



УКРАЇНА

(19) UA (11) 28881 (13) U

(51) МПК (2006)
C07D 215/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЗАМІЩЕНИХ 1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГІДРО-1-(4-МЕТОКСИФЕНІЛ)-2,5-ДІОКСО-7,7-ДИМЕТИЛ-3-ХІНОЛІНКАРБОКСАМІДІВ

1

2

(21) u200709269

(22) 14.08.2007

(24) 25.12.2007

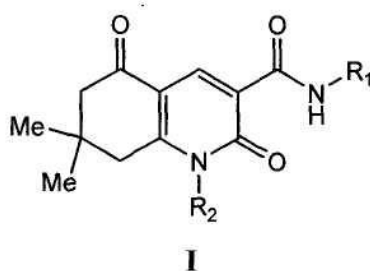
(72) ЄРМОЛАЄВ СЕРГІЙ АНДРІЙОВИЧ, UA,
ГОРОБЕЦЬ МИКОЛА ЮРІЙОВИЧ, UA, ДЕСЕНКО
СЕРГІЙ МИХАЙЛОВИЧ, UA, АФАНАСІАДІ
ЛЮДМИЛА МИХАЙЛІВНА, UA(73) ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА
"НАУКОВО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ КОМПЛЕКС
"ІНСТИТУТ МОНОКРИСТАЛІВ" НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ, UA

(56)

(57) Спосіб одержання заміщених 1,2,5,6,7,8-
гексагідро-1-(4-метоксифеніл)-2,5-діоксо-7,7-

диметил-3-хінолінкарбоксамідів, який включає взаємодію еквімолярних кількостей 2-[(диметиламіно)метиле]н]-5,5-диметилциклогексан-1,3-діону і ціанацетаміду в органічному розчиннику у присутності каталізатора та конденсацію одержаного продукту з аміном в оцтовій кислоті, який відрізняється тим, що реакцію взаємодії проводять протягом 30-60 хвилин, при цьому як ціанацетамід використовують R¹-заміщені ціанацетаміди, як органічний розчинник - етиловий спирт, як каталізатор - етилат натрію, а реакцію конденсації проводять при температурі 20-25 °C протягом 5-15 хвилин, при цьому як аміни використовують ароматичні аміни R² -NH₂.

Корисна модель відноситься до області органічної хімії, а саме до способу одержання заміщених 1,2,5,6,7,8-гексагідро-1-(4-метоксифеніл)-2,5-діоксо-7,7-диметил-3-хінолінкарбоксамідів загальної формули I

R₁ = H, Me, CH₂C₆H₅;R₂ = C₆H₅; 2-MeC₆H₄; 2-NH₂C₆H₄; 4-NO₂C₆H₄; 4-MeOC₆H₄; 4-MeC₆H₄; 4-(NEt₂)C₆H₄.

Виявлення зв'язку між будовою сполук та їх властивостями, зокрема, дією на організм людини, належить до важливих проблем сучасної науки. Лише завдяки розв'язанню цієї проблеми можуть бути створені теоретичні основи для цілеспрямованого синтезу ефективних лікарських засобів, встановлена природа фізіологічного впливу цих ліків на живий організм.

Закономірність зв'язку будови і функцій складних органічних речовин, залежність фізіологічної дії сполук від їх структури лежать в основі цілеспрямованого синтезу молекул з необхідним комплексом біологічних властивостей.

Складні гефіроциклічні сполуки, що містять 2-піридоновий цикл, як природного, так і синтетичного походження, мають різні біологічні активності. Так, наприклад, Pyridone L-697,661 має властивості специфічного ненуклеозидного інгібітора оборотної транскриптази вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ-1) [Parreira R. L. T. et al, Tetrahedron, 57, 3243 (2001)]. Лікарські препарати мілрінон, амрінон та їх аналоги є сучасними кардіостимулюючими препаратами для лікування гострої серцевої недостатності [Preclt E. L. et al., Famaco, 54, 465 (1999); Altmore C. et al., Bioorg. Med. Chem., 909 (2000)]. Природний алкалоїд гіперзин має властивості інгібітора холінестерази. Цей препарат широко використовувався в усьому світі в останні десятиріччя як такий, що поліпшує діяльність короткочасної пам'яті, а також використовувався для лікування хвороби Альцгеймера [Bai D. L. et al., Curr. Med. Chem., 7, 355 (2000)]. Лікарський препарат циклоперокс має протигрибкову активність [Gupta A. K. et al., Br. J. Demotol., 149, 296 (2003)]. Деякі піридини застосовуються як

(13) U

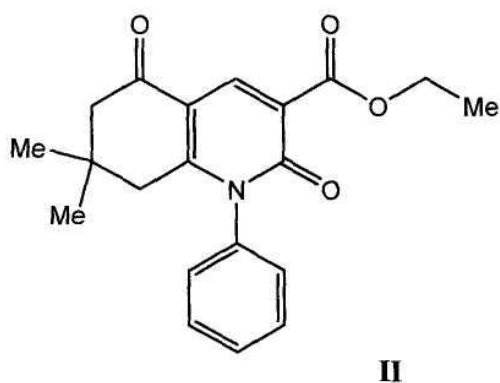
(11) 28881

(19) UA

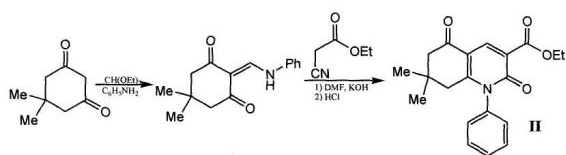
протиухлинні [Патент США №5962478, А61К 31/4418], антибактеріальні [Zi Q. et al., Med. Res. Rev., 20, 231 (2000)] лікарські засоби.

Різноманітність біологічних властивостей сполук подібної структури стимулює підвищений інтерес до розробки нових ефективних шляхів їх синтезу.

Відомий спосіб одержання структурного аналога сполук формули I - етил 1,2,5,6,7,8-гексагідро-2,5-діоксо-1-феніл-3-хінолінкарбоксилату формули II [Wolfbeis O.C, Zeigler E., Z. Naturforsch., 316, 1519 (1976)].



Спосіб одержання складається із двох стадій і здійснюється за схемою:



На першій стадії розчиняють димедон в етиловому спирті та при 80°C додають краплями суміш аніліну і ортомурашиного ефіру (взятому у невеликому надлишку). Реакція ендотермічна. Додавання суміші ведуть з такою швидкістю, щоб у колбі не спостерігалось бурхливих скипань і не відбувалося викидань реакційної маси. При закінченні екзотермічної реакції суміш кип'ять ще 5 хвилин и залишають охолоджуватися до -5 °С. Осад, що випав, відфільтровують, промивають невеликою кількістю охолодженого діетилового ефіру, сушать у вакуумі при 60°C. Після перекристалізації із етанолу (Т. пл. 141°C) вихід технічного продукту 5,5-диметил-2-[(феніламіно)метилен]циклогексан-1,3-діону складає 85%.

На другій стадії одержаний 5,5-диметил-2-[(феніламіно)метилен]циклогексан-1,3-діон розчиняють у диметилформаміді при 80°C і додають ціаноцетовий ефір і розчин КОН в абсолютному етиловому спирті. Суміш починає кипіти та набуває жовтого кольору. Після 3-хвилинного нагрівання при 80°C реакційну масу швидко охолоджують і виливають у воду, додають соляну кислоту до pH=1, залишають на 3 години. Осад, що випадає, перекристалізують з ізопропилового спирту. Вихід технічного етил 1,2,5,6,7,8-гексагідро-2,5-діоксо-1-феніл-3-хінолінкарбоксилату складає 71%. Загальний час

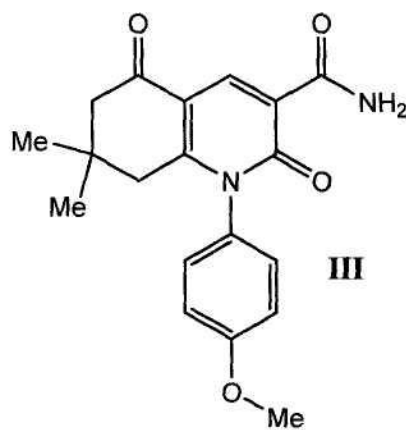
реакції - приблизно 20-22 години з урахуванням абсолютування етилового спирту.

Недоліками відомого способу одержання етил 1,2,5,6,7,8-гексагідро-2,5-діоксо-1-феніл-3-хінолінкарбоксилату є використання абсолютного етилового спирту, легкозаймистого і вогненебезпечного діетилового ефіру, сушіння проміжних продуктів у вакуумі, очищення продуктів на кожній стадії реакції. Все це не тільки збільшує час синтезу, але й не забезпечує пожежобезпечність одержання сполук за відомим способом.

Слід також сказати, що авторам не вдалося одержати великої різноманітності структурних аналогів. Так, у першому положенні введено, крім фенільного замісника, тільки 4-хлорфеніл та 4-анізидин, а в третє положення - ефірну, нітрильну та амідну групи, що свідчить про вибірковість синтезу та неможливість одержання широкого асортименту сполук вказаної будови.

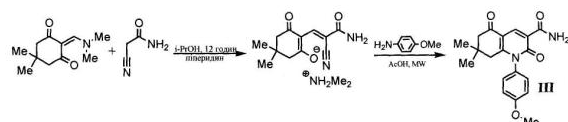
Вказані недоліки відомого способу одержання не дають можливості використовувати його у широких масштабах як у лабораторних дослідженнях, так і на виробництві хімічних речовин.

Відомий спосіб одержання аналога сполук формули I - 1,2,5,6,7,8-гексагідро-1-(4-метоксифеніл)-2,5-діоксо-7,7-диметил-3-хінолінкарбоксаміду формули III [N. Gorobets, D. Yousefi et al., Tetrahedron, 60, 8633(2004)].



Авторам вдалося одержати лише одну сполуку за цим способом.

Спосіб одержання складається за схемою:



На першій стадії одержують диметиламонійну сіль 2-(3-аміно-2-ціано-3-оксопроп-1-еніл)-5,5-диметил-3-оксоциклогекс-1-енолату взаємодією еквімолярних кількостей 2-[(диметиламіно)метилен]-5,5-диметилциклогексан-1,3-діону і ціанацетаміду в ізопропиловому спирті у присутності каталітичних кількостей піперидину при перемішуванні протягом 12 годин при кімнатній температурі. Вихід чистого продукту складає 78%, температура плавлення 138°C.

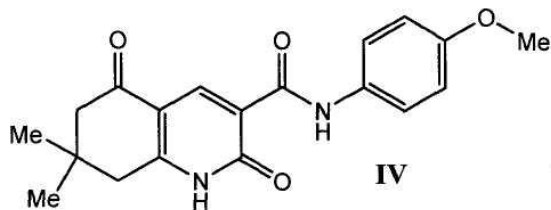
На другій стадії одержану сіль розчиняють в оцтовій кислоті, додають 4-метоксианілін, і суміш піддають дії мікрохвильового опромінювання при 130°C протягом 3 хвилин. Охолоджуючи, додають воду і при інтенсивному перемішуванні випадає білий осад 1,2,5,6,7,8-гексагідро-1-(4-метоксифеніл)-2,5-діоксо-7,7-диметил-3-хіноліїнкарбоксаміду, який відфільтровують, промивають діетиловим ефіром та сушать.

Т. пл.. продукту 196°C, вихід 47%.

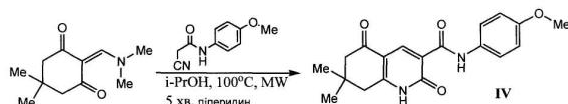
Загальний час синтезу складає приблизно 15 годин.

До недоліків відомого способу слід віднести відсутність варіації замісників в положенні N1, невеликий вихід реакції. Не дивлячись на недовгий час синтезу і нескладність хімічних операцій, метод має обмежене застосування, не дозволяє урізноманітнити асортимент біологічно активних сполук, одержаних за цим методом; крім того, проведення синтезу в умовах мікрохвильового опромінювання потребує дорогого обладнання.

Відомий спосіб одержання структурного аналога сполук формули I - 1,2,5,6,7,8-гексагідро-7,7-диметил-2,5-діоксо-N-(4-метоксифеніл)-3-хіноліїнкарбоксаміду формули IV



описаний у [N. Gorobets, H. Yousefi et al., *Tetrahedron*, 60, 8633 (2004)]. Відомий спосіб реалізується за схемою:



Еквівалентні кількості 2-(диметиламінометилен)-5,5-диметилциклогексан-1,3-діону і 2-ціано-N-(4-метоксифеніл)ацетаміду розчиняють в ізопропіловому спирті, додають каталітичну кількість піперидину. Суміш опромінюють у мікрохвильовому реакторі при 100°C упродовж 5 хвилин. При охолодженні випадає кристалічний осад. Після декількох годин перемішування (приблизно 3 години) осад відфільтровують, промивають ізопропіловим спиртом, діетиловим ефіром і сушать. Вихід складає 55%. Загальний час синтезу - 3-3,5 години.

Автори проводять реакцію в умовах мікрохвильового опромінювання з використанням в якості середовища різних розчинників - метанол, етанол та ізопропанол. Кращі результати одержано при використанні ізопропілового спирту за виділенням цільових продуктів і їх чистотою.

Недоліком відомого способу є неможливість одержання кінцевих продуктів з високими

виходами (27-55%). Крім того, спосіб не дозволяє одержувати сполуки з модифікованою хімічною структурою: варіювання замісників, зв'язаних безпосередньо з NH-групою у першому положенні гефіроциклу, неможливе.

У зв'язку з неможливістю отримання сполук різної структури за відомим способом він не знайшов широкого використання навіть у лабораторних умовах і використовується лише для синтезу речовин для подальшого лабораторного дослідження структури.

Найбільш близьким за технічною суттю до способу, що заявляється, є другий із наведених аналогів, що і вибраний нами як прототип.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробки простого і доступного способу одержання заміщених 1,2,5,6,7,8-гексагідро-3-хіноліїнкарбоксамідів, який дозволяє підвищити вихід і якісь кінцевих продуктів, зменшити енергоємність способу.

Рішення поставленої задачі забезпечується тим, що у способі одержання заміщених 1,2,5,6,7,8-гексагідро-1-(4-метоксифеніл)-2,5-діоксо-7,7-диметил-3-хіноліїнкарбоксамідів, який включає взаємодію еквімолярних кількостей 2-[(диметиламіно)метилен]-5,5-диметилциклогексан-1,3-діону і ціанацетаміду в органічному розчиннику у присутності каталізатора та конденсацію одержаного продукту з аміном в оцтовій кислоті, згідно корисної моделі, реакцію взаємодії проводять протягом 30-60 хвилин, при чому в якості ціанацетаміду використовують R¹-заміщені ціанацетаміди, як органічний розчинник - етиловий спирт, як каталізатор - етилат натрію, а реакцію конденсації проводять при температурі 20-25°C протягом 5-15 хвилин, при чому в якості амінів використовують ароматичні аміни R²-NH₂.

Вибір компонентів і проведення реакції їх взаємодії в умовах, що заявляються, дозволяє підвищити вихід кінцевих продуктів, та розширити їх асортимент, значно зменшити енерговитрати, забезпечує високу швидкість протікання реакції, що приводить до зменшення тривалості технологічного процесу.

В залежності від замісників R² і R¹ спосіб, що заявляється, дозволяє широко модифікувати хімічну структуру кінцевих продуктів і одержувати значно більший набір потенційних біологічно активних сполук.

Використання каталізатору - етилату натрію полегшує утворення 2-(3-аміно-2-ціано-3-оксопроп-1-еніл)-5,5-диметил-3-оксоциклогекс-1-енілатів, зменшує тривалість першої стадії взаємодії.

Варіювання температурного режиму реакції показало, що проведення реакції при температурі нижче ніж 20°C приводить до подовження часу реакції, а при температурі вище 25°C - значно зменшується вихід кінцевого продукту.

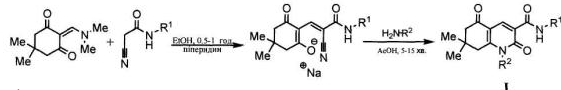
Проведення реакції конденсації при кімнатній температурі (у способі-прототипі - при мікрохвильовому опромінюванні) дозволяє при необхідності швидко розробити промислову методику синтезу цих сполук. Суттєвим є і значне зменшення тривалості технологічного процесу до

2-2,5 годин (у способі - прототипі - 15 годин), а також збільшення у 1,5-2 рази виходів чистих кінцевих продуктів.

У таблиці 1 дано порівняльні характеристики способу, що заявляється, і способа-прототипа.

У таблиці 2 наведено температури плавлення, виходи основних продуктів реакції та їх ^1H ЯМР спектри, і для порівняння аналогічні характеристики сполуки, одержаної за способом - прототипом.

Спосіб, що пропонується, складається із двох стадій і здійснюється за схемою:



$R^1 = \text{H}; \text{CH}_3; \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5;$

$R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4, 2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 2\text{-NH}_2\text{-C}_6\text{H}_4, 4\text{-(C}_2\text{H}_5)_2\text{N-C}_6\text{H}_4.$

	Кількість стадій реакції	Тривалість процесу, годин	Тем-та синтезу, °C
Спосіб, що заявляється	2	2,0-2,5 синтез, фільтрація, сушіння	
1. Синтез солей 2-(3-аміно-2-ціано-3-оксопроп-1-еніл)-5,5-диметил-3-оксоциклогексан-1-енонатів		0,5-1,0	20-25
2. Синтез 1,2,5,6,7,8-гексагідро-7,7-диметил-2,5-діоксо-3-хінолінкарбоксамідів		0,08-0,25	20-25
Спосіб-прототип	2	15 синтез, фільтрація, сушіння	
1. Синтез солей 2-(3-аміно-2-ціано-3-оксопроп-1-еніл)-5,5-диметил-3-оксоциклогексан-1-енонатів		12,0	20-25
2. Синтез 1,2,5,6,7,8-гексагідро-7,7-диметил-2,5-діоксо-3-хінолінкарбоксамідів		0.05	130

№	R^1	R^2	Т. пл., °C	Вихід, %	Я
1	H	NEt ₂	283-285	73	0.2.3.8.1H.1H
2	H	NO ₂	340-342	60	0.2.3.8.1H.1H
3	H	2-Me	262-264	78	0.2.3.8.1H.1H
4	H	2-NH ₂	273-275	66	0.2.3.8.1H.1H
5	CH ₂ C ₆ H ₅	4-MeO-C ₆ H ₄	192-194	89	0.2.3.5.7H.1H
6	Me	4-MeO-C ₆ H ₄	212-214	77	0.2.3.8.1H.1H
7	H	4-Me-C ₆ H ₄	264-266	76	0.2.3.8.1H.1H
8	H	C ₆ H ₅	250-252	74	0.2.3.8.1H.1H
Сполука, одержана за способом-прототипом					
			196	47	Я.6H.2H.1H

На першій стадії еквімолярну суміш 2-[(диметиламіно)метилен]-5,5-диметилциклогексан-1,3-діону, R^1 -заміщених ціаноацетамідів перемішують в середовищі етилового спирту в

Сполуки, одержані за способом, і

присутності етилату натрію при температурі 20-25°C протягом 30-60 хвилин. Осад, що утворився, представляє собою відповідну сіль 2-(3-аміно-2-ціано-3-оксопроп-1-еніл)-5,5-иметил-3-оксоциклогекс-1-енолату. Продукт відфільтровують та сушать.

На другій стадії відповідний ароматичний амін розчиняють в оцтовій кислоті і додають натрієву сіль, що одержують на першій стадії. Суміш перемішують при температурі 20-25°C протягом 5-15 хвилин, додають у реакційну масу воду для повного випадіння осаду. Жовті кристали відфільтровують, промивають водою та сушать. Одержують відповідні заміщені 1,2,5,6,7,8-гексагідро-7,7-диметил-2,5-діоксо-3-хінолінкарбоксамідів.

Загальна тривалість синтезу складає приблизно 2-2,5 години.

Нижче наведено приклади конкретного виконання синтезу заміщених 7,7-диметил-2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідро-3-хінолінкарбоксамідів.

Приклад 1. Одержання 1,2,5,6,7,8-гексагідро-1-(4-діетиламінофеніл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-3-хінолінкарбоксаміду.

Натрій (0.92г, 0.04 моль) розчиняють у 90мл зневодненого етилового спирту. Ціаноацетамід (3г, 0.036 моль) додають до розчину етилату натрію і ретельно перемішують. До суміші додають 2-[(диметиламіно)метилен]-5,5-диметилциклогексан-1,3-діон (7г, 0.036 моль) та перемішують на протязі 30 хвилин доки утвориться осад 2-(3-аміно-2-ціано-3-оксопроп-1-еніл)-5,5-диметил-3-оксоциклогекс-1-енолату натрію. Сіль відфільтровують, промивають діетиловим ефіром та сушать. Т.пл. 190-192°C (р); Вихід 66%; ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) 0.91 (с, 6H), 2.09 (с, 4H), 6.57 (с, 2H), 8.05 (с, 1H).

На другій стадії 4-(діетиламіно)анілін (1.2г, 0.0072 моль) розчиняють у 15мл оцтової кислоти. Утворений на першій стадії 2-(3-аміно-2-ціано-3-оксопроп-1-еніл)-5,5-диметил-3-оксоциклогекс-1-енолат натрію (1.7г, 0.0066 моль) додають до розчину аміну в оцтовій кислоті і суміш перемішують 5 хвилин при 20°C до випадіння жовтого осаду. Потім 15мл води додають до реакційної суміші для додаткового висадження. Отриманий осад відфільтровують, промивають водою та сушать. Т.пл. 283-285°C (р); Вихід 73%; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) 0.93 (с, 6H), 1.59 (м, 6H), 2.12 (с, 4H), 2.24 (с, 3H), 2.99 (м, 4H), 6.80 (д, J = 7.8, 1H), 7.12 (т, J = 7.8, 1H), 7.40 (м, 2H), 8.08 (с, 1H), 8.80 (с, 1H).

Приклад 2. Одержання 1,2,5,6,7,8-гексагідро-1-(4-метоксифеніл)-3,7,7-триметил-2,5-діоксо-3-хінолінкарбоксаміду.

Натрій (0.92г, 0.04моль) розчиняють у 90 мл зневодненого етилового спирту. 2-Ціано-N-метилацетамід (3.5г, 0.036моль) додають до розчину етилату натрію і ретельно перемішують. До суміші додають 2-[(диметиламіно)метилен]-5,5-диметилциклогексан-1,3-діон (7г, 0.036моль) та перемішують на протязі 60 хвилин доки утвориться осад 2-(3-метиламіно-2-ціано-3-оксопроп-1-еніл)-5,5-диметил-3-оксоциклогекс-1-

енолату натрію. Після повного випадіння осаду сіль відфільтровують, промивають діетиловим ефіром та сушать. Т.пл. 250-253°C (р); Вихід 30%; ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) 0.92 (с, 6H), 2.08 (с, 4H), 2.64 (д, J = 4.6, 3H), 6.98 (кв, J = 4.6, 1H), 8.04 (с, 1H).

На другій стадії 4-метоксианілін (1г, 0.0072 ммоль) розчиняють у 15мл оцтової кислоти. Утворений на першій стадії 2-(3-метиламіно-2-ціано-3-оксопроп-1-еніл)-5,5-диметил-3-оксоциклогекс-1-енолату натрію (1.8г, 0.0066 моль) додають до розчину аміну в оцтовій кислоті і суміш перемішують 15 хвилин при 25°C до випадіння жовтого осаду. Потім 15мл води додають до реакційної суміші для додатково висадження. Отриманий осад відфільтровують, промивають водою та висушують. Т.пл. 212-214°C; Вихід 77%; ¹H ЯМР(ДМСО-d₆) 0.92 (с, 6H), 2.39 (с, 4H), 2.78 (д, J = 4.5, 3H), 3.83 (с, 3H), 7.11 (д, J = 9.4, 2H), 7.27 (д, J = 9.4, 2H), 8.77 (с, 1H), 9.07 (q, 1H).

Решта прикладів зведена у таблиці 2.

Як видно з тексту матеріалів, що заявляються, запропоноване технічне рішення має наступні переваги:

- тривалість синтезу складає 2-2,5 години (за способом-прототипом - 15 годин);
- за запропонованим способом можна одержувати велику кількість сполук, заміщених як у положенні 1, так і у положенні 3 гефіроциклу, що дозволяє значно розширити асортимент потенційних біологічно активних речовин;
- спосіб, що заявляється, дає можливість синтезувати будь-які кількості кінцевих продуктів, виходячи з кількостей вихідних речовин;
- спосіб, що заявляється, менш енергоємний, ніж спосіб-прототип, тому що всі стадії реакції проводяться при кімнатній температурі.

Можливість широкої модифікації структури заміщених 1,2,5,6,7,8-гексагідро-3-хінолінкарбоксаміду та синтезу широкого ряду сполук за способом, що заявляється, припускає, що спосіб знайде широке застосування як у лабораторії, так і у виробничій практиці.