



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(SU) 1662350 A3

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГИИТ СССР

(51)5 C 07 D 403/06//A 61 K 31/415,  
(C 07 D 403/06, 233:58, 235:04)

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21) 4203300/04

(22) 14.09.87

(31) 907903

(32) 15.09.86

(33) US

(46) 07.07.91. Бюл. № 25

(71) Жансен Фармасетика Н.В. (BE)

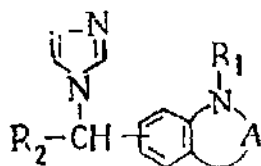
(72) Альфонс Герман Маргарета Рейма-  
керс, Эдди Жан Эдгард Фрейн (BE)  
Жерар Шарль Санз (FR)

(53) 547.781.785.07(088.8)

(56) Общая органическая химия. Т. 8.-  
М.: Химия, 1985, с. 444.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ  
(1Н-ИМИДАЗОЛ-1-ИЛМЕТИЛ)-ЗАМЕЩЕННОГО  
БЕНЗИМИДАЗОЛА ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ  
ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ КИСЛОТЫ, ИЛИ СОЛЕЙ  
МЕТАЛЛОВ, ИЛИ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ

(57) Изобретение относится к гетеро-  
циклическим соединениям, в частности  
к получению производных (1Н-имидазол-  
-1-илметил)-замещенного бензимида-  
зола ф-лы



где R<sub>2</sub>-H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоал-  
кил, фенил, необязательно замещенный  
двумя заместителями, тиенил, фуранил,

Изобретение относится к способу по-  
лучения новых производных (1Н-имидазол-1-илметил)-замещенного бензимидазола, их солям и стереоизомерам, которые могут быть использованы в лечении андрогеннозависимых расстройств.

2  
галофуранил, имидазолил или пириди-  
нил; R<sub>1</sub>-H, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкил, фенил,  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, необязательно замещенный  
фенилом, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкилом или пири-  
динилом, гидрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилокси,  
необязательно замещенный фенилом,  
C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкилом, пиридинилом или  
тиенилом, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкенилокси; А - двух-  
валентный радикал ф-лы - CR<sub>3</sub>=N-(а)  
или C(X) - NR<sub>4</sub> (b), где С в двухва-  
лентном радикале (а) или (b) присое-  
динение к -NR<sub>1</sub>; R<sub>3</sub> - H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,  
замещенный тремя атомами галоида,  
C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкил, фенил, необязатель-  
но замещенный галоидом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокс-  
си, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилоксикарбонилем, кар-  
бокситом, трифторметилом, или тиазо-  
лил, тиенил, фуранил, пиридинил, ами-  
нопиридинил, хинолил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкил,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, замещенный фенилом,  
C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкилом, пиридинилом, ин-  
долинилом, тиенилом, имидазолилом или  
гидроксилем, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилокси, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-ал-  
кенил или α-фенилметанол, X - O, или  
S; R<sub>4</sub> - H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил или бензил,  
или их фармацевтически приемлемых со-  
лей кислоты, или солей металлов, или  
стереоизомеров, которые могут быть  
использованы в лечении андрогенноза-  
висимых расстройств. Цель - разработ-  
ка способа получения указанных соеди-  
нений. Получают N-алкилированием 1Н-  
имидазола бензимидазолом. 5 табл.

Цель изобретения - синтез новых  
соединений, превосходящих по свойст-  
вам структурный аналог.

Промежуточные продукты получают  
следующим образом.

РРФ. 8

(SU) 1662350 A3

Пример 1. Раствор 40 ч. 4-хлоро-3-нитробензальдегида и 338 ч. 1-пропанамина перемешивают и кипятят в течение 1,50 ч. Реакционную смесь упаривают, получая 53,7 ч. 2-нитро-N-пропил-4-[(пропилимино)метил]бензоламина (1) в виде остатка.

Смесь 53,7 ч. 2-нитро-N-пропил-4-[(пропилимино)метил]бензоламина, 360 ч. концентрированной соляной кислоты и 300 ч. воды перемешивают и кипятят в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждают и продукт экстрагируют трихлорметаном. Экстракты сушат, фильтруют и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, используя как элюент трихлорметан. Собирают чистые фракции и элюент упаривают, получая 20,4 ч. 3-нитро-4-(пропиламино)бензальдегида (2), т.пл. 73,6.

Смесь 10,4 ч. 3-нитро-4-(пропиламино)бензальдегида и 200 ч. метанола гидрируют в аппарате Парра с 3 ч никеля Ренея в качестве катализатора. После пропускания рассчитанного количества водорода катализатор отфильтровывают и фильтрат подкисляют 3 ч. уксусной кислоты. Растворитель упаривают, получая 12 ч. (100%) ацетата 3-амино-4-(пропиламино)бензолметанола (1:1) в виде остатка (3).

Смесь 8 ч. 3-амино-4-(пропиламино)бензолметанола, 14,05 ч. дигидрохлорида этил-3-пиридинкарбоксимидата, 9,8 ч. ацетата натрия и 96 ч. этанола перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривают. Остаток растворяют в воде и обрабатывают аммиаком. Высадившийся продукт отфильтровывают, промывают водой и растворяют в дихлорметане. Органический слой сушат, фильтруют и упаривают. Остаток промывают 2,2'-оксисибиспропаном, получая 9,9 ч. (81,4%) 1-пропил-2-[3-пиридирил]-1H-бензимидазол-5-метанола (4) в виде остатка.

Аналогично получают промежуточные продукты 5-14, приведенные в табл. 1.

Аналогично получают 1,3-дигидро-5-(гидроксиметил-2H-бензимидазол-2-он), т.пл. 238,2°C (15).

К перемешиваемому раствору 4,01 ч. 1-пропил-2-(3-пиридирил)-1H-бензимидазол-5-метанола в 65 ч. дихлорметана и 3 ч. N,N-диэтилэтанамина прибавляют 2,23 ч. метансульфонилхлорида. Все перемешивают 45 мин при комнатной

температуре. Смесь выливают в измельченный лед, слой дихлорметана отделяют, сушат, фильтруют и упаривают. Остаток растворяют в метилбензоле. Осадок отфильтровывают и фильтрат упаривают, получая 2,3 ч. (66%) 5-(хлорометил)-1-пропил-2-(3-пиридирил)-1H-бензимидазол (16) в виде остатка.

Аналогично получают промежуточные продукты 17-27, приведенные в табл. 2.

Аналогично получают 5-(хлорометил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он (28).

Пример 2. К перемешиваемому раствору 1,4 ч. гидрохлорида этилглицина в 10 ч. воды прибавляют раствор 1,7 ч. 4-фторо-3-нитробензальдегида в 8 ч. этанола. Затем туда же прибавляют 1,76 ч. гидрокарбоната натрия и перемешивание при комнатной температуре продолжают 48 ч. Осадившийся продукт отфильтровывают, эффективно промывают водой, этанолом и 2,2'-оксисибиспропаном, сушат, получив 2 ч. (79%) этил-N-(4-формил-2-нитрофенил)-глицина (29), т.пл. 90°C.

К перемешиваемому раствору 47,8 ч. этил-N-(4-формил-2-нитрофенил)глицина в 280 ч. этанола прибавляют небольшими порциями 3,8 ч. тетрагидробората натрия. Все перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разлагают раствором 12 ч. уксусной кислоты в 50 ч. воды. Смесь концентрируют. Продукт экстрагируют дихлорметаном. Экстракт сушат, фильтруют и упаривают. Остаток кристаллизуют из 2-пропанола. Продукт отфильтровывают и сушат, получив 34,1 ч (70,6%) этил-N-[4-гидроксиметил-2-нитрофенил]глицина (30).

Смесь 2,6 ч. этил-N-[4-(гидроксиметил)-2-нитрофенил]глицина, 8,3 ч. карбоната калия и 40 ч. этанола перемешивают и кипятят в течение 2 ч. После охлаждения прибавляют раствор 7,2 ч. уксусной кислоты в 8 ч. этанола и перемешивание продолжают 1 ч. Реакционную смесь упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, используя как элюент смесь трихлорметана и этанола (90:10 по объему). Собирают чистые фракции и упаривают элюент. Остаток переводят в соль гидрохлорида в 2-пропаноле.

Соль отфильтровывают и сушат, получив 1,1 ч. (40%) моногидрохлорида

этил-1-гидрокси-6-(гидроксиметил)-1H-бензимидазол-2-карбоксилата (31), т.пл. 178,0°C.

К перемешиваемому раствору 0,92 ч. натрия в 32 ч. этанола прибавляют 5,46 ч. моногидрохлорида этил-1-гидрокси-6-(гидроксиметил)-1H-бензимидазол-2-карбоксилата. Все перемешивают 10 мин и концентрируют. Прибавляют 18 ч. метилбензола и смесь упаривают. Прибавляют 13,5 ч. N,N-диметилформамида и раствор 2,84 ч. иодметана в 4,5 ч. N,N-диметилформамида. После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, используя как элюент смесь трихлорметана и ацетонитрила (80:20 по объему). Чистые фракции собирают и упаривают элюент. Остаток кристаллизуют из смеси 2-пропанола и 2,2'-оксибиспропана (1:4 по объему). Продукт отфильтровывают и сушат, получив 2,5 ч. (50%) этил-6-(гидроксиметил)-1-метокси-1H-бензимидазол-2-карбоксилата (32), т.пл. 110,1°C.

Смесь 4,2 ч. этил-6-(гидроксиметил)-1-метокси-1H-бензимидазол-2-карбоксилата и 60 ч. концентрированной соляной кислоты перемешивают 1 ч при температуре кипения. Реакционную смесь концентрируют и остаток кристаллизуют из 2-пропанола. Продукт отфильтровывают и сушат, получив 3,1 ч. (79,2%) моногидрохлорида 6-(хлорометил)-1-метокси-1H-бензимидазола (33), т.пл. 158°C.

**Пример 3.** Смесь 20 ч. (3,4-диаминофенил)-(3-фторфенил)-метанона, 27 ч. гидрохлорида этилэтанимида и 80 ч. метанола перемешивают 17 ч при температуре кипения. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат упаривают. Остаток переносят в 10%-ный раствор карбоната калия и экстрагируют продукт этилацетатом. Экстракт сушат, фильтруют и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, используя как элюент смесь дихлорметана и метанола (95:5 по объему). Собирают чистые фракции и элюент упаривают, получив в виде остатка 15,6 ч. (70,5%) (3-фторфенил)-(2-метил-2-1H-бензимидазол-5-ил)метанон (34).

К перемешиваемому раствору 14 ч. (3-фторфенил)-(метил-1H-бензимидазол-5-ил)-метанона в 80 ч. метанола при-

бавляют порциями 5 ч. тетрагидробората натрия при комнатной температуре. После всего прибавления перемешивание при комнатной температуре продолжают 1 ч. Реакционную смесь выливают в воду и продукт экстрагируют этилацетатом. Экстракт сушат, фильтруют и упаривают. Остаток превращают в солянокислую соль в 80 ч. метанола и этанола. Смесь упаривают досуха, получая в виде остатка 15,1 ч. (93,7%) моногидрохлорида  $\alpha$ -(3-фторфенил)-2-метил-1H-бензимидазол-5-метанона (35).

Аналогично получают следующие продукты:

гидрохлорид-2-метил- $\alpha$ -фенил-1H-бензимидазол-5-метанола, т.пл. > 300°C (разл.) (36);

1-метил- $\alpha$ -фенил-1H-бензимидазол-5-метанол, т.пл. 170,7°C (37);

1,2-диметил- $\alpha$ -фенил-1H-бензимидазол-6-метанол, т.пл. 206,6°C (38);

1-метил-2- $\alpha$ -дифенил-1H-бензимидазол-6-метанол в виде остатка (39);

2-фенил- $\alpha$ -(2-тиенил)-1H-бензимидазол-5-метанол, т.пл. 243°C (40);

2-(4-тиазолил)- $\alpha$ -(2-тиенил)-1H-бензимидазол-5-метанол (41);

$\alpha$ -(5-бromo-2-фуранил)-1H-бензимидазол-5-метанол в виде остатка (42);

$\alpha$ -(2-фуранил)-1H-бензимидазол-5-метанол в виде остатка (43);

$\alpha$ -(3-фторфенил)-1H-бензимидазол-5-метанол в виде остатка (44).

Смесь 13 ч. моногидрохлорида  $\alpha$ -(3-фторфенил)-2-метил-1H-бензимидазол-5-метанола и 81 ч. тионилхлорида перемешивают ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривают досуха, получая 12 ч. (86,8%) моногидрохлорида 5-хлоро-(3-фторфенил)-метил-2-метил-1H-бензимидазола (45) в виде остатка.

Аналогично получают эфир-2-метил- $\alpha$ -фенил-1H-бензимидазол-5-метанолметансульфоната (46) в виде остатка и 5-[хлор-(3-фторфенил)метил]-1H-бензимидазола (47) в виде остатка.

**Пример 4.** К перемешиваемому раствору 16 ч. фенил-(3-амино-4-нитрофенил)метанона в 195 ч. дихлорметана прибавляют 7,8 ч. ацетилхлорида. После перемешивания в течение 17 ч при комнатной температуре реакционную смесь упаривают. Остаток кристаллизуют из смеси этилацетата и 2,2-оксибиспропана.

Продукт отфильтровывают и сушат, получая 15 ч. (31%) N-(5-бензоил-2-нитрофенил)ацетамида (48), т.пл. 97,3°C.

Смесь 5,6 ч. N-(5-бензоил-2-нитрофенил)ацетамида, 2 ч. 4%-ного раствора тиофена в метаноле, 200 ч. метанола и 7 ч. 2-пропанола, насыщенного хлористым водородом, гидро- или при нормальном давлении и комнатной температуре в присутствии в качестве катализатора 1 ч. 5%-ной платины на угле. После пропускания рассчитанного количества водорода катализатор отфильтровывают и упаривают фильтрат. Остаток промывают 2-пропаном и сушат, получая 4,2 ч. (73%) моногидрохлорида (1-гидрокси-2-метил-1H-бензимидазол-5-ил)фенилметанона (49) в виде остатка.

11,55 ч. моногидрата (1-гидрокси-2-метил-1H-бензимидазол-5-ил)фенилметанона прибавляют к перемешиваемому раствору 1,84 ч. натрия в 80 ч. метанола. После перемешивания в течение 15 мин при комнатной температуре растворитель упаривают и остаток переносят в метилбензол. После упаривания остаток растворяют в 54 ч. N,N-диметилформамида и прибавляют 6,24 ч. иодметана. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Слой N,N-диметилформамида упаривают в вакууме. Остаток переносят в воду, и экстрагируют продукт метилбензолом. Экстракт сушат, фильтруют и упаривают. Остаток промывают 2,2'-оксибиспропаном, получая 6,4 ч. (60,0%) (1-метокси-2-метил-1H-бензимидазол-5-ил)фенилметанона (50), т.пл. 67,7°C.

К перемешиваемому раствору 3,4 ч. (1-метокси-2-метил-1H-бензимидазол-5-ил)фенилметанона в 64 ч. метанола прибавляют 0,6 ч. тетрабората натрия. После 30-минутного перемешивания при комнатной температуре метанольный слой упаривают. К остатку прибавляют воду и продукт экстрагируют дихлорметаном. Экстракт сушат, фильтруют и упаривают. Остаток кристаллизуют из 45 ч. этилацетата. Продукт отфильтровывают и сушат, получая 2,8 ч. (80%) 1-метокси-2-метил- $\alpha$ -фенил-1H-бензимидазол-5-метанола (51).

Аналогично получают следующие продукты:

1-метокси- $\alpha$ -2-дифенил-1H-бензимидазол-6-метанол (52);

1-метокси- $\alpha$ -2-дифенил-1H-бензимидазол-5-метанол, т.пл. 142,4°C (53);

1-метокси- $\alpha$ -фенил-1H-бензимидазол-6-метанол (54);

1-метокси- $\alpha$ -2-диметил-1H-бензимидазол-6-метанол (55);

1-метокси-2-метил- $\alpha$ -фенил-1H-бензимидазол-6-метанол (56).

**Пример 5.** Смесь 104 ч. гидрохлорида этилбензолкарбимидата 97,1 ч. 3-амино-4-(пропиламино)бензойной кислоты и 1200 ч. уксусной кислоты перемешивают в течение 60 мин при комнатной температуре и 20 ч при кипении. Реакционную смесь упаривают и к остатку прибавляют воду. Осадившийся продукт отфильтровывают, промывают водой и ацетонитрилом и кристаллизуют из уксусной кислоты, получая 58,5 ч. 2-фенил-1-пропил-1H-бензимидазол-5-карбоновой кислоты (57), т.пл. 223,4°C.

К перемешиваемому раствору 112,13 ч. 2-фенил-1-пропил-1H-бензимидазол-5-карбоновой кислоты в 525 ч. трихлорметана прибавляют 142 ч. тионилхлорида. Перемешивание продолжают 30 мин при температуре кипения. Реакционную смесь упаривают, получая 134 ч. (100%) моногидрохлорида 2-фенил-1-пропил-1H-бензимидазол-5-карбонилхлорида (58) в виде остатка.

К перемешиваемому раствору 134 ч. моногидрохлорида 2-фенил-1-пропил-1H-бензимидазол-5-карбонилхлорида в 300 ч. трихлорметана прибавляют 240 ч. метанола и продолжают перемешивание в течение 20 мин при температуре кипения. Реакционную смесь упаривают. Остаток промывают 4-метил-2-пентанолом и растворяют в воде. Свободное основание выделяют обычным методом, действуя гидроксидом аммония и экстрагируя метилбензолом. Экстракт сушат, фильтруют и упаривают. Остаток кристаллизуют из 175 ч. 2,2'-оксибиспропана. Продукт отфильтровывают и сушат, получая 91 ч. (77,3%) метил-2-фенил-1-пропил-1H-бензимидазол-5-карбоксилата (59), т.пл. 79,8°C.

К перемешиваемому и охлажденному раствору (ледяная баня) 103,9 ч. дигидро-бис-(2-метоксиэтокси)алюмината натрия в 45 ч. метилбензола прибавляют по каплям раствор 88,5 ч. метил-2-

фенил-1-пропил-1H-бензимидазол-5-карбоксилата в 270 ч. метилбензола. После завершения прибавления перемешивание продолжают 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разлагают прибавлением смеси из 200 ч. 7,5 н. раствора гидроксида натрия и 200 ч. воды. Фазу с метилбензолом отделяют, сушат, фильтруют и упаривают. Остаток промывают 210 ч. 2,2'-оксиспропана. Продукт отфильтровывают и сушат, получая 73 ч. (91%) 2-фенил-1-пропил-1H-бензимидазол-5-метанола (60), т.пл. 112,9°C.

Раствор 70,5 ч. 2-фенил-1-пропил-1H-бензимидазол-5-метанола в 300 ч. трихлорметана насыщают газообразным хлористым водородом. Затем прибавляют по каплям 55,9 ч. тионилхлорида (экзотермическая реакция). После ее завершения перемешивание продолжают в течение 30 мин при температуре кипения. Реакционную смесь упаривают, остаток переносят в 90 ч. метилбензола и последний вновь упаривают. Остаток кристаллизуют из 320 ч. 4-метил-2-пентенона, получая 80 ч. ионогидрохлорида 5-(хлорофенил)-2-фенил-1-пропил-1H-бензимидазола (61), т.пл. 138,5°C.

Аналогично получают моногидрохлорид 4-(хлорометил)-1H-бензимидазола (62) в воде остатка, дигидрохлорид 7-(хлорометил)-2-(3-пиридинил)-1H-бензимидазола (63) и 7-хлорметил-2-фенил-1H-бензимидазол (64).

**Пример 6.** Смесь 17 ч. этил-2,3-диаминобензоата, 14 ч. гидрохлорида этилэтанимидата в 240 ч. этанола перемешивают 19 ч при температуре кипения. Остаток после упаривания переносят в 10%-ный раствор карбоната калия и экстрагируют продукт трихлорметаном. Экстракт сушат, фильтруют и упаривают, получая 19 ч. (95,6%) этил-2-метил-1H-бензимидазол-4-карбоксилата (65) в виде остатка.

Охлажденный (0°C) раствор 10 ч. этил-2-метил-1H-бензимидазол-4-карбоксилата в 45 ч. тетрагидрофурана прибавляют по каплям к суспензии тетрагидроалюмината лития в 45 ч. тетрагидрофурана. После завершения прибавления температура самопроизвольно достигает комнатной. После добавления этилацетата и воды реакционную смесь отфильтровывают через диатомитную землю. Фильтрат упаривают, получая

6,3 ч. (79,4%) 2-метил-1H-бензимидазол-4-метанола (66) в виде остатка.

Смесь 10 ч. 2-метил-1H-бензимидазол-4-метанола, 10 ч. оксида марганца (IV) и 180 ч. этилацетата перемешивают 19 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь отфильтровывают через диатомитную землю и промывают смесью этилацетата и метанола (80:20 по объему). Фильтрат упаривают, остаток кристаллизуют из 2-бутанона. Продукт отфильтровывают и высушивают, получая 3,5 ч. (35,2%) 2-метил-1H-бензимидазол-4-карбоксальдегида (67).

К перемешиваемому раствору 3 ч. 2-метил-1H-бензимидазол-4-карбоксальдегида в 45 ч. сухого тетрагидрофурана прибавляют при 20°C 15,3 ч. фениллития. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Смесь выпивают в воду. Высидившийся продукт отфильтровывают и высушивают, получая 4 ч. (89,7%) 2-метил- $\alpha$ -фенил-1H-бензимидазол-4-метанола (68).

Конечные соединения получают следующим образом.

**Пример 7.** Смесь 6,8 ч. 1H-имидазола, 4,9 ч. моногидрохлорида 5-(хлорометил)-1-этил-1-метил-1H-бензимидазола и 80 ч. ацетонитрила перемешивают и кипятят 3 ч. Реакционную смесь упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, используя смесь трихлорметана и метанола (95:5 по объему) в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент упаривают. Остаток кристаллизуют из этилацетата. Продукт отфильтровывают, промывают 2,2'-оксиспропаном и сушат, получая 2,6 ч. (54%) 2-этил-5-(1H-имидазол-1-илметил)-1-метил-1H-бензимидазола, т.пл. 127,3°C (соединение 1).

Аналогично получают соединения 2-20, приведенные в табл. 3.

Аналогично получают 5-[(3-фторфенил)-(1H-имидазол-1-ил)метил]-2-метил-1H-бензимидазол, т.пл. 128,8°C (соединение 21), и 5-[(3-фторфенил)-(1H-имидазол-1-ил)метил]-1H-бензимидазол, т.пл. 85,6°C (соединение 22).

**Пример 8.** Смесь 7,5 ч. 1H-имидазола, 12,6 ч. 2-метил- $\alpha$ -фенил-1H-бензимидазол-5-метанолметансульфоната (сложный эфир) и 30 ч. ацетонитрил перемешивают и кипятят 18 ч. Реакционную смесь упаривают. Прибавляют

воду и отделяют маслянистый слой, который растворяют в дихлорметане. Его высушивают, отфильтровывают и упаривают. Остаток очищают дважды колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь трихлорметана, метанола и метанола, насыщенного аммиаком (95:5:5 по объему). Собирают чистые фракции и упаривают элюент. Остаток далее очищают жидкостной *reversed phase* хроматографией (ФКХ), используя смесь 60%-ного метанола, содержащего 0,8% N-(1-метилэтил)-2-пропанамина и 50% воды, содержащей 0,5% ацетата аммония. Собирают чистые фракции и упаривают элюент, получая после высушивания в вакууме в течение 12 ч при 95°C 1,8 ч. (15%) 5-[(1H-имидазол-1-ил)фенилметил]-2-метил-1H-бензимидазола, т.пл. 118,4°C (соединение 23).

**Пример 9.** Смесь 6,35 ч. 5-(хлорометил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-она, 11,9 ч. 1H-имидазола и 135 ч. N,N-диметилформамида перемешивают ночь при 80°C. Содержимое упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, используя как элюент смесь трихлорметана и метанола (80:20 по объему).

Чистые фракции собирают и упаривают элюент. После стояния в течение суток при комнатной температуре остаток твердеет. Продукт растворяют в порошок и перемешивают с ацетонитрилом. Продукт отфильтровывают и очищают колоночной хроматографией на силикагеле, используя как элюент смесь трихлорметана и метанола (87:13 по объему). Собирают чистые фракции и упаривают элюент. Остаток сушат в нисолете Фишера при 130°C, получая 0,75 ч. (10%) 1,3-дигидро-5-[(1H-имидазол-1-илметил)-2H-бензимидазол-2-она], т.пл. 254,5°C (соединение 24).

**Пример 10.** Раствор 0,7 ч. метил-5-[(1H-имидазол-1-илметил)-1H-бензимидазол-2-карбоксилата в 2,7 ч. 1 н. раствора гидроксида натрия перемешивают 3 ч при 20°C. После добавления этанола содержимое упаривают до суха при 60°C. Остаток переносят в 2-пропанол. Продукт отфильтровывают и сушат 1 ч при 80°C, получая 0,7 ч. (94,8%) полугидрата 5-[(1H-имидазол-1-илметил)-1H-бензимидазол-2-карбоксилата натрия, т.пл. 253,3°C (соединение 25).

Аналогично получают 5-[1-(1H-имидазол-1-ил)этил]-1H-бензимидазол-2-карбоксилат натрия, т.пл. 245,6°C (соединение 26).

**Пример 11.** Аналогично методикам примеров 7 - 9 получают следующие соединения:

5-[(1H-имидазол-1-ил)-(2-тиенил)-метил]-2-(4-тиазолил)-1H-бензимидазол, т.пл. 188°C (соединение 27);

4-(1H-имидазол-1-илметил)-2-метил-1H-бензимидазол, т.пл. 140°C (соединение 28);

5-[(5-бром-2-фуранил)-(1H-имидазол-1-ил)метил]-1H-бензимидазолэтандиоат (2:3), т.пл. 116°C (соединение 29);

5-[(2-фуранил)-(1H-имидазол-1-ил)-метил]-1H-бензимидазол, т.пл. 151°C (соединение 30);

2-(4-фторфенил)-5-[1-(1H-имидазол-1-ил)гептил]-1H-бензимидазол, т.пл. 122°C (соединение 31);

5-(1H-имидазол-1-илметил)-2-(3-пиридинилметил)-1H-бензимидазолтригидрохлорид, т.пл. 255°C (соединение 32);

(Е)-5-(1H-имидазол-1-илметил)-2-[2-(4-пиридинил)этинил]-1H-бензимидазол, т.пл. 234°C (соединение 33);

5-(1H-имидазол-1-илметил)-2-(2-тиенил)-1H-бензимидазол, т.пл. 196°C (соединение 34);

2-[2-(1H-имидазол-5-ил)этинил]-5-(1H-имидазол-1-илметил)-1H-бензимидазолтригидрохлорид, т.пл. 237°C (соединение 35);

5-[(1H-имидазол-1-ил)фенилметил]-2-(4-метоксифенил)-1H-бензимидазол, т.пл. 237°C (соединение 36);

3-[5-(1H-имидазол-1-илметил)-1H-бензимидазол-2-ил]хинолин, т.пл. выше 300°C (соединение 37);

3-[5-(1H-имидазол-1-илметил)-1H-бензимидазол-2-ил]-2-пиридинамин, т.пл. 268°C (соединение 38);

2-(4-фторфенил)-5-[1-(1H-имидазол-1-ил)-4-метилбтил]-1H-бензимидазол, т.пл. 188°C (соединение 39);

5-[1-(1H-имидазол-1-ил)-3-метилбтил]-2-фенил-1H-бензимидазолдиоат (2:3), т.пл. 106°C (соединение 40);

5-[1-(1H-имидазол-1-ил)этил]-2-фенил-1H-бензимидазол, т.пл. 196°C (соединение 41);

5-(1H-имидазол-1-илметил)-1H-бензимидазол-2-метанолдигидрохлорид, т.пл. 241°C (соединение 42);

5-(1H-имидазол-1-илметил)-2-(1H-индол-3-илметил)-1H-бензимидазол, т.пл. 125°C (соединение 43);

5-(1H-имидазол-1-илметил)-2-[3-(2-тиенил)пропил]-1H-бензимидазолдигидрохлорид, т.пл. 220°C (соединение 44);  
 2-(дифторметил)-5-[1-(1H-имидазол-1-ил)этил]-1H-бензимидазол, т.пл. 141°C (соединение 45);  
 5-[(1H-имидазол-1-ил)фенилметил]-4-фенил-1H-бензимидазол-2-метанол, т.пл. 261°C (соединение 46);  
 5-[1-(1H-имидазол-1-ил)гептил]-2-(трифторметил)-1H-бензимидазолэтандиоат (2:3), т.пл. 96°C (соединение 47);  
 5-[(3-хлорфенил)-(1H-имидазол-1-ил)-метил]-1H-бензимидазол, т.пл. 108°C (соединение 48);  
 5-[(4-фторфенил)-(1H-имидазол-1-ил)метил]-1H-бензимидазол, т.пл. 104°C (соединение 49);  
 5-[бис-(1H-имидазол-1-ил)метил]-1H-бензимидазол, т.пл. 74°C (соединение 50);  
 5-[(2,4-дихлорфенил)-(1H-имидазол-1-ил)метил]-1H-бензимидазол, т.пл. 122°C (соединение 51);  
 5-[(1H-имидазол-1-ил)-(3-метилфенил)метил]-1H-бензимидазол, т.пл. 105°C (соединение 52);  
 5-[циклопропил-(1H-имидазол-1-ил)-метил]-1H-бензимидазол, т.пл. 74°C (соединение 53);  
 5-[(1H-имидазол-1-ил)-(4-метоксифенил)метил]-1H-бензимидазол, т.пл. 111°C (соединение 54);  
 6-(1H-имидазол-1-илметил)-1-(фенилметил)-1H-бензимидазол, т.пл. 143°C (соединение 55);  
 6-(1H-имидазол-1-илметил)-1-(2-фенилэтил)-1H-бензимидазолдигидрохлорид, т.пл. 270°C (соединение 56);  
 1-циклогептил-6-(1H-имидазол-1-илметил)-1H-бензимидазол, т.пл. 95°C (соединение 57);  
 5-[(1H-имидазол-1-ил)фенилметил]-1H-бензимидазол, т.пл. 186°C (соединение 58);  
 5-[(1H-имидазол-1-ил)фенилметил]-2-метокси-1H-бензимидазол, т.пл. 110°C (соединение 59);  
 2-(фторметил)-5-[1-(1H-имидазол-1-ил)-2-метилпропил]-1H-бензимидазолэтандиоат (1:1), т.пл. 192°C (соединение 60);  
 5-[(3-хлорфенил)-(1H-имидазол-1-ил)метил]-2-метил-1H-бензимидазол, т.пл. 117°C (соединение 61);  
 5-[(1H-имидазол-1-ил)-(3-пиридинил)метил]-2-метил-1H-бензимидазолмо-

ногидрат, т.пл. 131,2°C (соединение 62);  
 5-[(1H-имидазол-1-ил)-2-(тиенил)-метил]-2-метил-1H-бензимидазол, т.пл. 109°C (соединение 63);  
 5-[(1H-имидазол-1-ил)фенилметил]-2-(фенилметил)-1H-бензимидазол, т.пл. 190°C (соединение 64);  
 5-[(1H-имидазол-1-ил)фенилметил]-2-октил-1H-бензимидазолэтандиоат (2:5), т.пл. 115°C (соединение 65);  
 2-этил-4-[5-(1H-имидазол-1-илметил)-1H-бензимидазол-2-ил]-бензоат, т.пл. 213°C (соединение 66);  
 2-циклопропил-5-(1H-имидазол-1-илметил)-1H-бензимидазол, т.пл. 184°C (соединение 67);  
 5-[(1H-имидазол-1-ил)фенилметил]-2-(4-метилфенил)-1H-бензимидазолдигидрохлорид, т.пл. 205°C (соединение 68);  
 2-(2-фуранил)-5-[(1H-имидазол-1-ил)фенилметил]-1H-бензимидазолдигидрохлорид, т.пл. 211°C (соединение 69);  
 2,5-бис-(1H-имидазол-1-илметил)-1H-бензимидазолтригидрохлорид, т.пл. 254°C (соединение 70);  
 5-[(1H-имидазол-1-ил)фенилметил]-2-[3-(трифторметил)фенил]-1H-бензимидазол, т.пл. 182°C (соединение 71);  
 1-(циклогексилметил)-6-(1H-имидазол-1-илметил)-2-метил-1H-бензимидазол, т.пл. 139°C (соединение 72);  
 5-(1H-имидазол-1-илметил)-2-(3-пиридинил)-1-(3-пиридинилметил)-1H-бензимидазол, т.пл. 180°C (соединение 73);  
 (E)-2-[2-(2-фуранил)этирил]-5-[(1H-имидазол-2-ил)фенилметил]-1H-бензимидазол, т.пл. 135°C (соединение 74);  
 (E)-5-[(1H-имидазол-1-ил)фенилметил]-2-(2-фенилэтирил)-1H-бензимидазол, т.пл. 141°C (соединение 75);  
 6-(1H-имидазол-1-илметил)-2-(3-пиридинил)-1H-бензимидазол-1-ол, т.пл. 208°C (соединение 76);  
 5-(1H-имидазол-1-илметил)-1-метил-1H-бензимидазол-2-ол, т.пл. 207°C (соединение 77);  
 5-[(1H-имидазол-1-ил)фенилметил]-1H-бензимидазол-2-тиол, т.пл. 260°C (соединение 78);  
 2-этил-2-[3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]амино]тиоксометил]амино-2-пиридинил]-амино]этил]карбомат в виде остатка (соединение 79);

6-[(1H-имидазол-1-ил)фенилметил]-1-метокси-2-метил-1H-бензимидазол, т.пл. 118°C (соединение 80);

2-(4-фторфенил)-6-[(1H-имидазол-1-ил)фенилметил]-1-(1-метилэтокси)-1H-бензимидазол, т.пл. 147°C (соединение 81);

2-(4-фторфенил)-6-[(1-(1H-имидазол-1-ил)этил]-1-метокси-1H-бензимидазолмоногидрат, т.пл. 90°C (соединение 82);

2-(4-фторфенил)-6-[(1H-имидазол-1-ил)фенилметил]-1-(фенилметокси)-1H-бензимидазол, т.пл. 178°C (соединение 83);

2-(4-фторфенил)-6-[(1H-имидазол-1-ил)фенилметил]-1-(2-пропенилокси)-1H-бензимидазол, т.пл. 152°C (соединение 84);

2-(4-фторфенил)-6-[(1H-имидазол-1-ил)фенилметил]-1-(2-пропенилокси)-1H-бензимидазол, т.пл. 109,8°C (соединение 85);

2-(1H-имидазол-1-ил)-5-(1H-имидазол-1-илметил)-1H-бензимидазол, т.пл. 226°C (соединение 86);

5-[(1H-имидазол-1-ил)фенилметил]-1H-бензимидазол-2-ил]фенилметанон, т.пл. 223°C (соединение 87);

метил-5-[1-(1H-имидазол-1-ил)этил]-1H-бензимидазол-2-карбоксилат, т.пл. 162°C (соединение 88);

1-циклопентил-6-(1H-имидазол-1-илметил)-1H-бензимидазол, т.пл. 122,6°C (соединение 89);

1-циклогексил-6-(1H-имидазол-1-илметил)-1H-бензимидазол, т.пл. 143,4°C (соединение 90);

5-(1H-имидазол-1-илметил)-2-фенил-1-(3-пиридинилметокси)-1H-бензимидазолмоногидрат, т.пл. 118,2°C (соединение 91);

1-(циклогексилметокси)-6-(1H-имидазол-1-илметил)-2-фенил-1H-бензимидазол, т.пл. 131,0°C (соединение 92);

6-(1H-имидазол-1-илметил)-1,2-дифенил-1H-бензимидазол, т.пл. 169,9°C (соединение 93);

5-(1H-имидазол-1-илметил)-2-фенил-1-(2-тиенилметокси)-1H-бензимидазол, т.пл. 123,5°C (соединение 94);

1-(циклопропилметил)-6-(1H-имидазол-1-илметил)-1H-бензимидазол, т.пл. 107,4°C (соединение 95);

5-[(3-хлорфенил)-(1H-имидазол-1-ил)метил]-1H-бензимидазолмоногидрохлорид, т.пл. 200,2°C (соединение 96);

2-(2-фторфенил)-5-[(1H-имидазол-1-илметил)фенилметил]-1H-бензимидазол-этандиоат (2:3), т.пл. 112,5°C (соединение 97);

5-[(1H-имидазол-1-ил)фенилметил]-2-(трифторметил)-1H-бензимидазол, т.пл. 194,3°C (соединение 98);

5-[(3-фторфенил)-(1H-имидазол-1-ил)метил]-1H-бензимидазол, т.пл. 85,6°C (соединение 99).

Фармакологические примеры.

Полезные свойства, связанные с ингибированием биосинтеза андрогенных гормонов соединениями формулы (I), демонстрируются на следующих тестовых процедурах.

Пример 12. Тест микросом семенных свиных.

Например, можно анализировать спектральные изменения в спектре цитохрома P-450 (цит. P=450), которые указывают на взаимодействие соединений формулы (I) с изоцимами цит. P-450 в изолированных субклеточных фракциях, таких как, например, микросомы свиных семенных, микросомы коры надпочечника и митохондрии коры надпочечника быка. Свиные ( $\leq 21$  день) образцы получают кастрацией. Образцы декансулируют, измельчают в 0,15 M растворе KCl, промывают и гомогенизируют в двух объемах (по отношению к исходному объему) 0,25 M раствора сахарозы, содержащей 20 ммоль KCl, 1 ммоль ЭДТК (этилендиаминотетраусная кислота) и 20 ммоль трис-буфера (pH 7,4). Гомогенизат центрифугируют (1500 г гранул за 10 мин), а также центрифугируют надосадочную жидкость (10000 г за 20 мин), свободную от клеток. Осадившуюся митохондриальную фракцию удаляют, и собирают посредством центрифугирования (105000 г за 60 мин) микросомальные мембраны. Осадок после центрифугирования, содержащий микросомальные мембраны, суспендируют в калийфосфатном буфере (pH 7,4) и хранят при -80°C. Содержание цит. P-450 определяют по расчету отличительных признаков в спектре после восстановления оксидом углерода, используя  $91 \text{ см}^{-1} \text{ мМ}^{-1}$  в качестве коэффициента эстинкции. Для расчета содержания цит. P-450 используют инкремент поглощения между 450 и 450 нм.

Взаимодействие соединений формулы (I) с цит. P-450 в изолированной мем-

бранной фракции устанавливают по анализу спектральных изменений цит. Р-450, вызванных данным соединением. Мембранные фракции разбавляют 0,1М калийфосфатным буфером (рН 7,4) для получения содержания цит. Р-450 0,1 нмоль/мл. Суспензию делят между эталонной и испытуемой кюветами. Устанавливают базовую линию равномерного поглощения света. Возрастающие концентрации соединения формулы (I), растворенного в диметилсульфоксиде (ДМСО), помещают в испытуемую кювету, при этом в эталонную кювету добавляют такие же количества ДМСО. Изоцимы изоферменты цит. Р-450 восстанавливают несколькими гранулами дитионита натрия. Кюветы продувают СО в течение 30 с плотно закрывают. После прибавления восстановителя, дитионита, и насыщения СО восстановленным цит. Р-450 - СО-комплекс дает типичный спектр с пиком поглощения в области 450 нм. Однако, когда изоцимы цит. Р-450 вводят в контакт с соединением формулы (I) до восстановления и насыщения СО, наблюдают только небольшой пик поглощения при 450 нм после барбатирования СО. Полученное таким образом различие в спектре фиксируют 30 с после прибавления восстановителя. Посредством оценочной нелинейной регрессивной процедуры создают сигноидальную модель типа доза - ответ для индивидуальных наблюдений и определяют соответствующие IC<sub>50</sub> значения (50%-ное уменьшение в высоте пика *soget*-полосы восстановленного СО-комплекса). Упомянутые значения для ряда соединений формулы (I) приведены в табл. 4.

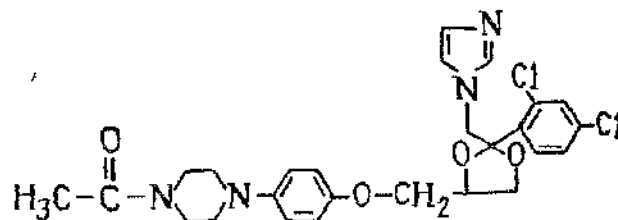
**Пример 13.** Тестостерон в тестах.

Самцам крыс вводят орально тестовое соединение в виде раствора или суспензии в водной среде. Через 1 ч после введения данного лекарства или плацебо вводят внутримышечно гормон-аналог, выделяющий гормон образования желтого тела, и внутривенно анестезирующий препарат. Спустя 2 ч после орального введения тестового вещества крыс обезглавливают и отбирают кровь из гепарии. Концентрации тестостерона и плазме рассчитывают стандартными радиоиммунологическими методами: 50%-ное торможение относительно значения для плацебо рассматривают в качестве критерия торможения активности тестостерона. ЕД<sub>50</sub> значения определяют анализом проб. Упомянутые значения ЕД<sub>50</sub> для ряда соединений формулы (I) приведены в табл. 4 (результаты в табл. 4 даны не в целях ограничения области изобретения, а только для того, чтобы подтвердить примером полезные фармакологические свойства всех соединений формулы (I)).

**Пример 14.** Сравнительные опыты *in vivo*.

Самцам собак вводят орально 2,5 мг/кг испытуемого соединения. Через 8 ч после введения испытуемого соединения берут кровь и соотносят ее на гепарине. После этого определяют концентрацию тестостерона стандартными иммунологическими методами. Величины торможения в процентах по сравнению с инертным средством для предлагаемых соединений приведены в табл. 5.

**Торможение выделения тестостерона** через 8 ч после орального введения известного соединения кетоконазола

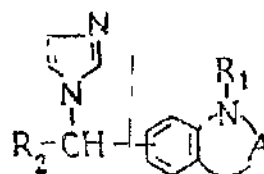


в количестве 2,5 мг/кг составляет 13%.

Фармакологические данные, приведенные в табл. 4 свидетельствуют об активности всех предлагаемых соединений в отношении торможения выделения тестостерона. В то же время данные табл. 5 свидетельствуют о более высокой активности предлагаемых соединений по сравнению с известным соединением кетоконазолом, который является эффективным ингибитором стероидов.

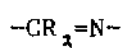
**Формула изобретения**

Способ получения производных (1H-имидазол-1-илметил)-замещенного бензимидазола общей формулы

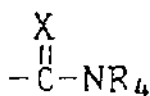


I

где  $R_2$  - водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкил, фенил, необязательно замещенный двумя заместителями, выбранными из гало-,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкилоксикарбонила, карбоксилата или  $C_1$ - $C_4$ -алкилокси, тиенилфуранил, галофуранил, имидазоллил или пиридинил,  $R_1$  - водород,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкил, фенил,  $C_1$ - $C_6$ -алкил, необязательно замещенный фенилом,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкилом или пиридинилом, гидроксид,  $C_1$ - $C_4$ -алкилокси, необязательно замещенный фенилом,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкилом, пиридинилом и тиенилом,  $C_3$ - $C_4$ -алкилокси, необязательно замещенный фенилом, или  $C_3$ - $C_6$ -алкилокси,  $A$  - двухвалентный радикал, имеющий формулу



(a)



(b)

где атом углерода в двухвалентном радикале (a) или (b) присоединен к  $-NR_4$ ;

$R_3$  - водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил, замещенный тремя атомами галоида,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкил, фенил, необязательно замещенный галоидом,  $C_1$ - $C_4$ -алкилокси,  $C_1$ - $C_4$ -алкилоксикарбонил, карбоксил, трифторметил, или тиазоллил, тиенил, фуранил, пиридинил, аминопиридинил, хинолил,  $C_1$ - $C_{10}$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -алкил, замещенный фенилом,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкилом, пиридинилом, индолинилом, тиенилом, имидазоллилом или гидроксидом,  $C_1$ - $C_4$ -алкилокси,  $C_3$ - $C_4$ -алкил, необязательно замещенный фенилом, пиридинилом, фуранилом или имидазоллилом, или  $\alpha$ -фенилметанол,

$X$  - кислород или сера,

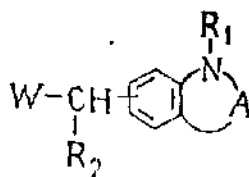
$R_4$  - водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или бензил;

или их фармацевтически приемлемых солей кислоты, или солей металлов, или стереоизомеров, отличающихся тем, что 1H-имидазол формулы



II

или его соль щелочного металла N-алкилируют бензимидазолом общей формулы

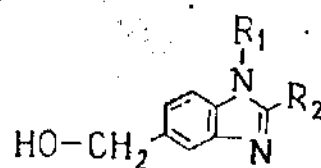


III

где  $W$  - реакционноспособная отщепляемая группа,

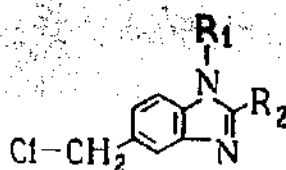
в среде инертного растворителя, в случае необходимости в присутствии основания, и выделяют целевой продукт или, при необходимости, O-алкилируют соединение общей формулы (I), имеющее гидроксильный радикал, соответствующим алкилирующим агентом в присутствии основания такого, как гидрид натрия, гидроксид натрия или метоксид натрия или превращают соединение общей формулы (I), содержащее группу сложного эфира, в соответствующую карбоновую кислоту путем обработки соединения общей формулы (I) раствором щелочи или кислоты или превращают карбоновую кислоту в соответствующий сложный алкиловый эфир путем последующей обработки исходного соединения общей формулы (I) тионилхлоридом и метоксидом натрия в метаноле и, в случае необходимости, превращают полученные соединения формулы (I) в фармацевтически приемлемую соль кислоты путем обработки соответствующей кислотой или соль металла путем обработки основанием, или превращают кислотную соль в свободное основание путем обработки щелочью или кислотой, или получают стереохимически изомерные формы соединений общей формулы (I).

Т а б л и ц а 1



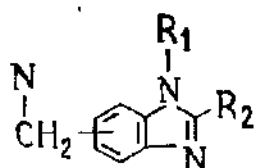
Продукт	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Вещество	Т.пл., °C
5	H	CH <sub>3</sub>	HCl	200
6	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	220
7	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Основание	-
8	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	—"	-
9	CH <sub>3</sub> OH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	—"	34,8
10	CH <sub>3</sub>	H	—"	152,3
11	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	—"	148
12	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	HCl	234,8
13	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	HCl	-
14	CH <sub>3</sub>	C	Основание	-

Т а б л и ц а 2



Продукт	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Вещество	Т.пл., °C
17	H	CH <sub>3</sub>	HCl	205
18	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	228
19	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	HCl	-
20	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	HCl	-
21	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl	204
22	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	HCl	165,6
23	CH <sub>3</sub>	H	HCl · 1/2H <sub>2</sub> O	169,3
24	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	210,7
25	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	HCl	-
26	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	HCl	-
27	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	HCl	-

Т а б л и ц а 3



Соединение	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Вещество	Положение	T <sub>пл.</sub> , °C
2	N-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	1, 1/2 (COOH) <sub>3</sub>	5	194,6
3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Основание	5	185,3
4	H	CH <sub>3</sub>	—	5	158,3
5	N-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	—	5	100,9
6	N-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—	5	115,5
7	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—	5	174,2
8	CH <sub>3</sub>	N-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	—	5	113,2
9	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2 HCl	5	203,8
10	H	N-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2(COOH) <sub>2</sub> · 1/2 H <sub>2</sub> O	5	132,0
11	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2(COOH) <sub>2</sub>	5	168,4
12	N-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2 HCl · H <sub>2</sub> O	5	141,5
13	N-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3-Пиридирил	3(COOH) <sub>2</sub> · H <sub>2</sub> O	5	119,1
14	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Основание	5	218,4
15	OSCH <sub>3</sub>	H	2 HCl · H <sub>2</sub> O	6	163,3
16	H	H	2 HCl	4	267,9
17	H	3-Пиридирил	3 HCl	4	261,0
18	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Основание	4	229,8
19	CH <sub>3</sub>	H	—	5	135,2
20	CH <sub>3</sub>	C	—	5	124,8

Т а б л и ц а 4

Продолжение табл. 4

Соединение	Цит. Р-450 IC <sub>50</sub> значения, моль	Тестостерон, ED <sub>50</sub> , мг/кг
1	2	3
58	0,3	<10
77	1,1	<2,5
63	0,2	2,5
49	0,2	—
51	0,2	—

1	2	3
48	0,2	2,5
61	0,1	2,5
52	0,1	—
54	0,1	—
68	0,2	<2,5
36	0,5	<2,5
97	0,3	<2,5
43	—	2,5

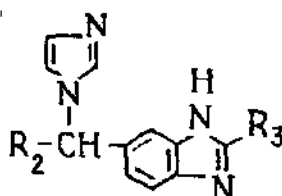
Продолжение табл.4

1	2	3
38	0,6	2,5
59	0,2	2,5
80	0,1	2,5
39	0,11	-
31	0,11	-
41	0,095	-
47	0,085	-

Продолжение табл.4

1	2	3
82	0,073	2,5
27	0,17	<2,5
45	0,32	2,5
87	0,33	-
29	0,15	-
55	0,43	<2,5

Т а б л и ц а 5



Соединение	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Торможение выделения тестостерона через 8 ч после введения испытуемого соединения в количестве 2,5 мг/кг, %
96	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H-	82
97	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2F-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	88
98	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CF <sub>3</sub> -	65
99	3F-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H-	67

Составитель Г. Жукова

Редактор И. Дербак

Техред М. Моргентал

Корректор Н. Эрдейи

Заказ 2139

Тираж 243

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

