



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 107120

(13) C2

(51) МПК

C07D 471/04 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2013 01217

(22) Дата подання заявки: 01.02.2013

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: 25.11.2014

(41) Публікація відомостей
про заяву: 11.08.2014, Бюл.№ 15

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: 25.11.2014, Бюл.№ 22

(72) Винахідник(и):

Швиденко Костянтин Вікторович (UA),

Петін Олександр Юрійович (UA),

Швиденко Тетяна Іванівна (UA),

Волочнюк Дмитро Михайлович (UA)

(73) Власник(и):

ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН
УКРАЇНИ,

вул. Мурманська, 5, м. Київ-94, 02660 (UA)

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

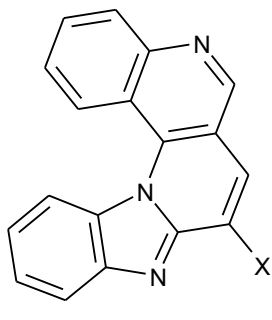
Blyumin E.V., Volovenko Y.M., Meunhoeffter H., Shishkina S.V. et al. Reaction of 2-hetarylacetonitriles with ethyl 2-alkylsulfanyl-4-chloro-5-pyrimidinecarboxylates. Synthesis of new condensed pyrimidines. Tetrahedron. – 2002. – Vol. 58. – P. 5733-5740
Andaloussi M., Moreau E., Masurier N., Lacroix J. et al. Novel imidazo[1,2-a]naphthyridinic systems (part 1): Synthesis, antiproliferative and DNA-intercalating activities. European Journal of Medicinal Chemistry. – 2008. – Vol. 43. – P. 2505–2517
Masurier N., Debiton E., Jacquemet A., Bussiere A., Chezal, J.-M. et al. Imidazonaphthyridine systems (part 2): Functionalization of the phenyl ring linked to the pyridine pharmacophore and its replacement by a pyridinone ring produces intriguing differences in cytotoxic activity. European Journal of Medicinal Chemistry. – 2012. – Vol. 52. – P. 137–150
Loones K.T.J.; Maes B.U.W.; Dommissie R.A. Synthesis of pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]quinoline and pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-b]quinoline and their benzo and aza analogs via tandem catalysis. Tetrahedron. – 2007. – Vol. 63. – P. 8954– 8961

(54) ПОХІДНІ БЕНЗІМІДАЗО[1,2-а]БЕНЗО[h]-1,6-НАФТИРИДИНУ ТА СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ

(57) Реферат:

Винахід належить до органічної хімії, а саме до похідних нової гетероциклічної системи бензімідазо[1,2-а]бензо[h]-1,6-нафтиридину загальної формули:

UA 107120 C2

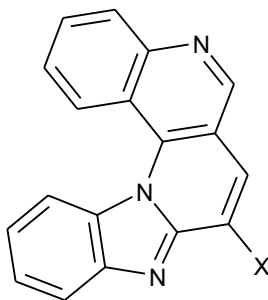


де $X = \text{COAr}$, CONHt та до способу їх отримання.

Сполуки нового типу можуть знайти застосування як фізіологічно активні препарати, як аналітичні реагенти, а також як вихідні речовини для синтезу раніше не відомих сполук.

В основі винаходу лежить препаративно простий і зручний в синтетичному плані загальний метод отримання цільових сполук, який полягає в тому, що 3-(2-ізоціанатофеніл) пропеналь піддають взаємодії з 2-(гет)арилацил-1Н-бензімідазолами при 90-120 °С в крижаній оцтовій кислоті з наступним виділенням цільових продуктів із розчинів звичайними методами. Виходи становлять 20-35 %.

Винахід стосується органічної хімії, а саме похідних нової гетероциклічної системи бензімідазо[1,2-а]бензо[h]-1,6-нафтиридину загальної формули:



5

де $X = \text{COAr}$, CONHAr ,
та способу їх отримання.

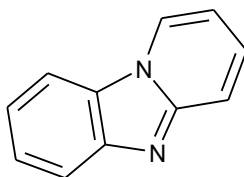
Сполуки нового типу можуть знайти застосування як фізіологічно активні препарати, наприклад, кардіотонічної [1, 2], протизапальної [3, 4], протипухлинної дії [5], як аналітичні реагенти, а також як вихідні речовини для синтезу раніше не відомих сполук.

10

Вказані сполуки, їх властивості і застосування у науковій літературі та патентних виданнях не описані.

Із найближчих структурних аналогів широко відомі і детально вивчені похідні піридо[1,2-а]бензімідазолу:

15



Похідні такої гетероциклічної системи проявляють протисудомну [6], седативну активність [7-9], а також використовуються як ліганди високої спорідненості до т. з. бензодіазепінових місць зв'язування ГАМК_A рецепторів [10]. Окрім цього, сполуки цього класу знайшли широке застосування у лакофарбній промисловості [11] і фотохімії [12, 13]. Для їх синтезу використовують звичайні в хімії гетероциклічних сполук методи добудови піридинового кільця до бензімідазольного [6-15], що є стандартним шляхом їх отримання.

20

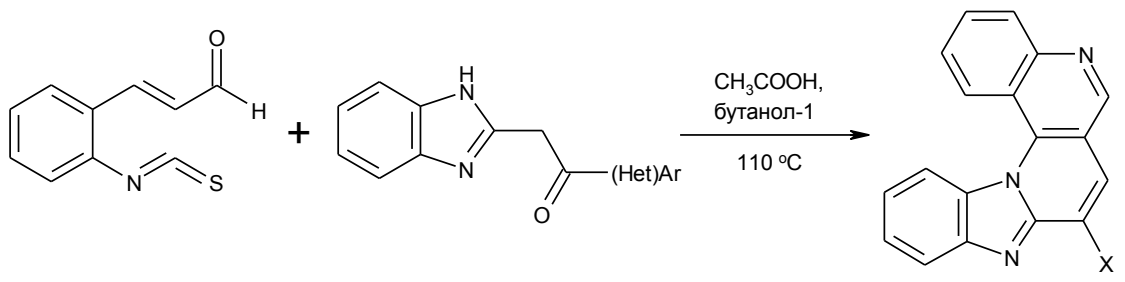
Задача винаходу полягає в синтезі нової гетероциклічної системи шляхом добудови до бензімідазольного фрагменту відразу піридинового та хінолінового циклів, що відкриває шлях до сполук, які можуть знайти практичне використання як фізіологічно активні препарати, аналітичні реагенти, а також як вихідні речовини для синтезу раніше не відомих сполук.

25

Задача досягається синтезом бензімідазо[1,2-а]бензо[h]-1,6-нафтиридинів, що описуються, та розробкою способу їх отримання.

30

Спосіб отримання сполук, що заявляється, полягає в тому, що (E)-3-(2-ізоціанатофеніл)пропеналь взаємодіє з 2-(гет)арилацил-1H-бензімідазолами при 110 °C в органічному розчиннику (оцтова кислота). Продукти виділяють після обробки реакційного розчину ацетоном. Виходи становлять 20-35 %.



35

де $X = \text{COC}_6\text{H}_5$, $\text{CO}-4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{CO}-3,4,5\text{-MeOC}_6\text{H}_2$, $\text{CO}-2\text{-тієніл}$.

Винахід ілюструється загальною методикою отримання похідних бензімідазо[1,2-а]бензо[*h*]-1,6-нафтиридину і наступними прикладами синтезу їх окремих представників.

Загальна методика одержання похідних бензімідазо[1,2-а]бензо[*h*]-1,6-нафтиридину.

До 2 ммоль відповідного 2-(гет)арилацил-1Н-бензімідазолу в 1,5 мл крижаної оцтової кислоти додають 2,1 ммоль (Е)-3-(2-ізотіоціанатофеніл)-пропенаю і суміш витримують при 90-120 °С протягом 3-х годин. Охолоджують, додають 10 мл ацетону і витримують при температурі 0 °С протягом 3-х годин. Обробляють як вказано на конкретних прикладах.

Приклад 1

Одержання бензімідазо[1,2-а]бензо[*h*]-1,6-нафтиридин-8-іл(феніл)метанону.

Осад, що утворився при реакції 2-фенацил-1Н-бензімідазолу за загальною методикою, фільтрують, промивають 2 мл ацетону і кристалізують із суміші диметилформаміду і етилового спирту (1:1). Вихід 35 %. Ттопл. > 250 °С.

Знайдено, %: С - 80,62; Н - 4,18; N-11,39. Вирахувано, %: С - 80,41; Н - 4,05; N-11,25. ІЧ-спектр (KBr): 1660 см⁻¹.

Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆): 7,51-7,59 м (3Н, 2м-Ph, 3-Н), 7,62 т (1Н, J=7,5 Гц, 2-Н), 7,70-7,74 м (2Н, *n*-Ph, 11-Н), 7,86 д (1Н, J=8,1 Гц, 4-Н), 7,97-8,05 м (3Н, 2о-Ph, 12-Н), 8,22 д (1Н, J=8,1 Гц, 10-Н), 8,28 с (1Н, 7-Н), 8,38 д (1Н, J=8,7 Гц, 13-Н), 9,17 с (1Н, 6-Н), 9,43 д (1Н, J=8,1 Гц, 1-Н).

Приклад 2

Одержання бензімідазо[1,2-а]бензо[*h*]-1,6-нафтиридин-8-іл(4-хлорофеніл)метанону.

Осад, що утворився при реакції 2-(4-хлорфенацил)-1Н-бензімідазолу за загальною методикою, фільтрують, промивають 2 мл ацетону і кристалізують із диметилформаміду. Вихід 29 %. Ттопл. > 250 °С.

Знайдено, %: С - 73,38; Н - 3,58; N-10,44. Вирахувано, %: С - 73,62; Н - 3,46; N-10,30. ІЧ-спектр (KBr): 1660 см⁻¹.

Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆): 7,51-7,64 м (4Н, 2м-Ph, 3-Н, 2-Н), 7,73 т (1Н, J=5,7 Гц, 11-Н), 7,87 д (1Н, J=5,7 Гц, 4-Н), 7,97-8,05 м (3Н, 2о-Ph, 12-Н), 8,23 д (1Н, J=5,7 Гц, 10-Н), 8,30 с (1Н, 7-Н), 8,36 д (1Н, J=5,7 Гц, 13-Н), 9,17 с (1Н, 6-Н), 9,41 д (1Н, J=5,7 Гц, 1-Н).

Приклад 3

Одержання бензімідазо[1,2-а]бензо[*h*]-1,6-нафтиридин-8-іл(3,4,5-триметоксифеніл)метанону.

Осад, що утворився при реакції 2-(3,4,5-триметоксифенацил)-1Н-бензімідазолу за загальною методикою, фільтрують, промивають 2 мл ацетону і кристалізують із диметилформаміду. Вихід 24 %. Ттопл. > 250 °С.

Знайдено, %: С - 72,78; Н - 4,63; N-9,24. Вирахувано, %: С - 72,65; Н - 4,57; N-9,07. ІЧ-спектр (KBr): 1670 см⁻¹.

Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆): 7,35 с (2Н, 2о-Ph), 7,56 т (1Н, J=7,8 Гц, 3-Н), 7,64 т (1Н, J=7,8 Гц, 2-Н), 7,74 т (1Н, J=8,4 Гц, 11-Н), 7,90 д (1Н, J=7,8 Гц, 4-Н), 8,02 т (3Н, J=8,4 Гц, 12-Н), 8,22-8,26 м (2Н, 10-Н, 7-Н), 8,38 д (1Н, J=8,4 Гц, 13-Н), 9,17 с (1Н, 6-Н), 9,43 д (1Н, J=5,7 Гц, 1-Н).

Приклад 4

Одержання бензімідазо(1,2-а]бензо[*h*]-1,6-нафтиридин-8-іл(тієн-2-іл)метанону.

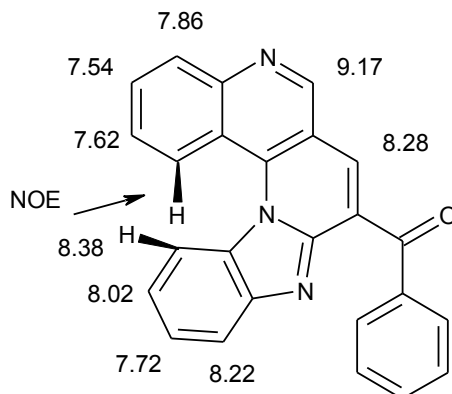
Осад, що утворився при реакції 2-тієнацил-1Н-бензімідазолу за загальною методикою, фільтрують, промивають 2 мл ацетону і кристалізують із суміші диметилформаміду і етилового спирту (1:2). Вихід 20 %. Ттопл. > 250 °С.

Знайдено, %: С - 72,59; Н - 3,29; N-11,25. Вирахувано, %: С - 72,80; Н - 3,45; N-11,07. ІЧ-спектр (KBr): 1660 см⁻¹.

Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆): 7,26 с (1Н, 2-тієніл), 7,58-7,71 м (3Н, 3-Н, 2-Н, 11-Н), 7,90-7,99 м (3Н, 4-Н, 12-Н, 3-тієніл), 8,22 м (2Н, 10-Н, 4-тієніл), 8,31-8,34 м (2Н, 7-Н, 13-Н), 9,13 с (1Н, 6-Н), 9,38 д (1Н, J=4,5 Гц, 1-Н).

Будова всіх отриманих бензімідазо[1,2-а]бензо[*h*]-1,6-нафтиридинів доведена на основі ІЧ-спектрів і ЯМР ¹Н, а склад підтверджено даними елементного аналізу. Будова відповідної фенільної похідної однозначно встановлена на основі даних ЯМР експериментів, у тому числі протон-протонних 2D кореляцій COSY, двовимірних гетероядерних кореляцій HMQC (гетероядерна 2D протон-вуглецева кореляція ближчих констант спин-спінової взаємодії), HMBC (гетероядерна 2D протон-вуглецева кореляція дальніх констант спин-спінової взаємодії), NOESY (двовимірна карта відгуків ядерного ефекту Оверхаузера, NOE) та серії одновимірних спектрів відгуків ядерного ефекту Оверхаузера, NOE. З кореляції COSY чітко видно наявність чотирьох спінових систем - фенілу, хінолінового ядра, бензімідазольної та двох окремих взаємодіючих протонів, що співпадає з наявною структурою. Всі вуглецеві та протонні сигнали віднесено, у тому числі за підтвердженням 2D HMQC та HMBC експериментами. Особливо показовою є наявність ненульового ефекту Оверхаузера, NOE, на протоні хінолінового фрагменту з хімічним

зсувом 8,38 м. ч. при дії радіочастотного випромінювання на протон бензімідазольного фрагменту зі зсувом 9,43 м. ч. (див. рис.)



5

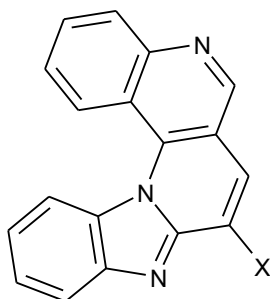
Це показує, що наявні частини молекули дійсно знаходяться на порівняно близькій відстані, менше 4 ангстрем, та молекула дійсно має підковоподібну конфігурацію.

ДЖЕРЕЛА ІНФОРМАЦІЇ:

1. G.Y. Leshner, B. Singh, US Pat. 4,634,772;
2. G.Y. Leshner, B. Singh, US Pat. 4,657,915;
3. J.S. Skotnicki, S.C. Gillman, US Pat. 4,748,246; Chem. Abstr., 109, 110425 (1988).
4. J.S. Skotnicki, S.C. Gillman, US Pat. 4,751,305; Chem. Abstr., 110, 231609 (1989).
5. H.D.H. Showalter, US Pat. 5,391,554;
6. А.И. Боканов, М.И. Евстракова, К.Ф. Турчин, В.Г. Граник, Н.И. Андреева, В.В. Ленина, С.М. Головина, М.Д. Машковский, Хим.-фарм. журн., 31, № 10,27(1997).
7. A.B. Reitz, D.A. Gauthier, W. Ho, B.E. Maryanoff Tetrahedron, 56, № 45, 8809 (2000).
8. B.E. Maryanoff, D.F. McComsey, W. Ho, WO 9,404,532; Chem. Abstr., 121, 9399 (1994).
9. B.E. Maryanoff, D.F. McComsey, W. Ho, US Pat. 6,218,384 (April 17, 2001).
10. B.E. Maryanoff, W. Ho, D.F. McComsey, J. Med. Chem., 38(1), 16 (1995).
11. D.W. Rangnekar, D.D. Rajadhyaksha, Dyes and Pigments, 7, № 5, 365 (1986).
12. H. Hirano, M. Tanaka, T. Tanabe, JP 2000 131,862; Chem. Abstr., 132, 315815t (2000).
13. H. Ainoya, N. Miki, I. Yamazaki, JP 11 184,135 [99 184,135]; Chem. Abstr., 131, 122919a (1999).
14. E.V. Blyumin, Y.M. Volovenko, H. Meunhoeffter, S.V. Shishkina, R.A. Zabatyuk, O.V. Shishkin, Tetrahedron, 58, № 28, 5733 (2002).
15. M.A. Raslan, J. Chin. Chem. Soc, 47, 961 (2000).

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Бензімідазо[1,2-а]бензо[h]-1,6-нафтиридины загальної формули:



де X=COAr, CONH₂.

2. Спосіб одержання сполук за п. 1, який полягає в тому, що 3-(2-ізоціанатофеніл)пропеналь піддають взаємодії з 2-(гет)арилацил-1Н-бензімідазолами при 90-120 °С в органічному розчиннику з наступним виділенням цільових продуктів із розчинів звичайними методами.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

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