

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **236267**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **428035**

(22) Data zgłoszenia: **03.12.2018**

(51) Int.Cl.

C07D 495/02 (2006.01)

C07D 311/16 (2006.01)

C07D 311/28 (2006.01)

(54) **7-Biotynyloamidoflawon oraz sposób otrzymywania 7-biotynyloamidoflawonu**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

15.06.2020 BUP 13/20

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

28.12.2020 WUP 21/20

(73) Uprawniony z patentu:

UNIWERSYTET RZESZOWSKI, Rzeszów, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

MONIKA STOMPOR, Trębowiec Duży, PL

PL 236267 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest nowy 7-biotynyloamidoflawon. Przedmiotem wynalazku jest również sposób otrzymywania 7-biotynyloamidoflawonu o wzorze 1 przedstawionym na rysunku.

Związek ten może znaleźć zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym i chemicznym do wytwarzania pochodnych związków flawonoidowych, wykazujących działanie przeciwnowotworowe.

Dotychczasowe doniesienia na temat 7-aminoflawonu oraz jego pochodnych świadczą o ich szerokiej aktywności biologicznej, w szczególności antyfidantnej (Stompor, M., Dancewicz, K., Gabryś, B., Anioł, M. *J Agric Food Chem*, 2015, 63, 6749–6756) oraz przeciwnowotworowej (Pastuszko, A., Majchrzak, K., Czyz, M., Kupcewicz, B., Budzisz, E. *J Inorg Biochem*, 2016, 159, 133–141). Kolejne aminoflawony, z grupą aminową w pierścieniu A są przedmiotem szczegółowych badań antynowotworowych w tym względem agresywnych komórek potrójnie negatywnego raka piersi (Akama, T., Shida, Y., Sugaya, T., Ishida, H., Gomim K., Kasai, M. *Journal of Med Chem*, 1996, 39, 3461–3469; Brinkman, A. M., Wu, J., Erslund, K., Xu, W. *BMC Cancer*, 2014; 14, 344; Kuffel, M. J., Schroeder, J. C., Pobst, L. J., Naylor, S., Reid, J. M., Kaufmann, S. H., Ames, M. M. *Mol Pharmacol*, 2002, 62, 143–153).

W wielu nowotworach złośliwych potwierdzono nadekspresję receptorów biotynylowych, które są umiejscowione w błonie komórkowej. Wobec tego, biotyna przyłączona do leków jest testowana ze względu na aktywność przeciwnowotworową i pełni rolę cząsteczki rozpoznającej komórki zmienione nowotworowo, poprawiając wydajność i selektywność leku (Tripodo, G., Mandracchia, D., Collina, S., Rui, M., Rossi, D. *Med Chem*, 2014).

Celem wynalazku było opracowanie metody otrzymywania nowego produktu – flawonoidowej pochodnej zawierającej cząsteczkę biotyny w pozycji C-7, związanej amidowo z pierścieniem aromatycznym A 7-aminoflawonu, który pełni w tym wypadku rolę matrycy, do której przyłączona jest cząsteczka biotyny, a która mogłaby ułatwiać jego wnikanie do komórek żywych.

W dostępnej literaturze nie znaleziono doniesień na temat 7-biotynyloamidoflawonu oraz sposobu jego otrzymywania.

7-Biotynyloamidoflawon z cząsteczką biotyny jest połączeniem dwóch funkcjonalnych komponentów o biologicznie udowodnionych i użytecznych aktywnościach.

Istotą wynalazku jest 7-biotynyloamidoflawon, o strukturze przedstawionej na wzorze 1.

Istotą sposobu otrzymywania 7-biotynyloamidoflawonu, jest to, że do mieszaniny zawierającej substrat jakim jest 7-aminoflawon oraz biotynę, rozpuszczonych w rozpuszczalniku organicznym, dodaje się chlorowodorek 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropyl)karbodiimidu. Reakcję prowadzi się przez co najmniej 1 godzinę, bez dostępu światła, w temperaturze od 16 do 80°C. Następnie wydziela powstały produkt metodą krystalizacji.

Korzystnie jest, gdy rozpuszczalnikiem stosowanym do reakcji jest pirydyna.

Korzystnie również jest, gdy reakcję prowadzi się przy ciągłym mieszaniu.

Korzystnie także jest, gdy reakcję prowadzi się w temperaturze 58°C.

Dodatkowo korzystnie jest, gdy reakcję prowadzi się przez 5 godzin.

Zasadniczą zaletą wynalazku jest otrzymanie 7-biotynyloamidoflawonu, z maksymalną wydajnością sięgającą 92%, z użyciem łatwo dostępnych odczynników.

Postępując zgodnie z wynalazkiem, w wyniku działania EDC HCl, w powszechnie stosowanym rozpuszczalniku, np. pirydynie, następuje amidacja grupy aminowej i przyłączenie do niej reszty biotyny. Uzyskany w ten sposób produkt, o wzorze 1, wydziela się z mieszaniny poreakcyjnej znanym sposobem, za pomocą krystalizacji.

Wynalazek jest bliżej objaśniony na przykładzie wykonania.

P r z y k ł a d. Do roztworu zawierającego 7-aminoflawon (119 mg, 0.5 mmol) oraz biotynę (147 mg, 0.6 mmol), rozpuszczonych w 3 ml pirydyny, dodaje się chlorowodorek 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropyl)karbodiimidu (EDC HCl) (144 mg, 0.75 mmol). Zawiesinę miesza się intensywnie w temperaturze 58°C przez 5 h. Po tym czasie odparowuje się rozpuszczalnik a produkt wydziela się za pomocą krystalizacji stosując aceton jako rozpuszczalnik. Na tej drodze otrzymuje się 214 mg 7-biotynyloamidoflawonu, w postaci bledo różowego proszku, z 92% wydajnością i o czystości >98% (wg HPLC).

Uzyskany produkt charakteryzuje się następującymi danymi spektralnymi:

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.47 (1H, s), 8.27 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 8.08 (2H, dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.8 Hz), 7.97 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.62-7.56 (3H, m), 7.44 (1H, dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 1.8 Hz), 6.97 (1H, s), 6.45 (1H, s), 6.37 (1H, s), 4.33-4.30 (1H, m), 4.16-4.14 (1H, m), 3.15-3.11 (1H, m), 2.83

(1H, dd, $J = 12.4, J = 5.1$ Hz), 2.59 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 2.41 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.70-1.61 (3H, m), 1.56-1.48 (1H, m), 1.47-1.33 (2H, m).

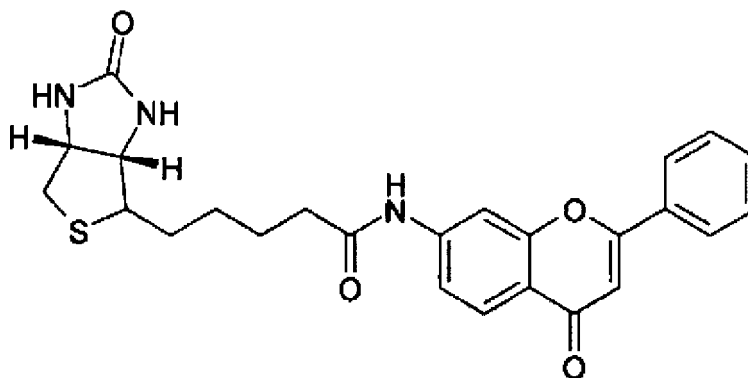
HR ESI-MS m/z : obliczona dla $C_{25}H_{25}N_3O_4S$ $[M+H]^+ = 464.1638$; $[M+Na]^+ = 486.1458$; zmierzona $[M+H]^+ = 464.1626$; $[M+Na]^+ = 486.1446$.

UV λ_{max} (nm) = 257.3; 313.9.

Zastrzeżenia patentowe

1. 7-Biotynyloamidoflawon, o wzorze 1.
2. Sposób otrzymywania 7-biotynyloamidoflawonu, **znamienny tym**, że do rozpuszczalnika organicznego dodaje się 7-aminoflawon, biotynę następnie chlorowodorek 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropylo)karbodiimidu, mieszaninę reakcyjną zabezpiecza się przed dostępem światła i pozostawia w temperaturze od 16 do 80°C, przez okres co najmniej 1 godziny, po czym produkt o wzorze 1 wydziela się za pomocą krystalizacji.
3. Sposób, według zastrz. 2, **znamienny tym**, że rozpuszczalnikiem organicznym w reakcji jest pirydyna.
4. Sposób, według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się przy ciągłym mieszaniu.
5. Sposób, według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 58°C.
6. Sposób, według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się przez 5 godzin.

Rysunek



Wzór 1