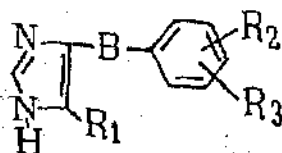




ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

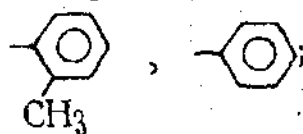
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

- (21) 3463047/23-04
(22) 09.07.82
(31) 81/21333
(32) 10.07.81
(33) FJ
(46) 30.06.86. Бюл. № 24
(71) Фармос Ихтюмя Ой (FJ)
(72) Арто-Иоханнес Карьялайнен, Кауко
Ойва Антеро Куркела и Эско Калерво
Похьяла (FJ)
(53) 547.781/785(088.8)
(56) Мищенко Т.Л., Вацуро К.В. Синте-
тические методы органической химии.
М.: Химия, 1982, с. 320, 146, 106.
(54)(57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА общей формулы



где при $B = \begin{array}{c} R_4 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_5 \end{array}$ R_1-H ;

R_2-H , 2-Cl, 2-CH₃,
4-C₂H₅;
 R_3-H , 3-CH₃, 4-CH₃,
6-CH₃;
 R_4-CH_3 , C₂H₅,

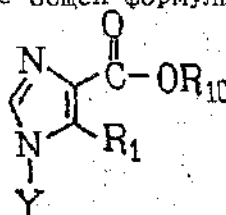


R_5-H , OH или $B = \begin{array}{c} CH_2 \\ || \\ -C- \end{array}$,

при $B = \begin{array}{c} R_6 \quad R_7 \\ | \quad | \\ -CH-CH- \end{array}$ R_1-H ;
 R_2-2-CH_3 ;
 R_3-6-CH_3 ;
 R_6-H , CH₃, CH₂CH₃;
 R_7-H , CH₃, CH₂CH₃,

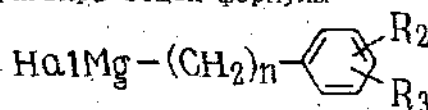
при $B = \begin{array}{c} R_8 \quad R_9 \\ | \quad | \\ -C=C- \end{array}$ R_1-H , CH₃;
 R_2-2-CH_3 , 2-Cl;
 R_3-6-CH_3 , 6-Cl;
 R_8-H , CH₃;
 R_9-H , CH₃,

отличающийся тем, что
соединение общей формулы



где R_1 имеет указанное значение;
 R_{10} - алкил или арил;
o у=H или бензил,

подвергают взаимодействию с реакти-
вом Гриньяра общей формулы

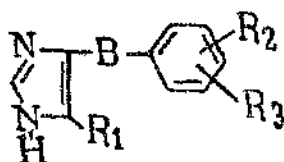


где R_2 , R_3 имеют указанные значения;
 $n = 0, 1$,

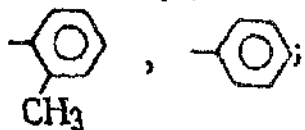
и получаемое соединение подвергают
гидрированию или, если необходимо,
вводят в реакцию с KHSO₄ и, если не-
обходимо, подвергают гидрированию
образовавшийся продукт.

ГПТК

Изобретение относится к новым производным имидазола общей формулы I



где при $B = \begin{array}{c} R_4 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_5 \end{array}$ $R_1 = H$;
 $R_2 = H, 2-Cl, 2-CH_3, 4-C_2H_5$;
 $R_3 = H, 3-CH_3, 4-CH_3, 6-CH_3$;
 $R_4 = CH_3, C_2H_5$;



$R_5 = H, OH$ или $B = \begin{array}{c} CH_2 \\ || \\ -C- \end{array}$

при $B = \begin{array}{c} R_6 \\ | \\ -CH- \\ | \\ R_7 \end{array}$ $R_1 = H$;
 $R_2 = 2-CH_3$;
 $R_3 = 6-CH_3$;
 $R_6 = H, CH_3, CH_2CH_3$;
 $R_7 = H, CH_3, CH_2CH_3$;

при $B = \begin{array}{c} R_8 \\ | \\ -C=C- \\ | \\ R_9 \end{array}$ $R_1 = H, CH_3$;
 $R_2 = 2-CH_3, 2-Cl$;
 $R_3 = 6-CH_3, 6-Cl$;
 $R_8 = H, CH_3$;
 $R_9 = H, CH_3$;

обладающих противогипертензивными свойствами.

Цель изобретения - синтез новых соединений, обладающих ценными свойствами.

Соединения общей формулы I и их нетоксичные соли могут быть использованы в качестве антигипертензивных средств для лечения млекопитающих.

Пример 1. 4-[α, α -Бис(-2-метилфенил)оксиметил]-5-метилимидазол.

4,9 г (0,2 моль) сухих стружек магния покрывают 50 мл сухого тетрагидрофурана. Смесь нагревают до кипения и раствор 34 г (0,2 моль) 2-бромтолуола в 50 мл сухого тетрагидрофурана добавляют по каплям при такой скорости, чтобы получить плавное течение реакции. После того как добавление закончено, реакционную смесь кипятят с обратным холодильником примерно 30 мин до

тех пор, пока магниевая стружка не будет больше вступать в реакцию. Реакционную смесь охлаждают до $\sim 50^\circ C$ и добавляют маленькими порциями 9,3 г метилового эфира 5-метил-4-имидазолкарбоновой кислоты. После завершения добавления смесь нагревают с обратным холодильником еще 2 ч и растворитель отгоняют с уменьшением примерно половины первоначального объема. Смесь охлаждают и сливают при перемешивании в 300 мл холодной воды, содержащей 15 мл концентрированной серной кислоты. Перемешивание продолжают еще 15 мин и затем смесь фильтруют. Осадок, отфильтрованный от кислотной воды, который является сульфатом соединения, экстрагируют хлороформом. После упаривания сырой продукт перекристаллизовывают из ацетона, т.пл. $169-171^\circ C$.

Пример 2. [α, α -Бис(2-метилфенил)оксиметил]имидазол.

Реагент Гриньяра получают из 68,4 г 0-бромтолуола и 9,6 г Mg-стружки в 20 мл ТГФ. К этому раствору добавляют 12,6 г метилового эфира 4-имидазолкарбоновой кислоты при $50^\circ C$ и реакционную смесь нагревают 5 ч. Смесь сливают в холодную воду, которая содержит 60 мл концентрированной HCl. Гидрохлорид продукта отфильтровывают, промывают хлороформом и перекристаллизовывают из изопропанола; выход 23 г (73%), т.пл. $178-179^\circ C$.

Выделение гидрохлорида достигается в смеси вода-этанол с гидроокисью натрия, т.пл. $138-140^\circ C$.

Пример 3. 4-(α, α -Дифенил)оксиметил-5-метилимидазол.

Соединение получают способом, описанным в примере 2, за исключением того, что используют бромбензол вместо 0-бромтолуола и метиловый эфир 5-метил-4-имидазолкарбоновой кислоты вместо метилового эфира 4-имидазолкарбоновой кислоты; выход 18,5 г (70%), т.пл. $188-190^\circ C$ (как основание из этанола).

Пример 4. 4-[α -(2-Метилфенил)]-2-метилбензил]имидазол.

4-[α, α -бис(-2-метилфенил)оксиметил]имидазол растворяют в 100 мл уксусной кислоты. Добавляют 100 мг Pd/C и реакционную смесь усиленно перемешивают в атмосфере водорода примерно при $60^\circ C$ до тех пор, пока не завер-

шится реакция. Затем смесь фильтруют и перегоняют до меньшего объема. Добавляют 70 мл воды, смесь промывают дважды 20 мл хлороформа. Водную фазу подщелачивают NaOH и экстрагируют хлороформом (3×40 мл). Объединенные экстракты хлороформа промывают водой (1×10 мл) и сушат над Na_2SO_4 . Раствор упаривают досуха. Выход 93%, т.пл. 228–231°C (из этанола). Гидрохлорид в этилацетат-изопропанол: т.пл. 245–254°C.

Пример 5. 4-(α -Фенилбензил)-5-метилимидазол.

Соединение получают из 4-(α,α -фенил)оксиметил-5-метилимидазола в соответствии со способом, описанным в примере 4. Выход 69%, т.пл. 198–204°C (из этанола).

Пример 6. 4-[α -(2-Метилфенил)-20- α -(2-метилбензил)]-5-метилимидазол.

Соединение получают в соответствии со способом, описанным в примере 4, с использованием 4-[α,α -бис-(2-метилфенил)оксиметил]-5-метилимидазол в качестве исходного материала. Выход 79%, т.пл. 178–180°C (из системы вода-этанол).

Пример 7. 4-[α -(2,3-Диметилфенил)- α -метил]оксиметил]имидазол, 1-(4-имидазолил)-1-(2,3-диметилфенил)этилен и 4-(α -метил-2,3-диметилбензил)имидазол.

Для получения 2,3-диметилмагнийбромид на первой стадии 4,9 г сухой магниевой стружки покрывают 50 мл сухого ТГФ. Смесь нагревают до кипения и раствор 37 г 2,3-диметилбромбензола в 50 мл сухого ТГФ добавляют по каплям с такой скоростью, чтобы получить плавное течение реакции. Затем реакционную смесь нагревают с обратным холодильником 30 мин до тех пор, пока стружка магния не перестанет вступать в реакцию.

Таким же образом в другой колбе метилмагнийбромид получают из 2,4 г магниевых стружек и 9,5 г метилбромид в ТГФ.

Еще одну колбу с 12,6 метилового эфира 4-имидазолкарбоновой кислоты добавляют к 100 мл сухого ТГФ и смесь перемешивают при нагревании примерно до 50°C. К этой смеси добавляют ранее полученный раствор 2,3-диметилмагнийбромид и сразу после этого раствор метилмагнийбромид. Для за-

вершения реакции смесь нагревают с обратным холодильником в течение нескольких часов. Затем растворитель отгоняют с получением примерно половины первоначального объема. Смесь охлаждают и сливают при перемешивании в 350 мл холодной воды, содержащей 50 мл концентрированной серной кислоты. Перемешивание продолжают еще 15 мин и затем смесь фильтруют.

pH фильтрата доводят до слегка основной среды и смесь экстрагируют метиленхлоридом (3×50 мл). Объединенные экстракты метиленхлорида промывают водой и упаривают досуха. Остаток, который содержит сырой 4-[α -(2,3-диметилфенил)- α -метил]оксиметил]имидазол, далее очищают на хроматографической колонке с силикагелем, используя хлороформ-метанол в качестве элюента.

1-(4-Имидазол)-1-(2,3-диметилфенил)-этилен затем получают из указанного продукта путем нагревания его с кислым сульфатом калия при 136°C. Т.кип. основания 137–140°C.

4-(α -Метил-2,3-диметилбензил)-имидазол получают путем гидрирования с катализатором Pd/C в 2 н. HCl в соответствии с описанным методом.

Таким же способом были получены следующие соединения: 4-(α -метил-2,6-диметилбензил)имидазол, т.пл. (оксалат): 98–99°C; 4-(α -этил-2,3-диметилбензил)имидазол, т.пл. (HCl-соль): 175–177°C; 4-(α -бутил-2-метилбензил)имидазол.

Физические свойства соединений общей формулы I представлены в табл. 1.

Антигипертеннические свойства предлагаемых соединений определялись следующими методами.

Крысы типа Спраг-Доули нормального веса были сначала анестезированы уретаном. После этого бедренную артерию соединяли при помощи полиэтиленовой трубки с датчиком кровяного давления. Испытуемое соединение вводили в бедренную вену или внутривенно и кровяное давление и частоту пульса записывали при помощи записывающего устройства. В опыте по определению антигипертензивных свойств использовали крыс типа Вистара. Испытуемое производное вводили через трубку, перорально в же-

лудок. Кровяное давление измеряли на хвосте, используя непрямой бес-
кровный метод.

Противогипертензивное действие соединений общей формулы I представлено в табл. 2.

Т а б л и ц а 1

Соединение	Точка плавления, °C	Спектры
1	2	3
4-[α -Метил- -2,6-диметил- бензил]ими- дазол	HCl: 208-210	1H -ЯМР: δ CDCl ₃ 1,11,4 (1H, широкий); 7,19 (1H, c); 6,83 (3H, c); 6,56 (1H, c); 4,52 (2H, кв 6); 2,11 (6H, c); 1,63 (3H, д6) ^{13}C -ЯМР (в виде гидрохлорида): δ CD ₃ O 139,8 (1C, c); 139,1 (1C, c); 137,6 (2C, c); 134,9 (1C, д); 130,8 (2C, д); 128,4 (1C, д); 116,6 (1C-д); 32,8 (1C, д); 20,6 (2C, кв); 17,0 (1C, кв)
4-[α -Метил- -2,3-диметил- бензил]имида- зол	HCl: 161-165	1H -ЯМР (HCl-соль): 1,708 (д, 3H); 2,370 (широкий c, 3H); 4,688 (кв. 1H); 4,933 (c, 2H); 7,079-7,263 (м, 3H); 7,361 (c, 1H); 8,780 (c, 1H) ^{13}C -ЯМР (HCl-соль): сигналы при млн. д. 16,529; 21,917; 22,462; 34,662; 117,881; 126,660; 128,385; 131,079; 135,650; 136,952; 140,161; 140,163; 142,855
4-(α -Метил-2- -метилбензил) имидазол	HCl: 156-160	1H -ЯМР (HCl-соль): 1,63 (д, 3H); 2,40 (c, 3H); 4,52 (кв. 1H); 5,10 (c, H ₂ O); 6,9-7,2 (м, 3H); 7,36 (c, 1H); 8,83 (д, 1H)
4-(α -Метил- -2-хлорбен- зил)-имида- зол	Оксалат: 214-216	-
4-(α -Этил- -2,3-диэти- тилбензил) имидазол	HCl: 175-177	-
4-[α -Метил- -2,4-дими- тилбензил] имидазол	HCl-соль: масло	-
4-(α -Метил- -4-этилбен- зил)имидазол	HCl: 96-100	-
4-(α -Метил)- -бензилими- дазол	HCl: 97-98	-
1-(4-Имида- зол)-1-(2,3-	Основание: 137-140	1H -ЯМР (HCl-соль): 2,104 (c, 3H); 2,313 (c, 3H); 5,187 (c, 2H); 5,358 (c, 1H);

1	2	3
-диметилфе- нил)этилен		6,106 (с, 1H); 7,03-7,22 (м, 4H); 8,98 (с, 1H) 13C-ЯМР (HCl-соль): сигналы при млн.д. 18,073; 21,857; 118,789; 119,455; 127,961; 129,475; 132,230; 135,802; 136,498; 136,892; 137,921; 139,949; 140,070
4-[2-(2,6- -Диметилфе- нил)-1-ме- тилэтилен] имидазол	HCl: 260-262	1H-ЯМР: 8,82 (1H, д); 7,36 (1H, д); 7,20 (1H, широкий с); 7,08 (3Hс); 2,20 (6Hс); 1,82 (3H, д, 1.2)
4-[2-(2,6- -Диметилфе- нил)-1-ме- тилэтилен] имидазол	Оксалат: 161-165	1H-ЯМР (оксалат): 8,75 (1H широк. с); 7,05 (1Hс); 7,00 (3Hс); 3,00 (3Hм); 2,20 (6Hс); 1,31 (3Hд)
4-[2-(2,6- -Диметилфе- нил)-пропил] имидазол	HCl: 194-198	1H-ЯМР (HCl-соль): 8,70 (1Hс); 6,9 (4Hс); 3,65 (1Hм); 3,21 (2H, д 8); 2,39 (6H широк. с); 1,45 (3Hд 7)
4-[2-(2,6- -Диметил-2- -этилэтилен] имидазол	Оксалат: 176-179	
4-[2-(2,6- -Диметилфе- нил)-1-этил- этилен]ими- дазол	HCl: 257-258	1H-ЯМР (HCl-соль): 1,1 (т, 3H); 2,35 (с, 6H); 2,4 (кв. 2H); 4,8 (широк. с, H2O); 7,1 (2Hс, 3+1H); 7,65 (с, 1H); 8,95 (с, 1H)
4-[2-(2,6- -Дихлорфе- нил)-1-ме- тилэтилен] имидазол	HCl: 210-212	1H-ЯМР (HCl-соль): 1,9 (с, 3H); 4,6 (ши- рок.с, H2O); 6,85 (с, 1H); 7,0-7,4 (м, 1+3H); 7,6 (с, 1H)
4-[2-(2,6- -Диметилфе- нил)-1-ме- тилэтилен] - -5-метилими- дазол	HCl: 250-252	

Соединение	LD ₅₀	Доза, мг/кг	Падение кровяного давления, %
1	2	3	4
4-[(α -Метил)-2,6-диметилбен- зил]имидазол	150	1-10	30
4-[(α -Метил)-2,3-диметилбен- зил]имидазол	40	0,01	55
4-(α -Метил-2-метил-бензил) имидазол	100	0,3	22
4-(α -Метил-2-хлорбензил) имидазол	140	10	20
4-(α -Этил-2,3-диметилбен- зил)имидазол	40	1	40
4-[(α -Метил)-2,4-диметилбен- зил]имидазол	-	0,3-10	22
4-(α -Метил-4-этилбензил)ими- дазол	-	10-30	60
4-(α -Метил)бензилимидазол	-	0,03-0,3	16
1-(4-Имидазолил)-1-(2,3-диме- тилфенил)-этилен	-	3	40
4-[2-(2,6-Диметилфенил)-1-ме- тилэтинил]имидазол	40	0,1-0,3 внутривенно	38
4-[2-(2,6-Диметилфенил)-1-ме- тилэтил]имидазол	40	0,1 внутривенно	20
4-[2-(2,6-Диметилфенил)-про- пил]имидазол	200	3 внутривенно	30
4-[2-(2,6-Диметилфенил)-2- этилэтил]имидазол	-	3 внутривенно	25
4-[2-(2,6-Диметилфенил)- -1-этилэтинил]имидазол	110	3 интрапери- тонально	35
4-[2-(2,6-Дихлорфенил)-1- метилэтинил]имидазол	50	0,3 внутривенно	25

1	2	3	4
4-[2-(2,6-Диметилфенил)-1-метилэтил]-5-метилимидазол	-	0,003-0,1 внутривенно	41
4-[2-(2,6-Диметилфенил)-1-этилэтил]-имидазол	-	0,03-3 внутривенно	29
4-[2-(2,6-Диметилфенил)-1-этил-1-оксизтил]-имидазол	-	3-30 внутривенно	23

Составитель Н. Подхалюзина
 Редактор М. Циткина Техред И. Попович Корректор Т. Колб

Заказ 3619/60 Тираж 379 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
 по делам изобретений и открытий
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4

