

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **232999**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **419156**

(22) Data zgłoszenia: **19.10.2016**

(51) Int.Cl.

C07D 265/38 (2006.01)

C07D 265/34 (2006.01)

(54) **Mono-acetylowane fenoksazonowe pochodne i analogi alkaloidów Cinchona
oraz sposób ich wytwarzania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
19.06.2017 BUP 13/17

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
30.08.2019 WUP 08/19

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA WROCŁAWSKA, Wrocław, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

**MAŁGORZATA WĄSIŃSKA-KAŁWA,
Wrocław, PL**

JACEK SKARŻEWSKI, Wrocław, PL

MIROŚLAW GIURG, Suszkowice, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Katarzyna Paprzycka

PL 232999 B1

Opis wynalazku

Wynalazek dotyczy mono-acetylowanych fenoksazonowych pochodnych i analogów alkaloidów drzewa chinowego, znajdujących zastosowanie w organokatalizie, chemii medycznej oraz jako składniki aktywne leków przeciwpasożytniczych i przeciwnowotworowych. Mono-acetylowane pochodne fenoksazonów są wykorzystywane w diagnostyce medycznej oraz jako barwniki syntetyczne.

Przedmiotem wynalazku jest również sposób wytwarzania mono-acetylowanych pochodnych i analogów fenoksazonowych alkaloidów Wynalazek dotyczy mono-acetylowanych fenoksazonowych pochodnych i analogów alkaloidów drzewa chinowego, znajdujących zastosowanie w organokatalizie, chemii medycznej oraz *Cinchona*.

Alkaloidy drzewa chinowego znajdują zastosowanie w przemyśle chemicznym, farmaceutycznym i spożywczym. Przez długi czas chinina stosowana była jako lek w terapii malarii. Z opracowania literaturowego Abdi et al. *Handbook of Drugs for Tropical Parasitic Infections*, **1995**, 2, 151, wiadomo iż obecnie wykorzystuje się ją jako alternatywę leków syntetycznych, wobec których pasożyty wykazują oporność. Z artykułu Grace et al. *New Eng. J. Med.*, **1998**, 338, 35, znane jest również terapeutyczne działanie chinidyny, wykorzystywanej jako lek w terapii arytmii serca. Z publikacji Lämmerhofer et al. *J. Chromatogr. A*, **1996**, 741, 33, Piette et al. *Chirality* **1997**, 9, 157, oraz Czerwenka et al. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 8315, znane jest wykorzystanie immobilizowanych alkaloidów *Cinchona* jako wysoce selektywnych chiralnych faz stacjonarnych do rozdzielania enancjomerów. Z artykułów przeglądowych Marcelli i Hiemstra *Synthesis*, **2010**, 1229, oraz Kacprzak i Gawroński *Synthesis*, **2001**, 96, znane są modyfikacje grupy hydroksylowej, terminalnej grupy winylowej oraz pierścienia chinuklidynowego alkaloidów *Cinchona* oraz ich zastosowanie w katalizie asymetrycznej. W literaturze Brandes et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1147 oraz Palacio i Connon *Org. Lett.*, **2010**, 13, 1298, opisano pochodne alkaloidów *Cinchona* azo funkcjonalizowane na fragmencie chinolinowym w pozycji C-5', przydatne w katalizie asymetrycznej.

Z publikacji Gomes et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 231 i Gomes et al. *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 1461, znane są acylowane na grupie aminowej 2-amino-3*H*-fenoksaz-3-ony, wykazujące zdolność do hamowania namnażania komórek nowotworowych. W innej publikacji Pasceri et al. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 3310, opisano, że Eksfoliazon, acetylowana pochodna fenoksazonowa hamuje aktywność enzymu 2,3-dioksygenazy indoloaminowej. Z serii publikacji Zikmuntova et al. *J. Bioscienc.* **2002**, 57, 660; Indiger et al. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **2006**, 65, 1–13; Fritz et al. *J. Agricultural and Food Chemistry*, **2006**, 54, 1105; Macias et al. *J. Agricultural and Food Chemistry*, **2005**, 53, 538, patentu WO2009003625 (A1), **2009** i z pracy przeglądowej Belz *Pest Management Science*, **2007**, 63, 308, znane są właściwości fitotoksyczne acetylowanej na grupie aminowej Kwestiomycyny A i jej pochodnych, które w wyniku wydzielania korzeniowego zapobiegają kiełkowaniu roślin niepożądanych w uprawach rolnych.

Z literatury przedmiotu Bolognese et al. *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 5205, Bolognese et al. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5217–5332 oraz Ruan, et al. *Chinese Chem. Lett.* **2006**, 17, 1141, znane są 5*H*-pirydo[3,2-*a*]fenoksazyn-5-ony, czteropierścieniowe związki z fragmentem fenoksazonowym, wykazujące właściwości antyproliferacyjne wobec komórek nowotworowych.

Istotą rozwiązania według wynalazku są mono-acetylowane fenoksazonowe pochodne i analogi alkaloidów *Cinchona* przedstawione wzorem ogólnym 1, w którym R¹ oznacza: wodór, grupę metylową, chinkorynę (quincorine) lub chinkorydynę (quincoridine).

Istotą rozwiązania według wynalazku jest również sposób wytwarzania mono-acetylowanych fenoksazonowych pochodnych i analogów alkaloidów *Cinchona* przedstawionych wzorem ogólnym 1, w którym R¹ oznacza wodór, grupę metylową, chinkorynę (quincorine), chinkorydynę (quincoridine), polegający na tym, że mieszaninę dwóch części molowych 5-aminową-6-hydroksychinoliny o wzorze ogólnym 3, w którym R¹ oznacza wodór, grupę metylową, chinkorynę (quincorine), chinkorydynę (quincoridine) i trzech części molowych N-acetylo-2-aminofenolu o wzorze 2, traktuje się co najmniej trzema częściami molowymi odczynnika utleniającego: heksacyjanożelazianem(III) potasu [K₃Fe(CN)₆], jodanem(V) sodu (NaIO₃) lub aktywowanym nadtlenkiem wodoru (H₂O₂), przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze około 298K w rozpuszczalniku.

Korzystnie w reakcji sprzęgania stosuje się 2-hydroksy-4-metoksyacetanilid, przedstawiony wzorem ogólnym 2, w którym R^2 oznacza grupę metoksyłową.

Korzystnie w reakcji sprzęgania jako odczynnik utleniający stosuje się jodan(V) sodu (NaIO_3) w ilości od 1,5 do 3 równoważników.

Korzystnie jako rozpuszczalnik w reakcji sprzęgania stosuje się roztwór metanol-woda w stosunku objętościowym 1:1.

Zasadniczą korzyścią wynikającą ze stosowania sposobu będącego przedmiotem wynalazku jest wysoka efektywność wytwarzania mono-acetylowanych fenoksazonowych pochodnych i analogów alkaloidów *Cinchona*. Korzyścią wynikającą z zastosowanej metody jest wydajność, wysokiej czystości mono-acetylowanych fenoksazonowych pochodnych i analogów alkaloidów *Cinchona* o wzorze ogólnym 1, mieszcząca się w przedziale od 30% do 87% w przeliczeniu na przereagowany wyjściowy substrat przedstawiony wzorem ogólnym 2. Dodatkową zaletą jest zastosowanie jodanu(V) sodu przy braku stosowania dodatków aktywujących.

Przedmiot wynalazku przedstawiony jest w przykładach i na schematach reakcji.

Przykład 1

W kolbie umieszcza się odpowiednio 5-amino-6-hydroksychinolinę (40,0 mg, 0,25 mmol), 2-hydroksy-4-metoksyacetanilid (68,0 mg, 0,375 mmol) i świeżo destylowany metanol (3 mL). Do utworzonego roztworu, mieszając wkrapla się roztwór jodanu(V) sodu (NaIO_3) (74,0 mg, 0,375 mmol) w wodzie (3 mL) w temperaturze pokojowej w około 298K w czasie 10 min. Mieszanie kontynuuje się przez 3 godziny w tej samej temperaturze, po czym metanol oddestylowuje się pod ciśnieniem około 30 hPa w temperaturze około 303K. Wytrącony osad odsącza się, suszy na powietrzu w wyniku uzyskuje się surowy produkt w postaci 10-acetyloamino-9H-pirydo[3,2-a]fenoksaz-9-onu. Surowy produkt oczyszcza się przez rekrytalizację z metanolu. W wyniku uzyskuje się czysty produkt 10-acetyloamino-9H-pirydo[3,2-a]fenoksaz-9-onu w postaci pomarańczowego ciała stałego z wydajnością 30%, w przeliczeniu na wyjściowy substrat chinolinowy, topiący się w temperaturze 607,5–609,5K z rozkładem. Wydajność produktu ze względu na przereagowany substrat, 2-hydroksy-4-metoksyacetanilid, wynosi 67,5%. Potwierdzeniem struktury związku są widma.

Nieprzereagowany substrat wydziela się chromatograficznie na żelu krzemionkowym o ziarnie 70–230 mesh stosując roztwór chloroformu i octan etylu w stosunku objętościowym 1:1. W wyniku uzyskuje się nieprzereagowany substrat w postaci 2-hydroksy-4-metoksyacetanilidu z wydajnością 67,5% identyczny z wyjściowym substratem.

^1H NMR ($\text{CF}_3\text{COOH-d}_1$) δ : 10,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-3), 9,17 (ddd, $J = 6,6$ Hz, $J = 3,0$ Hz, 1,8 Hz, 1H, H-1), 8,80 (s, 1H, H-11), 8,49 (dd, $J = 9,4$ Hz, $J = 3,0$ Hz, 1H, H-5), 8,27 (ddd, $J = 8,7$ Hz, $J = 5,6$ Hz, 1,5 Hz, 1H, H-2), 8,24 (dd, $J = 9,4$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H, H-6), 6,90 (s, 1H, H-8), 2,43 (s, 3H, Me);

^{13}C NMR ($\text{CF}_3\text{COOH-d}_1$) δ : 183,60, 177,73, 152,26, 151,96, 146,28, 145,90, 145,74, 140,22, 137,99, 131,22, 130,19, 128,26, 126,43, 125,78, 119,21, 106,84, 24,72.

HRMS (EI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$: 306,0879; znaleziono: 306,0886

Przykład 2

Postępuje się jak w przykładzie 1 z tą różnicą, że jako substrat acetylowany stosuje się 2-hydroksyacetanilid (56,7 mg, 0,4 mmol) i reakcję prowadzi się w czasie 6 godzin, w wyniku uzyskuje się produkt w postaci 10-acetyloamino-9H-pirydo[3,2-a]fenoksaz-9-onu z wydajnością 10% w przeliczeniu na wyjściowy substrat, 5-amino-6-hydroksychinolinę, identyczny z uzyskanym w przykładzie 1. Wydajność produktu ze względu na przereagowany substrat 2-hydroksyacetanilid wynosi 30,7%. Z przesączu uzyskuje się nieprzereagowany substrat w postaci 2-hydroksyacetanilidu z wydajnością 54,0% identyczny z wyjściowym substratem.

Przykład 3

Postępuje się jak w przykładzie 1 z tą różnicą, że jako substrat acetylowany stosuje się 2-hydroksyacetanilid (151 mg, 1,0 mmol), *tert*-butanol (6,0 mL) jako rozpuszczalnik i 30% wodny roztwór nadtlenku wodoru (H_2O_2) (0,25 mL, 2,5 mmol) jako odczynnik utleniający w obecności dodatku ebselelu (3,4 mg, 12,5 μmol). W wyniku uzyskuje się niemal ilościowo nieprzereagowany substrat acetylowany, 2-hydroksyacetanilid, identyczny z wyjściowym substratem z wydajnością 99%.

Przykład 4

Postępuje się jak w przykładzie 1 z tą różnicą, że jako substrat acetylowany stosuje się 2-hydroksyacetanilid w 1,4-dioksan (5,5 mL), jako odczynnik utleniający stosuje się heksacyanożelaz-

zian(III) potasu (224 mg, 0,68 mmol) w buforze fosforanowym o pH = 5 (4,0 mL) i reakcję prowadzi się w czasie 48 godzin w temperaturze około 300K. W wyniku uzyskuje się nieprzereagowany substrat, 2-hydroksyacetanilid, identyczny z wyjściowym substratem z wydajnością 98,5%.

Przykład 5

Postępuje się jak w przykładzie 1 z tą różnicą, że substrat 5-amino-6-hydroksy-4-metylochinolinę stosuje się w ilości (44,0 mg, 0,25 mmol). W wyniku zyskuje się produkt, 10-acetyloamino-1-metylo-9H-pirydo[3,2-a]fenoksaz-9-on, z wydajnością 40% w przeliczeniu na wyjściowy substrat chinolinowy, topiący się w temperaturze powyżej 619–622K z rozkładem w postaci czerwonego ciała stałego. Wydajność produktu ze względu na przereagowany substrat, 2-hydroksy-4-metoksyacetanilid, wynosi 64%. Potwierdzeniem struktury związku są widma.

Z przesączu usuwa się substancje lotne pod ciśnieniem 20 HPa, w temperaturze około 330K, nieprzereagowany substrat wydziela się chromatograficznie na żelu krzemionkowym o ziarnie 70–230 mesh stosując jako eluent roztwór chloroformu i octanu etylu w stosunku objętościowym 1:1. W wyniku uzyskuje się nieprzereagowany substrat w postaci 2-hydroksy-4-metoksyacetanilidu z wydajnością 58% identyczny z wyjściowym substratem.

^1H NMR ($\text{CF}_3\text{COOH-d}_1$) δ : 9,04 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,59 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

^{13}C NMR ($\text{CF}_3\text{COOH-d}_1$) δ : 183,41, 177,61, 166,28, 151,31, 150,29, 146,38, 143,92, 140,25, 138,70, 133,72, 129,07, 128,65, 127,79, 127,56, 118,97, 106,02, 28,43, 24,76.

HRMS (EI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$: 320,1035; znaleziono: 320,1046

Przykład 6

W kolbie umieszcza się 5'-amino-10,11-dihydrokupleidynę znaną z publikacji Giemsa & Halberkann *Chemische Berichte*, **1919**, 52, 909 (81,0 mg, 0,25 mmol), 2-hydroksy-4-metoksyacetanilid (67,0 mg, 0,375 mmol) i świeżo destylowany metanol (3 mL). Do utworzonego roztworu, mieszając wkrapla się roztwór jodanu(V) sodu (NaIO_3) (74,0 mg, 0,375 mmol) w wodzie (3 mL) w temperaturze pokojowej około 298K w czasie 10 minut. Mieszanie kontynuuje się przez 3 godziny w tej samej temperaturze, po czym mieszaninę ekstrahuje się chloroformem (55 mL), suszy bezwodnym siarczanem sodu (Na_2SO_4), lotne składniki oddestylowuje się pod ciśnieniem około 30 hPa w temperaturze 295–300K. Surowy produkt sący się przez żel krzemionkowy o ziarnie 70–230 mesh stosując eluent roztwór chloroformu i metanolu w stosunku objętościowym 3:1.

W wyniku uzyskuje się czysty produkt 10-acetyloamino-1-chinkorydino-9H-pirydo[3,2-a]fenoksaz-9-on w postaci bordowego ciała stałego z wydajnością 68%, w przeliczeniu na wyjściowy substrat alkaloidowy przedstawiony wzorem ogólnym 3, topiący się w temperaturze 462–465 K. Wydajność produktu ze względu na przereagowany substrat, 2-hydroksy-4-metoksyacetanilid, wynosi 87%. Potwierdzeniem struktury związku są widma.

Nieprzereagowany substrat wydziela się chromatograficznie na żelu krzemionkowym o ziarnie 70–230 mesh stosując jako eluent roztwór chloroformu i octanu etylu w stosunku objętościowym 1:1. W wyniku uzyskuje się nieprzereagowany substrat w postaci 2-hydroksy-4-metoksyacetanilidu z wydajnością 47% identyczny z wyjściowym substratem.

^1H NMR ($\text{CH}_3\text{OH-d}_4$) δ : 9,01 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 9,2 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 9,2 Hz, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,26 (ddd, J = 2,9 Hz, 1H), 4,18 (ddd, J = 2,16, J = 8,95, J = 12,5, 1H), 3,59 (dd, J = 10,2 Hz, J = 12,5 Hz, 1H), 3,52–3,54 (m, 1H), 3,41–3,46 (m, 1H), 2,33–2,39 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,99–2,03 (m, 1H), 1,93–1,98 (m, 1H), 1,85–1,89 (m, 2H), 1,62–1,71 (m, 2H), 1,13–1,18 (m, 1H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H);

^{13}C NMR ($\text{CH}_3\text{OH-d}_4$) δ : 180,58, 172,91, 151,18, 150,39, 150,18, 148,72, 147,97, 144,68, 139,85, 135,80, 131,20, 124,10, 123,44, 121,28, 114,47, 104,42, 70,74, 61,40, 53,00, 51,49, 36,29, 26,53, 25,35, 24,59, 24,39, 18,88, 11,79.

HRMS (EI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$: 473,2189; znaleziono: 473,2202

Przykład 7

Postępuje się jak w przykładzie 6 z tą różnicą, że substrat 5'-amino-10,11-dihydrokupleinę znaną z publikacji Giemsa & Halberkann *Chemische Berichte*, **1919**, 52, 909 stosuje się w ilości 81,0 mg,

0,25 mmol). Uzyskuje się produkt 10-acetyloamino-1-chinkoryno-9H-pirydo[3,2-a]fenoksaz-9-on w postaci bordowego ciała stałego z wydajnością 56% w przeliczeniu na wyjściowy substrat alkaloidowy, przedstawiony wzorem ogólnym 3 topiący się w temperaturze 473–476 K. Wydajność produktu ze względu na przereagowany substrat, 2-hydroksy-4-metoksyacetanilid, wynosi 76%. Potwierdzeniem struktury związku są widma. Nieprzereagowany substrat wydziela się chromatograficznie na żelu krzemionkowym o ziarnie 70–230 mesh stosując jako eluent roztwór chloroformu i octanu etylu w stosunku objętościowym 1:1. W wyniku uzyskuje się nieprzereagowany substrat w postaci 2-hydroksy-4-metoksyacetanilidu z wydajnością 51% identyczny z wyjściowym substratem.

Potwierdzeniem struktury związku są widma.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8,92 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,55 (dd, $J = 17,7$ Hz, $J = 10,9$ Hz, 1H), 4,09 (dd, $J = 10,9$ Hz, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,58 (dd, $J = 13,3$ Hz, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,25 (ddd, $J = 17,7$ Hz, $J = 6,4$ Hz, $J = 2,9$ Hz, 1H), 2,96 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,02–2,13 (m, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,72 (ddd, $J = 12,0$ Hz, $J = 12,0$ Hz, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,24–1,32 (m, 1H), 1,13–1,17 (m, 2H), 0,72 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H);

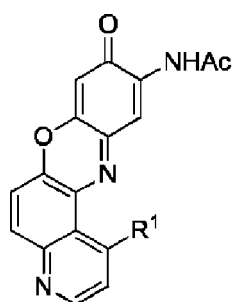
^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 178,72, 169,12, 150,33, 147,94, 147,92, 146,86, 146,61, 142,42, 137,66, 135,98, 129,14, 123,17, 122,64, 119,02, 113,07, 103,54, 68,63, 59,58, 57,10, 44,66, 36,24, 27,44, 25,52, 24,91, 24,43, 19,88, 11,73.

HRMS (EI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$: 473,2189; znaleziono: 473,2190

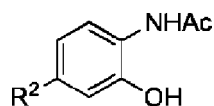
Zastrzeżenia patentowe

1. Mono-acetylowane fenoksazonowe pochodne i analogi alkaloidów *Cinchona* o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza wodór, grupę metylową, chinkorynę (quincorine) lub chinkorydynę (quincoridine).
2. Sposób otrzymywania mono-acetylowanych fenoksazonowych pochodnych i analogów alkaloidów *Cinchona* o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza wodór, grupę metylową, chinkorynę (quincorine) lub chinkorydynę (quincoridine), **znamienny tym**, że mieszaninę dwóch części molowych 5-aminową-6-hydroksychinoliny o wzorze ogólnym 3, w którym R^1 oznacza wodór, grupę metylową, chinkorynę (quincorine), chinkorydynę (quincoridine) i trzech części molowych N-acetylo-2-aminofenolu o wzorze 2, traktuje się co najmniej trzema częściami molowymi odczynnika utleniającego: heksacyjanożelazianem(III) potasu $[\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6]$, jodanem(V) sodu (NaIO_3) lub aktywowanym nadtlakiem wodoru (H_2O_2), przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze około 298 K w rozpuszczalniku.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że w reakcji sprzęgania stosuje się 2-hydroksy-4-metoksyacetanilid, przedstawiony wzorem ogólnym 2, w którym R^2 oznacza grupę metoksyłową.
4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako odczynnik utleniający stosuje się jodan(V) sodu (NaIO_3) w ilości w ilości od 1,5 do 3 równoważników.
5. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik w reakcji sprzęgania stosuje się roztwór metanol-woda w stosunku objętościowym 1:1.

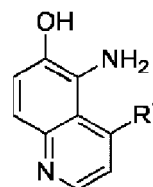
Rysunki



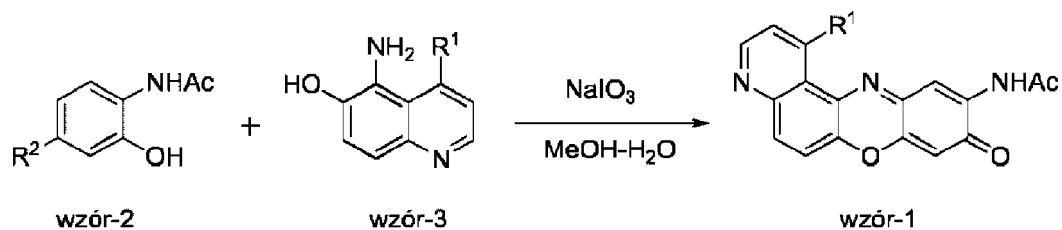
wzór-1



wzór-2



wzór-3



Schemat reakcji