

Корисна модель відноситься до галузі органічної хімії та стосується нових речовин - похідних 5-арил-7-діалкіламіно-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину. Ці сполуки є перспективними для дослідження придатності їх використання як лікарських засобів при лікуванні інфекційних, серцево-судинних та ендокринних захворювань.

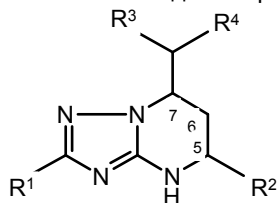
Відомо, що похідним 1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідину притаманний широкий спектр фармакологічних властивостей, на який суттєво впливає ступінь насиченості піримідинового циклу та будова замісників у С(2), С(5) та С(7) атомів біциклічної системи. Насамперед зазначені сполуки є ізостерами біогенних пуринів - аденіну та гуаніну, що обумовлює наявність у них антинеопластичної [1, 2], противірусної [3], антимікробної [4, 5], фунгіцидної [6, 7] дії. 1,2,4-Триазоло[1,5-а]піримідиновий кістяк використовують при модифікації антибіотиків, зокрема цефалоспоринового ряду [8]. Серед частково гідрогенізованих триазолопіримідинів виявлено речовини з виразною протитуберкульозною активністю [9]. Структурна подібність до нуклеїнових основ є причиною того, що більшість з триазолопіримідинів виступають субстратоподібними інгібіторами ферментів у тому числі і таких ключових, як аденілат- та гуанілатциклази, цАМФ- та цГМФ-фосфодієстерази, що впливають на рівень вторинних посередників при внутріклітинній передачі сигналу, завдяки чому здійснюють контроль за синтезом гормонів та нейромедіаторів, регулюють гліколіз, вазорелаксацію, агрегацію тромбоцитів, тощо. Отже триазоло[1,5-а]піримідином притаманні інотропна [10-12], антигіпертензивна [13, 14], антиішемічна [15], гіполіпідемічна [16] активність. N-[5-(4-Метилфеніл)-7-феніл-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл]сукцинамінатова кислота [17], 2-метилтіо-7(4-хлорфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-5-он [18], запатентовані як сполуки з протизапальною і анальгетичною дією.

Найбільш близькими за будовою до сполук, що заявляються, є 5-метил-7-діетиламіно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин - інотропний засіб, відомий під назвами трапідил (рокорнал) [11, 12], вазодилатор бумепідил та бронхо-дилатор 2-аміно-6-метил-5-оксо-4-пропіл-4,5-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин [19].

В синтезі 7-амінозаміщених похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину відомі декілька підходів: заміна оксо(гідрокси) групи у С(7) атома біциклічної азолоазинової системи на атом хлору за допомогою  $\text{POCl}_3$  у безводному розчиннику з подальшим нуклеофільним заміщенням галогену на аміногрупу [19] або циклоконденсація 5(3)-заміщених 3(5)-аміно-1,2,4-триазолів з кетонітрилами або ціаноефірами при нагріванні у розчиннику в присутності етилату натрію [19-21]. Недоліками першої схеми є її багатостадійність, необхідність використання високотоксичного  $\text{POCl}_3$  та неможливість одержання у такий спосіб частково гідрогенізованих триазолопіримідинів. Альтернативний шлях, що базується на циклоконденсаціях аміно-триазолу з ціановмісними біелектрофілами, обмежується вузьким набором останніх, які у подібних реакціях утворюють лише гетероароматичні триазолопіримідини. Окрім того, у разі необхідності синтезу сполук із заміщеною аміногрупою у С(7) атома піримідинового циклу потрібна додаткова стадія алкілювання.

Задачею корисної моделі є одержання похідних 5-арил-7-діалкіламіно-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину як потенційно біологічно активних сполук, придатних для створення на їх основі лікарських засобів для лікування інфекційних, серцево-судинних та ендокринних захворювань, та розробка одностадійного технологічного та економічного способу їх синтезу.

Поставлена задача вирішується тим, що синтезують похідні загальної формули:



Де  $\text{R}^1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, (\text{CH}_3)_2\text{CH}, (\text{CH}_3)_3\text{C}, \text{CH}_3\text{S}$

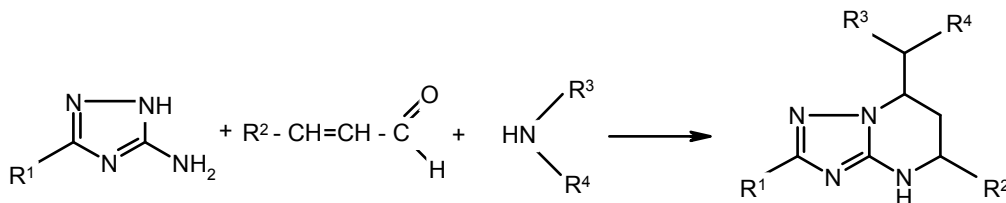
$\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-CH}_3, \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OCH}_3, \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Cl}$

$\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5; \text{R}^3 + \text{R}^4 = \text{C}_4\text{H}_8, \text{C}_5\text{H}_{12}$

Зазначені сполуки одержують шляхом трьохкомпонентної каскадної циклоконденсації 5(3)-заміщених 3(5)-аміно-1,2,4-триазолів з (2E)-3-арил-акриальдегідами та вторинними амінами при нагріванні у середовищі органічного розчинника, зокрема 2-пропанолу.

Технічний результат - розширення спектру сполук, які можуть бути використані у створенні ліків.

Спосіб одержання похідних 5-арил-7-діалкіламіно-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину ілюструється схемою:



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, (\text{CH}_3)_2\text{CH}, (\text{CH}_3)_3\text{C}, \text{CH}_3\text{S}; \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-CH}_3, \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OCH}_3, \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Cl}; \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5; \text{R}^3 + \text{R}^4 = \text{C}_4\text{H}_8, \text{C}_5\text{H}_{12}$

Хімічну будову синтезованих сполук доведено спектральними методами (ЯМР  $^1\text{H}$ , 14).

Приклад 1. Одержання 5-феніл-7-піперидил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину. Суміш 0.84 г (10 моль) 3-аміно-1,2,4-триазолу, 1.32 г (10 моль) (2E)-3-фенілакриальдегіду та 0.85 г (10 моль) піперидину у 5 мл

2-пропанолу кип'ять 10 хв. Після охолодження розчину відфільтровують 1.96 г (69 %) безбарвних кристалів з т.пл. 203-205 °С.  $C_{16}H_{21}N_5$ . Визначено С, %: 67.86; Н, %: 7.43; N, %: 26.49. Розраховано С, %: 67.84; Н, %: 7.42; N, %: 26.50. Мас-спектр,  $m/z$  (I, %): 283 (28,  $[M]^+$ ), 252 (100), 206 (42), 174 (52), 149 (56), 110 (20), 77(11). ІЧ спектр (в KBr),  $cm^{-1}$ : 3200 (NH Н-зв'язана), 2932, 2852 ( $CH_2$ ), 1608 (Ph), 1535 (C=N). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ , 200 МГц),  $\delta$ , м.ч.: 7.57 (р.с, 1H, NH), 7.43 (с, 1H,  $C^2H$ ), 7.31-7.15 (м., 5H,  $C_6H_5$ ), 5.09 (т., 1H,  $C^5H$ ), 4.66 (м., 1H,  $C^7H$ ), 4.51 (м., 2H,  $C^6H_2$ ), 3.05 (м., 2H,  $CH_2$ ), 2.88 (м., 2H,  $CH_2$ ), 2.39 (м., 2H,  $CH_2$ ), 2.12-2.03 (м., 4H,  $CH_2$ ).

Приклад 2. 2-Метилсульфаніл-5-феніл-7-піперидил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин. Суміш 1.3 г (10 моль) 3-аміно-5-метил-сульфаніл-1,2,4-триазолу, 1.32 г (10 моль) (2Е)-3-фенілакрилальдегіду та 0.85 г (10 моль) піперидину у 5 мл 2-пропанолу кип'ять 3 год. Після охолодження розчину відфільтровують 2.33 г (71 %) безбарвних кристалів з т.пл. 181-182 °С.  $C_{17}H_{23}N_5S$ . Визначено С, %: 62.00; Н, %: 7.01; N, %: 22.79. Розраховано С, %: 62.01; Н, %: 6.99; N, %: 22.80. ІЧ спектр (в KBr),  $cm^{-1}$ : 3212 (NH Н-зв'язана), 2932, 2852, 2828 ( $CH_2$ ,  $CH_3$ ), 1608 (Ph), 1584 (C=N). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ , 200 МГц),  $\delta$ , м.ч.: 7.67 (р.с, 1H, NH), 7.39 (с, 1H,  $C^2H$ ), 7.32-7.24 (м., 5H,  $C_6H_5$ ), 5.02 (т., 1H,  $C^5H$ ), 4.64 (м., 1H,  $C^7H$ ), 4.46 (м., 2H,  $C^6H_2$ ), 3.31 (с, 3H,  $CH_3$ ), 3.02 (м., 2H,  $CH_2$ ), 2.86 (м., 2H,  $CH_2$ ), 2.25 (м., 2H,  $CH_2$ ), 2.05-2.00 (м., 4H,  $CH_2$ ).

Аналогічно синтезують всі зазначені вище похідні 5-арил-7-діалкіл-амшо-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину.

Таким чином, запропоновані нові сполуки - похідні 5-арил-7-ді-алкіламіно-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину та одностадійний спосіб їх одержання з використанням простих, комерційно доступних реагентів та розчинників.

#### Використана література

1. Пат. 2002/068744 US, МПК А61К 31/519, А61Р 35/00, С07Д 487/04. Substituted triazolopyrimidines as anticancer agents [Електронний ресурс] / M. R. Schmitt, D. R. Kirsch, J. E. Harris [et al.] (US); заявник American Home Prod. (US). - №20010895975; заявл. 29.06.01; опубл. 06.06.02. - Режим доступу: [www.ep.esp@cenet.com](http://www.ep.esp@cenet.com).
2. Пат. 2413802 CA, МПК А61К 31/519, А61Р 35/00, С07Д 487/04. Substituted triazolopyrimidines as anticancer agents [Електронний ресурс] / G. Albert (DE), J. E. Harris (US), D. R. Kirsch (US) [et al.]; заявник Wyeth Co (US). - № 20012413802; заявл. 28.06.01; опубл. 10.01.02. - Режим доступу: [www.ep.esp@cenet.com](http://www.ep.esp@cenet.com).
3. Синтез нитропроизводных азоло [1,5-а] пириимидина и их противовирусное действие [Текст] / Т.Л. Пиличева, В.Л. Русинов, Л.Е. Егорова [и др.] // Хим.-фарм. журн. - 1990. - Т. 24, № 1. - С. 41 - 42.
4. Пат. 02088126 WO, МПК А01N 43/90, С07С 271/14, С07Д 487/04. Triazolopyrimidines [Електронний ресурс] / O. Gebauer, J. N. Greul, U. Heinemann [et al.] (DE); заявник Bayer AG (DE). - № WO2002EP04287; заявл. 18.04.02; опубл. 07.11.02. - Режим доступу: [www.ep.esp@cenet.com](http://www.ep.esp@cenet.com).
5. Пат. 2447623 CA, МПК А01N 25/00, А01Р 1/00, С07Д 487/04. Use of triazolopyrimidine derivatives as microbicides in the protection of materials [Електронний ресурс] / M. Kugler, D. Kuhnt, T. Jatsch [et al.] (DE); заявник Bayer AG (DE). - № 20022447623; заявл. 06.05.02; опубл. 28.11.02. - Режим доступу: [www.ep.esp@cenet.com](http://www.ep.esp@cenet.com).
6. Пат. 6380202 US, МПК А01N 43/90, А61К 31/519, С07Д 487/04. Fungicidal fluoro-substituted 7-heterocycl- triazolopyrimidines [Електронний ресурс] / K.-J. Pees, G. Albert (DE); заявник Basf AG (DE). - № 19990405658; заявл. 24.09.99; опубл. 30.04.02. - Режим доступу: [www.ep.esp@cenet.com](http://www.ep.esp@cenet.com).
7. Пат. 2004046149 WO, МПК А01N 43/90, С07Д 487/04. 2-Mercapto-substituted triazolopyrimidines, methods for the production thereof, the use of the same for controlling pathogenic fungi, and agents containing said compounds [Електронний ресурс] / I. B. J. Tormo, C. Blettner, B. Mueller [et al.] (DE); заявник Basf AG (DE). - № WO2003EP12773; заявл. 14.11.03; опубл. 03.06.04. - Режим доступу: [www.ep.esp@cenet.com](http://www.ep.esp@cenet.com).
8. Пат. 0544166 EP, МПК А61 К3 1/545, А61К 31/546, А61Р 31/04, С07Д 501/00, С07Д 501/20. Cephalosporin derivatives [Електронний ресурс] / P. Angehrn, A. Furlenmeier, P. Hebeisen [et al.] (CH); заявник Hoffmann-La Roche (CH). - № 19920119508; заявл. 14.11.92; опубл. 02.06.93. - Режим доступу: [www.espacenet.com](http://www.espacenet.com).
9. Чупахин, О.Н. Липофильные азотистые гетероциклы - перспективный класс противотуберкулезных препаратов [Текст] / О.Н. Чупахин, О.В. Федорова, Г.Л. Русинов // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды. Т. 1 / под ред. В.Г. Карцева и Г.А. Толстикова. - М.: Иридиум-Пресс, 2001. - С. 176 - 188.
10. Dialkyl bicyclic heterocycles with a bridgehead nitrogen as purine analogs possessing significant cardiac inotropic activity [Текст] / T. Okabe, B. Bhooshan, T. Novinson [et al.] // J. Heterocycl. Chem. - 1983. - Vol. 20. - P. 735-751.
11. Effects of triazolopyrimidine on lipid peroxidation and nitric oxide levels in the corticosteroid-impaired healing of rat tracheal anastomoses [Текст] / G. Polat, D. U. Talas, A. Polat [et al.] // Cell. Biochem. Funct. - 2005. - Vol. 23, № 1. - P. 39-45.
12. Lotinun, S. Triazolopyrimidine (trapidil), a platelet-derived growth factor antagonist, inhibits parathyroid bone disease in an animal model for chronic hyperparathyroidism [Текст] / S. Lotinun, J. D. Sibonga, R. T. Turner // Endocrinology. - 2003. - Vol. 144, № 5. - P. 2000 - 2007.
13. Пат. 4918074 US, МПК С07Д 467/04. Preparation of dihydroazolopyrimidines as calcium antagonists or agonists [Електронний ресурс] / Y. Tsuda, T. Mishina, M. Obata [et al.] (JP); заявник Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd. (JP). - №84/47357; заявл. 12.03.84; опубл. 17.04.90. - Режим доступу: [www.ep.esp@cenet.com](http://www.ep.esp@cenet.com).
14. Пат. 5387747 US, МПК С07Д 487/04. Triazolopyrimidine derivatives which are angiotensin II receptor antagonists, their methods of preparation and pharmaceutical compositions in which they are present [Електронний ресурс] / N. Bru-Magniez, T. Gungor, J.-M. Teulon (US); заявник Laboratories UPS A (US). - №92/2109; заявл. 24.02.92; опубл. 07.02.95. - Режим доступу: [www.uspto.gov](http://www.uspto.gov).
15. Пат. 9617610 WO, МПК А61 К 31/505. Use of xanthine oxidase inhibitors as anti-ischemic agent [Електронний ресурс] / S. Singh, A. E. Lewis (GB); заявник British Technology Group Ltd UK (GB). - № 94/24842; заявл. 09.12.94; опубл. 13.06.96. - Режим доступу: [www.ep.esp@cenet.com](http://www.ep.esp@cenet.com).

16. Пат. 9169763 JP, МПК C07D 487/04, A61K 31/505, A61P 3/06. Triazolopyrimidine derivative [Електронний ресурс] / M Sato, A Mannaka, K. Takahashi, K. Tomizawa(JP); заявник Taisho Pharma Co., Ltd. (JP). - № 95/333247 ; заявл. 21.12.95; опубл. 30.06.97. - Режим доступу: [www.ep.esp\(g\),cenet.com](http://www.ep.esp(g),cenet.com).
17. Пат. 14635 UA, МПК C07D 487/02; A61K 31/01. N-[5-(4-Метилфеніл)-7-феніл-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл]сукцинамінова кислота, що проявляє анальгетичну активність [Текст] / В.В. Натаров, В. В. Ліпсон, Н.І. Горбенко [та ін.] (UA); заявник Український науково-дослідний інститут фармакотерапії ендокринних захворювань (UA). -№ 95041724; заявл. 17.04.95; опубл. 25.04.97, Бюл. №2.-3 с.
18. Пат. 68302, Україна, МПК C07D 487/04, A61K 31/1, A61K 31/33 2-Метил-тіо-7(4-хлорфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-5-он, що проявляє протизапальну та анальгетичну активність [Текст] / В.В. Ліпсон, В.В. Бородіна, Т.С. Божко [та ін.] (UA); заявник і патентовласник Інститут проблем ендокринної патології (UA). - № 20031210953; заявл. 03.12.03; опубл. 15.07.2004, Бюл. №7.-4 с.
19. Fischer, G. 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyrimidines [Текст] / G.Fischer // *Advanc. Heterocycl. Chem.* - 1993. - Vol. 57. - P. 81 - 183.
20. Левин, Ю.А. Конденсированные гетероциклы. VI. Механизм образования 6-оксо-1,2,4-триазоло[2,3-а]пириимидиновых систем [Текст] /Ю.А. Левин, А.П. Федотова, В.А. Кухтин // *Журн. общей химии.* - 1964. - Т. 34, № 2. -С. 499-501.
21. Sherif, S. M. Syntheses with heterocyclic beta-enaminonitriles: an expeditious synthetic approach to polyfunctionally substituted 5-phenylsulfonylthiophenes and their fused derivatives [Текст] / S. M. Sherif, A. M. Hussein // *Monatsh. Chem.* - 1997. - Vol. 128(6-7). - P. 687 - 696.