



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118735** (13) **C2**

(51) МПК (2019.01)

C07D 219/14 (2006.01)

C07D 271/107 (2006.01)

A61P 35/00

A61P 3/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2017 12627**

(22) Дата подання заявки: **19.12.2017**

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: **25.02.2019**

(41) Публікація відомостей
про заявку: **10.05.2018, Бюл.№ 9**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.02.2019, Бюл.№ 4**

(72) Винахідник(и):

**Карпенко Юрій Вікторович (UA),
Омельянчик Людмила Олександрівна
(UA)**

(73) Власник(и):

**ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,**

вул. Жуковського, 66, м. Запоріжжя, 69600
(UA)

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

Синтез и функционализация 10-((5-
(перфторфенил)-1,3-оксадиазол-2-
ил)метил)акридин-8(10H)-онов / Ламанов А.
Ю. // Материалы Международного
молодежного научного форума «Ломносов-
2015» / Отв. Редактор Андреев А. И. и др., 1
стр. (реферат)

Synthesis and antimicrobial activity of some
acridone derivatives bearing 1,3,4-oxadiazole
moieties / Kudryavtseva T. N. et al. // Russian
chemical bulletin. – 2015. – Vol. 64(6). – P.
1341-1344

Synthesis and pharmacological evaluation of
9(10H)-acridone bearing 1,3,4-oxadiazole
derivatives as antimicrobial agents / Salimon
Jumat et al. // Arabian journal of chemistry. –
2010. – Vol. 3. – P. 205-210

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 10-((5-МЕРКАПТО-1,3,4-ОКСАДІАЗОЛ-2-ІЛ)МЕТИЛ)-2R-АКРИДИН-9(10Н)-ОНІВ

(57) Реферат:

Винахід стосується способу одержання 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9(10H)-онів, що включає розчинення калію гідроксиду і 4-х кратного надлишку карбону (IV) сульфід у етанолі і додавання 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)ацетогідрозиду з утворенням суспензії, яку нагрівають при температурі кипіння етанолу та перемішують на магнітній мішалці впродовж 24 год., упарюють фільтрат та переосаджують сполуку з водного розчину.

UA 118735 C2

Винахід належить до органічної хімії, зокрема, належить до галузі синтезу фізіологічно активних хімічних речовин на основі N-заміщеного акридин-9(10H)-ону і 2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу, а саме до 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9(10H)-онів.

Результати наукових досліджень свідчать про залежність біологічної активності сполук даного класу від типу модифікації у залишку 2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу та структури замісника в другому положенні молекули акридин-9(10H)-ону [Salimon J., Salih N., Yousif E. et al. Synthesis and pharmacological evaluation of 9(10H)-acridone bearing 1,3,4-oxadiazole derivatives as antimicrobial agents // Arab. J. Chem. - 2010. - Vol. 3, Issue 4. - P. 205-210. doi: 10.1016/j.arabjc.2010.06.001]. N-Заміщені акридин-9(10H)-ону є складовою ефективних фармацевтичних препаратів (циклоферон, неовір), вони входять до складу багатьох природних біологічно активних сполук (акроніцину).

Відомий спосіб отримання гібридів акридин-9(10H)-ону і 1,3,4-оксадіазолу, що мають антимікробну дію [Kudryavtseva T.N., Sysoev P.I., Popkov S.V. et al. Synthesis and antimicrobial activity of some acridone derivatives bearing 1,3,4-oxadiazole moiety // Russian Chemical Bulletin-2015. - Vol. 64, Issue 6. - P. 1341-1344. doi: 10.1007/s11172-015-1015-2], який включає розчинення 2-(9-оксоакридин-10(9H)-іл)ацетогідразиду в суміші піридину з дихлорометаном, перемішуванням і додаванням заміщених бензоїлхлоридів, фільтрування осаду, промиванням його водою, висушування на повітрі, з наступною внутрішньою молекулярною циклодегідратацію у присутності поліфосфорній кислоті, нагрівання отриманого розчину при 100-110 °C протягом 4 год., додавання реакційної суміші до льодяного холодного 10 % водного розчину NaOH, фільтрування суміші, промиванням осаду водою, висушування його на повітрі та перекристалізацію з ДМФА.

Недоліками цього способу є отримання проміжних 1,2-діацилгідразинів, які потребують подальшого процесу внутрішній молекулярній циклодегідратації, відсутність у отриманих сполук функціональної меркаптогрупи, використання для синтезу токсичного піридину.

Ознаками, спільними з рішенням, що заявляється, є використання 2-(9-оксоакридин-10(9H)-іл)ацетогідразиду для отримання гібридів акридин-9(10H)-ону і 1,3,4-оксадіазолу, нагрівання реакційної суміші, фільтрування суміші, промиванням осаду водою, висушування його на повітрі та перекристалізацію.

Найбільш близькими до способу, що заявляється є спосіб отримання 2-[5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-акридин-9(10H)-ону [Salimon J., Salih N., Yousif E. et al. Synthesis and pharmacological evaluation of 9(10H)-acridone bearing 1,3,4-oxadiazole derivatives as antimicrobial agents // Arab. J. Chem. - 2010. - Vol. 3, Issue 4. - P. 205-210. doi: 10.1016/j.arabjc.2010.06.001], який включає розчинення в етанолі еквімолярної кількості калій гідроксиду; додавання до отриманого розчину еквімолярної кількості акридин-9(10H)-он-2-карбоксил гідразиду при температурі 0 °C та 2-х кратного надлишку карбон (IV) сульфід, їх перемішуванні на магнітній мішалці, вакуумне відфільтровування розчинника, розчинення залишку у воді, підкислення розчину розведеною хлоридною кислотою, фільтрування суміші, промивання осаду водою, його висушування та перекристалізацію сполуки з етанолу.

Недоліками цього способу є те, що 2-[5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-акридин-9(10H)-он має 1,3,4-оксадіазольне кільце в 2 положенні акридин-9(10H)-ону, що обумовлює низьку біологічну активність сполуки, реакція здійснюється при охолодженні та з малим надлишком карбон (IV) сульфід, що призводить до низького виходу кінцевого продукту.

Ознаками, спільними з рішенням, що заявляється, є розчинення в етанолі еквімолярної кількості відповідного похідного акридин-9(10H)-ону та додавання до отриманого розчину еквімолярної кількості калій гідроксиду та надлишку карбон (IV) сульфід, їх перемішуванні на магнітній мішалці, розчинення осаду у воді, підкислення розведеною хлоридною кислотою, фільтрування суміші, промивання осаду водою, його висушування та кристалізація отриманої сполуки.

В основу винаходу поставлено задачу розробити спосіб отримання 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9 (10H)-онів, який шляхом поєднання N-заміщеного акридин-9(10H)-ону та 2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу при підвищеній температурі за допомогою метиленового містка дозволяє одержати хімічно чисті сполуки, що мають біологічну активність.

Суттєвими ознаками винаходу є:

- розчинення в етанолі еквімолярної кількості калію гідроксиду і 4-х кратного надлишку карбону (IV) сульфід;
- додавання до отриманого розчину 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)ацетогідразиду;
- нагрівання отриманої суспензії до температури кипіння етанолу та витримання її при даній температурі протягом доби з одночасним перемішуванням її на магнітній мішалці;
- фільтрування суміші;

- упарювання фільтрату; розчинення його у воді;
- підкислення отриманого розчину хлоридною кислотою;
- фільтрування суміші;
- висушування осаду;

5 - переосадження сполуки з водного розчину.

Відмінними від найближчого аналога ознаками є те, що:

- попередньо розчиняють в етанолі калій гідроксид та 4-х кратний надлишок карбон (IV) сульфід;

10 - як похідне акридин-9(10H)-ону використовують 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)ацетогідрозид, який додають до отриманого розчину;

- здійснюють нагрівання отриманої суспензії до температури кипіння етанолу та витримують її при даній температурі протягом доби з одночасним перемішуванням на магнітній мішалці;

- додатково здійснюють упарювання фільтрату та виконують переосадження сполуки з водного розчину.

15 На Фіг. 1 зображена загальна формула 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9(10H)-онів.

На Фіг. 2 зображена схема синтезу 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9(10H)-онів.

Спосіб здійснюють так:

20 - у плоскодонній колбі з етанолом розчиняють еквімолярну кількість калію гідроксиду і 4-х кратний надлишок карбону (IV) сульфід;

- додають до отриманого розчину еквімолярну кількість 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)ацетогідрозиду;

25 - нагрівають отриману суспензію до температури кипіння етанолу та витримують реакційну суміш при цій температурі протягом доби з одночасним перемішуванням на магнітній мішалці;

- фільтрують суміш;

- фільтрат упарюють у фарфоровій чашці;

- кристали отриманої речовини розчиняють у воді;

- підкислюють отриманий розчин 5 % розчином хлоридної кислоти до pH=6;

30 - фільтрують суміш;

- висушують отриманий осад;

- переосаджують отриману речовину з водного розчину.

Приклад конкретного виконання.

Спосіб отримання 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-акридин-9 (10H)-ону:

35 - у плоскодонній колбі в 30 мл етанолу розчиняли 0,56 г (0,01 мол) калію гідроксиду і 2,41 мл (0,04 мол) карбон (IV) сульфід;

- додавали еквімолярну кількість 2,67 г (0,01 мол) 2-(9-оксоакридин-10(9H)-іл)ацетогідрозиду;

40 - нагрівали отриману суспензію до температури кипіння етанолу (78 °C) та витримували її при цій температурі протягом доби з одночасним перемішуванням на магнітній мішалці;

- відфільтровували осад;

- фільтрат упарювали у фарфоровій чашці;

- кристали отриманої речовини у фарфоровій чашці розчиняли у 100 мл води;

- підкислювали розчин 5 % розчином хлоридної кислоти до pH=6;

45 - фільтрували осад;

- висушували його на повітрі;

- переосаджували отриману речовину з водного розчину.

Вихід 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-акридин-9(10H)-ону 2,98 г (96 %).

Знайдено: C, 62,12; H, 3,58; N 13,58; O, 10,34; S, 10,36.

50 Розраховано: C, 62,42; H, 3,48; N 13,50; O, 10,2; S, 10,40.

Аналогічно було отримано 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2-метилакридин-9(10H)-он.

55 Індивідуальність сполук контролювали та було підтверджено методом тонкошарової хроматографії на пластинках Sorbfil (ЗАО "Сорбполімер", UV-254) у системі розчинників: бутанол-оцтова кислота-вода (4:1:1). Проявлення хроматограм було здійснено за допомогою УФ-променів.

Хімічну структуру 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9(10H)-онів доведено за допомогою хромато-мас-спектрометрії та ЯМР-спектроскопії.

60 Синтезовані сполуки є світло-жовтими кристалічними речовинами. Розчинні у диметилформаміді, диметилсульфооксиді, не розчинні у воді, спиртах, ацетоні.

Хромато-мас-спектрометричним аналізом (табл. 1) підтверджено такі структури:
 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10H)-ону;
 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2-метилакридин-9(10H)-ону.

Таблиця 1

Хромато-мас-спектр 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9 (10H)-онів

№	Досліджувана сполука	Молекулярна маса, (г/моль)	Пік спектра квазімолекулярного іона $[M+H]^+$ (г/моль)	Чистота сполуки, %
1	2	3	4	5
1	10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10H)-он	309,34	310	100
2	10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2-метилакридин-9(10H)-он	323,37	324	100

5

Хромато-мас-спектри знято на високоефективному-рідинному хроматографічному модулі приладу Agilent 1260 Infinity HPLC System та діодно-матричному детектору з протонною іонізацією.

Пік спектра квазімолекулярного іону $[M+H]^+$ відповідає молекулярній масі відповідних сполук.

Спектри 1H знято на приладі "Bruker AC 400" (400 МГц) у розчині, $DMCO-d_6$, внутрішній стандарт - TMS.

У ПМР-спектрах 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9(10H)-онів спостерігається складний мультиплет протонів ароматичних ядер з $\delta=7,1-8,5$ м.д. (табл. 2). Для кожної молекули характерний сигнал протонів залишку меркаптогрупи. Синглет протонів метиленового зв'язку в N-положенні акридинового циклу для 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9(10H)-онів проявляється при $\delta=5,4$ м.д.

Таблиця 2

1H -спектри 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9(10H)-онів

Досліджувана сполука	Хімічний зсув, δ , м.д.		
	$H_{аром}$, H	SH, с, 1H	Інші групи
1	2	3	4
10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10H)-он	7,3-8,5 (м., 8H)	13,28	5,4 (2H, $-CH_2-$)
10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2-метилакридин-9(10H)-он	7,1-8,5 (м., 7H)	13,28	2,4 (3H, CH_3); 5,4 (2H, $-CH_2-$)

Спектри ^{13}C знято на приладі "Bruker AC 400" (100 МГц) у розчині, $DMCO-d_6$, внутрішній стандарт - TMS.

У ^{13}C -ЯМР-спектрах 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9(10H)-онів спостерігаються багаточисленні синглети акридинового кільця в діапазоні $\delta=114,6-156,1$ м.д. (табл. 3). Синглет метиленового зв'язку в N-положенні акридинового циклу для 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9(10H)-онів проявляється при $\delta=48,8$ м.д.

10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10H)-он.

Вихід: 96 %; Т пл. 168 °C; $R_f=0,47$; Емпірична формула $C_{16}H_{11}N_3O_2S$; Розраховано: C, 62,42; H, 3,48; N 13,50; O, 10,2; S, 10,40; Знайдено: C, 62,12; H, 3,58; N13,58; O, 10,34; S, 10,36.

10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2метилакридин-9(10H)-он. Вихід: 94 %; Тпл. 172 °C; $R_f=0,45$; Емпірична формула $C_{17}H_{13}N_3O_2S$; Розраховано: C, 63,14; H, 4,05; N, 12,99; O, 9,90; S, 9,91; Знайдено: C, 63,10; H, 4,15; N, 13,04; O, 10,00; S, 9,71.

Таблиця 3

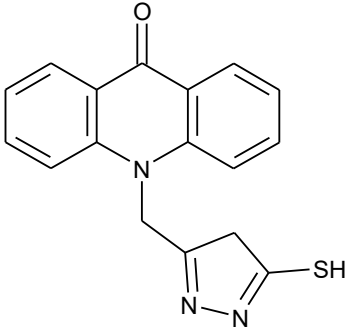
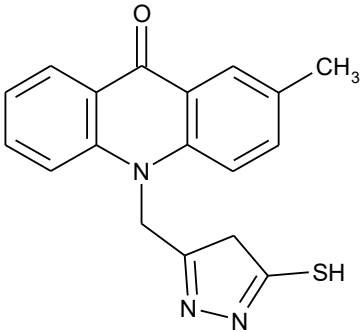
¹³C-спектри 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9(10H)-онів

Досліджувана сполука	Хімічний зсув, δ, м. д.		
	С _{аром.} (акридон), 14C	-CH ₂ , с, 1C	С _{аром.} (1,3,4-оксадіазолу), 2C
1	2	3	4
10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10H)-он	114,6 (s, 2C); 121,5 (s, 2 C); 123,6 (s, 2 C); 130,1 (s, 2C); 134,4 (s, 2 C); 143,4 (s, 2 C); 156,1 (s, 1C) 175 (s, 1 C)	60 (s, 1 C)	163 (s, 1C) 169 (s, 1C);
10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2-метил акридин-9(10H)-он	114,6 (s, 1C); 114,8 (s, 1C); 120,8 (s, 1 C); 123,6 (s, 1C); 124,5 (s, 1 C); 126,7 (s, 1 C); 130,1 (s, 2 C) 134,4 (s, 1C); 137,6 (s, 1 C); 143,4 (s, 2 C); 156,1 (s, 1C) 175 (s, 1 C)	21 (s, 1C- радикал CH ₃ ; 60 (s, 1 C)	163 (s, 1 C) 169 (s, 1 C);

Попередню оцінку загального біологічного потенціалу запропонованих сполук було здійснено на основі комп'ютерної програми PASS (Prediction Activity Spectra for Substances). Визначено їх найбільш ймовірні фармакологічні ефекти (табл. 4). У системі PASS біологічна активність описується якісно (наявність/відсутність). Результати прогнозу подаються у вигляді списку назв імовірних видів активності з розрахунковими оцінками ймовірностей наявності (P_a) і відсутності кожної активності (P_i), що мають значення від 0 до 1. Оскільки ці ймовірності розраховують незалежно, їхня сума не дорівнює одиниці.

Таблиця 4

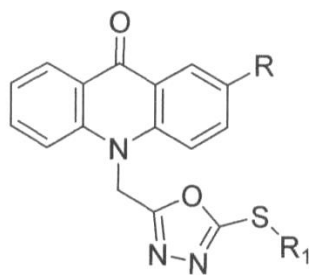
Прогноз біологічної активності похідних
10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9(10H)-онів

Загальна формула сполук	Вид біологічної дії	Межа вірогідної наявності дії (Pa)	Межа вірогідної відсутності дії, (Pi)
 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10H)-он	Інгібітор фактора транскрипції	0,821	0,003
	Противопухлинна дія	0,666	0,004
	Діуретична дія	0,495	0,100
	Лікування остеоартриту	0,342	0,007
	Противірусна	0,407	0,080
	Інгібітор інсуліну	0,343	0,112
 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)метилакридин-9(10H)-он	Інгібітор фактора транскрипції	0,700	0,004
	Противопухлинна дія	0,406	0,005
	Діуретична дія	0,490	0,104
	Лікування остеоартриту	0,317	0,008
	Противірусна	0,401	0,052
	Інгібітор інсуліну	0,396	0,089

Отже, запропонований спосіб отримання 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2Я-акридин-9(10H)-онів, може бути здійснений на стандартному обладнанні з використанням вітчизняних вихідних реагентів, і дозволяє отримати речовини з високим ступенем чистоти (до 100 %), забезпечує високий вихід продукту реакції (до 96 %). Заявлені сполуки є біологічно активними речовинами, що можуть використовуватися як сполуки направленої фармакологічної дії (інгібітори фактора транскрипції; інгібітори інсуліну; протипухлинної, діуретичної, протипартрозної, протипірусної дії та ін.).

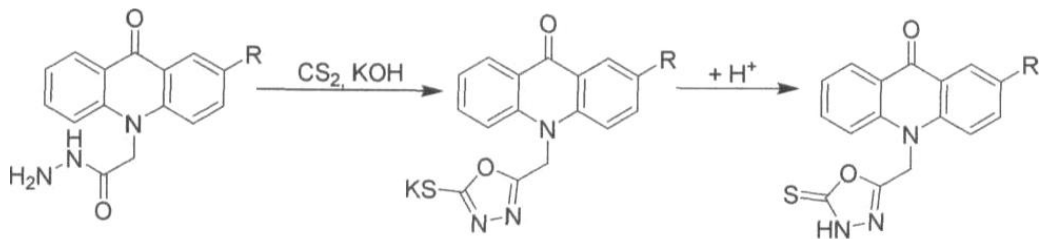
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб одержання 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9(10H)-онів, який включає розчинення в етанолі еквімолярної кількості відповідного похідного акридин-9(10H)-ону та додавання до одержаного розчину еквімолярної кількості калію гідроксиду та надлишку карбону (IV) сульфідну, їх перемішування на магнітній мішалці, розчинення осаду у воді, підкислення розведеною хлоридною кислотою, фільтрування суміші, промивання осаду водою, його висушування та кристалізацію одержаної сполуки, який **відрізняється** тим, що попередньо в етанолі розчиняють калію гідроксид та 4-х кратний надлишок карбону (IV) сульфідну; а як похідне акридин-9(10H)-ону використовують 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)ацетогідразида, де R=H, CH₃, який додають до одержаного розчину; нагрівають одержану суспензію до температури кипіння етанолу та витримують її при даній температурі протягом доби з одночасним перемішуванням, додатково упарюють фільтрат та переосаджують сполуку з водного розчину.



$R=H, CH_3; R_1=H, Na, K$

Фиг. 1



Фиг. 2

Комп'ютерна верстка О. Рябо

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601