



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 19.09.78 (21) 2664732/23-04

(23) Приоритет - (32) 26.09.77

(31) 39919/77 (33) Великобритания

Опубликовано 07.01.81. Бюллетень № 1

Дата опубликования описания 07.01.81

(11) 795478

(51) М. Кл.³

С 07 D 471/04//
А 61 К 31/415

(53) УДК 547.781.785.
.07(088.8)

(72) Авторы
изобретения

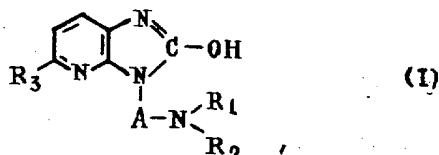
Иностранцы
Вальтер фон Бебенбург (ФРГ), Иштван Сцеленьи
(без гражданства) и Клаус Тимер (ФРГ)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Дегусса"
(ФРГ)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 7-АЗАБЕНЗИМИДАЗОЛОВ
ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

Изобретение относится к способу
получения новых 7-азабензимидазолов
формулы



где R_1 - атом водорода;

R_2 - алканоильный остаток с 2-4 атомами углерода, или группа NR_1R_2 представляет собой диалкиламиногруппу с алкильными радикалами, содержащими от 1 до 4 атомов углерода, или морфолиновый остаток;

R_3 обозначает атом хлора, моноалкиламиногруппу с алкильными радикалами, содержащим от 1 до 4 атомов углерода, диалкиламиногруппу с алкильными радикалами, содержащими от 1 до 4 атомов углерода, алкилмеркаптогруппу с 1-4 атомами углерода или алкоксильный остаток с 1-6 атомами углерода;

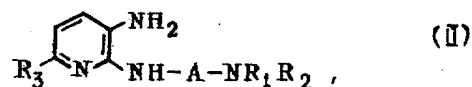
A представляет собой алкиленовый остаток с 2-4 атомами углерода или их солей.

Известно образование имидазольного цикла взаимодействием диаминов с производными кислот [1].

Цель изобретения - синтез новых соединений, обладающих биологической активностью.

Поставленная цель достигается предлагаемым способом получения соединений формулы (I), основанным на известной реакции и заключающимся в том, что соединение формулы

10



15 где R_1 , R_2 , R_3 и A имеют вышеуказанные значения, вводят в реакцию конденсации с соединением формулы



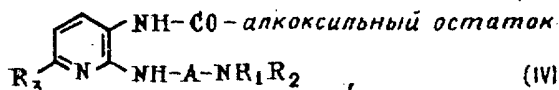
20 где X - атом галогена; Y представляет собой алкоксильный остаток с 1-4 атомами углерода, или X и Y совместно означают имидазольный остаток.

25

При применении исходного соединения формулы (III), в которой X обозначает атом галогена, а Y представляет собой алкоксильный остаток с 1-4 ато-

30

мами углерода, сначала выделяют про-
межуточное соединение формулы



в которой алкоксильный остаток содержит от 1 до 4 атомов углерода, и полученное соединение подвергают циклизации нагреванием при температуре от 150 до 250°C с выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

Пример 1. 1-(2-Диэтиламиноэтил)-2-окси-6-хлор-7-азабензимидазол.

Раствор 80 г 2-(2-диэтиламиноэтиламино)-3-амино-6-хлорпиридина в 900 мл диоксана при перемешивании смешивают с 32 мл пиридина и 36,6 мл этилового эфира хлормуравьиной кислоты и перемешивают в течение 1 ч. Выделяющийся при этом продукт промывают водой и высушивают 2-(2-диэтиламиноэтиламино)-3-карбэтоксиамино-6-хлорпиридин (т.пл. 205-206°C) и затем при периодическом перемешивании расплавляют и выдерживают 3 ч при 190-210°C. После охлаждения застывший расплав перекристаллизуют из метанола при добавке активированного угля и изопропанольного раствора HCl. Т.пл. гидрохлорида 252-254°C, выход 52,8 г. Получение исходного продукта.

К смеси 250 г 2,6-дихлор-3-нитропиридина, 100 г карбоната калия и 1,5 л этанола при перемешивании при комнатной температуре прикапывают 180 г N,N-диэтилэтилендиамина. При этом температура временно повышается до 40°C. Перемешивают в целом 2 ч, затем выпавший в осадок желтого цвета 2-(2-диэтиламиноэтиламино)-3-нитро-6-хлорпиридин отсасывают, тщательно промывают водой и перекристаллизуют из этанола. Т.пл. 52-53°C, выход 234 г. 90 г этого нитросоединения затем при добавке 40 г никеля Ренея и 100 г сульфата магния в 900 мл диоксана гидрируют при давлении 80 бар и температуре 50°C. По окончании восстановления раствор после гидрирования в атмосфере азота отделяют от катализатора. Таким образом полученный фильтрат можно использовать непосредственно для введения во взаимодействие с образованием бензимидазольного кольца.

Пример 2. 1-(2-Ацетиламиноэтил)-2-окси-6-хлор-7-азабензимидазол.

Получают аналогично примеру 1 путем взаимодействия 9,9 мл этилового эфира хлормуравьиной кислоты с раствором после гидрирования из 25,8 г 2-(2-ацетиламиноэтиламино)-3-нитро-6-хлорпиридина. Выделившийся продукт циклизуют путем плавления при 200-220°C и продукт реакции перекристаллизуют из метанола при добав-

ке активного угля. Выход 5,5 г, т.пл. 221-222°C.

Пример 3. 1-(2-Диэтиламиноэтил)-2-окси-6-метиламино-7-азабензимидазол.

27 г 2-(Диэтиламиноэтиламино)-3-нитро-6-метиламинопиридина аналогично примеру 1 гидрируют в диоксане и гидрированный раствор вводят во взаимодействие с 9,9 мл этилового эфира хлормуравьиной кислоты, причем добавляют 13,8 мл триэтиламина. От реакционной смеси спустя 2 ч отсасывают триэтиламин-гидрохлорид, промывают диоксаном и фильтрат выпаривают в вакууме. Остаток нагревают в атмосфере азота при 180°C. Спустя 8 ч циклизуют 90% вещества (тонкослойная хроматограмма). Таким образом полученный продукт реакции хроматографируют на силикагеле (элюирующее средство: 95% хлороформа, 4% метанола, 1% водного аммиака). Зона колонны, которая содержит целевое вещество, вырезается, элюируется метанолом и элюат сгущается. Из остатка путем настаивания с этилацетатом получают 4 г чистого кристаллического вещества. Т.пл. 116-118°C.

Пример 4. 1-2-Диэтиламиноэтил(-2-гидрокси-6-изопропокси-7-азабензимидазол.

42,5 г (0,144 моль) 2-(диэтиламиноэтил)-3-нитро-6-изопропоксипиридина в 450 мл диоксана гидрируют с 20 г скелетного никелевого катализатора как в примере 1. Катализатор отфильтровывают, фильтрат выпаривают в вакууме и сироповидный остаток при перемешивании порциями смешивают с 30,4 г 1,1-карбонилдиимидазола. При этом температура постепенно поднимается от 38 до 74°C. После этого нагревают еще 20 мин на водяной бане. Смесь разбавляют водой и извлекают один раз 400 мл и один раз 200 мл хлороформа, органический слой промывают водой и высушивают. Хлороформенный раствор затем выпаривают в вакууме, остаток растворяют в 250 мл эфира, добавляют избыток этанольной HCl и затем 250 эфира. Выпадающее масло постепенно кристаллизуется. Перекристаллизуют из 100 мл изопропанола. Выход 16 г, т.пл. 206-207°C.

Пример 5. 1-(2-Диэтиламиноэтил)-2-окси-6-метокси-7-азабензимидазол.

В фильтрованный гидрированный раствор, состоящий из 28 г 2-(диэтиламиноэтиламино)-3-нитро-6-метоксипиридина в 450 мл диоксана, 10 г скелетного никеля, при давлении 50 бар и температуре 65°C добавляют при перемешивании 11,25 г этилового эфира хлормуравьиной кислоты. После 3 ч перемешивания полученное соединение отсасывают, нагревают при перемешивании до 180°C и выдерживают 1 ч при этой

температуре. Охлажденный плавл перекристаллизовывают из пропанола. Выход 7,6 г, т.пл. 216-217°C.

Пример 6. 1-(2-Диэтиламиноэтил)-2-окси-6-этокси-7-азабензимидазол.

Соединение получают аналогично, примеру 5, исходя из 20 г 2-(диэтиламиноэтиламино)-3-нитро-6-этоксипиридина и 8 г этилового эфира хлормуравьиной кислоты. Основание растворяют в ацетоне и путем добавки 30%-ного раствора HCl в этаноле получают гидрохлорид, который выкристаллизовывается чистым. Выход 10 г, т.пл. гидрохлорида 184-186°C.

Пример 7. 1-(2-Диэтиламиноэтил)-2-окси-6-н-пропокси-7-азабензимидазол.

Соединение получают аналогично примеру 5 или 6, исходя из 36 г 2-(диэтиламиноэтиламино)-3-нитро-6-н-пропоксипиридина и 13,5 г этилового эфира хлормуравьиной кислоты. Выход 24 г, т.пл. гидрохлорида 210-212°C.

Пример 8. 1-(3-Диэтиламинопропил)-2-окси-6-хлор-7-азабензимидазол.

Получают аналогично примеру 1 из 20 г 2-(3-диэтиламинопропиламино)-3-амино-6-хлорпиридина и 9 мл этилового эфира хлормуравьиной кислоты. Т.пл. гидрохлорида 203-205°C, выход 14 г.

Пример 9. 1-(2-Диэтиламиноэтил)-2-гидрокси-6-диметиламино-7-азабензимидазол.

В раствор 59 г 2-(2-диэтиламиноэтиламино)-3-амино-6-диметиламинопиридина в 900 мл диоксана добавляют при перемешивании 22 мл пиридина и 27 мл этилового эфира хлормуравьиной кислоты, перемешивают 1 ч, упаривают в вакууме и остаток нагревают 2 ч при 190°C. После охлаждения перекристаллизовывают из изопропанола с добавкой активированного угля. Получают продукт реакции в виде гидрохлорида с т.пл. 166-169°C. Выход 10,5 г.

Получение исходного продукта.

В раствор 70 г 2-(2-диэтиламиноэтиламино)-3-нитро-6-хлорпиридина в 350 мл н-пропанола пропускают 67 г газообразного диметиламина. Через 2 ч раствор сгущают в вакууме и остаток от выпаривания восстанавливают в присутствии скелетного никеля, как описано в примере 1.

Пример 10. 1-(2-Диэтиламиноэтил)-2-гидрокси-6-метилмеркапто-7-азабензимидазол.

29 г 2-(2-диэтиламиноэтиламино)-3-амино-6-метилмеркапто-7-азабензимидазола (неочищенный продукт) смешивают с 25 г 1,1-карбонилдимидазола и смесь при перемешивании нагревают до 130°C. Через 15 мин охлаждают и теплый плавл смешивают с водой.

Выкристаллизовывающееся основание отсасывают. Из раствора основания в изопропаноле основание осаждают добавкой 30%-ной изопропанольной HCl. Гидрохлорид перекристаллизовывают из этанола. Выход 12 г, т.пл. гидрохлорида 206-208°C. Получение исходного продукта.

К 30 г 2-(2-диэтиламиноэтиламино)-3-нитро-6-метилмеркаптопиридина в 300 мл тетрагидрофурана добавляют при перемешивании 23 г активированной алюминиевой стружки, причем температура поднимается до 60°C. После охлаждения перемешивают еще 30 мин при комнатной температуре, гидроокись алюминия отсасывают и фильтрат упаривают досуха в вакууме. Полученный продукт может прямо перерабатываться далее.

Пример 11. 1-(2-Морфолиноэтил)-2-гидрокси-6-метокси-7-азабензимидазол.

18 г 2-морфолиноэтиламино-3-нитро-6-метоксипиридина гидрируют и перерабатывают далее по примеру 11. Основание кристаллизуют и перекристаллизовывают из этанола. Из раствора основания в ацетоне добавлением 20%-ной этанольной HCl получают гидрохлорид. Выход 5 г, т.пл. 242-244°C.

Пример 12. 1-(2-Диэтиламиноэтил)-2,6-дигидрокси-7-азабензимидазол.

10 г 1-(2-диэтиламиноэтил)-2-гидрокси-6-метокси-7-азабензимидазола в 100 мл 48%-ной бромистоводородной кислоты кипятят 5 ч с обратным холодильником и раствор упаривают в вакууме. Остаток смешивают с изопропанолом, отсасывают и упаривают в вакууме и затем еще два раза перекристаллизовывают из этанола с добавкой активированного угля. Выход 5 г, т.пл. 208-210°C.

Пример 13. 1-(2-Аминоэтил)-2-гидрокси-6-хлор-7-азабензимидазол.

11 г 1-(2-ацетиламиноэтил)-2-гидрокси-6-хлор-7-азабензимидазола перемешивают с 40 мл концентрированной соляной кислоты при 80°C и затем оставляют стоять ночь при 0°C. Выкристаллизовавшееся вещество перекристаллизовывают из метанола. Выход 5 г, т.пл. 310-312°C.

Пример 14. 1-(2-N-метиламиноэтил)-2-гидрокси-6-хлор-7-азабензимидазол.

5,2 г 1-(2-N-ацетил-N-метиламиноэтил)-2-гидрокси-6-хлор-7-азабензимидазола в 20 мл концентрированной соляной кислоты нагревают 90 мин при 90°C. После охлаждения выпавшее вещество отсасывают и промывают метанолом. Выход 2,4 г, т.пл. гидрохлорида 344-346°C.

Пример 15. 1-(2-N-ацетил-N-метиламиноэтил)-2-гидрокси-6-хлор-7-азабензимидазол.

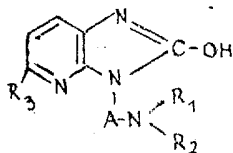
21 г 1-(2-ацетиламиноэтил)-2-гидрокси-6-хлор-7-азабензимидазола растворяют в 150 мл диэтилформамида. Затем при комнатной температуре и перемешивании добавляют порциями 2,64 г гидрида натрия (80% в вазелиновом масле), перемешивают еще полчаса и по каплям добавляют 11,4 г иодистого метила. Через 3 ч выпавший иодистый натрий отсасывают, фильтрат сгущают в вакууме, остаток смешивают с водой. Выпавшее вещество промывают водой. Выход 8 г, т.пл. 166-167°C.

Пример 16. 1-(2-Диэтиламиноэтил)-2-гидрокси-5,6-дихлор-7-азабензимидазол.

15 г 1-(2-диэтиламиноэтил)-2-гидрокси-6-хлор-7-азабензимидазола растворяют в 200 мл концентрированной соляной кислоты и при перемешивании порциями добавляют 24,5 г хлорноватистокислого калия при комнатной температуре. Температура за это время поднимается до 33°C. Перемешивают еще 1 ч, подщелачивают едким натрием, смесь экстрагируют н-бутанолом, экстракт упаривают в вакууме и остаток хроматографируют на силикагеле. Продукт реакции перекристаллизовывают из уксусного эфира. Т.пл. 137-139°C, выход 3 г.

Формула изобретения

1. Способ получения 7-азабензимидазолов общей формулы



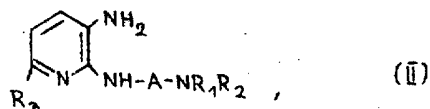
(I)

в которой R_1 обозначает атом водорода;

R_2 - алканоильный остаток с 2-4-атомами углерода, или группа NR_1R_2 представляет собой диалкиламиногруппу

50

с алкильными радикалами, содержащими от 1 до 4 атомов углерода, или морfolиновый остаток; R_3 обозначает атом хлора, моноалкиламиногруппу с алкильным радикалом, содержащим от 1 до 4 атомов углерода, диалкиламиногруппу с алкильными радикалами, содержащими от 1 до 4 атомов углерода, алкилмеркаптогруппу с 1-4 атомами углерода или алкоксильный остаток с 1-6 атомами углерода, а А представляет собой алкиленовый остаток с 2-4 атомами углерода, или их солей, от ли-ча ю щ и й с я тем, что соединение формулы



(II)

в которой R_1 , R_2 , R_3 и А имеют вышеуказанные значения, вводят в реакцию конденсации с соединением формулы



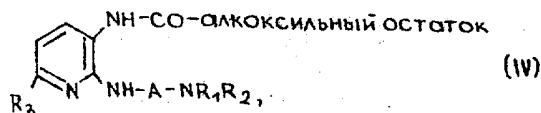
(III)

в которой Х обозначает атом галогена,

У представляет собой алкоксильный остаток с 1-4 атомами углерода, или Х и У совместно обозначают имидазольный остаток, с выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что при применении исходного соединения формулы (III), в которой Х обозначает атом галогена, а У представляет собой алкоксильный остаток с 1-4 атомами углерода, сначала выделяют промежуточное соединение формулы

35



(IV)

40

в которой алкоксильный остаток содержит от 1 до 4 атомов углерода, и полученное соединение подвергают циклизации посредством нагревания при температуре от 150 до 250°C.

45

Источники информации,

принятые во внимание при экспертизе

1. Эльдерфилд Р. Гетероциклические соединения. М., "Иностранная литература", 1961, т. 5, с. 219.

Редактор О. Филиппова
Заказ 9491/7

Составитель Г. Жукова

Техред Н. Ковалева

Тираж 452

Корректор М. Шароши

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4