



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **СКОРРЕКТИРОВАННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

Примечание: библиография отражает состояние при переиздании

(21), (22) Заявка: **2007113245/04**, **09.04.2007**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.04.2007

(45) Опубликовано: **27.10.2008**

Опубликовано на CD-ROM:
MIMOSA RBI 2008/30D **RBI200830D**

(15) Информация о коррекции:
Версия коррекции № 1 (W1 C1)

(48) Коррекция опубликована:
10.01.2009 Бюл. № 1/2009

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RAVINDRA K. PANDEY et al. Syntheses of water-soluble cationic porphyrins and chlorines. Tetrahedron. - 1992, v.48, №36, p.7591-7600. RU 1287521 A1, 27.10.1996. RU 2054476 C1, 20.02.1996. RU 2281303 C1, 10.08.2006. RU 99108790 A, 10.02.2001.**

Адрес для переписки:
167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, 48, Институт химии Коми научного центра Уральского отделения РАН, патентно-лицензионный отдел

(72) Автор(ы):

**Белых Дмитрий Владимирович (RU),
Кучин Александр Васильевич (RU),
Тарабукина Ирина Степановна (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Институт химии Коми научного центра
Уральского отделения Российской Академии
Наук (RU)**

(54) **СПОСОБ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ ХЛОРОФИЛЛА С ДВУМЯ N, N-ДИМЕТИЛАМИНОМЕТИЛЬНЫМИ ГРУППАМИ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области разработки медицинских препаратов, в частности противоопухолевых препаратов. Описывается способ получения новых производных хлорофилла с двумя N,N-диметиламинометильными группами. Способ состоит в том, что производное хлорофилла с двумя N,N-диметиламинометильными группами подвергают действию бис-N,N-

диметиламинометана в смеси тетрагидрофурана с уксусной кислотой при температуре кипения реакционной смеси с последующим выделением целевого продукта колоночной хроматографией. Предложенный способ обеспечивает получение новых производных хлорофилла с двумя N,N-диметиламинометильными группами с высоким выходом по простой технологии.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

Note: Bibliography reflects the latest situation

(21), (22) Application: **2007113245/04, 09.04.2007**(24) Effective date for property rights: **09.04.2007**(45) Date of publication: **27.10.2008**

Published on CD-ROM:

MIMOSA RBI 2008/30D **RBI200830D**(15) Correction information:
Corrected version no 1 (W1 C1)(48) Corrigendum issued on:
10.01.2009 Bull. 1/2009

Mail address:

**167982, Respublika Komi, g. Syktyvkar, GSP-2,
ul. Pervomajskaja, 48, Institut khimii Komi
nauchnogo tsentra Ural'skogo otdelenija RAN,
patentno-litsenzyonnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Belykh Dmitrij Vladimirovich (RU),
Kuchin Aleksandr Vasil'evich (RU),
Tarabukina Irina Stepanovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Institut khimii Komi nauchnogo tsentra
Ural'skogo otdelenija Rossijskoj Akademii
Nauk (RU)**

(54) **METHOD OF SYNTHESIS OF CHLOROPHYLL DERIVATIVES WITH TWO N, N-DIMETHYLAMINOMETHYL GROUPS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmacology.

SUBSTANCE: way of obtaining of new derivatives of a chlorophyll with two N, N-dimethylaminomethyl groups is described. The method lies in treatment of chlorine e₆ derivative by bis-N, N-dimethylaminomethane in an admixture of

butylene oxide with acetic acid at temperature of boiling of a reactionary admixture with the subsequent allocation of target product with column chromatography.

EFFECT: high output of a product and simplicity of technology.

3 ex

Изобретение относится к области разработки медицинских препаратов, в частности к разработке противоопухолевых препаратов.

Известен метод получения N,N-диметиламинометильных производных хлорофилла, заключающийся во взаимодействии производных хлорофилла (а) (метилфеофорбида (а), метилпирофеофорбида (а), триметилового эфира хлорина (e₆) и их цинковых комплексов с диметилметиленаммоний иодидом («солью Эшенмозера») [Pandey R.K., Shiau F.U., Smith N.N., Dougherty D.J., Smith K.M. // Tetragedron (1992) v.48, №36, p.7591-7600].

Недостатком этого способа является то, что действием диметилметиленаммоний иодида удается ввести на периферию хлоринового макроцикла только одну N,N-диметиламинометильную группу. Кроме того, недостатком этого способа является то, что при проведении реакции с безметальными хлоринами выходы продуктов реакции относительно невысоки. Высокие выходы продуктов реакции удается получить только с использованием цинковых комплексов, что требует введения дополнительных стадий (синтез комплекса и деметаллирование продукта реакции), уменьшающих выход целевых продуктов. Недостатком этого способа является также необходимость использования безводных растворителей, что также осложняет выполнение реакции.

Известен также метод получения N,N-диметиламинометильных производных природных и синтетических порфиринов, заключающийся в реакции металлокомплексов порфириновых соединений с «комплексом Вильсмейера» (реакция Вильсмейера) с последующим восстановлением образующегося иминосоли борогидридом натрия [Пономарев Г.В., Розынов Б.В. // Химия гетероциклических соединений (1973) №9, с.1172]. Этот метод позволяет ввести N,N-диметиламинометильную группу в мезо-положение порфиринового макроцикла и, в случае природных порфиринов с винильной группой, получать хлорины с 2-(N,N-диметиламинометил)-винильной группой. Недостатком этого способа, как и предыдущего, является то, на периферию хлоринового макроцикла удается ввести, как правило, только одну N,N-диметиламинометильную группу. Кроме того, к недостаткам этого метода можно отнести сложность выполнения реакции и низкие выходы при деметаллировании комплексов в случае, если необходимо получить безметальные порфирины.

Задачей изобретения является разработка эффективного и простого в исполнении метода синтеза производных хлорина e₆ с двумя N,N-диметиламинометильными группами.

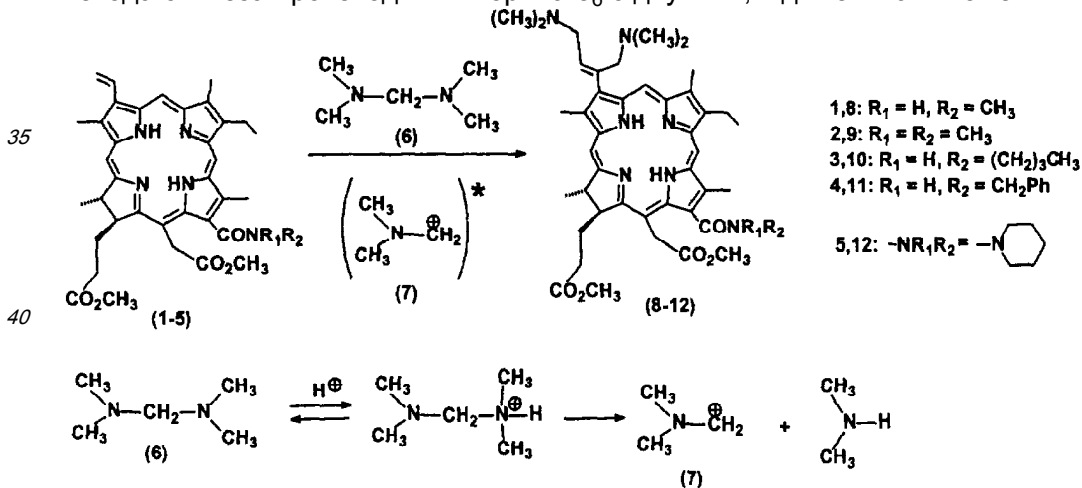


Схема 1

Предлагаемый способ позволяет получать производные хлорина e₆ с двумя N,N-диметиламинометильными группами с высоким выходом и без применения сложных процедур.

Технический результат достигается тем, что производное хлорина e₆ подвергают действию бис-N,N-диметиламинометана в смеси тетрагидрофурана с уксусной кислотой при температуре кипения реакционной смеси с последующим выделением целевого продукта колоночной хроматографией для получения производных хлорофилла с двумя

N,N-диметиламинометильными группами.

Предложенный способ осуществляют следующим образом. Исходный амид хлорина e₆ кипятят с бис-N,N-диметиламинометаном в смеси тетрагидрофурана с уксусной кислотой в течение 20-30 минут.

5 Пример 1. К раствору 194 мг хлорина e₆ 13-N-метиламида 15,17-диметилового эфира (1) в 4 мл тетрагидрофурана добавляют 4 мл ледяной уксусной кислоты и 0.4 мл бис-N,N-диметиламинометана (6). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 25 минут. Реакционную смесь разбавляют 50 мл хлороформа и отмывают остатки кислоты и бисамина (6) дистиллированной водой до нейтральной реакции промывных вод.

10 Полученный раствор сушат безводным сульфатом натрия, после чего растворитель отгоняют. Продукт реакции выделяют колоночной хроматографией на силикагеле марки 100/400 (Silicagel L) (элюент - CCl₄-ацетон - 50:1-1:1). Выход продукта (8) 204 мг.

15 Пример 2. К раствору 30 мг хлорина e₆ 13-N,N-диметиламида 15,17-диметилового эфира (2) в 2 мл тетрагидрофурана добавляют 2 мл ледяной уксусной кислоты и 0.1 мл бис-N,N-диметиламинометана (6). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляют 50 мл хлороформа и отмывают остатки кислоты и бисамина (6) дистиллированной водой до нейтральной реакции промывных вод.

20 Полученный раствор сушат безводным сульфатом натрия, после чего растворитель отгоняют. Продукт реакции выделяют колоночной хроматографией на силикагеле марки 100/400 (Silicagel L) (элюент - CCl₄-ацетон - 50:1-1:1). Выход продукта (10) 28 мг.

25 Пример 3. К раствору 24 мг хлорина e₆ 13-N-бутиламида 15,17-диметилового эфира (3) в 2 мл тетрагидрофурана добавляют 2 мл ледяной уксусной кислоты и 0.1 мл бис-N,N-диметиламинометана (6). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляют 50 мл хлороформа и отмывали остатки кислоты и бисамина (6) дистиллированной водой до нейтральной реакции промывных вод.

30 Полученный раствор сушат безводным сульфатом натрия, после чего растворитель отгоняют. Продукт реакции выделяют колоночной хроматографией на силикагеле марки 100/400 (Silicagel L) (элюент - CCl₄-ацетон - 50:1-1:1). Выход продукта (10) 20 мг.

30 Таким образом, предлагаемый способ позволяет с высоким выходом получить производные хлорина e₆ с двумя N,N-диметиламинометильными группами без применения сложных процедур и нестабильных или труднодоступных реагентов.

Формула изобретения

35 Способ получения производных хлорофилла с двумя N,N-диметиламинометильными группами, заключающийся в том, что производное хлорина e₆ подвергают действию бис-N,N-диметиламинометана в смеси тетрагидрофурана с уксусной кислотой при температуре кипения реакционной смеси с последующим выделением целевого продукта колоночной хроматографией.

40

45

50