



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **96107** (13) **C2**
(51) **МПК**
C07D 513/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) **ЗАМІЩЕНІ (6-АЦЕТИЛ-8-ЦІАНО-5-МЕТИЛ-3-ОКСО-7-АРИЛ-2,3-ДИГІДРО-7Н-ТІАЗОЛО[3,2-а]ПІРИДИН-2-ІЛ)ОЦТОВІ КИСЛОТИ І СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ**

1

(21) а201015637

(22) 24.12.2010

(24) 26.09.2011

(46) 26.09.2011, Бюл. № 18, 2011 р.

(72) ЗБРУЄВ ОЛЕКСАНДР ІГОРЕВИЧ, ЧЕБАНОВ
ВАЛЕНТИН АНАТОЛІЙОВИЧ, АНДРЮЩЕНКО
АНАСТАСІЯ ЮРІЇВНА, АФАНАСІАДІ ЛЮДМИЛА
МИХАЙЛІВНА

(73) ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА "НАУКО-
ВО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ КОМПЛЕКС "ІНСТИТУТ
МОНОКРИСТАЛІВ" НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
НАУК УКРАЇНИ

(56) Krause, A., Liepinsh, E., Vilums, M., Duburs, G.,
Chem. of Heterocyclic Comp. (US) 2009, vol. 45, №2,
p. 250-252

Elmoghayar, Mohamed Rifaat Hamza; El-Agamey,
Abdel-Ghani Ali; Nasr, Mohamed Yousri Abdel-
Samad; Sallam, Mohamed Mohamed Mohamed,
Journal of Heterocyclic Chemistry, 1984, vol. 21, p.
1885 - 1887

Krivokolysko, S. G.; Chernega, A. N.; Rusanov, E. B.;
Litvinov, V. P., Doklady Chemistry, 2001, vol. 377, №
4-6, p. 101 - 107

Padwa, Albert; Beall, L. Scott; Heidelbaugh, Todd M.;
Liu, Bing; Sheehan, Scott M., Journal of Organic
Chemistry, 2000, vol. 65, № 9, p. 2684 - 2695

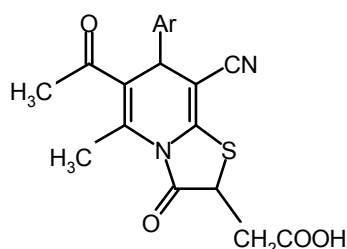
SU 1829361 A1, 10.01.1996

Дяченко В.Д. // Ж. орган. хімії. - 2006, 42, вып.5. -
С. 741-750

Краузе А., Дубурс Г. Химия гетероцикл. соедин. -
1996, №8. С. 1134-1135

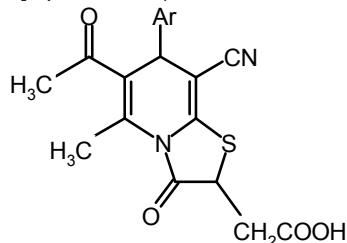
(57) 1. Заміщені (6-ацетил-8-ціано-5-метил-3-оксо-
7-арил-2,3-дигідро-7Н-тіазоло[3,2-а]піридин-2-іл)
оцтові кислоти загальної формули

2



де Ar = C₆H₅, 4-NO₂-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-CH₃-C₆H₄, 4-CH₃O-C₆H₄.

2. Спосіб одержання заміщених (6-ацетил-8-ціано-5-метил-3-оксо-7-арил-2,3-дигідро-7Н-тіазоло[3,2-а]піридин-2-іл)оцтових кислот загальної формули



де Ar = C₆H₅, 4-NO₂-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-CH₃-C₆H₄, 4-CH₃O-C₆H₄,

який **відрізняється** тим, що конденсують рівномольні кількості ацетилацетону з ціанотіоацетамідом і ароматичним альдегідом формули ArCHO в органічному розчиннику - етанолі, у присутності каталізатора - морфоліну, при кімнатній температурі протягом 2,5-3 годин, виділяють продукт 10 % соляною кислотою і одержаний піридинтійон кип'ятять з малеїновим ангідридом у льодяній оцтовій кислоті упродовж 4-5 годин до утворення цільового продукту, який перекристалізують із суміші гептан-дихлоретан у співвідношенні 2:1.

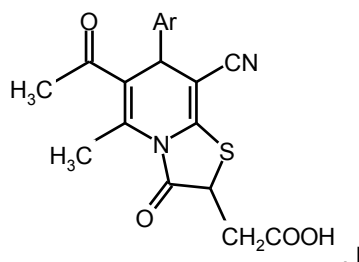
Винахід стосується галузі органічної хімії, а саме заміщених (6-ацетил-8-ціано-5-метил-3-оксо-7-арил-2,3-дигідро-7Н-тіазоло[3,2-а]піридин-2-іл)-

оцтових кислот загальної формули I і способу їх одержання.

(13) **C2**

(11) **96107**

(19) **UA**

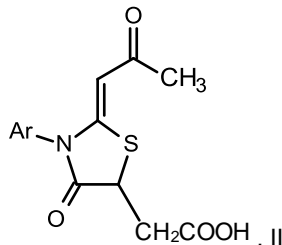


де Ar = C₆H₅, 4-NO₂-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-CH₃-C₆H₄, 4-CH₃O-C₆H₄.

Складні гетероциклічні сполуки, що містять у своєму складі тiazольний та піридиновий фрагмент, привертають увагу хіміків-синтетиків. Наявність двох фармакофорних фрагментів обумовлює перспективність пошуку і розробки доступних і простих способів одержання сполук формули I - речовин з різними видами біологічної активності, що визначає корисність з точки зору фармакологічної і медичної хімії.

Так, тiazольний фрагмент входить як складова частина у вітамін B₁ (тіамін), який призначають при порушеннях функцій нервової системи. У вигляді тіаміну пірофосфату (кокарбоксилази) він бере участь у важливих процесах метаболізму, використовується при лікуванні цукрового діабету, склерозу, для нормалізації серцевого ритму.

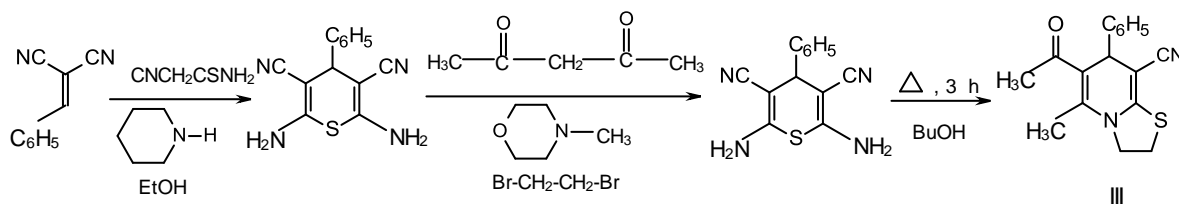
Відомий структурний аналог сполук формули I, що заявляються, - 2-ацетоніліден-3-арил-5-карбоксиметилтіазолідин-4-он загальної формули II



де Ar = C₆H₅, 4-Cl-C₆H₄, 4-CH₃-C₆H₄, 4-CH₃O-C₆H₄,

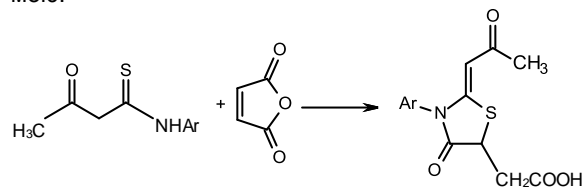
і спосіб їх одержання [Борисевич А.Н., Пелькис П.С. Химия гетероцикл. соедин. - 1971, №7. - С. 1001-1002].

Структура сполук формули II містить один фармакофорний фрагмент - тiazолідиноновий, що обмежує можливості модифікації відомої структури і одержання широкого набору потенційних біологічно активних речовин і нових хімічних сполук з різними корисними властивостями.



На першій стадії суміш рівномольярних кількостей фенілденмалонітрилу, ціантіоацетаміду і 0,1-0,2 мл піперидину в етанолі перемішують при 25 °С 3-4 години. Осад відфільтровують, проми-

Спосіб одержання відомого аналога формули II складається із 2-х стадій і здійснюється за схемою:



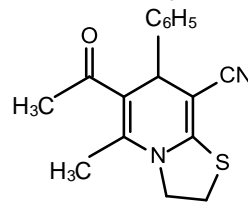
II.

На думку авторів, на першій стадії реакції, імовірно, ацилюється амідна група ариламідів ацетилтіооцтової кислоти, а потім ациламід на другій стадії циклізується в 2-ацетоніліден-3-арил-5-карбоксиметилтіазолідин-4-он формули II.

До розплаву ариламідів ацетилтіооцтової кислоти додають еквімолярну кількість малеїнового ангідриду. Розплавлену суміш нагрівають при 93-103 °С упродовж 1 години. Одержані при охолодженні тiazолідини перекристалізують із спирту. Виходи кінцевих продуктів складають 50-62 %.

Недоліком способу одержання відомого аналога формули II є проведення синтезу у розплавленому стані, що забруднює кінцевий продукт побічними речовинами (особливо при наявності електроноакцепторних замісників) і значно знижує виходи цільових продуктів.

Відомий структурний аналог сполук формули I, що заявляються, - 6-ацетил-5-метил-7-феніл-2,3,4,7-тетрагідротіазоло[3,2-α]піридин-8-карбонітрил формули III



і спосіб його одержання [Дяченко В.Д. // Ж. орган. хімії. - 2006, 42, вып. 5. - С. 741-750].

Недоліком структури відомого аналога формули III є обмежена можливість модифікації сполуки, що не дозволяє одержувати великий асортимент гетероциклічних сполук для біології і медицини.

Спосіб одержання відомого аналога формули III складається із 2-х стадій і здійснюється за схемою:

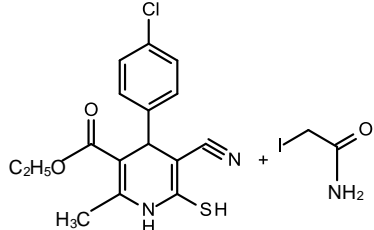
вають етанолом і гексаном, перекристалізують із нітрметану і одержують чистий 4-феніл-2,6-діаміно-3,5-діціано-4Н-тіопіран з кількісним виходом і т.пл. 181-183 °С.

На другій стадії рівномольні кількості одержаного тіопірану, ацетилацетону і N-метилморфоліну у бутанолі кип'ять 3 години. Після охолодження реакційної суміші додають при перемішуванні 1,2-диброметан і залишають на 24 години, після чого розбавляють рівним об'ємом води. Осад промивають водою, етанолом і гексаном. Одержують 6-ацетил-5-метил-7-феніл-2,3,4,7-тетрагідротіазоло[3,2- α]піридин-8-карбонітрил з т.пл. 182-184 °С і виходом 72 % після перекристалізації із ацетонітрилу. Загальний час синтезу складає 27-30 годин.

Недоліком способу одержання відомого аналога формули III є тривалість технологічного процесу, необхідність очистки продуктів на кожній стадії, використання для перекристалізації вогне- і вибухонебезпечного розчинника - нітрометану, і токсичного ацетонітрилу.

В процесі синтезу також спостерігається виділення агресивного газу - броміду водню, який спричиняє алергічні реакції і потребує утилізації.

Відомий структурний аналог сполук формули I, що заявляються - 5-метил-3-оксо-7-(4-



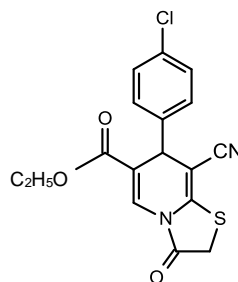
На першій стадії етиловий ефір 4-(4-хлорфеніл)-5-ціано-6-меркапто-2-метил-1,4-дигідропіридин-3-карбонової кислоти алкілюють карбамілметилйодидом в етанолі у присутності каталізатора - піперидину. Реакційну суміш нагрівають 0,08 години при температурі кипіння розчинника на водній бані і додають 2 мл 3М НСІ в етанолі. При охолодженні одержують етиловий ефір 6-карбамілметилсульфаніл-4-(4-хлорфеніл)-5-ціано-2-метил-1,4-дигідропіридин-3-карбонової кислоти з температурою плавлення 193-195 °С і виходом 72 %.

На другій стадії одержаний продукт кип'ять в оцтовій кислоті упродовж 8 годин, охолоджують, промивають водою, сушать. Вихід 5-метил-3-оксо-7-(4-хлорфеніл)-8-ціано-6-етоксикарбоніл-2,3,4,7-тетрагідротіазоло[3,2- α]піридину складає 25 %. Т.пл. 154-156 °С. Загальний час синтезу 9-10 годин.

Недоліком способу одержання відомого аналога формули IV є низький вихід кінцевого продукту, що обмежує його використання для одержання речовин відомої структури навіть у лабораторних умовах.

В основу винаходу поставлено задачу пошуку нової структури сполук у низці заміщених тіазолопіридинілоцтових кислот з широкою варіацією замісників у всіх фрагментах молекули, а також

хлорфеніл)-8-ціано-6-етоксикарбоніл-2,3,4,7-тетрагідротіазоло[3,2- α]піридин формули IV

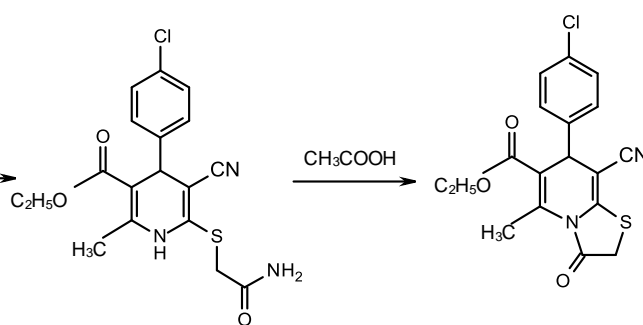


IV

і спосіб його одержання [Краузе А., Дубурс Г. Химия гетероцикл. соедін. - 1996, № 8. - С. 1134-1135].

Недоліком структури відомого аналога формули IV є обмежена можливість одержання нових хімічних сполук за участі нітрильної групи у піридиновому фрагменті.

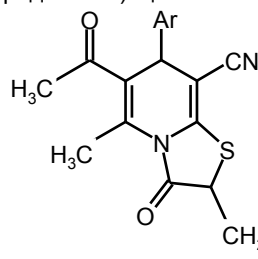
Спосіб одержання сполуки формули IV складається з двох стадій і реалізується за схемою:



IV

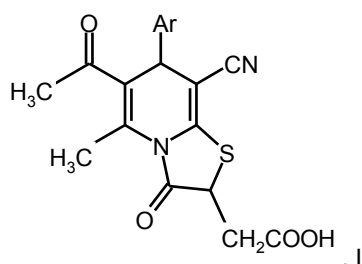
розробки доступного способу їх одержання, який дозволяє підвищити вихід і якість цільових продуктів.

Рішення поставленої задачі забезпечується розробкою заміщених (6-ацетил-8-ціано-5-метил-3-оксо-7-арил-2,3-дигідро-7Н-тіазоло[3,2- α]піридин-2-іл)оцтових кислот - сполук формули I



де Ar=C₆H₅, 4-NO₂-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-CH₃-C₆H₄, 4-CH₃O-C₆H₄.

Рішення поставленої задачі забезпечується також тим, що в способі одержання заміщених (6-ацетил-8-ціано-5-метил-3-оксо-7-арил-2,3-дигідро-7Н-тіазоло[3,2- α]піридин-2-іл)оцтових кислот загальної формули I



де $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$, $4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$, $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$, $4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$,

згідно з винаходом, конденсують рівномольні кількості ацетилацетону з ціанотіоацетамідом і ароматичним альдегідом формули ArCHO в органічному розчиннику - етанолі, у присутності каталізатора - морфоліну, при кімнатній температурі протягом 2,5-3 годин, виділяють продукт 10 % соляною кислотою і одержаний піридинтїон кип'ятять з малеїновим ангідридом у льодяній оцтовій кислоті упродовж 4-5 годин до утворення цільового продукту, який перекристалізують із суміші гептан-дихлоретан у співвідношенні 2:1.

Вибір як компонентів реакції конденсації ароматичних альдегідів, малеїнового ангідриду, каталізатора - морфоліну, органічного розчинника - льодяної оцтової кислоти, дозволяє здійснити синтез у 2 стадії: першу стадію - при кімнатній температурі в етанолі протягом 2,5-3 годин, другу стадію - при кип'ятінні у льодяній оцтовій кислоті упродовж 4-5 годин.

Варіювання компонентів реагуючої суміші, їх мольні співвідношення, каталізатор основного характеру, середовище для проведення процесу утворення цільових продуктів - все це виявляється на чистоті кінцевих речовин, після перекристалізації із суміші гептан-дихлоретан. Тіазолопіридинілоцтові кислоти, одержані за способом, що заявляється, достатньо чисті, що підтверджується даними ^1H ЯМР спектроскопії.

Експериментально було встановлено, що для одержання чистого продукту з максимальним

виходом оптимальною є перекристалізація сполук формули I із суміші гептан-дихлоретан у співвідношенні 2:1.

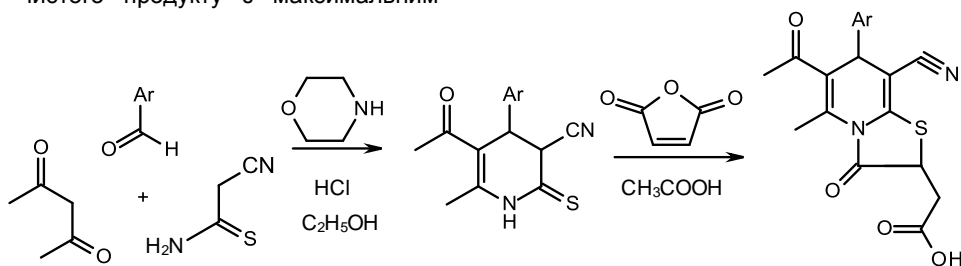
Легкість протікання реакції і ступінь перетворення вихідних продуктів у кінцеві визначається часом здійснення технологічного процесу: 2,5-3 години на першій стадії реакції і 4-5 годин на другій стадії. Загальний час реакції складає 6,5-8 годин. Реакція за цей часовий період проходить повністю з високими виходами 53-87 %.

В залежності від замісників в арильному радикалі, зв'язаному з піридиновим фрагментом, спосіб, що заявляється, дозволяє широко модифікувати хімічну структуру цільових продуктів і одержувати великий набір заміщених тіазолопіридинілоцтових кислот. Цьому сприяє і нітрильна група у положенні 8 піридинового фрагменту. Крім того, завдяки наявності вільної карбоксильної групи ці сполуки необхідні при рішенні низки практичних задач у препаративному органічному синтезі, наприклад у синтезі хлорангідридів, амідів, ефірів, амінів, що відкриває можливості одержання нових похідних тіазолопіридинілоцтових кислот з модифікованою структурою - потенційних біологічно активних речовин.

Наявність полярної функціональної карбоксильної групи приводить не тільки до підвищення розчинності в органічних розчинниках, у тому числі і неполярних (гексан, гептан), але і у лужних розчинах. Так, тіазолопіридинілоцтові кислоти, одержані за способом, що заявляється, у лужних середовищах утворюють водорозчинні натрієві або калієві солі. Ця властивість може бути використана при проведенні біологічних тестів у водних середовищах.

У таблиці дано порівняльні характеристики способу, що заявляється, і способів одержання структурних аналогів II, III, IV.

Спосіб, що заявляється, здійснюється за схемою:



Суміш, що складається з 10 ммоль ароматичного альдегіду, 10 ммоль ацетилацетону, 10 ммоль ціанотіоацетаміду і 15 ммоль морфоліну у 15 мл етанолу, перемішують при кімнатній температурі протягом 2,5-3 годин, після чого підкислюють 10 % розчином соляної кислоти до pH 5. Осад, що випадає, відфільтровують, промивають етанолом і гексаном.

Потім 5 ммоль одержаного 4-арил-5-ацетил-6-метил-3-ціано-3,4-дигідропіридин-2(1H)-тіону і 5 ммоль малеїнового ангідриду кип'ятять в 10 мл льодяної оцтової кислоти протягом 4-5 годин до утворення цільового продукту, який перекристалізують із суміші гептан-дихлоретан у співвід-

ношенні 2:1. Загальна тривалість синтезу складає приблизно 6,5-8 годин.

Нижче наведено приклади конкретного виконання.

Приклад 1. Одержання (6-ацетил-8-ціано-5-метил-3-оксо-7-феніл-2,3-дигідро-7H-тіазоло[3,2- α]піридин-2-іл)оцтової кислоти

Суміш, що складається із 1,06 г бензальдегіду, 1 г ацетилацетону, 1 г ціанотіоацетаміду і 1,3 г морфоліну у 15 мл етанолу, перемішують при температурі 20 °C протягом 2,5 годин, після чого підкислюють 10 % розчином соляної кислоти до pH 5. Осад відфільтровують, промивають етанолом і гексаном.

Реакційну масу, що складається із 1,3 г 4-феніл-5-ацетил-6-метил-3-ціано-3,4-дигідропіридин-2(1H)-тіону, одержаного на першій стадії, і 0,5 г малеїнового ангідриду кип'ятять у 10 мл льодяної оцтової кислоти упродовж 4 годин. Охолоджують, осад відфільтровують і перекристалізують із суміші гептан-дихлоретан (2:1).

Т.пл. 184-187 °С, вихід 1,6 г (87 %).

Спектр ^1H ЯМР (DMSO-D₆): 2,02 (с) і 2,08 (с) (3H, C(6)-CH₃), 2,33 (с) і 2,39 (с) (3H, 5-COCH₃), 4,35 (с) і 4,48 (с) (1H, C(3)-H), 5,0 (с, 1H, C(4)-H), 7,0-7,5 (м, 5H, ArH).

Приклад 2. Одержання (6-ацетил-8-ціано-5-метил-3-оксо-7-(4-хлорфеніл)-2,3-дигідро-7H-тіазоло[3,2- α]піридин-2-іл)оцтової кислоти

Одержують аналогічно прикладу 1. Для реакції беруть на першій стадії 1,4 г 4-хлорбензальдегіду, на другій стадії 0,52 г 4-(4-хлорфеніл)-5-ацетил-6-метил-3-ціано-3,4-дигідропіридин-2-(1H)-тіону.

Т.пл. 194-196 °С, вихід 0,51 г (74 %).

Спектр ^1H ЯМР (DMSO-D₆): 2,12 (с) і 2,14 (с) (3H, C(6)-CH₃), 2,30 (с, 3H, 5-COCH₃), 4,41 (с) і 4,48 (с) (1H, C(3)-H), 4,85 (с, 1H, C(4)-H), 7,24-7,44 (м, 4H, ArH).

Приклад 3. Одержання (6-ацетил-8-ціано-5-метил-3-оксо-7-(4-нітрофеніл)-2,3-дигідро-7H-тіазоло[3,2- α]піридин-2-іл)оцтової кислоти

Одержують аналогічно прикладу 1. Для реакції беруть на першій стадії 0,76 г 4-нітробензальдегіду, на другій стадії 0,1 г 4-(4-нітрофеніл)-5-ацетил-6-метил-3-ціано-3,4-дигідропіридин-2-(1H)-тіону.

Т.пл. 139-141 °С, вихід 0,07 г (53 %).

Спектр ^1H ЯМР (DMSO-D₆): 2,04 (с) і 2,14 (с) (3H, C(6)-CH₃), 2,34 (с) і 2,42 (с) (3H, 5-COCH₃), 4,58 (с) і 4,68 (с) (1H, C(3)-H), 5,13 (с, 1H, C(4)-H), 7,45 (д), 7,52 (д), 8,2 (д) (4H, ArH).

Приклад 4. Одержання (6-ацетил-8-ціано-5-метил-3-оксо-7-(4-метоксифеніл)-2,3-дигідро-7H-тіазоло[3,2- α]піридин-2-іл)оцтової кислоти.

Одержують аналогічно прикладу 1. Для реакції беруть на першій стадії 1,36 г 4-метоксибензальдегіду, на другій стадії 1,42 г 4-(4-метоксифеніл)-5-ацетил-6-метил-3-ціано-3,4-дигідропіридин-2-(1H)-тіону.

Т.пл. 148-150 °С, вихід 1,17 г (62 %).

Спектр ^1H ЯМР (DMSO-D₆): 2,01 (с) і 2,09 (с) (3H, C(6)-CH₃), 2,31 (с) і 2,39 (с) (3H, 5-COCH₃), 3,55 (с, 3H, OCH₃), 4,32 (с) і 4,45 (с) (1H, C(3)-H), 4,88 (с, 1H, C(4)-H), 6,87-7,47 (м, 4H, ArH).

Приклад 5. Одержання (6-ацетил-8-ціано-5-метил-3-оксо-7-(4-метилфеніл)-2,3-дигідро-7H-тіазоло[3,2- α]піридин-2-іл)оцтової кислоти.

Одержують аналогічно прикладу 1. Для реакції беруть на першій стадії 1,45 г 4-толуїлового альдегіду, на другій стадії 1,35 г 4-(4-метилфеніл)-5-ацетил-6-метил-3-ціано-3,4-дигідропіридин-2-(1H)-тіону.

Т.пл. 136-138 °С, вихід 1,03 г (57 %).

Спектр ^1H ЯМР (DMSO-D₆): 1,95 (с, 3H, ArCH₃), 2,01 (с) і 2,07 (с) (3H, C(6)-CH₃), 2,30 (с) і 2,37 (с) (3H, 5-COCH₃), 4,34 (с) і 4,46 (с) (1H, C(3)-H), 4,85 (с, 1H, C(4)-H), 6,96-7,41 (м, 4H, ArH).

Як видно із даних таблиці і опису матеріалів, що заявляються, технічне рішення, що пропонується, має наступні переваги:

- тривалість синтезу складає 6,5-8 годин;
- висока якість і вихід кінцевих продуктів (вихід складає 53-87 %);
- можливість варіювання у молекулі сполук формули I замісників різної електронної природи.

Спосіб одержання сполук формули I простий і доступний у технологічному відношенні і може легко відтворюватися як у лабораторних, так і у промислових умовах.

Таблиця

	Кількість стадій процесу	Розчинник	Тривалість процесу, год	Вихід, %	Використання вибухонебезпечних і токсичних розчинників
Спосіб, що заявляється	2	Етанол, льодяна оцтова кислота	6,5-8	53-87	-
Одержання сполук формули II	2	У розплаві при 93-103 °С	1	50-62	-
Одержання сполук формули III	2	Етанол, бутанол	27-30	72	Нітрометан - вогне- і вибухонебезпечний розчинник; ацетонітрил - токсичний
Одержання сполук формули IV	2	Етанол, оцтова кислота	9-10	25	-