



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79656** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
C07D 239/553 (2006.01)
C07C 21/00
A61K 33/20 (2006.01)

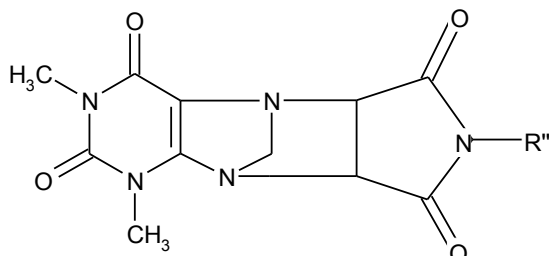
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 13098	(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-ОРТО-ХЛОРФЕНІЛ-3-(7'-ТЕОФІЛІЛ)-СУКЦИНІМІД ТА N-ПАРА-ХЛОРФЕНІЛ-3-(7'-ТЕОФІЛІЛ)-СУКЦИНІМІД З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ**(57) Реферат:**

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



аддукти - продукти циклізації сполук (I, II),

де R=H, R'=Cl, R''= PhCl (o-) (I); R=C1, R'=H, R''=PhCl (n-) (II),
для яких можливе циклування за рахунок 7,8-циклоприсоединения з утворенням поліциклічних аддуктів, з потенційними фізіологічними властивостями.

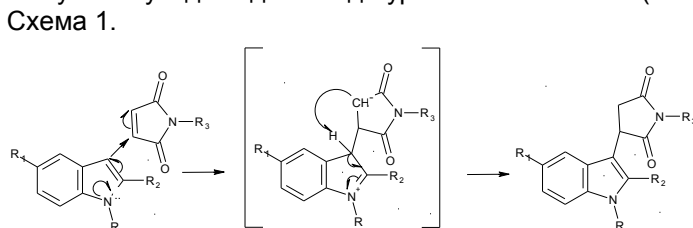
UA 79656 U

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.

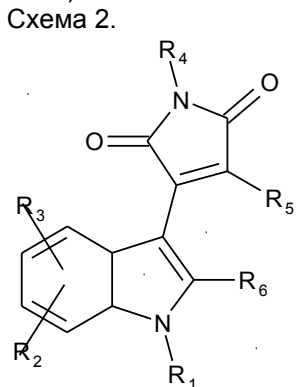
Як свідчать результати наукових робіт, спрямованість фізіологічної дії речовини даного класу залежить від будови введеного замісника в молекулу малеїніміду [1, 2]. Було синтезовано похідні малеїніміду з анкісольтичним типом дії; що впливають на постсинаптичні рецептори; психотропні агенти та з іншими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



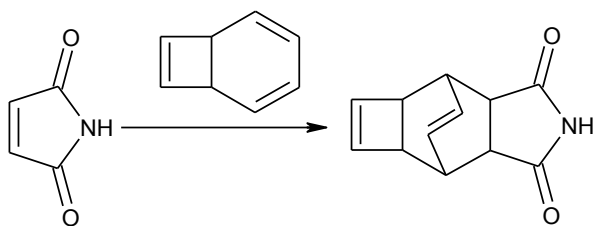
Синтезовано продукти взаємодії малеїнімідів з похідними індолу (із збереженням будови молекули малеїніміду за рахунок взаємодії тільки функціональних груп) загального виду [4, 5], (схема 2).



біс(індоліл)малеїніміди

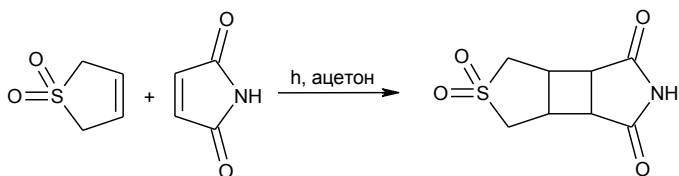
Малеїніміди реагують з гетероциклічними системами. Описано метод синтезу поліциклічних гетероарилпіперазінілімідів реакцією арил- або гетероарилпіперазінів з поліциклічними алкілімідами [1], (схема 3).

Схема 3.



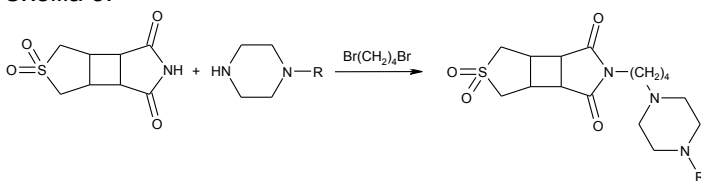
Реакцією сульфалену з малеїнімідом в ацетоні в умовах фотолізу за допомогою L-ртутної лампи типу Nanovia 450-W синтезовано тетрагідротієноциклобутапіроледіон-2,2-діоксид [1], (схема 4).

5 Схема 4.



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

Схема 5.



10 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].

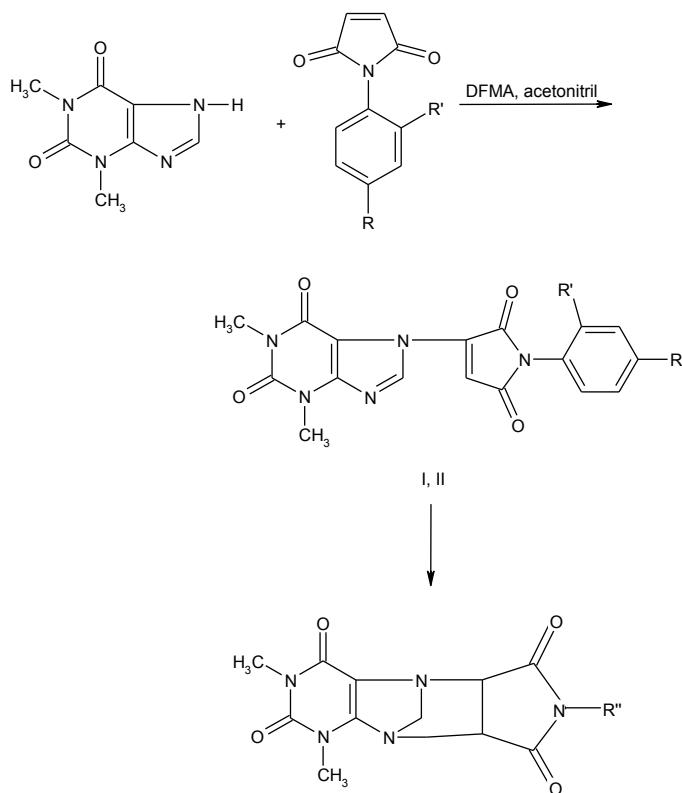
15 Раніше нами були отримані інші нові гетероциклічні похідні малеїнімідів шляхом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку.

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

20 В основу корисної моделі поставлено хімічну будову молекули сполук N-орто-хлорфеніл-3-(7'-теофіліл)-сукцинімід та N-пара-хлорфеніл-3-(7'-теофіліл)-сукцинімід (далі, сполуки I, II) з потенційними фізіологічними властивостями шляхом взаємодії N-пара-(орто)-хлорфенілмалеїнімідів та теофіліну (за участю атомів водню при 7 та 8 положенні молекули теофіліну) у молярному співвідношенні 1:1.

25 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'=Cl, R''=PhCl (o-) (I); R=Cl, R'=H, R''=PhCl (n-) (II).

Можливо, далі відбувається реакція 7, 8-циклоприсєднання (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 сушіння 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 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 TMC 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 бордового 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).

Таблиця 1

Дані елементного аналізу сполук (I, II)

Сполука	Бруто-формула	Знайдено, у %			Розраховано, у %		
		С	Н	N	С	Н	N
I	$C_{17}H_{14}O_4N_5Cl$	51,95	3,20	17,19	52,51	3,60	18,0
II	$C_{17}H_{14}O_4N_5Cl$	51,93	3,18	17,15	52,51	3,60	18,0

В ІЧ-спектрах сполук (I, II) в області 600-900 cm^{-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 cm^{-1} та 1400-1500 cm^{-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 cm^{-1} відсутні.

Валентні коливання карбонільних груп (С=О) сполук (I, II) проявляються високоінтенсивним максимумом в області 1666-1700 cm^{-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 cm^{-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 cm^{-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 цього 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 табл. 2.

Таблиця 2

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

Сполука	ІЧ-спектр (γ , KBr, cm^{-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	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 (в), 1H)

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

Завданням винаходу є опис хімічної будови нових сполук: N-орто-хлорфеніл-3-(7'-теофіліл)-сукцинімід та N-пара-хлорфеніл-3-(7'-теофіліл)-сукцинімід, які можуть бути фізіологічно активними за рахунок наявності в будові фрагменту молекули циклічного іміду.

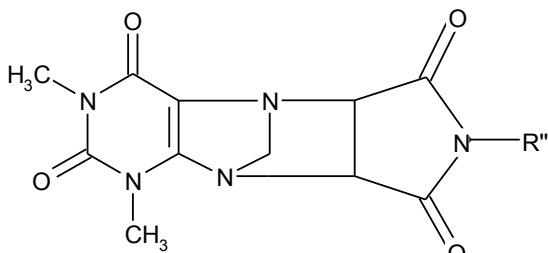
Джерела інформації:

- 5 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., Лулуян К.К. Реакции нуклеофильного присоединения производных индола к имидам малеиновой кислоты / С.Г. Агбалян, Р.Д. Хачикян, К.К. Лулуян // Арм. хим. журн.-1976. - Т. 29. - № 4. - С. 362-364.
- 10 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.
- 15 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

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



аддукти - продукти циклізації сполук (I, II),

25

де R=H, R'=Cl, R''= PhCl (o-) (I); R=C1, R'=H, R''=PhCl (n-) (II),
для яких можливе циклування за рахунок 7,8-циклоприсоединения з утворенням поліциклічних аддуктів, з потенційними фізіологічними властивостями.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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