



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **100738** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)
C07D 293/00

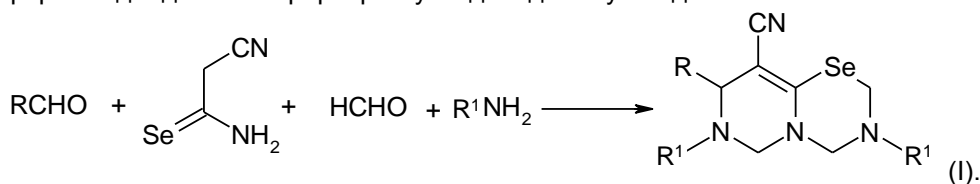
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2010 14946	(72) Винахідник(и): Кривоколіско Сергій Геннадійович (UA), Фролов Костянтин Олександрович (UA)
(22) Дата подання заявки: 13.12.2010	
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.01.2013	(73) Власник(и): СХІДНОУКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ВОЛОДИМИРА ДАЛЯ, квартал Молодіжний, 20-а, м. Луганськ, 91034, Україна (UA)
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.01.2012, Бюл.№ 1	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.01.2013, Бюл.№ 2	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Frolov K. A., Krivokolysko S. G. et al. Cascade synthesis of pyrimido-[4,3-b][1,3,5] selenadiazine derivatives // Chemistry of Heterocyclic Compounds. - 2009. - Vol. 45, No. 2. - P. 255-256

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ ПІРИМІДО[4,3-*b*][1,3,5]СЕЛЕНАДІАЗИНУ

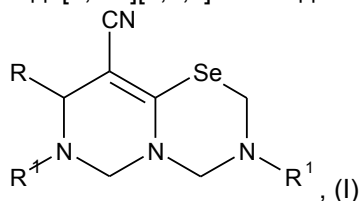
(57) Реферат:

Винахід стосується способу одержання похідних піримідо[4,3-*b*][1,3,5]селенадіазину загальної формули (I), в якому однореакторно полікомпонентно конденсують альдегід RCHO, де R = CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, Ph, C₄H₃S, C₄H₃O, 4-Me₂NC₆H₄, ціаноселеноацетамід, первинний амін R¹NH₂, де R¹ = 4-MeC₆H₄, CH₂Ph, 4-FC₆H₄, Ph, CH₃, 4-MeOC₆H₄, 4-EtOC₆H₄, та формальдегід в атмосфері аргону та доводять суміш до кипіння



UA 100738 C2

Винахід належить до галузі органічного синтезу і може бути використаний у синтезі похідних піримідо[4,3-b][1,3,5]селенадіазину загальної формули (I)



де R=алкіл, арил, гетарил;

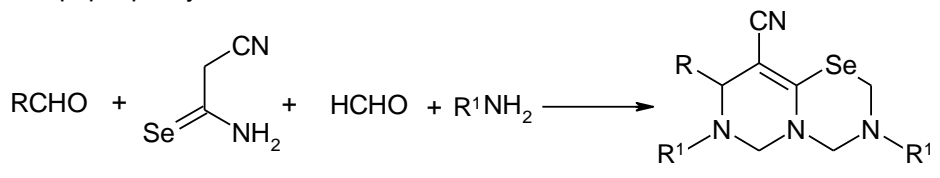
5 R¹=алкіл, арил, гетарил, CH₂Ar, CH₂Het;

які можуть бути використані як потенційно біологічно активні сполуки з направленою фармакологічною активністю, та як вихідні речовини для синтезу нових похідних. Сполуки (I), їх одержання, властивості і використання в патентних виданнях не описані.

Відомі структурні аналоги 1,3,5-селенадіазину не є конденсованими структурами та їх синтез має поодинокі приклади: полікомпонентна реакція бензиламіну, гідроселеніду натрію та формальдегіду з арилселеноізоціанатами у кислому середовищі [1], взаємодія хлоридів 1,3-біс(диметиламіно)-1,3-дихлор-2-азапропенілія з селеноамідами або з селеносечовинами [2, 3], взаємодія хлорнокислого 3-діалкіл-1-арил-1-хлор-2-азапроп-1-еніліденімінію з N-ацилселеносечовинами [4], рециклізація похідних 1,3,5-оксаселеназину [5, 6] та солі 1,2,4-селенадіазоліа [7]. Визначною рисою відомих сполук є відсутність піримідинового циклу, конденсованого з 1,3,5-селенадіазиним фрагментом. Найбільш близьким способом одержання сполук, що заявляються, є одnoreакторна каскадна реакція Манніха, виходячи з тієн-2-ілметилєнціаноселєноацетаміду, первинного аміну та надлишку HCHO [8]. Недоліком цього способу синтезу є відсутність великої кількості R-2-ілметилєнціаноселєноацетамідів та помірні виходи цільових сполук, що значно обмежує можливу кількість похідних піримідо[4,3-b][1,3,5]селєнадіазинів.

Задачею винаходу є створення способу одержання похідних піримідо[4,3-b][1,3,5]селєнадіазину.

Поставлена задача досягається тим, що здійснюють одnoreакторну полікомпонентну конденсацію відповідного альдегіду, ціаноселєноацетаміду, первинного аміну та формальдегіду у атмосфері аргону.



де R=алкіл, арил, гетарил;

R¹=алкіл, арил, гетарил, CH₂Ar, CH₂Het.

30 Структура сполук, що заявляються, підтверджується спектрами ЯМР ¹H, знятими на приладі Bruker Avance II 400 (399.97 МГц) в ДМСО-d₆ (внутрішній стандарт ТМС), ІЧ-спектри отримували на спектрофотометрі ІЧС-29 у вазеліновій олії. Елементний аналіз проводили на приладі "Perkin-Elmer C, H, N-Analyzer". Контроль індивідуальності синтезованих сполук впроваджували методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254 у системі ацетон-гептан (1:1), проявлення - пари йоду, ІЧ-детектор.

Одержані продукти мають достатню чистоту для аналізу та для подальшого використання.

Технічний результат - створення полікомпонентного способу одержання похідних піримідо[4,3-b][1,3,5]селєнадіазину (I).

Винахід ілюструється наступними прикладами, які не обмежують його об'єм.

40 Приклад 1.

До суміші 0,2 г (1,4 ммоль) ціаноселєноацетаміду та 0,13 мл (1,4 ммоль) тіофєн-2-карбальдегіду у 15 мл EtOH додають 1 краплю N-метилморфоліну та перемішують 0,5 год. До розчинення вихідних реагентів, далі додають 0,24 мл (3 ммоль) 4-флуораніліну та надлишок 2,0 мл (10 ммоль) 37 %-ного розчину формальдегіду. Реакційну масу кип'ятять 3 хвилини, розчин відфільтровують крізь паперовий фільтр та залишають на 24 год. при ~ 20 °С. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають EtOH. При необхідності перекристалізують із ацетону чи диметилформаміду. Одержують сполуки, які являють собою дрібнокристалічні порошки, мають колір від кремового до бордового, добре розчиняються у ацетоні, ДМФА і ДМСО, та помірно розчиняються у EtOH. 8-(Тієн-2-ил)-3,7-ди(4-фторфєніл)-3,4,7,8-тетрагідро-2Н,6Н-піримідо[4,3-b][1,3,5]селєнадіазин-9-карбонітрил. Вихід 66 %. Т.пл. 158-160 °С. ІЧ-спектр

ν/cm^{-1} : 2158 ($\text{O}\equiv\text{N}$); 1590 ($\text{C}=\text{C}$). ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$): 4.45 (2H, д.д., $^2J=12.8$, SeCH_2N); 4.83 (2H, д.д., $^2J=11.5$, NCH_2N); 5.10 (с, 1H, $\text{C}(8)\text{H}$); 5.27 (2H, д.д., $^2J=11.0$, NCH_2N); 6.91-6.97 (м, 8H, 2Ar); 7.05-7.09 (м, 2H, тієніл $\text{C}(3)\text{H}$, $\text{C}(4)\text{H}$); 7.32 (м, 1H, тієніл $\text{C}(5)\text{H}$). Знайдено (%): С, 53.72; Н, 4.06; N, 12.53. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{SSe}$. Вираховано (%): С, 54.06; Н, 4.02; N, 12.61.

Приклад 2. Аналогічним чином, виходячи з тіофен-2-карбальдегіду та 4-метиланіліну, одержують похідні піримідо[4,3-*b*][1,3,5]селенадіазину. 3,7-Ди(4-метилфеніл)-8-(тієн-2-іл)-3,4,7,8-тетрагідро-2H,6H-піримідо[4,3-*b*][1,3,5]селенадіазин-9-карбонітрил. Вихід 57 %. Т.пл. 173-175 °С. ІЧ-спектр ν/cm^{-1} : 2165 ($\text{O}\equiv\text{N}$); 1605 ($\text{C}=\text{C}$). ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$): 2.30, 2.31 (обидва с, по 3H, 2(4- $\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4$)); 4.46 (2H, д.д., $^2J=12.8$, SeCH_2N); 4.83 (2H, пош. псевдо-с, NCH_2N); 5.13 (1H, с, $\text{C}(8)\text{H}$); 5.27 (2H, д.д., $^2J=10.9$, NCH_2N); 6.86-7.01 (10H, м, 2Ar, тієніл $\text{C}(3)\text{H}$, $\text{C}(4)\text{H}$); 7.31 (1H, м, тієніл $\text{C}(5)\text{H}$). Знайдено (%): С 60.12; Н 4.87; N 11.53. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{SSe}$. Вираховано (%): С 61.09; Н 4.92; N 11.40.

Джерело інформації:

[1] G. Suchar, R. Stefko, Chem. Zvesti, 36, 419 (1982).

[2] I. Shibuya, H. Nakanishi, Bull. Chem. Soc. Jpn., 60, 2686 (1987).

[3] Jpn Pat. 62106088.

[4] J. Liebscher, H. Hartmann, DD Pat. 126309; Chem. Abstr., 88, 62425 (1997).

[5] K. Shimada, K. Aikawa, T. Fujita, M. Sato, K. Goto, S. Aoyagi, Y. Takikawa, S. Kabuto, Bull. Chem. Soc. Jpn., 74, 511 (2001).

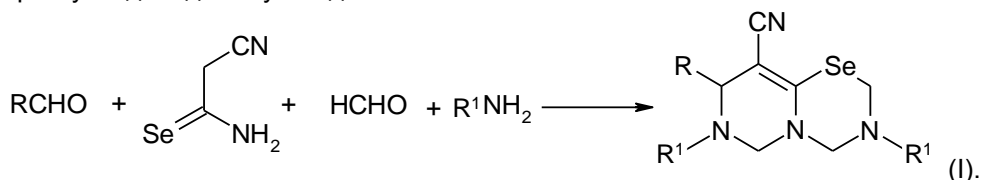
[6] K. Shimada, K. Aikawa, T. Fujita, S. Aoyagi, Y. Takikawa, S. Kabuto, Chem. Lett. 8, 701 (1997).

[7] R. N. Butler, A. Fox, J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1, 394 (2001).

[8] К.А. Фролов, С.Г. Кривоколыско, В.В. Доценко, В.П. Литвинов, Химия гетероцикл. соединений, 2009, 313 [Chem. Heterocycl. Compd., 2009, 45, 255 (Engl. Transl.)].

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб одержання похідних піримідо[4,3-*b*][1,3,5]селенадіазину загальної формули (I), в якому однореакторно полікомпонентно конденсують альдегід RCHO , де $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, Ph, $\text{C}_4\text{H}_9\text{S}$, $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$, 4- $\text{Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, ціаноселеноацетамід, первинний амін R^1NH_2 , де $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, CH_2Ph , 4- FC_6H_4 , Ph, CH_3 , 4- MeOC_6H_4 , 4- EtOC_6H_4 , та формальдегід в атмосфері аргону та доводять суміш до кипіння



Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601