



УКРАЇНА

(19) UA (11) 45467 (13) U
(51) МПК (2009)
C07D 239/00
C07D 249/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ 7-АРИЛ-4,5,6,7-ТЕТРАГІДРО-1,2,4-ТРИАЗОЛО[1,5-а]ПІРИМІДИН-5-ТІОНІВ

1

(21) u200905921

(22) 09.06.2009

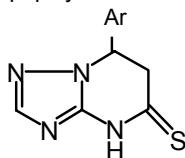
(24) 10.11.2009

(46) 10.11.2009, Бюл.№ 21, 2009 р.

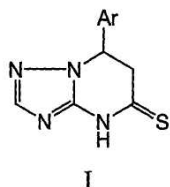
(72) КОМИХОВ СЕРГІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, ПЕТРОВА МАРИНА ГЕНАДІЇВНА, ДЕСЕНКО СЕРГІЙ МИХАЙЛОВИЧ, АФАНАСІАДІ ЛЮДМИЛА МИХАЙЛІВНА, СИЗОВ ВАЛЕРІЙ В'ЯЧЕСЛАВОВИЧ

(73) ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА "НАУКОВО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ КОМПЛЕКС "ІНСТИТУТ МОНОКРИСТАЛІВ" НАН УКРАЇНИ

(57) Спосіб отримання 7-арил-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-5-тіонів загальної формули I



Корисна модель належить до галузі органічної хімії, а саме, до способів отримання 7-арил-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-5-тіонів загальної формули I:



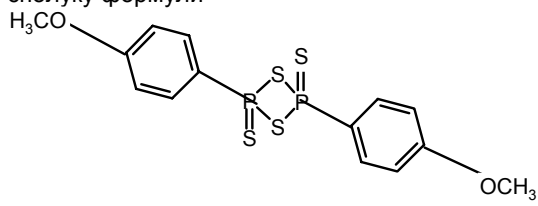
I

де Ar=C₆H₅, 4-CH₃OC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄.

Вказані нітрогенвмісні гетероциклічні сполуки являють собою частково гідровані азини з анельованим азольним циклом та хімічно активним тіоамідним фрагментом та є аналогами природних і синтетичних речовин з різноманітними видами фізіологічної активності. Так, вони є аналогами природних дигідропіридинів (нікотинамідаденідинуклеотід), азолопіримідинів (пуринів) та синтетичних дигідропіридинів з кардіостимулюючою активністю (ніфедипін, амлодипін), які

2

де Ar=C₆H₅, 4-CH₃OC₆H₄, 4-ClC₆H₄, що включає взаємодію еквімолярних кількостей 3-аміно-1,2,4-триазолу з метиловими ефірами коричневих кислот у органічному розчиннику - диметилформаміді при кипінні, отриманий заміщений триазолопіримідин піддають реакції тіонування з сульфуровмісною сполукою у діоксані при кипінні, який відрізняється тим, що як сульфуровмісний компонент використовують реактив Лавессона - сполуку формули



реакцію тіонування проводять протягом 1-1,5 години до утворення цільового продукту.

використовуються при лікуванні гострої серцевої недостатності. Складні азолопіримідини мають різноманітну фізіологічну активність. Так, вони використовуються при лікуванні ендокринної системи, при захворюваннях, що викликані вірусом ВІЛ [Пат. Японії №63101383, C07D487/04; Пат. Японії №62077387, C07D487/04].

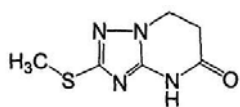
Різнманітність біологічних властивостей сполук такої структури стимулює підвищений інтерес до розробки нових ефективних шляхів їх синтезу, підвищенню ступенів їх доступності за допомогою спрощення та вдосконалення методів їх синтезу.

Відомим є спосіб отримання структурного аналога сполук формули I - 4,5,6,7-тетрагідро-2-метилтіо-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-5-тіону формули II [J. Reiter et al, J. Heterocyclic Chem., 22, 385 (1985)].

(13) U

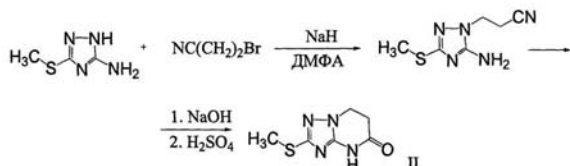
(11) 45467

(19) UA



II

Спосіб отримання відомої сполуки формули II складається з двох стадій та здійснюється за схемою:



На першій стадії до суспензії гідриду натрію у абсолютному диметилформаміді додають розчин 3-аміно-5-метилтіотриазолу у абсолютному диметилформаміді при 0°C та інтенсивному перемішуванні протягом 1 години. Суміш нагрівають ще півгодини, після чого при тій самій температурі приливають розчин 2-ціаноетилброміду у невеликій кількості абсолютного диметилформаміду. Суміш перемішують 3 години при 0°C та нагрівають до кімнатної температури, перемішують ще 5 годин, після чого виливають у воду та екстрагують хлороформом (двічі по 100мл). Екстракт сушать над безводним Na_2SO_4 , випаровують насухо, залишок хроматографують на силікагелі. Після перекристалізації з води т. пл. 5-аміно-3-метилтіо-1-(2-ціанометил)-1,2,4-триазолу 142-143°C, вихід складає 38%.

На другій стадії нагрівають суміш 5-аміно-3-метилтіо-1-(2-ціанометил)-1,2,4-триазолу та 5н розчин гідроксиду натрію протягом 2 годин. Одержаний розчин підкислюють 20% H_2SO_4 (до pH=1) та залишають кристалізуватися протягом декількох діб. Отримують 2-метилтіо-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-5-он з виходом 37%. Після перекристалізації з суміші метанолу (2 ч) та води (1 ч) т. пл. 2-метилтіо-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-5-ону складає 254-256°C.

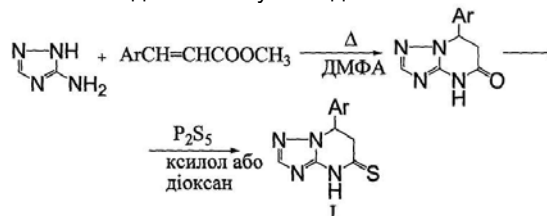
Загальний час реакції визначити неможливо, оскільки на останній стадії (як повідомляє джерело інформації) кристалізація сполуки II проходить протягом декількох діб.

До недоліків способу отримання відомого аналога формули II належить використання гідриду натрію - конденсуючого засобу сильноосновної природи, що енергійно розкладається водою. Тому синтез проводять у безводних умовах у середовищі абсолютного диметилформаміду. Абсолютування диметилформаміду - це тривалий процес, що включає його очистку від домішок амінів, сушку над безводним MgSO_4 та вакуумну перегонку.

Крім того, обидві стадії реакції потребують очистки речовин кристалізацією та хроматографуванням, що значно збільшує не тільки час реакції, а також і матеріальні та енергетичні затрати. Низька температура (0°C), при якій на першій стадії проходить конденсація, потребує використання охолоджуючих агентів. Виходи речовин на кожній стадії дуже низькі (37-38%), що також слід віднести до недоліків способу отримання відомого аналога.

Відомим є спосіб синтезу 7-арил-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-5-тіонів формули I [Заявка України Nea200901290 від 16.02.09, C07D 239/70].

Спосіб здійснюють у 2 стадії за схемою:



де Ar = C_6H_5 , 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, 4- ClC_6H_4

На першій стадії суміш із еквімолярних кількостей 3-аміно-1,2,4-триазолу та метилового ефіру заміщених коричневих кислот у диметилформаміді нагрівають при кипінні протягом 3 годин, продукт охолоджують та висаджують етанолом. Осад, що випав, відфільтровують, промивають етанолом, сушать.

7-Арил-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-5-тіони, отримані на першій стадії, розводять у ксилолі або діоксані, додають пентасульфід фосфора, суміш кип'ятять 2-3 години, виливають у воду. Осад промивають водою та етанолом, сушать.

Тривалість процесу складає 7-8 годин, виходи цільових продуктів - 40-50%.

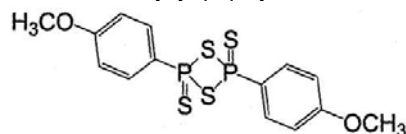
До недоліків способу отримання 7-арил-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-5-тіонів формули I слід віднести використання пентасульфиду фосфора як компонента реакції тіонування триазолопіримідину. Неорганічні полісульфіди (у тому числі і промисловий пентасульфід фосфора) є нестехіометричними сполуками, мають нестійкий кількісний склад P_2S_x ($x=2-6$). При нагріванні відщеплюють сульфур, окиснюються киснем повітря, мають різні температури плавлення залежно від кількісного складу. Пентасульфід фосфора в дійсності є сполукою змінного складу P_2S_x , що містить домішки модифікацій сірки. Виходячи з цього, в реакціях із ним, як правило, використовують 2-3-кратний надлишок реактиву, що призводить до забруднення кінцевого продукту модифікаціями сірки. Іноді в ході реакції утворюється шар пластичної сірки, у якій частково розчиняється цільовий продукт, і виділити його неможливо.

Найбільш близьким за технічною сутністю до способу, що заявляється, є другий з наведених аналогів, який обрано нами як найближчий аналог.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробки 7-арил-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-5-тіонів, що дозволяє підвищити виходи та отримувати більш чисті цільові продукти.

Рішення поставленої задачі забезпечується тим, що у способі отримання сполук формули I, що включає взаємодію рівномольних кількостей 3-аміно-1,2,4-триазолу з метиловими ефірами заміщених коричневих кислот у органічному розчиннику - диметилформаміді при кипінні, отриманий заміщений триазолопіримідин-5-он піддають реакції тіо-

нування сульфуровмісною сполукою у діоксані при кипінні, згідно корисної моделі, у якості сульфуровмісного компоненту використовують реактив Лавессона - сполуку формули



а реакцію тіонування ведуть 1-1,5 годин до утворення цільового продукту.

Використаний у реакції тіонування сульфуровмісний компонент -реактив Лавессона, на відміну від пентасульфиду фосфора, є стехіометричним, має сталий кількісний склад. Це дає можливість використовувати цей реактив у еквівалентних кількостях з вихідними сполуками у реакції тіонування. Реакція проходить без утворення побічних продуктів, цільові продукти мають сталий кількісний склад.

Як показали наші дослідження, реактив Лавессона запобігає також утворенню домішок різних модифікацій сірки, що відображується на чистоті та виході кінцевих продуктів.

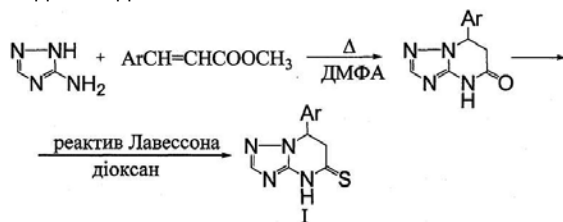
У якості реакційного середовища у реакції тіонування використовують низькокиплячий розчинник - діоксан, що сприяє повній заміні кисню на сульфур.

Використання будь-якого з компонентів цієї реакції у співвідношенні більшому або меншому порівняно з еквівалентним, призводить до утворення практично нероздільної суміші продуктів.

Варіювання часу реакції показало, що зменшення часу проведення (менше ніж 1 година) призводить до неповного тіонування, збільшення (більше ніж 1,5 години) - є недоцільним, оскільки не призводить до підвищення виходу, у заявленому діапазоні часу реакція проходить повністю.

У таблиці наведені температури плавлення, виходи основних продуктів реакції та ЯМР спектри сполук, отриманих за способом, що заявляється.

Спосіб, що заявляється, складається з двох стадій та здійснюється за схемою:



На першій стадії суміш еквімолярних кількостей 3-аміно-1,2,4-триазолу та метилового ефіру заміщеної коричної кислоти у диметилформаміді кип'ятять протягом 3 годин, продукт висаджують етанолом. Осад відфільтровують, промивають етанолом, сушать. На другій стадії отриманий 7-арил-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-5-он розчиняють діоксані, додають реактив Лавессона, суміш кип'ятять 1-1,5 години, виливають у воду. Осад промивають водою або етанолом і сушать. Одержані сполуки формули I є достатньо чистими (ідентифікація за допомогою спектрів ^1H ЯМР) та не потребують додаткової перекристалізації.

Приклад 1. Отримання 7-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-5-тіону (див. таблицю 1, поз.1).

До 8г (0.095 моль) 3-аміно-1,2,4-триазолу у 6мл диметилформаміду додають 19г (0,11моль) метилового ефіру коричної кислоти. Суміш нагрівають при кипінні протягом 3 годин, потім додають етанол. Осад 7-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-5-ону, що виділився при охолодженні, відфільтровують, сушать. Вихід 6,6г (32%), температура плавлення 215-217°C.

До суміші 6,6г (0,031моль) 7-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-5-ону у 150мл діоксану додають 6,26г реактиву Лавессона, кип'ятять 1 годину. Після охолодження реакційну масу виливають у воду. Осад, що виділився, промивають водою та етанолом, висушують. Температура плавлення 228-230°C, вихід складає 6,5г (90%).

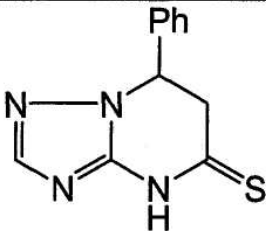
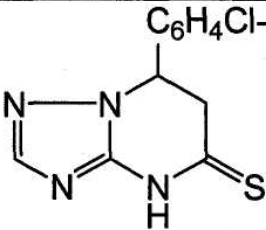
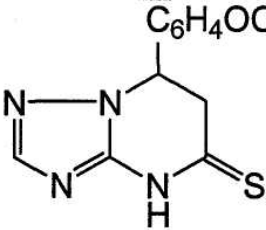
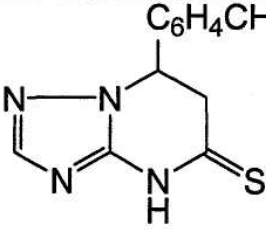
Спектр ЯМР ^1H , d, м. д. (J, Гц): 3,50 (1H, д. д., $^2J_{\text{AB}}=17,0$ Гц, $^3J_{\text{AX}}=4,6$ Гц), 3,77 (1H, д. д., $^3J_{\text{BX}}=6,8$ Гц), 5,67 (1H, д. д.), 7,07-7,36(5H, м, ArH), 7,84 (1H,c,2-H), 13,35 (1H, c, NH).

Інші приклади наведені у таблиці.

Як видно з тексту матеріалів, що заявляються, запропоноване технічне рішення має наступні переваги:

- тривалість синтезу складає 4-4,5 години (за способом-найближчий аналогом -7-8 годин);
- підвищується вихід та покращується якість кінцевих продуктів (виходи 85-90% за способом, що заявляється, 40-50% - за способом-найближчий аналогом);
- спосіб, що заявляється, дає можливість синтезувати будь-які кількості кінцевих продуктів, виходячи з кількостей вихідних продуктів.

Таблиця 1.

№ п/п	Сполуки, що заявляються	Т.пл., °C	Вихід, %	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц)
1		228- 230	90	3,50 (1H, д. д., $^2J_{AB} = 17,0$ Гц, $^3J_{AX} = 4,6$ Гц), 3,77 (1H, д. д., $^3J_{BX} = 6,8$ Гц), 5,67 (1H, д. д.), 7,07-7,36 (5H, м, ArH), 7,84 (1H, с, 2-H), 13,35 (1H, с, NH).
2		220- 222	85	3,46 (1H, д. д., $^2J_{AB} = 17,0$ Гц, $^3J_{AX} = 4,6$ Гц), 3,75 (1H, д. д., $^3J_{BX} = 7,0$ Гц), 5,63 (1H, д. д.), 6,94-7,17 (4H, м, ArH), 7,85 (1H, с, 2-H), 13,45 (1H, с, NH).
3		218- 220	85	3,46 (1H, д. д., $^2J_{AB} = 17,0$ Гц, $^3J_{AX} = 5,0$ Гц), 3,72 (1H, д. д., $^3J_{BX} = 6,6$ Гц), 5,60 (1H, д. д.), 6,88-7,05 (4H, м, ArH), 7,83 (1H, с, 2-H), 13,45 (1H, с, NH), 3,71 (3H, с).
4		221- 223	85	3,45 (1H, д. д., $^2J_{AB} = 17,0$ Гц, $^3J_{AX} = 4,5$ Гц), 3,75 (1H, д. д., $^3J_{BX} = 6,7$ Гц), 5,64 (1H, д. д.), 6,78-7,05 (4H, м, ArH), 7,83 (1H, с, 2-H), 13,40 (1H, с, NH), 2,25 (3H, с).

