



УКРАЇНА

(19) UA (11) 55660 (13) U

(51) МПК

C07D 249/18 (2006.01)

C07D 471/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 4-АРИЛ(ГЕТАРИЛ)ІМІДАЗО[4,5-с]ПІРИДИНІВ

1

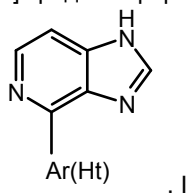
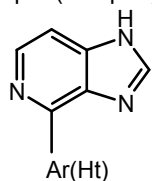
2

(21) u201005659

(22) 11.05.2010

(24) 27.12.2010

(46) 27.12.2010, Бюл.№ 24, 2010 р.

(72) СМОЛЯР МИКОЛА МИКОЛАЙОВИЧ,
АБРАМЯНЦЬ МАРГАРИТА ГРИГОРІВНА,
БОРОДКІН ЯРОСЛАВ СЕРГІЙОВИЧ, МАТВЄЄВА
ДАР'Я ІГОРІВНА(73) ІНСТИТУТ ФІЗИКО-ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ І
ВУГЛЕХІМІЇ ІМ. Л. М. ЛИТВИНЕНКА НАН УКРАЇНИ(57) Спосіб одержання 4-арил(гетарил)імідазо[4,5-
с]піридинів формули Iде Ar = C₆H₅ (а), 4-CH₃OC₆H₄ (б), 4-BrC₆H₄ (в), 4-
C₆H₅CH₂OC₆H₄ (г), 3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂ (д);Ht = піридин-3-іл (є), піридин-4-іл (ж), тієн-2-іл (з),
хінолін-8-іл (і), 1,3-диметил-2-оксобензімідазол-5-
іл (к), 1-феніл-3-метилпіразол-4-іл (л), 1,3-
дифенілпіразол-4-іл (м), N-бензиліндол-3-іл (н), 1-
феніл-2-хлор-4-метилпірол-3-іл (о),шляхом перетворення 4-арил(гетарил)спінацинів
при нагріванні, який **відрізняється** тим, що 4-
арил(гетарил)спінацини піддають взаємодії з
персульфатом амонію в середовищі 10 %-вої
сірчанної кислоти при температурі 75-80 °С в
присутності нітрату срібла впродовж 1 год., цільові
продукти виділяють відомим способом.Корисна модель відноситься до галузі
органічної хімії, до способу одержання 4-
арил(гетарил)імідазо[4,5-с]піридинів формули I

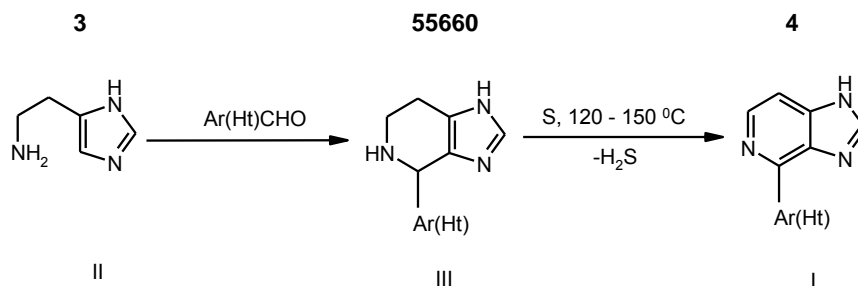
(I)

де Ar = C₆H₅ (а), 4-CH₃OC₆H₄ (б), 4-BrC₆H₄ (в),
4-C₆H₅CH₂OC₆H₄ (г), 3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂ (д);Ht = піридин-3-іл (є), піридин-4-іл (ж), тієн-2-іл
(з), хінолін-8-іл (і), 1,3-диметил-2-оксобензімідазол-5-іл (к), 1-феніл-3-метилпіразол-
4-іл (л), 1,3-дифенілпіразол-4-іл (м), N-
бензиліндол-3-іл (н), 1-феніл-2-хлор-4-метилпірол-
3-іл (о).4-Арил(гетарил)імідазо[4,5-с]піридини (I)
можуть використовуватись в якості синтонів для
отримання біологічно активних сполук з метою
приготування лікарських форм або композицій [1].Відомий спосіб одержання 4-
арил(гетарил)імідазо[4,5-с]піридинів [2, 3] полягає
в отриманні сполук формули I шляхом послідовних
перетворень виходячи з гістаміну (II) і
арил(гетарил)альдегідів за наступною схемою 1:

(13) U

(11) 55660

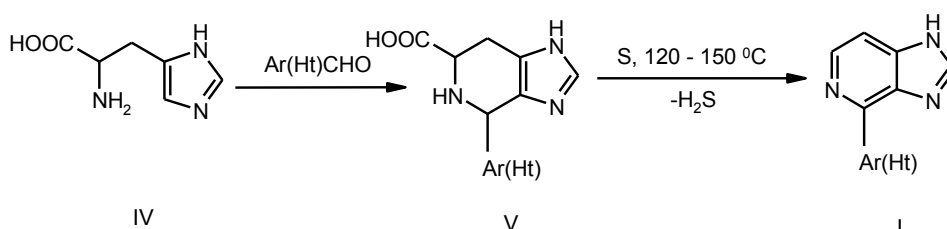
(19) UA



Як видно зі схеми 1, в наведеному способі для отримання сполук формули I використовуються проміжні 4-арил(гетарил)похідні спінацеаміну (III), які одержують взаємодією важкодоступного гістаміну (II), що дорого коштує, з арил- і гетарилальдегідами. Процес протікає при нагріванні 4-арил(гетарил)похідних спінацеаміну (III) в розчині диметилформаміду в присутності сірки при 120 - 150 °C протягом 2 -7 год. Недоліками даного способу є наступні фактори: в

ході процесу відбувається виділення токсичного газу - сірководню, висока температура процесу - 120 - 150 °C і використання вогнебезпечного розчинника -диметилформаміду.

В другому способі [2, 3] 4-арил(гетарил)імідазо[4,5-с]піридини (I) отримують шляхом послідовних перетворень виходячи з доступної природної амінокислоти гістидину (IV) за наведеною схемою 2:



Процес отримання сполук формули 1 полягає в нагріванні до 120-130°C 4-арил(гетарил)спінацинів (V) в розчині диметилформаміду з сіркою [2, 3].

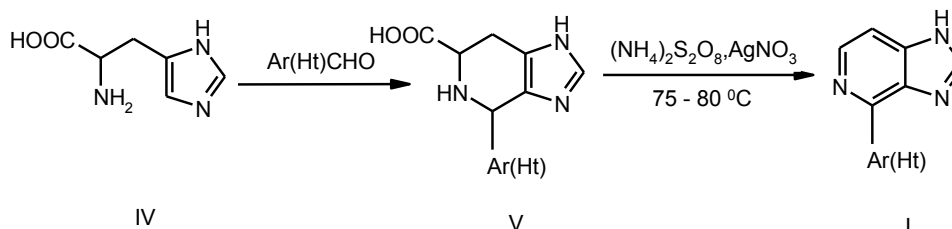
Наведений спосіб одержання 4-арил(гетарил)імідазо[4,5-с]піридинів (I) прийнято за прототип. До недоліків цього способу слід віднести наступне:

1. При отриманні 4-арил(гетарил)імідазо[4,5-с]піридинів (I) використовується пожежонебезпечний розчинник - диметилформамід.
2. Тривалість процесу -2-7 год та висока температура - 120 - 130 °C.
3. Виділення токсичного газу - сірководню.

В основу корисної моделі поставлено задачу зниження температури реакції, скорочення тривалості процесу, використання безпечних розчинників та усунення із процесу виділення токсичних газів.

Поставлена задача досягається шляхом перетворення 4-арил-(гетарил)спінацинів (V) при нагріванні, відрізняється від прототипу тим, що нагрівання відбувається з персульфатом амонію в середовищі 10 %-вої сірчаної кислоти і в присутності нітрату срібла в якості каталізатора, при температурі 75 - 80 °C протягом 1 год. Цільові продукти виділяють відомим способом.

Процес перебігає за схемою 3:



На відміну від прототипу, заміна дегідруючого засобу - сірки, на дегідруючу систему: H₂SO₄ (10%) - (NH₄)₂S₂O₈ - AgNO₃, дозволило розробити зручний в препаративному відношенні і ефективний спосіб синтезу 4-арил(гетарил)імідазо[4,5-с]піридинів.

Процес отримання 4-арил(гетарил)імідазо[4,5-с]піридинів протікає в м'яких умовах при температурі 75 - 80 °C і протягом 1 год без

виділення токсичних газів. Каталізатор (AgNO₃) по закінченню даного процесу виділяють у вигляді хлориду срібла. Технологія виділення та очищення 4-арил(гетарил)імідазо[4,5-с]піридинів досить проста. Кристалізація з води дозволяє досягти належної чистоти сполук I, вихід яких складає 53 - 88 %.

Для одержання сполук формули I були використані 4-арил-(гетарил)спінацини, які

отримані за відомими методиками [2, 3] з доступних гістидину (IV) та арил - і гетарилальдегідів (фірми виробники хімічних реактивів - «Merck», «Fluka», «Aldrich», «Lancaster», та ін.).

Приклад 1. Спосіб отримання 4-фенілімідазо[4,5-с]піридину (I а).

До розчину 5 ммоль 4-фенілспінацину (V а) в 10 мл 10 %-вої сірчаної кислоти, який містить 0.01 г азотнокислого срібла, при інтенсивному перемішуванні та температурі 75 - 80 °C додають 10 ммоль персульфата амонія в 5 мл води впродовж 0.5 год і витримують реакційну суміш в даних умовах 0.5 год. Суміш охолоджують і додають розчин 0.1 г хлориду натрію в 1 мл води. Відфільтровують хлорид срібла, що випадає в осад, доводять рН фільтрату до ~ 9 карбонатом натрію. Продукт реакції, що випадає в осад, відфільтровують і перекристалізують з води. Вихід 71 %, т.топл. 82 - 83 °C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.58 - 7.68 м (3H, C_6H_5), 7.74 д (1H, H^7 , J=5.7 Гц), 8.15 - 8.21 м (2H, C_6H_5), 8.47 д (1H, H^6 , J=5.7 Гц), 8.50 с (1H, H^2). Знайдено, %: C 73.75; H 4.73; N 21.45. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3$. Вирахувано, %: C 73.83; H 4.65; N 21.52.

Аналогічним шляхом отримують сполуки (I б-о) виходячи з 5 ммоль 4-арил(гетарил)спінацинів (V б-о), 10 %-вої сірчаної кислоти, 0.01 г азотнокислого срібла, 10 ммоль персульфата амонія. Процес отримання сполук формули I протікає при температурі 75 - 80 °C протягом 1 год.

4-(*n*-Метоксифеніл)імідазо[4,5-с]піридин (I б). Вихід 69 %, т.топл. 186 - 187 °C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.85 с (3H, OCH_3), 7.07 д (2H, H^{35} , C_6H_4 , J=6.2 Гц), 7.35 д (1H, H^7 , J=6.0 Гц), 8.12 с (1H, H^2), 8.31 д (2H, H^{26} , J=6.2 Гц), 8.45 д (1H, H^6 , J=6.0 Гц). Знайдено, %: C 69.20; H 4.98; N 18.55. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$. Вирахувано, %: C 69.32; H 4.92; N 18.66.

4-(*n*-Бромфеніл)імідазо[4,5-с]піридин (I в). Вихід 70 %, т.топл. 216 - 218 °C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.55 д (1H, H^7 , J=4.8 Гц), 7.72 д (2H, H^{35} , C_6H_4 , J=8.4 Гц), 8.30 с (1H, H^2), 8.39 д (2H, H^{26} , C_6H_4 , J=8.4 Гц), 8.53 д (1H, H^6 , J=4.8 Гц). Знайдено, %: C 52.51; H 3.08; N 15.25. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrN}_3$. Вирахувано, %: C 52.58; H 2.94; N 15.33.

4-(*n*-Бензилоксифеніл)імідазо[4,5-с]піридин (I г). Вихід 68 %, т.топл. 231 - 233 °C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.25 м (2H, CH_2), 7.32 д (2H, H^{35} , C_6H_4 , J=8.5 Гц), 7.37 - 7.47 м (5H, C_6H_5), 8.05 д (1H, H^7 , J=6.6 Гц), 8.37 д (2H, H^{26} , C_6H_4 , J=8.5 Гц), 8.53 д (1H, H^6 , J=6.6 Гц), 8.75 с (1H, H^2). Знайдено, %: C 75.67; H 5.13; N 13.88. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$. Вирахувано, %: C 75.73; H 5.03; N 13.94.

4-(3,4,5-Триметоксифеніл)імідазо[4,5-с]піридин (I д). Вихід 70 %, т.топл. 148 - 150 °C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.90 с (9H, 3OCH_3), 7.35 д (1H, H^7 , J=6.0 Гц), 7.79 с (2H, C_6H_2), 8.20 с (1H, H_2), 8.43 д (1H, H^6 , J=6.0 Гц). Знайдено, %: C 63.12; H 5.35; N 14.60. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$. Вирахувано, %: C 63.15; H 5.30; N 14.73.

4-(Піридин-3-іл)імідазо[4,5-с]піридин (I є). Вихід 67 %, т.топл. 253 - 255 °C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.63 т (1H, H^5), 7.69 д (1H, H^7 , J=5.6 Гц), 8.54 д (1H, H^6 , J=5.6 Гц), 8.55 с (1H, H^2), 8.72 д (1H, H^4 , J=7.2 Гц), 9.07 д (1H, H^6 , J=7.2 Гц),

9.94 с (1H, H^2). Знайдено, %: C 67.26; H 4.12; N 28.43. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4$. Вирахувано, %: C 67.33; H 4.11; N 28.56.

4-(Піридин-4-іл)імідазо[4,5-с]піридин (I ж). Вихід 65 %, т.топл. 273 - 275 °C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.60 д (1H, H^7 , J=5.3 Гц), 8.43 д (1H, H^6 , J=5.3 Гц), 8.47 с (1H, H^2), 8.61 д (2H, H^{26} , J=4.5 Гц), 8.65 д (2H, H^{35} , J=4.5 Гц). Знайдено, %: C 67.29; H 4.15; N 28.49. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4$. Вирахувано, %: C 67.33; H 4.11; N 28.56.

4-(Тієн-2-іл)імідазо[4,5-с]піридин (I з). Вихід 88 %, т.топл. 198 - 199 °C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.36 т (1H, H^4), 7.86 д (1H, H^7 , J=5.5 Гц), 8.03 д (1H, H^3 , J=4.6 Гц), 8.30 д (1H, H^6 , J=5.5 Гц), 8.41 д (1H, H^5 , J=4.6 Гц), 8.67 с (1H, H^2). Знайдено, %: C 59.63; H 3.52; N 20.79; S 15.78. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{S}$. Вирахувано, %: C 59.68; H 3.51; N 20.88; S 15.93.

4-(Хінолін-8-іл)імідазо[4,5-с]піридин (I і). Вихід 69 %, т.топл. >300 °C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.71 - 7.84 м (1H, H^6), 7.97 д (1H, H^7 , J=7.5 Гц), 8.20 - 8.27 м (2H, H^{45}), 8.55 д (1H, H^7 , J=7.6 Гц), 8.76 с (1H, H^2), 8.75 - 9.15 м (2H, H^{23}), 9.86 д (1H, H^6 , J=7.6 Гц). Знайдено, %: C 73.02; H 4.15; N 22.67. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4$. Вирахувано, %: C 73.15; H 4.09; N 22.75.

4-(1,3-Диметил-2-оксобензімідазол-5-іл)імідазо[4,5-с]піридин (I к). Вихід 63 %, т.топл. 227 - 228 °C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.33 с (6H, 2CH_3), 7.30 д (1H, H^7 , J=8.0 Гц), 7.84 д (1H, H^6 , J=8.0 Гц), 8.35 - 8.39 м (3H, C_6H_3), 8.78 с (1H, H^2). Знайдено, %: C 64.43; H 4.72; N 24.97. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$. Вирахувано, %: C 64.50; H 4.69; N 25.08.

4-(1-Феніл-3-метилпіразол-4-іл)імідазо[4,5-с]піридин (I л). Вихід 57 %, т.топл. 102-103 °C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.68 с (3H, CH_3), 7.20 - 7.80 м (6H, C_6H_5 , H^2), 8.20 - 8.42 м (2H, H^7 , H^5), 9.33 д (1H, H^6 , J=8.0 Гц). Знайдено, %: C 69.68; H 4.79; N 25.37. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5$. Вирахувано, %: C 69.80; H 4.76; N 25.44.

4-(1,3-Дифенілпіразол-4-іл)імідазо[4,5-с]піридин (I м). Вихід 53 %, т.топл. 175 - 177 °C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.30 - 7.75 м (10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.82 - 8.00 м (2H, H^2 , H^5), 8.35 д (1H, H^7 , J=7.5 Гц), 9.17 д (1H, H^6 , J=7.5 Гц). Знайдено, %: C 74.69; H 4.55; N 20.65. $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5$. Вирахувано, %: C 74.75; H 4.48; N 20.76.

4-(*N*-Бензиліндол-3-іл)імідазо[4,5-с]піридин (I н). Вихід 77 %, т.топл. 250 - 252 °C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.16 с (2H, CH_2), 7.00 т (1H, H^5), 7.19 т (1H, H^6), 7.31 - 7.40 м (9H, C_6H_5 , 7-Н, 6-Н, H^4), 7.83 с (1H, 2-Н); 7.95 д (1H, H^7 , J=8.0 Гц), 8.46 с (1H, 2-Н). Знайдено, %: C 77.59; H 5.06; N 17.16. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4$. Вирахувано, %: C 77.75; H 4.97; N 17.27.

4-(1-Феніл-2-хлор-4-метилпірол-3-іл)імідазо[4,5-с]піридин (I о). Вихід 67 %, т.топл. 150-152 °C. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 2.15 с (3H, CH_3), 7.21 с (1H, H^5), 7.25 - 7.50 м (5H, C_6H_5), 7.57 д (1H, H^7 , J=8.0 Гц), 7.83 д (1H, H^6 , J=8.0 Гц), 7.93 с (1H, H^2). Знайдено, %: C 66.08; H 4.30; N 18.09. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{Cl}$. Вирахувано, %: C 66.13; H 4.24; N 18.15.

Як видно з наведених прикладів, запропонований спосіб одержання 4-

арил(гетарил)імідазо[4,5-с]піридинів (I a-o) має перевагу по відношенню до прототипу:

1. Скорочення тривалості процесу до 1 год, температури реакції до 75 - 80 °С.

2. Виключення із процесу пожежонебезпечних розчинників та викидів в атмосферу токсичних продуктів.

Джерела інформації

1. Yutilov Yu.M. Imidazopyridines: 1- and 3-Deazapurines // Adv. Heterocycl. Chem. / Ed. A.R.

Katritzky. - New-York. "Acad. Press", 2005. - Vol. 89. -P. 161-278.

2. Смоляр Н.Н., Абрамянц М.Г., Ютилов Ю.М. Дегидрирование 4-фенил-замещенных спинацеамина и спинацина // Журн. орган, химии. - 2006. -Т. 42, вып. 4.-С. 560-563.

3. Смоляр Н.Н., Абрамянц М.Г., Завязкина Т.И., Матвеева Д.И., Бородкин Я.С., Волоский И.А. Синтез и дегидрирование 4-гетарил-производных спинацеамина и спинацина // Журн. орган, химии. - 2009. -Т. 45, вып. 8. - С. 1228-1231.