



(51) МПК
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 413/04 (2021.08); C07D 413/14 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2021119697, 05.07.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 05.07.2021

Дата регистрации:
 24.12.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 05.07.2021

(45) Опубликовано: 24.12.2021 Бюл. № 36

Адрес для переписки:

614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15, ПГНИУ
 (УНИД)

(72) Автор(ы):

Масливец Андрей Николаевич (RU),
 Касаткина Светлана Олеговна (RU),
 Храмцова Екатерина Евгеньевна (RU),
 Крайнов Александр Денисович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего
 образования "Пермский государственный
 национальный исследовательский
 университет" (ПГНИУ) (RU)

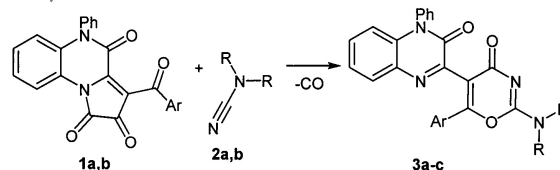
(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: Лисовенко Н.Ю. и др.:
 "Термолитические превращения 5-арил-4-
 хиноксалин-2-илфуран-2,3-дионов в
 присутствии N-цианосоединений", Химия
 гетероциклических соединений, 2012, вып.9,
 с.1456-1459. RU 2240320 C1, 20.11.2004. RU
 2707194 C1, 25.11.2019. WO 2010/079431 A2,
 15.07.2010. Khaled A. M. et al.: "Structure-based
 molecular design, synthesis, and in (см. прод.)

(54) Способ получения 6-арил-5-(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-2,3-дигидро-4Н-1,3-оксазин-4-онов

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, а именно к способу получения производных 6-арил-5-(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-2,3-дигидро-4Н-1,3-оксазин-4-она (3) (Ar=Ph, R+R=-CH₂CH₂OCH₂CH₂- (a), Ar=C₆H₄OMe-4, R+R=-CH₂CH₂OCH₂CH₂- (b), Ar=Ph, R=Me (c)). Способ осуществляют путем нагревания смеси 3-ароил-5-фенилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4(5Н)-трионов (1) с цианамидами (2) до 230-250°C. Процесс проводят без использования

растворителя. Технический результат: разработан способ синтеза производных 6-арил-5-(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-2,3-дигидро-4Н-1,3-оксазин-4-она (3), которые могут быть использованы в фармакологии. 1 табл., 4 пр.



(56) (продолжение):

vivo anti-inflammatory activity of pyridazinone derivatives as nonclassic COX-2 inhibitors", Medicinal Chemistry Research, 2010, vol. 19, p. 629-642.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
C07D 413/04 (2021.08); *C07D 413/14* (2021.08)

(21)(22) Application: **2021119697, 05.07.2021**

(24) Effective date for property rights:
05.07.2021

Registration date:
24.12.2021

Priority:

(22) Date of filing: **05.07.2021**

(45) Date of publication: **24.12.2021** Bull. № 36

Mail address:
614990, g. Perm, ul. Bukireva, 15, PGNIU (UNID)

(72) Inventor(s):

**Maslivets Andrej Nikolaevich (RU),
Kasatkina Svetlana Olegovna (RU),
Khramtsova Ekaterina Evgenevna (RU),
Krajnov Aleksandr Denisovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Permskij gosudarstvennyj
natsionalnyj issledovatel'skij universitet"
(PGNIU) (RU)**

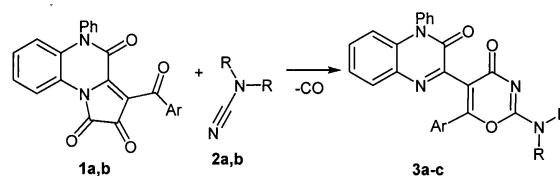
(54) **METHOD FOR PREPARING 6-ARYL-5-(3-OXO-4-PHENYL-3,4-DIHYDROQUINOXALIN-2-YL)-2,3-DIHYDRO-4H-1,3-OXAZIN-4-ONES**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to the field of organic chemistry, namely to a method for producing derivatives of 6-aryl-5-(3-oxo-4-phenyl-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)-2,3-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-one(3) (Ar=Ph, R+R=-CH₂CH₂OCH₂CH₂- (a), Ar=C₆H₄OMe-4, R+R=-CH₂CH₂OCH₂CH₂- (b), Ar=Ph, R=Me (c)). The method is carried out by heating a mixture of 3-aryl-5-phenylpyrrolo[1,2-a]quinoxaline-1,2,4(5H)-triones (1) with cyanamides (2) to 230-250°C. The process is carried out without the use of a solvent.

EFFECT: method for the synthesis of derivatives of 6-aryl-5-(3-oxo-4-phenyl-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)-2,3-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-one has been developed (3) that can be used in pharmacology.



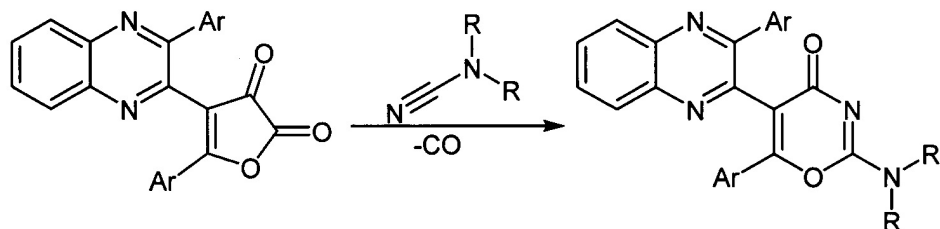
1 cl, 1 tbl, 4 ex

C1
2763022
RU

RU
2763022
C1

Изобретение относится к области органической химии, а именно к способу получения новых индивидуальных соединений класса 6-арил-5-(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-2,3-дигидро-4Н-1,3-оксазин-4-она, которые могут быть использованы в качестве исходных продуктов для синтеза новых гетероциклических систем и в фармакологии.

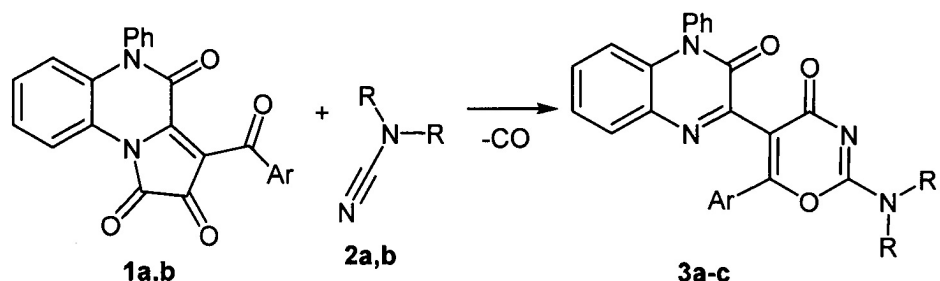
Известны структурные аналоги заявленных соединений - 6-арил-5-(3-арилхиноксалин-2-ил)-4Н-1,3-оксазин-4-оны, получаемые из 5-арил-4-(3-арилхиноксалинил)-2,3-дигидро-2,3-фурандионов и цианамидов, путем кипячения реагентов в *n*-ксилоле в течение 30 мин при 138-140°C (Лисовенко Н.Ю., Некрасов Д.Д., Карманов Н.И. ХГС, 2012, Т. 48, Вып. 9, с. 1357-1360). Синтез структурных аналогов осуществляется по следующей схеме:



К недостаткам данного способа относится невозможность получения 6-арил-5-(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-2,3-дигидро-4Н-1,3-оксазин-4-онов и использование растворителя для проведения реакции.

Задачей изобретения является разработка простого способа синтеза неописанных в литературе 6-арил-5-(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-2,3-дигидро-4Н-1,3-оксазин-4-онов без использования растворителя для проведения реакции.

Поставленная задача осуществляется путем нагревания смеси 3-арил-5-фенилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4(5Н)-трионов с цианамидами до 230-250°C по следующей схеме:



1: Ar=Ph (a), C₆H₄OMe-4 (b); 2: R+R=-CH₂CH₂OCH₂CH₂- (a), R=Me (b); 3: Ar=Ph, R+R=-CH₂CH₂OCH₂CH₂- (a), Ar=C₆H₄OMe-4, R+R=-CH₂CH₂OCH₂CH₂- (b), Ar=Ph, R=Me (c).

Процесс ведут при температуре 230-250°C, без использования растворителя.

Из патентной и технической литературы не были выявлены способы получения 6-арил-5-(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-2,3-дигидро-4Н-1,3-оксазин-4-онов, имеющие сходные признаки с заявленным способом, а именно, не использовались исходные продукты, реакция не проводилась без использования растворителя, на основании чего можно сделать вывод о соответствии заявленного технического решения критерию «новизна» и «изобретательский уровень».

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. 2-Морфолино-5-(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-6-фенил-4Н-1,3-оксазин-4-он (3а).

Тонкоизмельченную смесь 1.0 ммоль 3-бензоил-5-фенилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4(5Н)-триона (1а) и 1.1 ммоль морфолинкарбонитрила (2а) нагревали при 230°C в течение 15 мин, охлаждали, перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 84%, т. пл. 285-287°C (разл., ацетонитрил). Соединение (3а) C₂₈H₂₂N₄O₄.

5 Найдено, %: С 70.38; Н 4.41; N 11.53.

Вычислено, %: С 70.28; Н 4.63; N 11.71.

Соединение (3а) - бесцветное кристаллическое вещество, плавящееся с разложением, труднорастворимое в ДМСО и ДМФА, обычных органических растворителях и алканах, нерастворимое в воде. Устойчиво при хранении в обычных условиях.

10 ИК спектр соединения (3а) (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1672, 1647.

ЯМР ¹H спектр соединения (3а) (CDCl₃), δ , м.д.: 3.78 м (8 Н_{морфолин}), 6.66 м (1 Н, Н_{АГ}), 7.06 м (1 Н, Н_{АГ}), 7.24-7.45 м (6 Н, Н_{АГ}), 7.47-7.59 м (5 Н, Н_{АГ}), 7.88 м (1 Н, Н_{АГ}).

15 ЯМР ¹³C спектр соединения (3а) (CDCl₃), δ , м.д.: 167.2, 159.6, 157.1, 153.6, 153.5, 135.6, 134.6, 132.8, 131.1, 130.9, 130.6, 130.2, 130.0, 129.3, 128.8, 128.7, 128.7, 128.7, 128.7, 128.2, 128.1, 128.1, 127.9, 123.7, 115.4, 114.8, 66.2, 44.5.

Пример 2. 2-Морфолино-5-(4-(4-метоксифенил)-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-6-фенил-4Н-1,3-оксазин-4-он (3б).

20 Тонкоизмельченную смесь 1.0 ммоль 3-(4-метоксибензоил)-5-фенилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4(5Н)-триона (1б) и 1.1 ммоль морфолинкарбонитрила (2а) нагревали при 240°C в течение 20 мин, охлаждали, перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 81%, т. пл. 293-295°C (разл., ацетонитрил). Соединение (3б) C₂₉H₂₄N₄O₅.

Найдено, %: С 68.78; Н 4.71; N 11.08.

25 Вычислено, %: С 68.49; Н 4.76; N 11.02.

Соединение (3б) - бесцветное кристаллическое вещество, плавящееся с разложением, труднорастворимое в ДМСО и ДМФА, обычных органических растворителях и алканах, нерастворимое в воде. Устойчиво при хранении в обычных условиях.

30 ИК спектр соединения (3б) (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1670, 1660, 1649.

ЯМР ¹H спектр соединения (3б) (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 3.71 м (8 Н_{морфолин}), 3.77 с (3 Н, ОМе), 6.65 м (1 Н, Н_{АГ}), 7.01 м (2 Н, Н_{АГ}), 7.38 м (3 Н, Н_{АГ}), 7.52 м (3 Н, Н_{АГ}), 7.67 м (3 Н, Н_{АГ}), 7.82 м (1 Н, Н_{АГ}).

35 ЯМР ¹³C спектр соединения (3б) (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 166.4, 161.4, 157.8, 156.9, 154.2, 153.1, 135.3, 134.0, 132.9, 131.9, 130.9, 130.5, 130.2, 130.1, 129.4, 129.3, 128.4, 128.2, 123.8, 122.1, 118.7, 115.2, 114.4, 112.7, 65.3, 55.3, 43.9.

Пример 3. 2-Диметиламино-5-(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-6-фенил-4Н-1,3-оксазин-4-он (3с).

40 Тонкоизмельченную смесь 1.0 ммоль 3-бензоил-5-фенилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4(5Н)-триона (1а) и 1.5 ммоль диметиламинокарбонитрила (2б) нагревали при 250°C в течение 30 мин, охлаждали, перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 75%, т. пл. 279-280°C (разл., ацетонитрил). Соединение (3с) C₂₆H₂₀N₄O₃.

Найдено, %: С 71.32; Н 4.69; N 13.01.

45 Вычислено, %: С 71.55; Н 4.62; N 12.84.

Соединение (3с) - бесцветное кристаллическое вещество, плавящееся с разложением, растворимое в ДМСО и ДМФА, труднорастворимое в обычных органических растворителях и алканах, нерастворимое в воде. Устойчиво при хранении в обычных

условиях.

ИК спектр соединения (3с) (вазелиновое масло), ν , см^{-1} : 1663, 1643.

ЯМР ^1H спектр соединения (3с) (DMCO-d_6), δ , м.д.: 3.16 уш. с (6 H, NMe_2), 6.64 м (1 H, H_{Ar}), 7.36 м (3 H, H_{Ar}), 7.48 м (4 H, H_{Ar}), 7.58-7.67 м (5 H, H_{Ar}), 7.81 м (1 H, H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C спектр соединения (3с) (DMCO-d_6), δ , м.д.: 166.1, 157.8, 157.7, 154.1, 153.1, 135.2, 133.9, 131.8, 131.1, 130.9, 130.2, 130.1, 129.4, 129.3, 128.9, 128.3, 128.2, 127.6, 123.8, 115.2, 113.8, 37.0, 35.9.

Пример 4. Исследование 6-арил-5-(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-2,3-дигидро-4Н-1,3-оксазин-4-онов (3а-с) на наличие антиоксидантной активности.

Антиоксидантная активность изучалась фотометрическим методом Ferric Reducing/Antioxidant Power (FRAP) с использованием о-фенантролина [K.I. Berker, K. Guclu, I. Tor, R. Aрак Talanta, 2007, 72, p. 1157-1165; Т.Г. Цюпко, И.С. Петракова, Н.С. Бриленок, Н.А. Николаева, Д.А. Чупрынина, З.А. Темердашев, В.И. Вершинин Аналитика и контроль, 2011, Т. 15, №3, с. 287-298].

Фотометрический FRAP реагент был приготовлен смешиванием 15.0 мМ раствора о-фенантролина, 20.0 мМ раствора FeCl_3 и 25.0 мМ ацетатного буферного раствора (рН 3.6) в объемном соотношении 1:1:10. Растворы (концентрация 15 мкмоль/мл) исследуемых соединений и эталона (агидол-1) в ДМСО в количестве 10 мкл добавлялись к FRAP реагенту (190 мкл) в лунки 96-луночного планшета. Реакционная смесь инкубировалась при 37°C в течение 1 ч. Оптическую плотность реакционных смесей измеряли при 510 нм. Калибровка проводилась по свежеприготовленному раствору соли Мора в ацетатном буфере (рН 3.6). Результаты исследований приведены в Таблице.

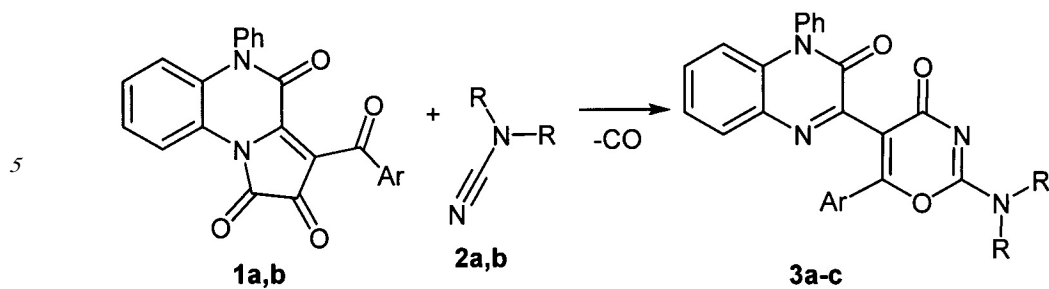
Таблица. Результаты исследования антиоксидантной активности соединений (3а-с) методом FRAP.

Соединение (концентрация в лунке планшета 750 нмоль/мл)	Концентрация Fe^{2+} в лунке планшета, нмоль/мл
3а	$3,85 \pm 2,00$
3б	$4,27 \pm 2,00$
3с	$4,18 \pm 0,17$
Агидол-1	$251,68 \pm 13,00$

В результате исследования выявлено, что соединения (3а-с) проявляют слабый антиоксидантный эффект.

(57) Формула изобретения

Способ получения 6-арил-5-(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-2,3-дигидро-4Н-1,3-оксазин-4-онов, отличающийся тем, что тонкоизмельченную смесь 3-ароил-5-фенилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4(5Н)-трионов с цианамидами нагревают до $230-250^\circ\text{C}$, с последующим выделением целевых продуктов по схеме:



1: Ar=Ph (a), C₆H₄OMe-4 (b); 2: R+R=-CH₂CH₂OCH₂CH₂- (a), R=Me (b); 3: Ar=Ph, R+
 10 R=-CH₂CH₂OCH₂CH₂- (a), Ar=C₆H₄OMe-4, R+R=-CH₂CH₂OCH₂CH₂- (b), Ar=Ph, R=Me
 (c).

15

20

25

30

35

40

45