



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 162539

(13) U

(51) МПК

C07D 263/54 (2006.01)

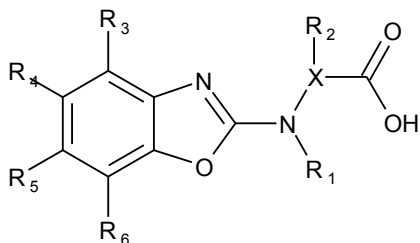
НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2025 04758	(72) Винахідник(и): Толкунов Сергій Володимирович (UA), Толкунов Андрій Сергійович (UA), Смирнова Ольга Володимирівна (UA), Толкунов Валерій Сергійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 29.09.2025	
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 02.04.2026	(73) Володілець (володільці): ІНСТИТУТ ФІЗИКО-ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ І ВУГЛЕХІМІЇ ІМЕНІ Л.М. ЛИТВИНЕНКА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ, шосе Харківське, 50, м. Київ, 02155 (UA)
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 01.04.2026, Бюл.№ 13	(74) Представник: Короткіх Ліна Михайлівна, реєстр. №43

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ 2N-(1,3-БЕНЗОКСАЗОЛ-2-ІЛ)-АМІНОКИСЛОТ**(57) Реферат:**

Спосіб одержання похідних 2N-(1,3-бензоксазол-2-іл)-амінокислот загальної формули:

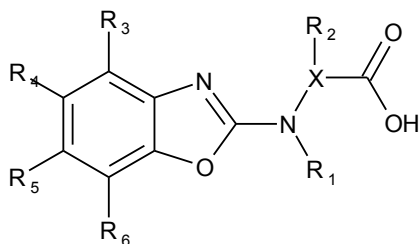


де $R_1=R_2=H=CH_3$, $R_3=R_4=R_5=R_6=H$, $R_4=CF_3$, $R_3=R_4=R_5=R_6=COOCH_3$, $X=CH_2$, CH_2-CH_2 , шляхом взаємодії вихідної сполуки похідної бензоксазолу з амінокислотами в органічному розчиннику в присутності конденсуючого агента з подальшим виділенням цільових продуктів загальноприйнятими методами. При цьому як похідну бензоксазолу вводять сполуку, вибрану з ряду: 2-хлор-1,3-бензоксазол, трифторметил-2-хлор-1,3-бензоксазол, 2-хлор-[4-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол, 2-хлор-[5-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол, 2-хлор-[6-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол, 2-хлор-[7-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол. Як амінокислоту вводять сполуку, вибрану з ряду: гліцин, β -аланін, N-метилгліцин, пролін. Як органічний розчинник застосовують водно-діоксановий розчин, а як конденсуючий агент використовують поташ.

UA 162539 U

UA 162539 U

Корисна модель належить до органічної хімії, а саме до способу одержання нових похідних 2N-(1,3-бензоксазол-2-іл)-амінокислот, загальної формули I:



(I),

5

де $R_1=R_2=H=CH_3$, $R_3=R_4=R_5=R_6=H$, $R_4=CF_3$, $R_3=R_4=R_5=R_6=COOCH_3$, $X=CH_2$, CH_2-CH_2 .

Сполуки такого типу можуть знайти застосування як біоактивні речовини, а також як ключові об'єкти для раціонального дизайну систем із вираженою фармакологічною дією.

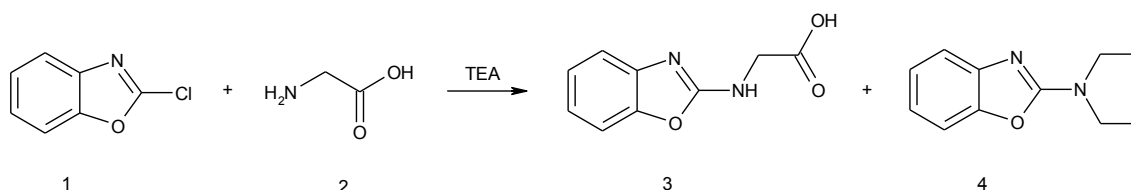
10 Бензоксазоли являють собою важливий клас гетероциклічних сполук, які мають безліч застосувань у медичній хімії. Серед їхніх похідних знайдені сполуки, що мають антибактеріальну [1-4], протигрибкову, протиракову дію [5-10], використовуються для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції та синдрому імунодефіциту [11]. Ариламиноетил амід 2N-[1,3-бензоксазол-2-іл]-гліцину є нековалентними інгібіторами катепсину S [12].

15 Амінокислоти відповідають за процеси метаболізму та енергетичний обмін, забезпечуючи роботу організму. Одночасне поєднання в хімічній молекулі бензоксазольного циклу та амінокислотної функції може привести до одержання сполук, що мають нові фармацевтичні властивості.

20 Найближчим до способу, що заявляється, вибрано відомий спосіб одержання 2N-(1,3-бензоксазол-2-іл)-амінокислот, який полягає у взаємодії 2-хлор-1,3-бензоксазолу з амінокислотами в бензолі у присутності триетиламіну (TEA) [13].

Наводимо Схему 1 реакції одержання відомого способу-аналога:

Схема 1



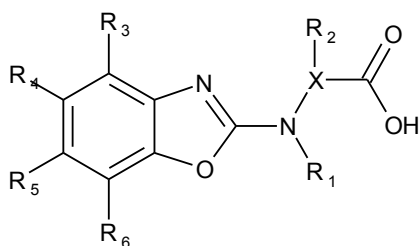
25

Недоліками відомого способу - аналога є:

- 1) значна тривалість реакції - 72-92 години, що пов'язано з нерозчинністю вихідних амінокислот (2) та кінцевих продуктів (3) у бензолі;
- 2) використання великих кількостей токсичного бензолу для реакції;
- 30 3) утворення побічного продукту - 2-діетиламінобензоксазолу (4) [13];
- 4) низькі виходи кінцевих продуктів - 31 % (2N-[1,3-бензоксазол-2-іл]-гліцин) і 49 % (2N-[1,3-бензоксазол-2-іл]-β-аланін).

35 В основу корисної моделі поставлено задачу в способі одержання похідних 2N-(1,3-бензоксазол-2-іл)-амінокислот шляхом заміни конденсуючого агента (TEA) на поташ і розчинника (бензолу) на водний розчин діоксану, а також розширення кола діючих реагентів, що дозволило синтезувати цільові продукти, а саме широкого кола похідних 2N-(1,3-бензоксазол-2-іл)-амінокислот з високими виходами і чистотою кінцевих продуктів, з простим способом виділення. При цьому тривалість проведення реакції знизилася з 72-92 годин до 3 годин. Виходи цільових продуктів, які виділяють стандартними методами, сягають 76-89 % проти 31-49 % за відомим способом, а число одержаних цільових продуктів зростає з 2-х до 24-х.

40 Поставлена задача вирішується тим, що у способі одержання похідних 2N-(1,3-бензоксазол-2-іл)-амінокислот загальної формули:

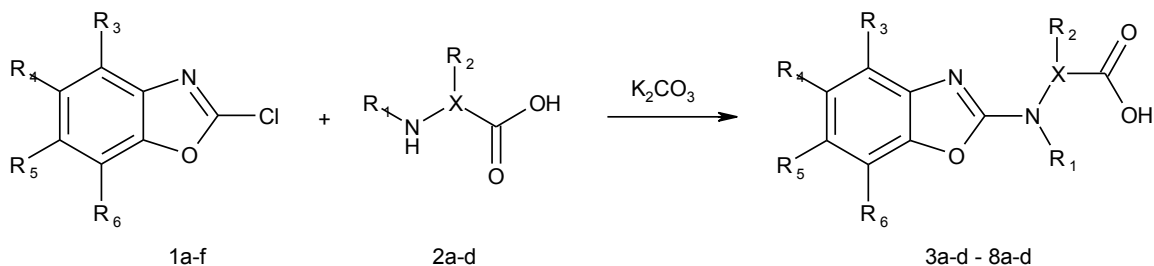


(I),

де $R=R_2=H=CH_3$, $R_3=R_5=R_6=H$, $R_4=CF_3$, $R_3=R_4=R_5=R_6=COOCH_3$, $X=CH_2$, CH_2-CH_2 , шляхом взаємодії вихідної сполуки похідної бензоксазолу з амінокислотами в органічному розчиннику в присутності конденсуючого агента, згідно з корисною моделлю, як похідну бензоксазолу вводять сполуку, вибрану з ряду: 2-хлор-1,3-бензоксазол, трифторметил-2-хлор-1,3-бензоксазол, 2-хлор-[4-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол, 2-хлор-[5-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол, 2-хлор-[6-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол, 2-хлор-[7-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол, як амінокислоту вводять сполуку, вибрану з ряду: гліцин, β -аланін, N-метилгліцин, пролін, як органічний розчинник застосовують водно-діоксаний розчин, як конденсуючий агент використовують поташ, з подальшим виділенням цільових продуктів загальноприйнятими методами.

Заявлений спосіб одержання сполук ілюструється Схемою 2.

Схема 2



1a $R_3=R_4=R_5=R_6=H$, 1b $R_3=R_5=R_6=H$, $R_4=CF_3$, 1c $R_3=COOCH_3$, $R_4=R_5=R_6=H$, 1d $R_4=COOCH_3$, $R_3=R_5=R_6=H$, 1e $R_5=COOCH_3$, $R_3=R_4=R_6=H$, 1f $R_6=COOCH_3$, $R_3=R_4=R_5=H$;

2a $R_1=R_2=H$, $X=CH_2$, 2b $R_1=CH_3$, $R_2=H$, $X=CH_2$, 2c $R_1=R_2=H$, $X=CH_2-CH_2$, 2d $R_1=R_2=CH_2-CH_2$, $X=CH_2$;

3-8a $R_1=R_2=H$, $X=CH_2$, 3-8b $R_1=CH_3$, $R_2=H$, $X=CH_2$, c $R_1=R_2=H$, $X=CH_2-CH_2$, 3-8d $R_1=R_2=CH_2-CH_2$, $X=CH_2$;

3 $R_3=R_4=R_5=R_6=H$, 4 $R_4=CF_3$, $R_3=R_5=R_6=H$, 5 $R_3=COOCH_3$, $R_4=R_5=R_6=H$, 6 $R_4=COOCH_3$, $R_2=R_5=R_6=H$, 7 $R_5=COOCH_3$, $R_3=R_4=R_6=H$, 8 $R_6=COOCH_3$, $R_3=R_4=R_5=H$.

Між сукупністю ознак корисної моделі і технічним результатом, якого досягають при її реалізації, існує причинно-наслідковий зв'язок.

Складові вихідні сполуки, реагенти та режими відомої технології не можуть забезпечити економічність, безпечність, екологічність, широкий асортимент одержаних продуктів.

Недоліки відомої технології усуваються заявленим способом.

Як видно зі Схеми 2, у запропонованому способі як вихідні матеріали використовують різнозаміщені похідні бензоксазолу (1a-f), а як реагенти - амінокислоти (2a-d) у системі діоксан-вода в присутності поташу.

Завдяки застосуванню нових вихідних сполук, реагентів, конденсуючого агента та розчинника перевагою запропонованого способу є можливість синтезу 24 різнозаміщених цільових продуктів, тоді як за відомим способом - 2.

Заявлений спосіб є також економічно вигідним, бо порівняно з найближчим відомим способом вихід цільових продуктів зростає з 31-49 % до 76-89 %, а термін проведення реакції знижується з 72-92 годин до 3 годин.

Технологія виконання заявленого способу є більш екологічною і безпечною для персоналу, оскільки не передбачає застосування токсичного бензолу. Отримані сполуки не потребують додаткового очищення.

Корисна модель ілюструється загальним методом одержання 2N-(1,3-бензоксазол-2-іл)амінокислот, прикладами та фізико-хімічними характеристиками всіх синтезованих сполук. Заявлений спосіб одержання похідних 2N-(1,3-бензоксазол-2-іл)амінокислот наведено у

загальній методиці та прикладах 1-24.

Загальна методика заявленого способу одержання похідних 2N-(1,3-бензоксазол-2-іл)-амінокислот (3a-d - 8a-d):

до розчину 2 ммоль відповідної похідної бензоксазолу (1a-f) в 20 мл діоксану додають розчин 3 ммоль відповідної амінокислоти (2a-d) і 5 ммоль поташу в 20 мл води. Суміш перемішують, стежачи за тим, щоб розчин був однорідний. Нагрівають до 60 °C і витримують 3 години, діоксан упарюють, додають 20 мл води і суміш фільтрують. Фільтрат підкисляють мурашиною кислотою. Осад, що випав, відфільтровують, сушать. Отримані сполуки не потребують очищення. Будову та склад отриманих сполук встановлюють за допомогою елементного аналізу, спектрів ЯМР ^1H , а також мас-спектрів.

Приклад 1. 2N-[1,3-бензоксазол-2-іл]-гліцин (3a). Отримують за загальною методикою, використовуючи 2-хлор-1,3-бензоксазол (1a) та гліцин (2a). Вихід 84 %. Т.т.194-196 °C. ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) спектр, δ , ppm (J, Hz): 4,38 (2H, д, J=4,8 Hz, CH_2), 6,94 (1H, т, J=8,0 Hz, H-6), 7,08 (1H, т, J=8,0 Hz, H-5), 7,20 (1H, д, J=8,0 Hz, H-4), 7,32 (1H, д, J=8,0 Hz, H-7).

Мас-спектр (LCMS), m/z (Івідн, %): 193 (M+H)⁺ (100). Знайдено, %: C 56,25, H 4,20, N 14,58. $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$. Обчислено, %: C 56,29, H 4,24, N 14,54.

Приклад 2. 2N-[1,3-бензоксазол-2-іл]-N-метилгліцин (3 b). Отримують за загальною методикою, використовуючи 2-хлор-1,3-бензоксазол (1a) та N-метилгліцин (2b). Вихід 87 %. Т.т.180-181 °C. ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) спектр, δ , ppm (J, Hz): 3,12 (3H, с, NCH_3), 4,20 (2H, с, CH_2), 6,97 (1H, т, J=8,0 Hz, H-6), 7,10 (1H, т, J=8,0 Hz, H-5), 7,25 (1H, д, J=8,0 Hz, H-4), 7,32 (1H, д, J=8,0 Hz, H-7). Мас-спектр (LCMS), m/z (Івідн, %): 207 (M+H)⁺ (100). Знайдено, %: C 58,28, H 4,86, N 13,55. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$. Обчислено, %: C 58,25, H 4, N 13,59.

Приклад 3. 2N-[1,3-бензоксазол-2-іл]- β -аланін (3c). Отримують за загальною методикою, використовуючи 2-хлор-1,3-бензоксазол (1a) та β -аланін (2c). Вихід 86 %. Т.т.173-174 °C. ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) спектр, δ , ppm (J, Hz): 2,60 (2H, т, J=6,5 Hz, CH_2), 3,52 (2H, м, J=6,5 Hz, CH_2), 6,97 (1H, т, J=8,0 Hz, H-6), 7,10 (1H, т, J=8,0 Hz, H-5), 7,25 (1H, д, J=8,0 Hz, H-4), 7,32 (1H, д, J=8,0 Hz, H-7).

Мас-спектр (LCMS), m/z (Івідн, %): 207 (M+H)⁺ (100). Знайдено, %: C 58,28, H 4,86, N 13,55. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$. Обчислено, %: C 58,25, H 4,89, N 13,59.

Приклад 4. 2N-[1,3-бензоксазол-2-іл]-пролін (3d). Отримують за загальною методикою, використовуючи 2-хлор-1,3-бензоксазол (1a) та пролін (2d). Вихід 89 %. Т.т.200-201 °C. ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) спектр, δ , ppm (J, Hz): 1,99 (2H, м, CH_2 -), 2,09 (1H, м, CH -), 2,36 (1H, м, CH -), 3,69 (2H, м, CH -), 4,52 (1H, м, CH -), 7,00 (1H, т, J=8,0 Hz, H-6), 7,11 (1H, т, J=8,0 Hz, H-5), 7,26 (1H, д, J=8,0 Hz, H-4), 7,32 (1H, д, J=8,0 Hz, H-7).

Мас-спектр (LCMS), m/z (Івідн, %): 233 (M+H)⁺ (100). Знайдено, %: C 62,10, H 5,18, N 12,10. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. Обчислено, %: C 62,06, H 5,21, N 12,06.

Приклад 5. 2N-[5-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-іл]-гліцин (4a). Отримують за загальною методикою, використовуючи 2-хлор-[5-(трифторметил)-1,3-бензоксазол (1b) та гліцин (2a). Вихід 84 %. Т.т.176-178 °C. ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) спектр, δ , ppm (J, Hz): 4,40 (2H, д, J=4,8 Hz, CH_2), 7,36 (1H, д, J=8,0 Hz, H-7), 7,57 (1H, д, J=8,0 Hz, H-6), 7,58 (1H, с, H-4), 8,64 (1H, т, J=4,8 Hz, NH). ^{19}F ЯМР 376,5 MHz (DMSO- d_6): -60,05. Мас-спектр (LCMS), m/z (Івідн, %): 261 (M+H)⁺ (100). Знайдено, %: C 46,21, H 2,75, N 10,84. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$. Обчислено, %: C 46,16, H 2,71, N 10,77.

Приклад 6. 2N-[5-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-іл]-N-метилгліцин (4b). Отримують за загальною методикою, використовуючи 2-хлор-[5-(трифторметил)-1,3-бензоксазол (1b) та N-метилгліцин (2b). Вихід 83 %. Т.т.180-181 °C. ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) спектр, δ , ppm (J, Hz): 3,16 (3H, с, NCH_3), 4,21 (2H, с, CH_2), 7,32 (1H, д, J=8,0 Hz, H-7), 7,56 (1H, д, J=8,0 Hz, H-6), 7,57 (1H, с, H-4). ^{19}F ЯМР 376,5 MHz (DMSO- d_6): -60,03. Мас-спектр (LCMS), m/z (Івідн, %): 275 (M+H)⁺ (100). Знайдено, %: C 48,24, H 3,35, N 10,18. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$. Обчислено, %: C 48,18, H 3,31, N 10,22.

Приклад 7. 2N-[5-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-іл]- β -аланін (4c). Отримують за загальною методикою, використовуючи 2-хлор-[5-(трифторметил)-1,3-бензоксазол (1b) та β -аланін (2c). Вихід 84 %. Т.т.183-184 °C. ^1H ЯМР (500 MHz, DMSO- d_6) спектр, δ , ppm (J, Hz): 2,59 (2H, т, J=6,5 Hz, CH_2), 3,52 (2H, м, J=6,5 Hz, CH_2), 7,32 (1H, д, J=8,0 Hz, H-7), 7,52 (1H, д, J=8,0 Hz, H-6), 7,55 (1H, с, H-4), 8,36 (1H, т, J=5,5 Hz, NH), 12,33 (1H, с, COOH).

^{19}F ЯМР 376,5 MHz (DMSO- d_6): -59,91. Мас-спектр (LCMS), m/z (Івідн, %): 275 (M+H)⁺ (100). Знайдено, %: C 48,22, H 3,34, N 10,17. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$. Обчислено, %: C 48,18, H 3,31, N 10,22.

Приклад 8. 2N-[5-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-іл]-пролін (4d). Отримують за загальною методикою, використовуючи 2-хлор-[5-(трифторметил)-1,3-бензоксазол (1b) та пролін (2d). Вихід 87 %. Т.т.200-201 °C. ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) спектр, δ , ppm (J, Hz): 1,99 (2H, м, CH_2 -)

), 2,09 (1H, м, CH-), 2,36 (1H, м, CH-), 3,69 (2H, м, CH-), 4,52 (1H, м, CH-), 7,35 (1H, д, J=8,5 Hz, H-7), 7,60 (1H, д, J=8,5 Hz, H-6), 7,61 (1H, с, H-4), 12,96 (1H, с, COOH). ^{19}F ЯМР 376,5 MHz (DMSO- d_6): -60,00. Мас-спектр (LCMS), m/z (Івідн, %): 301 (M+H)⁺ (100). Знайдено, %: С 52,08, Н 3,65, N 9,30. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$. Обчислено, %: С 52,01, Н 3,69, N 9,33.

5 Приклад 9. 2N-[4-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол-2-іл]-гліцин (5a). Отримують за загальною методикою, використовуючи 2-хлор-[4-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол (1с) та гліцин (2a). Вихід 77 %. Т.т.203 °С. ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) спектр, δ , ppm (J, Hz): 3,82 (1H, с, COOCH₃), 4,07 (2H, с, CH₂), 7,06 (1H, т, J=8,0 Hz, H-6), 7,59 (1H, д, J=8,0 Hz, H-7), 7,64 (1H, д, J=8,0 Hz, H-5), 8,62 (1H, уш.с. NH), 12,80 (1H, с, COOH).

10 Мас-спектр (LCMS), m/z (Івідн, %): 251 (M+H)⁺ (100).

Знайдено, %: С52,85, Н 4,00, N 11,25. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$. Обчислено, %: С52,80, Н 4,03, N 11,20.

Приклад 10. 2N-[4-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол-2-іл]-N-метилгліцин (5b). Отримують за загальною методикою, використовуючи 2-хлор-[4-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол (1с) та N-метилгліцин (2b). Вихід 76 %. Т.т.203 °С. ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) спектр, δ , ppm (J, Hz): 3,21 (3H, с, NCH₃), 3,83 (1H, с, COOCH₃), 4,30 (2H, с, CH₂), 7,07 (1H, т, J=8,0 Hz, H-6), 7,62 (1H, д, J=8,0 Hz, H-7), 7,66 (1H, д, J=8,0 Hz, H-5).

15 Мас-спектр (LCMS), m/z (Івідн, %): 265 (M+H)⁺ (100).

Знайдено, %: С54,50, Н 4,54, N 10,64. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$. Обчислено, %: С 54,55, Н 4,58, N 10,60.

20 Приклад 11. 2N-[4-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол-2-іл]- β -аланін (5с). Отримують за загальною методикою, використовуючи 2-хлор-[4-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол (1с) та β -аланін (2с). Вихід 76 %. Т.т.206 °С. ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) спектр, δ , ppm (J, Hz): 2,60 (2H, т, J=6,8 Hz, CH₂), 3,51 (2H, т, J=5,6 Hz, CH₂), 3,87 (1H, с, COOCH₃), 7,06 (1H, т, J=8,0 Hz, H-6), 7,60 (1H, д, J=8,0 Hz, H-7), 7,65 (1H, д, J=8,0 Hz, H-5).

Мас-спектр (LCMS), m/z (Івідн, %): 265 (M+H)⁺ (100).

25 Знайдено, %: С54,52, Н 4,53, N 10,66. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$. Обчислено, %: С 54,55, Н 4,58, N 10,60.

Приклад 12. 2N-[4-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол-2-іл]-пролін (5d). Отримують за загальною методикою, використовуючи 2-хлор-[4-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол (1с) та пролін (2d). Вихід 79 %. Т.т.211 °С. ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) спектр, δ , ppm (J, Hz): 2,00 (3H, м, CH₂-,CH-), 2,37 (1H, м, CH-), 3,68 (2H, м, CH₂-), 4,52 (1H, м, CH-), 3,86 (1H, с, COOCH₃), 3,87 (1H, с, COOCH₃), 7,06 (1H, т, J=8,0 Hz, H-6), 7,60 (1H, д, J=8,0 Hz, H-7), 7,65 (1H, д, J=8,0 Hz, H-5).

30 Мас-спектр (LCMS), m/z (Івідн, %): 265 (M+H)⁺(100).

Знайдено, %: С 54,52, Н 4,53, N 10,66. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$. Обчислено, %: С 54,55, Н 4,58, N 10,60.

35 Приклад 13. 2N-[5-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол-2-іл]-гліцин (6a). Отримують за загальною методикою, використовуючи 2-хлор-[5-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол (1d) та гліцин (2a). Вихід 80 %. Т.т.205 °С. ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) спектр, δ , ppm (J, Hz): 3,83 (1H, с, COOCH₃), 4,02 (2H, с, CH₂), 7,48 (1H, д, J=8,0 Hz, H-7), 7,68 (1H, д, J=8,0 Hz, H-6), 7,77 (1H, с, H-4), 8,53 (1H, уш.с. NH), 12,81 (1H, с, COOH).

Мас-спектр (LCMS), m/z (Івідн, %): 251 (M+H)⁺(100).

40 Знайдено, %: С 52,85, Н 4,00, N 11,25. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$. Обчислено, %: С 52,80, Н 4,03, N 11,20.

Приклад 14. 2N-[5-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол-2-іл]-N-метилгліцин (6b). Отримують за загальною методикою, використовуючи 2-хлор-[5-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол (1d) та N-метилгліцин (2b). Вихід 81 %. Т.т.199 °С. ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) спектр, δ , ppm (J, Hz): 3,19 (3H, с, NCH₃), 3,83 (1H, с, COOCH₃), 4,26 (2H, с, CH₂), 7,49 (1H, д, J=8,0 Hz, H-7), 7,64 (1H, д, J=8,0 Hz, H-6), 7,79 (1H, с, H-4), 12,87 (1H, с, COOH).

45 Мас-спектр (LCMS), m/z (Івідн, %): 265 (M+H)⁺(100).

Знайдено, %: С 54,52, Н 4,53, N 10,62. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$. Обчислено, %: С 54,55, Н 4,58, N 10,60.

Приклад 15. 2N-[5-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол-2-іл]- β -аланін (6с). Отримують за загальною методикою, використовуючи 2-хлор-[5-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол (1d) та β -аланін (2с). Вихід 77 %. Т.т.212 °С. ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) спектр, δ , ppm (J, Hz): 2,62 (2H, т, J=6,8 Hz, CH₂), 3,54 (2H, т, J=5,6 Hz, CH₂), 3,87 (1H, с, COOCH₃), 7,44 (1H, д, J=7,5 Hz, H-7), 7,65 (1H, д, J=7,5 Hz, H-6), 7,79 (1H, с, H-4), 7,76 (1H, с, NH), 12,87 (1H, с, COOH). Мас-спектр (LCMS), m/z (Івідн, %): 265 (M+H)⁺(100).

Знайдено, %: С 54,52, Н 4,53, N 10,66. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$. Обчислено, %: С 54,55, Н 4,58, N 10,60.

55 Приклад 16. 2N-[5-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол-2-іл]-пролін (6d). Отримують за загальною методикою, використовуючи 2-хлор-[5-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол (1d) та пролін (2d). Вихід 81 %.

Т.т.217 °С. ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) спектр, δ , ppm (J, Hz): 2,00 (3H, м, CH₂-,CH-), 2,37 (1H, м, CH-), 3,68 (2H, м, CH₂-), 4,52 (1H, м, CH-), 3,86 (1H, с, COOCH₃), 7,46 (1H, д, J=7,5 Hz, H-7), 7,66 (1H, д, J=7,5 Hz, H-6), 7,80 (1H, с, H-4), 12,87 (1H, с, COOH). 12,34 (1H, уш.с, COOH).

60

Мас-спектр (LCMS), m/z (Івідн, %): 291 (M+H)+(100).

Знайдено, %: С 57,96, Н 4,83, N 9,63. $C_{14}H_{14}N_2O_5$. Обчислено, %: С 57,93, Н 4,86, N 9,65.

Приклад 17. 2N-[6-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол-2-іл]-гліцин (7a). Отримують за загальною методикою, використовуючи 2-хлор-[6-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол (1e) та гліцин (2a). Вихід 80 %. Т.т.217 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) спектр, δ , ppm (J, Hz): 3,83 (3H, с, $COOCH_3$), 4,05 (2H, с, CH_2), 7,32 (1H, д, J=7,8 Hz, H-5), 7,81 (1H, д, J=7,8 Hz, H-4), 7,89 (1H, с, H-7), 8,60 (1H, с, NH), 12,82 (1H, с, COOH).

Мас-спектр (LCMS), m/z (Івідн, %): 251 (M+H)+(100).

Знайдено, %: С 52,85, Н 4,05, N 11,24. $C_{11}H_{10}N_2O_5$. Обчислено, %: С 52,80, Н 4,03, N 11,20.

Приклад 18. 2N-[6-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол-2-іл]-N-метилгліцин (7b). Отримують за загальною методикою, використовуючи 2-хлор-[6-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол (1e) та N-метилгліцин (2b). Вихід 81 %. Т.т.209 °С. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) спектр, δ , ppm (J, Hz): 3,20 (3H, с, NCH_3), 3,82 (3H, с, $COOCH_3$), 4,28 (2H, с, CH_2), 7,34 (1H, д, J=7,5 Hz, H-5), 7,81 (1H, д, J=7,5 Hz, H-4), 7,89 (1H, с, H-7).

Мас-спектр (LCMS), m/z (Івідн, %): 265 (M+H)+(100).

Знайдено, %: С 54,51, Н 4,56, N 10,64. $C_{12}H_{12}N_2O_5$. Обчислено, %: С 54,55, Н 4,58, N 10,60.

Приклад 19. 2N-[6-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол-2-іл]- β -аланін (7c). Отримують за загальною методикою, використовуючи 2-хлор-[6-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол (1e) та β -аланін (2c). Вихід 78 %. Т.т.199-200 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) спектр, δ , ppm (J, Hz): 2,60 (2H, т, J=6,8 Hz, CH_2), 3,53 (2H, т, J=5,6 Hz, CH_2), 3,82 (1H, с, $COOCH_3$), 7,29 (1H, д, J=8,4 Hz, H-5), 7,77 (1H, д, J=8,4 Hz, H-4), 7,81 (1H, д, J=8,0 Hz, H-7), 8,46 (1H, с, NH), 12,34 (1H, уш.с, COOH).

Мас-спектр (LCMS), m/z (Івідн, %): 265 (M+H)+(100).

Знайдено, %: С 54,59, Н 4,54, N 10,65. $C_{12}H_{12}N_2O_5$. Обчислено, %: С 54,55, Н 4,58, N 10,60.

Приклад 20. 2N-[6-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол-2-іл]-пролін (7d). Отримують за загальною методикою, використовуючи 2-хлор-[6-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол (1e) та пролін (2d). Вихід 83 %. Т.т.230 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) спектр, δ , ppm (J, Hz): 2,00 (3H, м, CH_2 -, CH -), 2,37 (1H, м, CH -), 3,68 (2H, м, CH_2 -), 4,52 (1H, м, CH -), 3,82 (1H, с, $COOCH_3$), 7,29 (1H, д, J=8,4 Hz, H-5), 7,75 (1H, д, J=8,4 Hz, H-4), 7,82 (1H, д, J=8,0 Hz, H-7), 12,34 (1H, уш.с, COOH).

Мас-спектр (LCMS), m/z (Івідн, %): 291 (M+H)+(100).

Знайдено, %: С 57,97, Н 4,84, N 9,63. $C_{14}H_{14}N_2O_5$. Обчислено, %: С 57,93, Н 4,86, N 9,65.

Приклад 21. 2N-[7-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол-2-іл]-гліцин (8a). Отримують за загальною методикою, використовуючи 2-хлор-[7-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол (1f) та гліцин (2a). Вихід 81 %. Т.т.206 °С. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) спектр, δ , ppm (J, Hz): 3,88 (3H, с, $COOCH_3$), 4,00 (2H, с, CH_2), 7,23 (1H, т, J=7,5 Hz, H-5), 7,50 (2H, д, J=7,5 Hz, H-6, H-4), 8,60 (1H, с, NH), 12,82 (1H, с, COOH).

Мас-спектр (LCMS), m/z (Івідн, %): 251 (M+H)+(100).

Знайдено, %: С 52,84, Н 4,07, N 11,23. $C_{11}H_{10}N_2O_5$. Обчислено, %: С 52,80, Н 4,03, N 11,20.

Приклад 22. 2N-[7-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол-2-іл]-N-метилгліцин (8b). Отримують за загальною методикою, використовуючи 2-хлор-[7-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол (1f) та N-метилгліцин (2b). Вихід 80 %. Т.т.214 °С. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) спектр, δ , ppm (J, Hz): 3,20 (3H, с, NCH_3), 3,88 (1H, с, $COOCH_3$), 4,26 (2H, с, CH_2), 7,24 (1H, т, J=8,0 Hz, H-5), 7,50 (1H, д, J=8,0 Hz, H-6), 7,52 (1H, д, J=8,0 Hz, H-4), 13,01 (1H, с, COOH).

Мас-спектр (LCMS), m/z (Івідн, %): 265 (M+H)+(100).

Знайдено, %: С 54,50, Н 4,54, N 10,65. $C_{12}H_{12}N_2O_5$. Обчислено, %: С 54,55, Н 4,58, N 10,60.

Приклад 23. 2N-[7-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол-2-іл]- β -аланін (8c). Отримують за загальною методикою, використовуючи 2-хлор-[7-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол (1f) та β -аланін (2c). Вихід 79 %. Т.т.216 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) спектр, δ , ppm (J, Hz): 2,60 (2H, т, J=6,8 Hz, CH_2), 3,51 (2H, т, J=5,6 Hz, CH_2), 3,87 (1H, с, $COOCH_3$), 7,21 (1H, т, J=7,6 Hz, H-5), 7,47 (1H, д, J=8,0 Hz, H-6), 7,49 (1H, д, J=8,0 Hz, H-4), 8,33 (1H, с, NH), 12,19 (1H, уш.с, COOH).

Мас-спектр (LCMS), m/z (Івідн, %): 265 (M+H)+(100).

Знайдено, %: С 54,59, Н 4,54, N 10,65. $C_{12}H_{12}N_2O_5$. Обчислено, %: С 54,55, Н 4,58, N 10,60.

Приклад 24. 2N-[7-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол-2-іл]-пролін (8d). Отримують за загальною методикою, використовуючи 2-хлор-[7-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол (1f) та пролін (2d). Вихід 82 %. Т.т.230 °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) спектр, δ , ppm (J, Hz): 2,00 (3H, м, CH_2 -, CH -), 2,37 (1H, м, CH -), 3,68 (1H, м, CH -), 3,87 (3H, с, $COOCH_3$), 4,49 (1H, м, CH -), 7,24 (1H, т, J=8,0 Hz, H-5), 7,49 (1H, д, J=8,0 Hz, H-6), 7,53 (1H, д, J=8,0 Hz, H-4).

Мас-спектр (LCMS), m/z (Івідн, %): 291 (M+H)+(100).

Знайдено, %: C 57,97, H 4,84, N 9,63. C₁₄H₁₄N₂O₅. Обчислено, %: C 57,93, H 4,86, N 9,65.

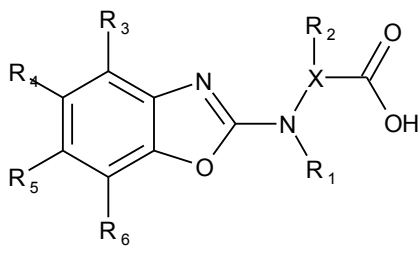
ДЖЕРЕЛА ІНФОРМАЦІЇ:

1. Ruby Stella P. C., Rajam S., Venkatraman B. R. Synthesis, characterization and biological evaluation of benzoxazole derivatives // J. Chem. Pharm. Res., 2012. - Vol. 4, № 6. - P. 2988-2993.
- 5 2. Omar A., Wafa O. A., El-Shoukrofy M. S. Benzoxazole derivatives as new generation of anti-breast cancer agents // Bioorganic Chem. - 2020. - Vol. 9. - P. 103593.
3. Studies on Antiulcer Drugs. III. Synthesis and Antiulcer Activities of Imidazo(1,2-a)pyridinylethylbenzoxazoles and Related Compounds. A Novel Class of Histamine H₂-Receptor Antagonists / Y. Katsura, et.al. // Chem. Pharm. Bull. - 1992. - Vol. 40, № 6. - P. 1424-1438.
- 10 4. Design, synthesis and antimicrobial evaluation of novel benzoxazole derivatives / W. Zhang, et.al // Eur. J. Med. Chem. - 2017. - Vol. 126. - P. 7-14.
5. Srinivas A., Sagar J. V., Sarangapani M. Design, synthesis and biological evaluation of benzoxazole derivatives as new antiinflammatory agents antiinflammatory agents / J. Chem. Pharm. Res. - 2010. - Vol. 2, № 1. - P. 319-326.
- 15 6. Elnima E.I., Zubair M. U., Al-Badr A. A. Antibacterial and Antifungal Activities of Benzimidazole and Benzoxazole Derivatives / Antimicrob. Agents Chemother. - 1981. - Vol. 19. - P. 29-32.
7. Synthesis of some novel benzoxazole derivatives as anticancer, anti-HIV-1 and antimicrobial agents / M. Rida Samia, et.al. // Eur. J. Med. Chem. - 2005. - Vol. 40, № 9. - P. 949-959.
8. Ramineni S., Kannasani R. K., Peruri V. S. Efficient one-pot synthesis of benzoxazole derivatives catalyzed by Zinc triflate // Green Chem. Lett. Rev. - 2014. - Vol. 7, № 1. - P. 85-89.
- 20 9. Discovery of 2-substituted benzoxazole carboxamides as 5-HT₃ receptor antagonists. / Z. Yang et.al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2010. - Vol. 20, № 22. - P. 6538-6541.
10. Benzoxazole derivatives: design, synthesis and biological evaluation / S Kakkar, et al. // Chem. Central J. - 2018. - Vol. 12. - P. 1-16.
- 25 11. Benzoxazole and benzothiazole amides as novel pharmacokinetic enhancers of HIV protease inhibitors / T.H.M. Jonckers, et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2012. - Vol. 22. - P. 4998-5002.
12. Synthesis and evaluation of arylaminoethyl amides as noncovalent inhibitors of cathepsin S. Part 3: Heterocyclic P3 / D.C. Tully, et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2006. - Vol. 16. - P. 1975-1980.
13. S.B. Advani, J. Sam. Potential Antineoplastic Agents: N- (2-Benzo-xazoly 1) amino Acid Esters // J. Pharm. Scienc. - 1968. - Vol. 57, № 10. - P. 1693-1696.
- 30

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб одержання похідних 2N-(1,3-бензоксазол-2-іл)-амінокислот загальної формули:

35



- де R₁=R₂=H=CH₃, R₃=R₄=R₅=R₆=H, R₄=CF₃, R₃=R₄=R₅=R₆=COOCH₃, X=CH₂, CH₂-CH₂,
 шляхом взаємодії вихідної сполуки похідної бензоксазолу з амінокислотами в органічному
 40 розчиннику в присутності конденсуючого агента, який **відрізняється** тим, що як похідну
 бензоксазолу вводять сполуку, вибрану з ряду: 2-хлор-1,3-бензоксазол, трифторметил-2-хлор-
 1,3-бензоксазол, 2-хлор-[4-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол, 2-хлор-[5-(метоксикарбоніл)-1,3-
 бензоксазол, 2-хлор-[6-(метоксикарбоніл)-1,3-бензоксазол, 2-хлор-[7-(метоксикарбоніл)-1,3-
 бензоксазол, як амінокислоту вводять сполуку, вибрану з ряду: гліцин, β-аланін, N-метилгліцин,
 45 пролін, як органічний розчинник застосовують водно-діоксановий розчин, як конденсуючий агент
 використовують поташ, з подальшим виділенням цільових продуктів загальноприйнятими
 методами.