



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79197** (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 12948	(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-феніл-(або пара-метоксифеніл)-малеїніміду з 2-тіо-4-гідроксі-6-аміноурацилом у молярному співвідношенні 1:1 у системі розчинників вода - ізопропіловий спирт (1:1,5) при постійному нагріванні та перемішуванні реакційної суміші від 4 до 9 годин.

UA 79197 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.

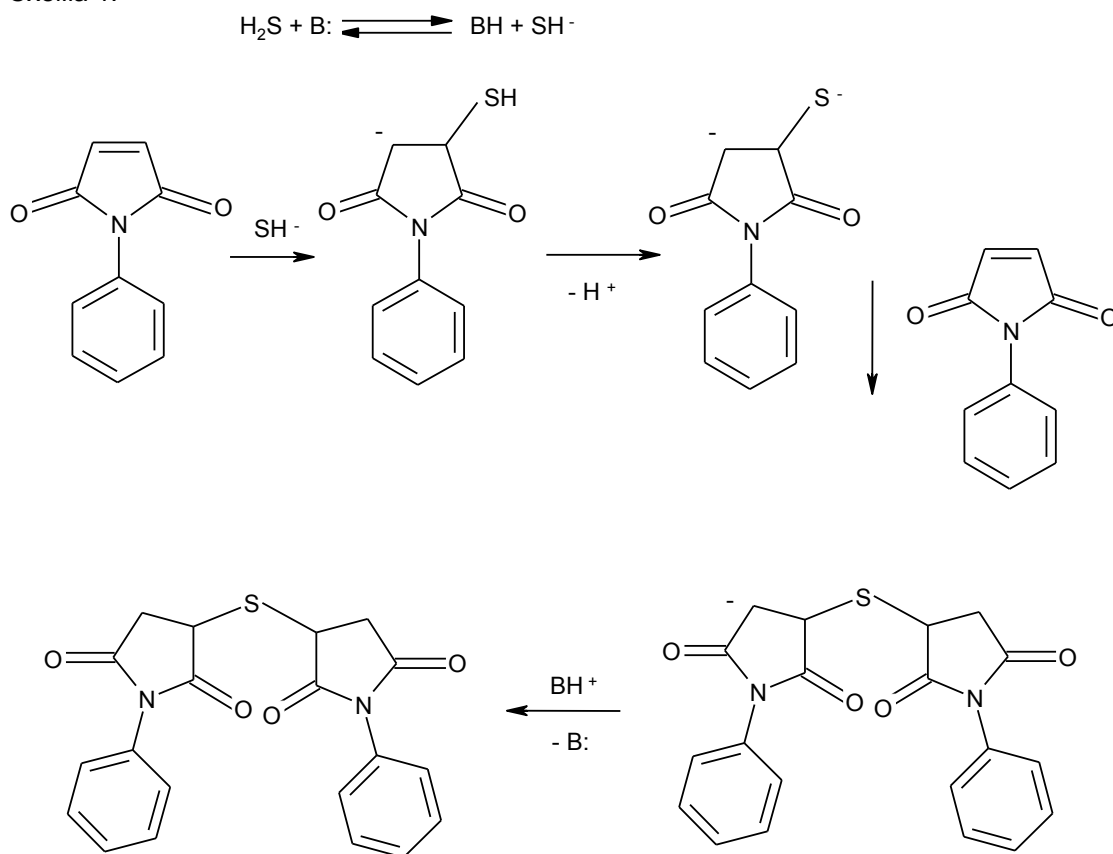
Дані вітчизняних і зарубіжних наукових робіт свідчать про залежність і спрямованість фізіологічної дії речовини від будови введеного замісника в молекулу малеїніміду [1, 2]. Було синтезовано похідні малеїніміду з анксиолітичним типом дії; що впливають на постсинаптичні рецептори; психотропні агенти та 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 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 короточасною втратою свідомості, короточасних втратах свідомості у маленьких дітей, атипичних загальних приступах при вторинній епілепсії, тяжких комплексних приступах.

Продуктів реакцій малеїнімідів з сірководневими сполуками описано багато.

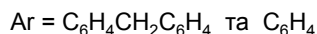
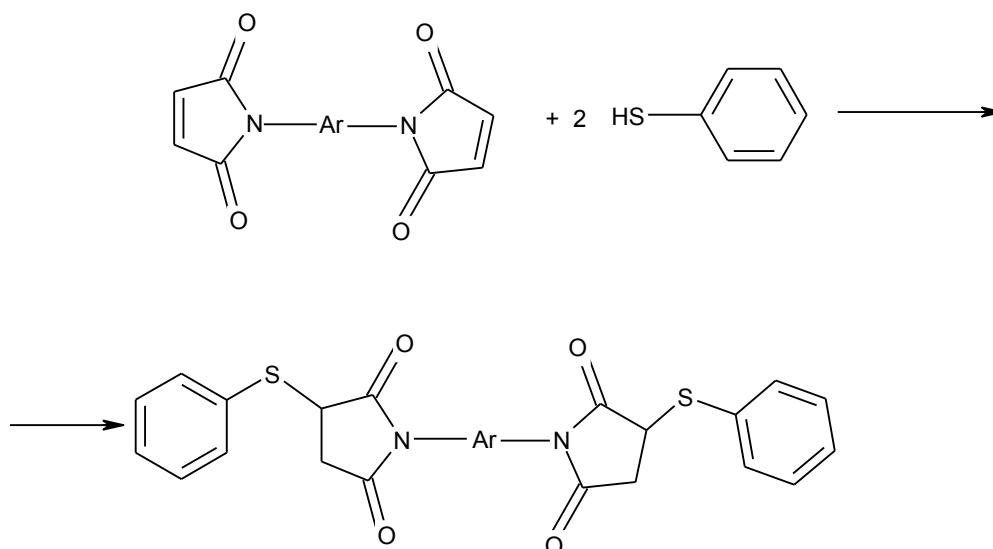
Реакція N-фенілмалеїніміду з сірководнем миттєво протікає в розчинниках основного характеру (піридин). Якщо використовуються нейтральні або слабкокислі розчинники, то реакцію потрібно каталізувати додаванням третинних амінів або інших основ. З цього виходить, що атаку на подвійний зв'язок малеїніміду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

Схема 1.



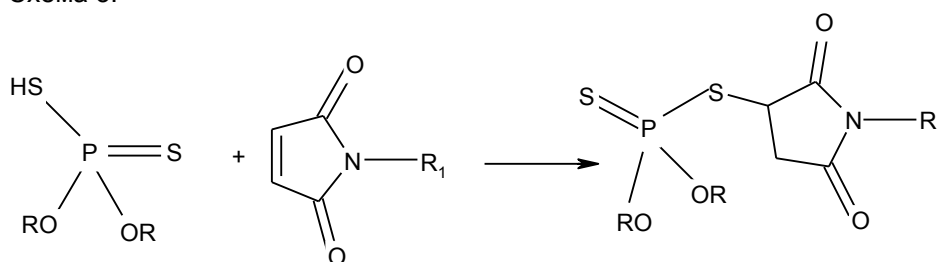
N-заміщені малеїніміди, наприклад, N-етил- та N-фенілмалеїнімід, вступаючи у реакцію з меркаптооцтовою кислотою, утворюють сукциніміди. По подвійному зв'язку N-арилмалеїнімідів реагують і ароматичні тіоли, з утворенням продуктів нуклеофільного приєднання.

Схема 2.



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

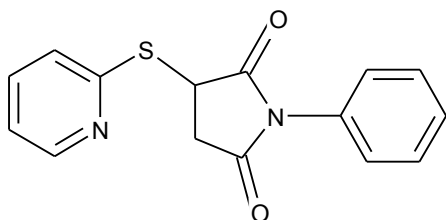
Схема 3.



5

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

Схема 4.

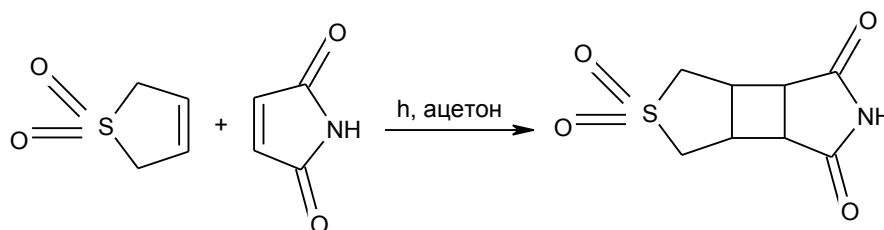


10

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].

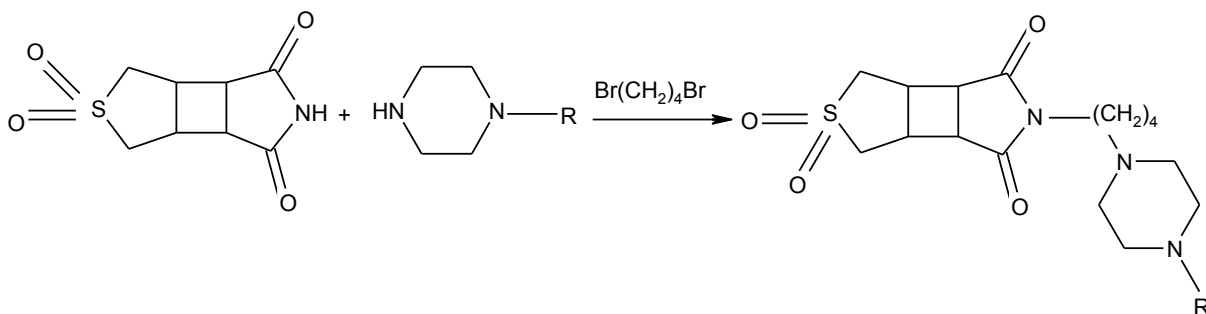
Реакцією сульфалену з малеїнімідом в ацетоні в умовах фотолізу за допомогою L-ртутної лампи типу Nanovia 450-W синтезовано тетрагідротієноциклобутанпіроледіон-2,2-діоксид [1]:

Схема 5.



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

Схема 6.



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

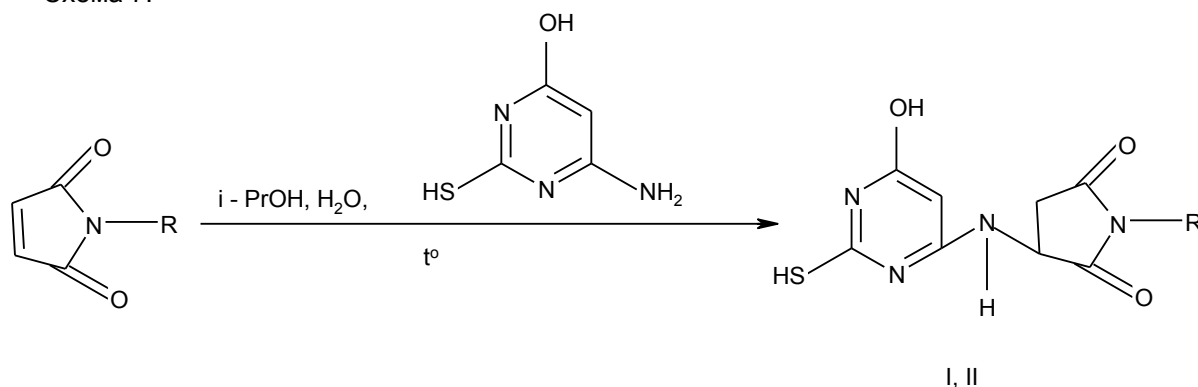
Структурні аналоги продуктів реакції між N-фенілмалеїнімідами та 2-тіо-4-гідрокси-6-аміно-урацилом з потенційними фізіологічними властивостями на сьогодні не відомі (літературний опис відсутній).

Суть корисної моделі.

В основу корисної моделі поставлено розробку способу отримання 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 з 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 N-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. C₅H₁₄N₄O₄S.

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

Синтезовані сполуки (I, II) - це кристалічні порошки біло-рожевого забарвлення, 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 208 до 292 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 $\delta \nu$ спостерігаються в області 1540 cm^{-1} . Валентні коливання групи (C=O) проявляються високоінтенсивним максимумом в області $1630-1710 \text{ cm}^{-1}$ та є найбільш характеристичними, оскільки інші сигнали в цій області практично відсутні. Крім того, в області $281-2900 \text{ cm}^{-1}$ спектрів спостерігається сигнал -SH групи.

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 OH-групи при 11,410-11,480 м. д. у вигляді уширеного синглету.

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 (m., Ph, 5H), 11,48 (уш.с., OH, 1H)

Продовження таблиці

Сполука	Знайдено, у % C H N	Розраховано, у % C H N	УФ-спектр λ_{\max} , EtOH, нм	ІЧ-спектр (KBr), см ⁻¹ · γ	Спектр ПМР (ДМСО- D_6), δ , м.д. (J, Гц)
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)

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

5 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.

10 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.

15 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.-1998. - Дніпропетровськ. - С. 369.

20

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб отримання речовин з потенційними фізіологічними властивостями, який здійснюється шляхом взаємодії N-феніл-(або пара-метоксифеніл)-малеїніміду з 2-тіо-4-гідроксі-6-аміноурацилом у молярному співвідношенні 1:1 у системі розчинників вода - ізопропіловий спирт (1:1,5) при постійному нагріванні та перемішуванні реакційної суміші від 4 до 9 годин.

25

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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