



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

(11) 999966

К ПАТЕНТУ

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 10.11.80 (21) 3003450/23-04

(23) Приоритет - (32) 12.11.79

(31) 146728/79 (33) Япония

(51) М. Кл.³

С 07 D 233/68
//А 61 К 31/415

Опубликовано 23.02.83. Бюллетень № 7

(53) УДК 547.781.
.785.07
(088.8)

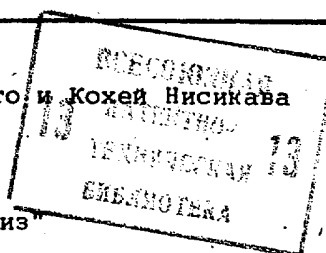
Дата опубликования описания 23.02.83

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Есиясу Фурукава, Содзи Кисимото и Кокей Нисикава
(Япония)

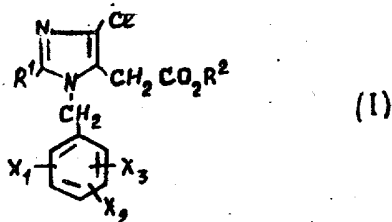
(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Такеда Кемикал Индастриз"
(Япония)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА
ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

Изобретение относится к новым
производным имидазола, конкретно
к соединениям формулы



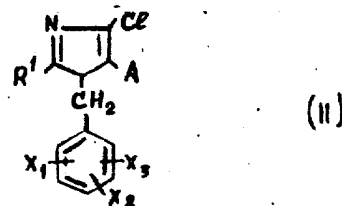
где R¹ - незамещенный фенил, фенил,
замещенный одним - тремя заместителя-
ми, выбранными из группы, включающей
хлор, бром, нитро-, amino-, моно(низ-
ший алкил) amino-, ди(низший алкил)
amino-группу, низший алкил, низший
алкоксил, оксипентил, и/или окси-
группу, алкил C₁-C₆, циклогексил,
X₁, X₂, X₃ - каждый является водородом,
галогеном, нитро-, amino-группой, низ-
шим алкилом, низшим алкоксилем, бен-
зилоксилем или гидроксилем, R² - во-
дород или низший алкил при условии,
что X₁ - галоген, низший алкил, низший
алкоксил, бензилоксил или гидроксил,
когда R¹ - незамещенный фенил или
фенил, замещенный только одним заместителем

2
тителем, выбранным из группы, включа-
ющей хлор, бром, ди-(низший алкил)
amino-группу, низший алкил или низ-
ший алкоксил; или к их солям, которые
могут быть использованы в качестве
лекарственных препаратов.

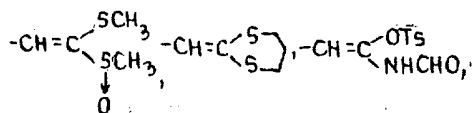
Известна реакция образования кар-
боксильной или эфирной группы путем
щелочного и кислотного гидролиза [1].

Цель изобретения - синтез новых
производных имидазола, обладающих цен-
ными физиологическими свойствами.

Поставленная цель достигается сог-
ласно предлагаемому способу получе-
ния соединения указанной формулы (I),
закключающемуся в том, что соединение
формулы



где R¹, X₁, X₂, X₃ имеют указанные зна-
чения, А - цианометил.



подвергают щелочному или кислотному гидролизу, когда R² является водородом, или алкоголизу, когда R² является нижним алкилом, с выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

Пример 1. 7 г 1-бензил-4-хлор-5-цианометил-2-(4-нитрофенил)имидазола кипятят в 60 мл 6н-хлористоводородной кислоты в течение 4 ч. Реакционный раствор разбавляют 150 мл воды и выпавший осадок растворяют при нагревании в 50 мл 90% этанола. Полностью добавляют воду до появления мутности, после чего раствору дают остыть. Получают 5,6 г 1-бензил-4-хлор-2-(4-нитрофенил)имидазол-5-уксусной кислоты, осажденной в виде желтых, призматических кристаллов, т.пл. 180-183°C.

Найдено, %: С 58,29; Н 3,77;
N 11,11; Сl 9,77

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$
Вычислено, %: С 58,15; Н 3,79;
N 11,30; Сl 9,54.

Пример 2. 1,9 г 1-(2-хлор-5-нитробензил)-4-хлор-5-цианометил-2-фенилимидазола кипятят в смесевом растворе 12 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 12 мл ледяной уксусной кислоты в течение 3 ч. Реакционный раствор затем концентрируют до сухого остатка при пониженном давлении и к осадку добавляют 50 мл воды, что ведет к образованию бесцветного порошка. Остаток растворяют в 30 мл нагретого этанола и до-

бавляют 30 мл воды. После охлаждения получают 1,7 г 1-(2-хлор-5-нитробензил)-4-хлор-2-фенилимидазол-5-уксусной кислоты в виде бесцветных, призматических кристаллов, т.пл. 200-250°C.

Найдено, %: С 53,32; Н 3,03;
N 10,44; Сl 17,44

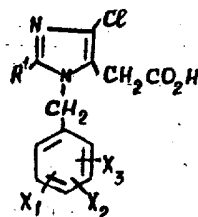
$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2$
Вычислено, %: С 53,22; Н 3,23;
N 10,34; Сl 17,44.

Пример 3. 3,8 г 1-(2,4-дихлорбензил)-4-хлор-2-фенил-5-цианометилимидазола кипятят в 40 мл 6н-хлористоводородной кислоты в течение 11 ч. После охлаждения выпавшие из раствора кристаллы перекристаллизовывают из ацетонитрила, получая таким путем 3,5 г 1-(2,4-дихлорбензил)-4-хлор-2-фенилимидазол-5-уксусной кислоты гидрохлорида в виде бесцветных, игольчатых кристаллов, т.пл. 209-211°C.

Найдено, %: С 48,14; Н 3,50;
N 6,29; Сl 31,26

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$
Вычислено, %: С 48,02; Н 3,58;
N 6,22; Сl 31,50.

Примеры 4-35. С использованием методик, описанных в примерах 1-3, получают приведенные ниже соединения


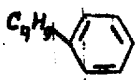

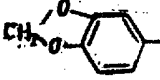
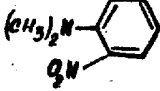
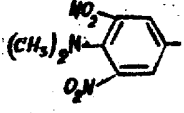
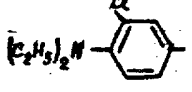
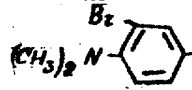
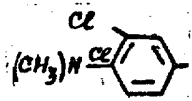
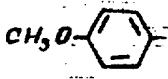
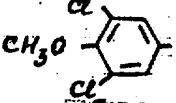
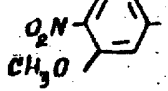


свойства которых представлены в табл. 1.

Таблица 1



Пример, №	R ¹	X ₁	X ₂	X ₃	Т.пл. °С
4		4-CH ₃	H	H	100-105
5		2-CH ₃	H	H	211-212
6		4-Cl	H	H	203-205 (разл.)
7		2-Cl	H	H	198-200 (разл.)
8		2-Cl	H	6-Cl	185-186
9		2-Cl	H	6-Г	210-214
10		2-Cl	5-NH ₂	H	210-215 (разл.)

Продолжение табл. 1

Пример, №	R ¹	X ₁	X ₂	X ₃	Т.пл. °С
11		2-Br	H	H	229-230(разл.)
12		H	H	H	131-135
13		H	H	H	207-210(гидрохлорид)
14		H	H	H	175-177
15		H	H	H	187-190
16		H	H	H	190-192
17		H	H	H	165-170
18		H	H	H	202-204
19		H	H	H	205-207
20		2-Cl	H	H	147-148
21		2-NO ₂	H	H	240-243(разл.) (Калиевая соль)
22		2-NO ₂	H	H	102-105
23	CH ₃	H	H	H	189-191
24	C ₂ H ₅	H	H	H	197-199
25	1-C ₆ H ₇	H	H	H	181-182
26	n-C ₄ H ₉	H	H	H	151-152
27	n-C ₄ H ₉	2-Cl	H	H	172-173
28	n-C ₄ H ₉	2-NO ₂	H	H	188-190
29	n-C ₃ H ₇	H	H	H	189-191

999966

Продолжение табл. 1

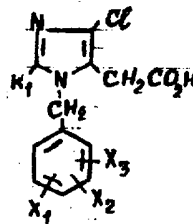
Пример, №	R ¹	X ₁	X ₂	X ₃	Т.пл. °С
30	t-C ₄ H ₉	H	H	H	202-204
31	n-C ₅ H ₁₁	H	H	H	110-112
32	n-C ₅ H ₁₁	2-Cl	H	H	137-139
33	n-C ₆ H ₁₃	2-Cl	H	H	157-159
34		H	H	H	164-165
35		H	H	H	164-165

Пример 36. 1,7 г 4-хлор-1-(3-метоксибензил)-2-фенил-5-цианометилимидазола кипятят в смесевом растворе 20 мл этанола и 10 мл 1 н. гидроксида натрия в течение 10 ч. Реакционный раствор упаривают до сухого остатка при пониженном давлении и остаток растворяют в 50 мл воды. После промывки с помощью 50 мл хлороформа к водному слою добавляют 10 мл 1 н. хлористоводородной кислоты, что ведет к выпадению осадка. Осадок растворяют в 20 мл 90%-ном этаноле, и понемногу добавляют воду, что дает 1,3 г 4-хлор-1-(3-метоксибензил)-2-фенилимидазол-5-уксусной кислоты в виде бесцветных, игольчатых кристаллов, т.пл. 135-138 °С.

Найдено, %: С 64,22; Н 4,72; N 7,89; Cl 9,91








С₁₉H₁₇N₂O₃Cl
 Вычислено, %: С 63,95; Н 4,80; N 7,85; Cl 9,93.

Примеры 37-49, в соответствии с методикой примера 36 получают следующие соединения

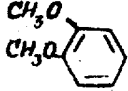
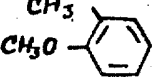
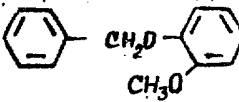

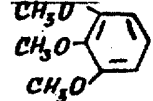


свойства которых представлены в табл. 2

Таблица 2

Пример, №	R ¹	X ₁	X ₂	X ₃	Т.пл. °С
37		2-CH ₃ O	H	H	189-190
38		2-CH ₃ O	H	H	205-210 (разл.)
39		4-C ₂ H ₅ O	H	H	210-212
40		4-n-C ₄ H ₉ O	H	H	153-156
41		4-C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	H	209-211
42		3-CH ₃ O	H	4-CH ₃ O	207-208 (разл.)
43		3-CH ₃	H	4-CH ₃ O	199-200 (разл.)

Продолжение табл. 2

Пример, №	R ¹	X ₁	X ₂	X ₃	Т. пл. °С
44		H	H	H	230-232
45		H	H	H	199-200
46		H	H	H	203-205
47		3-CH ₃ O	4-CH ₃ O	5-CH ₃ O	161-162
48	n-C ₄ H ₉ -	H	4-n-C ₄ H ₉ O	H	102-103
49		H	H	H	159-161

Пример 50. В 100 мл метанола растворяют 1,8 г 4-хлор-1-(4-метилбензил)-2-фенилимидазол-5-уксусной кислоты и к раствору добавляют 0,5 мл концентрированной серной кислоты для кипячения в течение 2 ч. Реакционный раствор упаривают до сухого остатка при пониженном давлении и к остатку для встряхивания добавляют 50 мл этилацетата и 50 мл 10%-ного водного раствора бикарбоната натрия. Этилацетатный слой после промывки водой упаривают до сухого остатка при пониженном давлении. Остаток растворяют в небольшом количестве метанола и после отстаивания получают 1,5 г метил-4-хлор-1-(4-метилбензил)-2-фенилимидазол-5-ацетата в виде бесцветных, призматических кристаллов, т.пл. 92-95°С.

Найдено, %: С 67,34; Н 5,56; N 7,71; Cl 9,61.

C₂₀H₁₉N₂O₂Cl

Вычислено, %: С 67,70; Н 5,39; N 7,89; Cl 9,99.

Пример 51. 1 г 1-бензил-2-н-бутил-4-хлор-5-цианометилимидазола нагревают в 20 мл этанола, содержащего 1 г хлористого водорода, в запаянной ампуле при 100°С в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляют 0,5 мл воды, после чего кипятят в течение 1 ч и упаривают до сухого остатка при пониженном давлении. Остаток растворяют в 50 мл этилацетата и, после промывки водным бикарбонатом натрия, этилацетатный слой упаривают до сухого остатка и

хроматографируют в колонке с 30 г силикагеля. Колонку элюируют бензол-этилацетатом (4:1), и основные фракции упаривают до сухого остатка. Остаток растворяют в 1 мл этанола, насыщенного хлористым водородом, и кристаллизуют добавлением петролейного эфира. После дополнительного добавления этилацетата для отделения в полностью кристаллическом состоянии получают 1-бензил-2-н-бутил-4-хлоримидазол-5-ацетата гидрохлорида, т.пл. 101-103°С.

Найдено, %: С 57,02; Н 6,42; N 7,40.

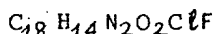
C₁₈H₂₃N₂O₂Cl·HCl·1/2 H₂O

Вычислено, %: С 56,85; Н 6,62; N 7,36.

Пример 52. В 5 мл тетрагидрофурана растворяют 1,5 г 4-хлор-1-(2-фторбензил)-2-фенил-5-формилимидазола, и раствор перемешивают и нагревают до кипения с обратным холодильником. В 3 мл тетрагидрофурана растворяют по 1 мл формальдегид-диметилтиоацеталь-N-оксида и 35% метанольного раствора гидроксibenзил-триметил-аммония для капельного добавления к указанному раствору на протяжении 2 ч. После завершения добавления реакционный раствор кипятят в течение еще 5 ч и упаривают до сухого остатка при пониженном давлении. К остатку добавляют по 50 мл хлороформа и воды и встряхивают для смешивания с последующим упариванием хлороформного слоя до сухого остатка с получением смолоподобного материала 1-метилсульфинил-1-метилтио-2-[(4-хлор-1-)-2-фторбензил]-2-фенилими-

дазол-5-ил)этилена. К материалу добавляют 5 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 5 мл ледяной уксусной кислоты и нагревают при 100°C в течение 5 ч. Реакционный раствор упаривают до сухого остатка при пониженном давлении и к остатку для встряхивания и смешивания добавляют по 50 мл хлороформа и 10% водного раствора карбоната натрия. Водный слой подкисляют добавлением концентрированной хлористоводородной кислоты и экстрагируют с помощью 50 мл хлороформа. После упаривания хлороформного слоя до сухого остатка при пониженном давлении перекристаллизация остатка из водного этанола дает 410 мг 4-хлор-1-(2-фторбензил)-2-фенилимидазол-5-уксусной кислоты в виде бесцветных, призматических кристаллов. Т.пл. 144-146°C.

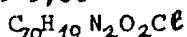
Найдено, %: С 62, 74; Н 4, 33;
N 7, 87



Вычислено, %: С 62, 71; Н 4, 09;
N 8, 12.

Пример 53. В 30 мл тетрагидрофурана растворяют 4,5 г 4-хлор-1-(2-метилбензил)-2-фенил-5-формилимидазола и раствор перемешивают и нагревают до кипения с обратным холодильником. В 30 мл тетрагидрофурана растворяют 6 мл формальдегид-диметилтиоацеталь-N-оксида и 6 мл 35%-ного метанольного раствора гидроксibenзилтриметиламмония для капельного добавления к указанному раствору на протяжении 12 ч. После завершения добавления раствор кипятят в течение еще 18 ч и упаривают до сухого остатка при пониженном давлении. Для встряхивания и перемешивания к остатку добавляют по 200 мл хлороформа и воды с последующим упариванием хлороформного слоя до сухого остатка с получением смолоподобного материала 1-метилсульфинил-1-метилтио-2-(4-хлор-1-(2-метилбензил-2-фенилимидазол-5-ил)этилена). Материал растворяют в 100 мл этанола, насыщенного хлористым водородом и оставляют стоять при комнатной температуре в течение 40 ч. Реакционный раствор упаривают до сухого остатка при пониженном давлении и остаток хроматографируют в колонке с 80 г силикагеля, после чего элюируют хлороформом. Основные фракции собирают для упаривания до сухого остатка при пониженном давлении. Перекристаллизация из метанола дает 1,5 г метил 4-хлор-1-(2-метилбензил)-2-фенилимидазол-5-ацетата, т.пл. 102-105°C.

Найдено, %: С 67, 29; Н 5, 71;
N 7, 52; Cl 9, 58



Вычислено, %: С 67, 70; Н 5, 39,
N 7, 89; Cl 9, 99.

Пример 54. 1,4 г 1-бензил-4-хлор-2-(4-диметиламино-3,5-динитрофенил)-5-цианометилимидазола перемешивают в 30 мл концентрированной хлористоводородной кислоты при 70°C в течение 40 ч. Выпавшие желтые кристаллы выделяют фильтрованием, промывают дважды концентрированной хлористоводородной кислотой и достаточным количеством воды и дважды перекристаллизовывают из 70% этанола, получая тем самым 0,9 г 1-бензил-4-хлор-2-(4-хлор-3,5-динитрофенил)имидазол-5-уксусной кислоты в виде желто-оранжевых игольчатых кристаллов, т.пл. 100-105°C.

Найдено, %: С 48, 28; Н 3, 56;
N 11, 36; Cl 14, 15.

20 $C_{18}H_{12}N_4O_6Cl \cdot C_2H_5OH$
Вычислено, %: С 48, 25; Н 3, 65;
N 11, 26; Cl 14, 24.

Пример 55. 1,7 г бензил-4-хлор-2-(4-н-бутириламинофенил)-5-цианометилимидазола перемешивают в смесевом растворе 9 мл концентрированной хлористоводородной кислоты, 9 мл воды и 9 мл ледяной уксусной кислоты при 120°C в течение 5 ч. Реакционный раствор упаривают до сухого остатка при пониженном давлении и остаток растворяют в 20 мл воды, с последующим доведением до pH 5 добавлением бикарбоната натрия. Выпавший осадок перекристаллизовывают из 80% этанола, получая тем самым 1,3 г 1-бензил-4-хлор-2-(4-аминофенил)имидазол-5-уксусной кислоты в виде бесцветных игольчатых кристаллов, т.пл. 120-122°C.

Найдено, %: С 60, 00; Н 5, 05;
N 11, 76; Cl 9, 66

45 $C_{18}H_{16}N_3O_2Cl \cdot H_2O$
Вычислено, %: С 60, 09; Н 5, 04;
N 11, 66; Cl 9, 85

Пример 56. В 100 мл 80% этанола растворяют 1,8 г 1-бензил-4-хлор-2-(2-нитрофенил)имидазол-5-уксусной кислоты и гидрируют в присутствии 0,3 г 10% палладия на угле. Катализатор отфильтровывают и фильтрат после добавления 5 мл 1N хлористоводородной кислоты упаривают до сухого остатка при пониженном давлении, что ведет к 1,3 г гидрохлорида 1-бензил-4-хлор-2-(2-аминофенил)имидазол-5-уксусной кислоты в виде бесцветного порошка, т.пл. 115-120°C.

Найдено, %: С 56, 85; Н 4, 66;
N 10, 97; Cl 18, 66.

60 $C_{18}H_{18}N_3O_2Cl \cdot HCl$
Вычислено, %: С 57, 15; Н 4, 53;
N 11, 11; Cl 18, 74.

Пример 57. 2,8 г 1-бензил-4-хлор-2-(4-бензилокси-3-метоксифенил)-5-цианометилимидазол кипятят в

65

смесевом растворе 45 мл 6 н. хлористоводородной кислоты и 10 мл ледяной уксусной кислоты в течение 3,5 ч. Реакционный раствор упаривают до сухого остатка при пониженном давлении и остаток растворяют в 30 мл воды. После доведения раствора до pH 3 бикарбонатом натрия осаждают 2 г 1-бензил-4-хлор-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)имидазол-5-уксусной кислоты в виде бесцветных призматических кристаллов, которые выделяют фильтрованием, т.пл. 179-181°C.

Найдено, %: С 61,06; Н 4,51;
N 7,56

$C_{19}H_{17}N_2O_4Cl$
Вычислено, %: С 61,21; Н 4,60;
N 7,51.

Пример 58. 1 г 1-бензил-4-хлор-2-(4-н-бутоксифенил)имидазол-5-уксусной кислоты кипятят в 14 мл 48% бромистоводородной кислоты в течение 2 ч, и добавление 15 мл воды при последующем оставлении раствора для отстаивания ведет к осаждению кристаллов. Перекристаллизация кристаллов из водного этанола дает 0,5 г 1-бензил-4-хлор-2-(4-гидроксифенил)имидазол-5-уксусной кислоты в виде бесцветных призматических кристаллов, т.пл. 140-145°C.

Найдено, %: С 62,76; Н 4,61;
N 8,01; Cl 9,77

$C_{18}H_{15}N_2O_3Cl$

Вычислено, %: С 63,10; Н 4,38;
N 8,17; Cl 10,34.

5

Пример 59. 1 г 1-бензил-4-хлор-2-(3-метоксифенил)имидазол-5-уксусной кислоты кипятят в 14 мл

10 48% бромистоводородной кислоты в течение 2 ч. Реакционный раствор упаривают до сухого остатка, и после добавления к остатку воды выпадает белый порошок. Порошок растворяют в

15 10 мл горячего этанола, и к раствору добавляют воду до появления мутности. После стояния получают 0,8 г

20 1-бензил-4-хлор-2-(3-гидроксифенил)имидазол-5-уксусной кислоты в виде бесцветных призматических кристаллов, т.пл. 220-222°C.

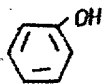
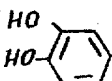
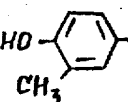
Найдено, %: С 63,19; Н 4,20;
N 8,04; Cl 10,18.

$C_{18}H_{15}N_2O_3Cl$

25 Вычислено, %: С 63,10; Н 4,38;
N 8,17; Cl 10,34.

Примеры 60-62. В соответствии с методиками примеров 58 и 59 получают следующие соединения, свойства которых представлены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3

Пример, №	R ¹	X ₁	X ₂	X ₃	Т.пл. °С
60		H	H	H	175-178
61		H	H	H	153-155
62		H	H	H	197-199

Пример 63. 1,3 г 1-(4-бензил-оксифенил)-4-хлор-2-фенил-имидазол-5-уксусной кислоты кипятят в 50 мл этанола, насыщенного хлористым водородом, в течение 7 ч. Реакционный раствор упаривают до сухого остатка при пониженном давлении и к остатку для встряхивания добавляют по 50 мл 5% водного раствора карбоната натрия и этилацетата. Этилацетатный слой промывают и упаривают до сухого остатка при пониженном давлении. Перекристаллизация остатка из 10 мл ацетонитрила дает 140 мг 1-(4-гидрокси-бензил)-4-хлор-2-фенил-имидазол-5-уксусной кислоты в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 196-199°C.

50 Найдено, %: С 64,95; Н 5,28;
Cl 7,31

$C_{20}H_{19}N_2O_3Cl$

Вычислено, %: С 64,77; Н 5,16;
Cl 7,56.

55 Пример 64. В 5 мл этанола растворяют 680 мг 4-хлор-2-фенил-1-(4-метил-бензил)имидазол-5-уксусной кислоты и к раствору добавляют раствор 80 мг гидроксида натрия в 1 мл

60 воды. Смесевой раствор упаривают до сухого остатка при пониженном давлении и остаток растворяют в 5 мл этанола. После добавления 30 мл диэтилового эфира к раствору получают

65 0,5 г натриевой соли указанного со-

единения в виде бесцветного кристаллического порошка, т.пл. 287-290°С.

Пример 65. К раствору 6 г 1,3-дитиана в 66 мл тетрагидрофурана каплями добавляют н-бутиллитий в 30 мг гексана (1,6 м) в атмосфере азота и при охлаждении (-25°С) в течение 15 мин. После перемешивания реакционной смеси в течение 2 ч при -15°С при охлаждении добавляют 13,6 г 1-бензил-4-хлор-5-формил-2-(4-нитрофенил)-имидазола в 215 мл тетрагидрофурана на протяжении 1 ч, а затем перемешивают в течение 20 ч при охлаждении на льду. Реакционную смесь упаривают до сухого остатка при пониженном давлении и к результирующему остатку добавляют 200 мл хлороформа, промывают 5%-ной хлористоводородной кислотой, водой и насыщенным водным раствором NaCl в указанном порядке. Раствор осушают над сульфатом натрия и упаривают до сухого остатка при пониженном давлении и остаток растворяют в 200 мл бензола и подвергают нагреву до кипения в течение 30 мин после добавления 1,6 г п-толуол-сульфокислоты при использовании водоотделителя для улавливания получающей воды. Реакционную смесь промывают 5% бикарбонатом натрия, водой и насыщенным водным раствором NaCl в указанном порядке и упаривают до сухого остатка при пониженном давлении. Результирующий остаток (20 г) 2-(1-бензил-4-хлор-2-)4-нитрофенил(имидазол-5-ил метилден)-1,3-дитиана нагревают до кипения с обратным холодильником в течение двух часов в 210 мл уксусного ангидрида и 70 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и концентрируют до сухого остатка при пониженном давлении. Остаток растворяют в 200 мл хлороформа и промывают водой, а затем дважды экстрагируют по 200 мл 1н. NaOH.

Скомбинированный экстракт промывают хлороформом и доводят до pH хлористоводородной кислотой, а затем дважды экстрагируют порциями по 100 мл хлороформа. Хлороформный слой промывают водой и концентрируют до сухого остатка при пониженном давлении. Остаток дважды перекристаллизовывают из 80% этанола с получением 1,2 г 1-бензил-4-хлор-2-(4-нитрофенил)имидазол-5-уксусной кислоты в



виде призматических кристаллов, т.пл. 180-183°С.

Пример 66. В 35 мл трет-бутанола растворяют 975 мг калия и концентрируют до сухого остатка при пониженном давлении. Результирующий остаток растворяют в 25 мл ДМСО и 0,5 мл трет-бутанола. Раствор добавляют к ДМСО-раствору 2,92 г п-толуол-сульфонилметилизоцианита и 1,7 г 1-(4-хлорбензил)-4-хлор-5-формил-2-фенилимидазола при охлаждении на льду, а затем перемешивают в течение 1 ч при охлаждении на льду и 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в 150 мл воды и трижды экстрагируют порциями диэтилового эфира по 100 мл. Скомбинированный эфирный слой промывают водой и концентрируют до сухого остатка при пониженном давлении, результирующий остаток хроматографируют на 60 г силикагеля и элюируют хлороформом. Основную фракцию концентрируют до сухого остатка при пониженном давлении и остаток (0,3 г) 1-формиламино-1-п-толуолсульфонил-2-(1-(4-хлорбензил)-4-хлор-2-фенилимидазол-5-ил)этилен нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 2 ч в 2 мл ледяной уксусной кислоты и 2 мл концентрированной хлористоводородной кислоты. Реакционную смесь концентрируют до сухого остатка при пониженном давлении, и результирующий остаток перекристаллизовывают из 5 мл 60% этанола с получением 0,2 г 1-(4-хлорбензил)-4-хлор-2-фенилимидазол-5-уксусной кислоты в виде бесцветных игл, т.пл. 203-205°С (с разложением).

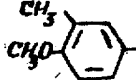
Пример 67. 3,8 г 4-хлор-1-(3-метил-4-метоксибензил)-2-фенилимидазол-3-уксусной кислоты растворяют в 10,8 мл 1 н. гидроокиси натрия при нагревании и раствор концентрируют до сухого остатка при пониженном давлении. Результирующий остаток растворяют в 20 мл ацетона и растирают с диэтиловым эфиром с выпадением 4 г натриевой соли указанного соединения в виде бесцветных игл, т.пл. 272-274°С (с разложением).

Примеры 68-74. В соответствии с методиками примеров 1-67 получают нижеследующие соединения, свойства которых представлены в табл. 4.

Т а б л и ц а 4

Пример, №	R ¹	X ₁	X ₂	X ₃	Т.пл. °С
68		2-C ₂ H ₅ O	H	H	188-189
69		4-C ₂ H ₅ O	3-CH ₃	H	188-189

Продолжение табл. 4

Пример, №	R ¹	X ₁	X ₂	X ₃	T. пл. °С
70	$p\text{-C}_4\text{H}_9\text{-}$	4-CH ₃ O	3-CH ₃	H	142-143
71	$p\text{-C}_4\text{H}_9\text{-}$	2-C ₂ H ₅ O	H	H	160-162
72	$p\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{-}$	4- $p\text{-C}_4\text{H}_9\text{O}$	H	H	137-139
73	$p\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{-}$	4-CH ₃ O	3-CH ₃	H	93-101
74		4-CH ₃ O	3-CH ₃	H	Аммониевая соли 220-222

В соответствии с методиками примеров 1-74 могут быть синтезированы следующие соединения: 2-бутил-4-хлор-1-(2-метоксибензил)имидазол-5-уксусная кислота, 2-изобутил-4-хлор-1-(2-хлорбензил)имидазол-5-уксусная кислота, 2-бутил-4-хлор-1-(2-этоксibenзил)имидазол-5-уксусная кислота, 2-бутил-4-хлор-1-(2-пропоксибензил)имидазол-5-уксусная кислота, 2-бутил-4-хлор-1-(2-бутоксibenзил)имидазол-5-уксусная кислота, 2-бутил-4-хлор-1-(2-бромбензил)имидазол-5-уксусная кислота и 2-фенил-4-бром-1-(2-метоксибензил)имидазол-5-уксусная кислота.

Пример 75. В случаях, когда соединение (I) согласно изобретению используют в качестве лекарственного средства для лечения сильно выраженной гипертензии, его применяют, например, в виде следующего состава:

I. Таблетки.	
1) 1-Бензил-2- <i>n</i> -бутил-4-хлоримидазол-5-уксусная кислота	10 мг
2) Лактоза	35 мг
3) Кукурузный крахмал	150 мг
4) Микрокристаллическая целлюлоза	30 мг
5) Стеарат магния	5 мг

Всего на 1 таблетку 230 мг 1), 2), 3) и две трети 4) смешивают с половиной 5) и гранулируют. Остальное количество 4) и 5) добавляют к гранулам и прессуют в таблетки.

II. Капсулы.	
1) 1-(4-этоксibenзил)-2-фенил-5-хлоримидазол-5-уксусная кислота	10 мг
2) Лактоза	90 мг

3) Микрокристаллическая целлюлоза	70 мг
4) Стеарат магния	10 мг

Всего на 1 капсулу: 190 мг

1), 2) и 3) смешивают с четвертью 4) и гранулируют. Остальное количество 4) добавляют к гранулам и смесь используют для заполнения желатиновой капсулы.

III. Инъекции.

1) 1-(4-метилбензил)-2-фенил-5-хлоримидазол-5-ацетата натрия	10 мг
2) Инозит (инозин)	100 мг
3) Бензиловый спирт	20 мг

Всего на 1 капсулу: 130 мг

1), 2) и 3) растворяют в дистиллированной воде для инъекций с получением 2 мл раствора и используют для заполнения ампулы. Весь препаративный процесс проводят в стерильных условиях

Пример испытания 1.

50 Антагонистический эффект соединения (I) согласно изобретению в отношении ангиотензина II (в дальнейшем - "A II") на аорте кроликов.

55 Подготовку кровеносных сосудов и реакцию проводят в соответствии с известной методикой. При использовании "A II" в концентрации 4×10^{-6} М, ингибирующую активность рассчитывают с помощью следующего уравнения, исходя из изменений

60 изометрического напряжения кровеносного сосуда, вызванного действием "A II", в сравнении с аналогичной величиной после обработки испытуемым лекарственным средством в течение

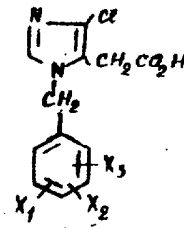
65 15 мин, соответственно.

Ингибирующая активность, % $\frac{T_1 - T_2}{T} \times 100$,

где T_1 - изменение изометрического напряжения кровеносного сосуда, вызванное "А II" без испытуемого лекарственного вещества, г;

T_2 - изменение напряжения после обработки испытуемым лекарственным веществом, г.

5

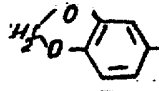
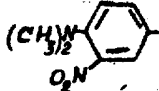
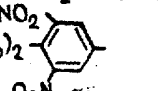
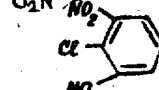
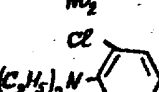
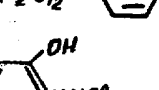
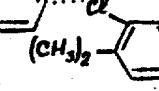
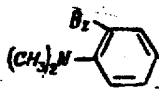
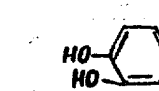
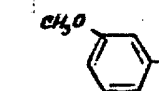
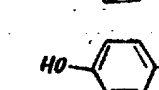
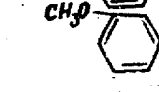









10 Результаты испытаний приведены в табл. 5.



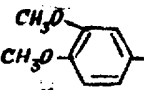
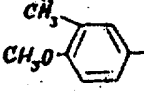
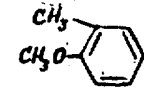
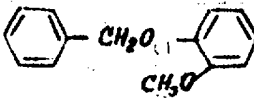
Т а б л и ц а 5

R ¹	Соединение			Концентр. лекарств. средства, М	Ингибирование, %
	X ₁	X ₂	X ₃		
	4-CH ₃	H	H	10 ⁻⁵	80
	2-CH ₃	H	H	10 ⁻⁵	58
	4-Cl	H	H	10 ⁻⁵	25
	2-Cl	H	H	10 ⁻⁵	90
	2-Cl	4-Cl	H	10 ⁻⁵	30
	2-Cl	H	6-Cl	10 ⁻⁶	34
	2-Cl	H	6-Cl	10 ⁻⁶	64
	2-Cl	5-NO ₂	H	10 ⁻⁶	34
	2-Br	H	H	10 ⁻⁶	60
	2-F	H	H	10 ⁻⁶	23
	H	H	H	10 ⁻⁵	63
	H	H	H	10 ⁻⁵	35
	H	H	H	10 ⁻⁵	50
	H	H	H	10 ⁻⁵	30
	H	H	H	10 ⁻⁵	32
	H	H	H	10 ⁻⁵	18

Продолжение табл. 5

R ¹	Соединение			Концентр. лекарств. средства, М	Ингибирование, %
	X ₁	X ₂	X ₃		
	H	H	H	10 ⁻⁵	51
	H	H	H	10 ⁻⁵	73
	H	H	H	10 ⁻⁵	86
	H	H	H	10 ⁻⁶	82
	H	H	H	10 ⁻⁶	25
	H	H	H	10 ⁻⁵	55
	H	H	H	10 ⁻⁶	33
	H	H	H	10 ⁻⁶	18
	H	H	H	10 ⁻⁶	34
	2-Cl	H	H	10 ⁻⁶	23
	H	H	H	10 ⁻⁶	16
	2-CH ₃ O	H	H	10 ⁻⁶	42
	3-CH ₃ O	H	H	10 ⁻⁵	73
	4-CH ₃ O	H	H	10 ⁻⁵	61
	4-C ₂ H ₅ O	H	H	10 ⁻⁶	43
	2-C ₂ H ₅ O	H	H	10 ⁻⁶	41
	4-C ₄ H ₉ O	H	H	10 ⁻⁶	56
	4-C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	H	10 ⁻⁵	19
	3-CH ₃ O	H	4-CH ₃ O	10 ⁻⁶	38

Продолжение табл. 5

R ¹	Соединение			Концентр. лекарств. средства, М	Ингибирование, %
	X ₁	X ₂	X ₃		
	3-CH ₃	H	4-CH ₃ O	10 ⁻⁶	80
	3-CH ₃	H	4-C ₂ H ₅ O	10 ⁻⁶	81
	H	H	H	10 ⁻⁶	18
	H	H	H	10 ⁻⁶	32
	3-CH ₃	4-CH ₃ O	H	10 ⁻⁶	54
	H	H	H	10 ⁻⁶	18
CH ₃ -	H	H	H	10 ⁻⁵	38
C ₂ H ₅ -	H	H	H	10 ⁻⁶	36
i-C ₃ H ₇ -	H	H	H	10 ⁻⁶	41
n-C ₄ H ₉	H	H	H	10 ⁻⁶	55
n-C ₄ H ₉	2-Cl	H	H	10 ⁻⁷	75
n-C ₄ H ₉	2-NO ₂	H	H	10 ⁻⁸	30
n-C ₄ H ₉	3-CH ₃	4-CH ₃ O	H	10 ⁻⁶	99
n-C ₄ H ₉	2-C ₂ H ₅ O	H	H	10 ⁻⁶	53
n-C ₃ H ₇	H	H	H	10 ⁻⁶	22
t-C ₄ H ₉	H	H	H	10 ⁻⁶	10
n-C ₅ H ₁₁	H	H	H	10 ⁻⁶	65
n-C ₅ H ₁₁	2-Cl	H	H	10 ⁻⁷	57
n-C ₆ H ₁₃	2-Cl	H	H	10 ⁻⁷	84
n-C ₆ H ₁₃	4-n-C ₄ H ₉ O	H	H	10 ⁻⁶	100
n-C ₆ H ₁₃	3-CH ₃	4-CH ₃ O	H	10 ⁻⁶	100
	H	H	H	10 ⁻⁶	34
	H	H	H	10 ⁻⁶	18
n-C ₄ H ₉	4-n-C ₄ H ₉ O	H	H	10 ⁻⁶	85

Пример испытания 2.

Ингибирующая активность соединения

(1) согласно изобретению в отношении 65

индуцированного "А II" повышения кровяного давления у крыс. Крысы - самцы породы массой 250-350 г под анестезией

тезией пентобарбитал-натрием (50 мг/кг, внутрибрюшинного), используются для введения канюли в трахейную, сонную и бедренную артерии. Для сохранения анестезии пентобарбитал, растворенный в физиологическом солевом растворе, непрерывно вливают внутривенно (350 мкг/кг/мин). Спустя один час после операции, когда кровяное давление становится стабильным, путем непрерывного внутривенного вливания вводят "А II" в количестве 20 нг/кг/мин. Спустя 30-60 мин достигается стабильное кровяное давление. Повышение кровяного давления после вливания "А II" в сравнении с давлением перед вливанием составило $45,5 \pm 2,1$ мм рт.ст. (для 75 случаев). Затем испытуемое лекарственное вещество (растворенное в 500 мкл физи-

ологического солевого раствора/100 г массы тела) вводят внутривенно для проведения измерений кровяного давления спустя 10, 30 и 90 мин. Ингибирующую активность, обеспечиваемую лекарственным препаратом, рассчитывают с помощью нижеследующего уравнения:

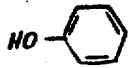
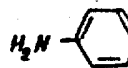
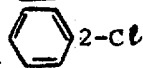
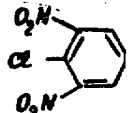
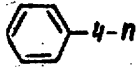

ингибирующая активность, % -

$$\frac{P_f}{P_e} \times 100,$$

где P_f - снижение кровяного давления после введения лекарственного препарата (мм рт.ст.),
 P_e - повышение кровяного давления из-за "А II" (мм рт.ст.)

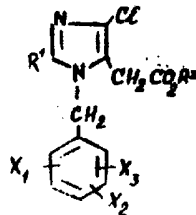
Результаты испытаний приведены в табл. 6

Т а б л и ц а 6

R ¹	Соединение			Дозы, мг/кг	Число случаев	Ингибирование, %, спустя		
	X ₁	X ₂	X ₃			10 мин	30 мин	90 мин
	H	H	H	0,3	3	10,7±1,8	24,3±2,3	11,7±6,0
				0,5	4	14,8±1,8	36,0±3,0	35,0±3,9
	H	H	H	0,5	3	17,7±1,2	45,3±2,4	37,0±8,6
					H	H	1,0	4
p-C ₄ H ₉	H	H	H	0,1	3	19,6±1,5	64,3±15,3	60,0±21,5
				0,3	1	25	94	94
	H	H	H	0,1	4	22,5±3,2	55±7,5	55±7,5
				0,3	2	18	72	72
	4-p-C ₄ H ₉ O	H	H	3,0	1	20	40	0
				0,03	2	17	46,5	40
p-C ₄ H ₉	2-Cl	H	H	0,1	1	38	100	86
					3-CH ₃	4-CH ₃ O	H	0,5

Формула изобретения

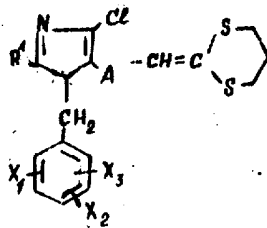
Способ получения производных имидазола общей формулы I



55 в которой R¹ - незамещенный фенил, фенил, замещенный одним - тремя заместителями, выбранными из группы, включающей хлор, бром, нитро-, аминомоно(нижний алкил) амино-, ди(нижний алкил) амино-группу, нижний алкил, нижний алкоксил, оксibenзил, и/или оксигруппу, алкил C₁-C₆, циклогексил, X₁, X₂, X₃ - каждый является водородом, галогеном, нитро-, амино-группой, нижним алкилом, нижним алкоксилем, бензилалкоксилем или

гидроксильной группой, R^2 является водородом или низшим алкилом, при условии что X_1 - галоген, низший алкил, низший алкоксил, бензилоксил или гидроксил, когда R^1 - незамещенный фенил или фенил, замещенный только одним за-

местителем, выбранным из группы, включающей хлор, бром, ди-(низший алкил) амино-группу, низший алкил или низший алкоксил, или его соли, заключающийся в том, что соединение формулы II



в которой R^1 , X_1 , X_2 , X_3 имеют указанные выше значения, А - цианометил, подвергают щелочному или кислотному гидролизу, когда R^2 является водородом, или алкоголизу, когда R^2 является низшим алкилом, с выделением

целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. Бюлер К. Пирсон Д. Органические синтезы. М., "Мир", ч. 11, 1973, с. 220.

Редактор В. Данко	Составитель Г. Жукова Техред Т. Фанта	Корректор О. Билак
Заказ 1185/80	Тираж 416	Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета СССР по делам изобретений и открытий 113035, Москва, Ж-35, Раульская наб., д. 4/5		

Филнал ППИ "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4