

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **234216**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **423450**

(51) Int.Cl.
C07D 403/06 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **14.11.2017**

(54) **Sposób otrzymywania nowych pochodnych (S)-willardyny**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
20.05.2019 BUP 11/19

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
31.01.2020 WUP 01/20

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

(72) Twórca(y) wynalazku:
**MARIOLA KOSZYTKOWSKA-STAWIŃSKA,
Dziechciniec, PL
EWA MIRONIUK-PUCHALSKA,
Dębe Wielkie, PL**

(74) Pełnomocnik:
rzec. pat. Joanna Bocheńska

PL 234216 B1

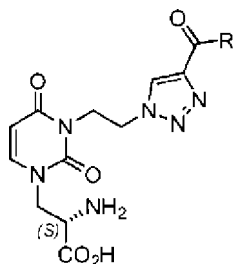
Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych pochodnych (S)-willardyny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę hydroksylową lub aminową. Związki te są pochodnymi uracylu i podobnie jak pochodne uracylu, mogą wykazywać właściwości przeciwwirusowe i znaleźć zastosowanie w produkcji środków farmaceutycznych.

W literaturze chemicznej nie ma danych na temat syntezy pochodnych kwasu (S)-2-amino-3-(2,4-diokso-3,4-dihydropiryrimidin-1(2H)-ylo)propanowego ((S)-willardyny) z podstawnikiem 1,2,3-triazolokarboksylowym lub 1,2,3-triazolokarbamoilowym w pozycji 3 pierścienia pirymidynowego. Opisane są syntezy pochodnych (S)-willardyny zawierających w tej pozycji podstawnik karboksylotiofenowy lub karboksylotiofuranowy (N. P. Dolman, J. C. A. More, A. Alt, J. L. Knauss, H. M. Troop, D. Bleakman, G. L. Collingridge, D. E. Jane *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2579–2592). Opisane syntezy są wieloetapowe. Zasadniczym półproduktem w tych syntezach jest odpowiednia pochodna uracylu zawierająca w pozycji 3 podstawnik alkoksykarbonyloheterocykliczny, tj. alkoksykarbonylotiofenowy lub alkoksykarbonylotiofuranowy. Zgodnie z danymi z literatury, półprodukt ten otrzymuje się z 1-(tetrahydrofuran-2-ylo)uracylu w dwóch etapach polegających na: (1) wprowadzeniu ugrupowania (alkoksykarbonylo)heterocyklicznego w pozycję 3, i (2) usunięciu ugrupowania tetrahydrofuran-2-yloowego z pozycji 1 produktu otrzymanego w poprzednim etapie. Opisana metodologia może być wykorzystana do otrzymania związku o wzorze 2, półproduktu w syntezie związków o wzorze 1. Jednakże niedogodność tej metodologii polega na konieczności wydzielenia produktu otrzymanego w pierwszym etapie. W rezultacie proces otrzymywania tych związków obejmuje cztery etapy oraz jest kosztochłonny, czasochłonny i charakteryzuje się niekorzystnym bilansem masowym.

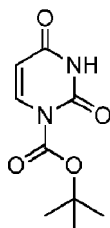
Z publikacji Luca Lipani i in. „Studies on molecular properties prediction and histamine H₃ receptor affinities of novel ligands with uracil-based motifs”, *European Journal of Medicinal Chemistry* 86 (2014) 578–588 znany jest sposób otrzymywania 3-podstawionego uracylu (związek 19) lub 3-podstawionej tyminy (związek 20). Sposób jest dwuetapowy i polega na otrzymaniu N-3-podstawionego 1-(tert-butoksykarbonylo)uracylu (związek 12) lub N-3-podstawionej 1-(tert-butoksykarbonylo)tyminy (związek 13) ze związku P3 i odpowiednio 1-(tert-butoksykarbonylo)uracylu (związek 5) lub 1-(tert-butoksykarbonylo)tyminy (związek 6), które to produkty pośrednie 12 i 13 są wyodrębnione, a następnie poddane działaniu metanolego roztworu amoniaku w temperaturze 60°C przez 4 godz. W procesie opisanym w przywołanej publikacji związki 19 i 20 są otrzymane z wydajnością odpowiednio 0.43% lub 9.62%.

Nieoczekiwanie okazało się, że nowe pochodne (S)-willardyny o wzorze 1



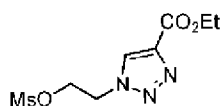
Wzór 1

gdzie R oznacza grupę -OH lub -NH₂
można otrzymać poddając reakcji związek o wzorze 2



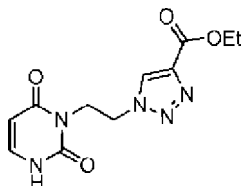
Wzór 2

ze związkiem o wzorze 3



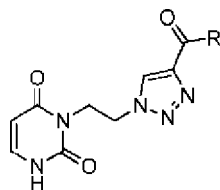
Wzór 3

w obecności wodoru sodu w rozpuszczalniku polarnym aprotowym, korzystnie w dwumetyloformamidzie. Następnie rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość rozpuszcza w chloroformie lub dichlorometanie i traktuje stężonym kwasem trifluoroctowym w temperaturze pokojowej otrzymując związek o wzorze 4.



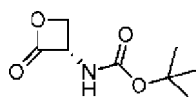
Wzór 4

W celu otrzymania związku o wzorze 5, w którym R oznacza grupę hydroksylową, związek o wzorze 4 poddaje się działaniu wodnego roztworu wodorotlenku metalu alkalicznego, korzystnie wodorotlenku litu. W celu otrzymania związku o wzorze 5, w którym R oznacza grupę aminową, związek o wzorze 4 poddaje się działaniu amoniaku w roztworze wodno-alkoholowym, korzystnie wodno-metanolowym. W trzecim etapie wydzielone związki o wzorze 5



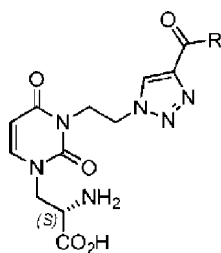
Wzór 5

gdzie R ma podane powyżej znaczenie poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 6



Wzór 6

w obecności wodoru sodu w rozpuszczalniku polarnym aprotowym, korzystnie w dwumetyloformamidzie w temperaturze pokojowej a z mieszaniny reakcyjnej wyodrębnia się nowe pochodne (S)-willardyny o wzorze 1



Wzór 1

gdzie R ma podane wyżej znaczenie

Dzięki zastosowaniu 1-(*t*-butoksykarbonylo)uracylu (związku o wzorze 2) zamiast 1-(tetrahydrofuran-2-yl)uracylu do produkcji półproduktu o wzorze 5, synteza związków o wzorze 1 jest efektywniejsza, mniej czasochłonna i mniej materiałochłonna niż synteza wykorzystująca 1-(tetrahydrofuran-2-yl)uracyl w roli substratu do produkcji półproduktu o wzorze 4.

Sposób według wynalazku został bliżej przedstawiony w przykładach stosowania.

P r z y k ł a d 1. 1-(2-((Metylosulfonylo)oksy)etylo)-1*H*-1,2,3-triazolo-4-karboksylan etylu o wzorze 3

Mieszaninę 1-(2-hydroksyetylo)-1*H*-1,2,3-triazolo-4-karboksylanu etylu (R. Huisgen, G. Szeimies, L. Moebius *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 475–90; 1000 mg, 5.4 mmol), pirydyny (5.9 mL, 28.5 mmol) i dichlorometanu (6 mL) pozostawia się w temperaturze pokojowej na 30 minut na mieszadle magnetycznym, a następnie wkrapla chlorek metanosulfonylu (630 μ L, 930 mg, 2.76 mmol). Całość miesza się przez dwa dni w temperaturze 4°C, rozcieńcza dichlorometanem (130 mL), przemywa wodą (2 x 50 mL) i suszy bezwodnym siarczanem magnezu. Środek suszący odsącza się, a z przesącza oddestylowuje lotne składniki i pozostałość poddaje się krystalizacji z octanu etylu. Produkt otrzymuje się w postaci białego osadu (1200 mg, 82%, tt 125°C). δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 8.22 (s, 1H), 4.78 (t, 2H, ³J 5.0), 4.67 (t, 2H, ³J 5.0), 4.43 (q, 2H, ³J 7.5), 2.98 (s, 3H), 1.41 (t, 3H, ³J 7.5). δ_{C} (125 MHz, CDCl₃) 160.58, 140.78, 128.74, 66.71, 61.61, 49.89, 37.89, 14.43. HRMS *m/z* obliczono dla C₈H₁₄N₃O₅S [M+H]⁺ 264.0649; oznaczono 264.0647.

P r z y k ł a d 2. 1-(2-(2,6-Diokso-2,3-dihydropirymidyn-1(6*H*)-yl)etylo)-1*H*-1,2,3-triazolo-4-karboksylan etylu o wzorze 4

Mieszaninę 1-(*t*-butoksykarbonylo)uracylu o wzorze 2 (777 mg, 3.66 mmol), wodoru sodu (60% zawiesina w oleju mineralnym 154 mg, 3.85 mmol) i dwumetyloformamidu (7 mL) pozostawia się w temperaturze pokojowej na 30 minut w atmosferze argonu. Następnie dodaje się 1-(2-((metylosulfonylo)oksy)etylo)-1*H*-1,2,3-triazolo-4-karboksylan etylu o wzorze 3 (1.06 g, 4.06 mmol). Całość miesza się w temperaturze pokojowej przez 24 godziny i oddestylowuje lotne składniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się chloroform (10 mL) i kwas trifluorooctowy (0.5 mL). Mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej na 2 godziny i oddestylowuje lotne składniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość poddaje się chromatografii kolumnowej (chloroform/metanol, 95/5, v/v). Produkt otrzymuje się w postaci białego ciała stałego (770 mg, 75%, tt 182–186°C). δ_{H} (500 MHz, DMSO-*d*₆) 11.10 (1H, bs), 8.79 (1H, s), 7.41 (1H, d, ³J 7.5), 5.53 (1H, d, ³J 7.5), 4.65 (2H, t(dd), ³J 5.5), 4.29 (2H, q, ³J 7.5), 2.20 (2H, t(dd), ³J 5.5), 1.30 (3H, t, ³J 7.5). δ_{C} (125 MHz, DMSO-*d*₆) 162.90, 160.35, 151.28, 140.96, 138.69, 129.67, 99.58, 60.47, 47.53, 39.42, 14.16. HRMS *m/z* obliczono dla C₁₁H₁₄N₅O₄ [M+H]⁺ 280.1040; oznaczono 280.1039.

P r z y k ł a d 3. Kwas 1-(2-(2,6-diokso-2,3-dihydropirymidyn-1(6*H*)-yl)etylo)-1*H*-1,2,3-triazolo-4-karboksylowy o wzorze 5, R=OH

Mieszaninę 1-(2-(2,6-diokso-2,3-dihydropirymidyn-1(6*H*)-yl)etylo)-1*H*-1,2,3-triazolo-4-karboksylanu etylu o wzorze 4 (590 mg, 2.10 mmol), tetrahydrofuranu (22 mL), wody (22 mL) i wodorotlenku litu (130 mg, 5.25 mmol) pozostawia się w temperaturze pokojowej na 40 minut i dodaje żywicę jonowymienną Dowex 50WX2 (200 mesh, 3.3 g). Całość wytrząsa się przez 1 godzinę i odsącza żywicę jonowymienną. Lotne składniki oddestylowuje się z przesącza pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość poddaje liofilizacji. Produkt otrzymuje się w postaci białego ciała stałego (520 mg, 98%, tt 183–192°C). δ_{H} (500 MHz, DMSO-*d*₆) 13.00 (1H, bs), 11.10 (1H, d, ³J 4.5), 8.67 (1H, s), 7.41 (1H, dd, ³J 7.5, ³J 4.5), 5.53 (1H, d, ³J 7.5), 4.65 (2H, t(dd), ³J 5.5), 4.20 (2H, t(dd), ³J 5.5). δ_{C} (125 MHz, DMSO-*d*₆) 162.94, 161.77, 151.31, 140.98, 139.59, 129.49, 99.62, 47.43, 39.47. HRMS *m/z* obliczono dla C₉H₁₀N₅O₄ [M+H]⁺ 252.0727; oznaczono 252.0728.

P r z y k ł a d 4. 1-(2-(2,6-Diokso-2,3-dihydropirymidyn-1(6*H*)-yl)etylo)-1*H*-1,2,3-triazolo-4-karboksamid o wzorze 5, R=NH₂

Mieszaninę 1-(2-(2,6-diokso-2,3-dihydropirymidyn-1(6*H*)-yl)etylo)-1*H*-1,2,3-triazolo-4-karboksylanu etylu o wzorze 4 (222 mg, 0.79 mmol), metanolu (10 mL) i wody amoniakalnej (25%, 5 mL) ogrzewa się w temperaturze 65°C przez 1 dzień. Wydzielony osad odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem i krystalizuje się z mieszaniny metanolu i wody (5/1, v/v). Produkt otrzymuje się w postaci białego ciała stałego (190 mg, 96%, tt 264–275°C). δ_{H} (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8.50 (1H, s), 7.78 (1H, bs), 7.41 (1H, d, ³J 7.5), 5.53 (1H, d, ³J 7.5), 4.64 (2H, t(dd), ³J 5.5), 4.20 (2H, t(dd), ³J 5.5). δ_{C} (125 MHz, DMSO-*d*₆) 162.94, 161.62, 151.33, 142.80, 140.98, 127.10, 99.63, 47.37, 39.78. HRMS *m/z* obliczono dla C₉H₁₁N₆O₃ [M+H]⁺ 251.0887; oznaczono 251.0885.

P r z y k ł a d 5. Kwas (S)-1-(2-(3-(2-amino-2-karboksyetylo)-2,6-diokso-2,3-dihydropirymidyn-1(6*H*)-yl)etylo)-1*H*-1,2,3-triazolo-4-karboksylowy o wzorze 1, R=OH

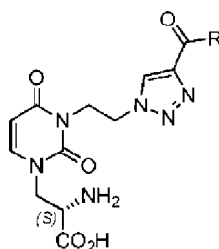
Mieszaninę kwasu 1-(2-(2,6-dioekso-2,3-dihydropirydyn-1(6*H*)-ylo)etylo)-1*H*-1,2,3-triazolo-4-karboksyowego o wzorze 5 (R=OH, 200 mg, 0.80 mmol), dwumetyloformamidu (5 mL) i wodoru sodu (60% zawiesina w oleju mineralnym, 63 mg, 1.58 mmol) miesza się w temperaturze pokojowej przez dobę, w atmosferze argonu. Do mieszaniny dodaje się związek o wzorze 6 (179 mg, 0.96 mmol) i całość miesza w temperaturze pokojowej przez jedną dobę. Następnie, oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się wodę (2 mL), etanol (2 mL) i kwas solny (2%, 2 mL). Całość miesza się w temperaturze pokojowej przez jedną dobę i oddestylowuje lotne składniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się wodę (5 mL) i żywicę jonowymienną Dowex50WX-8-200 (10 g). Całość wytrząsa się przez 40 min i nanosi na kolumnę chromatograficzną wypełnioną żywicą jonowymienną Dowex50WX-8-200 (10 g). Kolumnę przemywa się kolejno wodą, mieszaniną woda-etanol (1:1 v/v), mieszaniną woda-tetrahydrofuran (1:1 v/v) oraz 2M wodnym roztworem pirydyny. Postęp wmywania produktu monitoruje się metodą chromatografii cienkowarstwowej. Frakcje dające pozytywny wynik testu z użyciem ninhydryny łączy się i oddestylowuje lotne składniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie woda-etanol (1:10, v/v, 7 mL) i dodaje się eter dietylowy (3 mL). Otrzymuje się produkt w postaci białego amorficznego ciała stałego (50 mg, 20%). δ_H (500 MHz, DCI/D₂O, TPN) 8.96 (1H, s), 7.71 (1H, d, ³J 8.0), 5.90 (1H, d, ³J 8.0), 4.94-4.93 (2H, m), 4.66-4.60 (1H, m), 4.52 (1H, dd, ²J 15.0, ³J 5.0), 4.50-4.45 (2H, m), 4.41 (1H, dd, ²J 15.0, ³J 10.0). δ_C (125 MHz, DCI/D₂O, TPN) 170.64, 167.39, 162.45, 155.00, 148.11, 139.44, 133.53, 104.19, 54.58, 52.42, 51.65, 43.59. HRMS *m/z* obliczono dla C₁₂H₁₅N₆O₆ [M+H]⁺ 339.1048; oznaczono 339.1046.

Przykład 6. Kwas (S)-2-amino-3-(3-(2-(4-karbamoilo-1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)etylo)-2,4-dioekso-3,4-dihydropirydyn-1(2*H*)-ylo)propanowy o wzorze 1, R=NH₂

Mieszaninę 1-(2-(2,6-dioekso-2,3-dihydropirydyn-1(6*H*)-ylo)etylo)-1*H*-1,2,3-triazolo-4-karboksyamidu o wzorze 5 (R=NH₂, 166 mg, 0.72 mmol), dwumetyloformamidu (5 mL) i wodoru sodu (60% zawiesina w oleju mineralnym, 30 mg, 0.75 mmol) w temperaturze pokojowej przez dobę, w atmosferze argonu. Do mieszaniny dodaje się związek o wzorze 6 i całość miesza w temperaturze pokojowej przez jedną dobę. Następnie, oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość poddaje się obróbce jak w przykładzie 6. Otrzymuje się produkt w postaci białego amorficznego ciała stałego (49 mg, 20%). δ_H (500 MHz, DCI/D₂O, TPN) 8.33 (1H, s), 7.43 (1H, d, ³J 8.0), 5.66 (1H, d, ³J 8.0), 4.45-4.85 (5H, m), 4.27-4.24 (1H, m), 4.25-4.10 (1H, m). δ_C (125 MHz, DCI/D₂O, TPN) 164.65, 164.01, 152.57, 145.29, 141.65, 127.90, 101.28, 52.53, 49.25, 48.08, 41.07. HRMS *m/z* obliczono dla C₁₂H₁₆N₇O₅ [M+H]⁺ 338.1207; oznaczono 338.1203.

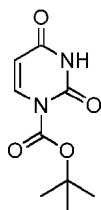
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania nowych pochodnych (S)-willardyny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę hydroksylową lub aminową



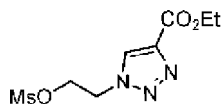
Wzór 1

polega na tym, że poddaje się reakcji związek o wzorze 2



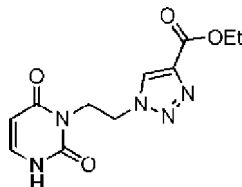
Wzór 2

ze związkiem o wzorze 3



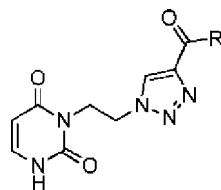
Wzór 3

w obecności wodoroku sodu w rozpuszczalniku polarnym aprotanowym, następnie rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość rozpuszcza w chloroformie lub dichlorometanie i traktuje stężonym kwasem trifluoroctowym w temperaturze pokojowej otrzymując związek o wzorze 4



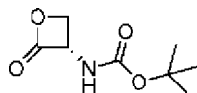
Wzór 4

przy czym w celu otrzymania związku o wzorze 5, w którym R oznacza grupę hydroksylową, związek o wzorze 4 poddaje się działaniu wodnego roztworu wodorotlenku metalu alkalicznego, a w celu otrzymania związku o wzorze 5, w którym R oznacza grupę aminową, związek o wzorze 4 poddaje się działaniu amoniaku w roztworze wodno-alkoholowym po czym w trzecim etapie wydzielone związki w wzorze 5



Wzór 5

gdzie R ma podane powyżej znaczenie poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 6



Wzór 6

w obecności wodoroku sodu w rozpuszczalniku polarnym aprotanowym, w temperaturze pokojowej a z mieszaniny reakcyjnej wyodrębnia się nowe pochodne (S)-willardyny o wzorze 1

