



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112146** (13) **C2**  
(51) МПК  
**C07B 37/10** (2006.01)  
**C07D 327/02** (2006.01)

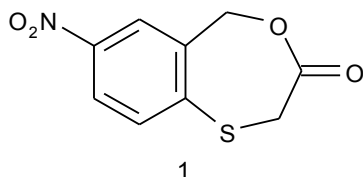
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2015 10089</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Тарасюк Тарас Миколайович (UA),</b> <b>Шишкіна Олена Олегівна (UA),</b> <b>Воловенко Юліан Михайлович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>25.12.2014</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ</b> <b>УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА</b> <b>ШЕВЧЕНКА,</b> вул. Володимирська, 60, м. Київ, 01601 (UA)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.07.2016</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Солнцев В'ячеслав Сергійович</b>
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>12.01.2016, Бюл.№ 1</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 5538974 A; 23.07.1996 US 3636074 A; 18.01.1972 US 2004127552 A1; 01.07.2004 Synthesis of novel 1-(2,3-dihydro-5H-4,1-benzoxathiepin-3-yl)-uracil and-thymine, and their corresponding S-oxidized derivatives / M. del Carmen Núñez, Antonio Entrena, Fernando Rodriguez-Serrano [et al.] // Tetrahedron. - 2005. - № 61. - P. 10363-10369
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.07.2016, Бюл.№ 14</b>	
<b>(62)</b> Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21): <b>а201413898, 25.12.2014</b>	

**(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ 4,1-БЕНЗОКСАТІЄПІН-3-ОНУ****(57) Реферат:**

Винахід стосується галузі органічної хімії, зокрема хімії гетероциклічних сполук, а саме синтезу 4,1-бензоксатієпін-3-ону

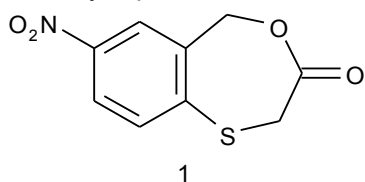


для застосування в медицині як проміжної сполуки для одержання фізіологічно активних речовин.

**UA 112146 C2**



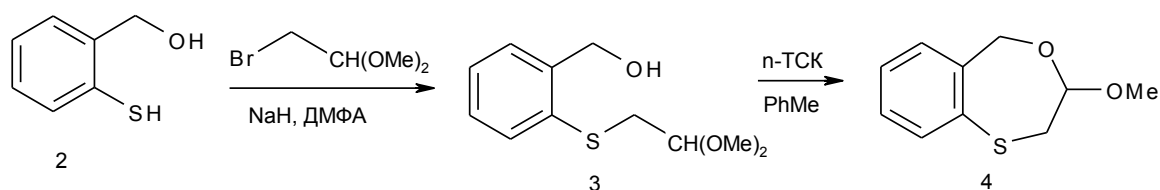
Винахід стосується галузі органічної хімії, зокрема хімії гетероциклічних сполук, а саме способу отримання 4,1-бензоксатієпін-3-ону на прикладі формули 1



які можуть бути застосовані як проміжні сполуки для отримання фізіологічно активних речовин в медицині [1-5].

Найбільш близьким до запропонованого винаходу є метод отримання 4,1-бензоксатієпіну [5], за яким процес відбувається в дві стадії: на першій стадії відбувається алкілювання бензильового спирту 2 за допомогою диметилацеталю бромоацетальдегіду з утворенням сполуки 3; циклізація якої в О-метильну похідну 4 відбувається в толуені в присутності каталітичних кількостей п-толуенсульфоїкислоти (схема 1).

Схема 1



Недоліком цього способу є:

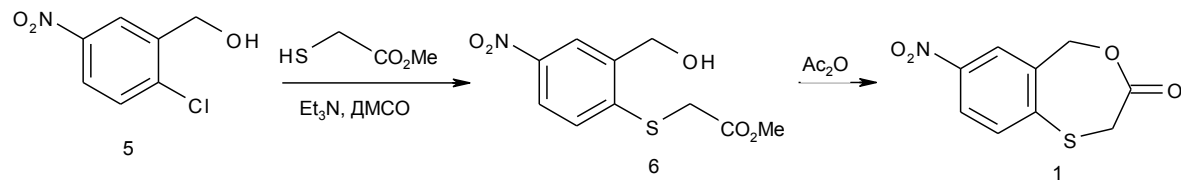
- використання токсичних реагентів;
- трудомісткість процесу виділення продукту;
- необхідність додаткових процедур для утворення лактонного фрагменту молекули.

В основу винаходу поставлено задачу розробити спосіб отримання 4,1-бензоксатієпін-3-ону 1, підвищити вихід продуктів реакції, зменшити трудомісткість виділення продуктів, час проведення самої реакції та підвищити безпеку проведення синтезів.

Поставлена задача вирішується при здійсненні способу отримання 4,1-бензоксатієпін-3-ону 1 взаємодією 5-нітро-2-хлорбензильового спирту 5 з метиловим естером тіогліколевої кислоти в присутності основи в органічному розчиннику та подальшою циклізацією отриманого продукту 6 в оцтовому ангідриді в цільовий 4,1-бензоксатієпін-3-он 1 за схемою 2.

Першу стадію проводять в диметилсульфоксиді, реагенти беруть у стехіометричному співвідношенні (схема 2). Через 3 години реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, заливають водою, підкислюють мінеральною кислотою та фільтрують продукт. Сполуку 6 циклізують кип'ятінням в оцтовому ангідриді впродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують осад, промивають оцтовою кислотою та отримують сполуку 1 з високим виходом.

Схема 2



Одержані продукти мають достатню чистоту для подальшого використання. Однак, якщо є потреба у додатковій чистоті продукту, то одержаний за заявленим способом 7-нітро-4,1-бензоксатієпін-3-он може бути очищений загальновідомими методами, такими як кристалізація. В результаті виділяють чистий 7-нітро-4,1-бензоксатієпін-3-он 85 % виходом.

Винахід підтверджується наступними прикладами, які ілюструють, але не обмежують об'єм даного винаходу.

Методика синтезу 4,1-бензоксатієпін-3-ону (1)

Перша стадія: {[2-(Гідроксиметил)-4-нітрофеніл]тіо}оцтова кислота (6)

До розчину 5-нітро-2-хлоробензилового спирту 5 (0,05 моль) і триетиламіну (0,15 моль) в 25 мл ДМСО додають тіогліколеву кислоту (0,05 моль). Після перемішування при 70 °С впродовж 3 годин, реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, заливають водою (250 мл) і підкислюють соляною кислотою до pH = 5. Осад відфільтровують, промивають водою і розчиняють в водному розчині NaOH. Отриманий розчин перемішують з активованим вугіллям, відфільтровують і підкислюють до pH = 5. Осад відфільтровують, промивають водою і висушують. Вихід 74 %; т. пл. 139-140 °С (H<sub>2</sub>O); ЯМР <sup>1</sup>H δ, м. ч.: 3,93 (с, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,53 (с, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 5,55 (уш с, 1H, OH), 7,45 (д, J=8,4 Гц, 1H, H<sub>6</sub>), 8,04 (д, J=8,4 Гц, 1H, H<sub>5</sub>), 8,27 (с, 1H, H<sub>3</sub>); ЯМР <sup>13</sup>C δ, м. ч.: 33,7, 59,7, 120,2, 122,1, 125,5, 130,3, 143,5, 144,8, 169,9; ІЧ спектр ν, см<sup>-1</sup>: 3371(OH), 1720(CO), 1526(NO<sub>2</sub>), 1343(NO<sub>2</sub>). Знайдено, %: С - 44,40, Н - 3,78, N - 5,79. Розраховано для C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>5</sub>S, %: С - 44,44, Н - 3,73, N - 5,76.

Друга стадія: 7-Нітро-5Н-4,1-бензоксатієпін-3(2Н)-он (2) Розчин кислоти 6 (10 ммоль) в Ac<sub>2</sub>O (20 мл) кип'ятять впродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджують, осад відфільтровують і промивають AcOH. Вихід 79 %; т. пл. 231-232 °С (AcOH); ЯМР <sup>1</sup>H δ, м. ч.: 4,34 (с, 2H, 2-CH<sub>2</sub>), 5,56 (с, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 7,44 (д, J=8,4 Гц, 1H, H<sub>9</sub>), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 1H, H<sub>8</sub>), 8,26 (с, 1H, H<sub>6</sub>); ЯМР <sup>13</sup>C δ, м. ч.: 29,2, 68,2, 123,9, 125,7, 127,7, 132,2, 144,3, 144,6, 169,3; ІЧ спектр ν, см<sup>-1</sup>: 1745 (CO), 1519 (NO<sub>2</sub>), 1340 (NO<sub>2</sub>). Мас-спектр: m/z=224,0 [M-H]<sup>-</sup>. Знайдено, %: С - 47,96, Н - 3,10, N - 6,19. Розраховано для C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>S, %: С - 48,00, Н - 3,13, N - 6,22.

Таким чином, результатом винаходу є створення методу отримання раніше невідомого 7-нітро-4,1-бензоксатієпін-3-ону формули 1. Технічним результатом є: комерційна доступність вихідних сполук; високий вихід цільового продукту - 85 %; незначна тривалість проведення реакцій: мінімальний час протікання кожної стадії 1 година, простота виділення продуктів реакцій, виділення чистих сполук, які не потребують додаткової очистки.

Джерела інформації:

1. Pat. US 4672064 United States Patent. Int. C1. A61K 31/495, C07D 411/06. 1,5-Benzoxathiepin derivatives, their production and use / Hirosada Sugihara, Minoru Hirata; Takeda Chemical Industries, Ltd. - № 806.809; filed 10.12.1985; patented 09.06.1987.

2. Mónica Díaz-Gavilán, Ana Conejo-García, Olga Cruz-López [et al.] / Synthesis and anticancer activity of (R,S)-9-(2,3-dihydro-1,4-benzoxathiin-3-ylmethyl)-9H-purines //ChemMedChem. - 2008. - № 3. P. 127-135.

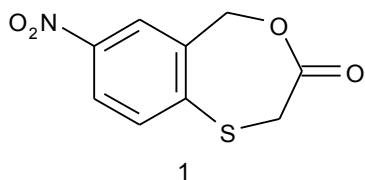
3. María Kimatrai, Ana Conejo-García, Alberto Ramírez [et al.] /Synthesis and anticancer activity of the (R,S)-benzofused 1,5-oxathiepine moiety tethered to purines through alkylidenoxy linkers //ChemMedChem. - 2011. - № 6. - P. 1854-1859.

4. Pat. US 5538974 United States Patent. Int. Cl. A61K 31/495, A61K 31/39. Ophthalmic composition for lowering intraocular pressure /Takahiro Ogawa, Takaaki Deguchi; Senju Pharmaceutical Co., Ltd. - № 378.244; filed 24.01.1995; patented 23.07.1996.

5. M. del Carmen Núñez, Antonio Entrena, Fernando Rodriguez-Serrano [et al.] /Synthesis of novel 1-(2,3-dihydro-5Н-4,1-бензоксатієпін-3-іл)-урацил and-thymine, and their corresponding S-oxidized derivatives //Tetrahedron. - 2005. - № 61. - P. 10363-10369.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб отримання 4,1-бензоксатієпін-3-ону формули 1,



який відрізняється тим, що змішують 5-нітро-2-хлоробензиловий спирт з естером тіогліколевої кислоти в присутності основи в органічному розчиннику, циклізують {[2-(гідроксиметил)-4-нітрофеніл]тіо}оцтову кислоту в оцтовому ангідриді та виділяють цільовий продукт шляхом висадження водою з органічного розчинника та наступним фільтруванням.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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