



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **110655**

(13) **U**

(51) МПК

**C07D 239/56** (2006.01)

**C07D 239/66** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	<b>u 2016 02145</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Сливка Наталія Юріївна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>04.03.2016</b>	(73) Власник(и):	<b>СХІДНОЄВРОПЕЙСЬКИЙ</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	<b>25.10.2016</b>		<b>НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ЛЕСІ</b>
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.10.2016, Бюл.№ 20</b>		<b>УКРАЇНКИ,</b>
			<b>пр. Волі, 13, м. Луцьк, 43025 (UA)</b>

## (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 4-МЕТИЛ-2-ЦИНАМІЛТІОПІРИМІДИН-6(1H)-ОНУ

### (57) Реферат:

Спосіб одержання 2-алкенітїопіридину передбачає операцію алкілування вихідного продукту алкілюючим реагентом із розрахунку тіопіридин:алкенілгалогенід=1:1 в диметилформаміді, отриману суміш перемішують, а осад, що утворився, відфільтровують. Попередньо одержують водневий розчин натрієвої солі 4-метил-2-цинамілтіопіримідин-6(1H)-ону нагріванням до 80 °С, охолоджують його до 40 °С і додають цинамілбромід у спирті в співвідношенні 1:1,5. Після чого здійснюють синтез при енергійному перемішуванні, а утворений при цьому відфільтрований осад ідентифікують як 4-метил-2-цинамілтіопіримідин-6(1H)-ону.

UA 110655 U



Корисна модель належить до галузі хімічних технологій, а точніше до органічної хімії і може бути використана для одержання алкенілзаміщених похідних 2-тіоурацилу, яким в свою чергу притаманні висока фізіологічна активність, а тому вони можуть бути використані для виготовлення лікарських препаратів, зокрема антимікробних та антиалергічних. Крім того,

корисна модель може бути використана для одержання алкенілтіозаміщених похідних піримідину чи продуктів алкілювання інших тіозаміщених гетероциклічних сполук в заводських та науково-дослідних лабораторіях.

Відомий спосіб алкілювання по атому сульфуру гетероциклічних сполук відповідними алкілюючими реагентами в диметилформаміді при нагріванні до 70 °С впродовж кількох годин поступово втрачає своє значення, тому що реакція є довготривалим процесом і в результаті її проходження ускладнений процес виділення цільового продукту реакції. Алкілювання відповідної солі тіотієнопіримідинонів цинамілхлоридом в спирті при кип'ятінні впродовж 2-х годин є найбільш поширеним методом одержання алкенілзаміщених піримідинонів [Васькевич Р.И. Синтез производных тиазинопириимидина и их перегруппировка в тиазолотиенопириимидины / Васькевич Р.И., Хрипак С.М., Станинец В.И., Зборовский Ю.Л., Нестеренко А.М., Пироженко В.В. // Украинский химический журнал. - 2000. - Т. 66, № 11. - С. 47-51].

Аналогічним способом при кип'ятінні в спирті одержують 3-алілтїохіназолінони [Зборовский Ю.Л. Синтез производных тиазоло-и тиазино[3,2-α]хиназолинонов / Зборовский Ю.Л., Орысык В.В., Добош А.А., Хрипак С.М., Нестеренко А.М., Станинец В.И. // Украинский химический журнал. - 2002. - Т. 68, № 12. - С. 95-99]. Проте одержання 4-метил-2-цинамілтіопіримідин-6(1H)-ону в таких умовах є низьковихідним і довготривалим процесом.

Найбільш близьким за суттю до запропонованого способу є спосіб одержання 2-алілтїопіридинів дією на ці тіопіридини алілброміду в середовищі диметилформаміду та в присутності 10 % розчину КОН при постійному перемішуванні при кімнатній температурі впродовж 2-х годин. По закінченні реакції реакційну суміш розводять водою, охолоджують до 0 °С і осад, що випав, відфільтровують [Родиновская Л.А. Реакции циклизации нитрилов / Родиновская Л.А., Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М., Литвинов В.П. // Химия гетероциклических соединений. - 1988. - № 6. - С. 805-812].

Спосіб, описаний в даній статті, має суттєві недоліки: значна тривалість усього процесу синтезу (2 год), використання як розчинника диметилформаміду від якого важко висушити продукт реакції та недостатньо високі виходи одержаних алкенілзаміщених сполук внаслідок утворення побічних продуктів.

Задачею, на вирішення якого спрямована корисна модель, що заявляється, є підвищення виходу алкенілзаміщених сполук піримідину та забезпечення умов проведення реакції алкілювання шляхом зміни параметрів та введення нових операцій технологічного процесу.

Поставлена задача вирішується таким чином:

У відомому способі одержання 2-алкенілзаміщених, що передбачає операцію алкілювання вихідного продукту алкілюючим реагентом (як алкілюючий реагент використовують алілбромід) із розрахунку тіопіридин:алкілюючий реагент=1:1 в диметилформаміді, отриману суміш перемішують, а осад, що утворився, відфільтровують, згідно з корисною моделлю, що заявляється, попередньо одержують водневий розчин натрієвої солі 4-метил-2-тіопіримідин-6(1H)-ону нагріванням до 80 °С, охолоджують його до 40 °С і додають цинамілхлорид у спирті в співвідношенні 1:1,5, після чого здійснюють синтез при енергійному перемішуванні, а утворений при цьому відфільтрований осад, ідентифікують одержану речовину як 4-метил-2-цинамілтіопіримідин-6(1H)-ону. Крім того, у способі, що заявляється, як розчинник використовують воду, а витримку реакційної суміші при перемішуванні її встановлюють рівною 5-20 хв.

Заявлений спосіб можна проілюструвати на прикладах, проведених у лабораторних умовах:

Приклад 1.

В літрову тригорлу колбу, устатковану ефективним зворотним холодильником, мішалкою і термометром завантажують 5,0 г (0,03 моль) 4-метил-2-тіопіримідин-6(1H)-ону в 80 мл спирту і 4,2 мл (0,035 моль) бромистого цинамілу в 20 мл спирту. Реакційну суміш кип'ятять протягом 4-х годин. Осад відфільтровують після охолодження, при нагріванні розчиняють у 300 мл води і до охолодженого приливають 15 % розчин NaOH до pH=7-8. Осад, який випав відфільтровують, ретельно промивають водою. Перекристалізацію проводять із суміші вода-спирт (2:1), сушать при 100 °С. Встановленням будови продукту реакції підтверджують одержання 4-метил-2-цинамілтіопіримідин-6(1H)-ону (вихід 48 %).

В результаті технологічного процесу, проведеного в таких умовах (параметри процесу: температура проведення синтезу 65-75 °С, тривалість проведення синтезу 4 год, переведення в

основу за допомогою 15 % розчину NaOH розчинник - етанол) отримують 4-метил-2-цинамілтіопіримідин-6(1H)-ону з відносно низьким виходом.

#### Приклад 2.

До суспензії 5,0 г (0.035 моль) 4-метил-2-тіопіримідин-6(1H)-ону в 30 мл диметилформаміду при кімнатній температурі та перемішуванні послідовно додають 1,4 г (0.035 моль) NaOH та 4,2 мл (0.035 моль) бромистого цинамілу в 20 мл спирту. Реакційну суміш 2 год перемішують при температурі 25 °С, тоді розводять водою, охолоджують до 0 °С і осад, що випав відфільтровують, кристалізують з метанолу. Встановленням будови продукту реакції підтверджують одержання суміші продуктів алкілування та вихідної сполуки.

По закінченні технологічного процесу, проведеного в таких умовах (параметри процесу: температура 25 °С, тривалість проведення синтезу 2 год в присутності NaOH, розчинник-диметилформамід) отримати чистий 4-метил-2-цинамілтіопіримідин-6(1H)-ону без домішок вихідної непрореагованої сполуки не вдалося.

#### Приклад 3.

До 5,0 г (0.035 моль) 4-метил-2-тіопіримідин-6(1H)-ону в 200 мл води додають 2,1 г (0.052 моль) NaOH і нагрівають суміш до повного розчинення до 80 °С, тоді охолоджують її до 40 °С і додають 4,6 мл (0.052 моль) бромистого цинамілу в 20 мл спирту, суміш енергійно перемішують 10 хв, зразу починає утворюватися осад, який після повного охолодження реакційної суміші відфільтровують та перекристалізацією із суміші метанол-вода (1:2) одержують 5,55 г, 86 % білого осаду 4-метил-2-цинамілтіопіримідин-6(1H)-ону.  $T_{пл}$  160-161 °С.

Елементний аналіз для  $C_{14}H_{14}N_2OS$ . Знайдено, %: C 65.23; H 5.53; N 9.97; S 11.95. Вирахувано, %: C 65.11; H 5.42; N 10.55; S 12.41.

ІЧ спектр ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 1670 (C=O). Спектр ПМР в  $DMCO-D_6$  ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 2.21 (3H, с, 4-Me);

3.97(2H, л,  $J = 7.2$ ,  $SCH_2$ ); 6.39 (1H, м, =CH); 6.66 (1H, д,  $J = 10.5$ , =CH- $C_6H_5$ ); 7.23-7.39 (5H, м,  $H_{аром.}$ ); 12.52 (1H, с, NH).

Із наведених даних слідує, що запропонований спосіб (приклад 3) одержання 4-метил-2-цинамілтіопіримідин-6(1H)-ону є доцільним і якісним, тому що в результаті його застосування одержується цільовий продукт алкілування з високим відсотком його виходу.

Отже, оптимальні умови проведення реакції алкілування та виділення цільового продукту реакції дають можливість одержувати алкенілтіозаміщені похідні піримідин-6(1H)-ону з досить високими виходами.

### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб одержання 2-алкенідтіопіридину, що передбачає операцію алкілування вихідного продукту алкілюючим реагентом із розрахунку тіопіридин:алкенілгалогенід=1:1 в диметилформаміді, отриману суміш перемішують, а осад, що утворився, відфільтровують, який **відрізняється** тим, що попередньо одержують водневий розчин натрієвої солі 4-метил-2-цинамілтіопіримідин-6(1H)-ону нагріванням до 80 °С, охолоджують його до 40 °С і додають цинамілбромід у спирті в співвідношенні 1:1,5, після чого здійснюють синтез при енергійному перемішуванні, а утворений при цьому відфільтрований осад ідентифікують як 4-метил-2-цинамілтіопіримідин-6(1H)-ону.

2. Спосіб одержання 2-алкенідтіопіридину за п. 1, який **відрізняється** тим, що як розчинник використовують воду, а витримку реакційної суміші при перемішуванні встановлюють рівною 5-20 хв.

---

Комп'ютерна верстка Т. Вахричева

---

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

---

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