



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110821** (13) **C2**

(51) МПК

C07D 253/10 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 253/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

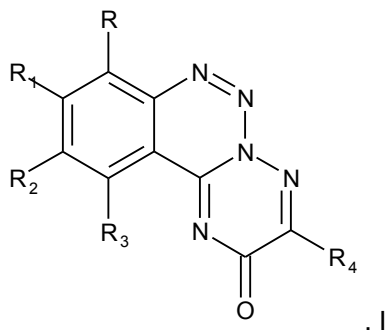
<p>(21) Номер заявки: а 2013 12975</p> <p>(22) Дата подання заявки: 08.11.2013</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.02.2016</p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: 10.04.2014, Бюл.№ 7</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2016, Бюл.№ 4</p>	<p>(72) Винахідник(и): Коваленко Сергій Іванович (UA), Воскобойнік Олексій Юрійович (UA), Кривошей Оксана Вікторівна (UA), Сергєєва Тетяна Юріївна (UA), Оковитий Сергій Іванович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Коваленко Сергій Іванович, вул. Портова, 19-а, кв. 3, м. Запоріжжя, 69006 (UA), Воскобойнік Олексій Юрійович, вул. Лермонтова, 17, кв. 56, м. Запоріжжя, 69000 (UA), Кривошей Оксана Вікторівна, вул. Автозаводська, 8, кв. 37, м. Запоріжжя, 69118 (UA)</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 4 286 090 (A); 25.08.1981 UA 90982 C2; 10.06.2010 UA 40484 U; 10.04.2009 US 3 922 274 B, 25.11.1975 US 3 919 220 B, 11.11.1975 Коваленко С.І. та ін. [(2-R-3H-хіназолін-4-іліден)гідразоно]-?-(?-, ?-)карбонові кислоти та їх естери в реакції амінолізу // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2008. – Т. 6, Вип. 1 (21). – С. 25-32 Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І. Особливості термолізу естерів {[2R-(3H)-хіназолін-4-іліден]гідразоно]}-?-(?-, ?-)карбонових кислот // Вісник Національного університету "Львівська політехніка": „Хімія, технологія речовин та їх застосування". – 2008. – №622. – С. 18-21</p>
--	--

UA 110821 C2

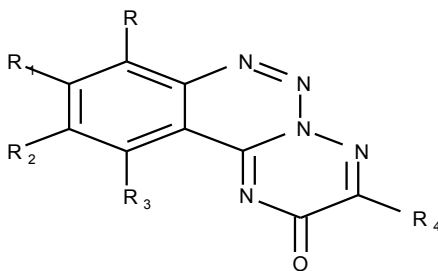
(54) ЗАМІЩЕНІ 3-R-2H-БЕНЗО[e][1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-с][1,2,3]ТРИАЗИН-2-ОНИ

(57) Реферат:

Винахід стосується заміщених 3-R-2H-бензо[e][1,2,4]триазино[2,3-с][1,2,3]триазин-2-онів формули



Ці сполуки можуть бути використані як "будівельні блоки" для синтезу невідомих біологічно активних речовин з направленою фармакологічною дією; відтворені в умовах вітчизняних промислових хіміко-фармацевтичних підприємств з використанням стандартного обладнання; синтезовані з доступних вихідних реагентів та мають низьку токсичність вихідних речовин та кінцевих продуктів.



Даний винахід належить до технології виробництва гетероциклічних сполук, конкретно до технології виробництва нових заміщених 3-R-2H-бензо[e][1,2,4]триазино[2,3-c][1,2,3]триазин-2-онів, і може бути використаним у тонкому органічному синтезі, хімічній промисловості та спрямованому пошуку біологічно активних речовин як перспективних лікарських засобів.

5 Синтез органічних сполук, що містять два конденсованих триазинових цикли, було неодноразово описано у спеціалізованій літературі. Так в 1964 році Dornow зі співавторами вперше описали синтез триазино-триазинових систем, які є конденсованими по ребру [b]. Авторами синтезовано 7-метил-3-феніл-4H-1,2,4-триазино[4,3-b]-1,2,4-триазин-8(1H)-они взаємодією 6-метил-3-гідразино-1,2,4-триазин-5(2H)-ону з фенацилбромідом. [Chem. Ber. 97, 10 2173 (1964)] Mamdouh A. M. Таґа описав синтез 6-заміщених-8H-тетразоло[1,5-b][1,2,4]триазино[4,3-d][1,2,4]триазин-9,10-діонів та 6-заміщених 9-метил-10H-тетразоло[1,5-b][1,2,4]триазино[4,3-d][1,2,4]триазин-10-онів конденсацією 6-R-7-гідразинотетразоло[1,5-b][1,2,4]триазинів з 1,2-бі-електрофільними агентами [Monatshefte für Chemie 138, 505-509 (2007)]. Автор зазначає, що одержані сполуки виявляють певні види біологічної активності, 15 зокрема протигрибкову. В той самий час роботи, в яких описано триазино[2,3-c][1,2,3]триазинові системи та методи їх формування, відсутні.

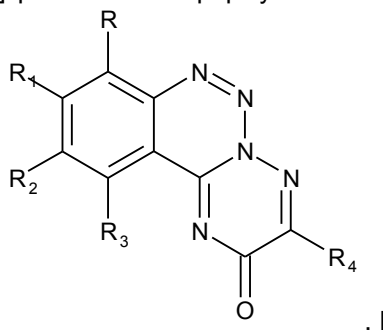
Найбільш близькими до сполук, що заявляються, є тетразоло[4,5-c]-[1,2,3]бензо[d]триазини [Pat. USA 4286090], які отримуються шляхом взаємодії заміщених 5-(2-амінофеніл)тетразолів з натрію нітритом у присутності хлористоводневої кислоти при охолодженні протягом 2 годин.

20 Спільною суттєвою ознакою прототипу та винаходу є те, що сполуки за прототипом та винаходом належать до похідних бензо[d][1,2,3]триазинів. 3-тетразоло[4,5-c][1,2,3]бензо[d]триазини являють собою нестійкі, здатні до детонації сполуки, що обмежує їх застосування у окремих сферах.

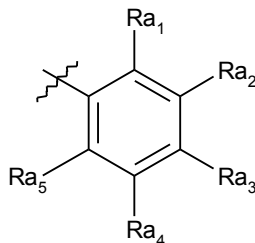
Виходячи із зазначеного, в основу винаходу поставлено задачу створення нових заміщених 25 3-R-2H-бензо[e][1,2,4]триазино[2,3-c][1,2,3]-триазин-2-онів, передусім 8-R-, 9-R₁-, 10-R₂, 11-R₃- та 3-R₄-заміщених, які можуть бути використані як "будівельні блоки" для синтезу невідомих біологічно активних речовин з направленою фармакологічною дією.

Поставлена задача вирішується тим, що до похідних бензо[d][1,2,3]триазинів анельована інша гетероциклічна система, а саме [1,2,4]триазин.

30 У відповідності з цим у винаході пропонуються нові сполуки - заміщені 3-R-2H-бензо[e][1,2,4]триазино[2,3-c][1,2,3]триазин-2-они формули I:



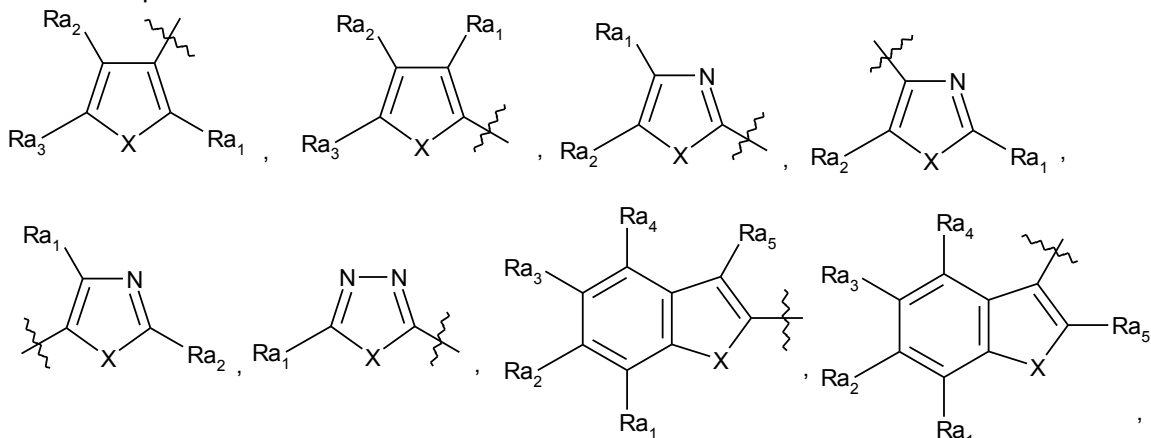
в якій R, R₁, R₂, R₃ кожний незалежно один від одного означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або 35 гідроксикарбоніл та R₄ означає алкіл-, R5-феніл, R6-гетерил, де R5-феніл означає:



де Ra₁ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл; Ra₂ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл; Ra₃ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл; Ra₄ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та 40

алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл; Ra₅ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл,

R6-гетерил означає



5

де X означає O, N, S; Ra₁ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл; Ra₂ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл; Ra₃ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл; Ra₄ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл; Ra₅ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл.

10

15 Винахід ілюструється прикладами отримання сполук, що заявляються.

Приклад 1. Загальний спосіб одержання заміщених 3-R-2H-бензо-[e][1,2,4]триазино[2,3-c][1,2,3]триазин-2-онів

20 До суспензії 0,005 моль відповідного 3-(2-амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-ону у 20 мл оцтової кислоти додають 0,0075 моль (0,52 г) натрію нітриту. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після завершення реакції осад одфільтровують, промивають водою та сушать.

3-метил-2H-бензо[e][1,2,4]триазино[2,3-c][1,2,3]триазин-2-он.

25 Вихід 37,5 %; Т. пл. 226-228; ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆+CCl₄) δ 8,62 (д., J=7,8 Hz, 1H, H-11), 8,47 (д., J=7,9 Hz, 1H, H-8), 8,26 (т., J=7,5 Hz, 1H, H-9), 8,17 (т., J=7,5 Hz, 1H, H-10), 2,43 (с, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz) δ 181,04, 171,94, 166,11, 156,04, 150,26, 147,28, 146,25, 140,21, 135,26, 128,97, 28,88); ВЕРХ-МС (m/z) 214; Розраховано для: C₁₀H₇N₅O С - 56,34 %; Н-3,31 %; N 32,85 %, Знайдено: С - 56,38 %; Н - 3,35 %; N-32,89 %.

3-Феніл-2H-бензо[e][1,2,4]триазино[2,3-c][1,2,3]триазин-2-он. Вихід 92,8 %; Т.пл. 230-232; ¹H

30 ЯМР (400 MHz, dmsO-d₆+ccl₄) δ 8,71 (д., J=7,2 Hz, 1H, H-11), 8,45 (д., J=7,7 Hz, 1H, H-8), 8,38 (д., J=6,5 Hz, 2H, 3-Ph H-2,6), 8,26 (т., J=7,7 Hz 1H, H-9), 8,17 (т., 1H, J=7,2 Hz, H-10), 7,72-7,41 (м., 3H, 3-Ph H-3,4,5); МС-ЕУ 275 (M+, 2,3), 247 (5,6), 219 (10,4), 191 (14,2), 190 (39,0), 164 (5,2), 144 (9,7), 119 (10,5), 117 (6,7), 116 (53,3), 107 (7,4), 103 (30,4), 102 (27,5), 90 (11,2), 89 (100), 88 (50,1), 77 (17,9), 76 (78,3), 75 (27,9), 74 (9,1), 65 (5,8), 64 (9,1), 63 (49,0), 62 (18,3), 52 (7,6); ВЕРХ-МС (m/z) 276; Розраховано для: C₁₅H₉N₅O, С - 65,45 %; Н-3,30 %; N-25,44 %, Знайдено: С - 65,47 %; Н - 3,32 %; N-25,45 %.

35

3-(4-Метилфеніл)-2H-бензо[e][1,2,4]триазино[2,3-c][1,2,3]триазин-2-он. Вихід 84,6; Т. пл. 235-237; ¹H ЯМР (400 MHz, dmsO-d₆+CCl₄) δ 8,69 (д., J=7,6 Hz, 1H, H-11), 8,44 (д., J=7,7 Hz, 1H, H-8), 8,31 (д., J=7,7 Hz, 2H, 3-Ph H-2,6), 8,28-8,21 (т., J=7,2 Hz, 1H, H-9), 8,17 (т., J=12 Hz, 1H, H-10), 7,36 (д., J=7,6 Hz, 2H, 3 Ph H-3,5), 2,48 (с, 3H, CH₃); ВЕРХ-МС (m/z) 290; Розраховано для: C₁₆H₁₁N₅O С - 66,47 %; Н-3,83 %; N-24,21 %, Знайдено: С - 66,50 %; Н - 3,84 %; N-24,26 %.

40

3-(4-Ізопропілфеніл)-2H-бензо[e][1,2,4]триазино[2,3-c][1,2,3]триазин-2-он. Вихід 93,0 %; Т.пл. 207-209; ¹H ЯМР (400 MHz, dmsO-d₆+ccl₄) δ 8,70 (д., J=7,2 Hz, 1H, H-11), 8,44 (д., J=7,3 Hz, 1H, H-8), 8,32 (д., J=6,3 Hz, 2H, 3-Ph H-2,6), 8,25 (т., J=6,6 Hz, 1H, H-9), 8,17 (т., J=6,2 Hz, 1H, H-10), 7,40 (д., J=6,3 Hz, 2H, 3-Ph H-3,5), 3,05-2,96 (м., 1H, CH(CH₃)₂), 1,33 (д., J=4,3 Hz, 6H, CH(CH₃)₂); ВЕРХ-МС (m/z) 318; Розраховано для C₁₈H₁₅N₅O: С - 68,13 %; Н - 4,76 %; N-22,07 %, Знайдено: С - 68,17 %; Н - 4,79 %; N-22,11 %.

45

3-(4-(Третбутил)феніл)-2Н-бензо[е][1,2,4]триазино[2,3-с][1,2,3]триазин-2-он. Вихід 83,2 %; Т. пл. 187-189 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, dmsо-d₆+ссl₄) δ 8,68 (д., J=1,1 Hz, 1H, H-11), 8,44 (д., J=7,8 Hz, 1H, H-8), 8,31 (д., J=7,6 Hz, 2H, 3-Ph H-2,6), 8,26 (т., J=7,4 Hz, 1H, H-9), 8,17 (т., J=7,4 Hz, 1H, H-10), 7,56 (д., J=1,1 Hz, 2H, 3-Ph H-3,5), 1,40 (с, 9H, C(CH₃)₃); ВЕРХ-МС (m/z) 332; Розраховано для: С₁₉Н₁₇Н₅О С - 68,87 %; Нм5,17 %; Нм21,13 %, Знайдено: С - 68,89 %; Н - 5,21 %; N-21,15 %.

3-(4-Метоксифеніл)-2Н-бензо[е][1,2,4]триазино[2,3-с][1,2,3]триазино-2-он. Вихід 93,5 %; Т. пл. 246-248 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, dmsо-d₆+ссl₄) δ 8,65 (д., J=8,2 Hz, 1H, H-11), 8,50 (д., J=7,8 Hz, 1H, H-8), 8,40 (д., J=8,6 Hz, 2H, 3-Ph H-2,6), 8,27 (т., J=7,5 Hz, 1H, H-9), 8,19 (т., J=7,5 Hz, 1H, H-10), 7,16 (д., J=8,7 Hz, 2H, 3-Ph H-3,5), 3,89 (с, 3H, ОСН₃); ВЕРХ-МС (m/z) 306; Розраховано для: С₁₆Н₁₁Н₅О₂ С - 62,95 %; Н-3,63 %; N-22,94 %, Знайдено: С - 62,97 %; Н - 3,66 %; N-22,95 %.

8-Метил-3-феніл-2Н-бензо[е][1,2,4]триазино[2,3-с][1,2,3]триазин-2-он. Вихід 53,6 %; Т. пл. 216-218 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, dmsо-d₆+ссl₄) δ 8,51 (д., J=6,9 Hz, 1H, H-11), 8,37 (д., J=7,2 Hz, 2H, 3-Ph H-2,6), 8,12-7,95 (м., 2H, H-9,10), 7,58 (м., 3H, 3-Ph H-3,4,5), 2,96 (с, 3H, СН₃); ¹³С NMR (100 МГц) δ 171,15, 160,76, 155,40, 152,24, 149,85, 148,55, 148,23, 146,89, 146,11, 142,75, 142,67, 133,10, 128,88, 27,60; ВЕРХ-МС (m/z) 290; Розраховано для: С₁₆Н₁₁Н₅О С - 66,43 %; Н - 3,83 %; N-24,21 %, Знайдено: С - 66,44 %; Н - 3,85 %; N-24,22 %.

3-(4-Фторфеніл)-2Н-бензо[е][1,2,4]триазино[2,3-с][1,2,3]триазин-2-он. Вихід 87,7 %; Т.пл. 337-339 °С; ¹Н NMR (400 МГц, dmsо-d₆+ссl₄) δ 8,70 (д., J=7,8 Hz, 1H, H-11), 8,55-8,37 (м., 3H, H-8, 3-Ph H-2,6), 8,26 (т., J=7,1 Hz, 1H, H-9), 8,18 (т., J=7,1 Hz, 1H, H-10), 7,32 (т., J=8,5 Hz, 2H, 3-Ph H-3,5); ВЕРХ-МС (m/z) 294; Розраховано для: С₁₅Н₈FN₅О, С - 61,43 %; Н-2,75 %; N-23,88 %, Знайдено: С - 61,47 %; Нм2,76 %; N-23,91 %.

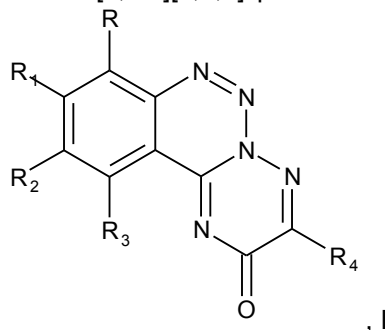
10-Бром-3-феніл-2Н-бензо[е][1,2,4]триазино[2,3-с][1,2,3]триазин-2-он. Вихід 81,7 %; Т. пл. 248-250 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, dmsо-d₆+ссl₄) δ 8,77 (с, 1H, H-11), 8,46-8,24 (м., 1H), 7,66-7,48 (м., 4H, H-8, 9, 3-Ph H-2,6); МС-ЕУ 355 (М+, 1,9), 190 (39,4), 156 (5,9), 154 (8,5), 120 (9,9), 119 (18,6), 115 (27,9), 105 (6,8), 103 (35,5), 100 (8,5), 90 (26,0), 89 (100,0), 88 (31,5), 77 (13,0), 76 (8,7), 75 (38,1), 74 (8,1), 73 (9,7), 65 (7,1), 63 (47,9), 62 (11,2), 61 (9,9), 60 (6,3), 54 (8,4), 50 (8,5); ВЕРХ-МС (m/z) 355; Розраховано для: С₁₅Н₈BrN₅О С - 50,87 %; Н-2,28 %; N-19,77 %, Знайдено: С - 50,89 %; Н - 2,32 %; N-19,81 %.

10-Бром-3-(4-фторфеніл)-2Н-бензо[е][1,2,4]триазино[2,3-с][1,2,3]триазин-2-он. Вихід 95,0 %; Т.пл. 237-239 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, dmsо-d₆+ссl₄) δ 8,78 (с, 1H, H-11), 8,55-8,46 (м., 2H, 3-Ph H-2,6), 8,44-8,31 (м., 2H, H-8,9), 7,32 (т., J=8,6 Hz, 2H, 3-Ph H-3,5); ВЕРХ-МС (m/z) 371; Розраховано для: С₁₅Н₇BrFN₅О С - 48,41 %; Н-1,90 %; N-18,82 %, Знайдено: С - 48,44 %; Н - 1,93 %; N-18,84 %.

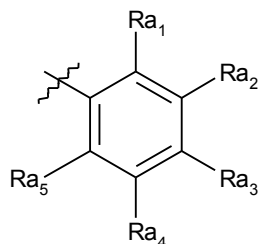
Таким чином, заявлено нові заміщені 3-R-2Н-бензо[е][1,2,4]триазино[2,3-с][1,2,3]триазин-2-ону, які надають можливість одержувати невідомі сполуки, що містять карбонільну групу в положенні 5 1,2,4-триазинового циклу; можуть бути використані як "будівельні блоки" для синтезу невідомих біологічно активних речовин з направленою фармакологічною дією; відтворені в умовах вітчизняних промислових хіміко-фармацевтичних підприємств з використанням стандартного обладнання; синтезовані з доступних вихідних реагентів та мають низьку токсичність вихідних речовин та кінцевих продуктів.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Заміщені 3-R-2Н-бензо[е][1,2,4]триазино[2,3-с][1,2,3]триазин-2-они формули I:



в якій R, R₁, R₂, R₃ кожний незалежно один від одного означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл та R₄ означає алкіл-, R₅-феніл, R₆-гетерил-, де: R₅-феніл означає



де Ra₁ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл;

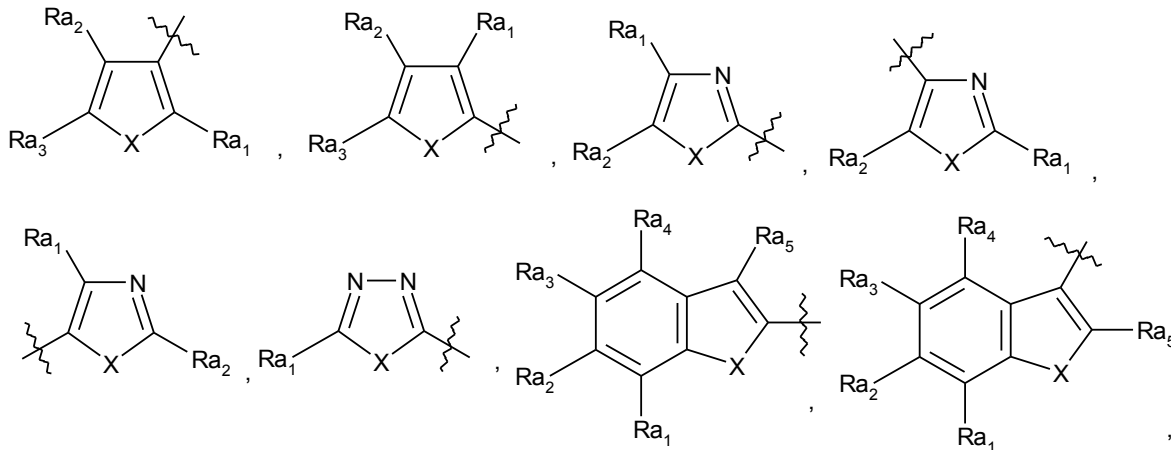
5 Ra₂ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл;

Ra₃ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл;

Ra₄ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл;

10 Ra₅ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл,

R6-гетерил означає



де X означає O, N, S;

15 Ra₁ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл;

Ra₂ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл;

20 Ra₃ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл;

Ra₄ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл;

Ra₅ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл.

25