

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(12) Описание изобретения

К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

1

(21) 2201657

(22) 05.04.2022

(46) Бюл. 185, 2022

(71)(73) Раджабов С.И. (ТJ); Исмоилзода С.С. (ТJ);
Икромов М.С. (ТJ); Юсуфзода А.Дж. (ТJ)(72) Раджабов С.И. (ТJ); Исмоилзода С.С. (ТJ);
Икромов М.С. (ТJ); Юсуфзода А.Дж. (ТJ)(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ N- γ -ГАМК- β -ОКСИПРО-
ПИЛ С ОСТАТКАМИ АЛКАЛОИДА ЦИТИЗИ-
НА**(56) 1. Кимсанов Б.Х., Расулов С.А., Арипжанова
П.И., Абдуразаков А., Мухамеджанов М.С. Алкило-
вые эфиры дибензилокси-пропанола.//Вестник ТНУ,
секция естественных наук-2002.-№4.-С.45-48.2. Кимсанов Б.Х., Расулов С.А., Рахманкулов
Д.А., Хайдаров К.Х., Кимсанов А.Б., Арипжанова
П.И. Синтез и свойства 2-этокси-4-
(диалкиламинометил)-1,3-
диоксоланов//Башкир.хим.журн.-2002, т.9, №4-С.36-
38.3. Кимсанов Б. Х., Рахманкулов Д. Л., Чаны-
шев Р. Р., Хайдаров К. Х. Биологически активные
производные глицерина.-М.: Химия, 2003. 96 С.4. Машковский М. Д. Химия производных
глицерина. Лекарственные средства.Ч. 1.- М.: Ме-
дицина., 1985.- 624 С.

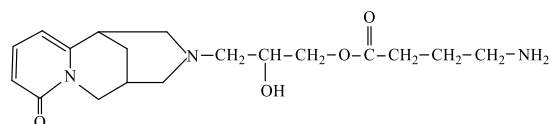
2

5. Раджабов С.И. Физиологическая активность
производных эпихлоргидрина на основе эфиров ами-
нокислот / С.И.Раджабов, С.Х. Одинаев, А.Б. Кимса-
нов, З.Ашурова // Вестник Таджикского национально-
го Университета.- Душанбе: Сино, 2014, №1/4(153).-
С.199-203.

(57) Изобретение относится к способу получения
(синтезу) производных 2-хлорметилоксирана, в частно-
сти γ -аминомаслянойкислотпропан-2-олов, которые
применяются в качестве исходных продуктов в органиче-
ском синтезе, в фармацевтической промышленности и в
химии полимеров.

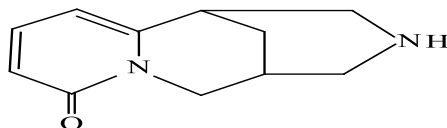
Целью изобретения является получение новых со-
единений алкалоида цитизина, содержащего ГАМК 2-
хлорметилоксиран.

Техническое решение направлено на получе-
ние производные N- γ -ГАМК- β -оксипропил с остат-
ками алкалоида цитизина, общей формулы:

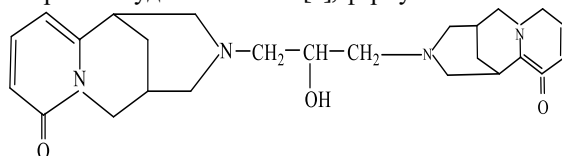


Изобретение относится к способу получения производных 2-хлорметилоксирана, в частности γ -аминомаслянойкислотпропан-2-олов, которые применяются в качестве исходных продуктов в органическом синтезе, в фармацевтической промышленности и в химии полимеров.

Известно, что среди разнообразных методов получения лекарственных препаратов все возрастающее значения приобретает синтез на основе природных соединений, в том числе и алкалоидов. Содержащаяся в молекуле алкалоида цитизина имино-группа с подвижным атомом водорода создает большие возможности по синтезу на его основе различных производных [1], формулы:



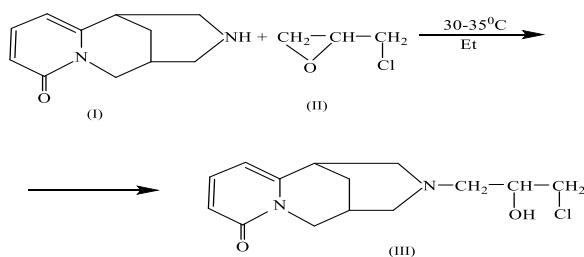
Известно, что соединения полученные на основе цитизина и 2-хлорметилоксирана, рекомендованы в качестве препаратов, понижающие сахара в крови, и ингибиторов желудочного сока [2], формулы:



Также в медицинской практике уже давно нашли широкое применение ряд аминокислотсодержащих соединений, синтезированных на основе цитизина и 2-хлорметилоксирана, хлоргидринов глицерина и их эфиров [3].

С использованием цитизина и 2-хлорметилоксирана синтезирован ряд симметричных N- γ -хлор- β -оксипропилцитизин. Согласно информации, показано, что N- γ -хлор- β -оксипропилцитизин проявляет значительное действие и лекарственной активностью и используется в качестве анестезирующего состава в лекарственном препарате [4], а именно хлоргидринов глицерина являются биологически активными соединениями, получение новых соединений на их основе открывает широкий спектр биологических соединений в медицине., формулы:

Схема реакции 1.



Недостатком данного синтеза является двух стадийность процесса.

Известно соединения N- γ -хлор- β -оксипропилцитизин, который наиболее близок к предлагаемому, согласно которому α,γ -дихлоргидрин глицерина подвергают взаимодействию с алкалоидом цитизина [5].

Однако при этом синтезе сравнительно невысок выход целевого продукта.

Целью изобретения является получение такого соединения ряда аминокислотсодержащих производных 2-хлорметилоксирана, которое по сравнению с известными соединениями этого ряда, синтезируется в более мягких условиях и высокий выход целевого продукта, невысок выход целевого продукта.

Подвижной атом хлора в полученном галоидоспирте создает благоприятные предпосылки для дальнейших синтезов.

В результате взаимодействия N- γ -хлор- β -оксипропилцитизина с молекулой ГАМК был получен N- γ -ГАМК- β -оксипропил-цитизина.

Это соединение получают в результате реакции замещения при взаимодействии N- γ -хлор- β -оксипропилцитизина с ГАМК в растворе хлороформе и диоксане при температуре 25-30°C в течение 5-5.5 часов. Выход целевого продукта составляет 79.38 % от теоретического.

В условиях предложенного способа, как и известного, едкого натрия получают в реакции (NaOH + ГАМК).

Для достижения хорошего выхода лучше брать соотношение реагирующих веществ (в моль): 2-хлорметилоксирана, γ -аминомасляной кислоты и цитизина, равное 1:1:1, и вести процесс в течение 5-5.5 часов (считая и время добавления 2-хлорметилоксирана к раствору ГАМК).

В табл.1 дана зависимость выход N- γ -ГАМК- β -оксипропил-цитизина от времени реакции. Исходные продукты: 10 г (0.1 моль) N- γ -ГАМК, 13 г (0.1 моль) 2-хлорметилоксирана, 4.0 г (0.1 моль) едкие натрия и 50 мл 1.4-диоксана.

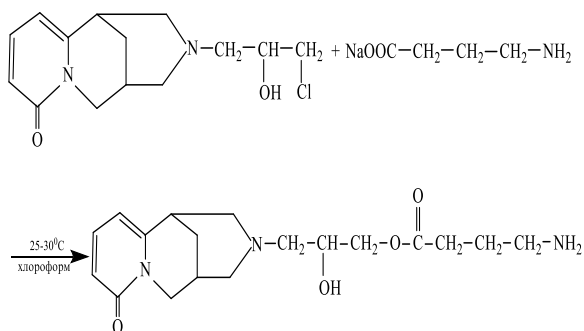
Таблица 1

Время реакции, ч.	Выход, %
1.0	39.83
2.0	42.78
3.0	47.10
4.0	74.90
5.0	75.87
5.5	79.38
6.0	54.67
7.0	40.27
8.0	27.13

Соединение представляет собой новое, неопи-санное в литературе, цитизинсодержащих производные 2-хлорметилоксирана, относящееся к группе N- γ -ГАМК содержащих соединений.

Таким соединением является N- γ -ГАМК- β -оксипропил-цитизина формулы:

5
Схема реакции 2.



N- γ -ГАМК- β -оксипропил-цитизина. 10 г N- γ -хлор- β -оксипропил- цитизин растворяется в 45 мл абсолютного этанола, и к раствору приливается 13 мл 2-хлорметилоксирана. Реакционную смесь оставляют стоять при комнатной температуре на 5 дней. Часть продукта выкристаллизовывается в виде бесцветных шестиугольных пластинок. Выход 13,3 г.

1278

6

(79.38 %), Т.пл. 163-165[°] (из спирто-эфирного раствора), $R_f=0.61$ (н-бутанол: уксусная кислота: вода-100:76 до насыщения: проявитель-реактив Драгендорфа), $[\alpha]_D^{110} = -223^{\circ}$ (спирт) Найдено: N-9.64; 9.94%. $C_{14}H_{19}O_2N_2$. Вычислено: N-9.81%.

ИК-спектры: $\nu = 1630 \text{ см}^{-1}$ - лактамная группировка, $\nu = 3190 \text{ см}^{-1}$ -ОН-колебания, $\nu = 2920 \text{ см}^{-1}$ - валетных CH_2 -колебания.

Структура синтезированного N- γ -ГАМК- β -оксипропил-цитизина подтверждено методами ИК-, Масс-, ПМР-спектроскопии, а также элементарным анализом.

Аналогично из 2-хлорметилоксирана и других ГАМК получают производных N- γ -хлор- β -оксипропил-цитизина константы которых представлены в табл.2.

Т а б л и ц а 2

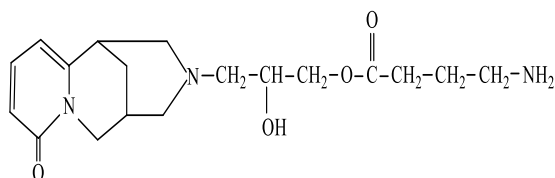
Название соединений	R_f			Выход, %	Т.пл. °С	С % Найд., Выч.	Н % Найд., Выч.	N % Найд., Выч.	Общая формула
	А	Б	В						
N- γ -ГАМК- β -оксипропил-цитизин	0.61	0.52	0.49	79.38	163-165	9.94 10.06	7.22 7.36	9.64 9.81	$C_{14}H_{19}O_2N_2$
N- α -ГАМК- β -оксипропил-цитизин	0.71	0.69	0.55	77.00	153-154	8.81 8.88	8.71 8.78	9.53 9.73	$C_{14}H_{19}O_2N_2$

Таким образом, предложенный синтез позволяет увеличить выход целевого продукта при одновременном сниженным себестоимости.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Производные N- γ -ГАМК- β -оксипропил с остатками алкалоида цитизина, общей формулы:



Компьютерный набор: Нигораи А.