



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **66523** (13) **U**
(51) МПК
C07D 231/22 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 1,3,4-ТРИАЛКІЛПІРАЗОЛІВ ТА ЇХ КАРБОЦИКЛІЧНИХ АНАЛОГІВ

1

2

(21) u201106994

(22) 03.06.2011

(24) 10.01.2012

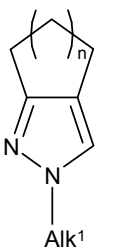
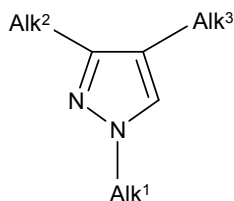
(46) 10.01.2012, Бюл.№ 1, 2012 р.

(72) ІВОНІН СЕРГІЙ ПАВЛОВИЧ

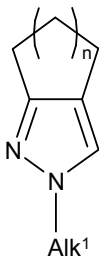
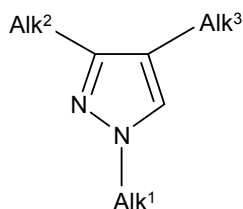
(73) ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ

(57) Спосіб одержання 1,2,3-триалкілпіразолів та їх карбоциклічних аналогів за реакцією Вільсмер-Хаака загальної формули:

де $\text{Alk}^1 = \text{Me}, \text{iPr}, \text{ffiu}$ $\text{Alk}^2 = \text{Me}, \text{Et}, \text{iPr}, \text{tBu}$ $\text{Alk}^3 = \text{Me}, \text{Et}$ $n = 1, 2, 3$, який **відрізняється** тим, що алкілгідрозони кетонів піддають послідовній взаємодії з комплексом диметилформаміду та хлороксиду фосфору при 80-90 °C та 30 %-ним гідроксидом натрію при кімнатній температурі в водному розчині з наступним виділенням цільових продуктів звичайними методами.



Корисна модель належить до органічної хімії, а саме до нового способу одержання 1,2,3-триалкілпіразолів та їх карбоциклічних аналогів загальної формули:



де $\text{Alk}^1 = \text{Me}, \text{iPr}, \text{tBu}$ $\text{Alk}^2 = \text{Me}, \text{Et}, \text{iPr}, \text{tBu}$ $\text{Alk}^3 = \text{Me}, \text{Et}$ $n = 1, 2, 3$.

Сполуки даного типу та їх найпростіші похідні знаходять широке застосування як базові об'єкти для одержання низки фармакологічно важливих піразоловмісних систем [1-6].

Спосіб одержання 1,2,3-триалкілпіразолів та їх карбоциклічних аналогів, який заявляється, в нау-

ковій літературі та патентних виданнях не описаний.

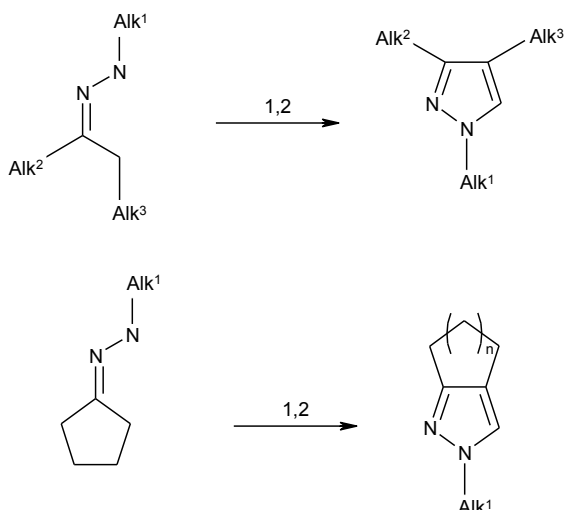
2-Метилтетрагідроіндазол утворюється в суміші з ізомерним 1-алкілтетрагідроіндазолами при циклізації відповідних похідних циклогексанону [7, 8] або алкілуванням тетрагідроіндазолу [9].

Задачею корисної моделі є пошук нового способу отримання 1,2,3-триалкілпіразолів та їх карбоциклічних аналогів.

Задача вирішується формілюванням з подальшою циклізацією легкодоступних алкілгідрозонів метилалкілкетонів за допомогою доступних та дешевих реагентів - диметилформаміду, хлороксиду фосфору та гідроксиду натрію.

Спосіб отримання сполук, які заявляються, полягає в тому, що алкілгідрозони кетонів піддають взаємодії з комплексом диметилформаміду та хлороксиду фосфору при 80 °C та 30 %-ним гідроксидом натрію при кімнатній температурі в водному розчині. Цільові продукти виділяють із реакційної суміші стандартними методами. Їх виходи становлять 72-82 %.

(13) **U**(11) **66523**(19) **UA**



1. ДМФА, P(O)C13; 2. 30 % NaOH, де Alk¹=Me, iPr, tBu Alk²=Me, Et, iPr, tBu Alk³=Me, Et n=1, 2, 3

Запропонований спосіб дозволяє отримати один ізомер і не потребує хроматографічної очистки.

Аналіз спеціальної літератури засвідчує, що очікуваний результат не можна було заздалегідь передбачити. Адже відомо, що формілювання кетонів приводить до утворення енамінокетонів.

Вихідні реагенти є доступними сполуками, які з високими виходами утворюються із відповідних кетонів та алкілгідразинів.

Будова та склад як вихідних, так і цільових продуктів доведені результатами елементного аналізу та спектрів ЯМР ¹H.

Корисна модель ілюструється загальним способом одержання 1,2,3-триалкілпіразолів та їх карбоциклічних аналогів.

Загальний спосіб одержання 1,2,3-триалкілпіразолів та їх карбоциклічних аналогів.

До 100 мл охолодженого до 0 °С диметилформаміду додають при перемішуванні 38.0 г (25 ммоль) хлороксиду фосфору з такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не перевищувала 5 °С. Через 0.5 год. температуру реакційної суміші знижують до -20 °С та додають по краплям у продовж 1 год. розчин 25 ммоль відповідного N-алкілгідразону кетону в 10 мл диметилформаміду. Через 3 год. Температуру реакційної суміші підвищують до 80 °С та перемішують 2 год. при цій температурі, охолоджують, виливають в 300 мл льодяної води, нейтралізують при охолодженні 30 % NaOH до pH 9-10, екстрагують 3×500 мл хлороформу і переганяють.

Приклад 1. 1,2,3-Триметилпіразол. Вихід 75 %, т. кип. 152-155 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.94 (3H, с, CH₃), 2.14 (3H, с, CH₃), 3.73 (3H, с, CH₃), 7.00 (1H, с, H-5). Знайдено, %: C 65.47; H 9.11; N 25.39. C₆H₁₀N₂. Вирахувано, %: C 65.42; H 9.15; N 25.43.

Приклад 2. 1-ізопропіл-3,4-диметилпіразол. Вихід 82 %, т. кип. 185-187 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.52 (6H, д, CH₃), 1.92 (3H, с, CH₃), 2.15 (3H, с, CH₃), 4.48 (1H, м, CH), 7.04 (1H, с, H-5). Знайдено, %: C 69.61; H 10.27; N 19.95. C₈H₁₄N₂. Вирахувано, %: C 69.52; H 10.21; N 20.27.

Приклад 3. 1-третбутил-3,4-диметилпіразол. Вихід 79 %, т. кип. 210-212 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.55 (9H, с, CH₃), 1.96 (3H, с, CH₃), 2.16 (3H, с, CH₃), 7.01 (1H, с, H-5). Знайдено, %: C 71.15; H 10.64; N 18.36. C₉H₁₆N₂. Вирахувано, %: C 71.01; H 10.59; N 18.40.

Приклад 4. 1,4-Диметил-3-етилпіразол. Вихід 75 %, т. кип. 165-167 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.27 (3H, т, CH₃), 2.19 (3H, с, CH₃), 2.38 (2H, к, CH₂), 3.68 (3H, с, CH₃), 7.02 (1H, с, H-5). Знайдено, %: C 67.74; H 9.72; N 22.49. C₇H₁₂N₂. Вирахувано, %: C 67.70; H 9.74; N 22.56.

Приклад 5. 1,4-Диметил-3-третбутилпіразол. Вихід 82 %, т. кип. 203-205 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.33 (9H, с, CH₃), 2.15 (3H, с, CH₃), 3.71 (3H, с, CH₃), 6.97 (1H, с, H-5). Знайдено, %: C 70.95; H 10.54; N 18.44. C₉H₁₆N₂. Вирахувано, %: C 71.01; H 10.59; N 18.40.

Приклад 6. 1-Метил-3-пропіл-4-етилпіразол. Вихід 73 %, т. кип. 214-216 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 0.94 (3H, м, CH₃), 1.21 (3H, т, CH₃), 1.62 (2H, м, CH₂), 2.37 (2H, к, CH₂), 2.55 (2H, м, CH₂), 3.73 (3H, с, CH₃), 7.11 (1H, с, H-5). Знайдено, %: C 71.12; H 10.61; N 18.37. C₉H₁₆N₂. Вирахувано, %: C 71.01; H 10.59; N 18.40.

Приклад 7. 2-Метил-2,4,5,6-тетрагідроциклопента[с]піразол. Вихід 76 %, т. кип. 207-210 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.30 (2H, м, CH₂), 3.03 (4H, м, CH₂), 3.87 (3H, с, CH₃), 7.05 (1H, с, H-5). Знайдено, %: C 68.79; H 8.27; N 22.87. C₇H₁₀N₂. Вирахувано, %: C 68.82; H 8.25; N 22.93.

Приклад 8. 2-ізопропіл-2,4,5,6-тетрагідроциклопента[с]піразол. Вихід 81 %, т. кип. 225-227 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.53 (6H, д, CH₃), 2.28 (2H, м, CH₂), 3.00 (4H, м, CH₂), 4.37 (1H, м, CH), 7.01 (1H, с, H-5). Знайдено, %: C 72.04; H 9.41; N 18.62. C₉H₁₄N₂. Вирахувано, %: C 71.96; H 9.39; N 18.65.

Приклад 9. 2-Метил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол. Вихід 72 %, т. кип. 119-121 °С/20 мм.рт.ст. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.72 (4H, м, CH₂), 2.49 (2H, м, CH₂), 2.63 (2H, м, CH₂), 3.79 (3H, с, CH₃), 7.00 (1H, с, H-5). Знайдено, %: C 70.62; H 8.91; N 20.52. C₈H₁₂N₂. Вирахувано, %: C 70.55; H 8.88; N 20.57.

Приклад 10. 2-третбутил-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол. Вихід 82 %, т. кип. 145-146 °С/20 мм.рт.ст. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.58 (3H, с, CH₃), 1.70 (4H, м, CH₂), 2.30 (2H, м, CH₂), 2.50 (2H, м, CH₂), 7.00 (1H, с, H-5). Знайдено, %: C 74.17; H 10.22; N 15.77. C₁₁H₁₈N₂. Вирахувано, %: C 74.11; H 10.18; N 15.71.

Приклад 11. 2-Метил-2,4,5,6,7,8-гексагідроциклопента[с]піразол. Вихід 74 %, т. кип. 134-135 °С/20 мм.рт.ст. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.40 (6H, м, CH₂), 2.79 (4H, м, CH₂), 3.82 (3H, с, CH₃), 7.01 (1H, с, H-5). Знайдено, %: C 72.04; H 9.41; N 18.72. C₉H₁₄N₂. Вирахувано, %: C 71.96; H 9.39; N 18.65.

Джерела інформації:

1. Condensed heterocyclic compounds as PDE-IV inhibitors for the treatment of inflammatory and allergic disorders./ Glenmark Pharmaceuticals LTD// WO 2004016596 2004-02-26.

2. Fused heterocyclic compounds./ Bristol-Myers Squibb// US 20050250783 2005-11-10.

3. Oxime derivative hydroxyethylamine aspartyl protease inhibitors./ Elan Pharmaceuticals inc.// WO 2006010094 2006-01-26.

4. Idazole compounds./ Chng-Min Sun, Min-Liang// US 2008032501 2008-06-05.

5. Heterocyclic cycloamine analogs and methods of use thereof/ Infiniti Pharmaceuticals inc.// WO 2008109184 2008-09-12.

6. Novel compounds./ Glaxo Group LTD// WO 2009109608 2009-09-11.

7. Albright J.D., Goldman L. Proton magnetic resonance spectra of isomeric N-Methyl-3(5)-pyrazoles // J.Org.Chem. - 1966. - Vol.31, - P.273-276.

8. Гранберг И.И., Кост А.Н., Ягужинский Л.С. Новый метод синтеза тетрагидроиндазолов и индазолов. // ЖОХ. - 1959. - Т. 29. - С.2537-2541.

9. Chou T.S., Chen H.Ch., Yang W.Ch, Li W.S, Lee S.J. Type-two intramolecular Diels-Alder reactions of pyrazolo-o-quinodimethanes. // J.Org.Chem. - 2000. - Vol.65, - P.5760-5767.