



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 85108

(13) U

(51) МПК

C07D 223/16 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 05980**

(22) Дата подання заявки: **14.05.2013**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **11.11.2013**

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

(72) Винахідник(и):

**Вовк Михайло Володимирович (UA),
Васькевич Алла Іржіївна (UA),
Васькевич Руслан Іванович (UA),
Данилюк Іванна Юріївна (UA)**

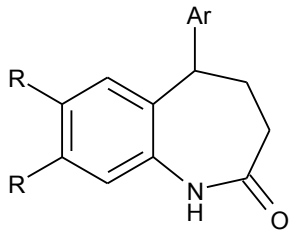
(73) Власник(и):

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

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 5-АРИЛ-1,3,4,5-ТЕТРАГІДРО-2Н-1-БЕНЗАЗЕПІН-2-ОНІВ

(57) Реферат:

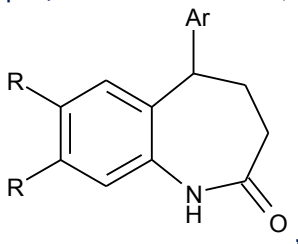
Спосіб одержання 5-арил-1,3,4,5-тетрагідро-2Н-1-бензазепін-2-онів загальної формули:



де R=H, MeO; Ar=Ph, 2-FC₆H₄, 3-FC₆H₄, 4-FC₆H₄. N-ариламіди стирилоцтових кислот піддають взаємодії із поліфосфорною кислотою при 105-110 °С з подальшим виділенням цільових продуктів звичайними методами.

UA 85108 U

Корисна модель належить до органічної хімії, а саме до способу одержання нових похідних гетероциклічної системи 1,3,4,5-тетрагідро-2Н-1-бензазепін-2-ону загальної формули :

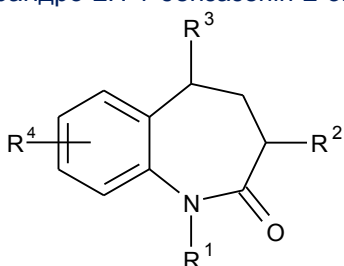


де R = H, MeO; Ar = Ph, 2-FC₆H₄, 3-FC₆H₄, 4-FC₆H₄.

Сполуки такого типу можуть знайти застосування як біоактивні речовини, а також як скафолди для раціонального дизайну систем із вираженою фармакологічною дією.

Названі сполуки, їх властивості та застосування в науковій літературі та патентних виданнях не описані.

Найближчими структурними аналогами сполук, які заявляються, є заміщені 1,3,4,5-тетрагідро-2Н-1-бензазепін-2-ону загальної формули :

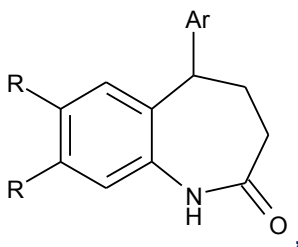


де R¹ = H, i-Pr, CH₂C(O)Alk(Ar), CH₂C(O)NHAik(Ar); R² = H, CH₂C(O)OAlk, NHC(O)NHAik; R³ = Ar, OH, C(O)OH; R⁴ = H, Cl.

Наведені вище частково гідровані 2Н-1-бензазепін-2-они є представниками сполук із різноманітними і часто дуже важливими фармакологічними властивостями. Дослідження останніх років показали, що деякі 5-гідрокси-N-ароїлзаміщені бензазепіни можуть виступати в ролі рецепторів антагоністів вазопресину і тим самим бути перспективними для лікування серцево-судинних захворювань [1]. Зокрема представник цієї групи сполук препарат «толпапан» із 2009 р. використовується для лікування гіпонатермії [2]. Серед 1-карбамоїлметил-5-гідрокситетрагідро-бензазепін-2-онів виявлені нові селективні інтегрин α_vβ₃-антагоністи, які можуть знайти застосування при лікуванні ревматичних артритів, діабетичної ретинопатії, остеопорозу та гострої ниркової недостатності [3]. Низка 1,3,5-тризаміщених бензазепін-2-онів виявила здатність до інгібування скваленсинтази, що робить їх безпечними та активними при лікуванні гіперліпідемії [4]. Варто також зазначити, що серія 5-феніл-3-уреїдобензазепін-2-онів зарекомендувала себе ефективними антагоністами рецепторів холецистокініну-В (ССК-В), які є важливими терапевтичними мішенями для виявлення зв'язку між панічними розладами та тривогою [5].

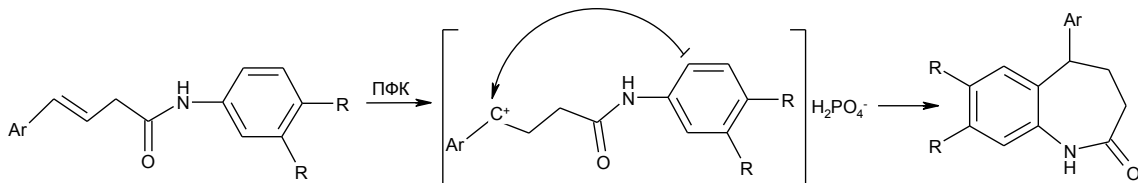
Незважаючи на широкий спектр фармакологічної дії заміщених тетрагідробензазепін-2-онів, описані в літературі методи їх синтезу є багатостадійними і, як правило, ґрунтуються на низці послідовних перетворень важкодоступних похідних антранілової кислоти [3], або оксимів 4-арил-1-тетралону [4-7] і на проміжних стадіях включають використання важкодоступних, дорогих та високотоксичних реагентів. Варто також зазначити, що один із аналогів речовин, які заявляються, - 5-феніл-4,5-дигідро-1-бензазепін-2-он при отриманні із відповідного тетралону за реакцією Шмідта утворюється у суміші із ізомерним 5-феніл-4,5-дигідро-2-бензазепін-1-оном [8-9]. Загалом, очищення проміжних та цільових продуктів, як правило, здійснюється за допомогою колонкової хроматографії, що суттєво звужує препаративні можливості методу. Саме тому актуальною проблемою є створення препаративно простих методологій отримання нових частково гідрованих бензазепінонових сполук.

Задачею корисної моделі є спосіб одержання нових 1,3,4,5-тетрагідро-2Н-1-бензазепін-2-онів загальної формули:



де R = H, MeO; Ar = Ph, 2-FC₆H₄, 3-FC₆H₄, 4-FC₆H₄.

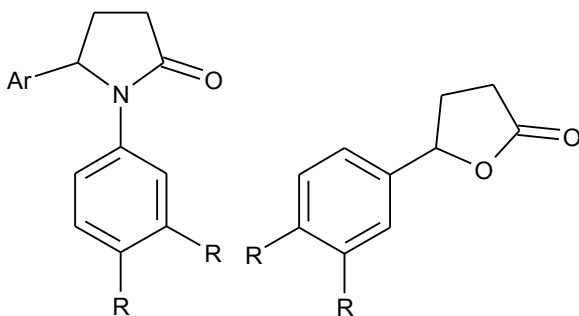
Спосіб одержання сполук, які заявляються, полягає в тому, що препаративно доступні N-ариламіди стирилоцтових кислот піддають взаємодії із поліфосфорною кислотою при 105-110 °С впродовж 1 год. Виходи цільових продуктів, які виділяють стандартними методами, сягають 48-75 %.



де R¹ = R² = H, MeO; Ar = Ph, 2-FC₆H₄, 3-FC₆H₄, 4-FC₆H₄.

Знайдена реакція є втіленням раніше невідомого в ряду N-ариламідів стирилоцтових кислот принципу електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації під дією кислотних реагентів. Найвірогідніше, вона здійснюється за схемою первинного протонування C=C зв'язку поліфосфорною кислотою і утворення проміжного карбокатиону, на який направлена атака орто-положення N-ариламідного фрагмента. Такий напрямок взаємодії є реалізацією процесу внутрішньомолекулярного циклоалкілування ароматичних сполук, що дозволяє в одну стадію одержувати нові похідні 1,3,4,5-тетрагідро-2Н-1-бензазепін-2-ону, які можуть знайти практичне застосування в ролі ключових сполук для дизайну потенційних біологічно активних речовин.

Отриманий експериментальний результат заздалегідь був важко передбачуваним, оскільки в ролі нуклеофільного центра в подібній циклізації могли виступати як атом нітрогену, так і атом оксигену амідного залишку, наслідком чого могло би бути утворення п'ятичленних структур - відповідних лактамів або лактонів.



Насправді ж циклоконденсація протікає регіоселективно із утворенням цільових сполук із виходами 48-75 %, а мінорні продукти перетворення - лактами (для всіх розглянутих випадків) та лактон (у випадку Ar = 3-FC₆H₄, R = CH₃O) - фіксувались у реакційних сумішах у кількостях 13-23 % методом хроматомас-спектрометрії і легко видалялись в процесі очищення 1,3,4,5-тетрагідро-2Н-1-бензазепін-2-онів.

Будова та склад отриманих сполук встановлені елементним аналізом, хроматомас-спектрами ІЧ-спектрами та спектрами ЯМР ¹Н і ¹³С.

Корисна модель ілюструється загальним методом одержання 5-арил-1,3,4,5-тетрагідро-2Н-1-бензазепін-2-онів та фізико-хімічними характеристиками всіх синтезованих сполук.

Загальний спосіб одержання 5-арил-1,3,4,5-тетрагідро-2Н-1-бензазепін-2-онів.

5 Ммоль відповідного аніліду стирилоцтової кислоти в 45 г поліфосфорної кислоти витримували 1 год на масляній бані при 105-110 °С, повільно охолоджували і виливали на лід. Утворений твердий продукт відфільтровували, сушили на повітрі та кристалізували із етанолу.

Приклад 1.

5-(2-Фторфеніл)-1,3,4,5-тетрагідро-2Н-1-бензазепін-2-он. Вихід 75 %, т.пл. 203-205 °С. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3210, 3080, 2980, 1690, 1590, 1490, 1390, 1330, 1230, 1210, 1110, 1040, 960. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.ч.: 2,20-2,48 м (4Н, 2СН₂), 4,46-4,50 м (1Н, С⁵Н), 6,61 д (2Н_{аром.}, J 7,6 Гц),

6,99-7,05 м (2H_{аром.}), 7,19-7,28 м (2H_{аром.}), 7,30 т (2H_{аром.}, J 7,6 Гц), 7,37-7,42 м (1H_{аром.}), 7,58 т (2H_{аром.}, J 7,6 Гц), 9,70 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 32,74 (C³), 33,21 (C⁴), 38,28 д (C⁵-F, J 2,50), 116,07 д (C_{аром.}-F, J 21,25), 122,38 (C⁹), 125,00 д (C_{аром.}-F, J 3,75), 125,15 (C⁷), 127,51 (C⁸), 127,64 (C⁶), 128,55 д (C_{аром.}-F, J 15,00), 129,48 д (C_{аром.}-F, J 8,75), 130,43 д (C_{аром.}-F, J 3,75), 135,21 (C^{5a}), 138,78 (C^{9a}), 160,73 д (C_{аром.}-F, J 243,75), 173,44 (C²). Мас-спектр, m/z: 256 [M+1]⁺. Знайдено, %: C 75,22; H 5,45; N 5,39. C₁₆H₁₄FNO. Вирахувано, %: C 75,28; H 5,53; N 5,49. M 255,287.

Приклад 2.

7,8-Диметокси-5-феніл-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-он. Вихід 63 %, т.пл. 155-158 °C. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3270, 2950, 1680, 1530, 1460, 1390, 1270, 1230, 1130, 1020. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,18-2,43 м (4H, 2CH₂), 3,48 с, 3,72 с (6H, 2OCH₃), 4,17-4,21 м (1H, C⁵H), 6,26 с (1H, C⁶H), 6,66 с (1H, C⁹H), 7,28-7,40 м (5H_{аром.}), 9,35 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 33,32 (C³), 33,95 (C⁴), 45,08 (C⁵), 56,10 (OCH₃), 56,14 (OCH₃), 107,26 (C⁹), 113,04 (C⁶), 127,23 (C_{аром.}), 128,28 (C^{5a}), 128,92 (2C_{аром.}), 129,09 (2C_{аром.}), 131,79 (C^{9a}), 142,29 (C_{аром.}), 145,93 (C⁷), 148,04 (C⁸), 173,72 (C²). Мас-спектр, m/z: 298 [M+1]⁺. Знайдено, %: C 72,68; H 6,37; N 4,76. C₁₈H₁₉NO₃. Вирахувано, %: C 72,71; H 6,44; N 4,71. M 297,348.

Приклад 3.

5-(2-Фторфеніл)-7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-он. Вихід 67 %, т.пл. 179-181 °C. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3290, 2950, 1690, 1530, 1380, 1270, 1230, 1190, 1020. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,19-2,50 м (4H, 2CH₂), 3,46 с, 3,73 с (6H, 2OCH₃), 4,40-4,45 м (1H, C⁵H), 6,16 с (1H, C⁶H), 6,68 с (1H, C⁹H), 7,21 т (1H_{аром.}, J 8,4 Гц), 7,29 т (1H_{аром.}, J 8,0 Гц), 7,37-7,42 м (1H_{аром.}), 7,55 т (1H_{аром.}, J 8,0 Гц), 9,44 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 33,01 (C³), 33,23 (C⁴), 37,99 (C⁵), 56,09 (OCH₃), 56,13 (OCH₃), 107,33 (C⁹), 111,92 (C⁶), 116,01 д (C_{аром.}-F, J 22,50), 124,96 д (C_{аром.}-F, J 1,25), 126,92 (C^{5a}), 128,92 д (C_{аром.}-F, J 7,50), 129,42 д (C_{аром.}-F, J 7,50), 130,22 д (C_{аром.}-F, J 3,75), 131,82 (C^{9a}), 146,08 (C⁷), 148,22 (C⁸), 160,71 д (C_{аром.}-F, J 242,50), 173,56 (C²). Мас-спектр, т/г. 316 [M+1]⁺. Знайдено, %: C 68,51; H 5,69; N 4,40. C₁₈H₁₈FNO₃. Вирахувано, %: C 68,56; H 5,75; N 4,44. M 315,339.

Приклад 4.

5-(3-Фторфеніл)-7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-он. Вихід 48 %, т.пл. 139-141 °C. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3210, 3100, 2980, 1685, 1620, 1590, 1530, 1450, 1390, 1270, 1230, 1130, 1040, 1020, 920. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,20-2,48 м (4H, 2CH₂), 3,52 с, 3,72 с (6H, 2OCH₃), 4,22-4,26 м (1H, C⁵H), 6,30 с (1H, C⁶H), 6,66 с (1H, C⁹H), 7,10-7,19 м (3H_{аром.}), 7,39-7,44 м (1H_{аром.}), 9-36 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 32,66 (C³), 33,84 (C⁴), 44,44 (C⁵), 56,05 (OCH₃), 56,17 (OCH₃), 106,38 (C⁹), 111,75 (C⁶), 113,97 д (C_{аром.}-F, J 21,25), 115,65 д (C_{аром.}-F, J 21,25), 124,46 д (C_{аром.}-F, J 2,50), 128,25 (C^{5a}), 130,05 д (C_{аром.}-F, J 8,75), 130,15 (C^{9a}), 143,98 д (C_{аром.}-F, J 7,50), 146,73 (C⁷), 148,15 (C⁸), 162,99 д (C_{аром.}-F, J 245,00), 175,34 (C²). Мас-спектр, m/z: 316 [M+1]⁺. Найдено, %: C 68,50; H 5,74; N 4,43. C₁₈H₁₈FNO₃. Вычислено, %: C 68,56; H 5,75; N 4,44. M 315,339.

Приклад 5

5-(4-Фторфеніл)-7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-он. Вихід 61 %, т.пл. 151-153 °C. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3210, 3110, 1680, 1520, 1390, 1270, 1230, 1170, 1130, 1020. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,18-2,43 м (4H, 2CH₂), 3,50 с, 3,72 с (6H, 2OCH₃), 4,18-4,24 м (1H, C⁵H), 6,24 с (1H, C⁶H), 6,66 с (1H, C⁹H), 7,20 т (2H_{аром.}, J 8,8 Гц), 7,37 т (2H_{аром.}, J 6,8 Гц), 9,36 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 33,24 (C³), 34,06 (C⁴), 44,27 (C⁵), 56,10 (OCH₃), 56,11 (OCH₃), 107,25 (C⁹), 112,79 (C⁶), 115,60 д (2C_{аром.}-F, J 21,25), 128,10 (C^{5a}), 130,90 д (2C_{аром.}-F, J 7,50), 131,68 (C^{9a}), 138,43 (C_{аром.}), 145,95 (C⁷), 148,03 (C⁸), 161,45 д (C_{аром.}-F, J 241,25), 173,71 (C²). Мас-спектр, т/г. 316 [M+1]⁺. Знайдено, %: C 68,52; H 5,71; N 4,44. C₁₈H₁₈FNO₃. Вирахувано, %: C 68,56; H 5,75; N 4,44. M 315,339.

Література

1. Kando K., Ogawa H., Shinihara T., Kurimuta H., Tonada Y., Kon K., Yomoshita M., Nakonuta S., Hirano T., Yamanura Y., Mori I., Tamigata M., Itai A. Novel design nonpeptide AVP V₂ receptor agonists: structural requirement for an agonist having 1-(4-amonobenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepine as template. // J. Med. Chem. - 2000. - Vol.43, № 23. - P. 4388-4397.
2. Shoat S.E., Elizari M., Wang Zh., Sekar K., Grinfelg R.R., Borbagelata N.A., Lerman J., Braner S.L., Tronge J., Orlandi G. Tolvaptan administration does not affects steady state amilodatone concentrations in patients with cardiac arrytmies // J. Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. - 2005. - Vol.10, № 3. - P. 165-171.
3. Kling A., Backfisch G., Delzer J., Geneste H., Graef C., Hornber; ger W., Lange U.E.W., Lauterbach A., Seits W., Subkowski T. Design and synthesis of 1,5- and 2,5-substituted

tetrahydrobenzazepinones as novel potent and selective Integrin $\alpha_v\beta_3$ antagonists // Bioorg. Med. Chem. - 2003. - Vol.11. - № 7. - P. 1319-1342.

4. Miki T., Kori M., Fugishima A., Mabuchi H., Tozawa H., Nakmura M., Sugiyama Y., Yukimasa H. Syntheses of fused heterocyclic compounds and their inhibitory activities for squalene synthase // Bioorg. Med. Chem. - 2002. - Vol.10, № 2. - P. 385-400.

5. Lowe J.A., Hageman D.L., Drozda S.E., McLean S., Bryce D.K., Crawford R.T., Zorn S., Morrone J., Bordner J. 5-Phenyl-3-ureidobenzazepin-2-ones as Cholecystokinin-B receptor antagonists // J. Med. Chem. - 1994. - Vol.37, № 22. - P. 3789-3811.

6. Goerdo-Vargas A., Quiclet-Sire B., Zard S.Z. A flexible approach for the preparation of substituted benzazepines: application to the synthesis of tolaptan // Bioorg. Med. Chem. - 2006. - Vol. 14, № 18. - P. 6165-6173.

7. Love B., Greenwald R.B., Goodman M.H., Zirkle C.L. Benzazepinones. Synthesis of the monoaza analog of diazepam and corrected structure of the benzoylpropionanilide cyclization product // J. Med. Chem. - 1971. - Vol. 14, № 9. - P. 849-852.

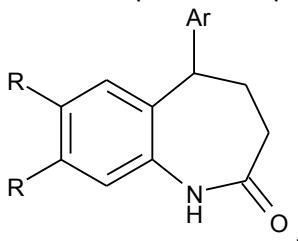
8. Borsky L.I., Benchze W.L. Hypoglycemic cycle amidines // J. Med. Chem. - 1971. - Vol.14, № 1. - P. 40-44.7.

9. Werner L.H., Ricca S., Rossi A., de Stevens G. Imidazolin derivatives with antiarrhythmic activity // J. Med. Chem. - 1967. - Vol. 10, № 7. - P. 575-582.

20

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб одержання 5-арил-1,3,4,5-тетрагідро-2Н-1-бензазепін-2-онів загальної формули:



де R=H, MeO; Ar=Ph, 2-FC₆H₄, 3-FC₆H₄, 4-FC₆H₄,

25 який **відрізняється** тим, що N-ариламіді стирилоцтових кислот піддають взаємодії із поліфосфорною кислотою при 105-110 °С з подальшим виділенням цільових продуктів звичайними методами.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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