



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79658** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
C07D 239/553 (2006.01)
C07C 21/00
A61K 33/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 13100	(72) Винахідник(и): Вельчинська Олена Василівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 19.11.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.04.2013	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2013, Бюл.№ 8	

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ РЕЧОВИНИ З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

(57) Реферат:

Спосіб отримання речовин з потенційними фізіологічними властивостями шляхом взаємодії 8-бромтеофіліну, який має протипухлинну активність (за участі атома водню при 7 положенні молекули 8-бромтеофіліну), з N-пара-(орто)-метоксифенілмалеїнімідами у молярному співвідношенні 1:1 в ДМФА (диметилформаміді) при температурі 25-30 °С та при стоянній реакційної суміші впродовж двох діб.

UA 79658 U

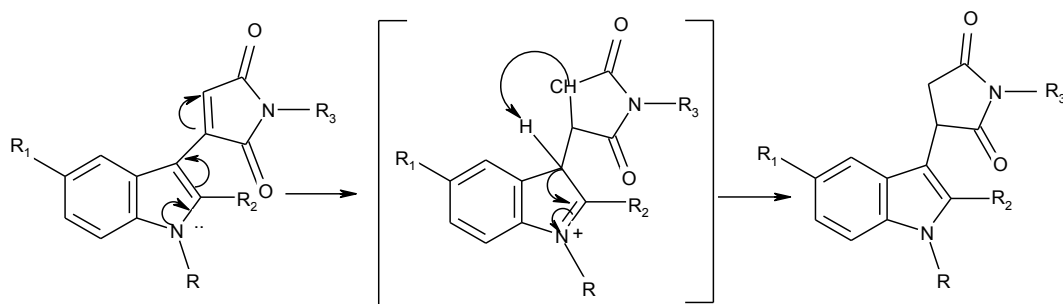
Корисна модель належить до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до N-пара-метоксифеніл-3-(7'-теофіліл-8'-бром)-сукциніміду та N-орто-метоксифеніл-3-(7'-теофіліл-8'-бром)-сукциніміду (далі - сполуки I, II), які можуть бути фізіологічно активними за рахунок наявності в будові фрагмента молекули циклічного 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 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, пуфемід. Їх застосовують при лікуванні малих приступів епілепсії, а також при міоклонічних приступах, пікнолептичних приступах та непікнолептичних приступах у підлітків, які супроводжуються короткочасною втрапою 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 атома, яких значно більше у порівнянні з інделом, вступають у реакцію з імідами при 90-120 °C [3].

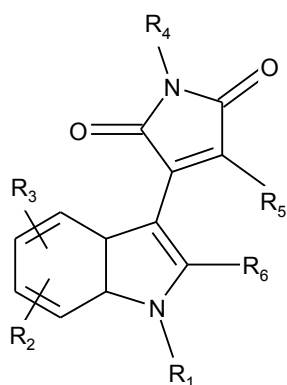
Схему реакції можна представити як нуклеофільне приєднання по подвійному зв'язку малеїніміду, з проміжним утворенням цвіттер-іону, що стабілізується у відповідний імід бурштинової кислоти (схема 1):

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

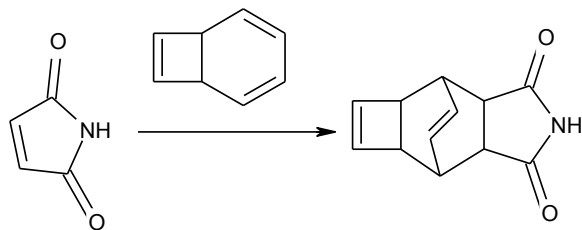


біс(індоліл)малеїніміди

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

Схема 3

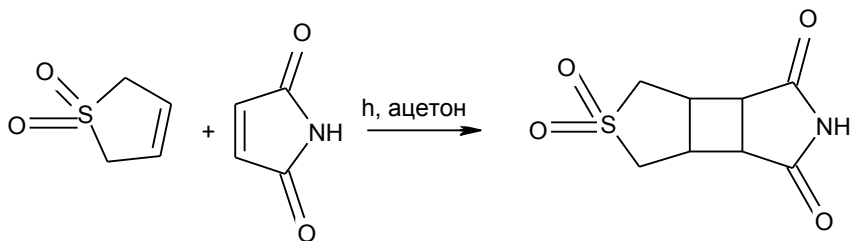
5



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):

10

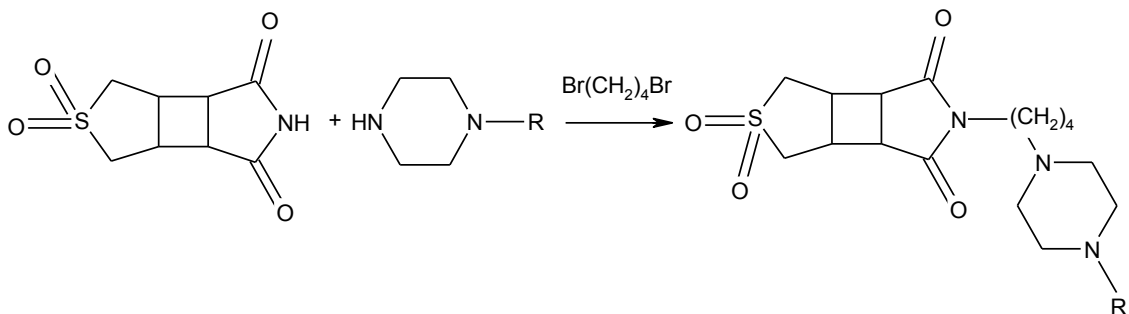
Схема 4



15

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

Схема 5



20

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].

25

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).

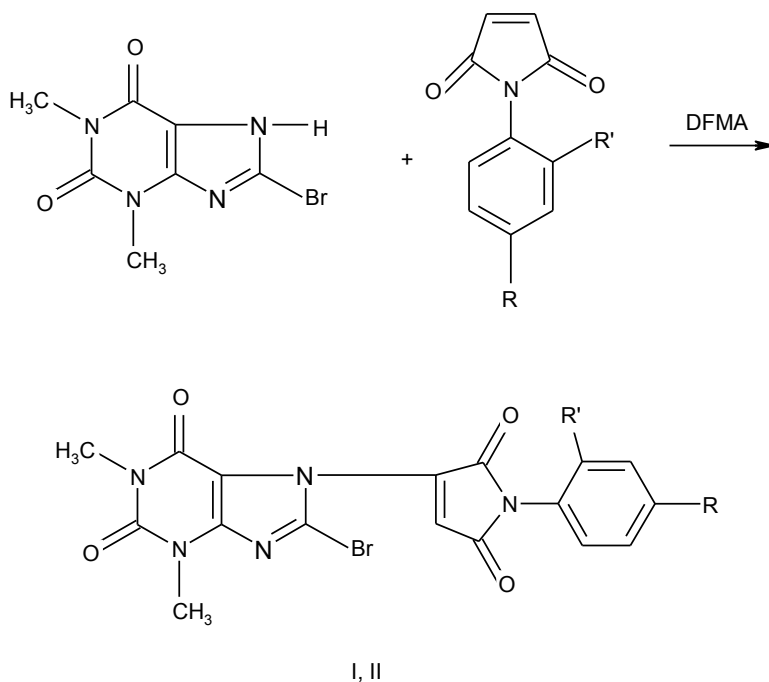
30

В основу корисної моделі поставлено розробку способу отримання N-пара-метоксифеніл-3-(7'-теофіліл-8'-бром)-сукциніміду та N-орто-метоксифеніл-3-(7'-теофіліл-8'-бром)-сукциніміду (далі сполуки I, II) з потенційними фізіологічними властивостями шляхом взаємодії 8-бромтеофіліну, який має протипухлинну активність (за участі атома водню при 7 положенні молекули 8-бромтеофіліну), з N-пара-(орто)-метоксифенілмалеїнімідами у молярному співвідношенні 1:1.

Реакції проводилися в ДМФА (диметилформаміді) 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

5



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 °C. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають сухим метанолом і сушать у пістолеті Фішера. Продукт - порошок темно-рожевого кольору. Вихід 60-70 %. Т.пл. 188-193 °C.

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 °C. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають сухим метанолом і сушать у пістолеті Фішера. Продукт - порошок темно-рожевого кольору. Вихід 60-70 %. Т.пл. 188-193 °C.

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 вигляді розчинів ДМСО-D₆ (внутрішні стандарти TMC 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 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).

Таблиця 1

Дані елементного аналізу сполук (I, II)

Сполука	Брутто-формула	Знайдено, %			Розраховано, %		
		С	Н	N	С	Н	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 600-900см⁻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 (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 того, 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 таблиці 2.

Таблиця 2

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

Сполука	ІЧ-спектр (ν, 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 (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 розробка способу отримання нових хімічних сполук, які мають потенційні фізіологічні властивості.

Література

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., 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.І. 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.И. 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.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Спосіб отримання речовин з потенційними фізіологічними властивостями, що здійснюють шляхом взаємодії 8-бромтеофіліну, який має протипухлинну активність (за участі атома водню при 7 положенні молекули 8-бромтеофіліну), з N-пара-(орто)-метоксифенілмалеїнімідами у молярному співвідношенні 1:1 в ДМФА (диметилформаміді) при температурі 25-30 °С та при стоянній реакційної суміші впродовж двох діб.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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