

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА
НАВЧАЛЬНО-НАУКАВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

проф. Рябухін Сергій Вікторович

Протокол №_____ засідання кафедри

від «__» _____ 20__р.

**СИНТЕЗ НОВИХ ІМІДАЗО[4,5-*b*]ПІРИДИНОВИХ БУДІВЕЛЬНИХ
БЛОКІВ**

Випускна кваліфікаційна робота бакалавра

студента спеціальності 102 Хімія

ОП «Хімія (високі технології)»

Косаревича Антона Володимировича

Науковий керівник від кафедри:

д.х.н. Маханькова Валерія Григорівна

Робота виконана у відділі органічного синтезу

ТОВ «НВП «УкрОргСинтез»

під керівництвом д.х.н.-проф. **Григоренка О.О.**

Оцінка захисту роботи

Київ – 2024р.

Анотація

Косаревич А.В. “Синтез нових імідазо[4,5-*b*]піридинових будівельних блоків” – Випускна кваліфікаційна робота бакалавра за спеціальністю 102 Хімія ОП «Хімія (високі технології)».

Розроблено синтез імідазопіридинів та їх частково насичених похідних. Підхід ґрунтувався на приєднанні за Міхаелем 1-метил-1Н-імідазол-4-аміну до ненасичених дієстерів з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією цільових сполук. Загальні перетворення отриманого піридинкарбоксилату були виконані для отримання серії будівельних блоків: карбонових кислот, амідів та амінів. Фрагмент піридону був перетворений на відповідний арилбромід, який використовувався для реакцій крос-сполучення Бухвальда-Гартвіга та Судзукі, забезпечуючи універсальний доступ до розширеного спектру імідазопіридинів. Усі синтезовані будівельні блоки можна розглядати як перспективні пуринові біоізостери для медичної хімії.

Ключові слова: імідазопіридини, пуринові біоізостери, циклізація, реакції сполучення, будівельні блоки.

Kosarevych A.V. Synthesis of novel imidazo[4,5-*b*]pyridine building blocks. – Bachelor's final qualifying work in major 102 Chemistry EP "Chemistry (high technologies)".

The synthesis of imidazopyridine and its partially saturated derivatives was disclosed. The approach relied on Michael addition of 1-methyl-1H-imidazole-4-amine with unsaturated dicarboxylates, followed by intramolecular cyclization in target compounds. The common transformations of the resulting pyridine carboxylate were performed to obtain a series of building blocks, i.e. carboxylic acids, amides, and amines. The pyridone fragment was transformed in the corresponding arylbromide, which was used for Buchwald-Hartwig and Suzuki cross-coupling reactions providing a versatile access to extended scope of imidazopyridines. All synthesized building blocks could be considered as promising purine bioisosters for the medicinal chemistry.

Keywords: imidazopyridines, purine bioisosteres, cyclization, coupling reactions, building blocks.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	9
РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧАСТИНИ.....	18
2.1. Синтез метилімідазоланіліну.....	18
2.2. Приєднання за Міхаелем.....	18
2.2.1. Дослідження приєднання аніліну до дієстеру ацетилендикарбонової кислоти.....	19
2.2.2. Дослідження приєднання аніліну до етилового дієстеру фумарової кислоти.....	19
2.3. Гідроліз.....	20
2.4. Отримання амідів	21
2.5. Отримання гетарил-аніліну.....	21
2.6. Отримання бром-арил похідного	22
2.7. Реакції кросс-сполучення.....	22
2.7.1. Арилювання на модельному об'єкті.....	22
2.7.2 Оптимізація умов для проведення кросс-сполучення Бухвальда- Гартвіга	23
2.7.3. Крос-сполучення Бухвальда-Гартвіга з бензиламіном	23
2.7.4. Крос-сполучення Бухвальда-Гартвіга з аміном анілінового типу...	24
2.7.5. Кросс-сполучення Бухвальда- Гартвіга з дифеніліміном.....	24
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	25
ВИСНОВКИ.....	38
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	39

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

NMI	N-метилімідазол
MeCN	ацетонітрил
tBuOMe	Метил-третбутиловий етер
TCFH	N,N,N',N'-тетраметилхлорформамідиній гексафлуорофосфат
BINAP	біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил
екв	еквівалент
XPhos	Фосфіновий ліганд
DPPA	дифенілфосфорил азид
DBU	1,8-діазобіцикло[5.4.0]ундец-7-ен
d	дублет
q	квартет
m	мультиплет
b	уширений сигнал
<i>J</i>	константа спин-спінової взаємодії, Гц
δ	хімічний зсув, м.ч. (ЯМР-спектроскопія)

ВСТУП

Актуальність теми. Розробка та синтез біоізостерів є важливою частиною медичної хімії та відкриття ліків. Їх застосування покращує селективність, фармакокінетику, метаболічну стабільність і зменшує різні побічні ефекти, включаючи токсичність. В останні роки особлива увага приділяється синтезу конденсованих піридинів через їхню біохімічну активність та їх розглядають як перспективні біоізостери пурину.

Найуспішнішими прикладами є Римегепант **1** (схвалений засіб для лікування мігрені), Телкагепант **2** (досліджуваний препарат для лікування мігрені), Раліметиніб **3** (досліджуваний засіб для лікування раку та синдрому Протея), та Мірансертиб **4** (досліджуваний препарат для лікування синдрому Протея) (*рис.1*).

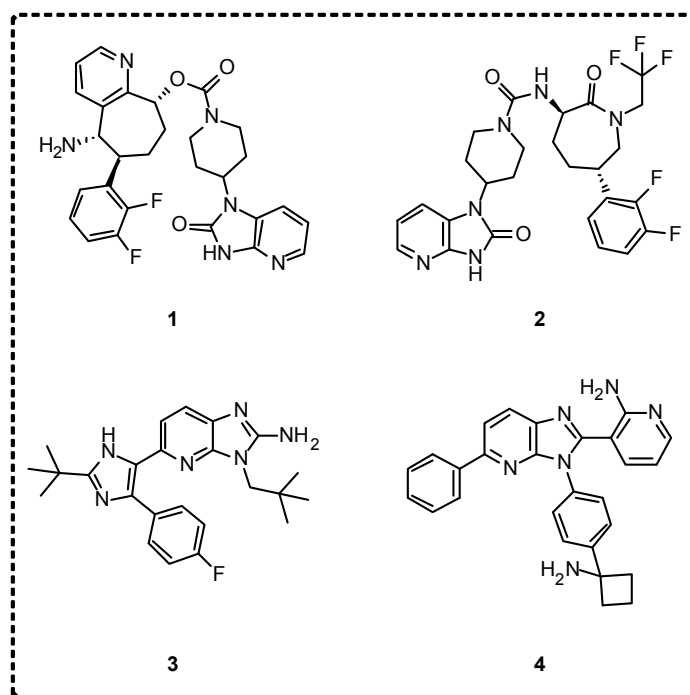


Рис. 1 Біоактивні сполуки

У цій роботі ми мали на меті синтез імідазопіридинового ядра та його частково насиченого похідного. Також передбачався синтез різних будівельних блоків, що є пуриновими біоізостерами. Крім того, ми реалізували введення атома галогену в піридинове кільце для подальших реакцій крос-сполучення (*схема. 1*).

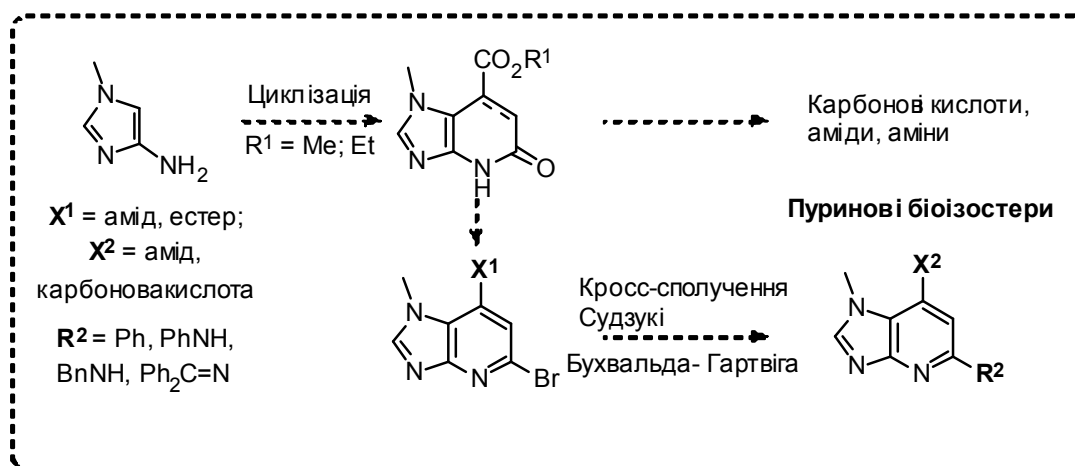


Схема 1. Підходи до синтезу імідазопіридинових будівельних блоків

Мета дослідження: Синтезувати похідні імідазо[4,5-*b*]-піридину та їх частково насичені аналоги. Перетворити фрагмент піридону в гетарилгалогенідний фрагмент, який має важливе значення для реакцій крос-каплінгу Бухвальда-Гартвіга та Судзукі, забезпечуючи універсальний доступ до розширеного спектру імідазопіридинів.

Об'єкт дослідження. Нетипова хемоселективність *N*-метил-4-аміноімідазолу. Похідні імідазо[4,5-*b*]-піридину та їх частково насичені аналоги.

Предмет дослідження. Реакція Міхаеля як препаративний метод отримання похідних імідазо[4,5-*b*]-піридину. Розширення кола сполук через реакції крос-сполучення.

Особистий внесок здобувача. Систематизацію літературних даних, препаративна частина роботи, аналіз спектральних досліджень, узагальнення та оформлення отриманих результатів, досліджень та встановлення будови одержаних сполук було проведено здобувачем особисто. Постановка завдання дослідження та обговорення результатів проводились разом з науковим керівником.

Структура та обсяг роботи. Дипломна робота викладена на 43 сторінках і складається зі вступу, трьох розділів, висновків та переліку використаних джерел (найменувань). Перший розділ присвячений літературному огляду методів синтезу імідазо[4,5-*b*]-піридинових похідних.

У другому розділі розглядається новий підхід синтезу цих сполук. У третьому розділі описані детальні методики, використані в дипломній роботі та спектральні характеристики отриманих речовин.

РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

Загалом розроблено декілька підходів до синтезу імідазо[4,5-*b*]-піридинових кілець. Згідно з літературними даними, багато похідних імідазо[4,5-*b*]-піридину були синтезовані шляхом побудови імідазольних фрагментів на основі 2,3-діамінопіридинових кілець, які є легкодоступними будівельними блоками.

У статті [1] за 2013 рік наведений синтез імідазо[4,5-*b*]піридинів як інгібіторів V-Raf кінази (схема 1.1.). Анілін **1.1** кип'ятили разом з бензойною кислотою в розчині POCl₃.

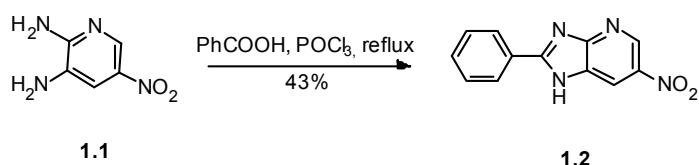


Схема 1.1

У статті [2] за 1997 рік наведено схожий тип гетероциклізації (схема 1.2.) за допомогою поліфосфорної кислоти, у якій нагрівали сполуку **1.3** разом з пентановою кислотою.

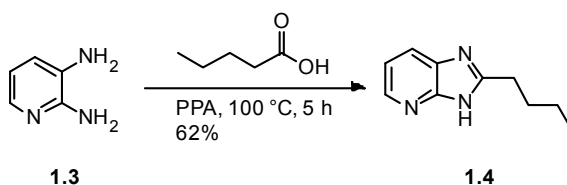


Схема 1.2.

У статті [3] за 2017 рік наведено дещо інша методологія (схема 1.3.). Гетероциклізація сполуки **1.5** з відповідним естером потребує додаткових умов, а саме мікрохвильового опромінення. Потрібно зазначити, що вихід продукту **1.6** досить високий – 97%.

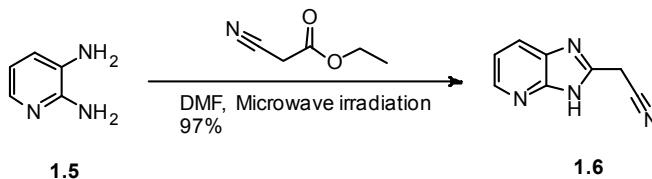


Схема 1.3.

У статті [4] за 2015 рік наведений синтез сполуки **1.8** (схема 1.4.). Еквівалентом карбоксильної складової є триетилортоформіат. Реакція проходить за досить м'яких умов.

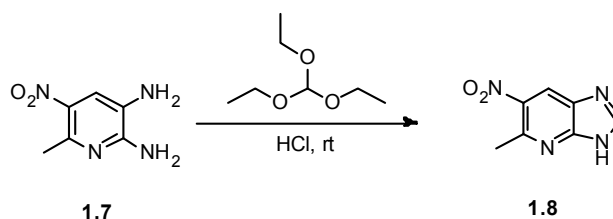


Схема 1.4.

У статті [5] за 2021 рік. Автори синтезували бібліотеку сполук, щоб протестувати на потенційну антималярійну активність. Синтез сполуки **1.10** базується на гетероциклізації діаніліну **1.9** з тіоізоціанатом (схема 1.5.).

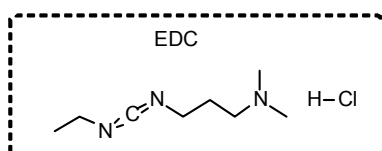
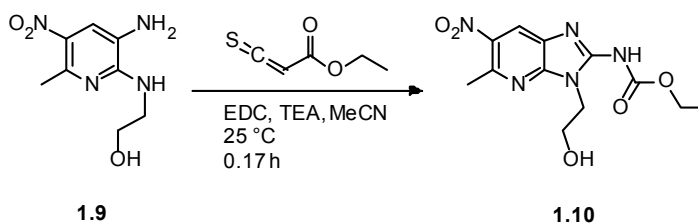


Схема 1.5

У статті [6] за 2016 рік описано $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ -каталізований препаративний синтез 2-трифторметиларилімідазолів (схема 1.6.).

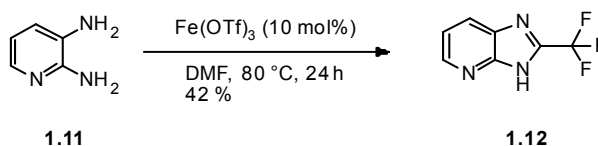


Схема 1.6

У статті [7] за 2020 рік наведено синтез імідазопіридинових нуклеозидних похідних (схема 1.7.), розроблених як аналоги препаратів проти цитомегаловірусу. Стадія гетероциклізації потребує наявності Гідраргіум (II) оксиду.

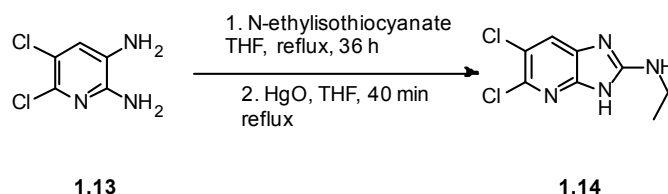


Схема 1.7

У статті [8] за 2021 рік наведено цікавий підхід до синтезу імідазопіридонів (схема 1.8.). Електрофільним агентом і аналогом карбоксильної складової виступає сіль альфа-гідроксисульфонової кислоти(схема 1.8.).

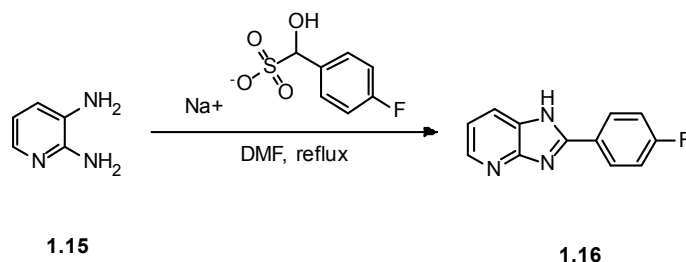


Схема 1.8

У статті [9] за 2021 рік наведений синтез імідазопіридину **1.18** (схема 1.9.). Потрібно зазначити, що лише вузьке коло анілінів буде толерантне до таких жорстких умов.

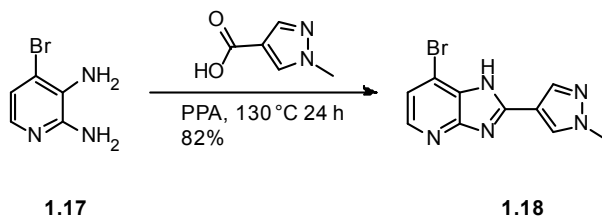


Схема 1.9

У статті [10] за 2012 наведений синтез сполуки **1.20** (схема 1.10.). Під час реакції відбувається окиснення карбонільної групи, а також використовується мікрохвильове випромінювання.

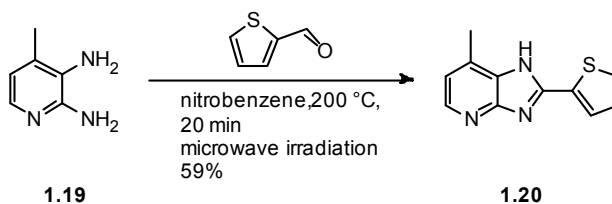


Схема 1.10

У статті [11] за 2019 рік наведений синтез сполуки **1.22** (схема 1.11.). У даному випадку електрофільною складовою гетероциклізації є диімідазоїмін, що призводить до утворення аміноімідазольного фрагменту.

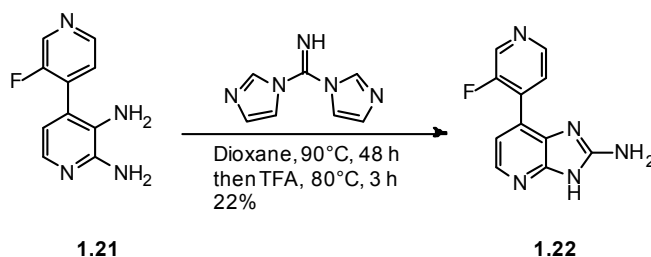


Схема 1.11

У статті [12] за 2021 рік наведено синтез імідазопіридинового фрагменту за участі бромціану (схема 1.12.). Реакція утворення **1.24** проходить з виходом 85%.

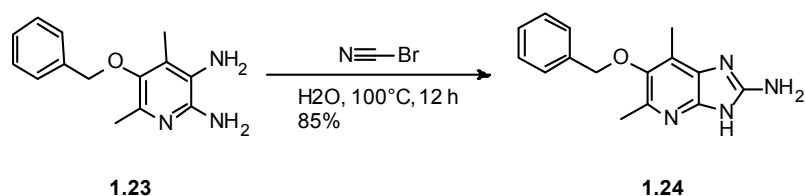


Схема 1.12

У статті [13] за 2015 рік наведено приклад гетероциклізації з іншим типом електрофільного реагенту – етилімідату (схема 1.13.).

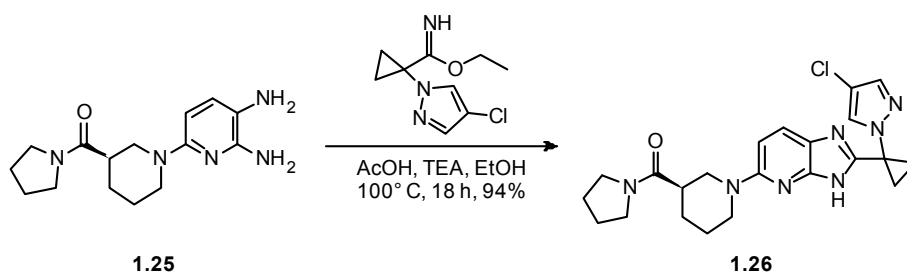


Схема 1.13

У статті [14] за 2015 рік описано синтез інгібіторів діацилгліцерол-ацилтрансфери на основі імідазопіридину (схема 1.14.). Сполуку **1.28** отримують за допомогою гетероциклізації з арилальдегідом.

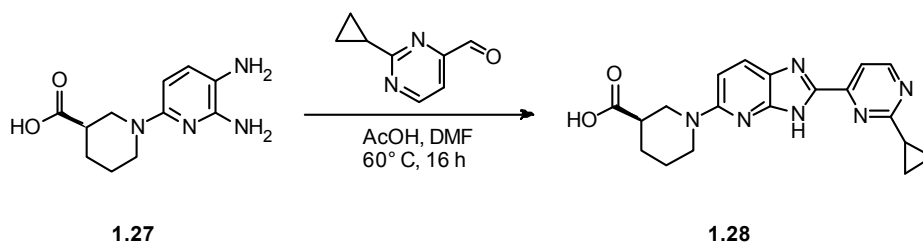


Схема 1.14.

У статті [15] за 2006 рік описано синтези різних типів бензімідазолів за допомогою мікрохвильового опромінення (схема 1.15.).

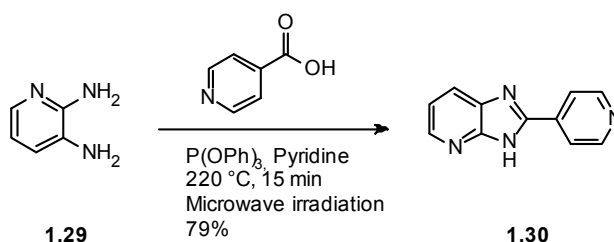


Схема 1.15

У статті [16] 2019 року наведено новий приклад синтезу імідазопіридинового фрагменту за участі альфа-кетоаміду (схема 1.16.). перевагою даної реакції є швидкість її проходження.

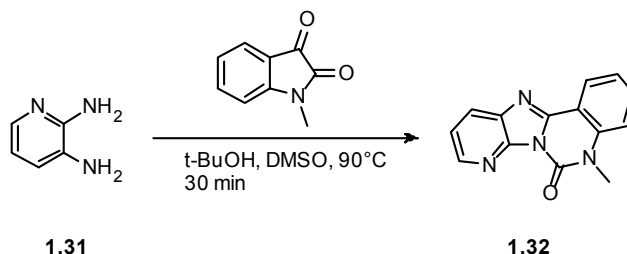


Схема 1.16

У 2019 році [17] був опублікований ще один приклад гетероциклізації діаніліну з арилальдегідом, де окисником карбонільної групи виступає Oxone (схема 1.17.).

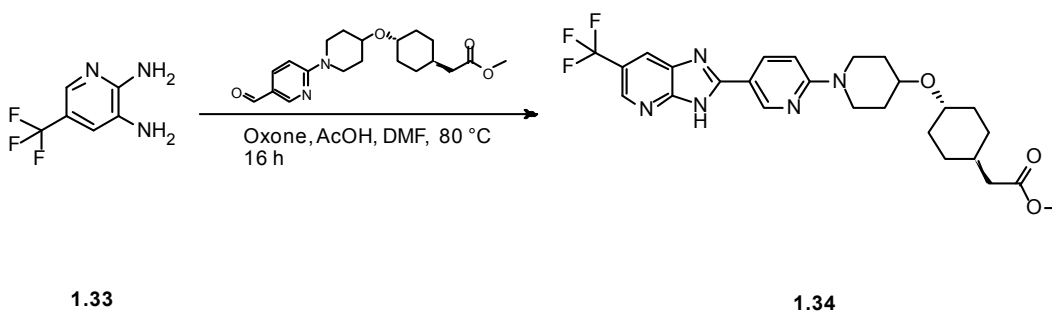


Схема 1.17

У статті [18] за 2021 рік наведено схему синтезу сполуки **1.37**. Спочатку відбувається нуклеофільне ароматичне заміщення фтору в **1.35**, потім відновлення нітро-групи з одночасною гетероциклізацією (схема 1.18.).

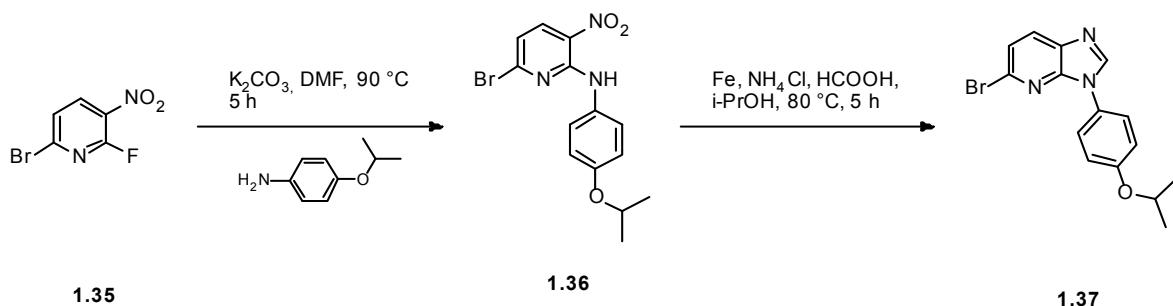


Схема 1.18

У статті [19] за 2012 рік наведено схожий каскад перетворень (схема 1.19.). Спочатку нуклеофільно заміщають хлор у піридині **1.38** на анілін, а потім відновлюють нітрогрупу з подальшою гетероциклізацією з амідиним фрагментом.

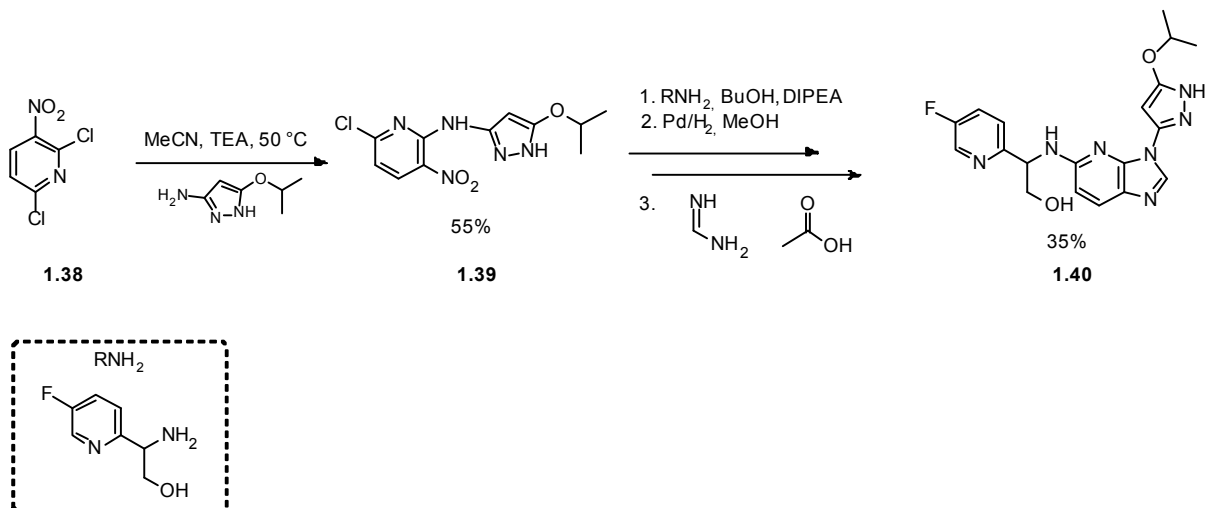


Схема 1.19

У статті [20] за 2021 було описане нетипове перетворення – перегрупування однієї ароматичної системи **1.41** в іншу (схема 1.20.). Недоліком є низький вихід продукту.

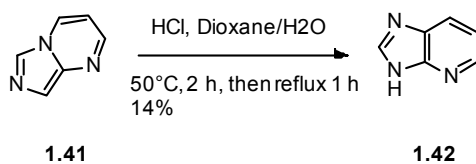


Схема 1.20

У статті [21] за 2019 рік був описаний синтез сполуки **1.44** (схема 1.21.). Циклізація відбувається як каталітичний процес.

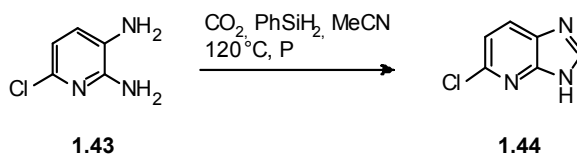


Схема 1.21

У статті [22] за 2002 рік було наведено синтез частково насиченого похідного (схема 1.22). Реакція не вимагає специфічних умов, 6-членні амідни легко утворюються.

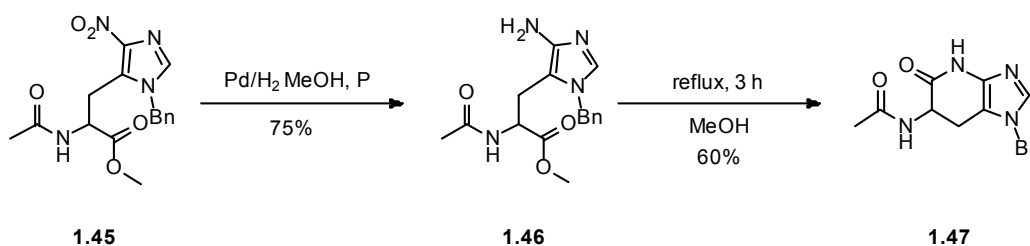


Схема 1.22

У статті [23] за 2012 рік наведений приклад синтезу імідазопіридинів (схема 1.23.), який використовує паладій каталізоване крос-сполучення для отримання сполуки **1.49**.

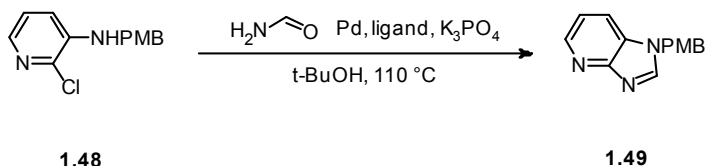


Схема 1.23

У таблиці 1.1 наведено підбір умов для реакції Бухвальда-Гартвіга.

Brettphos виявився найкращим комерційно доступним лігандом для перетворення даного типу.

Таблиця 1.1 Підбір умов

Номер досліджу	Каталізатор	Ліганд	Вихід %
1	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3; \text{CHCl}_3$	BINAP	0
2	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3; \text{CHCl}_3$	XantPhos	0
3	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3; \text{CHCl}_3$	RuPhos	0
4	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3; \text{CHCl}_3$	BrettPhos	65
5	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3; \text{CHCl}_3$	BippyPhos	59
6	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3; \text{CHCl}_3$	CataXium A	5
7	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3; \text{CHCl}_3$	$\text{P}(\text{tBu})_3\text{HBF}_4$	0

У статті [24] за 2012 рік наведений синтез імідазопіридину гетероциклізацією діаніліну з мурашиною кислотою (схема 1.24.).

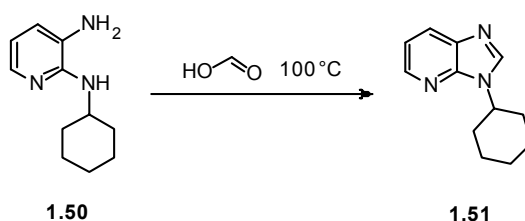


Схема 1.24

У статті [25] за 2010 рік було розроблено нову методологію синтезу імідазопіридинів (схема 1.25.). Для цього використовували захищений аміноімідазол та 1,3-дикарбонільну сполуку. Гетероциклізація відбувається за високої температури.

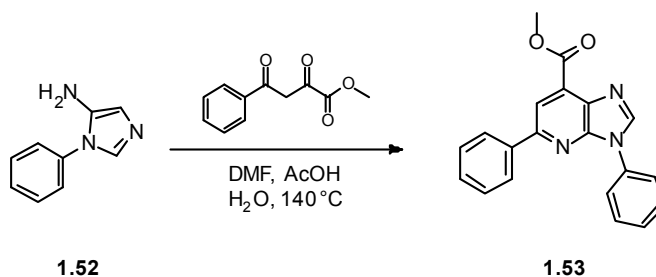
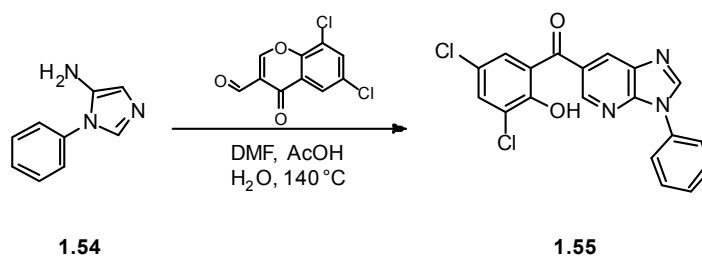


Схема 1.25



У статті [26] за 2009 рік наведено схожий синтетичний підхід (схема 1.26.). Проте тут використовується ізомерний **1.56** аміноімідазол. Електрофільним агентом виступає також 1,3-дикарбонільна сполука.

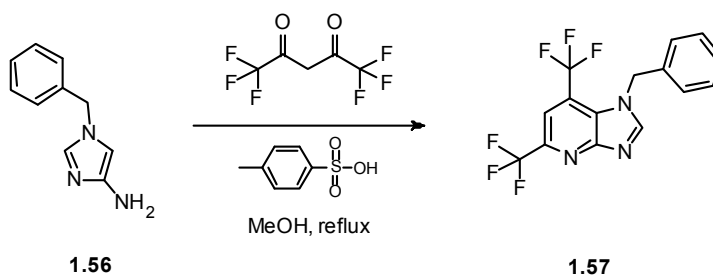


Схема 1.26

РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧАСТИНИ

Нашою метою був синтез імідазопіридонового ядра за новим методом і подальша функціоналізація отриманих продуктів у різні положення, щоб розширити коло можливих похідних даного об'єкту.

2.1. Синтез метилімідазоланіліну

Синтез розпочали з комерційно доступної нітро-сполуки **2.1**. Стадія метилювання проводилася за стандартною процедурою (схема 2.1).

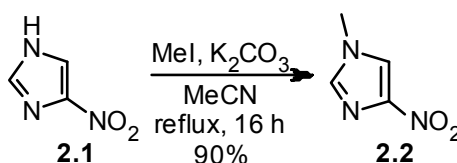


Схема 2.1

Нітро-група підвищує кислотність N-H зв'язку, що дозволяє проводити метилювання в досить м'яких умовах, використовуючи як основу карбонат калію замість LDA або гідриду натрію.

Для початку ми провели серію паралельних відновлень нітросполуки **2.2** в різних умовах, використовуючи залізо, цинк, водень/паладій на вугіллі. Із найкращим виходом реакція пройшла в останніх умовах (схема 2.2).

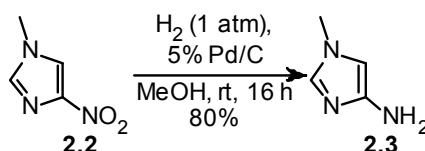


Схема 2.2

Отриманий анілін є нестабільною сполукою (у вигляді вільної основи). За нашим досвідом даний амін швидко псується навіть при зберіганні в розведеному розчині. Необхідно якнайшвидше запускати даний імідазол **2.3** у наступну стадію.

2.2. Приєднання за Міхаелем

Дана реакція є типовою для неароматичних енамінів. Проте для анілінів дане перетворення нехарактерне. Це не дивно, бо теоретичний механізм даного перетворення включатиме в собі порушення ароматичності.

Реакції такого типу потребують жорстких умов через високий енергетичний бар'єр.

У наступному перетворенні (схема 2.3), ми брали комерційно доступні метилові та етилові дієстери ацетилендикарбонової та фумарової кислот відповідно.

2.2.1. Дослідження приєднання аніліну до дієстеру ацетилендикарбонової кислоти.

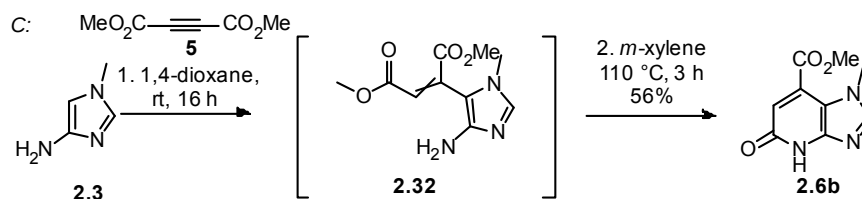
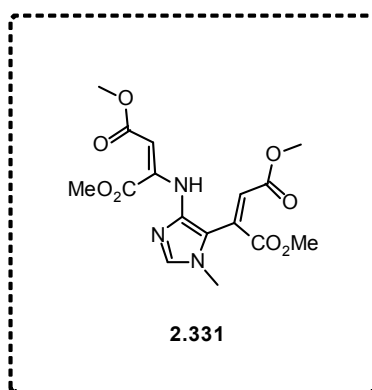


Схема 2.3

Хочемо зазначити, що дана реакція утворення **2.32** проходить досить швидко і при охолодженні. Отримані продукти приєднання ми виділяли і описували спектрально.

Необхідно зупинити реакцію через дві години. Паралельно йде побічний процес наступного приєднання за Міхаєлем. Спектрально ми зафіксували утворення такого побічного продукту **2.331**.



Аддукт **2.32** суспендували в ксилолі й кип'ятили 3 години, цього часу достатньо для повної конверсії.

2.2.2. Дослідження приєднання аніліну до етилового дієстеру фумарової кислоти

У даному випадку, щоб приєднання пройшло з повною конверсією, реакційну суміш кип'ятили в метанолі 24 години. На відміну від

попереднього дослід, даний синтез йшов значно селективніше й без подвійного приєднання (схема 2.3).

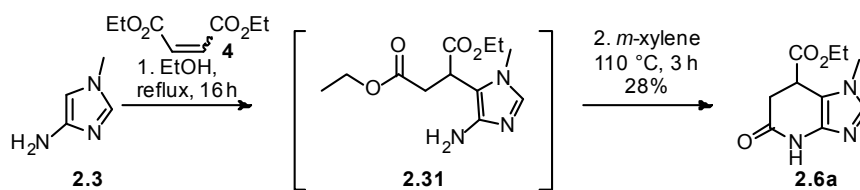


Схема 2.4

Продукт приєднання суспендували й кип'ятили в ксилолі. Ми брали велике розведення, щоб запобігти побічним міжмолекулярним процесам.

Ці дослід доводять нетипову поведінку аніліну **2.3**, а саме його здатність вступати в реакції за Міхаелем аналогічно неароматичним енамінам. Дані перетворення відбуваються за досить м'яких умов. У той час як більшість інших перетворень з порушенням ароматичності потребують більш жорстких умов.

2.3. Гідроліз

У випадку естеру **2.6a** кислий гідроліз проходить з високим виходом та чистотою (схема 2.5). Для його насиченого аналогу **2.6b** відбуваються побічні процеси, під час яких спостерігається значне утворення амоній хлориду (схема 2.6). Проблему очистки ми легко вирішили за допомогою метилоксирану. Для цього необхідно суспендувати гідрохлорид кислоти в ізопропанолі і додати 3 еквіваленти метилоксирану. Цвітер-йон випадає в осад.

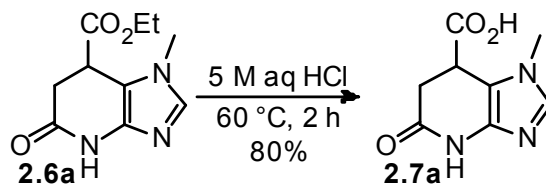


Схема 2.5

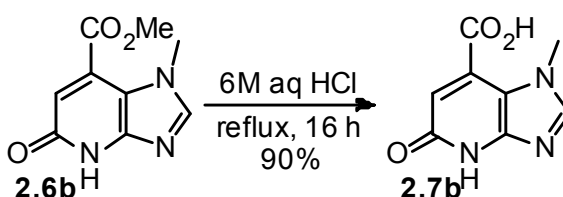


Схема 2.6

2.4. Отримання амідів

Ми перевірили здатність отриманої кислоти **2.7b** вступати в реакції амідування з різними типами амінів:

- первинний амін
- вторинні аміни
- анілін

Ми провели підбір оптимального конденсуючого реагенту для цього перетворення (схема 2.7). Найкращі виходи були з TCFH на всіх типах амінів.

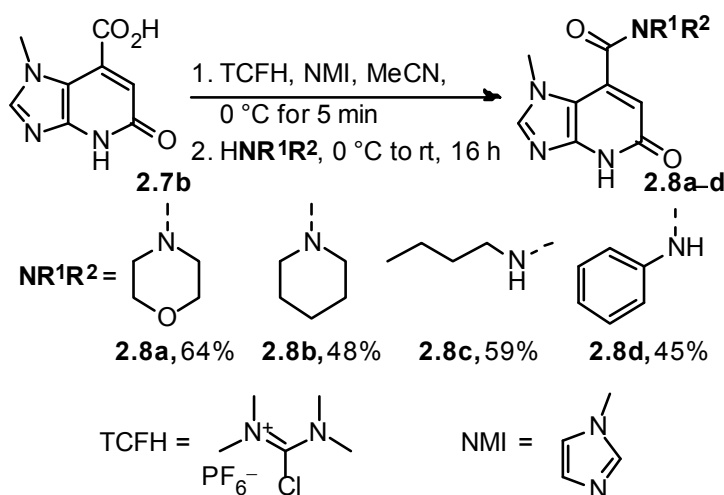


Схема 2.7

2.5. Отримання гетарил-аніліну

Реакція Курціуса проходить з високим виходом з кислотою **2.7b** (схема 2.8). Під час контролю проходження реакції ми фіксували проміжний бок-анілін за допомогою ЯМР-спектроскопії. Подальше нагрівання реакційної суміші призводить одразу до дебокованого продукту **2.10**.

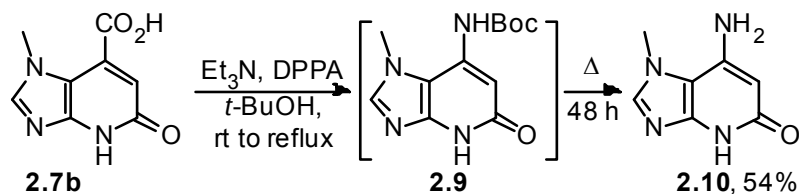


Схема 2.8

2.6. Отримання бром-арил похідного

Дане перетворення необхідне для отримання бром-похідного естеру **2.6b** (схема 2.9). Арилгалогенід використовувався у реакціях крос-сполучення.

До розчину естеру **2.6b** у ацетонітрилі необхідно додати POBr_3 . Реакцію потрібно кип'ятити протягом 2 години. Після цього реакційну суміш виливаємо на лід та екстрагуємо продукт в органічну фазу.

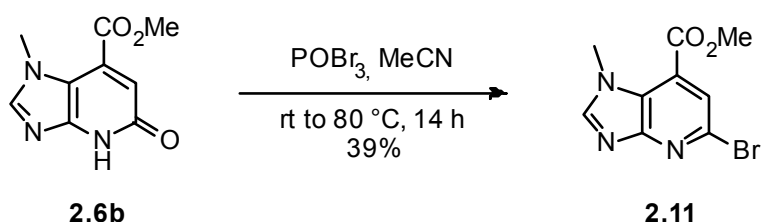


Схема 2.9

2.7. Реакції крос-сполучення

На отриманому бром-похідному було проведено реакції Судзукі та Бухвальда-Гартвіга в різних умовах. Це розширює коло синтетичних можливостей даного будівельного блоку. Нижче наведено приклад класичного крос-сполучення Судзукі (схема 2.10), під час проходження реакції естер повністю гідролізує до кислоти, що ускладнює виділення продукту з реакційної суміші.

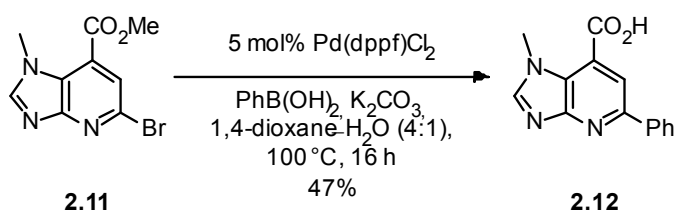


Схема 2.10

2.7.1. Арилювання на модельному об'єкті

Ми вирішили перевірити в яких умовах відбувається арилювання на об'єкті **2.11** (схема 2.11). Теоретично даний бромід має легко вступати в реакції нуклеофільного заміщення. Це зумовлено наявністю атому Нітрогену в альфа положенні відносно атому галогену в піридиновому ядрі. Проте на

практиці дана реакція проходить в досить жорстких умовах та з побічним процесом гідролізу естерної групи.

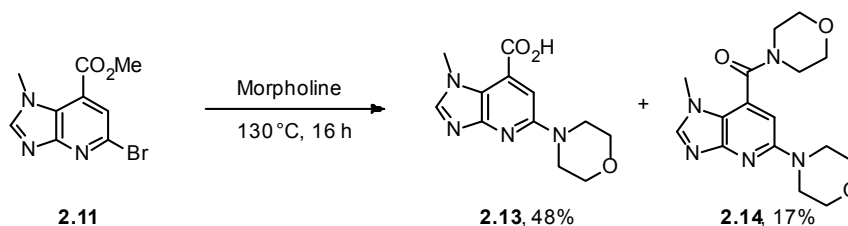


Схема 2.11

2.7.2 Оптимізація умов для проведення кросс-сполучення Бухвальда-Гартвіга

Виходячи з наших експериментальних результатів, можна сказати що естер **2.11** легко омиляється. Реакція Бухвальда-Гартвіга потребує сильної основи. Тому ми вирішили захистити карбоксильну групу амідним захистом. Це полегшить виділення продукту з реакційної суміші та спектральний контроль проходження реакції. Нижче наведено схему отримання модельного об'єкту **2.16** (схема 2.12).

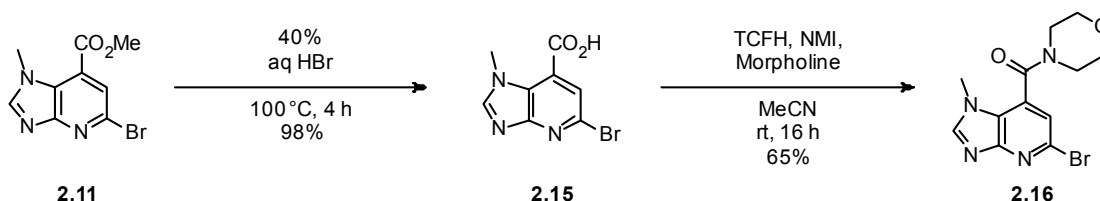


Схема 2.12

2.7.3. Крос-сполучення Бухвальда-Гартвіга з бензиламіном

У даному випадку, ми спробували поставити реакцію, у класичних умовах для амінів бензильного типу. Важливо зазначити, що реакція проходить лише за наявності бідентатного ліганду типу BINAP (схема 2.13).

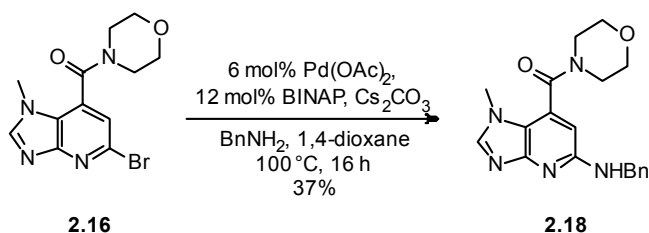


Схема 2.13

2.7.4. Крос-сполучення Бухвальда-Гартвіга з аміном анілінового типу

Як відомо, аніліни найкраще вступають в реакції даного типу (схема 2.14), і цей дослід не є виключенням. Загальний вихід на цій стадії склав 61%. Отриманий продукт **2.17** гідролізували концентрованою соляною кислотою. Варто зазначити, що це досить жорсткі умови. Більшість функціональних груп можуть зазнавати побічних перетворень.

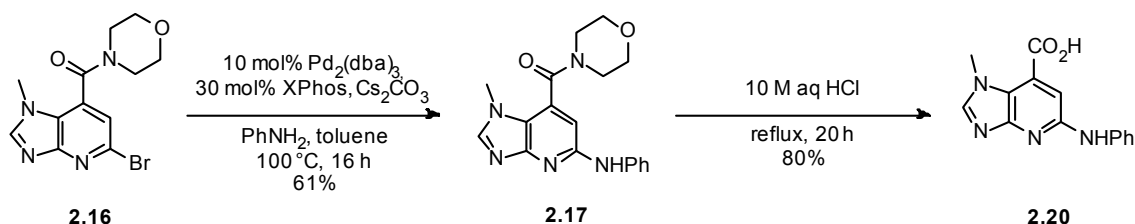


Схема 2.14

2.7.5. Крос-сполучення Бухвальда-Гартвіга з дифеніліміном

Введення незахищеної аміногрупи є досить поширеним синтетичним завданням. Основною проблемою є те, що ще не розроблено методологію для крос-сполучення арилгалогенідів з амоніаком, для цього використовують зручні у використанні синтони аміногрупи. На схемі 2.15 зображено крос-сполучення модельної сполуки **2.16** з дифеніліміном. Відповідний інтермедіат **2.19** ми гідролізували в кислотних умовах. В одну стадію відбувається гідроліз іміну та зняття амідного захисту з утворенням продукту **2.21**.

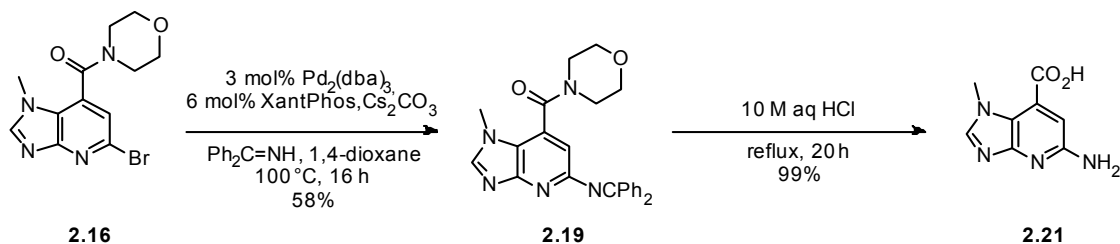
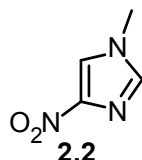


Схема 2.15

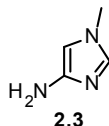
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Сполуки **1** і **4a–b** були доступні від Enamine Ltd. Температури плавлення вимірювали за допомогою автоматизованої системи точки плавлення MPA100 OptiMelt. Спектри ЯМР ^1H і ^{13}C {H} записували на спектрометрі Bruker 170 Avance 500 (при 500 МГц для ^1H ЯМР і 126 МГц для ^{13}C {H} ЯМР) і спектрометрі Varian Unity Plus 400 (при 400 МГц для ^1H ЯМР і 101 МГц для ^{13}C {H} ЯМР). Хімічні зсуви ЯМР представлені в ppm (шкала δ) у слабшому полі від TMS як внутрішнього стандарту та з використанням залишкових піків розчинника ЯМР при 7,26 і 77,16 ppm для ^1H і ^{13}C {H} в CDCl_3 , 2,50 і 39,52 ppm для ^1H і ^{13}C {H} в DMSO-d_6 і 4,79 ppm для ^1H в D_2O . Константи зв'язку (J) показані в Гц. Спектри представлені наступним чином: хімічний зсув (δ , ppm), кратність, інтегральна інтенсивність та константи спин-спінової взаємодії зв'язку (Гц). Елементні аналізи проводили в лабораторії органічного аналізу хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Мас-спектри записували на приладі Agilent 1100 LCMSD SL (хімічна іонізація).

1-Метил-4-нітро-1H-імідазол (2.2).

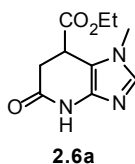


Нітроімідазол **2.1** (1 екв) суспендуємо в ацетонітрилі додаємо K_2CO_3 (2 екв) і прикапуємо MeI (1.5 екв). Отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Неорганічний осад фільтрували і промивали ацетонітрилом. Фільтрат упарюють. Після цього утворений залишок розчиняли в EtOAc, промивали H_2O , сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і упарювали. Вихід 50,5 г (90%). Спектральні та фізичні дані відповідають з наведеними у літературі.

1-Метил-1H-імідазол-4-амін (2.3).

5% Pd/C додавали до розчину імідазолу **2.2** у MeOH. Отриману суміш перемішували в атмосфері H₂ (1 атм) при кімнатній температурі протягом 16 годин. Конверсію контролювали за допомогою ¹H ЯМР. Після цього Pd/C відфільтровували, фільтрат упарювали, а отриману сполуку **3** швидко використовували для подальших перетворень через її низьку стабільність. Вихід (80%); коричнева олія.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.15 – 6.95 (m, 1H), 6.08 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.07 (br s, 2H), 3.46 (s, 3H).

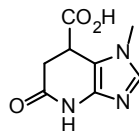
Етил-1-метил-5-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-*b*]піридин-7-карбоксилат (2.6a).

Діестер **4** (1 екв) прикапували до розчину імідазолу **2.3** (1 екв) в EtOH і отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і випарювали у вакуумі. Залишок суспендували в *m*-ксилолі і отриману суміш перемішували при 110°C протягом 3 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і упарювали. Отриманий продукт кристалізували з ацетонітрилу. Вихід (28% за дві стадії); коричнева тверда речовина.

MP 182–183°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.06 (dd, *J* = 16.5, 2.2 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 16.5, 8.3 Hz, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C{H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 167.8, 139.6, 135.3, 106.2, 62.0, 35.5, 34.2, 32.3, 14.2. LC/MS (ES-API) *m/z* = 224 [M+H]⁺. (Результат елементного

аналізу) Anal. calcd. for $C_{10}H_{13}N_3O_3$: C 53.81; H 5.87; N 18.82. Found: C 54.20; H 6.16; N 18.74.

1-Метил-5-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-b]піридин-7-карбонова кислота (2.7a).

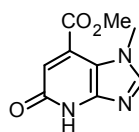


2.7a

Естер **2.6a** розчиняли в 5 М водн. HCl (5 мл на 1 г) і отриману суміш перемішували при 60°C протягом 2 годин. Після цього реакційну суміш упарюють у вакуумі. Отриманий твердий кристалічний продукт очищали кристалізацією з мінімальної кількості MeOH. Вихід 6,99 г (80%); коричневий порошок.

MP >300°C. ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.40 (s, 1H), 3.81 (dd, $J = 8.7, 3.4$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.06 (dd, $J = 16.9, 8.7$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 16.9, 3.4$ Hz, 1H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 MHz, D_2O) δ 178.9, 172.4, 136.0, 135.0, 111.1, 37.4, 35.1, 31.6. LC/MS (ES-API) $m/z = 196$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3$ 196.0722; found 196.0719.

1-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридин-7-карбоксилат (2.6b).



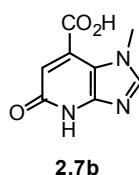
2.6b

Діестер **5** (15,7 мл, 0,128 моль) додавали до імідазолу **2.3** (12,4 г, 0,128 моль) в 1,4-діоксані (100 мл) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після цього реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Осад відфільтровували і промивали 1,4-діоксаном (50 мл). Отриманий продукт суспендували в м-ксилолі (100 мл) і отриману суміш перемішували при 110°C протягом 3 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Отриманий твердий продукт фільтрували і промивали н-гексаном (2 × 100 мл). Вихід 14.8 g (56% за дві

стадії); коричневий порошок.

MP 205–207°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.66 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ APT NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.6, 160.4, 151.8, 146.0, 128.9, 114.9, 110.1, 52.8, 34.8. LC/MS (ES-API) m/z = 208 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd. for $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$: C 52.17; H 4.38; N 20.28. Found: C 51.89; H 4.62; N 20.42.

Гідрохлорид 1-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридин-7-карбонової кислоти (2.7b).

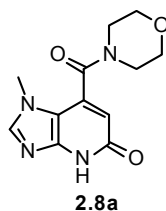


Естер **2.6b** (6,51 г, 31,4 ммоль) розчиняли в водн. HCl (6 Н, 50 мл) і отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 год. Після цього реакційну суміш упарюють у вакуумі. Вихід 6,49 г (90%); коричнева тверда речовина, т.пл. 286–288°C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.98 (br s, 3H), 4.02 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 164.5, 162.8, 144.9, 142.7, 131.8, 115.9, 110.0, 37.3. LC/MS (ES-API) m/z = 194 $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3$ 194.0566; found 194.0561.

Загальна методика синтезу амідів.

1-Метил-7-(морфолін-4-карбоніл)-1,4-дигідро-5H-імідазо[4,5-b]піридин-5-он (2.8a).

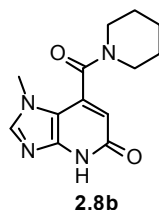


TSCFН (871 мг, 3,11 ммоль) додавали до карбонової кислоти **2.7b** (500 мг, 2,59 ммоль) у MeCN (10 мл) при 0°C, потім додавали NMI (618 мкл, 7,77 ммоль). Отриману суміш перемішували при 0°C протягом 5 хвилин, згодом додавали по краплях морфолін (223 мкл, 2,59 ммоль) при 0°C. Отриману

суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після цього реакційну суміш упарюють у вакуумі. Отриманий продукт кристалізували з EtOAc/*i*-PrOH (1:1 об./об., 10 мл). Вихід 433 мг (64%); зеленувата тверда речовина, т.пл. 261–263°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.73 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.75 – 3.62 (m, 7H), 3.59 – 3.49 (m, 2H), 3.39 – 3.33 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 163.8, 160.9, 149.3, 143.9, 133.4, 113.1, 107.7, 66.0, 65.8, 47.1, 41.5, 32.4. LC/MS (ES-API) m/z = 263 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3$ 263.1144; found 263.1141.

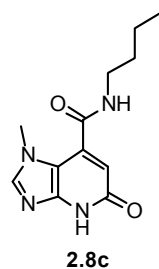
1-Метил-7-(піперидин-1-карбоніл)-1,4-дигідро-5H-імідазо[4,5-b]піридин-5-он (2.8b).



Сполуку синтезували за загальною методикою синтезу амідів. Отриманий продукт кристалізували з EtOAc/*i*-PrOH (1:1 об./об., 10 мл). Вихід 323 мг (48%, з 2,59 ммоль піперидину); безбарвна тверда речовина, т.пл. 260–261°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.67 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.75 – 3.55 (m, 5H), 3.32 – 3.28 (m, 2H), 1.67 – 1.52 (m, 4H), 1.52 – 1.37 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 163.4, 161.0, 149.1, 143.8, 134.2, 113.0, 107.3, 47.6, 41.7, 32.3, 25.8, 25.1, 23.8. LC/MS (ES-API) m/z = 261 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$ 261.1352; found 261.1351.

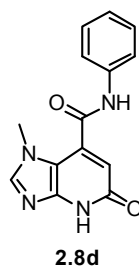
N-бутил-1-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридин-7-карбоксамід (2.8c).



Сполуку синтезували за загальною методикою синтезу амідів. Отриманий продукт кристалізували з EtOAc/i-PrOH (1:1 об./об., 10 мл). Вихід 379 мг (59%, з 2,59 ммоль *n*-BuNH₂); зеленувата тверда речовина, т.пл. 244–246°C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.71 (br s, 1H), 8.77 – 8.70 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.27 – 3.23 (m, 2H), 1.52 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (h, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C{H} NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.6, 160.9, 149.3, 144.0, 135.5, 113.5, 109.2, 38.7, 33.4, 30.8, 19.6, 13.6. LC/MS (ES-API) *m/z* = 249 [M+H]⁺. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd. for C₁₂H₁₇N₄O₂ 249.1352; found 249.1347

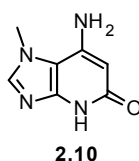
1-Метил-5-оксо-N-феніл-4,5-дигідро-1H-імідазо[4,5-*b*]піридин-7-карбоксамід (2.8d).



Сполуку синтезували за загальною методикою синтезу амідів. Отриманий продукт розтирали з MeOH (8 мл). Вихід 312 мг (45%, з 2,59 ммоль PhNH₂); безбарвна тверда речовина, т.пл. 280–282°C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.80 (br s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.74 (s, 3H). ¹³C{H} NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.2, 160.9, 149.7, 144.4, 138.4, 134.8, 128.8, 124.3, 120.1, 113.6, 109.3, 33.5. LC/MS (ES-API) *m/z* = 269 [M+H]⁺. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd. for C₁₄H₁₃N₄O₂ 269.1039; found 269.1035.

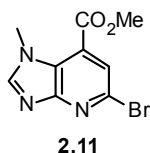
7-аміно-1-метил-1,4-дигідро-5H-імідазо[4,5-*b*]піридин-5-он (2.10).



Et_3N (19,4 мл, 140 ммоль) додавали до суспензії **2.7b** (10,0 г, 43,6 ммоль) у $t\text{-BuOH}$ (200 мл), а потім додавали по краплях DPPA (10,3 мл, 48,0 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 48 годин (контроль за допомогою ^1H ЯМР). Після цього утворений осад відфільтровували та промивали $t\text{-BuOMe}$ (2×70 мл). Вихід 3,86 г (54%); коричнева тверда речовина, т.пл. 293–295°C.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.13 (br s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 3.89 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 163.2, 147.0, 146.2, 140.9, 107.6, 91.0, 33.5. LC/MS (ES-API) m/z = 165 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_4\text{O}$ 165.0776; found 165.0773

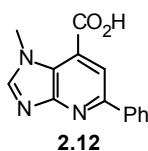
Метил 5-бром-1-метил-1H-імідазо[4,5-b]піридин-7-карбоксилат (2.11).



POBr_3 (4,90 мл, 48,2 ммоль) додавали однією порцією до сполуки **2.6b** (5,00 г, 24,1 ммоль) у MeCN (30 мл) при кімнатній температурі, і отриману суміш перемішували при 80°C протягом 14 годин. Потім MeCN випарювали у вакуумі та до залишку додавали крижану воду (80 мл). Після цього додавали насичений водний NaHCO_3 до досягнення основного pH (контроль за допомогою індикаторного паперу), а потім отриманий продукт екстрагували CH_2Cl_2 (3×50 мл). Вихід 2,54 г (39%); жовтувата тверда речовина, т.пл. 174–176°C.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.61 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 3.97 – 3.94 (m, 6H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 163.5, 157.9, 150.8, 133.5, 126.3, 122.9, 121.0, 53.1, 35.3. LC/MS (ES-API) m/z = 270(^{79}Br) / 272(^{81}Br) as 1/1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}_3\text{O}_2$ 269.9878(^{79}Br) / 271.9858(^{81}Br), ca. 1:1 ratio; found 269.9873(^{79}Br) / 271.9853(^{81}Br), ca. 1:1 ratio.

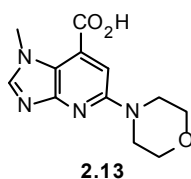
1-Метил-5-феніл-1H-імідазо[4,5-b]піридин-7-карбонова кислота (2.12).



PhB(OH)₂ (49,3 мг, 0,407 ммоль) і K₂CO₃ (128 мг, 0,925 ммоль) додавали до естеру **2.11** (100 мг, 0,370 ммоль) у 1,4-діоксані – H₂O (4:1 об/об, 5). мл). Потім через отриману суміш барботували Ag протягом 5 хвилин і додавали Pd(dppf)Cl₂ (13,5 мг, 18,5 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 16 годин і потім випарювали у вакуумі. Отриманий продукт очищали за допомогою ВЕРХ, використовуючи градієнтну суміш H₂O – MeCN як елюент (колонка: Chromatorex 18 SMB; потік: 30 мл/хв). Вихід 44,3 мг (47%); жовтувата тверда речовина, т.пл. >300°C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.40 (br s, 1H). ¹³C{H} NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.3, 157.1, 150.2, 147.8, 139.9, 138.4, 128.6, 127.9, 126.4, 122.3, 113.4, 33.7. LC/MS (ES-API) *m/z* = 254 [M+H]⁺. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd. for C₁₄H₁₂N₃O₂ 254.0930; found 254.0926.

1-Метил-5-морфоліно-1H-імідазо[4,5-*b*]піридин-7-карбонова кислота (2.13).

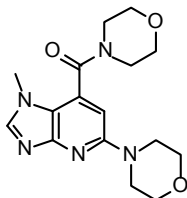


Естер **2.11** (100 мг, 0,370 ммоль) розчиняли в морфоліні (2 мл), і отриману суміш перемішували при 130°C протягом 16 годин, потім випарювали у вакуумі. Отриману суміш продуктів 13 і 14 очищали за допомогою ВЕРХ, використовуючи градієнтну суміш H₂O – MeCN (з 0,1% HCO₂H) як елюент (колонка: Kinetex PFP; потік: 30 мл/хв). Вихід 46,7 мг (48%); бежева тверда речовина, т.пл. 243–245°C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.77 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.45 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H). ¹³C{H} NMR

(126 MHz, DMSO- d_6) δ 166.5, 156.6, 156.1, 147.6, 127.5, 117.1, 103.7, 66.0, 46.1, 34.8. LC/MS (ES-API) m/z = 263 $[M+H]^+$. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ calcd. for $C_{12}H_{15}N_4O_3$ 263.1144; found 263.1141.

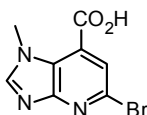
(1-Метил-5-морфоліно-1H-імідазо[4,5-b]піридин-7-іл)(морфоліно)метанон (2.14). Вихід 21,4 мг (17%); коричневе скло.



2.14

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.82 – 3.63 (m, 11H), 3.61 – 3.34 (m, 8H). $^{13}C\{H\}$ NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.7, 156.3, 155.7, 146.3, 129.5, 116.0, 100.7, 66.0, 65.8, 47.3, 46.2, 41.6, 32.3. LC/MS (ES-API) m/z = 332 $[M+H]^+$. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ calcd. for $C_{16}H_{22}N_5O_3$ 332.1723; found 332.1719.

Гідробромід 5-бром-1-метил-1H-імідазо[4,5-b]піридин-7-карбонової кислоти (2.15).

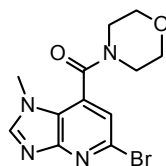


2.15

Естер **2.11** (3,00 г, 11,1 ммоль) суспендували в 40% водному розчині HBr, і отриману суміш перемішували при 100°C протягом 4 годин. Після цього реакційну суміш упарюють у вакуумі. Вихід 3,67 г (98%); коричнева тверда речовина, т.пл. 225–227°C.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.64 – 8.11 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 4.01 (s, 3H). $^{13}C\{H\}$ NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 164.5, 155.7, 149.9, 134.5, 128.6, 122.8, 121.7, 35.8. LC/MS (ES-API) m/z = 256(^{79}Br)/258(^{81}Br) as 1/1 $[M-HBr+H]^+$. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M-HBr+H]^+$ calcd. for $C_8H_7BrN_3O_2$ 255.9722(^{79}Br) / 257.9701(^{81}Br), ca. 1:1 ratio; found 255.9718(^{79}Br) / 257.9798(^{81}Br), ca. 1:1 ratio

5-Бром-1-метил-1H-імідазо[4,5-b]піридин-7-іл)(морфоліно)метанон (2.16).

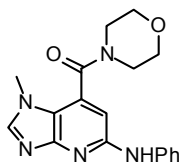


2.16

NMI (2,27 мл, 28,5 ммоль) і морфолін (736 мкл, 8,54 ммоль) додавали до суспензії **2.15** (2,40 г, 7,12 ммоль) у MeCN (50 мл) після охолодження на водяній бані. Після цього додавали TCFH (3,00 г, 10,7 ммоль) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім реакційну суміш упарюють у вакуумі. Отриманий продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт н-гексан – ТГФ як елюент. Вихід 1,51 г (65%); безбарвна тверда речовина, т.пл. 251–253°C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 3.96 – 3.75 (m, 7H), 3.73 – 3.54 (m, 2H), 3.49 – 3.30 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 162.7, 156.9, 149.1, 133.9, 130.4, 121.9, 118.0, 65.9, 65.7, 47.2, 41.7, 32.6. LC/MS (ES-API) m/z = 325(^{79}Br)/327(^{81}Br) as 1/1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrN}_4\text{O}_2$ 325.0300(^{79}Br) / 327.0280(^{81}Br) as 1/1; found 325.0294(^{79}Br) / 327.0275(^{81}Br) as 1/1.

(1-Метил-5-(феніламіно)-1H-імідазо[4,5-b]піридин-7-іл)(морфоліно)метанон (2.17).



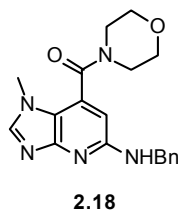
2.17

Амід **2.16** (400 мг, 1,23 ммоль) додавали до суспензії XPhos (176 мг, 369 мкмоль), Cs_2CO_3 (401 мг, 1,23 ммоль) і PhNH_2 (0,135 мл, 1,48 ммоль) у толуолі (7 мл). Потім через отриману суспензію протягом 5 хв пропускали Ar і додавали $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (113 мг, 123 мкмоль). Отриману суміш перемішували

при 100°C протягом 16 годин. Після цього реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Неорганічний осад відфільтровували і промивали 1,4-діоксаном (2 × 4 мл). Фільтрат упарюють у вакуумі. Отриманий продукт 21 очищали за допомогою ВЕРХ, використовуючи градієнт H₂O – MeCN як елюент (колонка: Chromatorex 18 SMB; потік: 30 мл/хв). Вихід 252 мг (61%); жовтувата тверда речовина, т.пл. 246–248°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.88 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.76 – 3.69 (m, 7H), 3.55 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.36 – 3.33 (m, 2H). ¹³C{H} APT NMR (126 MHz, DMSO) δ 164.4, 155.3, 152.0, 145.8, 141.9, 129.4, 128.5, 120.1, 117.4, 116.1, 104.0, 66.2, 65.9, 47.3, 41.6, 32.4. LC/MS (ES-API) *m/z* = 338 [M+H]⁺. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd. for C₁₈H₂₀N₅O₂ 338.1617; found 338.1612.

(5-(Бензиламіно)-1-метил-1H-імідазо[4,5-*b*]піридин-7-іл)(морфоліно)метанон (2.18).

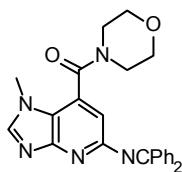


Амід **2.16** (400 мг, 1,23 ммоль) додавали до суспензії BINAP (92,0 мг, 148 мкмоль), Cs₂CO₃ (401 мг, 1,23 ммоль) і BnNH₂ (0,161 мл, 1,48 ммоль) у 1,4-діоксані (7 мл). Потім через отриману суспензію протягом 5 хв пропускали Ar і додавали Pd(OAc)₂ (16,6 мг, 73,8 мкмоль). Отриману суміш перемішували при 100°C протягом 16 годин. Після цього реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Неорганічний осад відфільтровували і промивали 1,4-діоксаном (2 × 4 мл). Фільтрат упарюють у вакуумі. Отриманий продукт 19 очищали за допомогою ВЕРХ, використовуючи градієнтну суміш H₂O – MeCN (з 0,1% NH₃·H₂O) як елюент (колонка: XBridge C18; потік: 30 мл/хв). Вихід 158 мг (37%); жовтувате скло.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.38 (s,

1H), 4.52 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.72 – 3.66 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.50 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ APT NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.8, 156.0, 155.4, 144.8, 140.6, 129.1, 128.1, 127.3, 126.4, 114.9, 101.8, 66.0, 65.9, 47.2, 41.5, 44.4, 32.3. LC/MS (ES-API) $m/z = 352$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2$ 352.1773; found 352.1768.

(5-((Діфенілметилен)аміно)-1-метил-1H-імідазо[4,5-b]піридин-7-іл)(морфоліно)метанон (2.19).

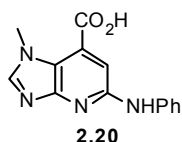


2.19

Амід **2.16** (400 мг, 1,23 ммоль) додавали до суспензії XantPhos (42,7 мг, 73,8 мкмоль), Cs_2CO_3 (401 мг, 1,23 ммоль) і $\text{Ph}_2\text{C}=\text{NH}$ (335 мг, 1,85 ммоль) в 1,4-діоксані. (7 мл). Потім через отриману суспензію протягом 5 хв пропускали Ar і додавали $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (33,8 мг, 36,9 мкмоль). Отриману суміш перемішували при 100°C протягом 16 годин. Після цього реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Неорганічний осад відфільтровували і промивали 1,4-діоксаном (2×4 мл). Фільтрат упарюють у вакуумі. Отриманий продукт 20 очищали за допомогою ВЕРХ, використовуючи градієнт H_2O – MeCN як елюент (колонка: XBridge C18; потік: 60 мл/хв). Вихід 304 мг (58%); зеленувата тверда речовина, т.пл. $148\text{--}150^\circ\text{C}$.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 3H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.65 – 3.59 (m, 4H), 3.42 – 3.33 (m, 2H), 2.81 – 2.69 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ APT NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 169.6, 163.8, 158.6, 156.0, 147.5, 138.2, 135.9, 131.4, 129.0, 128.7, 128.4, 128.0, 118.7, 107.2, 65.7, 46.8, 41.5, 32.5. LC/MS (ES-API) $m/z = 426$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2$ 426.1930; found 426.1921.

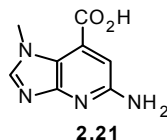
1-Метил-5-(феніламіно)-1H-імідазо[4,5-b]піридин-7-карбонова

кислота (2.20).

Сполуку синтезовано за загальною методикою гідролізу амідів. Вихід 120 мг (80%, від початкових 0,559 ммоль 17); зеленувата тверда речовина, т.пл. 218–220°C.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.16 – 3.80 (m, 4H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ APT NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 165.3, 153.4, 150.0, 143.7, 141.0, 128.7, 128.6, 121.2, 118.1, 115.8, 110.4, 36.5. LC/MS (ES-API) m/z = 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2$ 269.1039; found 269.1034

Загальна процедура гідролізу амідів.

5-аміно-1-метил-1H-імідазо[4,5-*b*]піридин-7-карбонова кислота (2.21).

Сполуку **2.19** (235 мг, 0,553 ммоль) розчиняли в 10 М водному розчині HCl (3 мл) і отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Утворений твердий продукт відфільтровували і промивали H_2O (2 x 3 мл). Отриманий продукт розтирали з киплячим *i*-PrOH (3 мл). Вихід 105 мг (99%); жовтувата тверда речовина, т.пл. 277–278°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.37 (br s, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 165.7, 156.8, 144.1, 135.7, 129.1, 115.2, 107.1, 35.9. LC/MS (ES-API) m/z = 193 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_2$ 193.0726; found 193.0721.

ВИСНОВКИ

- Було досліджено властивості 1-метил-1H-імідазол-4-аміну, а саме його здатність вступати в реакції типові для єнамінів.
- Було розроблено новий метод синтезу імідазо[4,5-b]піридинового кільця і його частково насиченого аналогу.
- Було також успішно синтезовано похідні на імідазо[4,5-b]піридині через реакції галогенування, Курціуса, кросс-сполучення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- [1] Singh, K., Okombo, J., Brunschwig, C., Ndubi, F., Barnard, L., Wilkinson, C., Njogu, P. M., Njoroge, M., Laing, L., Machado, M., Prudêncio, M., Reader, J., Botha, M., Nondaba, S., Birkholtz, L.-M., Lauterbach, S., Churchyard, A., Coetzer, T. L., Burrows, J. N., Chibale, K. (2017). Antimalarial Pyrido[1,2-a]benzimidazoles: Lead Optimization, Parasite Life Cycle Stage Profile, Mechanistic Evaluation, Killing Kinetics, and in Vivo Oral Efficacy in a Mouse Model. In *Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 60, Issue 4, pp. 1432–1448). American Chemical Society (ACS).
- [2] Heitsch, H., Becker, R. H. A., Kleemann, H.-W., & Wagner, A. (1997). 3N-Methylbiphenylsulfonylurea and -carbamate substituted imidazo[4,5-b]pyridines. Potent antagonists of the ANG II AT1 receptors. In *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (Vol. 5, Issue 4, pp. 673–678). Elsevier BV.
- [3] Singh, K., Okombo, J., Brunschwig, C., Ndubi, F., Barnard, L., Wilkinson, C., Njogu, P. M., Njoroge, M., Laing, L., Machado, M., Prudêncio, M., Reader, J., Botha, M., Nondaba, S., Birkholtz, L.-M., Lauterbach, S., Churchyard, A., Coetzer, T. L., Burrows, J. N., Chibale, K. (2017). Antimalarial Pyrido[1,2-a]benzimidazoles: Lead Optimization, Parasite Life Cycle Stage Profile, Mechanistic Evaluation, Killing Kinetics, and in Vivo Oral Efficacy in a Mouse Model. In *Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 60, Issue 4, pp. 1432–1448). American Chemical Society (ACS).
- [4] Lougiakis, N., Marakos, P., Pouli, N., Fragopoulou, E., & Tenta, R. (2015). Synthesis of New Nebularine Analogues and Their Inhibitory Activity against Adenosine Deaminase. In *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN* (Vol. 63, Issue 2, pp. 134–142). Pharmaceutical Society of Japan.
- [5] Devine, S. M., Challis, M. P., Kigotho, J. K., Siddiqui, G., De Paoli, A., MacRaild, C. A., Avery, V. M., Creek, D. J., Norton, R. S., & Scammells, P. J. (2021). Discovery and development of 2-aminobenzimidazoles as potent

antimalarials. In *European Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 221, p. 113518). Elsevier BV.

[6] Zhou, Y., Shen, G., Sui, Y., & Zhou, H. (2016). Fe(OTf)₃-catalyzed practical synthesis of 2-trifluoromethylarylimidazoles from o-arylenediamines and hexafluoroacetylacetone. In *Tetrahedron Letters* (Vol. 57, Issue 30, pp. 3396–3399). Elsevier B.V.

[7] Papadakis, G., Gerasi, M., Snoeck, R., Marakos, P., Andrei, G., Lougiakis, N., & Pouli, N. (2020). Synthesis of New Imidazopyridine Nucleoside Derivatives Designed as Maribavir Analogues. In *Molecules* (Vol. 25, Issue 19, p. 4531). MDPI AG.

[8] Puskullu, M. O., Doganc, F., Ozden, S., Sahin, E., Celik, I., & Goker, H. (2021). Synthesis, NMR, X-ray crystallography and DFT studies of some regioisomers possessing imidazole heterocycles. In *Journal of Molecular Structure* (Vol. 1243, p. 130811). Elsevier BV.

[9] Qiu, H., Ali, Z., Bender, A., Caldwell, R., Chen, Y.-Y., Fang, Z., Gardberg, A., Glaser, N., Goettsche, A., Goutopoulos, A., Grenningloh, R., Hanschke, B., Head, J., Johnson, T., Jones, C., Jones, R., Kulkarni, S., Maurer, C., Morandi, F., Sherer, B. (2021). Discovery of potent and selective reversible Bruton's tyrosine kinase inhibitors. In *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (Vol. 40, p. 116163). Elsevier BV.

[10] Lee, S.-C., Kim, H. T., Park, C.-H., Lee, D. Y., Chang, H.-J., Park, S., Cho, J. M., Ro, S., & Suh, Y.-G. (2012). Design, synthesis and biological evaluation of novel imidazopyridines as potential antidiabetic GSK3 β inhibitors. In *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (Vol. 22, Issue 13, pp. 4221–4224). Elsevier BV.

[11] Wiedmer, L., Schärer, C., Spiliotopoulos, D., Hürzeler, M., Śledź, P., & Caflisch, A. (2019). Ligand retargeting by binding site analogy. In *European Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 175, pp. 107–113). Elsevier BV.

[12] Qiu, H., Ali, Z., Bender, A., Caldwell, R., Chen, Y.-Y., Fang, Z., Gardberg, A., Glaser, N., Goettsche, A., Goutopoulos, A., Grenningloh, R., Hanschke, B.,

Head, J., Johnson, T., Jones, C., Jones, R., Kulkarni, S., Maurer, C., Morandi, F., Sherer, B. (2021). Discovery of potent and selective reversible Bruton's tyrosine kinase inhibitors. In *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (Vol. 40, p. 116163). Elsevier BV.

[13] Futatsugi, K., Kung, D. W., Orr, S. T. M., Cabral, S., Hepworth, D., Aspnes, G., Bader, S., Bian, J., Boehm, M., Carpino, P. A., Coffey, S. B., Dowling, M. S., Herr, M., Jiao, W., Lavergne, S. Y., Li, Q., Clark, R. W., Erion, D. M., Kou, K., ... Goodwin, B. (2015). Discovery and Optimization of Imidazopyridine-Based Inhibitors of Diacylglycerol Acyltransferase 2 (DGAT2). In *Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 58, Issue 18, pp. 7173–7185). American Chemical Society (ACS).

[14] Futatsugi, K., Kung, D. W., Orr, S. T. M., Cabral, S., Hepworth, D., Aspnes, G., Bader, S., Bian, J., Boehm, M., Carpino, P. A., Coffey, S. B., Dowling, M. S., Herr, M., Jiao, W., Lavergne, S. Y., Li, Q., Clark, R. W., Erion, D. M., Kou, K., ... Goodwin, B. (2015). Discovery and Optimization of Imidazopyridine-Based Inhibitors of Diacylglycerol Acyltransferase 2 (DGAT2). In *Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 58, Issue 18, pp. 7173–7185). American Chemical Society (ACS).

[15] Lin, S.-Y., Isome, Y., Stewart, E., Liu, J.-F., Yohannes, D., & Yu, L. (2006). Microwave-assisted one step high-throughput synthesis of benzimidazoles. In *Tetrahedron Letters* (Vol. 47, Issue 17, pp. 2883–2886). Elsevier BV.

[16] Dai, Z., Li, S., Li, Y., Feng, L., & Ma, C. (2019). Metal-free synthesis of benzimidazo[1,2-c]quinazolin-6-ones with indole and benzenediamine oxidized by I₂/TBHP. In *Tetrahedron* (Vol. 75, Issue 13, pp. 2012–2017). Elsevier BV.

[17] Yu, Y., Wu, Z., Shi, Z.-C., He, S., Lai, Z., Cernak, T. A., Vachal, P., Liu, M., Liu, J., Hong, Q., Jian, T., Guiadeen, D., Krikorian, A., Sperbeck, D. M., Verras, A., Sonatore, L. M., Murphy, B. A., Wiltsie, J., Chung, C. C., ... Nargund, R. P. (2019). Accelerating the discovery of DGAT1 inhibitors through the application of parallel medicinal chemistry (PMC). In *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (Vol. 29, Issue 11, pp. 1380–1385). Elsevier BV.

- [18] Plewe, M. B., Gantla, V. R., Sokolova, N. V., Shin, Y.-J., Naik, S., Brown, E. R., Fetsko, A., Zhang, L., Kalveram, B., Freiberg, A. N., Henkel, G., & McCormack, K. (2021). Discovery of a novel highly potent broad-spectrum heterocyclic chemical series of arenavirus cell entry inhibitors. In *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (Vol. 41, p. 127983). Elsevier BV.
- [19] Wang, T., Lamb, M. L., Block, M. H., Davies, A. M., Han, Y., Hoffmann, E., Ioannidis, S., Josey, J. A., Liu, Z.-Y., Lyne, P. D., MacIntyre, T., Mohr, P. J., Omer, C. A., Sjögren, T., Thress, K., Wang, B., Wang, H., Yu, D., & Zhang, H.-J. (2012). Discovery of Disubstituted Imidazo[4,5-b]pyridines and Purines as Potent TrkA Inhibitors. In *ACS Medicinal Chemistry Letters* (Vol. 3, Issue 9, pp. 705–709). American Chemical Society (ACS).
- [20] Tolkunov, V. S., Tolkunov, A. S., Smirnova, O. V., & Tolkunov, S. V. (2021). Convenient synthesis of imidazo[1,5-a]pyrimidine derivatives and their unusual recyclization into 3H-imidazo[4,5-b]pyridine derivatives. In *Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Vol. 57, Issue 5, pp. 554–559). Springer Science and Business Media LLC.
- [21] Shyshkanov, S., Nguyen, T. N., Ebrahim, F. M., Stylianou, K. C., & Dyson, P. J. (2019). In Situ Formation of Frustrated Lewis Pairs in a Water-Tolerant Metal-Organic Framework for the Transformation of CO₂. In *Angewandte Chemie International Edition* (Vol. 58, Issue 16, pp. 5371–5375). Wiley.
- [22] Escolano, C., Rubiralta, M., & Diez, A. (2002). Synthesis and structural study of 6-amino-1,4,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-b]pyridin-5-ones. In *Tetrahedron Letters* (Vol. 43, Issue 24, pp. 4343–4346). Elsevier BV.
- [23] Rosenberg, A. J., Zhao, J., & Clark, D. A. (2012). Synthesis of Imidazo[4,5-b]pyridines and Imidazo[4,5-b]pyrazines by Palladium Catalyzed Amidation of 2-Chloro-3-amino-heterocycles. In *Organic Letters* (Vol. 14, Issue 7, pp. 1764–1767). American Chemical Society (ACS).
- [24] Sajith, A. M., & Muralidharan, A. (2012). Microwave enhanced Suzuki coupling: a diversity-oriented approach to the synthesis of highly functionalised 3-

substituted-2-aryl/heteroaryl imidazo[4,5-b]pyridines. In *Tetrahedron Letters* (Vol. 53, Issue 9, pp. 1036–1041). Elsevier BV.

[25] Iaroshenko, V., Langer, P., Sosnovskikh, V., Mkrtchyan, S., Volochnyuk, D., Ostrovskiy, D., Dudkin, S., Kotljarov, A., Miliutina, M., Savych, I., & Tolmachev, A. (2010). 3-Formylchromones, Acylpyruvates, and Chalcone as Valuable Substrates for the Syntheses of Fused Pyridines. In *Synthesis* (Vol. 2010, Issue 16, pp. 2749–2758). Georg Thieme Verlag KG.

[26] Iaroshenko, V., Volochnyuk, D., Sevenard, D., Wang, Y., Martiloga, A., & Tolmachev, A. (2009). Facile Synthesis of Fluorinated 1-Desazapurines. In *Synthesis* (Vol. 2009, Issue 11, pp. 1865–1875). Georg Thieme Verlag KG.