



MD 2170 B1 2003.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) **2170** ⁽¹³⁾ **B1**
(51) Int. Cl.⁷: C 07 C 25/08;
C 07 D 249/08, 401/06

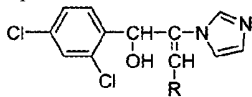
(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2001 0219 (22) Data depozit: 2001.07.12	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2003.05.31, BOPI nr. 5/2003
(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A REPUBLICII MOLDOVA, MD	
(72) Inventatori: STÂNGACI Eugenia, MD; MACAEV Fliur, MD; RUSU Ghenadie, MD; POGREBNOI Sergei, MD	
(73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A REPUBLICII MOLDOVA, MD	

(54) N-Vinilimidazoli și procedeu de obținere a lor

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la chimie, în particular la o
combinație de heterocicluri cu azot și anume la 3-
(pirid-3- sau -4-il)-2-(1,3-imidazol-1-il)-1-(2,4-di-
clorfenil)-2-propen-1-oli cu formula:



1 a,b

unde a) R= 3-piridil

5 b) R= 4-piridil
și la procedeul de obținere a lor.

2
N-Vinilimidazolii se obțin la condensarea 2,4-
diclorfenil-(1,3-imidazol-1-il)metilcetonei cu alde-
hidă heterociclică în solvent aprotic, în prezența
acetatului de piperidină, după care cetona izolată se
10 reduce cu KBH₄ în metanol.

Revendicări: 2

MD 2170 B1 2003.05.31

MD 2170 B1 2003.05.31

3

Descriere:

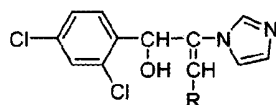
Invenția se referă la chimie, în particular la o combinație de heterocicluri cu azot și anume la 3-(pirid-3- sau -4-il)-2-(1,3-imidazol-1-il)-1-(2,4-diclorfenil)-2-propen-1-oli.

În literatura de specialitate se întâlnesc frecvent așa-numiții azoli – compuși cu fragment imidazolic sau triazolic în compoziția moleculei, care manifestă o activitate fungică pronunțată și se utilizează pe larg în medicină și în practica veterinară. În sursele [1,2] sunt descrise combinații heterociclice care conțin în molecula lor inelul imidazolic. La baza sintezei s-au folosit reagenții Grignard și interacțiunea lor cu cloril de 2,4-diclorfenacil în tetrahidrofuran la temperatură de -10°C . Compușii obținuți au fost ulterior alchilați cu imidazol în dimetilformamidă în prezența potasiului la temperatură de 120°C , timp de 4 ore. Se prezintă câteva modalități de sinteză a unor astfel de preparate cu proprietăți fungicide, unde ca substanță inițială s-a folosit 2,4-diclorfenil-(1,3-imidazol-1-il) metilcetona (2), care a fost ulterior transformată în 1,3-dioxolan cu diferiți substituenți în poziția 4 [3].

Cei mai apropiați de invenție sunt compușii cu fragmentul N-viniltriazolic, și anume derivații 3-(piridil-4)-2-(1,2,4-triazol-1-il)-1-(2,4-diclorfenil)propen-2-ol-1 cu proprietăți fungicide și procedeul de obținere a lor [4].

Problema pe care o rezolvă invenția constă în lărgirea numărului de combinații heterociclice cu azot biologic active având proprietăți fungicide.

Problema se soluționează prin sinteza 3-(pirid-3- sau -4-il)-2-(1,3-imidazol-1-il)-1-(2,4-diclorfenil)-2-propen-1-olilor cu formula generală:



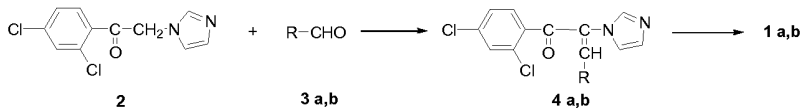
1 a,b

unde a) R= 3-piridil

b) R= 4-piridil.

Procedeul de obținere a N-vinilimidazoliilor include condensarea 2,4-diclorfenil-(1,3-imidazol-1-il)metilcetonei cu 3-piridil sau 4-piridil aldehydă în solvent aprotic în prezența acetatului de piperidină, după care produsul izolat se reduce cu KBH_4 în metanol, apoi amestecul reactant se menține 8 ore la temperatura camerei, se elimină metanolul și se purifică N-vinilimidazoliul obținut.

Pentru aceasta a fost obținută 2,4-diclorfenil-(1,3-imidazol-1-il)metilcetona (2) la interacțiunea α -bromo-2,4-dicloroacetofenonei cu imidazolul în alcool absolut la temperatură joasă ($2\ldots 3^{\circ}\text{C}$) cu randament de 59%. Cetona astfel obținută a fost supusă condensării cu 3- și 4-piridinaldehydă în condițiile reacției Knoevenagel în prezența acetatului de piperidină. Reacția s-a efectuat la refluxare în dizolvant aprotic cu eliminarea din sfera de reacție a apei sub formă de azeotrop:



unde a) R= 3-piridil

b) R= 4-piridil

N-Vinilimidazoliul cetonele 4 a,b au fost ulterior reduse cu borohidru de potasiu în carbinolii respectivi. Cetonele 4 a,b de asemenea manifestă proprietăți fungicide, însă mai puțin pronunțate ca 1a,b.

Compușii revendicați sunt substanțe cristaline, structura cărora a fost demonstrată pe baza rezultatelor analizei elementelor și în IR.

Exemplu

A. 3-(Pirid-3-il)-2-(1,3-imidazol-1-il)-1-(2,4-diclorfenil)-2-propen-1-onă (4a)

Amestecul, format din 2,55 g (0,01 moli) cetona 2, 1,34 g (0,012 moli) 3-piridinaldehydă, 0,25 ml piperidină și 0,3 ml AcOH în 100 ml benzen se refluxează timp de 3 ore cu eliminarea din sfera de reacție a apei formate sub formă de azeotrop. După răcire soluția benzenică se spală cu apă (2x75 ml), apoi se usucă cu sulfat de sodiu anhidru. Benzenul se distilează la presiune redusă, iar reziduul uleios se cristalizează din alcool. Se obțin 2,84 g (82,56%); $p_{\text{top.}} = 133^{\circ}\text{C}$.

MD 2170 B1 2003.05.31

4

5 Determinat (%): C 59,48; H 3,13; Cl 20,94; N 12,47
C₁₇H₁₁Cl₂N₃O
Calculat (%): C 59,32; H 3,22; Cl 20,59; N 12,20
Spectrul în IR (nujol, cm⁻¹): 1145 (C-N¹), 1590, 1575, 1625 (C=C și C=N), 1720 (C=O)

10 **3-(Pirid-4-il)-2-(1,3-imidazol-1-il)-1-(2,4-diclorfenil)-2-propen-1-ona (4b)** a fost obținută similar.
S-au obținut 2,14 g (62,86%); p.top.= 123-124°C
Determinat (%): C 59,60; H 3,08; Cl 21,20; N 12,01
C₁₇H₁₁Cl₂N₃O
Calculat (%): C 59,32; H 3,22; Cl 20,59; N 12,20
Spectrul în IR (nujol, cm⁻¹): 1140 (C-N¹), 1580, 1572, 1630 (C=C și C=N), 1715 (C=O)

15 **B. 3-(Pirid-3-il)-2-(1,3-imidazol-1-il)-1-(2,4-diclorfenil)-2-propen-1-ol (1a)**

La 3,44 g (0,01 moli) soluție cetona **4a** în 75 ml MeOH, la agitare energetică și răcire (2...3°C) se adaugă în porțiuni mici 0,54 g (0,01 moli) KBH₄ în decurs de 2,5-3 ore. Apoi amestecul reactant se mai agită timp de 8 ore la temperatura camerei (20°C). Mersul reacției se monitorizează cu ajutorul cromatografiei în strat subțire pe plăci de Silufol (eluent CHCl₃:EtOH 10:1, dezvoltare cu I₂). Se distilează 50 ml MeOH, restul se acidulează cu sol. 10% HCl, apoi se neutralizează cu sol. 15% NaHCO₃ și se extrage cu AcOEt (3x75 ml). Extractele combinate se usucă cu sulfat de sodiu anhidru, dizolvantul se distilează la presiune redusă, iar reziduul se cristalizează din alcool. Obținem 2,63 g (76,66 %); p.top. 178-180°C (EtOH).

25 Determinat (%): C 59,72; H 3,84; Cl 21,90; N 12,28
C₁₇H₁₃Cl₂N₃O
Calculat (%): C 58,98; H 3,78; Cl 20,48; N 12,14
Spectrul în IR (nujol, cm⁻¹): 1140 (C-N¹), 1550-1580 (C=C și C=N), 3450 (OH)

30 **3-(Pirid-4-il)-2-(1,3-imidazol-1-il)-1-(2,4-diclorfenil)-2-propen-1-olul (1b)** a fost obținut similar. S-au obținut 1,88 g (54,38%); p.top. 197-199°C (AcOEt).

Determinat (%): C 58,67; H 3,80; Cl 20,87; N 12,03
C₁₇H₁₃Cl₂N₃O
Calculat (%): C 58,98; H 3,78; Cl 20,48; N 12,14. Spectrul în IR (nujol, cm⁻¹): 1135 (C-N¹), 1540-1575 (C=C și C=N), 3440 (OH)

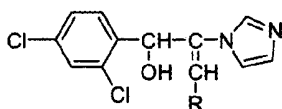
35

MD 2170 B1 2003.05.31

5

(57) Revendicare:

1. 3-(Pirid-3- sau -4-il)-2-(1,3-imidazol-1-il)-1-(2,4-diclorfenil)-2-propen-1-oli cu formula generală:



1 a,b

5

unde a) R= 3-piridil

b) R= 4-piridil

10

2. Procedeu de obținere a N-vinilimidazolilor, definiți în revendicarea 1, ce include condensarea 2,4-diclorfenil-(1,3-imidazol-1-il)metilcetonei cu 3-piridil sau 4-piridil aldehydă în solvent aprotic în prezența acetatului de piperidină, după care produsul izolat se reduce cu KBH_4 în metanol, apoi amestecul reactant se menține 8 ore la temperatura camerei, se elimină metanolul și se purifică N-vinilimidazoli obținuți.

(56) Referințe bibliografice:

1. JP 10 79117 B1, 1988.12.07
2. FR 2622582, 1989.05.31
3. J. Med. Chem. 1979, v. 22, nr. 8, p.1003-1005
4. MD 1064 C2, 1998.10.31

Șef-adjunct

Direcție Invenții:

JOVMIR Tudor

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2001 0219		
(22) Data depozit: 2001.07.12		
(51) ⁷ : C 07 C 25/08; C 07 D 249/08, 401/06		
Alți indici de clasificare:		
(54) Titlul : N-Vinilimidazoli si procedeu de obtinere a lor		
(71) Solicitantul : INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A REPUBLICII MOLDOVA, MD		
Termeni caracteristici :		
a) limba română: 3-(pirid-3- sau -4-il)-2-(1,3-imidazol-1-il)-1-(2,4-diclorfenil)-2-propen-1-oli, N-vinilimidazoli		
b) limba engleză: azole derivate		
I. Minimul de documente consultate (sistemul clasificării și indici de clasificare Int. Cl.- 7)		
Int. Cl. ⁷ C 07 C 25/08; C 07 D 249/08, 401/06		
1. baza de date națională 1993-2001		
2. colecția de reviste EA 1994-2001		
3. colecția de certificate de autor 1973-1991		
II. Literatura tehnico-științifică consultată adăugător la minim de documentație (autori, titluri, editura, țara și data publicării)		
J. Med. Chem. 1979, v. 22, nr. 8, p.1003-1005		
III. Baze de date electronice consultate (denumirea BD și termen de documentare)		
Bazele de date internaționale (Internet)		
■ BD FIPS (RU)		
■ Oficiul European de Brevete (ep. espacenet.com)		
■ SUA (www.uspto.gov)		
■ Romania (www.osim. ro)		
2. CD-rom (Rusia, SUA)		
IV. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
	JP 10 79117 B1, 1988.12.07	1
	FR 2622582, 1989.05.31	1
	MD 1064 C2, 1998.10.31	1
☐ Documentele următoare sunt indicate în rubrica IV		☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data depozit, dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
E - document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat de unul singur
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate sau poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă divulgare		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării		2003.02.20
Examinatorul		EGOROVA Tamara