



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **95868**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 31/505 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 07984**

(22) Дата подання заявки: **15.07.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **12.01.2015**

(46) Публікація відомостей **12.01.2015, Бюл.№ 1**
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Горак Юрій Ігорович (UA),
Литвин Роман Зіновійович (UA),
Вахула Андрій Романович (UA),
Лесюк Олександра Іванівна (UA),
Обушак Микола Дмитрович (UA)**

(73) Власник(и):

**ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ФРАНКА,
вул. Університетська, 1, м. Львів, 79000
(UA)**

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЕТИЛ 4-(5-АРИЛ-2-ФУРИЛ)-6-МЕТИЛ-2-ОКСО(ТІОКСО)-1,2,3,4-ТЕТРАГІДРОПІРИМІДИН-5-КАРБОКСИЛАТІВ

(57) Реферат:

Спосіб одержання заміщених етил 4-(5-арил-2-фурил)-6-метил-2-оксо(тіоксо)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилатів включає взаємодію ароматичних альдегідів з етилацетоацетатом, сечовиною або тіосечовиною в органічному розчиннику у присутності каталізатора. Як альдегіди використовують 5-арилфуран-2-карбальдегіди, як каталізатор - $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

UA 95868 U

Корисна модель належить до органічної хімії, а саме способів одержання корисних органічних сполук, які можуть бути використані у фармакології як противірусні та протипухлинні препарати, а також аналоги антигіпертензивних лікарських засобів.

Відомий спосіб отримання заміщених 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилатів [Вдовина С.В., Мамедов В.А. Новые возможности классической реакции Биджинелли // Успехи химии. - 2008. - Т. 77. - Вып. 12. - С. 1091-1128], за яким 1,3-дикарбонільна сполука - ацетооцтовий естер, альдегід та сечовина або тіосечовина взаємодіють в середовищі спирту у присутності каталізатора (HCl).

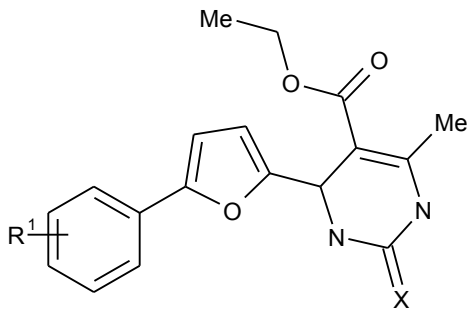
Недоліками способу є невисокі виходи кінцевих сполук, а також проходження реакції досить тривалий час (~20 годин) під час синтезу тетрагідропіримідинів.

Найближчим аналогом є спосіб одержання заміщених 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилатів [Chen-Jiang Liu, Ji-De Wang. Copper(II) Sulfamate: An Efficient Catalyst for the One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidine-2(1H)-ones and thiones // Molecules. - 2009. - 14. - P. 763-770], який полягає в реакції циклоконденсації ароматичних альдегідів з ацетооцтовим естером, сечовиною або тіосечовиною у присутності каталізатора - сульфамату міді (II), в результаті чого формується тетрагідропіримідиновий цикл з утворенням етил 4-арил-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилатів.

Недоліком способу є незначна варіативність замісників у положенні 4 тетрагідропіримідинового циклу і використання порівняно дорогого каталізатора.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб одержання заміщених етил 4-арил/гетарил-6-метил-2-оксо(тіоксо)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилатів шляхом використання реагентів - 5-арил-2-фуранкарбальдегідів в реакції циклізації з доступними сполуками, а саме етилацетоацетатом і сечовиною або тіосечовиною у присутності дешевого каталізатора - $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, що дасть змогу одержувати цільові продукти і значно урізноманітнити замісники у положенні 4 тетрагідропіримідинового циклу.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі одержання заміщених етил 4-арил/гетарил-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилатів, який включає взаємодію ароматичних альдегідів з етилацетоацетатом, сечовиною або тіосечовиною в органічному розчиннику у присутності каталізатора, в якому згідно корисної моделі як альдегіди використовують 5-арилфуран-2-карбальдегіди, як каталізатор - $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ і одержують сполуки загальної формули



де $\text{R}^1 = \text{NO}_2, \text{Hal}, \text{CF}_3$
 $\text{X} = \text{O}, \text{S}$.

Автори запропонували використати як вихідні сполуки 5-арил-2-фуранкарбальдегіди з широким спектром замісників у арильному фрагменті. Вони реагують з етилацетоацетатом, сечовиною або тіосечовиною у присутності каталізатора - $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ у середовищі етилового спирту. При цьому формується тетрагідропіримідиновий цикл з арилфурановим фрагментом у положенні 4.

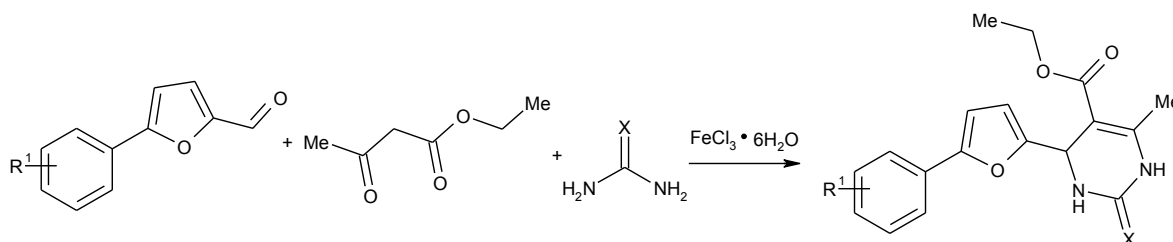
Спосіб можна проілюструвати прикладами, результати яких зведено у таблиці, де виходи наведені після перекристалізації. Склад і будову цих сполук підтверджено даними спектроскопії ЯМР ^1H і ^{13}C та елементним аналізом.

Таблиця

Вихід та температури топлення етил 4-(5-арил-2-фурил)-6-метил-2-оксо(тіоксо)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилатів в залежності від замісників.

№ сполуки	R	X	Вихід, %	Т.пл, °C
1	4-Cl	O	75	173-174
2	2,4-Cl ₂	O	80	254-255
3	2-NO ₂	O	73	230-231
4	2,3-Cl ₂	O	77	233-234
5	4-Br	O	79	204-205
6	2,5-Cl ₂	O	68	232-233
7	3-NO ₂	O	74	249-250
8	4-NO ₂	O	75	231-232
9	2-NO ₂ -4-OMe	O	68	206-207
10	2-Cl-5-CF ₃	O	70	219-220
11	3-CF ₃ -4-Cl	O	65	226-227
12	2-Cl	O	73	235-236
13	4-Cl	S	70	242-243
14	2,4-Cl ₂	S	74	231-232
15	3-NO ₂	S	65	160-161
16	2,5-Cl ₂	S	68	167-168
17	4-COOEt	S	71	172-173

Одержання сполук 1-17 здійснюють за реакціями:



5

Приклад. Суміш 3,3 ммоль (0,71 г) 5-(3-нітрофеніл)фуран-2-карбальдегіду, 3,3 ммоль (0,43 г) етилацетоацетату, 3,3 ммоль (0,2 г) сечовини і 0,2 г FeCl₃·6H₂O у 15 мл етилового спирту нагрівають зі зворотним холодильником упродовж 4 год. Після охолодження суміші додають воду до утворення осаду. Відфільтровують, промивають водою і перекристалізують із суміші розчинників спирт-ДМФА. Вихід етил 4-[5-(3-нітрофеніл)-2-фурил]-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідинкарбоксилату (7) 0,89 г (74 %). Т.пл. 249-250 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 9,38 с (1H, NH), 8,34 с (1H, NH), 7,74-8,15 м (4H, C₆H₄), 7,17 д (1H, фуран), 6,31 д (1H, фуран), 5,33 с (1H, CHNH), 4,09 к (2H, CH₂O), 2,29 с (3H, CH₃), 1,19 т (3H, CH₃CH₂).

10

Запропонований спосіб дає змогу одержувати цільові продукти - заміщені етил 4-(5-арил-2-фурил)-6-метил-2-оксо(тіоксо)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилати, використовуючи дешеві та легкодоступні вихідні реагенти і значно розширити різноманітність замісників у положенні 4 тетрагідропіримідинового циклу, що підтверджує одержання передбачуваного технічного результату.

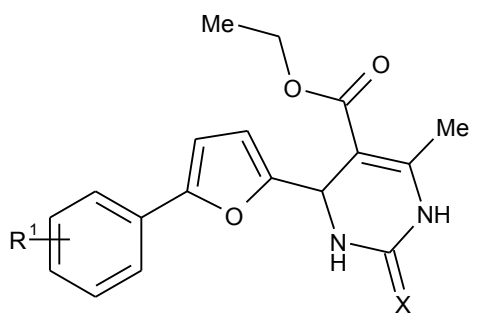
15

20

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб одержання заміщених етил 4-(5-арил-2-фурил)-6-метил-2-оксо(тіоксо)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилатів, який включає взаємодію ароматичних альдегідів з етилацетоацетатом, сечовиною або тіосечовиною в органічному розчиннику у присутності каталізатора, який **відрізняється** тим, що як альдегіди використовують 5-арилфуран-2-карбальдегіди, як каталізатор - FeCl₃·6H₂O і одержують сполуки загальної формули

25



де $R^1 = \text{NO}_2, \text{Hal}, \text{CF}_3$
 $X = \text{O}, \text{S}$.

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

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