



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87095** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
C07H 19/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2013 07999	(72) Винахідник(и):	Шульгін Віктор Федорович (UA), Гусев Олексій Миколаєвич (UA)
(22) Дата подання заявки:	25.06.2013	(73) Власник(и):	ТАВРІЙСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В.І. ВЕРНАДСЬКОГО,
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	27.01.2014		просп. Академіка Вернадського, 4, м. Сімферополь, АР Крим, 95007 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	27.01.2014, Бюл.№ 2		

(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ 2-(2'-ПІРИДИЛ)-1,4-ДИГІДРО-5Н-1,3,4-БЕНЗОТРИАЗЕПІН-5-ОНУ

(57) Реферат:

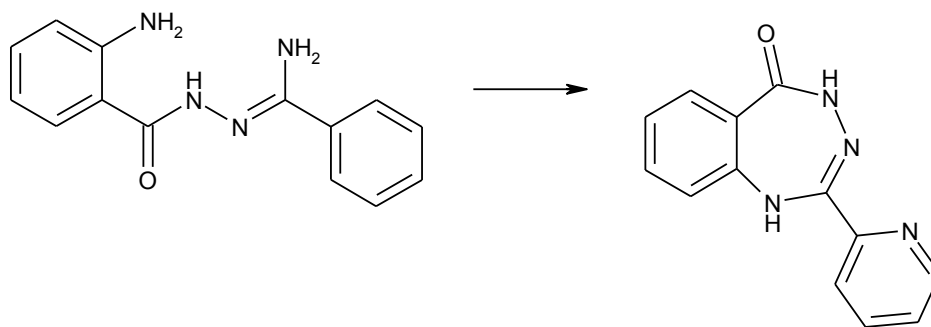
Спосіб синтезу 2-(2'-піридил)-1,4-дигідро-5Н-1,3,4-бензотриазепін-5-ону включає нагрівання N-(2-амінофеніл)-2-піридиламідазону, охолодження суміші, відфільтрування осаду та промивку. N-(2-Амінофеніл)-2-піридиламідазон нагрівають і витримують при температурі 240-245 °С протягом 10-20 хвилин, потім до нагрітого до 60-70°С розчину 3-(піридин-2-іл)-5-(2-амінофеніл)-1Н-1,2,4-триазолу додають при перемішуванні бензальдегід, реакційну суміш перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником, осад, що утворився, промивають холодним етанолом і висушують на повітрі, потім отриманий 5-феніл-2-(2'-піридил)-7,8-(3-метилбензо)-6,5-дигідро-1,3,6-триазаіндолізін кип'ятять в етанолі з гептагідратом сульфату цинку, залишок випаровують та перекристалізують з ізопропілового спирту.

UA 87095 U

Корисна модель належить до галузі синтезу 1,3,4-бензотриазепін-5-онів. Серед гетероциклів даного класу знайдено сполуки, що порівняні за терапевтичною дією з діазепамом і еленіумом [O. Morgenstern. Chemistry and biological activity of 1,3,4-benzotriazepines, part3 // Pharmazie-2000. -V. 55. -N 12. -P. 871-890]. Є вказівки на те, що деякі бензо-1,3,4-триазепіни виявляють

протипухлинну активність. Було знайдено, що 2-аміно-5-феніл-7-хлорбензо-1,3,4-триазепін і його аналоги призводять до зниження рівня глюкози в крові [O. Morgenstern, P. H. Richter. Chemistry and biological activity of 1,3,4-benzotriazepines. Part 2. // Pharmazie. 1992. - Bd. 47. -N 9. - S. 655].

Але способи синтезу цих сполук розроблені недостатньо повно. Особливо це стосується синтезу 1,3,4-бензотриазепін-5-онів, що містять у другому положенні семичленного гетероциклу піридинний замісник. Єдиний метод одержання 2-(2-піридил)-3,4-дигідро-1,3,4-бензотриазепін-5-ону, що описаний в літературі, характеризується низьким виходом: 21 % від теоретично можливого [Takanashi M., Onizawa S., Saton T. // Bull. Chem. Soc. Jap.-1974... v. 47.- № 11.- P. 2724].



[Takanashi M., Onizawa S., Saton T. // Bull. Chem. Soc. Jap.-1974.- V. 47,- № 11.- P. 2724].

Недоліком аналога є низький вихід цільового продукту реакції - 21 %.

В основу корисної моделі поставлена задача розробки способу синтезу 2-(2-піридил)-3,4-дигідро-1,3,4-бензотриазепін-5-ону з високим виходом цільового продукту.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі синтезу 2-(2-піридил)-3,4-дигідро-1,3,4-бензотриазепін-5-ону, що включає нагрівання N-(2-амінофеніл)-2-піридиламідазону, охолодження суміші, відфільтрування осаду та промивку, згідно з корисною моделлю, N-(2-амінофеніл)-2-піридиламідазон нагрівають і витримують при температурі 240-245 °С протягом 10-20 хвилин, потім до нагрітого до 60-70 °С розчину 3-(піридин-2-іл)-5-(2-амінофеніл)-1Н-1,2,4-триазолу додають при перемішуванні бензальдегід, реакційну суміш перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником, осад, що утворився, промивають холодним етанолом і висушують на повітрі, потім отриманий 5-феніл-2-(2'-піридил)-7,8-(3-метилбензо)-6,5-дигідро-1,3,6-триазаіндолізін кип'ятять в етанолі з гептагідратом сульфату цинку, залишок випаровують та перекристалізують з ізопропілового спирту. Спосіб дозволяє отримати 151 мг 2-(2-піридил)-3,4-дигідро-1,3,4-бензотриазепін-5-ону у вигляді жовтих голчатих кристалів і дає більш високий вихід цільового продукту: 67 % порівняно з 21 %.

На кресленні запропонована схема одержання 2-(2-піридил)-3,4-дигідро-1,3,4-бензотриазепін-5-ону.

Спосіб синтезу реалізується наступним чином.

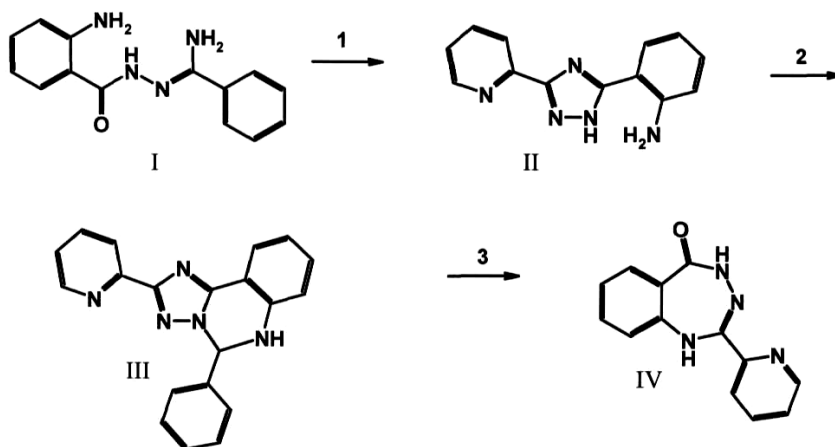
Стадія 1. N-(2-Амінофеніл)-2-піридиламідазон (сполука I) (2,55 г) нагрівали до топлення і витримували при температурі 240-245 °С 10 хвилин. Остиглий продукт є практично чистим 3-(піридин-2-іл)-5-(2-амінофеніл)-1Н-1,2,4-триазолом (сполука II). Вихід є близьким до кількісного.

Стадія 2. До нагрітого до 60-70 °С розчину 0,948 г (4 ммоль) 3-(піридин-2-іл)-5-(2-амінофеніл)-1Н-1,2,4-триазолу в 20 мл 96 % -ного етанолу додали при перемішуванні 0,445 г (4,2 ммоль) бензальдегіду. Реакційну суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом години. Розчин охолодили, осад, що утворився, відфільтрували, промили холодним етанолом і висушили на повітрі. Вихід 5-феніл-2-(2'-піридил)-7,8-(3-метилбензо)-6,5-дигідро-1,3,6-триазаіндолізіну (сполука III) складає 87 %.

Стадія 3. 5-Феніл-2-(2'-піридил)-7,8-(3-метилбензо)-6,5-дигідро-1,3,6-триазаіндолізін (сполука III) (0,325 г) кип'ятили в 96 %-ом етанолі (25 мл) з 0,143 г гептагідрату сульфату цинку одну годину. Залишок випарили та перекристалізували з ізопропілового спирту. Одержали 151 мг 2-(2-піридил)-3,4-дигідро-1,3,4-бензотриазепін-5-ону (сполука IV) у вигляді жовтих голчатих кристалів.

Спектр ПМР (δ , м.д.): 10.22 с. (N-H), 8.79 с. (N-H), 8.65 д. ($H_{аром}$), 8.01 д. ($H_{аром}$), 7.93 тр. ($H_{аром}$), 7.73 д. ($1H_{аром}$), 7.54 тр. ($1H_{аром}$), 7.39 тр. ($1H_{аром}$), 7.09 д. ($1H_{аром}$), 6.95 тр. ($1H_{аром}$).

У порівнянні з відомим способом одержання 2-(2-піридил)-3,4-дигідро-1,3,4-бензотриазепін-5-ону шляхом циклізації N-(2-амінофеніл)-2-піридиламідразону, спосіб, що пропонується, дає більш високий вихід цільового продукту: 67 % порівняно з 21 %.



ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб синтезу 2-(2'-піридил)-1,4-дигідро-5Н-1,3,4-бензотриазепін-5-ону, що включає нагрівання N-(2-амінофеніл)-2-піридиламідразону, охолодження суміші, відфільтрування осаду та промивку, який **відрізняється** тим, що N-(2-амінофеніл)-2-піридиламідразон нагрівають і витримують при температурі 240-245 °С протягом 10-20 хвилин, потім до нагрітого до 60-70 °С розчину 3-(піридин-2-іл)-5-(2-амінофеніл)-1Н-1,2,4-триазолу додають при перемішуванні бензальдегід, реакційну суміш перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником, осад, що утворився, промивають холодним етанолом і висушують на повітрі, потім отриманий 5-феніл-2-(2'-піридил)-7,8-(3-метилбензо)-6,5-дигідро-1,3,6-триазаіндолізін кип'ять в етанолі з гептагідратом сульфату цинку, залишок випаровують та перекристалізовують з ізопропілового спирту.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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