



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59695 (13) U

(51) МПК

C07D 251/08 (2006.01)

C07D 251/14 (2006.01)

C07D 251/72 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ НОВИХ ПОХІДНИХ ПІРИДО[1,2-а][1,3,5]ТРИАЗИНУ

1

2

(21) u201013366

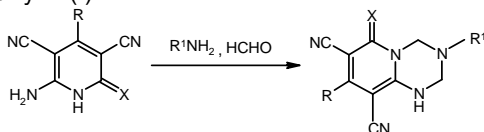
(22) 10.11.2010

(24) 25.05.2011

(46) 25.05.2011, Бюл.№ 10, 2011 р.

(72) КРИВОКОЛИСКО СЕРГІЙ ГЕННАДІЙОВИЧ,  
ДОЦЕНКО ВІКТОР ВІКТОРОВИЧ, ФРОЛОВ КОС-  
ТЯНТИН ОЛЕКСАНДРОВИЧ(73) СХІДНОУКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІ-  
ВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ВОЛОДИМИРА ДАЛЯ(57) Спосіб одержання нових похідних піридо[1,2-а][1,3,5]триази́ну, який **відрізняється** тим, що до 6-аміно-3,5-дицианопіридин-2(1H)-тіонів та -селенонів (II), у етанолі, додають первинні аміни та формальдегід, у м'яких умовах реакції Манніха, та нагрівають до повного розчинення, вихід цільових продуктів (I) знаходиться в межах 46-72 %.

Корисна модель відноситься до галузі органічного синтезу і може бути використана у синтезі похідних піридо[1,2-а][1,3,5]триази́ну загальної формули (I)



де, R, R<sup>1</sup> = алкіл, арил, гетарил; R = H, SMe; X = S, Se.

Наведені сполуки можуть знайти своє застосування як біологічно активні речовини, зокрема, серед піридо[1,2-а][1,3,5]триази́нів знайдені антигельмінтні препарати [1], антагоністи 5-гідрокситриптамінових рецепторів [2].

Сполуки (I), їх отримання, властивості й використання в патентних виданнях не описані.

Найбільш зручним методом анелювання 1,3,5-тіадіазинового циклу є подвійне амінометилування по Манніху 2-меркаптоазолів та -азинів. Вказана реакція носить загальний характер та з успіхом була використана для отримання похідних сим-триазоло[3,4-б][1,3,5]тіадіази́на [3], тіазоло[3',4':1,5][1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,5]тіадіази́на [4], імідазо[2,1-б][1,3,5]тіадіази́на [5, 6], 1,2,4-тіадіазино[3,2-б][1,3,5]тіадіази́на [6] та 1,3,5-

тіадіазино[3,2-а]бензімідазола [7]. У випадку похідних піридин-2-тіолата реакція Манніха протікає неоднозначно, в залежності від будови амінометилуючого субстрату приводить до похідних піридо[2,1-б][1,3,5]тіадіази́на [8], 3,7-діазабіцикло[3.3.1]нона́на (біспіди́на) [9] або 3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]триде́ц-2-є́на [10].

Завданням корисної моделі є розробка способу отримання похідних піридо[1,2-а][1,3,5]триази́ну (I).

Поставлене завдання досягається тим, що у способі одержання нових похідних піридо[1,2-а][1,3,5]триази́ну, який характеризується тим, що до 6-аміно-3,5-дицианопіридин-2(1H)-тіонів та -селенонів (II) [11-33], у етанолі, додають первинні аміни та формальдегід, у м'яких умовах реакції Манніха, та нагрівають до повного розчинення. Виходи цільових продуктів (I) знаходяться в межах 46-72 %. Показано, що наявність аміногрупи в положенні 6 вихідних піридинів визначає регіонаправленість реакції, при цьому вказані сполуки виступають як N,N-, а не N,S(Se)-бінуклеофіли.

Технічний результат - створення способу одержання нових сполук, похідних піридо[1,2-а][1,3,5]триази́ну (I).

(13) U

(11) 59695

(19) UA

Одержані продукти мають достатню чистоту для аналізу та для подальшого використання, їх будова доведена за допомогою ІЧ- і ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопії, елементного аналізу.

Корисна модель підтверджується наступними прикладами, які ілюструють, але не обмежують її об'єм.

#### Приклад 1.

Суспензію 2 ммоль тіона (II,  $\text{R} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{X} = \text{S}$ ) в 20 мл етанолу нагрівають до повного розчинення, відфільтровують через паперовий фільтр, до фільтрату добавляють первинний амін ( $\text{R}_1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ) та надлишок (3.5 мл) 37 %-ного водного  $\text{CH}_2\text{O}$  (формаліну). Суміш кип'ятять 2-3 хвилини при інтенсивному перемішуванні. Осад, що утворився, відділяють та перекристалізують з суміші ДМФА-ЕтОН (1:1). Вихід сполуки (I,  $\text{R} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R}_1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{X} = \text{S}$ ) – 48 %, т. пл. 238-240 °C. Елементний аналіз, знайдено (%): C, 62.94; H, 3.87; N, 16.80.  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{S}$ . Розраховано (%): C, 63.23; H, 3.86; N, 16.76. ІЧ-спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3200 (NH), 2206, 2225 (2CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J, Гц): 9.61 (1H, розш. с, NH); 7.56 (4H, кв,  $^3J = 8.4$ , 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ ); 7.05 (4H, кв,  $^3J = 8.3$ , 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ ); 6.04 (2H, розш. псевдо-с, H-4); 5.06 (2H, розш. псевдо-с, H-2); 2.21 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ).

#### Приклад 2.

Аналогічно прикладу 1 з тіона (II,  $\text{R} = \text{фур-2-ил}$ ,  $\text{X} = \text{S}$ ) та аміна ( $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{Ph}$ ) отримано сполуку (I,  $\text{R} = \text{фур-2-ил}$ ,  $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{X} = \text{S}$ ), вихід – 64 %, т. пл. > 300 °C. Елементний аналіз, знайдено (%): C, 63.89; H, 4.06; N, 18.80.  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$ . Розраховано (%): C, 64.33; H, 4.05; N, 18.75. ІЧ-спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3210 (NH), 2203, 2215 (2CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 9.16 (1H, розш. с, NH); 8.10 (1H, м, H-5<sub>фурил</sub>); 7.38 (1H, м, H-3<sub>фурил</sub>); 7.32 (5H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 6.82 (1H, м, H-4<sub>фурил</sub>); 5.36 (2H, розш. псевдо-с, H-2); 3.85 (2H, розш. с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ).

#### Джерело інформації:

[1] R. J. Bochis, GB Pat. 1503046 (1978). Avail. URL: <http://espacenet.com/>.

[2] Y. Watanabe, H. Usui, S. Kobayashi, H. Yoshiwara, T. Shibano, T. Tanaka, Y. Morishima, M. Yasuoka, M. Kanao, J. Med Chem., 35, 189 (1992).

[3] Z. Wang, Haoxin Shi, Haijian Shi, Synth Commun., 31, 2841 (2001).

[4] S. Yadav, Lai Dhar, A. Vaish, S. Sharma, J. Agric. Food Chem., 42, 811 (1994).

[5] К. А. Фролов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, Изв. АН, Сер. хим., 2158 (2005).

[6] Z. A. Hozcin, J. Chem. Res. (S), 3, 99 (2000).

[7] A. A. O. Sarhan, S. H. Abdel-Hafez, H. El-Sherief, T. Abdel-Fadl, Synth Commun., 36, 987 (2006).

[8] В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, А. Н. Чернега, В. П. Литвинов, ДАН, 389, 763 (2003).

[9] В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, ХГС, 1695 (2005). [Chem. Heterocycl. Contr., 41, 1428 (2005)].

[10] В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, Изв. АН, Сер. хим., 2605 (2005).

[11] Shestopalov A. M., Sharanin Yu. A., Litvinov V. P., Mortikov V. Yu., Nesterov V. N. // J. Gen. Chem. USSR. 1987. 57. 959.

[12] Dyachenko V. D., Nesterov V. N., Struchkov Yu. T., Sharanin Yu. A., Shklover V. E. // J. Gen. Chem. USSR. 1989. 59. 881.

[13] Sharanin Yu. A., Dyachenko V. D. // J. Gen. Chem. USSR. 1987. 57. 1662.

[14] Sharanin Yu. A., Dyachenko V. D., Turov A. V. // J. Gen. Chem. USSR. 1990. 60. 2750.

[15] Sharanin Yu. A., Shestopalov A. M., Litvinov V. P., Klokol G. V., Mortikov V. Yu., Demerkov A. S. // Zhurnal Organic. Khim. 1988. 24. 854.

[16] Sharanin Yu. A., Promonenkov V. K., Shestopalov A. M., Nesterov V. N., Melenchuk S. N. // Zhurnal Organic. Khim. 1989. 25. 622.

[17] May B. C.H., Zorn J. A., Witkop J., Sherrill J., Wallace A. C., Legname G., Prusiner S. B., Cohen F. E. // J. Med. Chem. 2007. 50. 65.

[18] Пат. WO 2005/34950 (2005).

[19] Пат. US2001/27196 (2001).

[20] Frolova N. G., Zav'yalova V. K., Litvinov V. P. // Russ. Chem. Bull. 1996. 45. 893.

[21] Dyachenko V. D., Krivokolysko S. G., Nesterov V. N., Litvinov V. P. // Chem. Heterocycl. Contr. 1997. 33. 1430.

[22] Elnagdi M. H., Ghazlan S. A. S., Abdelrazek F. M., Selim M. A. // J. Chem. Res. 1991.5. 1021.

[23] Elkholy Y. M. // Chem. Heterocycl. Comp. 2002. 38. 1342.

[24] Elnagdi M. H., Erian A. W. // Bull. Soc. Chim. France. 1995.132. 920.

[25] Issac Y. A., Ali M. S., Erian A. W. // Scientia Pharm. 2000. 68. 389.

[26] Hussein A. M., Hafez I. S. A., Elnagdi M. H. // J. Chinese Chem. Soc. 2000. 47. 347.

[27] Sharanin Yu. A., Shestopalov A. M., Nesterov V. N., Melenchuk S. N., Promonenkov V. K.; et al. // Zhurnal Organic. Khim. 1989. 25. 1323.

[28] Dyachenko V. D., Krivokolysko S. G., Nesterov V. N., Litvinov V. P. // Chem. Heterocycl. Comp. 1997. 33. 1430.

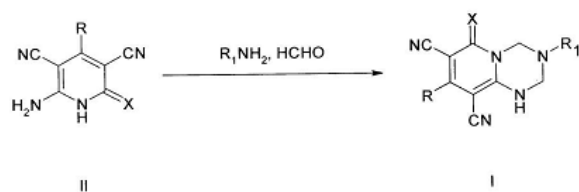
[29] Dyachenko V. D., Krivokolysko S. G., Sharanin Yu. A., Litvinov V. P. // Russ. J. Org. Chem. 1997.55. 1014.

[30] Attia A.M. E., Ismail A. E.-H.A.A. // Tetrahedron. 2003. 59. 1749.

[31] El-Torgoman A. M., El-Kousy S. M., Kandeel Z. E.-Sh. // Z. Naturforsch. B: Chem. Sc. 1987.42. 107.

[32] Elnagdi M. H., Harb A. F. A., Elghandour A. H. H., Hussien A. H. M., Metwally S. A. M. // Gazzetta Chim. Ital. 1992.122. 299.

[33] Dyachenko V. D., Litvinov V. P. // Chem. Heterocycl. Comp. 1998. 34. 188.



Фиг.