



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75785 (13) C2

(51) МПК

C07D 235/04 (2006.01)

C07D 237/26 (2006.01)

C07D 271/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ [1,3,4]ОКСАДІАЗОЛО[2',3':2,3]ПІРИМІДО[1,6-А]БЕНЗІМІДАЗОЛУ ТА СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 20040706090

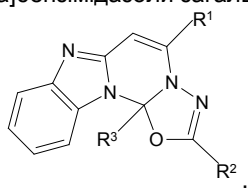
(22) 22.07.2004

(24) 15.05.2006

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.

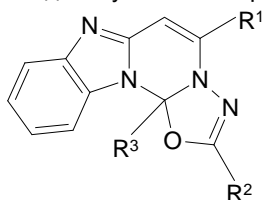
(72) Дзвінчук Ігор Борисович, Чернега Олександр  
Миколайович, Лозинський Мирон Онурійович(73) ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ  
АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ

(56) US 5283248, 1.02.1994

(57) І. [1,3,4] Оксадіазоло [2',3':2,3]піримідо[1,6-  
а]бензімідазолу загальної формули:де  $R^1 = CH_3$ ; $R^2 = Ar, Het$ ; $R^3 = CF_3$ .

2. Спосіб одержання сполук за п. 1, який відрізняється тим, що ацилгідрозони 2-ацетоніл-1Н-бензімідазолу піддають взаємодії з трифтороцтовим ангідридом при 15-20 °С в органічному розчиннику (наприклад, в діоксані) з подальшим виділенням цільових продуктів із розчинів звичайними методами.

Винахід відноситься до органічної хімії, а саме до похідних нової гетероциклічної системи [1,3,4]оксадіазоло[2',3':2,3]піримідо[1,6-а]бензімідазолу загальної формули:

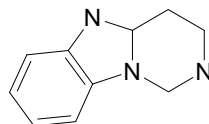
де  $R^1 = CH_3$ ; $R^2 = Ar, Het$ ; $R^3 = CF_3$ 

та до способу їх отримання.

Сполуки нового типу можуть знайти застосування як фізіологічне активні препарати, аналітичні реагенти, а також як вихідні речовини для синтезу раніше невідомих сполук.

Вказані сполуки, їх властивості і застосування в науковій літературі та патентних виданнях не описані.

Із найближчих структурних аналогів широко відомі і детально вивчені похідні піримідо[1,6-а]бензімідазолу



Похідні такої гетероциклічної системи проявляють бактерицидну [1], протизапальну [2-4], знеболюючу [4], антиамебну і антигельмінтну [5] активність, а також широко досліджуються як інгібітори деяких ферментів [6-10] та реагенти для виявлення нуклеїнової кислоти [11] або паладію (II) [12]. Для їх синтезу використовують звичайні в хімії гетероциклічних сполук методи добудови піримідинового кільця до бензімідазольного (наприклад реакцією 2-ціанометилбензімідазолу з ацилюючи-

(13) C2

(11) 75785

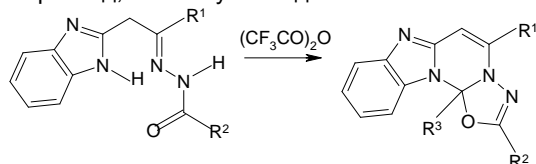
(19) UA

ми реагентами [13, 14]) або добудови бензімідазольного кільця до піримідинового (наприклад, циклізацію піримідин-6-тіонів, заміщених в положенні 1 о-амінофенільною групою [2-4]). Однак розроблені раніше способи синтезу не дозволяють отримувати сполуки нової героциклічної системи, що заявляється.

Метою винаходу є синтез нової гетероциклічної системи добудовою до бензімідазольного фрагменту відразу піримідинового та оксадіазольного кілець, що відкриває шлях до сполук, які можуть знайти практичне використання як фізіологічно активні препарати, аналітичні реагенти, а також як вихідні речовини у синтезі раніше невідомих типів сполук.

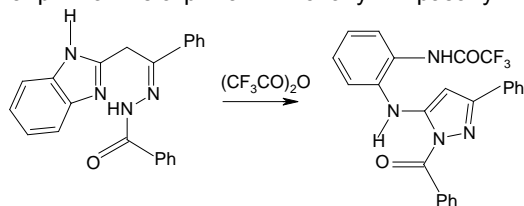
Мета досягається [1,3,4]оксадіазоло[2',3':2,3]піримідо[1,6-а]бензімідазолами, що описуються, та розробкою способу їх отримання.

Спосіб отримання сполук, що заявляються, полягає в тому, що ацилгідразони 2-ацетоніл-1Н-бензімідазолу піддають взаємодії з трифтороцтовим ангідридом при 15-20°C в органічному розчиннику, наприклад, в діоксані. Продукти виділяють після обробки реакційного розчину дією основи, наприклад, амоніаку. Виходи становлять 61-88%.



де  $R^1 = \text{CH}_3$ ;  $R^2 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $4\text{-H}_3\text{COC}_6\text{H}_4$ , 2-тієніл, 4-піридил;  $R^3 = \text{CF}_3$ .

Такий результат не є очікуваним, оскільки раніше було встановлено [15], що близький за будовою бензоїлгідразон 2-фенацил-1Н-бензімідазолу реагує з трифтороцтовим ангідридом за іншим напрямком - з отриманням сполуки піразолу:



Істотною відмінністю вихідних ацилгідразонів від наведеного бензоїл-гідразону є протилежне розташування структурних фрагментів відносно гідразонового подвійного зв'язку. Воно, згідно з відомими для гідразонів даними [16], зприничинене тим, що метильна група ( $R^1 = \text{CH}_3$ ) на відміну від фенільної чинить значно менший просторовий тиск на ациламіновий замісник, і це не перешкоджає стійкому розташуванню метальної і ациламінової групи по одну сторону відносно гідразонового подвійного зв'язку. Саме така особливість геометрії молекул вихідних ацилгідразонів, очевидно, і приводить до якісно нового результату - перебігу реакції за іншим напрямком, що забезпечує практично одночасну добудову піримідинового і оксадіазольного кілець до бензімідазольного з утворення сполук нової гетероциклічної системи, які можуть знайти практичне використання.

Будова та склад всіх отриманих [1,3,4]оксадіазоло[2',3':2,3]піримідо[1,6-а]бензімідазолів доведені даними елементного аналізу, ІЧ спектрів (поглинання зв'язків  $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ) і ЯМР  $^1\text{H}$ . Будова відповідної 4-нітрофенілзаміщеної похідної однозначно встановлена також на основі рентгеноструктурно-го аналізу (див. фіг.).

Винахід ілюструється загальною методикою отримання похідних [1,3,4]оксадіазоло[2',3':2,3]піримідо[1,6-а]бензімідазолу і наступними прикладами синтезу їх окремих представників.

Загальна методика одержання похідних [1,3,4]оксадіазоло[2',3':2,3]піримідо[1,6-а]бензімідазолу.

До 5ммоль відповідного ароїлгідразону 2-ацетоніл-1Н-бензімідазолу в 2.5мл безводного діоксану при 15-20°C додають по краплям при перемішуванні 15ммоль трифтороцтового ангідриду на протязі 2-3хв. Розчин, що утворився, витримують при зазначеній температурі 1 год, забезпечивши ізоляцію від негативної дії атмосферної вологи, а потім розбавляють при перемішуванні сумішшю 5мл 20%-го водного розчину амоніаку і 20мл води. Продукт виділяється у вигляді осаду або масла, які обробляють, як вказано в конкретних прикладах.

Приклад 1.

Одержання 5-метил-2-(4-нітрофеніл)-12а-трифторметил[1,3,4]оксадіазоло[2',3':2,3]піримідо[1,6-а]бензімідазолу.

Осад, що утворився при реакції 4-нітробензоїлгідразону 2-ацетоніл-1Н-бензімідазолу за загальною методикою, відфільтровують, промивають водою, сушать при 100°C і кристалізують із 1-бутанолу. Вихід 70%, т. топл. 220-220.5°C. Знайдено %: C 54.88; H 3.05; N 16.78.  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ . Вирахувано %: C 54.95; H 2.91; N 16.86. ІЧ спектр (KBr): 1640. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ): 2.43 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.35 с (1H, 6-H), 7.31-7.41м (2H, 9-, 10-H), 7.66 д (1H, J=7.8 Гц, 8-H), 7.84 д (1H, J=7.8 Гц, 11-H), 8.21 і 8.37 два д, (2x2H, J=8.4 Гц, 2-, 6- і 3-, 5- $\text{H}_{Ar}$ ).

Приклад 2.

Одержання 5-метил-2-феніл-12а-трифторметил[1,3,4]оксадіазоло[2',3':2,3]піримідо[1,6-а]бензімідазолу.

Осад, що утворився при реакції бензоїлгідразону 2-ацетоніл-1Н-бензімідазолу за загальною методикою, відфільтровують, промивають водою, сушать при 100°C і кристалізують із суміші 2-пропанолу і води (1:1). Вихід 88%, т. топл. 126-127.5°C. Знайдено %: C 61.49; H 3.48; N 15.06.  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ . Вирахувано %: C 61.62; H 3.54; N 15.13. ІЧ спектр (KBr): 1600, 1640. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ): 2.41с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.29 с (1H, 6-H), 7.29-7.39м (2H, 9-, 10-H), 7.57-7.67м (4H, 8-H і 3-, 4-, 5- $\text{H}_{Ar}$ ), 7.81 д (1H, J=6.6 Гц, 11-H), 7.95 д (2H, J=6.0 Гц, 2-, 6- $\text{H}_{Ar}$ ).

Приклад 3.

Одержання 5-метил-2-(4-метоксифеніл)-12а-трифторметил[1,3,4]оксадіазоло[2',3':2,3]тримідо[1,6-а]бензімідазолу.

Масло, що утворилось при реакції 4-метоксибензоїлгідразону 2-ацетоніл-1Н-

бензімідазолу за загальною методикою, відділяють, промивають водою, сушать при 100°C і розчиняють в мінімальній кількості діетилового естеру. Розчин пропускають через колонку з оксидом алюмінію, використовуючи в якості елюента діетиловий естер. Естер випарюють у вакуумі водоструминного насосу. Залишок кристалізують із суміші бензола і гексану (2:1). Вихід 75%, т. топл. 122-123.5°C. Знайдено %: C 59.87; H 3.72; N 13.77. C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вирахувано %: C 60.00; H 3.78; N 13.99. ІЧ спектр (KBr): 1635. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>): 2.39 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.84 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.26 с (1H, 6-H), 7.12 и 7.90 два д, (2x2H, J=8.7 Гц, 3-, 5- и 2-, 6-H<sub>Ar</sub>), 7.30-7.39 м (2H, 9-, 10-H), 7.65 д (1H, J=7.2 Гц, 8-H), 7.81 д (1H, J=7.5 Гц, 11-H).

Приклад 4.

Одержання 5-метил-2-(2-тієніл)-12а-трифторметил[1,3,4]оксадиазоло[2',3':2,3]піримідо[1,6-а]бензімідазолу.

Масло, що утворилось при реакції 2-тієнілгідрозону 2-ацетоніл-1Н-бензімідазолу за загальною методикою, відділяють, промивають водою, сушать при 100°C і розчиняють в мінімальній кількості діетилового естеру. Розчин пропускають через колонку з оксидом алюмінію, використовуючи в якості елюента діетиловий естер. Естер випарюють у вакуумі водоструминного насосу. Залишок кристалізують із бензолу. Вихід 71 %, т. топл. 123-124°C. Знайдено %: C 54.16; H 2.87; N 14.79. C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вирахувано %: C 54.25; H 2.95; N 14.89. ІЧ спектр (KBr): 1635. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>): 2.37 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.28 с (1H, 6-H), 7.26-7.29 м (1H, 4-H<sub>Ar</sub>), 7.32-7.39 м (2H, 9-, 10-H), 7.65 д (1H, J=7.5 Гц, 8-H), 7.77 д (1H, J=7.5 Гц, 11-H), 7.93 д (1H, J=3.6 Гц, 5-H<sub>Ar</sub>), 7.98 д (1H, J=4.8 Гц, 3-H<sub>Ar</sub>).

Приклад 5.

Одержання 5-метил-2-(4-піридил)-12а-трифторметил[1,3,4]оксадиазоло[2',3':2,3]піримідо[1,6-а]бензімідазолу.

Масло, що утворилось при реакції 4-піридилкарбонілгідрозону 2-ацетоніл-1Н-бензімідазолу за загальною методикою, відділяють, промивають водою, сушать при 100°C і розчиняють в мінімальній кількості метиленхлориду. Розчин пропускають через колонку з оксидом алюмінію, використовуючи в якості елюента метиленхлорид. Розчинник випарюють у вакуумі водоструминного насосу. Залишок кристалізують із 2-пропанолу. Вихід 61 %, т. топл. 181-182.5°C. Знайдено %: C 58.08; H 3.15; N 18.71. C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O. Вирахувано %: C 58.22; H 3.26; N 18.86. ІЧ спектр (KBr): 1640. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>): 2.42 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.34 с (1H, 6-H), 7.31-7.41 м (2H, 9-, 10-H), 7.66 д (1H, J=7.2 Гц, 8-H), 7.85 д (1H, J=7.8 Гц, 11-H), 7.89 и 8.21 два д, (2x2H, J=5.7 Гц, 2-, 6- и 3-, 5-H<sub>Ar</sub>).

Джерела інформації.

1. U. S. U S 5,283,248 (Cl. 514-267; A61K 31/505) 01 Feb 1994. Aminosubstituted pyrimido[1,6-a]benzimidazoles as bactericides /J. L. Srecklin, I. Kompis, J. Srecklin (Hoffmann-La-Roche Inc.); Chem. Ab. - 1994. -Vol. 120: P270464m.

2. Sahu R. K., Magan A., Gupta G., Sondhi S. M., Srimal R. K., Patnaik G. K. Reactions of 4-isothiocyanato-4-methyl-2-pentanone with amines having functional group at (3-position and

antiinflammatory evaluation of resulting heterocyclic compounds // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. - 1994. - Vol. 88. - P. 45-51.

3. Soudhi S. M., Magan A., Sahu R., Mahesh V. K., Shukia R., Patnaik G. K. Evaluation of some anti-inflammatory pyrimidobenzimidazoles synthesized via novel tin (II) chloride-hydrochloric acid assisted water addition and reduction of 4,4,6-trimethyl-1-(2-nitroaryl)-1, 4-dihydropyrimidine-2(3H)-thiones // Synthesis -1994, - Vol. 11.-P.1175-1180.

4. Soudhi S. M., Verma R. P., Nidhi Singhal M. S., Sharma V. K., Shukia R., Patnaik G. K. Anti-inflammatory and analgesic activity evaluation of heterocyclic compounds synthesized by the reaction of 4-isothiocyanato-4-methyl-2-pentanone with amines // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. - 1996. - Vol. 118. - P. 7-19.

5. Soudhi S. M., Sahu R., Magan A., Ghosh D. K., Mukhopadhyaya R. M., Chatterjee G. K., Chaudhuri S. K. Anti-amoebic and anthelmintic evaluation of heterocyclic compounds containing nitrogen and/or sulfur // Indian Drugs - 1994. - Vol. 31 (7). -P.317-320.

6. Gmuender H., Kuratli K., Keck W. In the presence of subunit A inhibitors DNA gyrase cleaves DNA fragments as short as 20 bp at specific sites // Nucleic Acids Res. - 19997. - Vol. 25 (3). - P. 604-610.

7. Hang B., Chenna A., Fraenkel-Courat H., Singer B. An unusual mechanism for the major human apurinic/apyrimidinic (AP) endonuclease involving 5' cleavage of DNA containing a benzene-derived exocyclic adduct in the absence of an AP site // Proc. Natl. Acad. Sci U. S. A. - 1996. -Vol. 93 (24). - P. 13737-13741.

8. Hang B., Chenna A., Sagi J., Singer B. Differential cleavage of oligonucleotides containing the benzene-derived adduct, N<sup>6</sup>-benzetheno-dA, by the major human AP endonuclease HAP1 and Escherichia coli exonuclease III and endonuclease IV // Carcinogenesis - 1998. - Vol. 19 (8). - P. 1339-1343.

9. Albertini S., Chetlat A.-A., Miller B., Muster W., Pujadas E., Strobel R., Gocke E. Genotoxicity of 17 gyrase - and four mammalian topoisomerase II-poisons in prokaryotic and eukaryotic test systems // Mutagenesis - 1995. - Vol. 10 (4). - P. 343-351.

10. Hubschwerlen C., Pfliinger P., Kompis I. Design and synthesis of novel DNA-gyrase inhibitors // Trends Med. Chem. 90, Proc. Int. Symp. Med. Chem., 11<sup>th</sup> - 1992. - P. 315-319; Chem. Abst. - 1995. - Vol. 122: 255586a.

11. U.S. US 5,175,273 (Cl. 536-27; C07H 19/073) 29 Dec 1992. Preparation of pyridinone and pyrimidinone-containing oligodeoxyribonucleotide duplexes / N. W. Bischofberger, M. D. Matteucci (Genentech Inc.); Chem. Abst. - 1993. -Vol.119: P117758v.

12. Sahu R., sondhi S. M., Gupta B. Extraction and spectrophotometric determination of Pd (II) with 3,4,4a,5-tetrahydro-3, 3, 4a-trimethyl-7-(substituted) pyrimido(1,6-a)-benzimidazole-1-thiol (PBT) // Talanta - 1995. - Vol. 42 (3). - P. 401-405.

13. Zielinsci W., Zaki M. E. A. Synthesis of new heterocyclic benzimidazole derivatives based on 2-cyanomethylbenzimidazole // Pol. J. Chem. - 1994. -

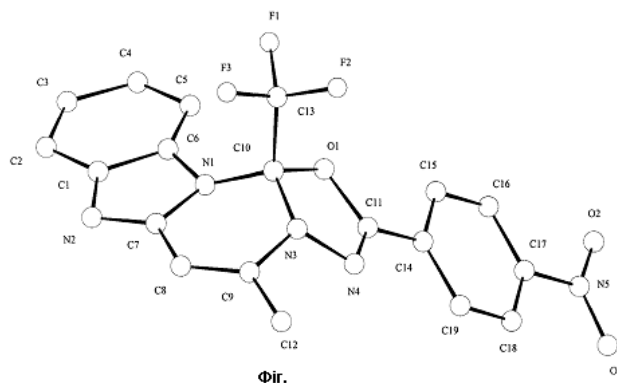
Vol. 68 (8). - P. 1569-1574; Chem. Abst.-1995.-Vol. 122: 105755r.

14. Harizi A., Hajjem B., Baccar B. Action of N-acyl, N-ethoxy carbonyl, and N-phenylaminothiocarbonyl imidates on 2-cyanomethyl-1H-benzimidazole. New synthesis of pyrimido[1,6-a]benzimidazoles // Rev. Roum. Chim. - 1998. - Vol.

43 (1). - P. 35-40; Chem. Abst. - 1998. - Vol. 129: 230690m.

15. Дзвинчук И. Б., Лозинский М. О. Рециклизация при трифторацетилировании бензоилгидразона 2-фенацил-1H-бензимидазола // ХГС. - 2003. - № 3. - С. 436-437.

16. Китаев Ю. П., Бузыкин Б. И. Гидразоны. - Москва: Наука, 1974. - 415 с.



Геометрія молекули 5-метил-2-(4-нітрофеніл)-12а-трифторметил[1,3,4]-оксадіазоло[2',3':2,3]піримідо[1,6-а]бензімідазолу за даними рентгеноструктурного аналізу.