



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **41923** (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-ПАРАМЕТИЛФЕНІЛСУКЦИНІМІДО-3)-МЕРКАПТОБЕНЗОЙНА КИСЛОТА З ПОТЕНЦІЙНИМИ БІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

1

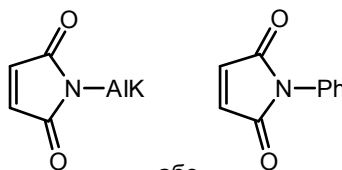
(21) u200901953
(22) 04.03.2009
(24) 10.06.2009
(46) 10.06.2009, Бюл.№ 11, 2009 р.
(72) ГУБСЬКИЙ ЮРІЙ ІВАНОВИЧ, UA, ВЕЛЬЧИН-СЬКА ОЛЕНА ВАСИЛІВНА, UA, ДРАПАЙЛО АНДРІЙ БОГДАНОВИЧ, UA, ВЕЛЬЧИНСЬКА ВАЛЕРІЯ ВАЛЕРІЙВНА, UA
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, UA

2

(57) Спосіб отримання сполуки 2-(N-параметилфенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота з потенційними біологічними властивостями, який характеризується тим, що забезпечують взаємодію N-параметилфенілмалеїніміду та 2-меркаптобензойної кислоти у молярному співвідношенні 1:1, у системі розчинників (бензол-піридин) при температурі 60-80°C та перемішуванні реакційної суміші 3 години.

Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до сполуки 2-(N-параметилфенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота (далі, сполука 1) 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):



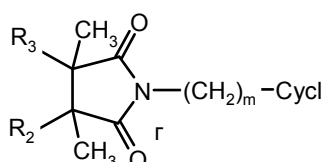
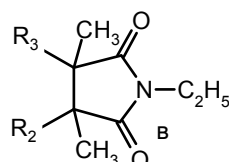
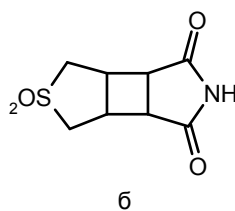
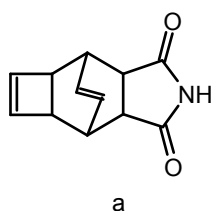
або , (Схема 1)

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):

(13) **U**

(11) **41923**

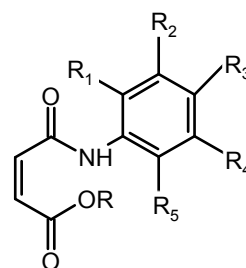
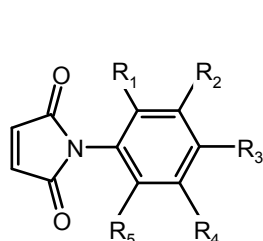
(19) **UA**



, (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]:



, (Схема 3)

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

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].

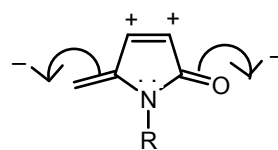
Раніше авторами були синтезовані нові гетероциклічні похідні сукцинімідів шляхом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку молекули малеїніміду амініоіоурацилів [6, 7].

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

Структурні аналоги сполуки 2-(М-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 розробку способу отримання 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):



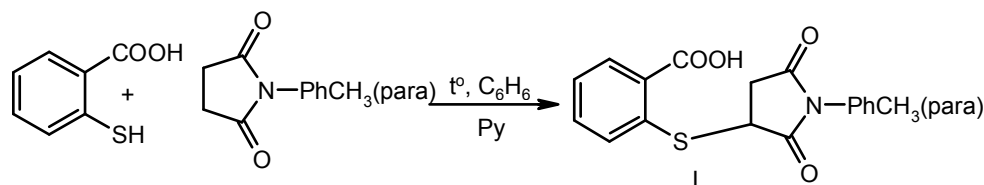
, (Схема 4)

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 пе-

ремішуванні реакційної суміші 3 години з обробкою продукту реакції розчином етилового спирту у воді (1:1) та безводним бензолом, фільтруванням, сушкою у вакуумі водострунного 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 λ_{\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 см^{-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 см^{-1} та 1400-1500 см^{-1} ідентифікувати 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 см^{-1} відсутні. В ІЧ-спектрі сполуки I смуги $\delta_{\text{N-R}}$ спостерігаються в області 1470, 1495 см^{-1} , а смуги ν_{CH_3} при бензольному кільці - в області 2910-2930 см^{-1} . Валентні коливання карбонільних груп C=O сполуки I проявляються високоінтенсивним максимумом в області 1680-1750 см^{-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 7,0-7,65м.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 2,2-2,4м.д. та відповідає протонам CH₃-групи при ароматичному кільці. 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 протисудомною активністю, з анксіолітичним типом дії, що впливають на постсинаптичні рецептори, психотропних агентів та з іншими типами дії.

Методики синтезу сполуки 2-(14-параметилфенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота (I).

До розчину 0,44г (0,0024моль) N-параметилфенілмалеїніміду в 10мл бензолу безводного додають 0,37г (0,0024моль) 2-меркаптобензойної кислоти в 10мл піридину безводного, витримують реакційну суміш при температурі 60-80°C та перемішуванні 3 години. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають розчином етилового спирту у воді (1:1), безводним бензолом, фільтрують, сушать у вакуумі водострунного насосу. Залишок-осад світло-жовтого забарвлення промивають під час фільтрування в вакуумі сухим гексаном, сушать на повітрі. Практичний вихід 0,30г (38%). Ттопл. 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 E1тер" 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 "Variant USA) з робочою частотою 200-132МГц у виді розчину DMSO-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 світло-жовтого забарвлення.

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

В УФ-спектрі сполуки I ідентифіковано значення λ_{\max} при 240нм. В ІЧ-спектрі сполуки I смуги непласких деформаційних коливань C-H ароматичних кілець спостерігаються в області 600-900 см^{-1} , в той час як валентні коливання C-C 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 C=C, >N-H групи.

В ІЧ-спектрі сполуки I ідентифіковано смуги $\delta_{\text{N-R}}$ в області 1470, 1495 см^{-1} , смуги ν_{CH_3} при бензольному кільці - в області 2910-2930 см^{-1} . Валентні коливання карбонільних груп C=O сполуки I ідентифіковано як високоінтенсивний максимум в об-

ласті 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 7,0-7,65м.д., двох протонів молекули сукциніміду в четвертому положенні та протону молекули сукциніміду в третьому поло-

женні у вигляді дублету при 2,6-2,85м.д. та триплету при 3,9-4,12м.д. відповідно. Ідентифіковано сигнал у вигляді триплету при 2,2-2,4м.д., який підтверджує наявність протонів CH₃-групи при ароматичному кільці, синглет при 10,0-13,0м.д. протону карбоксильної групи. Віднесення сигналів в ІЧ та ЯМР¹H спектрах сполуки I наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Віднесення сигналів в ІЧ, ЯМР¹H спектрах, дані елементного аналізу сполуки 1.

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)
63,13; 4,28; 4,07	C ₁₈ H ₁₅ NO ₄ S	63,33; 4,4; 4,10	600-900 (C-H, Ph); 1470, 1495 (>N-R); 1680-1750(C=O); 2910-2930 (CH ₃ -Ph).	2,2-2,4 (т., 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 одночасно можуть наділити її анксиолітичними властивостями.

Завданням корисної моделі є розробка способу отримання нової 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. C07C21/00. 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.