



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79655** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
C07D 239/553 (2006.01)
C07C 21/14 (2006.01)
A61K 33/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

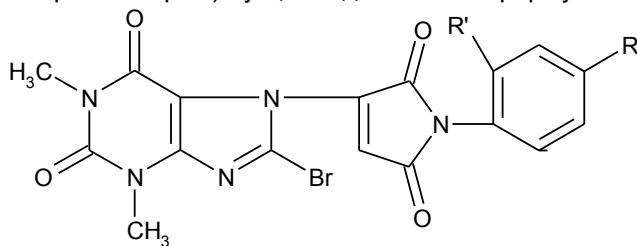
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 13097	(72) Винахідник(и): Вельчинська Олена Василівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 19.11.2012	(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) СПОЛУКИ N-ПАРА-МЕТОКСИФЕНІЛ-3-(7'-ТЕОФІЛІЛ-8'-БРОМ)-СУКЦИНІМІД ТА N-ОРТО-МЕТОКСИФЕНІЛ-3-(7'-ТЕОФІЛІЛ-8'-БРОМ)-СУКЦИНІМІД З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

(57) Реферат:

Сполуки N-пара-метоксифеніл-3-(7'-теофіліл-8'-бром)-сукцинімід та N-орто-метоксифеніл-3-(7'-теофіліл-8'-бром)-сукцинімід загальної формули:



I, II

де R=OCH₃, R'=H (I); R=H, R'=OCH₃ (II),
з потенційними фізіологічними властивостями.

UA 79655 U

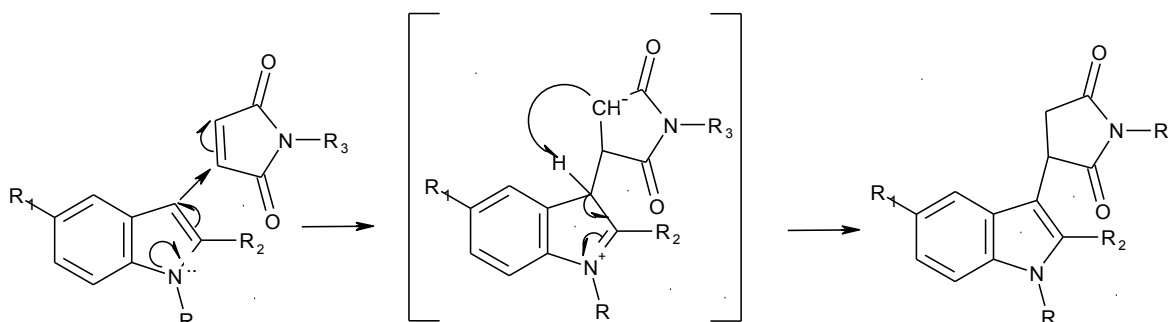
Корисна модель належить до хімії гетероциклічних сполук, а саме: до N-пара-метоксифеніл-3-(7'-теофіліл-8'-бром)-сукциніміду та N-орто-метоксифеніл-3-(7'-теофіліл-8'-бром)-сукциніміду (далі - сполуки I, II), які можуть бути фізіологічно активними за рахунок наявності в будові фрагмента молекули циклічного 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, 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. 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].

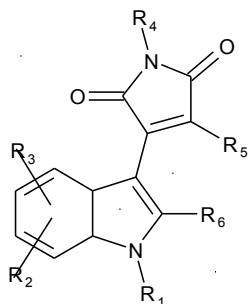
Схему реакції можна представити як нуклеофільне приєднання по подвійному зв'язку малеїніміду, з проміжним утворенням цвіттер-іону, що стабілізується у відповідний імід бурштинової кислоти (схема 1):

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):

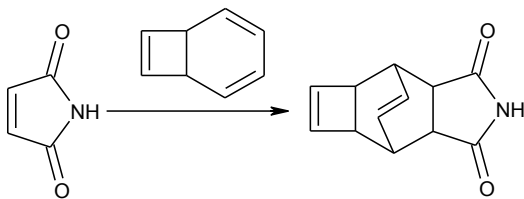
Схема 2.



біс(індоліл)малеїніміди

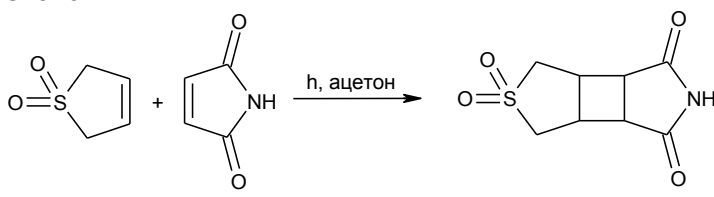
Малеїніміди реагують з гетероциклічними системами. Описано метод синтезу поліциклічних гетероарилпіперазінілімідів реакцією арил- або гетероарилпіперазінів з поліциклічними алкілімідами [1], (схема 3):

Схема 3.



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

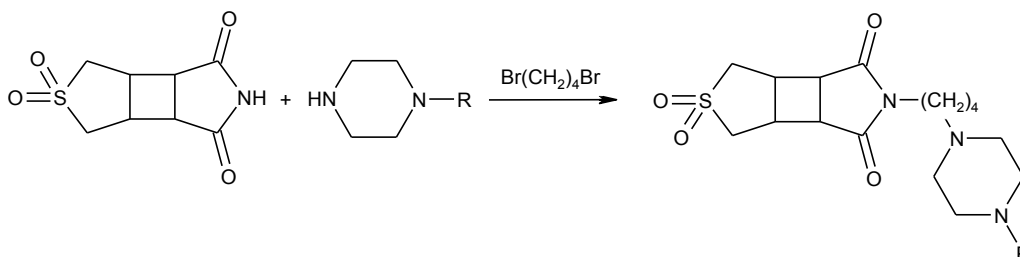
Схема 4.



10

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

Схема 5.



15

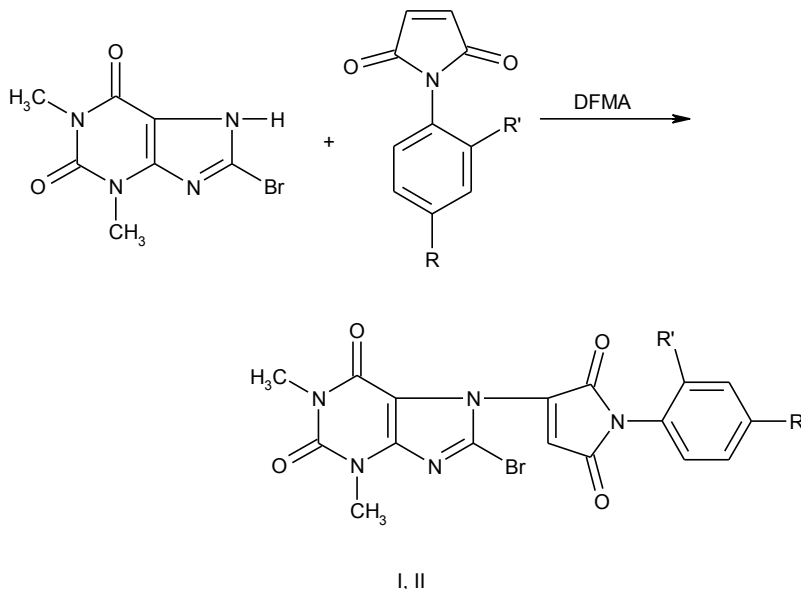
Огляд літературних даних дає можливість прогнозувати, що в результаті нуклеофільного приєднання молекул складних азотовмісних біциклічних систем (заміщених та незаміщених теофілінів) до N-заміщеного малеїніміду можливе утворення нових сполук з потенційною біологічною активністю: протипухлинною, протисудомною,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

20 Раніше нами були отримані інші нові гетероциклічні похідні малеїнімідів шляхом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку. Структурні аналоги продуктів реакцій 8-бромтеофіліну, який має протипухлинну активність, та N-пара(орто)-метоксифенілмалеїнімідів з потенційними фізіологічними властивостями на сьогодні не відомі (літературний опис відсутній).

25 В основу корисної моделі поставлено хімічну будову молекули сполук N-пара-метоксифеніл-3-(7'-теофіліл-8'-бром)-сукцинімід та N-орто-метоксифеніл-3-(7'-теофіліл-8'-бром)-сукцинімід (далі - сполуки I, II) з потенційними фізіологічними властивостями, які отримано шляхом взаємодії 8-бромтеофіліну, який має протипухлинну активність (за участю атому водню при 7 положенні молекули 8-бромтеофіліну), з N-пара(орто)-метоксифенілмалеїнімідами у молярному співвідношенні 1:1.

30 Реакції проводилися в ДМФА при температурі 25-30 °C при стоянній реакційній суміші впродовж двох діб з метою забезпечення отримання сполук (I, II) з потенційними фізіологічними властивостями (схема 6):

Схема 6.



де R=OCH₃, R'=H (I); R=H, R'=OCH₃ (II).

Варіювання умов проведення реакцій: промивання кінцевих продуктів реакцій під час фільтрування в вакуумі сухим метанолом без перекристалізації та сушіння в пістолеті Фішера дозволили збільшити практичний вихід сполук (I, II) до 60-70 %.

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 ансіолітичним типом дії; що впливають на постсинаптичні рецептори, психотропних агентів та з іншими типами дії.

Ознаки способу.

Методика синтезу N-пара-метоксифеніл-3-(7'-теофіліл-8'-бром)-сукциніміду (I).

До розчину 0,63 г (0,0024 моль) 8-бромтеофіліну в 3 мл ДМФА при перемішуванні додають 0,5 г (0,0024 моль) N-пара-метоксифенілмалеїніміду в ДМФА, залишають стояти 2 доби при температурі 25-30 °С. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають сухим метанолом і сушать у пістолеті Фішера. Продукт - порошок темно-рожевого кольору. Вихід 60-70 %. Т.пл. 188-193 °С.

Методика синтезу N-орто-метоксифеніл-3-(7'-теофіліл-8'-бром)-сукциніміду (II).

До розчину 0,63 г (0,0024 моль) 8-бромтеофіліну в 3 мл ДМФА при перемішуванні додають 0,5 г (0,0024 моль) N-орто-метоксифенілмалеїніміду в ДМФА, залишають стояти 2 доби при температурі 25-30 °С. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають сухим метанолом і сушать у пістолеті Фішера. Продукт - порошок темно-рожевого кольору. Вихід 60-70 %. Т.пл. 188-193 °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 ЯМР¹H 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 пластинках Silufol-254. ГРХ визначали на газорідинному 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 темно-рожевого кольору, ізолюються без кристалізації, з метою очистки промиваються сухим метанолом. Дані елементного аналізу на С, Н, N сполук (I, II) відповідають розрахованим значенням (табл. 1).

Таблица 1

Дані елементного аналізу сполук (I, II)

Сполука	Бруто-формула	Знайдено, у %			Розраховано, у %		
		C	H	N	C	H	N
I	C ₁₈ H ₁₆ O ₅ N ₅ Br	45,99	3,28	15,12	46,77	3,46	15,14
II	C ₁₈ H ₁₆ O ₅ N ₅ Br	45,93	3,19	14,87	46,77	3,46	15,14

В ІЧ-спектрах сполук (I, II) в області 600-900 см⁻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 (сукциніміду) деформаційні коливання С-Н ароматичного кільця в області 600-900 см⁻¹ відсутні.

Валентні коливання карбонільних груп (С=О) сполук (I, II) проявляються високоінтенсивним максимумом в області 1660-1700 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-Br (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 7,05-7,10 м. д., що відповідає протонам ароматичного кільця, характерні сигнали у вигляді синглетів при 2,70, 2,80, 3,24 і 3,45 м.д. та 3,75 м.д., що відповідає протонам груп -CH₃ гетероциклічного кільця та протонам метокси-групи відповідно. ЯМР¹H-спектри сполук (I, II) мають сигнали у вигляді синглетів при 2,70, 2,83 м. д., що відповідає двом протонам молекули сукциніміду в четвертому положенні, сигнал у вигляді синглету при 3,75-3,77 м. д. відповідає протону залишку молекули сукциніміду в третьому положенні. Крім цього не ідентифіковано сигнал протону у 8-му положенні молекули 8-бромтеофіліну для сполук (I, II) при 8,30 м. д. або 8,40 м. д. у вигляді синглету.

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

Таблица 2

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

Сполука	ІЧ-спектр (ν, KBr, см ⁻¹)	ЯМР ¹ H-спектр, δ, (J, Гц), DMSO-d ₆ , CCl ₄
1	2	3
Сукцинімід	1500-1600 (>N-H); 1630, 1700 (C=O)	
I	515-690 (Ph-Br); 600-900 (C-H, Ph); 1375 (OCH ₃); 1600 (purine ring); 1660-1700 (C=O)	2,70, 2,83 (с., с., C(O)CH ₂ , 2H); 2,70, 2,83 (с., с., 2CH ₃ , 6H); 3,75 (с., -OCH ₃ , 3H); 3,77 (с., C(O)CH-, 1H); 7,05-7,10 (м., Ph, 4H)
II	515-690 (Ph-Br); 600-900 (C-H, Ph); 1375 (-O-CH ₃); 1600 (purine ring); 1660-1700 (C=O)	2,70, 2,83 (с., с., C(O)CH ₂ , 2H); 2,70, 2,83 (с., с., 2CH ₃ , 6H); 3,75 (с., -OCH ₃ , 3H); 3,77 (с., C(O)CH-, 1H); 7,05-7,10 (м., Ph, 4H)

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: сполук N-пара-метоксифеніл-3-(7'-теофіліл-8'-бром)-сукцинімід та N-орто-метоксифеніл-3-(7'-теофіліл-8'-бром)-сукцинімід з потенційними фізіологічними властивостями, 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_{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. Агбальян С.Г., Хачикян Р.Д., Лулукиян К.К. Реакции нуклеофильного присоединения производных индола к имидам малеиновой кислоты / С.Г. Агбальян, Р.Д. Хачикян, К.К. Лулукиян // Арм. хим. журн. - 1976. - Т. 29, № 4. - С. 362-364.

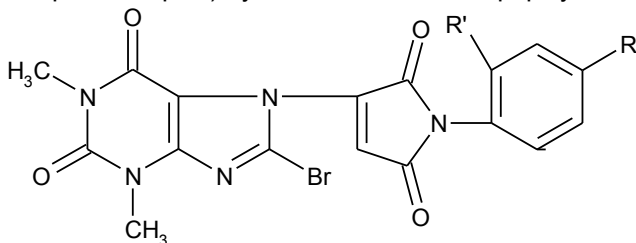
3. Титаренко І.П. Реакції N-арилмалеїнімідів з ароматичними амінами / І.П. Титаренко, І.Й. Кузьменко, Л.С. Кулик, А.С. Семенихіна // Фарм. журн. - 2002. - № 2. - С. 63-65.

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 фізіологічних активних агентів. Тези. доп. XVIII-ої Укр. конф. з орг. хімії. - 1998. - Дніпропетровськ. - С. 369.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Сполуки N-пара-метоксифеніл-3-(7'-теофіліл-8'-бром)-сукцинімід та N-орто-метоксифеніл-3-(7'-теофіліл-8'-бром)-сукцинімід загальної формули:



I, II

де R=OCH₃, R'=H (I); R=H, R'=OCH₃ (II),
з потенційними фізіологічними властивостями.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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