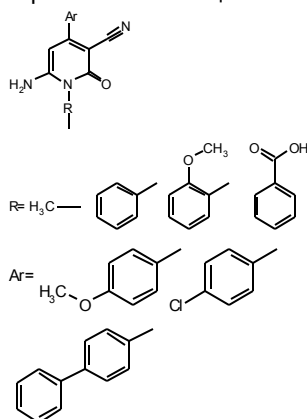


Даний винахід стосується галузі органічної хімії, зокрема хімії гетероциклічних сполук, а саме способу отримання 1-заміщених 6-аміно-3-ціанопіридонів-2 загальної формули I,

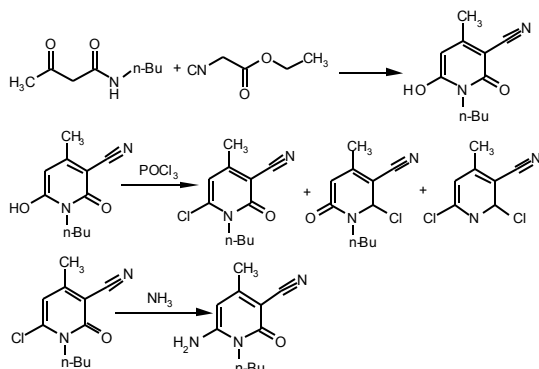


які можуть бути застосовані як фізіологічно активні речовини в медицині або проміжні продукти при їх синтезі.

Відомі такі способи отримання 1-заміщених 6-аміно-3-ціанопіридонів-2.

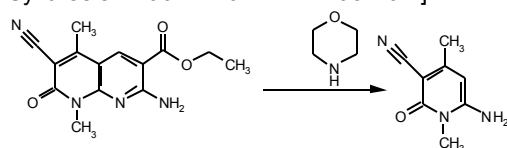
Отримання 6-окси-1,4-диметил-3-ціанопіридону-2 конденсацією етилціаноацетату та N-бутилацетоацетаміду в присутності етилату натрію, перетворення його на 1,4-диметил-6-хлор-3-ціанопіридон-2 реакцією з хлорокисом фосфору та взаємодія останнього з рідким аміаком в автоклаві [Katritzky, Alan R., Rachwald, Stanislaw. II Regioselective conversion of 3-cyano-6-hydroxy-2-pyridones into 3-cyano-6-amino-2-pyridones // J.Heterocycl. Chem. - 1995. - Vol. 32(3). - P.1007-1010.], як зображено на схемі 1

Схема 1



Недоліком цього способу є необхідність контактувати з токсичними оксихлоридом фосфору та рідким аміаком. А також необхідність проведення амінування в автоклаві при високому тиску та необхідність розділяти суміш продуктів на другій стадії. Основним недоліком є те, що таким способом була отримана лише одна сполука.

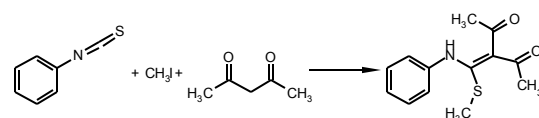
Інший спосіб полягає в деструкції 7-аміно-6-етоксикарбоніл-1,4-диметил-2-оксо-3-ціано[1,8]нафтирідину при кип'ятінні в морфоліні [Mekheimer, Ramadan Ahmed // A New Approach to the Synthesis of Polyfunctionally Substituted 1,8-Naphthyridin-2-one Derivatives from 6-Azidopyridones: A Novel Thermal Decomposition to 6-Aminopyridones. // Synthesis - 2001. - Vol. 1. - P.103-107.]:

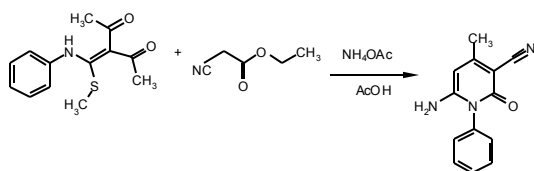


Недоліком цього способу є трудомісткість та складність отримання вихідної речовини шість стадій, а також обмежений перелік цільових сполук, обумовлений вузькою базою вихідних сполук.

Найбільш близьким за технічним результатом є наступний спосіб отримання 1-заміщених 6-аміно-3-ціанопіридонів-2. Взаємодія фенілізотіоціанату з ацетилацетоном та метиліодидом веде до утворення проміжної сполуки, нагрівання якої з етилціаноацетатом, оцтовою кислотою та ацетатом амонію дає цільовий продукт [Al-Afaleq, Eljazi // A facile method for the synthesis of novel pyridinone derivatives via ketene N, S-acetals // Synth. Commun. - 2001. - Vol. 31(22). - P.3557-3568.], як зображено на схемі 2

Схема 2



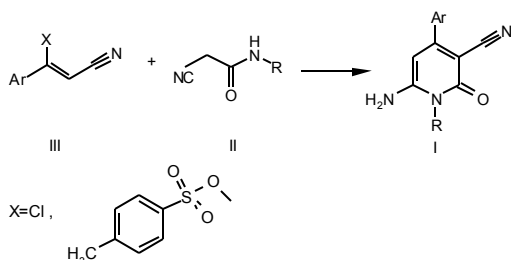


Недоліком цього способу є необхідність контактувати з токсичним фенілізотіоціанатом, який є сильним алергеном, в процесі реакції виділяється леткий та токсичний метил меркаптан і обмежений перелік цільових сполук, обумовлений вузькою базою вихідних речовин.

В основу винаходу поставлено задачу створити новий більш зручний спосіб отримання 1-заміщених 6-аміно-3-ціанопіридонів-2 шляхом циклізації N-монозаміщених ціанацетамідів з  $\beta$ -заміщеними нітрилами коричневих кислот під дією основ, за рахунок чого забезпечити розширення асортименту сполук типу I без суттєвих ускладнень процедури їх отримання.

Поставлена задача вирішується при здійсненні способу отримання 1-заміщених 6-аміно-3-ціанопіридонів-2 загальної формули I, який полягає в тому, що N-монозаміщені ціанацетаміди загальної формули II та (3-заміщені нітрили коричневих кислот III, де R та Ar мають наведені вище значення, обробляють основою, як основу використовують гідроксид калію або етилат натрію, як зображено на схемі 3.

Схема 3



Винахід підтверджується нижченаведеними прикладами.

Методики синтезу 1-заміщених 6-аміно-3-ціанопіридонів-2.

#### Приклад 1

##### Методика А

0,02моль  $\beta$ -заміщеного нітрилу коричневої кислоти та 0,02моль N-монозаміщеного ціанацетаміду розчиняють у 15мл диметилсульфоксиду. До отриманого розчину при інтенсивному перемішуванні по краплях додають розчин 0,04моль гідроксиду калію в 3-мл води. Отриману суміш залишають на дві доби, потім виливають на воду, осад, що утворився, відфільтровують, перекристалізують з відповідного розчинника.

##### Методика В

0,042моль натрію розчиняють в 50мл безводного етилового спирту. До розчину етилату натрію присипають суміш 0,02моль (3-заміщеного нітрилу коричневої кислоти та 0,02моль N-монозаміщеного ціанацетаміду. Реакційну суміш кип'ятять протягом трьох годин, виливають на воду, осад, що утворився, відфільтровують, перекристалізують з відповідного розчинника.

#### Приклад 2

6-Аміно-1-метил-4-(4-хлорофеніл)-3-ціанопіридон-2.  $C_{13}H_{10}N_3ClO$  ( $M_r=259,5$ ).

Методика В. Вихід 64%, Т.топл. 251°C (з оцтової кислоти). 14 спектр (таблетки з KBr),  $\nu$ , см-1: 2221 ( $C\equiv N$ ).

Мас-спектр (високоєфективний рідинний хроматограф "Agilent 1100 Series", оснащений мас-селективним детектором "Agilent LC/MSD SL"),  $m/z$ : 262; 260. ЯМР  $^1H$  (у ДМСО- $d_6$ , Varian Mercury 400 з робочою частотою 400МГц),  $\delta$ , м.ч: 3,4 (3H, с), 5,6 (1H, с), 7,6 (2H, д), 7,8 (2H, д), 7,8 (2H, ш. с).

#### Приклад 3

6-Аміно-1-метил-4-(4-метоксифеніл)-3-ціанопіридон-2.  $C_{14}H_{13}N_3O_2$  ( $M_r=255$ ).

Методика В. Вихід 61%, Т.топл. 270-272°C (з оцтової кислоти). 14 спектр (таблетки з KBr),  $\nu$ , см-1: 2204 ( $C\equiv N$ ).

Мас-спектр,  $m/z$  256; 255. ЯМР  $^1H$  (у ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч: 3,4 (3H, с), 3,8 (3H, с), 5,6 (1H, с), 7,1 (2H, д), 7,4 (2H, д), 7,3 (2H, ш. с).

#### Приклад 4

6-Аміно-1-метил-4-(4-фенілфеніл)-3-ціанопіридон-2.  $C_{19}H_{15}N_3O$  ( $M_r=301$ ).

Методика В. Вихід 62%, Т.топл. 310-311°C (з оцтової кислоти). 14 спектр (таблетки з KBr),  $\nu$ , см-1: 2211 ( $C\equiv N$ ).

Мас-спектр,  $m/z$  302; 301. ЯМР  $^1H$  (у ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч: 3,4 (3H, с), 5,7 (1H, с), 7,4 (1H, т), 7,5 (2H, т), 7,6 (2H, д), 7,7 (2H, ш. с), 7,72 (2H, д), 7,8 (2H, д).

#### Приклад 5

6-Аміно-4-(4-метоксифеніл)-1-феніл-3-ціанопіридон-2.  $C_{19}H_{15}N_3O_2$  ( $M_r=317$ ).

Методика А. Вихід 50%, Т.топл. >310°C (з диметилформаміду). 14 спектр (таблетки з KBr),  $\nu$ , см-1: 2204 ( $C\equiv N$ ). Мас-спектр,  $m/z$  318; 317. ЯМР  $^1H$  (у ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч: 3,8 (3H, с), 5,7 (1H, с), 6,7 (2H, ш. с), 7 (2H, д), 7,3 (2H, д), 7,6 (5H, м).

#### Приклад 6

6-Аміно-1-феніл-4-(4-хлорофеніл)-3-ціанопіридон-2.  $C_{18}H_{12}ClN_3O$  ( $M_r=321,5$ ).

Методика А. Вихід 60%, Т.топл. >310°C (з диметилформаміду). 14 спектр (таблетки з KBr),  $\nu$ , см-1: 2204 ( $C\equiv N$ ). Мас-спектр,  $m/z$  324; 323; 322. ЯМР  $^1H$  (у ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч: 5,6 (1H, с), 7,35 (2H, д), 7,6 (7H, м).

#### Приклад 7

6-Аміно-4-(4-фенілфеніл)-1-феніл-3-ціанопіридон-2.  $C_{24}H_{17}N_3O$  ( $M_r=363$ ).

Методика А. Вихід 66%, Т.топл. >310°C (з оцтової кислоти). 14 спектр (таблетки з KBr),  $\nu$ , см-1: 2204 (C≡N). Мас-спектр, m/z: 364; 363. ЯМР  $^1\text{H}$  (у ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч: 5,6 (1H, c), 7,34 (2H, д), 7,42 (1H, т), 7,54 (3H, м), 7,6 (2H, т), 7,66 (2H, д), 7,75 (2H, д), 7,84 (2H, д).

Приклад 8

6-Аміно-4-(4-метоксифеніл)-1-(2-метоксифеніл)-3-ціанопіридон-2.  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$  (Mr=347).

Методика А. Вихід 56%, Т.топл. >310°C (з оцтової кислоти). 14 спектр (таблетки з KBr),  $\nu$ , см-1: 2204 (C≡N). Мас-спектр, m/z: 348; 347. ЯМР  $^1\text{H}$  (у ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч: 3,8 (3H, c), 3,85 (3H, c), 5,6 (1H, c), 6,75 (2H, ш. c), 7,1 (2H, д), 7,18 (3H, м), 7,49 (1H, т), 7,55 (2H, д).

Приклад 9

6-Аміно-1-(2-метоксифеніл)-4-(4-хлорофеніл)-3-ціано-піридон-2.  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$  (Mr=351,5).

Методика А. Вихід 67%, Т.топл. >310°C (з оцтової кислоти). 14 спектр (таблетки з KBr),  $\nu$ , см-1: 2211 (C≡N). Мас-спектр, m/z: 354; 352. ЯМР  $^1\text{H}$  (у ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч: 3,85 (3H, c), 5,6 (1H, c), 6,8 (2H, ш. c), 7,2 (3H, м), 7,6 (2H, д), 7,45 (3H, м).

Приклад 10

6-Аміно-1-(2-метоксифеніл)-4-(4-фенілфеніл)-3-ціанопіридон-2.  $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$  (Mr=393).

Методика А. Вихід 66%, Т.топл. >310°C (з оцтової кислоти). 14 спектр (таблетки з KBr),  $\nu$ , см-1: 2219 (C≡N). Мас-спектр, m/z: 394; 393. ЯМР  $^1\text{H}$  (у ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч: 3,8 (3H, c), 5,7 (1H, c), 7,12 (1H, т), 7,28 (2H, м), 7,42 (1H, т), 7,52 (3H, т), 7,66 (2H, д), 7,76 (2H, д), 7,82 (2H, д).

Приклад 11

6-Аміно-1-(2-карбоксифеніл)-4-(4-хлорофеніл)-3-ціанопіридон-2.  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3$  (Mr=365,5).

Методика А. Вихід 76%, Т.топл. >310°C (з диметилформаміду). 14 спектр (таблетки з KBr),  $\nu$ , см-1: 2204 (C≡N). Мас-спектр, m/z: 368; 366. ЯМР  $^1\text{H}$  (у ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч: 5,7 (1H, c), 7,25 (2H, ш. c), 7,39 (1H, д), 7,68 (1H, т), 7,79 (1H, т), 7,58 (4H, дд), 8,12 (1H, д).

Таким чином, результатом винаходу є спрощення синтезу 6-аміно-3-ціанопіридонів-2 загальної формули I, внаслідок зменшення стадій та усунення токсичних реагентів.