



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125361** (13) **U**

(51) МПК

C07C 313/34 (2006.01)

A61K 31/64 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

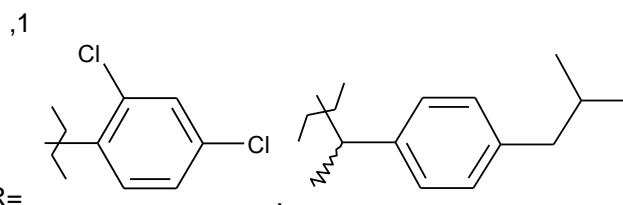
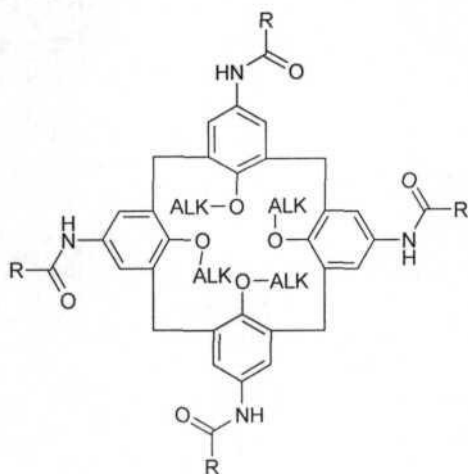
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2017 11393	(72) Винахідник(и): Родік Роман Васильович (UA), Чаленко Наталія Миколаївна (UA), Сирова Ганна Олегівна (UA), Кальченко Віталій Іванович (UA)
(22) Дата подання заявки: 21.11.2017	(73) Власник(и): ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ, вул. Мурманська, 5, м. Київ-94, 02660 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.05.2018	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.05.2018, Бюл.№ 9	

(54) 5,11,17,23-ТЕТРА(N-АЦИЛАМІДО)-25,26,27,28-ТЕТРААЛКОКСИКАЛІКС[4]АРЕНИ З БІОФОРНИМИ ФРАГМЕНТАМИ 2,4-ДИХЛОРБЕНЗОЙНОЇ ТА 2-(4-ІЗОБУТИЛФЕНІЛ)ПРОПІОНОВОЇ КИСЛОТИ

(57) Реферат:

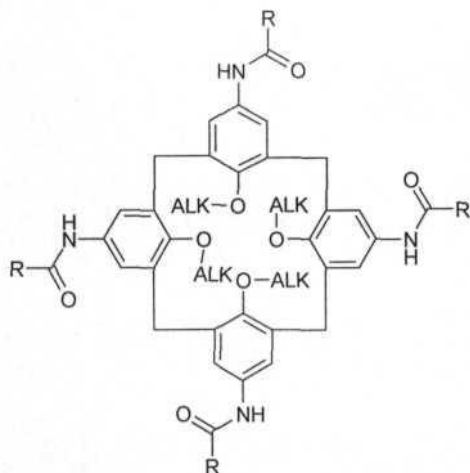
5,11,17,23-Тетра(N-ациламідо)-25,26,27,28-тетраалкоксикалікс[4]арени з біофорними фрагментами 2,4-дихлорбензойної та 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонової кислоти загальної формули:



де $ALK=C_nH_{2n+1}$, $n=3, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 16$; $R=$

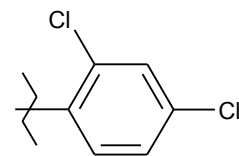
UA 125361 U

Корисна модель належить до органічної хімії а саме до нових 5,11,17,23-тетра(N-ациламідо)-25,26,27,28-тетраалкоксикалікс[4]аренів з біофорними фрагментами 2,4-дихлорбензойної та 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонової кислоти (ібупрофену) загальної формули (1).

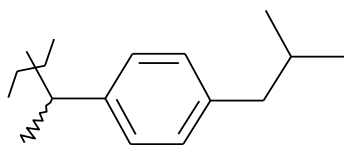


5

1,



де $ALK = C_nH_{2n+1}$, $n=3, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 16$; $R =$

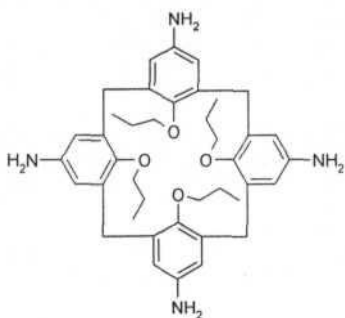


Запропоновані нові сполуки 1, спосіб їх отримання, властивості та застосування в науковій літературі та патентних виданнях не описані.

10 Каліксарени - чашоподібні макроциклічні сполуки, які отримують циклоконденсацією трет-бутилфенолу з формальдегідом, широко використовуються, як молекулярні платформи для дизайну біологічно-активних сполук [1]. Хімічне закріплення біофорних груп на макроциклічній каліксареновій платформі в багатьох випадках приводить до синергічного ефекту, в результаті якого відбувається різке зростання біологічної активності молекулярного кон'югату каліксарен-біофор.

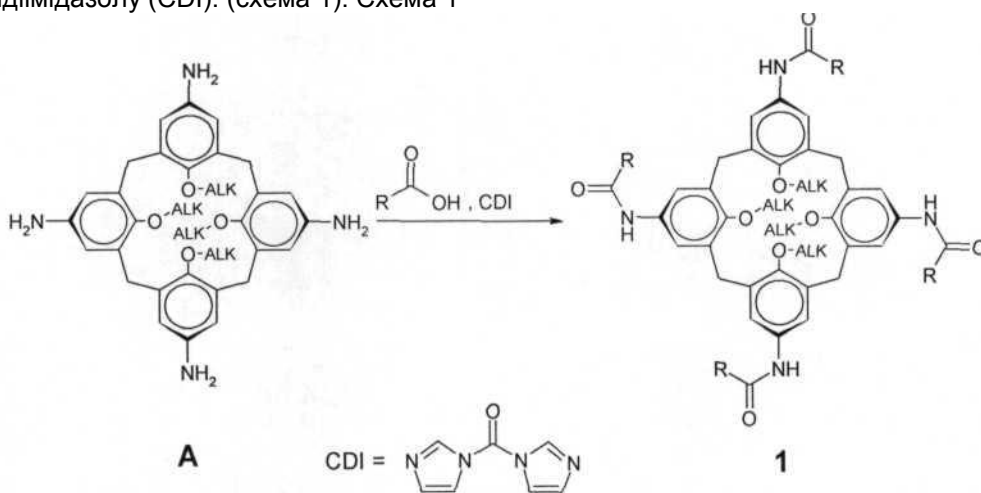
15 Зважаючи на синергічний ефект каліксаренової платформи метою винаходу був синтез кон'югатів тетраамінотетраалкоксикалікс[4]аренів з 2,4-дихлорбензойною кислотою (анальбеном) та 2-(4-ізобутилфеніл)пропіоновою кислотою (ібупрофеном). Ібупрофен є нестероїдним протизапальним препаратом (НПЗП). Він має протизапальну, анальгетичну і помірну жарознижувальну активність. У основі механізму його дії істотну роль грає інгібування біосинтезу простагландинів E і F як на центральному, так і на периферичному рівні. Є дані про стимулюючий вплив ібупрофена на утворення ендогенного інтерферону і його здатності чинити імуномодельючу дію і покращувати показник неспецифічної резистентності організму [2, 3]. В експериментальних дослідженнях встановлено, що анальбен виявляє виражені анальгетичні, протизапальні, жарознижувальні та гепатопротекторні властивості. Він малотоксичний, не спричинює алергізувальної та ульцерогенної дії [4, 5,6].

25 Найближчим структурним аналогом заявлених тетраамідокаліксаренів 1 є тетраамінотетрапропoxикаліксарен А (R = Pr). Як показали наші дослідження, він не проявляє протизапальну та антиексудативну дію в діапазоні доз 0.1-100 мг/кг ваги.

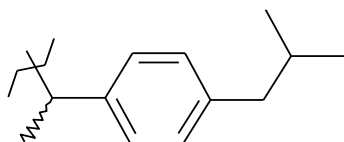
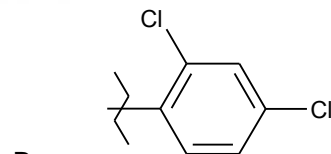


A

Рішення поставленої задачі - отримання амідокаліксаренів 1-досягається конденсацією тетраамінокаліксаренів А з 2,4-дихлорбензойною кислотою та 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонової кислотою (ібупрофеном) у ацетонітрилі з використанням конденсуючого агенту карбонілдіімідазолу (CDI). (схема 1). Схема 1



де $ALK-C_nH_{2n+1}$, $n=3,4, 6, 7, 8, 10, 12, 16$;



Корисна модель ілюструється наступними прикладами синтезами сполук типу 1:
 10 Приклад 1. 5,11,17,23-тетра(2,4-дихлорофеніл)карбоксамідо-25,26,27,28-тетрапропоксикалікс[4]арен

До розчину 2,4-дихлорбензойної кислоти (382 мг, 2 ммоль) у ацетонітрилі (20 мл) додали розчин CDI (357 мг, 2.2 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл). Після взаємодії реагентів (закінчення виділення газу), додали розчин тетраамінокаліксарену А (326 мг, 0.5 ммоль) в суміші ДМФА-ацетонітрил (10 мл та 20 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при температурі 75 °С в інертній атмосфері (Ar) до зникнення тетраамінокаліксарену за даними ТШХ. Після упарювання реакційної суміші залишок промили гарячим водним метанолом (метанол-вода 4:1 по об'єму), відфільтрували та кристалізували з 2-пропанолу. Світло-коричнева кристалічна речовина: вихід 200 мг, 30 %, т. топл. 237-239 °С. ЯМР 1H ($(CD_3)_2S=O$, 299.94 МГц), δ , м.ч.: 0.99 уш. т (12H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 1.94 м (8H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 3.21 д (J=12.1 Гц, 4H, ArCH_{eq}Ar), 3.86 уш. т (8H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 4.41 д (J=12.1 Гц, 4H, ArCH_{ax}Ar), 7.16 с (8H, NH-ArH), 7.45 д (J=7.2 Гц, 4H, C(O)-ArH, орто), 7.49 д (J=7.2 Гц, 4H, C(O)-ArH, мета), 7.68 с (4H, C(O)-ArH, мета), 10.15 уш. с (4H, NH-C(O)). ^{13}C ($(CD_3)_2S=O$, 125.71 МГц), δ , м.ч.: 10.64, 23.11, 34.41, 77.07, 120.78, 127.64, 129.52, 130.72, 131.70, 133.24, 134.77, 136.23, 153.13, 163.87. Розраховано для C₆₈H₆₀N₄O₈Cl₈, %: C, 60.73, H, 4.50, N, 4.17, Cl, 21.09. Знайдено, %: C, 60.68, H, 4.80, N, 4.31, Cl 21.00.

Приклад 2. 5,11,17,23-тетра(2-(4-ізобутилфеніл)пропанамідо)-25,26,27,28-тетрапропоксикалікс[4]арен.

До розчину 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонової кислоти (413 мг, 2 ммоль) у ацетонітрилі (20 мл) додали розчин CDI (357 мг, 2.2 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл). Після взаємодії реагентів (закінчення виділення газу), додали розчин тетраамінокаліксарену А (326 мг, 0.5 ммоль) в суміші ДМФА-ацетонітрилі (10 мл та 20 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при температурі 75 °С в інертній атмосфері (Аг) до зникнення тетраамінокаліксарену за даними ТШХ. Після упарювання реакційної суміші залишок промили водним метанолом (метанол-вода 4:1 по об'єму), та ділили колонковою хроматографією (SiO₂, 60-100 мкм, хлороформ-метанол 100:1 по об'єму). Світло-жовта кристалічна речовина: вихід 250 мг, 35,6 %, т. топл. 154-155 °С. ЯМР ¹H (CDCl₃, 299.94 МГц), δ, м.ч.: 0.88 уш. д (J=6.5 Гц, 36H, (CH₃)₂CH, CH₃-CH), 1.45 уш. т (12H, O-CH₂-CH₂-CH₃) 1.82 м (12H, CH₃)₂CH, O-CH₂-CH₂-CH₃), 2.40 уш. д (J=7.14 Гц, 12H, ArCH₂, ArCH), 2.89 м (4H, ArCH_{eq}Ar), 3.70 уш. т (8H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 4.27 д (J=12.33 Гц, 4H, ArCH_{ax}Ar), 6.36, 6.51, 6.62, 6.74, 6.88 п'ять с (6H, NH-ArH), 7.06 м (10H, NH-ArH, C(O)-ArH, орто), 7.20 м (8H, C(O)-ArH, мета), 7.72, 7.80, 7.91, 7.97 чотири с (4H, NH-C(O)). ¹³C (CDCl₃, 125.71 МГц), δ, м.ч.: 10.23, 19.00, 19.19, 22.24, 23.00, 30.15, 31.09, 39.65, 39.82, 39.98, 40.23, 45.04, 46.92, 47.04, 77.47, 120.47, 120.82, 121.14, 127.29, 129.47, 129.52, 131.66, 131.93, 132.06, 134.87, 134.90, 138.66, 138.88, 140.45, 140.53, 153.21, 153.35, 172.45. Розраховано для C₉₂H₁₁₆N₄O₈, %: С, 78.60, Н, 8.32, N, 3.98. Знайдено, %: С, 77.98, Н, 8.12, N, 3.78.

Джерела інформації:

1. Rodik R.V., Воуко V.I., Kalchenko V.I., Calixarenes in Biotechnology and Bio-Medical Researches Front, Med, Chem., -2016-V. 8, - P. 206-301.

2 Молчанов Д. Ибупрофен как традиционный анальгетик: основные сферы применения в неврологии и аспекты безопасности. Обзор литературы // Здоров'я України. - 2008. № 23/1. - С. 46-47.

3 Щокіна К.Г., Дроговоз С.М., Максимов Ю.М. Порівняння проти ексудативної дії сучасних нестероїдних протизапальних засобів // Ліки. -2004.-№3-4.-С 34-40.

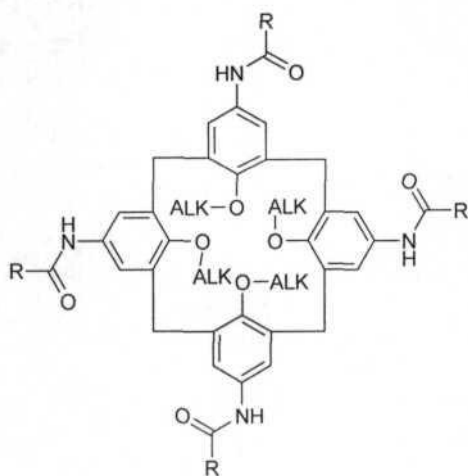
4 Сирова Г.О. Патент України на корисну модель № 51082 "Спосіб потенціювання протибольової дії калієвої солі 2,4 - дихлорбензойної кислоти", МПК: А61К 31/00. 25.06.2010. Бюл. № 12.

5 Пат. №2101011 Российская Федерация, МКИ 6А61 К31/19, 9/20. Средство, обладающее анальгетическим действием / Левитин Е.Я., Кабачный В.И., Яковлева Л.В., Черных В.П. - №94004615/4; заявл. 11.02.94; опубл. 10.01.98., Бюл.№1.

6 Яковлева Л.В., Ель Ділаті Камаль Туфік. Фармакологічне вивчення нових лікарських форм анальбену // Вісник фармації. - 2004. - 4(40). - С 53-55.

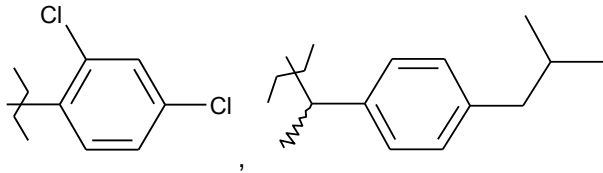
ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5,11,17,23-Тетра(N-ациламідо)-25,26,27,28-тетраалкоксикалікс[4]арени з біофорними фрагментами 2,4-дихлорбензойної та 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонової кислоти загальної формули:



,1

де $ALK=C_nH_{2n+1}$, $n=3, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 16$; $R=$



Комп'ютерна верстка О. Рябко

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