



قوه قضائیه

سازمان ثبت اسناد و املاک کشور

گواهی نامه ثبت اختراع

۰۲۴۶۴۵ الف/۸۹



مشخصات مالک:

حامد دائمی (۲۵٪) به شماره ملی ۰۰۸۱۰۷۱۵۶۶ به نشانی تهران، کیلومتر ۱۵ اتوبان تهران-کرج، خروجی شماره ۱۵، شهرک پژوهش و فناوری، بلوار پژوهش، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران کد پستی ۱۴۹۷۷۱۳۱۱۵ تابعیت جمهوری اسلامی ایران
رضا رضائیه راد (۲۰٪) به شماره ملی ۰۰۸۰۱۶۳۵۹۹ به نشانی تهران، میدان انقلاب، دانشگاه تهران، پردیس علوم کد پستی ۱۴۱۷۶۱۴۴۱۱ تابعیت جمهوری اسلامی ایران
پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران (۳۰٪) به نشانی تهران، کیلومتر ۱۵ اتوبان تهران-کرج، خروجی شماره ۱۵، شهرک پژوهش و فناوری، بلوار پژوهش، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران کد پستی ۱۴۹۷۷۱۳۱۱۵ تابعیت جمهوری اسلامی ایران
مهدی باریکانی (۲۵٪) به شماره ملی ۴۸۹۹۶۴۴۵۳ به نشانی تهران، کیلومتر ۱۵ اتوبان تهران-کرج، خروجی شماره ۱۵، شهرک پژوهش و فناوری، بلوار پژوهش، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران کد پستی ۱۴۹۷۷۱۳۱۱۵ تابعیت جمهوری اسلامی ایران

مشخصات مخترع:

مهدی باریکانی به شماره ملی ۴۸۹۹۶۴۴۵۳ به نشانی تهران، کیلومتر ۱۵ اتوبان تهران-کرج، خروجی شماره ۱۵، شهرک پژوهش و فناوری، بلوار پژوهش، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران کد پستی ۱۴۹۷۷۱۳۱۱۵ تابعیت جمهوری اسلامی ایران
حامد دائمی به شماره ملی ۰۰۸۱۰۷۱۵۶۶ به نشانی تهران، کیلومتر ۱۵ اتوبان تهران-کرج، خروجی شماره ۱۵، شهرک پژوهش و فناوری، بلوار پژوهش، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران کد پستی ۱۴۹۷۷۱۳۱۱۵ تابعیت جمهوری اسلامی ایران
رضا رضائیه راد به شماره ملی ۰۰۸۰۱۶۳۵۹۹ به نشانی تهران، میدان انقلاب، دانشگاه تهران، پردیس علوم کد پستی ۱۴۱۷۶۱۴۴۱۱ تابعیت جمهوری اسلامی ایران

عنوان اختراع: واکنش های چندجزئی در بستر پلی یورتان آنیونی پایه آبی با راندمان بالا

طبقه بندی بین المللی:

حق تقدم:

محل ثبت:

شماره و تاریخ اظهار نامه اصلی:

شماره و تاریخ ثبت اختراع: ۱۳۹۱/۰۸/۰۸ - ۷۷۳۶۳	شماره و تاریخ ثبت اظهار نامه: ۱۳۹۱/۰۵/۰۸ - ۱۳۹۱/۰۵/۰۸	۲۰ سال از تاریخ ثبت: ۱۳۹۱/۰۵/۰۸ تا ۱۴۱۱/۰۵/۰۸
--	---	---

مهر داد الیاسی

اداره کل مالکیت صنعتی
رئیس اداره ثبت اختراعات

امضاء:

تایخ:

* منام گواهی نامه: توصیف ادعا، خلاصه توصیف و نقشه

* در صورت تعدد مخترعین، مالکین و یا تغییرات، مراتب به شرح مندرج در مکرر گواهی نامه می باشد.

۵۵۰۰
ریال

توصیف اختراع

شرح و توصیف:

الف) عنوان اختراع به گونه ای که در اظهارنامه ذکر گردیده است.

واکنش‌های چندجزئی در بستر پلی‌یورتان آنیونی پایه آبی با راندمان بالا

ب) زمینه فنی اختراع مربوط

بخش ب: انجام عملیات مختلف؛ شیمی و متالوژی زیربخش: واکنش‌های چند مرحله‌ای

ج) مشکل فنی و بیان اهداف اختراع

واکنش‌های چندجزئی - شامل ۳ یا تعداد بیشتری واکنش دهنده - که منجر به یک محصول می‌شوند، از جمله مهم‌ترین واکنش‌های علم شیمی محسوب می‌شوند که در سال‌های اخیر به خصوص در بخش شیمی آلی به شدت مورد توجه و مطالعه قرار گرفته‌اند. واکنش‌های چندجزئی که دارای ویژگی‌های کلی واکنش تک‌ظرفی و راندمان بالا می‌باشند، از جمله روش‌های سنتزی مهم جهت تهیه محصولات با ساختار پیچیده‌ی شیمیایی محسوب می‌گردند. ترکیبات هتروسیکل، ترکیباتی با ساختار حلقوی و حاوی هترو اتم (N، O و S) می‌باشند که به دلایل کاربردهای گسترده در صنایع دارویی و پزشکی و دارا بودن خواص آنتی‌باکتریال، ضد قارچ، ضد کرم، ویروس‌کش، ضد التهاب، ضد تشنج و فعالیت‌های مرتبط با اندام‌های درون حفره‌ی شکمی و سیستم ایمنی موجودات زنده، در طی سال‌های اخیر به صورت گسترده‌ای مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته‌اند. برخی از واکنش‌های چندجزئی مهم که محصولاتی با خواص دارویی و پزشکی ایجاد می‌کنند، عبارتند از: واکنش‌های Ugi و Passerini، Bienaymé که در دسته‌ی Name reactions قرار می‌گیرند. واکنشگرهای دخیل در هر کدام از این واکنش‌ها و شمای کلی واکنش در شکل‌های ۱ تا ۳ آمده است. اهمیت واکنش‌های مذکور موجب شده است که روش‌های سنتزی متفاوت، کاتالیست‌های مختلف و شرایط بهینه برای این واکنش‌ها به خوبی مورد مطالعه قرار گیرد. با این وجود، بیشتر این روش‌های سنتزی به دلیل مدت زمان طولانی واکنش، پیچیده شدن واکنش به دلیل تعدد انواع محصولات پس از مرحله‌ی work-up، شرایط سخت برخی از روش‌ها و مقدار بازده پایین

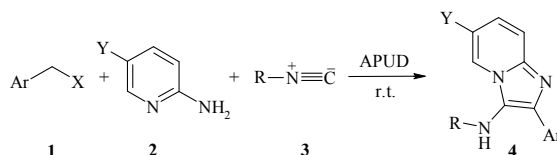
واکنش، نیازمند مطالعه‌ی جامع‌تری می‌باشند. از سوی دیگر پلی‌یورتان‌ها، پلیمرهایی با خواص و کاربردهای ویژه می‌باشند که از واکنش (polyaddition) گروه‌های عاملی ایزوسیانات و هیدروکسیل حاصل می‌شوند. این پلیمرها به دلیل ریز ساختار ویژه که شامل قسمت‌های نرم و سخت است، خواص مکانیکی، فیزیکی و شیمیایی منحصر به فردی نشان می‌دهند. امروزه کاربرد چسب‌ها و رنگ‌های پلی‌یورتانی بر پایه‌ی حلال‌های آلی به دلایل زیست محیطی با مشکلات و محدودیت‌های عدیده‌ای مواجه است؛ از این رو انواع پلی‌یورتان‌های پایه‌ی آبی می‌تواند جایگزین مناسبی برای پلیمرهای پایه حلالی تلقی گردد. به طور کلی به منظور تهیه‌ی پلی‌یورتان‌های دیسپرس شده در آب باید از ترکیبات آب‌دوست که شامل عوامل فعال سطحی یونی و غیر یونی می‌باشند در زنجیره‌ی اصلی پلی‌یورتان‌ها استفاده کرد. به دلیل ساختار به شدت قطبی گروه‌های یورتان و ساختار کم‌قطبی پلی‌ال موجود در ساختار پلی‌یورتان و طبیعت نیمه قطبی واکنشگرها در واکنش‌های آلی ذکر شده انتظار می‌رود، پلی‌یورتان محیطی بسیار مناسب برای انجام این واکنش‌ها تلقی گردد. بنابراین با توجه به مطالب مذکور پیرامون محدودیت‌های واکنش‌های آلی، هدف از این اختراع، انجام برخی واکنش‌های آلی با استفاده از پلی‌یورتان پایه آبی به عنوان یک بستر مناسب، دوستدار محیط زیست، و با قابلیت استفاده‌ی مجدد می‌باشد.

د) شرح وضعیت دانش پیشین

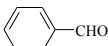
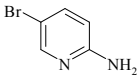
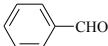
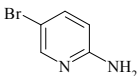
همان‌طور که ذکر شد واکنش‌های چندجزئی به دلیل اهمیت فوق‌العاده در کاربردهای پزشکی و داروسازی و به دلیل تک‌ظرفی بودن و راندمان بالای محصول در سال‌های اخیر به خوبی مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته‌اند. با توجه به شرایط سخت برخی از روش‌های سنتزی ارائه شده نظیر استفاده از دماهای بالای واکنش، انجام واکنش در حضور کاتالیست‌های با هزینه‌ی گزاف، انجام واکنش در محیط‌های بسیار اسیدی و بازی و انجام واکنش‌های جانبی و...، به دست آوردن محصولاتی با راندمان بالا در شرایط ملایم نیازمند مطالعات جامع‌تری است. از سوی دیگر به دلیل استفاده از حلال‌های آلی و مسائل زیست-محیطی آن، در سال‌های اخیر روند مطالعاتی این واکنش‌ها به سمت استفاده از حلال‌های سازگار با محیط زیست و مخصوصاً حلال‌های آب متمایل گردیده است. با توجه به مطالعات صورت گرفته، تاکنون مطالعات بسیار محدودی جهت انجام واکنش‌های آلی در بستر پلیمری صورت گرفته است (۵۸۸-۹۳: ۱۴(۴) ۱۹۹۸ Biotechnol Prog). با این وجود و طبق مطالعات صورت گرفته تاکنون هیچ گزارشی راجع به انجام واکنش‌های آلی ذکر شده در محیط پلی‌یورتانی صورت نگرفته و اختراع حاضر، اولین بررسی انجام گرفته پیرامون این مطلب در جهان است.

هـ) ارائه راه حل

در این اختراع در مرحله‌ی اول برای تهیه‌ی پلی‌یورتان آنیونی پایه آبی، در ابتدا مقادیر معینی از پلی‌ال اتری و دی‌ایزوسیانات توزین و به درون راکتور تزریق شدند. واکنش بین اجزای مذکور در مدت زمان معینی انجام شد تا پیش‌پلیمر با گروه‌های انتهایی ایزوسیانات ایجاد گردد. سپس، محلول مونومر آب‌دوست (عامل توزیع پلیمر حاوی گروه‌های اسیدی) در حلال قطبی آپروتیک در دما و مدت زمان مشخص به پیش‌پلیمر تهیه شده افزوده شد و واکنش برای مدت زمان معینی هم‌زده شد. در مرحله‌ی بعد مقدار لازم از زنجیر افزاینده‌ی دی‌الی به سیستم اضافه گشت و پس از گذشت مدت زمان معین، عامل خنثی‌کننده‌ی گروه‌های اسیدی در مخلوط واکنش، به مخلوط در حال هم خوردن اضافه شد. در نهایت یک دی‌سپرسیون پایدار با درصد جامد دلخواه از طریق افزودن حجم معینی از آب به سیستم حاصل گردید. در مرحله‌ی دوم، پلیمر به دست آمده از مرحله‌ی اول، به عنوان بستری مناسب، جهت انجام واکنش‌های بعدی انتخاب شد. در طی واکنش تک مرحله‌ای Bienaymé، مقادیر مشخصی از واکنشگرهای ایزوسیانید، آلدهید و ۲-آمینوپیریدین همراه با مقدار معینی از پلی‌یورتان پایه آبی تهیه شده در مرحله‌ی قبل، در ظرف واکنش تزریق شدند و واکنش توسط مگنت در دمای اتاق صورت گرفت. شناسایی و بررسی ساختار شیمیایی پلیمر تهیه شده در مرحله‌ی اول و محصول نهایی واکنش‌ها (ترکیب هتروسیکلی) پس از خالص‌سازی از محیط پلیمری و مواد واکنش نداده در مرحله‌ی دوم، توسط روش‌های طیف سنجی مادون قرمز FTIR و رزونانس مغناطیسی هسته ^1H NMR و ^{13}C NMR انجام گشت. جهت دسترسی به فرمولاسیون و راندمان بهینه، متغیرهای مختلف نظیر نسبت مولی هر یک از واکنشگرهای ایزوسیانید، آلدهید و ۲-آمینوپیریدین، نوع و تفاوت در استخلاف‌های هر کدام از واکنشگرها، نسبت مولی پلی‌یورتان به عنوان محیط واکنش نسبت به سایر واکنش دهنده‌ها، درصد جامد پلیمر تهیه شده در دی‌سپرسیون، نوع زنجیر افزاینده‌ی مورد استفاده، نحوه‌ی خالص‌سازی و حلال مورد استفاده جهت استخراج پلیمر از محصولات تغییر داده شدند. در جدول زیر فرمولاسیون برخی از آزمایش‌ها و تأثیر متغیرهای استخلاف-های متفاوت ۲-آمینوپیریدین و درصد جامد پلی‌یورتان بر زمان واکنش آمده است.



Entry	ArCHO ۱	۲-Aminopyridine ۲	R	Time (h)	Solid content	% Yield of ۴a
۱				۳	۳۰	۹۴
۲				۲.۵	۳۰	۹۲

۳				۳	۳۰	۹۳
۴				۲.۵	۴۰	۹۲

ز (بیان واضح و دقیق مزایای اختراع ادعایی.

واکنش های چند جزئی دسته ای از واکنش های آلی هستند که به دلیل تولید محصولات دارای کاربرد در صنایع شیمیایی، دارویی و پزشکی به شدت مورد توجه می باشند. سادگی، تک ظرفی بودن، در دسترس بودن و قیمت پایین مواد واکنش دهنده از مهم ترین دلایل این توجه می باشند. انجام واکنش در دمای اتاق (برای برخی از واکنشگرها در زیر دمای اتاق)، شرایط بسیار ملایم واکنش، عدم استفاده از کاتالیزت خارجی، عدم استفاده از شرایط سخت نظیر وجود باز یا اسید قوی، پایه آبی بودن پلیمر مورد استفاده و سازگار بودن آن با قوانین زیست-محیطی، امکان استفاده ی چندباره از پلی یورتان به عنوان محیط واکنش، بازیابی آسان، کم هزینه و ۱۰۰٪ حلال مورد استفاده شده در فرایند استخراج از جمله مزایای این اختراع تلقی می شوند.

ح (ذکر صریح کاربرد.

ترکیبات هتروسیکل که از جمله محصولات مهم حاصل از واکنش های چند جزئی تلقی می گردند، ترکیباتی با ساختار حلقوی و حاوی هترو اتم می باشند که به دلایل کاربردهای گسترده در صنایع دارویی و پزشکی و دارا بودن خواص آنتی باکتریال، ضد قارچ، ضد کرم، ویروس کش، ضد التهاب، ضد تشنج، ضد افسردگی، آفت کش و فعالیت های مرتبط با اندام های درون حفره ی شکمی (اندام های معده و روده) و سیستم ایمنی موجودات زنده، از اهمیت زیادی برخوردار هستند. به عنوان نمونه می توان از سه داروی زولپیدم (داروی خواب آور)، (ب) آلپیدم (کاهش دهنده ی اضطراب) و (ج) زولمیدین (داروی درمان زخم معده) به عنوان برخی از ترکیبات هتروسیکل حاوی خواص دارویی و پزشکی نام برد (شکل ۵). از سوی دیگر با توجه به مزیت های نامبرده در مورد محیط بسیار ملایم و مؤثر پلی یورتان به عنوان محیط واکنش، امکان انجام این واکنش در مقیاس های بزرگتر و در حد پایلوت نیز امکان پذیر خواهد بود.

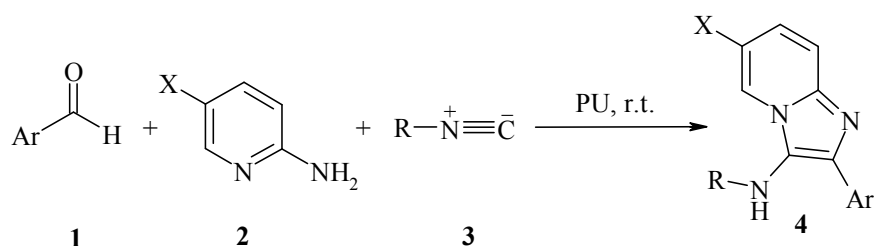
ط (توضیح حداقل یک روش اجرایی برای به کارگیری اختراع.

برای تهیه ی پلی یورتان پایه آبی، در ابتدا ۳۵ g پلی ال اتری به داخل راکتور تزریق شد. لازم به ذکر است که پرژ نیتروژن و سیستم گردش آب توسط کندانسور در تمامی طول واکنش مورد استفاده قرار گرفت. سپس مقدار

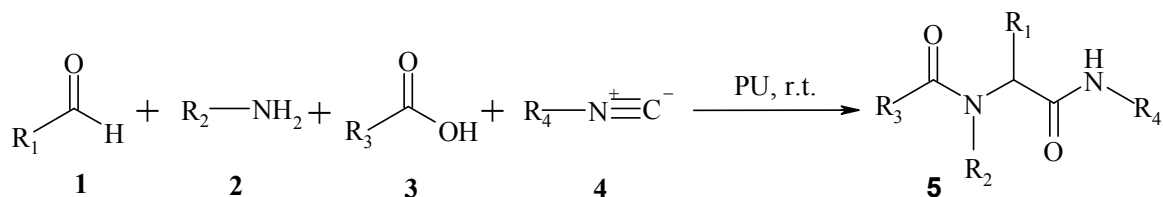
۳۲ g ترکیب دی‌ایزوسیاناتی به راکتور در حال هم خوردن اضافه گشت تا پیش‌پلیمر مختوم به گروه‌های ایزوسیانات حاصل گردید. در مرحله‌ی بعد، ۱۴ g از عامل آب‌دوست به سیستم اضافه گشت. سپس گروه‌های اسیدی توسط باز خنثی شدند. پس از گذشت زمان معین، در دوره‌های متوسط همزن، مقدار مورد نیاز آب دیونیزه به این سیستم اضافه شد تا یک دیسپرسیون پایدار با مقدار جامد ۳۰٪ حاصل گردد. در طی واکنش تک مرحله‌ای Bienaymé، مقادیر ۰/۲ g سیکلوهاگزایل ایزوسیانید، ۰/۲ g بنزالدهید و ۰/۱۸ g ۲-آمینوپیریدین همراه با ۱ g از پلی‌یورتان پایه آبی تهیه شده، در ظرف واکنش تزریق شدند و واکنش توسط مگنت در دمای اتاق صورت گرفت. محصول هتروسیکل حاصل پس از خالص‌سازی، توسط تست‌های نقطه‌ی ذوب، کروماتوگرافی لایه نازک، روش‌های طیف‌سنجی مادون قرمز FTIR و رزونانس مغناطیسی هسته ^1H NMR و ^{13}C NMR شناسایی شد.

و) توضیح اشکال، نقشه و نمودارها

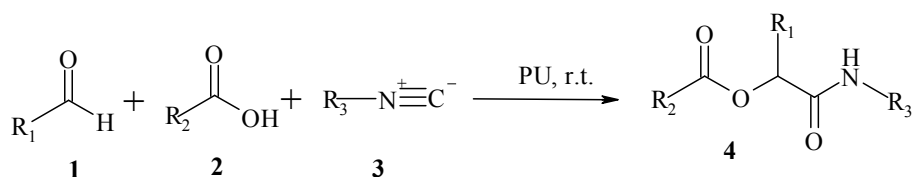
شکل‌های مربوط به واکنش‌های چندجزئی انجام گرفته و مکانیسم پیشنهادی برای واکنش نوعی Bienaymé در زیر آمده است.



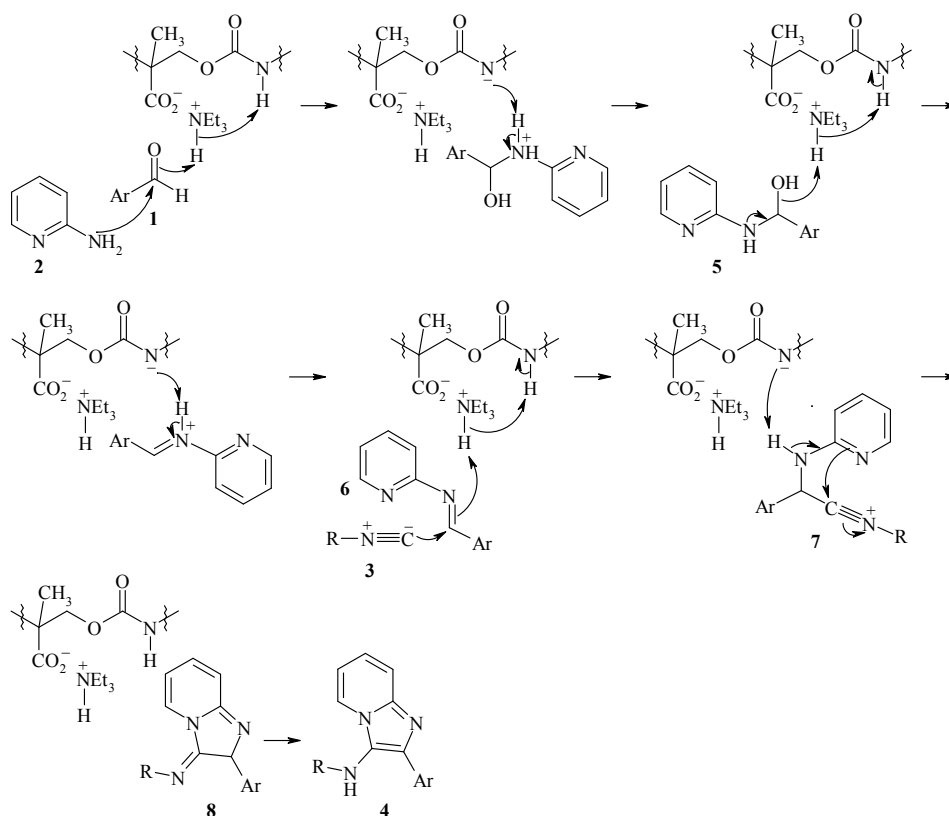
شکل ۱. سنتز ایمیدازو [۱،۲-a] پیریدین‌ها، با استفاده از واکنش سه جزئی ۲-آمینو پیریدین با یک آلدهید و ایزوسیانید



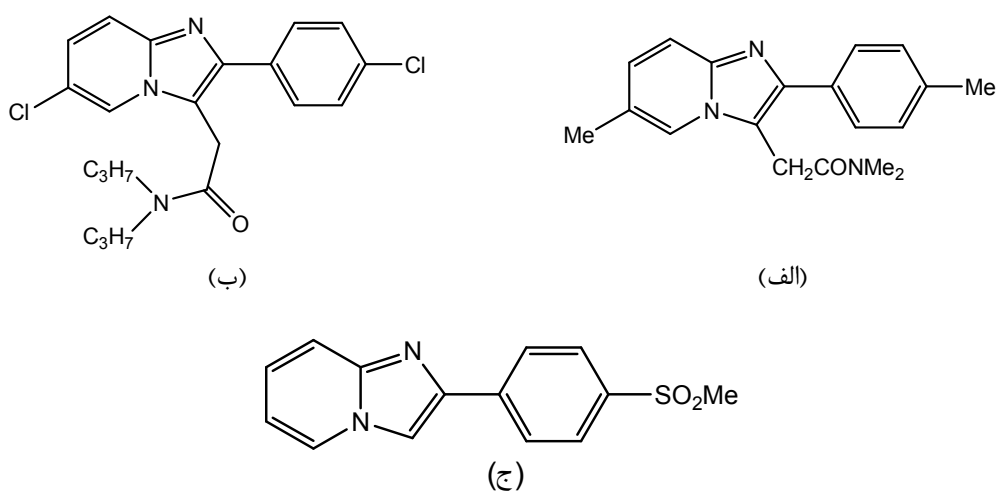
شکل ۲. واکنش یوگی، یک واکنش چهار جزئی بین یک آمین نوع اول یا دوم، آلدهید، کربوکسیلیک اسید و ایزوسیانید



شکل ۳. واکنش پسرینی، واکنشی سه جزئی بین یک آلدهید، کربوکسیلیک اسید و ایزوسیانید



شکل ۴. مکانیسم پیشنهادی واکنش Bienaymé در حضور پلی‌پورتان به عنوان محیط واکنش



شکل ۵. ساختار برخی از مواد هتروسیکل دارای خواص پزشکی؛ (الف) زولپیدم، (ب) آلپیدم و (ج) زولمیدین

۳- نتایج

- (۱) تشکیل محصولات حاصل از انجام واکنش چندجزئی در محیط پلی‌یورتان پایه آبی در حین واکنش و پس از آن، توسط تست‌های نقطه‌ی ذوب و کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) مشخص شدند.
- (۲) نتایج حاصله از دستگاه FTIR وجود نوارهای جذبی مشخصه‌ی پلی‌یورتان و هر یک از محصولات حاصل از واکنش چندجزئی در محیط پلی‌یورتان را به خوبی به اثبات رسانید.
- (۳) نتایج حاصله از دستگاه $^1\text{H NMR}$ علاوه بر اثبات ساختار پلی‌یورتان سنتز شده و محصولات حاصل از واکنش‌های انجام شده در آن، به منظور تعیین میزان راندمان واکنش نیز به کار گرفته شد.
- (۴) ساختار شیمیایی پلی‌یورتان سنتز شده و محصولات حاصل از واکنش‌های چندجزئی توسط روش طیف‌سنجی $^{13}\text{C NMR}$ نیز به اثبات رسیدند.

۴- خلاصه‌ای از توصیف اختراع؛

واکنش‌های چند جزئی، دسته‌ای از واکنش‌های آلی هستند که در آنها چند واکنشگر (سه یا بیشتر) طی یک واکنش تک ظرفی به ترکیب جدیدی تبدیل می‌شوند. بیشتر روش‌های سنتزی این گونه واکنش‌ها، به دلیل مدت زمان طولانی واکنش، پیچیده شدن واکنش به دلیل تعدد انواع محصولات پس از مرحله‌ی work-up، شرایط سخت برخی از روش‌ها و مقدار بازده پایین واکنش، نیازمند مطالعه‌ی جامع‌تری می‌باشند. از سوی دیگر پلی‌یورتان‌ها، پلیمرهایی با خواص و کاربردهای ویژه می‌باشند که از واکنش (polyaddition) گروه‌های عاملی ایزوسیانات و هیدروکسیل حاصل می‌شوند. به دلیل ساختار به شدت قطبی گروه‌های یورتان و ساختار کم‌قطبی پلی‌ال (با توجه به نوع پلی‌ال مورد استفاده) موجود در ساختار پلی‌یورتان و طبیعت نیمه قطبی واکنشگرها در واکنش‌های آلی ذکر شده انتظار می‌رود، پلی‌یورتان محیطی بسیار مناسب برای انجام این واکنش‌ها تلقی گردد. برای تهیه‌ی پلی‌یورتان آنیونی پایه آبی، در ابتدا مقادیر معینی از پلی‌ال اتری و دی‌ایزوسیانات توزین و به درون راکتور تزریق شدند. پس از تشکیل پیش‌پلیمر حاوی گروه‌های انتهایی ایزوسیانات، محلول مونومر آب‌دوست در دما و مدت زمان مشخص به پیش‌پلیمر تهیه شده افزوده شد و واکنش برای مدت زمان معینی همزده شد. سپس مقدار لازم از زنجیر افزاینده‌ی دی‌الی به سیستم اضافه گشت و پس از گذشت مدت زمان معین، عامل خنثی کننده‌ی گروه‌های اسیدی به مخلوط در حال هم خوردن اضافه شد. در نهایت یک دی‌سپرسیون پایدار با درصد جامد دلخواه از طریق افزودن حجم معینی از آب به سیستم حاصل گردید. در مرحله‌ی بعد، پلیمر به دست آمده از مرحله‌ی قبل، به عنوان بستر واکنش جهت انجام واکنش‌های بعدی انتخاب شد. در طی واکنش تک مرحله‌ای Bienaymé، مقادیر مشخصی از واکنشگرهای ایزوسیانید، آلدهید و ۲-آمینوپیریدین همراه با مقدار معینی از پلی‌یورتان پایه آبی تهیه شده، در ظرف واکنش تزریق شدند و واکنش توسط مگنت در دمای اتاق صورت گرفت. محصول نهایی واکنش‌ها پس از خالص‌سازی از محیط پلیمری و مواد واکنش نداده، توسط تست‌های نقطه‌ی ذوب، کروماتوگرافی لایه نازک، روش‌های طیف سنجی مادون قرمز FTIR و رزونانس مغناطیسی هسته ^1H NMR و ^{13}C NMR شناسایی شد. جهت دسترسی به فرمولاسیون و راندمان بهینه، متغیرهای مختلف نظیر نسبت مولی هر یک از واکنشگرهای ایزوسیانید، آلدهید و ۲-آمینوپیریدین، نوع و تفاوت در استخلاف‌های هر کدام از واکنشگرها، نسبت مولی پلی‌یورتان به عنوان محیط واکنش نسبت به سایر واکنش دهنده‌ها، درصد جامد پلیمر تهیه شده در دی‌سپرسیون، نوع زنجیر افزاینده‌ی مورد استفاده، نحوه‌ی خالص‌سازی و حلال مورد استفاده جهت استخراج پلیمر از محصولات تغییر داده شدند.