

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **236000**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **432309**

(22) Data zgłoszenia: **30.11.2018**

(62) Numer zgłoszenia, z którego nastąpiło wydzielenie:
427971

(51) Int.Cl.

C07D 421/04 (2006.01)

C07D 293/06 (2006.01)

C07D 471/00 (2006.01)

(54) **Chiralny ebselen, pochodna (1S,3R,4R)-2-[(S)-1-fenylloetylo]-3-aminometylo-
-2-azabicyklo[2.2.1]heptanu oraz sposób jego wytwarzania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
26.08.2019 BUP 18/19

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
16.11.2020 WUP 18/20

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA WROCŁAWSKA, Wrocław, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

MARIOLA ZIELIŃSKA-BŁAJET, Kietczów, PL
ELŻBIETA WOJACZYŃSKA, Wrocław, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Katarzyna Paprzycka

PL 236000 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest chiralny ebselen pochodna (1S,3R,4R)-2-[(S)-1-feniloetylo]-3-aminometylo-2-azabicyklo[2.2.1]heptanu, znajdujący zastosowanie w farmakologii oraz jako katalizator w syntezie organicznej.

Przedmiotem wynalazku jest również sposób wytwarzania chiralnego ebselenu pochodnej (1S,3R,4R)-2-[(S)-1-feniloetylo]-3-aminometylo-2-azabicyklo[2.2.1] heptanu.

W literaturze przedmiotu, m.in. opisano, że ebselen (2-fenilo-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-on) oraz jego pochodne mogą być stosowane w farmakologii jako antyutleniacze, środki przeciwzapalne, antynowotworowe, antyinfekcyjne, oraz inhibitory enzymów [Mugesh, G.: Chem. Rev. **2001**, 101, 2125; Chem. Eur. J. **2008**, 14, 10603; J. Am. Chem. Soc. **2010**, 132, 5364; Nogueira, C.W. Chem. Rev. **2004**, 104, 6255; Uchida, K. Chem. Res. Toxicol. **2006**, 19, 1196]. Ze stanu techniki wiadomo, że ebselen oraz jego pochodne znalazły praktyczne zastosowanie w farmakologii, m.in. w kardiologii [Wang, X. CN 1572295 A], jako środki przeciwzapalne w ginekologii [Yang, X. CN 1709243 A], w leczeniu łuszczycy [Xiong, Z. CN 101019863 A] oraz infekcji bakteryjnych [Billack, B.C. US 20100227899 A1]. W literaturze przedmiotu opisano również zastosowanie ebselenu oraz jego pochodnych jako katalizatora transferu tlenu w wielu reakcjach chemicznych [Młochowski, J.: Molecules **2015**, 20, 10205; Tetrahedron **2001**, 57, 9743; Kumar, S. J. Org. Chem. **2012**, 77, 9541; Wirth, T. Heteroat. Chem. **2014**, 25, 320].

Syntezę i aktywność biologiczną wybranych chiralnych pochodnych zawierających szkielet 2-azanorborylowy opisano w artykułach [Wojaczyńska, E. Org. Biomol. Chem. **2015**, 13, 6116; Tetrahedron: Asymmetry 2016, 27, 753]. W literaturze przedmiotu opisano również zastosowanie pochodnych opisanych na w/w szkielecie w wielu syntezach stereoselektywnych [Andersson, P.G.: Synlett **2000**, 1092; J. Org. Chem. **2002**, 67, 1567; Tetrahedron: Asymmetry, **2002**, 13, 447; Chem. Soc. Rev. **2002**, 31, 223; J. Org. Chem. **2004**, 69, 4885; Chem. Eur. J. **2006**, 12, 2318; Loh, T.P. Tetrahedron Lett. **2008**, 49, 6007].

Chiralny ebselen pochodna (1S,3R,4R)-2-[(S)-1-feniloetylo]-3-aminometylo-2-azabicyklo[2.2.1]heptanu, będący przedmiotem wynalazku, nie został dotychczas opisany w literaturze naukowej i patentowej.

Istotę wynalazku stanowi chiralny ebselen pochodna (1S,3R,4R)-2-[(S)-1-feniloetylo]-3-aminometylo-2-azabicyklo[2.2.1]heptanu, o wzorze 1.

Sposób wytwarzania chiralnego ebselenu pochodnej (1S,3R,4R)-2-[(S)-1-feniloetylo]-3-aminometylo-2-azabicyklo[2.2.1]heptanu, o wzorze 1, według wynalazku polega na tym, że chlorek 2-(chloroseleno)benzoilu o wzorze 2 poddaje się reakcji z równomolową ilością bicyklicznej aminy przedstawionej wzorem 3 w obecności trójetyloaminy oraz 4-dimetyloaminopirydyny (DMAP), w temperaturze 295 K, w środowisku rozpuszczalnika organicznego.

Korzystnie jako rozpuszczalnik stosuje się bezwodny acetonitryl.

Zaletą tego sposobu jest możliwość otrzymania chiralnego ebselenu pochodnej (1S,3R,4R)-2-[(S)-1-feniloetylo]-3-aminometylo-2-azabicyklo[2.2.1]heptanu, posiadającego sztywny układ bicykliczny, jakim jest szkielet 2-azabicyklo[2.2.1]heptanu charakteryzujący się stabilną konfiguracją oraz odpowiednio umieszczonymi centrami donorowymi.

Sposób według wynalazku umożliwia wytworzenie chiralnego ebselenu pochodnej (1S,3R,4R)-2-[(S)-1-feniloetylo]-3-aminometylo-2-azabicyklo[2.2.1]heptanu o wzorze 1, z wysoką wydajnością i czystością.

Przykład 1

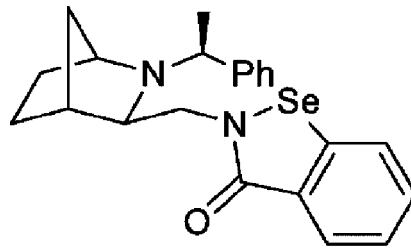
W celu wytworzenia 2-[(1S,3R,4R)-2[(S)-1-feniloetylo-2-azabicyklo[2.2.1]hept-3-ylometylo]-benzisoselenazol-3(2H)-onu, przedstawionego wzorem numer 1, do roztworu 1 mmola aminy 2-aza-norborylowej (0,230 g) o wzorze 3, otrzymanej metodą znaną z publikacji: Wojaczyńska, E.: Tetrahedron: Asymmetry **2016**, 27, str. 753, w 3,0 mL suchego acetonitrylu wkrapla się roztwór chloru 2-(chloroseleno)benzoilu (1 mmol, 0,267 g) w 3,0 mL suchego acetonitrylu. Następnie dodaje się trójetyloaminę (2,5 mmol, 3,5 mL) oraz szczyptę 4-dimetyloaminopirydyny (DMAP). Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej (295 K) przez kilka dni. Rozpuszczalnik usuwa się na wyparce a surowy produkt oczyszcza chromatograficznie na silikażelu, stosując mieszaninę dichlorometanu i metanolu (10:1). Uzyskuje się 0,312 g (76%) 2-[(1S,3R,4R)-2[(S)-1-feniloetylo-2-azabicyklo[2.2.1]hept-3-ylometylo]-benzisoselenazol-3(2H)-onu, w postaci jasno żółtego ciała stałego, którego tożsamość potwierdzają analizy spektroskopowe. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1,16–1,21 (m, 1H), 1,25 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 6,5 Hz, 4H), 1,50–1,63 (m, 1H), 1,83 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,93–2,03

(m, 1H), 2,22 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 14,2, 2,5 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 14,3, 8,8 Hz, 1H), 3,51 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 3,63 (s, 1H), 7,29–7,36 (m, 2H), 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,45–7,56 (m, 4H), 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): 22,4, 22,5, 29,0, 35,5, 40,3, 48,3, 58,7, 61,2, 69,5, 123,8, 125,9, 127,3, 127,8, 128,7, 128,9, 131,7, 138,7, 145,9, 167,2. HRMS (ESI): wartości teoretyczne dla [C₂₂H₂₄N₂OSe+H]⁺: 413,1127; wartości doświadczalne: 413,1115.

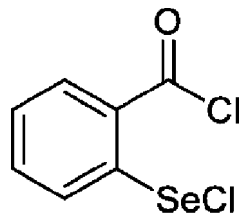
Zastrzeżenia patentowe

1. Chiralny ebselen pochodna (1S,3R,4R)-2-[(S)-1-fenyletylo]-3-aminometylo-2-azabicyklo[2.2.1]heptanu, o wzorze 1.
2. Sposób wytwarzania chiralnego ebselenu pochodnej (1S,3R,4R)-2-[(S)-1-fenyletylo]-3-aminometylo-2-azabicyklo[2.2.1]heptanu, o wzorze 1, **znamienny tym**, że chlorek 2-(chloroseleno)benzoilu o wzorze 2 poddaje się reakcji z równomolową ilością bicyklicznej aminy przedstawionej wzorem 3 w obecności trójetyloaminy oraz 4-dimetyloaminopirydyny (DMAP), w temperaturze 295 K, w środowisku rozpuszczalnika organicznego.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się bezwodny acetonitryl.

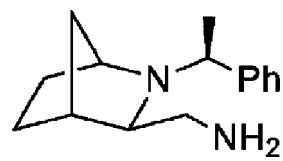
Rysunki



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3