



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **50266** (13) **U**  
(51) МПК (2009)  
C07D 239/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

# ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЗАМІЩЕНИХ 7-ГІДРОКСИ-7-МЕТИЛ-2-(АЛКІЛТІО)N,5-ДІАРИЛ-4,5,6,7-ТЕТРАГІДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-a]ПІРИМІДИН-6-КАРБОКСАМІДІВ**

1

2

(21) u2010000009

(22) 11.01.2010

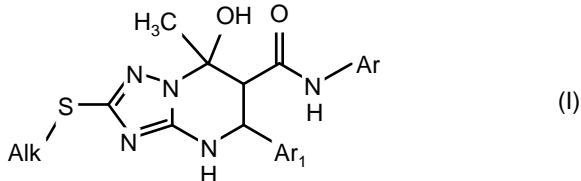
(24) 25.05.2010

(46) 25.05.2010, Бюл.№ 10, 2010 р.

(72) МУРАВИЙОВА ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА, ЧЕ-  
БАНОВ ВАЛЕНТИН АНАТОЛІЙОВИЧ, ДЕСЕНКО  
СЕРГІЙ МИХАЙЛОВИЧ, АФАНАСІДІ ЛЮДМИЛА  
МИХАЙЛІВНА

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

(57) Спосіб одержання заміщених 7-гідрокси-7-  
метил-2-(алкілтіо)-N,5-діарил-4,5,6,7-  
тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-6-  
карбоксамідів формули I



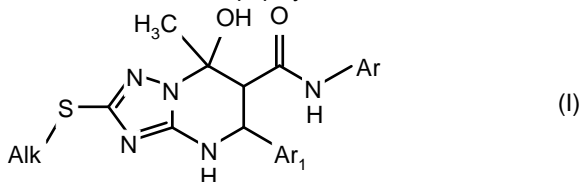
(I)

де Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 2-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2,4-  
диCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 2-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
Alk = CH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; CH<sub>2</sub>(3-CH<sub>3</sub>-  
C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); CH<sub>2</sub>(3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>);  
CH<sub>2</sub>(4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); CH<sub>2</sub>(4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); CH<sub>2</sub>(2,4-диCH<sub>3</sub>-  
C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); CH<sub>2</sub>(3-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>);

Ar<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 2-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 3-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-CH<sub>3</sub>O-  
C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 2-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 3-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2,4-диCl-  
C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 3,4-диCl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>;  
2,6-диCl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 3-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2-F-6-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>;  
3,4-диCH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 2,4-диCH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>;  
2,5-диCH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 2,3-диCH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 3,4,5-  
триCH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>; 2,4,5-триCH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>; 4-SCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
4-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-  
C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-CN-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
4-COOH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-COOCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 3-  
NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 3-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
3,4-диOH-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 3-CH<sub>3</sub>O-4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-CH<sub>3</sub>O-3-OH-  
C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 3-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
3-CH<sub>3</sub>O-4-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; α-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>S; β-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>S; α-  
C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N; β-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N;

який включає конденсацію рівномольних кілько-  
стей дикарбонільної сполуки, ароматичного альде-  
гіду і 3-алкілтіо-5-аміно-1H-1,2,4-триазолу у роз-  
чиннику, який **відрізняється** тим, що як дикарбо-  
дикарбонільну сполуку використовують  
щені аніліди ацетооцтової кислоти формули  
CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CONHAr, а як розчинник - етиловий  
спирт, реакцію конденсації проводять при темпе-  
ратурі 18-25 °C упродовж 20-40 хвилин до утво-  
рення цільового продукту.

Корисна модель відноситься до області орга-  
нічної хімії, а саме до способу одержання 7-  
гідрокси-7-метил-2-(алкілтіо)-N,5-діарил-4,5,6,7-те-  
трагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-6-карбо-  
ксамідів загальної формули I.



(I)

Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 2-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2,4-  
диCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 2-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

де Alk=CH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;  
CH<sub>2</sub>(3-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); CH<sub>2</sub>(3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); CH<sub>2</sub>(4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>);  
CH<sub>2</sub>(4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); CH<sub>2</sub>(2,4-диCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); CH<sub>2</sub>(3-CH<sub>3</sub>O-  
C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>);

Ar<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 2-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 3-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-CH<sub>3</sub>O-  
C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 2-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 3-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2,4-диCl-  
C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 3,4-диCl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 2,6-диCl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 3-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2-F-  
C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2-F-6-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 3,4-диCH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 2,4-диCH<sub>3</sub>O-  
C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 2,5-диCH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 2,3-диCH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 3,4,5-  
триCH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>; 2,4,5-триCH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>; 4-SCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

(13) **U**

(11) **50266**

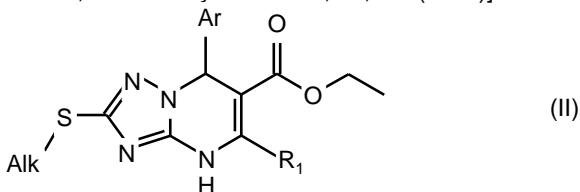
(19) **UA**

4-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-CN-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-COOH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-COOCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 3-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 3,4-диОН-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 3-CH<sub>3</sub>O-4-ОН-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-CH<sub>3</sub>O-3-ОН-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 3-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-4-ОН-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 3-CH<sub>3</sub>O-4-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; α-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>S; β-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>S; α-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N; β-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N;

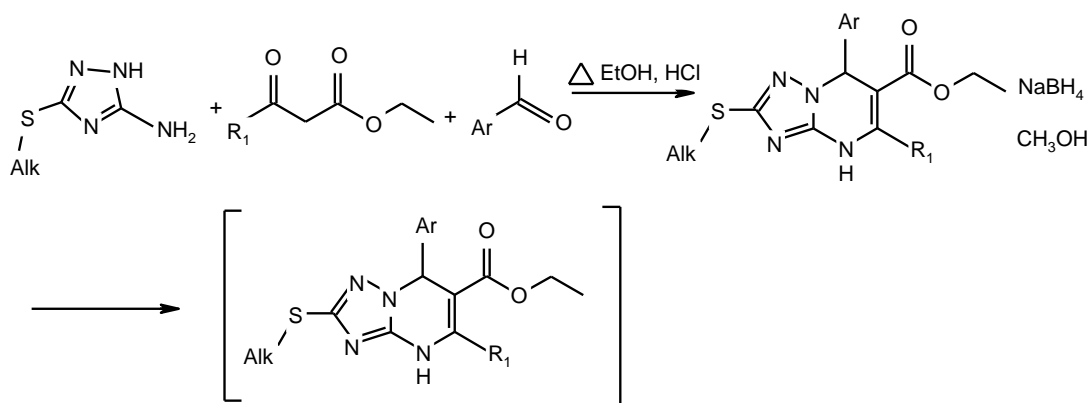
Сполуки формули I є складними азотвмісними гетероциклічними системами, що виконують найважливіші функції у біоенергетиці живого організму, мають різні види фізіологічної активності і широко використовуються у фармакологічній і медичній хімії, як антигіпертензивні засоби [Alwal K.S. et. al., J. Med.Chem., 1991, 34, p.806]; мають альфа-адреноблокуючі властивості, що викликають розширення периферичних судин [PCT IntWO 9907695, 1999, A61K31/513, C07D239/22]; є блокаторами іонів кальцію і/або калію [Alwal K. S., Bioorg. Med.Chem. Lett, 1991, 1, p.291]; антагоніс-

тами нейропептидів [PCT Int.WO 9833791, 1998, A61K31/513, C07D401/00].

Відомий спосіб одержання структурного аналога сполук формули I - етил-5-алкіл-2-алкілтіо-7-арил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбоксилату формули II, описаний у [Giong Chen et. al., J. Heterocyclic Chem., 46, 139(2009)]



де Ar=4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> і інші;  
Alk=CH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Cl; CF<sub>3</sub>;  
Спосіб здійснюється за схемою:



Розчин β-кетоефіру (дикарбонільна сполука), ароматичного альдегіду і 3-аміно-5-алкілтіо-1,2,4-триазолу (рівномольні співвідношення 1 ммоль) у 3мл етилового спирту, що вміщує каталітичні кількості концентрованої HCl, кип'ятять 18 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, осад фільтрують, перекристалізують із етанолу і одержують чистий етил-5-алкіл-2-алкілтіо-7-арил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбоксилату формули II.

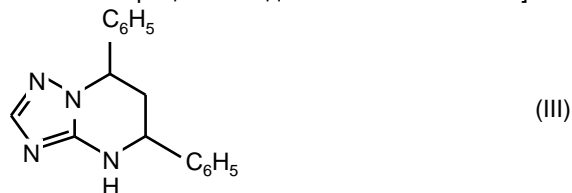
Час реакції складає приблизно 20-23 години. Виходи сполук формули II складають 30-70% в залежності від електронної природи замісників R<sub>1</sub> і Ar.

Недоліком відомого способу одержання є неможливість отримання кінцевих продуктів структури, що заявляється, в одну стадію, як вказано у джерелі інформації. За відомим способом одержують тільки дигідроізомери, а не тетрагідроізомери (як у способі, що заявляється). Для одержання тетрагідроізомерів необхідно провести ще одну стадію реакції - відновлення дигідросполуки у тетрагідросполуку, але автори відомого джерела не наводять цю стадію. У цьому випадку спосіб

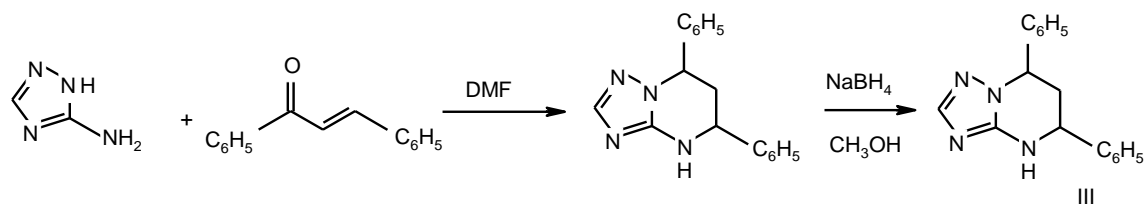
одержання сполук структури, що заявляється, складався б із двох послідовних технологічних операцій.

Крім того, до недоліків відомого способу одержання структурного аналога слід віднести тривалість технологічного процесу, невеликі виходи сполук, а також необхідність додаткового очищення кінцевих продуктів.

Відомий спосіб одержання структурного аналога сполук формули I - 5,7-дифеніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину формули III, описаний [Десенко С.М., Шишкин О.В. и др. Химия гетероцикл. соед. - 1994. - №7. - С.981].



Спосіб складається із двох стадій і реалізується за схемою:



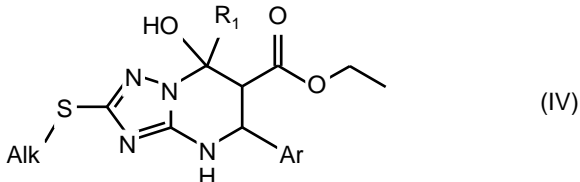
На першій стадії еквівалентні кількості 3-аміно-1,2,4-триазолу і халкону конденсують у диметилформаміді, нагріваючи суміш у продовж 1 години. Одержують 5,7-дифеніл-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин з виходом 68%.

На другій стадії продукт, одержаний на першій стадії, нагрівають у метанолі в присутності  $\text{NaBH}_4$  15 хвилин. При цьому дигідропродукт переходить у тетрагідроізомер 5,7-дифеніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин формули III з виходом 71%.

Недоліком відомого способу є двостадійність технологічного процесу з виділенням проміжного і кінцевого продуктів. Не дивлячись на нетривалий час синтезу і нескладність хімічних реакцій, спосіб має обмежене застосування, тому що не дозволяє різноманітнити асортимент нових біологічно активних речовин. У випадку використання замість халкону різних його заміщених виникає необхідність збільшення стадій технологічного процесу, його тривалості, додаткової трати хімічних реактивів і збільшення енергоресурсів. Слід також відмітити,

що боргідрид натрію  $\text{NaBH}_4$  дуже гігроскопічний препарат, що потребує проведення реакції в умовах повного зневоднення посуду і реактивів.

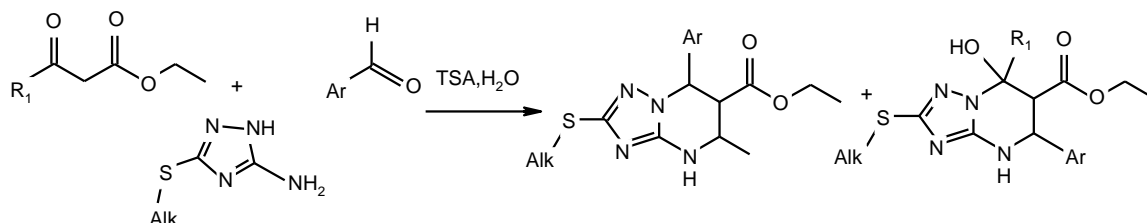
Відомий спосіб одержання структурного аналога сполук формули I - етил-2-алкілтіо-7-гідрокси-7-алкіл-5-арил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбоксилату формули IV шляхом одностадійної багатокомпонентної реакції, що описана [Qiong Chew. et. al., J. Heterocyclic Chem., 2009, 46, p. 139-148].



де  $\text{Ar} = 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$ ;  $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ;  $4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$  і інш;

$\text{Alk} = \text{CH}_3$ ;  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ;  $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ;  $\text{CF}_3$ ;

Спосіб реалізується за схемою:



Розчин 1 ммоль  $\beta$ -кетоефіру (дикарбонільна сполука), 1 ммоль ароматичного альдегіду і 1 ммоль 3-аміно-5-алкілтіо-1,2,4-триазолу у 3мл води, що вміщує каталітичні кількості толуолсульфокислоти (TSA), нагрівають при  $80^\circ\text{C}$  упродовж 10 годин. Суміш екстрагують тричі  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , екстракт сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і фільтрують. Фільтрат конденсують під пониженим тиском, залишок очищують на хроматографічній колонці (адсорбент -  $\text{SiO}_2$ ), одержують суміш двох ізомерів (ди- і тетрагідроізомери), яку розділити дуже складно. Виходи тетрагідроізомеру знаходяться у межах приблизно 5-39% и лише у випадку  $\text{R}_1 = \text{CF}_3$  виходи складають 54-80%.

Недоліком відомого способу одержання є неможливість отримання індивідуальних тетрагідроізомерів. Крім того, складність розділення суміші двох ізомерів (навіть на хроматографічній колонці) не дозволяє одержувати чисті тетрагідроізомери з високими виходами. Тривалість процесу одержання кінцевих продуктів, включаючи екстракцію і хроматографування суміші, складає приблизно 20-

25 годин, що обмежує використання відомого способу навіть у умовах лабораторного синтезу.

Як найближчий аналог за технічною суттю нами обрано останній із наведених аналогів.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробки простого і доступного способу одержання заміщених 7-гідрокси-7-метил-2-(алкілтіо)-N,5-діарил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбоксамідів, який дозволяє скоротити час реакції, підвищити вихід і якість кінцевих продуктів.

Рішення поставленої задачі забезпечується тим, що у способі одержання заміщених 7-гідрокси-7-метил-2-(алкілтіо)-N,5-діарил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбоксамідів, що включає конденсацію дикарбонільної сполуки, ароматичного альдегіду і 3-алкілтіо-5-аміно-1Н-1,2,4-триазолу у розчиннику, згідно з корисною моделлю, у якості дикарбонільної сполуки використовують арилзаміщені аніліди ацетоксо-вої кислоти формули  $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CONHAr}$ , в якості розчинника - етиловий спирт, реакцію конденсації

проводять при температурі 18-25°C упродовж 20-40 хвилин до утворення цільового продукту.

Вибір компонентів реакції конденсації арилзаміщених анілідів ацетооцтової кислоти і розчинника для реакції - етилового спирту дозволяє здійснити синтез в одну стадію без використання каталізатора (як у прототипі). За способом, що заявляється, одержують індивідуальні тетрагідрізомери (про що свідчать  $^1\text{H}$  ЯМР спектри) з високим виходом, виключається додаткова очистка кінцевих продуктів.

Спосіб, що заявляється, дозволяє широко модифікувати хімічну структуру кінцевого продукту і одержувати великий набір заміщених триазолопіримідинів - потенційних біологічно активних речовин.

Проведення реакції в умовах, що заявляються, забезпечує високу швидкість її протікання, що

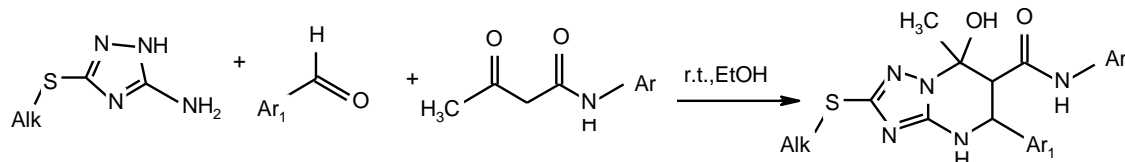
приводить до зменшення тривалості технологічного процесу до 20-40 хвилин (у способі-прототипі - 20-25 годин), виключає використання енергоресурсів, що дозволяє при необхідності швидко розробити промислову методику синтезу таких сполук.

Варіювання температурного режиму реакції показало, що проведення синтезу нижче 18°C приводить до подовження часу реакції, а вище 25°C - недоцільно, тому що вже при цій температурі реакція проходить повністю.

У таблиці 1 дано порівняльні характеристики способу, що заявляється, і способу за найближчим аналогом.

У таблиці 2 наведено температури плавлення, виходи основних продуктів реакції, час синтезу і  $^1\text{H}$  ЯМР спектри отриманих сполук.

Спосіб, що заявляється, здійснюється за схемою:



$\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_5$ ; 2- $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4- $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$ ; 2,4-ди $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_3$ ; 2- $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4- $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4$

де  $\text{Alk}=\text{CH}_3$ ;  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ;  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ;  $\text{CH}_2(3-\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4)$ ;  $\text{CH}_2(3-\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4)$ ;  $\text{CH}_2(4-\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4)$ ;  $\text{CH}_2(4-\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4)$ ;  $\text{CH}_2(2,4\text{-ди}\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4)$ ;  $\text{CH}_2(3-\text{CH}_3-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4)$ ;

$\text{Ar}_1=\text{C}_6\text{H}_5$ ; 2- $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$ ; 3- $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4- $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$ ;

4- $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_3$ ; 2- $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4- $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4- $\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4- $\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4$ ; 3- $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4$ ; 2- $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4$ ; 3- $\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4$ ; 2,4-ди $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_3$ ;

3,4-ди $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_3$ ; 2,6-ди $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_3$ ; 3- $\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4$ ; 2- $\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4$ ;

2- $\text{F}-6-\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_3$ ; 3,4-ди $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3$ ; 2,4-ди $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3$ ;

2,5-ди $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3$ ; 2,3-ди $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3$ ; 3,4,5-три $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_2$ ;

2,4,5-три $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_2$ ; 4- $\text{SCH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_6\text{H}_4$ ;

4- $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$ ; 2- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$ ;

4- $\text{CN}-\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4- $\text{COOH}-\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4- $\text{COOCH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4- $\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4$ ;

3- $\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4- $\text{OH}-\text{C}_6\text{H}_4$ ; 3- $\text{OH}-\text{C}_6\text{H}_4$ ; 3,4-ди $\text{OH}-\text{C}_6\text{H}_3$ ;

3- $\text{CH}_3\text{O}-4-\text{OH}-\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4- $\text{CH}_3\text{O}-3-\text{OH}-\text{C}_6\text{H}_4$ ;

3- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-4-\text{OH}-\text{C}_6\text{H}_4$ ; 3- $\text{CH}_3\text{O}-4-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$ ;

$\alpha-\text{C}_4\text{H}_9\text{S}$ ;  $\beta-\text{C}_4\text{H}_9\text{S}$ ;  $\alpha-\text{C}_5\text{H}_9\text{N}$ ;  $\beta-\text{C}_5\text{H}_9\text{N}$ ;

Суміш рівномольних кількостей ароматичного альдегіду, 3-алкілтіо-5-аміно-1H-1,2,4-триазолу і арилзаміщених анілідів ацетооцтової кислоти перемішують в етиловому спирті при 18-25°C впродовж 20-40 хвилин. Осад, що випав, відфільтровують, промивають етанолом, сушать.

Загальна тривалість синтезу складає приблизно 60 хвилин.

Нижче наведено приклади конкретного виконання синтезу заміщених 7-гідрокси-7-метил-2-

(алкілтіо)-N,5-діарил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-6-карбоксамідів.

Приклад 1. Одержання 5-(4-хлорфеніл)-2-(етилтіо)-7-гідрокси-7-метил-N-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-6-карбоксаміду.

Суміш, що складається з 0,15г (1ммоль) 3-етилтіо-5-аміно-1H-1,2,4-триазолу, 0,14г (1ммоль) 4-хлорбензальдегіду, 0,18 (1ммоль) аніліду ацетооцтової кислоти, перемішують в 20мл етилового спирту при 20°C протягом 20 хвилин. Осад, що випав, відфільтровують, промивають 10мл етанолу, сушать.

Вихідні дані:

Т. пл. 179-180°C. Вихід 0,40г (90%).

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  (м. ч.): 1.28 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.76 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.97 (кв, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 3.08 (д, 1H, CH), 5.00 (д, 1H, CH), 6.78 (с, 1H, NH), 6.99-7.54 (м, 9H, ArH), 7.78 (с, 1H, OH), 9.72 (с, 1H, CONH).

Приклад 2. Одержання 2-(бензилтіо)-5-(4-етилфеніл)-7-гідрокси-7-метил-N-(2-метоксіфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-6-карбоксаміду.

Одержують аналогічно прикладу 1. Для реакції беруть: 0,21г (1ммоль) 3-бензилтіо-5-аміно-1H-1,2,4-триазолу, 0,14г (1ммоль) 4-етилбензальдегіду, 0,21 (1ммоль) 2-метоксіаніліду ацетооцтової кислоти.

Вихідні дані:

Т. пл. 163-165°C. Вихід 0,48г (90%).

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  (м. ч.): 1.12 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.79 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.54 (кв, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.25 (д, 1H, CH), 3.75 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.20 (д, 1H, CH), 4.25 (д, 1H, CH), 4.85 (д, 1H, CH), 6.98 (с, 1H, NH), 6.79-7.52 (м, 13H, ArH), 7.76 (с, 1H, OH), 9.28 (с, 1H, CONH).

Решту прикладів зведено у таблицю 2.

Як видно із тексту матеріалів, що заявляються, технічне рішення, що пропонується, має наступні переваги:

- тривалість синтезу складає 20-40 хвилин (за найближчим аналогом 20-25 годин);
- дозволяє підвищити вихід кінцевих продуктів до 65-90% у порівнянні з способом - найближчим аналогом (~5-39%);
- широко варіювати у молекулі замісники різної електронної природи;

- спосіб, що заявляється, менш енергоємний у порівнянні зі способом - найближчим аналогом, тому що весь синтез проводиться при кімнатній температурі.

Можливість широкої модифікації структури заміщених 7-гідрокси-7-метил-2-(алкілтіо)-N,5-діарил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин-6-карбоксамідів і синтез широкої низки сполук за способом, що заявляється, знайде застосування як у лабораторній, так і у виробничій практиці.

Таблиця 1

	Вихід реакції	Температура реакції, °C	Час реакції, год	Умови реакції
Спосіб, що заявляється	65-90%	18-25	0,3-0,6	без каталізатора без екстракції без хроматографування без перекристалізації
Спосіб - аналог	5-39%	80	20-25	з каталізатором - толуолсульфакислота, екстракція, хроматографування, вакуумна відгонка розчинника

Таблиця 2

№	Сполука за способом, що заявляється	Т пл., °C	Вихід, %	Час реакції, хвилини	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР
1	Alk=CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Ar=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Ar <sub>1</sub> =4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	180-181	65	20	1.76 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.22 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.08 (д, 1H, CH), 4.22 (д, 1H, CH), 4.26 (д, 1H, CH), 4.96 (д, 1H, CH), 6.71 (с, 1H, NH), 6.96-7.41 (м, 14H, ArH), 7.76 (1H, с, OH), 9.28 (1H, с, CONH).
2	Alk=CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Ar=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Ar <sub>1</sub> =4-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	177-178	85	20	1.09 (м, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.28 (м, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.75 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.54 (q, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.97 (q, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 3.08 (д, 1H, CH), 4.97 (д, 1H, CH), 6.69 (1H, с, NH), 6.99-7.48 (м, 9H, ArH), 7.68 (с, 1H, OH), 9.69 (с, 1H, CONH).
3	Alk=CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Ar=2-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Ar <sub>1</sub> =C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	178-180	85	25	1.73 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.20 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.10 (д, 1H, CH), 4.20 (д, 1H, CH), 4.24 (д, 1H, CH), 4.91 (д, 1H, CH), 6.70 (с, 1H, NH), 6.92-7.51 (м, 14H, ArH), 7.79 (1H, с, OH), 9.30 (1H, с, CONH).
4	Alk=CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Ar=4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Ar <sub>1</sub> =C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	176-178	90	25	1.26 (м, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.78 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.95 (кв, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 3.10 (д, 1H, CH), 4.97 (д, 1H, CH), 6.80 (с, 1H, NH), 7.01-7.58 (м, 9H, ArH), 7.80 (с, 1H, OH), 9.68 (с, 1H, CONH).
5	Alk=CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Ar=4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Ar <sub>1</sub> =4-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	162-164	85	20	1.13 (м, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.79 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.55 (кв, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.25 (д, 1H, CH), 3.75 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 4.23 (д, 1H, CH), 4.29 (д, 1H, CH), 4.85 (д, 1H, CH), 6.98 (с, 1H, NH), 6.76-7.51 (м, 13H, ArH), 7.74 (с, 1H, OH), 9.27 (с, 1H, CONH).
6	Alk=CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Ar=2-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Ar <sub>1</sub> =4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	177-178	87	30	1.79 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.26 (д, 1H, CH), 3.75 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 4.23 (д, 1H, CH), 4.29 (д, 1H, CH), 4.88 (д, 1H, CH), 6.81-7.52 (м, 13H, ArH), 7.84 (с, 1H, OH), 9.31 (с, 1H, CONH).