



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89804 (13) C2

(51) МПК  
C07D 471/12 (2006.01)  
C07D 487/12 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПОХІДНІ 3-МЕТИЛ-1,4-ДІАРИЛ-1Н-ПІРАЗОЛО-[4',3':5,6]ПІРИДО[2,3-D]ПІРИМІДИН-5-ОНІВ І СПОСІБ  
ЇХ ОДЕРЖАННЯ

1

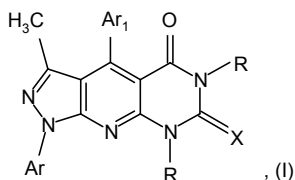
2

(21) а200707617

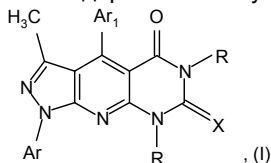
(22) 06.07.2007

(24) 10.03.2010

(46) 10.03.2010, Бюл.№ 5, 2010 р.

(72) МУРАВИЙОВА ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА, РУ-  
ДЕНКО РОМАН ВОЛОДИМИРОВИЧ, ЧЕБАНОВ  
ВАЛЕНТИН АНАТОЛІЙОВИЧ, ДЕСЕНКО СЕРГІЙ  
МИХАЙЛОВИЧ, АФАНАСІАДІ ЛЮДМИЛА МИХАЙ-  
ЛІВНА(73) ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА "НАУКОВО  
ТЕХНОЛОГІЧНИЙ КОМПЛЕКС "ІНСТИТУТ МОНО-  
КРИСТАЛІВ" НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК  
УКРАЇНИ(56) Baziard-Mongsset G., Rached A. et al. Eur. J.  
Med. Chem., 1995, 30 №3, p.253  
Elgnero J. et al., Targets Heterocycl. Syst., 2002, 6,  
p.52Penning T. D. et al., J. Med. Chem., 1997, 40, p.1347  
Terrett N. K. et. al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1996,  
6, p.1819  
Synyh S. K. Et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004,  
14, p.499  
V. D. Piaz, G. Ciciani, S. Chimichi, Heterocycles, 23  
№106 2639(1985)  
V. A. Chebanov, V. E. Saraev et al. Collect. Chem.  
Commun., 70, 350 (2005)  
A. M. Hussein, T. El-Emany, J. Chem. Res.,  
(Synopses), №1, 20-21(1998)  
CA1091667 A1 16.012.1980(57) 1. Похідні 3-метил-1,4-діарил-1Н-  
піразоло[4',3':5,6]піридо[2,3-d]піримідин-5-онів за-  
гальної формули Iде: R=H, CH<sub>3</sub>; X=O, S;  
Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
Ar<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-диCH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3,5-диCH<sub>3</sub>O-4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>,  
3-CH<sub>3</sub>O-4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub>CONH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

2. Спосіб одержання сполук формули I

де: R=H, CH<sub>3</sub>; X=O, S;  
Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
Ar<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-диCH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3,5-диCH<sub>3</sub>O-4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>,  
3-CH<sub>3</sub>O-4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub>CONH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,в якому здійснюють конденсацію рівномольних  
кількостей амінопіразолу з карбонільними спо-  
луками в органічному розчиннику, причому як кар-  
бонільні сполуки використовують ароматичні  
альдегіди Ar<sub>1</sub>CHO і заміщені барбітурові кислоти,  
конденсацію проводять в умовах мікрохвильового  
опромінення.3. Спосіб за п.2, який відрізняється тим, що як  
органічний розчинник використовують етиловийспирт, а мікрохвильове опромінення проводять у  
мікрохвильовому реакторі при температурі 165-  
170°C протягом 3-5 хвилин.4. Спосіб за п.2, який відрізняється тим, що як  
органічний розчинник використовують диметилсу-  
льфоксид, а мікрохвильове опромінення прово-  
дять у мікрохвильовому реакторі при температурі  
165-170°C протягом 3-5 хвилин.

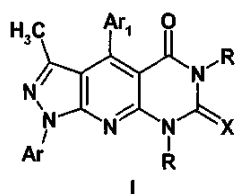
(13) C2

(11) 89804

(19) UA

Винахід відноситься до області органічної хімії, а саме, до складних азотвмісних гетероциклічних сполук і способу їх одержання і представляє нові

похідні 3-метил-1,4-діарил-1Н-піразоло[4',3':5,6]піридо[2,3-d]піримідин-5-онів загальної формули I.



$R = H, CH_3$ ;  $X = O, S$ ;

$Ar = C_6H_5, 4-CH_3-C_6H_4, 4-NO_2-C_6H_4$ ;

$Ar_1 = C_6H_5, 4-Cl-C_6H_4, 4-Br-C_6H_4, 4F-C_6H_4,$   
 $4-CH_3-C_6H_4, 4-CH_3O-C_6H_4, 4-C_2H_5-C_6H_4,$

$3-Cl-C_6H_4, 3,4-diCH_3O-C_6H_3, 3,5-diCH_3O-4-OH-C_6H_2,$

$3-CH_3O-4-OH-C_6H_3, 4-CH_3CONH-C_6H_4$ .

У структурі складних азотвмісних хімічних сполук вміщується внутрішня суть багаточисленних явищ - хімічних, біохімічних і т. ін. Виявлення зв'язку між структурою сполук і їх властивостями, зокрема, дією на організм людини є дуже важливою проблемою сучасної науки. Спираючись на закономірності такого зв'язку, можна встановити залежність типу фізіологічної дії органічних сполук, що досліджують, від їх структури. Ці висновки лежать в основі направленої конструювання складних молекул з необхідним комплексом біологічних властивостей. І лише тільки вирішивши цю проблему, можна створювати теоретичні і практичні основи для направленої синтезу ефективних лікарських засобів і препаратів, розкрити природу фізіологічної дії цих препаратів.

Похідні піримідинів входять до складу нуклеїнових кислот, тому відправною логічною точкою пошуку лікарських форм, активних до вірусів і ефективних для боротьби, зокрема, з онкологічними захворюваннями, можуть бути дослідження аналогів азатетероциклів, що входять до складу ДНК. Такі сполуки втручаються у реплікативний цикл вірусу і займають місце природного нуклеозиду. У зв'язку з цим надзвичайно актуальним зараз є синтез нових похідних піримідину з різними фармакофорними угрупованнями, що мають важливе значення у різних біопроцесах людини. Іншим, не менш важливим фактором, є їх широке розповсюдження у природі і першорядна важливість для живих систем. Особливий інтерес представляють сполуки, що вміщують у своєму складі піримідиновий фрагмент. Це викликано тим унікальним значенням, яке мають представники цього класу в біологічних процесах живих організмів. З іншого боку, такі азотвмісні гетероциклічні сполуки являються зручними моделями при вирішенні багатьох питань теоретичної органічної хімії, а саме таких як реакційна здатність, конформаційний аналіз, таутомерія.

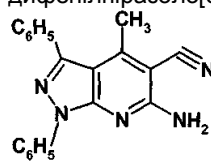
Відомо, що похідні піримідинів є основною субстанцією лікарських препаратів, які успішно використовують для лікування захворювань, викликаних вірусами герпесу та ВІЛ [Иванский В.И. Химия гетероциклических соединений, М.: Высшая школа, 1978, 560с], проявляють високу гіпнотичну активність, мають високу ефективність при лікуванні захворювань серцево-судинної і ендокринної систем [заявка ЕР №203721, СО7D473/06]; [заявка ЕР №267607, СО7D4 73/06], виявляють антиалергічну активність [Baziard-Mongsset G., Rached A. et al. Eur. J. Med. Chem., 1995, 30 №3, p.253], діуретич-

ний ефект та антидепресивні властивості [Патент США №5290782, СО7D473/02].

Не менш важливими, з точки зору біологічної активності, є органічні сполуки, до складу яких входить піразольний фрагмент (Elgner J. et al., Targets Heterocycl. Syst., 2002, 6, p.52). Достатньо згадати серед відомих лікарських засобів на основі піразольного фрагмента такі, як Viagra, Celebrex, Analginum (Penning T. D. et al., J. Med. Chem., 1997, 40, p.1347; Terrett N. K. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1996, 6, p.1819; Synyh S. K. Et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, p.499).

Використання складних азотвмісних гетероциклічних сполук в якості біологічно активних речовин потребує підвищення ступеня доступності цих класів, розвитку і удосконалення методів їх синтезу. Дуже важлива для фізіологічно активних речовин стійкість у кислих середовищах, що імітують кислотність шлункового соку; висока розчинність у спиртах і органічних розчинниках розширює можливість використання їх у біологічних дослідженнях і для медичної діагностики. Крім того, сполуки указаної структури можуть використовуватися як хімічні засоби захисту рослин (гербіцидів, пестицидів і ін.) у сільському господарстві.

Відомий структурний аналог сполук, що заявляються, - 6-аміно-4-метил-5-ціано-1,3-дифенілпіразоло[3,4-b]піридин формули II:



## II

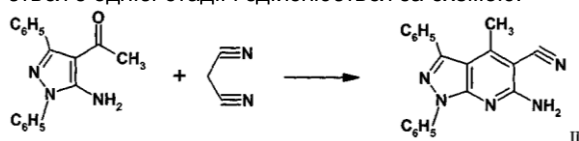
і спосіб його одержання [V. D. Piaz, G. Ciciani, S. Chimichi, Heterocycles, 23 №106 2639(1985)].

Сполука формули II не розчиняється у воді, розчиняється у спиртах, оцтовій кислоті, піридині, диметилформаміді, ацільється за вільною аміногрупою при нагріванні в оцтовому ангідриді, гідролізується до карбонових кислот.

Недоліком відомої структури II є наявність вільної аміногрупи, яка майже у повітрі при зберіганні здатна легко окислюватися. Така хімічна зміна структури приводить до появи суміші окислених і неокислених продуктів і несталості складу піразолопіримідину, і потребує додаткової перекристалізації сполуки формули II. Недоліком структури сполуки II є також неможливість варіювання замісників у положенні 4 молекули піразолопіримідину,

що значно зменшує можливість диверсифікації структури відомого аналога II.

Спосіб одержання сполуки формули II складається з однієї стадії і здійснюється за схемою:



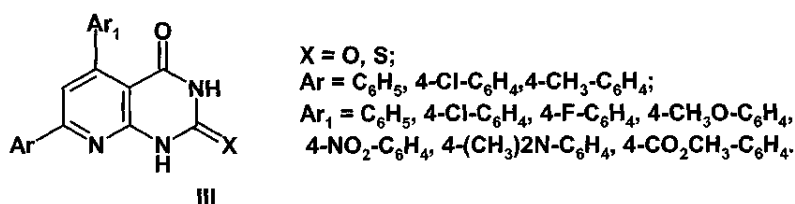
Сполуки формули II одержують конденсацією 4-ацетил-5-аміно-1,3-дифенілпіразолу і малононітрилу при нагріванні (105°C) у піридині упродовж 80 годин. Вихід продукту складає 64%. Автори вказують, що поряд з основним продуктом II утво-

рюється 6% 4,6-диметил-1,3-дифеніл-1H-піразоло[3,4-b]піридину.

До недоліків способу одержання сполуки II слід віднести тривалість процесу - 80 годин, а також використання легкозаймистого і пожежонебезпечного розчинника (піридин) і токсичних речовин (малононітрилу і піридину).

У зв'язку з викладеним технічне рішення має обмежене використання.

Відомий аналог сполук, що заявляються, за хімічною структурою і способом одержання - 5,7-діарил-2-X-піридо[2,3-d]піримідин-4-он загальної формули III:



X = O, S;

Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

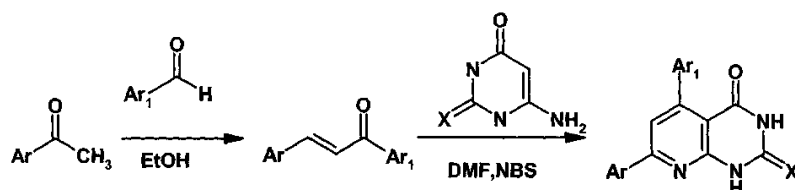
Ar<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

наведений в [V. A. Chebanov, V. E. Saraev et al. Collect. Chem. Commun., 70, 350 (2005)].

Сполуки формули III - безкольорові речовини з високою температурою плавлення (>300°), розчиняються у спиртах, в полярних розчинниках (піридин, диметилформамід), нерозчинні у воді і неполярних розчинниках (толуол, ксилол). Недоліком

структури сполуки формули III є елімінування арильного замісника із положення 5 гетероциклу, що спостерігалось авторами в деяких випадках, що значно звужує асортимент потенційних фізіологічно активних речовин.

Спосіб одержання сполук формули III складається із 2-ох стадій і реалізується за схемою:



На першій стадії заміщені халкони одержують взаємодією відповідних ароматичних ацетофенонів і альдегідів в етиловому спирті у присутності 10% розчину NaOH при кімнатній температурі та інтенсивному перемішуванні упродовж 1-4 годин. Реакційну масу видержують 12 годин до повного випадіння осаду заміщених халконів. Продукти відфільтровують і перекристалізують із відповідного розчинника.

На другій стадії рівномольні кількості заміщеного 6-аміноурацилу, відповідного халкону і N-бромсукциніміду нагрівають упродовж 3 годин у сухому диметилформаміді, потім реакційну суміш охолоджують і розбавляють метанолом. Осад, що утворився, відфільтровують і перекристалізують із етанолу.

Виходи сполук загальної формули III 40-60% після перекристалізації із етанолу.

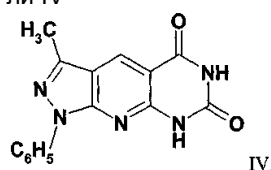
Загальний час проведення реакції складає приблизно 25-28 годин.

Автори указують, що одержати сполуки формули III одно-стадійним, трьохкомпонентним способом не вдається. Так, при одночасному нагріванні ароматичних альдегідів, ацетофенону і 6-аміно-урацилу як у диметилформаміді, так і у оц-

товій кислоті утворюються 6,6'-діаміно-5,5'-(арилметиле)біспіримідинони.

До недоліків способу одержання сполук формули III слід віднести тривалість процесу, необхідність обов'язкової очистки проміжних (одержаних на першій стадії) і кінцевих продуктів перекристалізацією із етанолу, проведення синтезу у повністю зневоднених умовах, а також використання токсичних і отруйних речовин. Так, диметилформамід - отруйна речовина, граничнодопустима концентрація якої у повітрі повинна складати 10мг/м<sup>3</sup>. N-бромсукцинімід - подразнює слизову оболонку очей, органів дихання, викликає алергічні реакції.

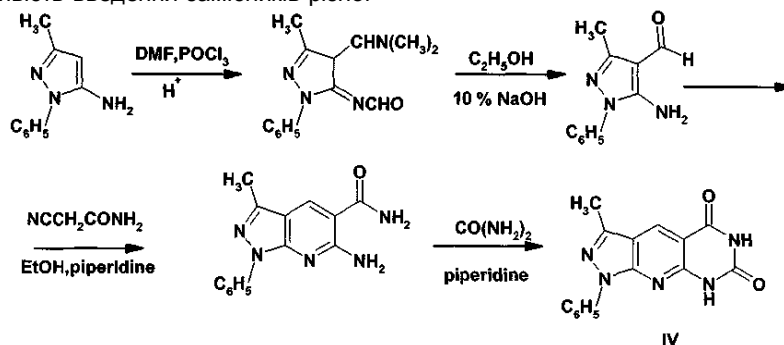
Відомий аналог сполук, що заявляються, за хімічною структурою і способом одержання - 1-феніл-3-метил-1,8-дигідро-1,2,6,8,9-пентаазаціклопента[b]нафталін-5,7-діон формули IV



описаний в [A. M. Hussein, T. El-Emany, J. Chem. Res., (Synopses), №1,20-21(1998)].

Сполука формули IV не розчиняється у воді і неполярних розчинниках, розчиняється у сильно полярних розчинниках (піридин, диметилформамід), при чому при збільшенні полярності розчинника збільшується і розчинність.

Суттєвим недоліком структури сполуки формули IV є неможливість введення замісників різної



До адукту із хлороксиду фосфору і диметилформаміду при 0°C додають 1-феніл-3-метил-5-амінопіразол у диметилформаміді. Суміш обережно нагрівають до 60°C, видержують 3 години. Охолоджують, виливають до льоду, нейтралізують 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Одержують 1-феніл-3-метил-4-диметиламінометил-5-формілімінопіразолон, кристалізують із гептану, вихід технічного продукту 92%.

Продукт, одержаний на першій стадії, розчиняють в етанолі, додають 10% NaOH. Суміш нагрівають 6-годин при 95°C, охолоджують для випадіння осаду. Суспензію нейтралізують HCl. Вихід технічного 1-феніл-3-метил-4-форміл-5-амінопіразолу 51%. Продукт перекристалізують із CCl<sub>4</sub>.

На 3-ій стадії 1-феніл-3-метил-4-форміл-5-амінопіразол конденсують з амідом ціаноцтової кислоти у етанолі у присутності піперидину при нагріванні упродовж 3-4 годин і одержують 6-аміно-3-метил-1-феніл-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-карбоксамід, який на четвертій стадії при нагріванні з сечовиною у піридині протягом 3 годин утворює 3-метил-1-феніл-1,8-дигідро-1,2,6,8,9-пентаазаціклопента[b]нафталін-5,7-діон з виходом технічного продукту 70%. Після перекристалізації із суміші бензол і диметилформамід вихід 52%.

Тривалість технологічного процесу складає 26-28 годин.

Недоліками способу одержання сполук формули IV є багато-стадійність і тривалість синтезу. У способі одержання сполук формули IV використовуються дві різних карбонільмісних сполуки - амід ціаноцтової кислоти і сечовина, кожна із яких вступає в реакцію поетапно. Звідси подовження часу синтезу, проведення двох додаткових стадій реакції, додаткові витрати реактивів, робочого часу,

електронної природи у положення 4 піридинового фрагмента молекули.

Спосіб одержання сполуки формули IV складається із чотирьох стадій і здійснюється за схемою:

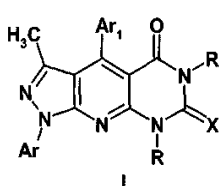
енергоресурсів. Необхідність обов'язкової очистки - перекристалізацій із легкозаймистих розчинників (гептан, етанол) проміжних продуктів, використання отруйних, вогнебезпечних розчинників (піридин, піперидин), обмежують можливості застосування даного способу у широких масштабах як у лабораторних дослідженнях, так і на виробництві хімічних реактивів. До недоліків даного способу слід також віднести забруднення технологічних стоків соляною кислотою, розчинами їдкого натру, піридином і піперидином. Крім того, використаний в процесі синтезу хлороксид фосфору подразнює слизові оболонки, дихальні шляхи і легені; при попаданні на шкіру викликає опіки.

Таким чином, труднощі синтезу сполук формули IV, його дорожнеча, неваріабільність структури обмежують використання способу при одержанні речовин для медичної і фармакологічної хімії.

Найбільш близьким за хімічною структурою і способом одержання до сполук, що заявляються, є останній із наведених аналогів, який вибраний нами як прототип.

В основу винаходу поставлено задачу пошуку нових сполук у низці піразолопіридо[2,3-d]піримідинів, стійких до дії кислих реагентів і окислювачів, і розробки простого і доступного способу одержання таких сполук, який дозволяє скоротити тривалість процесу синтезу, зменшити кількість технологічних стадій, підвищити вихід основних продуктів реакції, виключити із синтезу шкідливі, легкозаймисті і вогнебезпечні розчинники.

Рішення поставленої задачі забезпечується розробкою нових похідних 3-метил-1,4-діарил-1H-піразоло[4',3':5,6]піридо[2,3-d]піримідин-5-онів загальної формули I



R=H, CH<sub>3</sub>; X=O, S;

Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

Ar<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-diCH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3,5-diCH<sub>3</sub>O-4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>,

3-CH<sub>3</sub>O-4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub>CONH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Рішення поставленої задачі забезпечується також тим, що у способі одержання похідних 3-метил-1,4-діарил-1H-піразоло[4',3':5,6]піридо[2,3-d]піримідин-5-онів, що включає конденсацію рівномольних кількостей амінопіразолу з карбонільними сполуками в органічному розчиннику, згідно винаходу, в якості карбонільмісних сполук використовують ароматичні альдегіди Ar<sub>1</sub>CHO і заміщені барбітурової кислоти, конденсацію проводять в умовах мікрохвильового опромінення.

Рішення поставленої задачі забезпечується також тим, що у способі одержання похідних 3-метил-1,4-діарил-1H-піразоло[4',3':5,6]піридо[2,3-d]піримідин-5-онів в якості органічного розчинника використовують етиловий спирт, а мікрохвильове опромінення проводять у мікрохвильовому реакторі при t=165-170°C протягом 5-7 хвилин.

Рішення поставленої задачі забезпечується також тим, що у способі одержання похідних 3-метил-1,4-діарил-1H-піразоло[4',3':5,6]піридо[2,3-d]піримідин-5-онів в якості органічного розчинника використовують диметилсульфоксид, а мікрохвильове опромінення проводять у мікрохвильовому реакторі при t=195-200°C протягом 3-5 хвилин.

Сполуки, що заявляються, являють собою безкольорові або слабо забарвлені речовини з високими температурами плавлення (>300°C), які добре розчиняються у спиртах, полярних розчинниках, оцтовій кислоті.

Сполуки формули I, що заявляються, стійкі до дії кислих реагентів і окислювачей. Так, при нагріванні сполуки №4 (дивись табл. №2) (Ar<sub>1</sub>=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) у концентрованій HCl протягом 30 хвилин структура сполуки, що заявляється, не зазнає змін, що підтверджено даними ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопії. При нагріванні цієї сполуки у льодяній оцтовій кислоті у присутності N-бромсукциніміду протягом 10 хвилин структура речовини залишається незмінною.

Зміна структури сполук формули I, що заявляються, у порівнянні з прототипом, привела до появи нових властивостей. Так, наявність метильних груп при атомах азоту у залишку барбітурової кислоти підвищує розчинність в органічних розчинниках. Наприклад, синтезований нами прототип за описаним (відомим) методом має розчинність г/л при 20°C : етанол - 3,8; оцтова кислота - 4,6; диметилформамід - 7,6. Сполука №5 (див. табл. 2), що заявляється, в таких умовах розчиняється: спирт - 4,7г/л, оцтова кислота - 5,9г/л; диметилформамід - 10,2г/л.

Експериментальним шляхом було встановлено, що використання в якості розчинника етилового спирту або диметилсульфоксиду у процесі синтезу сполук формули I, що заявляються, дозволяє здійснити реакцію з високим виходами основних продуктів без утворення побічних речовин, що

підтверджено даними ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопії. Використання указаних речовин у способі одержання сполук, що заявляються, в умовах мікрохвильового опромінення суттєво впливає на чистоту кінцевих продуктів. Якщо у способі прототипу сполуки формули IV потребують перекристалізації на кожній стадії (гептан, чотирихлористий вуглець, диметилформамід - бензол), то у способі, що заявляється, сполуки формули I одержують достатньо чистими, що не потребують перекристалізації.

Вибір реагентів і розроблені умови проведення реакції дозволяють синтезувати сполуки формули I, що заявляються, в одну технологічну стадію. Проведення синтезу в умовах мікрохвильового опромінення (замість традиційного тривалого нагрівання), вибір компонентів реагуючої суміші (ароматичні альдегіди, розчинник для реакції) забезпечують високу швидкість реагування усіх складових речовин реакції, що приводить до значного зменшення тривалості технологічного процесу. Реакція проходить швидко, в одну стадію впродовж 3-5 хвилин (у способі - прототипі синтез займає 26-28 годин).

Крім того, проведення синтезу в умовах мікрохвильового опромінення дозволяє значно скоротити (в 50-60 разів у зрівнянні з прототипом) витрати розчинників для одержання сполук формули I. Так, для одержання однієї і тієї кількості кінцевого продукту необхідно за способом-прототипом - 100-110мл розчинника, за способом, що заявляється, - всього лише 1-2мл. Вибір розчинників для способу, що заявляється, також забезпечує необхідну пожежобезпечність синтезу (у способі-прототипі - піридин).

У ході проведення синтезу встановлено оптимальний температурно-часовий режим. Так, проведення реакції в умовах мікрохвильового опромінення в середовищі етилового спирту при температурі 165-170°C протягом 5-7 хвилин, а у середовищі диметилсульфоксиду при температурі 195-200°C протягом 3-5 хвилин забезпечує високу швидкість реагування всіх компонентів реакції.

Підвищення температури значно знижує вихід кінцевого продукту, тому що утворюються продукти іншої будови. Зниження температури також не доцільне, в такому випадку необхідно збільшити час для повного проходження реакції.

Час проведення синтезу сполук, що заявляються, в умовах мікрохвильового опромінення складає 3-5 хвилин в диметилсульфоксиді і 5-7 хвилин в середовищі етилового спирту, що достатньо в даних умовах для утворення основного продукту.

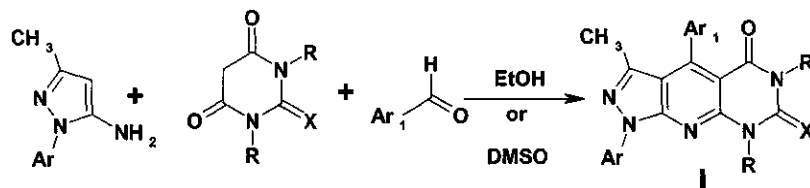
За способом одержання сполук формули IV (спосіб-прототип) при атомах азоту у фрагменті барбітурової кислоти може бути тільки атом водню, а використання в якості однієї із карбонільміс-

них сполук заміщених барбітурової кислоти ( $X=O$ ,  $S$ ;  $R=H$ ,  $CH_3$ ) за способом одержання сполук формули I, що заявляються, дозволяє розширити асортимент нових похідних піридопіримідинів - потенційних біологічно активних речовин.

Вибір альдегідної компоненти забезпечує можливість модифікації хімічної структури сполук формули I шляхом варіювання  $Ar_1$  замісників у 4-положенні піридинового фрагмента молекули, дозволяє не тільки розширити асортимент перспективних фізіологічно активних речовин, але і при-

водить до появи нових властивостей, що не притаманні сполукам-прототипу IV. Так, подовження ланцюгу спряжених подвійних зв'язків у сполук формули I, що заявляються, сприяє появі люмінесцентних властивостей у структури, що заявляється.

Спосіб одержання похідних 3-метил-1,4-діарил-1H-піразоло[4',3':5,6]піридо[2,3-d]піримідин-5-онів формули I, що заявляються, здійснений за схемою:



Синтез проходить в умовах мікрохвильового опромінення і полягає в тому, що проводять конденсацію 3-метил-5-аміно-1-фенілпіразолу, ароматичного альдегіду з відповідними заміщеними барбітурової кислоти в етиловому спирті або диметилсульфоксиді у режимі «High» мікрохвильового реактора при температурі 165-170°C протягом 5-7 хвилин, при температурі 195-200°C протягом 3-5 хвилин (відповідно до вибору розчинника) в одну стадію.

Умови проведення синтезу сполук формули I, що заявляються, дозволяють зменшити кількість технологічних стадій до 1 (у способі-прототипі - 4).

Виходи чистих сполук формули I, що заявляються, складають 70-85% (за способом-прототипом вихід технічного продукту складає 70%, після перекристалізації він значно нижче - 52%).

Для повного проходження реакції у необхідному напрямку компоненти синтезу беруть у рівномольному співвідношенні (1:1:1). При використанні будь-якого з компонентів у більшому або меншому співвідношенні, ніж потребується за реакцією, у реакційній масі утворюється суміш вихідних і кінцевих продуктів, які трудно ідентифікуються ЯМР  $^1H$  спектрами. Розділення такої суміші або трудомісткий процес, або практично неможливий.

Таким чином, розроблений спосіб одержання сполук формули I, що заявляються, простий у апаратурному оформленні, економічний у використанні реагентів, дешевий, швидкий і надійний.

У таблиці 1 представлено порівняльні характеристики способу, що заявляється, і способу-прототипу.

У таблиці 2 дано характеристики сполук формули I, одержаних за способом, що заявляється, сполуки-прототипу, і їх ЯМР  $^1H$  спектри.

У таблиці 3 наведено приклади люмінесцентних термодіндикаторів на основі сполук формули I, їх колір люмінесценції та критичні температури, при яких зникає люмінесценція.

Нижче наведено приклади конкретного виконання.

Приклад 1. Одержання 3-метил-1,4-діфеніл-1H-піразоло[4',3':5,6]піридо[2,3-d]піримідин-5,7-діону (поз.1, таблиця 2).

До розчину 3-метил-5-аміно-1-фенілпіразолу 0,17 (0,001моля) в 1мл диметилсульфоксиду додають 0,1г (0,001моля) бензальдегіду, 0,13г (0,001моля) барбітурової кислоти. Суміш завантажують у реакційний посуд ємністю 10мл і поміщають у мікрохвильовий реактор. Реакція проходить під дією мікрохвильового опромінювання при температурі 200°C протягом 5 хвилин. Осад, що випає при охолодженні, відфільтровують, промивають етанолом.

Вихідні дані: т.пл. 282°C, вихід 0,28г (75%).

Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$  (м. ч.): 1.7 (3H, с,  $CH_3$ ), 7.3-8.2 (10H, м, ArH), 11.11 (1H,с,NH), 11.74 (1H, с, NH).

Приклад 2. Одержання 3-метил-1-феніл-4-(3,4-диметоксифеніл)-1H-піразоло[4',3':5,6]піридо[2,3-d]піримідин-5,7-діону (поз.2, таблиця 2).

Продукт одержують за методикою, аналогічною тій, що описана у прикладі 1. Для реакції беруть: 0,17г (0,001моля) 3-метил-5-аміно-1-фенілпіразолу, 0,13 (0,001моля) барбітурової кислоти і 0,17г (0,001моля) 3,4-диметоксибензальдегіду. В якості розчинника використовують етиловий спирт (1,5мл). Синтез проходить в умовах мікрохвильового опромінювання при температурі 170°C впродовж 5 хвилин.

Вихідні дані: т.пл.>300°C, вихід 0,36г (85%).

Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$  (м. ч.): 1.83 (3H, с,  $CH_3$ ), 3.7 (3H, с,  $CH_3O$ ), 3.82 (3H, с,  $CH_3O$ ), 6.8-8.2 (8H, м, ArH), 11.13 (1H, с, NH), 11.72 (1H, с, NH).

Приклад 3. Одержання 3-метил-1-феніл-4-(ацетамідофеніл)-7-тіо-1H-піразоло[4',3':5,6]піридо[2,3-d]піримідин-5-ону (поз.3, таблиця 2).

Одержують аналогічно прикладу 1. Для реакції беруть: 0,17г (0,001моля) 3-метил-5-аміно-1-фенілпіразолу, 0,15 (0,001моля) тіобарбітурової кислоти і 0,16г (0,001моля) 4-ацетамідобензальдегіду, 1мл диметилсульфоксиду. Температура 235°C, час реакції 3 хвилини.

Вихідні дані: т.пл. 210-212°C, вихід 0,31г (70%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  (м. ч.): 1.83 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 2.08 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 7.2-8.3 (9H, м, ArH), 10.1 (1H, с, NH), 11.13 (1H, с, NH), 11.72 (1H, с, NH).

Решта прикладів зведено у таблиці 2.

Як видно із тексту матеріалів, що заявляються, запропановане технічне рішення має наступні переваги:

- структура сполук формули I, що заявляються, забезпечує одержання широкого асортименту похідних поліциклічних піразолопіридо[2,3-d]піримідинонів з покращеними характеристиками: з підвищеною розчинністю, високим ступенем чистоти, високою стійкістю до окислювачей;

- структура сполук формули I, що заявляються, забезпечує можливість варіювання у молекулах похідних піразолопіридо[2,3-d]піримідинонів альдегідної компоненти, що також дозволяє розширити асортимент нових потенційних фізіологічно активних речовин;

- підвищення розчинності сполук із структурою, що заявляється, в органічних розчинниках, зокрема, у спиртах, дозволяє створювати високі концентрації стандартних розчинів цих речовин, забезпечує тим самим більш широкі концентраційні інтервали при проведенні біологічних і медичних тестів;

- модифікація структури сполук, що заявляються, у зрівнянні з прототипом сприяла появі люмінесцентних властивостей у цих сполук;

Спосіб одержання похідних 3-метил-1,4-діарил-1H-піразоло-[4',3':5,6]піридо[2,3-d]піримідин-5-онів, що заявляється, дозволяє:

- зменшити кількість технологічних стадій;

- зменшити тривалість процесу одержання сполук формули I до 3-5 хвилин (у способі - прототипі 26-28 годин);

- виключити перекристалізації кінцевих продуктів;

- підвищити вихід кінцевих чистих продуктів до 85% (у способі прототипі - 52%);

- використовувати у синтезі доступні реактиви і розчинники - вогнебезпечні, не горючі, не токсичні, зменшити шкідливі технологічні стоки за рахунок зменшення кількості розчинників, що використовуються, і утилізації їх водними розчинами;

- технічно спростити процес одержання сполук, що заявляються, (відсутність джерел традиційного нагрівання при проведенні хімічних реакцій, лабораторної хімічної посуду і т.ін.).

Ураховуючи здатність сполук формули I, що заявляються, люмінесцювати при опроміненні УФ світлом, розроблено на їх основі люмінесцентні термоіндикатори для індикації температури поверхні. Такі люмінесцентні термоіндикатори застосовуються для фотографічної і візуальної реєстрації температур на обмежених ділянках поверхні і для визначення температурних градієнтів на великих площах у статичному і динамічному режимах. За зміненням кольору і інтенсивності їх світіння при визначеній температурі або у вузькому температурному інтервалі судять про ступінь нагрівання матеріалу або виробів.

Речовини або безпосередньо (у вигляді порошків або паст) наносять на поверхню, що контролюється, або попередньо вводять у спеціальні покриття, які наносять на ці поверхні.

Крім того, слід сказати, що сполуки, що заявляються, втрачають здатність до люмінесценції при переході із кристалічного стану в ізотропний розплав у точці плавлення речовини. В цьому випадку досягнення заданої температури визначають завдяки зникненню точки, що світиться, на поверхні, що нагрівають. Такі термоіндикатори можуть використовуватися багатократно, оскільки при охолодженні знову з'являється люмінесценція.

Наважку сполуки формули I наносять на поверхню, що контролюється, і при опроміненні УФ світлом нагрівають цю поверхню до температури плавлення люмінофору. При критичній температурі (у точці переходу люмінофору у рідкий стан розплаву) спостерігається зникнення люмінесценції.

Такі люмінесцентні термоіндикатори можуть використовуватися у сучасній техніці для виявлення перегріву у частинах різних механізмів, що рухаються, нагрівання, пов'язаного з перевантаженням електричного устаткування або елементів електричних ланцюгів, для контролю якості теплової ізоляції.

Усі переваги нових сполук формули I і способу їх одержання розширюють можливості їх потенційного використання у якості біологічно активних речовин, у препаративному органічному синтезі, як люмінесцентні термоіндикатори, у сільському господарстві в якості хімічних засобів захисту рослин.

Спосіб одержання сполук формули I, що заявляється, простий у технологічному виконанні, дозволяє виключити очистку сполук і розширити нові синтетичні підходи і методи хімічної модифікації, пройшов апробацію у лабораторних дослідженнях.

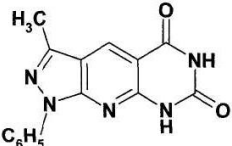
Таблиця 1

Спосіб одержання	Кількість стадій реакції	Тривалість процесу, година	Очищення речовин	Вихід основного продукту, %	Використання вогнебезпечних, токсичних розчинників	Технологічні стоки
Спосіб, що заявляється	1	0,05-0,12	Не потребується	70-85	не використовуються	Утилізуються
Спосіб прототип	4	26-28	Перекристалізація	52	використовуються	Піридин, піперидин диметилформамід


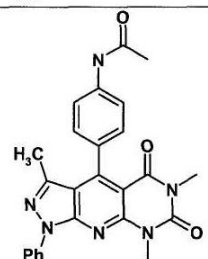
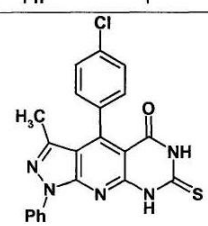
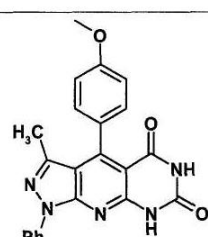
Таблиця 2


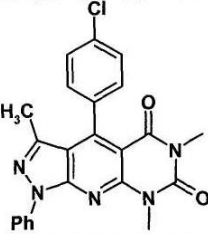
№ п/п	Сполуки I				Т. пл., °C	Вихід, %	ПМР <sup>1</sup> H, δ (м. ч.)
	X	R	Ar	Ar <sub>1</sub>			
1	O	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	282	75	1.7 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 7.3-8.2 (10H, м, ArH), 11.11 (1H, c, NH), 11.74 (1H, c, NH).
2	O	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3,4-diCH <sub>3</sub> O - C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	>300	85	1.83 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 3.71(3H,c,CH <sub>3</sub> O),3.82(3H, c, CH <sub>3</sub> O), 6.8-8.2 (8H, м, ArH), 11.13 (1H, c, NH), 11.72 (1H, c, NH).
3	S	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-NCOCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	235	70	1.83 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 2.08(3H,c,CH <sub>3</sub> ),7.2-8.3 (9H, м, ArH),10.1(1H, c, NH), 11.13 (1H, c, NH), 11.72 (1H, c, NH).
4	O	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	290	85	1.8 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 7.3-8.2 (9H, м, ArH), 11.11 (1H, c, NH), 11.74 (1H, c, NH).
5	O	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-NCOCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>300	70	2.1 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 2.25(3H,c,CH <sub>3</sub> ), 3.19(6H, c,2CH <sub>3</sub> ),7.4-8.1 (9H, м, ArH),8.9(1H, c, NH).
6	S	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>300	70	1.8 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 7.3-8.3 (9H, м, ArH), 12.3 (1H, c, NH), 13.2 (1H, c, NH).
7	O	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>300	80	1.8 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 3.7(3H,c,CH <sub>3</sub> O), 7.2-8.2 (9H, м, ArH), 11.13 (1H, c, NH), 11.72 (1H, c, NH).
8	O	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,4,5-triCH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	245	80	1.83 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 3.65(3H,c,CH <sub>3</sub> O), 3.71(3H,c,CH <sub>3</sub> O),3.82(3H, c, CH <sub>3</sub> O), 6.8-8.2 (7H, м, ArH), 11.13 (1H, c, NH), 11.72 (1H, c, NH).
9	O	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>300	70	2.19 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 3.22(6H, c,2CH <sub>3</sub> ),7.6-8.1 (9H, м, ArH).
10	O	H	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>300	80	1.7 (3H, c, CH <sub>3</sub> ),7.3-8.5(8H, м, ArH), 11.2 (1H, c, NH), 11.88 (1H, c, NH).
11	O	H	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>300	80	1.7 (3H, c, CH <sub>3</sub> ),7.3-8.5(8H, м, ArH), 11.2 (1H, c, NH), 11.88 (1H, c, NH).
12	S	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-SCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	260	70	1.83 (3H,c, CH <sub>3</sub> ),2.54(3H, c, CH <sub>3</sub> ) 7.3-8.3 (9H, м, ArH), 12.3 (1H, c, NH), 13.6(1H, c, NH).



13	O	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-OH-3-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	>300	85	1.84 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 3.72(3H, c, CH <sub>3</sub> O), 6.7-8.2(8H, м, ArH), 9.17(1H, c, OH) 11.13 (1H, c, NH), 11.72 (1H, c, NH).
14	O	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-OH-3,5-di CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	>300	85	1.88 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 3.72(6H, c, 2CH <sub>3</sub> O), 6.6-8.2(7H, м, ArH), 8.52(1H, c, OH) 11.13 (1H, c, NH), 11.70 (1H, c, NH).
Прототип 					238	52	1.7 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 6,9 (1H, c, CH) 7.3-8.2 (5H, м, ArH), 11.11 (1H, c, NH), 11.74 (1H, c, NH).

Таблиця 3

№ п/п	Сполуки I	Критична температура, при якій зникає люмінесценція, °C	Колір люмінесценції
1		290	синій
2		>300	жовтий
3		>300	сине-зелений
4		>300	сине-зелений

5		245	зелений
6		>300	жовтий