



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **27173** (13) **U**
(51) МПК
C07D 513/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 5-ТРИФТОРМЕТИЛ-5,6-ДИГІДРО-7Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[5,1-В] [1,3,5]-ТІАДІАЗИН-7-ОНІВ

1

2

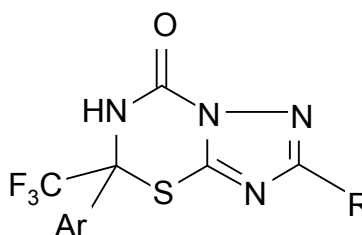
(21) u200704610

(22) 25.04.2007

(24) 25.10.2007

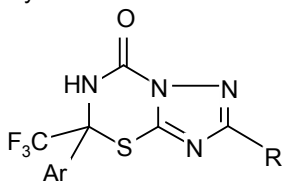
(72) БОВК МИХАЙЛО ВОЛОДИМИРОВИЧ, UA,
ТОЛМАЧОВА ВАЛЕНТИНА СЕРГІЇВНА, UA(73) ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ,
UA

(56)

(57) Спосіб одержання 5-трифторметил-5,6-
дигідро-7Н-[1,2,4]триазоло[5,1-б][1,3,5]тіадіазин-7-
онів загальної формули:

де R=H, Et, цикло-C₃H₅, C₆H₅, 4-BrC₆H₅, 4-EtC₆H₄,
4-ClC₆H₄OCH₂, 2-тієніл,
Ar=Ph, 4-FC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄,
який відрізняється тим, що 1,2,4-триазол-5-тіоні
піддають взаємодії з 1-арил-1-хлор-2,2,2-
трифторетилізоціанатами при 110 °C в
органічному розчиннику в толуолі в присутності
триетиламіну з наступним виділенням цільових
продуктів звичайними методами.

Корисна модель належить до органічної хімії,
а саме до нових похідних гетероциклічної системи
[1,2,4]триазоло [5,1-б][1,3,5]тіадіазину загальної
формули:



де R=H, Et, цикло-C₃H₅, C₆H₅, 4-BrC₆H₅, 4-
EtC₆H₄, 4-ClC₆H₄OCH₂,

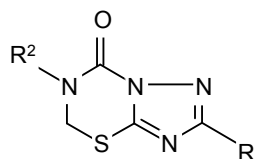
2-тієніл;

Ar=Ph, 4-FC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄

Сполуки даного типу можуть знайти
застосування як біологічно активні речовини, а
також як вихідні для нових агрохімічних та
фармацевтичних препаратів.

Вказані сполуки, їх властивості і застосування
в науковій літературі та патентних виданнях не
описані.

Найближчим структурним аналогом сполук, які
заявляються, є 2,6-дизаміщені [1,2,4]триазоло[5,1-
б] [1,3,5]тіадіазин-7-они

де R¹=H, Alk, Ar;R²=Et, Ph

Встановлено, що похідні названої
гетероциклічної системи проявляють фунгіцидну,
гербіцидну та інсектицидну активність [1, 2]. Для їх
синтезу використовують звичайний в хімії
гетероциклічних сполук метод, в якому добування
1,3,5-тіадіазинового циклу до 1,2,4-триазольного
відбувається за рахунок конденсації 2-заміщених
1,2,4-триазоло-5-тіонів з N-заміщеними N-
хлорметилкарбамоїлхлоридами [1, 2]. Слід
зазначити, що в той час коли N-феніл-N-
хлорметилкарбамоїлхлорид є відносно доступним
реагентом і отримується реакцією N-
метилформаніліду з хлором [3] або сульфурил-
хлоридом [2], синтез N-етил-N-
хлорметилкарбамоїлхлориду базується на
взаємодії 1,3,5-триетилпергідро-сим.-триазину з
високотоксичними фосгеном [4] або

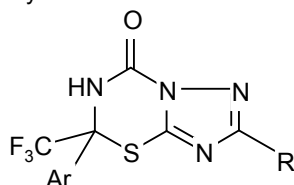
(13) U

(11) 27173

(19) UA

біс(трихлорометил)карбонатом (трифосгеном) [2]. Окрім цього, відомий метод має суттєві синтетичні обмеження і не дає змоги вводити в положення 5 біциклічної системи замісники, які відіграють істотну роль в наданні органічній молекулі ліпофільності та метаболічної стабільності [5]. До них, зокрема, відноситься трифторметильна група, наявність якої сприяє полегшенню сорбції та транспортуванню молекул в середині біологічних систем і таким чином поліпшує фармакокінетичні властивості речовин, які є кандидатами в лікарські препарати.

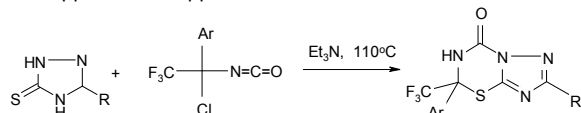
Задачею корисної моделі є пошук нових трифторметилвмісних похідних [1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3,5]тіадіазину загальної формули:



де R=H, Et, цикло-C₃H₅, C₆H₅, 4-BrC₆H₅, 4-EtC₆H₄, 4-ClC₆H₄OCH₂, 2-тієніл;

Ar=Ph, 4-FC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄

Спосіб отримання сполук, які заявляються, полягає в тому, що 1,2,4-триазоло-5-тіоні піддають взаємодії з 1-арил-1-хлор-2,2,2-трифторетилізоціанатами в толуолі при 110°C в присутності триетиламіну. Цільові продукти відділяють з реакційної суміші стандартними методами. Виходи становлять 68-87%.

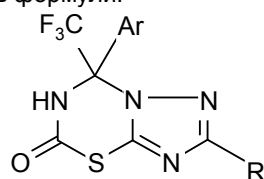


де R=H, Et, цикло-C₃H₅, C₆H₅, 4-BrC₆H₅, 4-EtC₆H₄, 4-ClC₆H₄OCH₂, 2-тієніл;

Ar=Ph, 4-FC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄

Такий підхід відкриває шлях до сполук, які можуть знайти практичне застосування як агрохімічні або фармацевтичні препарати, а також, завдяки наявності в 1,3,5-тіадіазиновому циклі схильного до модифікації карбамойльного фрагмента, як вихідні речовини в синтезі раніше не відомих типів сполук.

Отриманий результат не є заздалегідь передбачуваним, оскільки, виходячи із біцентрового характеру як 1-хлоралкілізоціанатів [6], так і 1,2,4-триазоло-5-тіонів [7,8], можна було очікувати утворення окрім цільових сполук регіоізомерних до них 7-трифторметил-6,7-дигідро-5H-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3,5]тіадіазин-5-онів формули:



або їх суміші з цільовими сполуками.

Однак, дані вимірів спектрів ЯМР ¹⁹F (наявність сигналу CF₃-групи в інтервалі - 74 - - 75м.ч.) однозначно підтверджують утворення 1,3,5-тіадіазин-7-онової структури, в якій CF₃-група зв'язана з атомом вуглецю тріади N-C-S [9], а не N-C-N [10]. Такий перебіг процесу циклоконденсації, найімовірніше, пов'язаний з тим, що на першій стадії взаємодії відбувається алкілювання більш нуклеофільного екзоциклічного атома сірки 1,2,4-триазол-5-тіону, а не атома азоту в положенні 1 циклу, що узгоджується з результатами взаємодії 1-хлоралкілізоціанатів з іншими типами N,S-бінукеофільних реагентів [9, 13].

Будова та склад всіх отриманих 5-трифторметилвмісних [1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3,5]тіадіазин-7-онів доведені даними елементного аналізу, ІЧ-спектрів (поглинання зв'язків C=O та N-H), спектрів ЯМР ¹H та ЯМР ¹⁹F.

Корисна модель ілюструється загальним методом отримання 5-трифторметил-5,6-дигідро-7H-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3,5]тіадіазин-7-онів і фізико-хімічними характеристиками всіх синтезованих сполук.

Загальний спосіб одержання 5-трифторметил-5,6-дигідро-7H-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3,5]тіадіазин-7-онів.

До суміші 50ммоль 1,2,4-триазол-5-тіону та 50ммоль 1-арил-1-хлор-2,2,2-трифторетилізоціанату в 40мл толуолу додають при перемішуванні розчин 0,7мл (50ммоль) триетиламіну в 10мл толуолу. Реакційну суміш кип'ятять при перемішуванні впродовж 2год, охолоджують, а згодом випарують досуха. До залишку додають 50мл води, осад відфільтровують, висушують і кристалізують із 80%-ного водного етанолу.

Приклад 1

2,5-Дифеніл-5-трифторметил-5,6-дигідро-7H-[1,2,4]триазоло-[5,1-b][1,3,5]тіадіазин-7-он. Вихід 68%, т.пл. 220-221°C. Знайдено, %: C 54,02; H 3,14; N 12,03. Вирахувано, %: 54,25; H 2,95; N 11,89. C₁₇H₁₁F₃N₄OS. ІЧ-спектр (KBr): 1745 (C=O), 3270 (N-H). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆): Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-d₆): -74,57 с (CF₃).

Приклад 2

2-(4-Бромфеніл)-5-трифторметил-5-феніл-5,6-дигідро-7H-[1,2,4]триазоло-[5,1-b][1,3,5]тіадіазин-7-он. Вихід 87%, т.пл. 287-289°C. Знайдено, %: C 44,53; H 2,35; N 12,26. Вирахувано, %: C 44,85; H 2,21; N 12,31. C₁₇H₁₀F₃N₄OS. ІЧ-спектр (KBr): 1745 (C=O), 3260 (N-H). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆): 7,55-7,95м (9Наром.), 10,94 с (1H,NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-d₆): -74,09 с (CF₃).

Приклад 3

2-(Тієніл-2)-5-трифторметил 5-феніл-5,6-дигідро-7H-[1,2,4]триазоло-[5,1-b][1,3,5]тіадіазин-7-он. Вихід 74%, т.пл. 232-233°C. Знайдено, %: C 46,89; H 2,52; N 14,60. C₁₅H₉F₃N₄OS₂. Вирахувано, %: C 47,12; H 2,37; N 14,65. ІЧ-спектр (KBr): 1750 (C=O), 3260 (N-H). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆): 7,17 (1Наром.), 7,54-7,81м (7Наром.), 10,94 с (1H,NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-d₆): -74,59 с (CF₃).

Приклад 4

5-Трифторметил-5-(4-фторфеніл)-5,6-дигідро-7Н-[1,2,4]триазоло-[5,1-б][1,3,5]тіадіазин-7-он. Вихід 79%, т.пл. 189-190°C. Знайдено, %: С 41,79; Н 2,08; N 17,45. $C_{11}H_6F_4N_4OS$. Виразовано, %: С 41,51; Н 1,90; N 17,61. ІЧ-спектр (KBr): 1755 (C=O), 3255 (N-H). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6): 7,34 т (2Наром.), 7,82-7,86 м (2Наром.), 8,23 с (1Нтриазол), 10,88 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): -74,87 с (CF $_3$).

Приклад 5

2-Етил-5-трифторметил-5-(4-фторфеніл)-5,6-дигідро-7Н-[1,2,4]триазоло-[5,1-б][1,3,5]тіадіазин-7-он. Вихід 83%, т.пл. 186-187°C. Знайдено, %: С 45,33; Н 2,84; N 16,43. $C_{13}H_{10}F_4N_4OS$. Виразовано, %: С 45,10; Н 2,91; N 16,18. ІЧ-спектр (KBr): 1760 (C=O), 3260 (N-H). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6): 1,21 т (3Н, CH $_3$), 2,65 д (2Н, CH $_2$), 7,32 т (2Наром.), 7,76-7,80 м (2Н аром.), 10,81 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): -74,49 с (CF $_3$).

Приклад 6

2-Феніл-5-трифторметил-5-(4-фторфеніл)-5,6-дигідро-7Н-[1,2,4]триазоло-[5,1-б][1,3,5]тіадіазин-7-он. Вихід 70%, т.пл. 225-227°C. Знайдено, %: С 51,50; Н 2,68; N 14,30. $C_{17}H_{10}F_4N_4OS$. Виразовано, %: С 51,78; Н 2,56; N 14,21. ІЧ-спектр (KBr): 1750 (C=O), 3260 (N-H). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6): 7,32-8,03 м (9Наром.), 10,90 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): -74,77 с (CF $_3$).

Приклад 7

2-(Тіснл-2)-5-трифторметил 5-(4-фторфеніл)-5,6-дигідро-7Н-[1,2,4]триазоло-[5,1-б][1,3,5]тіадіазин-7-он. Вихід 69%, т.пл. 197-198°C. Знайдено, %: С 44,73; Н 2,09; N 14,51. $C_{15}H_8F_4N_4OS_2$. Виразовано, %: С 45,00; Н 2,01; N 14,65. ІЧ-спектр (KBr): 1760 (C=O), 3255 (N-H). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6): 7,19 т (1Наром.), 7,36 т (2Наром.), 7,71-7,88 м (4Наром.), 10,92 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): -74,77 с (CF $_3$).

Приклад 8

2-Циклопропіл-5-трифторметил-5-(4-толіл)-5,6-дигідро-7Н-[1,2,4]триазоло-[5,1-б][1,3,5]тіадіазин-7-он. Вихід 77%, т.пл. 175-176°C. Знайдено, %: С 51,11; Н 3,61; N 15,94. $C_{15}H_{13}F_3N_4OS$. Виразовано, %: С 50,85; Н 3,70; N 15,81. ІЧ-спектр (KBr): 1755 (C=O), 3250 (N-H). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6): 0,88-1,01 м (4Н, 2CH $_2$), 2,02 пент (1Н, CH), 2,36 с (3Н, CH $_3$), 7,32 д (2Наром.), 7,62 д (2Н аром.), 10,62 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): -74,52 с (CF $_3$).

Приклад 9

2-(4-Етилфеніл)-5-трифторметил-5-(4-метоксифеніл)-5,6-дигідро-7Н-[1,2,4]триазоло-[5,1-б][1,3,5]тіадіазин-7-он. Вихід 81%, т.пл. 188-190°C. Знайдено, %: С 55,03; Н 4,08; N 13,73. Виразовано, %: С 55,29; Н 3,94; N 12,90. ІЧ-спектр (KBr): 1755 (C=O), 3255 (N-H). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6): 1,24 т (3Н, CH $_3$), 2,69 кв (2Н, CH $_2$), 3,81 с (3Н, CH $_3$ O), 7,05 д (2Наром.), 7,32 д (2Наром.), 7,71 д (2Наром.), 7,94 д (2Наром.), 10,76 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): -74,80 с (CF $_3$).

Приклад 10

2-(4-Хлорфеноксиметил)-5-трифторметил-5-(4-метоксифеніл)-5,6-дигідро-7Н-[1,2,4]триазоло-[5,1-б][1,3,5]тіадіазин-7-он. Вихід 74%, т.пл. 164-165°C. Знайдено, %: С 48,19; Н 2,88; N 12,07.

$C_{19}H_{14}F_3ClN_4O_3S$. Виразовано, %: С 48,47; Н 2,99; N 11,90. ІЧ-спектр (KBr): 1760 (C=O), 3260 (N-H). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6): 3,81 с (3Н, CH $_3$ O), 5,13 с (2Н, CH $_2$), 7,01-7,05 м (4Наром.), 7,29 д (2Наром.), 7,70 д (2Наром.), 10,78 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): -74,85 с (CF $_3$).

Література:

1. Liu S., Qian X., Chen J., Song G. Novel Fused Heterocycles: Synthesis and Activity of 5,6-Dihydro-7-thia-1,3,3a,5-tetraazainden-4-one and 1-Thia-3,4a,9-triazafluoren-4-one Derivatives // *Monatsh. Chem.* - 2000. - Vol.131. - P.953-957.
2. Liu S., Qian X., Song G., Chen J., Chen W. Fluorine containing heterocyclic compounds: synthesis of 6-substituted-2-substituted-aryl-1,2,4-triazolo[5,1-b]1,3,5-thiaadiazin-7-one derivatives // *J. Fluor. Chem.* - 2000. - Vol.105. - P.111-115.
3. Ulrich H., Richter R., Whitman P.J., Sayigh A.A.R. Reaction of Phosgene with N-Methylethaniline Derivatives // *J. Org. Chem.* - 1974. - Vol.39, N19. - P.2897-2899.
4. Pat. Belg. 621,378. 22 May 1962. N-Alkyl-N-halomethylcarbamoyl chlorides, - carbamates and acetamides / Kritzer H, Wagner K., Holtschmidt H. *Chem. Abstr.* - 1963. - Vol.59, 9816g.
5. Filler R., Kobayashi Y., Yagupolski L.M. Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications. - Elsevier, Amsterdam. 1993.
6. Gorbatenko V.I., Samarai L.I. Synthesis and Reactions of α -Haloalkyl Isocyanates // *Synthesis.* - 1980. - N2. - P.85-110.
7. Hoggarth E. Compounds related to Thiosemicarbazide. P.II. 1-Benzoylthiosemicarbazides // *J.Chem.Soc.* - 1949. - N6. - P.1163-1167.
8. Sandtrom R., Wennerberk I. Cycle Thiones. P.II. Tautomerism, Acidity and Electronoc Spectra of Thioamides of the Oxadiazole, Thiadiazole and Triazole Groups // *Acta Chem. Scand.* - 1966. - Vol.20, N1. - P.57-71.
9. Вовк М.В., Давидюк Ю.И., Самарай Л.И. 1-Хлоралкилизоцианаты в синтезе 2Н-3,4-дигідро-1,3,5-тиадіазинів // *Укр. хім. журн.* - 1992. - Т.58, №1. - С.54-57.
10. Вовк М.В., Бальон Я.Г., Крайникова І.Г., Самарай Л.І. Будова продуктів циклоконденсації 1-хлоралкілізоціанатів з 2-амінопіридином і 2-амінотіазолом // *Укр. хім. журн.* - 1995. - Т.61, №7. - С.63-68.
11. Вовк М.В., Давидюк Ю.Н., Самарай Л.И. Реакции 1-хлоралкилизо-цианатов с тризамещенными тиомочевинами // *Укр. хім. журн.* - 1991. - Т.57, №12. - С.1316-1321.