

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 247188 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **443656**

(22) Data zgłoszenia: **2023.02.01**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2024.08.05 BUP 32/2024**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2025.05.26 WUP 21/2025**

(51) MKP:

C07D 313/14 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:
POLITECHNIKA WARSZAWSKA, Warszawa, PL

(72) Twórca(-y) wynalazku:
HANNA KRAWCZYK, Warszawa, PL
PIOTR TOBIASZ, Józefów, PL

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Oliwia Czarnocka, Warszawa, PL

(54) Tytuł:

Aminowe pochodne dihydrodibenzo[*b,f*]oksepin i sposób ich otrzymywania

PL 247188 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są pochodne dihydrodibenzo[*b,f*]oksepy z grupą aminową o wzorze ogólnym 1 i sposób ich otrzymywania, które mogą mieć zastosowanie w medycynie jako prekursorzy przełączników molekularnych lub związki blokujące polimeryzację/depolimeryzację mikrotubul.

Siedmiocłonowe heterocykliczne związki zawierające tlen wykazują szerokie spektrum aktywności biologicznej. W szczególności szkielet dibenzo[*b,f*]oksepy, będący motywem strukturalnym licznych naturalnych pochodnych, stanowi ważny element funkcjonalny wielu substancji leczniczych [Kittakoop, P.; Nopichai, S.; Thongon, N.; Charoenchai, P.; Thebtaranonth, Y. *Helv. Chim. Acta* 2004, 87, 175. Tojo, E.; Dominguez, D.; Castedo, L. *Phytochemistry* 1991, 30, 1005].

Pochodne dibenzo[*b,f*]oksepy charakteryzują się różnymi cennymi właściwościami, takimi jak właściwości przeciwnowotworowe [D. Garbicz, P. Tobiasz, F. Borys, T. Pilżys, M. Marcinkowski, M. Poterała, H. Krawczyk, *Biomed. Pharmacother.* 2020, 123, 109781, doi: 10.1016/j.biopha.2019.109781], antyhipotensyjne [R. Kiyama, T. Honma, K. Hayashi, M. Ogawa, M. Hara, M. Fujimoto, Y. Fujishita, *J. Med. Chem.* 1995, 38(14), 2728–2741, doi: 10.1021/jm00014a024], przeciwzapalne [Y. Nagai, A. Irie, H. Nakamura, K. Hino, H. Uno, H. Nishimura, *J. Med. Chem.* 1982, 25(9), 1065–1070, doi: 10.1021/jm00351a012], przeciwdepresyjne [H. Ong, J. Profitt, V. Anderson, T. Spaulding, J. Wilker, H. Geyer, H. Kruse, *J. Med. Chem.* 1980, 23(5), 494–501, doi: 10.1021/jm00179a005], antyestrogenowe [D. Acton, G. Hill, B. Tait, *J. Med. Chem.* 25 1983, 26(8), 1131–1137, doi: 10.1021/jm00362a009], przeciwpsychotyczne [J. Fernandez, J. Alonso, J. Andrés, J. Cid, A. Díaz, L. Iturrino, A. Trabanco, *J. Med. Chem.* 2005, 48(6), 1709–1712, doi:10.1021/jm049632c], neuroprotekcyjne [K. Zimmermann, P. Waldmeier, W. Tatton, *Pure Appl. Chem.* 1999, 71(11), 2039–2046, doi: 10.1351/pac199971112039], przeciwłukowe [A. Trabanco, J. Alonso, J. Andrés, J. Cid, J. Fernández, L. Iturrino, A. Megens, *Chem. Pharm. Bull.* 2004, 52(2), 262–265, doi: 10.1248/cpb.52.262] oraz przeciwprątkowe [P. Teweesak, P. Thongaram, P. Kraikruan, A. Thanetchaiyakup, N. Chuanopparat, H. Hsieh, B. Uang, P. Ngermmeesri, *J. Org. Chem.* 2021, 86(2), 1955–1963, doi: 10.1021/acs.joc.0c02452].

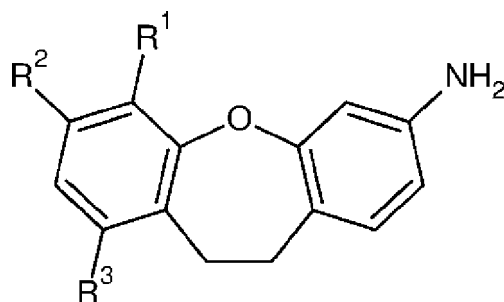
Z literatury chemicznej znane są pochodne dibenzo[*b,f*]oksepy takie jak bauginiastatyny 1–4 i pacharyna, które występują w środowisku naturalnym m.in. w roślinach z rodzaju *Bauhinia*, przy czym głównym ich źródłem jest storczykowiec purpurowy. Bauhiniastatyna wykazuje znaczną aktywność przeciwko linii komórek białaczki limfocytowej P388 [G. R. Pettit, A. Numata, C. Iwamoto, Y. Usami, T. Yamada, H. Ohishi, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* 2006, 69, 323–327]. Bulbofjol B [B. Wu, Faming Zhuanli Shengqing Gongkai Shomingshu, CN 1458155 A 20031126, 2003] i 9-nitrobenzo[*b*]nafto[1,2-*f*]oksepina [D. Garbicz, P. Tobiasz, F. Borys, T. Pilżys, M. Marcinkowski, M. Poterała, H. Krawczyk, *Biomed. Pharmacother.* 2020, 123, 109781, doi: 10.1016/j.biopha.2019.109781] hamują wzrost linii komórkowych ludzkiego raka nabłonkowego (HeLa), a pochodne zawierające pierścień azepanu wykazują duży efekt hamujący proliferację komórek raka piersi linii MDA-MB-231 [M. Ansari, M. Hussain, A. Arun, B. Chakravarti, R. Konwar, K. Hajela, *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 99, 113–124, doi: 10.1016/j.ejmech.2015.05.035].

Kolejną dobrze znaną w stanie techniki pochodną dibenzo[*b,f*]oksepy jest Bermoprofen (Dibenson®), który został opracowany w Dainippon Pharmaceutical w latach 80 jako niesteroidowy lek przeciwzapalny posiadający dwa razy silniejsze działanie w porównaniu do indometacyny. Bermoprofen hamuje syntezę prostaglandyn i wywiera silne działanie przeciwgorączkowe [R. Olivera, R. Sanmartin, F. Churrua, E. Domínguez, a review. *Org. Prep. and Proced. Int.*, 2004 36(4), 297–330].

Aktywnie działające pochodne dihydrodibenzo[*b,f*]oksepy z grupą aminową mogą znaleźć zastosowanie w medycynie jako prekursorzy przełączników molekularnych lub związki blokujące polimeryzację/depolimeryzację mikrotubul, co może stworzyć nowe możliwości dla leczenia pacjentów z chorobami nowotworowymi. W związku z tym celem wynalazku było opracowanie selektywnego sposobu ich otrzymywania.

W toku prac badawczych prowadzonych przez Twórców rozwiązania, stanowiących kontynuację doświadczeń nad sposobami otrzymywania pochodnych dibenzo[*b,f*]oksepy ujawnionych m.in. w patencie PL238243B1, PL228768B1, PL239208B1 nieoczekiwanie okazało się, że nowe aminowe pochodne dihydrodibenzo[*b,f*]oksepy można selektywnie, łatwo i wydajnie otrzymać w jednoetapowej reakcji redukcji stosując monohydrat hydrazyny.

Przedmiotem wynalazku są aminowe pochodne dihydrodibenzo[*b,f*]oksepy o wzorze ogólnym 1

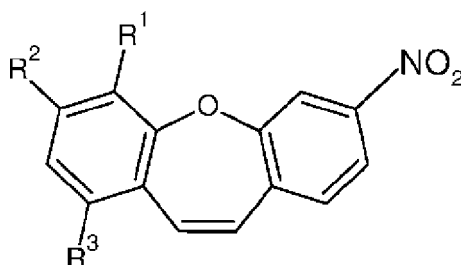


wzór 1,

gdzie R^1 , R^2 , R^3 oznaczają niezależnie wodór lub grupę metoksyłową, przy czym co najmniej jeden z podstawników R^1 , R^2 , R^3 oznacza grupę metoksyłową.

Korzystnie, gdy jeden z podstawników R^1 , R^2 , R^3 oznacza grupę metoksyłową, to pozostałe podstawniki oznaczają wodór.

Kolejnym przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania aminowych pochodnych dihydrodibenzo[b,f]oksepiny o wzorze 1 według wynalazku, charakteryzujący się tym, że metoksynitrodibenzo[b,f]oksepinę o wzorze 2



wzór 2,

gdzie R^1 , R^2 , R^3 oznaczają niezależnie wodór lub grupę metoksyłową, przy czym co najmniej jeden z podstawników R^1 , R^2 , R^3 oznacza grupę metoksyłową,

miesza się z katalizatorem w stosunku molowym 1:4 w rozpuszczalniku organicznym, następnie mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 5 minut, po czym do mieszaniny reakcyjnej wkrapla się powoli monohydrat hydrazyny i miesza się przez kolejne 30 minut w temperaturze wrzenia, dalej mieszaninę poreakcyjną przesącza się i przemywa dwukrotnie etanolem, a uzyskany przesącz pozostawia się w temperaturze -15°C przez 24 godziny, po czym wydziela się z niego produkt końcowy za pomocą sączenia pod zmniejszonym ciśnieniem.

Korzystnie gdy w sposobie według wynalazku jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się etanol.

Korzystnie, gdy katalizatorem jest Pd/C.

Korzystnie, gdy w sposobie według wynalazku stosuje się monohydrat hydrazyny w stosunku molowym 1:3 względem metoksynitrodibenzo[b,f]oksepiny.

Korzystnie gdy sposób według wynalazku jest przeprowadzany na powietrzu.

Zaletą sposobu według wynalazku jest możliwość uzyskania pochodnych dihydrodibenzo[b,f]oksepiny z dobrą wydajnością w reakcji jednoczesnej redukcji wiązania olefinowego i grupy nitrowej. Przeprowadzenie sposobu według wynalazku jest jednoetapowe a dzięki zastosowaniu odpowiedniego rozpuszczalnika, katalizatora i reagenta do układu katalitycznego sposób syntezy jest wydajny i wysoce selektywny.

Przedmiot wynalazku uwidoczniono na figurach rysunku, na których:

Fig. 1 przedstawia aminową pochodną dihydrodibenzo[b,f]oksepiny otrzymaną według przykładu wykonania 1.

Fig. 2 przedstawia aminową pochodną dihydrodibenzo[b,f]oksepiny otrzymaną według przykładu wykonania 2.

Fig. 3 przedstawia aminową pochodną dihydrodibenzo[b,f]oksepiny otrzymaną według przykładu wykonania 3.

Wynalazek ilustrują następujące przykłady wykonania.

Przykład 1

W kolbie dwuszyjnej o pojemności 25 ml umieszczono element mieszający, 1 mmol 3-nitro-6-metoksydibenzo[*b,f*]oksepy oraz 4 mmole Pd/C 10 wt. %. Całość zaopatrzone w chłodnicę zwrotną i ogrzewano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Po ogrzaniu do tej temperatury do układu wkropiono powoli 3 mmol monohydratu hydrazyny, po czym reakcję prowadzono przez następne 30 minut. Po tym czasie mieszaninę poreakcyjną przesączono na celicie, przemywając dwukrotnie 1 ml etanolem. Przesącz trzymano w -15°C przez 24 h. Otrzymany osad przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując czysty związek (Fig. 1). Wydajność reakcji wynosi 76%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298K): δ (ppm): 6.97 (1H, t, J_{H8,H7,9} = 8.5 Hz, H₈), 6.86 (1H, d, J_{H1,H2} = 8 Hz, H₁), 6.77 (1H, dd, J_{H8,H9} = 1.5 Hz, H₇), 6.75 (1H, dd, H₉), 6.65 (1H, d, J_{H2,H4} = 2.5 Hz, H₄), 6.37 (1H, dd, J_{H1,H2} = 8 Hz, H₂), 3.88 (3H, s, OCH₃), 3.59 (2H, br. s, NH₂), 3.13-3.11 (2H, m, H₁₁), 3.02-2.99 (2H, m, H₁₀).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 298K): δ (ppm): 157.14, 151.43, 146.63, 145.51, 135.03, 131.33, 124.04, 121.25, 120.68, 111.02, 110.24, 108.13, 56.13, 30.54, 30.41.

HRMS (ESI): m/z obliczono dla C₁₅H₁₅NO₂+H 242,11756, znaleziono: 242,11731.

t.t. = 137°C.

Przykład 2

W kolbie dwuszyjnej o pojemności 25 ml umieszczono element mieszający, 1 mmol 3-metoksy-7-nitrodibenzo[*b,f*]oksepy oraz 4 mmole Pd/C 10 wt. %. Całość zaopatrzone w chłodnicę zwrotną i ogrzewano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Po ogrzaniu do tej temperatury do układu wkropiono powoli 3 mmol monohydratu hydrazyny, po czym reakcję prowadzono przez następne 30 minut. Po tym czasie mieszaninę poreakcyjną przesączono na celicie, przemywając dwukrotnie 1 ml etanolem. Przesącz trzymano w -15°C przez 24 h. Otrzymany osad przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując czysty związek (Fig. 2). Wydajność reakcji wynosi 69%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298K): δ (ppm): 7.00 (1H, d, J_{H1,H2} = 8.5 Hz, H₁), 6.89 (1H, d, J_{H8,H9} = 8 Hz, H₉), 6.70 (1H, d, J_{H2,H4} = 2.5 Hz, H₄), 6.59 (1H, dd, H₂), 6.52 (1H, d, J_{H6,H8} = 2.5 Hz, H₆), 6.38 (1H, dd, H₈), 3.78 (3H, s, OCH₃), 3.55 (2H, br. s, NH₂), 3.04-3.01 (2H, m, H₁₀), 3.00-2.97 (2H, m, H₁₁).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 298K): δ (ppm): 158.71, 157.42, 157.37, 145.68, 130.97, 130.74, 124.01, 121.66, 111.01, 109.92, 107.49, 106.19, 55.39, 30.87, 30.65.

HRMS (ESI): m/z obliczono dla C₁₅H₁₅NO₂+H 242,11756, znaleziono: 242,11722.

t.t. = 136°C.

Przykład 3

W kolbie dwuszyjnej o pojemności 25 ml umieszczono element mieszający, 1 mmol 1-metoksy-7-nitrodibenzo[*b,f*]oksepy oraz 4 mmole Pd/C 10 wt. %. Całość zaopatrzone w chłodnicę zwrotną i ogrzewano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Po ogrzaniu do tej temperatury do układu wkropiono powoli 3 mmol monohydratu hydrazyny, po czym reakcję prowadzono przez następne 30 minut. Po tym czasie mieszaninę poreakcyjną przesączono na celicie, przemywając dwukrotnie 1 ml etanolem. Przesącz trzymano w -15°C przez 24 h. Otrzymany osad przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując czysty związek (Fig. 3). Wydajność reakcji wynosi 66%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298K): δ (ppm): 7.10 (1H, t, J_{H3,H2,4} = 8.5 Hz, H₂), 6.93 (1H, d, J_{H8,H9} = 8 Hz, H₉), 6.82 (1H, dd, J_{H2,H4} = 1 Hz, H₂), 6.62 (1H, dd, H₄), 6.53 (1H, d, J_{H6,H8} = 2.5 Hz, H₆), 6.39 (1H, dd, H₈), 3.81 (3H, s, OCH₃), 3.58 (2H, br. s, NH₂), 3.03 (4H, s, H₁₀, H₁₁).

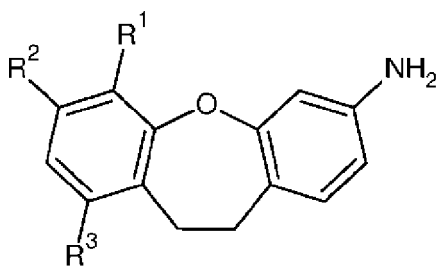
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 298K): δ (ppm): 158.21, 158.17, 157.74, 145.67, 130.21, 126.60, 123.16, 120.61, 113.61, 111.15, 107.49, 105.73, 55.71, 28.97, 24.70.

HRMS (ESI): m/z obliczono dla C₁₅H₁₅NO₂+H 242,11756, znaleziono: 242,11734

t.t. = 121°C.

Zastrzeżenia patentowe

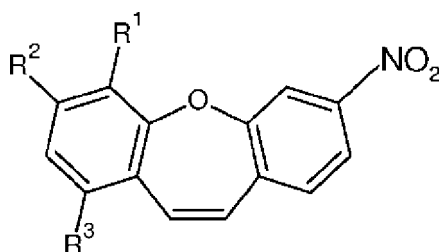
1. Aminowe pochodne dihydrodibenzo[b,f]oksepiny o wzorze ogólnym 1



wzór 1,

gdzie R^1 , R^2 , R^3 oznaczają niezależnie wodór lub grupę metoksyłową, przy czym co najmniej jeden z podstawników R^1 , R^2 , R^3 oznacza grupę metoksyłową.

2. Pochodna według zastrzeżenia 1, **znamienna tym**, że gdy jeden z podstawników R^1 , R^2 , R^3 oznacza grupę metoksyłową, to pozostałe podstawniki oznaczają wodór.
3. Sposób otrzymywania nowych aminowych pochodnych dihydrodibenzo[b,f]oksepiny o wzorze ogólnym 1 określonych zastrz. 1–2, **znamienny tym**, że metoksynitrodibenzo[b,f]oksepinę o wzorze 2



wzór 2,

gdzie R^1 , R^2 , R^3 oznaczają niezależnie wodór lub grupę metoksyłową, przy czym co najmniej jeden z podstawników R^1 , R^2 , R^3 oznacza grupę metoksyłową,

miesza się z katalizatorem w stosunku molowym 1:4 w rozpuszczalniku organicznym, następnie mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 5 minut, po czym do mieszaniny reakcyjnej wkrapla się powoli monohydrat hydrazyny i miesza się przez kolejne 30 minut w temperaturze wrzenia, dalej mieszaninę poreakcyjną przesącza się i przemywa dwukrotnie etanolem, a uzyskany przesącz pozostawia się w temperaturze -15°C przez 24 godziny, po czym wydziela się z niego produkt końcowy za pomocą sączenia pod zmniejszonym ciśnieniem.

4. Sposób według zastrzeżenia 3, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się etanol.
5. Sposób według zastrzeżenia 3, **znamienny tym**, że katalizatorem jest Pd/C.
6. Sposób według zastrzeżenia 3, **znamienny tym**, że stosuje się monohydrat hydrazyny w stosunku molowym 1:3 względem metoksynitrodibenzo[b,f]oksepiny.
7. Sposób według zastrzeżenia 3, **znamienny tym**, że przeprowadza się go na powietrzu.

Rysunki

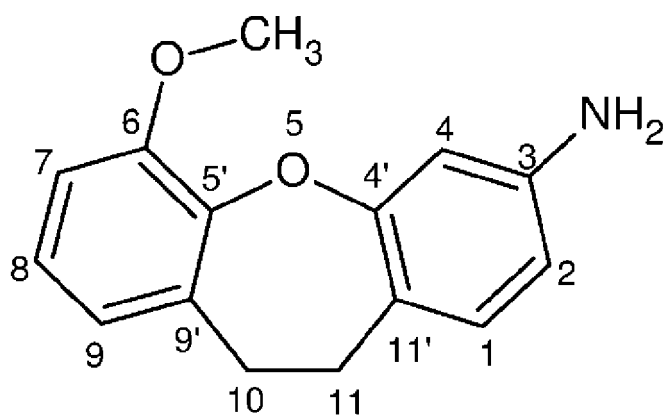


Fig. 1

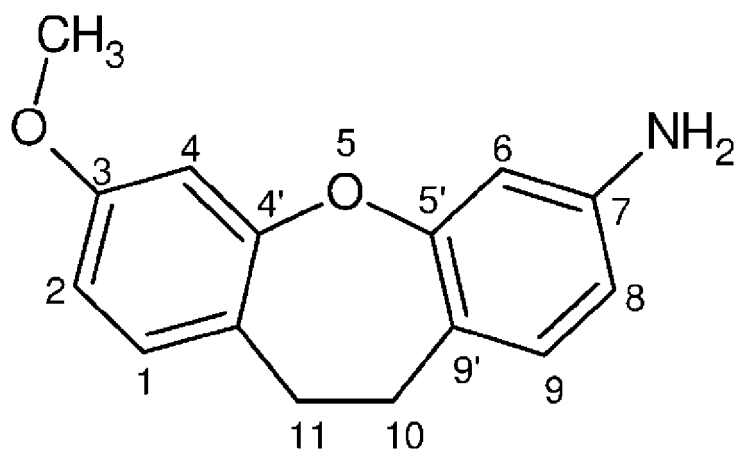


Fig. 2

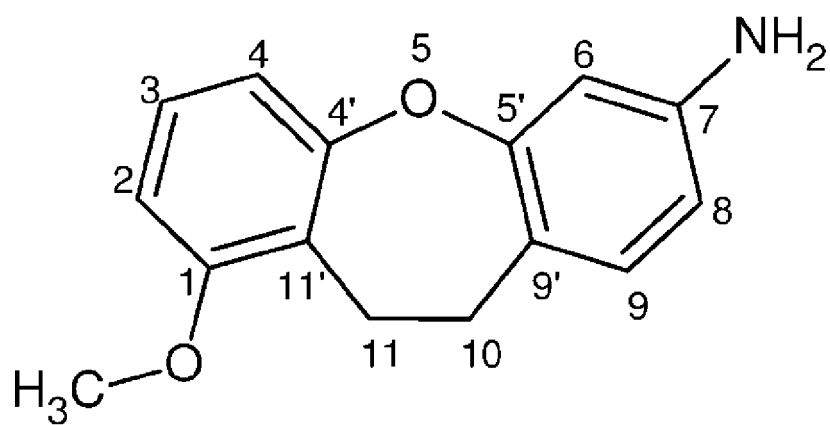


Fig.3