

Ein biologischer Vergleich zwischen Benzol und Pyridin in kondensierten Ringsystemen

Imidazo[4,5—*b*]pyridine und [1,2,4]-Triazolo[1,5—*a*]pyridine

Von

Heinz Berner und Hellmuth Reinshagen

Aus dem Sandoz Forschungsinstitut Wien, Österreich

(Eingegangen am 16. Mai 1975)

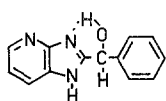
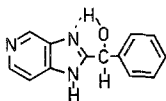
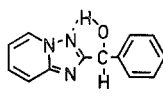
*A Biological Comparison of Benzene with Pyridine in Condensed Ring Systems. Imidazo[4,5—*b*]pyridines and [1,2,4]-Triazolo-[1,5—*a*]pyridines*

The synthesis of imidazo[4,5—*b*]pyridines and of [1,2,4]-triazolo[1,5—*a*]pyridines is described, and their biological activity in relation to the standard antiviral substance, 2-(α -hydroxybenzyl)benzimidazol, is discussed.

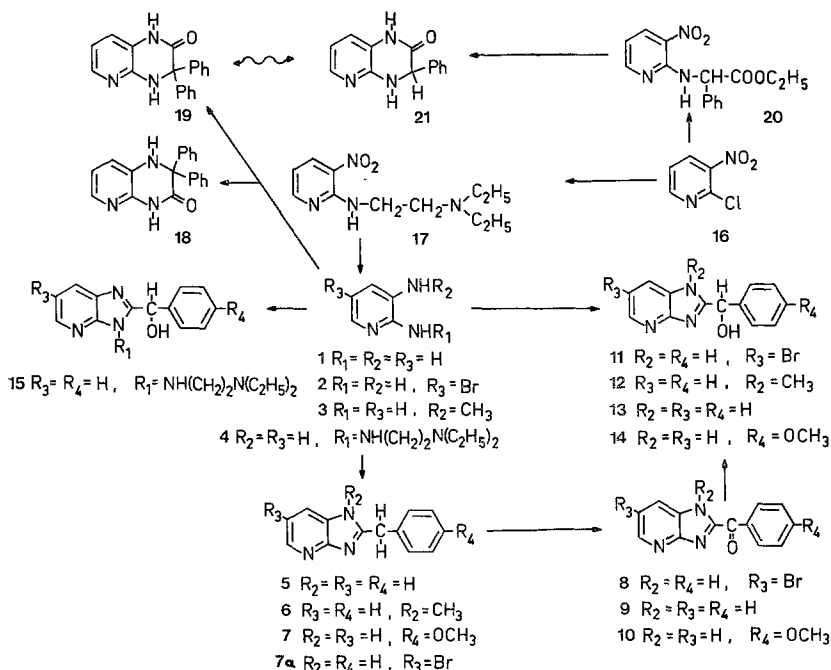
Einige Arbeitsgruppen beschäftigen sich seit Jahren mit dem Problem, eine Beziehung zwischen der antiviralen Aktivität und der chemischen Struktur des 2-(α -Hydroxybenzyl)-benzimidazols (HBB) abzuleiten, um damit zu einer Verbesserung und vielleicht auch Erweiterung des biologischen Wirkungsspektrums zu gelangen^{1, 2, 3}. Auf Grund des verfügbaren Datenmaterials darf man annehmen, daß im 2-(α -Hydroxybenzyl)benzimidazol unter anderem die Möglichkeit einer Komplexbildung zwischen einem Stickstoff des Imidazolteiles und der α -Hydroxylgruppe gegeben sein muß⁴. Diese Möglichkeit einer Komplexbildung, die ihrerseits wieder eine Funktion der Elektronendichte und der Anordnung der Liganden am komplexbildenden Zentrum ist, dürfte nach dem derzeitigen Stand des Wissens einer der bestimmenden Faktoren für die biologische Wirksamkeit dieses Moleküls sein.

Bis jetzt beschränkte man sich größtenteils darauf, die Elektronendichte am erwähnten Zentrum durch Substituentenvariation am Grundkörper zu verändern³. Wir behielten diese Vorgangsweise wohl bei, suchten nebenbei aber nach Methoden, den Einfluß des elektronischen Parameters auch getrennt untersuchen zu können. Damit ergab sich nun die Notwendigkeit, eine sinnvoll abgestufte Änderung der Elektronendichte am erwähnten Zentrum zu erreichen, ohne die Ausmaße des Moleküls stark zu ändern.

Als geeignete Modellverbindungen kamen die drei möglichen isomeren Imidazopyridine **A**, **B** und **C** in Frage*. Trotz der nivellierenden Wirkung des Aromaten sollte der Ersatz der jeweiligen C-Atome durch den elektronegativeren Stickstoff eine abgestufte Wirkung auf die Elektronendichte der Stickstoffatome des Imidazolteils ausüben.

**A****B****C**

Eine Elektronendichteberechnung an den drei Modellverbindungen **A**, **B** und **C** nach der semiempirischen CNDO/2-Methode zeigt, daß die Ein-



führung eines Stickstoffes im Benzimidazolteil zu einer sinnvollen Abstufung der Elektronendichten am komplexbildenden Zentrum führt. Genaue Ergebnisse dieser Rechnungen werden Gegenstand einer eigenen Publikation sein⁶.

* **C** ist nach der IUPAC-Nomenklatur als Triazolopyridin zu bezeichnen.

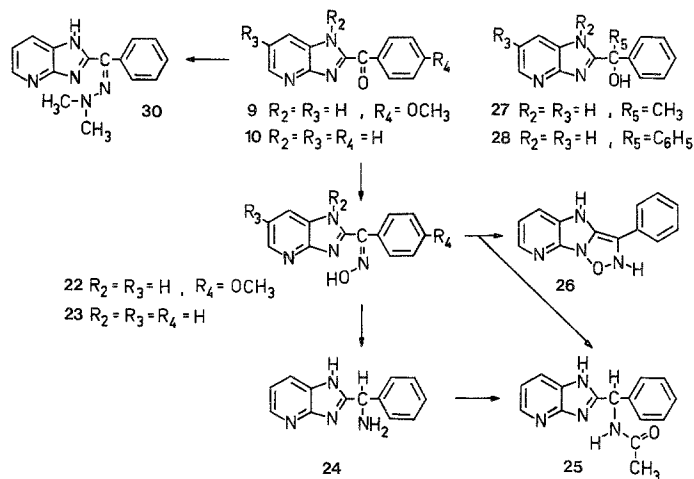
Erste orientierende Versuche⁷ auf dem Gebiet der Imidazo[4,5-*c*]pyridine (Typ **B**) führten bereits zu biologisch interessanten Derivaten, so daß wir ermuntert wurden, diese Richtung weiter zu verfolgen.

Synthesen

Über die Synthese der Verbindung **B** wurde bereits berichtet⁷, die Synthesen der Verbindungen **A** und **C** und ihrer Derivate sollen hier nun beschrieben werden.

Ausgehend von den 2,3-Diaminopyridinen (**1**–**4**) lassen sich die entsprechenden 2-(α -Hydroxybenzyl)imidazo[4,5-*b*]pyridine (**11**–**14**) über die 2-Benzyl- (**5**–**7**, **7 a**) und 2-Benzoylderivate (**8**–**10**)* in guten Ausbeuten herstellen.

Die Kondensation der 2,3-Diaminopyridine mit Mandelsäurederivaten führt wohl direkt zu den gewünschten Verbindungen, hat aber den

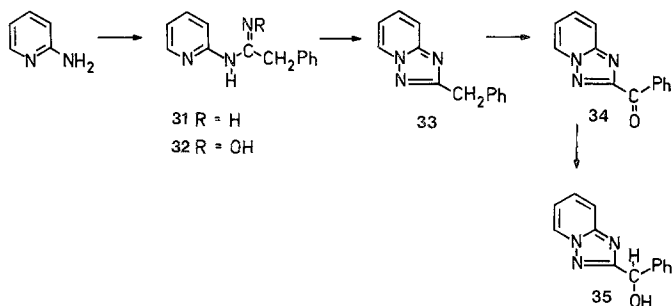


Nachteil, daß die Produkte in nur sehr geringen Ausbeuten anfallen und aus dem Reaktionsgemisch schwer isolierbar sind. N-substituierte Imidazopyridine (**15**) hingegen wurden aus dem entsprechenden N-substituierten 2,3-Diaminopyridin (**4**) durch direkte Kondensation mit Mandelsäure in sehr guten Ausbeuten dargestellt. Anscheinend erleichtert die erhöhte Basizität der sekundären Aminogruppe am Pyridinkern die Kondensationsreaktion. Im Gegensatz zum Verhalten von *HBB*-Derivaten ist eine nachträgliche Substitution des Imidazol-Stickstoffs nur unter drastischen Bedingungen möglich.

*Gualtiere et al.*⁸ verwendeten als Ausgangsverbindung für eine Reihe von Derivaten in der Hydroxybenzylbenzimidazolreihe 2- α -Chlorbenzyl-

* auf S. 1060 sind die Formelnummern **9** und **10** zu vertauschen.

benzimidazol. Da sich diese Erfahrungen auf unser Problem nicht übertragen ließen, wählten wir die für unsere Zwecke geeigneten Benzoylderivate (**9**, **10**). Die Umsetzung dieser Verbindungen mit den entsprechenden Grignardreagentien führte zu den tertiären Alkoholen (**27**, **28**), die auf direktem Weg durch Kondensation der 2,3-Diaminopyridine mit Benzil- oder Atrolactinsäure nicht zugänglich sind, weil dabei die zu den tertiären Alkoholen isomeren Pyridopyrazinone (**18**, **19**) entstehen. Über diese gegenüber α -unsubstituierten Carbonsäuren andersartige Reaktionsfolge bei der Kondensation zu Imidazopyridinen haben wir bereits berichtet⁷. Um nun den Pyridopyrazinonen **18** und **19** die richtige Konstitution zuzuordnen zu können, wählten wir das aus den Vorstufen **16** und **20** leicht zugängliche Pyridopyrazinon (**21**). Trotz fehlenden Phenylrestes ließ sich **21** UV- und NMR-spektroskopisch mit **19** korrelieren.



Zum Aminobenzylderivat **24** gelangt man entweder auf direktem Weg durch Kondensation des 2,3-Diaminopyridins mit Phenylglycin oder durch Reduktion des Oxims **23** mit PtO_2 in Äthanol. Führt man diese Reduktion allerdings in Eisessig durch, erhält man ein gut trennbares Gemisch von zwei Verbindungen, von denen die eine als N-acetyliertes Derivat (**25**) der Aminobenzylverbindung **24** und die andere als der Tricyclus **26** identifiziert werden konnten.

Das Triazolopyridin **33** erhält man in guten Ausbeuten nach Cyclisierung des Amidoxims **32** mit p-Toluolsulfonsäure⁹. **33** wird mit MnO_4 , besser mit SeO_2 zur Benzoylverbindung **34** oxydiert und diese in der Folge mit NaBH_4 zum gewünschten Alkohol **35** reduziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Nach biologischer Prüfung der Grundtypen A, B, C und ihrer Derivate zeigte sich, daß keine nennenswerte biologische Aktivitätssteigerung, ebenso auch keine Änderung des Wirkungsspektrums, gegenüber dem Standard 2-(α -Hydroxybenzyl)benzimidazol zu finden

war. Diese Befunde weisen darauf hin, daß die Möglichkeit der eingangs erwähnten Komplexbildung wohl gegeben sein muß, daß aber sicherlich noch weitere wichtige Faktoren für eine biologische Aktivitätssteigerung zu berücksichtigen sind.

Herrn Dr. *G. Schulz* danken wir für die Aufnahme und Interpretation der Spektren, Herrn Dr. *H. Wege* für die biologischen Ergebnisse.

Den Herren *H. Weinlich* und *H. Schneider* sowie Fr. *L. Berger* sind wir für ihre geschickte und sorgfältige Mitarbeit zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte (°C) wurden am Kofler-Heiztischmikroskop ermittelt und sind unkorrigiert. Zur Schichtchromatographie wurde Kieselgel G, zur Säulenchromatographie Kieselgel (0,05—0,2 mm, Merck) verwendet. Die Spektren wurden mit dem NMR-Spektrometer HA 100 (Varian), dem IR-Spektrometer 421 (Perkin-Elmer) und dem UV-Spektrometer DK-Z (Beckman) aufgenommen. Sämtliche Analysen entsprechen den geforderten Werten und sind nicht eigens angeführt.

Die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten der α -, β - und γ -Pyridinprotonen werden nicht gesondert angegeben, sie bewegen sich in CDCl_3 eng um die Mittelwerte:

α : 8,3 (dd, $J_{\alpha\beta} = 5$ Hz, $J_{\alpha\gamma} = 2$ Hz), β : 7,1 (dd, $J_{\beta\gamma} = 8$ Hz), γ : 7,9.

2-Benzyl-imidazo[4,5-*b*]pyridin (5)

5 g (0,045 Mol) 2,3-Diaminopyridin¹³ werden in 100 ml Äthanol gelöst, mit 5,5 g (0,045 Mol) Phenylelessigsäure-imidoäthylesterhydrochlorid versetzt und 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht; dann wird im Vak. eingedampft, mit Wasser digeriert und der Rückstand (freie Base **5**) aus Äthanol umkristallisiert; Ausb. 4,3 g (44%), Schmp. 192—194°.

UV (CH_3OH): 284 nm (ϵ 14 700), 243 (4 260).

NMR (DMSO): 4,24 (s, 2 H, CH_2) 7,3 (m, 5 H, C_6H_5).

2-Benzyl-1-methyl-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin (6)

Aus 2-Amino-3-methylaminopyridin (**3**)¹⁴ und Phenylelessigsäure-imidoäthylesterhydrochlorid; Ausb. 56%, Schmp. 123—125° (Aceton/Hexan).

UV (CH_3OH): 286 nm (ϵ 14 300), 258 (3 720).

NMR (CDCl_3): 3,58 (s, 3 H, N— CH_3), 4,32 (s, 2 H, CH_2), 7,22 (s, 5 H, C_6H_5).

2-(*p*-Methoxyphenyl)-imidazo[4,5-*b*]pyridin (7)

Aus 2,3-Diaminopyridin (**1**) und *p*-Methoxyphenylelessigsäure-imidoäthylesterhydrochlorid; Ausb. 67%, Schmp. 205—207° (Äthanol).

UV (CH_3OH): 284 nm (ϵ 15 400), 224 (10 600).

NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$): 3,7 (s, 3 H, OCH_3), 4,15 (s, 2 H, CH_2), 6,8, 7,25 (2d, 4 H, anisyl).

IR (KBr): 3 100—2 400 cm^{-1} (NH).

2-Benzyl-6-brom-imidazo[4,5-b]pyridin (7 a)

Aus 2,3-Diamino-5-brompyridin (**2**)¹² und Phenylessigsäure-imidoäthylesterhydrochlorid; Ausb. 30%, Schmp. 236° (Äthanol).

UV (CH₃OH): 296 nm (ϵ 12 860), 248 (3 210).

NMR (DMSO): 4,3 (s, 2H, CH₂) 7,4 (b, 5H, C₆H₅).

IR (KBr): 3 300—2 400 cm⁻¹ (NH).

2-(6-Brom-imidazo[4,5-b]pyridyl)-phenylketon (8)

Aus 2-Benzyl-6-bromimidazo[4,5-b]pyridin (**7 a**) und MnO₂ analog zu **9**; Ausb. 65%, Schmp. 308° (Äthanol).

UV (CH₃OH): 327 nm (ϵ 15 300), 269 (7 410).

IR (KBr): 3 200—2 500 (NH), 1650 cm⁻¹ (CO).

2-Imidazo[4,5-b]pyridyl-p-methoxyphenylketon (9)

Aus 2-(4-Methoxybenzyl)imidazo[4,5-b]pyridin (**7**) und MnO₂ analog zu **5**; Ausb. (70%), Schmp. 256—259° (Propanol).

UV (CH₃OH): 325 nm (ϵ 24 100), 231 (6 960).

NMR (CF₃COOH): 4,5 (s, 3H, OCH₃) 7,2 (d, 2H, anisyl, J = 9 Hz) 8,52 (d, 2H, anisyl J = 9 Hz).

IR (KRr): 3 100—2 400 (NH), 1640 cm⁻¹ (CO).

2-Imidazo[4,5-b]pyridyl-phenylketon (10)

1 g 2-Benzylimidazo[4,5-b]pyridin (**5**) wird in 30 ml Dioxan gelöst und mit 5 g MnO₂ versetzt, die Suspension bei 25° 6 Stdn. gerührt und schließlich noch 2 Stdn. bei 50° gehalten. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, im Vak. eingedampft und das Rohprodukt aus Propanol umkristallisiert; Ausb. 0,9 g (83%), Schmp. 262—264°.

UV (CH₃OH): 317 nm (ϵ 19 030), 268 (9 920).

IR (KBr): 3 200—2 500 (NH), 1650 cm⁻¹ (CO).

6-Bromimidazo-2-(α -hydroxybenzyl)[4,5-b]pyridin (11)

Aus 2-(6-Brom-imidazo[4,5-b]pyridyl)-phenylketon (**8**) mit NaBH₄ analog zu **13**; Ausb. (50%), Schmp. 198—200° (Aceton/Ligroin).

UV (CH₃OH): 297 nm (ϵ 1 330), 250 (3 040), 203 (42 780).

NMR (DMSO): 6 (s, 1H, H—C—O), 7,4 (m, 5H, C₆H₅).

IR (KBr): 3 400—2 400 (NH, OH).

2-(α -Hydroxybenzyl)-1-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin (12)

0,7 g (0,0057 Mol) 2-Amino-3-methylaminopyridin (**3**)¹⁴ und 0,8 g (0,005 Mol) Mandelsäure werden in 30 ml Chlorbenzol gelöst und 24 Stdn. unter Rückfluß am Wasserabscheider gekocht; dann wird in verd. NaHCO₃-Lösung eingetragen, mit Essigester extrahiert und diese Lösung im Vak. eingedampft. Nach Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel CHCl₃/CH₃OH 7:1) erhält man 120 mg (14%) **12**, Schmp. 180—181° (Aceton), neben 250 mg Ausgangsverbindung (**3**).

UV (CH₃OH): 286 nm (ϵ 14 500), 258 (3 920).

IR (KBr): 3 300—2 800 cm⁻¹ (—OH).

*2-(α -Hydroxybenzyl)-imidazo[4,5-*b*]pyridin (13)*

550 mg 2-Imidazo[4,5-*b*]pyridylphenylketon (**10**) werden in 50 ml Isopropylalkohol suspendiert und mit 500 mg NaBH₄ 15 Min. bei 20° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesätt. NaCl-Lösung verdünnt, mit Essigester extrahiert und nach Trocknen über Na₂SO₄ im Vak. eingedampft. Nach Umkristallisation aus Aceton/Hexan erhält man 400 mg (73%) **13**, Schmp. 228—229°.

UV (CH₃OH): 284 nm (ϵ 14 720), 246 (4 020).

NMR (DMSO): 5,95 (d, 1H, HC—O), 6,55 (b, 1H, —OH), 7,3 (m, 5H, C₆H₅).

IR (KBr): 3 300—2 500 cm⁻¹ (NH, OH).

*2-(α -Hydroxy-4-methoxybenzyl)-imidazo[4,5-*b*]pyridin (14)*

Aus 2-Imidazo[4,5-*b*]pyridyl-*p*-methoxyphenylketon (**9**) mit NaBH₄ analog zu **13**; Ausb. 70%, Schmp. 204—206° aus Aceton/Petroläther (*PÄ*).

UV (CH₃OH): 284 nm (ϵ 16 200), 226 (10 200).

NMR (CDCl₃): 3,75 (s, 3H, OCH₃), 6 (s, 1H, H—C—O), 6,85, 7,5 (2d, 4H, anisyl, *J* = 9 Hz).

*2-(α -Hydroxybenzyl)-3-(β -diäthylaminoäthyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-dihydrochlorid (15)*

4,1 g 3-Nitro-2-(diäthylaminoäthylamino)-pyridin (**17**) werden in 150 ml Äthanol gelöst und über Raney-Ni bis zur Aufnahme der ber. Menge H₂ hydriert. Nach Filtrieren und Eindampfen des Filtrates im Vak. wird in Chlorbenzol aufgenommen und mit 10 g (0,07 Mol) Mandelsäure 5 Stdn. am Wasserabscheider gekocht. Nach Aufarbeitung wie bei **12** wird über Kieselgel (Laufmittel CHCl₃/CH₃OH 10 : 1) chromatographiert. Die Rohbase wird mit äther. HCl anschließend ins *Dihydrochlorid* übergeführt; Ausb. 2,6 g (72%), Schmp. 187—188°.

UV (CH₃OH): 290 nm (ϵ 9 600), 284 (11 560), 246 (6 070).

NMR (CDCl₃): 1,9 (t, 6H, 2 C₂H₅, *J* = 7 Hz), 2,5 [m, 4H, (CH₂)₂], 2,9 (m, 2H, CH₂-N), 4,2 (m, 2H, C₂H₅), 6,24 (s, 1H, HC—O), 7,3 (m, 6H, C₆H₅, H₆).

IR (KBr): 3 400 (OH), 3 300—2 400 cm⁻¹ (NH).

2-Diäthylaminoäthylamino-3-nitropyridin (17)

1,58 g (0,01 Mol) 2-Chlor-3-nitropyridin (**16**)¹⁵ und 1 g (0,01 Mol) Diäthylaminoäthylamin werden in 100 ml Äthanol gelöst und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegossen, die Lösung mit K₂CO₃ auf pH 8 gestellt, mit CHCl₃ extrahiert und destilliert (130°/0,001 Torr); Ausb. 1,2 g (62%).

UV (CH₃OH): 405 nm (ϵ 6 020), 267 (4 420), 224 (20 840).

NMR (CDCl₃): 1,1 (t, 6H, 2 C₂H₅, *J* = 7 Hz), 2,7 [m, 6H, (CH₂)₃], 3,7 (m, 2H, N—CH₂), 8,7 (b, 1H, NH).

IR (KBr): 3 400 (NH), 1 615 cm⁻¹ (—NH).

*2,2-Diphenyl-1,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-3(2H)-on (18)*

4,56 g (0,034 Mol) Benzilsäure und 1,1 g (0,01 Mol) 2,3-Diaminopyridin (**1**) werden in 150 ml Chlorbenzol unter Rückfluß am Wasserabscheider 2 Stdn. gekocht. Hierauf wird im Vak. eingedampft, der Rückstand mit

Alkohol aufgenommen und mit Aktivkohle behandelt; Schmp. 253—255° (aus Äthanol).

UV (CH₃OH): 318 nm (ϵ 8 910).

NMR (CDCl₃/DMSO): 6,78 (dd, 1H, H-6, $J_{6,7}$ = 8 Hz), 7,35 (m, 6H, C₆H₅, H-7), 7,58 (dd, 1H, H-5, $J_{6,7}$ = 5 Hz).

IR (KBr): 3 340 (NH), 1 670 cm⁻¹ (CO).

3,3-Diphenyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on (19)

Kristallisiert man die in Alkohol unlöslichen Anteile des rohen **18** aus Äthylenglykol um, gelangt man zu **19**; Schmp. 318—320°.

UV (CH₃OH): 314 nm (ϵ 9 500).

NMR (CDCl₃/DMSO): 6,64 (dd, 1H, H-6, $J_{6,7}$ = 8 Hz), 6,95 (dd, 1H, H-7, $J_{5,7}$ = 2 Hz), 7,56 (d, 1H, H-5, $J_{5,6}$ = 5 Hz).

IR (KBr): 3 220 (NH), 1 685 cm⁻¹ (CO).

N-(3-Nitro-2-pyridyl)- α -phenylglycinäthylester (20)

3 g (0,016 Mol) Phenylglycinäthylester und 1 g (0,006 Mol) 2-Chlor-3-nitropyridin werden in 100 ml Benzol gelöst und bei 20° 12 Stdn. gehalten. Die Lösung wird im Vak. eingengt; der Niederschlag wird aus Äthanol/Wasser umkristallisiert; Schmp. 91—92°.

UV (CH₃OH): 392 nm (ϵ 7 360), 263 (6 660), 222 (27 700).

NMR (CDCl₃): 1,22 (t, 3H, C₂H₅, J = 7 Hz), 4,24 (dq, 2H, C₂H₅), 6,88 (d, 1H, HC—N), 7,4 (m, 5H, C₆H₅), 8,9 (b, 1H, NH).

IR (KBr): 3 380 (NH), 1 740 cm⁻¹ (CO).

3-Phenyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on (21)

200 mg **20** werden in 20 ml Äthanol über 150 mg Raney-Ni bis zur Aufnahme der ber. Menge H₂ hydriert. Nach üblicher Aufarbeitung und Umkristallisation aus Äthanol erhält man **21**; Schmp. 330°.

UV (CH₃OH): 314 nm (ϵ 9 370).

NMR (CDCl₃/DMSO): 5,12 (b, 1H, HC—C₆H₅), 6,56 (dd, 1H, H-6, $J_{6,7}$ = 2 Hz), 7,68 (d, 1H, H-5, $J_{5,6}$ = 5 Hz).

IR (KBr): 3 220 (NH), 1 685 cm⁻¹ (CO).

2-(α -Oximinobenzyl)-imidazo[4,5-*b*]pyridin (23)

0,46 g (0,0021 Mol) 2-Benzoylimidazo[4,5-*b*]pyridin (**10**) werden in einer Mischung aus 15 ml Pyridin und 2 ml Äthanol gelöst, mit 0,15 g (0,0021 Mol) NH₂OH · HCl versetzt und 1½ Stdn. bei 100° gehalten. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vak. wird aus Äthanol kristallisiert; Ausb. 270 mg (55%), Schmp. 273—275°.

UV (CH₃OH): 315 nm (ϵ 17 680), 306 (20 200), 264 (9 590).

NMR (CDCl₃/DMSO): 7,5 (m, 5H, C₆H₅), 8,6 (b, 1H, NH).

IR (KBr): 3 400—2 400 (NH, OH), 1 650 cm⁻¹ (C=N).

2-(α -Aminobenzyl)-imidazo[4,5-*b*]pyridin (24)

Methode A

2,18 g (0,02 Mol) 2,3-Diaminopyridin und 6 g (0,033 Mol) Phenylglycin werden in 20 ml Polyphosphorsäure 12 Stdn. bei 130° gehalten, dann wird auf Eis gegossen, mit NH₃ versetzt und nach Extraktion mit CHCl₃

über Kieselgel (Laufmittel $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 7:1) chromatographiert; Ausb. 0,9 g (21%) **24**, Schmp. 185—187° und 1 g 2-Phenylimidazo[4,5-*b*]pyridin.

Methode B

24 erhält man 24% Ausb. durch Hydrierung des Oxims **23** über PtO_2 in Äthanol, das katalyt. Mengen HCl enthält.

UV (CH_3OH): 285 nm (ϵ 11 100), 244 (3 140).

NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$): 5,4 (s, 1 H, H—C—N), 7,2 (b, 6 H, C_6H_5 , H_6).

IR (KBr): 3 300, 3 600 (NH_2), 3 100—2 400 cm^{-1} (NH).

2-(α -Acetaminobenzyl)-imidazo[4,5-*b*]pyridin (**25**) und 3-Phenyl-2,4-dihydro-[1,2,5]oxadiazolo[3',2':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin (**26**)

1,5 g Oxim **23** werden in 100 ml eines 1:1-Gemisches aus Ac_2O und Eisessig gelöst, mit 30 mg Pd/Aktivkohle (5%) versetzt und 3 Std. bei 10 Atm. Wasserstoffdruck hydriert. Nach Filtrieren wird die Lösung langsam in kalte, gesätt. K_2CO_3 -Lösung eingetragen und mit CHCl_3 extrahiert. Nach Chromatographie über Kieselgel erhält man 800 mg **25** (45,5%), Schmp. 239—241°.

UV (CH_3OH): 284 nm (ϵ 14 500), 244 (4 140).

NMR ($\text{DMSO}/\text{CDCl}_3$): 2,2 (s, 3 H, CH_3) 6,4 (d, 1 H, HC—N, $J_{\text{CH-NH}} = 8$ Hz), 7,3 (m, 6 H, C_6H_5 , H-6), 7,85 (m, 1 H, H-7), 8,3 (m, 1 H, H-5), 8,9 (m, 1 H, NH).

IR (KBr): 3 300 (NH), 3 300—3 200 (NH), 1 645 cm^{-1} (CO), und 200 mg **26** (12,4%), Schmp. 254—257° (Methanol).

UV (CH_3OH): 318 nm (ϵ 10 000), 301 (13 700), 292 (13 800).

NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$): 7,3 (m, 5 H, C_6H_5 , H-6), 7,65 (m, 2 H, C_6H_5), 8,02 (d, 1 H, H-7, $J_{6,7} = 8$ Hz), 8,4 (m, 1 H, H-5), 13,2 (b, 2 H, NH).

IR (KBr): 3 200—2 400 cm^{-1} (NH).

1-(2-Imidazo[4,5-*b*]pyridyl)-1-phenyläthanol (**27**)

1,1 g 2-Benzoylimidazo[4,5-*b*]pyridin (**10**) werden in 15 ml *THF* gelöst und zu einer Grignardlösung aus 0,72 g Mg und 4,26 g CH_3J in 15 ml *THF* langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 Std. bei 60° gehalten. Nach üblicher Aufarbeitung wird durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol vom nicht umgesetzten Ausgangsmaterial abgetrennt; Ausb. 150 mg (13%), Schmp. 240—241°.

UV (CH_3OH): 285 nm (13 700), 246 (3 590).

NMR ($\text{DMSO}/\text{CDCl}_3$): 2,02 (s, 3 H, CH_3), 6,25 (b, 1 H, OH), 7,2, 7,6 (m, 5 H, C_6H_5).

IR (KBr): 3 500—2 500 cm^{-1} (NH, OH).

1-(2-Imidazo[4,5-*b*]pyridyl)-1,1-diphenylmethanol (**28**)

Aus **10** mit $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$; Ausb. 27%, Schmp. 227—228° (Äthanol).

UV (CH_3OH): 285 nm (ϵ 14 410), 247 (3 570).

NMR (CDCl_3): 6,9 (b, 1 H, OH), 7,3 (m, 11 H, C_6H_5).

2-Imidazo[4,5-*b*]pyridyl-phenylketon-dimethylhydrazon (**30**)

Aus dem Keton **10** und Dimethylhydrazin analog zu **23**; Ausb. 40%, Schmp. 240—242° (Dioxan).

N-(2-Pyridyl)-phenylacetamidin (**31**)

Eine Mischung aus 1,88 g (0,02 Mol) 2-Aminopyridin, 2,34 g (0,02 Mol) Benzylcyanid und 3,2 g AlCl_3 wird langsam geschmolzen und 20 Min. bei 180° gehalten. Nach Abkühlen werden 20 ml Äthanol zugesetzt und in der Folge 40 ml 2N-NaOH. Nach Extrahieren mit CHCl_3 und Trocknen mit Na_2SO_4 wird im Vak. eingedampft und aus *P*Ä umkristallisiert; Ausb. 1,7 g (47%), Schmp. $117\text{--}118^\circ$.

UV (CH_3OH): 295 nm (ϵ 6 840), 287 (7 850), 249 (10 470).

NMR (CDCl_3): 4,8 (s, 2 H, CH_2), 7,32 (s, 5 H, C_6H_5), 6,88, (m, 1 H, H-3), 7,18 (dd, 1 H, H-5), 7,6 (m, 1 H, H-4), 8,12 (m, 1 H, H-2).

IR (KBr): 3 480 (NH), 1 625 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$).

N-(2-Pyridyl)-phenylacetamidoxim (**32**)

1,5 g (0,014 Mol) **31** und 0,84 g (0,014 Mol) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ werden in Wasser gelöst und 10 Min. gekocht. Nach Abkühlen versetzt man mit 10 ml NH_3 und kristallisiert den Niederschlag aus Benzol um; Ausb. 0,8 g (53%), Schmp. $154\text{--}155^\circ$. *Syn*- und *Anti*form. liegen im Verhältnis 3 : 1 vor.

UV (CH_3OH): 292 nm (ϵ 5 500), 253 (15 490).

NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$): 3,92 (s, 25%, 2 H, $\text{CH}_2\text{-anti}$), 4,2 (s, 75%, 2 H, $\text{CH}_2\text{-syn}$).

2-Benzyl-[1,2,4]-triazolo[2,3-*a*]pyridin (**33**)

3,4 g **32** und 12 ml p-Toluolsulfonylchlorid werden in einer Mischung von 12 ml Benzol und 6 ml Pyridin bei 8° suspendiert und 12 Stdn. bei $0\text{--}5^\circ$ gehalten; dann wird im Vak. eingeeengt und mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung aufgenommen. Der Niederschlag wird abfiltriert, in Benzol aufgenommen, über Kieselgel chromatographiert ($\text{CHCl}_3/\text{Benzol}$ 7 : 3) und aus *P*Ä umkristallisiert; Ausb. 2 g (58%), Schmp. $81\text{--}82^\circ$.

UV (CH_3OH): 270 nm (ϵ 3 690), 219 (50 820), 215 (50 400).

NMR (CDCl_3): 4,26 (s, 2 H, CH_2), 6,9 (m, 1 H, H-5), 7,35 (m, 6 H, C_6H_5 , H-6), 7,65 (dd, 1 H, H-7), 8,45 (m, 1 H, H-4).

IR (KBr): 1 640 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$).

Phenyl-2-[1,2,4]-triazolo[2,3-*a*]pyridylketon (**34**)

Aus **33** mit MnO_2 analog zu **10**; Ausb. 40%, Schmp. $116\text{--}118^\circ$ (Aceton/Hexan).

UV (CH_3OH): 261 nm (ϵ 16 630), 243 (16 740), 204 (45 330).

IR (KBr): 1 670 (CO) 1 645 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$).

Phenyl-2-[1,2,4]-triazolo[2,3-*a*]pyridylmethanol (**35**)

Aus **34** mit NaBH_4 analog zu **13**; Ausb. 80%, Schmp. $130\text{--}132^\circ$ (Aceton/Hexan).

UV (CH_3OH): 262 nm (ϵ 4 090), 210 (48 860).

NMR (CDCl_3): 6,18 (s, 1 H, O—CH), 3,5 (b, 1 H, —OH), 7,5 (m, 8 H, C_6H_5 , H-7, H-8), 7,02 (t, 1 H, H-6 $J_{5,6} = 7$ Hz), 8,58 (d, 1 H, H-6).

IR (KBr): 3 400 (OH), 1 640 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$).

Die Analysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im mikroanalytischen Labor am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Literatur

- ¹ W. J. Haggerty, R. H. Springer und C. C. Cheng, J. Med. Chem. **8**, 797 (1965).
- ² D. G. O'Sullivan, C. M. Ludlow und A. K. Wallis, Experientia **27**, 1025 (1971).
- ³ I. Tamm, R. Bablanian, M. M. Nemes, C. H. Shunk, F. M. Robinson und K. Folkers, J. exp. Med. **113**, 625 (1961).
- ⁴ D. G. O'Sullivan und P. W. Sadler, Nature **192**, 341 (1961).
- ⁵ S. A. Pople und D. L. Beveridge, Approximate Molecular Orbital Theory. New York: McGraw-Hill. 1970.
- ⁶ G. Heger und P. Schuster, in Vorbereitung.
- ⁷ H. Berner und H. Reinshagen, J. Med. Chem. **16**, 1296 (1973).
- ⁸ F. Gualtiere, G. Brodi, A. H. Fieldsteel und W. A. Skinner, J. Med. Chem. **14**, 546 (1971).
- ⁹ M. W. Partridge und H. A. Turner, J. Chem. Soc. **1958**, 2086.
- ¹⁰ P. Oxley und W. F. Short, J. Chem. Soc. **1946**, 147.
- ¹¹ P. Oxley, M. W. Partridge und W. F. Short, l. c. **1947**, 1110.
- ¹² V. Petrow und J. Saper, J. chem. Soc. **1948**, 1389.
- ¹³ A. Hunger, J. Kerble, J. Rossi und K. Hoffmann, Helv. chim. Acta **43**, 800 (1960).
- ¹⁴ I. W. Clark-Lewis und M. J. Thompson, J. chem. Soc. **1957**, 442.
- ¹⁵ C. L. Leese und H. N. Rydon, J. chem. Soc. **1954**, 4039.
- ¹⁶ P. D. Cooper, in: K. Maramorosch and H. Kaprowski (Hrsg.), Methods in Virology III, 244—311 (1967).
- ¹⁷ R. W. Sidwell und J. H. Huffmann, Appl. Microbiol. **22**, 797 (1971).
- ¹⁸ W. T. Goedemans und A. Peters, Arch. ges. Virusforsch. **23**, 326 (1968).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Dr. H. Berner
Sandoz Forschungsinstitut
Ges.m.b.H.
Brunner Straße 59
A-1235 Wien
Österreich