

УДК 547.834

Н.Н. Смоляр, Т.С. Коваль, Я.С. Бородкин, В.И. Еня

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 6-БРОМ-5-НИТРО-1,3-ДИГИДРОИМИДАЗО[4,5-*b*]-ПИРИДИН-2-ОНА И ЕГО N¹,N³-ДИАЛКИЛПРОИЗВОДНЫХ С ЦИКЛОАЛКИЛ(АРИЛ)АМИНАМИ

Взаимодействием 6-бром-5-нитроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она и его N¹,N³-диметил-, диэтил- и дибензилпроизводных с пиперидином, морфолином, анилином и *n*-анизидином получены 5-нитро-6-циклоалкил(арил)амино-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-оны и их 1,3-диалкилпроизводные. Проведена компьютерная оценка виртуальной биологической активности синтезированных соединений с помощью программы PASS.

ВВЕДЕНИЕ. Производные имидазо[4,5-*b*]пиридина относятся к числу ближайших аналогов пурина. Структурное подобие с пурином находит отражение и в их биологических свойствах. Выявлены эффективные антагонисты рецепторов ангиотензина II и наркотиков, анальгетики, антиоксиданты, антидепрессанты, а также соединения, проявляющие антивирусную, антимикробную, анти-туберкулезную, противоязвенную и противовоспалительную активность [1–8]. Разнообразная и ярко выраженная биологическая активность в ряду производных данного гетероцикла вызывает у исследователей интерес к синтезу и изучению свойств новых соединений этого класса, поиску эффективных лекарственных средств.

Полученные в результате исследования реакций электрофильного замещения имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-онов 6-бром(хлор)-5-нитро-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-оны и их N¹,N³-диалкилпроизводные [9] были изучены в реакциях нуклеофильного замещения с участием гидразингидрата. Выявлено, что при взаимодействии 6-бром(хлор)-5-нитро-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она и его N¹,N³-диметил- и дибензилзамещенных в избытке гидразингидрата происходит превращение *o*-бром(хлор)нитропиридинового фрагмента в 1-окси-1,2,3-триазоло-[4,5-*b*]пиридиновый, что приводит к образованию 5-оксиимидазо[4,5-*b*]1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридин-2-онов [10].

6-Бром-5-нитро-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он и его N¹,N³-диалкилпроизводные представляют интерес для изучения их взаимодействия с циклоалкил- и ариламинами, восстановления нитрогруппы до аминогруппы и последующего ее участия в реакциях циклообразования. Введение в структуру производных имидазо[4,5-*b*]пиридина, например, пиперидинового, морфолинового, *n*-ме-

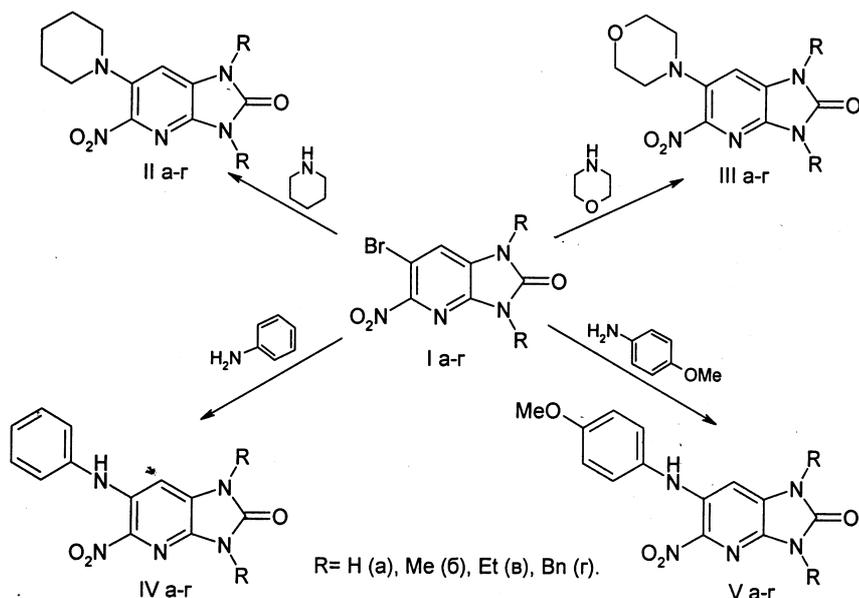
токсифенильного фрагментов может привести не только к усилению основного биологического эффекта, но и к значительному расширению спектра терапевтического действия.

Цель данной работы — изучение взаимодействия 6-бром-5-нитро-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она (I а) и его N¹,N³-диметил- (I б), диэтил- (I в) и дибензил- (I г) производных с циклоалкил(арил)аминами — пиперидином, морфолином, анилином и *n*-анизидином. Это исследование направлено на определение оптимальных условий протекания данного процесса, приводящего к максимальному выходу продуктов реакции.

ЭКСПЕРИМЕНТ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. При нагревании соединений I а–г с избытком пиперидина и морфолина при 140–150 °С в течение 4–5 ч происходит обмен брома на аминный остаток и образование 6-пиперидино- и 6-морфолино-5-нитроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-онов (II–III а–г) с выходами 51–74 %. Для связывания выделяющегося в процессе реакции бромоводорода применяли двукратный избыток циклоалкиламина подобно данным [11]. Состав и строение полученных соединений подтверждены данными элементного анализа и спектров ЯМР ¹H. В спектрах ЯМР ¹H синтезированных соединений, кроме сигналов N¹,N³-алкильных групп, присутствуют сигналы протонов пиперидинового и морфолинового циклов и синглетные сигналы протона Н⁷ (6.91–7.75 м.д.) пиридинового фрагмента.

Взаимодействие соединений I а–г с избытком анилина и *n*-анизидина при 150–160 °С в течение 5–6 ч приводит к образованию 6-ариламино-5-нитроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-онов (IV–V а–г) с выходами 49–73 %. Спектры ЯМР ¹H данных соединений характеризуются наличием сигналов N¹,N³-алкильных и метоксигрупп, сигналов про-

© Н.Н. Смоляр, Т.С. Коваль, Я.С. Бородкин, В.И. Еня, 2011



тонов бензольных колец и синглетных сигналов протона H^7 (6.65—8.19 м.д.) пиридинового фрагмента.

Синтезированные соединения представляют собой кристаллические вещества, слегка окрашенные в сиреневый, светло-коричневый и оранжевый цвета. Хорошо растворимы в органических растворителях — этаноле, 2-пропаноле, хлороформе, бензоле, толуоле и в горячей воде.

Полученные производные 6-ариламино(циклоалкиламино)-5-нитро-1,3-дигидроимидazo[4,5-*b*]пиридин-2-она и его N^1, N^3 -диалкилзамещенные (**II**—**V a-g**), являются перспективными объектами для построения на их основе трициклических гетероциклических систем, содержащих при пиридиновом цикле фрагменты 1,2,3-триазола, имидазола, пиррола, пиридина, тиазола, что представляет интерес для фармакологии.

Компьютерная оценка виртуальной биологической активности синтезированных соединений **II**—**V a-g** с использованием программы PASS 4.2 (Prediction of Activity Spectra of Substance) свидетельствует о том, что они могут обладать антигипертензивной активностью, являясь антагонистами ангиотензина подтипа II, а также быть антагонистами β -1-адрено-рецепторов.

Спектры ЯМР 1H записывали на приборе BRUKER Avance II 400 с рабочей частотой 400 МГц в растворах $DMCO-d_6$ и $CDCl_3$, внутренний стандарт — ГМДС. Контроль частоты и индивидуальности полученных соединений осуществля-

ли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (элюенты — этанол, хлороформ, обнаружение парами иода или в УФ-свете).

*1,3-Дибензил-6-бром-5-нитро-1,3-дигидроимидazo[4,5-*b*]пиридин-2-он (I г)*. Растворяли 2.0 г (7.7 ммоль) соединения **I a** в 4 мл 20 %-го раствора гидроксида натрия и к данному раствору при интенсивном перемешивании и комнатной температуре прибавляли раствор 4.5 г (18 ммоль) диметилбензилфениламмоний-хлорида [12] в 5 мл воды. Данную реакционную смесь нагревали при кипении в течение 10 ч, а затем с водяным паром отгоняли N, N -диметиланилин. Охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали,

промывали холодной водой и кристаллизовали из этанола. Выход 1.9 г (60 %), т.пл. 130—132 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 5.18 с (4H, $N^1-CH_2-C_6H_5$, $N^3-CH_2-C_6H_5$), 7.30 с (1H, H^7), 7.34—7.61 м (10H, $N^1-CH_2-C_6H_5$, $N^3-CH_2-C_6H_5$).

Найдено, %: C 54.43; H 3.38; N 12.56. $C_{20}H_{15}BrN_4O_3$. Вычислено, %: C 54.68; H 3.44; N 12.75.

*5-Нитро-6-циклоалкиламино-1,3-дигидроимидazo[4,5-*b*]пиридин-2-он и его 1,3-диалкилпроизводные (II—III a-g)*. Смесь 2.0 ммоль основания **I a-g** и 4.0 ммоль циклоалкиламина (пиперидина или морфолина) нагревали в течение 7 ч при 135—140 °С. Полузатвердевшую массу охлаждали, промывали эфиром, а затем водой. Сушили. Из сухого остатка продукт реакции экстрагировали бензолом, растворитель отгоняли. Продукт реакции очищали из подходящего растворителя.

*5-Нитро-6-пиперидино-1,3-дигидроимидazo[4,5-*b*]пиридин-2-он (II a)*. Выход 51 %, т.пл. 300 °С (бензол). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.55 т (2H, $CH_2^{4'}$, пиперидил), 1.82 т (4H, $CH_2^{3'}$, $CH_2^{5'}$, пиперидил), 3.23 т (4H, $CH_2^{2'}$, $CH_2^{6'}$, пиперидил), 7.75 с (1H, H^7).

Найдено, %: C 50.04; H 4.91; N 26.43. $C_{11}H_{13}N_5O_3$. Вычислено, %: C 50.19; H 4.98; N 26.60.

*1,3-Диметил-5-нитро-6-пиперидино-1,3-дигидроимидazo[4,5-*b*]пиридин-2-он (II б)*. Выход 49 %, т.пл. 145—148 °С (толуол). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.04 с (6H, N^1-CH_3 , N^3-CH_3), 1.65 к (2H, $CH_2^{4'}$, пиперидил), 1.77 т (4H, $CH_2^{3'}$, $CH_2^{5'}$, пиперидил), 3.15 т (4H, $CH_2^{2'}$, $CH_2^{6'}$, пиперидил),

7.16 с (1H, H⁷).

Найдено, %: С 53.43; Н 5.82; N 23.89. C₁₃H₁₇N₅O₃. Вычислено, %: С 53.61; Н 5.88; N 24.04.

5-Нитро-6-пиперидино-1,3-диэтил-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он (II в). Выход 59 %, т.пл. 153—155 °С (октан). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.43 т (6H, N¹-CH₂-CH₃, N³-CH₂-CH₃), 1.64 к (2H, CH₂⁴, пиперидил), 1.78 т (4H, CH₂³, CH₂⁵, пиперидил), 3.03 т (4H, CH₂², CH₂⁶, пиперидил), 4.04 к (4H, N¹-CH₂-CH₃, N³-CH₂-CH₃), 7.16 с (1H, H⁷).

Найдено, %: С 56.25; Н 6.57; N 21.80. C₁₅H₂₁N₅O₃. Вычислено, %: С 56.41; Н 6.63; N 21.93.

1,3-Дибензил-5-нитро-6-пиперидино-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он (II г). Выход 74 %, т.пл. 110—112 °С (октан). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.59 к (2H, CH₂⁴, пиперидил), 1.70 т (4H, CH₂³, CH₂⁵, пиперидил), 3.28 т (4H, CH₂², CH₂⁶, пиперидил), 5.16 с (4H, N¹-CH₂-C₆H₅, N³-CH₂-C₆H₅), 6.91 с (1H, H⁷), 7.34—7.61 м (10H, N¹-CH₂-C₆H₅, N³-CH₂-C₆H₅).

Найдено, %: С 67.54; Н 5.60; N 15.66. C₂₅H₂₅N₅O₃. Вычислено, %: С 67.71; Н 5.68; N 15.79.

6-Морфолино-5-нитро-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он (III а). Выход 57 %, т.пл. 300 °С (бензол). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 3.36 т [4H, N(CH₂)₂, морфолил], 3.80 т [4H, O(CH₂)₂, морфолил], 7.35 с (1H, H⁷).

Найдено, %: С 45.18; Н 4.13; N 26.27. C₁₀H₁₁N₅O₄. Вычислено, %: С 45.29; Н 4.18; N 26.41.

1,3-Диметил-6-морфолино-5-нитро-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он (III б). Выход 53 %, т.пл. 128—130 °С (бензол). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3.09 с (6H, N¹-CH₃, N³-CH₃), 3.54 т [4H, N(CH₂)₂, морфолил], 3.90 т [4H, O(CH₂)₂, морфолил], 7.20 с (1H, H⁷).

Найдено, %: С 48.97; Н 5.09; N 23.72. C₁₂H₁₅N₅O₄. Вычислено, %: С 49.14; Н 5.15; N 23.88.

6-Морфолино-5-нитро-1,3-диэтил-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он (III в). Выход 65 %, т.пл. 176—178 °С (октан). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.44 т (6H, N¹-CH₂-CH₃, N³-CH₂-CH₃), 3.09 с [4H, N(CH₂)₂, морфолил], 3.90 т [4H, O(CH₂)₂, морфолил], 4.07 к (4H, N¹-CH₂-CH₃, N³-CH₂-CH₃), 7.20 с (1H, H⁷).

Найдено, %: С 52.23; Н 5.89; N 21.64. C₁₄H₁₉N₅O₄. Вычислено, %: С 52.34; Н 5.96; N 21.80.

1,3-Дибензил-6-морфолино-5-нитро-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он (III г). Выход 60 %, т.пл. 156—158 °С (октан). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.92 т [4H, N(CH₂)₂, морфолил], 3.83 т [4H,

O(CH₂)₂, морфолил], 5.18 с (4H, N¹-CH₂-C₆H₅, N³-CH₂-C₆H₅), 7.35—7.62 м (10H, N¹-CH₂-C₆H₅, N³-CH₂-C₆H₅), 7.25 с (1H, H⁷).

Найдено, %: С 64.59; Н 5.15; N 15.54. C₂₄H₂₃N₅O₄. Вычислено, %: С 64.71; Н 5.20; N 15.72.

6-Ариламино-5-нитро-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он и его 1,3-диалкилпроизводные (IV — V а-г). Смесь 2.0 ммоль основания I а-г и 4.0 ммоль ариламина (анилина или *n*-анизидина) нагревали в течение 7 ч при 155—160 °С. Затвердевшую массу охлаждали, промывали эфиром, а затем водой. Из сухого остатка продукт реакции экстрагировали хлороформом, растворитель отгоняли. Продукт реакции очищали из подходящего растворителя.

5-Нитро-6-фениламино-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он (IV а). Выход 49 %, т.пл. >300 °С (2-пропанол). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 7.31—7.56 м (5H, C₆H₅), 7.70 с (1H, H⁷), 11.18 с (2H, N¹-H, N³-H).

Найдено, %: С 53.01; Н 3.28; N 25.64. C₁₂H₉N₅O₃. Вычислено, %: С 53.14; Н 3.34; N 25.82.

1,3-Диметил-5-нитро-6-фениламино-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он (IV б). Выход 59 %, т.пл. 212—214 °С (толуол). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 3.44 с (6H, N¹-CH₃, N³-CH₃), 7.19—7.50 м (5H, C₆H₅), 7.77 с (1H, H⁷), 9.69 с (1H, NH).

Найдено, %: С 56.04; Н 4.31; N 23.28. C₁₄H₁₃N₅O₃. Вычислено, %: С 56.20; Н 4.38; N 23.41.

5-Нитро-6-фениламино-1,3-диэтил-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он (IV в). Выход 52 %, т.пл. 210—212 °С (толуол). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.41 т (6H, N¹-CH₂-CH₃, N³-CH₂-CH₃), 3.99 к (4H, N¹-CH₂-CH₃, N³-CH₂-CH₃), 7.06 с (1H, H⁷), 7.33—7.53 м (5H, C₆H₅), 9.80 с (1H, NH).

Найдено, %: С 58.59; Н 5.16; N 21.23. C₁₆H₁₇N₅O₃. Вычислено, %: С 58.71; Н 5.23; N 21.39.

1,3-Дибензил-5-нитро-6-фениламино-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он (IV г). Выход 50 %, т.пл. 134—136 °С (октан). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 5.12 с (4H, N¹-CH₂-C₆H₅, N³-CH₂-C₆H₅), 6.88 с (1H, H⁷), 7.06—7.30 м (5H, C₆H₅), 7.32—7.69 м (10H, N¹-CH₂-C₆H₅, N³-CH₂-C₆H₅), 9.74 с (1H, NH).

Найдено, %: С 69.92; Н 4.65; N 15.48. C₂₆H₂₁N₅O₃. Вычислено, %: С 69.17; Н 4.69; N 15.51.

6-(*n*-Метоксифениламино)-5-нитро-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он (V а). Выход 53 %, т.пл. 300 °С (толуол). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 3.70 с (3H, OCH₃), 6.69 с (1H, H⁷), 6.84 д (2H, H², H⁶, C₆H₄, *J*=8.0 Гц), 7.10 д (2H, H³, H⁵, C₆H₄, *J*=8.0 Гц), 9.34 с (1H, NH).

Найдено, %: С 51.65; Н 3.62; N 23.15. C₁₃H₁₁-N₅O₄. Вычислено, %: С 51.83; Н 3.68; N 23.25.

*1,3-Диметил-6-(*p*-метоксифениламино)-5-нитро-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]-пиридин-2-он (V б).* Выход 55 %, т.пл. 187—190 °С (2-пропанол). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.40 с (6H, N¹-CH₃, N³-CH₃), 3.84 с (3H, OCH₃), 7.07 д (2H, H², H⁶, J=8.0 Гц), 7.35 д (2H, H³, H⁵, J=8.0 Гц), 8.19 с (1H, H⁷), 9.48 с (1H, NH).

Найдено, %: С 54.64; Н 4.51; N 21.13. C₁₅H₁₅-N₅O₄. Вычислено, %: С 54.71; Н 4.59; N 21.27.

*6-(*p*-метоксифениламино)-5-нитро-1,3-диэтил-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]-пиридин-2-он (V в).* Выход 56 %, т.пл. 185—188 °С (октан). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.39 т (6H, N¹-CH₂-CH₃, N³-CH₂-CH₃), 3.94 с (3H, OCH₃), 3.98 к (4H, N¹-CH₂-CH₃, N³-CH₂-CH₃), 6.82 с (1H, H⁷), 7.07 д (2H, H², H⁶, C₆H₄, J=8.0 Гц), 7.28 д (2H, H³, H⁵, C₆H₄, J=8.0 Гц), 9.74 с (1H, NH).

Найдено, %: С 57.01; Н 5.27; N 19.43. C₁₇H₁₉-N₅O₄. Вычислено, %: С 57.13; Н 5.36; N 19.60.

*1,3-Дибензил-6-(*p*-метоксифениламино)-5-нитро-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]-пиридин-2-он (V г).* Выход 73 %, т.пл. 186—189 °С (толуол). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3.94 с (3H, OCH₃), 5.09 с (4H, N¹-CH₂-C₆H₅, N³-CH₂-C₆H₅), 6.65 с (1H, H⁷), 6.96 д (2H, H², H³, C₆H₄, J=8.0 Гц), 7.02 д (2H, H³, H⁵, C₆H₄, J=8.0 Гц), 7.21–7.66 м (10H, N¹-CH₂-C₆H₅, N³-CH₂-C₆H₅), 9.60 с (1H, NH).

Найдено, %: С 67.21; Н 4.72; N 14.35. C₂₇H₂₃-N₅O₄. Вычислено, %: С 67.35; Н 4.81; N 14.54.

РЕЗЮМЕ. Взаємодією 6-бром-5-нітро-1,3-дигідроімідазо[4,5-*b*]піридин-2-ону і його N¹,N³-диметил-, діетил- і дибензилзаміщених з піперидином, морфоліном, аніліном і *p*-анізидином отримані 5-нітро-6-цикло-алкіл(арил)-

аміно-1,3-дигідроімідазо[4,5-*b*]піридин-2-они та їх 1,3-діалкілзаміщені. Проведено комп'ютерну оцінку віртуальної біологічної активності синтезованих сполук за допомогою програми PASS.

SUMMARY. By interaction 6-bromo-5-nitro-1,3-dihydroimidazo[4,5-*b*]pyridine-2-one and N¹,N³-dimethyl-, diethyl- and dibenzylsubstituted derivatives with piperidine, morpholine, aniline and *p*-methoxyaniline 5-nitro-6-cycloalkyl(aryl)amino-1,3-dihydroimidazo[4,5-*b*]pyridine-2-ones and 1,3-di-alkylsubstituted derivatives are formed. The computer estimate of virtual biological activity of receiving compounds by program PASS was carried out.

1. Zaki M.E.A., Proenca M.F., Booth B.L. // J. Org. Chem. -2003. -**68**, № 2. -P. 276—282.
2. Kuethe J.T., Wong A., Davies I.W. // Ibid. -2004. -**69**, № 22. -P. 7752—7754.
3. Yutilov Yu.M. // Adv. Heterocycl. Chem. -2005. -**89**. -P. 161—278.
4. Bukowski L., Zwolska Z., Augustynowich-Kopec E. // Химия гетероцикл. соединений. -2006. -№ 10. -P. 1571—1579.
5. Cappelli A., Mohr G.P., Giuliani G. et al. // J. Med. Chem. -2006. -**49**, № 22. -P. 6451—6464.
6. Zaki M.E.A., Proenca M.F. // Tetrahedron. -2007. -**63**. -P. 3745—3753.
7. Saczewski F., Stencel A., Bieniczak A.M. et al. // European. J. Med. Chem. -2008. -**43**. -P. 1847—1857.
8. Mader M., Dios A., Skih C. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. -2008. -**18**, № 1. -P. 179—183.
9. Смоляр Н.Н., Лопатинская Х.Я., Василечко А.Б. и др. // Журн. орган. химии. -2007. -**43**, № 3. -С. 418—422.
10. Смоляр Н.Н., Василечко А.Б., Ломов Д.А. и др. // Укр. хим. журн. -2008. -**74**, № 2. -С. 117—119.
11. Свертилова И.А., Смоляр Н.Н., Ютилов Ю.М. // Там же. -1996. -**62**, № 3. -С. 64—69.
12. Бусев А.И. Синтез новых органических реагентов для неорганического анализа. -М.: Изд-во МГУ, 1972.