

Received: July 18, 1990; accepted: September 14, 1990

## SYNTHESE DE PYRAZOLO [1,5-a] PYRIMIDINES F-ALKYLEES

Joelle FABRON, Raphaël PASTOR et Aimé CAMBON

Laboratoire de chimie organique du Fluor. Université de Nice-Sophia Antipolis. Parc Valrose.  
06034 Nice Cédex (France)

### SUMMARY

In this paper we report the preparation of 5,7-dimethylpyrazolo [1,5-a] pyrimidines substituted in position 2 by a long linear perfluoroalkyl chain ( $C_7F_{15}$ ). These compounds are obtained by action of acetylacetone with 5(3)-F-alkyl 3(5)-aminopyrazoles. In some cases the reaction intermediate may be isolated and a two step mechanism is suggested to explain the synthesis of these new F-alkyl nitrogen fused heterocycles.

### RESUME

Dans ce travail nous présentons une préparation de 5,7-diméthylpyrazolo [1,5-a] pyrimidines substituées en 2 par une chaîne F-alkyle longue ( $C_7F_{15}$ ). Ces composés sont obtenus par cyclocondensation de l'acétylacétone avec des 3(5)-amino 5(3)-F-alkyl pyrazoles. Dans certains cas l'intermédiaire isolé nous a permis de proposer un mécanisme en deux étapes rendant compte de la formation de ces hétérocycles azotés condensés.

### INTRODUCTION

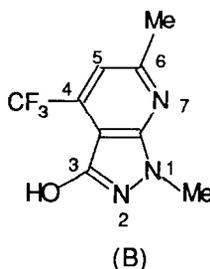
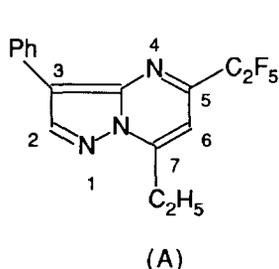
Les structures hétérocycliques azotées se retrouvent dans de nombreux médicaments. L'introduction d'une chaîne F-alkyle\* sur de tels substrats modifie leurs propriétés physiques, chimiques, biologiques [3]. Les molécules, ainsi créées, sont douées de propriétés tensioactives et sont absorbées différemment au niveau des membranes cellulaires.

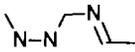
---

\* Nous appelons chaînes F-alkyle = R<sub>F</sub> un groupement de type  $C_nF_{2n}$  et nous utilisons dans ce mémoire les règles de nomenclature préconisées par J.A. YOUNG [1,2].

Il nous a paru intéressant de réaliser la synthèse de pyrazolo [1,5-a] pyrimidines et pyrazolo [3,4-b] pyridines F-alkylées à longue chaîne, homologues structuraux d'agents CNS\*\* hydrocarbonés, afin d'étudier une éventuelle interaction avec la membrane de la cellule nerveuse. Malheureusement l'introduction directe d'une chaîne perfluorée est souvent malaisée. Aussi avons nous auparavant préparé les intermédiaires de synthèse porteurs de la chaîne F-alkyle précurseurs des hétérocycles envisagés.

La littérature ne renferme que peu d'exemples de pyrazolo [1,5-a] pyrimidines et pyrazolo [3,4-b] pyridines substituées soit par un atome de fluor [4], soit par une chaîne fluorée courte ( $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5$ ) [5-11] sur la partie hétérocyclique. (cf. schémas A et B).



L'enchaînement  semble indispensable aux activités pharmacologiques [5,6]. Aussi nous sommes nous attachés à synthétiser des dérivés pyrazolo [1,5-a] pyrimidines (structure A) et pyrazolo [3,4-b] pyridines (structure B) porteurs d'une chaîne fluorée longue en position 2 sur le noyau pyrazole.

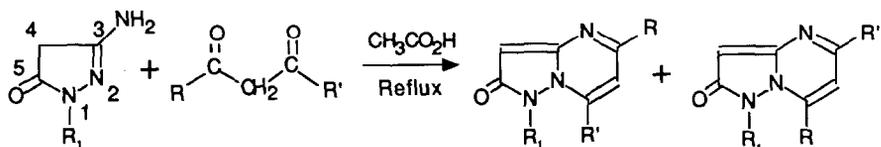
#### METHODE UTILISEE

En série hydrocarbonée, comme en série fluorée, la principale voie d'accès aux cycles pyrazolo [1,5-a] pyrimidines et pyrazolo [3,4-b] pyridines est la cyclocondensation en milieu acide (généralement acide acétique au reflux) de 3(5)-aminopyrazoles avec des dérivés 1,3-difonctionnalisés: cétones ou esters  $\alpha,\beta$ -insaturés (acrylate d'éthyle) ou composés 1,3-dicarbonylés [8,9,12-17].

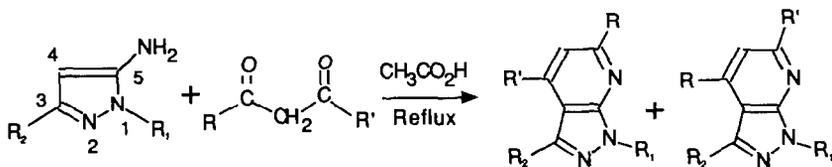
Dans le cas le plus général d'une  $\beta$ -dicétone dissymétrique cette réaction est très complexe et peut conduire:

\*\* Agents CNS = agents actifs sur le système nerveux central.

-avec un 3-aminopyrazole: à deux isomères pyrazolo [1,5-a] pyrimidines [5]



-avec un 5-aminopyrazole: à deux isomères pyrazolo [3,4-b] pyridines [9]

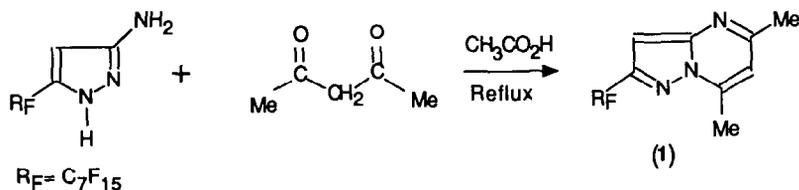


#### PREPARATION DES 2-F-ALKYL PYRAZOLO [1,5-a] PYRIMIDINES

Pour éviter tout problème d'isomérisation, nous avons condensé l'acétylacétone ( $\beta$ -dicétone symétrique) avec des 5(3)-aminopyrazoles F-alkylsubstitués en position 3(ou5), ces composés ayant été préalablement synthétisés par condensation de l'hydrazine sur les 2-F-alkylpropionitriles [18].

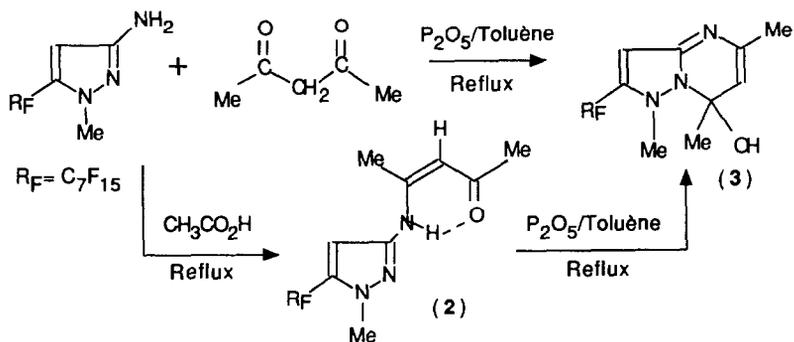
Selon l'aminopyrazole utilisé les résultats différent. Trois cas sont observés:

1- avec le 3-amino 5-F-alkyl pyrazole.



Cette réaction conduit directement au dérivé pyrazolo [1,5-a] pyrimidine attendu avec un excellent rendement.

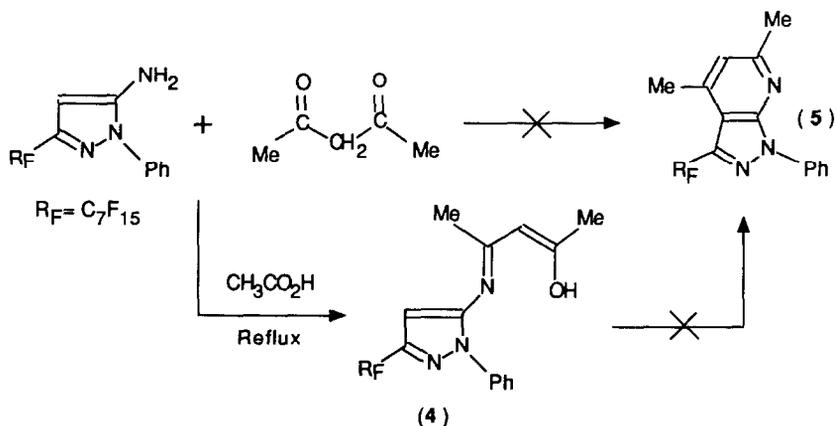
## 2- avec le 3-amino 5-F-alkyl 1-méthylpyrazole.



Dans les mêmes conditions que précédemment, (acide acétique au reflux) nous obtenons l'intermédiaire réactionnel à chaîne ouverte (2) qui peut ensuite être cyclisé en présence d'un agent de déshydratation ( $P_2O_5$ ).

Le dérivé pyrazolo [1,5-a]pyrimidine (3) peut également être préparé directement à partir des réactifs de départ en opérant dans le toluène en présence d'anhydride phosphorique.

## 3- avec le 5-amino 3-F-alkyl 1-phénylpyrazole.



Dans ce cas, quelles que soient les conditions opératoires, acide acétique ou  $P_2O_5$  en milieu toluène, le noyau pyrazolo [3,4-b] pyridine n'est jamais obtenu. Seul l'imine (4), produit de monocondensation, est isolée et la cyclisation n'a pas lieu.

Remarquons que contrairement à la série hydrocarbonée, la cyclisation n'a jamais lieu sur le carbone  $C_4$  des aminopyrazoles F-alkylés, même si elle reste la seule possibilité.

La chaîne F-alkyle en 3 inhibe complètement le carbone en  $\alpha(C_4)$ . Nous avons déjà mis ce fait en évidence lors des réactions de bromation et de nitration des F-alkylpyrazoles[19,20].

## MECANISME

Les intermédiaires énamine (2) ou imine (4) isolés nous conduisent à proposer un mécanisme en deux étapes:

1-*attaque nucléophile* du groupement amino (en 3 ou 5) du pyrazole sur l'acétylacétone qui conduit dans une première étape aux intermédiaires énamine ou imino isolés dans le cas où le pyrazole est N-substitué ( $R_1 = Ph$  ou Me).

2-*cyclisation*. L'attaque électrophile en 4 n'étant pas permise, la seule possibilité de cyclisation reste l'azote du cycle pyrazolique. Ceci est impossible dans le cas d'un azote substitué, et effectif dans le cas des 3-aminopyrazole.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Points de fusion : donnés non corrigés, Buchi-Tottoli .

CPV: Girdel 3000; ionisation de flamme; OV1 XE60, 60/80 (3,1m) et SE30 10% chromosorb WMMDS, 80/100 (1,3m).

Spectres de RMN:  $^1H$  Brucker W80;  $^{19}F$  Brucker WH90DS

Spectres IR: Leitz-Wetzlar III G.

Spectres de masse: Nermag R-10-10-B; IE; 70eV

### Synthèse des pyrazolo [1,5-a] pyrimidines

#### Méthode A

Dans un ballon de 50ml, muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'une agitation magnétique, on introduit 0,010 moles de 3(5)-F-alkyl 5(3)-aminopyrazole en solution dans 15 ml d'acide acétique glacial. 0,011 moles d'acétylacétone préalablement purifiée, en solution dans 15 ml d'acide acétique glacial, sont alors ajoutées goutte à goutte en agitant, à 0°C, au mélange réactionnel.

L'addition terminée, on laisse revenir à température ambiante puis on chauffe au reflux (120°C) pendant 2h.

L'acide acétique est chassé sous vide et le résidu repris à l'éther. La phase étherée est lavée plusieurs fois à l'eau et séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Après évaporation du solvant, on obtient un solide beige qui est purifié par recristallisation ou sublimation.

### Méthode B

Dans un ballon de 100ml équipé d'un réfrigérant, d'une agitation magnétique et contenant 40ml de toluène anhydre, on introduit 20g (10 à 20 fois le poids de l'aminopyrazole) d'acide phosphorique à 84% et 0,3 moles de 3(5)-amino 5(3)-F-alkylpyrazole. Sous azote, à 0°C, on ajoute goutte à goutte 0,033 moles d'acétylacétone.

Le mélange est chauffé deux heures à 110°C. Après être revenue à température ambiante, la solution est versée doucement dans un erlen contenant environ 80ml d'eau froide et maintenu dans un bain de glace.

Après neutralisation par une solution de soude 2N, le mélange est extrait à l'éther. La phase organique est lavée, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et les solvants sont chassés sous vide. Le résidu est recristallisé dans l'eau ou le mélange éthanol-eau (3/1) ou dans le benzène.

#### 5,7-diméthyl 2-F-heptylpyrazolo [1,5-a] pyrimidine(1)

Suivant la méthode A, la condensation de 0,011 moles (1,1g) d'acétylacétone avec 0,010 moles (4,5g) de 3-amino 5-F-heptylpyrazole conduit après recristallisation dans le benzène à 3,8g (R<sup>t</sup> = 85%) de pyrazolo [1,5-a] pyrimidine (solide blanc) F=111°C.

Analyse élémentaire, exp(calc): C% 34,94 (34,97); H% 1,54 (1,55); F% 55,18 (55,32); N% 8,13 (8,10)

IR(cm<sup>-1</sup>): 1660 à 1530 (ν noyaux aromatiques azotés), 1300-1100 (ν CF).

Masse: M+ = 515 :2%; 146 (M-C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>):(20%); 69 (CF<sub>3</sub>):(10%).

RMN <sup>1</sup>H (ppm/TMS): 6,8 H<sub>3</sub>, 6,7 H<sub>6</sub>, 2,9 (6H) Me<sub>5</sub> et Me<sub>7</sub>.

RMN <sup>19</sup>F(ppm/CFCI<sub>3</sub>): -110,8 (CF<sub>2α</sub>), -122,7 (8F), -126,6 (CF<sub>2ω</sub>), -81,4 (CF<sub>3</sub>)

#### 5-F-heptyl N-(1-méthyl 3-oxo 1-butényl) 3-amino 1-méthylpyrazole(2)

Utilisant la méthode A, en faisant réagir 0,011 moles (1,1g) d'acétylacétone sur 0,010 moles (4,5g) de 3-amino 5-F-heptyl 1-méthylpyrazole dans l'acide acétique au reflux, on obtient après sublimation à 70°C sous 0,1mmHg, 4,38g (R<sup>t</sup>=80%) de 5-F-heptyl N-(1-méthyl 3-oxo 1-butényl) 3-amino 1-méthylpyrazole. (2).

Analyse élémentaire, exp (calc): C% 35,24 (35,12); H% 2,18 (2,19); F% 52,14 (52,09); N% 7,66 (7,68).

IR (cm<sup>-1</sup>): 1680 (ν<sub>C=O</sub>), 1600 à 1400 (ν noyau aromatique azoté), 1300-1100 (ν<sub>CF</sub>).  
 Masse: M<sup>+</sup>= 547: 70%; 532(M-CH<sub>3</sub>):100%; 504(M-CO-CH<sub>3</sub>): 90%; 69(CF<sub>3</sub>):7%.  
 RMN <sup>1</sup>H (ppm/TMS): 8,9 (2H) NH et OH, 6,3 H<sub>4</sub>, 5,2 H éthylénique, 3,9 (3H)Me<sub>1</sub>, 2,2 (3H)Me.  
 RMN <sup>19</sup>F (ppm/CFCl<sub>3</sub>): -107,8 (CF<sub>2α</sub>), -122,9-121,9(8F), -126,4(CF<sub>2ω</sub>), -81,3 (CF<sub>3</sub>).

2-F-heptyl 7-hydroxy 1,5,7-triméthylpyrazolo [1,5-a] pyrimidine (3)

Selon le mode opératoire B et avec les mêmes quantités de réactifs que pour (2) nous obtenons 4g (R<sup>t</sup>=74%) de 2-F-heptyl 7-hydroxy 1,5,7-triméthylpyrazolo [1,5-a] pyrimidine (3): F= 88°C.

Analyse élémentaire,exp (calc): C% 35,29 (35,12); H%2,19 (2,19); F% 52,36 (52,09); N% 7, 70 (7,68)

IR(cm<sup>-1</sup>): 3400 (ν<sub>OH</sub>), 1600- 1400 (vibration cycle pyrazolique), 1300-1100 (ν<sub>CF</sub>).  
 Masse: M<sup>+</sup>=547: 3%; 532(M-CH<sub>3</sub>):6%; 528(M-F): 29%; 515(M-CH<sub>3</sub>-OH): 60%; 228 (M-C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>): 100%; 69 (CF<sub>3</sub>): 48%.

RMN <sup>1</sup>H (ppm/TMS): 7,1 H<sub>3</sub>, 6,8 H<sub>6</sub>, 6,5 OH<sub>7</sub>, 4 (3H) Me<sub>1</sub>, 2,8 (3H) Me<sub>5</sub>, 2,7 (3H)Me<sub>7</sub>.  
 RMN <sup>19</sup>F (ppm/CFCl<sub>3</sub>): -111,5 (CF<sub>2α</sub>), -122,7-122,4 (8H), -127,2 (CF<sub>2ω</sub>), -81,9(CF<sub>3</sub>).

3F-heptyl N-(4-hydroxy 1-méthyl 2-butényl) 5-amino 1-phénylpyrazole(4)

Selon la méthode A, en faisant réagir 0,011moles (1,1g) d'acétylacétone sur 5,27g de 5-amino 3-F-heptyl 1-phénylpyrazole nous obtenons après recristallisation dans l'éthanol 4,26g (R<sup>t</sup>=70%) de (4): F= 79°C.

Analyse élémentaire,exp (calc):C% 41,24 (41,40); H% 2,31 (2,28); F% 46,88 (46,78); N% 6,88 (6,89).

IR(cm<sup>-1</sup>): 3300 (ν<sub>OH</sub>), 1600-1350 (cycle pyrazolique), 1300-1100 (ν<sub>CF</sub>).

Masse: M<sup>+</sup>= 609: 44%; 290 (M-C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>): 45%; 77 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>): 100%; 69 (CF<sub>3</sub>): 21%.

RMN <sup>1</sup>H (ppm/TMS): 12,4 (1H, large) OH, 7,4 (5H) Ph<sub>1</sub>, 6,4 H<sub>4</sub>, 5,3 H éthylénique, 2,1-1,9 (3H)Me.

RMN <sup>19</sup>F (ppm/CFCl<sub>3</sub>): -110,9 (CF<sub>2α</sub>), -112,7-122,0 (8F), -126,6 (CF<sub>2ω</sub>), -81,3(CF<sub>3</sub>).

REFERENCES

- 1 J. A. YOUNG, J.Chem.Doc., **14** (1974) 96 .
- 2 J. A. YOUNG, J.Fluorine Chem., **6** (1975) 571 .
- 3 J. GREINER, R. PASTOR, V. BAYER, A. CAMBON, Bull.Soc.Chim. Fr., **6** (1987) 1356.

- 4 J. P. DURZA, J. D. ALBRIGHT, US Pat. 4 178 449 (1979). Chem. Abstr. 92 (1980) 111055.
- 5 a)K.C. JOSHI, V. N. PATHAK, U. GARG, J.Indian Chem.Soc., 58 (1981) 1181.  
b)K. C. JOSHI, V. N. PATHAK, U. GARG, J.Heterocycl.Chem., 16 (1979) 1141.
- 6 K. C. JOSHI, K. DUBEY, J.Prakt.Chem., 321 (1979) 2341.
- 7 a)R. BALICKI, P. NANKTA-NAMIRSKI, Pol.J.Chem., 54 (1980) 2175.  
b)R. BALICKI, P. NANKTA-NAMIRSKI, Pol.J.Chem., 56 (1982) 1125.  
c)R. BALICKI, Pol.J.Chem., 57 (1983) 413, 789, 1251.
- 8 P. NANKTA-NAMIRSKI, L. KACZMAREK, Pol. Pat. 101 092 (1979). Chem. Abstr. 93 (1980) 95267.
- 9 K. C. JOSHI, V. N. PATHAK, J.Fluorine Chem., 15 (1980) 3245.
- 10 R. K. ROBINS, D. O'BRIEN, T. NOVINSON, US Pat. 4 093 617 (1978). Chem. Abstr. 89 (1978) 215428.
- 11 T. KURIHARA, K. NASU, F. ISHIMORI, T. TANI, J.Heterocycl.Chem., 18 (1981) 163.
- 12 E. M. ZAYED, S. A. S. GHOSLAN, A. A. H.IBRAHIM, Monatsh.Chem., 115 (1984) 431.
- 13 C. CHARAKRAVORTI, P..K. S. GUPTA, S. CHAUDHURI, A. RAYCHAUDUN, Indian J.Chem., 16B (1978) 161.
- 14 T. DENZEL, H. HOEN, US Pat. 3 855 675 (1974), Chem. Abstr. 83 (1975) 58813x. Chem. Abstr. 87 (1977) 39477g. US Pat. 4 038 281 (1977) Chem. Abstr. 87 (1977) 168028h.
- 15 T. DENZEL, Can. Pat. 1 003 419 (1977), Chem. Abstr. 87 (1977) 43702y.
- 16 M. H. ELNADGI, D. H .FLEITA, M. R. H EL MOGHAYAR, Tetrahedron, 63(1975) 31.
- 17 A. C. McKILLOP, R. J. KOBYLECKI, Heterocycles, 6 (1977)1355.
- 18 K. SENGU, R. K. ROBINS, J.Heterocycl.Chem., 19 (1982) 1565.
- 19 R. H. SPRINGER, M. K. DIMMITT, T. NOVINSON, D. E. O'BRIEN, R. K. ROBINS, L. N.SIMON, J. P. MILLER, J.Med.Chem., 19 (1976) 291.
- 20 R. J. J. DORGAN, J. PARRICK, J.Chem.Res.(S), (1979) 198.
- 21 B. B. GRAVILENKO, Zh.Org.Khim., 18 (1982) 1079.
- 22 Y. MAKISUMI, Chem.Pharm.Bull., 10 (1962) 612.
- 23 H. DORN, R. OZEGOWSKI, Ger. Offen 1 178 373 (1979), Chem. Abstr. 93 (1980) 132481n.
- 24 J. ROCH, E. MUELLER, B. NAR, Ger.Offen 2 643 763 (1978), Chem. Abstr. (1978) 6322r.
- 25 H. HOEN, US Pat. 3 935 222 (1976).
- 26 S. W. SCHNELLER, D. R. MOORE, J.Heterocycl.Chem., 15 (1978) 319.
- 27 J. FABRON, R. PASTOR, A. CAMBON, J.Fluorine Chem., 37 (1987) 371.
- 28 J. L. PEGLION, J. GREINER, R. PASTOR, A. CAMBON, Bull.Soc.Chim.Fr., II (1982) 89.