



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1662349** **A3**

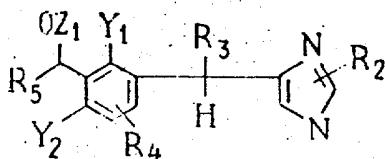
(51) С 07 D 233/58//A 61 K 31/415

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

ВСЕСОЮЗНАЯ
ПАТЕНТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ
БИБЛИОТЕКА

- 1
- (21) 4203647/04
(22) 03.11.87
(31) 8626287
(32) 04.11.86
(33) GB
(46) 07.07.91. Бюл. № 25
(71) ЮЦБ С.А. (ВЕ)
(72) Эрик Косман, Жан-Пьер Герт,
Жан Гобер и Филипп Мишель (ВЕ)
(53) 547.781.785:07 (088.8)
(56) Вейганд-Хильгетаг. Методы экс-
перимента в органической химии. - М.:
Химия, 1968, с. 76.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ 1Н-
ИМИДАЗОЛОВ ИЛИ ИХ СОЛЕЙ ПРИСОЕДИНЕНИЯ
НЕТОКСИЧНЫХ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕ-
МЫХ КИСЛОТ
(57) Изобретение относится к гетеро-
циклическим соединениям, в частности
к получению замещенных 1Н-имидазолов
ф-лы



Изобретение относится к способу получения новых замещенных 1Н-имидазолов или их солей присоединения нетоксичных, фармацевтически приемлемых кислот, которые могут быть использованы в медицине.

Цель изобретения - синтез новых соединений имидазольного ряда, обладающих противоишемическими, сердечными, церебральными и тканевыми свойствами, и по своим свойствам превосхо-

2

где R_1 , R_2 , R_3 и R_5 могут быть одинаковыми или разными и каждый Н или C_1-C_4 -алкильный радикал, R_4 - Н, C_1-C_4 -алкильный радикал или C_1-C_4 -алкоксильный радикал, один из Y_1 и Y_2 - Н, а другой - радикал OZ_2 , Z_1 и Z_2 , взятые по отдельности, $-C_1-C_4$ -алкильный радикал, а вместе обозначают группу $-CH_2-$ или $-C(CH_3)_2$, или их солей присоединения нетоксичных, фармацевтически приемлемых кислот, обладающих противоишемическими, сердечными, церебральными и тканевыми свойствами. Цель - разработка способа получения указанных соединений. Получают восстановлением имидазольного соединения и при необходимости переводом в их соли присоединения нетоксичных, фармацевтически приемлемых кислот.
3 табл.

дящих препараты, применяемых для этих же целей.

Совокупность таких свойств является не характерной для соединений имидазольного ряда.

Пример 1. Получение исходных соединений формулы II (R_6 - Н, R_7 - алкил и C_1-C_4 или трифенилметил).

(19) **SU** (11) **1662349** **A3**

А. Получение бромпроизводных, предшественников металлоорганических производных.

1. 8-Бром-6-хлор-4Н-1,3-бензодиоксин. 5

1а. 2-Бром-4-хлорфенол. Этот продукт получается по известному способу.

1б. 8-Бром-6-хлор-4Н-1,3-бензодиоксин. В смесь 229 мл концентрированной серной кислоты с 620 мл уксусной кислоты, охлажденную до 15°C, сразу добавляют 311 г параформальдегида (предварительно промытого 200 мл уксусной кислоты) и затем 462,6 г (2,23 моль) 2-бром-4-хлорфенола. Поддерживают перемешивание в течение 148 ч при 15°C. Реакционную среду нейтрализуют 3,1 л 7,8н. водного раствора гидроксида натрия. Образующийся осадок отфильтровывают, отсасывают и затем растворяют в толуоле. Раствор сушат над сульфатом натрия, затем перегоняют. Остаток перемешивают в гексане и оставляют кристаллизоваться. Получают 364 г 8-бром-6-хлор-4Н-1,3-бензодиоксина. Выход 65,5%, т.пл. 108-110°C. 20

Вычислено, %: С 38,47, Н 2,40.

$C_8H_6BrClO_2$

Найдено, %: С 38,9, Н 2,51. 30

2. 6-Бром-4Н-1,3-бензодиоксин.

Этот продукт получают как указано в п.1б из следующих количеств реагентов: 3,8 л уксусной кислоты, 654 мл концентрированной серной кислоты, 1 кг (5,78 моль) 4-бромфенола и 870 г (28,9 моль) параформальдегида. Продолжительность реакции 120 ч при 0°C. После нейтрализации реакционной смеси раствором, содержащим 1350 г гидроксида натрия, растворенных в 13 л воды, образовавшийся осадок отфильтровывают, затем растворяют в 7 л толуола. Органическую фазу сушат путем азеотропной перегонки, отфильтровывают горячей для удаления полимеров формальдегида и выпаривают при пониженном давлении. Остаток перегоняют при пониженном давлении. Получают 933 г 6-бром-4Н-1,3-бензодиоксина. Выход 75%, т.кип. 80-90°C (0,13 мбар). 40

Продукт кристаллизуется путем перемешивания в смеси диизопропилового эфира с гексаном, т.пл. 43-47°C. 45

ЯМР-спектр ($CDCl_3$), δ : 4,88 (2H, с, Ar-CH₂), 5,24 (2H, с., -OCH₂O-), 6,39 (1H, д., J = 8,7 Гц, ArH), 7,13 55

(1H, м., ArH), 7,31 (1H, д., J = 8,7 и 2,4 Гц, ArH).

3. 8-Бром-6-хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин.

3а. 3-Бром-5-хлор-2-оксибензолметанол. 880 г (4,241 моль) 2-бром-4-хлорфенола растворяют в 8,2 л водного 38%-ного раствора формальдегида (около 100 моль). Охлаждают на ледяной бане, затем добавляют, порциями по 100 г за один раз, 1380 г (24 моль) гидроксида калия. Добавление осуществляют за 150 мин при 18-23°C. Поддерживают еще перемешивание в течение 2 ч при комнатной температуре, затем постепенно нагревают на водяной бане до 40°C. Реакция слегка экзотермическая и температура среды стабилизируется около 45°C. Продолжают перемешивание в течение 178 ч при 40°C.

Реакционную смесь затем охлаждают, добавляют 2 л воды и подкисляют до pH 3 с помощью 1420 мл концентрированной соляной кислоты. Экстрагируют 2 л дихлорметана, затем еще шесть раз 1 л дихлорметана. Органическую фазу промывают 2 л воды, сушат ее над сульфатом натрия и растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Сырой полученный остаток (1490 г) содержит около 68,8% 3-бром-5-хлор-2-оксибензолметанола и около 23,8% исходного непрореагировавшего 2-бром-4-хлорфенола. Эту смесь используют в следующей стадии. 35

3б. 8-Бром-6-хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин. Сырой остаток (1490 г), выделенный в предыдущей стадии, растворяют в 20 л толуола и 4,68 л 2,2-диметоксипропана в присутствии 296 г монтмориллонита К 10 (свежедегидратированный путем азеотропной перегонки с толуолом). Температура смеси повышается до 30°C, поддерживают перемешивание при этой температуре в течение 115 ч. Реакционную смесь фильтруют и удаляют толуол при пониженном давлении.

Полученный остаток очищают перегонкой при пониженном давлении. Получают 527 г 8-бром-6-хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксина 90%-ной чистоты (анализ путем тонкослойной хроматографии высокого давления). Т.кип. 100-112°C (0,026 мбар). Общий выход 75% (рассчитано по отношению к используемому 2-бром-4-хлорфенолу).

ЯМР-спектр (CDCl_3), δ : 1,55 (6H, с., $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 4,78 (2H, с., CH_2), 6,9 (1H, м., ArH), 7,4 (1H, м., ArH).

4. 6-Бром-2,2-диметил-4H-1,3-бензодиоксин.

4а. 5-Бром-2-оксibenзолметанол. Это соединение получают как указано в п.3а из 4-бромфенола. После выпаривания дихлорметана, служащего для экстракции, получают 709 г остатка, который хроматографируют на 1,2 кг диоксида кремния (элюирующее средство: дихлорметан). После выпаривания растворителя получают 602 г остатка, содержащего около 50% искомого 5-бром-2-оксibenзолметанола (анализ путем тонкослойной хроматографии высокого давления). Этот остаток используют в следующей стадии.

4б. 6-Бром-2,2-диметил-4H-1,3-бензодиоксин.

572 г полученного в предыдущей стадии остатка растворяют в 12,5 л безводного толуола и 2,94 л 2,2-диметоксипропана. Туда же добавляют 186 г монтмориллонита К 10 и смесь перемешивают в течение 25 ч при комнатной температуре. Отфильтровывают, органическую фазу перегоняют при пониженном давлении и снова растворяют остаток в 600 мл толуола. Этот раствор пропускают через колонку, содержащую 3 кг оксида алюминия (элюирующее средство: 6 л толуола). Элюат выпаривают при пониженном давлении и остается 180 г остатка, который перегоняют при пониженном давлении. Получают 60 г 6-бром-2,2-диметил-4H-1,3-бензодиоксида. Т. кип. 110-130°C (0,027 мбар). Выход, рассчитанный по отношению к используемому 4-бромфенолу, составляет около 10%.

ЯМР-спектр (CDCl_3), δ : 1,52 (6H, с., $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 4,80 (2H, с., CH_2), 6,71 (1H, д., $J = 7,9$ Гц, ArH), 7,07-7,5 (2H, м., ArH).

5. 8-Бром-2,2,6-триметил-4H-1,3-бензодиоксин. Это соединение получают согласно известному способу. Его выделяют в виде остатка, который используют в следующей стадии.

6. 1-Бром-2,6-диметокси-3-метоксиметилбензол.

6а. 3-Бром-2-окси-4-метоксibenзолметанол. В течение 75 мин при 0°C 28 г (0,12 моль) метил-3-бром-2-окси-4-метоксibenзоата растворенного в 250 мл тетрагидрофурана, прикапывают

к суспензии 6,06 г (0,159 моль) алюмогидрида лития в 100 мл тетрагидрофурана. Смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем добавляют смесь 11,5 мл воды и 12 мл тетрагидрофурана и подкисляют с помощью 28,6 мл концентрированной соляной кислоты, растворенной в 300 мл воды. Экстрагируют дихлорметаном. Органические фазы промывают водой, сушат над сульфатом натрия и выпаривают их при пониженном давлении. Остаток (22,9 г) используют в следующей стадии. Выход 91%.

ЯМР-спектр (CDCl_3), δ : 3,88 (3H, с., OCH_3), 4,72 (2H, с., CH_2), 6,45 (1H, д., $J = 8,6$ Гц, ArH), 7,1 (1H, д., $J = 8,6$ Гц, ArH).

6б. 2-Бром-3-метокси-6-метоксиметилфенол. При комнатной температуре в течение 90 мин перемешивали смесь 22,8 г 3-бром-2-окси-4-метоксibenзолметанола, 230 мл 2,2-диметоксипропана и 23 г монтмориллонита К 10 (свежедегидратированный путем азеотропной перегонки с толуолом) в 200 мл толуола. После фильтрации и удаления растворителя, получают 24,1 г 2-бром-3-метокси-6-метоксиметилфенола, перекристаллизуемого из диизопропилового эфира. Выход 99%, т.пл. 98-100°C.

Вычислено, %: С 43,72, Н 4,45.

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrO}_3$

Найдено, %: С 44,32, Н 4,49.

6в. 1-Бром-2,6-диметокси-3-метоксиметилбензол.

24,1 г (0,098 моль) 2-бром-3-метокси-6-метоксиметилфенола и 27,7 г метилиодида растворяют в 200 мл ацетона, в присутствии 14,82 г (0,107 моль) карбоната калия. Этот раствор кипятят с обратным холодильником при перемешивании в течение 2,5 ч. Охлаждают, отфильтровывают неорганические соли и ацетон, отгоняют. Остаток обрабатывают водой и экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и перегоняют ее при пониженном давлении. Получают 13,1 г 1-бром-2,6-диметокси-3-метоксиметилбензола. Выход 51%, т. кип. 92-115°C (0,005 мбар).

ЯМР-спектр (CDCl_3), δ : 3,4 (3H, с., OCH_3), 3,88 (3H, с., OCH_3), 3,9 (3H, с., OCH_3), 4,48 (2H, с., CH_2), 6,74 (1H, с., $J = 8,6$ Гц, ArH), 7,33 (1H, д., $J = 8,6$ Гц, ArH).

7. 1-Бром-2,6-диметокси-3-(1-метоксиэтил)-бензол.

7а. 3-Бром-2-окси-4-метокси- α -метилбензолметанол. В течение 80 мин и при 13-18°C 64,3 г (0,262 моль) 3'-бром-2'-окси-4'-метоксифенона в виде раствора в 560 мл тетрагидрофурана прикапывают к суспензии 13,89 г (0,367 моль боргидрида натрия в 300 мл тетрагидрофурана. Затем продолжают перемешивать в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разлагают добавлением 140 мл тетрагидрофурана, содержащего 3 мл воды, затем туда же добавляют еще 60 мл воды. Среду подкисляют добавлением 415 мл водного 1 н. раствора соляной кислоты. Удаляют тетрагидрофуран при пониженном давлении и водную фазу экстрагируют четырехкратно дихлорметаном. Органические фазы сушат над сульфатом натрия и перегоняют. Остаток (70 г) используют в следующей стадии.

7б. 2-Бром-3-метокси-6-(1-метоксиэтил)-фенол. Это соединение получают как указано в п.6б из 65 г 3-бром-2-окси-4-метокси- α -метилбензолметанола, полученного в предыдущей стадии. Полученный сырой продукт количественно используют в следующей стадии.

ЯМР-спектр (CDCl₃), δ : 1,48 (3H, д., J = 6,6 Гц, CH₃), 3,35 (3H, с., OCH₃), 3,88 (3H, с., OCH₃), 4,54 (1H, к., J = 6,6 Гц, CH), 6,48 (1H, д., J = 8,6 Гц, ArH), 7,02 (1H, д., J = 8,6 Гц, ArH).

7в. 1-Бром-2,6-диметокси-3(1-метоксиэтил)-бензол. Это соединение получают как указано в п.6в из 2-бром-3-метокси-6-(1-метоксиэтил)фенола, выделенного из предыдущей стадии. Получают 56 г 1-бром-2,6-диметокси-3-(1-метоксиэтил)бензола. Выход 77%, т.кип. 95-120°C (0,001 мбар).

ЯМР-спектр (CDCl₃), δ = 1,42 (3H, д., J = 6,6 Гц, CH₃), 3,23 (3H, с., OCH₃), 3,88 (3H, с., OCH₃), 3,90 (3H, с., OCH₃), 4,68 (1H, к., J = 6,6 Гц, CH), 6,79 (1H, д., J = 8,6 Гц, ArH), 7,38 (1H, д., J = 8,6 Гц, ArH).

Б. Получение 4-(R₃-CO)-1H-имидазолов.

1. 1-Трифенилметил-1H-имидазол-4-карбоксальдегид.

1а. 1-Трифенилметил-1H-имидазол-4-метанол. Это соединение получают по известному способу. Выход 71,3%, т.пл. 236°C.

16. 1-Трифенилметил-1H-имидазол-4-карбоксальдегид. Это соединение также получают по известному способу с выходом 87,5%, т.пл. 190-198°C.

2. 1-Метил-1H-имидазол-4-карбоксальдегид. Этот продукт получают по известному способу.

3. 5-Метил-1-трифенилметил-1H-имидазол-4-карбоксальдегид.

3а. 5-Метил-1H-имидазол-4-метанол. Это соединение получают по известному способу. Выход 59,3%.

3б. 5-Метил-1-трифенилметил-1H-имидазол-4-метанол. К раствору 100 г (0,673 моль) 5-метил-1H-имидазол-4-метанола в 1,5 л диметилформамида при 10-14°C, в течение 15 мин добавляют 230 мл (1,659 моль) триэтиламина. Затем при 8-11°C вводят раствор, содержащий 192 г (0,69 моль) трифенилметилхлорида в 2 л диметилформамида.

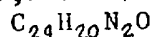
Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, затем ее выпивают на 14 л льда. Продолжают перемешивание в течение 1 ч, затем осадок отфильтровывают, промывают его с помощью 6 л воды и отсасывают. Этот осадок затем обрабатывают 4 л кипящего этанола и нерастворившуюся фракцию отделяют путем горячей фильтрации. Таким образом получают первую порцию (19 г, т.пл. 255-260°C) целевого продукта. Спиртовой фильтрат фильтруют горячим на норите, затем концентрируют и охлаждают при перемешивании. Вторая порция целевого продукта кристаллизуется. Ее отделяют отфильтровыванием: 28,3 г (т.пл. 255-262°C). Фильтрат окончательно перегоняют при пониженном давлении и остаток растворяют в 1 л смеси дихлорметана с метанолом 95:5 и полученный раствор очищают пропусканием через колонну с 1,8 кг диоксида кремния (0,2-0,5 мм) (элюирующее средство: смесь дихлорметана с метанолом 80:20). Получают еще 72,1 г целевого продукта. В целом получают 119,4 г, содержащих практически один из двух изомеров возможных положений 4 и 5, а именно 5-метил-1-трифенилметил-1H-имидазол-4-метанола. Выход 50,1%.

Полученный продукт используют в следующей стадии.

3в. 5-Метил-1-трифенилметил-1H-имидазол-4-карбоксальдегид. В течение 85 мин в присутствии 32,65 г (0,375 моль) MnO₂ кипятят с обратным холодильником раствор 19 г

(0,0536 моль) продукта, полученного на предыдущей стадии, в 400 мл хлороформа. Соли марганца удаляют фильтрующей на дикалите и фильтрат перегоняют. Остаток перекристаллизуют из 200 мл этилацетата. Получают первую порцию 4,37 г целевого продукта. Вторую порцию 9,43 г получают еще после концентрирования меточных растворов до объема 60 мл и кристаллизации. Выход 73,5%, т.пл. 195-196°C. Полученный продукт включает один изомер.

Вычислено, %: С 81,18, Н, 5,68, N 7,95.



Найдено, %: С. 81,37, Н 6,25, N 7,95.

4. 1-(1-Трифенилметил-1Н-имидазол-4-ил)-1-этанон.

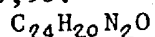
4а. α -Метил-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанол. Это соединение получают по известному способу.

4б. 1-(1-Трифенилметил-1Н-имидазол-4-ил)-1-этанон.

В течение 90 мин кипятят с обратным холодильником смесь 221,3 г (2,544 моль) диоксида марганца и 56,9 г (0,161 моль) α -метил-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанола, растворенную в 2,5 л хлороформа. Затем раствор охлаждают до 50°C, отфильтровывают и хлороформ удаляют отгонкой. Остаток растворяют в 400 мл изопропилового спирта и раствор фильтруют горячим на норите.

Продукт кристаллизуется путем охлаждения. Получают 32,8 г 1-(1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-ил)-1-этанона. Выход 58%, т.пл. 158-160°C.

Вычислено, %: С 81,82, Н 5,68, N 7,95.



Найдено, %: С 81,89, Н 5,65, N 7,90.

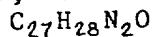
5. 1-(1-Трифенилметил-1Н-имидазол-4-ил)-1-пентанон.

5а. α -н-Бутил-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанол.

В атмосфере аргона медленно растворяют 0,22 моль н-бутилмагнийбромида в 75 мл тетрагидрофурана добавляют к 67,6 г (0,2 моль) 1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-карбоксальдегида (получен как указано в п.16) в 500 мл тетрагидрофурана. Температуру смеси поддерживают около 20°C путем охлаждения на ледяной бане. Когда добавление закончится, перемешивают еще

30 мин при комнатной температуре, затем добавляют последовательно 11 г хлорида аммония и 100 мл воды. Экстрагируют дихлорметаном. Органические фазы сушат над сульфатом натрия, затем выпаривают при пониженном давлении. Остаток перекристаллизуют из смеси этилацетата с диэтиловым эфиром (2:1). Получают 45,8 г α -н-бутил-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанола. Выход 58%, т.пл. 119-120°C.

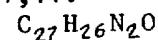
Вычислено, %: С 81,82, Н 7,07, N 7,07.



Найдено, %: С 79,13, Н 6,82, N 6,65.

5б. 1-(1-Трифенилметил-1Н-имидазол-4-ил)-1-пентанон. Это соединение получают как указано в п.4б из α -н-бутил-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанола, полученного в предыдущей стадии. Маслянистый остаток, полученный после выпаривания хлороформа, очищают путем хроматографии на диоксиде кремния (элюирующее средство: дихлорметан). Получают 39 г 1-(1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-ил)-1-пентанона. Выход 85,3%, т.пл. 115-118°C.

Вычислено, %: С 82,23, Н 6,60, N 7,11.



Найдено, %: С 82,18, Н 6,61, N 7,14.

В. Реакция металлоорганического производного с 4-(R₃-CO)-1Н-имидазолами.

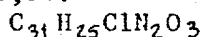
1. α -(6-Хлор-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанол.

В атмосфере азота 121 г (0,485 моль) 8-бром-6-хлор-4Н-1,3-бензодиоксида, растворенного в 400 мл безводного тетрагидрофурана, прикапывают к суспензии 12,16 г (0,5 моль) магния в 430 мл безводного тетрагидрофурана, доведенного до кипения.

Когда добавление заканчивается, выдерживают еще при кипении с обратным холодильником в течение 0,5 ч, затем охлаждают до 40°C. Таким образом, образовавшееся магниорганическое соединение быстро добавляют к 164 г (0,485 моль) 1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-карбоксальдегида в виде раствора в 2 л тетрагидрофурана, предварительно нагретого до 40°C. Температура сама повышается в процессе добавления до 50°C. Продолжают переме-

шивание в течение 1 ч при 40°C. Затем реакционную смесь охлаждают до 0°C и разлагают ее добавлением 1 л насыщенного раствора хлорида аммония. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают его метанолом и эфиром. Получают 140,7 г продукта. Этот продукт еще очищают путем перемешивания в 1 л воды. Отфильтровывают и промывают этанолом, затем диэтиловым эфиром. Получают 121,3 г α -(6-хлор-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанола. Выход 49,2%, т.пл. 233-235°C.

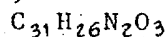
Вычислено, %: С 73,15, Н 4,91, N 5,50.



Найдено, %: С 73,21, Н 4,94, N 5,48.

2. α -(4Н-1,3-Бензодиоксин-6-ил)-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанол. Это соединение получают также, как и предыдущее, но из 6-бром-4Н-1,3-бензодиоксина и 1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-карбоксальдегида. После разложения реакционной среды продукт реакции экстрагируют дихлорметаном и перекристаллизируют его из изопропилового спирта. Путем хроматографии полученного после выпаривания маточных растворов остатка рекуперировать еще вторую порцию продукта. Выход 53%, т.пл. 165-167°C.

Вычислено, %: С 78,48, Н 5,48, N 5,91.



Найдено, %: С 78,19, Н 5,82, N 5,84.

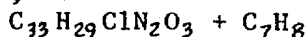
3. α -(6-Хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанол.

К суспензии 26,73 г (1 моль + 10% избытка) магния в 250 мл безводного тетрагидрофурана добавляют 2 мл дибромэтана и нагревают до 30°C для иницирования реакции. Затем прикапывают 277,5 л (1 моль) 8-бром-6-хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксина, растворенного в 250 мл тетрагидрофурана, так, чтобы температура среды не превышала 40°C. Добавление длится около 150 мин. Магнийорганическое соединение охлаждают до 10°C (частичное осаждение) и добавляют его к раствору 338 г (1 моль) 1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-карбоксальдегида в 2,8 л тетрагидрофурана, предварительно охлажденного до 0°C. В процессе добавления температура смеси посте-

пенно повышается до 20°C. Продолжают перемешивание еще в течение 1 ч при этой температуре, затем добавляют 53,5 г (1 моль) хлорида аммония.

Перемешивают в течение 1 ч, добавляют еще 18 мл воды и продолжают перемешивание дополнительно в течение 1 ч. Удаляют тетрагидрофуран при пониженном давлении. Остаток обрабатывают 5 л дихлорметана и промывают 2 л воды, содержащей 30 г бисульфита натрия. Водную фазу отделяют и промывают ее 1 л дихлорметана. Органические фазы промывают еще водой, затем сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток перекристаллизируют примерно на 4 л толуола при 80°C и фильтруют при нагревании на норите. Таким образом получают 335,6 г α -(6-хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанола, который содержит молекулу толуола. Т.пл. 120°C, затем 188°C.

Вычислено, %: С 76,81, Н 5,78, N 4,37.

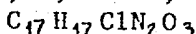


Найдено, %: С 74,78, Н 5,24, N 4,73.

Следующие соединения получают способом, описанным в п.3.

4. α -(6-Хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-1-метил-1Н-имидазол-4-метанол. Из 8-бром-6-хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксина и 1-метил-1Н-имидазол-4-карбоксальдегида. Добавление магнийорганического соединения осуществляют при 0°C. Выход 63,5%, т.пл. 131-136°C (этилацетат).

Вычислено, %: С 58,35, Н 5,51, N 9,08, Cl 11,55.



Найдено, %: С 58,47, Н 5,54, N 8,97, Cl 11,49.

5. α -(6-Хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-5-метил-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанол. Соединение получают из 8-бром-6-хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксина и 5-метил-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-карбоксальдегида. Добавление магнийорганического соединения осуществляют при 0°C. Выход 50%, т.пл. 100-120°C (ацетонитрил).

ЯМР-спектр (CDCl₃) δ : 1,4 (6H, м., CH₃-C-CH₃), 1,94 (3H, с., CH₃), 4,79 (2H, с., CH₂), 5,98 (1H, с., OH), 6,65-7,70 (18H, м., ArH + 1mH).

6. α -(2,2,6-Триметил-4Н-1,3-бензодиазепин-8-ил)-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанол. Соединение получают из 8-бром-2,2,6-триметил-4Н-1,3-бензодиазепина и 1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-карбоксальдегида. Магнийорганическое соединение добавляют при комнатной температуре. Продукт реакции очищают с помощью хроматографии на диоксиде кремния (15 тут) (Элюирующее средство: дихлорметан и метанол 98:2). Выход 31%, т.пл. 205-215°C (ацетонитрил).

ЯМР-спектр (CDCl_3), δ : 1,3 (3Н, с., $\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$), 1,38 (3Н, с., $\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$), 2,21 (3Н, с., CH_2), 4,78 (2Н, с., CH_2), 6,02 (1Н, уширенный синглет, CHOH), 6,72 (2Н, м., 1мН + OH), 7,0-7,65 (18Н, м., ArH + 1мН).

7. α -(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодиазепин-6-ил)-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанол. Соединение получают из 6-бром-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиазепина и 1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-карбоксальдегида. Температура реакционной среды не превышает 40°C. Выход 54,5%, т.пл. 155-162°C (ацетонитрил).

ЯМР-спектр (DMSO), δ : 1,43 (6Н, с., $\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$), 4,77 (2Н, с.; CH_2), 5,53 (2Н, с., CH и OH), 6,6-7,7 (20Н, м., ArH + 1мН).

8. α -(2,6-Диметокси-3-метоксиметилфенил)-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанол. Соединение получают из 1-бром-2,6-диметокси-3-метоксиметилбензола и 1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-карбоксальдегида. Продукт реакции очищают с помощью хроматографии на диоксиде кремния и он находится в виде стекловидного лака. Выход 48%.

ЯМР-спектр (CDCl_3), δ : 3,36 (3Н, с., OCH_3), 3,7 (6Н, с., 2xOCH_3), 4,43 (2Н, с., CH_2), 6,0-6,4 (1Н, м., CH), 6,5-7,6 (20Н, м., ArH + 1мН + OH).

9. α -[2,6-Диметокси-3-(1-метоксиэтил)-фенил]-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанол. Соединение получают из 1-бром-2,6-диметокси-3-(1-метоксиэтил)бензола и 1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-карбоксальдегида. Продукт реакции очищают хроматографией на диоксиде кремния (элюирующее средство: смесь дихлорметана с метанолом 98:2). Выход 49,7%, т.пл. 96-99°C (ацетонитрил).

Вычислено, %: С 76,4, Н, 6,36, N 5,24.

$\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$

Найдено, %: С 76,37, Н 6,31, N 5,29.

10. α -(6-Хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиазепин-8-ил)- α -метил-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанол.

Магнийорганическое соединение 8-бром-6-хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиазепина получают как указано в п.3. Затем, за 20 мин и при температуре, не превышающей 25°C, добавляют 15 г (0,046 моль) этого магнийорганического соединения к 15 г (0,0426 моль) 1-(1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-ил)-1-этанона в виде раствора в 150 мл тетрагидрофурана. Перемешивают в течение 165 мин, затем разлагают реакционную среду с помощью 2,5 г хлорида аммония, растворенного в 50 мл воды. Экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу высушивают над сульфатом натрия, затем перегоняют. Остаток очищают с помощью хроматографии на диоксиде кремния (элюирующее средство: смесь дихлорметана с метанолом 98:2). Получают 5,68 г α -(6-хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиазепин-8-ил)- α -метил-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанола. Т.пл. 182-184°C (этилацетат). Это соединение идентично полученному в примере 2 (Б,2).

11. α -н-Бутил- α -(6-хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиазепин-8-ил)-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанол.

Это соединение получают как и предыдущее соединение, вводят во взаимодействие магнийорганическое соединение 8-бром-6-хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиазепина с 1-(1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-ил)-1-пентанолом. Выход 54,6%, т.пл. 124°C (петролейный эфир).

ЯМР-спектр (CDCl_3), δ : 0,6-3,3 (15Н, м., C_4H_9 и $\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$), 4,26 (1Н, уширенный с., OH), 4,78 (2Н, с., CH_2), 6,7-8,0 (19Н, м., ArH + 1мН).

12. α -(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодиазепин-8-ил)-1-метил-1Н-имидазол-4-метанол (хлоргидрат). Подвергают гидрогенолизу 15,88 г α -(6-хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиазепин-8-ил)-1-метил-1Н-имидазол-4-метанола (получен в п.4), растворенного в 160 мл метанола, в присутствии 3 г 10%-ного палладия на угле, под давлением водорода 3,5 бар при 50°C в течение 150 мин. Затем катализатор отфильтровывают, растворитель удаляют и остаток перемешивают в диэтиловом эфире. Эфирную фазу декантируют и полученный остаток используют в следующей стадии.

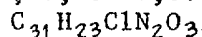
Пример 2. Получение исходного соединения формулы II ($R_6 - H$, $R_7 -$ алкил с $C_1 - C_4$ или трифенилметил).

А. Получение кетонов.

1. (6-Хлор-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-(1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-ил)-кетон.

Это соединение получают согласно способу, описанному в примере 1(Б, 4б) из α -(6-хлор-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанола (получен в примере 1, В, 1). Выход 95%, т.пл. 175-182°C. Образец, перекристаллизованный из этанола, плавится при 182-185°C и 203°C.

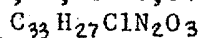
Вычислено, %: С 73,45, Н 4,54, N 5,53, Cl 7,01.



Найдено, %: С 72,48, Н 4,48, N 5,18, Cl 6,96.

2. (6-Хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-(1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-ил)кетон. Это соединение получают по способу, описанному в примере 1, В, 4б из α -(6-хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанола (получен в примере 1, В, 3). Выход 88% (продукт практически чистый), т.пл. 200-205°C.

Вычислено, %: С 74,08, Н 5,05, N 5,24, Cl 6,64.



Найдено, %: С 74,17, Н 5,03, N 5,22, Cl 6,73.

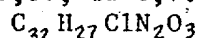
Б. Реакция кетона с магниорганическим соединением.

1. α -(6-Хлор-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)- α -метил-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанол.

Суспензию 0,148 моль метилмагний-иодида в 150 мл диэтилового эфира при 30°C, при комнатной температуре, добавляют к 17,3 г (0,033 моль) (6-хлор-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-(1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-ил)кетона в виде раствора в 200 мл тетрагидрофурана. Температура реакционной среды повышается до 40°C. Когда добавление заканчивается, то продолжают перемешивание в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляют 8 г хлорида аммония и выдерживают еще при перемешивании в течение 1 ч. После этого добавляют 100 мл воды и реакционную среду экстрагируют два раза дихлорметаном. Сушат органические фазы над сульфатом натрия и растворитель удаляют при пониженном давлении.

Остаток перекристаллизуют из 100 мл этилацетата. Получают 13,77 г α -(6-хлор-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)- α -метил-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанола. Выход 80%, т.пл. 248-250°C (разложение).

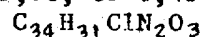
Вычислено, %: С 73,49, Н 5,15, N 5,36, Cl 6,7.



Найдено, %: С 73,41, Н 5,05, N 5,26, Cl 6,93.

2. α -(6-Хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)- α -метил-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанол. Это соединение получают, как и предыдущее соединение, из метилмагнийиодида и (6-хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-(1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-ил)кетона. Полученный после выпаривания дихлорметана остаток кристаллизуется при перемешивании в диэтиловом эфире. Выход 80%, т.пл. 182-184°C (этилацетат).

Вычислено, %: С 74,11, Н 5,63, N 5,08, Cl 6,45.



Найдено, %: С 73,98, Н 5,65, N 5,00, Cl 6,49.

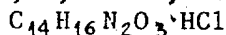
Пример 3. Получение исходного соединения формулы II ($R_6 - H$ или алкил с $C_1 - C_4$, $R_7 - H$).

1. 4-[(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-(метокси)-метил]-1Н-имидазол-(хлоргидрат) и α -(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-1Н-имидазол-4-метанол (хлоргидрат). Подвергают гидрогенолизу 125,4 г (0,23 моль) α -(6-хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанола (получен в примере 1, В, 3), частично растворенного в 1250 мл метанола, в присутствии 6 г 10%-ного палладия на угле, и под начальным давлением водорода 2,7 бар.

Реакция осуществляется при 60°C. Затем катализатор отфильтровывают на huflo-cel и метанол удаляют при пониженном давлении. Остаток обрабатывают 100 мл метанола и охлаждают на ледяной бане. Удаляют путем фильтрации трифенилметан, который выкристаллизовывается, и затем фильтрат выпаривают. Полученный остаток перемешивают в течение по крайней мере 12 ч в 650 мл диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и промывают диэтиловым эфиром. Получают 64,59 г аморфного порошка, который образован смесью целевого спирта и 0-метирированного

производного в соотношении 35/65, определенного по ЯМР. Эту смесь используют в следующей стадии. Образец 5,36 г этой смеси продуктов перекристаллизуют из 20 мл смеси этанола с эфиром 1:1. Выделяют 1,35 г чистого хлоргидрата α -(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-1Н-имидазол-4-метанола. Этот продукт не имеет четкой точки плавления (разложения).

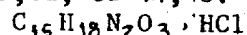
Вычислено, %: С 56,66, Н 5,40, N 9,44, Cl 11,97.



Найдено, %: С 55,81, Н 5,77, N 8,94, Cl 11,83.

0-Метилированное производное, которое получается в процессе гидрогенолиза, отделяют от реакционной смеси, нейтрализуют добавлением аммиака и затем очищают с помощью хроматографии. Полученный 4-[(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-(метокси)-метил]-1Н-имидазол превращается в хлоргидрат добавлением раствора соляной кислоты в метаноле. Т.пл. 150-155°C (разложение).

Вычислено, %: С 57,97, Н 6,12, N 9,02, Cl 11,43.



Найдено, %: С 58,12, Н 6,08, N 9,10, Cl 11,40.

2. α -(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-5-метил-1Н-имидазол-4-метанол (хлоргидрат) и 4-[(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-(метокси)-метил]-5-метил-1Н-имидазол (хлоргидрат).

Подвергают гидрогенолизу 17,5 г (0,032 моль) α -(6-хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-5-метил-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанола (получен в примере 1,В,5), растворенного в 300 мл метанола, в присутствии 1,5 г 10%-ного палладия на угле, под давлением водорода 3,5 бар, при 50°C, в течение 3 ч. Затем катализатор отфильтровывают, удаляют растворитель и остаток перемешивают в диэтиловом эфире для удаления трифенилметана. Остаток, полученный после декантации эфирной фазы, характеризуют ЯМР-спектром, и он представляет собой смесь, включающую 65% хлоргидрата 0-метилированного производного и 35% хлоргидрата спирта. Эту смесь используют в следующей стадии.

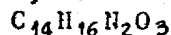
3. 4-[(2,2,6-Триметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-(метокси)метил]-1Н-

имидазол и 4-[(2,2,6-триметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)метил]-1Н-имидазол.

Подвергают гидрогенолизу 9,45 г (0,0183 моль) α -(2,2,6-триметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанола (получен в примере 1,В,6), растворенного в 300 мл метанола, в присутствии 0,6 г 10%-ного палладия на угле в течение 4 ч при 80°C под давлением водорода 2 бар. Затем катализатор отфильтровывают и растворитель удаляют. Полученный остаток перемешивают в диэтиловом эфире для удаления трифенилметана, затем хроматографируют на 700 г диоксида кремния (10 тут) (элюирующее средство: дихлорметан:метанол 95:5). Выделяют смесь 40:60 4-[(2,2,6-триметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-метил]-1Н-имидазола и 4-[(2,2,6-триметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-(метокси)-метил]-1Н-имидазола, идентифицированного с помощью ЯМР по наличию пика, соответствующего метокси-радикалу (ДМСО, δ : 3,13). Эту смесь используют в следующей стадии.

4. α -(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-6-ил)-1Н-имидазол-4-метанол. Способ тот же, что и в п.2, но исходят из α -(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-6-ил)-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанола (получен в примере 1,В,7). Полученный остаток хроматографируют на диоксиде кремния (15 тут) (элюирующее средство: дихлорметан-метанол 95:5). Выделенный α -(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-6-ил)-1Н-имидазол-4-метанол перекристаллизуют из этилацетата. Т.пл. 96°C.

Вычислено, %: С 64,62, Н 6,15, N 10,77.



Найдено, %: С 64,37, Н 6,40, N 10,68.

5. α -(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-1Н-имидазол-4-метанол. К суспензии 21,46 г (0,04 моль) α -(6-хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанола (получен в примере 1,В,3) в 2 л аммиака и 200 мл толуола, добавляют порциями 5,75 г (0,25 моль) натрия. Выдерживают при перемешивании в течение 40 мин, затем реакционную смесь разлагают добавлением 6,42 г (0,12 моль) хлорида аммония. Добавляют 500 мл толуола, содержащего 10% метанола, удаляют аммиак и добавляют еще 500 мл воды. Тoluольную фазу де-

кантируют, сушат над сульфатом натрия, затем перегоняют. Остаток, который содержит трифенилметан, частично растворяют в 50 мл воды, содержащей 3,3 мл концентрированной соляной кислоты, и полученную водную суспензию экстрагируют эфиром. Водную фазу затем доводят до pH 8 добавлением бикарбоната натрия, после чего экстрагируют дихлорметаном. Затем, растворитель удаляют путем отгонки и получают 3,5 г α -(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиокси-8-ил)-1Н-имидазол-4-метанола. Выход 33%.

Продукт образует хлоргидрат (перекристаллизуемый из смеси этанола с эфиром 1:1), который находится в стеклообразном виде и не имеет четкой точки плавления.

Вычислено, %: С 56,66, Н 5,40, N 9,44, Cl 11,97.

$C_{14}H_{16}N_2O_3 \cdot HCl$

Найдено, %: С 55,81, Н 5,77, N 8,94, Cl 11,83.

6. α -(2,6-Диметокси-3-метоксиметилфенил)-1Н-имидазол-4-метанол.

Поступают как в п.1, но при 80°C, исходя из α -(2,6-диметокси-3-метоксиметилфенил)-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанола (получен в примере 1,В,8). После удаления выкристаллизовавшегося трифенилметана и выпаривания метанола полученный остаток очищают путем хроматографии на диоксиде кремния (элюирующее средство: смесь дихлорметана с метанолом 80:20). Получают масло, охарактеризованное его ЯМР-спектром. Выход 68%.

ЯМР-спектр ($CDCl_3$), δ : 3,38 (3Н, с., OCH_3), 3,66 (3Н, с., OCH_3), 3,76 (3Н, с., OCH_3), 4,43 (2Н, с., CH_2), 6,28 (1Н, с., CH), 6,69-7,70 (6Н, м., $ArH + mH + OH + NH$).

7. α -[(2,6-Диметокси-3-(1-метоксиэтил)-фенил)]-1Н-имидазол-4-метанол. Поступают как в п.6, путем гидрогенолиза α -[(2,6-диметокси-3-(1-метоксиэтил)-фенил)]-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанола (получен в примере 1,В,9). Выход 79,6%, т.пл. 138-145°C (тетрагидрофуран-эфир).

Вычислено, %: С 61,64, Н 6,85, N 9,59.

$C_{15}H_{20}N_2O_4$

Найдено, %: С 61,48, Н 7,0, N 9,38.

8. α -н-Бутил- α -(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиокси-8-ил)-1Н-имидазол-

4-метанол. Поступают как в п.1 но при 80°C исходя из α -н-бутил- α -(6-хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиокси-8-ил)-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанола (получен в примере 1,В,11). Остаток, полученный после фильтрации трифенилметана и выпаривания метанола, используют в следующей стадии.

9. Хлоргидрат α -(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиокси-8-ил)- α -метил-1Н-имидазол-4-метанол. Поступают как в п.2, но при 20°C, исходя из α -(6-хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиокси-8-ил)- α -метил-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанола (получен в примере 2,В,2). Выход почти количественный. Т.пл. 85-100°C (разложение).

Аналитический образец получают путем перемешивания в диэтиловом эфире. Т.пл. 72-90°C (разложение).

Вычислено, %: С 57,97, Н 6,12, N 9,01, Cl 11,43.

$C_{15}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl$

Найдено, %: С 57,94, Н 6,95, N 8,12, Cl 9,51.

Пример 4. Получение 1Н-имидазолов формулы I ($Z_1 = Z_2 =$ алкил и $Z_1 + Z_2 = -CH_2-$).

1. Хлоргидрат 4-[(4Н-1,3-бензодиокси-8-ил)-метил]-1Н-имидазола. Подвергают гидрогенолизу 50,85 г (0,1 моль) α -(6-хлор-4Н-1,3-бензодиокси-8-ил)-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанола (получен в примере 1,В,1), растворенного в 500 мл уксусной кислоты, в присутствии 3 г 10%-ного палладия на угле, в течение 2 ч при 80°C под давлением водорода 2,41 бар, затем катализатор удаляют фильтровыванием и растворитель отгоняют при пониженном давлении. Полученный остаток экстрагируют три раза диэтиловым эфиром для удаления трифенилметана, который образовался. Его перекристаллизируют затем из 50 мл ацетонитрила. Получают 21,2 г хлоргидрата 4-[(4Н-1,3-бензодиокси-8-ил)-метил]-1Н-имидазола. Выход 83%, т.пл. 168-173°C.

Вычислено, %: С 57,03, Н 5,15, N 11,09, Cl 14,06.

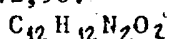
$C_{12}H_{12}N_2O_2 \cdot HCl$

Найдено, %: С 57,01, Н 5,20, N 11,02, Cl 13,83.

2. 4-[(4Н-1,3-Бензодиокси-6-ил)-метил]-1Н-имидазол. Это соединение получают как и предыдущее соединение,

но из 25 г (0,052 моль) α -(4Н-1,3-бензодиоксин-6-ил)-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанола (получен в примере 1, В, 2). Образовавшийся трифенилметан экстрагируют несколько раз гексаном и остаток очищают хроматографией на диоксиде кремния (элюирующее средство: дихлорметан и метанол 95:5). Фракции, содержащие продукт, выпаривают и остаток обрабатывают разбавленным раствором аммиака в метаноле. Этот раствор перегоняют и остаток перекристаллизуют из этилацетата. Получают 3,5 г 4-[(4Н-1,3-бензодиоксин-6-ил)-метил]-1Н-имидазол. Выход 31,2%, т.пл. 145°C.

Вычислено, %: С 66,66, Н 5,55, N 12,96.

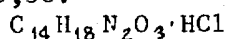


Найдено, %: С 66,14, Н 5,62, N 12,69.

3. 4-[(2,6-Диметокси-3-метоксиметилфенил)-метил]-1Н-имидазол-(хлоргидрат).

В 1 л жидкого аммиака вводят 6,75 г (0,0243 моль) α -(2,6-диметокси-3-метоксиметилфенил)-1Н-имидазол-4-метанола (получен в примере 3,6), предварительно растворенного в 200 мл тетрагидрофурана. Добавляют, во-первых, 1,3 г (0,0243 моль) хлорида аммония и затем, за 30 мин, 1,12 г (0,0486 моль) натрия кусочками. После полного исчезновения натрия добавляют 1,3 г хлорида аммония и перемешивают реакционную смесь в течение 30 мин. Добавляют 300 мл толуола, содержащего 10 мл метанола. Аммиак затем удаляют на водяной бане. Добавляют еще 100 мл воды и органическую фазу декантируют. Ее сушат над сульфатом натрия и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Полученный продукт очищают с помощью хроматографии на диоксиде кремния (элюирующее средство: смесь дихлорметана с метанолом и аммиаком 95:4,5:0,5). Получают 1,81 г вещества в виде лака (выход 28,4%). Его растворяют в диизопропиловом эфире и превращают в хлоргидрат путем добавления эквивалента раствора соляной кислоты и изопропилового спирта. Т.пл. 130-135°C.

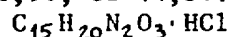
Вычислено, %: С 56,28, Н 6,36, N 9,38.



Найдено, %: С 56,13, Н 6,39, N 9,10.

4. 4-[(2,6-Диметокси-3-(1-метокси-этил)фенил)метил]-1Н-имидазол (хлоргидрат). Получают как в п.3, но исходят из α -[2,6-диметокси-3-(1-метокси-этил)-фенил]-1Н-имидазол-4-метанола (получен в примере 3,7). Полученное после выпаривания толуола масло обрабатывают эфиром и превращают в хлоргидрат путем добавления раствора соляной кислоты в метаноле. Выход 68,5%, т.пл. 169-170°C.

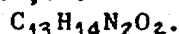
Вычислено, %: С 57,6, Н 6,72, N 8,96, Cl 11,36.



Найдено, %: С 57,52, Н 6,84, N 8,89, Cl 11,27.

5. 4-[1-(4Н-1,3-Бензодиоксин-8-ил)-этил]-1Н-имидазол. Получают как в п.1, но исходя из α -(6-хлор-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)- α -метил-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанола (получен в примере 2, В, 1). После удаления трифенилметана, полученный остаток растворяют в воде и раствор подщелачивают до pH 8 путем добавления насыщенного раствора карбоната натрия. Осадок, который, образуется, снова растворяют в дихлорметане. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и выпаривают растворитель при пониженном давлении. Остаток хроматографируют на диоксиде кремния (элюирующее средство: смесь дихлорметана с метанолом и аммиаком 95:4,5:0,5). Выход 52%, т.пл. 145-148°C (этилацетат).

Вычислено, %: С 67,83, Н 6,09, N 12,17.



Найдено, %: С 67,68, Н 6,11, N 12,10.

Таким образом, полученное соединение находится в рацемической форме. Его можно разделить на его два энантиомера следующим образом.

При нагревании растворяют 7,57 г (0,0329 моль) рацемического 4-[1-(4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-этил]-1Н-имидазола в 263 мл изопропилового спирта. Туда добавляют 2,47 г (0,0165 моль) о-винной кислоты, растворенной в 33 мл изопропилового спирта. Образуется хлопьеобразный осадок. Суспензию перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре, затем удаляют жидкую фазу декантацией. Полученный остаток обрабатывают 300 мл кипящего изопропилового спирта. Нерастворив-

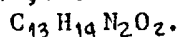
шаяся фракция кристаллизуется. Охлаждают до 45°C и перемешивают еще смесь при этой температуре в течение 4 ч. После этого фильтруют горячей (45°C).
Получают 3,21 г кристаллической соли (полутартрат). Т.пл. 164°C, $(\alpha)_D^{25} = +40,8^\circ$ (с = 1, метанол).

Фильтрат, происходящий от отделения кристаллов, будет обрабатываться в п.б).

а) Полученные кристаллы сначала перекристаллизовывают два раза из изопропилового спирта. Т.пл. 178°C. $(\alpha)_D^{25} = +53,3^\circ$ (с = 1, метанол).

Затем 1 г этой соли растворяют в 33 мл воды и подщелачивают раствор до pH 9,5 добавлением 1 н. раствора гидроксида натрия. Образуется осадок, который отфильтровывают и перекристаллизовывают из 1 мл этилацетата. Таким образом получают 0,457 г правовращающего изомера d-4-[1-(4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-этил]-1Н-имидазола. Т.пл. 113,7°C, $(\alpha)_D^{25} = +69,8^\circ$ (с = 1, метанол).

Вычислено, %: С 67,83, Н 6,09, N 12,17.

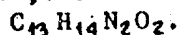


Найдено, %: С 67,88, Н 6,06, N 12,13.

б) фильтрат выпаривают при пониженном давлении для удаления изопропилового спирта. Полученный остаток растворяют в воде и раствор подщелачивают до pH 9,5 добавлением водного 1н. раствора гидроксида натрия. Высвободившееся основание осаждается, его отфильтровывают, затем обрабатывают в изопропиловом спирте полуэквивалентом 1-винной кислоты. В среде осаждается образовавшаяся соль. Отфильтровывают и перекристаллизовывают эту соль из изопропилового спирта. Т.пл. 178°C. $(\alpha)_D^{25} = -51,57^\circ$ (с = 1, метанол).

Затем ее снова растворяют в воде и подщелачивают раствором до pH 9,5 добавлением водного 1н. раствора гидроксида натрия. Образуется осадок, который отфильтровывают и перекристаллизовывают два раза из этилацетата. Получают 0,296 г левовращающего изомера 1-4-[1-(4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-этил]-1Н-имидазола. Т.пл. 114,4°C, $(\alpha)_D^{25} = -72,6^\circ$ (с = 1, метанол).

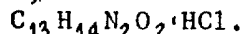
Вычислено, %: С 67,83, Н 6,09, N 12,17.



Найдено, %: С 67,78, Н 6,10, N 12,24.

6. Хлоргидрат 4-[(6-метил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-метил-1Н-имидазола. Это соединение получают аналогичным образом. Т.пл. 175-183°C (разложение).

Вычислено, %: С 58,58, Н 5,63, N 10,51.



Найдено, %: С 56,47, Н 5,63, N 9,93.

Пример 5. Получение 4-[1-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-6-(или 8)-ил)алкил]-1Н-имидазолов формулы I ($Z_1 + Z_2 = -C(CH_3)_2-$).

1. 4-[(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-6-ил)-метил]-1Н-имидазол. Подвергают гидрогенолизу 3,4 г (0,013 моль) α -(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-6-ил)-1Н-имидазол-4-метанола (получен в примере 3,4) в метаноле при 80°C в течение 5 ч в присутствии 10%-ного палладия на угле и под давлением водорода 2,8 бар. Затем отфильтровывают катализатор и растворитель удаляют при пониженном давлении. Полученный остаток хроматографируют на диоксиде кремния (элюирующее средство: дихлорметан:метанол 90:10). Получают 3 г 4-[(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-6-ил)-метил]-1Н-имидазол. Выход 94%, т.пл. 150-170°C.

ЯМР-спектр (DMSO), δ : 1,45 (6H, с., CH_3-C-CH_3), 3,78 (2H, с., CH_2), 4,77 (2H, с., CH_2), 6,5-7,7 (5H, м., AgH + 1mH).

2а. 4-[(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-метил]-1Н-имидазол.

94,13 г (0,137 моль) хлоргидрата α -(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-1Н-имидазол-4-метанола (получен в примере 3,1 или 3,5) вводят в 1 л безводного жидкого аммиака. Дополняют растворение реагента добавлением 1 л тетрагидрофурана. После этого добавляют кусочками 14,6 г натрия (0,634 моль). Спустя 5 мин после исчезновения натрия добавляют 34 г хлорида аммония и перемешивают реакционную смесь в течение 0,5 ч. Добавляют 1,56 л 10%-ного раствора метанола в толуоле. Затем аммиак удаляют на водяной бане. После этого добавляют еще 780 мл воды и отделяют органическую фазу. Водную фазу экстрагируют два раза по 500 мл толуола. Органические фазы объединяют и промывают 1 л воды,

затем сушат над сульфатом натрия и перегоняют при пониженном давлении. Полученный остаток перекристаллизуют из 900 мл кипящего ацетона. Таким образом получают 57,8 г 4-[(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-метил]-1Н-имидазола, плавящегося при 160-170°C. Выход 74,6%.

Вычислено, %: С 68,85, Н 6,56,
N 11,48.

$C_{14}H_{16}N_2O_2$.
Найдено, %: С 69,15, Н 6,70,
N 11,53.

26. Тот же самый продукт может быть получен из 0,8 г (0,0015 моль) α -(6-хлор-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-1-трифенилметил-1Н-имидазол-4-метанола (получен в примере 1,В,3) и 0,245 г (0,0106 моль) натрия согласно описанному в примере 3,5 способу. Полученный после выпаривания толуольной фазы остаток хроматографируют на 150 г диоксида кремния (10 тут) (элюирующее средство: этилацетат:метанол 95:5). Получают 123 мг продукта, подобного выделенному в п.2а.

Следующие продукты получают способом, описанным в п.2а.

3. 4-[(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-метил]-1-метил-1Н-имидазол. Это соединение получают из хлоргидрата α -(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-1-метил-1Н-имидазол-4-метанола (получен в примере 1,В,12). Полученный остаток очищают с помощью хроматографии на диоксиде кремния (элюирующее средство: дихлорметан:метанол 98:2). Выход 67%, т.пл. 67-72°C (диизопропиловый эфир-гексан).

Вычислено, %: С 69,74, Н 7,02,
N 10,84.

$C_{15}H_{18}N_2O_2$.
Найдено, %: С 69,93, Н 7,54,
N 10,78.

4. 4-[(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-метил]-5-метил-1Н-имидазол.

Это соединение получают из 9,68 г смеси хлоргидратов 0-метилированных и спиртовых производных, полученной согласно примеру 3,2. Его очищают путем хроматографии на диоксиде кремния (элюирующее средство: дихлорметан:метанол 90:10). Получают 4 г целевого продукта. Т.пл. 172-178°C (дихлорметан).

Вычислено, %: С 69,74, Н 7,02,
N 10,84.

$C_{15}H_{18}N_2O_2$.
Найдено, %: С 67,55, Н 6,98,
N 10,38.

5. 4-[(2,2,6-Триметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-метил]-1Н-имидазол.

Работают как в п.2а, но исходя из 2,3 г смеси, включающей 4-[(2,2,6-триметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-(метокси)-метил]-1Н-имидазол, полученный в примере 3,3. Остаток, полученный после выпаривания толуола, использованного для экстракции продукта реакции, перекристаллизовывают из 10 мл этилацетата. Выделяют 0,9 г целевого продукта. Т.пл. 152-155°C (этилацетат).

Вычислено, %: С 69,74, Н 7,02,
N 10,84.

$C_{15}H_{18}N_2O_2$.
Найдено, %: С 69,82, Н 7,04,
N 10,64.

6. 4-[1-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)этил]-1Н-имидазол. Это соединение получают из хлоргидрата α -(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)- α -метил-1Н-имидазол-4-метанола (получен в примере 3,9). Полученный после выпаривания толуола остаток кристаллизуется путем перемешивания при 60°C в диизопропиловом эфире. Выход 60%, т.пл. 118 и 130°C.

Вычислено, %: С 69,74, Н 7,02,
N 10,84.

$C_{15}H_{18}N_2O_2$.
Найдено, %: С 69,64, Н 6,95,
N 10,72.

7. 4-[1-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-пентил]-1Н-имидазол. Это соединение получают восстановлением α -н-бутил- α -(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-1Н-имидазол-4-метанола (получили в примере 3,8). Выход 23,6%, т.пл. 108-112°C (циклогексан).

Вычислено, %: С 72,0, Н 8,0,
N 9,33.

$C_{18}H_{24}N_2O_2$.
Найдено, %: С 72,08, Н 8,15,
N 9,32.

Фармакологическим испытаниям подвергались следующие продукты предлагаемого способа:

хлоргидрат 4-[(6-метил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-метил]-1Н-имидазол (продукт А);

хлоргидрат 4-[(4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-метил]-1Н-имидазол (продукт В);

4-[(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-метил]-1Н-имидазол (продукт В);

4-[(2,2,6-триметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-метил]-1Н-имидазол (продукт Г);

4-[1-(4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-этил]-1Н-имидазол (продукт Д);

4-[1-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-пентил]-1Н-имидазол (продукт Е);

хлоргидрат 4-[(2,6-диметокси-3-(1-метоксиэтил)-фенил)-метил]-1Н-имидазол (продукт Ж);

4-[1-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-этил]-1Н-имидазол (продукт З);

4-[1-(4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)-этил]-1Н-имидазол (продукт И).

Противошоковая сердечная активность.

1. У крысы. У анестезированной и торакотомизированной крысы коронарная лигатура вызывает стабильную сердечную ишемию, которая выражается в увеличении зубца R эпискардиальной электрокардиограммы. Противошоковое воздействие продукта проявляется в уменьшении увеличения зубца R.

Таблица 1 показывает для продуктов, подвергнутых испытанию, дозу (ЭД₂₀, мг/кг), которая, введенная внутривенно группе из 5 крыс, вызывает среднее уменьшение по крайней мере на 20% увеличения зубца R у всех животных. В качестве стандартных веществ используют следующие продукты:

пропранолол 1-(изопропиламино)-3-(1-нафтилокси)-2-пропанол;

верапамил: L-/3-[[2(-3,4-диметоксифенил)-этил]-метиламино]-пропил-/3,4-диметокси-κ-(1-метилэтил)-бензолацетонитрил;

нифедипин: диметиловый эфир 1,4-дигидро-2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-3,5-пиридилиндикарбоновой кислоты.

2. У собаки. У живой собаки, носителе пневматической коронарной закупорки (occluder), коронарная окклюзия вызывает увеличение сегмента ST эпискардиальной электрокардиограммы. Противошоковое воздействие соединения проявляется в уменьшении увеличения сегмента ST.

Таблица 2 показывает для продуктов, подвергнутых испытанию, дозу (ЭД₂₀,

мг/кг), которая, введенная внутривенно группе из 10 животных, вызывает среднее уменьшение по крайней мере на 20% увеличения сегмента ST у всех животных.

Из этих табл. 1 и 2 следует, что полученные продукты обладают активностями, которые выше стандартных веществ.

Токсичность.

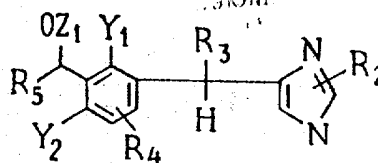
Токсичность предлагаемых продуктов определялась у самца мыши ПМР1 с помощью теста Ирвина. Возрастающие дозы изучаемого продукта вводили интраперитонеально группам из трех мышей до тех пор, пока не была достигнута смертельная доза (доза, вызывающая гибель двух животных из трех в течение 48 ч).

В таблице 3 дается смертельная доза, наблюдаемая для исследуемых соединений. Из табл. 3 следует, что эти соединения очень мало токсичны, причем смертельная доза намного выше активных доз.

Фармацевтические композиции, включающие соединения, полученные согласно предлагаемому способу, могут быть введены орально, парентерально или ректально.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения замещенных 1Н-имидазолов общей формулы I

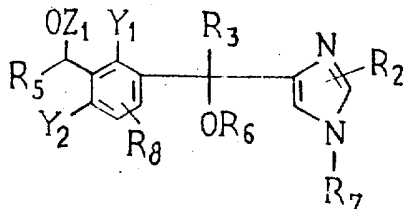


где R₁, R₂, R₃ и R₅ - одинаковые или разные, каждый водород или C₁-C₄-алкил;

R₄ - водород C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-алкоксил,

один из радикалов Y₁ и Y₂ - водород, а другой - OZ₂, Z₁ и Z₂, взятые по отдельности, обозначают оба C₁-C₄-алкил, а вместе группа -CH₂- или C(CH₃)₂-,

или их солей присоединения нетоксичных, фармацевтически приемлемых кислот, отличающийся тем, что восстанавливают имидазольное соединение общей формулы II



где R_2 , R_3 и R_5 имеют указанные значения;

R_6 - водород или C_1-C_4 - алкил;

R_7 - радикал R_1 , как указано, или трифенилметил;

R_8 - радикал R_4 , такой, как указано, или хлор;

один из радикалов Y_1 и Y_2 - водород, а другой - радикал OZ_2 , причем Z_1 и Z_2 имеют указанные значения, и при необходимости, таким образом полученные 1H-имидазолы формулы I переводят в их соли присоединения нетоксичных, фармацевтически приемлемых кислот.

Т а б л и ц а 1

Продукт	ЭД ₂₀ , мг/кг
А	0,09
Б	0,25
В	0,24
Г	0,26
З	0,03
И	<0,23
Пропранолол	9,47
Верапамил	0,32
Нифедипин	1,70

Т а б л и ц а 2

Продукт	ЭД ₂₀ , мг/кг
А	0,09
Б	0,01
В	0,24
Г	0,26
Д	0,007
Е	0,1
Ж	0,31
З	0,008
Пропранолол	0,53

Т а б л и ц а 3

Продукт	Смертельная доза, мг/кг
А	80
Б	253
В	73
Г	258
Д	69
Е	300
Ж	31,2
З	25,8

Составитель Г. Жукова

Редактор Н. Яцола

Техред М. Моргентал

Корректор И. Эрдеи

Заказ 2139

Тираж

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101