



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 67893

(13) U

(51) МПК

C07D 231/54 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2011 09456**

(22) Дата подання заявки: **28.07.2011**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **12.03.2012**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **12.03.2012, Бюл.№ 5**

(72) Винахідник(и):

**Назаренко Костянтин Геннадійович (UA),
Любчак Костянтин Іванович (UA)**

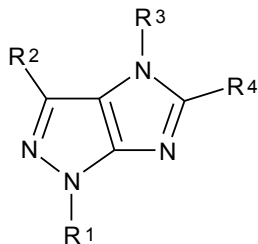
(73) Власник(и):

**ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН
УКРАЇНИ,
вул. Мурманська, 5, м. Київ-94, 02660 (UA)**

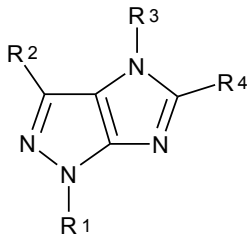
(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 1,4-ДИГІДРОІМІДАЗО[4,5-с]ПІРАЗОЛІВ

(57) Реферат:

Спосіб одержання 1,4-дигідроімідазо[4,5-с]піразолів з N-заміщеного-5-амінопіразолу, циклізацією проміжних продуктів під дією основи, загальної формули:

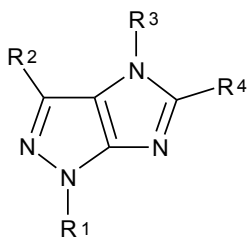


де R1, R2, R3, R4 = алкіл, арил, H. N-заміщений-5-амінопіразол вступає в реакцію з відповідним імідоїлхлоридом в органічному розчиннику при кімнатній температурі. Отримані імідаміди піддають взаємодії з N-бромсукцинімідом в органічному розчиннику при температурі кипіння і отримують 4-бром-5-карбоксіімідаміди, які циклізуються в цільові сполуки в присутності сполук міді та неорганічної основи в органічному розчиннику при кип'ятінні. Виділення та очищення проміжних продуктів проводять звичайними методами.



UA 67893 U

Корисна модель належить до органічної хімії, а саме до способу одержання похідних гетероциклічної системи 1,4-дигідроімідазо[4,5-с]піразолів, загальної формули:



5

де R1, R2, R3, R4 = алкіл, арил, Н.

Заміщені 1,4-дигідроімідазо[4,5-с]піразоли здатні виступати фактором для кортикотропінрелізингового гормону (далі КРГ), тим самим впливаючи на вивільнення адренкортикотропного гормону. Як наслідок, порушення балансу КРГ призводить до психонейрологічних порушень, включаючи хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона, аміотрофічний латеральний склероз.

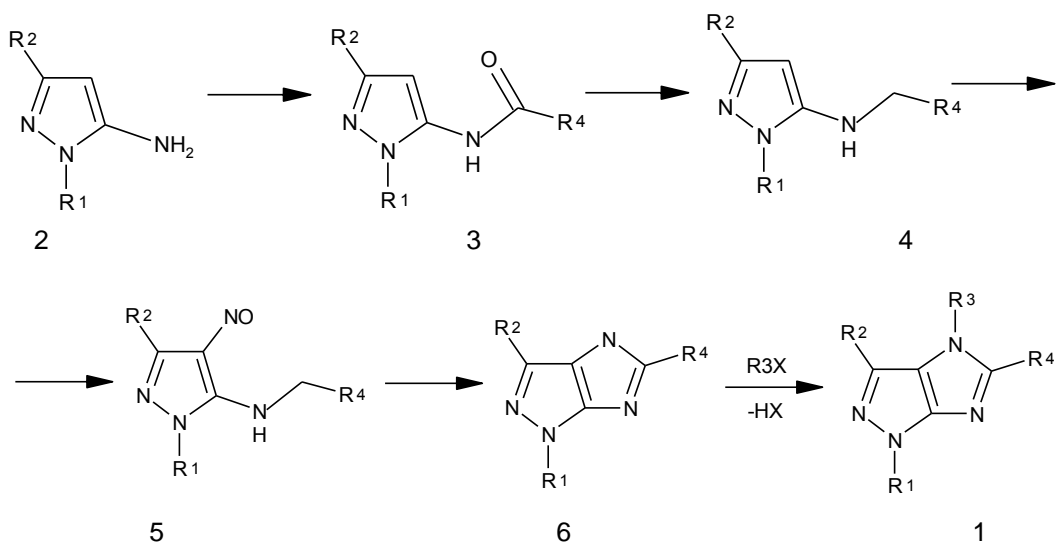
10

Відомі способи одержання 1,4-дигідроімідазо[4,5-с]піразолів, які описані в патентах [1, 2] та наукових виданнях [3]. Їх отримують внутрішньомолекулярною циклізацією N-заміщених-4-нітрозо-5-амінопіразолів [1, 2] або з 4,5-діамінопіразолів [3] реакцією з заміщеними бензойними кислотами у присутності POCl_3 .

15

Із наведених у літературі способів одержання імідазо[4,5-с]піразолів найбільш близьким є спосіб [2], який включає в себе ацилювання N-заміщеного-5-амінопіразолу сполуками загальної формули R_4COCl та $(\text{R}_4\text{CO})_2\text{O}$ при кімнатній температурі у присутності розчинника чи без нього. Амід загальної формули 3 відновлюється до сполук 4. Реагентами для відновлення може бути літійалюмінійгідрид або боран. Відновлення відбувається в органічному розчиннику етерної природи, як наприклад діетиловий етер, тетрагідрофуран. Час проведення реакції варіюється від 1 години до 3-х днів, температура від кімнатної до температури кипіння розчинника. У разі використання борану, то останній може бути застосований як комплекс, такий як боран на диметилсульфід, боран на піперидин. Подальше нітразування 4-го положення (стандартним агентом для нітразування є ізоаміл або трет-бутилнітрит) відбувається з високими виходами при кімнатній температурі. Отримані сполуки 5 вступають у внутрішньомолекулярну циклізацію у присутності ненуклеофільної органічної основи (піридину, триетиламіну) протягом 1-ї години до 3-х днів при температурі кипіння основи. Для отримання 4-N-заміщених похідних проводиться відповідне алкілювання/арилування вільного атома азоту у присутності основи сполуками загальної формули R_3X , де X може бути галогеном, ціано, алкокси, метансульфоніл, пара-толуолсульфоніл або іншою групою. Основою може виступати літій, натрій, калій бісриметил-силіламід, гідрид, алкіллітєві похідні та алкільні реагенти Грін'єра, неорганічні основи. Розчинником може бути диметилсульфоксид, диметилформамід, толуол, тетрагідрофуран, хлористий метилен.

35

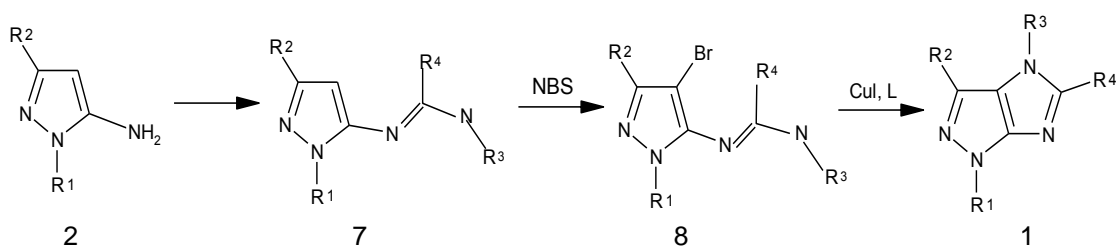


Низький вихід на стадії внутрішньомолекулярної циклізації у присутності основи (у випадку 4-циклопропілметил-3,5-диметил-1-(2,4,6-трихлоро)-фенілімідазо[4,5-с]піразолу він складає 25 %) перешкоджають отриманню кінцевих продуктів у великих кількостях.

Задача винаходу розробити новий спосіб одержання 1,4-дигідроімідазо[4,5-с]піразолів з більш високими виходами кінцевого та проміжних продуктів.

Поставлена задача вирішується в застосуванні мідь-каталітичного шляху формування другого (імідазольного) гетероциклічного ядра у кінцевій сполуці.

Для його реалізації N-заміщений-5-амінопіразол вводять в реакцію імідоїлхлоридом в інертному органічному розчиннику в присутності органічної ненуклеофільної основи (таких як: триетиламін, піридин, основа Хьонінга та інші) отримують сполуки загальної формули 7. Як розчинник використовують 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, бензен, толуен тощо. Час проведення реакції складає від 1-ї до 24-х годин за кімнатної температури. Отриманий імідамід бромують N-бромсукцинімідом в органічному розчиннику при кімнатній температурі або при температурі кипіння розчинника. Реакцію проводять в ацетонітрилі, диметилформаміді, тетрахлорметані та в інших розчинниках. Для проведення циклізації імідамідів 8 їх розчиняють в органічному розчиннику, додають два молі неорганічної основи (наприклад K_2CO_3 , K_3PO_4 , Cs_2CO_3), сполуки міді та ліганд. Як сполуки міді можуть бути використані CuI , $CuCl$, Cu_2O та інші. Ліганд має відноситися до класу N,N-, N,O-, O,O-лігандів, як наприклад 1,10-фенантролін, пролін, N,N'-диметилетилендіамін. Розчинником для циклізації може виступати ацетонітрил, диметилформамід, диметилсульфоксид, толуен, бензен, 1,4-діоксан та інші, окрім спиртів (таких, як метанол) та амінів (таких, як піридин). Час проведення реакції від 4 до 24 годин при температурі кипіння розчинника.



Винахід ілюструється загальним методом отримання 1,4-дигідроімідазо[4,5-с]піразолів на прикладі 1,4-дигідро-3,5-диметил-1,4-дифенілімідазо[4,5-с]піразолу і фізико-хімічними характеристиками всіх синтезованих сполук.

Приклад 1. 1,4-дигідро-3,5-диметил-1,4-дифенілімідазо[4,5-с]-піразолу.

1.1. Синтез N'-(3-метил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-N-метилбензкарбоксіімідаміду.

До розчину 2,0 ммоль 1-феніл-3-метил-5-амінопіразолу в 30 мл безводного 1,4-діоксану додають 4,0 ммоль триетиламіну, перегнаного над металевим натрієм, та при перемішуванні розчин 2,0 ммоль N-метилбензкарбоксіімідоїлхлориду в 5 мл 1,4-діоксану. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин, упарюють, залишок розчиняють в 100 мл хлористого метилену та промивають двічі водою по 20 мл. Органічну фазу висушують над безводним сульфатом натрію, упарюють. Залишок кристалізують в суміші етилацетат-гексан.

Вихід 76 %, т. топл. 207-208 °C. Спектр ЯМР 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 5H), 7.24 - 7.14 (m, 3H), 4.69 (br, 1H), 2.88 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 1.94 (s, 3H); Спектр ЯМР ^{13}C 125 MHz, $DMSO-J_6$): δ 161.1, 150.4, 147.5, 140.8, 135.3, 129.9, 128.80, 128.78, 128.1, 125.3, 122.6, 96.1, 28.9, 14.4. Знайдено для $C_{18}H_{18}N_4$, %: C 74.46; H 6.25; N 19.30. Розраховано, %: C 74.58; H 6.11; N 19.31.

1.2. Синтез N'-(4-бром-3-метил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-N-метилбензкарбоксіімідаміду.

До розчину N'-(3-метил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-N-метилбензкарбоксіімідаміду у ацетонітрилі додають NBS. Розчин кип'ять протягом 3 годин, упарюють, залишок розчиняють у хлористому метилені, промивають водою, органічну фазу висушують над сульфатом натрію, упарюють. Продукт використовують без подальшої очистки.

Вихід 91 %, т. топл. 106-107 °C. Спектр ЯМР 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.17 (m, 3H), 6.99 (m, 2H), 5.15 (br, 1H), 3.56 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.29 (m, 3H); Спектр ЯМР ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ 161.1, 147.2, 140.1, 135.1, 129.9, 128.6, 127.1, 125.7, 122.4, 85.9, 37.0, 14.6, 12.9. Знайдено для $C_{18}H_{17}BrN_4$, %: C 58.55; H 4.64; N 15.17. Розраховано, %: C 58.60; H 4.60; N 15.26.

1.3. Синтез 1,4-дигідро-3,5-диметил-1,4-дифенілімідазо[4,5-с]-піразолу.

До розчину 1,0 ммоль N'-(4-бром-3-метил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-N-метилбензкарбоксіімідаміду у 5 мл ацетонітрилу додали 2,0 ммоль поташу, 0,01 ммоль DMEDA (N,N'-диметилетилендіамін), 0,005 моль CuI. Реакційну суміш нагрівали при перемішуванні в інертній атмосфері аргону протягом 16 годин. Реакційну суміш контролювали за допомогою

5 ТШХ. По закінченні реакції розчинник упарили, залишок розчинили у воді та екстрагували хлористим метиленом. Органічну фазу висушили над сульфатом натрію, упарили. Продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент - етилацетат 100 %).

Вихід 95 %, т. топл. 155-156 °С. Спектри ЯМР ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8.18 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.60 (s, 3H). Спектри ЯМР ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 154.6, 150.5, 139.9, 130.3, 130.1, 129.6, 129.4, 129.1, 128.7, 125.3, 124.0, 117.1, 33.1, 12.5. Знайдено для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4$, %: C 74.98; H 5.59; N 19.43. Розраховано, % C 74.92; H 5.63; N 19.45.

Приклад 2. 5-(4-метоксифеніл)-3,4-диметил-1-феніл-1,4-дигідроімідазо-4,5-с]-піразол.

2.1. 4-метокси-N-метил-N'-(3-метил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-бензкарбоксіімідамід.

Вихід 78 %, т. топл. 127-128 °С. Спектри ЯМР ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). Спектри ЯМР ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 160.6, 160.4, 148.5, 140.3, 129.0, 128.3, 127.0, 125.2, 123.1, 113.8, 96.3, 55.3, 28.9, 14.1. Знайдено для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$, %: C 71.23; H 6.29; N 17.49. Розраховано, %: C 71.38; H 6.20; N 17.57.

2.2. N'-(4-бром-3-метил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-N-метилбензкарбоксіімідамід.

Вихід 63 %, т. топл. 105-106 °С. Спосіб одержання 1,4-дигідроімідазо[4,5-с]піразолів Спектри ЯМР ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7.56 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.17 (m, 3H), 6.99 (m, 2H), 5.15 (br, 1H), 3.56 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.29 (m, 3H). Спектри ЯМР ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 161.1, 147.2, 140.1, 135.1, 129.9, 128.6, 127.1, 125.7, 122.4, 85.9, 37.0, 14.6, 12.9. Знайдено для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_4$, %: C 58.55; H 4.64; N 15.17. Розраховано, %: C 58.60; H 4.60; N 15.26.

2.3. 5-(4-метоксифеніл)-3,4-диметил-1-феніл-1,4-дигідроімідазо-4,5-с]-піразол.

Вихід 92 %, т. топл. 155-157 °С. Спектри ЯМР ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.58 (s, 3H). Спектри ЯМР ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 159.6, 153.6, 149.4, 138.9, 129.7, 129.0, 128.1, 124.0, 122.9, 121.7, 116.0, 113.2, 54.4, 32.0, 11.5. Знайдено для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$, %: C 71.68; H 5.70; N 17.60. Розраховано, %: C 71.63; H 5.72; N 17.59.

Приклад 3. 1,3,4-триметил-5-(4-метилфеніл)-1,4-дигідроімідазо[4,5-с]піразол.

3.1 N'-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-N,4-диметилбензкарбоксіімідамід.

Вихід 69 %, т. топл. 168-172 °С. Спектри ЯМР ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ .33 (s, 1H), 7.19 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.40 (br, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.83 (s, 3H). Спектри ЯМР ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 160.6, 149.4, 144.7, 139.4, 132.3, 129.3, 128.1, 93.3, 34.1, 28.6, 21.4, 14.3. Знайдено для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4$, %: C 69.39; H 7.49; N 23.12. Розраховано, %: C 68.97; H 7.65; N 23.38.

3.2. N'-(4-бром-1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-N,4-диметилбензкарбоксіімідамід.

Вихід 87 %, т. топл. 118-119 °С. Спектри ЯМР ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ .20-7.01 (m, 4H), 5.17 (br, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). Спектри ЯМР ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 162.2, 145.3, 140.4, 132.0, 129.2, 127.2, 83.4, 35.2, 29.2, 21.4, 12.7. Знайдено для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrN}_4$, %: C 52.35; H 5.33; N 17.44. Розраховано, %: C 52.47; H 5.40; N 17.37.

3.3. 1,3,4-триметил-5-(4-метилфеніл)-1,4-дигідроімідазо[4,5-с]піразол.

Вихід 93 %, т. топл. 153-155 °С. Спектри ЯМР ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). Спектри ЯМР ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 154.9, 151.8, 139.6, 129.3, 129.1, 127.4, 127.2, 123.4, 34.8, 33.1, 21.4, 12.2. Знайдено для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4$, %: C 69.67; H 6.71; N 23.32. Розраховано, %: C 69.68; H 6.70; N 23.32.

Таким чином, нами був розроблений новий спосіб одержання 1,4-дигідроімідазо[4,5-с]піразолів шляхом мідь-каталітичної циклізації відповідних N'-(4-бромо-1H-піразол-5-іл)метанамідів. Отримані сполуки можуть знайти застосування як фактори для кортикотропінрелізінгового гормону.

Джерела інформації:

1. Патент US5389660 (A) США. Substituted imidazo-fused 5-membered ring heterocycles as angiotensin II antagonists / Greenlee William J. (США), Johnston David B. R. (США); Merck & Co Inc; Опубл. 14.02.1995.

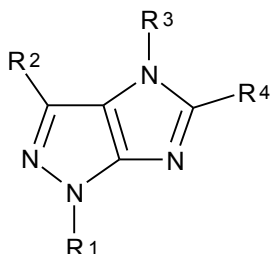
2. Патент US6174912 (B1) США. Nitrogen substituted imidazo[4,5-C]pyrazoles as corticotropin releasing hormone antagonists / Beck James P. (США), Gilligan Paul J. (США); Du Pont Pharm Co; Опубл. 16.01.2001.

3. Barraclough P., Black J. W., Cambridge D., Firmin D., Gerskowitch V. P., Glen R. C., Giles H., Gillam J. M., Hull R. A. D., Iyer R., Randall P., Shah G. P., Smith S., Whiting M. V. Inotropic Polyazapentalene Sulmazole Analogues II Archiv der Pharmazie - 1992.- Vol. 325.- P.225-234.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб одержання 1,4-дигідроімідазо[4,5-с]піразолів з N-заміщеного-5-амінопіразолу, циклізацією проміжних продуктів під дією основи, загальної формули:



10

де R1, R2, R3, R4 = алкіл, арил, H,

який **відрізняється** тим, що N-заміщений-5-амінопіразол вступає в реакцію з відповідним імідоїлхлоридом в органічному розчиннику при кімнатній температурі, отримані імідаміди піддають взаємодії з N-бромсукцинімідом в органічному розчиннику при температурі кипіння і отримують 4-бром-5-карбоксійімідаміди, які циклізуються в цільові сполуки в присутності сполук міді та неорганічної основи в органічному розчиннику при кип'ятінні, виділення та очищення проміжних продуктів проводять звичайними методами.

15

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601