



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 103619

(13) C2

(51) МПК

C07D 251/72 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2010 15006

(22) Дата подання заявки: 13.12.2010

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: 11.11.2013

(41) Публікація відомостей
про заяву: 25.06.2012, Бюл.№ 12

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: 11.11.2013, Бюл.№ 21

(72) Винахідник(и):

Кривоколіско Сергій Геннадійович (UA),
Фролов Костянтин Олександрович (UA)

(73) Власник(и):

СХІДНОУКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ВОЛОДИМИРА
ДАЛЯ,

квартал Молодіжний, 20-а, м. Луганськ,
91034 (UA)

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

US 2003069245 A; 10.04.2003

Доценко В. В., Кривоколіско С. Г.,
Литвинов В. П. Химия гетероциклических
соединений (ХГС), – 2007, № 11 – С. 1709-
1713

(54) ПОХІДНІ 3,5,7,11-ТЕТРААЗАТРИЦИКЛО[7.3.1.0^{2,7}]ТРИДЕЦ-2-ЕН-8-СЕЛЕНОНУ

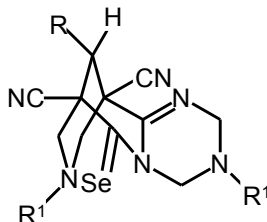
(57) Реферат:

Об'єкт винаходу: похідні 3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2-ен-8-селенону.

Область застосування: органічний синтез.

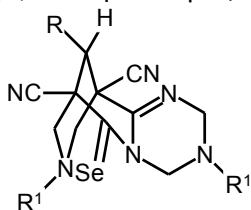
Суть винаходу: нові функціональні похідні 3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2-ен-8-селенону, які характеризуються тим, що у восьмому положенні молекули знаходиться атом селену.

Технічний результат: нові функціональні похідні 3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2-ен-8-селенону, які можуть бути використані як потенційно біологічно активні сполуки з направленою фармакологічною активністю, та як вихідні речовини для синтезу нових похідних, їх будова доведена за допомогою ¹С- і ЯМР ¹Н-спектроскопії, елементного аналізу.



UA 103619 C2

Винахід належить до галузі органічного синтезу, зокрема до функціональних похідних 3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридець-2-ен-8-селенону загальної формули (I)



(I)

де, R = алкіл, арил, гетарил;
R¹ = алкіл, арил, гетарил, CH₂Ar, CH₂Het;

які можуть бути використані як потенційно біологічно активні сполуки з направленою фармакологічною активністю та вихідні речовини для синтезу нових гетероциклів. Сполуки (I), їх отримання, властивості і використання в патентних виданнях не описані.

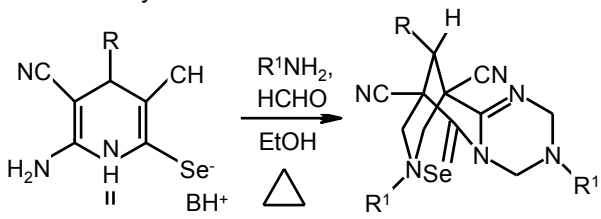
Найбільш близькими структурними аналогами сполук, що заявляються, є похідні 3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридець-2-ен-8-тіону, їх властивості та методи синтезу описані [1-5].

Спільною ознакою прототипу та винаходу, що заявляється, є те, що вони належать до групи похідних 3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридець-2-ен-8-халькогенонів.

Задачею винаходу є створення раніше невідомих похідних 3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридець-2-ен-8-селенону.

Рішення поставленої задачі досягається тим, що синтезовані функціональні похідні 3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридець-2-ен-8-селенону загальної формули (I).

Синтез похідних 3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридець-2-ен-8-селенону (I) здійснюють полікомпонентною конденсацією відповідного 4-R-6-аміно-3,5-диціано-1,4-дигідропіридин-2-селенолату (II) з первинними амінами та надлишком формальдегіду у присутності етанолу в атмосфері аргону, а саме: суміш 1,4 ммоль відповідного селенолату (II), 3 ммоль відповідного первинного аміну та надлишок (27 ммоль) 37 %-ого формальдегіду в 20 мл EtOH кип'ятять під аргонном до розчинення вихідних реагентів (~ 2-3 хвилини), розчин швидко відфільтровують крізь паперовий фільтр та залишають на 24 год. при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Утворений осад відфільтровують, промивають EtOH та гексаном. При необхідності перекристалізують із ДМФА, отримують сполуки, які являють собою дрібнокристалічні порошки червоного кольору, добре розчиняються в ацетоні, ДМФА і ДМСО, та помірно розчиняються у EtOH.



де
R = алкіл, арил, гетарил;
R¹ = алкіл, арил, гетарил, CH₂Ar, CH₂Het;

Структура сполук, що заявляються, підтверджується спектрами ЯМР ¹H, знятими на приладі Bruker Avance II 400 (399.97 МГц) в ДМСО-d₆ (внутрішній стандарт ТМС), ІЧ-спектри отримували на спектрофотометрі ІЧ-29 у вазеліновій олії. Елементний аналіз проводили на приладі "Perkin-Elmer C, H, N-Analyzer". Контроль індивідуальності синтезованих сполук проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, у системі ацетон-гептан (1:1), проявлення - пари йоду, ІЧ-детектор.

Одержані продукти мають достатню чистоту для аналізу та для подальшого використання.

Таким чином, похідні 3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридець-2-ен-8-селенону за структурними та фізико-хімічними властивостями суттєво відрізняються від сполук порівняння.

Винахід ілюструється наступними прикладами, які не обмежують його об'єм.

Приклад 1

5,11-Ди(4-метилфеніл)-13-(2-метоксифеніл)-8-селеноксо-3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридець-2-ен-1,9-дикарбонітрил. Вихід 45 %. Т.пл. 194-196 °С. ІЧ-спектр ν/cm⁻¹: 1646 (C=N), 2250 (2 C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2,14, 2,24 (по 3H, обидва с, 2Me); 3,74 (2H, д.д., ²J=11,4, C(10)H₂ чи C(12)H₂); 3,85 (3H, с, O-Me); 3,92 (2H, д.д., ²J=11,8, C(12)H₂ чи C(10)H₂); 4,67 (1H, с, C(13)H); 4,94 (2H, д.д., ²J=17,3, C(6)H₂); 5,75 (2H, д.д.,

$^2J=13,3$, C(4)H₂); 6,59-7,30 (12H, м, 3Ar). Знайдено, (%): C - 63,98; H - 5,16; N - 14,92. C₃₂H₃₀N₆OSe. Вираховано, (%): C - 64,75; H - 5,09; N - 14,16.

Приклад 2

5,11-Диметил-13-(2-метоксифеніл)-8-селеноксо-3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2-ен-1,9-дикарбонітрил. Вихід 53 %. Т.пл. 207-209 °С. ІЧ-спектр $\nu/\text{см}^{-1}$: 1648 (C=N), 2190 (2 C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. J Гц): 2,43, 2,99 (по 3H, обидва с, 2NMe); 3,07 (2H, д.д., $^2J=10,8$, C(10)H₂ чи C(12)H₂); 3,37 (2H, д.д., $^2J=10,2$, C(12)H₂ чи C(10)H₂); 3,90 (3H, с, O-Me); 4,35 (2H, д.д., $^2J=17,1$, C(6)H₂); 4,48 (1H, с, C(13)H); 5,32 (2H, д.д., $^2J=12,6$, C(4)H₂); 6,95-7,38 (4H, м, Ar). Знайдено, (%): C - 53,67; H - 5,08; N - 18,77. C₂₀H₂₂N₆OSe. Вираховано, (%): C - 54,42; H - 5,02; N - 19,04.

Приклад 3

5,11-Дифеніл-13-(2-метоксифеніл)-8-селеноксо-3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2-ен-1,9-дикарбонітрил. Вихід 36 %. Т.пл. 212-214 °С. ІЧ-спектр $\nu/\text{см}^{-1}$: 1655 (C=N), 2180 (2 C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. J Гц): 3,85 (3H, с, O-Me); 3,91 (2H, д.д., $^2J=11,6$, C(10)H₂ чи C(12)H₂); 4,09 (2H, д.д., $^2J=11,8$, C(12)H₂ чи C(10)H₂); 4,77 (1H, с, C(13)H); 5,03 (2H, д.д., $^2J=17,4$, C(6)H₂); 5,81 (2H, д.д., $^2J=13,4$, C(4)H₂); 6,58-7,33 (14H, м, 3Ar). Знайдено, (%): C - 62,87; H - 4,68; N-14,69. C₃₀H₂₆N₆OSe. Вираховано, (%): C - 63,71; H - 4,63; N-14,86.

Приклад 4

5,11-Дибензил-13-(2-метоксифеніл)-8-селеноксо-3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2-ен-1,9-дикарбонітрил. Вихід 51 %. Т.пл. 190-192 °С. ІЧ-спектр $\nu/\text{см}^{-1}$: 1650 (C=N), 2190 (2 C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. J Гц): 3,24 (2H, д.д., $^2J=10,7$, C(10)H₂ чи C(12)H₂); 3,33 (2H, д.д., $^2J=10,9$, C(12)H₂ чи C(10)H₂); 4,80 (4H, м, перекривання двох сигналів CH₂Ph); 3,89 (3H, с, O-Me); 4,35 (2H, д.д., $^2J=17,2$, C(6)H₂); 4,48 (1H, с, C(13)H); 5,36 (2H, д.д., $^2J=12,7$, C(4)H₂); 7,42-6,87 (14H, м, 3Ar). Знайдено, (%): C - 64,01; H - 5,12; N - 14,96. C₃₂H₃₀N₆OSe. Вираховано, (%): C - 64,75; H - 5,09; N - 14,16.

Приклад 5

5,11-Ди(4-метилфеніл)-13-(2-етоксифеніл)-8-селеноксо-3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2-ен-1,9-дикарбонітрил. Вихід 40 %. Т.пл. 191-193 °С. ІЧ-спектр $\nu/\text{см}^{-1}$: 1655 (C=N), 2205 (2 C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. J Гц): 1,48 (3H, т, $^3J=6,9$, CH₃CH₂O); 2,15, 2,25 (по 3H, обидва с, 2Me); 3,59 (1H, д, $^2J=11,7$, C(12)H₂ чи C(10)H₂); 3,82 (2H, д.д., $^2J=11,5$, C(12)H₂ чи C(10)H₂); 4,07-4,16 (3H, м, перекривання сигналів C(12)H₂ чи C(10)H₂ та CH₃CH₂O); 4,64 (1H, с, C(13)H); 4,97 (2H, д.д., $^2J=17,3$, C(6)H₂); 5,78 (2H, д.д., $^2J=13,6$, C(4)H₂); 6,61-7,30 (12H, м, 3Ar). Знайдено, (%): C - 64,27; H - 5,38; N - 13,67. C₃₃H₃₂N₆OSe. Вираховано, (%): C - 65,23; H - 5,31; N - 13,83.

Приклад 6

5,11-Дибензил-13-(2-етоксифеніл)-8-селеноксо-3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2-ен-1,9-дикарбонітрил. Вихід 37 %. Т.пл. 204-206 °С. ІЧ-спектр $\nu/\text{см}^{-1}$: 1650 (C=N), 2220 (2 C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. J Гц): 1,50 (3H, т, $^3J=6,9$, CH₃CH₂O); 2,93 (1H, д, $^2J=10,9$, C(12)H₂ чи C(10)H₂); 3,11 (1H, д, $^2J=10,5$, C(12)H₂ чи C(10)H₂); 3,54 (2H, д, перекривання сигналів C(12)H₂ і C(10)H₂); 3,79-3,81 (4H, м, перекривання сигналів 2CH₂Ph); 4,07 (2H, к, $^3J=7,1$, CH₃CH₂O); 4,37 (2H, д.д., $^2J=17,0$, C(6)H₂); 4,49 (1H, с, C(13)H); 5,36 (2H, д.д., $^2J=12,9$, C(4)H₂); 7,01-7,33 (14H, м, 3Ar). Знайдено, (%): C - 64,65; H - 5,35; N - 13,55. C₃₃H₃₂N₆OSe. Вираховано, (%): C - 65,23; H - 5,31; N - 13,83.

Приклад 7

5,11-Дифеніл-13-феніл-8-селеноксо-3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2-ен-1,9-дикарбонітрил. Вихід 12 %. Т.пл. 218-220 °С. ІЧ-спектр $\nu/\text{см}^{-1}$: 1655 (C=N), 2250 (2 C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. J Гц): 4,06 (2H, д.д., $^2J=11,7$, C(12)H₂ чи C(10)H₂); 4,45 (1H, с, C(13)H); 4,88 (2H, д.д., $^2J=11,7$, C(10)H₂ чи C(12)H₂); 5,01 (2H, д.д., $^2J=17,1$, C(6)H₂); 5,74 (2H, д.д., $^2J=13,7$, C(4)H₂); 6,80-7,34 (15H, м, 3 Ph). Знайдено, (%): C - 64,56; H - 5,12; N - 15,51. C₂₉H₂₄N₆Se. Вираховано, (%): C - 65,04; H - 4,52; N - 15,69.

Приклад 8

5,11-Диметил-13-феніл-8-селеноксо-3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2-ен-1,9-дикарбонітрил. Вихід 20 %. Т.пл. 200-202 °С. ІЧ-спектр $\nu/\text{см}^{-1}$: 1655 (C=N), 2255 (2 C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. J Гц): 2,49, 2,41 (по 3H, обидва с, 2Me); 3,11 (2H, д.д., $^2J=10,7$, C(10)H₂ чи C(12)H₂); 3,23 (2H, д.д., $^2J=11,0$, C(12)H₂ чи C(10)H₂); 4,21 (1H, с, C(13)H); 4,35 (2H, д.д., $^2J=17,2$, C(6)H₂); 5,31 (2H, д.д., $^2J=12,7$, C(4)H₂); 7,25-7,44 (5H, м, Ph). Знайдено, (%): C - 54,96; H - 4,94; N - 20,13. C₁₉H₂₀N₆Se. Вираховано, (%): C - 55,48; H - 4,90; N - 20,43.

Джерела інформації:

[1] В.В. Доценко, С.Г. Кривоколыско, В.П. Литвинов, ХГС, 1709 (2007).

[2] В.В. Доценко, С.Г. Кривоколыско, В.П. Литвинов, Изв. АН, Сер. хим., 2605 (2005).

5 [3] В.В. Доценко, С.Г. Кривоколыско, А.Н. Чернега, В.П. Литвинов, Изв. АН, Сер. хим., 1014 (2007).

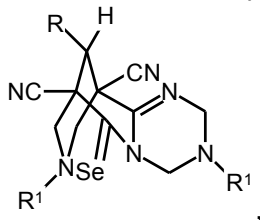
[4] В.В. Доценко, С.Г. Кривоколыско, В.П. Литвинов, Э.Б. Русанов, Доклады АН, 413 (3), 345 (2007).

[5] V.V. Dotsenko S.G. Krivokolosko, A.N. Chernega, V.P. Litvinov, Monatsh. Chem., 138 35 (2007).

10

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Похідні 3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2-ен-8-селенону загальної формули (I),



15 де

R означає C₁-C₆алкіл або i-Pr; C₆H₅арил, який може бути заміщений Hal (Cl, F, Br, I), OMe, OEt, Me, Et; 5-6-членний гетероарил, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O або N або S;

R¹ означає C₁-C₆алкіл або i-Pr; C₆H₅арил, який може бути заміщений Hal (Cl, F, Br, I), OMe, OEt, Me, Et; 5-6-членний гетероарил, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O або N, або S; CH₂C₆H₅, CH₂4-MeC₆H₅ або CH₂4-MeOC₆H₅; CH₂Het, де Het означає 5-6-членний гетероарил, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O або N або S.

20

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

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

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