



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 112888

(13) U

(51) МПК

C07C 233/56 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 11156**

(22) Дата подання заявки: **07.11.2016**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **26.12.2016**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **26.12.2016, Бюл.№ 24**

(72) Винахідник(и):

Толмачов Андрій Олексійович (UA)

(73) Власник(и):

**Толмачов Андрій Олексійович,
вул. Остапа Вишні, 5, кв. 22, м. Київ, 01103
(UA)**

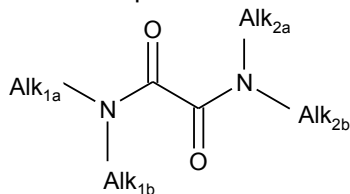
(74) Представник:

**Оцалюк Валентин Михайлович, реєстр.
№359**

(54) СПОСІБ ПАРАЛЕЛЬНОГО СИНТЕЗУ АЛІФАТИЧНИХ ОКСАМІДІВ

(57) Реферат:

Спосіб паралельного синтезу аліфатичних оксамідів загальної формули (I):



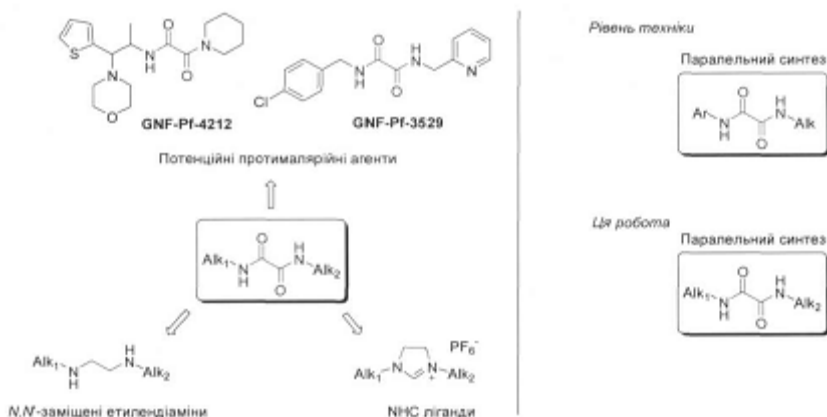
де

Alk_{1a} та Alk_{1b} кожен незалежно являє собою H або C₁-C₆алкіл, який необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкокси, C₃-C₁₀циклоалкілу, C₆-C₁₀арилу, C₂-C₉гетероарилу, галогену, -CN, NO₂, NH₂, -SC₁-C₆алкілу, -SOC₁-C₆алкілу, -SO₂C₁-C₆алкілу, -NSO₂C₁-C₆алкілу, -NHC₁-C₆алкілу, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NHCOOC₁-C₆алкілу, -NHCONHC₁-C₆алкілу, -CONHC₁-C₆алкілу, -COC₁-C₆алкілу, -COOC₁-C₆алкілу, -SC₁-C₆алкілу, -SOC₁-C₆алкілу або -SO₂C₁-C₆алкілу, де згадані C₁-C₆алкільні, C₃-C₁₀циклоалкільні, C₆-C₁₀арильні або C₂-C₉гетероарильні частини згаданих вище замісників можуть бути також заміщені одним або більшою кількістю додаткових замісників, незалежно вибраних з C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкокси, C₃-C₁₀циклоалкілу, C₆-C₁₀арилу, C₂-C₉гетероарилу, галогену, OH, -CN, NO₂ або NH₂.

UA 112888 U

Корисна модель стосується галузі органічної хімії, а саме способу одержання аліфатичних оксамідів, що можуть знайти застосування як біологічно активних сполук.

Концепція "Escape the Flatland" ("Відход від плоских") є важливою частиною сучасного процесу розробки ліків: як зазначається в недавніх публікаціях, складність і об'ємність молекул-кандидатів при пошуку ліків - серед основних характеристик. Концепція полягає у заміні плоских ароматичних частин в молекулі на зр³-збагачений фрагмент, який матиме позитивний вплив на важливі властивості ліків: він зменшує ліпофільність і токсичність, підвищує розчинність, проникність і поліпшує доступність при пероральному прийомі. Важливим аспектом цього є розробка відповідних методів для складання молекул з "насичених" фрагментів. Задачею останнього проекту було знайти спосіб синтезу різноманітних несиметричних N¹,N²-заміщених аліфатичних оксамідів. Такий фрагмент можна знайти у медичній і синтетичній органічній хімії, але простий синтетичний шлях до бібліотек N¹,N²-заміщених аліфатичних оксамідів залишався невідомим.



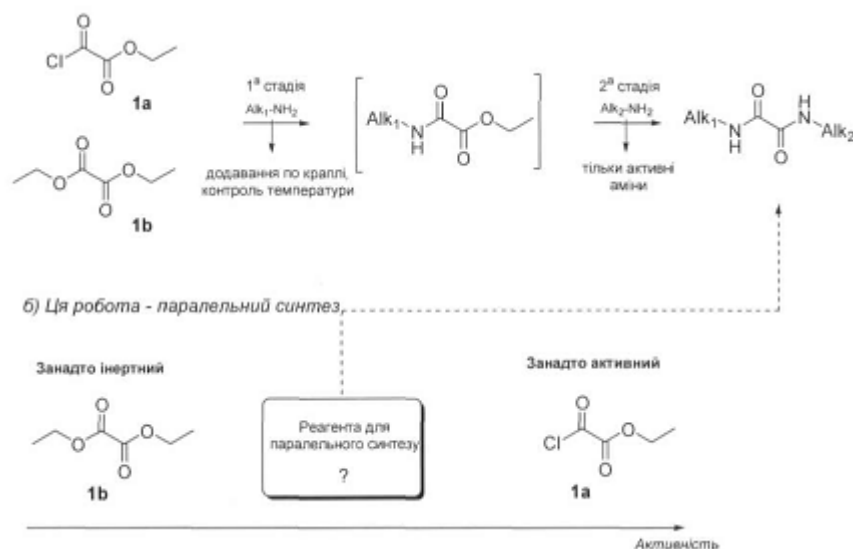
Типова стратегія отримання бібліотек сполук основана на паралельному синтезі.

Критерії паралельного синтезу:

- 1) використання простих реакцій та процедур;
- 2) використання доступних субстратів, які забезпечують різноманітність бібліотек;
- 3) застосованість методів до різних субстратів.

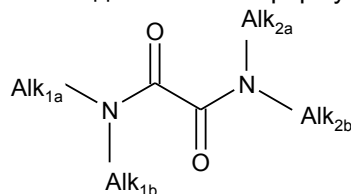
Поширений синтетичний підхід до несиметричних N¹,N²-заміщених аліфатичних оксамідів - поступовий аміноліз етилхлорооксоацетату (1a) [V.G. Albano, M. Bandini, M. Monari, E. Marcucci, F. Piccinelli, A. Umani-Ronchi, J. Org. Chem. 2006, 71, 6451-6458] чи діетилоксалату (1b) [J. B. Hynes, G. R. Gale, L. M. Atkins, D. M. Cline, K. F. Hill, J. Med. Chem. 1973, 16, 576-578.; X. Luo, C. Li, Y. Liang, Chem. Commun. 2000, 2091-2092]. На перший погляд, процедура задовольняє нашим критеріям, але ретельніше дослідження показало, що реагенти 1a і 1b були несумісні з паралельним синтезом. Аміноліз 1a енергійно відбувався з аліфатичними амінами і вимагав повільного додавання реагентів за низької температури для одержання чистого моноаміду. Аміноліз 1b з активними амінами був успішно досягнутий, але він зазнав невдачі зі стерично ускладненим аміно-субстратом. Вирішення дилеми "занадто активний - занадто інертний" може бути у введенні менш активного реагенту.

а) Відомий підхід - "колба" двостадійний синтез



Наш попередній досвід з несиметричними аліфатичними сечовинами показав, що заміна етилхлорформіату та діетилкарбонату на біс-2,2,2-трифторетильний аналог призводить до високої хемоселективності амінолізу. Таким чином, цей підхід уможливив паралельний синтез. Дійсно, помірно реактивний біс(2,2,2-трифторетил)карбонат довів свою ефективність з різними аліфатичними амінами при одержанні сечовин з виходами чистого продукту 30-90 %. Винахідник розширив цю стратегію на аліфатичні оксаміди, впровадивши 2,2,2-трифторетилноксалатні похідні як альтернативу відомих реагентів.

Відповідно, об'єктом даної корисної моделі став однореакторний спосіб паралельного синтезу ускладнених аліфатичних оксамідів загальної формули (I):



де

Alk_{1a} та Alk_{1b} кожен незалежно являє собою H або C₁-C₆алкіл, який необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників незалежно вибраних з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆алкокси, C₃-C₁₀циклоалкілу, C₆-C₁₀арилу, C₂-C₉гетероарилу, галогену, -CN, NO₂, NH₂, -SC₁-C₆алкілу, -SOC₁-C₆алкілу, -SO₂C₁-C₆алкілу, -NSO₂C₁-C₆алкілу, -NHC₁-C алкілу, -N(C₁-C₆ алкілу)₂, -NHCOOC₁-C₆алкілу, -NHCONHC₁-C₆алкілу, -CONHC₁-C₆алкілу, -COC₁-C₆алкілу, -COOC₁-C₆алкілу, -SC₁-C₆алкілу, -SOC₁-C₆алкілу або -SO₂C₁-C₆алкілу, де згадані C₁-C₆алкільні, C₃-C₁₀циклоалкільні, C₆-C₁₀арильні або C₂-C₉гетероарильні частини згаданих вище замісників можуть бути також заміщені одним або більшою кількістю додаткових замісників незалежно вибраних з C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкокси, C₃-C₁₀циклоалкілу, C₆-C₁₀ арилу, C₂-C₉гетероарилу, галогену, OH, -CN, NO₂ або NH₂;

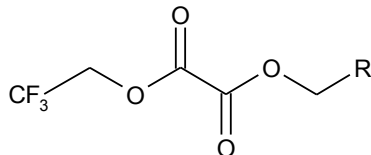
або Alk_{1a} та Alk_{1b} можуть бути об'єднані разом утворюючи 5- або 6-членну циклічну систему, що містить як елемент кільця атом N до якого вони приєднані, і необов'язково містить в кільці ще один додатковий гетероатом, такий як N, O або S, де утворене кільце необов'язково заміщене одним або більшою кількістю замісників незалежно вибраних з =O, C₁-C₆алкілу, C₆-C₁₀арилу, де C₁-C₆алкільний та C₆-C₁₀арильний фрагмент необов'язково заміщені одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з галогену, OH, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкокси, C₃-C₁₀циклоалкілу, C₆-C₁₀арилу, -COOC₁-C₆алкілу;

Alk_{2a} та Alk_{2b} кожен незалежно являє собою H або C₁-C₆ алкіл, який необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкокси, C₃-C₁₀циклоалкілу, C₆-C₁₀арилу, C₂-C₉гетероарилу, галогену, -CN, NO₂, NH₂, -SC₁-C₆алкілу, -SOC₁-C₆алкілу, -SO₂C₁-C₆алкілу, -NSO₂C₁-C₆алкілу, -NHC₁-C₆алкілу, -N(C₁-C₆ алкіл)₂, -NHCOOC₁-C₆алкілу, -NHCONHC₁-C₆алкілу, -CONHC₁-C₆алкілу, -COC₁-C₆алкілу, -COOC₁-C₆алкілу, -SC₁-C₆алкілу, -SOC₁-C₆алкілу або -SO₂C₁-C₆алкілу, де згадані C₁-C₆алкільні, C₃-C₁₀циклоалкільні, C₆-C₁₀арильні або C₂-C₉гетероарильні частини згаданих вище замісників можуть бути також заміщені одним або більшою кількістю додаткових замісників, незалежно

вибраних з C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкокси, C₃-C₁₀циклоалкілу, C₆-C₁₀арилу, C₂-C₉гетероарилу, галогену, OH, -CN, NO₂ або NH₂;

або Alk_{2a} та Alk_{2b} можуть бути об'єднані разом утворюючи 5- або 6-членну циклічну систему, що містить як елемент кільця атом N, до якого вони приєднані, і необов'язково містить в кільці ще один додатковий гетероатом, такий як N, O або S, де утворене кільце необов'язково заміщене одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з =O, C₁-C₆алкілу, C₆-C₁₀арилу, де C₁-C₆алкільний та C₆-C₁₀арильний фрагмент необов'язково заміщені одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з галогену, OH, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкокси, C₃-C₁₀циклоалкілу, C₆-C₁₀арилу, -COOC₁-C₆алкілу;

що включає приведення в контакт оксалату формули (II):



де R являє собою H, Me або CF₃;

спочатку з аміном формули (III):

Alk_{1a}Alk_{1b}HN

де Alk_{1a} та Alk_{2b} є такими як визначено вище;

а потім з аміном формули (IV):

Alk_{2a}Alk_{2b}HN

де Alk_{2a} та Alk_{2b} є такими як визначено вище;

з одержанням N¹,N²-заміщених оксамідів загальної формули (I).

Вказані вище реакції оксалату (II) з амінами (III) та (IV), необов'язково проводять при нагріванні.

Термін "C₁-C₆ алкіл" стосується алкільного радикала, що має від одного до шести атомів вуглецю, і має нерозгалужену або розгалужену будову. Прикладами алкільних груп є, але не обмежується, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, 2-пентил, 3-пентил, ізопентил, неопентил, (R)-2-метилбутіл, (S)-2-метилбутіл, 3-метилбутіл, 2,3-диметилпропіл, 2,3-диметилбутіл, гексил і т.і.

Термін "C₁-C₆алкокси", стосується алкокси радикала, що має від одного до шести атомів вуглецю, що мають нерозгалужену або розгалужену будову. Алкокси групами є, але не обмежується, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, гексилокси і т.і.

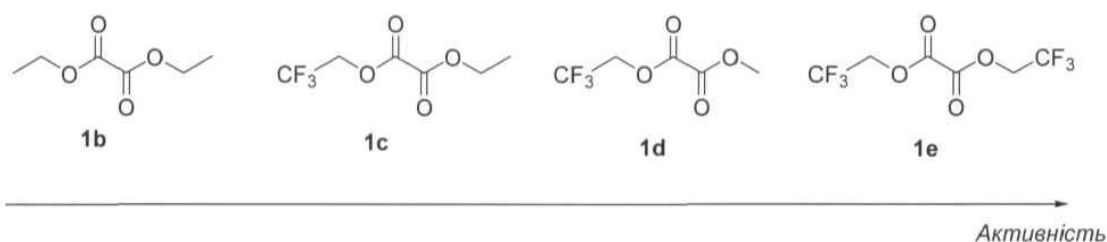
Термін "C₃-C₁₀циклоалкіл", як тут використовується, стосується моно, конденсованих або місткованих біциклічних або трициклічних карбоциклічних кілець, що містять, в деяких втіленнях, від трьох до десяти атомів вуглецю. Як тут використовується, циклоалкільні кільця можуть необов'язково містити один або два подвійні зв'язки. Термін "циклоалкіл" також включає спіроциклоалкільні групи, включаючи поліциклічні системи, зв'язані через один атом. Циклоалкільними групами є, але не обмежується, циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[3.2.1]октаніл, біцикло[5.2.0]нонаніл, адамантил і т.і.

Термін "C₆-C₁₀ арил", як тут використовується, стосується групи, що походить від ароматичного вуглеводню, що містить від шести до десяти атомів вуглецю. Прикладами таких груп є, але не обмежується, феніл і нафтил. Термін "арил" також включає конденсовані поліциклічні ароматичні системи, в яких ароматичне кільце є конденсованим з одним або більше кілець. Прикладами є, але не обмежується, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил і 2-антрацил. Також включеними в межі рамок терміну "арил", як тут використовується, є група, в якій ароматичне кільце є конденсованим з одним або більше неароматичних кілець, таким як інданіл, фенантридиніл або тетрагідронафтил, де радикал або точка приєднання знаходиться на ароматичному кільці.

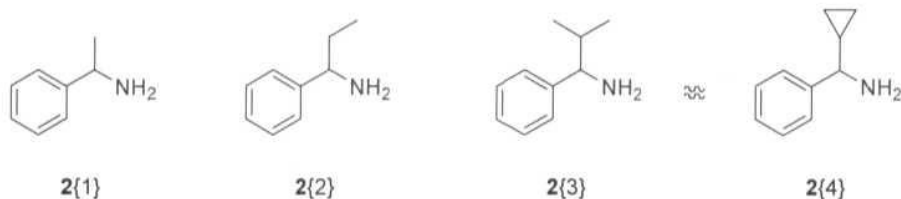
Термін "C₂-C₉ гетероарил, як тут використовується, стосується ароматичної моноциклічної або біциклічної гетероциклічної групи, що має загалом від 5 до 9 атомів в кільці, і що містить від 2 до 9 атомів вуглецю і від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з азоту, кисню і сірки, за умови, що кільце згаданої групи не містить два сусідні атоми кисню або два сусідні атоми сірки. Гетероарильні групи є бензо-конденсованими циклічними системами. Прикладами гетероарильних груп є, але не обмежується, піроліл, фурил, тієніл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, тριαзоліл, оксадіазоліл, фуразаніл, тіадіазоліл, тіазоліл, тетразоліл, піридиніл, піразиніл, піримідил, піридазиніл, триазиніл, індоліл, ізоіндоліл, індолізиніл, бензофураніл, бензотіофеніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, фууро[3,2-

б)піридиніл, бензотіазоліл, бензофуразаніл, пуриніл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл, цинолініл, фталазиніл, піридо[3,4-б]піримідил, піридиніл і т.і.

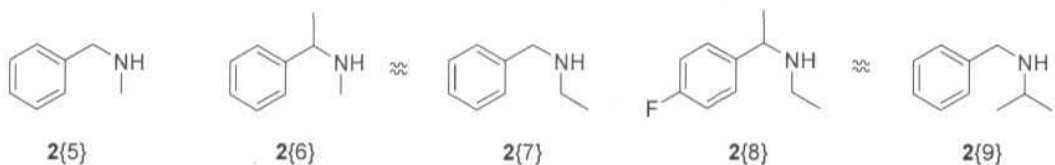
Розроблений однореакторний спосіб включає два типи реагентів: аміни і оксалати, і перша частина дослідження полягала у визначенні оптимального оксалатного реагенту, а друга частина мала визначити обмеження способу. Для отримання оксалатних реагентів, ми вибрали три відомі похідні 2,2,2-трифторетилу: етил (2,2,2-трифторетил)оксалат (1с), метил (2,2,2-трифторетил)оксалат (1d) і біс(2,2,2-трифторетил)оксалат (1е), і 1b як еталон. Ефективність амінолізу зростає зі зменшенням величини рКа спирту, якому відповідає вибраний естер (значення рКа для етанолу, метанолу та 2,2,2-трифторетанолу є 16, 15,5 та 12,5, відповідно). Реакційна здатність цих реагентів, таким чином, збільшиться від 1b до 1е. Як аминні субстрати були вибрані 36 аліфатичних амінів з нашого складу, 11 з яких - для оптимізації умов реакції (набір 2). Увагу було зосереджено на оптимізації реакцій просторово-ускладнених амінів, тому що вони були основними причинами невдач у реакціях амінолізу. Аміносубстрати було розділено на групи за ускладненими первинними (групи 1, 2{1-4}) і ускладненими вторинними амінами (група 2, 2{5-9}), але також були включені два неутруднені або активні аміни (група 3, 2{10-11}), щоб дослідити більше комбінацій. Фенілвмісні аміни були вибрані для легкої ідентифікації за допомогою РХ-МС.



Група 1: "утруднені" первинні аміни



Група 2: "утруднені" вторинні аміни



Утруднення

Група 3: "активні" первинні і вторинні аміни



Оксалат-реагенти мають підтримувати а) Хемоселективне утворення естеру моноаміду, але не побічних продуктів - симетричних бісамідів при першому амінолізі і б) ефективне перетворення естеру моноаміду в продукт при другому амінолізі. Для того, щоб визначити оптимальну похідну оксалату, ми провели 72 реакції (по 18 на оксалат) на мілімолярній шкалі при введенні ускладнених амінів 2 {1-9}, групи 1, 2, в першому амінолізі і активних амінів 2 {10-

11}, група 3, - в другому амінолізі (таблиця 1). Було використано одностадійну процедуру, схожу з процедурою для несиметричних аліфатичних сечовин. Віалу з розчином першого аміну 2 (1 екв) і оксалату (1 екв) у ацетонітрилі (1 мл) витримували при кімнатній температурі протягом 12 год. при періодичному струшуванні. Потім додавали 1 екв 2 {10} або 2 {11} (1 екв) і реакційну суміш нагрівали при 100° С протягом 6 годин. Застосували дві різні процедури обробки в залежності від характеру реакційних сумішей. Якщо продукт випадав в осад, його фільтрували і сушили в сушильній шафі. В інших випадках, проводили екстракцію CHCl_3 . Вміст продукту в сирих сумішах визначали за допомогою РХ-МС або ^1H ЯМР. Зразки з чистотою нижче 90 %, піддавали флеш-хроматографії. Всі синтезовані сполуки були охарактеризовані з використанням ЯМР ^1H і ^{13}C і РХ-МС, щоб підтвердити їх ідентичність і чистоту.

Комбінаторний підхід часто означає низькі виходи для чистих продуктів, незважаючи на високий вміст продукту в сирих сумішах після реакції. Низькі виходи часто є результатом застосування єдиного методу очищення, що є оптимальним для більшості сполук, але не для всього набору. Аналіз, оснований на ізолюваних виходах може призвести до неправильних висновків про ефективність досліджуваної реакції. Тому ми використовували вміст продукту в сирому зразку як основний параметр при аналізі отриманих даних.

Експерименти виявили два випадки з урахуванням типів амінів. Реакції, де використовуються ускладнені первинні аліфатичні аміни (Таблиця 1), були успішними з несиметричними реагентами 1с і 1d, вміст продукту в неочищеній суміші був 70-96 %. Реагент 1b був менш ефективний, ніж 1с і 1d при тих же умовах, в той час як експерименти з 1е не вдалися, і дали в основному симетричні побічні продукти. Ізолювані виходи для оксамідів 3 {1-4, 10-11} були вище в реакції з реагентами 1с і 1d, ніж в реакціях з 1b. Ми були не в змозі ізолювати сполуки 3 {1,10-11}, 3 {2,10-11}, і 3 {3,11} в експериментах з 1е.

Утворення естеру моноаміду вимагає збалансованої активності аміну і оксалату, щоб забезпечити повне завершення реакції, але уникнути симетричних побічних продуктів. Акцепторні 2,2,2-трифторетил-групи могли б модулювати активність досліджуваних оксалатів. Цей ефект підтримує хемоселективне утворення складних естерів моноамідів з реагентів 1с-d і ускладнених первинних аліфатичних амінів 2 {1-4} в той час як 1е пройшли повний аміноліз, що дало симетричні бісаміди.

Аналіз неочищених сумішей для експериментів 3 {1-4, 10-11} чітко довів висновок, наведений вище. Крім того, ці експерименти підтримали нашу концепцію: заміщення етильної групи на 2,2,2-трифлуоретильну позитивно впливає на перший аміноліз, що приводить до більших виходів чистого продукту в реакціях з 1с і 1d, ніж ті, що з 1b. Об'єднані дані, таким чином, дозволяють визначити оксалати 1с або 1d як оптимальні реагенти в паралельному синтезі N^1 N^2 -заміщених аліфатичних оксамідів (процедура А, в експериментальній частині).

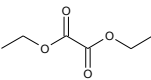
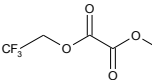
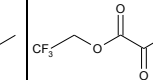
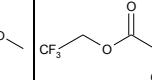
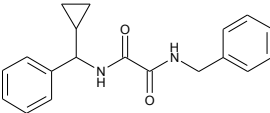
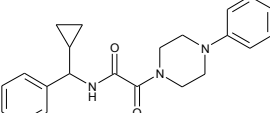
Реакції, де використовується стерично ускладнений вторинний аліфатичний амін (Таблиці 2), були успішними з реагентом 1е, в той час як з 1b, 1с, 1d реакції не відбувались. Аналіз РХ-МС показав вміст продукту 54-97 % в дослідах з 1е - щонайменше в 2,5 рази більший, ніж з іншими оксалатними реагентами.

Таблиця 1

Визначення оптимального оксалатного реагенту, випадок 1: група 1 та група 3 амінів

<p>1b, 1c, 1d, 1e</p> <p>1) $\text{Alk}-\text{NH}_2$ 2{1-4} к.т., 12 г</p> <p>2) 2{10,11} 100 °C, 6 г</p> <p>3</p> <p>Група 1: "утруднені" первинні аміни</p> <p>Група 3: "активні" аміни</p>						
№		Синтезовані оксаміди, набір 3	Продукт в сирому зразку		(%)/ Ізольований вихід (%)	
			1b	1c	1d	1e
1	3{1,10}		65/38	87/40	96/78	43/<5*
2	3{1,11}		49/17	76/38	76/42	<5
3	3{2,10}		74/53	92/79	95/78	35/<5
4	3{2,11}		51/35	73/47	84/39	<5
5	3{3,10}		61/20	81/61	96/78	53/17
6	3{3,11}		42/<5	71/23	84/47	7/<5

Продовження таблиці 1

№		Синтезовані оксаміди, набір 3	Продукт в сирому зразку		(%)/ Ізольований вихід (%)	
			 1b	 1c	 1d	 1e
7	3(4,10}		65/48	89/73	85/35	61/21
8	3(4,11}		48/10	70/37	72/58	74/25

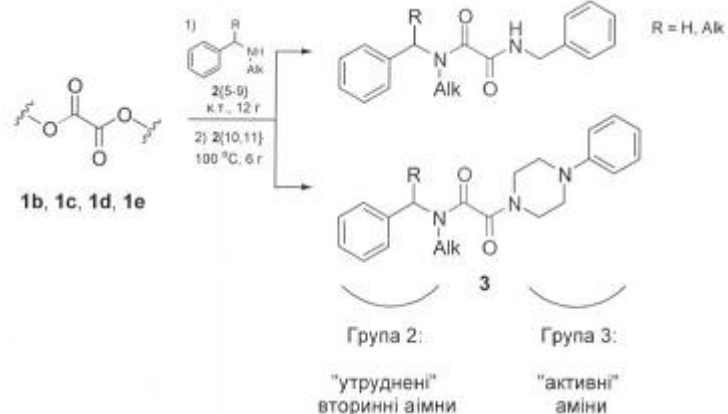
- вміст продукту був визначений РХ-МС або ^1H ЯМР; * - низький вміст продукту чи суміші комплексів в сирому зразку зробив очищення неможливим

Реакція з 1b, 1c та 1d призводить до збільшення кількості побічних продуктів, таких як бензил або естер моноаміду 1-фенілпіперазину, біс(бензил) або біс(1-фенілпіперазенил) оксамідів та непрореагованих амінів. Вміст продукту в більшості експериментів з 1c та 1d був менше 20 %, для 1b - менше 5 %, що зробило їх очищення непрактичним.

Група з вторинних амінів 2{5-9} потребувала активнішого карбонільного субстрату для повного проходження амінолізу: абсолютні значення розрахункових парціальних зарядів на атомах азоту аміногрупи були набагато менше для ускладнених вторинних амінів в порівнянні з первинними ускладненими амінами. Таким чином, ускладнені вторинні аміни реагуватимуть з 1e більш ефективно, ніж з 1b-d (які є надто інертними для цих аміно субстратів) з отриманням відповідного естерів моноамідів. Експериментальні дані підтвердили цей висновок, показуючи 100 % успіх в реакціях з 1e, 33 % в реакціях з 1c і 1d і менш ніж 5 % в реакціях з 1b. Ці дані дозволили визначити оксалат 1e, як оптимальний реагент в паралельному синтезі N^1, N^2 -заміщених аліфатичних оксамідів при використанні ускладнених вторинних амінів і активних амінів (процедура В, в експериментальній частині).

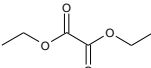
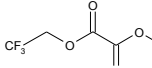
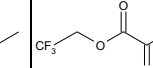
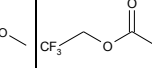
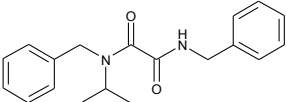
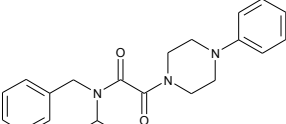
Таблиця 2

Визначення оптимального оксалатного реагенту, випадок 1: група 2 та група 3 амінів



№		Синтезовані оксаміди, набір 3	Продукт	в сирих зразках	(%)/Ізольовані	ВИХОДИ (%)
1	3(5,10)		29/<5*	68/18	74/12	93/75
2	3(5,11)		9/<5	13/<5	34/< 5	91/77
3	3(6,10)		<5	73/20	60/15	99/79
4	3(6,11)		<5	II/<5	27/6	96/86
5	3(7,10)		<5	70/18	61/20	97/74
6	3(7,11)		<5	8/<5	24/<5	90/66
7	3(8,10)		<5	18/<5	61/10	80/27
8	3(8,11)		<5	10/<5	25/<5	54/15

Продовження таблиці 2

№		Синтезовані оксаміди, набір 3	Продукт	в сирих зразках	(%)/ Ізольовані	ВИХОДИ (%)
						
9	3{9,10}		<5	31/<5	<5/<5	95/68
10	3{9,11}		<5	14/<5	25/<5	87/72

- вміст продукту був визначений РХ-МС або ^1H ЯМР; * - низький вміст продукту або велика кількість побічних продуктів у сирій суміші роблять очищення неможливим

Після перших експериментів ми також спрямовували увагу на вивчення обмежень (якщо такі є) нашого підходу.

5 Випадок 1: реакція між малоактивним оксалатом і ускладненим аміном. Низька реакційна здатність складних естерів моноамідів може призвести до низьких або нульових виходів, ми розробили дві серії експериментів, в яких обидва аміни були ускладненими (записи 1-8 в таблиці 3, набір 4.1; записи 1-8 в таблиці 4, набір 5.1). Набір 4.1 містить ускладнені первинні аміни 2 {3} як перший аміноsubstrат і набори 1 або 2 як другий аміноsubstrат. Для набору 4.1, ми використовували реакції з оксалатом 1d через вищі виходи в експериментах з оптимізації, ніж для етилового аналога. Набір 5.1 містив ускладнені вторинні аміни 2 {8} як перший аміноsubstrат і набори 1 і 2 як другий аміноsubstrат. Для набору 5.1, ми використовували реакції з оксалатом 1e відповідно до змінених умов для другого амінолізу, щоб забезпечити повне перетворення складних естерів моноамідів в продукти (див. нижче).

15 РХ-МС-аналіз сирих сумішей набору 4.1 показав високий вміст продукту для експериментів з амінами 2 {1-2}, 2 {4-5}, із помірними виходами чистих продуктів. Але експерименти з більш ускладненими амінами 2 {6} - 2 {9} не вдалися, і в більшості випадків були отримані метилові естери моноамідів. Збільшення тривалості другого амінолізу - нагрівання протягом 12 год. при 100° С - ніяк не впливає на ефективність перетворення проміжного продукту. Простим рішенням для вирішення цієї проблеми був перехід до процедури В, оскільки складний 2,2,2-трифторетильний естер є більш активним, ніж метильний аналог. Використовуючи такий підхід, ми отримали бажаний оксамід з помірними виходами (Рядки 3, 9-12 у таблиці 4).

20 РХ-МС-аналіз сирих сумішей набору 5.1 показав позитивні результати в реакціях з первинними і менш ускладненими вторинними ациклічними амінами 2 {5} (Записи 1-5 в таблиці 4). Експерименти з більш ускладненими вторинними амінами не вдалися, і давали відповідні естери моноамідів (Рядки 6-8 в таблиці 4). Збільшення тривалості другого амінолізу до 36 год. виявилось невдалим.

30 Випадок 2: реакція активних оксалатних реагентів із ускладненими амінами. Ми провели реакцію з двома трет-бутилвмісними амінами 2 {18} і 2 {19} як перший аміноsubstrат і двох "активних" амінів 2 {11} і 2 {29}. Експерименти були успішними з сильно ускладненим первинним аміном 2 {18} (Рядки 15-16 в таблиці 3), але не з сильно ускладненим вторинним аміном 2 {19}, з яким реакція не відбувалась (рядки 13-14 в таблиці 4).

35 Випадок 3: реакція додатково функціоналізованого аміну або гетарил-аміну. Оцінювався наш підхід до аліфатичних амінів з популярними в медичній хімії групами: заміщені фенільні кільця (записи 9-12, 19, 20 в таблиці 3), 5-, 6-членні гетероцикли (записи 10, 12, 17-24 в таблиці 3), гідроксил (записи 9, 13, 14 в таблиці 3), і морфолін (записи 11, 16, 21, 23 в таблиці 3). Всі експерименти були вдалі, а також було показано, що

Наш спосіб може бути застосований з різними феніл- і гетарилвмісними аміноsubstrатами субстратами;

Введення електроноакцепторних або електронодонорних груп в кільце не мало істотного впливу на вихід;

Наш метод може бути застосований до амінів з додатковими функціональними групами.

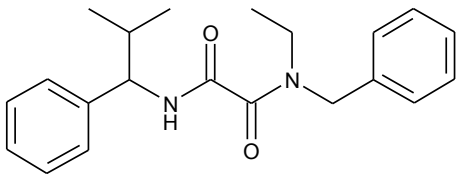
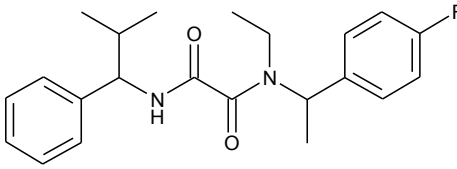
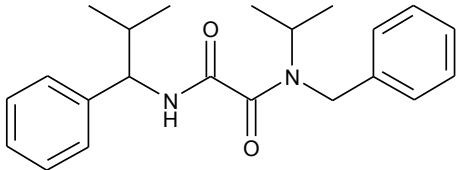
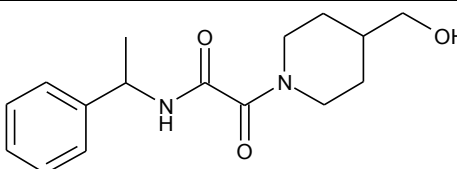
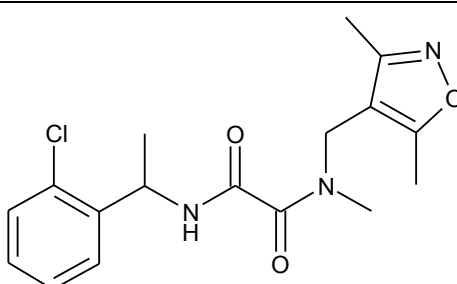
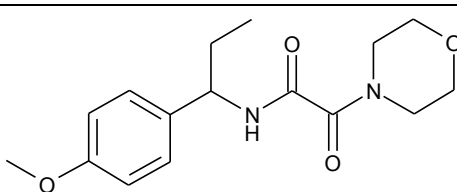
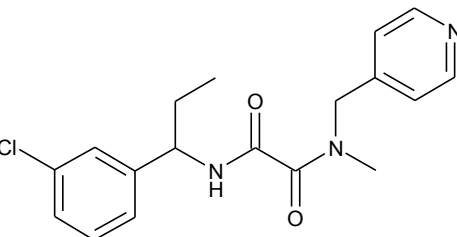
- 5 Таким чином, однореакторна методика для N¹,N²-заміщених аліфатичних оксамідів, що слабо реагують з аліфатичними амінами, залишається складною і являє собою потенційне обмеження нашого підходу.

Таблиця 3

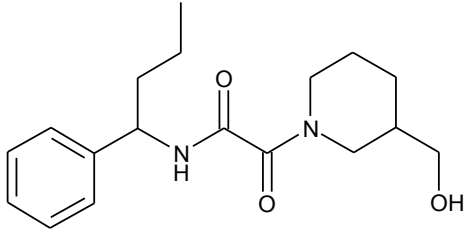
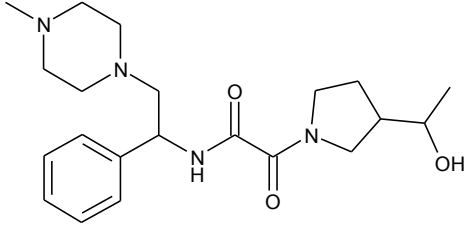
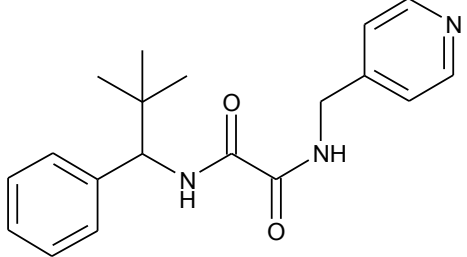
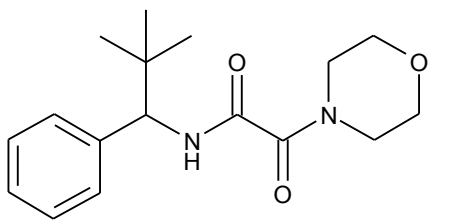
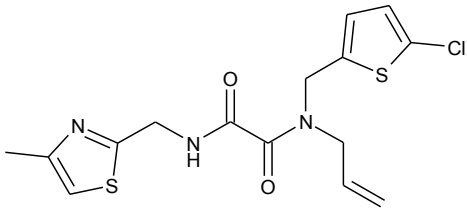
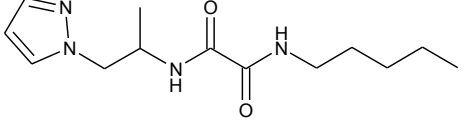
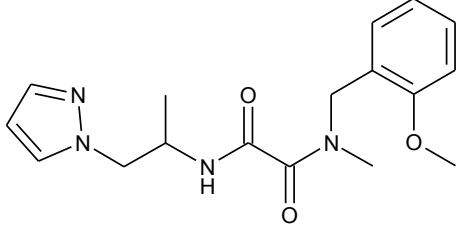
Визначення обмежень методу: ускладнений первинний амін як перший аміносубстрат

№		Синтезовані оксаміди, набір 4	Продукт # в сирих зразках Ізольований вихід (%)
1	4{3,1}		75/68
2	4{3,2}		91/66
3	4{3,4}		91/54
4	4{3,5}		74/34
5	4{3,6}		17/6

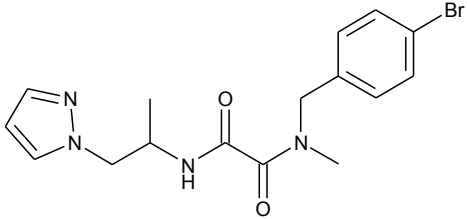
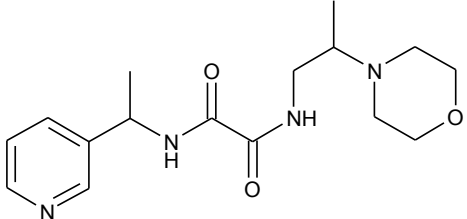
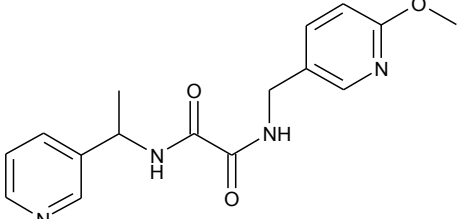
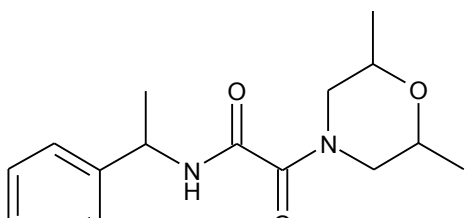
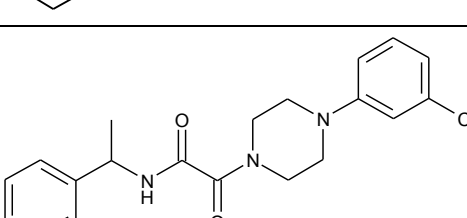
Продовження таблиці 3

№		Синтезовані оксаміди, набір 4	Продукт # в сирих зразках Ізольований вихід (%)
6	4{3,7}		30/10
7	4{3,8}		<5*
8	4{3,9}		<5
9	4{12,27}		71/28
10	4{13,34}		58/34
11	4{14,29}		75/46
12	4{15,36}		42/22

Продовження таблиці 3

№		Синтезовані оксаміди, набір 4	Продукт # в сирих зразках Ізольований вихід (%)
13	4{16,28}		87/38
14	4{17,26}		85/38
15	4{18,10}		42/23
16	4{18,29}		58/35
17	4{20,27}		90/22
18	4{21,23}		95/45
19	4{21,32}		43/27

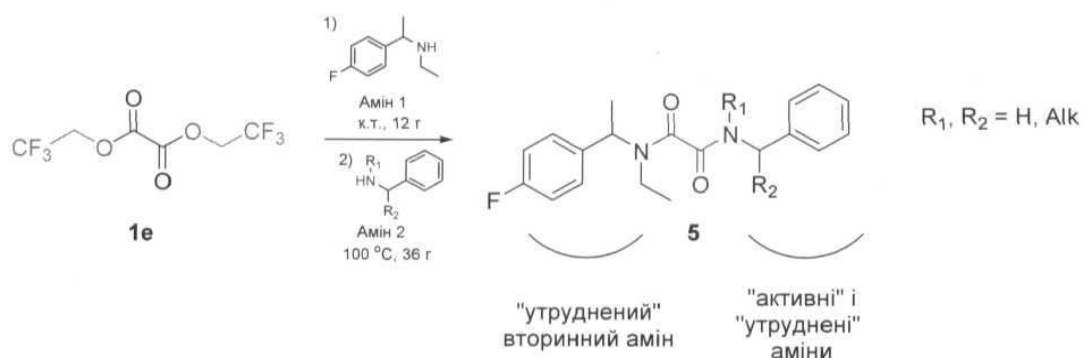
Продовження таблиці 3

№		Синтезовані оксаміди, набір 4	Продукт [#] в сирих зразках Ізольований вихід (%)
20	4{21,33}		43/15
21	4{22,24}		91/83
22	4{22,25}		95/65
23	4{22,30}		85/50
24	4{22,31}		61/47

[#] - вміст продукту був визначений РХ-МС або ¹Н ЯМР; * - низький вміст продукту або велика кількість побічних продуктів у сирій суміші роблять очищення неможливим

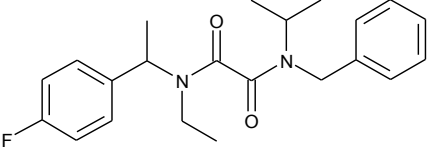
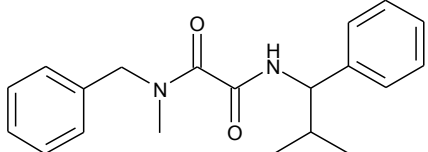
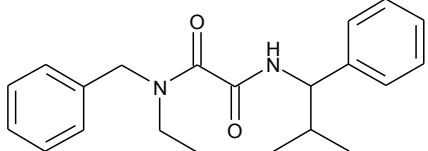
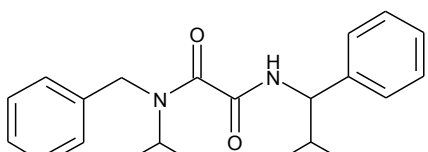
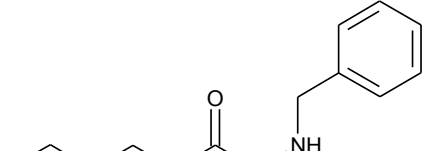
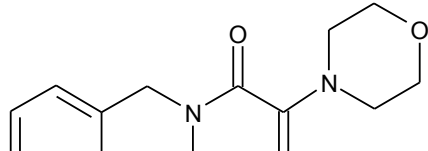
Таблиця 4

Визначення обмежень методу: ускладнений вторинний амін як перший аміносубстрат



№		Синтезовані оксаміди, набір 5	Продукт в сирому зразку (%) / Ізольований вихід (%)
1	5{8,1}		78/50
2	5{8,2}		79/47
3	5{8,3}		49/30
4	5{8,4}		60/51
5	5{8,5}		85/42
6	5{8,6}		10/<5*
7	5{8,7}		9/<5

Продовження таблиці 4

№		Синтезовані оксаміди, набір 5	Продукт в сирому зразку (%) / Ізольований вихід (%)
8	5{8,9}		44/<5
9	5{5,3}		88/59
10	5{6,3}		75/44
11	5{7,3}		71/35
12	5{9,3}		85/53
13	5{19,10}		<5
14	5{19,29}		<5

- вміст продукту був визначений РХ-МС або Н¹ ЯМР; * - низький вміст продукту або велика кількість побічних продуктів у сирій суміші роблять очищення неможливим

Був розроблений простий однореакторний синтетичний підхід до N¹,N²-заміщених аліфатичних оксамідів. Підхід використовує поступовий аміноліз 2,2,2-трифлуоретил оксалатів: метил-(2,2,2-трифлуоретил)оксалату і біс-(2,2,2-трифлуоретил)оксалату. Характер першого аміноsubstrату визначає вибір оксалатного реагенту. Були оптимізовані умови реакції і досліджено одержання 52 нових оксамідів, синтезованих у міліграмових масштабах зі структурно різноманітних аліфатичних амінів, включаючи гетарилвмісні і функціоналізовані субстрати. Розроблений підхід стане корисним інструментом для синтетичних і лікарських хімічних досліджень, які дозволяють розширити різноманітність аліфатичних оксамідів.

Експериментальна частина

Всі хімічні речовини і розчинники було отримано з Enamine і використано без додаткового очищення. Етил-(2,2,2-трифлуоретил)оксалат, метил-(2,2,2-трифлуоретил)оксалат і біс-(2,2,2-трифлуоретил)оксалат було синтезовано відповідно до раніше описаних методик. ^1H і ^{13}C -ЯМР-спектри отримували на спектрометрі Bruker Avance DRX 400 і Bruker Avance DRX 500 з використанням DMSO-d_6 як розчинника і тетраметилсилану (TMS) як внутрішнього стандарту. ІЧ-спектри реєстрували на Perkin-Elmer Spectrum BX II. Елементний аналіз було проведено на мікроаналізаторі Vario MICRO Cube (Elementar). Точки плавлення було визначено на апараті Buchi для визначення температури плавлення, результати не було кореговано. Дані РХ-МС було отримано на системі Agilent 1100 HPLC, оснащений діодною матрицею і мас-селективним детектором, колонка: Zorbax SB-C18, 4,6 мм×15 мм. Елюент, А, ацетонітрил - вода з 0,1 % TFA (95:5); В, вода з 0,1 % TFA. Якщо вміст продукту в неочищеному матеріалі був нижче 90 %, зразки було очищено з використанням програмного Combi-Flash-Tool за допомогою УФ-детектора і багаторазових колонок LukNova [градієнт елюювання; елюент. А, CHCl_3 ; Б, CHCl_3 ; метанол (7:3, за об'ємом)].

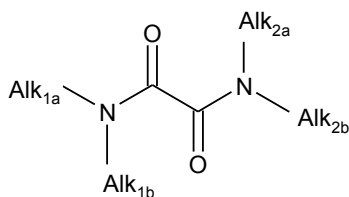
Оптимізовані процедури для паралельного синтезу несиметричних N^1, N^2 -заміщених аліфатичних амідів.

Процедура А. У ампулі на 8 мл розчиняли метил-(2,2,2-трифлуоретил)оксалат (1 ммоль) і 2-метил-1-фенілпропану-1-амін 2 {3} (1 ммоль) в 1 мл ацетонітрилу та струшували розчин при кімнатній температурі протягом 12 год. Тоді додавали 1-фенілпропан-1-амін 2 {2} (1 ммоль) і ампулу з реакційною сумішшю нагрівали при 100 °С протягом 12 год., щоб забезпечити повне перетворення естеру моноаміду. Продукт випадав у осад при охолодженні до кімнатної температури. Осад відфільтровували, суспендували в 1,5 мл ацетонітрилу і поміщали в ультразвукову ванну на 30 хв. Продукт, N^1 -(2-метил-1-фенілпропіл) - N^2 -(1-фенілпропіл) оксамід відокремлювали фільтруванням і сушили в печі. Вихід: 223 мг, 66 %. Білувата тверда речовина. Тпл. 173-175 °С. 14 (KBr): ν (cm^{-1}) 3299, 3035, 2970, 2930, 2872, 1650, 1510, 1213; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ =0,63 (м, 3H, CH_3), 0,79 (м, 3H, CH_3), 0,91 (м, 3H, CH_3), 1,79 (м, 2H, CH_2), 2,17 (м, 1H, CH), 4,38 (м, 1H, CH), 4,68 (м, 1H, CH), 7,15-7,40 (м, 10H, Ar), 9,0 (м, 2H, NH); ^{13}C ЯМР (125,7 МГц, DMSO-d_6): δ =12,3, 20,0, 28,3, 31,9, 55,1, 60,3, 126,8, 126,9, 127,0 (2), 127,1, 127,5, 127,6, 128,2, 128,3, 128,4, 142,1, 142,2, 142,9, 143,0, 159,6, 159,7, 159,8; МС (APSI) m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_2$: 361,2; визначено: 361,3. Елементний аналіз $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$: С, 74,53; Н, 7,74; N, 8,28; визначено С, 74,68; Н, 7,89; N, 8,11. Інші сполуки набору 4 були синтезовані в ідентичних умовах.

Процедура В. Розчин біс-(2,2,2-трифлуороетил)оксалату (1 ммоль) та N-етил-1-(4-флуорофеніл)етан-1-аміну 2{8} (1 ммоль) у ацетонітрилі (1 мл) витримували при кімнатній температурі 12 годин в закритій ампулі на 8 мл. Після цього додавали N-метил-1-фенілметанамін 2{5} (1 ммоль) і отриману суміш підігрівали до 100 °С протягом 36 годин щоб отримати повне перетворення естеру моноаміду. Розчинник випарювали у вакуумі. Сиру суміш розчиняли в хлороформі (3 мл), промивали 10 % HCOOH та водою. Органічний шар випарювали, щоб отримати сирий N^1 -бензил- N^2 -етил- N^2 -(1-(4-флуорофеніл)етил)- N^1 -метилоксамід, який був підданий флеш-хроматографії. Вихід: 144 мг, 42 %. Масло. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ =0,85 (м, 3H, CH_3), 1,55 (м, 3H, CH_3); 2,7-2,9 (м, 3H, CH_3), 3,12 (м, 2H, CH_2), 4,35-4,65 (м, 2H, CH_2), 4,88, 5,54 (м, 1H, CH), 7,15-7,55 (м, 9H, Ar); ^{13}C ЯМР (125,7 МГц, DMSO-d_6): δ =13,5 (2), 15,6, 15,7, 16,9(2), 17,9, 30,8 (2), 34,4, 34,8, 35,7, 35,9, 48,5, 48,6, 50,7, 50,9, 52,6, 52,8, 55,2, 115,2 (2), 115,4 (2), 127,6, 127,8, 128 (м), 128,7 (м), 129,4 (м), 129,6 (м), 135,8 (м), 135,9 (м), 136,0, 136,6 (м), 160,6 (м), 162,6 (м), 164,3 (м), 164,9 (м), 165,1; МС (APSI) m/z [$\text{M}+\text{OH}$] $^-$ розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{O}_3$: 359,2; визначено: 359,2. Елементний аналіз $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2$: С, 70,15; Н, 6,77; N, 8,18; визначено С, 69,92; Н, 6,93; N, 8,01. Інші сполуки набору 5 були синтезовані в ідентичних умовах.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб паралельного синтезу аліфатичних оксамідів загальної формули (I):



де

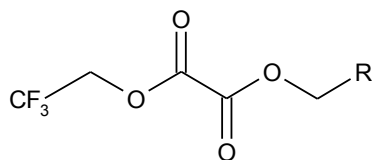
Alk_{1a} та Alk_{1b} кожен незалежно являє собою Н або С₁-С₆алкіл, який необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з С₁-С₆алкілу, С₁-С₆алкокси, С₃-С₁₀циклоалкілу, С₆-С₁₀арилу, С₂-С₉гетероарилу, галогену, -CN, NO₂, NH₂, -SC₁-С₆алкілу, -SOC₁-С₆алкілу, -SO₂С₁-С₆алкілу, -NSO₂С₁-С₆алкілу, -NHC₁-С₆алкілу, -N(С₁-С₆алкіл)₂, -NHCOOC₁-С₆алкілу, -NHCONHC₁-С₆алкілу, -CONHC₁-С₆алкілу, -COC₁-С₆алкілу, -COOC₁-С₆алкілу, -SC₁-С₆алкілу, -SOC₁-С₆алкілу або -SO₂С₁-С₆алкілу, де згадані С₁-С₆алкільні, С₃-С₁₀циклоалкільні, С₆-С₁₀арильні або С₂-С₉гетероарильні частини згаданих вище замісників можуть бути також заміщені одним або більшою кількістю додаткових замісників, незалежно вибраних з С₁-С₆алкілу, С₁-С₆алкокси, С₃-С₁₀циклоалкілу, С₆-С₁₀арилу, С₂-С₉гетероарилу, галогену, ОН, -CN, NO₂ або NH₂;

або Alk_{1a} та Alk_{1b} можуть бути об'єднані разом, утворюючи 5- або 6-членну циклічну систему, що містить як елемент кільця атом N, до якого вони приєднані, і необов'язково містить в кільці ще один додатковий гетероатом, такий як N, О або S, де утворене кільце необов'язково заміщене одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з =O, С₁-С₆алкілу, С₆-С₁₀арилу, де С₁-С₆алкільний та С₆-С₁₀арильний фрагменти необов'язково заміщені одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з галогену, ОН, С₁-С₆алкілу, С₁-С₆алкокси, С₃-С₁₀циклоалкілу, С₆-С₁₀арилу, -COOC₁-С₆алкілу;

Alk_{2a} та Alk_{2b} кожен незалежно являє собою Н або С₁-С₆алкіл, який необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з С₁-С₆алкілу, С₁-С₆алкокси, С₃-С₁₀циклоалкілу, С₆-С₁₀арилу, С₂-С₉гетероарилу, галогену, -CN, NO₂, NH₂, -SC₁-С₆алкілу, -SOC₁-С₆алкілу, -SO₂С₁-С₆алкілу, -NSO₂С₁-С₆алкілу, -NHC₁-С₆алкілу, -N(С₁-С₆алкілу)₂, -NHCOOC₁-С₆алкілу, -NHCONHC₁-С₆алкілу, -CONHC₁-С₆алкілу, -COC₁-С₆алкілу, -COOC₁-С₆алкілу, -SC₁-С₆алкілу, -SOC₁-С₆алкілу або -SO₂С₁-С₆алкілу, де згадані С₁-С₆алкільні, С₃-С₁₀циклоалкільні, С₆-С₁₀арильні або С₂-С₉гетероарильні частини згаданих вище замісників можуть бути також заміщені одним або більшою кількістю додаткових замісників, незалежно вибраних з С₁-С₆алкілу, С₁-С₆алкокси, С₃-С₁₀циклоалкілу, С₆-С₁₀арилу, С₂-С₉гетероарилу, галогену, ОН, -CN, NO₂ або NH₂;

або Alk_{2a} та Alk_{2b} можуть бути об'єднані разом, утворюючи 5- або 6-членну циклічну систему, що містить як елемент кільця атом N, до якого вони приєднані, і необов'язково містить в кільці ще один додатковий гетероатом, такий як N, О або S, де утворене кільце необов'язково заміщене одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з =O, С₁-С₆алкілу, С₆-С₁₀арилу, де С₁-С₆алкільний та С₆-С₁₀арильний фрагмент, необов'язково заміщені одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з галогену, ОН, С₁-С₆алкілу, С₁-С₆алкокси, С₃-С₁₀циклоалкілу, С₆-С₁₀арилу, -COOC₁-С₆алкілу;

що включає приведення в контакт оксалату формули (II):



де R являє собою Н, Me або CF₃; спочатку з аміном формули (III):



де Alk_{1a} та Alk_{1b} є такими як визначено вище; а потім з аміном формули (IV):



де Alk_{2a} та Alk_{2b} є такими як визначено вище; з одержанням N¹,N²-заміщених оксамідів загальної формули (I).

2. Спосіб за пунктом 1, який **відрізняється** тим, що реакції оксалату (II) з амінами (III) та (IV), необов'язково, проводять при нагріванні.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601