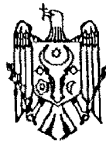




MD 4739 B1 2021.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4739** (13) **B1**
(51) Int.Cl: *C07D 209/34* (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului

(21) Nr. depozit: a 2019 0067
(22) Data depozit: 2019.07.31

(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2021.01.31, BOPI nr. 1/2021

(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL MECC, MD

(72) Inventatori: MACAEV Fliur, MD; STINGACI Eugenia, MD; POGREBNOI Serghei, MD;
BOLDESCU Veaceslav, MD

(73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL MECC, MD

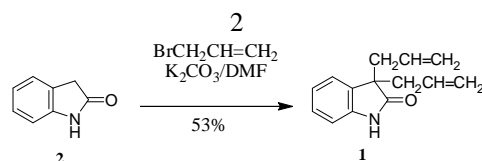
(74) Mandatar autorizat: JOVMIR Tudor

(54) Procedeu de sinteză a 3,3-dialilindolin-2-onei

(57) Rezumat:

Invenția se referă la chimia farmaceutică, și anume, la un procedeu de sinteză a compusului heterociclic 3,3-dialilindolin-2-ona, care posedă proprietăți psihotrope: anticonvulsive și tranchilizante.

Esența invenției revendicate constă în sinteza 3,3-dialilindolin-2-onei (1) prin dialchilarea oxindolului (2) cu bromură de alil conform schemei de reacție:



Reacția de dialchilare decurge la temperatura de 60...65°C timp de 3...4 ore. După tratarea cu apă a amestecului de reacție, produsul obținut se supune extracției cu un solvent potrivit, din care compusul (1) se izolează și se purifică prin procedee cunoscute.

Revendicări: 2

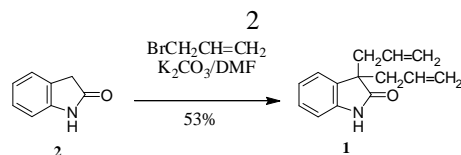
MD 4739 B1 2021.01.31

(54) Method for the synthesis of 3,3-diallylindolin-2-one**(57) Abstract:**

1

The invention relates to pharmaceutical chemistry, namely to a method for the synthesis of a heterocyclic 3,3-diallylindolin-2-one compound, which has psychotropic properties: anticonvulsant and tranquilizing.

Summary of the claimed invention consists in the synthesis of 3,3-diallylindolin-2-one (1) by dialkylation of oxindole (2) with allyl bromide according to the reaction scheme:



The dialkylation reaction takes place at a temperature of 60...65°C for 3...4 hours. After treating the reaction mixture with water, the resulting product is subjected to extraction with a suitable solvent, from which the compound (1) is isolated and purified by known methods.

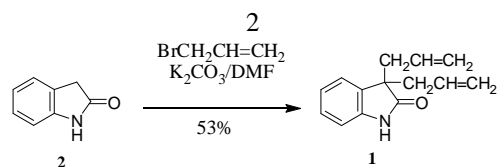
Claims: 2

(54) Способ синтеза 3,3-диаллилindoлин-2-она**(57) Реферат:**

1

Изобретение относится к фармацевтической химии, а именно, к способу синтеза гетероциклического соединения 3,3-диаллилindoлин-2-она, которое обладает психотропными свойствами: противосудорожными и транквилизирующими.

Сущность заявленного изобретения заключается в синтезе 3,3-диаллилindoлин-2-она (1) диалкилированием оксindoла (2) аллилбромидом согласно схеме реакции:

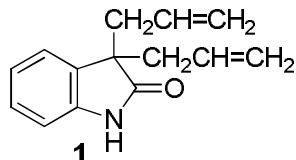


Реакция диалкилирования протекает при температуре 60...65°C в течение 3...4 часов. После обработки водой реакционной смеси, полученный продукт подвергают экстракции подходящим растворителем, из которого выделяют и очищают соединение (1) известными способами.

П. формулы: 2

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

- 5 Invenția se referă la chimia farmaceutică, și anume, la un procedeu nou de sinteză a compusului heterociclic 3,3-dialilindolin-2-onă (**1**), care posedă proprietăți anticonvulsive și tranchilizante.



- 10 În literatura de specialitate sunt cunoscuți derivații heterociclici, reprezentanți ai clasei de 2,3-indolinone (isatine) cu proprietăți psihotrope [1]. Însă nu sunt cunoscuți derivații care posedă o combinație de proprietăți farmacologice cu efecte anticonvulsiv și tranchilizant.

Procedeele de sinteză cunoscute pentru obținerea 3,3-dialilindolin-2-unei (**1**) sunt realizate în mai multe etape cu un randament scăzut, iar materia primă utilizată deseori nu este disponibilă comercial.

- 15 Astfel, a fost propus un procedeu de sinteză conform căruia în calitate de materie primă s-a folosit 4,4-dialilhomoftalimida, care a fost supusă reacției de degradare controlată de tip Hofmann cu formarea substanței (**1**) cu randamentul 16...28%. Sinteza dată a fost realizată în trei etape [2].

- 20 Conform altui procedeu, 3,3-dialiloxindolul a fost obținut din hidrociorură de 3,3-dialil-2-aminoindolenină supusă încălzirii în mediu apos la 160...170°C sub presiunea de 6...7 atm în autoclavă timp de 20 ore. Randamentul reacției este de 50% [3].

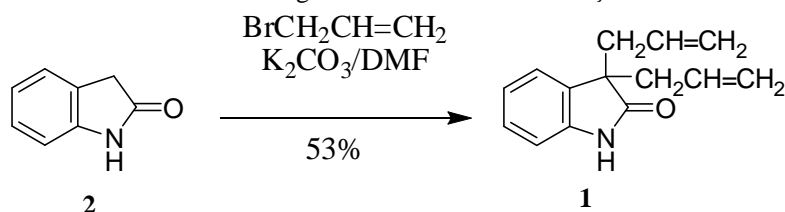
- 25 Cea mai apropiată soluție este descrisă în certificatul de autor al URSS [4], conform căruia compusul (**1**) se obține prin dialchilare cu bromură de alil a amestecului format din oxindol (**2**) și LiH în dimetilformamidă (DMF) anhidră. Masa reziduală se extrage cu ajutorul solvenților organici și este supusă purificării prin cristalizare sau prin cromatografiere pe coloana cu silicagel. Dezavantajul acestui procedeu constă în utilizarea ca bază a hidrurii de litiu, care prezintă o substanță inflamabilă, în special la contact cu apa. Din această cauză este strict necesar de utilizat cu precauție hidrura de litiu și obligator de deshidratat în prealabil solvențul utilizat – DMF. În plus, hidrura de litiu reprezintă un
- 30 reagent destul de scump și mai puțin accesibil.

- 35 Problema soluționată de invenție constă în elaborarea unui procedeu analog de obținere a 3,3-dialilindolin-2-unei (**1**), în care hidrura de litiu să fie substituită cu o bază accesibilă, comodă din punct de vedere a tehnicii de securitate și totodată eficientă pentru reacția de dialchilare a oxindolului în DMF, inclusiv în solvențul nesupus deshidratării prealabile.

Esența invenției revendicate constă în elaborarea unui procedeu simplu de sinteză a 3,3-dialilindolin-2-unei într-o singură etapă, fără utilizarea reagentului agresiv și scump - hidrura de litiu, care a fost substituită prin carbonat de potasiu K_2CO_3 . Totodată procedeuul să poată fi petrecut eficient în DMF nesupus deshidratării prealabile.

- 40 Amestecul format din oxindol (**2**) și un exces de K_2CO_3 (3...4 părți molare) în DMF (fără deshidratarea prealabilă a solvențului) se agită la temperatura camerei. Peste 30...40 min se supune reacției de dialchilare cu 2 mol de bromură de alil la temperatura 60...65°C, timp de 3...4 ore. Sfârșitul reacției se determină prin metoda CSS. Amestecul de reacție se diluiază cu apă, se extrage cu solvenți organici, din care 3,3-dialilindolin-2-ona se izolează și se purifică prin procedee cunoscute. Astfel, se obține o substanță albă cristalină cu
- 45 punctul de topire 100...101°C. Randamentul procedeuului atinge 53%.

Procedeuul revendicat decurge conform schemei de reacție:



Avantajele și rezultatele atinse de invenție sunt:

- înlocuirea LiH (un reagent agresiv, inflamabil) cu K_2CO_3 ;
- folosirea DMF fără uscarea preventivă;
- un randament suficient de înalt.

5 Exemplet de realizare a invenției

Sinteza 3,3-dialilindolin-2-onei

Amestecul reactant eterogen format din 3,99 g (0,03 mol) de oxindol (**2**) în 40 mL DMF și 13,8 g (0,1 mol) K_2CO_3 se supune agitării timp de 30...40 min la temperatura camerei, după care se adaugă prin picurare 8,0 g (0,066 mol) bromură de alil (3-brompropen) în 15 mL DMF. Temperatura reacției se menține la 60...65°C. Peste 3 ore reacția se supune controlului prin intermediul metodei CSS. Sistemul de eluenți benzen/acetona = 8/2. La sfârșitul reacției în amestecul reactant se adaugă 400 mL de apă și produsul se extrage cu eterul dietilic. Extrasul se supune uscării cu Na_2SO_4 anhidru. Solventul se evaporă. Produsul crud se purifică prin recristalizare din amestecul 15 benzen/hexan = 2/1 sau prin cromatografie pe o coloană cu silicagel. Randamentul reacției este de 3,38g (53%), p.t. 101...102°C.

Structura compusului (**1**) este confirmată prin rezultatele analizei spectrelor RMN și IR:

20 **Spectrul 1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): 8,25(1H,s.extins); 7,22(1H, t, J=7,7); 7,21(1H, d, J=7,78); 7,07(1H, t, J=7,7); 6,9(1H, d, J=7,5); 5,51(1H, d, t, J=9, J=7,9); 5,47(2H, dt, J=10,75); 5,04(2H, d, J=17); 4,95(2H, d, J=10); 2,62(2H, dd, J=13; J=7,6); 2,58(2H, dd, J=13, J=7,3).

Spectrul ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): 180,0; 140,7; 132,2; 131,8; 127,9; 123,7; 122,3; 118,9; 109,5; 53,2; 41,3.

25 **Spectrul IR** (ν , cm^{-1}): 3471, 3279 (NH); 1715 (C=O); 1618, 1676, 1232, 924 (C-C arom., alifat.)

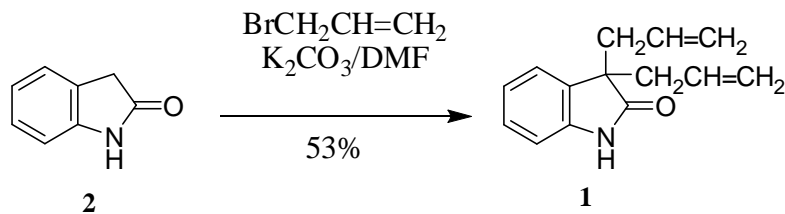
În concluzie, se propune un procedeu analog mai simplu și mai eficient de obținere a unui compus care posedă o combinație valoroasă de proprietăți psihotrope.

(56) Referințe bibliografice citate in descriere:

1. G. Junghietu. Isatin b-ethyleneketals as psychotropics. Revue Roumaine de Chimie, 2001, vol. 46(5), p. 517-520.
2. N. A. Jonsson, P. Moses. 3,3-Dialkylindolin-2-ones and 3,3-Dialkylisoindolin-1-ones.1. Hofmann Hypohalite Degradation of 4,4-Dialkyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines (4,4-Dialkylhomophthalimides). Acta Chemica Scandinavica B, 1974, 28, p. 225-232.
3. B. Bobrański, Z. Zborucki. 3,3-Diallyloxindoles and their hydrogenation products. Ann. Soc. Chim. Polonorum, 1968, 42, p. 487.
4. SU 1282486 A1 1993.01.01

(57) Revendicări:

1. Procedeu de sinteză a 3,3-dialilindolin-2-unei (**1**), care prevede dialchilarea oxindolului (**2**) cu bromură de alil în mediu de dimetilformamidă, **caracterizat prin aceea că** în prealabil oxindolul se agită la temperatura camerei timp de 30...40 min în prezența a 3...4 părți molare de K_2CO_3 , după care amestecul se supune reacției de dialchilare cu 2 părți molare de bromură de alil la temperatura de 60...65°C timp de 3...4 ore, conform următoarei scheme:



la sfârșitul reacției amestecul de reacție se diluiază cu apă, produsul format se supune extracției cu un solvent, din care compusul (**1**) se izolează și se purifică prin procedee cunoscute.

2. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** în calitate de solvent pentru extragere se utilizează eter dietilic.