

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **237599**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **422559**

(51) Int.Cl.
C07D 453/04 (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **16.08.2017**

(54) **Chiralne triazolowe pochodne alkaloidów chinowca oraz sposób ich wytwarzania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
09.04.2018 BUP 08/18

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
04.05.2021 WUP 09/21

(73) Uprawniony z patentu:
POLITECHNIKA WROCŁAWSKA, Wrocław, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:
MARIOLA ZIELIŃSKA-BŁAJET, Kielczów, PL
ANNA MONIKA CELT, Janowice Wielkie, PL

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Katarzyna Paprzycka

PL 237599 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są chiralne triazolowe pochodne alkaloidów chinowca znajdujące zastosowanie w farmakologii oraz jako chiralne katalizatory w syntezie organicznej oraz sposób wytwarzania chiralnych triazolowych pochodnych alkaloidów chinowca.

Triazole oraz ich pochodne znane są ze swoich własności biologicznych takich jak: przeciwgrzybiczne, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe oraz przeciwnowotworowe [Demirayak, *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 1037; Kaplancikli, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 43, 155; Kharb, *Curr. Med. Chem.* **2011**, 18, 3256 i *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2011**, 26, 1; Ferreira, *Expert Opin. Ther. Pat.* **2013**, 23, 319; Godhani, *Indian J. Chem. Sect. B*, **2015**, 556]. Przykłady przeciwbakteryjnego i przeciwgrzybicznego działania pochodnych triazolowych opisano np. w amerykańskich zgłoszeniach patentowych US4251512 A, US4147791 A, czy opisie patentowym US6914058 B2. Międzynarodowe zgłoszenie patentowe WO2006109933 A1 ujawnia przeciwgrzybiczne pochodne triazolu lub ich farmaceutycznie dopuszczalne sole, sposób ich wytwarzania oraz kompozycję farmaceutyczną zawierającą takie pochodne triazolu. Z polskiego opisu patentowego PL214249 B1 znane są nowe pochodne triazoli, sposób ich otrzymywania oraz ich zastosowanie. Są to związki powstałe w wyniku reakcji 4-amino-1,2,4-triazolu z nitropochodnymi benzaldehydów. Związki te charakteryzują się centrami chiralności i wynikającymi z nich korzystnymi właściwościami chemicznymi i biologicznymi. Pochodne triazolu znajdują zastosowanie jako substancje aktywne leków zapobiegających i stosowanych w leczeniu infekcji wywołanych obecnością grzybów lub bakterii. Znane są również zdolności 1,2,4-triazoli i ich pochodnych do tworzenia kompleksów metali przejściowych, które opisano w opisie patentowym nr PL146491 B1.

Alkaloidy cynchonowe oraz ich pochodne wykorzystywane są również w farmakologii oraz w syntezach organicznych [Kacprzak, *Synthesis* **2001**, 961; Hiemstra, *Synthesis* **2010**, 1229; Singh: *Tetrahedron* **2011**, 67, 1725; *Reports In Organic Chemistry*, **2016**, 6, 47]. Znane są również praktyczne zastosowania pochodnych alkaloidów modyfikowanych w pozycji 9 jako katalizatorów w syntezie asymetrycznej np. ze zgłoszenia US 5260461 A, międzynarodowego zgłoszenia WO2010131881 A2, czy opisu patentowego US8940938 B2.

Chiralne triazolowe pochodne alkaloidów chinowca, będące przedmiotem wynalazku, nie zostały dotychczas opisane w literaturze naukowo-technicznej.

Istotę wynalazku stanowią chiralne triazolowe pochodne alkaloidów chinowca, będące 9-deoksy-9-(5-hetarylo-3-merkaptto-4*H*-1,2,4-tetrazol-4-ylo) pochodnymi alkaloidów drzewa chinowego o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza grupę metoksyłową lub wodór zaś szkielet alkaloidowy stanowi układ cynchonanu, natomiast w pozycji 5 znajduje się grupa 4-pirydyłowa.

Sposób wytwarzania chiralnych triazolowych pochodnych alkaloidów chinowca, będących 9-deoksy-9-(5-hetarylo-3-merkaptto-4*H*-1,2,4-tetrazol-4-ylo) pochodnymi alkaloidów drzewa chinowego o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza grupę metoksyłową lub wodór zaś szkielet alkaloidowy stanowi układ cynchonanu, natomiast w pozycji 5 znajduje się grupa 4-pirydyłowa, według wynalazku polega na tym, że 9-izotiocyjano-(9-deoksy) pochodną alkaloidu o wzorze 2 poddaje się reakcji sprzężenia z równomolową ilością hydrazynu kwasu izonikotynowego w temperaturze od 333 K do 353 K, w środowisku rozpuszczalnika organicznego, korzystnie bezwodnego etanolu.

Sposób według wynalazku umożliwia wytworzenie chiralnych triazolowych tetrazolowych pochodnych alkaloidów chinowca z dobrą wydajnością i czystością, posiadających określoną konfigurację na wszystkich centrach stereogenicznych.

Przedmiot wynalazku przedstawiony jest bliżej w przykładach wytwarzania.

Przykład 1

W celu wytworzenia (8*S*,9*S*)-9-[5-(piryd-4-ylo)-3-merkaptto-4*H*-1,2,4-triazol-4-ylo]-6'-metoksy-cynchonanu przedstawionego wzorem numer 1, w którym podstawnik R¹ oznacza grupę metoksyłową zaś szkielet alkaloidowy stanowi układ chininy, natomiast w pozycji 5 znajduje się grupa 4-pirydyłowa, do roztworu 1 mmola (0,366 g) 9*S*-izotiocyjano-(9-deoksy)chininy otrzymanej z 9*S*-amino-(9-deoksy)chininy metodą znaną z publikacji He: *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, str. 3304, w 10 ml bezwodnego etanolu w atmosferze gazu obojętnego w postaci argonu dodaje się hydrazyn kwasu izonikotynowego (1 mmol, 0,137 g), i ogrzewa się mieszaninę reakcyjną przez 24 h w temperaturze 333–353 K. Powstały osad odsącza się i przemywa zimnym etanolem. Po wysuszeniu uzyskuje się 0,199 g (41%), (8*S*,9*S*)-9-[5-(piryd-4-ylo)-3-merkaptto-4*H*-1,2,4-triazol-4-ylo]-6'-metoksy-cynchonanu w postaci jasno żółtego ciała stałego, którego tożsamość potwierdzają analizy spektroskopowe. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 0,87 (dd, *J* = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 1,58-1,63 (m, 1H), 1,70-1,74 (m, 1H), 1,84-1,89 (m, 2H), 2,42

(s, 1H), 2,95-3,07 (m, 2H), 3,26 (dd, $J = 10,4, 3,6$ Hz, 1H), 3,58 (q, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,23-4,27 (m, 1H), 5,10-5,16 (m, 2H), 5,86 (ddd, $J = 17,2, 10,8, 6,4$ Hz, 1H), 6,14 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 7,39 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 Hz, CDCl_3): 26,8, 27,0, 28,7, 38,5, 42,6, 54,7, 56,1, 57,6, 58,0, 103,0, 114,6, 121,2, 123,2, 124,7 (2C), 128,8, 131,5, 135,2, 137,5, 141,0, 144,6, 145,6, 147,9, 149,4 (2C), 158,9, 169,1. HRMS (ESI): wartości teoretyczne dla $[\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{OS}+\text{H}]^+$: 485,2118; wartości doświadczalne: 485,2219.

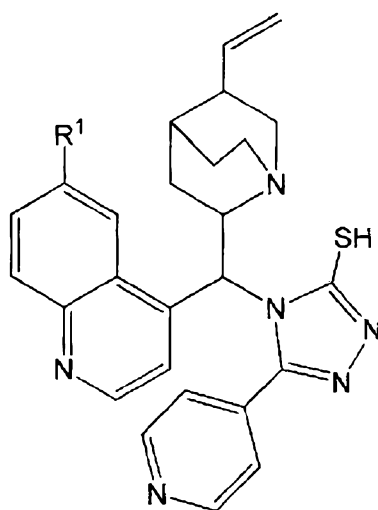
Przykład 2

Postępuje się jak w przykładzie 1, z tą różnicą, że zamiast 9S-izotiocyjano-(9-deoksy)chininy stosuje się 9R-izotiocyjano-(9-deoksy)chinidynę (0,366 g, 1,0 mmola) otrzymaną z 9R-amino-9-deoksychinidyny metodą znaną z publikacji He: *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, str. 3304, otrzymuje się w wyniku czysty (0,184 g, 38%) (8R,9R)-9-[5-(piryd-4-ylo)-3-merkapt-4H-1,2,4-triazol-4-ylo]-6'-metoksy-cynchonan w postaci lekko żółtego ciała stałego, którego tożsamość potwierdzają analizy spektroskopowe. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,86-0,89 (m, 1H), 1,54-1,57 (m, 1H), 1,68-1,75 (m, 3H), 2,34 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,0-3,02 (m, 2H), 3,11 (dd, $J = 15,1, 10,1$ Hz, 1H), 3,48-3,57 (m, 1H), 4,7 (s, 3H), 4,21 (br s, 1H), 5,08 (dt, $J = 10,5, 1,5$ Hz, 1H), 5,25 (dt, $J = 17,3, 1,5$ Hz, 1H), 5,84 (ddd, $J = 17,0, 10,5, 6,3$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 6,62-6,73 (m, 3H), 7,39 (dd, $J = 9,2, 2,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (151 Hz, CDCl_3): 26,4, 27,6, 28,1, 39,1,48,3, 49,8, 56,2, 57,7, 58,1, 103,4, 115,3, 121,5, 123,3, 124,9 (2C), 129,0, 131,7, 135,5, 138,0, 139,6,144,9, 145,8,148,6, 149,7 (2C), 159,1,169,2. HRMS (ESI): wartość teoretyczna dla $[\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{OS}+\text{H}]^+$: 485,2118; wartości doświadczalne: 485,2220.

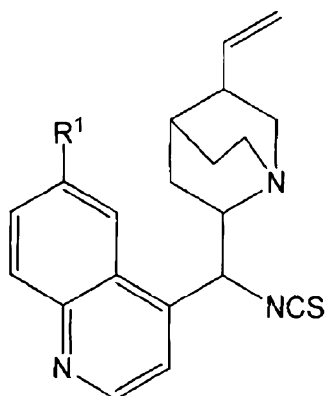
Zastrzeżenia patentowe

1. Chiralne triazolowe pochodne alkaloidów chinowca, będące 9-deoksy-9-(5-hetarylo-3-merkapt-4H-1,2,4-tetrazol-4-ylo) pochodnymi alkaloidów drzewa chinowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę metoksyłową lub wodór zaś szkielet alkaloidowy stanowi układ cynchonanu, natomiast w pozycji 5 znajduje się grupa 4-pirydyłowa.
2. Sposób wytwarzania chiralnych triazolowych pochodnych alkaloidów chinowca, będących 9-deoksy-9-(5-hetarylo-3-merkapt-4H-1,2,4-tetrazol-4-ylo) pochodnymi alkaloidów drzewa chinowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę metoksyłową lub wodór zaś szkielet alkaloidowy stanowi układ cynchonanu, natomiast w pozycji 5 znajduje się grupa 4-pirydyłowa, **znamienny tym**, że 9-izotiocyjano-(9-deoksy) pochodną alkaloidu o wzorze 2 poddaje się reakcji sprzęgania z równomolową ilością hydrazynu kwasu izonikotynowego w temperaturze od 333K do 353K, w środowisku rozpuszczalnika organicznego.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się bezwodny etanol.

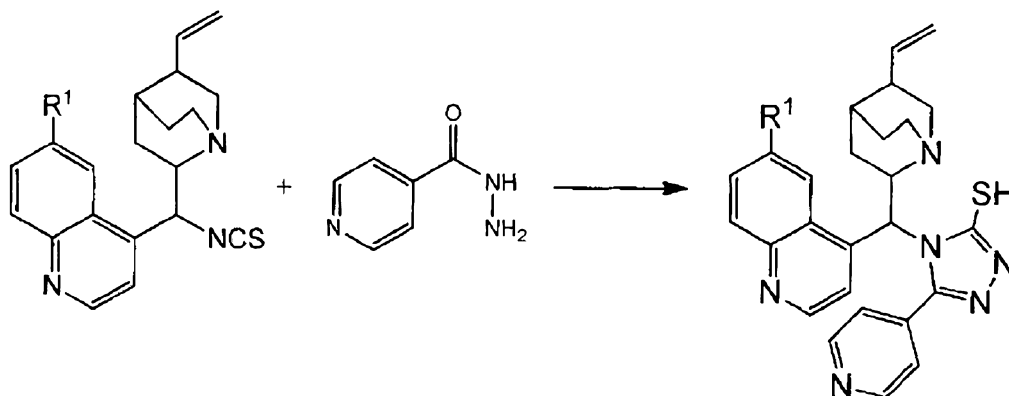
Rysunki



Wzór 1



Wzór 2



Schemat reakcji