



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1162372 A**

4(51) C 07 D 233/64 // A 61 K 31/415

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(21) 3385206/23-04

(22) 04.02.82

(31) 81/03620

(32) 05.02.81

(33) Великобритания

(46) 15.06.85. Бюл. № 22

(72) Арто Йоханнес Карьялайнен, Кауко
Ойва Антеро Куркела, Сеппо Сулеви
Леннарт Пархи (Финляндия)

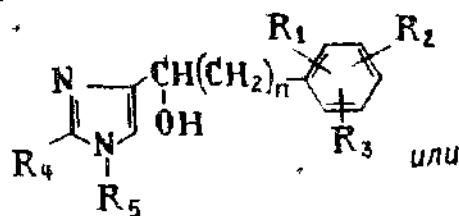
(71) Фармос Ихтюмя Ой (Финляндия)

(53) 547.781.785.07(088.8)

(56) Общий практикум по органической
химии. Под ред. А.Н.Коста. М., Мир,
1965, с. 487-493.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
ЗАМЕЩЕННОГО ИМИДАЗОЛА ИЛИ ИХ ГИДРО-
ХЛОРИДОВ.

(57) Способ получения производных
замещенного имидазола общей формулы I

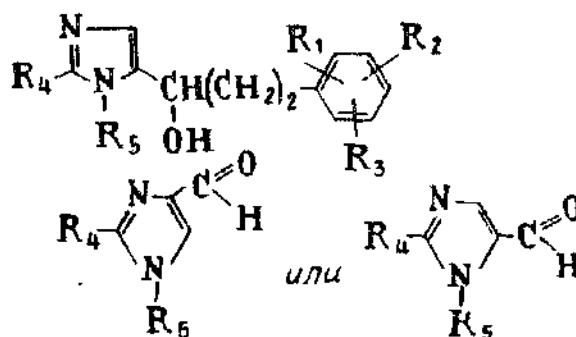


где R_1 , R_2 и R_3 - попарно одинаковы
или различны и обозначают водород,
метил или хлор, причем всегда один
из радикалов R_1 , R_2 или R_3 - водо-
род или все три радикала R_1 , R_2 и
 R_3 - одновременно водород;

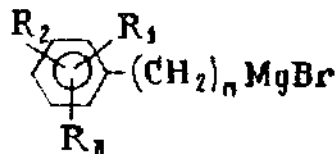
R_4 - водород, C_1 - C_4 -алкил нор-
мального строения или фенил;

R_5 - водород, C_1 - C_4 -алкил нор-
мального строения, незамещенный или
4-хлор- или 4-метилзамещенный бен-
зил, причем всегда один из радикалов
 R_4 или R_5 - водород,

$n = 0-4$, причем при $n = 0$, $R_4 = R_5 = R_2 =$
 H , R_4 или R_5 - не метил,
или их гидрохлоридов, о т л и ч а ю -
щ и й с я тем, что альдегид общей
формулы II



где R_4 и R_5 имеют указанные значения,
подвергают взаимодействию с арилал-
килмагниибромидом общей формулы III

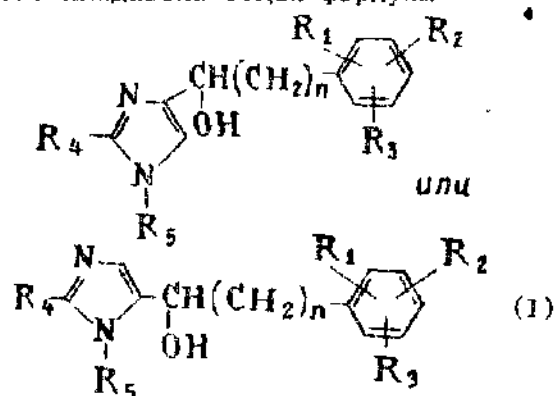


где R_1 , R_2 , R_3 и n имеют указанные
значения, с выделением целевого про-
дукта в свободном виде или в виде
гидрохлоридов.

(19) **SU** (11) **1162372 A**

ИЗДАНИЕ

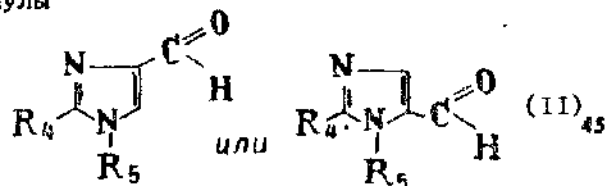
Изобретение относится к способу получения новых производных замещенного имидазола общей формулы



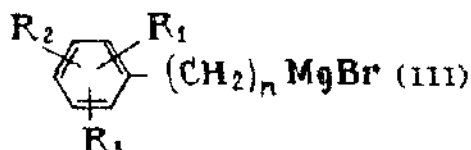
где R_1 , R_2 и R_3 попарно одинаковы или различны и обозначают водород, метил или хлор, причем всегда один из радикалов R_1 , R_2 и R_3 - водород или все три радикала R_1 , R_2 и R_3 - одновременно водород; R_4 - водород, C_1 - C_4 -алкил нормального строения или фенил; R_5 - водород, C_1 - C_4 -алкил нормального строения, незамещенный или 4-хлор- или 4-метилзамещенный бензил, причем всегда один из радикалов R_4 или R_5 - водород; $n = 0-4$, причем при $n = 0$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$, R_4 или R_5 - не метил, или их гидрохлоридов, обладающих антигипертензивной или антимикробной активностью.

Цель изобретения - способ получения соединений общей формулы (I) или их гидрохлоридов, обладающих антигипертензивной или антимикробной активностью.

Поставленная цель достигается тем, что согласно способу, заключающемуся в том, что альдегид общей формулы



где значения R_1 и R_2 имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с арилалкилмагниибромидом формулы



где значения R_1 , R_2 , R_3 и n имеют указанные значения,

с выделением целевого продукта в свободном виде или в виде гидрохлоридов.

В приведенных ниже примерах, где даются 1H ЯМР-спектры, их снимают на приборе К 24 фирмы Перкин-Эльмер с применением в качестве внешнего стандарта тетраметилсилана, от которого ведется отсчет представленных химических сдвигов (δ , часть на миллион). Буквы s, d, t, m применяют для обозначения соответственно синглета, дублета, триплетта и мультиплетта. В этой же связи указано и число атомов водорода. Соединения, указанные в виде оснований, снимают в дейтерированном метаноле, дейтерированном ацетоне или дейтерированном хлороформе, в то время как спектры соединений, указанных в виде гидрохлоридов, снимают в окиси дейтерия. Представленные спектры ЯМР ^{13}C снимают на приборе фирмы Bruker WB-80 DS.

Пример 1. 4-[1-(2,6-диметилфенил)гидроксиметил]-2-этилимидазол.

6,12 г сухих стружек магния покрывают 100 мл сухого тетрагидрофурана (ТГФ). Смесь нагревают до кипения и затем прибавляют по каплям 46,7 г 1-бром-2,6-диметилбензола в 100 мл сухого ТГФ со скоростью, обеспечивающей небольшое вскипание смеси. После окончания прибавления реакционную смесь кипятят еще 30 мин, затем охлаждают до $50^\circ C$ и медленно небольшими порциями прибавляют 10,45 г 2-этил-4-имидазолальдегида. По окончании прибавления смесь кипятят 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждают и выливают в 200 мл холодной воды, содержащей 20 мл концентрированной соляной кислоты. Часть ТГФ отгоняют до небольшого объема, отогнанный ТГФ заменяют водой и полученную смесь промывают дважды 50 мл хлороформа. Водный слой подщелачивают до pH 8 едким натром, выпавший осадок промывают водой и добавляют к 100 мл 4 н. раствора едкого натра, после чего смесь сильно перемешивают в течение часа. Осадок отфильтровывают, промывают несколько раз водой и высушивают. После перекристаллизации сырого продукта из смеси этанола с водой получают 7,8 г продукта с т.пл. $164-166^\circ C$.

Спектр ЯМР (1H): 1,25 (t, 3H); 2,33 (s, 6H); 2,61 (q, 2H); 4,86 (s,

1H+N₂O); 6,22 (s, 1H); 6,36 (s, 1H); 7,00 (s, 3H). Спектр ЯМР (¹³C): 13,25 (q, 1C); 20,91 (q, 2C); 22,36 (t, 1C); 67,49 (d, 1C); 118,17 (d, 1C); 128,25 (s, 2C); 129,95 (d, 2C); 138,06 (d, 1C); 139,03 (s, 1C); 139,33 (s, 1C); 151,321 (s, 1C).

Пример 2. 4-[α-(2,6-диметилфенил)гидроксиметил]-2-н-бутилимидазол.

Воспроизведена методика примера 1 за исключением того, что вместо 2-этил-4-имидазолальдегида берут 2-н-бутил-4-имидазолальдегид. Т.пл. полученного основания 152-156°C.

Пример 3. 4-[2-(2,6-диметилфенил)-1-гидроксиэтил]-2-метилимидазол.

Повторена методика примера 1 за исключением того, что в качестве исходных соединений берут 2-метил-4-имидазолальдегид и (2,6-диметилфенил)бромэтан. Спектр ЯМР (¹H): 2,27 (s, 6H); 2,35 (s, 3H); 3,16 (m, 2H); 4,68 (m, 2H); 6,65 (s, 1H); 6,98 (s, 3H).

Пример 4. 4-[α-(2,6-диметилфенил)гидроксиметил]-2-фенилимидазол.

Воспроизведена методика примера 1 за тем исключением, что используют 2-фенил-4-имидазолальдегид. Т.пл. полученного основания 181-183°C.

Спектр ЯМР (¹H): 2,37 (s, 6H); 4,96 (s, 1H+N₂O); 6,34 (d, 1H); 6,80 (d, 1H); 7,02 (s, 3H); 7,35 (m, 3H); 7,86 (m, 2H).

Пример 5. 4-[α-(2,6-диметилфенил)гидроксиметил]-2-метилимидазол.

Воспроизведена методика примера 1 за исключением того, что используют 2-метил-4-имидазолальдегид. Полученное соединение имеет т.пл. 176-177°C.

Пример 6. 4-[α-(2,3-диметилфенил)гидроксиметил]-2-метилимидазол.

Воспроизведена методика примера 1 за исключением того, что в качестве исходных соединений используют 2-метил-4-имидазолальдегид и 2,3-диметил-1-бромбензол. Т.пл. полученного основания 176-178°C. Выход 68%.

Тем же методом получают, например, следующие соединения:

4-[3-(2,6-диметилфенил)-1-гидроксипропил]-2-этилимидазол с т.пл. (основание) 186-187°C,

4-[4-(2-хлорфенил)-1-гидроксипропил]-2-метилимидазол, т.пл. (гидрохлорид) 134-136°C,

4-[4-(2,6-дихлорфенил)-1-гидроксипропил]-2-метилимидазол, т.пл. (гидрохлорид) 150-151°C.

4-[5-(2,6-диметилфенил)-1-гидроксиэтил]-2-метилимидазол, т.пл. (основание) 112-115°C,

4-[α-(2,3-диметилфенил)гидроксиметил]-3-бензилимидазол, выход 55%, т.пл. (основание) 120-130°C, спектр ЯМР (¹H): 1,74 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 5,17 (q, 2H); 5,67 (s, 3H); 6,3 (s, 1H); 7,0-7,4 (m, 9H); спектр ЯМР (¹³C): 14,38; 20,37; 49,07; 64,72; 123,75; 125,42; 127,05; 127,99; 128,84; 129,20; 129,32; 133,44; 136,26; 136,62; 138,80; 139,22;

4-[α-(3-метилфенил)гидроксиметил]-3-бензилимидазол, выход 52%, т.пл. (основание) 128-131°C, спектр ЯМР (¹H): 2,25 (s, 3H); 5,02 (q, 2H); 5,59 (s, 1H); 6,50 (s, 1H); 6,9-7,3 (m, 9H); 7,22 (d, 1H);

4-[α-(бензил)гидроксиметил]-3-бензилимидазол, выход 63%, т.пл. (основание) 156-160°C, спектр ЯМР (¹H): 3,06 (d, 2H); 4,72 (t, 1H); 5,07 (s, 2H); 6,9-7,4 (m, 12H);

4-[α-(4-хлорфенил)гидроксиметил]-3-бензилимидазол, выход 61%, т.пл. (основание) 160-163°C, спектр ЯМР (¹H): 5,12 (q, 2H); 5,61 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 6,9-7,4 (m, 10H);

4-(3-фенил-1-гидроксипропил)-3-бензилимидазол, выход 59%, т.пл. (основание) 147-151°C, спектр ЯМР (¹H): 1,9-2,3 (m, 2H); 2,5-2,8 (m, 2H); 4,48 (t, 1H); 5,16 (s, 2H); 6,92 (s, 1H); 7,00-7,35 (m, 10H); 7,37 (s, 1H);

4-[3-(3,4-диметилфенил)-1-гидроксипропил]-3-бензилимидазол, выход 68%, т.пл. (гидрохлорид) 152,2-155°C, спектр ЯМР (¹H) (гидрохлорид): 1,9-2,2 (m, 2H); 2,19 (s, 6H); 2,55-2,75 (m, 2H); 4,60 (t, 1H); 4,95 (s, 2H); 5,48 (s, 2H); 6,75-7,10 (m, 3H); 7,1-7,5 (m, 5H); 7,54 (s, 1H); 8,99 (s, 1H);

4-[α-(2,3-диметилфенил)гидроксиметил]-3-(4-хлорбензил)имидазол, выход 52%, т.пл. (гидрохлорид) 204-209°C, спектр ЯМР (¹H) (гидрохлорид): 1,87 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 4,57 (s, 2H); 5,86 (s, 1H); 6,74 (s, 1H); 7,1-7,5 (m, 7H); 9,08 (d, 1H);

4-[α-(3-метилфенил)гидроксиметил]-3-(4-хлорбензил)имидазол, выход 59%, т.пл. (гидрохлорид) 179-182°C, спектр

ЯМР (^1H): 2,31 (s, 3H); 4,55 (широкая полоса, 2H); 5,41 (s, 2H); 5,78 (s, 1H); 6,98 (s, 1H); 7,0-7,4 (m, 8H); 8,86 (d, 1H);

4-(2-фенил-1-гидроксиэтил)-3-(4-хлорбензил)имидазол, выход 58%, т.пл. (основание) 184-188°C, спектр ЯМР (^1H): 3,04 (d, 2H); 4,36 (s, 2H); 4,70 (t, 1H); 5,21 (s, 2H); 6,9-7,4 (m, 10H); 7,66 (s, 1H);

4-[α -(4-хлорфенил)-гидроксиметил]-3-(4-хлорбензил)имидазол, выход 60%, т.пл. (гидрохлорид) 189-195°C, спектр ЯМР (^1H) (гидрохлорид): 4,58 (широкая полоса, 2H); 5,47 (s, 2H); 5,84 (s, 1H); 6,97 (q, 1H); 7,2-7,5 (s, 8H); 8,90 (s, 1H);

4-(3-фенил-1-гидроксипропил)-3-(4-хлорбензил)имидазол, выход 65%, т.пл. (основание) 135-137°C, спектр ЯМР (^1H): 1,9-2,3 (m, 2H); 2,6-2,8 (m, 2H); 4,42 (t, 1H); 5,10 (s, 2H); 6,85 (d, 1H); 6,9-7,3 (m, 1H);

4-[3-(3,4-диметилфенил)-1-гидроксипропил]-3-(4-хлорбензил)имидазол, выход 63%, т.пл. (основание) 126-130°C, спектр ЯМР (^1H): 1,8-2,3 (m, 2H); 2,20 (s, 6H); 2,5-2,8 (m, 2H); 4,35 (широкая полоса, 1H); 5,11 (s, 2H); 6,7-7,4 (m, 9H);

4-[α -(2,3-диметилфенил)-гидроксиметил]-3-(4-метилбензил)имидазол, выход 65%, т.пл. (гидрохлорид) 185-191°C, спектр ЯМР (^1H): 1,78 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 5,42 (s, 2H); 5,6 (широкая полоса, 1H); 5,99 (s, 1H); 6,63 (s, 1H); 7,0-7,4 (m, 7H); 8,72 (d, 1H);

4-[α -(3-метилфенил)гидроксиметил]-3-(4-метилбензил)имидазол, выход 57%, т.пл. (гидрохлорид) 152-155°C, спектр ЯМР (^1H) (гидрохлорид): 2,30 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 5,1 (широкая полоса, 1H); 5,31 (s, 2H); 5,85 (s, 1H); 6,96 (s, 1H); 7,12 (s, 8H); 8,52 (s, 1H);

4-(2-фенил-1-гидроксиэтил)-3-(4-метилбензил)имидазол, выход 59%, т.пл. (основание) 177-180°C, спектр ЯМР (^1H): 2,33 (s, 3H); 3,08 (d, 2H); 4,75 (t, 1H); 5,04 (s, 2H); 6,8-7,5 (m, 10H);

4-[α -(4-хлорфенил)гидроксиметил]-3-(4-метилбензил)имидазол, выход 59%, т.пл. (гидрохлорид) 199-202°C, спектр ЯМР (^1H): 2,34 (s, 3H); 4,89 (s, 2H); 5,43 (s, 2H); 5,88 (d, 1H);

7,17 (широкая полоса, 5H); 7,35 (s, 4H); 8,90 (d, 1H);

4-(3-фенил-1-гидроксипропил)-3-(4-метилбензил)имидазол, выход 66%, т.пл. (гидрохлорид) 156-159°C, спектр ЯМР (^1H): 1,8-2,3 (m, 2H); 2,3 (s, 3H); 2,5-2,8 (m, 2H); 4,5-4,8 (m, 1H); 5,42 (s, 2H); 7,0-7,4 (m, 10H); 8,7 (d, 1H);

4-[3-(3,4-диметилфенил)-1-гидроксипропил]-3-(4-метилбензил)имидазол, выход 70%, т.пл. (гидрохлорид) 159-163°C, спектр ЯМР (^1H): 1,8-2,3 (m, 2H); 2,23 (s, 6H); 2,35 (s, 3H); 2,5-2,7 (m, 2H); 4,5 (широкая полоса, 1H); 4,6-4,7 (m, 1H); 5,40 (s, 2H); 6,7-7,4 (m, 8H); 8,74 (d, 1H);

4-[3-(2,6-диметилфенил)-1-гидроксипропил]-3-бензилимидазол, выход 66%, т.пл. (гидрохлорид) 148-151°C, спектр ЯМР (^1H): 1,75-2,10 (m, 2H); 2,24 (s, 6H); 2,6-3,0 (m, 2H); 4,74 (t, 1H); 4,94 (s, 2H); 5,57 (s, 2H); 6,98 (s, 3H); 7,37 (s, 5H); 7,56 (s, 1H); 9,01 (d, 1H);

4-[2-(2,6-диметилфенил)-1-гидроксипропил]-3-бензилимидазол, выход 51%, т.пл. (основание) 184-187°C, спектр ЯМР (^{13}C): 20,19 (2C); 37,42, 49,28; 65,33; 126,63; 127,08; 127,48; 128,57; 128,87; 129,48; 135,35; 135,89; 137,13; 138,01; 138,83.

4-[3-(2,6-диметилфенил)-1-гидроксипропил]-3-этилимидазол, выход 61%, т.пл. (гидрохлорид) 178-179°C, спектр ЯМР (^{13}C) (гидрохлорид): 15,76; 19,95 (2C); 26,70; 36,00; 43,84; 64,67; 117,66; 126,78; 129,08; 136,23; 136,96; 138,60; 139,00;

4-[5-(2,6-диметилфенил)-1-гидроксипропил]-3-этилимидазол, выход 64%, т.пл. (гидрохлорид) 117-120°C, спектр ЯМР (^{13}C) (гидрохлорид): 15,77; 19,95 (2C); 27,215; 30,0; 30,45; 36,45; 43,80; 64,60; 117,70; 126,42; 128,96; 136,20; 136,68; 138,71; 140,10;

4-[2-(2,6-диметилфенил)-1-гидроксипропил]-3-этилимидазол, выход 66%, т.пл. (основание) 185-189°C, спектр ЯМР (^1H): 1,28 (t, 3H); 2,23 (s, 6H); 2,8-3,4 (m, 2H); 3,91 (q, 2H); 4,6-4,85 (m, 1H); 6,85 (s, 1H); 6,97 (s, 3H); 7,58 (s, 1H).

Антигипертензивные свойства производных имидазола общей формулы (I) исследуют следующими опытами.

Крысы фирмы Sprague-Dawley нормального веса сначала подвергают анесте-

зии под действием уретана. После этого бедренную артерию соединяют через полиэтиленовую трубочку с датчиком кровяного давления. Затем в бедренную вену вводят в виде инъекции испы- 5 туемое вещество и с помощью записывающего устройства регистрируют частоту пульса и кровяное давление.

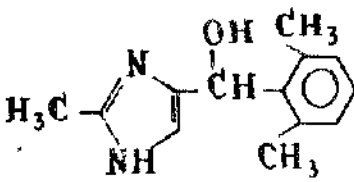
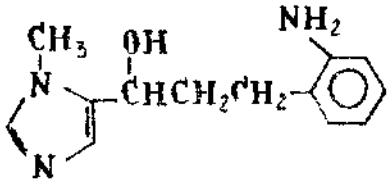
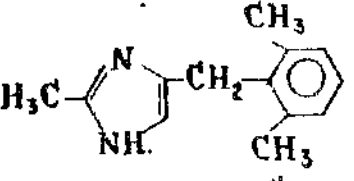
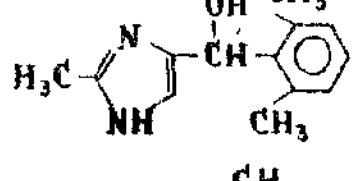
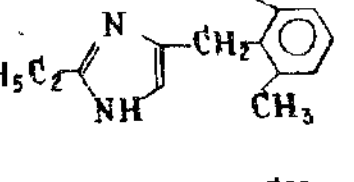
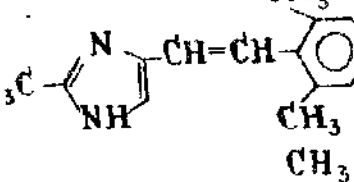
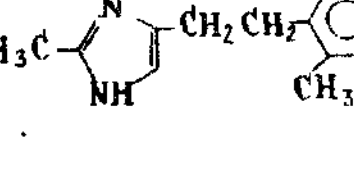
Противомикробную активность определяют *in vitro* согласно качественным 10 испытаниям на противомикробную и противогрибковую активность с использо-

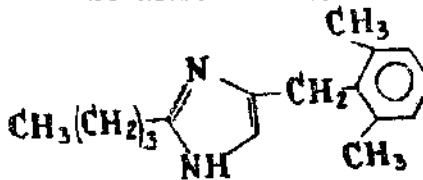
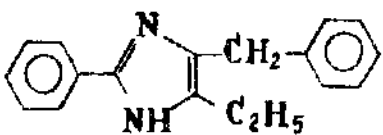
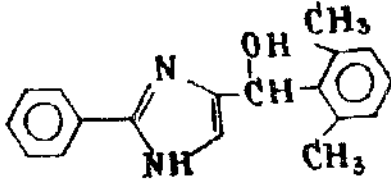
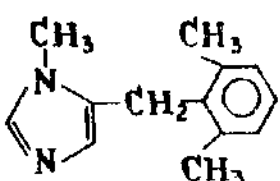
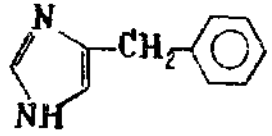
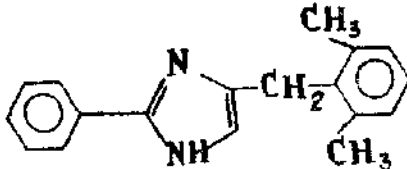
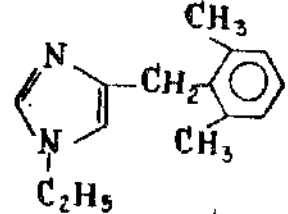
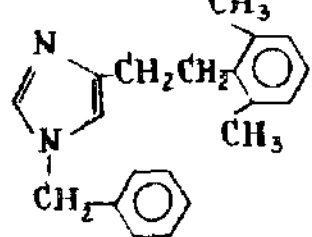
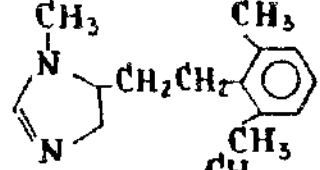
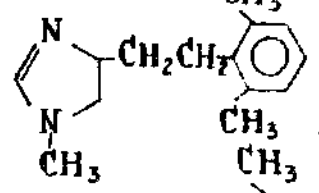
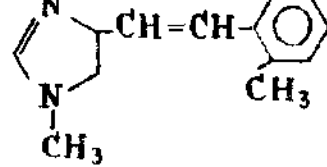
ванием диффузионного метода на агаре против следующих стандартных организмов: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*.

Таким образом, предлагаемый способ получения производных замещенного имидазола или их гидрохлоридов позволяет получить соединения, обладающие ценными фармакологическими свойствами.

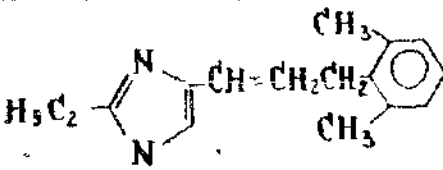
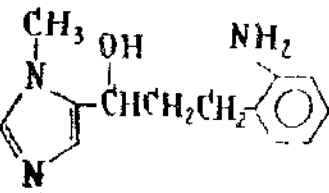
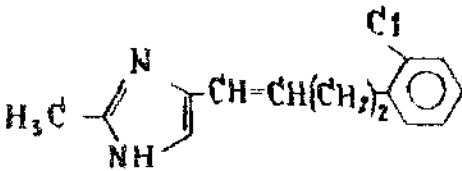
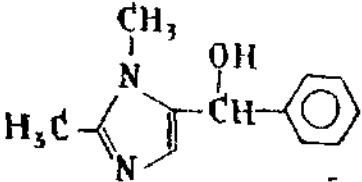
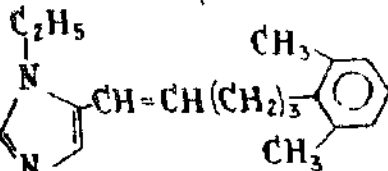
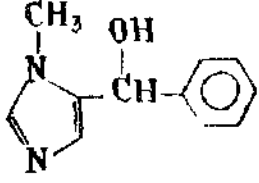
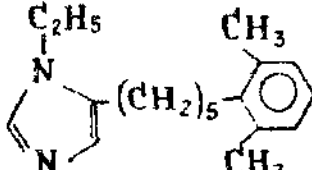
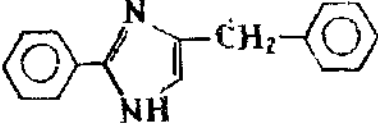
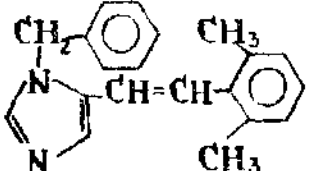
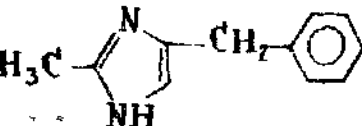
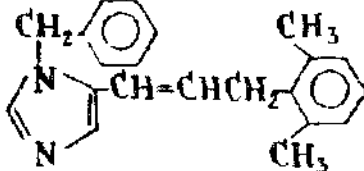
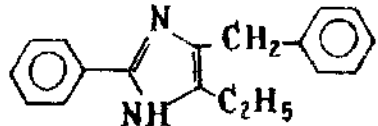
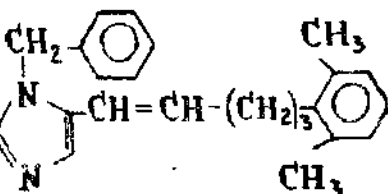
Т а б л и ц а 1

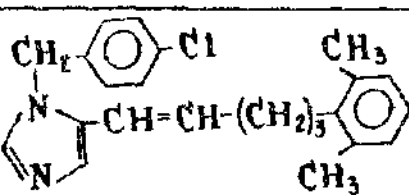
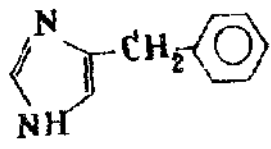
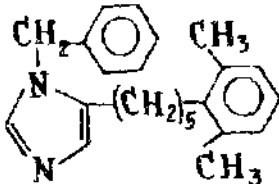
Антигипертензивная активность соединений общей формулы (I)

Предлагаемые соединения	Дозирование, мг/кг	Давление, %	Известные соединения аналогичной структуры
1	2	3	4
	0,01 (i.v.)	17	
	0,1-3 (i.v.)	24	Использование не описано
	1-10 (i.v.)	17	Использование не описано
	3 (i.v.)	10	Использование не описано
	10 (i.v.)	10	Использование не описано
	10 (i.v.)	25	Использование не описано

1	2	3	4
 <chem>CC(C)(C)C1=CN(Cc2cc(C)c(C)cc2)CNC1=NC3=CC=CC=C3</chem>	3-10 (i.v.)	18	 <chem>CC1=C(NC(=O)N1C2=CC=CC=C2)C3=CC=CC=C3</chem>
 <chem>CC(C)c1cc(C)c(Cc2nc(C3=CC=CC=C3)nc2O)c1</chem>	30 (i.v.)	20	Использование не описано
 <chem>CC1=CN(Cc2cc(C)c(C)cc2)CNC1=NC3=CC=CC=C3</chem>	0,03-3 (i.v.)	25	 <chem>c1ccc(cc1)C2=NC(=O)N(Cc3ccccc3)C2</chem>
			Использование не описано
 <chem>CC(C)c1cc(C)c(Cc2nc(C3=CC=CC=C3)nc2C4=CC=CC=C4)</chem>	0,3-3 (i.p.)	33	
 <chem>CC1=CN(Cc2cc(C)c(C)cc2)CNC1=NC3=CC=CC=C3</chem>	3-10 (i.v.)	34	
 <chem>CC(C)c1cc(C)c(Cc2nc(C3=CC=CC=C3)nc2C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5</chem>	10 (i.v.)	19	
 <chem>CC1=CN(Cc2cc(C)c(C)cc2)CNC1=NC3=CC=CC=C3</chem>	3-10 (i.v.)	22	
 <chem>CC1=CN(Cc2cc(C)c(C)cc2)CNC1=NC3=CC=CC=C3</chem>	0,1-10 (i.v.)	58	
 <chem>CC1=CN(Cc2cc(C)c(C)cc2)CNC1=NC3=CC=CC=C3</chem>	3 (i.v.)	27	

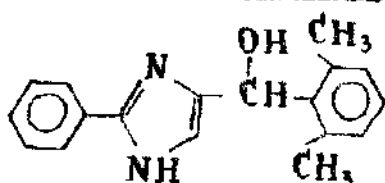
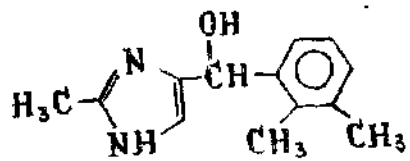
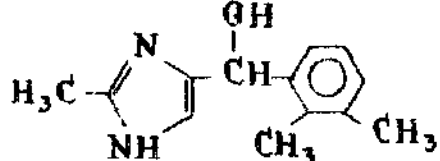
Противомикробная активность соединений общей формулы

Соединения по изобретению	Антимикробный эффект	Известные соединения аналогичной структуры
1	2	3
	Есть	
	—	<p>Использование не описано</p> 
	—	<p>Использование не описано</p> 
	—	<p>Использование не описано</p> 
	—	<p>Использование не описано</p> 
	—	<p>Использование не описано</p> 
	Есть	<p>Использование не описано</p>

1	2	3
	—	
	—	Использование не описано

Т а б л и ц а 3

Данные ЛД₅₀ при внутривенном применении общей формулы

Соединение	ЛД ₅₀ , мг/кг
	35
	50
	300

Составитель Н.Нарышкова

Редактор А.Долинич Техред Л.Микеш

Корректор С.Шекмар

Заказ 3979/57

Тираж 384

Подписное

ВНИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Глушская наб., д.4/5

Филиал ППП "Патент", г.Ужгород, ул.Проектная, 4