



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 112222

(13) U

(51) МПК

C07C 313/34 (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 05511**

(22) Дата подання заявки: **23.05.2016**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **12.12.2016**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **12.12.2016, Бюл.№ 23**

(72) Винахідник(и):

**Родік Роман Васильович (UA),  
Бойко В'ячеслав Іванович (UA),  
Матвєєв Юрій Іванович (UA),  
Кальченко Віталій Іванович (UA)**

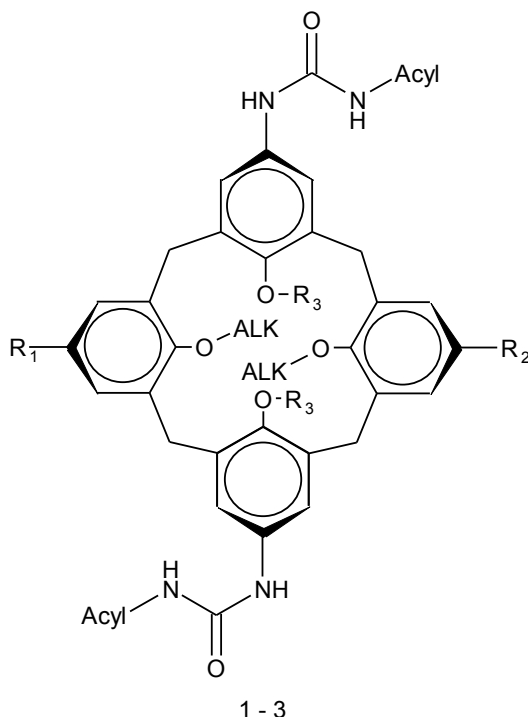
(73) Власник(и):

**ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН  
УКРАЇНИ,  
вул. Мурманська, 5, м. Київ-94, 02660 (UA)**

### (54) N-АЦИЛУРЕЇДОКАЛІКС[4]АРЕНИ

(57) Реферат:

N-ацилуреїдокалікс[4]арени 1-3 загальної формули:



де  $ALK = C_nH_{2n+1}$ ,  $n = 3, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 16$ ,  $Acyl = -C(O)-R$ , де  $R = C_6H_5-$ ,  $4-CH_3-C_6H_4-$ ,  $4-F-C_6H_4$ ,  $4-Cl-C_6H_4$ ,  $CF_3-$ ,  $CCl_3-$

$R_1 = R_2 = t-Bu$ ,  $R_3 = H$  (1);

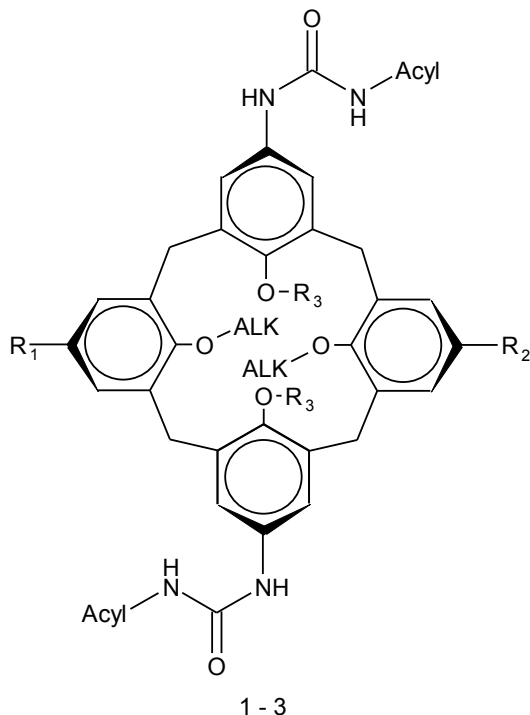
$R_1 = NH-C(O)-NH-Acyl$ ,  $R_2 = t-Bu$ ,  $R_3 = H$ , (2);

$R_1 = R_2 = NH-C(O)-NH-Acyl$ ,  $R_3 = ALK$ , (3).

UA 112222 U



Корисна модель належить до органічної хімії, а саме до нових 1,3-діацилуреїдо-трет-бутил-діалкоксикалікс[4]аренів (1), 1,2,3-триацилуреїдо-трет-бутил-діалкоксикалікс[4]аренів (2) та тетраацилуреїдо-тетраалкоксикалікс[4]аренів (3) загальної формули:



де  $ALK = C_nH_{2n+1}$ ,  $n = 3, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 16$ ,  $Acyl = -C(O)-R$ , де  $R = C_6H_5-$ ,  $4-CH_3-C_6H_4-$ ,  $4-F-C_6H_4-$ ,  $4-Cl-C_6H_4-$ ,  $CF_3-$ ,  $CCl_3-$

$R_1 = R_2 = t-Bu$ ,  $R_3 = H$  (1);

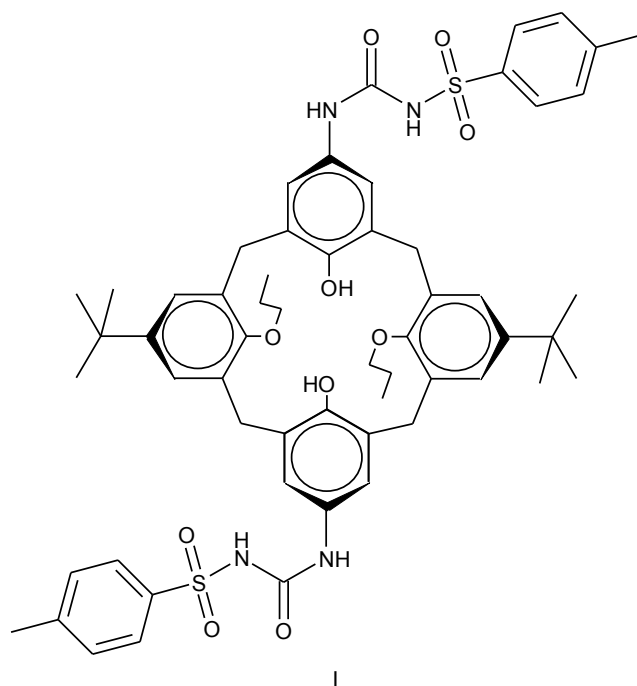
$R_1 = NH-C(O)-NH-Acyl$ ,  $R_2 = t-Bu$ ,  $R_3 = H$ , (2);

$R_1 = R_2 = NH-C(O)-NH-Acyl$ ,  $R_3 = ALK$ , (3).

Запропоновані нові сполуки 1-3, спосіб їх отримання, властивості та застосування в науковій літературі та патентних виданнях не описані.

Каліксарени - чашоподібні макроциклічні сполуки, які отримують циклоконденсацією трет-бутил фенолу з формальдегідом, широко використовуються, як молекулярні платформи для дизайну біологічно активних сполук [1]. Розміщення біофорних груп на макроциклічній каліксареновій платформі в багатьох випадках приводить до суттєвого зростання їх біологічної активності. Зважаючи на потенційну гіпоглікемічну дію багатьох похідних ацилкарбамідів [2, 3], описаний вище ефект каліксаренової платформи нами використано для дизайну 1,3-діацилуреїдо-трет-бутил-діалкоксикалікс[4]аренів (1), 1,2,3-триацилуреїдо-трет-бутил-діалкоксикалікс[4]аренів (2) та тетраацилуреїдо-тетраалкоксикалікс[4]аренів (3), які можуть мати гіпоглікемічні властивості.

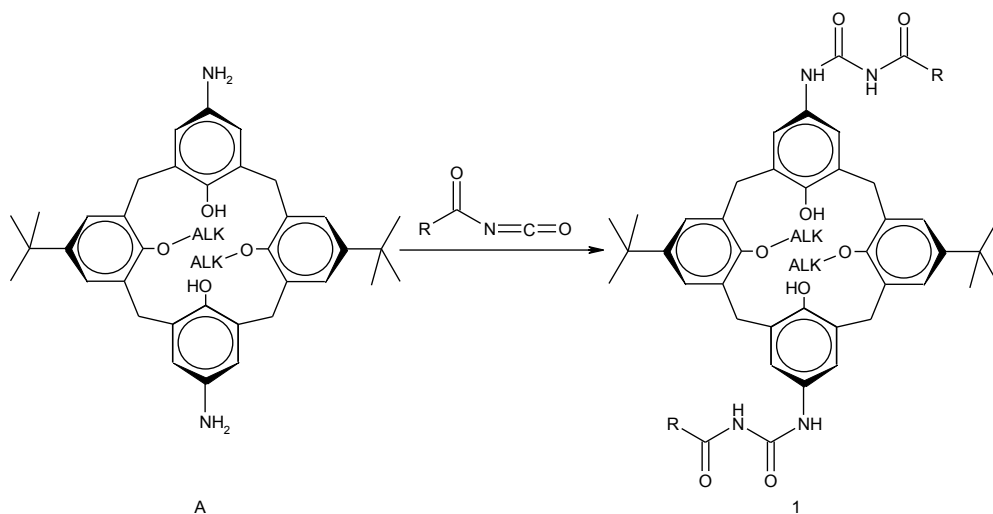
Найближчим структурним аналогом заявлених карбонілууреїдокаліксаренів є сульфонілууреїдокаліксарен I. Як показали дослідження, він проявляє гіпоглікемічну дію в діапазоні концентрацій 0.1-100 мг/кг ваги [4].



Задачею даної корисної моделі є розширення арсеналу похідних макроциклічних сполук, каліксаренів, для дослідження їх біологічних та супрамолекулярних ефектів.

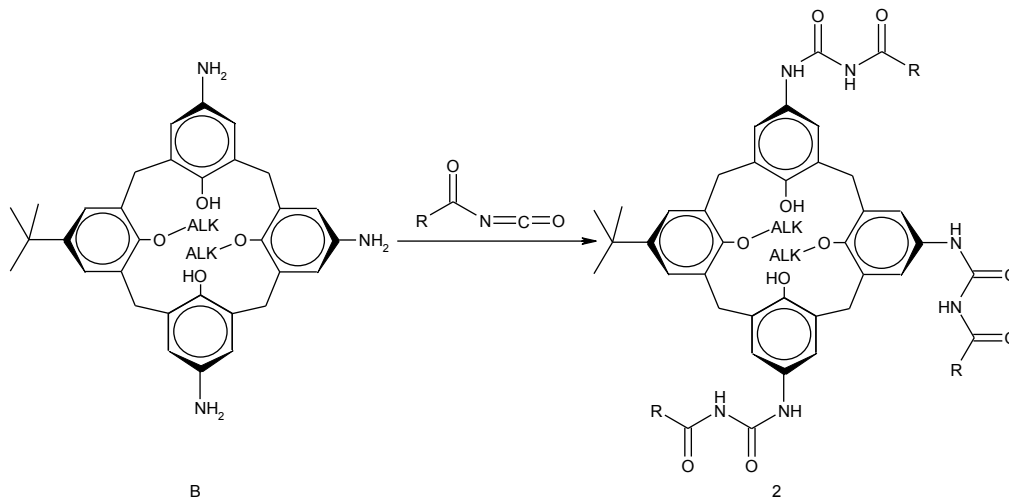
Рішення поставленої задачі досягається синтезом сполук 1-3 шляхом електрофільного приєднання ацилізоціанатів до амінокаліксаренів А-С в діетиловому етері з наступним фільтруванням утвореного осаду (схеми 1-3).

Схема 1



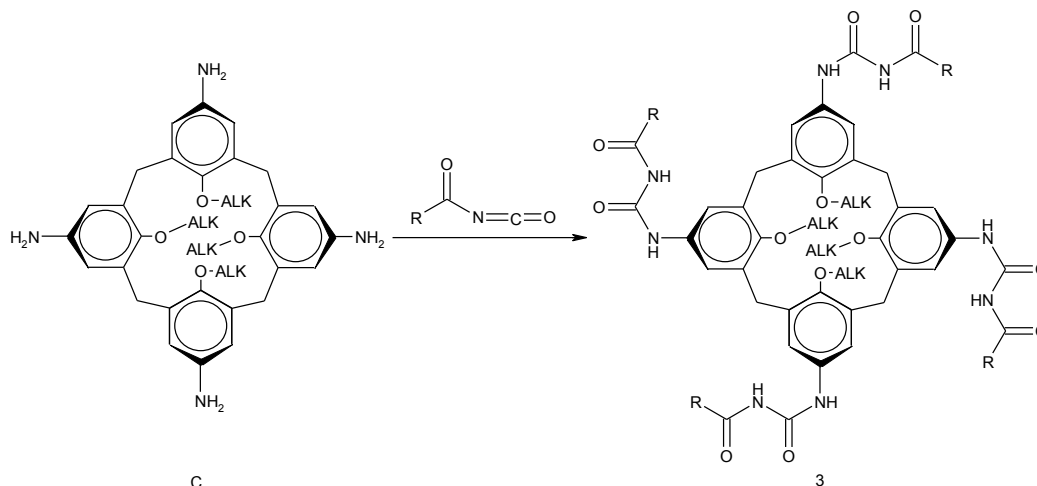
де  $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5^-$ ,  $4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4^-$ ,  $4\text{-F-C}_6\text{H}_4^-$ ,  $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4^-$ ,  $\text{CF}_3^-$ ,  $\text{CCl}_3^-$ ;  $\text{ALK}=\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ ,  $n=3, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 16$ .

Схема 2



де  $R = C_6H_5^-$ ,  $4-CH_3-C_6H_4^-$ ,  $4-F-C_6H_4^-$ ,  $4-Cl-C_6H_4^-$ ,  $CF_3^-$ ,  $CCl_3^-$ ;  $ALK = C_nH_{2n+1}$ ,  $n = 3, 4, 6, 7, 8, 10, 12$ ,

Схема 3



де  $R = C_6H_5^-$ ,  $4-CH_3-C_6H_4^-$ ,  $4-F-C_6H_4^-$ ,  $4-Cl-C_6H_4^-$ ,  $CF_3^-$ ,  $CCl_3^-$ ;  $ALK = C_nH_{2n+1}$ ,  $n = 3, 4, 6, 7, 8, 10, 12$ ,

Корисна модель ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1. Одержання 5,17-ди(трифторметилацетил)уреїдо-11,23-ди-трет-бутил-26,28-дигідрокси-25,27-дипропоксикалікс[4]арену 1а ( $R = CF_3$ ,  $ALK = C_3H_7$ ). До розчину діамінокаліксарену А (1.00 ммоль) [5] у діетиловому етері (15 мл) при перемішуванні додавали по краплях протягом 5 хв. розчин трифторометилацети́зоціанату [6] (2.05 ммоль) у діетиловому етері (5 мл). Реакційну суміш перемішували 6-8 годин. Осад каліксаренкарбаміду, що утворився, відфільтровували, висушували на повітрі. Безбарвна кристалічна речовина: вихід 81 %, т. топл. 189-190 °С. ЯМР  $^1H$  ( $(CD_3)_2S=O$ , 299.94 МГц),  $\delta$ , мл.: 1.16 с (18H, t-Bu) 1.30 т (J=7.3 Гц, 6H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) 2.02 м (4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.47 д (J=12.5 Гц, 4H, ArCH<sub>eq</sub>Ar), 3.94 т (J=6.1 Гц, 4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.20 д (J=12.5 Гц, 4H, ArCH<sub>ax</sub>Ar), 7.15 с (4H, NH-ArH), 7.32 с (4H, t-Bu-ArH), 8.80 с (2H, OH), 9.44 с (2H, ArNHCO(O)), 11.73 уш. с (2H, CF<sub>3</sub>C(O)NH); ЯМР  $^{19}F$  ( $(CD_3)_2S=O$ , 188.14 МГц),  $\delta$ , м.ч.: -75.53. ІЧ спектр (KBr, см<sup>-1</sup>)  $\nu_{C=O}$ =1690 та 1702,  $\nu_{OH}$ =3325,  $\nu_{NH}$ =3375 (широка). Розраховано для C<sub>48</sub>H<sub>54</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>, %: C, 62.06, H, 5.86, N, 6.03. Знайдено, %: C, 62.68, H, 5.80, N, 6.31.

Приклад 2. Одержання 5,11,17-три(трифторметилацетил)уреїдо-23-трет-бутил-26,28-дигідрокси-25,27-дипропоксикалікс[4]арену 2а ( $R = CF_3$ ,  $ALK = C_3H_7$ ). До розчину триамінокаліксарену В (1.00 ммоль) [7] у діетиловому етері (30 мл) та тетрагідрофурані (8 мл), який містив діізопропілетиламін при перемішуванні додавали по краплях протягом 15 хв. розчин трифторометилацети́зоціанату [6] (3.35 ммоль) у діетиловому етері (24 мл). Реакційну суміш

перемішували 6-8 годин. Осад каліксаренкарбаміду, що утворився, відфільтровували, висушували на повітрі. Безбарвна кристалічна речовина: вихід 46 %, т. топл. 315-320 °С.  $^1\text{H}$  (9H, t-Bu), 1.25 т (J=7.1 Гц, 6H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.00 уш м, (4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.47 уш. д (J=12.6 Гц, 4H, ArCH<sub>eq</sub>Ar), 3.93 та 3.95 два уш. м (4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.16 та 4.18 два уш. д (J=12.6 Гц, 2H, ArCH<sub>ax</sub>Ar), 7.13 с (2H, t-Bu-ArH), 7.11, с (2H, N-ArH) 7.26 та 7.38 два уш. с (4H, N-ArH), 8.63 с (2H, OH), 9.41 та 9.47 два с (1H+2H, NH), 11.61 та 11.67 два уш. с (3H, NH). ЯМР  $^{19}\text{F}$  ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S=O, 188.14 МГц),  $\delta$ , м.ч.: -74.5 с (2F), -74.6 с (1F). ІЧ спектр (KBr, см<sup>-1</sup>)  $\nu_{\text{C=O}}$ =1695 та 1705,  $\nu_{\text{OH}}$ =3330,  $\nu_{\text{NH}}$ =3370 (широка). Розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>47</sub>F<sub>9</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>, %: C, 54.97, H, 4.61, N, 8.18. Знайдено, %: C, 52.97, H, 5.28, N, 7.80.

Приклад 3. Одержання 5,11,17,23-тетра(трифторметилацетил)уреїдо-25,26,27,28-тетрапропоксикалікс[4]арену 3а (R=CF<sub>3</sub>, ALK=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>). До розчину тетраамінокаліксарену А (1.00 ммоль) [8] у діетиловому етері (15 мл) при перемішуванні додавали по краплях протягом 5 хв. розчин трифторометилацетилізоціанату [6] (4.2 ммоль) у діетиловому етері (5 мл). Реакційну суміш перемішували 6-8 годин. Осад каліксаренкарбаміду, що утворився, відфільтровували та висушували на повітрі. Безбарвна кристалічна речовина: вихід 38 %, т. топл. 189-190 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 299.94 МГц),  $\delta$ , м.ч.: 0.91 т (J=7.2 Гц, 12H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) 1.85 м (4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.09 д (J=13.2 Гц, 4H, ArCH<sub>eq</sub>Ar), 3.76 т (J=7.4 Гц, 4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.34 д (J=13.2 Гц, 4H, ArCH<sub>ax</sub>Ar), 6.71 с (NH-ArH), 9.27 с (2H, ArNHC(O)), 11.08 с (2H, CF<sub>3</sub>C(O)NH); ЯМР  $^{19}\text{F}$  (CDCl<sub>3</sub>, 188.14 МГц),  $\delta$ , м.ч.: -76.47. ІЧ спектр (KBr, см<sup>-1</sup>)  $\nu_{\text{C=O}}$ =1698 та 1708,  $\nu_{\text{NH}}$ =3360 (широка). Розраховано для C<sub>52</sub>H<sub>52</sub>F<sub>12</sub>N<sub>8</sub>O<sub>12</sub>, %: C, 51.66, H, 4.34, N, 9.27. Знайдено, %: C, 52.66, H, 4.84, N, 9.07.

Приклад 4. Одержання 5,17-ди(4-хлоробензоїл)уреїдо-11,23-ди-трет-бутил-26,28-дигідрокси-25,27-дипропоксикалікс[4]арену 1b (R=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, ALK=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>). До розчину діамінокаліксарену А (1.00 ммоль) [5] у діетиловому етері (15 мл) при перемішуванні додавали по краплях протягом 5 хв. розчин 4-хлоробензоїлізоціанату [6] (2.05 ммоль) у діетиловому ефірі (5 мл). Реакційну суміш перемішували 6-8 годин. Осад каліксаренкарбаміду, що утворився, відфільтровували та висушували на повітрі. Безбарвна кристалічна речовина: вихід 84 %, т. топл. 261-265 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S=O, 299.94 МГц),  $\delta$ , м.ч.: 1.15 с (18H, t-Bu) 1.30 т (J=7.0 Гц, 6H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) 2.02 м (4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.47 д (J=12.6 Гц, 4H, ArCH<sub>eq</sub>Ar), 3.93 т (J=6.0 Гц, 4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.19 д (J=12.6 Гц, 4H, ArCH<sub>ax</sub>Ar), 7.18 та 7.38 два с (4H+4H, NH-ArH, t-Bu-ArH), 7.61 д (J=8.4 Гц, 4H, C(O)ArH, мета), 8.00 д (J=8.4 Гц, 4H, C(O)ArH, орто), 8.82 с (2H, OH), 10.45 с (2H, ArNHC(O)), 11.00 с (2H, C(O)NHC(O)). ІЧ спектр (KBr, см<sup>-1</sup>)  $\nu_{\text{C=O}}$ =1695 та 1720,  $\nu_{\text{OH}}$ =3340 (широка),  $\nu_{\text{NH}}$ =3280 (широка). Розраховано для C<sub>58</sub>H<sub>62</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>, %: C, 68.70, H, 6.16, Cl, 6.99, N, 5.52. Знайдено, %: C, 68.51, H, 6.18, Cl, 6.99, N, 5.60.

Приклад 5. 5,11,17,23-тетра(4-фторобензоїл)уреїдо-25,26,27,28-тетрапропоксикалікс[4]арену 3с (R=4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, ALK=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>). До розчину тетраамінокаліксарену С (1.00 ммоль) [8] у діетиловому етері (30 мл) при перемішуванні додавали по краплях протягом 10 хв. розчин 4-фторобензоїлізоціанату [6] (4.2 ммоль) у діетиловому ефірі (5 мл). Реакційну суміш перемішували 6-8 годин. Осад каліксаренкарбаміду, що утворився, відфільтровували. Відфільтрований осад продукту перемішували 30 хв. в киплячому ацетонітрилі (5мл). Після охолодження до кімнатної температури сполуку 3с відфільтровували та висушували на повітрі. Безбарвна кристалічна речовина: вихід 42 % т. топл. 320-324 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S=O, 299.94 МГц),  $\delta$  м.ч.: 0.99 т (J=7.4 Гц, 12H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.89 м, (8H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.22 д (J=13.1 Гц, 4H, ArCH<sub>eq</sub>Ar), 3.82 т, (8H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.35 д (J=13.1 Гц, 4H, ArCH<sub>ax</sub>Ar), 6.88 с (8H, ArH), 7.14 т (J=8.6 Гц, 8H C(O)ArH мета), 7.91 м (8H, C(O)ArH орто), 10.36 с (4H, ArNHC(O)), 10.69 с (4H, C(O)NHC(O)). ЯМР  $^{19}\text{F}$ , ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S=O, 188.14 МГц)  $\delta$ , м.д.: -107.0 с. ІЧ спектр (KBr, см<sup>-1</sup>)  $\nu_{\text{C=O}}$ =1690 та 1710,  $\nu_{\text{NH}}$ =3290 (широка). Розраховано для C<sub>72</sub>H<sub>68</sub>F<sub>4</sub>N<sub>8</sub>O<sub>12</sub>, %: C, 65.85, H, 5.22, N, 8.53. Знайдено, %: C, 66.05, H, 5.12, N, 8.48.

Джерела інформації:

1. R.V. Rodik, V.I. Boyko, V.I. Kalchenko Calixarenes in bio-medical researches // Curr. Med. Chem. - 2009 - Vol. 16(13) - P. 1630-1655.

2 Oikonomakos, N.G., Kosmopoulou, M.N., Chrysina, E.D., Leonidas, D.D., Kostas, I.D., Wendt, K.U., Klabunde, T., DeFossa E. Crystallographic studies on acylureas, a new class of glycogen phosphorylase inhibitors, as potential antidiabetic drugs // Prot. Science-2005. - 14 - P. 1760-1771.

3 DeFossa, E., Kadereit, D., Klabunde, T., Burger, H.-J., Herling, A., Wendt, K.-U., Von Roedern, E., Schoenafinger, K., Urea-and Urethane-Substituted Acylureas, Process for Their Preparation and Their Use Pat. USA 8247452 B2, 2012.

4 Ярош О.К., Родік Р.В., Денисенко О.М., Соловійов А.І., Бойко В.І., Кальченко В.І. 5,17-ді(арилсульфоніл)уреїдо-11,23-ди-трет-бутил-26,28-дигідрокси-25,27-дипропоксикалікс[4]арени,

які виявляють гіпоглікемічну активність: пат. України на кор. модель. - заявка 96814 від 25.02.2015, Бюл. № 4.

5 5 Rodik R.V., Boyko V.I., Danylyuk O.B., Suwinska K., Tsymbal I.F., Slinchenko N.V., Babich L.G., Shlykov S.O., Kosterin S.O., Lipkowski J., Kalchenko V.I. Calix[4]arenesulfonyl-amidines. Synthesis, structure and influence on  $Mg^{2+}$ , ATP-dependent calcium pumps // Tetrahedron Lett. - 2005. - Vol. 46. - P. 7459-7462.

6 Boyko, V.I., Kliachina, M.A., Kalchenko, V.I. New facile method for preparing acylisocyanates by thermal decomposition of triacylisocyanurates // Журнал Орг. Фарм. Хім. - 2006. - Т. 5, № 1. - С. 76-77.

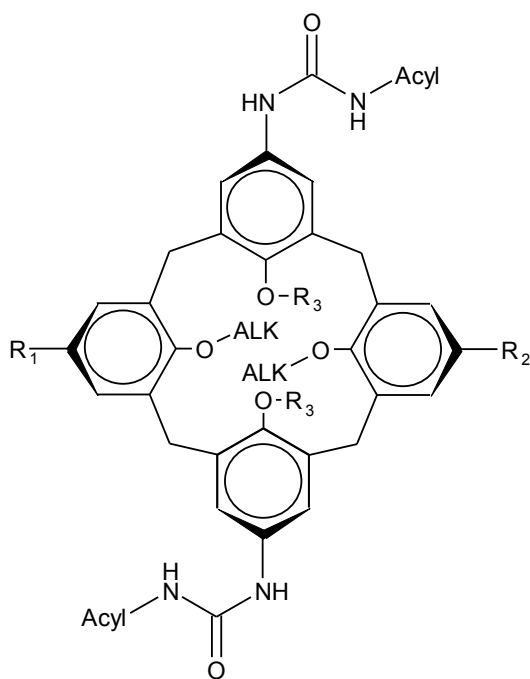
10 7 Родік Р.В. Синтез та властивості триамінодипрокси-трет-бутилкаліксарену // Укр. хім. журнал - 2015 - Т 81, № 3-4 - С 40-46.

8 Van Wageningen A.M.A., Snip E., Verboom W., Reinhoudt D.N., Boerrigter H. Synthesis and application of iso(thio)cyanate-functionalised calix[4]arenes // Liebigs Ann. / Recueil. - 1997. - P. 2235-2245.

15

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

N-ацилуреїдокалікс[4]арени 1-3 загальної формули:



20

1 - 3

де  $ALK = C_nH_{2n+1}$ ,  $n = 3, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 16$ ,  $Acyl = -C(=O)-R$ , де  $R = C_6H_5-$ ,  $4-CH_3-C_6H_4-$ ,  $4-F-C_6H_4-$ ,  $4-Cl-C_6H_4-$ ,  $CF_3-$ ,  $CCl_3-$

$R_1 = R_2 = t-Bu$ ,  $R_3 = H$  (1);

$R_1 = NH-C(=O)-NH-Acyl$ ,  $R_2 = t-Bu$ ,  $R_3 = H$  (2);

25

$R_1 = R_2 = NH-C(=O)-NH-Acyl$ ,  $R_3 = ALK$  (3).

Комп'ютерна верстка Т. Вахричева

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