



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 96819

(13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 239/70 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 249/16 (2006.01)

C07D 259/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) 6-БРОМ-7-АРИЛ-4,7-ДИГІДРОАЗОЛО[1,5-а]ПІРИМІДИН-5-КАРБОНОВІ КИСЛОТИ І СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) а201001222

(22) 08.02.2010

(24) 12.12.2011

(46) 12.12.2011, Бюл.№ 23, 2011 р.

(72) САХНО ЯНА ІГОРІВНА, ЧЕБАНОВ ВАЛЕНТИН АНАТОЛІЙОВИЧ, ДЕСЕНКО СЕРГІЙ МИХАЙЛОВИЧ, АФАНАСІАДІ ЛЮДМИЛА МИХАЙЛІВНА

(73) ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА "НАУКОВО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ КОМПЛЕКС "ІНСТИТУТ

МОНОКРИСТАЛІВ" НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ

(56) ЕР 0215382 В1, 01.08.1990

ЕР 0141317 В1, 20.01.1988

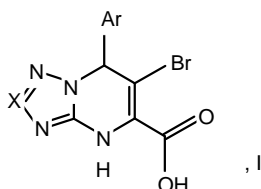
ЕР 0071792 В1, 30.01.1985

UA 88504 C2, 26.10.2009

UA 86913 C2, 25.05.2009

UA 84502 C2, 27.10.2008

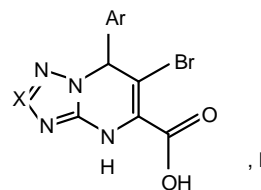
(57) 1. 6-Бром-7-арил-4,7-дигідроазоло[1,5-а]піримідин-5-карбонові кислоти загальної формули



де X = CH,N;

Ar = C₆H₅, 4-Cl-C₆H₄, 4-CH₃O-C₆H₄, 4-CH₃-C₆H₄, 4-F-C₆H₄,2,4-ди-CH₃-C₆H₃, 2-F-C₆H₄, 2-Cl-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄2-OCH₃-C₆H₄, 2,4-ди-F-C₆H₃, 4-C₂H₅-C₆H₄, 4-OC₂H₅-C₆H₄

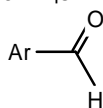
2. Спосіб одержання сполук загальної формули I



де X = CH,N;

Ar = C₆H₅, 4-Cl-C₆H₄, 4-CH₃O-C₆H₄, 4-CH₃-C₆H₄, 4-F-C₆H₄,2,4-ди-CH₃-C₆H₃, 2-F-C₆H₄, 2-Cl-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄2-OCH₃-C₆H₄, 2,4-ди-F-C₆H₃, 4-C₂H₅-C₆H₄, 4-OC₂H₅-C₆H₄

який відрізняється тим, що проводять конденсацію 3-аміно-1,2,4-триазолу або 5-амінотетразолу з піровиноградною кислотою і заміщеними ароматичними альдегідами формули



у рівномо-

лярному співвідношенні при кипінні у оцтовій кислоті; одержаний азолопіримідин бромують бромом у середовищі оцтової кислоти при кипінні протягом 3-10 хвилин до утворення цільового продукту.

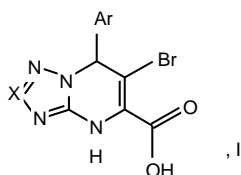
Винахід стосується галузі органічної хімії, а саме до складних азотовмісних гетероциклічних

(13) C2

(11) 96819

(19) UA

сполук - 6-бром-7-арил-4,7-дигідроазоло[1,5-а]піримідин-5-карбонових кислот, загальної фор-



де $X = \text{CH}, \text{N}$;

$\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$, 4- $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4$; 4- $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$; 4- $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$; 4- $\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4$,

2,4-ди $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_3$; 2- $\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4$, 2- $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4$, 3- $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4$

2- $\text{OCH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$, 2,4-ди $\text{F}-\text{C}_6\text{H}_3$, 4- $\text{C}_2\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4$, 4- $\text{OC}_2\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4$

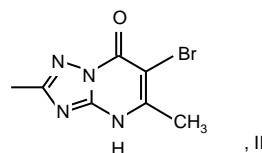
Похідні 4,7-дигідроазоло[1,5-а]піримідин-5-карбонової кислоти є складні азотовмісні гетероциклічні сполуки - аналоги багатьох сучасних лікарських препаратів. Тому синтез сполук подібної структури з різними фармакоформними угрупованнями є актуальним, бо вони грають важливу роль у біологічних процесах живих організмів.

Похідні азолопіримідинів - основна субстанція багатьох фармацевтичних препаратів, що успішно використовуються для лікування серцево-судинної системи і ангіни [Пат. Венгрии 50177, 1989; CO7D487/04]; вони проявляють протимікробні і антивірусні [Русинов В.Л. и др. // Хим-фарм. журн. - 1990. - Т.24, №1.- С.39-42; Хим-фарм. журн. - 1986. - Т.20, №8. - С.947; №2. - С.178], а також протипухлинні властивості [Шварц Г.Я. // Хим-фарм. журн. - 1980. - Т.14, №9. - С.22].

Сполуки, що заявляються, можуть бути використані при пошуку нових медичних препаратів як індивідуальні або як напівпродукти для подальшого синтезу нових гетероциклічних систем з потенційною фізіологічною активністю.

Відомий структурний аналог сполук, що заявляються, - 6-бром-5-метил-7-оксо-2-R-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин, формули II

мули I і способу їх одержання



$\text{R} = \text{H}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{COOH}, 4-\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4$

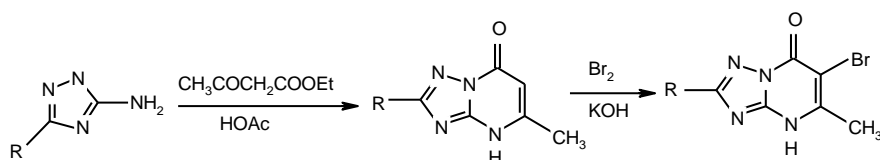
$\text{COOEt}, \text{NH}_2, \text{NO}_2, \text{C}_6\text{H}_5$.

і спосіб його одержання [Кофман Т.П. и др. // Журн. орг. химии - 1997. - Т.33, вып. 12. - С.1867-1876].

Усі бромпохідні формули II визначаються надто низькою розчинністю в органічних розчинниках і воді.

Недоліком структури сполук формули II є те, що можливість хімічної модифікації молекули обмежена тільки введенням функціональних груп у замісник R триазольного циклу. Електронодонорна метильна група у піразольному фрагменті зменшує реакційну здатність бром, наприклад, при заміщенні його нуклеофільними агентами.

Спосіб одержання сполук формули II складається із двох стадій і здійснюється за схемою:



На першій стадії до розчину (суспензії) 0,1 моль 5-аміно-3-R-1,2,4-триазолу у 60 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,2 моль ацетооцтового ефіру, витримують суміш при кипінні протягом 8-12 годин, охолоджують, фільтрують і перекристалізують. Одержують 5-метил-7-оксо-2-R-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин.

На другій стадії до розчину їдкого калію (0,03 моль) у 30мл води додають 0,026 моль відповідного триазолопіримідину, що одержаний на першій стадії. При перемішуванні приливають краплями 0,03 моль бром у температурі 15-20°C, витримують при кімнатній температурі 1 годину, охолоджують до 0°C. Осад, що випав, промивають водою і перекристалізують.

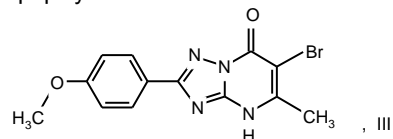
Загальний час тривалості реакції складає 10-15 годин.

Недоліком способу одержання сполук формули II є те, що при бромованні триазолопіримідинів відомої структури кількість луку може значно збільшуватися від еквівалентного співвідношення до

надлишку у 3,5 рази. За твердженням авторів джерела, при зменшенні або збільшенні кількості KOH утворюється суміш продуктів - вихідного триазолопіримідину, що не вступив у реакцію, або нової сполуки неустановленої структури. Пізніше автори установили, що це мало стабільний 4-бромізомер триазолопіримідину.

До недоліків способу одержання слід також віднести тривалість технологічного процесу (10-15 годин) необхідність очищення речовин на кожній стадії реакції, що значно здорожує відомий спосіб одержання сполук формули II.

Відомий структурний аналог сполук, що заявляються, а саме 6-бром-2-(4-метоксифеніл)-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7(4H)-он формули III

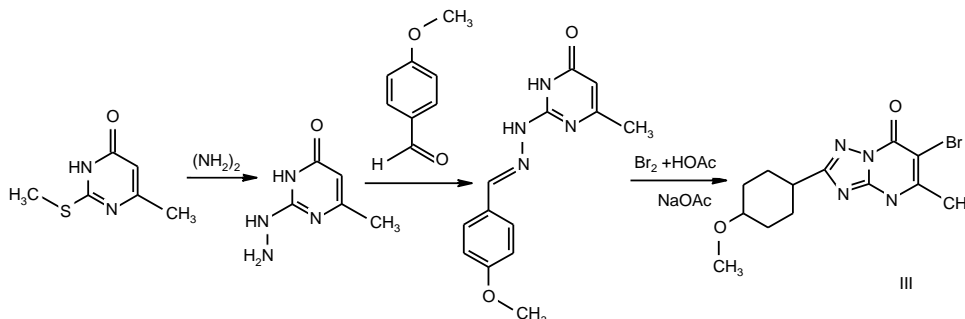


і спосіб його одержання [Abdel-Fattah, Abdel-Samei Mahmoud et al., Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 1992, Vol. 72, 1.4, P.145-156].

Сполука формули III малорозчинна в органічних розчинниках і воді.

Недоліком структури сполуки формули III є неможливість модифікації структури, оскільки усі положення у молекулі вже зайнято замісниками.

Спосіб одержання сполуки формули III складається із трьох стадій і реалізується за схемою:



На першій стадії 6-метил-2-метилтіо-4(3H)піримідинон і гідразингідрат кип'ять у пропіловому спирті 2 години. Осад відфільтровують після охолодження реакційної маси, перекристалізують із води, сушать у вакуумі над P_2O_5 . Вихід 45 %.

Утворений на першій стадії 2-гідразино-6-метил-4(3H)піримідинон нагрівають з 4-метоксибензальдегідом в етиловому спирті протягом 3 годин, одержують 6-метил-2-(4-метоксифенілгідразон)-4(3H)піримідинон з виходом 54 %.

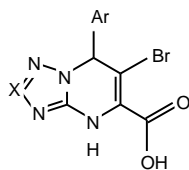
На третій стадії піримідинілгідразон нагрівають 3 години у льодяній оцтовій кислоті з бромом і зневодненим ацетатом натрію. 6-Бром-2-(4-метоксифеніл)-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7(4H)-он, що утворився, відфільтровують і сушать. Вихід технічного продукту 63 %.

Недоліком відомого способу одержання сполуки формули III є тривалість реакції (8-10 годин).

Крім того використання у реакції водовід'ємних засобів для циклізації і сушіння продуктів (P_2O_5 , NaOAc зневоднений) також слід віднести до недоліків способу.

Задача, на вирішення якої направлений винахід, полягає у розробці нових 6-бромпохідних 7-арил-4,7-дигідроазоло[1,5-а]піримідин-5-карбонових кислот, що мають широкую можливість модифікації хімічної структури, і простого способу одержання цих сполук, за яким шляхом змінення структури компонентів реагуючої суміші та умов проведення синтезу значно зменшується тривалість процесу і підвищується якість кінцевого продукту.

Поставлена задача досягається розробкою нових 6-бром-7-арил-4,7-дигідроазоло[1,5-а]піримідин-5-карбонових кислот загальної формули I



де $X = CH, N$;

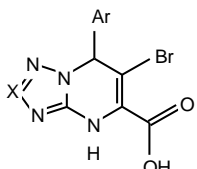
$Ar = C_6H_5$, 4-Cl- C_6H_4 ; 4- CH_3O - C_6H_4 ; 4- CH_3 - C_6H_4 ; 4-F- C_6H_4 ,

2,4-ди CH_3 - C_6H_3 ; 2-F- C_6H_4 , 2-Cl- C_6H_4 , 3-Cl- C_6H_4

2-O CH_3 - C_6H_4 , 2,4-ди F- C_6H_3 , 4- C_2H_5 - C_6H_4 , 4-O C_2H_5 - C_6H_4

і способом їх одержання.

У способі одержання сполук формули I



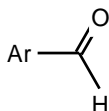
де $X = CH, N$;

$Ar = C_6H_5$, 4-Cl- C_6H_4 ; 4- CH_3O - C_6H_4 ; 4- CH_3 - C_6H_4 ; 4-F- C_6H_4 ,

2,4-ди CH_3 - C_6H_3 ; 2-F- C_6H_4 , 2-Cl- C_6H_4 , 3-Cl- C_6H_4

2-O CH_3 - C_6H_4 , 2,4-ди F- C_6H_3 , 4- C_2H_5 - C_6H_4 , 4-O C_2H_5 - C_6H_4

згідно з винаходом проводять конденсацію 3-аміно-1,2,4-триазолу або 5-амінотетразолу з пір-виноградною кислотою і заміщеними ароматичними альдегідами формули



у рівномольному співвідношенні при кипінні у оцтовій кислоті;

одержаний азолопіримідин бромують бромом у середовищі оцтової кислоти при кипінні протягом 3-10 хвилин до утворення цільового продукту.

Можливість модифікації хімічної структури сполук формули I шляхом варіювання замісників в арильному радикалі дозволяє одержувати більш широкий асортимент нових перспективних біологічно активних речовин у низці заміщених азолопі-

римідинів. Крім того, наявність вільної карбоксильної групи дає можливість одержувати нові хлорангідриди, амід, ефіри, гідразиди, аміни і інші сполуки з корисними властивостями. Електроноакцепторна карбоксильна група підвищує реакційну здатність бромиду при заміщенні його нуклеофільними агентами, а також стабілізує дигідросистему.

Взаємодія 3-аміно-1,2,4-триазолу або 5-аміно-1,2,4-триазолу з піровиноградною кислотою і ароматичними альдегідами дозволяє відразу одержувати циклічні продукти - 7-арил-4,7-дигідроазоло[1,5-а]піримідин-5-карбонові кислоти, які потім легко бромуються протягом 3-10 хвилин. Реакція бромовання проходить дуже швидко, у дві стадії за сприяння вдалого вибору компонентів - піровиноградної кислоти, ароматичних альдегідів і бромуючої суміші.

Дія бромиду в оцтовій кислоті на азолопіримідини звичайно приводить не до бромовання цих продуктів, а до їх гетероароматизації.

Розроблена нова структура та нові умови проведення синтезу, за яких карбоксильна група стабілізує дигідросистему, не викликаючи їх гетероароматизації. Взаємодією суміші бромиду в оцтовій кислоті одержані з високими виходами стабільні 6-бромзаміщені дигідроазолопіримідини. Це значно розширює можливості модифікації структури, що заявляються, і одержання низки нових продуктів з корисними властивостями.

Експериментальним шляхом було встановлено, що вибір компонентів реакції дозволяє бромувати

азолопіримідини без використання засобів, що віднімають воду (як у другому відомому способі). Це дає можливість одержувати кінцеві продукти швидко (3-10 хвилин), виділяти їх чистими без додаткових перекристалізацій та з високими виходами. При цьому знижуються витрати робочого часу, зберігаються матеріальні і енергетичні ресурси.

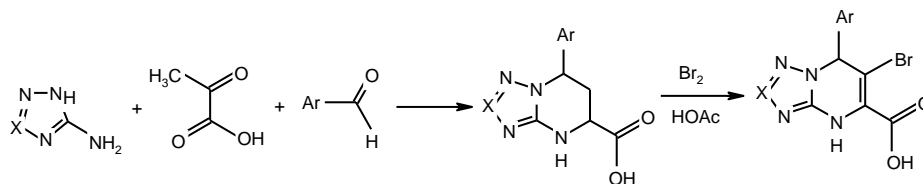
Використання будь-якого із компонентів реакції на першій стадії у більшому або меншому співвідношенні, ніж рівномольні, приводить до утворення суміші відповідних вихідних реагентів і кінцевих продуктів реакції.

Час протікання всієї реакції (конденсації і бромовання) установлений експериментально і складає 2-2,5 години. Збільшення часу бромовання азолопіримідинів (3-10 хвилин) недоцільне, оскільки за цей короткий відрізок часу реакція проходить повністю з утворенням цільових продуктів. Після виділення їх із реакційної маси дані ^1H ЯМР спектроскопії підтверджують їх чистоту.

У таблиці 1 представлено порівняльні дані способу, що заявляється, і аналогів [Кофман Т.П. и др. // Журн. орг. химии. - 1997. - Т.33, вып. 12. - С.1867-1876; Abdel-Fattah, Abdel-Samei Mahmoud et al., Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 1992, Vol. 72, 1.4, P.145-156].

У таблиці 2 надані характеристики сполук формули I, що заявляються, і їх спектральні дані, що підтверджують структуру і чистоту цих сполук.

Спосіб одержання сполук формули I, що заявляється, здійснюється у дві стадії за схемою:



На першій стадії, суміш, що складається із рівномольних кількостей аміноазолу, ароматичного альдегіду і піровиноградної кислоти, нагрівають у льодяній оцтовій кислоті протягом 2-2,5 годин. При охолодженні осаджують ацетоном. Осад, що випав, відфільтровують, промивають етанолом, сушать. Одержують 7-арил-4,7-дигідроазоло[1,5-а]піримідин-5-карбонові кислоти.

На другій стадії рівномольну суміш кислоти, що одержана на першій стадії, і бромиду розчиняють в оцтовій кислоті, нагрівають протягом 3-10 хвилин, охолоджують. Жовті кристали, що випали в осад, відфільтровують, промивають етанолом, сушать. Одержують чисті сполуки формули I - 6-бром-7-арил-4,7-дигідроазоло[1,5-а]піримідин-5-карбонові кислоти, які не потребують додаткових перекристалізацій.

Нижче наведено приклади конкретного виконання.

Приклад I. Одержання 6-бром-7-(4-метоксифеніл)-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-5-карбонової кислоти.

Суміш 3-аміно-1,2,4-триазолу (0,17г, 2 ммоль), 4-метоксибензальдегіду (0,2мл, 2 ммоль) і пірови-

ноградної кислоти (0,18г, 2ммоль) нагрівають у льодяній оцтовій кислоті (3мл) протягом 2 годин. Після охолодження реакційну суміш відфільтровують, промивають холодним етанолом, сушать. Вихід 0,29г (48%).

Суміш 7-(4-метоксифеніл)-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-5-карбонової кислоти (0,3г, 1 ммоль) і 0,06мл бромиду розчиняють у 5мл оцтової кислоти, нагрівають 10 хвилин. Після охолодження відфільтровують жовті кристали, промивають етанолом, сушать. Вихід 0,24г (61%). Т.пл. 220-222°C.

Спектральні дані: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч., J/Гц): 3,72 (3H, с, OCH₃); 6,19 (1H, с, Ar-CH); 6,91 (2H, д, ArH, 8,9); 7,16 (2H, д, ArH, 8,9); 7,66 (1H, с, CH); 10,52 (1H, с, NH).

Приклад II. Одержання 6-бром-7-феніл-4,7-дигідро-1,2,4-тетразоло[1,5-а]піримідин-5-карбонової кислоти.

Суміш 5-аміно-1,2,4-триазолу (0,17г, 2 ммоль), бензальдегіду (0,21мл, 2 ммоль) і піровиноградної кислоти (0,18г, 2 ммоль) нагрівають у льодяній оцтовій кислоті (3мл) протягом 2 годин. Після охолодження реакційну суміш відфільтровують, про-

мивають холодним етанолом, сушать. Вихід 0,27г (55 %).

Суміш 7-феніл-4,7-дигідро-1,2,4-тетразоло[1,5-а]піримідин-5-карбонової кислоти (0,24г, 1 ммоль) і 0,07мл бром у розчиняють у 5мл оцтової кислоти, нагрівають 10 хвилин. Після охолодження відфільтровують жовті кристали, промивають етанолом, сушать. Вихід 0,22г (70 %). Т.пл. 194-196°C.

Спектральні дані: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч., J/Гц): 6,66 (1H, с, Ar-CH); 7,25-8,15 (5H, м, ArH); 11,1 (1H, с, NH).

Решту прикладів наведено у таблиці 2.

Структуру сполук формули I, що заявляється, підтверджено спектральними даними. Спектри ядерного магнітного резонансу (^1H ЯМР) виміряно на спектрометрі VARIAN Mercury VX-200 (200МГц) у розчинах дейтеродиметилсульфоксиду (ДМСО- d_6), внутрішній стандарт - тетраметилсилан.

Як видно із тексту опису матеріалів винаходу і даних таблиць 1 і 2, технічні рішення, що пропонуються, мають такі переваги:

- структура, що заявляється, забезпечує більш широкий асортимент азолопіримідинів, що вміщують бром у 6-положенні азолопіримідинового фрагмента, завдяки варіації замісників в азольному і піримідиновому фрагментах.

Спосіб одержання сполук формули I, що заявляється, дозволяє значно зменшити тривалість процесу одержання до 2-2,5 годин;

- підвищити вихід і якість кінцевих продуктів;

- широко варіювати у молекулі замісники різної електронної природи;

- виключити очищення сполук, що заявляються.

У зв'язку із указаними перевагами способу одержання сполук формули I, що заявляються, значно розширюються можливості використання їх у біології, медицині, фармації і т. д.

Спосіб одержання сполук формули I простий, дешевий і доступний як і у лабораторних, так і в умовах промислового виробництва.

Таблиця 1

	Кількість стадій реакції	Тривалість процесу, год.	Вихід цільових продуктів, %	Чистота цільових продуктів	
Спосіб, що заявляється	2	2-2,5	61-75 виходи чистих продуктів	не потребуються перекриталізації	не використовуються водовіднімні засоби
Спосіб за статтею [Кофман Т.П. и др. // Журн. орг. химии. - 1997. - Т. 33, вып. 12. - С. 1867-1876]	2	10-15	85-90 виходи технічних продуктів	потребуються очищення сполук на кожній стадії	
Спосіб за статтею [Abdel-Fattah, Abdel-Samei Mahmoud et al., Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 1992, Vol. 72, 1.4, P. 145-156]	3	8-10	63	очищення не узаконено	використовуються водовіднімні засоби (NaOAc, P ₂ O ₅) для сушіння

Таблиця 2

№№ п/п	Сполуки, що заявляються		Т. пл., °C	Вихід, %	ЯМР ^1H , δ (м.ч.)
	X	Ar			
1	CH	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	220-222	61	3,72 (3H, с, OCH ₃); 6,19 (1H, с, Ar-CH); 6,91 (2H, д, ArH, 8,9); 7,16 (2H, д, ArH, 8,9); 7,66 (1H, с, CH); 10,52 (1H, с, NH)
2	CH	4-F-C ₆ H ₄	241-243	64	6,31 (1H, с, Ar-CH); 7,11-7,38 (4H, м, ArH); 7,67 (1H, с, CH); 10,65 (1H, с, NH)
3	N	C ₆ H ₅	194-196	70	6,66 (1H, с, Ar-CH); 7,25-8,15 (5H, м, ArH); 11,1 (1H, с, NH)
4	N	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	198-200	75	3,74 (3H, с, OCH ₃); 6,60 (1H, с, Ar-CH); 6,95 (2H, д, ArH, 8,8); 7,24 (2H, д, ArH, 8,8); 11,0 (1H, с, NH); 13,99 (1H, ус, COOH)
5	N	4-F-C ₆ H ₄	205-207	68	6,71 (1H, с, Ar-CH); 7,16-7,47 (4H, М, ArH); 11,10 (1H, с, NH); 13,06 (1H, ус, COOH)