

К. В. Бухряков, А. В. Куркин, М. А. Юровская*

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ
ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[4,5-*b*]ПИРИДИНОВ

(ОБЗОР)

В обзоре обобщены данные по методам синтеза производных имидазо[4,5-*b*]пиридинов.

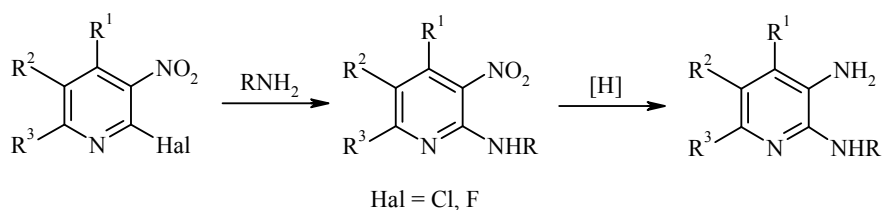
Ключевые слова: имидазо[4,5-*b*]пиридины, производные диаминопиридина, аннелирование пиридинового цикла, аннелирование имидазольного фрагмента, одновременное образование двух конденсированных циклов.

Интерес к производным имидазопиридинов обусловлен их разнообразной биологической активностью. Данные по биологической активности производных имидазолов обобщены в обзоре [1]. Они являются анальгезирующими [2] и нестероидными противовоспалительными агентами [2, 3], проявляют антидепрессантное [4], кардиотоническое [5], гипотензивное, антиаритмическое [6] и противосекреторное действие [7]. Среди соединений этого класса известны антагонисты ангиотензиновых II рецепторов, проявляющие гипотензивную активность [8, 9]. Кроме того, ряд имидазо[4,5-*b*]пиридинов обладает противовирусной [10], антимикробной [11] и цитотоксической [12] активностью. Известны и другие аспекты практического применения производных имидазо[4,5-*b*]пиридинов, например, их используют в сельском хозяйстве для обработки всходов широколистных растений [13, 14] и борьбы с грызунами [15].

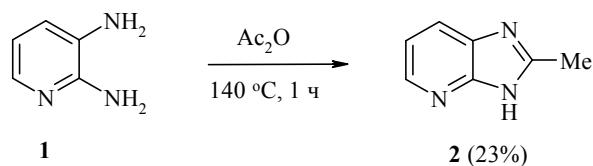
В связи с этим, несомненный интерес представляет обзор имеющихся в литературе сведений о методах получения производных имидазо[4,5-*b*]пиридинов. Обобщенные в этом обзоре данные могут быть полезны при планировании и разработке методов синтеза функциональных производных имидазопиридинов и пиридопирозинов, перспективных гетероциклических соединений для поиска среди них новых биологически активных веществ.

Наиболее удобными исходными соединениями для синтеза имидазо[4,5-*b*]пиридинов являются легкодоступные производные 2,3-диаминопиридина, которые обычно получают в две стадии из коммерчески доступных 3-нитро-2-хлор- [16] или 3-нитро-2-фторпиридинов [17]. На первой стадии происходит нуклеофильное замещение галогена в пиридиновом кольце, активированного нитрогруппой. Восстановление нитрогруппы приводит к целевому производному 2,3-диаминопиридина, в качестве восстановителя используют водород в присутствии палладия на угле [18], никель Ренея [19], бисульфит натрия, боргидрид натрия, цинк или железо в присутствии кислоты [19].

* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

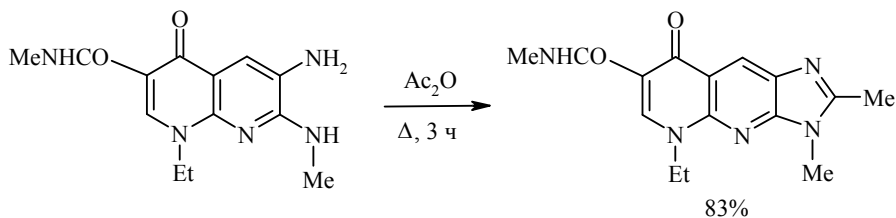


Впервые сообщение о получении производного имидазо[4,5-*b*]пиридина – 2-метилимидазо[4,5-*b*]пиридина (**2**) – было опубликовано в 1927 г. А. Е. Чичибабиным и А. В. Кирсановым [20, 21]:

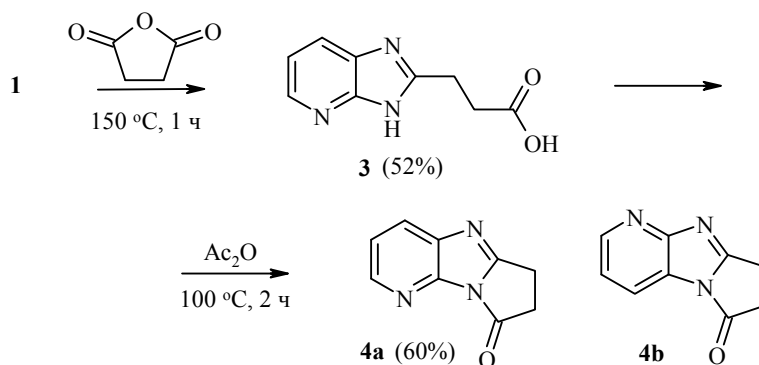


Под действием уксусного ангидрида сначала происходит ацилирование 2,3-диаминопиридина (**1**) с последующей циклизацией в имидазо[4,5-*b*]пиридин **2** при кипячении.

Источниками одноуглеродного фрагмента для формирования пятичленного цикла имидазо[4,5-*b*]пиридина чаще всего служат различные производных карбоновых кислот [22]. Такими производными, как было показано в предыдущем примере, могут быть ангидриды карбоновых кислот. Так, уксусный ангидрид был использован для синтеза конденсированного производного имидазопиридина, обладающего антимикробными свойствами [23].

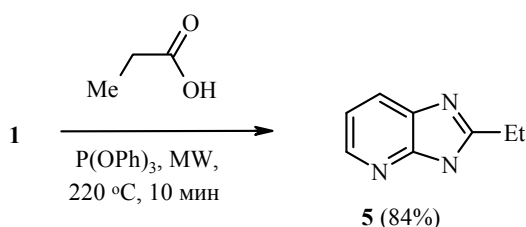


Помимо уксусного ангидрида [24] в литературе встречается использование и других ангидридов: бензойной [25], изатовой [26] и янтарной кислот [27].



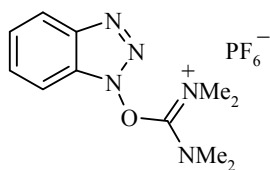
Полученный при реакции с янтарным ангидридом 2-карбоксиэтил-имидазо[4,5-*b*]пиридин **3** был использован далее для получения трициклической структуры **4a**. Авторы исследования допускают возможность получения изомера **4b**, так как по имеющимся у исследователей спектральным данным невозможно установить различия между двумя возможными изомерами [27]. Полученные соединения были использованы для синтеза веществ с противотуберкулезной активностью [27].

Наиболее распространенными реагентами для образования имидазопиридинов из 2,3-диаминопиридинов служат сами карбоновые кислоты. Однако этот метод имеет существенные ограничения, поскольку реакции без использования специальных активаторов или дегидратирующих агентов не приводят к образованию имидазопиридинов [28], за редким исключением использования сильных кислот (например трифторуксусной [29]), жестких термических условий [30] или микроволнового излучения [31, 32].



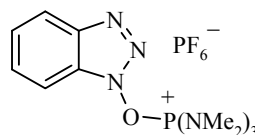
Примером может служить получение с высоким выходом 2-этилимидазо[4,5-*b*]пиридина (**5**) под действием микроволнового излучения в присутствии трифеноксифосфина в пиридине [31].

Встречаются варианты постадийной циклизации, в которых сначала получают амид с использованием активаторов, например НВТУ [33], производных карбодиимида [34] или ВОР [35], затем происходит циклизация.



НВТУ

Гексафторфосфат О-бензотриаол-1-ил-*N,N,N',N'*-тетраметилурония

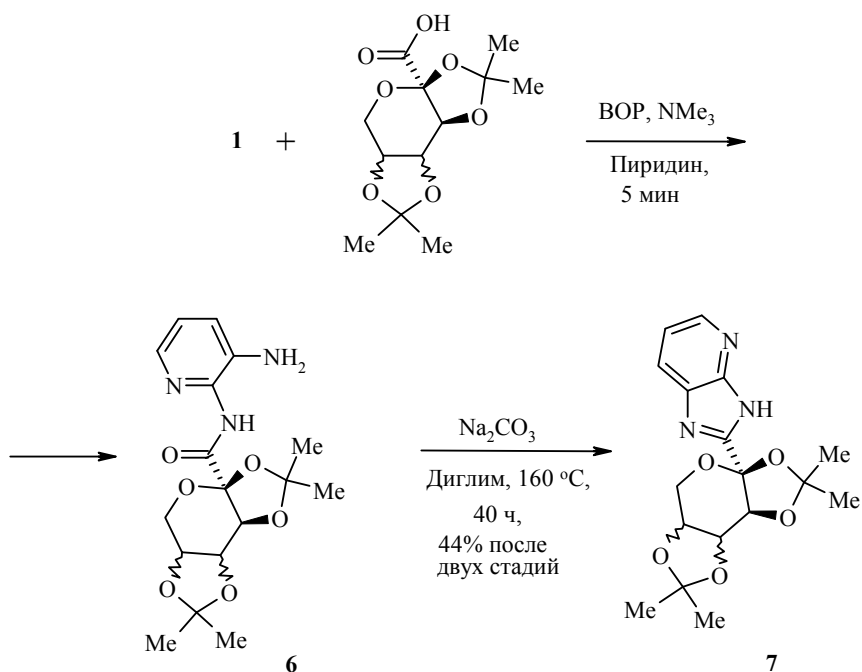


ВОР

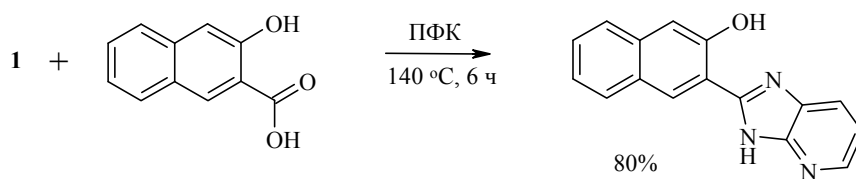
Гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-окситрис(диметиламино)фосфония

Примером такой постадийной циклизации является синтез соединения **7**

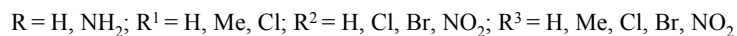
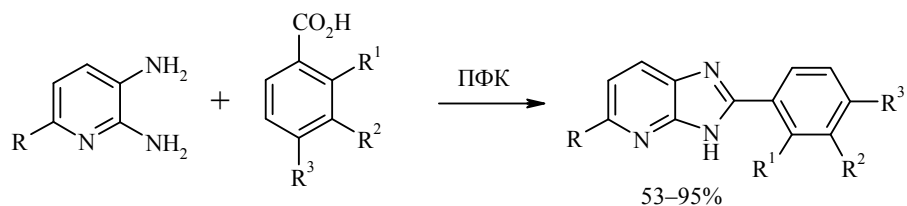
с первоначальным образованием амида **6** с использованием ВОР и его последующей циклизацией под действием карбоната натрия.



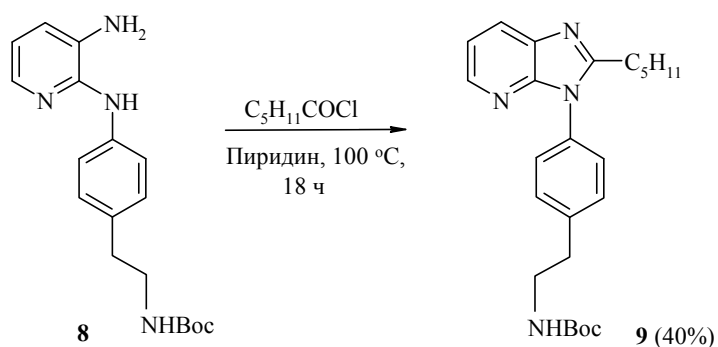
Широко распространено использование дегидратирующих средств, таких как POCl₃ [36–38], ПФК [39–42] или фосфорная кислота [43], что позволяет получать требуемые производные имидазопиридинов без выделения соответствующего амида кислоты.



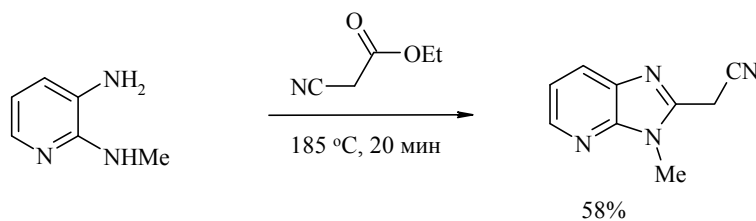
С использованием ПФК из 6-замещенного 2,3-диаминопиридина и различных бензойных кислот была синтезирована большая серия 2-арил-имидазо[4,5-*b*]пиридинов для поиска новых антиметаболитов пурина [44].



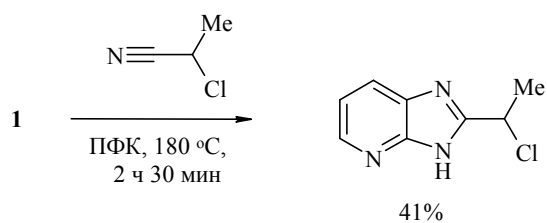
Хлорангидриды легко вступают в реакцию с диаминопиридинами [45–47] как наиболее реакционноспособные производные карбоновых кислот. Так реакция замещённого 2,3-диаминопиридина **8** с хлорангидридом капроновой кислоты уже при 100 °С в пиридине с умеренным выходом приводит к образованию имидазопиридина **9**.



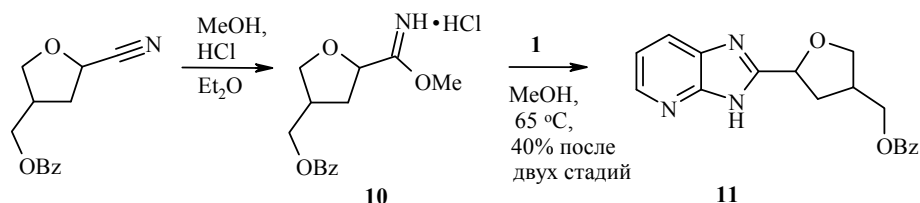
Сложные эфиры карбоновых кислот реагируют с диаминопиридинами в значительно более жестких условиях, чем ангидриды и хлорангидриды кислот [48, 49].



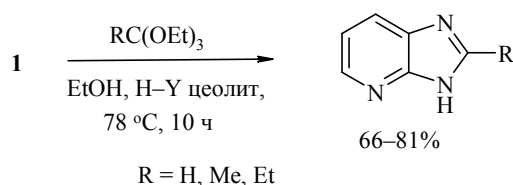
Нитрилы кислот также могут реагировать с диаминопиридинами, но, как видно из предыдущего примера, где при наличии двух групп реакция идет только по сложноэфирной, реакционная способность нитрилов ниже, чем у сложных эфиров [50, 51]. Реакцию проводят в ПФК при 180 °С [52].



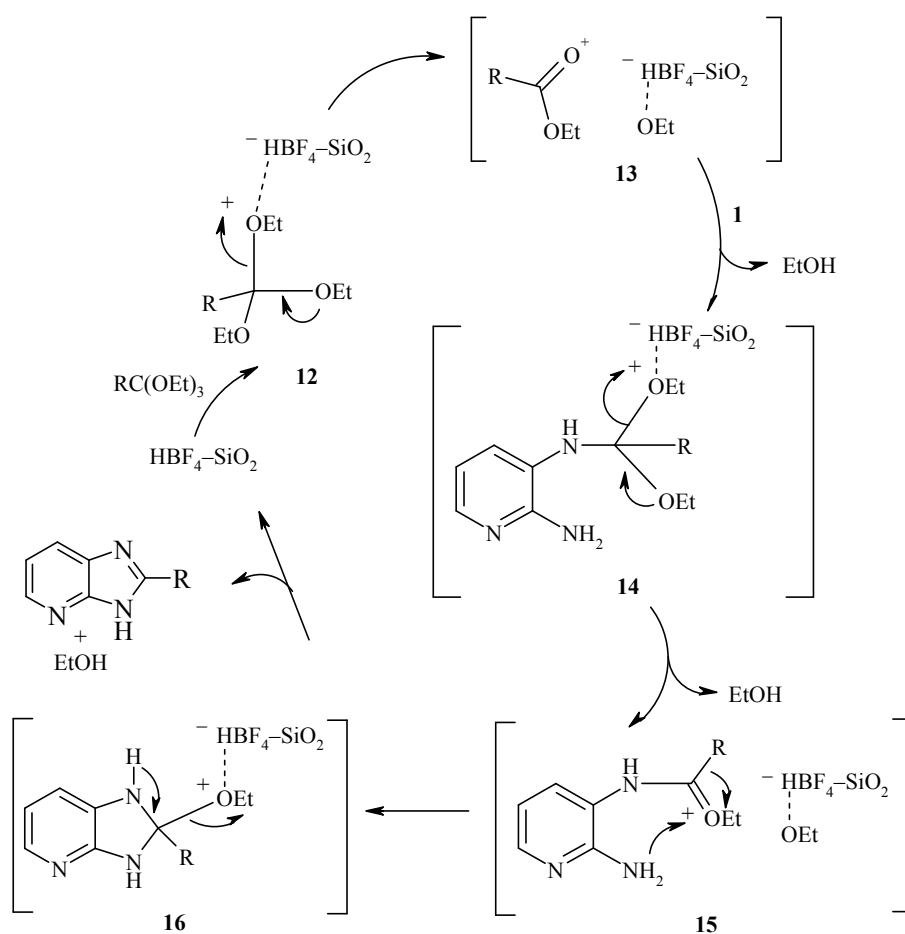
В тех случаях, когда нитрил не вступает в реакцию с диаминопиридином или использование высоких температур нежелательно, нитрил кислоты переводят, например в иминоэфир **10**, который значительно реакционноспособнее и приводит к имидазопиридину **11** в относительно мягких условиях [52, 53].



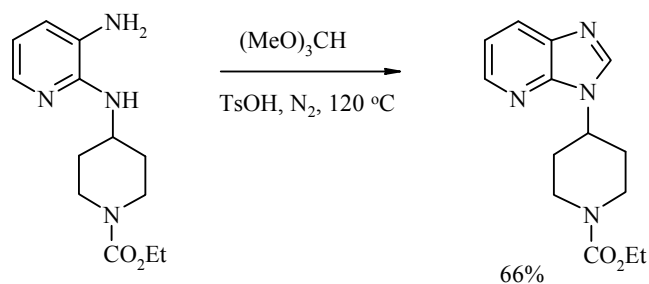
Все попытки осуществить реакции между диаминопиридином и ортоэфирами в кипящем этаноле или в более высококипящих растворителях, таких как ДМФА или ДМСО, в отсутствие кислот оканчивались неудачей. Если в тех же условиях, в кипящем этаноле, добавлять каталитические количества Н-У цеолита (кислотный тип цеолитов, с размерами пор 20 Å, площадь поверхности $200 \pm 10 \text{ м}^2/\text{г}$), то целевой имидазопиридин образуется с высокими выходами [54].



Определяющим моментом здесь является большая поверхность катализатора, так как реакция протекает именно на поверхности. Вместо цеолита можно использовать систему $\text{HBF}_4\text{-SiO}_2$ [55], при добавлении всего 2 мол.% такого катализатора реакция проходит за 30 мин без растворителя при 80 °C с выходами 70–82%. До конца механизм этой реакции не ясен. Предположительно, сначала происходит активация ортоэфира $\text{HBF}_4\text{-SiO}_2$ с образованием интермедиата **12**, приводящего к промежуточной структуре **13**, которая подвергается атаке аминогруппой диаминопиридина **1**. Образующийся интермедиат **14** активируется катализатором, что приводит к образованию другого интермедиата **15**, циклизующегося в промежуточное соединение **16**, которое в присутствии катализатора приводит к получению целевого имидазопиридина и трёх молекул этанола. Высвобождающийся катализатор переходит на другой каталитический цикл [55]. Схему процесса можно представить следующим образом:



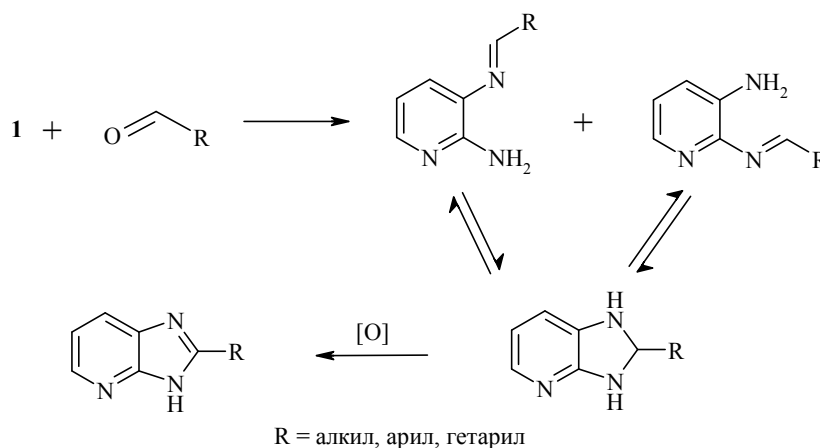
Высокие выходы при конденсации диаминопиридинов с ортоэфирами получают при кипячении в уксусной кислоте [56, 57] или при использовании каталитических количеств TsOH (выходы 60–70%) [58].



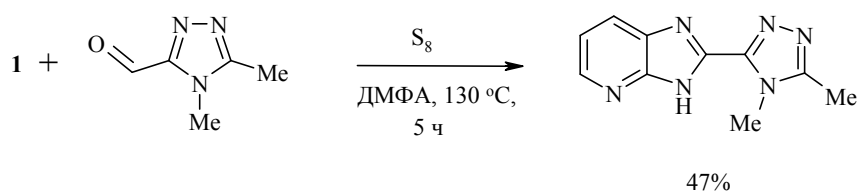
Использование в синтезе производных имидазо[4,5-*b*]пиридина таких производных и предшественников карбоновых кислот как амиды [59], димилацеталь ДМФА [60], тиоамиды [61], гидразиды [62] и трихлорметилбензимидазол [63] имеет весьма ограниченное значение. Примеры использования таких производных единичны, а выходы редко превышают 25%.

Особый интерес представляет синтез имидазопиридинов из *o*-диамино-

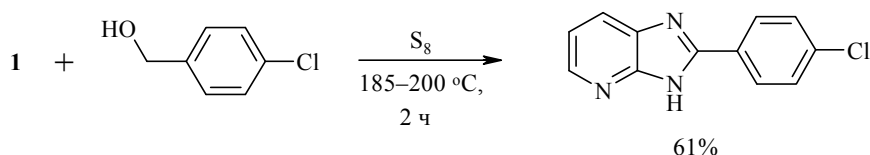
пиридинов и альдегидов в присутствии окислителей. Как правило, эти реакции проходят в более мягких условиях, чем реакции диаминопиридинов и карбоновых кислот [28]. Общую схему этого синтетического подхода можно представить следующим образом [64]:



В качестве окислителей на последней стадии синтеза могут выступать кислород воздуха [65], нитробензол [66, 67], иод [68], соли железа(III) [69] и сера [70, 71]. Окисление кислородом воздуха было использовано в твёрдофазном синтезе 7-азабензимидазолов для создания комбинаторных библиотек [72]. В современной синтетической практике в качестве окислителя часто используют серу. Для проведения реакции смесь эквивалентных количеств 2,3-диаминопиридина **1**, ароматического или гетероароматического альдегида и серы нагревают при высокой температуре или кипятят в высококипящем растворителе (ксилол, мезителен, ДМФА) до прекращения выделения сероводорода.

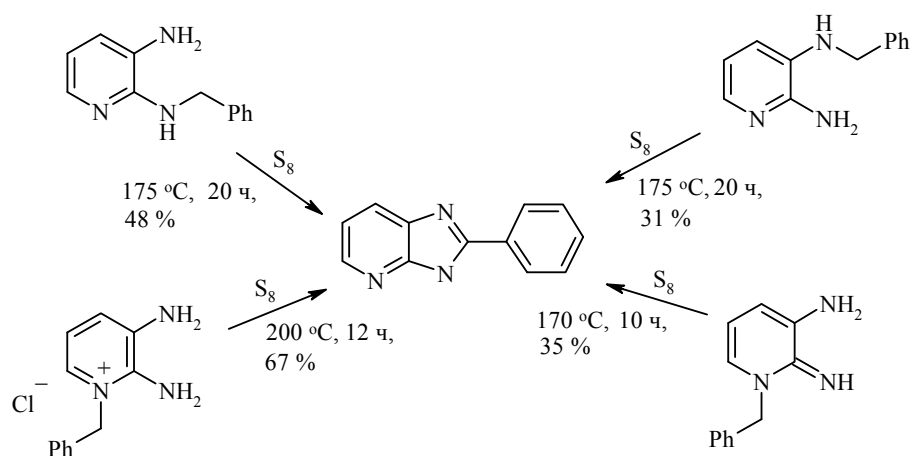


Учитывая окислительный характер серы, в реакцию можно вводить бензильные спирты, которые в этих условиях могут являться предшественниками альдегидов [28].

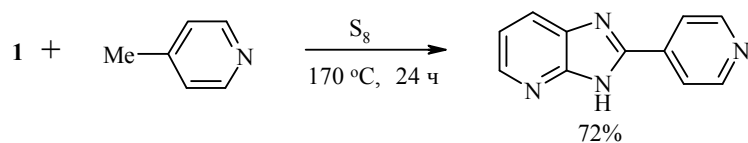


При наличии бензильного заместителя у одного из атомов азота в 2,3-диаминопиридине сера также может окислять бензильную метилено-

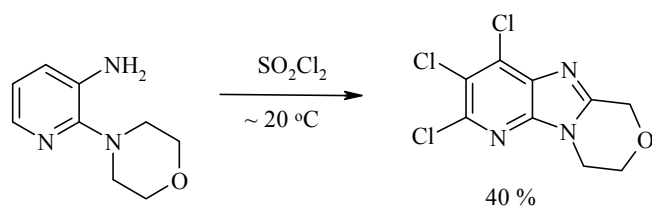
вую группу, при этом протекает внутримолекулярная циклизация с образованием имидазопиридина. Если бензильный заместитель находится на пиридиновом атоме азота, то в условиях реакции происходит перенос бензильной группы с эндоциклического на один из экзоциклических атомов азота с последующей циклизацией в 2-фенилимидазопиридин [28].



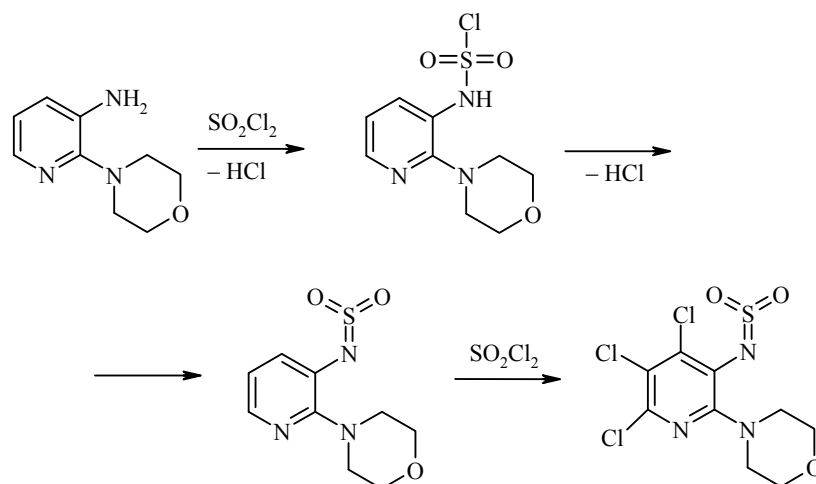
Также в присутствии серы с 2,3-диаминопиридинами реагируют соединения, содержащие метильную группу, активированную электронодефицитной арильной или гетарильной группой [22].



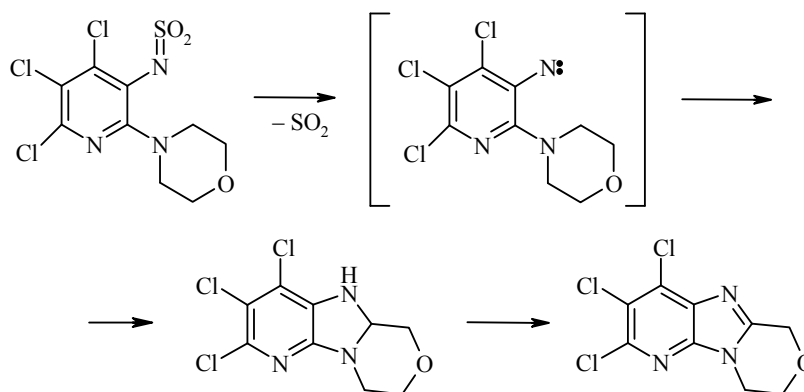
Метиленовую группу заместителя у одного из экзоциклических атомов азота можно окислить, последующая циклизация в присутствии сульфурилхлорида приводит к имидазопиридину, если вторая группа NH₂ свободна. При этом, по мнению авторов, происходит электрофильное хлорирование в пиридиновое ядро [73], хотя, на наш взгляд, это утверждение кажется маловероятным.



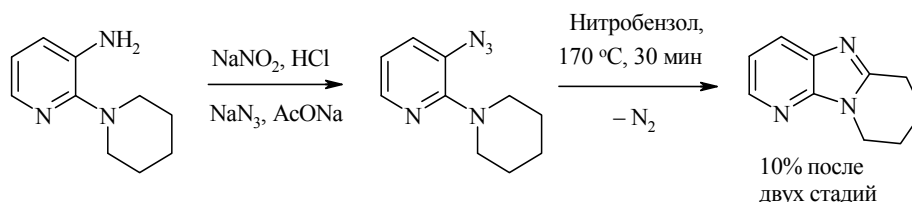
В начале реакции происходит образование сульфонамина с последующим хлорированием всего цикла.



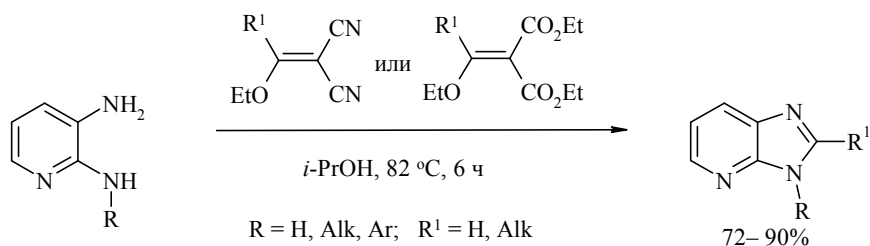
Дальнейшая циклизация может проходить через образование нитрена с последующей ароматизацией до имидазопиридина [74].



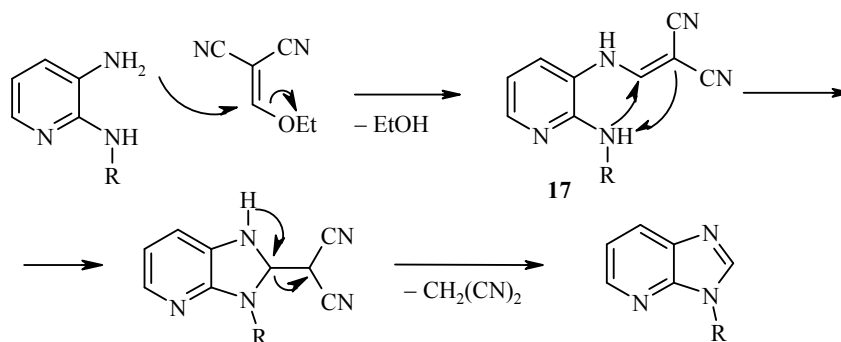
Как известно, нитрены легко генерируются при термическом разложении азидов, поэтому использование аминопиридинов, имеющих в *орто*-положении азидную группу, также приводит к имидазопиридинам. Исходные азиды получают из соответствующих аминов диазотированием и обработкой солей диазония азидом натрия. К сожалению, общий выход в таких реакциях не превышает 15%, что связано с нестабильностью солей диазония пиридинового ряда [74].



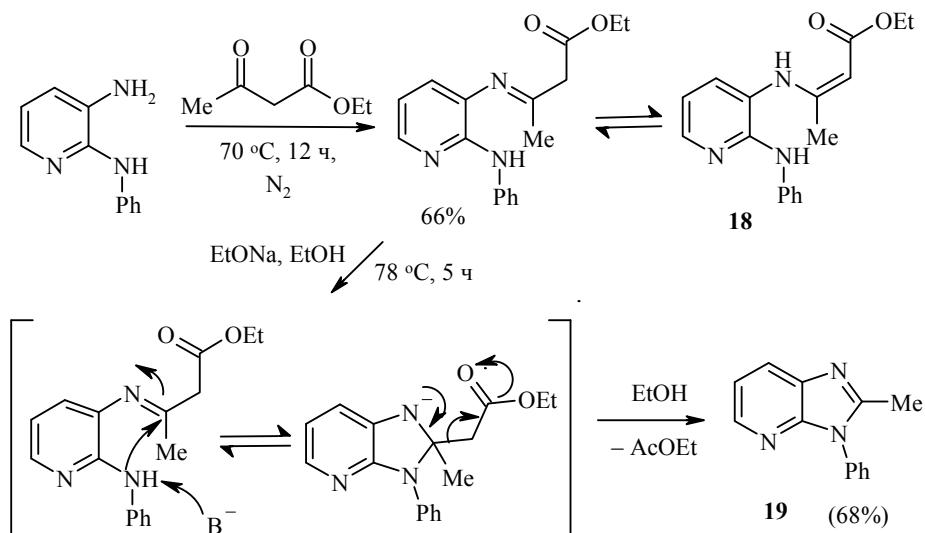
Источниками одноуглеродного фрагмента при синтезе имидазопиридинов из незамещённых или моно-*N*-замещённых 2,3-диаминопиридинов могут служить этоксиметилмалонаты и малонилнитрилы [75].



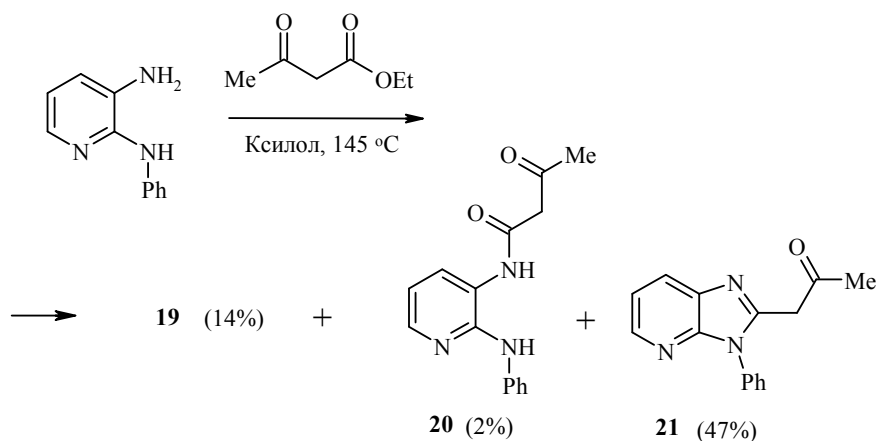
Такая реакция возможна благодаря способности этих реагентов вступать в двойное присоединение по Михаэлю с дальнейшим элиминированием малонового аниона. Реакция проходит в протонных растворителях (этиловый или изопропиловый спирты, уксусная кислота) с высокими выходами. Использование апротонных растворителей (диоксан, хлороформ) приводит к получению соединения **17** [76]. К сожалению, авторы не объясняют влияние природы растворителей на направление процесса.



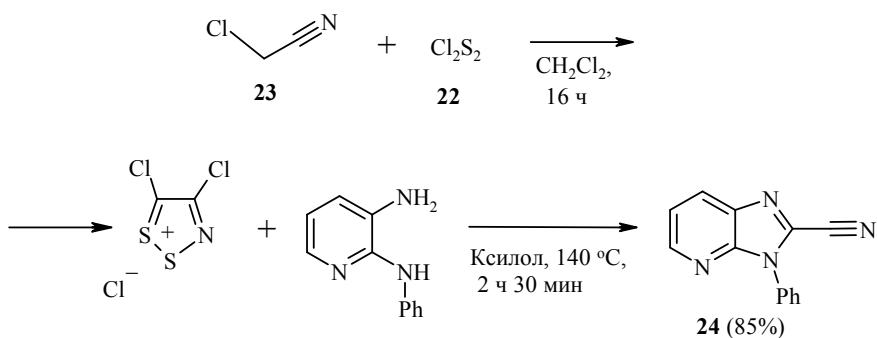
При взаимодействии диаминопиридинов с производными ацетоуксусного эфира образуются аминокротонаты **18**, которые при действии сильных оснований, таких как этилат натрия, дают имидазопиридины. Получение имидазопиридина **19** можно объяснить протеканием ретро реакции Кляйзена в присутствии основания [77, 78].



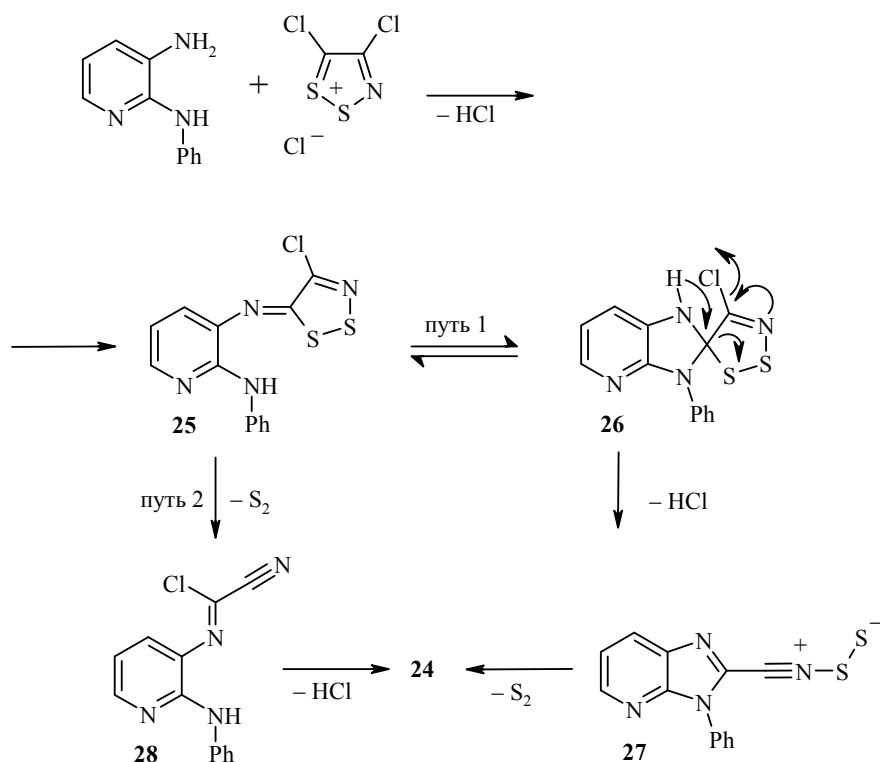
Ацетоуксусный эфир имеет два электрофильных центра, атом азота в диаминопиридине в условиях термодинамического контроля, как правило, атакует карбоксильный атом углерода, давая соответствующий амид **20** и имидазопиридин **21**. Действительно, при кипячении ацетоуксусного эфира и замещенного 2,3-диаминопиридина в ксилоле образуется смесь соединений **19**, **20** и **21**. Образование имидазопиридина **21** можно также объяснить ретро реакцией Кляйзена под действием диаминопиридина, выступающего в качестве основания [78].



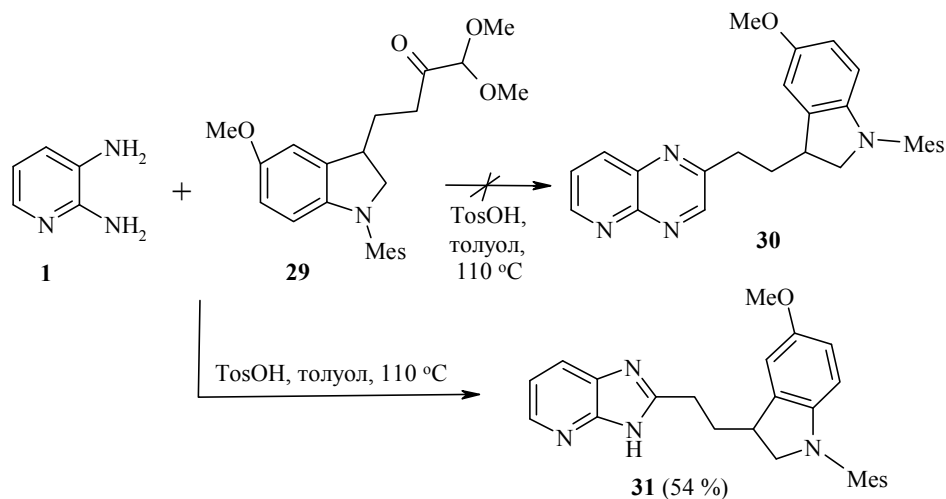
Для синтеза 2-цианоимидазопиридинов существует очень простой синтетический путь, а именно реакция 2,3-диаминопиридинов с хлоридом 4,5-дихлоро-1,2,3-дителиазолия, который получают взаимодействием дихлордисульфида **22** с хлорацетонитрилом **23** [79].



Имидазопиридин может быть получен двумя путями, оба из них проходят через интермедиат **25**, который может быть подвергнут атаке *o*-аминогруппой (путь 1) с образованием спиросоединения **26**. Дальнейшая ароматизация последнего приводит к нитрилу дисульфида **27**, при отщеплении серы от которого образуется 2-цианоимидазопиридин **24**. Альтернативный путь (2) заключается в образовании цианоимидоилхлорида **28**, который легко циклизуется в 2-цианоимидазопиридин **24** [79].

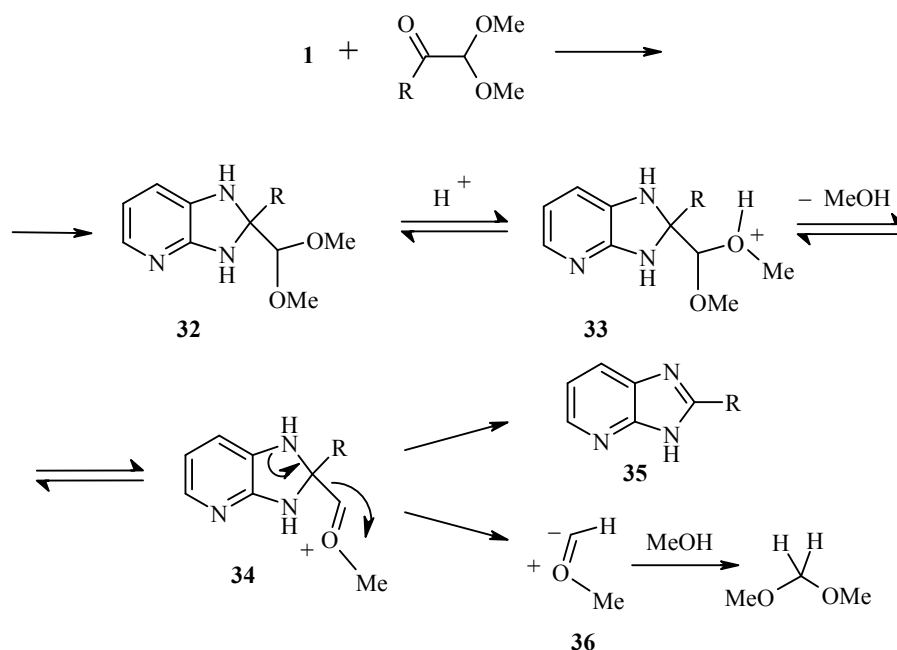


Существует весьма необычный способ синтеза имидазопиридинов с использованием диметилацетала кетоальдегида и диаминопиридина **1**. При кипячении соединения **1** с диметилацеталем кетоальдегида **29** в толуоле в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты вместо ожидаемого пиазинопиридина **30** образуется имидазопиридин **31** [80].



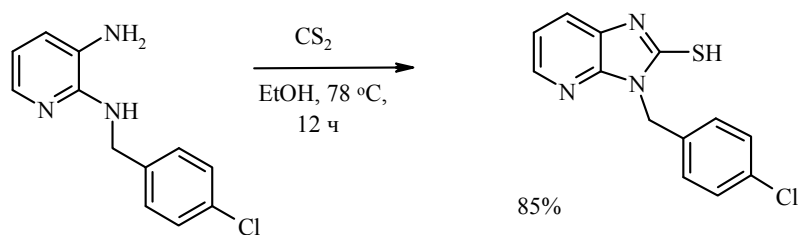
Авторы [80] предлагают следующий механизм этого необычного процесса: на первой стадии за счёт кетогруппы кетоацетала идет образование имидазолина **32**, который в присутствии кислоты существует в равновесии

с протонированной формой **33**. Образующийся при отщеплении метанола интермедиат **34** даёт имидазопиридин **35** и илид **36**, который реагирует с метанолом с образованием диметоксиметана.

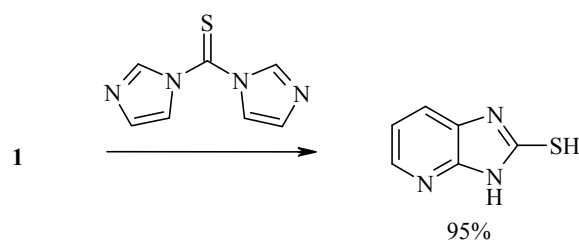


2,3-Диаминопиридины широко используются и для получения имидазопиридинов, содержащих в положении 2 сернистые, азотистые или кислородные функциональные группы.

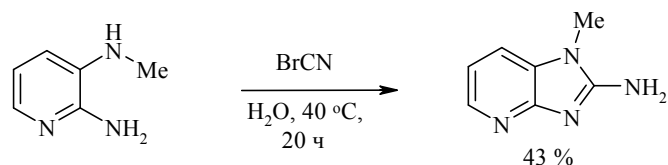
Для введения серы в положение 2 имидазо[4,5-*b*]пиридинов применяют сероуглерод в реакции с 2,3-диаминопиридинами при кипячении в этаноле. Эти реакции просты в осуществлении и идут с высокими выходами (85%) [81].



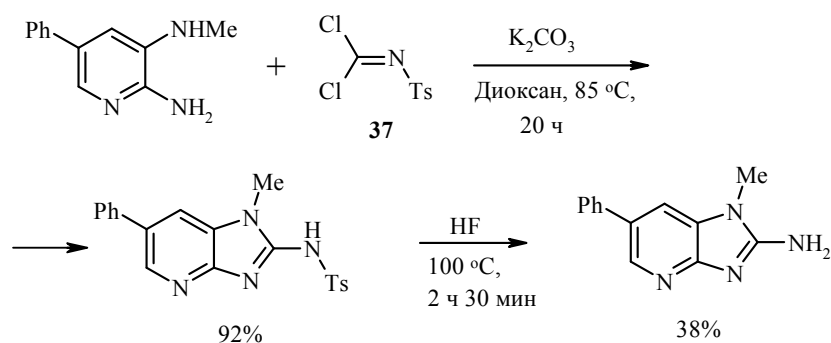
Введение атома серы в молекулу имидазопиридина можно осуществить и при использовании тиокарбонилдиимдазола [58].



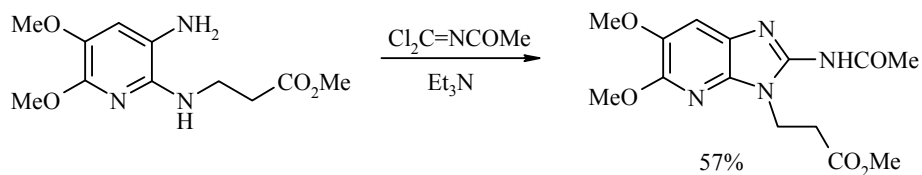
Для получения аминоимидазо[4,5-*b*]пиридинов используют реакцию 2,3-диаминопиридинов с бромцианом, что приводит к требуемому соединению с умеренными выходами (до 43%) [82].



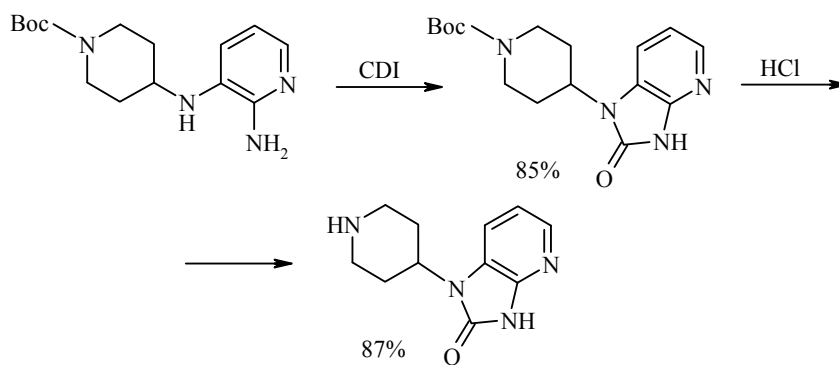
Альтернативный способ получения 2-аминоимидазо[4,5-*b*]пиридинов заключается в конденсации 2,3-диаминопиридинов с дихлоридом *N*-тозилкарбонимида (**37**) с дальнейшим детозилированием, данный метод более универсален, чем взаимодействие с бромцианом, но даёт более низкие суммарные выходы [82].



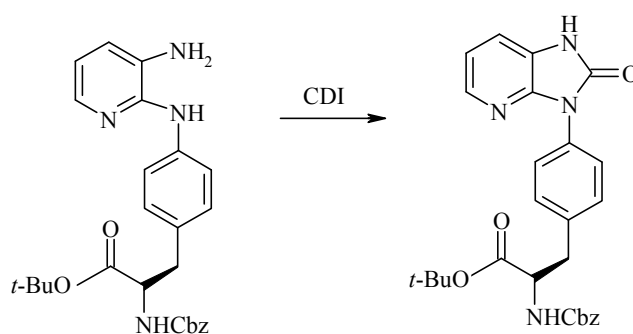
К аналогичному результату приводит использование дихлорида *N*-ацетилкарбонимида в присутствии триэтиламина [83].



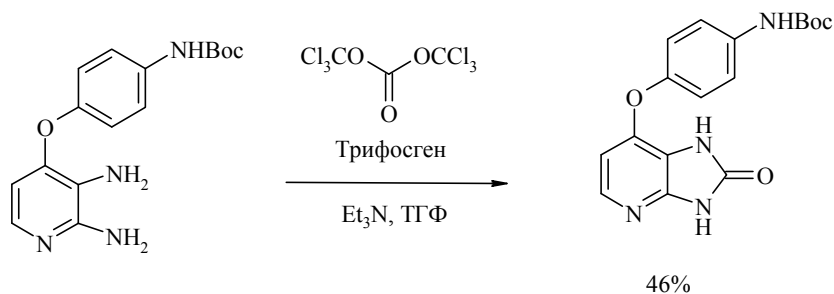
Особое внимание среди производных имидазопиридинов привлекают имидазо[4,5-*b*]пирид-2-оны, что обусловлено антагонистической активностью их различных производных по отношению к самым разнообразным рецепторам. Как и в случае других 2-функционально замещённых имидазопиридинов, синтез имидазопиридинов базируется, в первую очередь, на 2,3-диаминопиридинах. Одним из реагентов – поставщиков фрагмента C=O – служит карбонилдиимидазол (CDI) [68, 84].



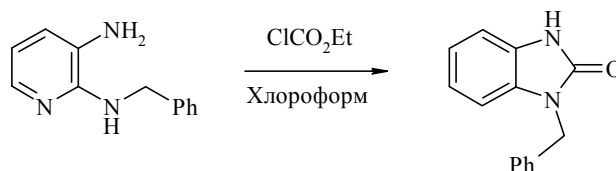
Этот метод был использован для синтеза нерацемического производного – антагониста VLA-4 [85].



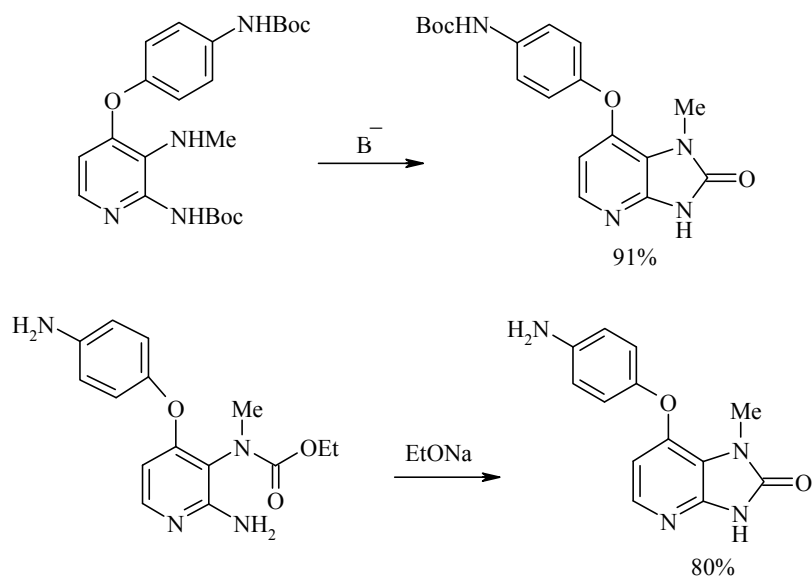
Циклизация 2,3-диаминопиридинов с использованием фосгена [86] или трифосгена также приводит к целевым имидазо[4,5-*b*]пирид-2-онам с умеренными выходами [87, 88].



Источником одноуглеродного фрагмента C=O может служить и этилхлорформат [89].

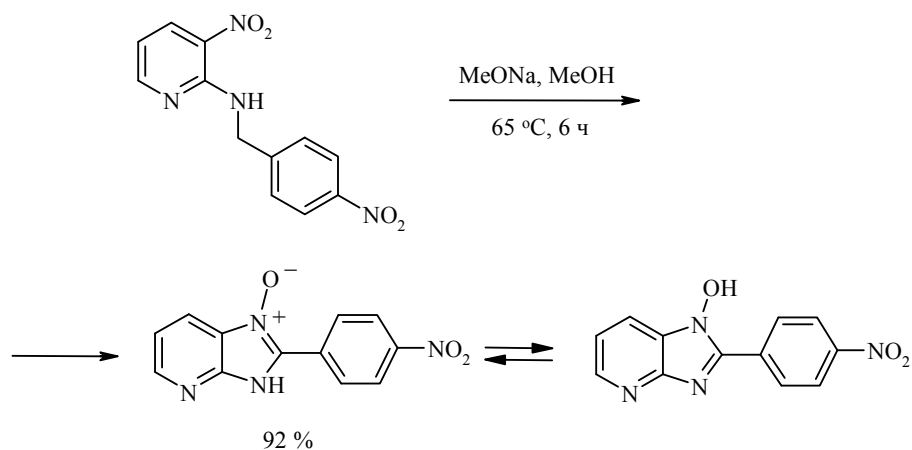


Внутримолекулярная конденсация монокарбаматов диаминопиридинов также служит удобным методом получения имидазо[4,5-*b*]пирид-2-онов [87, 90].

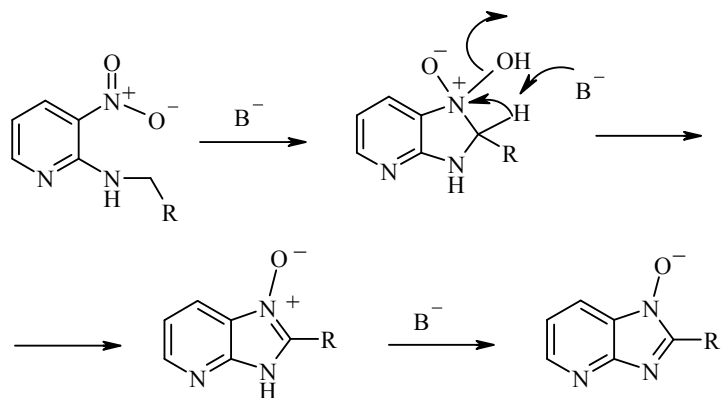


Есть сведения об использовании мочевины в реакциях циклизации с 2,3-диаминопиридинами [91].

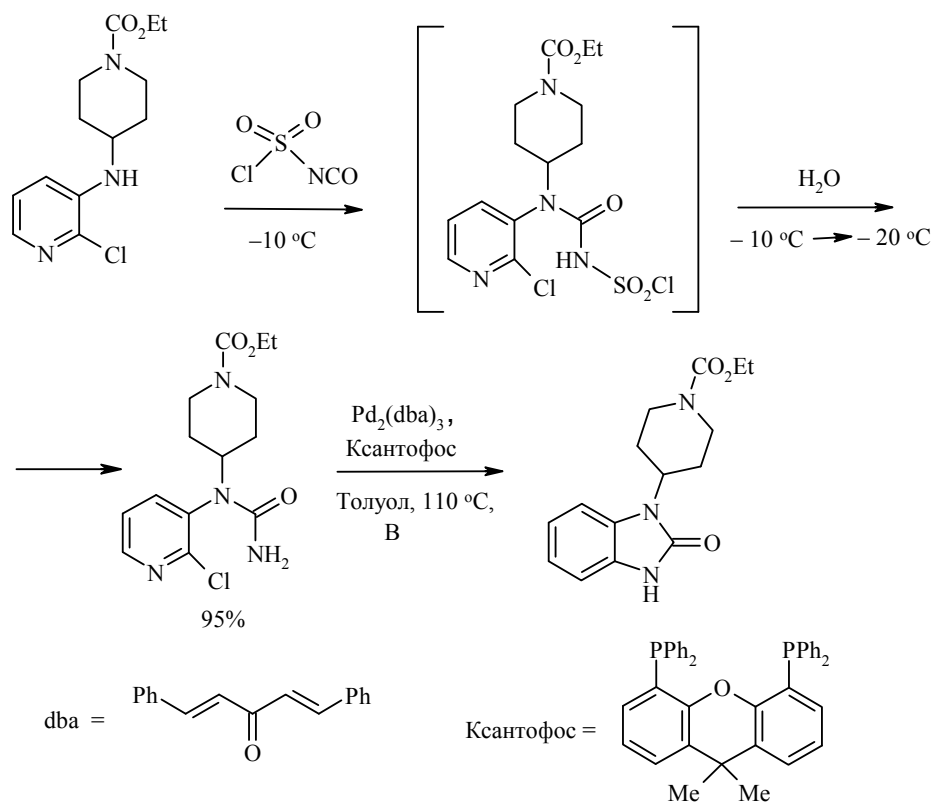
Во всех предыдущих примерах синтеза имидазо[4,5-*b*]пиридинов и их производных в качестве исходных соединений использовались 2,3-диаминопиридины. Однако существуют методы построения целевого бицикла, использующие и другие 2,3-бифункциональные производные. Так, например, при действии оснований на *N*-замещенные нитроаминопиридины образуются *N*-оксиды имидазопиридинов, в тех же условиях образуются пиридо[2,3-*b*]пиазин-2,3-дионы, но, как правило, в меньших количествах [92]. В качестве оснований могут быть использованы вторичные или третичные амины, карбонат или метилат натрия [93].



Механизм реакции представляет собой внутримолекулярную конденсацию, при которой протон у атома азота уходит при действии основания уже после завершения циклизации [94].

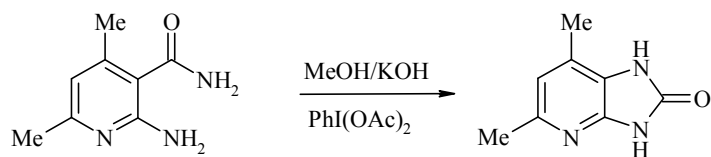


Синтез имидазопиридинов с использованием 3-амино-2-хлорпиридинов является многостадийным процессом, который включает синтез *N*-замещённых *o*-хлораминопиридинов методом восстановительного алкилирования, превращение аминогруппы в соответствующую первичную мочевину с использованием хлорсульфонилоизоцианата и Pd-катализируемое замыкание имидазольного цикла [95–98].

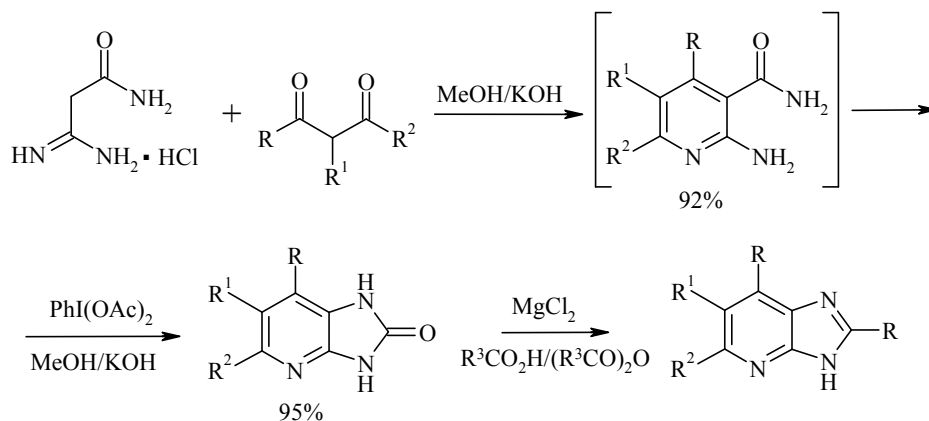


B = Cs₂CO₃ (67%), K₃PO₄ (74%), K₂CO₃ (87%), NaHCO₃ (87%)

Использование 2-амино-3-карбамоилпиридинов в синтезе имидазо-[4,5-*b*]пирид-2-онов предполагает проведение на первой стадии перегруппировки Гофмана под действием диацетата фенилиодония [87, 99, 100].

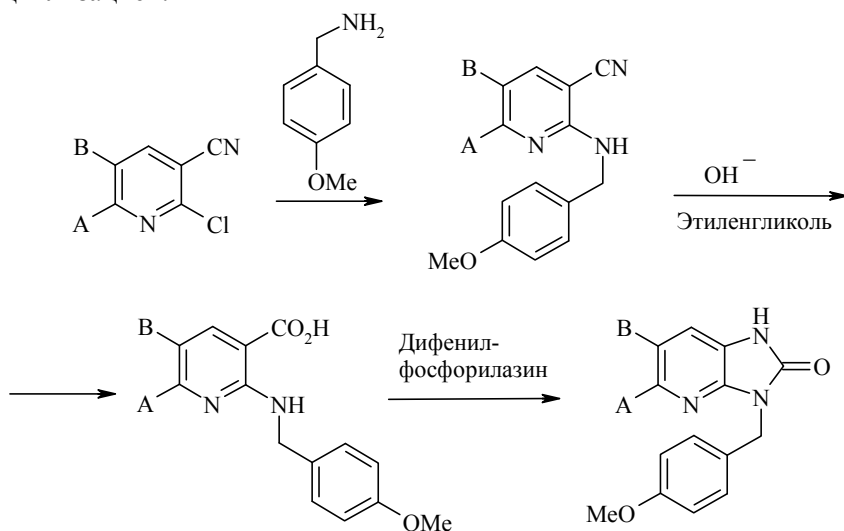


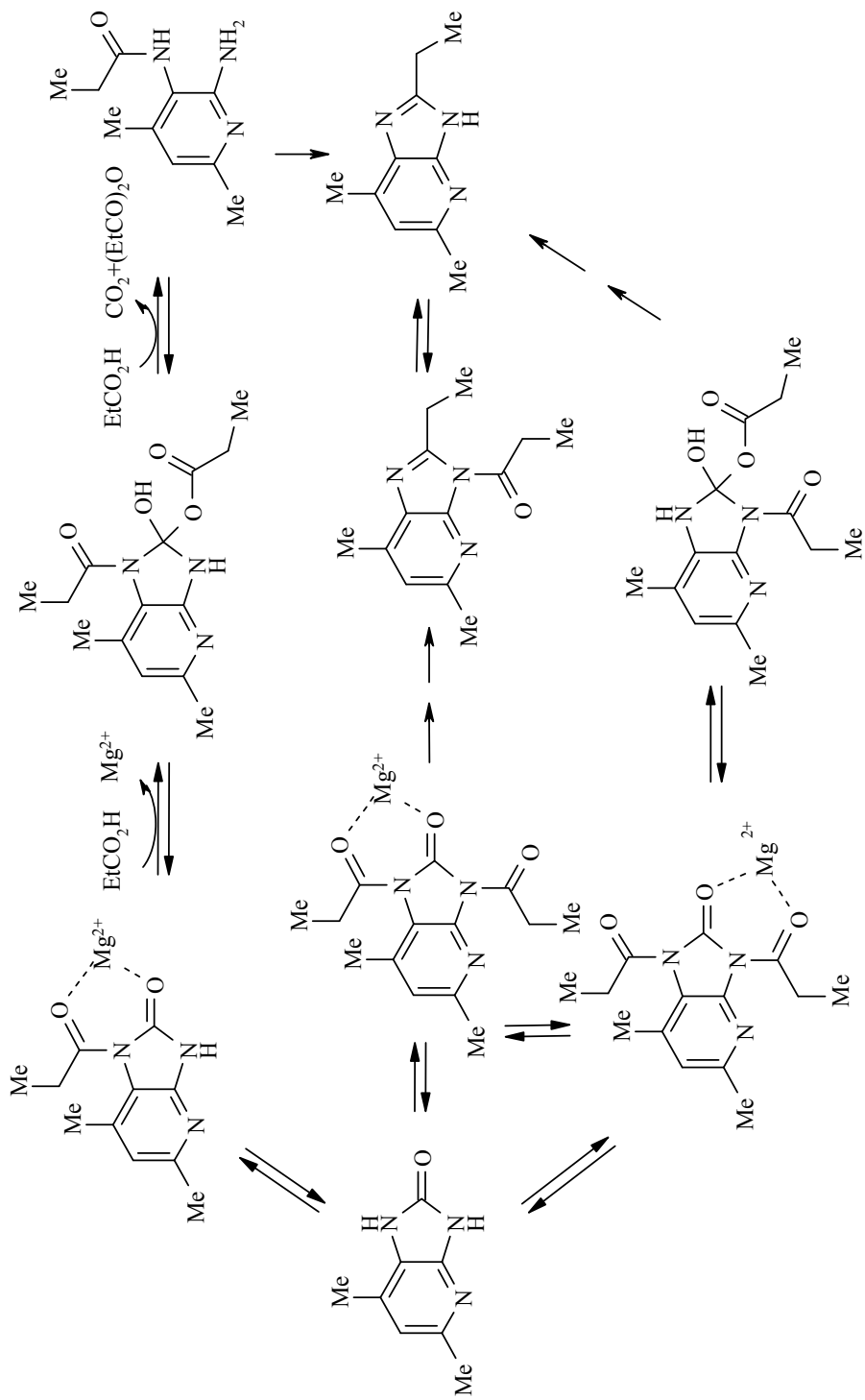
В работе [101] предложен эффективный двухстадийный метод синтеза 2-амино-3-карбамоилпиридинов.



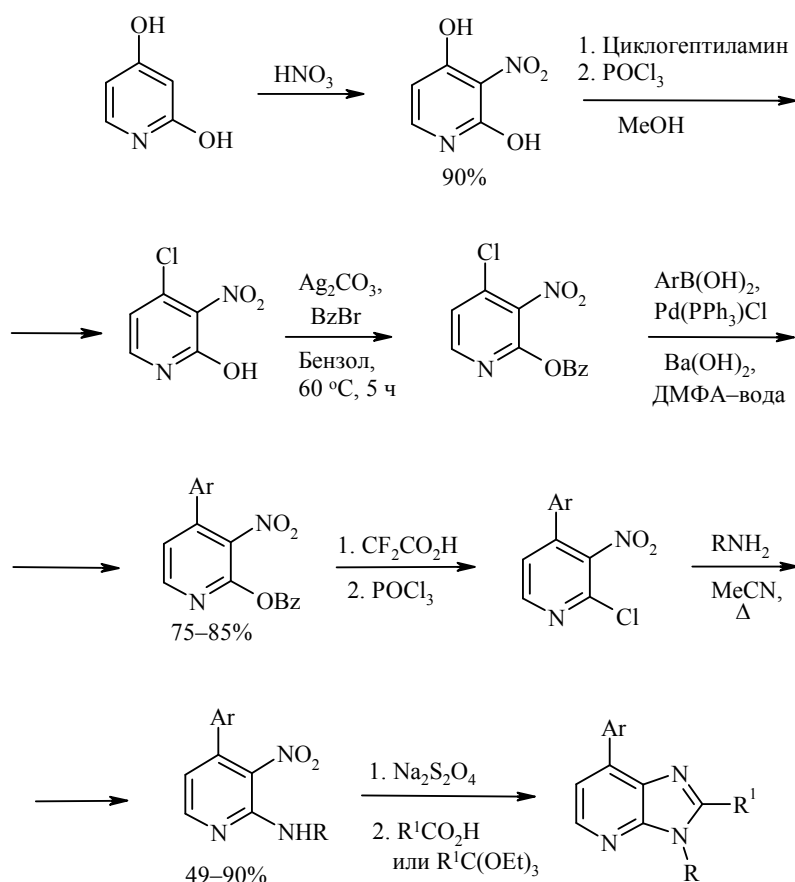
Так, малонамидин конденсируют с 2,4-пентандионом в присутствии 1.1 экв. KOH при комнатной температуре. Схема механизма активации карбонильной группы хлоридом магния для получения 2-замещённых имидазопиридинов приведена на с. 665.

Другая секстетная перегруппировка – перегруппировка Курциуса – используется для превращения 2-хлор-3-цианопиридинов в производные имидазопиридин-2-онов [56, 102, 103]. Атом хлора в 2-хлор-3-цианопиридине нуклеофильно замещают амином с защитной группой, полученное производное щелочным гидролизом нитрильной группы в этиленгликоле превращают в соответствующую кислоту, которая подвергается перегруппировке Курциуса под действием дифенилфосфориазида с одновременной циклизацией.

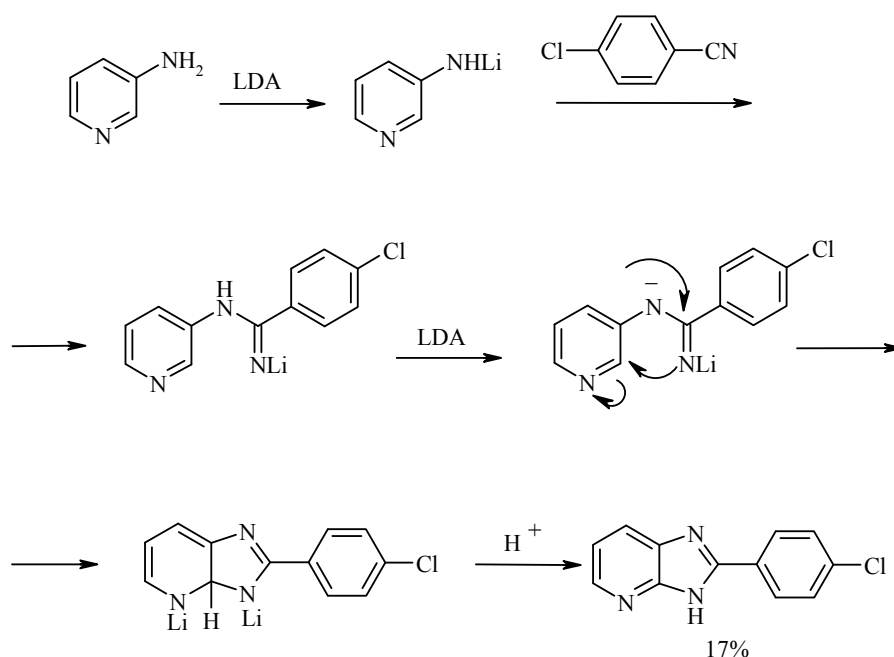




Многостадийный метод синтеза 1,2-дизамещённых 7-арилимидазопиридинов основан на использовании в качестве исходного соединения 2,4-дигидроксипиридина [104]. В этой синтетической последовательности интерес представляют именно промежуточные стадии, так как, в конечном итоге, имидазольный фрагмент формируется обычным для использования 2,3-диаминопиридинов способом. Особое внимание следует обратить на следующие синтетические находки авторов: селективное замещение группы 4-ОН на Cl с использованием циклогептиламина и POCl_3 и необходимость защиты гидроксильной группы для успешного протекания реакции Сузуки.



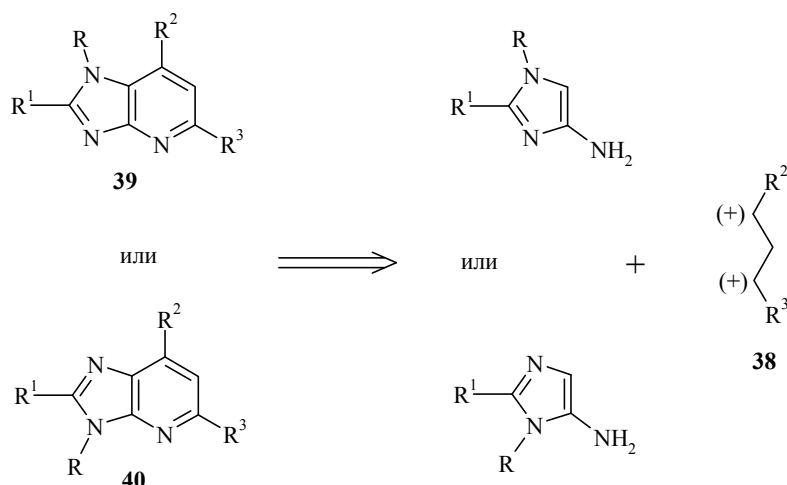
Оригинальный путь построения имидазольного фрагмента с образованием связи C–N предполагает использование, в отличие от всех предыдущих методов, монофункционального пиридинового производного – 3-аминопиридина [105]. Метод состоит в литиировании аминогруппы, превращении в амидинат при взаимодействии с нитрилами и дальнейшей циклизации под действием LDA.



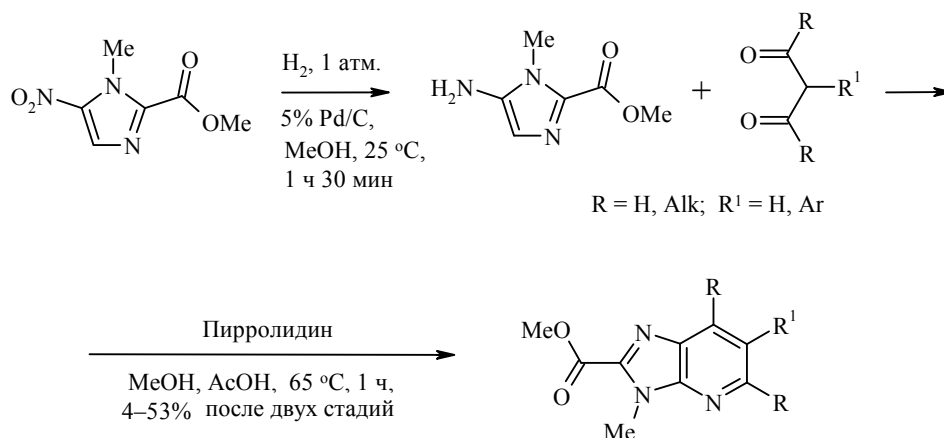
Этот метод представляет лишь чисто теоретический интерес и не имеет препаративного значения из-за низких выходов на стадии циклизации, так, с незамещенным бензамидином 2-фенилимидазо[4,5-*b*]пиридин вообще не образуется, а для *n*-хлорпроизводного выход не превышает 17%.

Как уже отмечалось, в подавляющем большинстве случаев в синтезе имидазо[4,5-*b*]пиридинов используется подход, связанный с аннелированием имидазольного цикла с использованием в качестве исходных субстратов производных 2,3-дифункционально замещённых пиридинов. Однако встречаются случаи, когда необходимую имидазольную часть затруднительно получить из замещённого пиридина, заместители в пиридиновом кольце затрудняют синтез соответствующего имидазопиридина или необходимо получить целую серию имидазопиридинов с разнообразными заместителями в пиридиновом кольце и с одинаковой имидазольной частью. В этих случаях целесообразно построение пиридинового кольца на основе производных имидазола. Существует несколько подходов к формированию пиридинового ядра, все они основаны на конденсациях производных 4(5)-аминоимидазола.

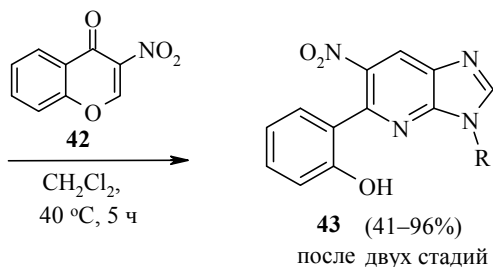
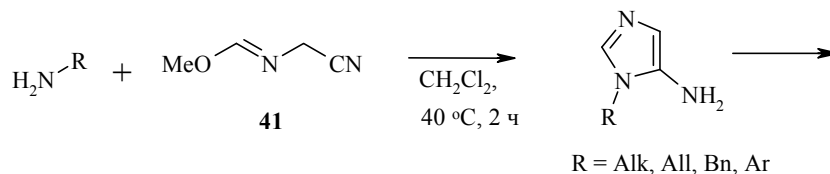
Ретросинтетический анализ показывает, что взаимодействие 1,3-бис-электрофилов **38** с 4(5)-аминоимидазолами должен приводить к целевым имидазопиридинам **39** или **40**. В качестве таких 1,3-бисэлектрофилов могут выступать 1,3-дикарбонильные соединения (1,3-дикетоны) [106].



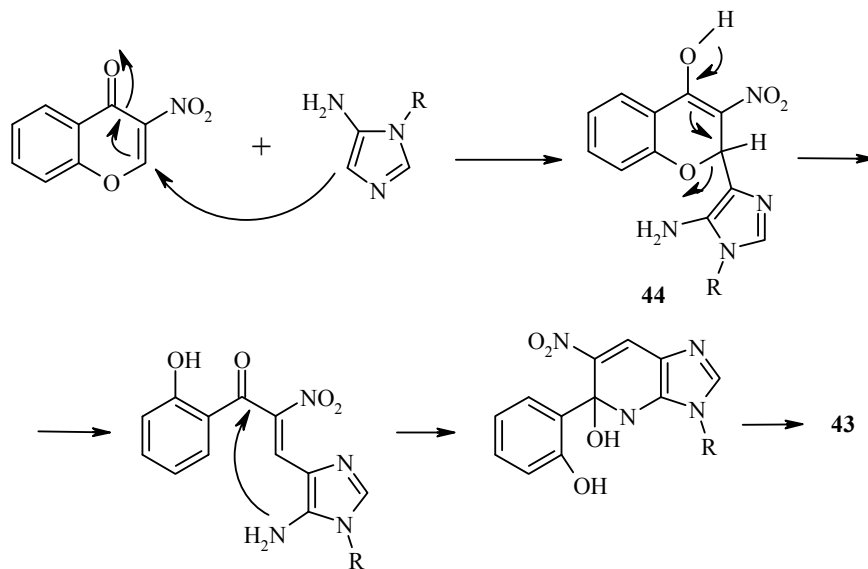
Трудностью использования данного метода является нестабильность исходных аминоимидазолов, поэтому реакцию проводят в инертной атмосфере в абсолютных растворителях, соответствующий 5-аминоимидазол получают *in situ* восстановлением 5-нитроимидазолов [107].



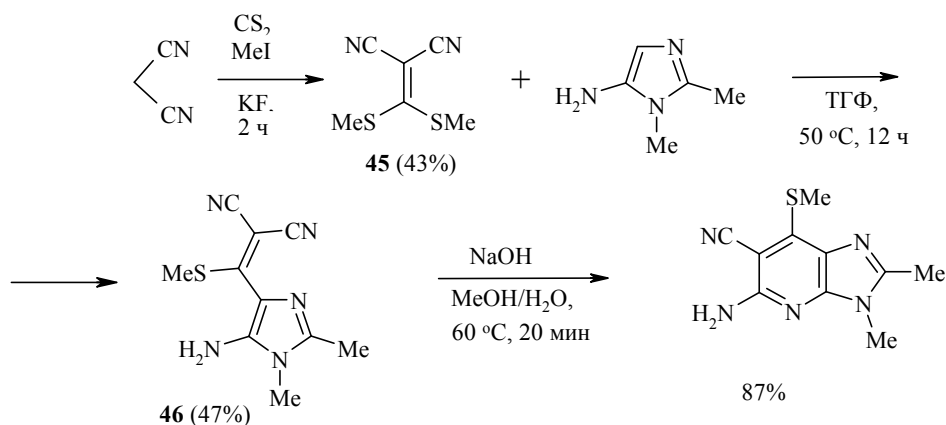
5-Аминоимидазолы реагируют с 3-нитро-4H-хромен-4-онами с образованием производных имидазо[4,5-*b*]пиридина с высокими выходами. Как уже отмечалось, аминоимидазолы нестабильны, поэтому их получают *in situ* из первичных аминов и метил-N-(цианометил)формимида **41** кипячением в хлористом метиле в атмосфере аргона, в полученную смесь добавляют нитрохроменон **42** и дальнейшее кипячение (5 ч) приводит к образованию замещенного имидазопиридина **43** [108].



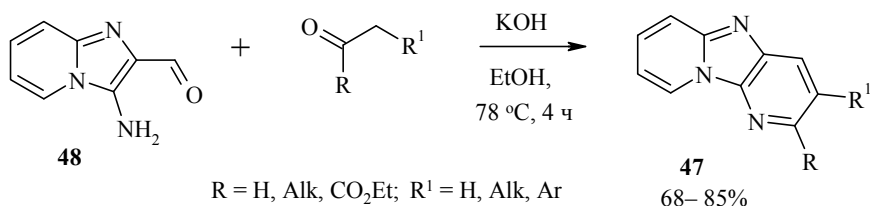
Образование соединения **43** идёт по схеме, включающей первоначальное сопряжённое присоединение имидазольного атома углерода в положении 4 к двойной связи нитрохромена **42** с образованием интермедиата **44**. Рециклизация образовавшегося пиранового цикла по ANRORC механизму с участием аминогруппы имидазола приводит к имидазопиридину **43** [108].



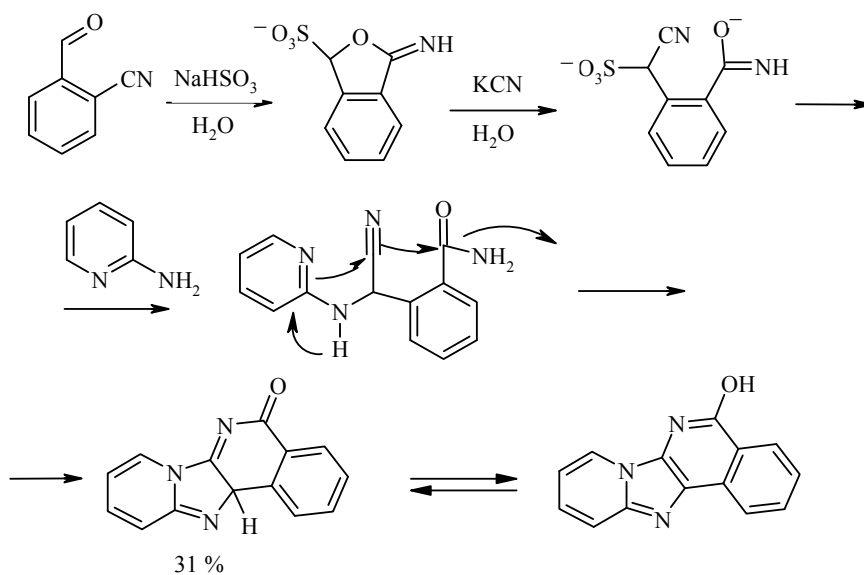
Для построения пиридинового кольца в реакции с 5-аминоимидазолами оригинальным бисэлектрофильным агентом служит 2-(бисметилсульфанилметил)малондинитрил. Взаимодействие малондинитрила с сероуглеродом и иодистым метилом в присутствии фторида калия приводит к 2-(бисметилсульфанилметил)малондинитрилу **45** [109], который реагирует с 5-аминоимидазолами с образованием продукта нуклеофильного замещения **46**, термическая циклизация которого в щелочных условиях приводит к замещенным имидазопиридинам [110].



Для аминоимидазолов с *орто*-формильной группой построение пиридинового ядра возможно за счёт конденсации с карбонильными соединениями, содержащими метиленовую группу в α -положении. Такой подход был использован для построения трициклических систем **47**, включающих фрагмент имидазо[4,5-*b*]пиридина. Конденсация исходных 2-аминоимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-карбальдегидов **48** с альдегидами и кетонами протекает в присутствии оснований при кипячении в этаноле [111].

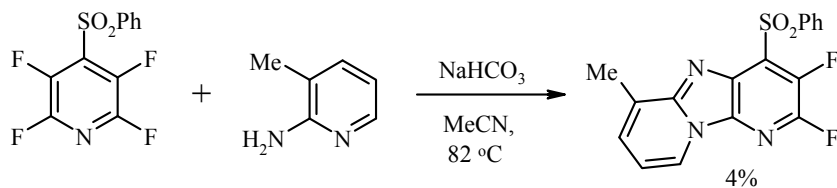


Известен вариант одновременного образования имидазольного и пиридинового циклов с использованием 2-аминопиридинов [112].

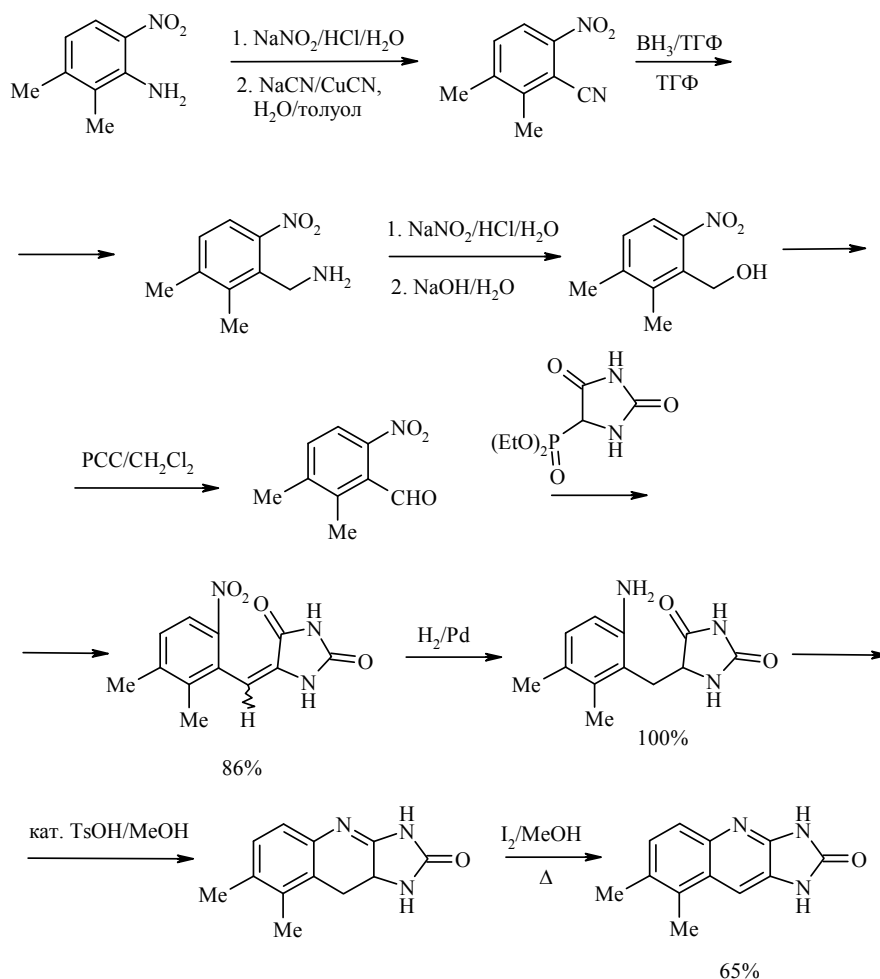


Зачастую использование методов, основанных на одновременном по-

строении обоих циклов, не имеет большого синтетического значения ввиду очень низких выходов [113].



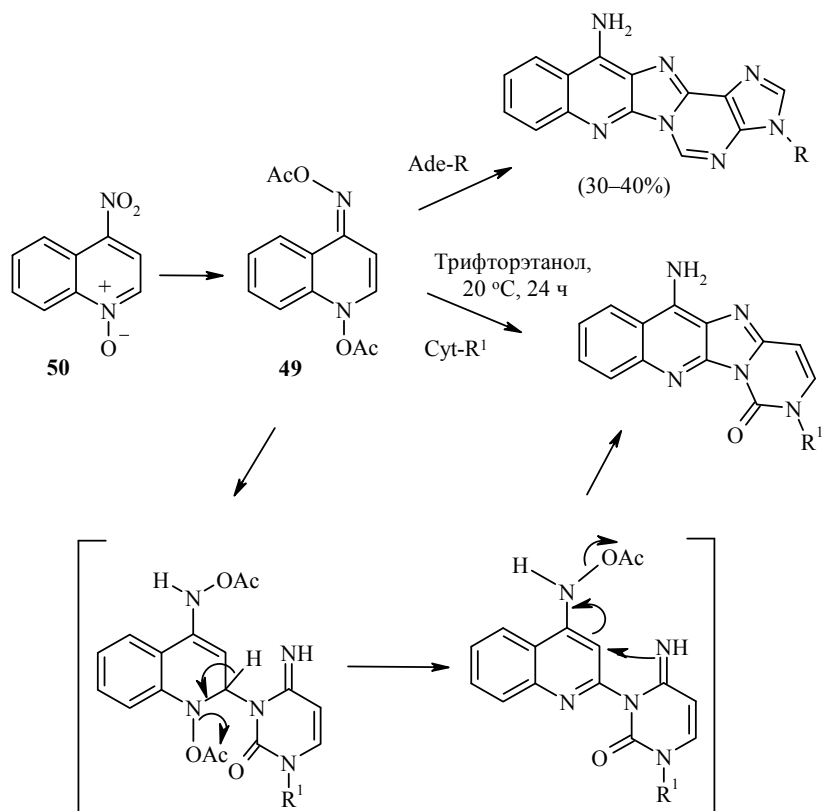
Среди конденсированных производных имидазо[4,5-*b*]пиридинов большой практический интерес представляют имидазохинолины, обладающие антиагрегационными свойствами. Из них особенно активным является 1,3-дигидро-7,8-диметил-2Н-имидазо[4,5-*b*]хинолин-2-он, разрешенный к клиническим испытаниям, синтез которого осуществлен по следующей схеме [114]:



На основе использования этой методологии синтезирован целый ряд

соединений, обладающих антитромбоцитарной и кардиотонической активностью [115, 116].

Еще один интересный способ получения конденсированных производных имидазо[4,5-*b*]пиридинов заключается во взаимодействии 1-ацетокси-4-(ацетоксимино)-1,4-дигидрохинолина (**49**) с производными 4-аминопиримидина, например, замещённым аденином (Ade-R) или цитозином (Cyt-R¹). Реакция идёт в трифторэтанол при комнатной температуре с умеренными выходами (30–40 %) [117, 118]. 1-Ацетокси-4-(ацетоксимино)-1,4-дигидрохинолин (**49**) является метаболитом потенциально мутагенного и канцерогенного N-нитрохинолин-N-оксида (**50**). Эта реакция была использована в качестве модели для понимания связывания таких соединений с азотистыми основаниями [118, 119].



R = Pr, рибоза, D-рибоза;

R¹ = H, Me, рибоза, D-рибоза, арабиноза

Таким образом, обобщенные в обзоре литературные данные свидетельствуют о широких возможностях получения самых разнообразных производных имидазо[4,5-*b*]пиридина на основе доступных исходных соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. K. Dubey, R. V. Kumar, A. Naidu, S. M. Kulkarni, *Asian J. Chem.*, **14**, 1129 (2002).
2. R. L. Clark, A. A. Pessolano, T. Y. Shen, D. P. Jacobus, H. Jones, V. J. Lotti, L. M. Flataker, *J. Med. Chem.*, **21**, 965 (1978).
3. W. Von Bebenburg, US Pat., 3719640, www.espacenet.com.
4. M. M. Robinson, N. Finch, US Pat., 3719683, www.espacenet.com.
5. G. Y. Leshner, R. P. Brundage, C. J. Opalka, D. F. Page, Fr. Pat., 2478637, *Chem. Abstr.*, **96**, 85551 (1982).
6. L. Kueźński, A. Mrozikiewicz, K. Poreba, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, **34**, 229 (1982).
7. M. Bianchi, M. Butti, A. Rossi, F. Barzaghi, V. Marcaria, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, **18**, 501 (1983).
8. N. B. Mantlo, P. K. Chakrayarty, D. L. Ondeyaka, P. K. S. Siegl, R. S. Chang, V. J. Lotti, K. A. Faust, T.-B. Chen, T. W. Shorn, C. S. Sweet, S. E. Emmert, A. A. Patchett, W. J. Greenlee, *J. Med. Chem.*, **34**, 2922 (1991).
9. P. K. Chakravatre, E. M. Naylor, A. Chen, R. S. L. Chang, T. Chen, K. A. Faust, V. J. Lotti, S. D. Kivighn, R. A. Gable, G. J. Zingaro, T. W. Shorn, L. W. Schaffer, T. P. Broten, P. K. S. Siegl, A. A. Patchett, W. Greenlee, *J. Med. Chem.*, **37**, 4068 (1994).
10. J. P. Babbar, B. L. Chowdhury, *J. Sci. Ind. Res.*, **21C**, 312 (1962).
11. K. B. de Roos, C. A. Saltemik, *Rec. Trav. Chim.*, **90**, 1166 (1971).
12. J. A. Montgomery, K. Henson, *J. Med. Chem.*, **9**, 105 (1966).
13. J. R. Vaughn, Jr., US Pat., 2637731, www.espacenet.com.
14. H. F. M. Rochling, K. H. Büchel, W. A. G. K. Korte, US Pat., 3459759, www.espacenet.com.
15. G. O. P. Doherty, US Pat., 3941882, www.espacenet.com.
16. M. Weber, H. Bartsch, T. Erker, *Monatsh. Chem.*, **133**, 653 (2002).
17. J. Dudash, Y. Zhang, J. B. Moore, R. Look, Y. Liang, M. P. Beavers, B. R. Conway, P. J. Rybczynski, K. T. Demarest, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 4790 (2005).
18. H. C. Hansen, F. Watjen, US Pat., 4968682, www.espacenet.com.
19. D. L. Brown, D. R. Owen, C. Phillips, M. J. Palmer, A. S. Bell, J. N. Freskos, Y. M. Fobjan, J. K. Walker, R. C. Hughes, E. J. Jacobsen, M. B. Tollefson, D. G. Brown, B. V. Mischke, J. M. Molyneaux, WO2007/20521, www.espacenet.com.
20. A. E. Чичибабин, A. В. Кирсанов, *ЖРХФО*, **59**, 417 (1927).
21. A. E. Tschitschibabin, A. W. Kirsanow, *Ber.*, **60**, 775 (1927).
22. Ю. М. Ютилов, Л. И. Щербина, А. Ф. Ефременко, *ХГС*, 940 (1989). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **25**, 783 (1989)].
23. N. Suzuki, Y. Tanaka, R. Dohmori, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 235 (1980).
24. K. Cooper, M. J. Fray, M. J. Parry, K. Richardson, J. Steele, *J. Med. Chem.*, **35**, 3115 (1992).
25. P. Dubey, K. Kumar, R. Vinod, *Ind. J. Chem.*, **39B**, 746 (2000).
26. A. A. Fadda, H. M. Refat, M. E. A. Zaki, E. Monir, *Synth. Commun.*, **31**, 3537 (2001).
27. L. Bukowski, M. Janowiec, *Pharmazie*, **44**, 267 (1989).
28. Ю. М. Ютилов, Л. И. Щербина, *ХГС*, 639 (1987). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **23**, 529 (1987)].
29. S. Mylonas, A. Mamalis, *J. Heterocycl. Chem.*, **42**, 1273 (2005).
30. B. G. Jones, S. K. Branch, A. S. Thompson, M. D. Threadgill, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2685 (1996).
31. S.-Y. Lin, Y. Isome, E. Stewart, J.-F. Liu, D. Yohannes, L. Yu, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 2883 (2006).
32. K. Aghapoor, F. Mohsenzaden, H. R. Darabi, *Z. Naturforsch.*, **60B**, 901 (2005).

33. R. W. Burli, P. Jones, D. McMinn, Q. Le, J. Duan, J. A. Kaizerman, S. Difuntorum, H. E. Moser, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 1259 (2004).
34. Y. K. Yun, J. A. Porco, J. Labadie, *Synlett*, 739 (2002).
35. Y. Chapleur, B. Castro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2683 (1980).
36. D. W. Robertson, E. E. Beedle, J. H. Krushinski, G. D. Pollock, H. Wilson, V. L. Wyss, J. S. Hayes, *J. Med. Chem.*, **28**, 717 (1985).
37. P. Savarino, G. Viscardi, E. Barni, G. Di Modica, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1053 (1987).
38. D. M. Weingarten, N. Liming, J. A. Sikorski, WO2004/56727, www.espacenet.com.
39. A. Matsuda, Y. Nakajima, A. Azuma, M. Tanaka, T. Sasaki, *J. Med. Chem.*, **34**, 2919 (1991).
40. W. W. K. R. Mederski, K. G. R. Pachler, *Tetrahedron*, **48**, 10549 (1992).
41. S. Kumar, V. Luxami, R. Saini, D. Kaur, *Chem. Commun.*, 3044 (2009).
42. H. Heitsch, R. H. A. Becker, H.-W. Kleemann, A. Wagner, *Bioorg. Med. Chem.*, **5**, 673 (1997).
43. R. Boer, W. Ulrich, M. Eltze, D. Marx, U. Graedler, WO2005/30768, www.espacenet.com
44. R. W. Middleton, D. G. Wibberley, *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 1757 (1980).
45. M. E. Tedder, Z. Nie, S. Margosiak, S. Chu, V. A. Feher, R. Almassy, K. Appelt, K. M. Yager, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 3165 (2004).
46. M. A. Ashwell, W. Solibile, US Pat., 22638, www.espacenet.com.
47. B. E. Tomczuk, C. R. Taylor, Jr., M. Moses, D. B. Sutherland, Y. S. Lo, D. N. Johnson, W. B. Kinnier, B. F. Kilpatrick, *J. Med. Chem.*, **34**, 2993 (1991).
48. R. Vinodkumara, M. A. Charia, P. K. Dubey, *J. Heterocycl. Chem.*, **44**, 1537 (2007).
49. L. Bukowski, R. Kaliszan, *Arch. Pharm.*, **324**, 121 (1991).
50. G. Aridoss, S. Balasubramanian, P. Parthiban, S. Kabilan, *Eur. J. Med. Chem.*, **41**, 268 (2006).
51. R. Boer, D. Marx, W. Ulrich, M. Eltze, R. Nave, A. Strub, U. Graedler, WO2005/61496, www.espacenet.com.
52. B. E. Maryanoff, D. McComsey, J. McNally, S.O. Nortey, A. B. Reitz, EP1023291, www.espacenet.com.
53. G. Mladenova, E. Lee-Ruff, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 2787 (2007).
54. M. M. Heravi, N. Montazeri, M. Rahmizadeh, M. Bakavoli, M. Ghassemzadeh, *J. Chem. Res. (Synopses)*, 584 (2000).
55. A. V. Patil, B. P. Bandgar, S. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **31**, 1719 (2010).
56. Vidal Juan, P. R. Estwood, J. G. Rodrigues, WO 2005/100353, www.espacenet.com.
57. M. J. Wanner, B. Rodenko, M. Koch, G. J. Koonen, *Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids*, **23**, 1313 (2004).
58. R. G. Aslantani, J. E. Lachnowicz, M. Y. Berlin, J. J. Hwa, WO 2008/108958, www.espacenet.com.
59. H. Suschitzky, *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 1001 (1999).
60. B. Stanovnik, M. Tisler, *Synthesis*, 120 (1974).
61. H. Foks, M. Janowiec, *Acta Pol. Farm.*, **35**, 281 (1978).
62. C. Marzin, M. E. Peek, J. Elgyero, H. P. Figeys, N. Defay, *Heterocycles*, **6**, 911 (1974).
63. B. C. Ennis, G. Holan, E. L. Samuel, *J. Chem. Soc., (C)*, 33 (1967).
64. M. P. Singh, Y. Bathini, J. W. Lown, *Heterocycles*, **36**, 971 (1993).
65. M. Krasavin, V. V. Kobak, T. Y. Bondarenko, D. V. Kravchenko, *Heterocycles*, **65**, 2189 (2005).
66. V. Bavetsias, C. Sun, N. Bouloc, J. Reynisson, P. Workman, S. Linardopoulos, E. McDonald, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **23**, 6567 (2007).

67. C. G. Blettner, W. A. Konig, G. Ruhter, W. Stenzel, T. Schotten, *Synlett*, 307 (1999).
68. M. Oguchi, K. Wada, H. Honma, A. Tanaka, T. Kaneko, S. Sakakibara, J. Ohsumi, N. Serizawa, T. Fujiwara, H. Horikoshi, T. Fujita, *J. Med. Chem.*, **43**, 3052 (2000).
69. O. Asano, H. Harada, Y. Hoshino, S. Yoshikawa, T. Inoue, T. Horizoe, N. Yasuda, K. Nagata, J. Nagaoka, M. Murakami, S. Kobayashi, US Pat. 6579868, www.espacenet.com.
70. J. E. Bemis, C. B. Vu, R. Xie, J. J. Nunes, P. Y. Ng, J. S. Disch, J. C. Milne, D. P. Carney, A. V. Lynch, L. Jin, J. J. Smith, S. Lavu, A. Iffland, M. R. Jirousek, R. B. Perni, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 2350 (2009).
71. N. V. Ivanova, S. I. Sviridov, A. E. Stepanov, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 8025 (2006).
72. E. Farrant, S. S. Rahman, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5383 (2000).
73. J. Martin, O. Meth-Cohn, H. Suschitzky, *Tetrahedron Lett.*, **14**, 4495 (1973).
74. O. Meth-Cohn, R. K. Smalley, H. Suschitzky, *J. Chem. Soc.*, 1666 (1963).
75. A. F. Andrews, D. M. Smith, H. F. Hodson, P. B. Thorogood, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2995 (1982).
76. B. E. Segelstein, B. L. Chenard, J. E. Macor, R. J. Post, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1897 (1993).
77. F. Savelli, A. Boido, M. Satta, A. Peana, C. Marzano, *Farmaco*, **49**, 259 (1994).
78. M. Israel, L. C. Jones, *J. Heterocycl. Chem.*, **10**, 201 (1973).
79. L. S. Konstantinova, O. A. Rakitin, *Tetrahedron*, **54**, 9639 (1998).
80. C. Mouglin, J. Sancon, S. Z. Zard, *Heterocycles*, **74**, 211 (2007).
81. E. Nicolai, J. Goyard, T. Benchetrit, J. Teulon, F. Caussade, A. Virone, C. Delchambre, A. Cloarec, *J. Med. Chem.*, **36**, 1175 (1993).
82. W. Chrisman, M. J. Tanga, M. G. Knize, *J. Heterocycl. Chem.*, **45**, 1641 (2008).
83. D. Descours, D. Festal, *Heterocycles*, **31**, 259 (1990).
84. P. V. Chaturvedula, S. E. Mereer, H. Fang, X. Han, G. Luo, G. M. Dubowchik, US Pat. 2007/0259851, www.espacenet.com.
85. T. Kovac, M. Oklobdzija, G. Comisso, E. Decorte, T. Fajdiga, F. Moimas, C. Angeli, F. Zonno, R. Toso, V. Sunjic, *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 1339 (1983).
86. F. Stappenbeck, A. Konradi, J. Jagodzinski, Ch. Semako, Y. Xu, J. Smith, K. Rossiter, WO 2006/127584, www.espacenet.com.
87. D. Niculescu-Duvaz, C. J. Springer, A. L. Gril, R. D. Taylor, R. M. Marais, H. Dijkstra, C. Gaulon, D. Menard, V. E. Roman, WO 2006/043090, www.espacenet.com.
88. A. Nourry, A. Zambon, L. Davies, I. Niculescu-Duvaz, H. P. Dijkstra, D. Ménard, C. Gaulon, D. Niculescu-Duvaz, B. M. J. M. Suijkerbuijk, F. Friedols, H. A. Mann, R. Kirk, S. Whittker, C. J. Springer, *J. Med. Chem.*, **53**, 1964 (2010).
89. M. S. Malamas, J. Sredy, Ch. Moxham, A. Katz, W. Xu, R. McDevitt, F. O. Adebayo, D. R. Sawicki, D. Sullivan, J. R. Taylor, *J. Med. Chem.*, **43**, 1293 (2000).
90. D. Niculescu-Duvaz, A. Zambon, D. Niculescu-Duvaz, S. Whittaker, R. Marias, C. J. Springer, WO 2009/130487, www.espacenet.com.
91. D. S. Mortensen, M. M. D. Mederos, J. J. Sapienza, R. J. Albers, B. J. Lee, R. L. Harris III, G. I. Shevlin, D. Huang, K. L. Schuwarz, G. K. Packard, J. S. Parnes, P. W. Papa, L. Tehrani, S. Perrin-Ninkovic, WO 2008/051493, www.espacenet.com.
92. P. A. Collins, M. D. McFarlane, R. K. Mackie, D. M. Smith, *Tetrahedron*, **48**, 7887 (1992).
93. A. F. Andrews, D. M. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2995 (1982).
94. M. D. McFarlane, D. M. Smith, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6363 (1987).
95. M. McLaughlin, M. Palucki, I. W. Davies, *Org. Lett.*, **8**, 3311 (2006).
96. M. Palucki, I. Davies, D. Steinbuebel, J. Rosen, US Pat. 2009/0124799, www.espacenet.com.

97. M. McLaughlin, M. Palucki, K. Marcantino, WO 2007/125090, www.espacenet.com.
98. K. Belyk, N. Rivera, WO 2007/120591, www.espacenet.com.
99. C. H. Senanayake, L. E. Fredenburg, R. A. Reamer, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 7947 (1994).
100. C. H. Senanayake, L. E. Fredenburg, R. A. Reamer, J. Liu, E. Roberts, G. Humphery, A. S. Thompson, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, I. Shinkai, *Heterocycles*, **42**, 821 (1996).
101. C. H. Senanayake, L. E. Fredenburgh, R. A. Reamer, J. Liu, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5775 (1994).
102. J. A. Bosch, I. C. Moruno, B. V. Juan, WO 2008/080461, www.espacenet.com.
103. A. Dornow, O. Hahmann, *Arch. Pharm.*, **290**, 20 (1957).
104. A. G. Arvanitis, J. T. Rescinito, C. R. Arnold, R. G. Wilde, G. A. Cain, J. H. Sun, J.-S. Yan, Ch. A. Teleha, L. W. Fitzgerald, J. McElroy, R. Zaczek, P. R. Hartig, S. Grossman, S. P. Arneric, P. J. Gilligan, R. E. Olson, D. W. Robertson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 125 (2003).
105. A. D. Redhouse, R. J. Thompson, B. J. Wakefield, J. A. Wardell, *Tetrahedron*, **48**, 7619 (1992).
106. V. O. Iaroshenko, D. V. Sevenard, D. M. Volochnyuk, Y. Wang, A. Martiloga, A. O. Tolmachev, *Synthesis*, 1865 (2009).
107. J. Wu, X. Xing, G. D. Cuny, *Lett. Org. Chem.*, **6**, 203 (2009).
108. D. Ostrovskiy, V. O. Iaroshenko, A. Petrosyan, S. Dudkin, I. Ali, A. Villinger, A. Tolmachev, P. Langer, *Synlett*, 2299 (2010).
109. S. H. Mashraqui, H. Hariharasubrahmanian, *J. Chem. Res.*, **8**, 492 (1999).
110. J. A. Crawford, W. Fraser, C. A. Ramsden, *Synthesis*, 1271 (2009).
111. N. Desbois, J. Chezal, F. Fauvelle, J. Debouzy, C. Lartigue, A. Gueiffier, Y. Blache, E. Moreau, J. Madelmont, O. Chavignon, J. Teulade, *Heterocycles*, **65**, 1121 (2005).
112. C. Lee, Y. Hashimoto, K. Shudo, M. Nagao, *Heterocycles*, **22**, 2249 (1984).
113. M. W. Cartwright, L. Convery, T. Kraynck, G. Sandford, D. S. Yufit, J. A. K. Howard, J. A. Christopher, D. D. Miller, *Tetrahedron*, **66**, 519 (2010).
114. N. A. Meanwell, H. R. Roth, E. C. R. Smith, D. L. Wedding, J. J. K. Wright, *J. Med. Chem.*, **34**, 1991 (1991).
115. N. A. Meanwell, J. J. K. Wright, US Pat. 4668686, www.espacenet.com.
116. N. A. Meanwell, J. J. K. Wright, US Pat. 4775674, www.espacenet.com.
117. N. Tohme, C. Courseille, M. Demeunynck, M. F. Lhomme, J. Lhomme, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3799 (1985).
118. E. Defrancq, C. Morat, M. Lhomme, J. Lhomme, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5333 (1991).
119. J. Bernstein, B. Stearns, E. Shaw, W. A. Lott, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1151 (1947).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119991,
Ленинские горы, 1/3, Россия
e-mail: yumar@org/chem.msu.ru

Поступило 25.03.2011