

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

307 003

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/22 (2006.01)
C07H 7/06 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)
B82Y 40/00 (2011.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



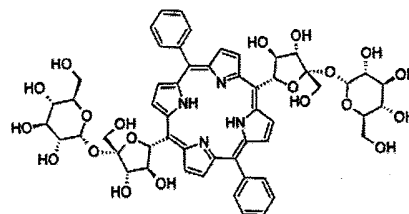
ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2015-129**
 (22) Přihlášeno: **25.02.2015**
 (40) Zveřejněno: **07.09.2016**
(Věstník č. 36/2016)
 (47) Uděleno: **27.09.2017**
 (24) Oznámení o udělení ve věstníku: **08.11.2017**
(Věstník č. 45/2017)

(56) Relevantní dokumenty:
 Vedachalam, Seenuvasan, et al. "Glycosylated porphyrin derivatives and their photodynamic activity in cancer cells." *MedChemComm* 2.5 (2011): 371-377.; Casiraghi, Giovanni, et al. "Synthesis and characterization of porphyrin-sugar carbon conjugates." *The Journal of Organic Chemistry* 59.7 (1994): 1801-1808.; Cornia, Mara, et al. "Synthesis and utility of novel C-meso-glycosylated metalloporphyrins." *Tetrahedron* 56.24 (2000): 3977-3983.; Casiraghi, Giovanni, et al. "Synthesis and transformation of pyrrole C-glycoconjugates." *Tetrahedron* 48.27 (1992): 5619-5628.; Ló, Stephanie Melissa Siu. "Síntese de porfirinas e glicoporfirinas." (2011). Disertační práce, dostupná na: http://dspace.c3sl.ufpr.br:8080/dspace/bitstream/handle/1884/25711/dissertacao_final.pdf?sequence=1
 ; Štěpánek, Petr, et al. "Synthesis and solvent driven self-aggregation studies of meso-"C-glycoside"-porphyrin derivatives." *Organic & biomolecular chemistry* 5.6 (2007): 960-970..

(73) Majitel patentu:
 Vysoká škola chemicko - technologická v Praze,
 Praha 6, CZ

(72) Původce:
 prof. RNDr. Pavel Drašar, DSc., Praha 4, CZ
 MSc. Claudio Sperduto, Ph.D., Praha 6, CZ
 MSc. Magdalena Malachowska, Ph.D., Praha 6, CZ
 MSc. Mariia Darmostuk, Ph.D., Praha 4, CZ
 MSc. Cosimo Walter D'Acunto, Ph.D., Praha 3, CZ
 prof. Ing. Tomáš Ruml, CSc., Praha 10, CZ



(54) Název vynálezu:
Porfyrin substituovaný v polohách 10 a 20 molekulami sacharosy a v polohách 5 a 15 fenylovými substituenty a způsob jeho přípravy

(57) Anotace:
 Podstatou vynálezu je porfyrin substituovaný v polohách 10 a 20 molekulami sacharosy a v polohách 5 a 15 fenylovými substituenty vzorce 1. Syntéza spočívá v kondenzaci 1,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-deoxy-6-(1*H*-pyrrol-2-yl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)-β-D-fruktofuranosyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-α-D-glukopyranosidu s benzaldehydem za katalýzy trifluoroctové kyseliny a v debenzylaci vzniklého meziproductu, s výhodou metodou podle Zempléna. Sloučenina podle vynálezu je použitelná pro výrobu elektrochemických senzorů a výrobků sloužících jako detektory a přenašeče vybraných substrátů a jako chirální lešení umožňující např. enantioselektivní průběh reakcí a harvester elektromagnetického záření.

Porfyrin substituovaný v polohách 10 a 20 molekulami sacharosy a v polohách 5 a 15 fenylovými substituenty a způsob jeho přípravy

5 Oblast techniky

Řešení se týká oligopyrrolových makrocyclů, jmenovitě porfyrinu substituovaného v polohách 10 a 20 molekulami sacharosy a v polohách 5 a 15 fenylovými substituenty, jako harvestoru elektromagnetického záření a substrátu matricí asistované supramolekulární amplifikace chiralidy.

10

Dosavadní stav techniky

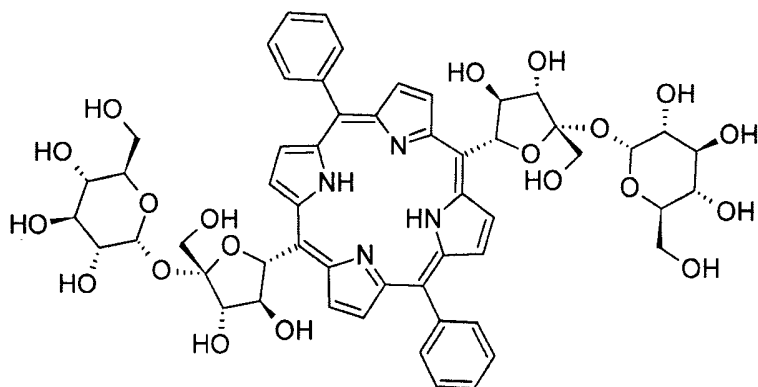
V posledních letech se oligopyrrolové a porfyrinoidní struktury stávají stále důležitějšími v mnoha oborech, jako je farmakologie, supramolekulární chemie a také nanotechnologie (Anderson TW, Sanders JKM, Pantos GD: *Org. Biomol. Chem.*, 2010, 8, 4274–4280). U systémů tetrapyrrolového makrocyclů s vhodně zvolenými substituenty lze očekávat nové a velmi cenné vlastnosti např. komplexotvorné a schopnost selektivní molekulární interakce, fluorescenční a schopnost v excitovaných tripletových stavech podílet se v elektronové výměně. Tyto molekuly mohou mj. sloužit jako substrát matricí asistované supramolekulární amplifikace chiralidy (Soai K (Ed.): *Amplification of Chirality* (Series: Topics in Current Chemistry, Vol. 284), Springer 2008; Štěpánek P, Dukh M, Šaman D, Moravcová J, Kniežo L, Monti D, Venanzi M, Mancini G, Drašar P: *Org. Biomol. Chem.*, 2007, 5, 960–970), ale dále příkladem i jako selektivní molekulární receptor na organické i anorganické sloučeniny, dále by se daly využít např. v oblastech chemie molekulového rozpoznání, k výstavbě iontových kanálů pro přenos iontů anebo ve fotodynamické terapii (PDT). Jako příklad lze uvést steroidní kalix[4]pyrroly (Dukh M., Šaman D., Lang K., Pouzar V., Černý I., Drašar P., Král V.: *Org. Biomol. Chem.* 1, 3458 (2003)), které vykazují schopnost enantioselektivní rekognace aprotických organických aniontů ale i porfyriny, které se prokazatelně chirálně samo-skládají (Zelenka K, Trnka T, Tišlerová I, Monti D, Cinti S, Naitana ML, Schiaffino L, Venanzi M, Laguzzi G, Luvidi L, Mancini G, Nováková Z, Šimák O, Wimmer Z, Drašar P: *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 13743 – 13753; Lorecchio C, Venanzi M, Mazzuca C, Lettieri R, Palleschi A, Nguyen Thi TH, Cardová L, Drašar P, Monti D: *Org. Biomol. Chem.*, 2014, 12, 3956–3963). V literatuře jsou známy vzdáleně podobné konjugáty (Vedachalam, Seenuvasan, et al. "Glycosylated porphyrin derivatives and their photodynamic activity in cancer cells." *Med-ChemComm* 2.5 (2011): 371–377; Casiraghi, Giovanni, et al. "Synthesis and characterization of porphyrin–sugar carbon conjugates." *The Journal of Organic Chemistry* 59.7 (1994): 1801–1808; Cornia, Mara, et al. "Synthesis and utility of novel C-meso-glycosylated metalloporphyrins." *Tetrahedron* 56.24 (2000): 3977–3983), kde jde o porfyrinové deriváty s monosacharidem a v řadě případů o velmi odlišné metaloporfyriny.

40

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je porfyrin substituovaný v polohách 10 a 20 molekulami sacharosy a v polohách 5 a 15 fenylovými substituenty vzorce 1.

45



(1)

Syntéza spočívá v kondenzaci 1,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-deoxy-6-(1*H*-pyrrol-2-yl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)-β-D-fruktofuranosyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-α-D-glukopyranosidu s benzaldehydem za katalýzy trifluoroctové kyseliny a v debenzylaci vzniklého meziproduktu, s výhodou metodou podle Zempléna.

Tímto způsobem lze připravit nové porfyriny se dvěma (*para*) oligosacharidovými zbytky, připojenými v meta-poloze a dvěma zbytky aromatickými. Sloučeniny tohoto typu mohou sloužit jako harvestory záření pro cílenou buněčnou terapii.

Objasnění výkresu

Obrázek 1 ukazuje konfokální zobrazení buněk HeLa inkubovaných 24 h sloučeninou vzorce 1 v koncentraci 10 μM. Zleva: 1 – buňky v pocházejícím světle, 2 – fluorescenční lokalizace látky vzorce 1 v buňkách, 3 – překryv obou předchozích obrazů.

Příklady uskutečnění vynálezu

Výroba a vlastnosti jsou doloženy následujícím příkladem, aniž by jím byly jakkoliv omezeny.

Příklad 1

Roztokem 1,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-deoxy-6-(3*H*-pyrrol-3-yl)-β-D-fruktofuranosyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-α-D-glukopyranosidu (176 mg; 0.149 mmol; 1 ekv.) v bezvodém dichloromethanu (5 ml) a benzaldehydu (16 mg; 0.149 mmol, 1 ekv.) byl probubláván Ar 10 min. Reakce byla stíněna od světla a byla přidána trifluoroctová kyselina (14 μl; 0.149 mmol) a dále míchána přes noc za laboratorní teploty. Spotřeba výchozího dipyrromethanu bylo monitorováno TLC (hexan: ethyl-acetát 7:4). Po jeho vymizení byl přidán triethylamin (15 μl; 0.149 mmol) a DDQ (71 mg; 0.314 mmol). Reakce byla míchána za laboratorní teploty 2 h, poté byl přidán Na₂CO₃ a silikagel a směs odpařena. Odparek byl chromatografován na koloně (hexan:ethyl-acetát 8:1 – 7:2) což poskytlo 41 mg (21,7 %) červenofialové amorfni pevné látky ¹H NMR (CDCl₃) δ p197 9.9 (br, 4H), 8.97 (br, 4H), 8.43 (d, 4H, J = 6Hz), 8.27(d, 4H, J = 6Hz), 8.08 (d, 5H, J = 6Hz), 7.85–7.83 (m, 5H), 7.77–7.67 (m, 10H), 7.64–7.32 (m, 35H), 7.32–7.28 (m, 5H), 7.24–7.08 (m, 7H), 6.66 (m, 4H), 6.51 (m, 2H), 6.43–6.39 (m, 1H), 6.37 (d, 2H, J = 3Hz), 5.72–5.63 (m, 4H), 5.53 (dd, 2H, J = 3Hz), 5.08–5.04 (m, 2H), 4.98–4.93 (m, 2H), 4.39–4.34 (m, 2H), 4.21–4.16 (m, 2H). Pro C₁₅₂H₁₁₄N₄O₃₄ (2540,54) vypočteno monoisotopická hmota: 2538,731447; nalezeno MS-ESI⁺ (m/z): 2540,77 [M+2H]⁺. Takto získaný červenofialový chráněný derivát porfyrinu (41 mg; 0,016 mmol) byl rozpuštěn ve směsi methanol (226 μl) a dichloromethan (1,3 ml), a do roztoku byl přidán methoxid sodný (12 mg; 0,226 mmol, 14 ekv.). Reak-

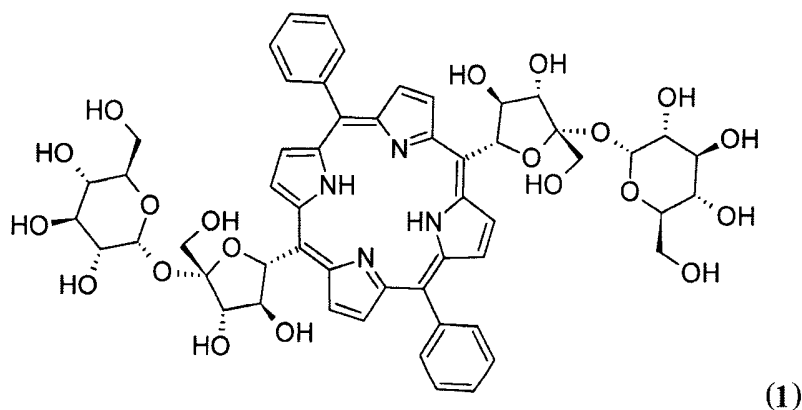
ce byla míchána 2 h za laboratorní teploty. Poté byl reakcí probubláván suchý CO₂ a nakonec byla reakční směs odpařena. Odparek byl chromatografován na koloně silikagelu (aceton:methanol (20:1)), což poskytlo 16 mg (92,3%) cílové sloučeniny vzorce 1. ¹H NMR (CD₃OD) δ 10.16 (br, 4H), 8.92 (br, 4H), 8.19–8.16 (m, 4H), 8.0–7.97 (m, 2H), 7.86–7.75 (m, 4H), 7.54–7.48 (m, 1H), 7.43–7.36 (m, 1H), 7.15 (d, 2H, J = 9Hz), 5.82 (d, 2H, J = 3Hz), 5.29–5.23 (m, 2H), 4.89–4.87 (m, 2H), 4.35–4.21 (m, 6H), 3.86 (dd, 2H, J = 3Hz), 3.75–3.67 (m, 4H), 3.61–3.48 (m, 4H). Pro C₅₄H₅₈N₄O₂₀ vypočteno 1083,05, nalezeno MS-ESI⁺ (m/z). [M-H]⁺ 1083,37, [M+Na]⁺ 1105,35.

Průmyslová využitelnost

Sloučenina podle vynálezu je použitelná pro výrobu elektrochemických sensorů a výrobků sloužících jako detektory a přenašeče vybraných substrátů a jako chirální lešení umožňující např. enantioselektivní průběh reakcí a harvestor elektromagnetického záření.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Porfyrin substituovaný v polohách 10 a 20 molekulami sacharosy a v polohách 5 a 15 fenylými substituenty vzorce 1.



2. Způsob přípravy sloučeniny vzorce 1 podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že zkondenzuje 1,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-deoxy-6-(1*H*-pyrrol-2-yl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)-β-D-fruktofuranosyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-α-D-glukopyranosid s benzaldehydem za katalýzy tri-fluoroctové kyseliny a po provedení syntézy se odstraní chránicí skupiny solvolýzou za katalýzy methoxidem sodným.

1 výkres



Obrázek 1

Konec dokumentu
