



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **41657** (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

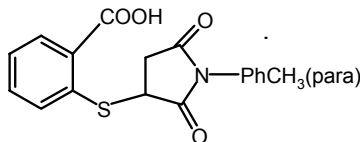
**(54) СПОЛУКА 2-(N-ПАРАМЕТИЛФЕНІЛСУКЦИНІМІДО-3)-МЕРКАПТОБЕНЗОЙНА КИСЛОТА З ПОТЕНЦІЙНИМИ БІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ**

1

(21) u200901678  
(22) 26.02.2009  
(24) 25.05.2009  
(46) 25.05.2009, Бюл. № 10, 2009 р.  
(72) ГУБСЬКИЙ ЮРІЙ ІВАНОВИЧ, UA, ВЕЛЬЧИНСЬКА ОЛЕНА ВАСИЛІВНА, UA, ДРАПАЙЛО АНДРІЙ БОГДАНОВИЧ, UA, ВЕЛЬЧИНСЬКА ВАЛЕРІЯ ВАЛЕРІЙВНА, UA  
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, UA

2

(57) Сполука 2-(N-параметилфенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота з потенційними біологічними властивостями загальної формули:



Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до сполуки 2-(N-параметилфенілсукцинімідо-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):

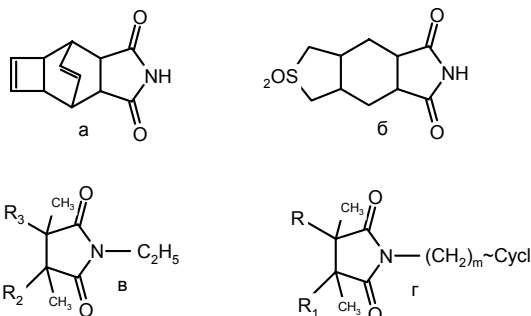
Схема 1



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

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

Схема 2

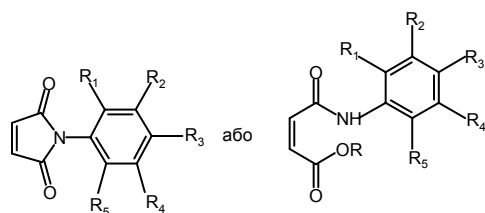


Зацікавленість до цього класу сполук як до потенційного джерела протиепілептичних препаратів виникла після експериментальних досліджень [3]. N-вмісткі гетероциклічні сполуки менш нуклеофільні, у порівнянні з аліфатичними та ароматичними амінами, але їх нуклеофільність достатня для здійснення реакції Міхаеля [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) **41657**(19) **UA**

Схема 3



$R_1-R_5 = \text{H, Hal, NO}_2, \text{OH, COOH, Ph, SO}_3\text{H}$

Огляд літературних даних дає можливість прогнозувати, що в результаті нуклеофільного приєднання молекул ароматичних поук 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 амінотіоурацилів [6, 7].

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

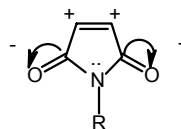
Структурні аналоги сполуки 2-(N-параметилфенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота (далі, сполука I) з потенційними біологічними властивостями в літературі не описано.

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 хімічну будову молекули сполуки 2-(N-параметилфенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота (далі, сполука I) з потенційними біологічними властивостями шляхом взаємодії N-параметилфеніл-малеїніміду та 2-меркаптобензойної кислоти у молярному співвідношенні 1:1.

На відмінність від імідів насичених дикарбонових кислот іміди ненасичених дикарбонових кислот мають у складі молекули активований 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):

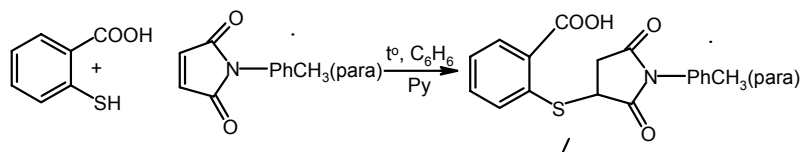
Схема 4



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 3 години з обробкою продукту реакції розчином етилового спирту у воді (1:1) та безводним бензолом, фільтруванням, сушкою у вакуумі водострумного насосу, (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 38%.

УФ - спектр сполуки I характеризується наявністю  $\lambda_{\text{max}}$  при 240нм. В той час, як УФ - спектр стандартної речовини (сукциніміду) відрізняється наявністю інтенсивної смуги при 207нм і малоінтенсивної смуги при 243нм (за рахунок спряження груп C=O, p-електронів гетероатому азоту).

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

кувати 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 $\text{cm}^{-1}$  відсутні. В ІЧ-спектрі сполуки I смуги ON-R спостерігаються в області 1470, 1495 $\text{cm}^{-1}$ , а смуги  $\delta_{\text{N-R}}$  при бензольному кільці - в області 2910-2930 $\text{cm}^{-1}$ . Валентні коливання карбонільних груп C=O сполуки I проявляються високоінтенсивним максимумом в області 1680-1750 $\text{cm}^{-1}$  (дві смуги) і є найбільш характеристичними, так як інші смуги в даній області практично відсутні.

ЯМР<sup>1</sup>H спектр сполуки I має сигнали у вигляді дублетів дублетів при 7,0-7,65м.д., що відповідає протонам ароматичних кілець, сигнал у вигляді дублету при 2,6-2,85м.д., що відповідає двом протонам молекули сукциніміду в четвертому положенні, сигнал у вигляді триплету при 3,9-4,12м.д., який відповідає протону молекули сукциніміду в

третьому положенні. Сигнал у вигляді триплету спостерігається при 2,2-2,4 м.д. та відповідає протонам  $\text{CH}_3$ -групи при ароматичному кільці. Положення сигналу від протону карбоксильної групи відповідає теоретичному значенню і спостерігається при 10,0-13,0 м.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-параметилфенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота (I).

До розчину 0,44 г (0,0024 моль) N-параметилфенілмалеїніміду в 10 мл бензолу безводного додають 0,37 г (0,0024 моль) 2-меркаптобензойної кислоти в 10 мл піридину безводного, витримують реакційну суміш при температурі 60-80°C та перемішувати 3 години. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають розчином етилового спирту у воді (1:1), безводним бензолом, фільтрують, сушать у вакуумі водострунного насоса. Залишок - осад світло-жовтого забарвлення промивають під час фільтрування в вакуумі сухим гексаном, сушать на повітрі. Практичний вихід 0,30 г (38%). Т.топл. 135-138°C.

Індивідуальність сполуки I контролювали методом тонкошарової хроматографії, склад підтверджували даними елементного аналізу. ТШХ виконували на пластинках Silufol-254. ГРХ проводили на газорідинному 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 ЯМР<sup>1</sup>H сполуки I записували на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker",

Switzerland) або "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132 МГц у виді розчину  $\text{DMCO-D}_6$  (внутрішній стандарт ГМДС).

Хроматограма, УФ, ІЧ, ЯМР<sup>1</sup>H спектри сполуки I ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, УФ, ІЧ, ЯМР<sup>1</sup>H спектрами вихідних сполук.

Синтезована сполука I - це кристалічний порошок світло-жовтого забарвлення.

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

В УФ-спектрі сполуки I ідентифіковано значення  $\lambda_{\text{max}}$  при 240 нм.

В ІЧ-спектрі сполуки I смуги непласких деформаційних коливань C-H ароматичних кілець спостерігаються в області 600-900  $\text{cm}^{-1}$ , в той час як валентні коливання C-S зв'язків бензольних ядер при 1585-1600  $\text{cm}^{-1}$  та 1400-1500  $\text{cm}^{-1}$  ідентифікувати неможливо, так як дані області спектру близькі до коливань зв'язку C=C, >N-H групи. В ІЧ-спектрі сполуки I ідентифіковано смуги  $\delta_{\text{N-R}}$  в області 1470, 1495  $\text{cm}^{-1}$ , смуги  $\nu_{\text{CH}_3}$  при бензольному кільці - в області 2910-2930  $\text{cm}^{-1}$ . Валентні коливання карбонільних груп C=O сполуки I ідентифіковано як високоінтенсивний максимум в області 1680-1750  $\text{cm}^{-1}$  (дві смуги) і є найбільш характеристичними, так як інші смуги в даній області практично відсутні.

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ЯМР<sup>1</sup>H спектрі сполуки I підтверджує наявність протонів ароматичних кілець у вигляді дублетів дублетів при 7,0-7,65 м.д., двох протонів молекули сукциніміду в четвертому положенні та протону молекули сукциніміду в третьому положенні у вигляді дублету при 2,6-2,85 м.д. та триплету при 3,9-4,12 м.д. відповідно. Ідентифіковано сигнал у вигляді триплету при 2,2-2,4 м.д., який підтверджує наявність протонів  $\text{CH}_3$ -групи при ароматичному кільці, синглет при 10,0-13,0 м.д. протону карбоксильної групи. Віднесення сигналів в ІЧ та ЯМР<sup>1</sup>H спектрах сполуки I наведено в Таблиці.

Таблиця

Віднесення сигналів в ІЧ, ЯМР<sup>1</sup>H спектрах, дані елементного аналізу сполуки I

| Знайдено, у % |       |      | Брутто-формула                                  | Обчислено, у % |      |      | ІЧ-спектр<br>(KBr), $\text{cm}^{-1}$ , $\gamma$   | Спектр<br>ЯМР <sup>1</sup> H ( $\text{DMCO-D}_6$ ),<br>$\delta$ , м.д. (J, Гц)   |
|---------------|-------|------|---|----------------|------|------|---|--|
| C             | H     | N    |   | C              | H    | N    |   |  |
| 63,13;        | 4,28; | 4,07 | $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ | 63,33;         | 4,4; | 4,10 | 600-900 (C-H, Ph);<br>1470, 1495 (>N-R);<br>1680-1750 (C=O);<br>2910-2930 ( $\text{CH}_3$ -Ph). | 2,2-2,4 (т., $\text{CH}_3$ , 3H); 2,6-2,85 (д., Sue., 2H (4 position)); 3,9-4,12 (т., Sue., 1H (3 position)); 7,0-7,65 (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 властивостями за рахунок наявності в молекулі фармакофорних угруповань може бути перспективною у створенні нових лікарських засобів. На основі літературних даних, шляхом порівняння хімічної будови сполуки I із сполуками описаними в літературі, можна передбачити, що наявність в її молекулі ароматичних фрагментів та сукциніміду одно-

часно можуть наділити її анксиолітичними властивостями.

Завданням корисної моделі є опис хімічної будови 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.

Джерела інформації:

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. hist. 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 // Arm. - 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.