

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **231179**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **410176**

(22) Data zgłoszenia: **19.11.2014**

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07F 15/06 (2006.01)

B01J 23/75 (2006.01)

(54) **Krystaliczny kompleks kwasu (imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)octowego
i sposób jego wytwarzania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
14.09.2015 BUP 19/15

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
31.01.2019 WUP 01/19

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA WROCŁAWSKA, Wrocław, PL
UNIWERSYTET WROCŁAWSKI, Wrocław, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

AGNIESZKA DYLONG, Wrocław, PL
WALDEMAR GOLDEMAN, Wrocław, PL
MICHAŁ SOWA, Wrocław, PL
EWA MATCZAK-JON, Wrocław, PL
KATARZYNA ŚLEPOKURA, Wrocław, PL

(74) Pełnomocnik:

rzec. pat. Katarzyna Paprzycka

PL 231179 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest krystaliczny kompleks kwasu (imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)octowego znajdujący zastosowanie przy produkcji preparatów medycznych.

Przedmiotem wynalazku jest również sposób wytwarzania krystalicznego kompleksu kwasu (imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)octowego.

Z polskiego zgłoszenia patentowego nr P403094 znany jest krystaliczny kompleks kwasu (imidazo[1,2-a]pirydyn-2-ylo)octowego. Ujawniono również sposób wytwarzania krystalicznego kompleksu kwasu (imidazo[1,2-a]pirydyn-2-ylo)octowego o wzorze 3, polegający na tym, że dwie części molowe kwasu (imidazo[1,2-a]pirydyn-2-ylo)octowego poddaje się reakcji z co najmniej jedną częścią molową azotanu cynku(II), przy czym pH doprowadza się do wartości około 8, reakcję prowadzi się w temperaturze 373–393 K, aż do przereagowania substratów.

Istotą rozwiązania według wynalazku jest krystaliczny kompleks kwasu (imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)octowego przedstawiony wzorem 3.

Sposób wytwarzania krystalicznego kompleksu kwasu (imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)octowego o wzorze 3 polega na tym, że trzy części molowe kwasu (imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)octowego (LH) o wzorze 1 poddaje się reakcji z co najmniej jedną częścią molową azotanu(V) kobaltu przedstawionego wzorem 2, przy czym pH doprowadza się do wartości około 8, reakcję prowadzi się w temperaturze 373–393 K.

Korzystnie pH reguluje się metyloaminą lub wodnym roztworem amoniaku.

Przedmiot wynalazku przedstawiony jest w przykładach wykonania, na schemacie reakcji oraz na rysunkach.

P r z y k ł a d 1.

Sposób otrzymania kompleksu (imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-octanu z kobaltem(II): $[\text{Co}(\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2]_n$

Stosunek molowy reagentów LH : $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$: CH_3NH_2 , 3:1:3 (nadmiar).

60 mg (0.34 mmola) kwasu (imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)octowego rozpuszcza się w 10 cm³ wody destylowanej w temperaturze pokojowej, a następnie dodaje 40%-owy wodny roztwór metyloaminy do uzyskania pH około 8. Do tak przygotowanego roztworu dodaje się 50 mg (0.11 mmola) $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Tak przygotowany roztwór miesza się i ogrzewa w temperaturze 373–393 K. Po 3–5 h powstałe brunatno-czerwone kryształy kompleksu (imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)octanu z kobaltem(II) (Fig. 1) odsącza się i przemywa wodą, a następnie suszy się na powietrzu w temperaturze pokojowej (wydajność 40%). Strukturę tak otrzymanych kryształów określono na podstawie analizy rentgenostrukturalnej.

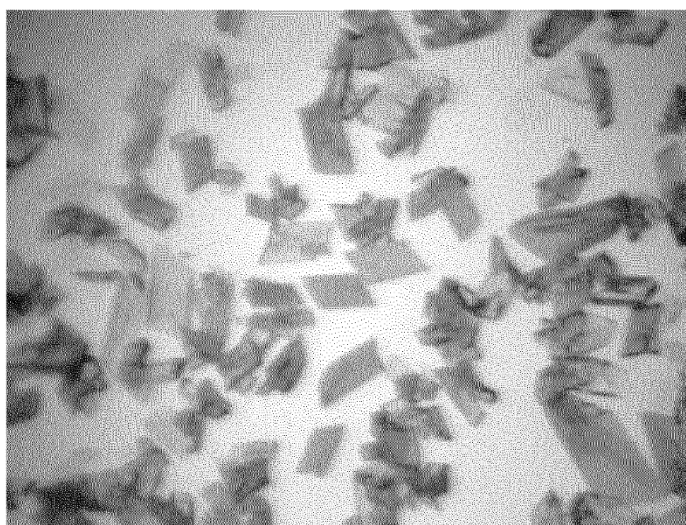


Fig. 1. Zdjęcie otrzymanych kryształów $[\text{Co}(\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ wykonane pod mikroskopem stereoskopowym z przystawką polaryzacyjną.

Przykład 2.

Sposób otrzymania kompleksu (imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)octanu z kobalt(II), $[\text{Co}(\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2)_n \cdot (\text{H}_2\text{O}_2)]_n$.

Stosunek molowy reagentów LH : $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$: NH_3 , 3:1:3 (nadmiar). Postępuje się jak w przykładzie 1, z tą różnicą, że do uzyskania pH około 8 zamiast roztworu metyloaminy stosuje się 25% wodny roztwór amoniaku i otrzymuje się brązowo-czerwone kryształy kompleksu (imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)octanu z kobalt(II) identyczne jak w przykładzie 1 (wydajność 45%). Zgodność form krystalicznych otrzymanych w przykładach 1 i 2 potwierdza porównanie dyfraktogramów proszkowych (Fig. 2)

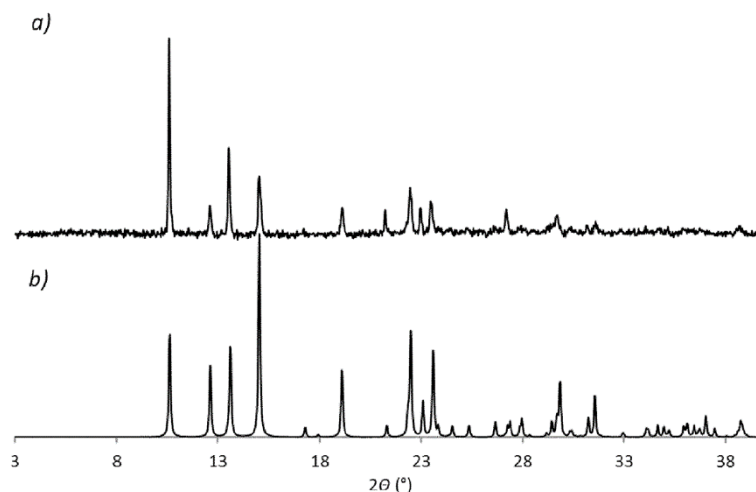


Fig. 2.

Porównanie eksperymentalnego dyfraktogramu proszkowego kompleksu (imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)octanu z kobalt(II) otrzymanego w przykładzie 2 (a) z teoretycznym dyfraktogramem proszkowym uzyskanego na podstawie danych z analizy monokryształu analogicznego kompleksu otrzymanego w przykładzie 1 (b). Różnice w wartościach kąta 2θ wynikają z kontrakcji kryształu, zachodzącej podczas jego chłodzenia w trakcie pomiaru dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego.

Przykład 3.

Analiza rentgenostrukturalna kompleksu (imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)octanu z kobalt(II). Analizę rentgenostrukturalną wykonano w temperaturze 100 K, na czterokołowym dyfraktometrze Kuma KM4-CCD o geometrii kappa, z kamerą CCD Sapphire2 wykorzystując promieniowanie $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$).

Kompleks (imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)octanu z kobalt(II) krystalizuje w grupie przestrzennej $P2_1/c$ układu jednoskośnego. Wybrane dane krystalograficzne znajdują się w Tab. 1.

Wzór sumaryczny	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{CoN}_4\text{O}_6$		
Masa [g/mol]	445.29		
Układ krystalograficzny	Jednoskośny	$V (\text{\AA}^3)$	859.2(5)
Grupa przestrzenna	$P2_1/c$	Z	2
$a (\text{\AA})$	8.672(3)	$\mu (\text{mm}^{-1})$	1.05
$b (\text{\AA})$	13.019(4)	$T (\text{K})$	100(2)
$c (\text{\AA})$	7.921(3)	$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$	0.044
$\beta (^\circ)$	106.11(3)	$wR(F^2)$	0.1134

T a b e l a 1.

Wybrane dane krystalograficzne kompleksu (imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)octanu z kobalt(II).

Część niezależna komórki elementarnej $[\text{Co}(\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ zawiera jon $\text{Co}(\text{II})$ ulokowany w środku symetrii i ułożony z połówkowym obsadzeniem, jeden anion (imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)octanowy (L) oraz skoordynowaną cząsteczkę wody (Fig. 3). W sieci krystalicznej jony $\text{Co}(\text{II})$ posiadają sześciokoordynacyjne otoczenie o geometrii zbliżonej do oktaedru, tworzone przez atomy N1 , O1^{i} , O1^{ii} i N1^{iii} czterech krystalograficznie niezależnych ligandów oraz atomy O1W i O1W^{iii} dwóch cząsteczek wody (operacje symetrii jak na Rys. 3). Każdy anion liganda jest skoordynowany jednocześnie do dwóch jonów $\text{Co}(\text{II})$, co prowadzi do utworzenia polimeru koordynacyjnego, biegnącego w kierunku krystalograficznym c , dodatkowo stabilizowanego przez wiązania wodorowe $\text{O1W} - \text{H1W} \dots \text{O2}^{\text{i}}$ pomiędzy cząsteczkami wody a grupami karboksylanowymi ligandów (Fig. 4). Cząsteczki wody są jednocześnie zaangażowane w kontakty $\text{O1W} - \text{H2W} \dots \text{O2}^{\text{iv}}$ z ligandami tworzącymi sąsiednie polimery koordynacyjne, prowadząc do utworzenia dwuwymiarowej sieci w krystalograficznej płaszczyźnie bc [operator symetrii (iv) $-x+1, -y+1/2, -z+1/2$].

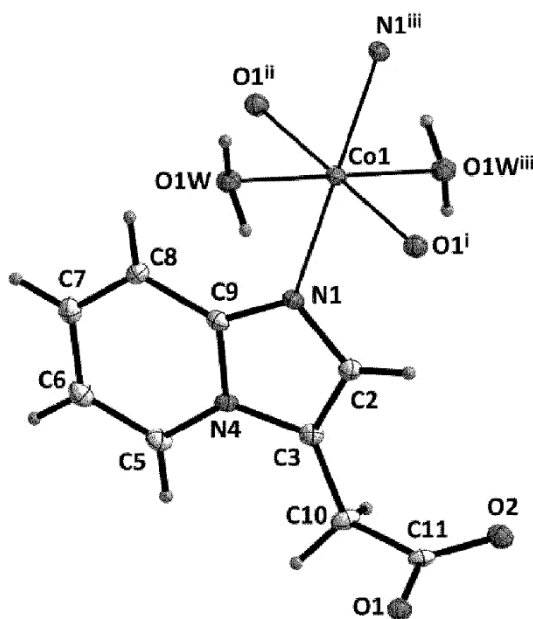


Fig. 3. Fragment struktury krystalicznej $[\text{Co}(\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]_n$, wraz z zaznaczeniem anizotropii drgań termicznych (prawdopodobieństwo 50%), etykietami atomów oraz otoczeniem koordynacyjnym jonu $\text{Co}(\text{II})$. Operatory symetrii: (i) $-x+1, -y+1, -z$; (ii) $x, y, z+1$; (iii) $-x+1, -y+1, -z+1$.

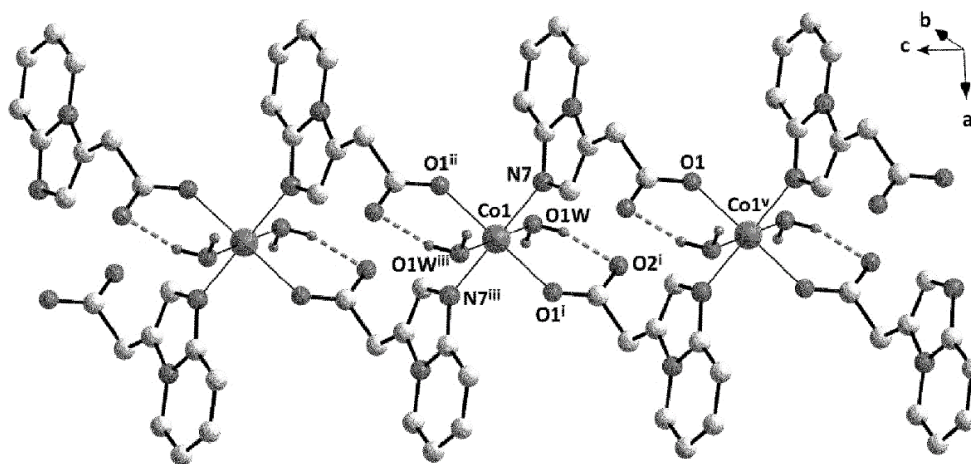
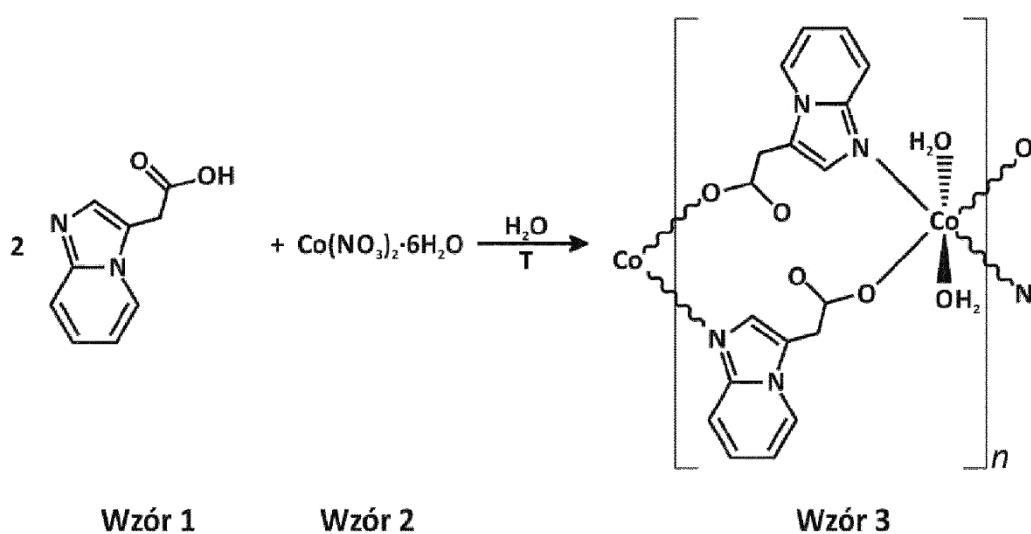


Fig. 4. Polimer koordynacyjny $[\text{Co}(\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ biegnący w kierunku krystalograficznym c . Wiązania wodorowe pokazano przerywanymi liniami. Atomy wodoru przy atomach węgla pominięto dla zachowania czytelności. Operacje symetrii jak na Rys. oraz (v) $x, y, z-1$.

Zastrzeżenia patentowe

1. Krystaliczny kompleks kwasu (imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)octowego przedstawiony wzorem 3.
2. Sposób wytwarzania krystalicznego kompleksu kwasu (imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)octowego o wzorze 3, **znamienny tym**, że trzy części molowe kwasu (imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)octowego o wzorze 1 poddaje się reakcji z co najmniej jedną częścią molową azotanu kobaltu(II) przedstawionego wzorem 2, przy czym pH doprowadza się do wartości około 8, a reakcję prowadzi się w temperaturze 373–393 K, aż do przereagowania substratów.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że pH reguluje się metyloaminą lub wodnym roztworem amoniaku.

Rysunki



Schemat reakcji

