



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **55102** (13) **U**
(51) **МПК**
C07D 233/54 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 1-ЗАМІЩЕНИХ 2,4-ДИГАЛОГЕНО-1Н-ІМІДАЗОЛ-5-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

1

2

(21) u201004863

(22) 23.04.2010

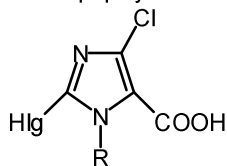
(24) 10.12.2010

(46) 10.12.2010, Бюл.№ 23, 2010 р.

(72) ВОВК МИХАЙЛО ВОЛОДИМИРОВИЧ, ЧОРНОУС ВІТАЛІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, ГРОЗАВ АЛІНА МИКОЛАЇВНА

(73) ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ

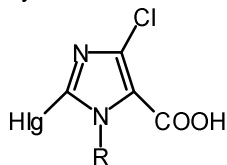
(57) Спосіб одержання 1-заміщених 2,4-дигалогено-1Н-імідазол-5-карбонових кислот загальної формули:



де Hlg = Cl, Br; R=Me, Ph, 4-FC₆H₄, 4-Cl₆H₄, 4-MeOC₆H₄,

який відрізняється тим, що 1-заміщені 4-хлоро-1Н-імідазол-5-карбальдегіди піддають взаємодії з N-галогеносукцинімідами в киплячому тетрахлометані в присутності 2,2'-азо-бісізобутиронітрилу з наступною обробкою водно-спиртовим розчином гідроксиду натрію і розбавленою соляною кислотою та подальшим виділенням цільових продуктів звичайними методами.

Корисна модель відноситься до органічної хімії, а саме до способу одержання нових похідних гетероциклічної системи імідазолу загальної формули:

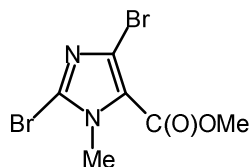


де Hlg=Cl, Br; R=Me, Ph, 4-FC₆H₄, 4-Cl₆H₄, 4-MeOC₆H₄

Такого роду речовини можуть знайти застосування як базові сполуки в дизайні та спрямованому синтезі агрохімічних та фармацевтичних препаратів на основі нових типів імідазольних систем.

Названі сполуки, їх властивості та використання в науковій літературі і патентних виданнях не описані.

Найближчим структурним аналогом сполук, які заявляються є метиловий естер 1-метил-2,4-дибромо-1Н-5-імідазолкарбонової кислоти:

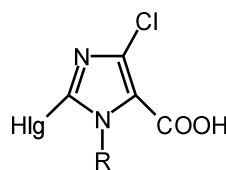


Загалом імідазол-5-карбонові кислоти, їх аналоги та похідні є надзвичайно важливими синтетичними та біоактивними об'єктами. Зокрема, антигіпертензивна дія була виявлена для (2-н-бутил-4-хлоро-1-[2'-(1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл)метил]імідазол-5-карбонової кислоти (EXP 3174) - активного метаболіта антагоніста ангіотензин II рецептора Лозартана [1]. Естери R-1-(1-фенілетил)-1Н-імідазол-5-карбонової кислоти є ефективними інгібіторами 11β-гідроксилази [2]. N-Арилпіперазинаміди 1-(4-ціанобензил)-імідазол-5-карбонової кислоти схильні до інгібування фарнезилтрансферази [3], а N-арил-N-метил(хіназолон-4-іл)аміди - NO-синтези [4]. Відомо також, що імідазоли, які містять в положеннях 2 та 4 ядра атоми хлору, перспективні до застосування в ролі селективних фунгіцидів [5,6]. Саме тому особливо значимими видаються похідні галогенованих в ядрі імідазол-5-карбонових кислот, прикладом яких є

(13) **U**(11) **55102**(19) **UA**

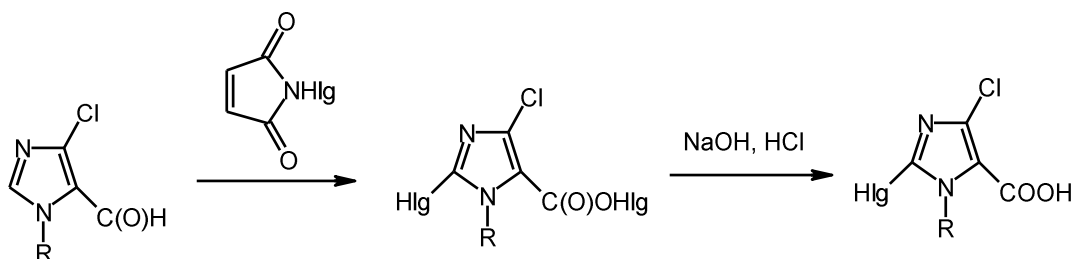
використаний як структурний аналог сполук, які заявляються, метиловий естер 1-метил-2,4-дибромо-1H-5-імідазолкарбонової кислоти [7]. Названа сполука була застосована для тотального синтезу ряду імідазохіноксалінових мутагенів, виділених із смаженої яловичини та риби [8-10]. Однак описані в літературі [7] три підходи до отримання метилового естеру 1-метил-2,4-дибромо-1H-5-імідазолкарбонової кислоти відзначаються певними технологічними проблемами (використання дорогих каталізаторів, металоорганічних сполук, хроматографічне виділення), багастадійністю (5-6 стадій), перебігом побічних процесів і як результат, низькими виходами цільового продукту - 12-28%.

Задачею корисної моделі є спосіб одержання нових 2,4-дигалогено-5-карбоксипохідних 1H-імідазолу загальної формули:



де Hlg=Cl, Br; R=Me, Ph, 4-FC₆H₄, 4-Cl₆H₄, 4-MeOC₆H₄

Спосіб одержання сполук, які заявляються, зводиться до того, що препаративне доступні 1-заміщені 4-хлоро-1/7-імідазол-5-карбальд егіді [11] піддають взаємодії з N-галогеносукцинімідами в киплячому тетрахлоро-метані в присутності радикального ініціатора (2,2'-азобісізобутиронітрилу) з наступною обробкою водно-спиртовим розчином гідроксиду натрію і розбавленою соляною кислотою. Цільові продукти виділяють стандартним методом за допомогою операції фільтрування. Виходи сягають 71-80%.



де Hlg=Cl, Br; R=Me, Ph, 4-FC₆H₄, 4-Cl₆H₄, 4-MeOC₆H₄

Отриманий результат є новим та оригінальним, оскільки ні в патентній, ні в науковій літературі не має відомостей, які б стосувались синтезу 2,4-дигалогеноімідазол-5-карбонових кислот окиснювальним галогенуванням 4-хлоро-5-формілімідазолів. Варто зазначити, що первинними продуктами такої реакції є хлороангідриди 2,4-дигалогеноімідазол-5-карбонових кислот, обробка яких розчином лугу при кімнатній температурі приводить до відповідних солей, які при дії соляної кислоти дають цільові кислоти. З врахуванням літературних даних стосовно радикального галогенування імідазольного ядра [5-7] та альдегідної групи [12] можна достовірно вважати, що лімітуючою стадією процесу є галогенозаміщення в положенні 2 імідазольного циклу.

Наявність в структурі отриманих речовин трьох електрофільних функціональних замісників - атомів галогенів в положеннях 2 і 4 та карбоксильної групи в положенні 5 - робить їх важливими вихідними для раціонального конструювання потенційних агрохімічних та фармацевтичних препаратів. В цьому ключі варто особливо відзначити широкі можливості карбоксильної групи, яка може бути легко модифікована різноманітними біофорними угрупованнями.

Будова та склад отриманих 1-заміщених 2,4-дигалогено-1H-імідазол-5-карбонових кислот доведені даними елементного аналізу та результатами вимірів ІЧ-спектрів, ЯМР ¹H та ¹³C-спектрів. Вихід ілюструється загальним способом одержання 1-заміщених 2,4-дигалогено-1H-імідазол-5-

карбонових кислот та фізико-хімічними характеристиками всіх синтезованих сполук.

Загальний спосіб одержання 1-заміщених 2,4-дигалогено-1H-імідазол-5-карбонових кислот.

До розчину 0.01 моль 1-заміщеного 4-хлоро-1H-імідазол-5-карбальдегіду в 20мл тетрахлорометану додавали 0.025 моль N-галогеносукциніміду, 0.01г 2,2'-азобісізобутиронітрилу і кип'ятили впродовж 7 год. Реакційну суміш охолоджували, осад сукциніміду відфільтровували, фільтрат випарювали, залишок обробляли 10мл 0.1н водно-спиртового (1:1) розчину гідроксиду натрію і залишали на 1 год. Отриманий розчин розбавляли водою до об'єму 30мл, фільтрували, фільтрат підкислювали розведеною соляною кислотою до pH4-5, утворений осад відфільтровували, промивали водою та сушили.

Приклад 1

1-Метил-2,4-дихлоро-1H-імідазол-5-карбонова кислота.

Вихід 70%, т.пл. 162-164°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1710 (C=O), 2540-2930 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.56 (CH₃), 13.15 (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 31.50 (CH₃), 120.56 (C⁵), 135.68 (C²), 136.56 (C⁴), 152.42 (COOH). Знайдено, %: C 30.93; H 2.12; N 14.28. C₅H₄Cl₂N₂O₂. Вирахувано, %: C 30.80; H 2.07; N 14.37.

Приклад 2

1-Феніл-2,4-дихлоро-1H-імідазол-5-карбонова кислота. Вихід 72%, т.пл. 213-215°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1720 (C=O), 2490-2950 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 7.48-7.67м (5H, Наром.), 13.149ш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 119.30 (C⁵), 126.17, 128.40, 128.90, 135.40 (C_{Ar}), 138.58 (C²),

137.65 (C⁴), 158.07 (CHO). Знайдено, %: C 46.50; H 2.46; N 10.98. C₁₀H₆Cl₂H₂O₂. Вирахувано, %: C 46.72; H 2.35; N 10.90.

Приклад 3

1-(4-Метоксифеніл)-2,4-дихлоро-1H-імідазол-5-карбонова кислота. Вихід 71%, т.пл. 187-189°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1715 (C=O), 2480-2930 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.84с (3H, CH₃O), 7.07д (2H_{аром.}), 7.45д (2H_{аром.}), 13.24ш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 55.43 (CH₃O), 114.10, (C_{Ar}), 122.08 (C⁵), 129.22 (C_{Ar}), 128.92 (C_{Ar}), 133.96 (C²), 135.28 (C⁴), 158.30 (COOH), 159.81 (C_{Ar}). Знайдено, %: C 46.27; H 2.72; N 9.55. C₁₁H₆Cl₂N₂O₃. Вирахувано, %: C 46.02; H 2.81; N 9.76.

Приклад 4

1-(4-Фторофеніл)-2,4-дихлоро-1H-імідазол-5-карбонова кислота. Вихід 79%, т.пл. 205-207°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1720 (CO), 2550-2950 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 7.37-7.60м (4H, H_{аром.}), 13.37ш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 115.90д (J² C-F 22.8Гц) (C_{Ar}), 122.05 (C⁵), 130.17, 134.09, 162.20д (J¹ C-F 251.5 Гц) (C_{Ar}), 131.92 (C²), 135.02 (C⁴), 158.24 (COOH). Знайдено, %: C 43.50; H 1.97; N 10.34. C₁₀H₅Cl₂FN₂O₂. Вирахувано, %: C 43.67; H 1.83; N 10.18.

Приклад 5

2-Бромо-1-феніл-4-хлоро-1H-імідазол-5-карбонова кислота. Вихід 80%, т.пл. 188-189°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1715 (C=O), 2540-2980 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 7.30-7.53м (5H, H_{аром.}), 13.30с (1H, CH=OOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 122.89 (C⁵), 124.79, 127.70, 128.93, 129.55 (C_{Ar}), 135.00 (C²), 136.71 (C⁴). Знайдено, %: C 39.67; H 2.12; N 9.55. C₁₀H₆BrClN₂O₂. Вирахувано, %: C 39.83; H 2.01; N 9.29.

Приклад 6

2-Бромо-1-(4-метоксифеніл)-4-хлоро-1H-імідазол-5-карбонова кислота. Вихід 71%, т.пл. 188-190°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1710 (C=O), 2530-2970 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.83с (3H, CH₃O), 7.05д (2H_{аром.}), 7.36д (2H_{аром.}), 13.25с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 55.38 (CH₃O), 114.10, (C_{Ar}), 122.96 (C⁵), 125.32, 129.03 (C_{Ar}), 129.35 (C²), 134.86 (C⁴), 158.18 (COOH), 159.73 (C_{Ar}). Знайдено, %: C 41.67; H 2.42; N 8.65. C₁₁H₆BrClN₂O₂. Вирахувано, %: C 41.87; H 2.56; N 8.88.

Приклад 7

2-Бромо-1-(4-хлорофеніл)-4-хлоро-1H-імідазол-5-карбонова кислота. Вихід 81%, т.пл. 198-201°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1715 (C=O), 2500-2980 (HCOOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 7.50д (H_{аром.}), 7.60д (H_{аром.}), 13.40с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 122.91(C²), 124.90, 129.03, 129.90, 134.32 (C_{Ar}), 135.13 (C²), 135.65 (C⁴), 158.16 (COOH). Знайдено, %: C 35.57; H 1.62; N 8.55. C₁₀H₅BrCl₂H₂O₂. Вирахувано, %: C 35.75; H 1.50; N 8.34.

Приклад 8

2-Бромо-1-(4-фторофеніл)-4-хлоро-1H-імідазол-5-карбонова кислота. Вихід 79%, т.пл. 190-192°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1720 (C=O), 2580-2960 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 7.37-7.54м (4H, H_{аром.}), 13.32с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 115.82д (J² C-F 22.8Гц) (C_{Ar}), 122.97 (C⁵), 125.13.

130.27, 162.33 д (J¹ C-F 251.8 Гц) (C_{Ar}), 133.08 (C²), 135.07 (C⁴), 158.20 (COOH). Знайдено, %: C 37.77; H 1.52; N 8.85. C₁₀H₅BrClFN₂O₂. Вирахувано, %: C 37.59; H 1.58; N 8.77.

Джерела інформації:

XI. Pharmacology of EXP 3174: an active metabolite

Terapevtics.- 1990. - Vol. 255, N1. - P. 211-217.

relation -activity the OABAп

hydroxylase // Bio -2009. - Vol.19. - P.4284-4287.

Zart ohl N.E.,

T.V., Gra - Aryl-

- 2001. - N11. - P.537-540.

4. Bonn

Devel -

2009. - - P. 3047-3062.

dibromo-5- -2,4-
P.767-771. - N10. -

-amino-3,8- -

- 1981. -
P.675-678.

Sugi - 1981.

- - P.485-488.

Chem. Lett-1980. - - P.1391-1394.

-Арил-4-хлоро-

1H-імідазол-5-карбальдегіди та спосіб їх одержан-

Tetrahedron Lett.- 1990.- Vol.21, 49. - P.7237-7240.