



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **105557** (13) **C2**
(51) МПК
C07D 487/04 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2012 10299**

(22) Дата подання заявки: **31.08.2012**

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: **26.05.2014**

(41) Публікація відомостей
про заяву: **10.12.2012, Бюл.№ 23**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **26.05.2014, Бюл.№ 10**

(72) Винахідник(и):

**Сахно Яна Ігорівна (UA),
Мурликіна Марина Володимирівна (UA),
Чебанов Валентин Анатолійович (UA),
Десенко Сергій Михайлович (UA),
Афанасіаді Людмила Михайлівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА
"НАУКОВО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ КОМПЛЕКС
"ІНСТИТУТ МОНОКРИСТАЛІВ"
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК
УКРАЇНИ,
пр. Леніна, 60, м. Харків, 61001 (UA)**

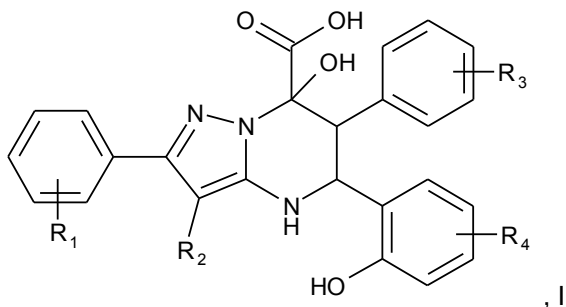
(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

UA 88504 C; 26.10.2009
JP 2585462 B2; 26.02.1997
EP 0591528 A1; 13.01.1994
Muravyova E.A. et al. Switchable selectivity in
multicomponent heterocyclizations of
acetoacetamides, aldehydes, and 3-amino-
1,2,4-triazoles/5-aminopyrazoles, Tetrahedron;
2011, 67, pp. 9389-9400
Bergman J., Brynolf A. Synthesis of
Chrysogine, a Metabolite of Penicillium
chrysogenum and some related 2-substituted
4-(3H)-Quinazolinones, Tetrahedron; 1990, 46,
pp. 1295-1310

(54) **ПОХІДНІ 2,6-ДІАРИЛ-7-ГІДРОКСИ-5-(2-ГІДРОКСИФЕНІЛ)-4,5,6,7-ТЕТРАГІДРОПІРАЗОЛО[1,5-
а]ПІРИМІДИН-7-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ**

(57) Реферат:

Пропонуються похідні 2,6-діарил-7-гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піримідин-7-карбонових кислот загальної формули



де

UA 105557 C2

$R_1 = \text{H}, 4\text{-Cl}, 4\text{-C}_2\text{H}_5, 4\text{-F}, 4\text{-CH}_3$;

$R_2 = \text{H}, \text{C}_2\text{H}_5$;

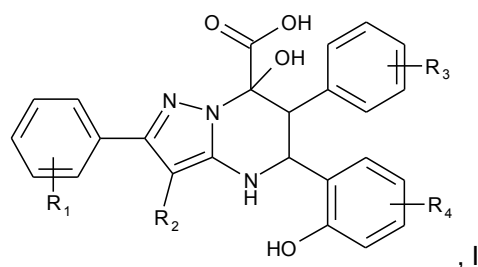
$R_3 = \text{H}, 4\text{-CH}_3\text{O}, 4\text{-Cl}, 4\text{-CH}_3$;

$R_4 = 3\text{-OCH}_3, 5\text{-Cl}$;

і спосіб їх одержання, який полягає у тому, що проводять конденсацію відповідних заміщених 5-амінопіразолу, арилпіровиноградних кислот і заміщених 2-гідроксибензальдегіду в оцтовій кислоті при кімнатній температурі в умовах ультразвукового опромінення протягом 30-40 хвилин; одержану реакційну масу відфільтровують і сушать у вакуумі.

Технічне рішення забезпечує створення широкого асортименту азолопіримідинкарбонових кислот для медицини, біології і фармації.

Винахід стосується області хімії і являє собою нові похідні формули I:



де

$R_1 = \text{H}, 4\text{-Cl}, 4\text{-C}_2\text{H}_5, 4\text{-F}, 4\text{-CH}_3$;

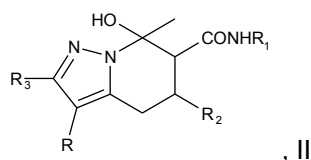
5 $R_2 = \text{H}, \text{C}_2\text{H}_5$;

$R_3 = \text{H}, 4\text{-CH}_3\text{O}, 4\text{-Cl}, 4\text{-CH}_3$;

$R_4 = 3\text{-OCH}_3, 5\text{-Cl}$.

Сполуки, що заявляються, - складні азотовмісні гетероциклічні системи з фармакофорними фрагментами, що обумовлює перспективність пошуку у цій низці речовин з різним видами фізіологічної активності. Сполуки формули I мають високу реакційну здатність до хімічних реакцій. Завдяки наявності вільної карбоксильної групи вони необхідні при рішенні низки практичних задач у препаративному органічному синтезі, а саме у синтезі хлорангідридів, амідів, ефірів. о-Гідроксигрупа в арильному радикалі сприяє утворенню внутрішньомолекулярного Н-зв'язку з аміногрупою піримідинового фрагмента, в певних умовах можлива циклізація за цим зв'язком. Крім того, вільна карбоксильна і гідроксигрупи передбачають можливість утворення водорозчинних солей. Все це розширює можливість використання сполук формули I як проміжних продуктів (інтермедіатів, білдинг-блоків) у препаративному синтезі, в тому числі і в області комбінаторної хімії. Похідні азолопіримідинів є основною субстанцією багатьох лікарських препаратів для лікування серцево-судинної системи, ангіни, вони проявляють гіпнотичну і антиалергічну [Baziard-Mongsset G. et al., Eur. J. Med. Chem., 30, № 3, 253 (1995)]; протиракову [G. Atwell et al., J. Med. Chem., 32, 396 (1989)]; антибактеріальну [D. Bhatt et al., J. Indian Chem. Soc, 61, 816 (1984)]; протигрибкову [J. Bergman et al., Tetrahedron, 46, 1295 (1990)]; анальгетичну активності [А. Милютин и др., Хим.-фарм. ж., 32, 24 (1998)].

Відомий структурний аналог сполук, що заявляються, -7-гідрокси-7-метил-N,5-діарил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-a]піримідин-6-карбоксаміди формули II:



де

30 $R = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ і ін.;

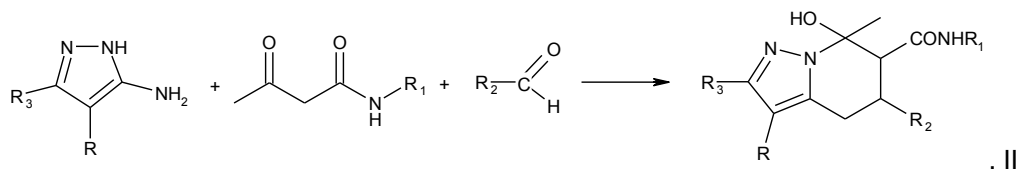
$R_1 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$;

$R_2 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ і ін.;

$R_3 = \text{H}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$;

і спосіб його одержання [E.A. Muravyova et al., Tetrahedron, 67, 9389-9400 (2011)].

35 Спосіб одержання відомої сполуки формули II здійснюється за схемою:

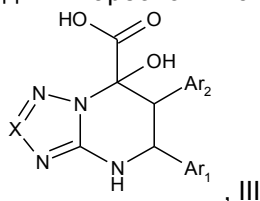


Суміш рівномольних кількостей аміноазолу, ацетоацетамідів і ароматичних альдегідів в 10 мл етанолу конденсують при кімнатній температурі при ультразвуковому опроміненні протягом 90 хвилин. Реакційну суміш видержують при кімнатній температурі 12 годин і відфільтровують, продукт сушать у повітрі. Одержують безкольорові речовини з виходами 70-85 %. Загальний час

проведення реакції складає приблизно 13,5 годин. За цей час реакція проходить повністю і автори одержують чисті продукти.

Недоліком відомого способу одержання сполук формули II є тривалість технологічного процесу.

- 5 Відомий структурний аналог сполук, що заявляються, - заміщені 7-гідрокси-5,6-діарил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піримідин-7-карбонові кислоти формули III:



де

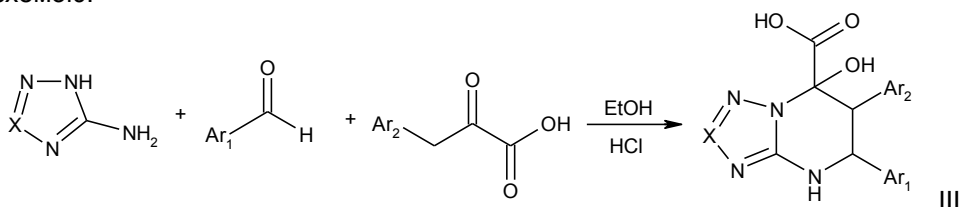
X=CH, N;

Ar₁=C₆H₅, 4-ClC₆H₄, і ін.

- 10 Ar₂=C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄ і ін. і спосіб його одержання [Пат. України № 88504, C07D 487/04].

Недоліком структури сполук формули III є те, що можливість хімічної модифікації молекули обмежена тільки введенням функціональних груп в замісниках Ar₁ і Ar₂ піримідинового циклу. В азольному фрагменті всі положення зайняті атомами азоту (тетразол) або метиновою групою (триазол), що унеможливує хімічну модифікацію. Це зменшує одержання великої кількості потенційних біологічно активних речовин.

- 15 Спосіб одержання сполук формули III - багатокомпонентний, одностадійний і здійснюється за схемою:



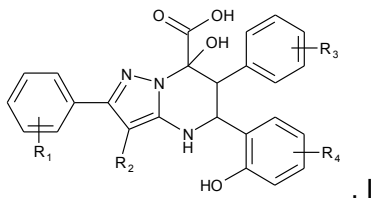
- 20 Синтез проходить в умовах кислотного каталізу і полягає в тому, що проводять конденсацію рівномольних кількостей 5-аміно-1,2,4-триазолу або 5-амінотетразолу з відповідними ароматичними альдегідами і заміщеними арилпіровиноградної кислоти в етиловому спирті в присутності каталітичних кількостей (0,1 мл) HCl при мікрохвильовому опроміненні при температурі 145-150 °C протягом 8-10 хвилин. Вихід готового продукту складає 65-80 %.

- 25 Недоліком відомого способу одержання сполук формули III є проведення реакції при нагріванні при високій температурі в присутності каталізатора. Без каталізатора реакція зовсім не проходить. Крім того, до недоліків способу одержання сполук формули III слід віднести використання аміноазолів складної структури, що мають три або чотири атоми азоту у молекулі.

Сполуки формули III і спосіб їх одержання вибрано нами як прототип.

- 30 В основу винаходу поставлено задачу пошуку нових сполук у низці азолопіримідинів, а також розробки простого і доступного способу одержання похідних 2,6-діарил-7-гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піримідин-7-карбонових кислот з високими виходами.

- 35 Рішення поставленої задачі забезпечується розробкою заміщених похідних 2,6-діарил-7-гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піримідин-7-карбонових кислот загальної формули I:



де

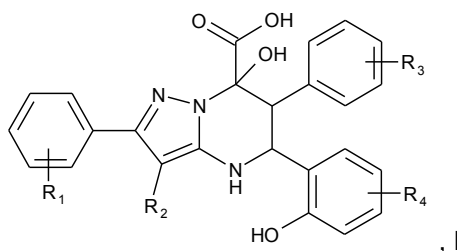
R₁=H, 4-Cl, 4-C₂H₅, 4-F, 4-CH₃;

R₂=H, C₂H₅;

R₃=H, 4-CH₃O, 4-Cl, 4-CH₃;

- 40 R₄=3-OCH₃, 5-Cl.

Рішення поставленої задачі забезпечується також тим, що у способі одержання сполук загальної формули I:



де

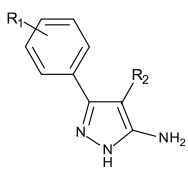
$R_1 = \text{H}, 4\text{-Cl}, 4\text{-C}_2\text{H}_5, 4\text{-F}, 4\text{-CH}_3$;

$R_2 = \text{H}, \text{C}_2\text{H}_5$;

$R_3 = \text{H}, 4\text{-CH}_3\text{O}, 4\text{-Cl}, 4\text{-CH}_3$;

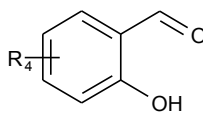
5 $R_4 = 3\text{-OCH}_3, 5\text{-Cl}$;

що включає конденсацію рівномольних кількостей 5-аміноазолу, заміщених арилпіровиноградних кислот і ароматичного альдегіду в органічному розчиннику, згідно винаходу, як 5-аміноазол використовують заміщені 5-амінопіразолу формули



10

як ароматичний альдегід - заміщені 2-гідроксибензальдегіду формули



як органічний розчинник - оцтову кислоту, конденсацію проводять при кімнатній температурі в умовах ультразвукового опромінення протягом 30-40 хвилин.

15

Вибір розчинника - оцтової кислоти - для проведення реакції взаємодії всіх компонентів в умовах ультразвукового опромінення (у способі-прототипі етанол + кислотний каталізатор HCl) дозволяє не застосовувати каталізатор і проводити синтез при кімнатній температурі (у способі-прототипі - 145-150 °C).

20

Модифікація структури сполук, що заявляються, за рахунок використання заміщених 5-амінопіразолу і ароматичних альдегідів - заміщених 2-гідроксибензальдегіду - приводить до появи нової структури сполук формули I.

25

Взаємодія заміщених 5-амінопіразолу з заміщеними арилпіровиноградними кислотами і заміщеними 2-гідроксибензальдегіду дозволяє одержувати циклічні продукти - похідні 2,6-діарил-7-гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-a]піримідин-7-карбонових кислот, які потім легко трансформуються в нові циклічні або водорозчинні сполуки, що розширює кількість потенційних біологічно активних речовин.

30

Експериментальним шляхом було встановлено час протікання реакції - 30-40 хвилин. Для утворення цільових продуктів цього часу достатньо, тому збільшення часу реакції недоцільно, а зменшення часу приводить до значного зниження виходів сполук формули I.

Використання будь-кого із компонентів реакції в інших співвідношеннях, ніж рівномольні, приводить до утворення суміші відповідних вихідних і кінцевих продуктів реакції.

Проведення реакції при кімнатній температурі виключає утворення будь-яких побічних продуктів або продуктів розпаду вихідних речовин.

35

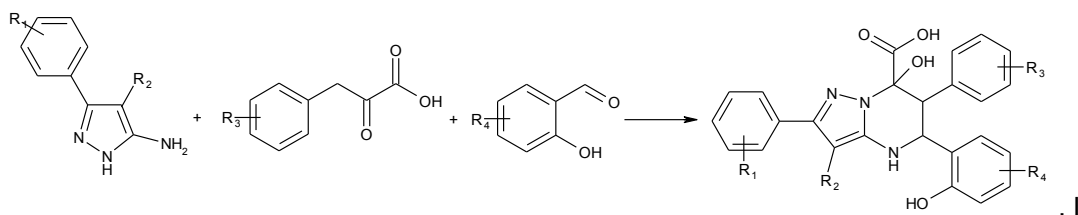
Реакція утворення нових азолопіримідинкарбонових кислот при кімнатній температурі в умовах ультразвукового опромінення екологічно чиста; оцтова кислота, що залишилася після проведення синтезу, утилізується розбавленням великою кількістю води.

В таблиці 1 наведено характеристики способу, що заявляється, в порівнянні зі способами-аналогами.

В таблиці 2 дано характеристики сполук, що заявляються.

40

Спосіб, що заявляється, здійснюється в одну стадію за схемою:



Суміш, що складається із рівномольних кількостей заміщеного 5-амінопіразолу, відповідного заміщеного арилпіровиноградної кислоти і заміщеного 2-гідроксибензальдегіду в оцтовій кислоті піддають дії ультразвукового опромінення при кімнатній температурі упродовж 30-40 хвилин. Осад, що утворився, відфільтровують і сушать у вакуумі, що забезпечує постійну температуру сушіння і відсутність вологи. Процес сушіння проходить значно скоріше, не залежить від температури і вологості навколишнього середовища (у способі-прототипі сушіння у повітрі). Кінцеві продукти чисті і не потребують перекристалізації.

Приклад 1. Одержання 2,6-дифеніл-7-гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піримідин-7-карбонової кислоти.

5-Аміно-3-фенілпіразол (0,095 г; 0,6 ммоль) розчиняють у 2,5 мл оцтової кислоти, додають 2-гідроксибензальдегід (0,06 мл; 0,6 ммоль) і фенілпіровиноградну кислоту (0,1 г; 0,6 ммоль). Суміш поміщають в ультразвукову баню на 30 хвилин. Осад, що випадає, відфільтровують, сушать у вакуумі. Осад являє собою білу кристалічну речовину.

Вихід складає 0,19 г (72 %). Т. пл. - 165-166 °С.

Елементний аналіз - знайдено %: N - 9,87, обчислено %: N - 9,83.

Структуру 2,6-дифеніл-7-гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піримідин-7-карбонової кислоти підтверджено також спектральними даними. Спектри ядерного магнітного резонансу (ЯМР ^1H) виміряно на спектрометрі VARIAN Mercury VX-200 (200 МГц) у розчинах дейтеродиметилсульфоксиду (DMSO-d_6), внутрішній стандарт - тетраметилсилан; δ (м. ч.) 4.02 (1H, д, 6-CH, $J=11.0$ Гц), 5.43 (1H, д, 5-CH, $J=11.2$ Гц), 5.57 (1H, с, 3-CH), 6.68 (1H, у.с., NH), 6.60-7.66 (14H, м, ArH), 9.48 (1H, у.с., OH).

Приклад 2. Одержання 7-гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-2-(4-фторфеніл)-6-феніл-3-етил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піримідин-7-карбонової кислоти.

5-Аміно-3-(4-фторфеніл)-4-етилпіразол (0,15 г; 0,73 ммоль) розчиняють у 2,5 мл оцтової кислоти, додають 2-гідроксибензальдегід (0,08 мл; 0,73 ммоль) і фенілпіровиноградну кислоту (0,12 г; 0,73 ммоль). Суміш поміщають в ультразвукову баню на 40 хвилин. Осад, що випадає, відфільтровують, сушать у вакуумі. Осад являє собою білу кристалічну речовину.

Вихід складає 0,26 г (75 %). Т. пл. 149-150 °С.

Елементний аналіз - знайдено %: N - 8,85, обчислено %: N - 8,87.

Спектр ЯМР ^1H , δ (м. ч.) 0.98 (3H, т, CH_2CH_3), 2.39 (2H, кв, CH_2CH_3), 3.99 (1H, д, 6-CH, $J=11.6$ Гц), 5.43 (1H, д, 5-CH, $J=11.4$ Гц), 6.30 (1H, у.с., NH), 6.58-7.59 (13H, м, ArH), 9-10 (1H, у.с., OH), 13.06 (1H, у.с., COOH).

Решту прикладів зведено у таблицю 2.

Як видно із опису матеріалів заявки і даних таблиць 1 і 2, технічне рішення, що пропонується, у порівнянні з прототипом має такі переваги:

- структура, що заявляється, більш рухлива і забезпечує більш широкий асортимент піразолопіримідинкарбонових кислот завдяки варіації замісників в усіх фрагментах молекули (у структурі прототипу тільки модифікація піримідинової складової);

- структура, що заявляється, дозволяє легко трансформуватися в сполуки більш складної будови з новими властивостями.

Спосіб одержання сполук формули I, що пропонується, дозволяє:

- проводити реакцію утворення сполук формули I при кімнатній температурі;

- виключити кислотний каталіз;

- широко варіювати у молекулі у молекулі R_1 , R_2 , R_3 , R_4 замісники;

- збільшити виходи сполук формули I за рахунок проведення реакції в оцтовій кислоті.

Всі ці переваги нових сполук і способу їх одержання розширюють можливості їх потенційного застосування у медицині, біології і фармації.

Спосіб одержання сполук формули I простий, доступний в лабораторних умовах при наявності ультразвукового обладнання.

Таблиця 1

	Умови синтезу	Час, год.	Розчинник	Вихід, %
Спосіб, що заявляється	УЗ опромінення, кімнатна температура	0,5-0,67	Оцтова кислота	70-85
Спосіб-аналог [Muravyova E.A. et al., Tetrahedron, 67, 9389-9400 (2011)]	УЗ опромінення, кімнатна температура	13,5	Етанол	70-85
Спосіб за прототипом	МХ опромінення, температура 145-150 °С	0,13-0,16	Етанол + НСІ, кислотний каталіз	65-80

Таблиця 2

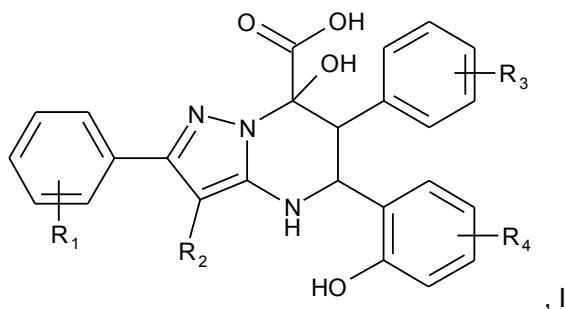
Сполуки, що заявляються				Вихід, %	Час синтезу, хвилини	Т. пл., °С	ЯМР ¹ Н, δ (м. ч.)
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄				
1	2	3	4	5	6	7	8
H	H	H	H	72	30	165-166	4.02 (1H, д, 6-CH, J=11.0 Гц), 5.43 (1H, д, 5-CH, J=11.2 Гц), 5.57 (1H, с, 3-CH), 6.68 (1 H, у.с., NH), 6.60-7.66 (14H, м, ArH), 9.48 (1H, у.с., OH)
H	H	4-CH ₃ O	H	70	30	157-158	3.73 (3H, с, CH ₃ O), 3.99 (1H, д, 6-CH, J=11.3 Гц), 5.39 (1H, д, 5-CH, J=11.2 Гц), 5.56 (1H, с, 3-CH), 6.68 (1H, у.с., NH), 6.61-7.81 (13H, м, ArH), 9.46 (1H, у.с., OH), 12.75 (1H, у.с., COOH)
H	H	4-Cl	H	71	30	166-167	4.01 (1H, д, 6-CH, J=9.3 Гц), 5.40 (1H, д, 5-CH, J=9.2 Гц), 5.57 (1H, с, 3-CH), 6.75 (1H, у.с., NH), 6.61-7.65 (13H, м, ArH), 9.50 (1 H, у.с., OH), 13.20 (1H, у.с., COOH)

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8
4-Cl	H	H	H	85	30	151-152	4.05 (1H, д, 6-CH, J=10.6 Гц), 5.48 (1H, д, 5-CH, J=10.4 Гц), 5.62 (1H, с, 3-CH), 6.77 (1H, у.с., NH), 6.64-7.71 (13H, м, ArH), 9.49 (1H, у.с., OH), 12.99 (1H, у.с., COOH)
4-Cl	H	4-CH ₃ O	H	74	30	148-149	3.60 (3H, с, CH ₃ O), 3.94 (1H, д, 6-CH, J=10.7 Гц), 5.38 (1H, д, 5-CH, J=10.6 Гц), 5.57 (1H, с, 3-CH), 6.72 (1H, у.с., NH), 6.60-7.69 (12H, м, ArH), 9.46 (1H, у.с., OH), 13.06 (1H, у.с., COOH)
4-Cl	H	4-Cl	H	74	30	154-155	3.97 (1H, д, 6-CH, J=10.5 Гц), 5.39 (1H, д, 5-CH, J=10.4 Гц), 5.59 (1H, с, 3-CH), 6.78 (1H, у.с., NH), 6.60-7.69 (12H, м, ArH), 9.52 (1H, у.с., OH)
4-C ₂ H ₅	H	H	H	70	30	157-158	1.17 (3H, т, CH ₂ CH ₃), 2.57 (2H, кв, CH ₂ CH ₃), 4.02 (1H, д, 6-CH, J=11.2 Гц), 5.45 (1H, д, 5-CH, J=11.1 Гц), 5.54 (1H, с, 3-CH), 6.68 (1H, у.с., NH), 6.62-7.59 (13H, м, ArH), 9.50 (1H, у.с., OH)
4-C ₂ H ₅	H	4-CH ₃ O	H	70	30	138-139	1.16 (3H, т, CH ₂ CH ₃), 2.55 (2H, кв, CH ₂ CH ₃), 3.60 (3H, с, CH ₃ O), 3.94 (1H, д, 6-CH, J=11.8 Гц), 5.38 (1H, д, 5-CH, J=11.6 Гц), 5.51 (1H, с, 3-CH), 6.64 (1H, у.с., NH), 6.60-7.57 (12H, м, ArH), 9.44 (1H, у.с., OH), 12.82 (1H, у.с., COOH)
4-C ₂ H ₅	H	4-Cl	H	73	30	162-163	1.16 (3H, т, CH ₂ CH ₃), 2.54 (2H, кв, CH ₂ CH ₃), 4.00 (1H, д, 6-CH, J=11.6 Гц), 5.39 (1H, д, 5-CH, J=11.4 Гц), 5.53 (1H, с, 3-CH), 6.72 (1H, у.с., NH), 6.60-7.58 (12H, м, ArH), 9.49 (1H, у.с., OH), 12.94 (1H, у.с., COOH)
4-F	C ₂ H ₅	H	H	75	40	149-150	0.90 (3H, т, CH ₂ CH ₃), 2.39 (2H, кв, CH ₂ CH ₃), 3.99 (1H, д, 6-CH, J=11.6 Гц), 5.43 (1H, д, 5-CH, J=11.4 Гц), 6.30 (1H, у.с., NH), 6.58-7.59 (13H, м, ArH), 9.42 (1H, у.с., OH), 13.06 (1H, у.с., COOH)
4-F	C ₂ H ₅	4-CH ₃ O	H	70	40	143-144	0.96 (3H, т, CH ₂ CH ₃), 2.34 (2H, кв, CH ₂ CH ₃), 3.92 (1H, д, 6-CH, J=11.9 Гц), 5.38 (1H, д, 5-CH, J=12.0 Гц), 6.26 (1H, у.с., NH), 6.59-7.54 (12H, м, ArH), 9.39 (1H, у.с., OH), 12.95 (1H, у.с., COOH)
4-F	C ₂ H ₅	4-Cl	H	70	40	135-136	0.96 (3H, т, CH ₂ CH ₃), 2.39 (2H, кв, CH ₂ CH ₃), 3.94 (1H, д, 6-CH, J=11.6 Гц), 5.38 (1H, д, 5-CH, J=11.6 Гц), 6.33 (1H, у.с., NH), 6.64-7.53 (12H, м, ArH), 9.45 (1H, у.с., OH)
4-F	C ₂ H ₅	H	5-Cl	85	40	207-208	0.98 (3H, т, CH ₂ CH ₃), 2.42 (2H, кв, CH ₂ CH ₃), 3.95 (1H, д, 6-CH, J=11.2 Гц), 5.40 (1H, д, 5-CH, J=11.2 Гц), 6.41 (1H, у.с., NH), 6.59-7.59 (13H, м, ArH), 9.77 (1H, у.с., OH)
4-F	C ₂ H ₅	H	3-CH ₃ O	78	40	149-150	0.96 (3H, т, CH ₂ CH ₃), 2.36 (2H, кв, CH ₂ CH ₃), 3.66 (3H, с, CH ₃ O), 3.98 (1H, д, 6-CH, J=11.2 Гц), 5.47 (1H, д, 5-CH, J=11.3 Гц), 6.26 (1H, у.с., NH), 6.53-7.63 (12H, м, ArH), 8.59 (1H, у.с., OH)

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Похідні 2,6-діарил-7-гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піримідин-7-карбонових кислот загальної формули

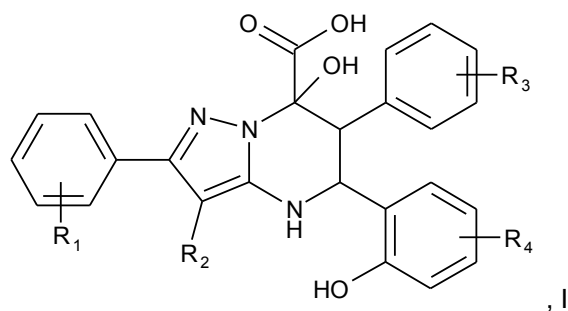


де

R₁=H, 4-Cl, 4-C₂H₅, 4-F, 4-CH₃;R₂=H, C₂H₅;R₃=H, 4-CH₃O, 4-Cl, 4-CH₃;R₄=3-OCH₃, 5-Cl.

2. Спосіб одержання сполук загальної формули

10



де

$R_1 = \text{H}, 4\text{-Cl}, 4\text{-C}_2\text{H}_5, 4\text{-F}, 4\text{-CH}_3$;

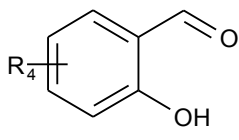
$R_2 = \text{H}, \text{C}_2\text{H}_5$;

5 $R_3 = \text{H}, 4\text{-CH}_3\text{O}, 4\text{-Cl}, 4\text{-CH}_3$;

$R_4 = 3\text{-OCH}_3, 5\text{-Cl}$;

що включає конденсацію рівномольних кількостей 5-аміноазолу, заміщених арилпіровиноградних кислот і ароматичного альдегіду в органічному розчиннику, який **відрізняється** тим, що як 5-аміноазол використовують заміщені 5-амінопіразолу формули, як

10 ароматичний альдегід - заміщені 2-гідроксибензальдегіду формули



як органічний розчинник - оцтову кислоту; конденсацію проводять при кімнатній температурі в умовах ультразвукового опромінення протягом 30-40 хвилин.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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