-, ПМР- спектрами вихідних сполук.

10 Синтезовані сполуки (I, II) - це кристалічний порошок блідо-рожевого забарвлення, ізолюються без кристалізації, з метою очистки промиваються сухим гексаном.

Дані елементного аналізу на С, Н, N сполук (I, II) відповідають розрахованим значенням.

15 УФ-спектри сполук (I, II) характеризуються загальним показником - наявністю λ_{max} , положення яких коливаються в широкому інтервалі від 208 до 292 нм у зв'язку із спряженням фрагменту молекули заміщеного урацилу з додатковими хромофорами - N-фенілзаміщеним циклом малеїніміду з групами С=О та вторинною аміногрупою.

ІЧ-спектри сполук (I, II) смуги δ_{NH} спостерігаються в області 1540 cm^{-1} . Валентні коливання групи (ОО) проявляються високоінтенсивним максимумом в області 1630-1710 cm^{-1} та є найбільш характеристичними, оскільки інші сигнали в цій області практично відсутні. Крім того, в області 281-2900 cm^{-1} спектрів спостерігається сигнал -SH групи.

20 Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрах сполук (I, II) 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-). Сигнал протону -SH групи молекули тіоурацилу ідентифікується в області 3,40-3,42 м. д. у вигляді синглету, а ОН-групи при 11.410-11.480 м. д. у вигляді уширеного синглету.

25 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 (ДМСО-D ₆), δ , м.д. (J, Гц)
I	52,8 2,9 17,30	53,15 3,8 17,7	208, 254, 280	650-900 (C-H, Ph), 1540 (-NH-), 1630, 1710 (C=O), 2900 (-SH), 3240-3600 (-OH)	2,73, 3,3(с.,с., -CH ₂ -2H), 3,4(с.,SH, 1H) 4,53 (кв.,J 0,8 Гц, HCN, 1H), 5,1 (д., J 5,2 Гц, NH, 1H), 5,35 (с., C(5)H, 1H), 7,32-7,50 (м., Ph, 5H), 11,48 (уш.с., OH, 1H)
II	49,03 3,5 15,33	49,5 3,57 15,41	210, 242, 292	650-900 (C-H, Ph), 1540 (-NH-), 1640, 1700 (C=O), 2810 (-SH), 3100-3600 (-OH)	3,045, 3,28 (с.,с., -CH ₂ -2H), 3,789(с., OCH ₃ , 3H), 4,654 (т., HCN, 1H), 5,196 (с., NH, 1H), 6,349 (с., C(5)H, 1H), 7,046-7,235 (м., Ph, 5H), 11,410 (уш. С., OH, 1H)

Таким чином, можна зробити висновок, що сполуки (I, II) з потенційними фізіологічними властивостями можуть бути перспективними у розробці нових лікарських засобів з протисудомною активністю, з анксиолітичним типом дії; що впливають на постсинаптичні рецептори, психотропних агентів та з іншими типами дії.

Задачею корисної моделі є опис хімічної будови нових сполук: N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідрокси-6'-аміно)-сукцинімід та N-пара-метоксифеніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідрокси-6'-аміно)-сукцинімід, які можуть бути фізіологічно активними за рахунок наявності в будові фрагменту молекули циклічного іміду.

Джерела інформації:

1. Magid Abou-Gharbia. Polycyclic aryl-and heteroaryl piperazinyl imides as 5-HT_{1D} 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., Лулукарян К.К. Реакции нуклеофильного присоединения производных индола к имидам малеиновой кислоты / С.Г. Агбалян, Р.Д. Хачикян, К.К. Лулукарян // Арм. хим. журн. - 1976. - Т. 29, № 4. - С. 362-364.

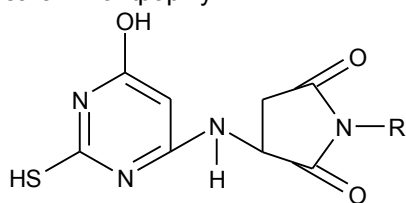
3. Титаренко І.П. Реакції N-арилмалеїнімідів з ароматичними амінами / І.П. Титаренко, І.Й. Кузьменко, Л.С. Кулик, А.С. Семенихіна // Фарм. журн. - 2002. - № 2. - С. 63-65.

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

Сполуки N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідрокси-6'-аміно)-сукцинімід та N-пара-метоксифеніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідрокси-6'-аміно)-сукцинімід з потенційними фізіологічними властивостями загальної формули:



I, II

де R=Ph (I), пара-CH₃OPh (II).

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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