



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79212** (13) **U**

(51) МПК

C07D 239/553 (2006.01)

C07C 21/18 (2006.01)

A61K 33/16 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

| | |
|--|--|
| (21) Номер заявки: u 2012 13101 | (72) Винахідник(и): Вельчинська Олена Василівна (UA) |
| (22) Дата подання заявки: 19.11.2012 | |
| (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.04.2013 | (73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бульвар 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 здійснюють шляхом взаємодії N-пара-(орто)-хлорфенілмалеїнімідів та теофіліну (за участю атомів водню при 7 та 8 положенні молекули теофіліну) у молярному співвідношенні 1:1 у системі розчинників ДМФА-ацетонітрил (1:1) при постійному кип'ятінні та перемішуванні реакційної суміші 48 годин.

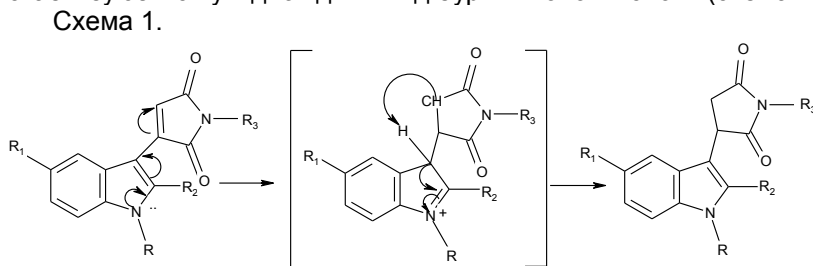
UA 79212 U

Корисна модель належить до хімії гетероциклічних сполук, а саме до N-орто-хлорфеніл-3-(7'-теофіліл)-сукциніміду та N-пара-хлорфеніл-3-(7'-теофіліл)-сукциніміду (далі, сполуки I, II), які можуть бути фізіологічно активними за рахунок наявності в будові фрагменту молекули циклічного іміду.

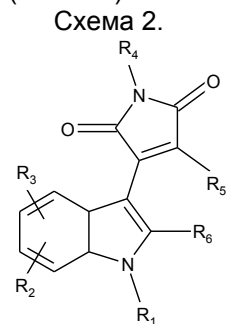
Як свідчать результати наукових робіт спрямованість фізіологічної дії речовини даного класу залежить від будови введеного замісника в молекулу малеїніміду [1, 2]. Було синтезовано похідні малеїніміду з анксиолітичним типом дії; що впливають на постсинаптичні рецептори; психотропні агенти та з іншими 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, 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.

При дослідженні реакцій малеїнімідів з похідними індолу встановлено, що індол не реагує з N-арилімідами малеїнової кислоти навіть при температурі 150 °C. 2-Метиліндол та його похідні, нуклеофільність β-вуглецевого атому яких значно більша у порівнянні з індром, вступають у реакцію з імідами при 90-120 °C [3]. Схему реакції можна представити як нуклеофільне приєднання по подвійному зв'язку малеїніміду, з проміжним утворенням цвіттер-іону, що стабілізується у відповідний імід бурштинової кислоти (схема 1):

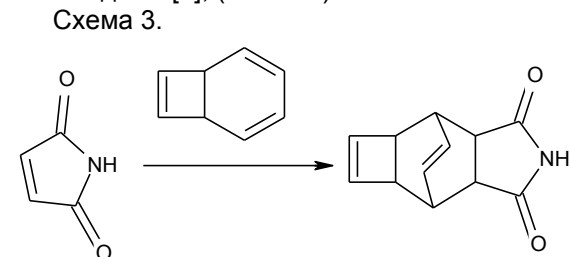


Синтезовано продукти взаємодії малеїнімідів з похідними індолу (із збереженням будови молекули малеїніміду за рахунок взаємодії тільки функціональних груп) загального виду [4, 5], (схема 2):



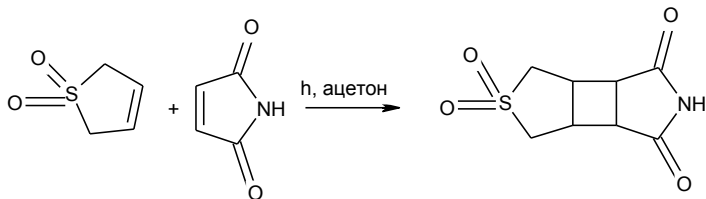
біс(індоліл)малеїніміди

Малеїніміди реагують з гетероциклічними системами. Описано метод синтезу поліциклічних гетероарилпіперазінілімідів реакцією арил- або гетероарилпіперазінів з поліциклічними алкілімідами [1], (схема 3):



Реакцією сульфалену з малеїнімідом в ацетоні в умовах фотолізу за допомогою L-ртутної лампи типу Наpovіа 450-W синтезовано тетрагідротієноциклобутапіролідіон-2,2-діоксид [1], (схема 4):

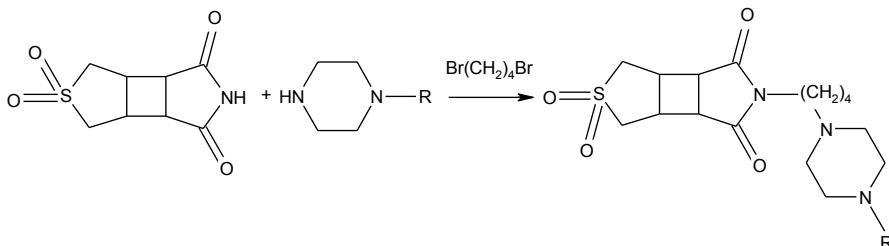
Схема 4.



5

який вступає в реакції заміщення по атому водню при гетероатомі азоту (схема 5):

Схема 5.



Огляд літературних даних дає можливість прогнозувати, що в результаті нуклеофільного приєднання молекул складних азотовмісних біциклічних систем (заміщених та незаміщених теофілінів) до N-заміщеного малеїніміду можливе утворення нових сполук з потенційною біологічною активністю: протипухлинною, протисудомною, а також антимікробною дією [1].

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

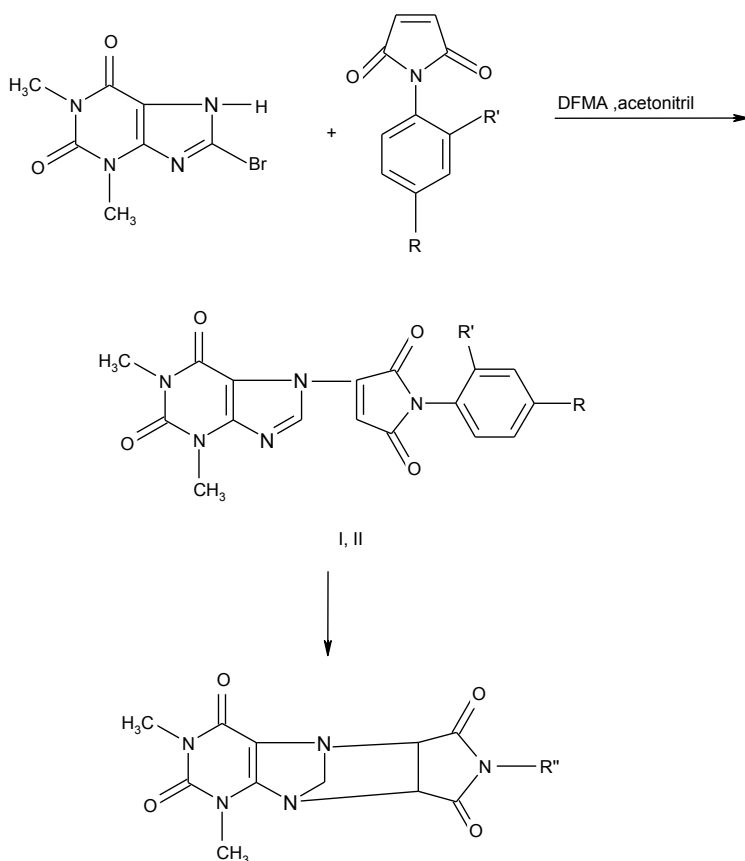
Структурні аналоги продуктів реакцій теофіліну та N-пара-(орто)-хлорфенілмалеїнімідів з потенційними фізіологічними властивостями на сьогодні не відомі (літературний опис відсутній).

Суть корисної моделі.

В основу корисної моделі поставлена задача розробки способу отримання N-орто-хлорфеніл-3-(7'-теофіліл)-сукциніміду та N-пара-хлорфеніл-3-(7'-теофіліл)-сукциніміду (далі, сполуки I, II) з потенційними фізіологічними властивостями шляхом взаємодії теофіліну (за участю атомів водню при 7 та 8 положенні молекули теофіліну) з N-пара-(орто)-хлорфенілмалеїнімідами у молярному співвідношенні 1:1.

Реакції проводилися у системі розчинників ДМФА-ацетонітрил (1:1) при постійному кип'ятінні та перемішуванні реакційної суміші 48 годин з метою забезпечення отримання сполук (I, II) з потенційними фізіологічними властивостями (схема 6):

Схема 6.



аддукти - продукти циклізації сполук (I, II)

де R-H, R'=C1, R''= PhCl (o-) (I); R=C1, R'-H, R''=PhCl (n-) (II)

Можливо, далі відбувається реакція 7, 8-циклопрієднання (циклізація) в молекулах сполук (I, II) з утворенням більш складних аддуктів - поліциклічних систем. Варіювання умов проведення реакцій: промивання кінцевих продуктів реакцій під час фільтрування в вакуумі сухим метанолом без перекристалізації та сушка в пістолеті Фішера дозволили збільшити практичний вихід сполук (I, II) до 60-70 %.

Ознаки способу.

Методика синтезу N-орто-хлорфеніл-3-(7'-теофіліл)-сукциніміду (I).

До розчину 1.0 г (0,0055 моль) теофіліну в 3 мл ацетонітрилу при перемішуванні та нагріванні до кипіння додають 1.15 г (0,0055 моль) N-орто-хлорфенілмалеїніміду в ДМФА, кип'ятять 48 годин. Охолоджують, заливають суміш водою. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають сухим метанолом і сушать у пістолеті Фішера. Продукт - порошок бордового кольору. Вихід 60-70 %. Т.пл. 151-156 °С.

Методика синтезу N-пара-хлорфеніл-3-(7'-теофіліл)-сукциніміду (II).

До розчину 1.0 г (0,0055 моль) теофіліну в 3 мл ацетонітрилу при перемішуванні та нагріванні до кипіння додають 1.15 г (0,0055 моль) N-пара-хлорфенілмалеїніміду в ДМФА, кип'ятять 48 годин. Охолоджують, заливають суміш водою. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають сухим метанолом і сушать у пістолеті Фішера. Продукт - порошок бордового кольору. Вихід 60-70 %. Т.пл. 151-156 °С.

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 ЯМР'Н 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 ДМСО-D₆ (внутрішні стандарти ТМС та ГМДС).

ТШХ виконували на пластинах Silufol-254.

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

Хроматограми, УФ-, ІЧ-, ЯМР¹H- спектри сполук (I, II) ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, УФ-, ІЧ-, ЯМР¹H-спектрами вихідних сполук. Синтезовані сполуки (I, II) - це кристалічний порошок бордового кольору, ізолюються без кристалізації, з метою очистки промиваються сухим метанолом. Дані елементного аналізу на С, Н, N сполук (I, II) відповідають розрахованим значенням (таблиця 1).

Таблиця 1

Дані елементного аналізу сполук (I, II)

| Сполука | Бруто-формула | Знайдено, у% С Н N | Розраховано, у% С Н N |
|---------|--|-----------------------|--------------------------|
| I | C ₁₇ H ₁₄ O ₄ N ₅ Cl | 51,95 3,20 17,19 | 52,51 3,60 18,0 |
| II | C ₁₇ H ₁₄ N ₅ Cl | 51,93 3,18 17,15 | 52,51 3,60 18,0 |

В ІЧ-спектрах сполук (I, II) в області 600-900см⁻¹ спостерігаються інтенсивні смуги непласких деформаційних коливань С-Н ароматичних кілець, в той час як валентні коливання С-С зв'язків бензольних ядер при 1585-1600 см⁻¹ та 1400-1500 см⁻¹ ідентифікувати неможливо, так як дані області спектру близькі до коливань зв'язку С = С, >N - Н групи. В ІЧ-спектрі стандартної речовини (сукцинімід) деформаційні коливання С-Н ароматичного кільця в області 600-900 см⁻¹ відсутні.

Валентні коливання карбонільних груп (C=O) сполук (I, II) проявляються високоінтенсивним максимумом в області 1666-1700 см⁻¹ (дві смуги) і є найбільш характеристичними, так як інші смуги в даній області практично відсутні.

Крім того, в ІЧ- спектрі сполуки (I, II) в низькочастотній області спектра можна легко визначити в результаті високої інтенсивності смугу зв'язку С-Cl (530-600 см⁻¹), хоча цінність даної ідентифікації обмежена, оскільки про присутність галоїду в молекулі відомо з даних елементного аналізу і якісних реакцій на галоген.

ІЧ-спектри сполук (I, II) характеризуються сигналом при 1600 см⁻¹, що підтверджує наявність в молекулах пуринового кільця.

ЯМР¹H-спектри сполук (I, II) мають сигнали у вигляді мультиплетів при 7.5-7,64 м. д., що відповідає протонам ароматичного кільця, характерні сигнали у вигляді синглетів при 2.70, 2.80, 3.24 і 3.45 м.д., що відповідає протонам груп -CH₃ гетероциклічного кільця.

ЯМР¹H-спектри сполук (I, II) мають сигнали у вигляді синглетів при 2,70, 2,80 м. д., що відповідає двом протонам молекули сукциніміду в четвертому положенні, сигнал у вигляді синглету при 3,25 м. д. відповідає протону залишку молекули сукциніміду в третьому положенні.

Крім того, ідентифіковано сигнал протону у 8-му положенні молекули теофіліну для сполук (I, II) при 8.40 м.д. у вигляді синглету, в той час як в молекулі вихідної сполуки -незаміщеного теофіліну цей сигнал спостерігається при 8.30 м.д.

Віднесення сигналів в ІЧ-, ЯМР¹H-спектрах сполук (I, II) наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Спектральні характеристики: ІЧ-, ЯМР¹H-, синтезованих сполук (I, II) та сукциніміду -сполуки порівняння

| Сполука | ІЧ-спектр (γ, КВг, см ⁻¹) | ЯМР ¹ H-спектр, δ, (J, Гц), DMSO-d ₆ , CCl ₄ |
|------------|---|---|
| 1 | 2 | 3 |
| сукцинімід | 1500-1600 (>N-H); 1630, 1700 (CO) | |
| I | 530-600 (Ph-Cl); 600-900 (C-H, Ph); 1600 (purine ring); 1660-1700 (C=O) | 2,70, 2,80 (с, с, C(O)CH ₂ , 2H); 3. 23 (с, CH ₃ , 3H); 3,25 (с.,C(O)CH-, 1H); 3.45 (с, CH ₃ , 3H); 7,5-7,64 (м., Ph, 4H); 8.40(с.,H ₍₈₎ , 1H) |
| II | 530-600 (Ph-Cl); 600-900 (C-H, Ph); 1600 (purine ring); 1660-1700 (C=O) | 2,70, 2,80 (с, с, C(O)CH ₂ , 2H); 3. 23 (с, CH ₃ , 3H); 3,25 (с.,C(O)CH-, 1H); 3.45 (с, CH ₃ , 3H); 7,5-7,64 (м., Ph, 4H); 8.40 (с, H ₍₈₎ , 1H) |

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

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.

5 2. Агбалян С.Г., Хачикян Р.Д., Лулукиан К.К. Реакции нуклеофильного присоединения производных индола к имидам малеиновой кислоты / С.Г. Агбалян, Р.Д. Хачикян, К.К. Лулукиан // 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.

10 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.

15

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

20 Спосіб отримання речовин з потенційними фізіологічними властивостями, який здійснюють шляхом взаємодії N-пара-(орто)-хлорфенілмалеїнімідів та теофіліну (за участю атомів водню при 7 та 8 положенні молекули теофіліну) у молярному співвідношенні 1:1 у системі розчинників ДМФА-ацетонітрил (1:1) при постійному кип'ятінні та перемішуванні реакційної суміші 48 годин.

Комп'ютерна верстка Л. Купенко

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