RZECZPOSPOLITA POLSKA

Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **237600**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **422560**

(22) Data zgłoszenia: **16.08.2017**

(51) Int.Cl.
C07D 453/04 (2006.01)
C07D 257/06 (2006.01)

(54) **Tetrazolowe pochodne alkaloidów drzewa chinowego 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, Kiełczów, PL
ANNA MONIKA CELT, Janowice Wielkie, PL

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Katarzyna Paprzycka

PL 237600 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są tetrazolowe pochodne alkaloidów drzewa chinowego, znajdujące zastosowanie w farmakologii oraz jako chiralne katalizatory w syntezie asymetrycznej oraz sposób wytwarzania tetrazolowych pochodnych alkaloidów drzewa chinowego.

Tetrazole oraz ich pochodne znane są ze swojej aktywności farmakologicznej i biologicznej [Hrabalek, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 1; Sudhakar Babu, *Der Pharma Chem.* **2012**, *4*, 1093; C. Naga Raju, *Der Pharm. Lett.* **2012**, *4*, 854; Malik, *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, *13*, 10880], W literaturze przedmiotu opisano przykłady aplikacji tetrazolowych pochodnych w leczeniu zaburzeń metabolicznych [Schrader, PL/EP 1599469] oraz stanów zapalnych [Amschler, PL190685 B1], Natomiast własności katalityczne tetrazoli opisano w publikacji Gupta, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4113 oraz *Synlett*, **2004**, 2227.

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.

Tetrazolowe pochodne alkaloidów drzewa chinowego, będące przedmiotem wynalazku, nie zostały dotychczas opisane w literaturze naukowej i patentowej.

Istotę wynalazku stanowią tetrazolowe pochodne alkaloidów drzewa chinowego będące 9-deoksy-9-(1-arylo-1*H*-tetrazol-5-yloamino) pochodnymi alkaloidów drzewa chinowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę metoksylową lub wodór zaś szkielet alkaloidowy stanowi układ cynchonanu, natomiast w pozycji 1 znajduje się podstawnik R oznaczający grupę fenylową lub 4-bromofenylową.

Sposób wytwarzania tetrazolowych pochodnych alkaloidów drzewa chinowego, będących 9-deoksy-9-(1-arylo-2*H*-tetrazol-5-yloamino) pochodnymi alkaloidów drzewa chinowego o wzorze ogólnym 1, gdzie R_1 oznacza grupę metoksylową lub wodór zaś szkielet alkaloidowy stanowi układ cynchonanu, natomiast w pozycji 1 znajduje się podstawnik R oznaczający grupę fenylową lub 4-bromofenylową, według wynalazku polega na tym, że 9-izotiocyjano-(9-deoksy) pochodną alkaloidu o wzorze 2 poddaje się reakcji sprzęgania z równomolową ilością aminy w obecności chlorku rtęci, węglanu potasu oraz azydku sodowego w temperaturze od 330 K do 375 K, w środowisku rozpuszczalnika organicznego i wody, korzystnie w układzie dimetyloformamid i woda.

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

Przedmiot wynalazku przedstawiony jest bliżej w przykładach wytwarzania.

P r z y k ł a d 1

W celu wytworzenia (8,*S*,9,*S*)-9-(1-fenylo-1*H*-tetrazol-5-yloamino)-6'-metoksy-cynchonanu przedstawionego wzorem numer 1, w którym podstawnik R^1 oznacza grupę metoksylową zaś szkielet alkaloidowy stanowi układ chininy, natomiast w pozycji 1 znajduje się podstawnik R oznaczający grupę fenylową, 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 4 ml bezwodnego dimetyloformamidu w atmosferze gazu obojętnego w postaci argonu dodaje się anilinę (1 mmol, 0,093 g), i ogrzewa się mieszaninę reakcyjną przez 5 h w temperaturze 330–375 K. Następnie dodaje się 1 ml wody, 0,299 g chlorku rtęci (1,1 mmol), 0,304 g węglanu potasu (2,2 mmol) oraz 0,085 g azydku sodu (1,3 mmol) i ogrzewa w temperaturze 363–375 K przez 1 h. Mieszaninę poreakcyjną sączy się przez warstwę celitu a rozpuszczalnik usuwa się na wyparce. Surowy produkt oczyszcza się chromatograficznie na silikażelu, stosując mieszaninę octanu etylu i metanolu (5:1). Uzyskuje się 0,327 g (70%), (8*S*,9*S*)-9-(1-fenylo-1*H*-tetrazol-5-yloamino)-6'-metoksy-cynchonanu w postaci jasno żółtego ciała stałego, którego tożsamość potwierdzają analizy spektroskopowe. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 1,47 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 1,64-1,69 (m, 3H), 1,74 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,74-2,77 (m, 2H), 3,15-3,27 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,95-5,00 (m, 2H), 5,36 (br s, 1H), 5,69 (ddd, *J* = 17,4, 10,2, 7,6 Hz, 1H), 6,37 (br s, 1H), 7,41 (dd, *J* = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 7,50-7,60 (m, 6H), 7,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,73 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H). ^{13}C NMR (151 Hz, $CDCl_3$): 25,8, 27,2 (2C), 27,7 (2C), 39,4, 40,92, 55,6, 55,8, 102,2, 114,9, 121,6, 123,5 (2C), 128,3, 129,6 (2C), 130,1 (3C), 131,9, 133,6, 141,0, 144,9, 147,6, 154,4, 157,8. HRMS (ESI): wartości teoretyczne dla $[C_{27}H_{29}N_2O+H]^+$ 468,2506; wartości doświadczalne: 468,2514.

P r z y k ł a d 2

Postępuje się jak w przykładzie 1, z tą różnicą, że zamiast aniliny stosuje się 4-bromoanilinę (0,172 g, 1,0 mmola), otrzymuje się w wyniku czysty (8*S*,9*S*)-9-[1-(4-bromofenylo)-1*H*-tetrazol-5--yloamino]-6'-metoksy-cynchonan (0,273 g, 50%) w postaci lekko żółtego ciała stałego, którego tożsamość potwierdzają analizy spektroskopowe.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 6 ppm: 1,64-1,65 (m, 2H), 1,89-1,97 (m, 3H), 2,54 (s, 1H), 2,85-2,97 (m, 2H), 3,39 (t, *J* =12,1 Hz, 1H), 3,58-3,75 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 5,05-5,12 (m, 2H), 5,66-5,72 (m, 1H), 5,88-5,92 (m, 1H), 6,52 (br s, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,42 (dd, *J* = 9,2, 2,6 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (151 Hz, $CDCl_3$): 22,6, 24,9, 25,8,26,9 (2C), 37,6,41,0, 54,3, 56,0, 101,8, 116,6, 122,3, 123,6 (2C), 125,7, 131,8, 132,2, 133,1 (3C), 138,3, 144,9, 147,7, 154,2, 158,6, 158,9, 178,4. HRMS (ESI): wartość teoretyczna dla $[C_{27}H_{28}BrN_7O+H]^+$: 546,1611; wartość doświadczalna: 546,1629.

P r z y k ł a d 3

Postępuje się jak w przykładzie 1, z tą różnicą, że zamiast 9*S*-izotiocyjano-(9-deoksy)chininy stosuje się 9*R*-izotiocyjano-(9-deoksy)chinidynę (0,366 g, 1,0 mmola) otrzymaną z 9*R*-amino-9--deoksychinidyny metodą znaną z publikacji He: *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, str. 3304, otrzymuje się w wyniku czysty (8*R*,9*R*)-9-(1-fenylo-1*H*-tetrazol-5-yloamino)-6'-metoksy-cynchonan (0,248 g, 53%) w postaci lekko żółtego ciała stałego, którego tożsamość potwierdzają analizy spektroskopowe. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,41-1,59 (m, 3H), 1,71 (s, 1H), 1,83-1,90 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,91-2,95 (m, 3H), 3,07 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 5,13-5,16 (m, 2H), 5,30 (br s, 1H), 5,91 (ddd, *J* = 17,0, 10,7, 6,1 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 7,39 (dd, *J* = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,51-7,60 (m, 6H), 7,66 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (151 Hz, $CDCl_3$): 25,0, 26,5 (2C), 27,2 (2C), 38,9, 47,0, 49,2, 55,5, 101,6, 115,1, 122,0, 123,4 (2C), 128,5, 129,5 (2C), 130,1 (3C), 131,7, 133,7, 140,0, 144,8, 147,6, 154,4, 157,8. HRMS (ESI): wartość teoretyczna dla $[C_{27}H_{29}N_7O+H]^+$: 468,2506; wartość doświadczalna: 468,2504.

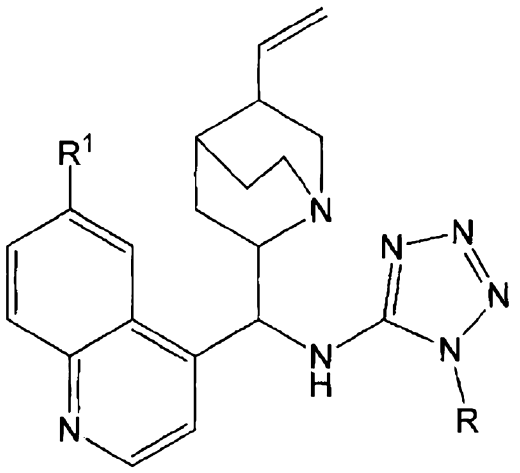
P r z y k ł a d 4

Postępuje się jak w przykładzie 4, z tą różnicą, że zamiast aniliny stosuje się 4-bromoanilinę (0,172 g, 1,0 mmola), otrzymuje się w wyniku czysty (8*R*,9*R*)-9-[1-(4-bromofenylo)-1*H*-tetrazol-5--yloamino]-6'-metoksy-cynchonan (0,235 g, 43%) w postaci lekko żółtego ciała stałego, którego tożsamość potwierdzają analizy spektroskopowe. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,39-1,71 (m, 5H), 2,29-2,35 (m, 1H), 2,87-3,12 (m, 5H), 3,97 (s, 3H), 5,14-5,17 (m, 2H), 5,31-5,39 (m, 1H), 5,86-5,95 (m, 1H), 6,55 (br s, 1H), 7,40-7,43 (m, 3H), 7,50 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 8,02 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,71 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H). ^{13}C NMR (151 Hz, $CDCl_3$): 26,2, 27.1, 27,2, 28,0, 39,4, 46,9, 49,2, 55,5, 55,7, 101,6, 114,7, 122,0, 123,4, 124,9, 131,8, 132.1, 132,6, 133,3 (3C), 141,4, 144,8, 147,5, 154,3, 157,9, 158,2, 178,9. HRMS (ESI): wartość teoretyczna dla $[C_{27}H_{28}BrN_7O+H]^+$: 546,1611; wartość doświadczalna: 546,1606.

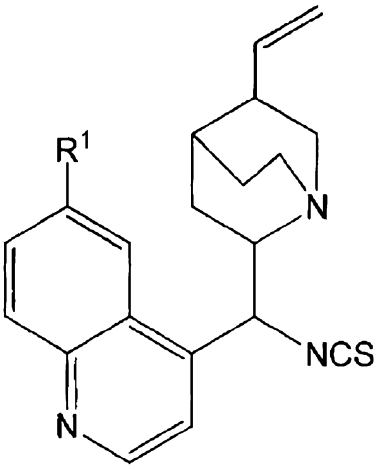
Zastrzeżenia patentowe

1. Tetrazolowe pochodne alkaloidów drzewa chinowego, będące 9-deoksy-9-(1-arylo-1*H*--tetrazol-5-yloamino) pochodnymi alkaloidów drzewa chinowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę metoksylową lub wodór zaś szkielet alkaloidowy stanowi układ cynchonanu, natomiast w pozycji 1 znajduje się podstawnik R oznaczający grupę fenylową lub 4-bromofenylową.
2. Sposób wytwarzania tetrazolowych pochodnych alkaloidów drzewa chinowego, będących 9-deoksy-9-(1-arylo-2*H*-tetrazol-5-yloamino) pochodnymi alkaloidów drzewa chinowego o wzorze ogólnym 1, gdzie R_1 oznacza grupę metoksylową lub wodór zaś szkielet alkaloidowy stanowi układ cynchonanu, natomiast w pozycji 1 znajduje się podstawnik R oznaczający grupę fenylową lub 4-bromofenylową, **znamienny tym**, że 9-izotiocyjano-(9-deoksy) pochodną alkaloidu o wzorze 2 poddaje się reakcji sprzęgania z równomolową ilością aminy w obecności chlorku rtęci, węglanu potasu oraz azydku sodu w temperaturze od 330 K do 375 K, w środowisku rozpuszczalnika organicznego i wody.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję sprzęgania prowadzi się w układzie dimetyloformamid i woda.

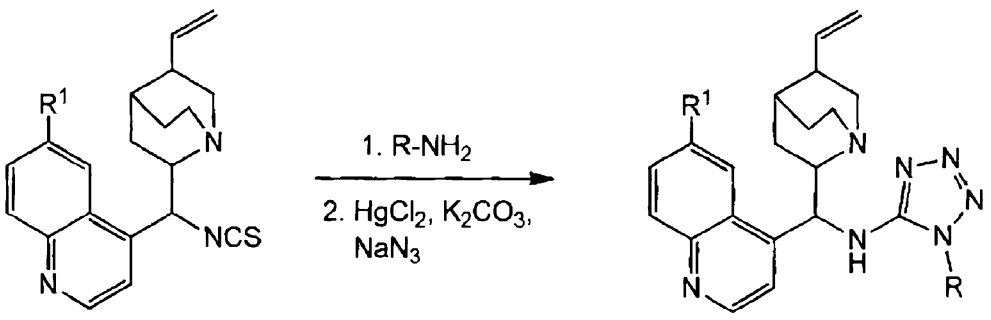
Rysunki



Wzór 1



Wzór 2



Schemat reakcji