



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **46071** (13) **U**
(51) МПК (2009)
C07D 227/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ N-ЗАМІЩЕНИХ ЕКЗО-2-ГІДРОКСИ-ЕНДО-9-(ЦИКЛОАЛКІЛАМІНОКАРБОНІЛ)-4-АЗАТРИЦИКЛО[4.2.1.0^{3,7}]НОНАН-5-ОНІВ**

1

2

(21) u200905582

(22) 01.06.2009

(24) 10.12.2009

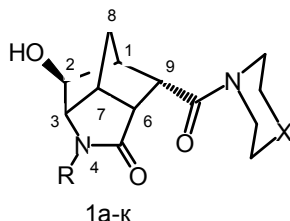
(46) 10.12.2009, Бюл.№ 23, 2009 р.

(72) ТКАЧЕНКО ІГОР ВІКТОРОВИЧ, ТАРАБАРА
ІГОР МИКОЛАЙОВИЧ, КАС'ЯН ЛІЛІЯ ІВАНІВНА(73) ДНІПРОПЕТРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ОЛЕСЯ ГОНЧАРА(57) Спосіб синтезу N-заміщених екзо-2-гідрокси-
ендо-9-(циклоалкіламінокарбоніл)-4-
азатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-5-онів, що включає

внутрішньо-молекулярну рециклізацію-циклізацію епоксімідів в умовах обробки циклоалкіламіномагнійбромідами під контролем тонкошарової хроматографії, який **відрізняється** тим, що використовують 1,1-4,1-кратний надлишок циклоалкіламіномагнійброміду, а реакцію проводять у тетрагідрофурані при -30÷-10 °С протягом 10-20 хв., потім при кімнатній температурі протягом 40-80 хв. продукти піддають очищенню хроматографією з використанням діетилового етеру та силікагелю.

Ця заявка стосується нового способу синтезу N-заміщених екзо-2-гідрокси-ендо-9-(циклоалкіламінокарбоніл)-4-азатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-5-онів - трициклічних амідолактамів, які містять норборнановий, амідний та ендо-орієнтований лактамний фрагменти.

Корисна модель стосується синтезу нових хімічних сполук, а саме N-заміщених екзо-2-гідрокси-ендо-9-(циклоалкіламінокарбоніл)-4-азатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-5-онів, загальної формули (1а-к). Сполуки, що заявляються, їх властивості та спосіб одержання в літературі не описані.

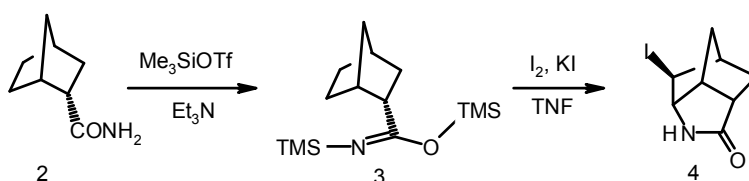


X=CH₂, R=a) Me, б) ⁱPr, в) CH₂Ph,
г) Ph, д) 4-BrC₆H₄, е) 4-MeOC₆H₄;
X=O R=ж) Me, з) ⁱPr, і) CH₂Ph,
ї) Ph, й) 4-BrC₆H₄ к) 4-MeOC₆H₄

Є багато підстав для прогнозування високої біологічної активності сполук цієї групи, які визначаються особливостями біологічної дії трициклічного каркасу та піролідонового фрагменту. Так, вихідні іміди (6) мають широкий спектр біологічної активності: анксиолітична та (або) антидепресантна [1], седативна дія [2], проявляють антиаритмічні властивості [3, 4], деякі похідні (наприклад, тандоспірон) мають спорідненість до серотонінових рецепторів 5-HT_{1A} та 5-HT_{2A} [5], використовуються для лікування системи кровообігу [6] та як стабілізатори органічних речовин від руйнівної дії УФ-променів, а також використовують при виготовленні пожежобезпечних матеріалів. З іншої сторони, присутній піролідоновий фрагмент також є потенційно біологічно активним [7], входить до складу багатьох лікарських засобів [8], що дозволяє сподіватись на наявність певних типів біологічної активності у лактамів (1).

Аналогом до об'єкта, що заявляється, є відомий спосіб синтезу екзо-2-йод-4-азатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-5-онів (4) на основі амідів (2) біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-карбонової кислоти [9]

(13) **U**(11) **46071**(19) **UA**

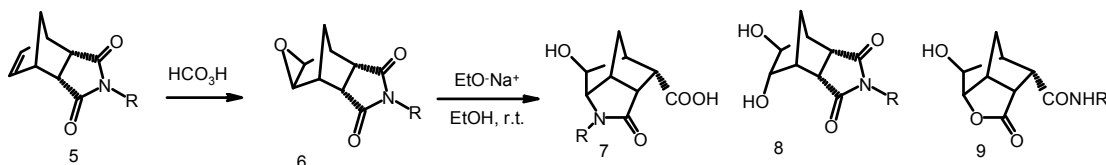


Перелік операцій способу синтезу включає обробку сполуки (2) (1 ммоль) триетиламіном (2.2 ммоль) та триметилсілілтрифлатом (2 ммоль) у дихлорметані в аргонівій атмосфері на протязі 20хв., видалення розчинника у вакуумі, екстракцію продукту пентаном в інертній атмосфері й обробку (3) розчином йоду (2 ммоль) у тетрагідрофурані на протязі 10хв., обробку реакційної маси розчином тіосульфату натрію та екстракцію дихлорметаном. Цільовий продукт (4) очищують за допомогою хроматографії (63%) [9].

Недолік описаного способу полягає в багата-стадійності синтезу з необхідністю виділення про-

дукту після кожної стадії, використання важкодо-ступного триметилсілілтрифлату, проведення реакції в інертній атмосфері, можливості прове-дення реакції лише з незаміщеними амідями, утворенні цільового продукту з середніми вихо-дом.

Найбільш близьким до об'єкта, що заявляєть-ся (прототип), є відомий спосіб синтезу N-заміщених 2-гідрокси-5-оксо-4-азатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-9-карбонових кислот (7) на основі імідів (5) екзо-5,6-епоксибіцикло[2.2.1]гептан-екдо,ендо-2,3-дикарбонової кислоти [10] (далі епоксимиідів).



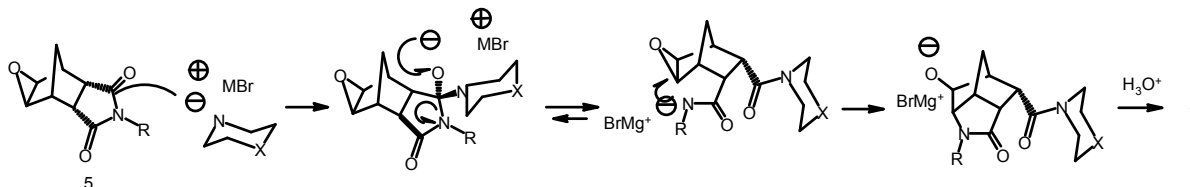
Перелік операцій способу синтезу включає об-робку епоксимиїду (6) (1 ммоль) етилатом натрію (1 ммоль) в етанолі на протязі 2 год. при 0°C, оброб-ку реакційної маси водою та хлороводневою кис-лотою. Цільові продукти відфільтровують з реак-ційної охолодженої маси, промивають дистильованою водою та перекристалізують з 2-пропанолу [10].

Недолік описаного способу полягає в чутливо-сті напрямку трансформації до електронної при-роди замісника при атомі азоту - лактами (7) утво-рюються лише у випадку, якщо R є електроноакцепторний замісник (феніл-, 4-нітрофеніл, тіадіазоліл). В випадку алкільних та ароматичних електронодонорних замісників ав-тори спостерігали утворення відповідно дигідрокси-миду (8) та лактону (9).

В основу корисної моделі поставлено задачу розробки нового більш зручного способу синтезу

N-заміщених екзо-2-гідрокси-ендо-9-(циклоалкіламінокарбоніл)-4-азатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-5-онів, який дозво-лить урізноманітнити ряд лактамів і розширити можливості синтетичних підходів до цієї групи спо-лук.

Поставлена задача вирішується розробленим одностадійним способом синтезу N-заміщених екзо-2-гідрокси-ендо-9-(циклоалкіламінокарбоніл)-4-азатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-5-онів (1а-к), який включає внутрішньомолекулярну рециклізацію-циклізацію епоксимиїдів 5 в умовах обробки цикло-алкіламіномагнійбромідами під контролем тонко-шарової хроматографії. Реакцію проводять у тет-рагідрофурані при -20°C на протязі 15хв., далі при кімнатній температурі протягом 1 год., потім проду-кти піддають очищенню хроматографією з викори-станням діетилового етеру та силікагелю.



Синтезовані сполуки є кристалічними речови-нами, що малорозчинні у воді і добре розчинні в ацетоні або хлороформі. Для доказу будови та складу зазначених сполук були використані відомі фізико-хімічні методи, зокрема ІЧ-спектроскопія, спектроскопія ЯМР ¹H, ¹³C, мас-спектрометрія та елементний аналіз. Одержані результати свідчать про відповідність синтезованих сполук заявленим.

Синтез N-ізо-пропіл-екзо-2-гідрокси-ендо-9-(піперидин-1-ілкарбоніло)-4-азатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-5-онів (1б) (приклад).

До розчину етилмагнійброміду (4.5 ммоль) в 7мл ТГФ додавали піперидин (0.39мл, 4.5 ммоль), до утвореного N-магнійбромідпіперидину додава-ли 5б (0.50г, 1.5 ммоль) при -20°C. Реакційну масу перемішували при цій температурі протягом 5хв.,

потім доводили температуру до кімнатної. Розчинник видаляли в вакуумі, залишок обробляли льодяною водою (5мл), нейтралізували 5 М НСІ й перемішували при кімнатній температурі 5хв. Реакційну масу екстрагували хлороформом (3х10мл), органічну фазу промивали насиченим розчином NaCl й сушили над CaCl₂. Розчинник видаляли у вакуумі, продукт очищали пропусканням через 5см колонку, заповнену силікагелем, елюент - діетиловий етер, отримали (16) (0.55г, 1.3 ммоль) с виходом 87%. Мас-спектр, m/z (I, %): 306 (18, [M⁺]), 277 (33), 221 (8), 194 (19), 166 (39), 122 (18), 84 (100). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ=173.96, 169.59, 79.82, 71.91, 64.13, 48.39, 46.44, 46.17, 45.62, 44.72, 32.27, 26.185, 25.58, 24.77, 21.16, 20.57.

Аналогічно синтезовано сполуки (1а, в-к), вихід, фізичні властивості, дані ЯМР спектрів та елементного аналізу наведено в табл.1, 2.

В ІЧ-спектрах амідолактамів (1а-к) лактамний та амідний фрагменти представлено смугами поглинання карбонільних груп в межах 1685-1660 та 1617-1625см⁻¹ відповідно, причому високочастотна смуга характеризується більш сильною інтенсивністю [11].

Сpektри ЯМР ¹H сполук (1а-к) містять ряд характерних сигналів: дублет екзо-протону Н в області 3.92-3.32 м.ч. (4.9-5.2 Гц), синглет ендо-протону Н² в області 4.95-4.72 м.ч., триплет протону Н⁷ в області 4.91-4.78м.ч. (4.4-4.6Гц). Дублети нееквівалентних протонів Н^{8s} і Н^{8a} (Δδ 0.72-0.75 м.ч.) резонують в області 2.22-2.10 та 1.48- 1.38 м.ч. відповідно (11.1-11.6Гц). Сpektри лактамів (1а-к) містять повний набір сигналів протонів замісників біля атому нітрогену.

ІЧ-спектри реєстрували на спектрометрі Nicolet Impact 400 в області 4000-400см⁻¹ для зразків твердих сполук у таблетках броміду калію. Сpektри ЯМР ¹H записували на радіоспектрометрі Varian VXR з робочою частотою генератора 200, 300, 400МГц (для спектрів ЯМР ¹³C 100МГц) у розчинах в дейтерохлороформі та дейтеродиметилсульфоксиді з використанням ТМС як внутрішнього стандарту. Мас-спектр лактаму (1б) за реєстровано на приладі Varian 1200L при енергії іонізуючого випромінювання 70еV. Контроль за ходом реакцій і чистотою синтезованих сполук здійснювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254, елюент - діетиловий етер, проявник - пари йоду. Елементний аналіз виконували на аналізаторі Carlo Erba.

Таблиця 1

Фізичні властивості та параметри ІЧ-спектрів сполук 1а-к

№	Сполука	Вихід, %	R _f *	Т.пл., °C	Параметри ІЧ-спектру, см ⁻¹	Обчислено, С %	Брутто формула	Знайдено, С %
1	1а	89,1	0,38	157-159	3442,1682,1617	64.73	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₃	64.89
2	1б	87,3	0,36	202-204	3458,1679,1618	66.64	C ₁₇ H ₂₁ N ₂ O ₃	66.38
3	1в	92,1	0,31	184-185	3439,1680,1620	71.16	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₃	70.93
4	1г	88,5	0,18	92-93	3440,1660,1617	70.56	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃	70.45
5	1д	91,9	0,27	209-210	3458,1665,1619	57.29	C ₂₀ H ₂₃ BrN ₂ O ₃	57.32
6	1е	82,0	0,21	118-119	3450,1668,1621	68.09	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₄	67.85
7	1ж	85,3	0,32	199-200	3415,1671,1620	59.99	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₄	60.20
8	1з	88,3	0,31	163-164	3434,1668,1619	62.32	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₄	62.41
9	1і	93,0	0,29	205-207	3425,1665,1625	67.40	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄	67.58
10	1ї	86,2	0,20	108-109	3445,1663,1617	66.65	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄	66.29
11	1й	90,4	0,25	218-219	3400,1685,1620	54.17	C ₁₉ H ₂₁ BrN ₂ O ₄	54.09
12	1к	89,0	0,27	105-106	3438,1670,1619	64.50	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₅	64.39

Таблиця 2

Параметри спектрів ЯМР ¹H сполук 1а-к, δ, м.ч

№	Сполука	H ²	H ³	H ⁶	H ⁹	H ⁷	H ¹	H ^{8s} H ^{8a}	Замісники
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	1а ^a	4,82	3,32	3,10	3,01	2,76	2,59	2,10 1,38	3.66-3.32, 1.75-1.38 (піперидин), 2.91 (ОН), 2.52 (Ме)
2	1б ^b	4,50	3,23	3,02	2,43	2,83	2,25	1.86 1.28	4.83 (ОН), 3.91 (CH(Ме) ₂), 3.14, 1.72 (піперидин), 1.15 CH(Ме) ₂
3	1в ^a	4,81	3,30	3,05	2,67	2,98	2,59	2.11 1.35	3.29 (Ph), 4.84, 4.81 (CH ₂ Ph), 3.69-3.37, 1.75-1.38 (піперидин), 2.91 (ОН)
4	1г ^a	4,94	3,89	3,04	2,78	3,14	2,61	2.18 1.46	7.47-7.37 (Ph), 3.67-3.38, 1.75-1.38 (піперидин), 2.97 (ОН),
5	1д ^c	4,92	3,86	3,09	2,80	3,11	2,59	2.20 1.48	7.47-7.37 (Ar), 3.67-3.38, 1.75-1.38 (піперидин), 3.04-2.97 (ОН)
6	1е ^c	4,95	3,84	3,07	2,77	3,17	2,63	2.19 1.43	7.47-7.37 (Ar), 3.76 (-ОН), 3.70-3.45, 1.75-1.41 (піперидин),

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7	1ж ^a	4.85	3.27	3.11	2.60	3.00	2.60	2.11 1.41	3.68-3.37 (морфолін), 2.69 (ОН), 2.50 (Me)
8	1з ^a	4.72	3.26	2.92	2.65	3.02	2.70	2.17 1.42	3.91 (CH(Me) ₂), 3.59-3.30 (морфолін), 2.82 (-ОН), 1.17 (CH(Me) ₂)
9	1і ^a	4.74	3.31	2.97	2.66	3.02	2.61	2.10 1.38	7.37-7.27 (Ph), 4.82, 3.96 (CH ₂ -Ph), 3.67-3.38 (морфолін), 2.75 (ОН)
10	1і ^c	4.94	3.92	3.05	2.79	3.01	2.65	2.22 1.47	7.55-7.20 (Ph), 3.77-3.38 (морфолін), 2.33 (ОН)
11	1й ^a	4.87	3.86	3.04	2.78	3.17	2.59	2.21 1.46	7.39, 7.46 (Ar), 3.77-3.36 (морфолін), 3.26 (ОН)
12	1к ^a	4.94	3.86	3.10	2.68	3.07	2.64	2.20 1.43	7.39, 7.43 (Ar), 3.77-3.36 (морфолін), 2.91 (ОН)

^a200МГц, CDCl₃; ^b400МГц, DMSO-d₆; ^c300МГц, CDCl₃;

До переваг запропонованого в цій заявці способу синтезу екзо-2-гідрокси-ендо-9-(циклоалкіламінокарбоніл)-4-азатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-5-онів (1а-к) можна віднести наступні:

- Зменшення кількості стадій синтезу;
- Висока селективність реакції незалежно від електронних властивостей замісників;
- Високий вихід продуктів (82-93%);

Література:

1. Пат. США 5780632 (1998), МПК⁶ C07D405/14, C07D413/14, A61K31/445. Imide derivatives and their production and use / Saji I., Muto M., Tanno N., Yoshigi M. // Заявл.18.04.1996; Опубл.14.07.1998.

2. Thalidomid-Analoga, 3. Mitt / Koch H., Kotlan J., Farkouh E., Lindner M. // Monatsh. Chem. - 1971. - Bd.102, №2. - S.609-621.

3. Пат. США 4018767 (1977), МПК² C07D413/06, C07D209/94, C07D401/06, C07D403/06. Anti-arrhythmic agents / Buyniski J.P., Jelenevsky A.M., Buchanan R.L. // Заявл. 22.05.1975; Опубл. 19.04.1977.

4. Пат США 3936449 (1976), МПК² C07D295/02, C07D295/00. Anti-arrhythmic agents / Ichiro M., Sadao O. // Заявл. 11.04.1974; Опубл. 03.02.1976.

5. Interaction of 1,2,4-substituted piperazines, new serotonin receptor ligands, with 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors / Chilmonczyk Z., Cybulski M., Iskra-

Jopa J., Chojnacka-Wojcik E., Tatarczynska E., Ktodzinska A., Les A., Bronowska A., Sylte I. // II Farmaco. - 2002. - Vol. 57. - P. 285-301.

6. Пат. США 3850922 (1974), МПК C07D87/42. 5-endo-Benzoyloxy-N-[amino(lower)alkyl]bicyclo[2.2.1]heptane-2,3-di-endo-carboxylic acid imides / Ichiro M., Sadao O. // Заявл. 13.09.1973; Опубл. 26.11.1974 // РЖХим. - 1975. - 22 О 43П.

7. Шестакова С.И., Кукаленко С.С. В сб.: Лактамы и их физиологическая активность. М.: НИИ-ТЭХим. - 1981. - Вып. 3 (105). - с. 1-48.

8. Простые методы N-акилирования лактамов / Крамарова Е.П., Шипов Ф.Г., Орлова Н.А. // Журн. общ. химии. - 1988. - Т. 58. - Вып. 5. - с. 1903-1102.

9. A procedure for "iodolactomization" / Knapp S., Rodrigues K., Levorse A., Orna R. // Tetrahedron Lett. - 1985. - Vol.26. - P.1803-1806.

10. Tarabara I.N., Palchikov V.A., Vakulenko A.V., Shishkina O.V., Shishkin O.V., Kasyan L.I. exo-2,3-Ерохybicyclo[2.2.1]heptan-endo-5,6-dicarboximides: Versatile Synthons for Preparation of O- and N-Heterocycles // Abstr. 8th Annual Florida Heterocyclic Conference. - Gainesville, USA. - 2007. - P.41.

11. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. М.: Мир, 1965, 209 с.