



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 131055

(13) C2

(51) МПК

C07D 237/04 (2006.01)

C07F 17/02 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2024 01036	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
(22) Дата подання заявки:	27.02.2024	EP 0515041 A2, 25.11.1992
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	23.07.2026	99mTc-Cyclopentadienyl Tricarbonyl Chelate-Labeled Compounds as Selective Sigma- 2 Receptor Ligands for Tumor Imaging / DAN LI et al. // J. Med. Chem. 2016. Vol. 59. P. 934-946
(41) Публікація відомостей про заявку:	27.08.2025, Бюл.№ 35	Synthesis in the ferrocenyl series I. Preparation of ω -haloalkanoylferrocenes / Y. FORT, P. CAUBERE // Journal of Organometallic Chemistry. 1993. Vol. 452. P. 111-113
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	22.07.2026, Бюл.№ 29	Synthesis and biological evaluation of novel Ferrocene naphthoquinones as antiplasmodial agents / PEDRO M. GARCÍA-BARRANTES et al. // European Journal of Medicinal Chemistry. 2013. Vol. 70. P. 548-557
(72)	Винахідник(и): Тимошенко Кирило Ігорович (UA), Пальчиков Віталій Олександрович (UA)	α -Hydroxylactams as Efficient Entries to Diversely Functionalized Ferrociphenols: Synthesis and Antiproliferative Activity Studies / PASCAL PIGEON et al. // Molecules. 2022. Vol. 27. 4549. P. 1-26
(73)	Володілець (володільці): ДНІПРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ОЛЕСЯ ГОНЧАРА, просп. Науки, 72, м. Дніпро, 49045 (UA)	Novel Cyclopentadienyl Tricarbonyl 99mTc Complexes Containing 1- Piperonylpiperazine Moiety: Potential Imaging Probes for Sigma- 1 Receptors / XIA WANG et al. // J. Med. Chem. 2014. Vol. 57. P. 7113-7125
		Design and Synthesis of Pyrrolidinyl Ferrocene-Containing Ligands and Their Application in Highly Enantioselective Rhodium-Catalyzed Olefin Hydrogenation / XIN LI et al. // Molecules. 2022. Vol. 27. 6078. P. 1-20
		Diastereoselective synthesis of functionalized tetrahydropyridazines containing indole scaffolds via an inverse-electron-demand aza-Diels-Alder reaction / TAOTAO CHEN et al. // Org. Chem. Front. 2021. Vol. 8. P. 4392-4398
		Ferrocene-Based Drugs, Delivery Nanomaterials and Fenton Mechanism: State of the Art, Recent Developments and Prospects / CATIA ORNELAS, DIDIER ASTRUC // Pharmaceutics. 2023. Vol. 15. 2044. P. 1-40

(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ 3-ФЕРОЦЕНІЛ-1,4,5,6-ТЕТРАГІДРОПІРИДАЗИНІВ**(57)** Реферат:

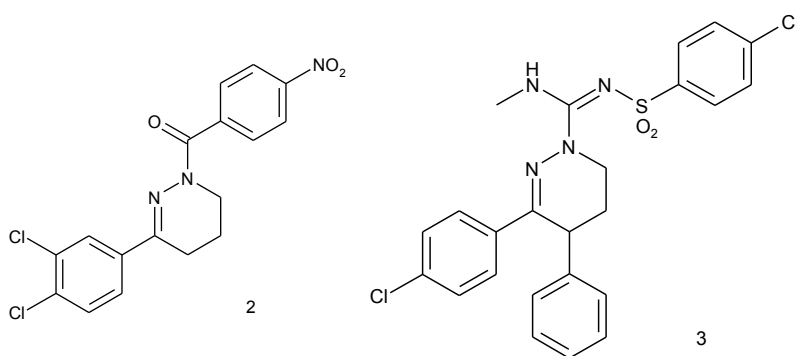
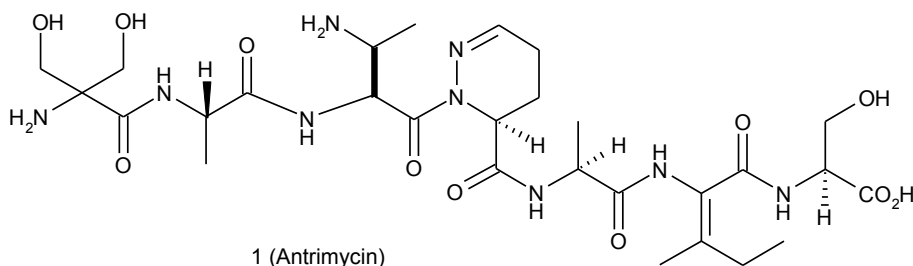
UA 131055 C2

Винахід стосується способу синтезу 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів, який проводять з 4-хлорбутаноїлфероцену та гідрохлориду монозаміщеного гідразину, що має формулу $\text{Cl}^+\text{H}_3\text{N}-\text{NH}-\text{R}$, де $\text{R}=\text{i-Pr}$, CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, а вихідні речовини кип'яють у бензені протягом 16-24 годин з насадкою Діна-Старка для відділення води в присутності ацетату натрію (NaOAc , 3 екв.) як основи і тетрабутиламонію броміду ($n\text{-Bu}_4\text{NBr}$, 10 моль. %) як каталізатора міжфазного переносу.

Винахід стосується синтетичної органічної хімії, а саме нового способу синтезу 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів, які можуть знайти використання як біологічно активні речовини в медичній та фармацевтичній хімії.

На сьогодні серед важливих сполук, що включають заміщений 1,4,5,6-тетрагідропіридазиновий фрагмент, є такі засоби, як природний антибактеріальний препарат Antrimycin (1), активний проти *Mycobacterium smegmatis* ATCC 607, а також ліганд рецептора прогестерона 2 та антагоніст канабіноїдного рецептора CB1 3 [1]. З іншого боку в недавньому огляді [2] наведено структури десятків перспективних фероценвмісних кандидатів на лікарські препарати проти різних видів раку, малярії, патогенних бактерій та грибків, вірусних захворювань та багато іншого.

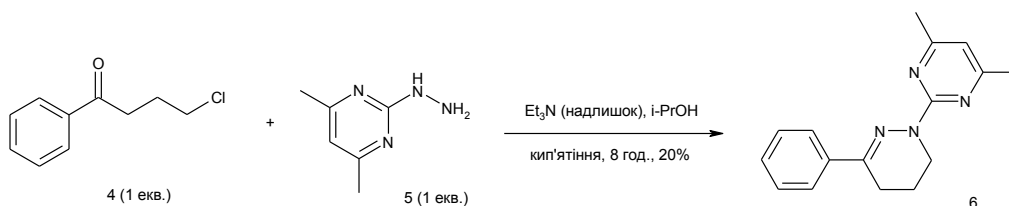
В цій роботі знайдено шлях поєднання в одній молекулі таких важливих фармакофорних фрагментів як фероценовий та тетрагідропіридазиновий.



Оскільки 1,4,5,6-тетрагідропіридазини, заміщені фероценовим фрагментом не відомі з наявної хімічної літератури, було проведено пошук схожих методів синтезу тетрагідропіридазинів на основі ароматичних гамма-хлоркетонів.

Прототипом способу синтезу, що заявляється, є спосіб синтезу 1,4,5,6-тетрагідропіридазинів описаний в патенті [3]. За цим способом ароматичний хлоркетон 4 реагує з гідразиним 5 в присутності надлишку триетиламіну в киплячому ізопропиловому спирті з утворенням продукту 6.

Головним недоліком прототипу є низький загальний вихід продукту (менше 25 %), а також і те, що описаний спосіб малоефективний саме у відношенні фероценвмісних сполук.

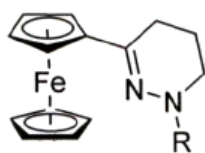


В основу винаходу поставлено задачу розробки нового більш зручного та ефективного способу синтезу фероценілзаміщених 1,4,5,6-тетрагідропіридазинів. Для розробки оптимальних

умов проведено оптимізацію умов синтезу на прикладі 1-ізопропіл-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазину 7.

Поставлена задача вирішується способом синтезу 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів загальної формули

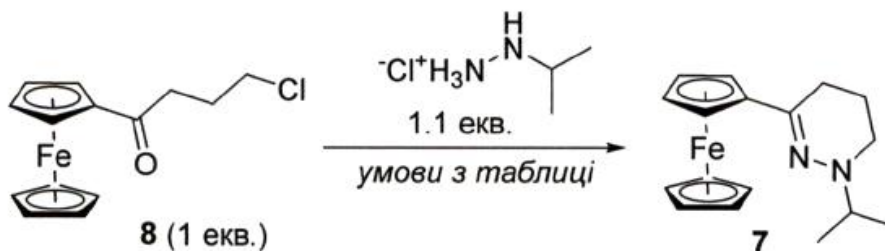
5



R = i-Pr, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, CH₂CH₂OMe,

який проводять виходячи з 4-хлорбутаноїлфероцену та відповідних алкілзаміщених гідразинів, де алкіл R=i-Pr, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, CH₂CH₂OMe, згідно з винаходом, вихідні речовини кип'яють у бензені протягом 16-24 год. з насадкою Діна-Старка для відділення води в присутності ацетату натрію (NaOAc, 3 екв.) в якості основи і тетрабутиламоній броміду (n-Bu₄NBr, 10 моль %) як каталізатора міжфазного переносу.

Вихідний 4-хлорбутаноїлфероцен 8 змішували з гідрохлоридом ізопропілгідразину і проводили реакцію в присутності різних основ (ацетат натрію, гідроксид натрію, фторид натрію, карбонат калію, триетиламін) в різних розчинниках при температурах від 20 °С до 80 °С. Результати досліджень з оптимізації умов синтезу підсумовано в таблиці.



Таблиця

Оптимізація умов синтезу 1-ізопропіл-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазину 7 (масштаб реакції 0.1 ммоль кетону, концентрація у розчиннику 0.1М)

№	Умови	Вихід продукту 7, %
1	3 екв. NaOAc, MeOH, 65 °С, 8 год.	5
2	3 екв. NaOAc, MeCN, 65 °С, 8 год.	20
3	1 екв. NaOAc, MeCN, кат. CH ₃ SO ₃ H, 20 °С, 8 год.	5
4	1 екв. NaOAc, AcOH, 20 °С, 8 год.	5
5	3 екв. NaOAc, i-PrOH, 65 °С, 8 год.	15
6	3 екв. NaOAc, діоксан, 65 °С, 8 год.	5
7	1 екв. NaOH, тетрагідрофуран, 65 °С, 8 год.	5
8	3 екв. NaOAc, ДМСО, 65 °С, 8 год.	25
9	3 екв. NaF, тетрагідрофуран, 65 °С, 8 год.	9
10	3 екв. K ₂ CO ₃ , тетрагідрофуран, 65 °С, 8 год.	6
11	3 екв. K ₂ CO ₃ , МТБЕ, 65 °С, 8 год.	5
12	3 екв. K ₂ CO ₃ , ДМСО, 65 °С, 8 год.	15
13	3 екв. NaF, MeCN, 65 °С, 8 год.	5
14	3 екв. NaF, ДМСО, 65 °С, 8 год.	5
15	3 екв. NaF, МТБЕ, 65 °С, 8 год.	5
16	3 екв. NaOAc, 10 моль% w-Bu ₄ NBr, МТБЕ, 65 °С, 8 год.	7
17	3 екв. NaOAc, МТБЕ, 65 °С, 8 год.	7
18	3 екв. NaOAc, МТБЕ, мол. сита 3А, 65 °С, 8 год.	10

20

19	3 екв. NaOAc, тетрагідрофуран, мол. сита 3А, 65 °С, 8 год.	7
20	3 екв. Et ₃ N, i-PrOH, 80 °С, 8 год.	10
21	3 екв. NaOAc, 10 моль% w-Bu ₄ NBr, бензол, 80 °С (кип'ятіння з насадкою Діна-Старка), 26 год.	37
22	3 екв. NaOAc, 10 моль% «-Bu ₄ NBr, бензол, 80 °С (кип'ятіння з насадкою Діна-Старка), 24 год.	37
23	3 екв. NaOAc, 10 моль% n-Bu ₄ NBr, бензол, 80 °С (кип'ятіння з насадкою Діна-Старка), 3 год.	10
24	3 екв. NaOAc, 10 моль% n-Bu ₄ NBr, бензол, 80 °С (кип'ятіння з насадкою Діна-Старка), 8 год.	15
25	3 екв. NaOAc, 10 моль% n-Bu ₄ NBr, бензол, 80 °С (кип'ятіння з насадкою Діна-Старка), 14 год.	24
26	3 екв. NaOAc, 10 моль% n-Bu ₄ NBr, бензол, 80 °С (кип'ятіння з насадкою Діна-Старка), 16 год.	29

Як можна бачити з таблиці, час проведення реакції менше 16 годин призводить до незадовільних виходів, а збільшення часу понад 24 години не є доцільним, оскільки не призводить до збільшення виходу.

Приклад синтезу 1.

1-Ізопропіл-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин 7. До розчину 290 мг (1 ммоль) хлорбутаноїлфероцену 8 [4] в 25 мл бензену додавали 122 мг (1.1 ммоль) гідрохлориду ізопропілгідрозину, 240 мг (3 ммоль) ацетату натрію та 32 мг (10 моль%) тетрабутиламоній броміду (n-Bu₄NBr). Суміш кип'ятили при 80 °С з насадкою Діна-Старка в атмосфері аргону протягом 24 год. Після охолодження додавали силікагель та випарювали розчинник у вакуумі. Продукт виділяли колонковою хроматографією з елюентом етилацетат-гексан (1:5). Вихід продукту 116 мг (37 %). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.70, золотисто-жовті кристали, т.пл. 77-83 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.ч.: 1.16 д (6H, J=6.6 Гц), 2.04 м (2H), 2.40 т (2H, J=7.0 Гц), 2.82 т (2H, J=6.0 Гц), 3.35 септ (1H, J=6.6 Гц), 4.11 с (5H), 4.18 м (2H), 4.53 м (2H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 126 МГц), δ, м.ч.: 19.06, 20.62, 23.39, 43.75, 56.44, 65.37, 68.49, 69.14, 86.13, 143.04. Мас-спектр (EI), m/z (I_{відн.}, %): 311.2 [M+H] (20), 310.2 [M] (100), 295.2 (41), 252.1 (30), 229.1 (63), 147.7 (27), 121.0 (31), 56.0 (16).

Приклад синтезу 2.

1-(1,1-Дифторетил)-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин 9. До розчину 290 мг (1 ммоль) хлорбутаноїлфероцену 8 [4] в 25 мл бензену додавали 146 мг (1.1 ммоль) гідрохлориду 1,1-дифторетилгідрозину, 240 мг (3 ммоль) ацетату натрію та 32 мг (10 моль%) тетрабутиламоній броміду (n-Bu₄NBr). Суміш кип'ятили при 80 °С з насадкою Діна-Старка в атмосфері аргону протягом 24 год. Після охолодження додавали силікагель та випарювали розчинник у вакуумі. Продукт виділяли колонковою хроматографією з елюентом етилацетат-гексан (1:5). Вихід продукту 123 мг (37 %). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.65, помаранчеві кристали, т.пл. 79-85 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.ч.: 2.05 м (2H), 2.43 т (2H, J=6.2 Гц), 2.98 т (2H, J=5.5 Гц), 3.36 тд (2H, J=14.3, 3.6 Гц), 4.13 с (5H), 4.25 м (2H), 4.52 м (2H), 6.13 тт (1H, ²J(H-F) = 56.4 Гц, V(H-F) = 4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 151 МГц), δ, м.ч.: 20.44, 22.65, 48.68, 60.25, 60.42, 60.59, 65.53, 69.94, 69.22, 84.84, 115.77 т (J=241.4 Гц), 145.81. Мас-спектр (EI), m/z (I_{відн.}, %): 333.2 [M+H] (20), 332.3 [M] (100), 281.3 (18), 252.2 (12), 211.1 (15), 159.2 (17), 140.7 (24), 121.1 (22), 56.0 (11).

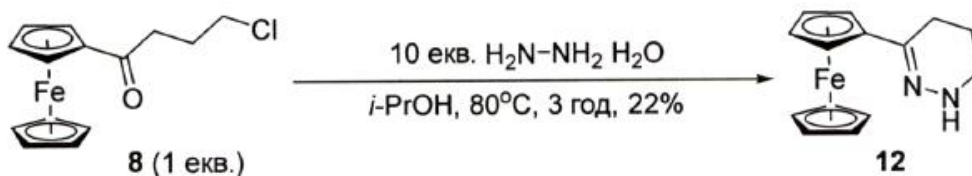
Приклад синтезу 3.

1-(1,1,1-Трифторетил)-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин 10. До розчину 290 мг (1 ммоль) хлорбутаноїлфероцену 8 [4] в 25 мл бензену додавали 166 мг (1.1 ммоль) гідрохлориду 1,1,1-трифторетилгідрозину, 240 мг (3 ммоль) ацетату натрію та 32 мг (10 моль%) тетрабутиламоній броміду (n-Bu₄NBr). Суміш кип'ятили при 80 °С з насадкою Діна-Старка в атмосфері аргону протягом 16 год. Після охолодження додавали силікагель та випарювали розчинник у вакуумі. Продукт виділяли колонковою хроматографією з елюентом етилацетат-гексан (1:5). Вихід продукту 28 мг (8 %). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.63, золотисто-жовті кристали, т.пл. 83-88 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.ч.: 2.04 м (2H), 2.37 т (2H, J=6 Гц), 3.22 т (2H, J=5.8 Гц), 3.77 кв (2H, V(H-F) = 9.3 Гц), 4.15 с (5H), 4.34 м (2H), 4.63 м (2H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 126 МГц), δ, м.ч.: 20.42, 22.47, 47.46, 58.63, 58.88, 59.12, 59.36, 65.74, 69.82, 70.31, 87.41, 126.37 к (J=562.3, 277.9 Гц), 144.68. Мас-спектр (EI), m/z (I_{відн.}, %): 351.2 [M+H] (20), 350.2 [M] (100), 238.1 (10), 211.1 (16), 140.7(20), 121.1 (17).

Приклад синтезу 4.

1-(1-метоксиетил)-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин 11. До розчину 290 мг (1 ммоль) хлорбутаноїлфероцену 8 [4] в 25 мл бензену додавали 139 мг (1.1 ммоль) гідрохлориду 1-метоксиетилгідразину, 240 мг (3 ммоль) ацетату натрію та 32 мг (10 моль%) тетрабутиламоній броміду ($n\text{-Bu}_4\text{NBr}$). Суміш кип'ятили при 80 °С з насадкою Діна-Старка в атмосфері аргону протягом 24 год. Після охолодження додавали силікагель та випарювали розчинник у вакуумі. Продукт виділяли колонковою хроматографією з елюентом етилацетат-гексан (1:5). Вихід продукту 110 мг (34 %). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.45, помаранчеве масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 2.01-2.09 м (2H), 2.42 т (2H, $J=6.9$ Гц), 2.91 т (2H, $J=5$ Гц), 3.19 т (2H, $J=5.5$ Гц), 3.36-3.43 с (3H), 3.71 т (2H, $J=5.5$ Гц), 4.08-4.16 с (5H), 4.17-4.25 м (2H), 4.52 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц), δ , м.ч.: 20.45, 22.92, 48.73, 58.16, 59.01, 65.46, 68.70, 69.16, 70.65, 85.60, 144.64. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 327.2 [M+H] (22), 326.2 [M] (100), 281.1 (80), 252.1 (32), 211.0 (20), 159.1 (45), 129.1(22), 121.0(30).

Оскільки незаміщений по атому нітрогену 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин 12 представляє велику цінність як вихідний синтон для подальшої трансформації, а за наведеним вище способом він не синтезується, то спеціально для синтезу такого продукту було розроблено іншу методику з використанням надлишку водного гідрозингідрату, завдяки якій вдалося синтезувати продукт 12.



3-Фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин 12. До розчину 1 г (3.44 ммоль) хлорбутаноїлфероцену 8 [4] в 10 мл ізопропанолу додають 1.67 мл (34.4 ммоль) гідрозин гідрату $\text{N}_2\text{H}_4\text{H}_2\text{O}$ та кип'ять зі зворотним холодильником 3 години. Охолоджують до 0 °С, відфільтровують осад, що випав, промивають охолодженим ізопропанолом та сушать. Вихід продукту 0.20 г (22 %). R_f (етилацетат-гексан 1:1) 0.56, т.пл. 98-104 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.ч.: 1.20 с (1H), 2.03 м (2H), 2.48 м (2H), 3.08 м (2H), 4.12 с (5H), 4.22 м (2H), 4.48 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц), δ , м.ч.: 19.67, 22.76, 29.65, 41.94, 64.76, 68.26, 68.51, 142.67. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 269.0 [M+H] (18), 268.0 [M] (100), 239.0 (12), 238.0 (18), 210.9(17), 121.0(46), 55.9(29).

Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C вимірювали на радіоспектрометрах Bruker (робочі частоти генератора 400 та 500 МГц) для розчинів сполук у дейтерохлороформі. Мас-спектри виміряно методом газової хроматомаспектрометрії з використанням Shimadzu GCMS QP2010. Проходження реакцій та чистоту синтезованих сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії на пластинах Silufol UV-254 в етилацетаті та його сумішах із гексаном, проявник - розчин марганцевокислого калію.

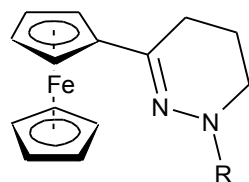
У порівнянні з прототипом спосіб, що заявляється є простішим, не потребує стадії екстракції та в ряді випадків приводить до цільових продуктів із вдвічі більшою ефективністю. Запропонований спосіб розширює можливості синтетичних підходів до аналогічних функціоналізованих 1,4,5,6-тетрагідропіридазинів з фармакофорним фероценовим фрагментом.

Джерела інформації:

1. Diastereoselective synthesis of functionalized tetrahydropyridazines containing indole scaffolds via an inverse-electron-demand aza-Diels-Alder reaction / T. Chen, C. Che, Z. Guo, X.-Q. Dong, C.-J. Wang // Org. Chem. Front. - 2021. - Vol. 8, № 16. - P. 4392-4398.
2. Ferrocene-based drugs, delivery nanomaterials and fenton mechanism: state of the art, recent developments and prospects / C. Ornelas, D. Astruc // Pharmaceuticals. - 2023. - Vol. 15, № 8. - номер статті 2044.
3. Патент EP0515041 A2, IPC C07D 403/04, A01N 43/54, A01N 43/58, C07D 401/04, C07D 401/14. Fungicidal pyrazoles, pyrazolines and tetrahydropyridazines / Chang Z. - Y., M.A. Hanagan, T.P. Selby, D.A. Frasier // E.I. Du Pont de Nemours and Co. - № 92303669.3; application date: 23.04.1992; publication date: 25.11.1992. Bulletin 92/48.
4. Design and synthesis of pyrrolidinyl ferrocene-containing ligands and their application in highly enantioselective rhodium-catalyzed olefin hydrogenation / X. Li, T.B. Brennan, C Kingston, Y. Ortin, P.J. Guiry // Molecules. - 2022. - Vol. 27, № 18. - номер статті 6078.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб синтезу 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів загальної формули:



5

R=i-Pr, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, CH₂CH₂OMe,

який проводять з 4-хлорбутаноїлфероцену та гідрохлориду монозаміщеного гідазину, що має формулу $\text{Cl}^+\text{H}_3\text{N}-\text{NH}-\text{R}$, де R=i-Pr, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, CH₂CH₂OMe, який **відрізняється** тим, що вихідні речовини кип'ятять у бензені протягом 16-24 годин з насадкою Діна-Старка для відділення води в присутності ацетату натрію (NaOAc, 3 екв.) як основи і тетрабутиламонію броміду (*n*-Bu₄NBr, 10 моль. %) як каталізатора міжфазного переносу.

10