



УКРАЇНА

(19) UA (11) 93850 (13) C2
(51) МПК
C07D 401/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) N,S-БІС(2-МЕТИЛХІНОЛІН-4-ІЛ)ЦИСТЕАМІНИ ТА ЇХ СОЛІ

1

2

(21) а201013724

(22) 19.11.2010

(24) 10.03.2011

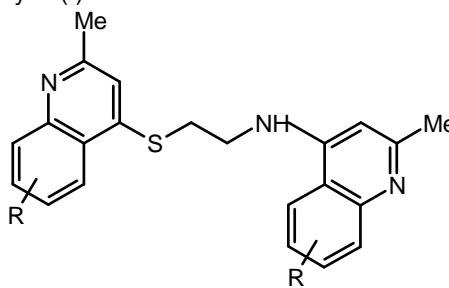
(46) 10.03.2011, Бюл. № 5, 2011 р.

(72) БРАЖКО ОЛЕКСАНДР АНАТОЛІЙОВИЧ, КОРНЕТ МАРИНА МИКОЛАЇВНА, ЗАВГОРОДНИЙ МИХАЙЛО ПЕТРОВИЧ, БРАЖКО ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА

(73) ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ" МІНІСТЕРСТВА ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

(56) Demonchaux P. et al. Synthesis of N-acridinyl and N-quinolinyl derivatives of radioprotective amino-thiols // Tetrahedron. - 1989. - Vol. 45. - P. 6455-6466
Barlin G. B. Ireland S. J. Heterocyclic amplifiers of phleomycin. IX. Some derivatives of fused and unfused mono- and di-aza heterocycles // Australian Journal of Chemistry. - 1985. - Vol. 38. - P. 1685-1691

(57) N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміни формули (I)



в якій R позначає водень, галоген, C₁-C₆-алкіл, алкоксигрупу, та їх солі, де сіллю є гідрохлорид, дигідрохлорид, гідробромід, дигідробромід, сульфат, фосфат, нітрат, динітрат.

Винахід стосується органічної хімії, зокрема, відноситься до галузі синтезу фізіологічно активних хімічних речовин на основі S- та N-заміщених цистеаміну, а саме до N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеамінів та їх солей, які можуть бути фізіологічно активними за рахунок наявності в будові фрагменту молекули біогенного аміну (цистеаміну) та азотовмісного гетероциклу (хіноліну).

Результати наукових досліджень свідчать про залежність біологічної активності сполук даного класу від типу модифікації у залишку цистеаміну та структури замісника в шостому положенні молекули хіноліну [Бражко О.А. Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами: автореф. дис. ... доктора біол. наук: 02.00.10 / Бражко Олександр Анатолійович. Інститут біоорганічної та нафтохімії НАН України - К., 2005.- 43 с; Бражко О.А., Омелянчик Л.О., Завгородній М.П. Синтез потенційних біорегуляторів серед S-заміщених L-цистеїну та цистеаміну // XXI Українська конференція з органічної хімії: тези доповідей. - Чернівці, 1-5 жовтня

2007 р. - С.22]. S-, N-заміщені цистеаміну є складовою ефективних фармацевтичних препаратів (таурин, цистамін), вони входять до складу багатьох природних біологічно активних сполук (ацетил-КоА). Отримано похідні цистеаміну з антиоксидантною, мембраностабілізуючою, протипухлинною дією, радіо-, кардіо- і гепатопротекторними властивостями та з іншими типами дії [Корнет М.М. Цистеамін перспективний - S,N-бінуклеофіл для синтезу низькомолекулярних біорегуляторів // Актуальні питання біології, екології та хімії. Електронне наукове видання. - т.1. - №1. - 2009. - С.98-105].

Про перспективність N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеамінів в якості сполук з протипухлинною, анагетичною, протизапальною, противірусною та протимікробною дією свідчать і результати комп'ютерного прогнозу біологічної активності, зробленого на основі on-line версії програми PASS [Корнет М.М., Бражко О.А., Омелянчик Л.О. Комп'ютерний прогноз біологічної активності деяких S-(хінолін-4-іл)заміщених цистеаміну як осно-

(13) C2

(11) 93850

(19) UA

ва для пошуку та оптимізації базових структур біологічно активних сполук // Вісник ЗНУ. - 2007. - №1. - С.106-111].

Сполуки, що поєднують у собі структури цистеаміну у 4 положенні хіноліну та методи їх одержання описанні, наприклад в Journal of the American Chemical Society (Gilman H., Plunkett M. A. // Journal of the American Chemical Society. - 1949. - №71. - P.3667-3668), в Yakugaku Zasshi (Hamana M., Kumadaki S. // Yakugaku Zasshi, Japanese. - 1968. - V. 88, №6. - P.665-671), в Australian Journal of Chemistry (Barlin G. B. Ireland S. J. // Australian Journal of Chemistry, English. - 1985. - V.38, №11. - P.1685-1691), в Annales Pharmaceutiques Francaises (Bsiri N., Johnson C, Kayirere M. et al. // Annales Pharmaceutiques Francaises, French. - 1996. - V. 54, №1. - P.27-33), в European Journal of Medicinal Chemistry (Kayirere M.-G., Mahamoud A, Chevalier J. et al. // European Journal of Medicinal Chemistry, English. - 1998. - V.33, №1. P.55-64). Зазначені методи одержання 2-(хінолін-4-іл)цистеамінів включають отримання 4-меркаптохіноліну або 4-гідроксихіноліну, з подальшим його алкілюванням різноманітними галогенопохідними етанаміну (зокрема 2-хлоро-N,N-диметиламіном) в присутності лужного реагенту та у середовищі етанолу або толуолу, піридину.

Найбільш близькими до сполук, що заявляються є N,N-диметил-2-(хінолін-4-іл)цистеаміни [Barlin G.B. Ireland S.J. // Australian Journal of Chemistry, English. - 1985. - V.38, №11. - P.1685-1691], які отримують шляхом взаємодії гідрохлориду 1-диметиламіно-2-хлороетану з 4-меркаптохіноліном у присутності гідроксиду натрію при температурі 76-78°C. Суміш охолоджують, осад, що утворився фільтрують, сушать.

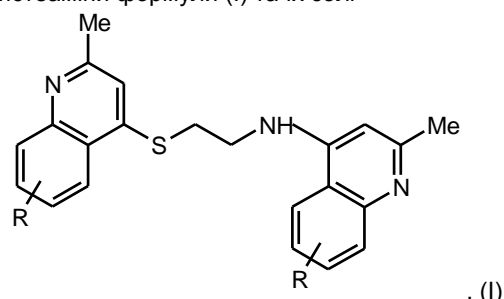
Спільною суттєвою ознакою прототипу та винаходу, що заявляється є те, що сполуки за прототипом та винаходом відносяться до 2-(хінолін-4-іл)цистеамінів. Проте прототип, а саме N,N-диметил-2-(хінолін-4'-іл)цистеамін, по перше не має метильної групи у другому положенні молекули хіноліну, та має два метили у залишку цистеаміну (у винаході у залишку цистеаміну знаходиться гетероцикл - хінолін), а по друге - як вихідний реагент використовується 4-меркаптохінолін, що потребує при проведенні синтезу додаткової стадії на його отримання з 4-хлорохіноліну або 4-гідроксихіноліну.

За результатами комп'ютерного прогнозу біологічної активності (на основі on-line версії програми PASS), прототип - N,N-диметил-2-(хінолін-4'-іл)цистеамін значно поступається сполукам, що заявляються. Для даної сполуки не прогножуються наявність протизапальної, нейропротекторної, протиішемічної, протиалергічної, ноотропної дії, що властиві для спектрів біологічної активності

сполук винаходу. Біологічні ж ефекти, що співпадають з заявленими сполуками мають значно нижчу вірогідність прояву. Зокрема, вірогідність прояву прототипом анальгетичної активності має значення 0,358, вірогідність прояву даної активності сполуками винаходу лежать у межах 0,566-0,766; вірогідність прояву прототипом протипухлинної активності має значення - 0,333, вірогідність прояву даної активності сполуками винаходу лежить у межах 0,441-0,559.

Виходячи із зазначеного, в основу винаходу поставлено задачу створення нових N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеамінів, які в подальшому можуть бути використанні як вихідні реагенти для синтезу раніше не відомих біологічно активних сполук, у якості потенційні лікарських засобів направленої дії, регуляторів росту рослин тощо.

У відповідності з цим у винаході пропонуються нові сполуки N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміни формули (I) та їх солі

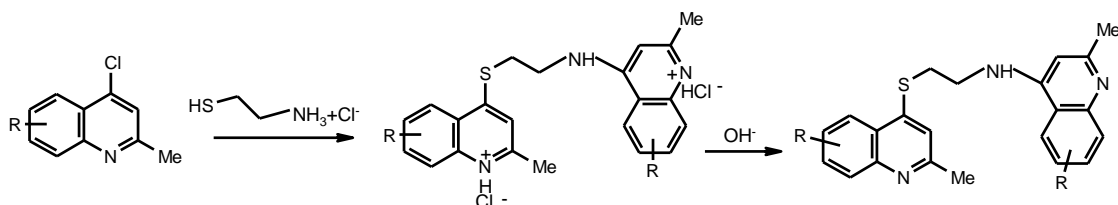


в якій R позначає водень, галоген, алкіл (C₁-C₆), алогсигрупу, сіллю є гідрохлорид, дигідрохлорид, гідробромід, дигідробромід, сульфат, фосфат, нітрат, динітрат.

Винахід ілюструється загальними схемами та загальними способами одержання сполук, що заявляються. Сполуки, що заявляються одержують шляхом розчинення 4-хлоропохідних хіноліну в діоксані з одночасним додаванням солянокислого цистеаміну і витримуванні суміші при температурі кипіння діоксану в кислому середовищі. Це дозволяє отримати дигідрохлориди N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну, а при їх нейтралізації отримати відповідні основи - N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміни з високим виходом продукту реакції та високою ступеню чистоти. Якщо вихідний солянокислий цистеамін замінити іншими його солями, то і кінцева сполука буде отримана у вигляді такої ж солі. Також солі одержують додаванням до основ (N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеамінів) еквівалентних кількостей відповідних кислот (HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, HNO₃).

Загальний спосіб одержання N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеамінів (схема 1).

Схема 1



- розчиняють в діоксані 4-хлоропохідне хіноліну (розчин 1);

- додають в еквівалентній кількості розчинений в діоксані солянокислий цистеамін (розчин 2), додаючи розчин 1 до розчину 2, одержують реакційну суміш;

- кип'ятять реакційну суміш протягом 45-90 хв. на водяному нагрівнику до появи осаду дигідрохлориду N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну;

- відфільтровують осад та промивають ацетоном;

- дигідрохлорид N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну, розчинений у воді, нейтралізують 5%-м водним розчином гідрокарбонату натрію;

- відфільтровують осад, сушать;

- кристалізують з метанолу.

Приклад одержання N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну:

- розчиняють в 15 мл діоксану 1,78 г (0,01 мол) 4-хлор-2-метилхіноліну (розчин 1);

- додають розчинений в 5 мл діоксану 1,13 г (0,01 мол) солянокислий цистеамін (розчин 2), додаючи розчин 1 до розчину 2 одержують реакційну суміш;

- реакційну суміш кип'ятять протягом 45 хв. на водяному нагрівнику до появи осаду дигідрохлориду N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну;

- осад відфільтровують та промивають його ацетоном;

- дигідрохлорид N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну, розчинений у воді, нейтралізують 5%-м водним розчином гідрокарбонату натрію;

- осад відфільтровують, сушать;

- кристалізують з метанолу.

Вихід N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну 3,02 г (84%).

Знайдено: C, 73.15; H, 5.59; N, 11.39; S, 8.78.

Розраховано: C, 73.50; H, 5.89; N, 11.66; S, 8.92.

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

Хімічну структуру N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеамінів доведено за допомогою хромато-мас-спектрометрії та спектроскопії протонного магнітного резонансу (ПМР).

Синтезовані сполуки представляють собою безбарвні кристалічні речовини. Основи розчинні в нижчих спиртах, диметилформаміді, не розчинні у воді, солі не розчинні в ацетоні, хлороформі, розчинні в нижчих спиртах, воді.

Хромато-мас-спектрометричним аналізом підтверджено структури N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну, N,S-біс(6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну та N,S-біс(6-фтор-2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну (табл.1). Хромато-мас-спектри знято на приладі "AGILENT 1100".

Таблиця 1

Хромато-мас-спектр N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеамінів

№	Досліджувана сполука	Молекулярна маса (г/моль)	Пік квазімолекулярного іону $[M+H]^+$ (г/моль)	Чистота сполуки, %
1	2	3	4	5
1	N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеамін	359,49	360,0	100
2	N,S-біс(6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)цистеамін	419,54	420,2	97,84
3	N,S-біс(6-фтор-2-метилхінолін-4-іл)цистеаміни	395,47	396,0	99,13

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

Спектри ПМР знято на приладі "Bruker AC 300" (300 МГц) у розчині, $DMCO-d_6 + CCl_4$ (1:1), внутрішній стандарт - TMS. У ПМР-спектрах N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеамінів спостерігається складний мультиплет протонів ароматичних ядер з

$\delta=6,7-8,8$ м.д. Для кожної молекули характерний сигнал протонів залишку цистеаміну. Синглет протонів метилентіогрупи в положенні 4 хінолінового циклу для N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеамінів проявляється триплетом при $\delta=3,8$ м.д., а для NCH_2 триплетом при $\delta=3,2$.

Таблиця 2

ПМР-спектри N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеамінів

Досліджувана сполука	Хімічний зсув, δ , м. д.		
	Наром. Н	SCH ₂ , т., 2H,	Інші групи
1	2	3	4
Дигідрохлорид N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну	7,5-8,4 (м., 10H)	3,2	3,4(3H, CH ₃) 6,7; 9,4(1H, NH)
Дигідрохлорид N,S-біс(6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну	6,7-7,8 (м., 8H)	3,4	2,5(3H, CH ₃) 3,4; 4,0(3H, OCH ₃) 9,4(1H, NH)
Дигідрохлорид N,S-біс(6-фтор-2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну	7,8-8,8 (м., 8H)	3,2	2,6(3H, CH ₃) 4,7(1H, NH)
N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеамін	7,6-8,4 (м., 10H)	3,85	3,4(3H, CH ₃) 6,7; 9,4(1H, NH)
N,S-біс(6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)цистеамін	7,3-8,0 (м., 8H)	3,7	2,5(3H, CH ₃) 3,4; 4,0(3H, OCH ₃) 9,4(1H, NH)
N,S-біс(6-фтор-2-метилхінолін-4-іл)цистеамін	7,8-8,8 (м., 8H)	3,2	2,6(3H, CH ₃) 4,7(1H, NH)

Дигідрохлорид N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну. Вихід: 88 %; Т пл. 258°C; Rf=0,47; Емпірична формула C₂₂H₂₃Cl₂N₃S; Вирахувано: С, 61.11; Н, 5.36; Cl, 16.40; N, 9.72; S, 7.42; Знайдено: С, 61.09; Н, 5.31; Cl, 16.37; N, 9.76; S, 7.44.

Дигідрохлорид N,S-біс(6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну.

Вихід: 90%; Т пл. 270°C; Rf=0,45; Емпірична формула C₂₄H₂₇Cl₂N₃O₂S;

Вирахувано: С, 58.53; Н, 5.53; Cl, 14.40; N, 8.53; O, 6.50; S, 6.51; Знайдено: С, 58.49; Н, 5.51; Cl, 14.35; N, 8.48; O, 6.56; S, 6.54.

Дигідрохлорид N,S-біс(6-фтор-2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну. Вихід: 93%; Т пл. 229°C; Rf=0,40; Емпірична формула C₂₂H₂₁Cl₂F₂N₃S; Вирахувано: С, 56.41; Н, 4.52; Cl, 15.14; F, 8.11; N, 8.97; S, 6.85; Знайдено: С, 56.45; Н, 4.57; Cl, 15.19; F, 8.17; N, 8.91; S, 6.86.

N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеамін. Вихід: 84%; Т пл. 146°C; Rf=0,80; Емпірична формула C₂₂H₂₁N₃S; Вирахувано: С, 73.50; Н, 5.89; N, 11.69; S, 8.92; Знайдено: С, 73.15; Н, 5.59; N, 11.39; S, 8.78.

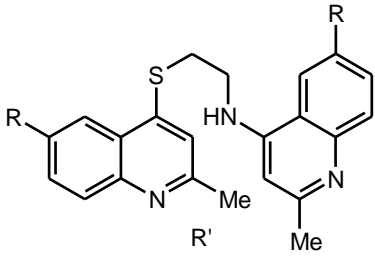
N,S-біс(6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)цистеамін. Вихід: 88%; Т пл. 155°C; Rf=0,50; Емпірична формула C₂₄H₂₅N₃O₂S; Вирахувано: С, 68.71; Н, 6.01; N, 10.02; O, 7.63; S, 7.64; Знайдено: С, 68.74; Н, 6.08; N, 10.07; O, 7.68; S, 7.69.

N,S-біс(6-фтор-2-метилхінолін-4-іл)цистеамін. Вихід: 89%; Т пл. 141°C; Rf=0,43; Емпірична формула C₂₂H₁₉F₂N₃S; Вирахувано: С, 66.82; Н, 4.84; F, 9.61; N, 10.63; S, 8.11; Знайдено: С, 66.81; Н, 4.84; F, 9.65; N, 10.68; S, 8.13.

Попередньо оцінку загального біологічного потенціалу сполук винаходу проведено на основі комп'ютерної програми PASS (Prediction Activity Spectra for Substances). Для заявлених сполук визначено найбільш ймовірні фармакологічні ефекти для їх подальшого вивчення (табл. 3). В системі PASS біологічна активність описується якісним чином (наявність/відсутність). Результати прогнозу видаються у вигляді списку назв ймовірних видів активності з розрахунковими оцінками ймовірностей наявності (Pa) і відсутності кожної активності (Pi), що мають значення від 0 до 1. Оскільки ці ймовірності розраховуються незалежно, їхня сума не дорівнює одиниці.

Таблиця 3

Прогноз біологічної активності заявлених похідних N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну

Сполуки, для яких проводився прогноз	Вид біологічної дії	Межі вірогідної наявності дії (Pa)	Межі вірогідної відсутності дії (Pi)
 <p>R=H, F, Cl, Br, OCH₃, OC₂H₅; R=0,2HCl</p>	Анальгетична	0,766-0,566	0,105-0,045
	Противираzkова	0,691-0,624	0,007-0,004
	Протизапальна	0,664-0,355	0,105-0,004
	Противірусна	0,648-0,381	0,125-0,037
	Протипухлинна	0,559-0,441	0,115-0,058
	Нейропротекторна	0,516-0,334	0,178-0,047
	Протиішемична	0,516-0,334	0,178-0,071
	Протиалергічна	0,485-0,377	0,097-0,036
	Імуносупресорна	0,455-0,411	0,077-0,070
	Протимікробна	0,435-0,377	0,095-0,040
	Ноотропна	0,385-0,317	0,129-0,058
	Кардіотонічна	0,333-0,301	0,105-0,079

Таким чином, заявлено нові N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміни та їх солі, які можуть бути одержані в умовах вітчизняних промислових хіміко-фармацевтичних підприємств з використанням стандартного обладнання та доступних вихідних реагентів. Запропонований спосіб отримання N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеамінів та їх солей дозволяє проводити синтез з високим виходом

продукту реакції (до 90%) та з високим ступенем чистоти (до 100%). Заявлені сполуки є потенційними біологічно активними речовинами, що можуть використовуватися як лікарські засоби направленої фармакологічної дії (протипухлинної, анальгетичної, протизапальної, противірусної, протимікробної), регулятори росту рослин та ін.