



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **41656** (13) **U**
(51) МПК (2009)
C07D 239/00
C07C 21/00
A61K 33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ СПОЛУКИ 2-(N-ОРТОХЛОРФЕНІЛСУКЦИНІМІДО-3)-МЕРКАПТОБЕНЗОЙНА КИСЛОТА З ПОТЕНЦІЙНИМИ БІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

1

(21) u200901677
(22) 26.02.2009
(24) 25.05.2009
(46) 25.05.2009, Бюл.№ 10, 2009 р.
(72) ГУБСЬКИЙ ЮРІЙ ІВАНОВИЧ, UA, ВЕЛЬЧИН-СЬКА ОЛЕНА ВАСИЛІВНА, UA, ДРАПАЙЛО АНДРІЙ БОГДАНОВИЧ, UA, ВЕЛЬЧИНСЬКА ВАЛЕРІЯ ВАЛЕРІЙВНА, UA
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, UA

2

(57) Спосіб отримання сполуки 2-(N-ортохлорфенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота з потенційними біологічними властивостями шляхом взаємодії N-ортохлорфенілмалеїніміду та 2-меркаптобензойної кислоти у молярному співвідношенні 1:1, у системі розчинників (бензол-піридин) при температурі 60-80 °C та перемішуванні реакційної суміші 4 години.

Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до сполуки 2-(N-ортохлорфенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота (далі, сполука I) з потенційними біологічними властивостями та високою реакційною здатністю, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи між ароматичними ядрами та фрагментом молекули циклічного іміду.

В науковому світі інтенсивно досліджуються біологічно активні сполуки, що містять в будові фрагмент молекули насиченого або ненасиченого циклічного іміду і можуть стати основою нових лікарських засобів, (схема 1):

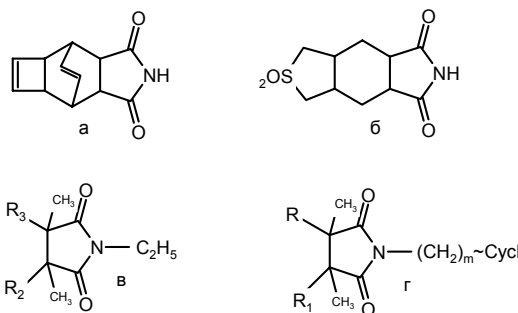
Схема 1.



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 (а, б); що впливають на постсинаптичні рецептори (в);

психотропні агенти (г) та з іншими типами дії, (схема 2):

Схема 2.

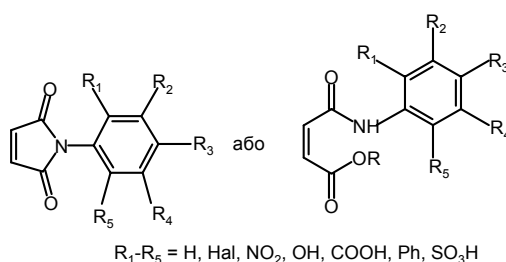


Зацікавленість до цього класу сполук як до потенційного джерела протиепілептичних препаратів виникла після експериментальних досліджень [3]. N-вмісті гетероциклічні сполуки менш нуклеофільні, у порівнянні з аліфатичними та ароматичними амінами, але їх нуклеофільність достатня для здійснення реакції Міхаєля [4].

При взаємодії малеїнімідів із заміщеним бензолом в присутності сірчаної кислоти або сірчаної та фосфорної кислот можливе отримання N-арилмалеїнімідів із збереженням або розкриттям циклу малеїніміду (схема 3), [5]:

(13) **U**(11) **41656**(19) **UA**

Схема 3.



Огляд літературних даних дає можливість прогнозувати, що в результаті нуклеофільного приєднання молекул ароматичних сполук з активною меркаптогрупою до N-заміщеного малеїніміду можливе утворення нових сполук з потенційною біологічною активністю: протипухлинною, протисудомною, а також антимікробною дією [1, 8, 9].

Раніше авторами були синтезовані нові гетероциклічні похідні сукцинімідів шляхом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку молекули малеїніміду амінотіурацилів [6, 7].

Даний метод синтезу нових сукцинімідів перенесено нами на ароматичні сполуки з меркаптогрупою, а саме 2-меркаптобензойну кислоту.

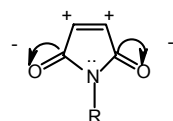
Структурні аналоги сполуки 2-(N-ортохлорфенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота (далі, сполука I) з потенційними біологічними властивостями в літературі не описано. Сполука I синтезована з метою отримання нового поліфункціонального циклічного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей, а також вивчення можливості проходження хімічних реакцій між ароматичними сполуками з активною меркаптогрупою та N-заміщеними малеїнімідами.

В основу корисної моделі поставлено розробку способу отримання сполуки 2-(N-ортохлорфенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота (далі, сполука I) з потенційними біологічними властивостями шляхом взаємодії N-ортохлорфенілмалеїніміду та 2-

меркаптобензойної кислоти у молярному співвідношенні 1:1.

На відмінність від імідів насичених дикарбонових кислот іміди ненасичених дикарбонових кислот мають у складі молекули активованій двома карбонільними групами подвійний зв'язок, який здатен при певних умовах приєднувати нуклеофільні реагенти з утворенням похідних сукциніміду. В результаті спряження карбонільних груп з гетероатомом азоту електрофільна активність карбонільних груп малеїніміду знижена і саме на атомах вуглецю етиленового зв'язку знаходиться значний за величиною позитивний заряд, (схема 4):

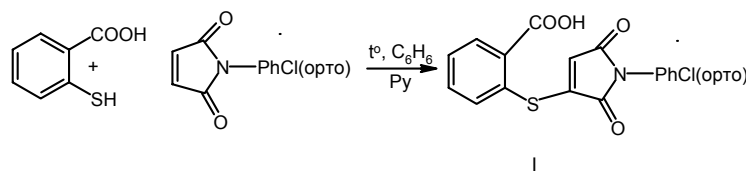
Схема 4.



Типовим прикладом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку є взаємодія N-заміщеного малеїніміду з 2-меркаптобензойною кислотою.

Реакції проводилися у системі розчинників (бензол-піридин) при температурі 60-80°C та перемішуванні реакційної суміші 4 години з обробкою продукту реакції розчином етилового спирту у воді (1:1) та безводним бензолом, фільтруванням, сушкою у вакуумі водострумного насоса, (схема 5).

Схема 5.



Позитивними рисами описаного методу синтезу є легкість його проведення та простота обробки кінцевого продукту. Варіювання умов проведення реакцій та внесення змін до методики синтезу, а саме: обробка продукту реакції розчином етилового спирту у воді (1:1) та безводним бензолом, дозволили збільшити практичний вихід сполуки I до 42%.

УФ - спектр сполуки I характеризується наявністю λ_{\max} при 242nm. В той час, як УФ-спектр ста-

ндартної речовини (сукциніміду) відрізняється наявністю інтенсивної смуги при 207nm і малоінтенсивної смуги при 243nm (за рахунок спряження груп C=O, р-електронів гетероатому азоту).

В ІЧ-спектрі сполуки I в області 600-900 cm^{-1} спостерігаються інтенсивні смуги непласких деформаційних коливань C-H ароматичних кілець, в той час як валентні коливання C-C зв'язків бензольних ядер при 1585-1600 cm^{-1} та 1400-1500 cm^{-1} іденти-

фікувати неможливо, так як дані області спектру близькі до коливань зв'язку C=C, >N-H групи. В ІЧ-спектрі стандартної речовини (сукцинімід) деформаційні коливання C-H ароматичного кільця в області 600-900 cm^{-1} відсутні. В ІЧ-спектрі сполуки I смуги 8p-г спостерігаються в області 1470, 1495 cm^{-1} , а смуги $\nu_{\text{C=O}}$ при бензольному кільці - в області 550-850 cm^{-1} . Валентні коливання карбонільних груп C=O сполуки I проявляються високоінтенсивним максимумом в області 1680-1750 cm^{-1} (дві смуги) і є найбільш характеристичними, так як інші смуги в даній області практично відсутні.

ЯМР¹H спектр сполуки I має сигнали у вигляді дублетів дублетів при 7,02-7,68м.д., що відповідає протонам ароматичних кілець, сигнал у вигляді дублету при 2,56-2,80м.д., що відповідає двом протонам молекули сукциніміду в четвертому положенні, сигнал у вигляді триплету при 3,88-4,10м.д., який відповідає протону молекули сукциніміду в третьому положенні. Положення сигналу від протону карбоксильної групи відповідає теоретичному значенню і спостерігається при 10,0-13,0м.д.

Таким чином, можна зробити висновок, що сполука I з потенційними біологічними властивостями може бути перспективною у розробці нових лікарських засобів з проти-судомною активністю, з анксиолітичним типом дії, що впливають на пост-синаптичні рецептори, психотропних агентів та з іншими типами дії.

Ознаки способу.

Методи синтезу сполуки 2-(N-ортохлорфенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота (I).

До розчину 0,49г (0,0024 моль) N-ортохлорфенілмалеїніміду в 10мл бензолу безводного додають 0,37г (0,0024 моль) 2-меркаптобензойної кислоти в 10мл піридину безводного, витримують реакційну суміш при температурі 60-80°C та перемішують 4 години. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають розчином етилового спирту у воді (1:1), безводним бензолом, фільтрують, сушать у вакуумі водострунного насоса. Залишок - осад жовтого забарвлення промивають під час фільтрування в вакуумі сухим гексаном, сушать на повітрі. Практичний вихід 0,35г (42%). Ттопл. 130-133°C.

Індивідуальність сполуки I контролювали методом тонкошарової хроматографії, склад підтвер-

джували даними елементного аналізу. ТШХ виконували на пластині Silufol-254. ГРХ проводили на газорідному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany).

УФ-спектр сполуки I записували на спектрофотометрі Mel Temp II (USA).

ІЧ-спектр записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany).

Спектри ЯМР¹H сполуки I записували на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland) або "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132МГц у виді розчину ДМСО-D₆ (внутрішній стандарт ГМДС).

Хроматограма, УФ, ІЧ, ЯМР¹H спектри сполуки I ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, УФ, ІЧ, ЯМР¹H спектрами вихідних сполук.

Синтезована сполука I - це кристалічний порошок жовтого забарвлення.

Дані елементного аналізу на C, H, N сполуки I відповідають обчисленим значенням.

В УФ-спектрі сполуки I ідентифіковано значення $\lambda_{\text{мак}}$ при 242нм.

В ІЧ-спектрі сполуки I смуги непласких деформаційних коливань C-H ароматичних кілець спостерігаються в області 600-900 cm^{-1} , в той час як валентні коливання C-C 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 C=C, >N-H групи. В ІЧ-спектрі сполуки I ідентифіковано смуги $\delta_{\text{N-H}}$ в області 1470, 1495 cm^{-1} , смуги $\nu_{\text{C=O}}$ при бензольному кільці - в області 550-850 cm^{-1} . Валентні коливання карбонільних груп C=O сполуки I ідентифіковано як високоінтенсивний максимум в області 1680-1750 cm^{-1} (дві смуги) і є найбільш характеристичними, так як інші смуги в даній області практично відсутні.

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ЯМР¹H спектрі сполуки I підтверджує наявність протонів ароматичних кілець у вигляді дублетів дублетів при 7,02-7,68м.д., двох протонів молекули сукциніміду в четвертому положенні та протону молекули сукциніміду в третьому положенні у вигляді дублету при 2,56-2,80м.д. та триплету при 3,88-4,10м.д. відповідно. Ідентифіковано сигнал у вигляді синглету при 10,0-13,0м.д. протону карбоксильної групи. Віднесення сигналів в 14 та ЯМР¹H спектрах сполуки I наведено в таблиці.

Таблиця

Віднесення сигналів в ІЧ, ЯМР¹H спектрах, дані елементного аналізу сполуки I

Знайдено, у % C H N	Брутто-формула	Обчислено, у % C H N	ІЧ-спектр (KBr), см ⁻¹ , γ	Спектр ЯМР ¹ H (ДМСО-D ₆), δ , м.д. (J, Гц)
56,29; 3,28; 4,02	C ₁₇ H ₁₂ NO ₄ ClS	56,43; 3,34; 3,87	550-850 (C-Cl); 600-900 (C-H, Ph); 1470, 1495 (>N-R); 1680-1750 (C=O).	2,56-2,80 (д., Sue, 2H (4 position)); 3,88-4,10 (т., Sue, 1H (3 position)); 7,02-7,68(д.д., д.д., 2 Ph, 8H); 10,0-13,0 (с, COOH, 1H).

Таким чином, можна зробити висновок, що сполука I з потенційними біологічними властивос-

тями за рахунок наявності в молекулі фармакофорних угруповань може бути перспективною у ство-

ренні нових лікарських засобів. На основі літературних даних, шляхом порівняння хімічної будови сполуки I із сполуками описаними в літературі, можна передбачити, що наявність в її молекули ароматичних фрагментів та сукциніміду одночасно можуть наділити її анксиолітичними властивостями.

Завданням Фіг.оду є розробка способу отримання нової сполуки I з потенційними біологічними властивостями та високою реакційною здатністю, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи між ароматичними ядрами та фрагментом молекули циклічного іміду.

Література.

1. Magid Abou - Gharbia, Usha R. Patel and all. // J. Med. Chem.- 1988. - Vol.31, №7. -P.1382-1385.
2. Richards M.N. (Merrel D., Res. Inst. 67084, Strasbourg, Fr.) // J. Pharmacol. Exp. Ther. -1990.- 255(1).-P. 83-89.
3. Amagat P. // Traite de Chemie Organique. - 1941. - Vol. 13. - P. 502-521.
4. N. Fehling // Ann. - 1844. - Vol.49. - P. 198.

5. Bunge // Ann. Suppl. -1870. - Vol.7. - P.118.

6. Пат. 18825 Україна. МПК C07D239/553, A61K33/16.C07C 21/00. Сполуки N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідроксі-6'-аміно)сукцинімід та N-пара-метоксифеніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідроксі-6'-аміно)сукцинімід з потенційними фізіологічними властивостями / Губський Ю.І., Вельчинська О.В. (Україна); Заявл.09.06.06; Опубл. 15.11.06, Бюл. №11. - 8с.

7. Пат.18096 Україна. МПК C07D239/553,A61K33/16.C07C 21/00. Сполуки N-пара-бромфеніл-3-(уридин-5'-аміно)сукцинімід та N-пара-бромфеніл-3-(уридин-6'-аміно)сукцинімід з потенційними фізіологічними властивостями / Губський Ю.І., Вельчинська О.В. (Україна); Заявл.24.05.06; Опубл. 16.10.06, Бюл. №10. - 8с.

8. M. Farcaslu, R. Istratolu, Rev. Roum. Chim., Vol. 15, №12, 253 (1970).

9. Jnove Massayasu, Jwao Ebashi, Tetsuo Tkigawo Eur. Pat. Appl. Ep 507, 348 -(C1.C12N9/02), 07.Oct.1992, Jp. Appl. 91/102,023.05. Apr. 1991.//Chem. Abstr. - 1993. -Vol.118, 55129j.