

(19)



(10) **LT 3657 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **3657**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 233/54**

(21) Paraiškos numeris: **IP847**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 08 10**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 02 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 01 25**

(60) SU duomenys: **SU 4743449, 1990 03 29**

(31, 32, 33) Prioritetas: **8907218, 1989 03 30, GB**
8907309, 1989 03 31, GB

(72) Išradėjas:

Arto Johannes Karjalainen, FI
Reino Olavi Pelkonen, FI
Marja-Liisa Soedervall, FI
Matti Antero Laehde, FI
Risto Arvo Sakari Lammintausta, FI
Arja Leena Karjalainen, FI
Arja Marketta Kalapudas, FI

(73) Patent savininkas:

Orion-yhtymä Oy, Orionintie 1, PL 65, SF-02101 Espoo, FI

(74) Patentinis patikėtinis:

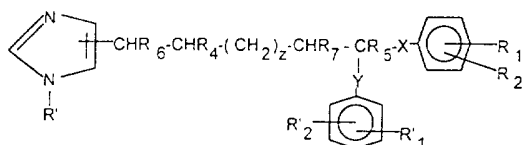
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Imidazolo darinių gavimo būdas

(57) Referatas:

Nauji imidazolo dariniai, kurių formulė yra:



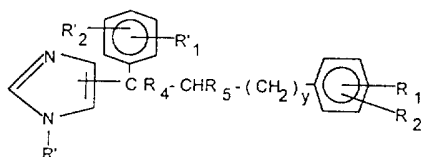
(Ia),

LT 3657 B

kurioje R_1, R_2, R'_1 ir R'_2 gali būti tokie pat arba skirtingi ir yra H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , OCH_3 , OH, CH_2OH , NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CH_2F arba halogenas; R'

yra H arba $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_3$, kur R_3 yra H, CH_3 arba halogenas; R_4 yra H, R_5 , yra H arba OH, R_6 yra H arba

OH ir R_7 yra H, arba R_4 ir R_6 kartu sudaro jungtį arba R_5 ir R_7 kartu sudaro jungtį; X ir Y gali būti tokie pat arba skirtingi, yra jungtis, C_{1-2} alkilas arba atitinkamas alkenilas ir z yra nuo 0 iki 2 ir

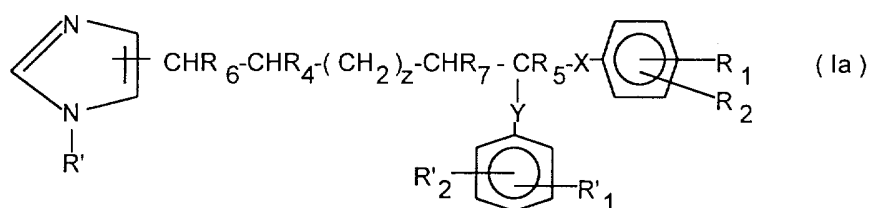


(Ib),

kurioje R'_1, R'_2 ir R' yra tokie, kaip nurodyta anksčiau, R_4 yra H arba OH ir R_5 yra H arba R_4 ir R_5 kartu sudaro jungtį ir yra nuo 0 iki 4, ir jų netoksiškos druskos pasižymi aromatazė ir desmolazė slopinančiomis savybėmis, naudojami su estrogenu susijusių ligų gydymui, pvz., krūties vėžio gydymui.

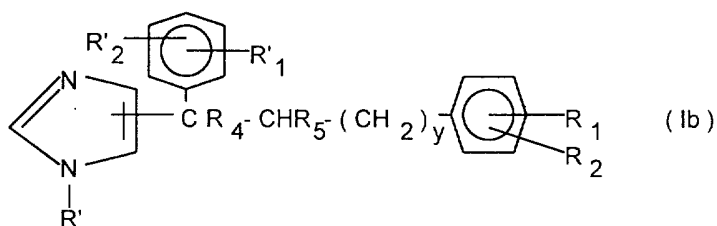
Šis išradimas priskiriamas pakeistiems imidazolo dariniams ir jų netoksiškoms, tinkamoms farmacijai druskoms ir jų gavimui, farmacinėms kompozicijoms, kurių sudėtyje yra minėti junginiai, ir jų panaudojimui.

Šio išradimo imidazolo darinių bendra formulė (Ia) ir (Ib):



kurioje R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 reikšmės gali būti tokios pat arba skirtingos, ir yra H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , OCH_3 , OH, CH_2OH , NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F arba halogenas; R' yra H arba

$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_3$, kur R_3 yra H, CH_3 arba halogenas; R_4 yra H, R_5 yra H arba OH, R_6 yra H arba OH ir R_7 yra H arba R_4 ir R_6 abu kartu sudaro jungtį; arba R_5 ir R_7 kartu sudaro jungtį; X ir Y, kurių reikšmės gali būti tokios pat arba skirtingos, yra jungtis, C_{1-2} alkilas arba atitinkamas alkenilas ir z reikšmė yra nuo 0 iki 2, ir



kurioje R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 reikšmės gali būti tokios pat arba skirtingos ir yra H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , OCH_3 , OH, CH_2OH , NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F arba halogenas; R' yra H arba

$-CH_2-$  R_3 , kur R_3 yra H, CH_3 arba halogenas; R_4 yra H arba OH ir R_5 yra H arba R_4 ir R_5 kartu sudaro jungtį, o y yra nuo 0 iki 4.

Netoksiškos, farmacijai tinkamos šių junginių druskos taip pat yra išradimo tikslas.

Junginiai, kurių formulės (Ia) ir (Ib), tiek su organinėmis, tiek su neorganinėmis rūgštimis sudaro druskas. Jie gali sudaryti daug farmacijai tinkamų druskų, tokių kaip, pavyzdžiui, chloridai, bromidai, sulfatai, nitratai, fosfatai, formiatai, tartratai, maleatai, sulfonatai, citratai, benzoatai, salicilatai, askorbatai ir pan..

Išradimo tikslą sudaro farmacinės kompozicijos, kurių sudėtyje yra bent keli (Ia) arba (Ib) formulės junginiai arba netoksiškos, farmacijai tinkamos jų druskos ir panašūs, farmacijai tinkami jų nešikliai.

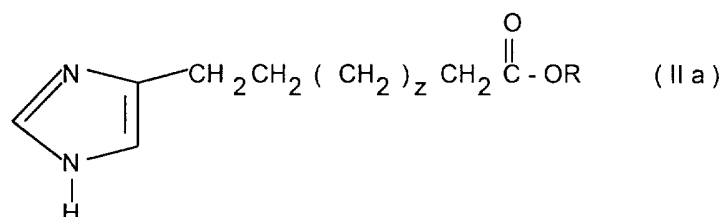
EP-A-0311447 ir EP-A-0390558 aprašyti difenilpakeisti imidazolo dariniai, kurie pasižymi aromatazės slopinančiomis savybėmis.

Šio išradimo junginiai yra gaunami, priklausomai nuo pakaitų R' , R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 , turintys skirtingo laipsnio aromatazes ir desmolazes slopinančias savybes. Tarp jų yra labai selektyviai fermentą aromatazės slopinantys junginiai, kurie panaudojami su estrogenų susijusių ligų gydymui, pvz., krūties vėžio gydymui.

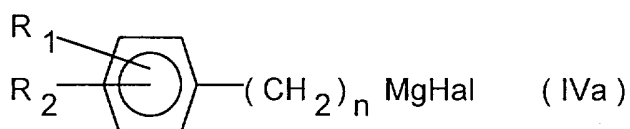
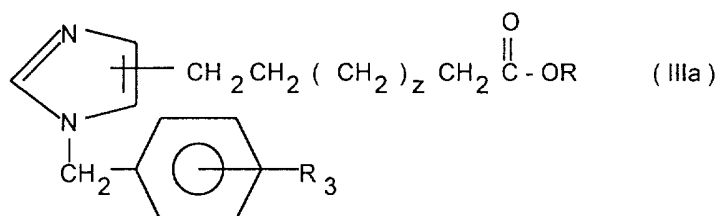
(Ia) formulės junginiai gaunami šiais būdais. (Ia) formulės junginiai, kurių šakos



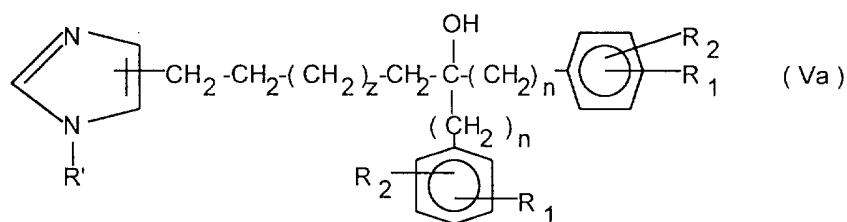
yra identiškos, gali būti gaunami sėkmingų reakcijų sekoje, apimančioje (IIa) formulės imidazolo darinio



arba jo 1-benzilo darinio (IIIa) Grignard'o reakciją su atitinkamu arilo arba arilalkilmagnio halogenidu (IVa), atimant vandenį ir vykstant hidrinimui.



(IIa) ir (IVa) formulėse R yra alkilas, tinkamesnis žemesnis alkilas, n yra nuo 0 iki 2 ir Hal yra halogenas. Pirmoje reakcijos stadijoje, Grignard'o reakcija, veda į (Va) formulės junginius:



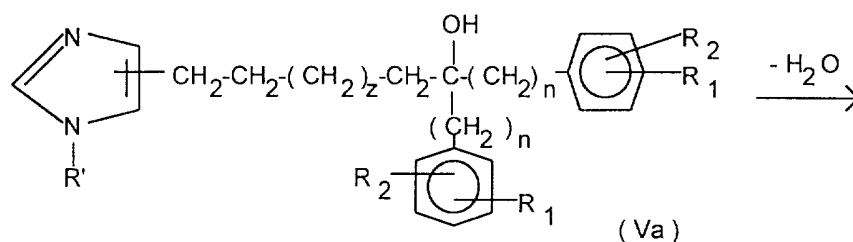
Šioje reakcijoje arilo arba arilalkilmagnio halogenido junginys gali būti, pavyzdžiui, arilo- arba arilalkilmagnio bromido darinys, kuris gaunamas reaguojant atitinkamam arilo- arba arilalkilbromido dariniui su magniu. Grignard'o reagentas (IVa) negali būti gaunamas, jei R_1 ir/arba R_2 yra OH, CH_2OH arba NH_2 . Reakcijai tirpikliais tinka įvairūs eteriai, ypač tetrahydrofuranas.

Arilo- arba arilalkilmagnio halogenido darinys yra gaunamas įprastu būdu, pridedant arilo- arba arilalkilhalogenido darinį į tinkamą tirpiklį, pvz, tetrahydrofuraną, reakcijos mišinio virimo temperatūroje lašinant į magnio drožles, panardintas į tetrahydrofuraną. Kai magnio drožlės sureaguoja, mišinys pamažu atšaldomas ir 4(5)-imidazolo junginys (IIa) arba jo 1-benzilu pakeistas darinys (IIIa) kietu pavidalu mažomis porcijomis pridedamas arba lašinamas į tetrahydrofuraną. Po to reakcijos mišinys yra kaitinamas su grįžtamu šaldytuvu, kol visas 4(5)-imidazolo darinys sureaguoja. Reakcijos laikas - nuo vienos iki penkių valandų.

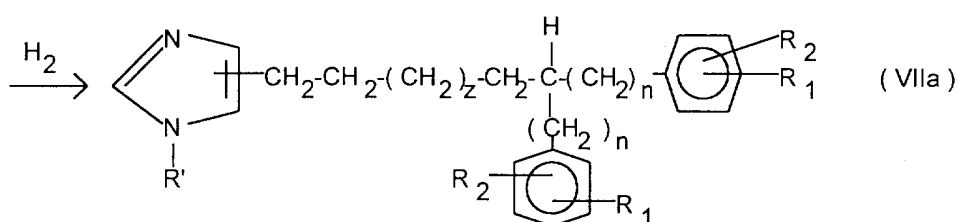
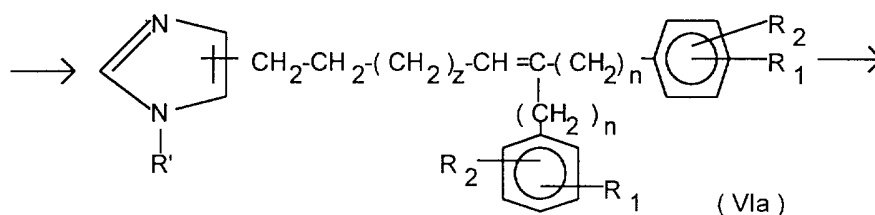
Pagal išradimą (Ia) formulės junginiai, kur R_7 ir R_5 abu yra vandeniliai arba kartu sudaro jungtį, gaunami dehidrinant (Ia) formulės junginius, kur R_5 yra OH, ir kitame etape katalitiškai pridedant vandenilį. Vanduo atimamas įprastu metodu, t.y. kaitinant su koncentruota druskos rūgštimi arba kaitinant su sausu kalio sulfatu. Neprisotinti (IVa) junginiai {(Ia) formulės junginiai, kur R_7 ir R_5 kartu sudaro jungtį} yra išskiriami ir po to hidrinami. Jie gali būti hidrinami rūgščioje aplinkoje, prieš tai jų neišskyrus. Hidrinimas geriausiai vyksta kambario temperatūroje, vandenilio atmosferoje, gerai maišant

alkoholyje, t.y. etanolyje, naudojant katalizatorių. Tinkami katalizatoriai yra, pvz., platinos oksidas, Pd/C arba Raney-nikelis.

Reakcijos schema tokia:

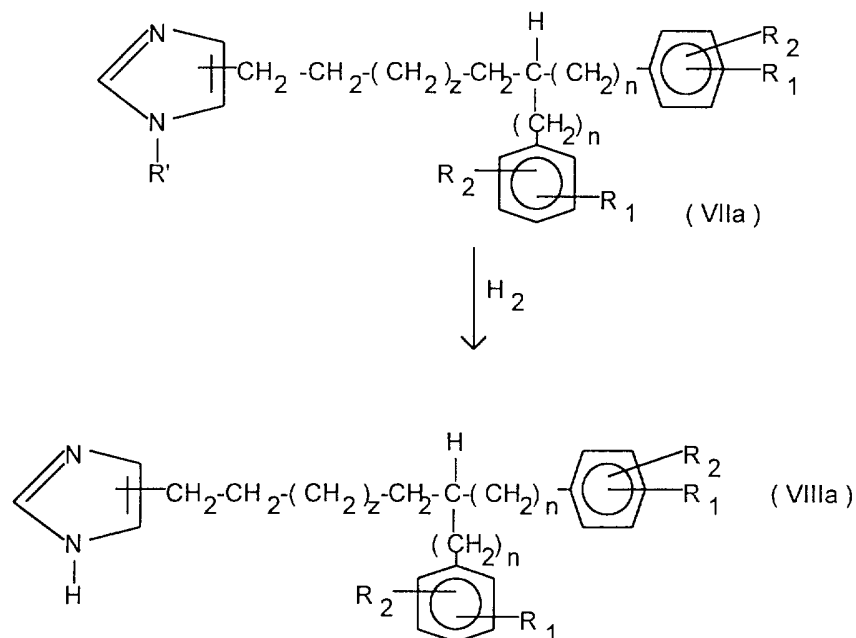


kur R', R₁, R₂, z ir n reikšmės tokios, kaip pažymėta anksčiau.



Jeigu R' yra pakeistas arba nepakeistas benzilas, ši grupė taip pat gali būti pašalinama hidrinimo būdu. Šiuo atveju hidrinama rūgščioje aplinkoje, tokioje kaip druskos rūgštis - etanolio mišinys, aukštesnėje temperatūroje.

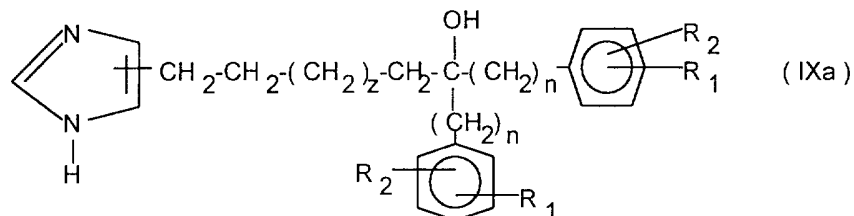
Ši hidrinimo reakcijos schema, kai susidaro (Ia) formulės junginiai, kur kiekvienas iš R', R₇, R₅ yra vandenilis, gali būti pavaizduota taip:



kur R_1 , R_2 , z ir n reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau.

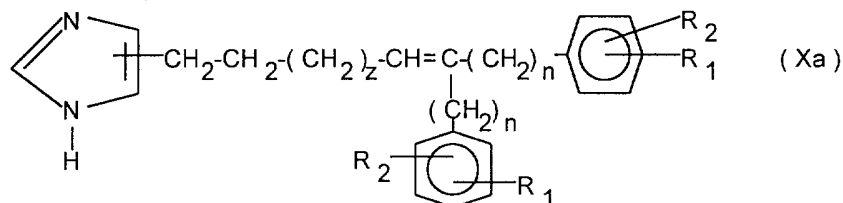
Kitas būdas pašalinti benzilo R' grupę yra vandenilio pernešimo reakcija, kurioje pradiniai (VIIa) junginiai yra kaitinami su grįžtamu šaldytuvu su amonio formiatu ir 10% Pd/C, atitinkamame žemesniame alkoholyje, tokiaime kaip metanolis arba etanolis arba jo vandeninis tirpalas. (VIIIa) junginiai taip pat gali būti gaunami tiesiog iš (VIa) junginio vandenilio pernešimo su amonio formiatu reakcijos metu arba hidrinant abi jungtis, arba tuo pačiu metu ir apsaugines grupes. (VIIIa) junginiai taip pat gali būti gaunami tiesiog iš (Va) junginių vandenilio pernešimo reakcijos metu, kurioje pradinis (Va) junginys yra kaitinamas su grįžtamu šaldytuvu su amonio formiatu ir 10% Pd/C rūgščioje aplinkoje, tokioje kaip acto rūgštis.

(VIIIa) formulės junginiai taip pat gali būti gaunami iš (Va) formulės junginių, kur R' yra pakeistas arba nepakeistas benzilas, pašalinus pirmiausia benzilo R' grupę vandenilio pernešimo reakcijos metu, taip kaip aprašyta anksčiau, gaunant (IXa) formulės junginius



kurioje R₁, R₂, z ir n reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau.

Benzilo R' grupė taip pat gali būti pašalinta hidrinant. (IXa) formulės junginiai toliau dehidrinami anksčiau nurodytu būdu, siekiant gauti (Ia) formulės junginius, kurioje R₅ ir R₇ kartu sudaro jungtį (Xa).



(Xa) formulės junginiai toliau hidrinami anksčiau aprašytu būdu, siekiant gauti (VIIIa) formulės junginius.

Jeigu siekiama gauti (Ia) formulės junginius, kur R₁ ir/arba R₂ yra OH, CH₂OH arba NH₂, jie gali būti gaunami pagal šias reakcijas:

(Ia) formulės junginiai, kurioje R₁ ir/arba R₂ yra OH, gali būti gaunami reaguojant (IIa) arba (IIIa) 4(5)-imidazolo dariniais su (IVa) Grignard'o reagentu, kur R₁ ir/arba R₂ yra OCH₂Ph arba OTHP (THP-tetrahidropiranas), po to katalitiškai hidrinant tokiu būdu, kaip nurodyta hidrinant benzilo R' grupę. Jeigu R' yra apsauginė benzilo grupė, ji tuo pačiu metu gali būti tinkamai pašalinama. Kitas būdas - (Ia) formulės junginių

dealkilinimas, kai R_1 ir/arba R_2 yra OCH_3 , vėliau reaguojant jiems, pvz., su BBr_3 .

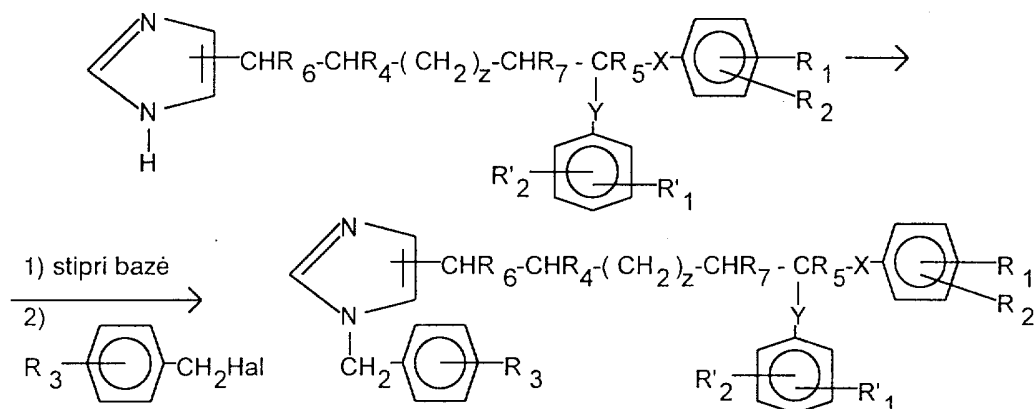
(Ia) formulės junginiai, kurioje R_1 ir/arba R_2 yra CH_2OH , gali būti gaunami iš atitinkamų junginių, kur R_1 ir/arba R_2 yra CN , tinkamais būdais, t.y. hidrolizinant nitrilo grupę ir tada katalitiškai redukuojant rūgšties grupę.

(Ia) formulės junginiai, kurioje R_1 ir/arba R_2 yra NH_2 , gali būti gaunami hidrinant atitinkamus junginius, kur R_1 ir/arba R_2 yra NO_2 . Apsauginė benzilo grupė bus hidrinama taip pat.

(Ia) formulės junginiai, kurioje R_1 ir/arba R_2 yra CN , gali būti gaunami iš atitinkamų junginių, kur R_1 ir/arba R_2 yra NH_2 , diazotinant. (Ia) formulės junginiai, kur R_1 ir/arba R_2 yra halogenas, gali būti pasirinktinai gaunami tuo pačiu būdu.

(Ia) formulės junginiai, kurioje R' yra benzilo grupė, gali būti gaunami benzilinant atitinkamus junginius, kur R' yra vandenilis. Pradinis junginys pirmiausia veikiamas stipria baze, tokia kaip vandeninis natrio hidroksidas arba natrio hidridas atitinkamame tirpiklyje, tokiame kaip dimetilformamidas, susidarant imidazolo šarminio metalo druskoms ir kitame etape pridėdant prie jų benzilo halogenidą.

Reakcijos schema tokia:

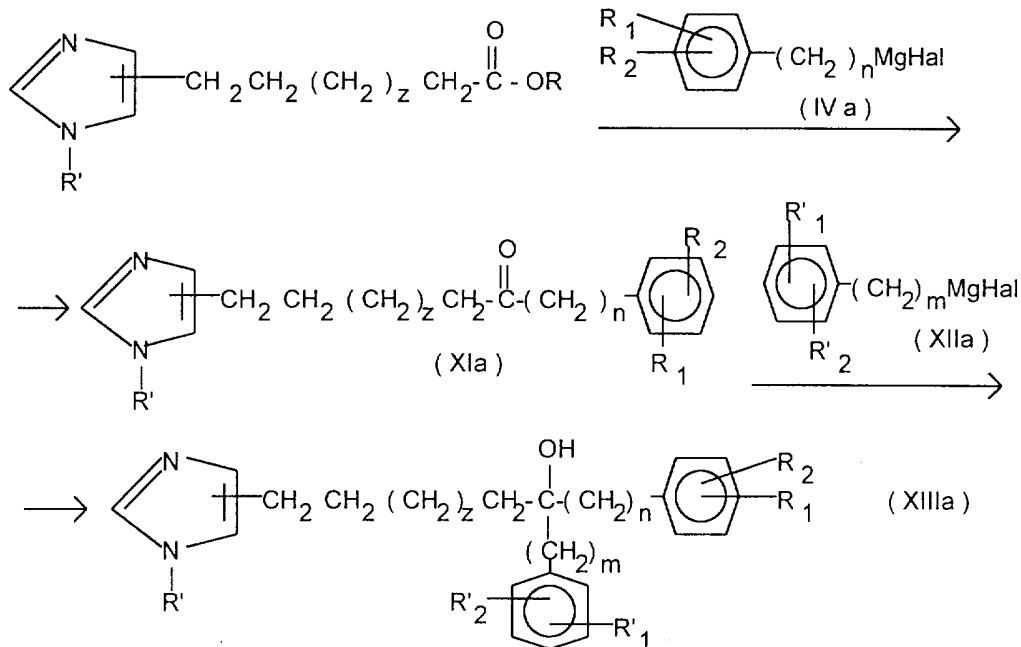


Benzilinio reakcijos metu laisvi OH, CH₂OH ir NH₂ pakaitai turi būti apsaugoti.

Kitas (Ia) formulės junginių gavimo būdas, kur šakos:

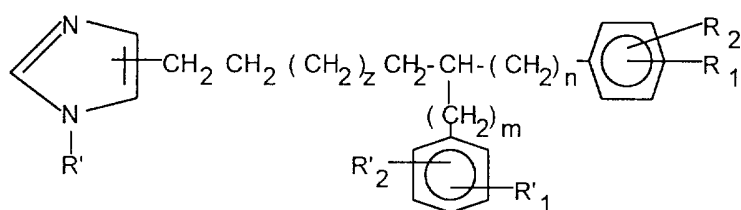


yra skirtingos, susideda pirmoje stadijoje iš serijos dviejų sėkmingų Grignard'o reakcijų, pradedant 4(5)-imidazolo (IIa) dariniu arba jo 1-benzilo pakeistu (IIIa) dariniu, kaip anksčiau nurodyta. Tačiau dabar Grignard'o reagento kiekis yra sumažintas, taip pat, kaip ir reakcijos temperatūra, reakcija sustabdoma ketono stadijoje, kad susidarytų (IXa) ketonas, kuris toliau reaguoja su kitu (XIIa) Grignard'o reagentu ir gaunamas (Ia) formulės junginys, kur R₅ yra OH. Reakcijos gali būti vaizduojamos taip:



Viršuje nurodytos reakcijos scheme m ir n, kurių reikšmės gali būti tokios pat arba skirtingos, yra nuo 0 iki 2, z reikšmė yra nuo 0 iki 2, ir R yra alkilo grupė, ypač tinkamas žemesnis alkilas.

(XIIIa) formulės junginiai toliau yra dehidrinami ir hidrinami pagal anksčiau aprašytą būdą, ir gaunami junginiai, kurių formulė:



kurioje R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , z , n ir m reikšmės tokios kaip nurodyta anksčiau.

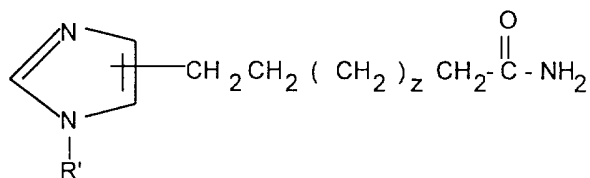
(IVa) ir (XIIa) Grignard'o reagentai negali būti gaunami, kai pakaitai yra OH, CH_2OH arba NH_2 . (Ia) formulės junginius, kuriuose vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 būtų OH, galima gauti tokiu būdu.

(Ia) formulės junginiai, kur vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra OH, gali būti gaunami reaguojant (IIa) arba (IIIa) 4(5)-imidazolo dariniui pirmiausia su (IVa) Grignard'o reagentu ir tada su (XIIa) reagentu, kur tiek (IVa), tiek (XIIa) junginių arba jų abiejų pakaitas/pakaitai yra OCH_2Ph arba OTHP, ir katalitiškai hidrinant pagal metodą, aprašytą hidrinant benzilo R' grupę. Apsauginė benzilo grupė bus pašalinama tuo pačiu metu.

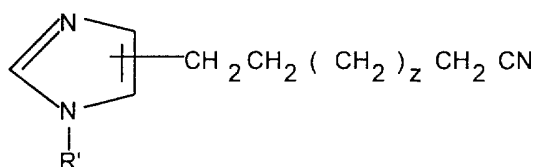
Kitas būdas yra (Ia) formulės junginių dealkilinimas, kai pakaitas/pakaitai yra OCH_3 , vėliau reaguojant jiems, pvz., su BBr_3 .

(Ia) formulės junginiai, kur vienas ar daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra CH_2OH , NH_2 arba CN, gali būti gaunami anksčiau aprašytais būdais.

Auksčiau nurodytas reakcijas geriau kontroliuoti, kai pradine medžiaga gali būti amidas:

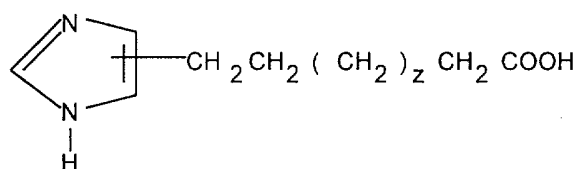


arba nitrilas:

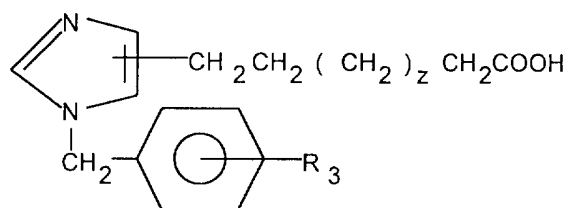


Pasirenkant atitinkamą (Ia) formulės junginių dehidrinimą, kur R₅ yra OH, gaunami atitinkami (Ia) formulės junginiai, kuriuose viena iš alkilo grandinių X arba Y yra transformuojama į atitinkamą alkenilo grandinę.

Pradiniai (IIa) ir (IIIa) formulės junginiai gali būti gaunami, pvz., iš 4(5)-imidazolo alkilo rūgšties, kurios formulė yra:

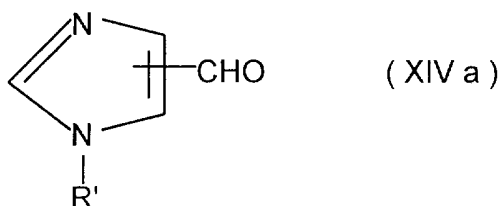


ir jo 1-benzilo darinio, kurio formulė yra:

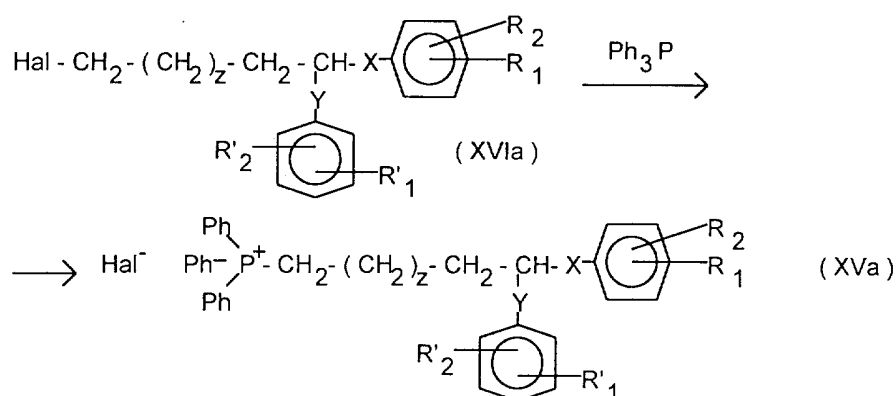


kuriose z ir R_3 reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, esterinant juos pagal anksčiau aprašytą JAV patente Nr.3759944 būdą.

Kitas (Ia) formulės junginių gavimo būdas yra pagal Wittig'o reakciją, kai pradinis junginys yra 4(5)-imidazolo aldehydas (XIVa). (XIVa) formulėje R' reikšmė tokia kaip nurodyta anksčiau.

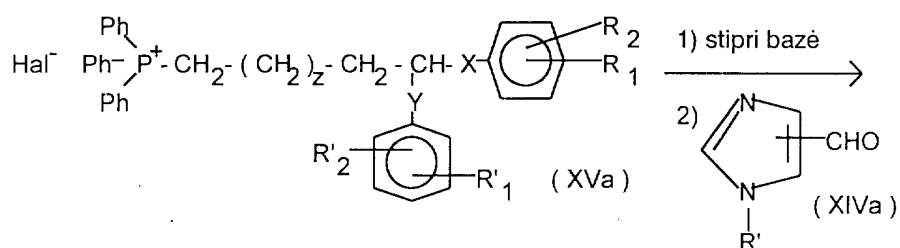


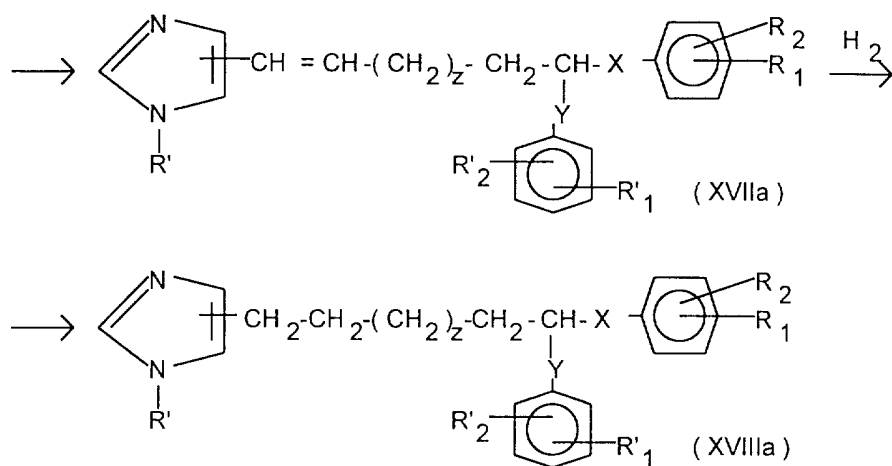
Pirmoje Wittig'o reakcijos stadijoje gaunama fosfonio druska (XVa) iš atitinkamai halogeninto (XVIa) angliavandenilio, jam reaguojant su trifenilfosfinu. Reakcijos schemą galima pavaizduoti taip:



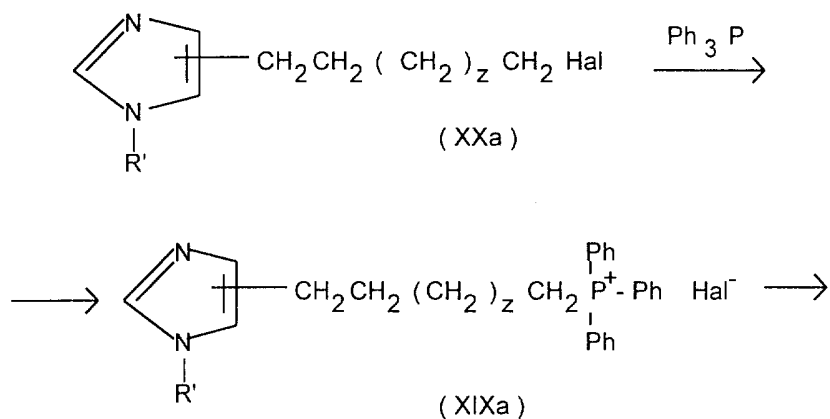
kurioje R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , X , Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, o Hal yra halogenas.

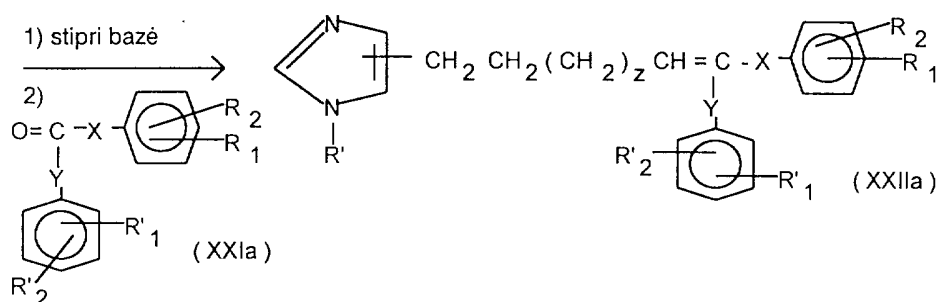
Kitame Wittig'o reakcijos etape (XVa) junginys yra veikiamas stipria baze ir gaunamas fosforilidas, kuris po to sureaguoja su 4(5)-imidazolo aldehidu (XIVa) ir gaunamas (Ia) formulės junginys, kuriame R_4 ir R_6 kartu sudaro (XVIIa) jungtį. Stipri bazė gali būti NaH arba BuLi tinkamame tirpiklyje, kaip dimetoksietanas, tetrahydrofuranas arba DMF. Vėliau šarminių metalų alkoksida, atitinkami alkoholiai kaip tirpikliai ir NaH , ištirpintas DMSO gali būti naudojami kaip protonų akceptorai. (XVIIa) junginiai yra išskiriami ir po to hidrinami anksčiau nurodytu būdu, siekiant gauti (Ia) formulės junginius, kuriuose R_4 ir R_6 abu yra vandenilis. Reakcijos schema tokia:





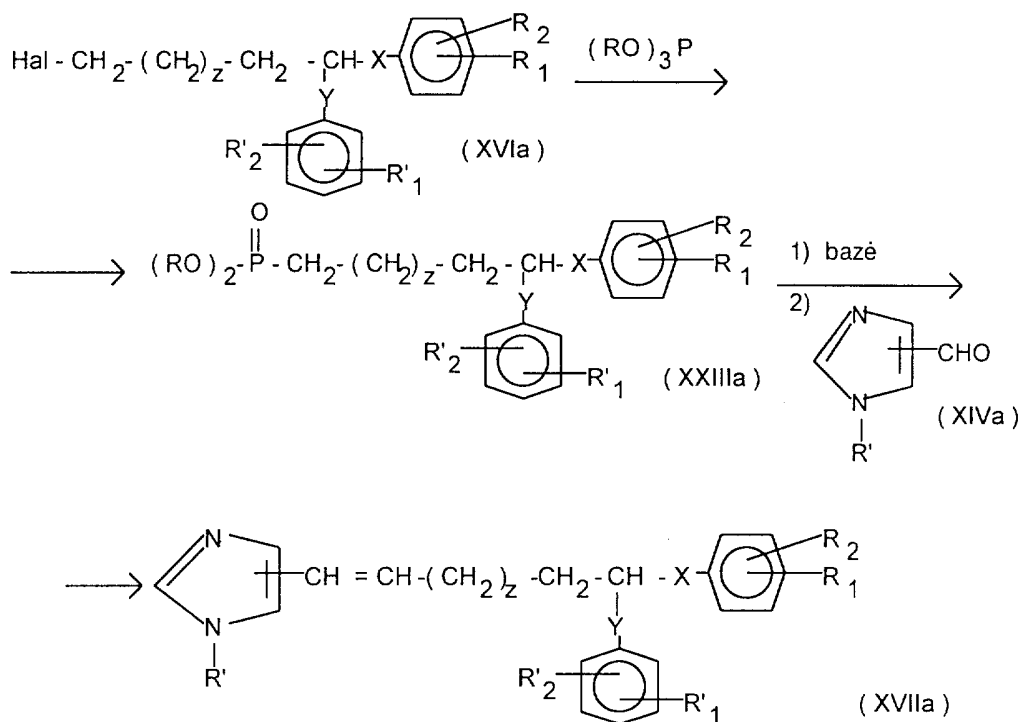
Wittig'o reakcija gali vykti ir kita tvarka, t.y. (XIXa) fosfonio druska yra gaunama iš atitinkamai halogeninto (XXa) 4(5)-imidazolo darinio, jam reaguojant su trifenilfosfinu. Kitame etape (XIXa) junginys reaguoja su stipria baze ir tada su pakeistu (XXIa) ketonu, kaip aprašyta anksčiau, ir gaunami (Ia) formulės junginiai, kuriuose R_5 ir R_7 kartu sudaro jungtį (XXIIa). Šių etapų reakcijos schemą galima pavaizduoti taip:





kur R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , X , Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau.

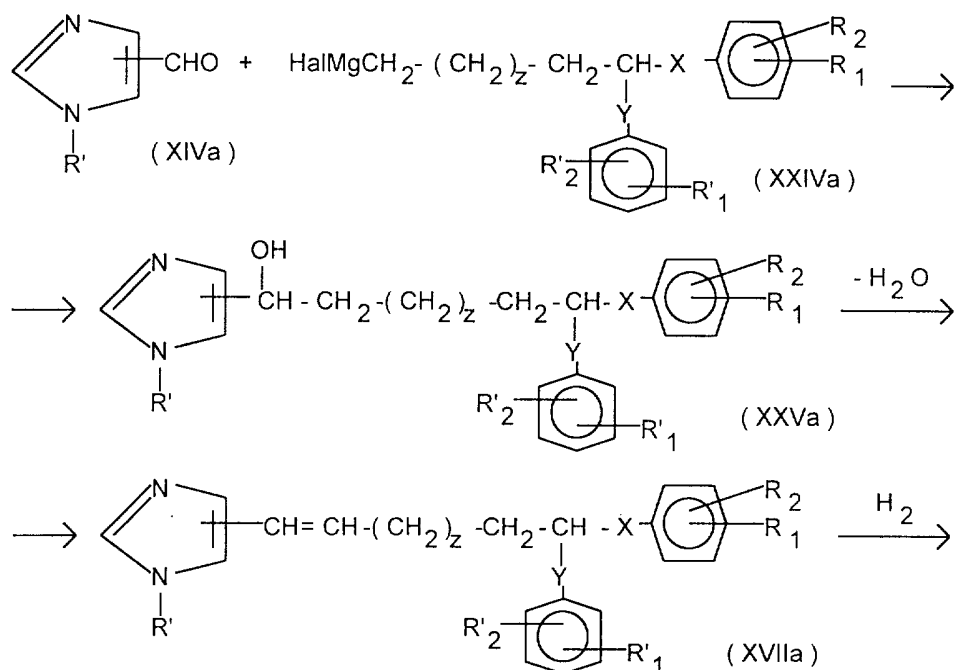
(Ia) formulės junginiai gali būti gaunami ir pagal modifikuotą Wittig'o reakciją, būtent Horner - Emmons arba Wadsworth - Emmons reakcijas, kuriose (XXIIIa) fosfonatas, kuris gaunamas iš halogeninto angliavandenilio (XVIa) ir fosfonio rūgšties triesterio (t.y. $(\text{EtO})_3\text{P}$), pagal Arbuzow'o reakciją, pirmiausia reaguoja su baze (t.y. NaH , ištirpintą DMSO arba dimetoksietane) ir tada su (XIVa) aldehidu. (XVIIa) produktas yra (Ia) formulės junginys, kur R_4 ir R_6 kartu sudaro jungtį. Reakcijos schema:

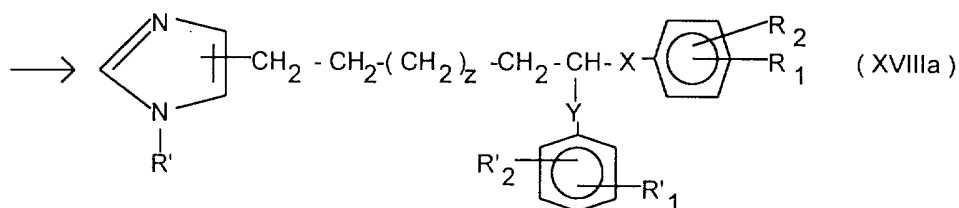


(XXIIIa) formulėje R yra alkilas su 1-4 anglies atomais ir R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , X, Y ir z reikšmės tokios kaip nurodyta anksčiau. Neprisotinti (XVIIa) junginiai po to yra hidrinami ir gaunami (Ia) formulės junginiai, kuriuose R_4 ir R_6 abu yra vandenilis. (XVIIa) formulės junginių benzilo R' grupė ir dviguba jungtis tuo pačiu metu gali būti pašalinama anksčiau aprašytais metodais.

Kitas naudingas metodas (Ia) formulės junginių gavimui yra Grignard'o reakcija, kurioje 4(5)-imidazolo aldehidas (XIVa) reaguoja su (XXIVa) Grignard'o reagentu ir susidaro (Ia) formulės junginys, kur R_6 yra OH (XXVa). Grignard'o reagentas gaunamas įprastu būdu, reaguojant atitinkamam halogenintam angliavandeniliui su magnio drožlėmis. (XXVa) junginys vėliau yra dehidrinamas, kaitinant su $KHSO_4$ ir gaunami (Ia) formulės junginiai, kuriuose R_4 ir R_6 kartu sudaro jungtį (XVIIa).

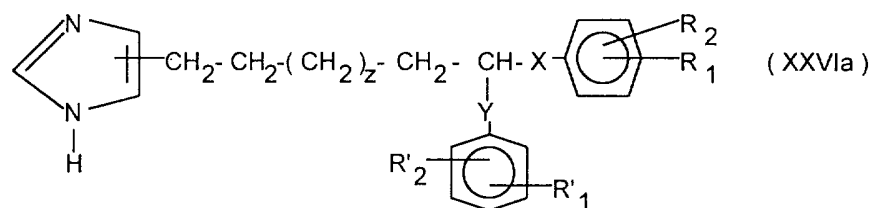
Tada neprisotinti dariniai yra hidrinami ir gaunami (Ia) formulės junginiai, kur R_4 ir R_6 abu yra vandenilis. Šios stadijos reakcijos schema:





(XXVa), (XVIIa), (XVIIIa) formulėse R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , X , Y ir z reikšmės tokios kaip nurodyta anksčiau.

Jeigu R' yra pakeistas arba nepakeistas benzilas, ši grupė gali būti pašalinta hidrinant arba vandenilio pernešimo reakcijos metu, kaip aprašyta anksčiau, ir gaunami (XXVIa) formulės junginiai.



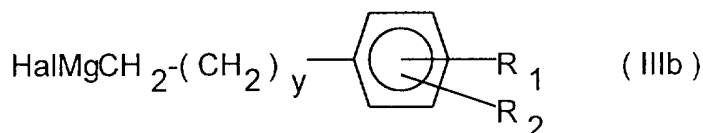
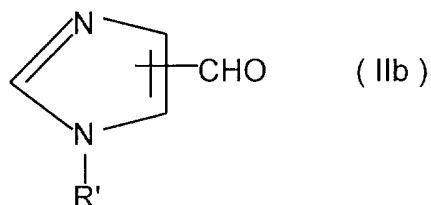
Taip pat (XXVIa) formulės junginius galima gauti iš (XVIIa) ir (XXVa) junginių, pagal anksčiau aprašytą būdą.

Grignard'o reagentas (XXIVa) negali būti gaunamas, kai pakaitai yra OH, CH₂OH arba NH₂. (Ia) formulės junginiai, kur vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra OH, CH₂OH arba NH₂, gaunami anksčiau aprašytais metodais.

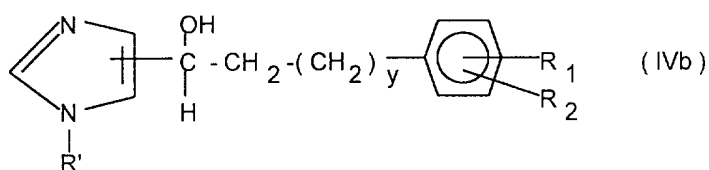
(Ia) formulės junginius, kur vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra NO₂, galima gauti kitu būdu, nitrintant atitinkamus junginius, jeigu vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra H.

(Ib) formulės junginiai gali būti gaunami šiais būdais.

(Ib) formulės junginiai gali būti gaunami sėkmingų reakcijų sekoje, vykstant pirmiausia, 4(5)-imidazolo aldehido (IIb) Grignard'o reakcijai su atitinkamu (IIIb) arilalkilmagniohalogenidu



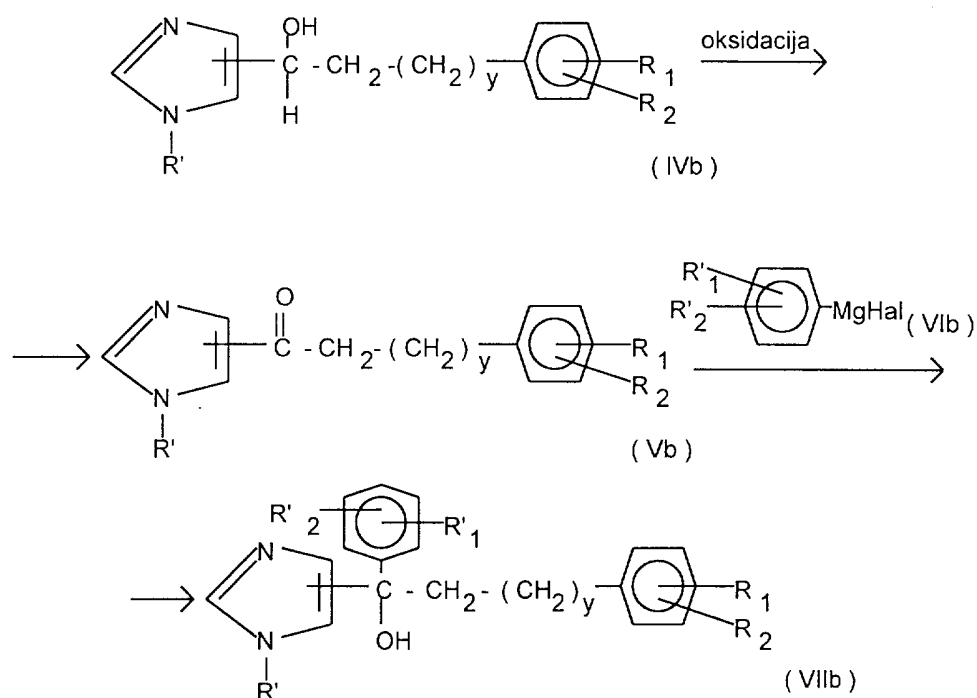
ir susidarant (IVb) junginiams:



Arilalkilmagniohalogenido dariniu reakcijoje gali būti, pvz., arilalkilmagniobromido darinys, kuris gaunamas reaguojant atitinkamam arilalkilbromido dariniui su magniu. Tinkami reakcijai tirpikliai yra įvairūs eteriai, labiau tinkamas tetrahidrofuranas.

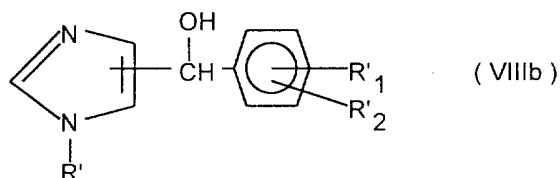
Arilalkilmagniohalogenido darinys yra gaunamas įprastu būdu, pridėdant arilalkilhalogenido darinį į atitinkamą tirpiklį, t.y. tetrahidrofuraną, reakcijos mišinio virimo temperatūroje, lašinant į magnio drožles, panardintas į tetrahidrofuraną. Kai magnis sureaguoja, mišinys pamažu atšaldomas ir 4(5)-imidazolo aldehidas (IIb) kietu pavidalu arba lašais, mažomis porcijomis pridėdamas į tetrahidrofuraną. Po to reakcijos mišinys virinamas su grįžtamuju šaldytuvu, kol 4(5)-imidazolo aldehidas (IIb) sureaguoja. Reakcijos laikas - nuo vienos iki penkių valandų.

(IVb) junginiai vėliau oksidinami, pvz., su mangano dioksidu, susidaro (Vb) formulės junginiai, kuriems toliau reaguojant su kitu (VIb) Grignard'o reagentu, susidaro (Ib) formulės junginiai, kur R_4 yra OH (VIIb). Reakcijos schema tokia:



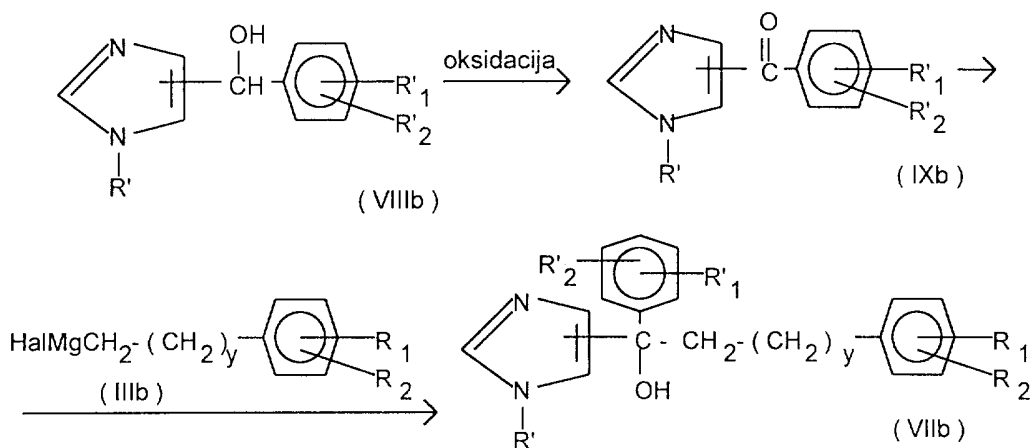
(VIb) arilmagniohalogenidas gaunamas įprastu būdu, atitinkamam halogenintam aromatiniam junginiui reaguojant su magnio drožlėmis.

(Ib) formulės junginiai taip pat gali būti gaunami, reaguojant 4(5)-imidazolo aldehydai (IIb) su arilmagniohalogenidu ir susidaro (VIIIb) junginiai:



(VIIIb) junginiai toliau oksidinami, pvz., mangano dioksidu, susidaro (IXb) formulės junginiai, kuriems po to reaguojant su Grignard'o reagentu (IIIb),

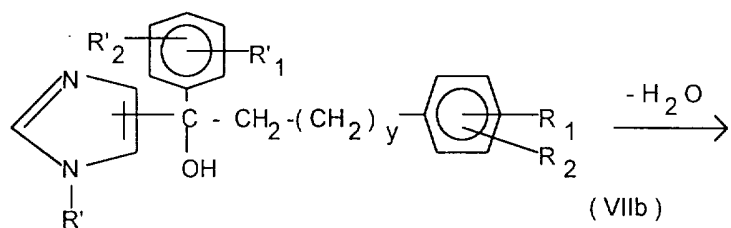
susidaro (Ib) formulės junginiai, kur R_4 yra OH (VIIb). Šių stadijų reakcijos schema tokia:



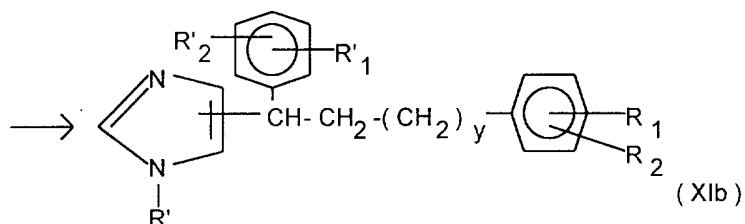
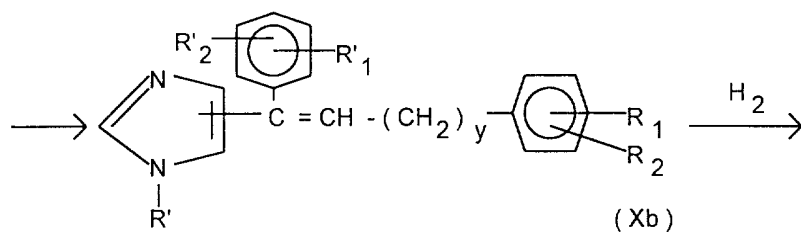
Pagal išradimą (Ib) formulės junginiai, kur R_4 ir R_5 abu yra vandenilis arba kartu sudaro jungtį, gaunami dehidrinant (Ib) formulės junginius, kur R_4 yra OH, ir vėliau katalitiškai pridėdant vandenilį.

Vanduo atimamas įprastais būdais, t.y. kaitinant su koncentruota druskos rūgštimi arba kaitinant su sausu kalio sulfatu. (Xb) neprisotinti junginiai {(Ib) formulės junginiai, kur R_4 ir R_5 kartu sudaro jungtį} išskiriami, po to hidrinami. Taip pat jie gali būti hidrinami rūgščioje aplinkoje, prieš tai jų neišskyrus. Geriausiai hidrinama kambario temperatūroje, gerai maišant alkoholyje, t.y. etanolyje, panaudojant katalizatorių, vandenilio atmosferoje. Tinkami katalizatoriai yra, pvz., platinos oksidas, Pd/C arba Raney-nikelis.

Šio etapo reakcijos schema:



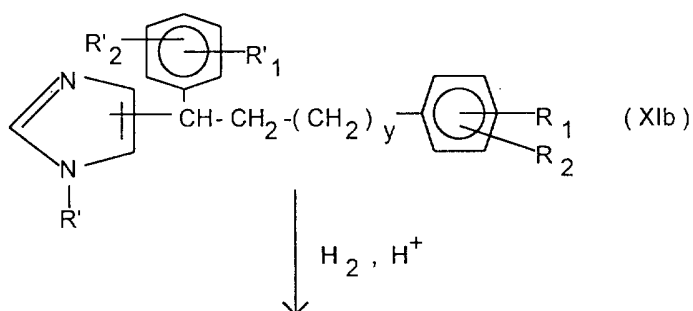
(kur R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ir y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau)

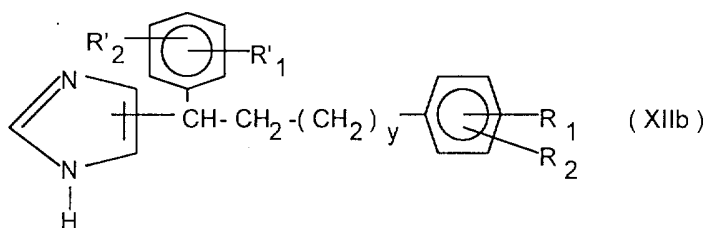


kur R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ir y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau.

Jeigu R' yra pakeistas arba nepakeistas benzilas, tai ši grupė taip pat gali būti pašalinama hidrinant. Šiuo atveju hidrinama rūgščioje aplinkoje, tokioje kaip druskos rūgštis - etanolio mišinys, aukštesnėje temperatūroje.

Hidrinimo, kai susidaro (Ib) formulės junginiai, kur tiek R' , tiek R_4 ir R_5 yra vandenilis, schema tokia:

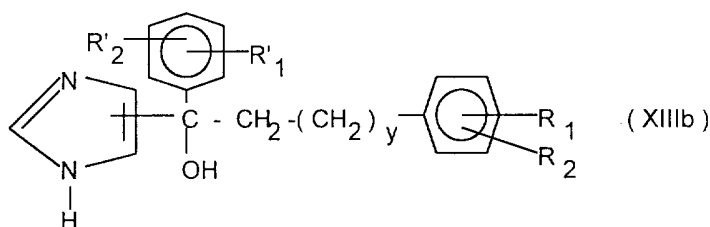




Kitas benzilo R' grupės pašalinimo būdas yra vandenilio pernešimo reakcija, pradinį (XIb) junginį virinant su grįžtamu šaldytuvu su amonio formiatu ir 10% Pd/C atitinkamame alkoholyje, tokiame kaip metanolis arba etanolis, arba jų vandeninis tirpalas. (XIIb) junginiai gali būti gaunami iš (Xb) junginių, su amonio formiatu pernešant vandenilį, arba tuo pačiu metu hidrinant tiek dvigubą jungtį, tiek apsauginę benzilo grupę.

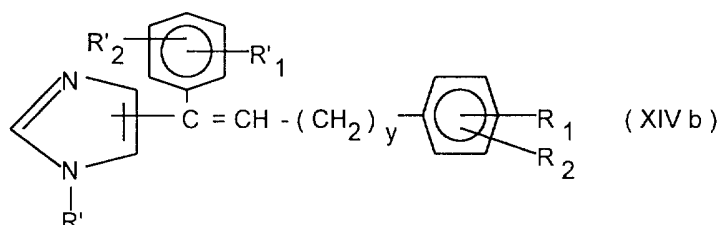
(XIIb) junginiai taip pat gali būti gaunami iš (VIIb) junginių vandenilio pernešimo reakcijoje, pradinį (VIIb) junginį virinant su grįžtamu šaldytuvu su amonio formiatu ir 10% Pd/C rūgščioje aplinkoje, pvz., acto rūgštyje.

(XIIb) formulės junginiai gali būti gaunami iš (VIIb) formulės junginių, kur R' yra pakeistas arba nepakeistas benzilas, pirmiausia, pašalinant benzilo R' grupę vandenilio pernešimo reakcijos metu, kaip buvo aprašyta anksčiau, ir susidarant (XIIIb) formulės junginiams:



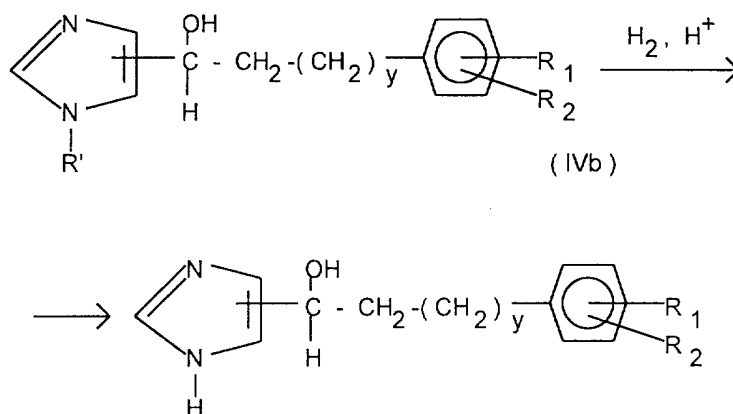
kur R₁, R₂, R'₁, R'₂ ir y reikšmės tokios, kaip aprašyta anksčiau. Taip pat benzilo R' grupę galima pašalinti ją hidrinant. Po to (XIIIb) formulės

junginiai dehidrinami anksčiau aprašytais metodais ir susidaro (Ib) formulės junginiai, kur R_4 ir R_5 kartu sudaro jungtį (XIV b).



(XIVb) formulės junginiai po to hidrinami anksčiau aprašytais būdais ir susidaro (XIb) formulės junginiai.

Benzilo R' grupė gali būti pašalinama jau prieš oksidavimo reakciją anksčiau aprašytais būdais. Hidrinimo reakcijos schema tokia:



Grignard'o (IIIb) ir (VIb) reagentų negalima gauti, jei pakaitai yra OH, CH_2OH arba NH_2 . (Ib) junginiai, kur vienas ar daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra OH, gali būti gaunami (IIb) 4(5)-imidazolo dariniui, pirmiausia, reaguojant su Grignard'o (IIIb), po to su (VIb) reagentu, arba pakeitus tvarką, kur pakaitas/pakaitai arba tiek (IIIb), tiek (VIb), arba abu kartu yra

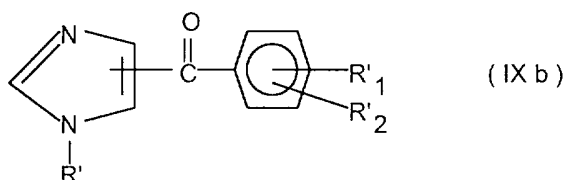
OCH₂Ph arba OTHP (THP-tetrahidropiranilas), po to katalitiškai hidrinant anksčiau aprašytais būdais, t.y., kaip hidrinant benzilo R' grupę. Jeigu R' yra apsauginė benzilo grupė, ji bus tuo pačiu metu pašalinama. Kitas (Ib) formulės junginių dealkilinimo būdas, kai pakaitas/pakaitai yra OCH₃, yra jų reakcija, pvz., su BBr₃.

(Ib) formulės junginiai, kur vienas arba daugiau R₁, R₂, R'₁ ir R'₂ pakaitų yra CH₂OH, gali būti gaunami atitinkamais būdais iš atitinkamų junginių, kur pakaitas/pakaitai yra CN, t.y., hidrolizinant nitrilo grupę ir po to redukuojant rūgšties grupę.

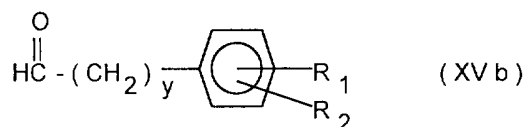
(Ib) formulės junginiai, kur vienas arba daugiau R₁, R₂, R'₁ ir R'₂ pakaitų yra NH₂, gali būti gaunami hidrinant atitinkamus junginius, kuriuose pakaitas/pakaitai yra NO₂. Apsauginė benzilo grupė bus taip pat hidrinama.

(Ib) formulės junginiai, kur vienas arba daugiau R₁, R₂, R'₁ ir R'₂ pakaitų yra CN, gali būti gaunami iš atitinkamų junginių, kurių vienas arba daugiau pakaitų yra NH₂, juos diazotinant. (Ib) formulės junginiai, kurių vienas arba daugiau R₁, R₂, R'₁ ir R'₂ pakaitų yra halogenas, pasirinktinai gali būti gaunamas tuo pačiu būdu.

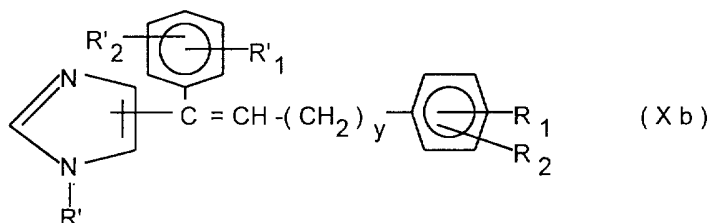
Kitas (Ib) formulės junginių gavimo būdas yra McMurry reakcija, apimanti benzoilimidazolo (IXb):



ir atitinkamo (IVb) formulės aldehido:



redukcinią jungimąsi atitinkamame tirpiklyje, tokiame kaip tetrahidrofuranas arba dimetoksietanas, naudojant žemo valentingumo titano reagentą inertinėje atmosferoje, t.y. azoto arba argono. Tada susidaro (Ib) formulės junginiai, kur R_4 ir R_5 kartu sudaro jungtį (Xb).



Neprisotinti (Xb) junginiai po to yra hidrinami anksčiau aprašytu būdu.

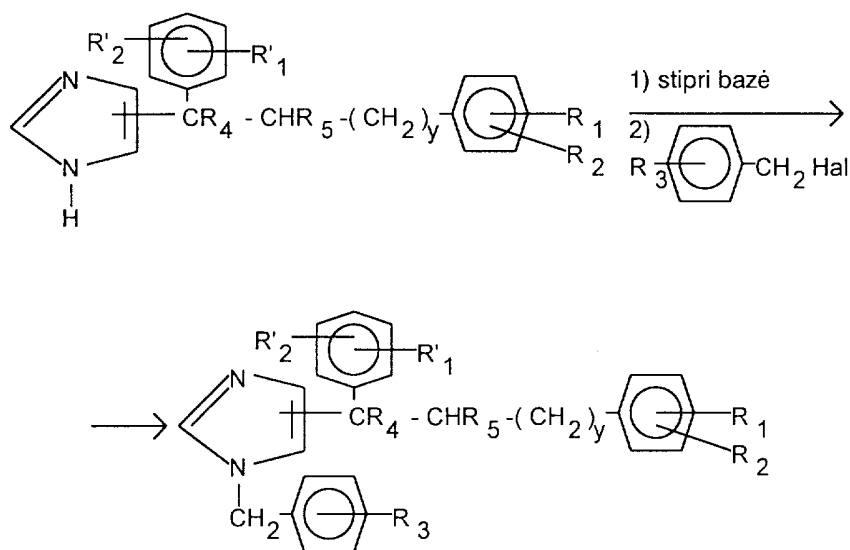
(XVb) aldehidas yra gaunamas iš atitinkamo alkoholio įprastu būdu.

Jeigu norima gauti (Xb) junginius, kur R'_1 ir/arba R'_2 yra OH, o R_1 ir R_2 reikšmės tokios kaip nurodyta anksčiau, gali būti gaunami pagal McMurry reakciją iš (IXb) formulės junginių, kur R'_1 ir/arba R'_2 yra OH ir kurie yra gaunami katalitiškai hidrinant (IXb) formulės junginius, kur R'_1 ir/arba R'_2 yra OCH_2Ph arba OTHP, anksčiau aprašytais būdais. Pasirinktinai hidrinimas gali vykti prieš oksidavimo reakciją. Jeigu R' yra apsauginė benzilo grupė, ji bus pašalinama tuo pačiu metu. Kitas būdas yra (IXb) formulės junginių dealkilinimas, kur R'_1 ir/arba R'_2 yra OCH_3 , po to jiems reaguojant, pvz., su BBr_3 .

(Ib) formulės junginiai, kur R'_1 ir/arba R'_2 yra OH, o R_1 ir R_2 reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, gali būti gaunami pagal McMurry reakciją, kurioje

(XVb) aldehydas reaguoja su (IXb) ketonu, kur R'_1 ir/arba R'_2 yra OCH_2Ph arba $OTHP$ ir gaunamas (Xb) formulės junginys, kur R'_1 ir/arba R'_2 yra OCH_2Ph arba $OTHP$, o R_1 ir R_2 reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir kuris po to yra hidrinamas, norint gauti (XIIb) formulės junginį, kur R'_1 ir/arba R'_2 yra OH .

(Ib) formulės junginiai, kuriuose R' yra benzilas, gali būti gaunami benzilinant atitinkamus junginius, kuriuose R' yra vandenilis. Pradinis junginys pirmiausia yra veikiamas stipria baze, tokia kaip vandeninis natrio hidroksidas arba natrio hidridas atitinkamame tirpiklyje, t.y., dimetilformamide, ir gaunamos šarminių metalų imidazolo druskos, po to pridamas benzilo halogenidas. Reakcijos schema:



Laisvi OH , CH_2OH ir NH_2 pakaitai turi būti apsaugoti benzilinimo reakcijos metu.

Kitas (Ib) formulės junginių gavimo būdas, kur vienas ar daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra NO_2 , yra atitinkamų junginių nitrinimas, kur vienas arba daugiau pakaitų yra H .

(Ia) ir (Ib) formulės junginiai, jų netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos arba jų mišiniai gali būti naudojami parenteraliniu, intraveniniu arba oraliniu būdais. Paprastai, efektyvus junginio kiekis yra derinamas su tinkamu farmacijai nešikliu. Čia naudojamas terminas “efektyvus kiekis” reiškia kiekį, kuriame yra reikiamas aktyvumas ir kuris nesukelia nepageidaujamo efekto. Tikslus kiekis, naudojamas šioje situacijoje, priklauso nuo įvairių faktorių, tokių, kaip panaudojimo būdas, žinduolių tipas, darinio panaudojimo sąlygos ir t.t., o taip pat nuo panaudojamo junginio struktūros.

Farmacijai tinkami nešikliai, kurie pagal šį išradimą naudojami su junginiais, gali būti kieti arba skysti ir jie, paprastai, parenkami priklausomai nuo panaudojimo būdo. Pavyzdžiui, kieti nešikliai yra laktozė, sacharozė, želatina arba agaras, skysti nešikliai yra vanduo, sirupas, žemės riešutų aliejus arba alyvų aliejus. Kiti tinkami nešikliai yra žinomi farmacininkams. Junginys su nešikliu gali būti derinami įvairiais būdais, pvz., tablečių, kapsulių, tirpalų, emulsijų, miltelių pavidalu.

Išradimo junginiai ypač pasižymi kaip aromatazę slopinantys junginiai ir panaudojami su estrogenais susijusių ligų gydymui, pvz., krūties vėžio gydymui.

Estrogenai yra moterų krūties ir lytinių organų normalaus fiziologinio ir funkcinio vystymosi pagrindiniai steroidai. Iš kitos pusės, žinoma, kad estrogenai stimuliuoja vėžio augimą, ypač krūties ir endometrijos vėžio, todėl panaudojant ilgalaikes dozes, padidėja krūties vėžio išsivystymo rizika. Taip pat per daug pasigaminus estradiolo, gali būti iššaukiamas nuo hormonų priklausančių organų išbalansavimas. Estrogenų, kaip vėžio augimo stimulatoriaus ir/arba reguliatoriaus reikšmė aiškiai pabrėžiama tuo, kad antiestrogenai užima centrinę poziciją, gydant estrogenų receptoriais turtingą krūties vėžį. Antiestrogenai veikia surišdami estrogenų receptorių ir tuo pačiu slopina estrogenų biologinį efektą. Kitas būdas užblokuoti estrogenų

efektyvumą yra estrogeno sintezės slopinimas. Tai gali būti pasiekama kliniškai nespecifiniu steroidų sintezės inhibitoriumi aminoglutetimidu. Estrogeno sintezė gali būti blokuojama specifiškai, slopinant fermentą aromatazę, kuris yra pagrindinis fermentas biocheminiame estrogeno sintezės kelyje. Aromatazės slopinimas yra svarbus todėl, kad kai kurie krūties augliai sintetina estradiolą ir estroną in situ ir tas parodo besitęsantį stimuliavimo augimą (Alan Lipton et al., Cancer 59: 779-782, 1987).

Išradimo junginių sugebėjimas slopinti fermentą aromatazę buvo nustatytas in vitro Pasanen bandyme (Biological Research in Pregnancy, vol.6, No.2, 1985, pp.94-99). Buvo naudojama žmogaus aromatazė. Fermentas buvo gautas iš žmogaus placentos, kurioje yra daug šio fermento. Mikrosomos frakcija (100000x g nuosėdų) buvo gauta centrifuguojant. Fermentinis preparatas toliau buvo naudojamas nevalytas. Junginiai testui toliau buvo naudojami kartu su 100000 m.d. 1,2[³H]-androsten-3,17-diono ir NADPH gaminančia sistema. Testui junginio koncentracija buvo naudojama tokia: 0,001; 0,01; 0,1 ir 1 mM. Inkubacija vyko prie 37°C min..Aromatinant 1,2[³H]-androsten-3,17-dioną, susidarė ³H₂O. Tritintas vanduo ir tritintas substratas lengvai atskiriami Sep-Pak[®] minikolonėle, kurioje absorbuojamas steroidas, bet laisvai eliuuojamas vanduo. Radioaktyvumas buvo skaičiuojamas skysčio scintiliacijos skaitikliu. Aromatazės slopinimas buvo įvertintas, lyginant inhibitoriumi paveiktų pavyzdžių ³H₂O radioaktyvumą su kontrole, kurioje inhibitoriaus nebuvo. IC-50 reikšmė buvo skaičiuojama kaip koncentracija, kuri 50% slopina fermento aktyvumą. Šios koncentracijos pateiktos 2 lentelėje.

Cholesterolio šoninės grandinės skilimas (CSCC) (desmolazė) buvo matuojamas Pasanen ir Pelkonen metodu (Steroids 43: 517-527, 1984). Inkubacija buvo atliekama 1,5 ml Eppendorfo plastmasiniuose mėgintuvėliuose, Eppendorfo kratytuvuose, centrifuguojama ir naudojama

kaip vienetas. Substratas (5mM) buvo ruošiamas 300ml inkubacinio tūrio pagal Hanukoglu ir Jefcoate metodą (J.Chromatogr. 190: 256-262, 1980), ir buvo pridedama 100000 m.d. radioaktyvaus ^3H -4-cholesterolio (junginio švarumas nustatomas plonasluoksne chromatografija), 0,5% Tvino 20, 10mM MgCl_2 , 5mM ketonociano ir 2mM NADPH. Kontrolėje buvo visi anksčiau paminėti junginiai, bet fermento preparatas prieš tai inaktyvuojamas, pridedant 900mM metanolio. Mitochondrijų frakcija (1mg baltymo), išskirta iš žmogaus placentos arba jaučių antinksčių, buvo naudojama kaip fermento šaltinis. Po 30min. inkubacijos 37°C , reakcija užbaigiama pridėjus 900ml metanolio. 1500 m.d. žymėto ^{14}C -4-pregnenolono buvo pridedama į kiekvieną inkubuojamą tūrį ir mėgintuvėliai buvo stipriai sukratomi. Po 10min. išlyginimo, metanoliumi nusodinti baltymai buvo atskirti centrifuguojant ($8000 \times g$ 2min.) ir supernatantas sutraukiamas į 1ml plastmasinį injekcinį švirkštą ir suleidžiamas į prieš tai išlygintą (75% metanolio) minikolonėlę. Kolonėlė buvo praplaunama 1ml 75% metanolio, po to 3ml 80% metanolio. 80% metanolio eliuatas tekėjo į skaitiklį ir buvo pridedamas scintiliuojantis skystis. Radioaktyvumas buvo matuojamas skysčio scintiliacijos skaitikliu (LKB RackBeta). Tipiškas placentinis jaučio antinksčio fermentinio preparato aktyvumas buvo atitinkamai 0,5-3 ir 50-100 m.d. pregnenolono, susidariusio/mg baltymo/min..

Eksperimente į inkubacijos mišinį pridedamos substancijos tūris buvo 10-20ml (galutinė koncentracija nuo 1 iki 1000mM), paprastai, kaip metanolio arba etanolio tirpalas. Toks pat tirpalo tūris buvo naudojamas kontrolėje. IC-50 reikšmė (koncentracija, kuri iššaukia slopinimą 50%) nustatoma grafiškai ir pateikta 2 lentelėje.

1 lentelėTiriamieji junginiai

Nr.	Pavadinimas
1a	4-[4-(4-metilfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas
2a	1-benzil-5-[4-(4-metilfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas
3a	1-benzil-5-[4-(3-metilfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas
4a	4-[4-(3-metilfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas
5a	4-[4-(2-metilfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas
6a	1-benzil-5-[4-(2-metilfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas
7a	1-benzil-5-(4,5-difenilpentil)-1H-imidazolas
8a	4-(4,5-difenilpentil)-1H-imidazolas
9a	4-(4,4-difenilbutil)-1H-imidazolas
10a	1-benzil-5-(4,4-difenilbutil)-1H-imidazolas
11a	4-[4-(4-metoksifenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas
12a	4-[4,4-bis(4-metoksifenil)butil]-1H-imidazolas
13a	4-[4,4-bis(3-metilfenil)butil]-1H-imidazolas
14a	4-[4-(3,5-dimetilfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas
15a	4-[4-(3,4-dimetilfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas
16a	4-[4-(3,5-dimetilfenil)-4-(3-metilfenil)butil]-1H-imidazolas
17a	4-[4,4-bis(4-metilfenil)butil]-1H-imidazolas
18a	4-(5,5-difenilpentil)-1H-imidazolas
19a	4-(6,6-difenilheksil)-1H-imidazolas
20a	4-[4-(2-fluorfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas
21a	4-[4-(4-fluorfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas
22a	4-(4,4-difenil-1-butenil)-1H-imidazolas
23a	4-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-1H-imidazolas
24a	4-[4,4-bis(4-nitrofenil)butil]-1H-imidazolas

25a	4-[4,4-bis(4-aminofenil)butil]-1H-imidazolas
26a	4-[4-(4-etilfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas
1b	4-[1-(4-fluorfenil)-5-fenilpentil]-1H-imidazolas
2b	4-[1-(4-fluorfenil)-5-(2-metilfenil)pentil]-1H-imidazolas
3b	4-[1-(4-fluorfenil)-5-(3-metilfenil)pentil]-1H-imidazolas
4b	4-[1-(4-fluorfenil)-5-(4-metilfenil)pentil]-1H-imidazolas
5b	4-[5-(3,5-dimetilfenil)-1-(4-fluorfenil)-pentil]-1H-imidazolas
6a	4-(1,5-difenilpentil)-1H-imidazolas
7b	4-(1,3-difenilpropil)-1H-imidazolas
8b	1-benzil-5-(1,3-difenilpropil)-1H-imidazolas
9b	4-[1-(4-fluorfenil)-3-fenilpropil]-1H-imidazolas
10b	4-[1-(4-fluorfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas
11b	4-[1-(4-fluorfenil)-5-(3-metoksifenil)pentil]-1H-imidazolas
12b	4-[1-(4-fluorfenil)-5-(4-metoksifenil)pentil]-1H-imidazolas
13b	4-[1-(4-fluorfenil)-5-(2,6-dimetilfenil)pentil]-1H-imidazolas
14b	4-[1,3-bis(4-fluorfenil)propil]-1H-imidazolas
15b	4-[1,3-bis(4-fluorfenil)propil]-1H-imidazolas

2 lentelė: Žmogaus aromatazės ir desmolazės (CSCC) slopinimas tiriamais junginiais. IC-50 reikšmė atitinka koncentraciją, kuri 50% slopina fermentą

Junginio Nr.	IC-50, <i>mmol/l</i>	IC-50 CPCC, <i>mmol/l</i>
1a	2,9	96
2a	19	50
3a	13	38
4a	2,5	7,5
5a	3,4	29
6a	8,5	32
7a	15	
8a	4,7	27
9a	2	320
10a	7	
11a	3,5	190
12a	10	46
13a	28	48
14a	7,5	65
15a	5,0	39
16a	125	95
17a	3,5	110
18a	1,7	68
19a	14,5	61
20a	16	38
21a	2,8	80
22a	8,5	165
23a	3,3	175

24a	20	37
25a	26	210
26a	8,5	65
1b	2,8	19
2b	3,5	16
3b	3,8	57
4b	8,5	170
5b	7,5	80
6b	25	
7b	4,5	7,5
8b	30	
9b	0,72	22
10b	0,75	31
11b	2,6	12
12b	3	22,5
13b	7,7	31
14b	2,2	22
15b	0,63	29

Žiurkių pieno liaukų adenokarcinomos, indukuotos DMBA, slopinimas in vivo buvo tiriamas šiuo būdu. Pieno liaukų adenokarcinoma buvo indukuota DMBA 50 ± 2 dienų žiurkių patelėms. Tiriamais junginiais buvo veikama, tik pasirodžius apčiuopiamiems augliams. Auglio dydis ir kiekis buvo įvertinamas kartą savaitėje. Kontrolinė grupė buvo veikama tirpalu ir rezultatai lyginami su bandymo grupėmis. Bandymas tęsėsi 5 savaites, po to gyvūnai buvo skrodžiami ir nustatomi auglių dydžių pasikeitimai.

Vertinant bandymo rezultatus, buvo nustatomi auglių dydžių pasikeitimai ir suskirstomi į tris grupes, būtent, auglio padidėjimas, pastovus dydis ir auglio

sumažėjimas. Buvo nustatytas 4-(4,4-difenilbutil)-1H-imidazolo (2 lentelėje 9a junginys) priešnavikinis veikimas ir rezultatai pateikti 3 lentelėje.

3 lentelė: Žiurkių pieno liaukų skirtingų auglių tipų, indukuotų DMBA, skaičius kontrolėje ir grupėse, kuriose buvo veikama 4-(4,4-difenilbutil)-1H-imidazolu.

Grupė	Sumažėjimas	Stabilus	Padidėjimas
kontrolė	3	21	42
4-(4,4-difenilbutil)- 1H-imidazolas, 3 mg/kg	2	14	37
4-(4,4-difenilbutil)- 1H-imidazolas, 30 mg/kg	21	3	15

Ūmaus toksiškumo, LD₅₀ nustatymui buvo panaudotos BMRI kamieno jaunos suaugusios pelių patelės. Tiriamų junginių panaudojimas - oralinis. Tiriamų (Ia) formulės junginių LD₅₀ kiekis buvo 350 mg/kg arba didesnis ir (Ib) formulės junginių-400 mg/kg arba didesnis.

Dienos dozė keičiasi nuo 20 iki 200 mg gyvūnui ir panaudojama oraliai.

Išradimas iliustruojamas šiais pavyzdžiais:

^1H BMR spektras nustatomas Bruker WP 80 DS aparatu (80 MHz). Kaip standartas buvo naudojamas tetrametilsilanas. MS spektras nustatomas Kratos MS80RF autokonsolės aparatu.

1 pavyzdys

4-(4,4-difenilbutil)-1H-imidazolas

a) 1-benzil-5-(1-hidroksi-4,4-difenilbutil)-1H-imidazolas

2,0g magnio drožlių užpilama 60ml sauso tetrahidrofurano. Tada į mišinį lašinamas 1-brom-3,3-difenilpropano (22,9g), ištirpinto 20-yje ml sauso tetrahidrofurano, tirpalas tokiu greičiu, kad reakcija vyktų vienodai. Viską sudėjus, reakcijos mišinys yra kaitinamas su grįžtamu šaldytuvu papildomai vieną valandą ir po to atšaldomas iki kambario temperatūros. Tada reakcijos mišinys lašinamas į 1-benzil-5-imidazolkarbaldehido (7,35g), ištirpinto 80-yje ml tetrahidrofurano tirpalą prie 60⁰C. Po to, kai viskas sudėta, reakcijos mišinys 2 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu, tada atšaldomas ir išpilamas į šaltą vandenį. Tetrahidrofuranas išgarinamas ir į tirpalą pridedama koncentruota HCl rūgštis. Tirpalas atšaldomas ir nuosėdos, kuriose yra produktas, kaip HCl druskos, pašalinamos filtruojant, praplaunamos vandeniu ir išdžiovinamos. Kiekis-14,1g. Lyd.t. 160-168⁰C.

^1H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

1.50-2.30 (m, 4H), 3.82 (t, 1H), 4.65 (t, 1H), 5.43 (s, 2H), 7.05-7.50 (m, 16H), 8.62 (d, 1H).

Panaudojant pavyzdžių gavimui tą pačią metodiką, buvo gaunami kiti išradimo junginiai:

1-benzil-5-[1-hidroksi-4-(2-metilfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

^1H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d_4):

1.50-2.40 (m, 4H), 2.21 ir 2.15 (2s, 3H), 4.07 (t, 1H), 4.70 (m, 1H), 5.49 ir 5.46 (2s, 2H), 6.80-7.50 (m, 15H), 8.88 (s, 1H).

1-benzil-5-[1-hidroksi-4-(3-metilfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

^1H BMR (kaip HCl druska, CDCl_3):

1.35-2.35 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 3.73 (t, 1H), 4.62 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 6.80-7.40 (m, 15H), 8.51 (s, 1H).

1-benzil-5-[1-hidroksi-4-(4-metilfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

^1H BMR (kaip HCl-druska, CDCl_3):

1.40-2.40 (m, 4H), 2.23 ir 2.24 (2s, 3H), 3.74 (t, 1H), 4.65 (plt, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.80-7.40 (m, 15H), 8.55 (s, 1H).

1-benzil-5-[1-hidroksi-4,4-bis(4-metilfenil)butil]-1H-imidazolas

Lyd.t. hidrochlorido 155-158 $^{\circ}\text{C}$.

1-benzil-5-(1-hidroksi-4,5-difenilpentil)-1H-imidazolas

^1H BMR (kaip hidrosulfato druska, MeOH-d_4):

1.35-1.90 (m, 4H), 2.82 (pls, 3H), 4.54 (t, 1H), 5.42 (s, 2H), 6.85-7.50 (m 16H), 8.80 (s, 1H).

1-benzil-5-[1-hidroksi-4-(4-metoksifenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

1.50-2.30 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.79 (t, 1H), 4.69 (t, 1H), 5.46 (s, 2H), 6.79 (d, 2H), 7.0-7.55 (m, 13H), 8.85 (d, 1H).

1-benzil-5[1-hidroksi-4,4-bis(4-metoksifenil)butil]-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip bazė, MeOH-d₄):

1.50-2.20 (m, 4H), 3.66 (t, 1H), 3.74 (s, 6H), 4.50 (t, 1H), 5.24 (s, 2H), 6.70-7.60 (m, 15H).

1-benzil-5-[4-(2-fluorfenil)-1-hidroksi-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

Lyd.t. hidrochlorido 160-163⁰C.

¹H BMR (kaip HCl-druska, CDCl₃):

1.45-2.45 (m, 4H), 4.17 (t, 1H), 4.67 (t, 1H), 5.43 (s, 2H), 6.80-7.50 (m, 15H), 8.43 (s, 1H).

1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

Lyd.t. hidrochlorido 168-171⁰C.

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

1.50-2.30 (m, 4H), 3.84 (t, 1H), 4.68 (t, 1H), 5.49 (s, 2H), 6.80-7.55 (m, 15H), 8.87 (d, 1H).

1-benzil-5-(1-hidroksi-5,5-difenilpentil)-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip bazė, CDCl₃):

1.2-2.2 (m, 6H), 3.70 (t, 1H), 4.54 (t, 1H), 5.46 (s, 2H), 6.8-7.3 (m, 16H), 8.58 (s, 1H).

1-benzil-5-(1-hidroksi-6,6-difenilheksil)-1H-imidazolas

Lyd.t. hidrochlorido 147-149⁰C.

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

1.6-2.2 (m, 8H), 3.85 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 5.53 (s, 2H), 7.0-7.4 (m, 15H), 7.47 (s, 1H), 8.90 (s, 1H).

1-benzil-5-[4-etilfenil-1-hidroksi-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

1.71 (t, 3H), 1.50-2.35 (m, 4H), 2.57 (kv, 2H), 3.78 (t, 1H), 4.68 (t, 1H), 5.46 (s, 2H), 6.9-7.5 (m, 15H), 8.82 (d, 1H).

1-benzil-5-[4,4-bis(4-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

1.50-2.00 (m, 4H), 3.86 (t, 1H), 4.70 (t, 1H), 5.52 (s, 2H), 6.80-7.50 (m, 14H), 8.89 (d, 1H).

b) 1-benzil-5-(4,4-difenil-1-butenil)-1H-imidazolas

1-benzil-5-(1-hidroksi-4,4-difenilbutil)-1H-imidazolo hidrochlorido (5,0g) ir 30,0g bevandenio kalio sulfato kaitinami 150⁰C 4 valandas. Mišinys atšaldomas ir produkto ištirpinimui pridedama 90ml etanolio. Tada mišinys filtruojamas, filtratas išgarinamas iki min. tūrio. Pripilama vandens ir mišinys pašarminamas natrio hidroksidu. Produktas ekstrahuojamas metileno chloridu, praplaunamas vandeniu ir išgarinamas iki sausos būsenos. Tada produktas sausa HCl rūgštimi sausame etilacetate paverčiamas HCl-druska. Kiekis-2,9g. Lyd.t. 204-206⁰C.

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

2.88-3.05 (m, 2H), 4.08 (t, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.22-6.32 (m, 2H), 7.00-7.50 (m, 16H), 8.87 (d, 1H).

Panaudojant tą pačią metodiką, gaunami kiti šio išradimo junginiai:

1-benzil-5-[4,4-bis(3-metilfenil)-1-butenil]-1H-imidazolas

Hidrochlorido lyd.t.152-156⁰C.

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

2.26 (s, 6H), 2.85-3.05 (m, 2H), 3.99 (t, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.21-6.31 (m, 2H), 6.80-7.50 (m, 14H), 8.86 (d, 1H).

1-benzil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)-4-(3-metilfenil)-1-butenil]-1H-imidazolas

^1H BMR (kaip HCl-druska, MeOH- d_4):

2.22 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.85-3.05 (m, 2H), 3.94 (t, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.20-6.30 (m, 2H), 6.75-7.50 (m, 13H), 8.84 (d, 1H).

1-benzil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)-4-fenil-1-butenil]-1H-imidazolas

Lyd.t. 110-112 $^{\circ}\text{C}$.

^1H BMR (kaip HCl-druska, MeOH- d_4):

2.22 (s, 6H), 2.85-3.05 (m, 2H), 3.98 (t, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.20-6.30 (m, 2H), 6.75-7.5 (m, 14H), 8.87 (d, 1H).

1-benzil-5-[4-(2-metilfenil)-4-fenil-1-butenil]-1H-imidazolas

^1H BMR (kaip hidrosulfatas, MeOH- d_4):

2.19 (s, 3H), 2.80-3.05 (m, 2H), 4.28 (t, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.0-6.60 (m, 2H), 7.0-7.5 (m, 14H), 7.52 (d, 1H), 8.85 (d, 1H).

1-benzil-5-[4-(3-metilfenil)-4-fenil-1-butenil]-1H-imidazolas

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3):

2.27 (s, 3H), 2.75-3.95 (m, 2H), 3.93 (t, 1H), 4.89 (s, 2H), 5.70-6.10 (m, 2H), 6.80-7.40 (m, 16H).

1-benzil-5-[4-(4-metilfenil)-4-fenil-1-butenil]-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip bazė, CDCl₃):

2.27 (s, 3H), 2.70-2.95 (m, 2H), 3.93 (t, 1H), 4.89 (s, 2H), 5.60-6.20 (m, 2H),
6.80-7.50 (m, 16H).

1-benzil-5-[4,4-bis(4-metilfenil)-1-butenil] -1H-imidazolas

Hidrochlorido lyd.t. 128-132⁰C.

1-benzil-5-[4-(4-metoksifenil)-4-fenil-1-butenil]-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip HCl-druska, CDCl₃):

2.70-2.95 (m, 2H), 3.95 (t, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.70-6.20 (m, 2H), 6.70-7.40 (m,
15H), 8.99 (s, 1H).

1-benzil-5-[4,4-bis(4-metoksifenil)-1-butenil]-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip bazė, CDCl₃):

2.60-2.90 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.78 (t, 1H), 4.92 (s, 2H), 5.80-6.00 (m, 2H),
6.65-7.50 (m, 15H).

1-benzil-5-(4,5-difenil-1-pentenil)-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip bazė, CDCl₃):

2.30-2.55 (m, 2H), 2.88 (m, 3H), 4.93 (s, 2H), 5.5-6.1 (m, 2H), 6.8-7.5 (m,
17H).

1-benzil-5-[4-(2-fluorfenil)-4-fenil-1-butenil]-1H-imidazolas

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3):

2.75-3.00 (m, 2H), 4.34 (t, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.80-6.10 (m, 2H), 6.75-7.50 (m, 16H).

1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-4-fenil-1-butenil]-1H-imidazolas

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3):

2.60-2.92 (m, 2H), 3.96 (t, 1H), 4.93 (s, 2H), 5.80-6.05 (m, 2H), 6.75-7.50 (m, 16H).

1-benzil-5-(6,6-difenil-1-heksenil)-1H-imidazolas

Hidrochlorido lyd.t. 184-186 $^{\circ}\text{C}$.

1-benzil-5-[4-(4-etilfenil)-4-fenil-1-butenil]-1H-imidazolas

^1H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d_4):

1.17 (t, 3H), 2.56 (kv, 2H), 2.93-2.98 (m, 2H), 4.03 (t, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.20-6.34 (m, 2H), 7.08-7.41 (m, 14H), 7.52 (d, 2H), 8.87 (d, 2H).

1-benzil-5-[4,4-bis(4-fluorfenil)-1-butenil]-1H-imidazolas

^1H BMR (kaip HCl-druska, CDCl_3):

2.78-2.94 (m, 2H), 4.01 (t, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.82-6.34 (m, 2H), 6.83-7.40 (m, 14H), 9.21 (d, 1H).

c) 1-benzil-5-(4,4-difenilbutil)-1H-imidazolas

1-benzil-5-(4,4-difenil-1-butenil)-1H-imidazolo hidrochloridas (2g) ištirpinamas etanolyje ir pridedamas katalitinis Pd/C (10%) kiekis. Reakcijos mišinys kambario temperatūroje, vandenilio atmosferoje energingai kratomas, kol nustoja išsiskirti vandenilis. Mišinys filtruojamas ir filtratas garinamas iki sausos būsenos. Nuosėdos, kuriose yra reikiamas produktas, valomos staigia ("flash") chromatografija, eliuuojant metileno chlorido - metanolio mišiniu. Kiekis-1,3g. Lyd.t. HCl-druskos yra 200-202⁰C.

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

1.30-1.70 (m, 2H), 1.85-2.20 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 3.83 (t, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.05-7.50 (m, 16H), 8.89 (d, 1H).

Naudojant tą pačią metodiką, gaunami kiti šio išradimo junginiai:

1-benzil-5-[4-(2-metilfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip HCl-druska, CDCl₃):

1.30-1.80 (m, 2H), 1.80-2.15 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.48 (t, 2H), 4.02 (t, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.0-7.5 (m, 14H), 9.28 (s, 1H).

1-benzil-5-[4-(3-metilfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

Hidrochlorido lyd.t. 148-158⁰C.

¹H BMR (kaip HCl-druska, CDCl₃):

1.30-1.80 (m, 2H), 1.80-2.25 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.49 (t, 2H), 3.78 (t, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.90-7.50 (m, 15H), 9.24 (s, 1H).

1-benzil-5-[4-(4-metilfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

Hidrochlorido lyd.t. 164-170⁰C.

^1H BMR (kaip HCl-druska, CDCl_3):

1.25-1.75 (m, 2H), 1.80-2.25 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.48 (t, 2H), 3.78 (t, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.80-7.50 (m, 15 H), 9.35 (s, 1H).

1-benzil-5-(4,5-difenilpentil)-1H-imidazolas

Hidrochlorido lyd.t. 166-170 $^{\circ}\text{C}$.

^1H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d_4):

1.15-1.90 (m, 4H), 2.49 (t, 2H), 2.81 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.90-7.50 (m, 16H), 8.82 (s, 1H).

1-benzil-5-[4-(4-metoksifenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

Hidrochlorido lyd.t. 180-187 $^{\circ}\text{C}$.

^1H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d_4):

1.25-1.70 (m, 2H), 1.85-2.20 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.78 (t, 1H), 5.34 (s, 2H), 6.81 (d, 2H), 7.0-7.5 (m, 13H), 8.84 (d, 1H).

1-benzil-5-[4-(2-fluorfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

Hidrochlorido lyd.t. 185-196 $^{\circ}\text{C}$.

^1H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d_4):

1.25-1.75 (m, 2H), 1.80-2.25 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 4.18 (t, 1H), 5.37 (s, 2H), 6.80-7.50 (m, 15H), 8.89 (d, 1H).

1-benzil-4-[4-(4-fluorfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

Hidrochlorido lyd. t. 172-174 $^{\circ}\text{C}$.

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

1.25-1.70 (m, 2H), 1.80-2.25 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 3.85 (t, 1H), 5.37 (s, 2H), 6.80-7.50 (m, 15H), 8.90 (d, 1H).

1-benzil-5-(5,5-difenilpentil)-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip bazė, MeOH-d₄):

1.1-1.6 (m, 4H), 1.8-2.1 (m, 2H), 2.37 (t, 2H), 3.72 (t, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.9-7.3 (m, 15H), 7.59 (s, 1H).

1-benzil-5-[4-(4-etilfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

1.17 (t, 3H), 1.40-1.70 (m, 2H), 1.90-2.20 (m, 2H), 2.57 (kv, 2H), 3.80 (t, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.00-7.50 (m, 15H), 8.87 (d, 1H).

1-benzil-5-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

1.30-1.70 (m, 2H), 1.80-2.25 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 3.87 (t, 1H), 5.40 (t, 2H), 6.80-7.50 (m, 14H), 8.92 (d, 1H).

d) 4-(4,4-difenilbutil)-1H-imidazolas

1-benzil-5-(4,4-difenilbutil)-1H-imidazolo hidrochloridas (0,6g) yra hidrinamas 20ml 2N druskos rūgšties ir 10ml etanolio mišinyje, naudojant Pd/C (10%) kaip katalizatorių. Kada baigiasi vandenilio išsiskyrimas, reakcijos mišinys atšaldomas, fitruojamas ir išgarinamas iki sausos būsenos. Pridedama vandens ir mišinys pašarminamas natrio hidroksidu. Produktas

ekstrahuojamas metileno chloridu, kuris praplaunamas vandeniu, išdžiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas iki sausos būsenos. Likęs produktas yra bazė ir jo hidrochloridas etilo acetate gaunamas, panaudojant sausą druskos rūgštį. Gauta 0,2g. Lyd.t. 204-206⁰C.

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

1.40-1.90 (m, 2H), 1.90-2.30 (m, 2H), 2.75 (t, 2H), 3.95 (t, 1H), 7.00-7.40 (m, 11H), 8.72 (d, 1H).

Panaudojant tą pačią metodiką gaunami kiti šio išradimo junginiai:

4-[4,4-bis(3-metilfenil)butil]-1H-imidazolas

Lyd.t. HCl yra 122-129⁰C.

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

1.40-1.90 (m, 2H), 1.90-2.30 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.73 (t, 1H), 3.85 (t, 1H), 6.80-7.25 (m, 9H), 8.73 (d, 1H).

4-[4-(3,5-dimetilfenil)-4-(3-metilfenil)butil]-1H-imidazolas

Lyd.t. HCl yra 75-82⁰C.

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

1.40-1.90 (m, 2H), 1.90-2.30 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.74 (t, 2H), 3.81 (t, 1H), 6.75-7.30 (m, 8H), 8.72 (d, 1H).

4-[4-(3,5-dimetilfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

Lyd.t. HCl 104-106⁰C.

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

1.40-1.90 (m, 2H), 1.90-2.30 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.74 (t, 2H), 3.85 (t, 1H), 6.84 (m, 3H), 7.22 (m, 6H), 8.72 (d, 1H).

4-[4-(3,4-dimetilfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

Lyd.t HCl yra 118-121⁰C.

4-[4-(2-metilfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

Lyd.t. HCl yra 151-154,5⁰C.

¹H BMR (kaip HCl-druska, CDCl₃):

1.50-2.20 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.71 (t, 2H), 4.09 (t, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.0-7.4 (m, 9H), 9.04 (s, 1H).

5-[4-(3-metilfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

Lyd.t. HCl 140-153⁰C.

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

1.40-1.85 (m, 2H), 1.85-2.25 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.74 (t, 2H), 3.90 (t, 1H), 6.80-7.30 (m, 10H), 8.69 (d, 1H).

4-[4-(4-metilfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

Lyd.t. HCl yra 173-177⁰C.

¹H BMR (kaip HCl-druska, CDCl₃+2 lašai MeOH-d₄):

1.40-1.80 (m, 2H), 1.80-2.25 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.71 (t, 2H), 3.87 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 7.09 (s, 4H), 7.21 (s, 5H), 8,71 (d, 1H).

4-[4-(4-metoksifenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

Lyd.t. HCl yra 156-159⁰C.

^1H BMR (kaip HCl-druska, CDCl_3):

1.40-1.90 (m, 2H), 1.90-2.30 (m, 2H), 2.71 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.87 (t, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.21 (m, 5H), 8.68 (s, 1H).

4-[4,4-bis(4-metoksifenil)butil]-1H-imidazolas

Lyd.t. HCl yra 138-142 ^0C .

^1H BMR (kaip HCl-druska, CDCl_3):

1.40-2.25 (m, 4H), 2.71 (t, 2H), 3.75 (s, 6H), po kuriuo yra (t, 1H), 6.78 (d, 4H), 6.83 (s, 1H), 7.08 (d, 4H), 9.02 (s, 1H).

4-(4,5-difenilpentil)-1H-imidazolas

^1H BMR (kaip HCl-druska, CDCl_3):

1.20-1.90 (m, 4H), 2.57 (t, 2H), 2.83 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.80-7.40 (m, 10H), 8.84 (s, 1H).

4-(5,5-difenilpentil)-1H-imidazolas

^1H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d_4):

1.3-1.5 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 2H), 1.8-2.3 (m, 2H), 2.656 (t, 2H), 3.746 (t, 1H), 7.06-7.2 (m, 11H), 8.716 (d, 1H).

4-(6,6-difenilheksil)-1H-imidazolas

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3):

1.1-1.7 (m, 6H), 1.8-2.2 (m, 2H), 2.53 (t, 2H), 3.874 (t, 1H), 6.685 (s, 1H), 7.2 (s, 10H), 7.47 (s, 1H), 9.6 (pls, 1H).

4- [4,4-bis(4-metilfenil)butil]-1H-imidazolas. Lyd.t. HCl yra 176-179⁰C.

4-[4-(4-fluorfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas. Lyd.t. HCl yra 175-182⁰C.

4-[4-(2-fluorfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas. Lyd.t. HCl 182-190⁰C.

4-[4-(4-etilfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

1.18 (t, 3H), 1.40-1.90 (m, 2H), 1.90-2.30 (m, 2H), 2.57 (kv, 2H), 2.75 (t, 2H), 3.91 (t, 1H), 6.95-7.30 (m, 10H), 8.73 (d, 1H).

4-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

1.40-1.85 (m, 2H), 1.90-2.30 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 3.98 (t, 1H), 6.80-7.40 (m, 9H), 8.72 (d, 1H).

2 pavyzdys:

4-[4-(4-fluorfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

Koncentruotas amonio formiato vandeninis tirpalas (0.98g, 15,6mmol), lašinamas į verdantį 1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolo (1,5g, 3,9mmol) ir 10% Pd/C (0,156g), ištirpinto 16ml 50% etanolyje, mišinį. Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val.. Katalizatorius nufiltruojamas ir tirpiklis išgarinamas. Pridedama 2M NaOH ir produktas ekstrahuojamas etilo acetatu. Išdžiovinus etilo acetato fazę ir išgarinus iki sausos būsenos

gaunamas norimas produktas. Kiekis-1,02g. HCl-druskos (iš etilo acetato) lydymosi temperatūra 175-182⁰C.

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

1.40-1.90 (m, 2H), 1.90-2.30 (m, 2H), 2.75 (t, 2H), 3.96 (t, 1H), 6.85-7.36 (m, 10H), 8.74 (d, 1H).

Taip pat gaunant pavyzdžius, buvo gaunami kiti pakeisti dariniai:

4-[4-(2-fluorfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas. Lyd.t. hidrochlorido- 182-190⁰C.

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

1.45-1.95 (m, 2H), 1.95-2.30 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 4.29 (t, 1H), 6.85-7.45 (m, 10H), 8.74 (d, 1H).

3 pavyzdys:

4-(4-difenilbutil)-1H-imidazolas

a) 1-benzil-5-(4-hidroksi-4,4-difenilbutil)-1H-imidazolas

Magnio drožlės (0,49g) užpilamos 4ml sauso tetrahidrofurano. Brombenzenas (3,18g) 7-iuose ml sauso tetrahidrofurano pridedamas lašais į mišinį tokiu greičiu, kad vienodai vyktų reakcija. Reakcijos mišinys papildomai valandą virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Etil 4-(1-benzil-1H-imidazol-5-il)butiratas (1,10g) 15ml sauso tetrahidrofurano pridedamas lašais į Grignard'o reagentą ir reakcijos mišinys 2val. virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Į atšaldytą reakcijos mišinį pridedamas prisotintas amonio

chloridas. Tetrahidrofuranas išgarinamas ir surenkamas nusėdęs produktas. Kiekis 1,41g. HCl-druskos lydymosi temperatūra 197-201⁰C.

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

1.35-1.80(m, 2H), 2.20-2.45 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.0-7.5 (m, 16H), 8.81 (d, 1H).

b) 1-benzil-5-(4,4-difenil-3-butenil)-1H-imidazolas

1-benzil-5-(4-hidroksi-4,4-difenilbutil)-1H-imidazolas (1,3g) vieną valandą virinamas su grįžtamu šaldytuvu 20ml etanolio, kuriame yra 5% (pagal tūrį) HCl. Tirpiklis išgarinamas ir produkto HCl-druska nusodinama etilo acetatu. Kiekis-1,1g. Lyd.t. 161-168⁰C.

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

2.22-2.60 (m, 2H), 2.60-2.90 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.06 (t, 1H), 6.90-7.60 (m, 16H), 8.88 (d, 1H).

c) 1-benzil-5-(4,4-difenilbutil)-1H-imidazolas

1-benzil-5-(4,4-difenil-3-butenil)-1H-imidazolo HCl-druska yra hidrinama etanole, kaip aprašyta 1c) pavyzdyje. Produkto lyd.t. 200-202⁰C.

d) 4-(4,4-difenilbutil)-imidazolas

1-benzilo-5-(4,4-difenilbutil)-1H-imidazolo benzilo grupė yra hidrinama, kaip aprašyta 1d) pavyzdyje.

4 pavyzdys

4-[4,4-bis(4-nitrofenil)butil]-1H-imidazolas

1,8g (14,6mmol) karbamido nitratas mažomis porcijomis 10⁰C pridedamas į mišinį, kuriame yra 2,0g (7,3mmol) 4-(4,4-difenilbutil)-1H-imidazolo, ištirpinto 6,4ml koncentruotos sieros rūgšties. Mišinys pašarminamas 2M NaOH ir produktas ekstrahuojamas etilo acetatu. Produktas valomas staigia ("flash") chromatografija, kaip eliuentą naudojant metileno chloridą-metanolį (95:5).

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

1.4-1.95 (m, 2H), 2.0-2.45 (m, 2H), 2.81 (t, 2H), 4.34 (t, 1H), 7.27 (pls, 1H), 7.5 (d, 4H), 8.17 (d, 4H), 8.73 (d, 1H).

5 pavyzdys

4-[4,4-bis(4-aminofenil)butil]-1H-imidazolas

4-[4,4-bis(4-nitrofenil)butil]-1H-imidazolas yra hidrinamas etanolyje, kaip katalizatorių naudojant 10% Pd/C.

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

1.4-2.25 (m, 4H), 2.69 (t, 2H), 3.70 (t, 1H), 6.77 (d, 4H), 6.95 (d, 4H), 7.08 (pls, 1H), 8.57 (d, 1H).

6 pavyzdys

4-(4,4-difenil-1-butenil)-1H-imidazolas

a) 4-(1-hidroksi-4,4-difenilbutil)-1H-imidazolas

Koncentruotas amonio formiato vandeninis tirpalas (4,0g) lašinamas į verdantį mišinį, susidedantį iš 1-benzil-5-(1-hidroksi-4,4-difenil)-1H-imidazolo (4,5g) ir 10% Pd/C (0,5g), ištirpinto 50ml 50% etanolio. Mišinys 2val. virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Katalizatorius nufiltruojamas ir tirpiklis išgarinamas. Pridedama 2M NaOH ir produktas ekstrahuojamas etilo acetatu. Išdžiovinus etilo acetato fazę ir išgarinus iki sausos būsenos, susidaro produktas, kuris naudojamas kitame etape b).

b) 4-(4,4-difenil-1-butenil)-1H-imidazolas

4-(1-hidroksi-4,4-difenilbutil)-1H-imidazolo (3,0g) ir 20g kalio sulfato (bevandenis) kaitinami 150⁰C 4val.. Mišinys atšaldomas ir produkto ištirpinimui pridedama 90ml etanolio. Mišinys pašarminamas NaOH. Produktas ekstrahuojamas metileno chloridu, praplaunamas vandeniu ir išgarinamas iki sausos būsenos. Produktas HCl-druskos pavidalu gaunamas panaudojant sausą HCl etilo acetate. Lyd.t. apie 240⁰C.

¹H BMR (kaip HCl-druska, CDCl₃):

2.904-3.068 (m, 2H), 4.116 (t, 1H), 6.05-6.35 (m, 2H), 6.998 (d, 1H), 7.22-7.25 (m, 10H), 8.719 (d, 1H).

7 pavyzdys

4-[1-(4-fluorfenil)-5-fenilpentil]-1H-imidazolas

a) 1-benzil-5-(1-hidroksi-5-fenilpentil)-1-imidazolas

2,1g magnio drožlių užpilama 60ml sauso tetrahidrofurano. 4-fenilbutilbromido (18,8g), ištirpinto 20ml sauso tetrahidrofurano, tirpalas lašinamas į mišinį tokiu greičiu, kad reakcija vyktų vienodai. Viską sudėjus, reakcijos mišinys papildomai vieną valandą virinamas su grįžtamu šaldytuvu ir atšaldomas iki kambario temperatūros. Tada reakcijos mišinys lašinamas į 1-benzil-5-imidazolkarbaldehido (6,5g), ištirpinto 80ml tetrahidrofurano, tirpalą, palaikant 60⁰C temperatūrą. Po to reakcijos mišinys 2 valandas dar virinamas su grįžtamu šaldytuvu, atšaldomas ir išpilamas į šaltą vandenį. Tetrahidrofuranas išgarinamas ir į tirpalą supilama koncentruota druskos rūgštis. Produktas, kuris atskiriamas kaip aliejus, ekstrahuojamas metileno chloridu ir išgarinamas iki sausos būsenos.

b) 4-(1-hidroksi-5-fenilpentil)-1H-imidazolas

1-benzil-5-(1-hidroksi-5-fenilpentil)-1H-imidazolo hidrochloridas (8,5g), gautas a) stadijoje, hidrinamas mišinyje, susidedančiame iš 100ml 2N HCl ir 10ml etanolio, 60⁰C temperatūroje, panaudojant Pd/C (10%) kaip katalizatorių. Nustojus skirtis vandeniliui, reakcijos mišinys atšaldomas, filtruojamas ir išgarinamas iki sausos būsenos. Pripilama vandens ir pašarminama NaOH. Produktas ekstrahuojamas metileno chloridu, kuris praplaunamas vandeniu, išdžiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas iki sausos būsenos. Susidaręs produktas yra bazė ir toliau naudojamas stadijoje c).

¹H BMR (kaip bazė, MeOH-d₄ + lašas CDCl₃):

1.2-2.0 (m, 6H), 2.61 (išplitęs t, 2H), 4.65 (t, 1H), 6.91 (dd, 1H), 7.0-7.3 (m, 5H), 7.56 (d, 1H).

c) 4-(1-okso-5-fenilpentil)-1H-imidazolas

5,5g 4-(1-hidroksi-5-fenilpentil)-1H-imidazolo ir 7,0g mangano dioksido maišant 4val. virinami su grįžtamu šaldytuvu tetrachloretilene. Reakcijos mišinys filtruojamas ir filtratas išgarinamas iki sausos būsenos.

d) 4-[1-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-5-fenilpentil]-1H-imidazolas

0,52g magnio drožlių užpilama 60ml sauso tetrahidrofurano. 1-bromo-4-fluorbenzeno (3,8g), ištirpinto 60ml sauso tetrahidrofurano, tirpalas lašinamas tokiu greičiu, kad reakcija vyktų vienodai. Viską sudėjus, reakcijos mišinys papildomai vieną valandą virinamas su grįžtamu šaldytuvu ir atšaldomas iki kambario temperatūros. Tada reakcijos mišinys 60°C temperatūroje lašinamas į 4-(1-okso-5-fenilpentil)-1H-imidazolo (3,8g), ištirpinto 40ml tetrahidrofurano, tirpalą. Po to reakcijos mišinys 3val dar virinamas su grįžtamu šaldytuvu, atšaldomas ir supilamas į šaltą vandenį. Tetrahidrofuranas išgarinamas ir koncentruota druskos rūgštis pridedama į tirpalą. Produktas ekstrahuojamas metileno chloridu kaip HCl-druska. Po to metileno chlorido ekstraktai išgarinami iki sausos būsenos.

e) 4-[1-(4-fluorfenil)-5-fenil-1-pentenil]-1H-imidazolas

4-[1-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-5-fenilpentil]-1H-imidazolo hidrochlorido (5,0g) ir 30,0g kalio sulfato (bevandenio) kaitinama 150°C temperatūroje 4 valandas. Mišinys atšaldomas ir produkto ištirpinimui pridedama 90ml etanolio. Mišinys filtruojamas ir filtratas išgarinamas iki minimalaus tūrio. Pridedama vandens ir mišinys pašarminamas natrio šarmu. Produktas ekstrahuojamas metileno chloridu, praplaunamas vandeniu ir išgarinamas iki sausos būsenos. Panaudojus sausą HCl sausame etilo acetate, produktas paverčiamas HCl-druska.

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3):

1.5-2.7 (m, 6H), 4.8 (pls, 1H), 6.34 (t, 1H), 6.48 (pls, 1H), 6.9-7.4 (m, 9H), 7.52 (pls, 1H).

Panaudojus tą pačią metodiką pavyzdžiams, gaunami šio išradimo junginiai:

4-[1-(fluorfenil)-5-(3-metilfenil)-1-pentil]-1H-imidazolas

4-[1-(4-fluorfenil)-5-(4-metilfenil)-1-pentil]-1H-imidazolas

4-[1-(4-fluorfenil)-5-(2-metilfenil)-1-pentenil]-1H-imidazolas

4-[5-(3,5-dimetilfenil)-1-(4-fluorfenil)-1-pentenil]-1H-imidazolas

4-[1-(4-fluorfenil)-5-(3-metoksifenil)-1-pentenil]-1H-imidazolas

4-[5-(3,5-dimetoksifenil)-1-(4-fluorfenil)-1-pentenil]-1H-imidazolas

f) 4-[1-(4-fluorfenil)-5-fenilpentil]-1H-imidazolo hidrochloridas (2,0g) ištirpinamas etanolyje ir pridedamas katalitinis kiekis 10% Pd/C. Reakcijos mišinys energingai kratomas kambario temperatūroje vandenilio atmosferoje, kol baigiasi vandenilio išsiskyrimas. Mišinys filtruojamas ir filtratas išgarinamas iki sausos būsenos. Susidaręs produktas valomas staigia ("flash") chromatografija, eliuuojant metileno chlorido-metanolio mišiniu. Išeiga 82%.

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3):

1.1-2.7 (m, 8H), 3.84 (t, 1H), 6.71 (pls, 1H), 6.80-7.38 (m, 9H), 7.47 (pls, 1H), 9.22 (pls, 1H).

Panaudojant tą pačią metodiką pavyzdžiams, gaunami kiti šio išradimo junginiai:

4-[1-(4-fluorfenil)-5-(3-metilfenil)pentil]-1H-imidazolas

MS: 322 (20, M), 189 (28), 176 (38), 175 (72), 149 (100), 125 (20), 121 (14), 109 (42), 105 (16), 97 (21).

^1H BMR (kaip HCl-druska, MeOH- d_4):

1.1 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 4.06 (t, 1H), 6.7-7.5 (m, 8H), 7.37 (d, 1H), 8.77 (d, 1H).

4-[1-(4-fluorfenil)-5-(4-metilfenil)pentil]-1H-imidazolas

^1H BMR (kaip HCl-druska, MeOH- d_4):

1.1-2.7 (m, 8H), 2.26 (s, 3H), 4.05 (t, 1H), 6.8-7.6 (m, 9H), 8.78 (d, 1H).

4-[1-(4-fluorfenil)-5-(2-metilfenil)pentil]-1H-imidazolas

MS: 322 (53, M), 189 (30), 176 (55), 175 (100), 148 (18), 121 (12), 105 (42), 101 (11), 79 (12), 77 (13).

^1H BMR (kaip HCl-druska, MeOH- d_4):

1.1-2.7 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 4.11 (t, 1H), 6.9-7.5 (m, 9H), 8.78 (d, 1H).

4-[5-(3,5-dimetilfenil)-1-(4-fluorfenil)pentil]-1H-imidazolas

MS: 336 (47, M), 189 (90), 176 (67), 175 (100), 166 (13), 148 (16), 121 (12), 119 (16), 91 (14).

^1H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d_4):

1.1-2.6 (m, 8H), 2.22 (s, 6H), 4.09 (t, 1H), 6.6-7.4 (m, 7H), 7.40 (pls, 1H), 8.80 (pls, 1H).

4-[1-(4-fluorfenil)-5-(3-metoksifenil)pentil]-1H-imidazolas

4-[5-(3,5-dimetoksifenil)-1-(4-fluorfenil)pentil]-1H-imidazolas

8 pavyzdys

4-(1,3-difenilpropil)-1H-imidazolas

a) 1-benzil-5-(1-okso-3-fenilpropil)-1H-imidazolas

1-benzil-5-(1-hidroksi-3-fenilpropil)-1H-imidazolas oksidinamas mangano dioksidu tetrachloretilene, kaip aprašyta 7c) pavyzdyje.

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3):

3.03 (m, 4H), 5.53 (s, 2H), 7.07-7.4 (m, 10H), 7.60 (s, 1H), 7.77 (s, 1H).

Naudojant tas pačias metodikas pavyzdžiams, gaunami kiti šio išradimo junginiai:

1-benzil-5-[5-(2,6-dimetilfenil)-1-oksopentil]-1H-imidazolas. Lyd.t. hidrochlorido 175-180⁰C.

1-benzil-5-(1-okso-5-fenilpentil)-1H-imidazolas. Lyd.t. hidrochlorido 185-189⁰C.

b) 1-benzil-5-(1-hidroksi-1,3-difenilpropil)-1H-imidazolas

Grignard'o reagentas gaunamas iš 5,0g brombenzeno ir 0,76g Mg drožlių tetrahidrofurane. Tada šis tirpalas pridedamas į 3,1g 1-benzil-5-(1-okso-3-fenilpropil)-1H-imidazolą tetrahidrofurane ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 valandas. Mišinys išpilamas į šaltą vandenį, tetrahidrofuranas išgarinamas ir tirpalas parūgštinamas HCl. Produkto hidrochloridas filtruojamas, praplaunamas toluenu ir išdžiovinamas. Lyd.t. 196-198⁰C.

Naudojant tą pačią metodiką pavyzdžių gavimui, paruošiami kiti šio išradimo junginiai:

1-benzil-5-(hidroksi-1,5-difenilpentil)-1H-imidazolas. Hidrochlorido lyd.t.193-196⁰C.

1-benzil-5-[5-(2,6-dimetilfenil)-1-hidroksi-1-fenilpentil]-1H-imidazolas. Hidrochlorido lyd.t. 190-192⁰C.

c) 1-benzil-5-(1,3-difenilpropil)-1H-imidazolas

1-benzil-5-(1-hidroksi-1,3-difenilpropil)-1H-imidazolas veikiamas bevandeniu kalio hidrosulfatu 150⁰C, kaip aprašyta 7e) pavyzdyje. Gauto tarpinio junginio 1-benzil-5-(1,3-difenil-1-propenil)-1H-imidazolo dviguba jungtis hidrinama kaip aprašyta 7f) pavyzdyje. Hidrochlorido lyd.t. 154-174⁰C (iš dietileterio).

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

2.2-2.7 (m, 4H), 3.90 (t, 1H), 5.12 (AB kv, vidurinis iš kvarteto, 2H), 6.90-7.37 (m, 15H), 7.70 (pls, 1H), 8.88 (d, 1H).

Naudojant pavyzdžių gavimui tas pačias metodikas, gaunami kiti šio išradimo junginiai:

1-benzil-5-(1,5-difenilpentil)-1H-imidazolas

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3):

1.18-2.61 (m, 8H), 3.56 (t, 1H), 4.59 ir 4.81 (AB kv, 2H), 6.76-7.40 (m, 17H).

1-benzil-5-[5-(2,6-dimetilfenil)-1-fenilpentil]-1H-imidazolas

d) 4-(1,3-difenilpropil)-1H-imidazolas

1-benzil-5-(1,3-difenilpropil)-1H-imidazolas hidrinamas mišinyje, susidedančiame iš 2N HCl ir etanolio, 60°C temperatūroje, panaudojant 10% Pd/C kaip katalizatorių.

Produktas išskiriamas kaip ir 7b) pavyzdyje, valomas staigia chromatografija, kaip eliuentas naudojamas metileno chloridas-metanolis (9,5:0,5). Išeiga 73%.

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3):

2.1-2.7 (m, 4H), 3.88 (t, 1H), 6.71 (pls, 1H), 7.01-7.26 (m, 10H), 7.30 (d, 1H), 10.5 (pls, 1H).

Panaudojant pavyzdžių gavimui tas pačias metodikas, gaunami kiti šio išradimo junginiai:

4-(1,5-difenilpentil)-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

1.2-2.3 (m, 6H), 2.57 (išplėstas t, 2H), 4.05 (t, 1H), 7.05-7.40 (m, 11H), 8.73 (d, 1H).

9 pavyzdys

1-benzil-4-(1,3-difenilpropil)-1H-imidazolas

2,0g benzilbromido, ištirpinto 5ml tolueno lašinama į 4-(1,3-difenilpropil)-1H-imidazolo (2,6g), 48% NaOH (10ml), tolueno (20ml) ir tetrabutilamonio bromido (0,2g) tirpalą kambario temperatūroje, po to reakcijos mišinys maišomas 3val. kambario temperatūroje. Pridedama vandens ir atskiriamas tolueno sluoksnis. Tolueno fazė plaunama vandeniu ir išgarinama iki sausos būsenos. Liekaną sudaro 1-benzil-4-(1,3-difenilpropil)-1H-imidazolo ir 1-benzil-5-(1,3-difenilpropil)-1H-imidazolo izomerai, iš kurių pirmasis atskiriamas ir valomas staigia chromatografija (metileno chloridu-metanoliu 9,5:0,5).

10 pavyzdys

4-[1,4-bis(4-fluorfenil)butil]-1H-imidazolas

a) 1-benzil-5-[1-(4-fluorfenil)-1-hidroksimetil]-1H-imidazolas

4-bromfluorbenzeno ir 1-benzil-5-imidazolkarbaldehido Grignard'o reakcija vyksta analogiškai kaip pavyzdyje 7a). Produktas kristalinamas iš etilacetato kaip hidrochlorido druska. Išeiga 94%.

^1H BMR (kaip bazė, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$):

5.05 ir 5.21 (AB kvč, 2H), 5.64 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.97-7.1 (m, 4H), 7.26-7.33 (m, 5H), 7.41 (s, 1H).

MS: 282 (22, M^+), 265 (5), 191 (18), 91 (100).

b) 1-benzil-5-[1-(4-fluorfenil)-1-oksometil]-1H-imidazolas

1-benzil-5-[1-(4-fluorfenil)-1-hidroksimetil]-1H-imidazolo oksidacija vyksta analogiškai kaip ir pavyzdyje 7c). Gautas produktas perkristalinamas iš metanolio kaip bazė. Išeiga 72%.

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3):

5.62 (s, 2H), 7.1-7.4 (m, 7H), 7.5-8.0 (m, 4H).

MS: 280 (46, m^+), 123 (13), 107 (4), 95 (19), 91 (100).

c) 1-benzil-5-[1,4-bis(4-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-1H-imidazolas

1-benzil-5-[1,4-bis(4-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-1H-imidazolas gaunamas taip pat, kaip ir 7a) pavyzdyje, pradedant 3-(4-fluorfenil)-1-brompropanu ir 1-benzil 5-[1-(4-fluorfenil)-1-oksometil]-1H-imidazolu. Produktas valomas staigia chromatografija.

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3):

1.2-1.4 (m, 1H), 1.65-1.85 (m, 1H), 2.1-2.25 (m, 2H), 2.52 (t, 2H), 4.73 ir 4.81 (AB kv, 2H), 6.75-7.3 (m, 15H).

Naudojant tą pačią metodiką pavyzdžių gavimui, gaunami kiti šio išradimo junginiai:

1-benzil-5-[1-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-3-fenilpropil]-1H-imidazolas

MS: 386 (M+ , 8), 368 (22), 281 (100), 159 (26), 91 (99), 65 (34).

1-benzil-5-[1,3-bis(4-fluorfenil)-1-hidroksipropil]-1H-imidazolas

MS: 404 (M+ , 2), 386 (18), 195 (16), 281 (33), 123 (34), 91 (100), 65 (20).

1-benzil-5-[1-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

MS: 400(M+ , 2), 382 (2), 281 (38), 191 (3), 91 (100), 65 (9).

1-benzil-5-[1-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-5-(3-metoksifenil)pentil]-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄):

1.0-1.8 (m, 4H), 2.26 (t, 2H), 2.52 (t, 2H), 4.71 (s, 3H), 5.06 ir 5.31 (AB kv, 2H), 6.6-7.5 (m, 13H), 7.7 (s, 1H), 8.6 (s, 1H).

1-benzil-5-[5-(2,6-dimetilfenil)-1-(4-fluorfenil)-1-hidroksipentil]-1H-imidazolas

MS: 442 (M+ , 19), 281 (71), 256 (5), 191 (7), 119 (21), 91 (100).

d) 4-[1,4-bis(4-fluorfenil)butil]-1H-imidazolas

1-benzil-5-[1,4-bis(4-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-1H-imidazolo (10g) ištirpinama koncentruotoje acto rūgštyje (100ml). Į tirpalą pridedama 0,1g Pd/C ir 0,8g amonio formiato. Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 valandą ir atšaldomas iki kambario temperatūros. Tirpalas filtruojamas per silicio žemę. Acto rūgšties filtratas išgarinamas, nuosėdos ištirpinamos metileno chloride, kartą praplaunamos 2M natrio hidroksido tirpalu ir kartą vandeniu. Metileno chlorido tirpalas džiovinamas natrio sulfatu ir garinamas, esant sumažintam slėgiui. Iš gauto produkto hidrochlorido druska susidaro veikiant sausa HCl dietileteryje. Lyd.t. 135-137⁰C.

¹H BMR (kaip bazė, CDCl₃):

1.4-1.65 (m, 2H), 1.8-1.95 (m, 1H), 2.05-2.2 (m, 1H), 2.05-2.2 (m, 1H), 2.5-2.65 (m, 2H), 3.87 (t, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.8-7.2 (m, 2H), 7.5 (s, 1H).

Naudojant tą pačią metodiką pavyzdžių gavimui, gaunami kiti šio išradimo junginiai:

4-[1-(4-fluorfenil)-3-fenilpropil]-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip bazė, CDCl₃):

2.0-2.7 (m, 4H), 3.7-4.0 (m, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.75-7.45 (m, 9H), 7.57 (s, 1H).

MS: 280 (4, M⁺), 189(9), 176 (100), 148 (15), 121 (9), 91 (12).

4-[1,3-bis(4-fluorfenil)propil]-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip bazė, CDCl₃):

2.1-2.25 (m, 1H), 2.3-2.6 (m, 3H), 3.88 (t, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.9-7.2 (m, 8H), 7.63 (s, 1H).

MS: 298 (5, M+), 189 (8), 176 (100), 122 (22), 109 (42).

4-[1-(4-fluorfenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip bazē, CDCl₃):

1.3-2.3 (m, 4H), 2.6 (t, 2H), 3.88 (t, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.7-7.3 (m, 9H), 7.39 (s, 1H).

MS: 294 (31, M+), 189 (24), 175 (100), 91 (31).

4-[1-(4-fluorfenil)-5-(3-metoksifenil)pentil]-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip bazē, CDCl₃):

1.1-2.3 (m, 6H), 2.5 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.85 (išplēstas t, 1H), 6.6-7.6 (m, 10H).

MS: 338 (19, M+), 189 (43), 175 (70), 148 (12), 121 (20), 36 (100).

4-[1-(4-fluorfenil)-5-(4-metoksifenil)pentil]-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip bazē, CDCl₃):

1.1-2.3 (m, 6H), 2.49 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.8 (išplēstas t, 1H), 6.6-7.6 (m, 10H).

MS: 338 (10, M+), 189 (20), 175 (22), 148 (6), 121 (22), 36 (100).

4-[5-(2,6-dimetilfenil)-1-(4-fluorfenil)pentil]-1H-imidazolas

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3):

1.25-1.5 (m, 4H), 1.8-1.95 (m, 1H), 2.05-2.2 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.52 (t, 2H), 3.86 (t, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.9-7.0 (m, 5H), 7.1-7.2 (m, 2H), 7.4 (s, 1H).

MS: 336 (50, M^+), 217 (20), 189 (75), 175 (100), 148 (13), 119 (23).

11 pavyzdys

1-benzil-5-[1-(4-fluorfenil)-3-fenil-1-propenil]-1H-imidazolas

Titano tetrachloridas (0,03mol) lašinamas į išmaišytą cinko miltelių (0,06mol) tetrahidrofurane (30ml) suspensiją -10°C temperatūroje, panaudojant sausą azotą. Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu ir taip išlaikoma 1 valandą. Tirpalas atšaldomas iki 0°C ir 1-benzil-5-[1-(4-fluorfenil)-1-oksometil]-1H-imidazolas (0,005mol) tetrahidrofurane (10ml) ir fenilacetaldehidą (0,006mol) tetrahidrofurane (10ml) pridedami į mišinį nurodyta tvarka. Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu maišant valandą. Tamsus mišinys išpilamas į vandenį (60ml), tetrahidrofuranas išgarinamas ir mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu (2x100ml). Metileno chlorido tirpalas praplaunamas 2N natrio hidroksidu ir vandeniu, džiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas iki sausos būsenos. Nuosėdos valomos staigia chromatografija.

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3):

3.35 ir 3.45 (2d, 2H), 4.62 ir 4.65 (2s, 2H), 6.03 ir 6.20 (2t, 1H), 6.8-7.3 (m, 15H), 7.50 ir 7.64 (2s, 1H).

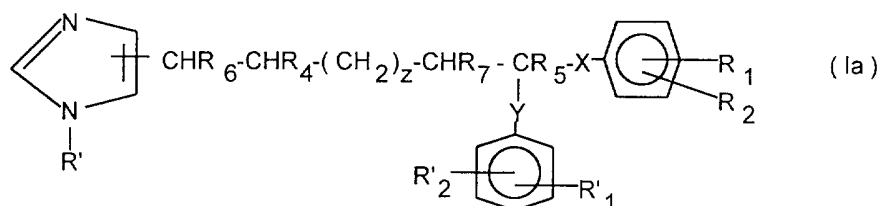
12 pavyzdys

4-[1,3-bis(4-nitrofenil)propil]-1H-imidazolas

1,8g (14,6mmol) karbamido nitrato pridedama mažomis porcijomis į mišinį, susidedantį iš 2,7g (7,3mmol) 4-(1,3-difenilpropil)-1H-imidazolo, ištirpinto 6,4ml koncentruotos sieros rūgšties, esant 10⁰C. Reakcijos mišinys maišomas 2 valandas kambario temperatūroje. Mišinys pašarminamas 2M natrio hidroksidu ir produktas valomas staigia chromatografija, kaip eliuentą naudojant metileno chloridą-metanolį (95:5)

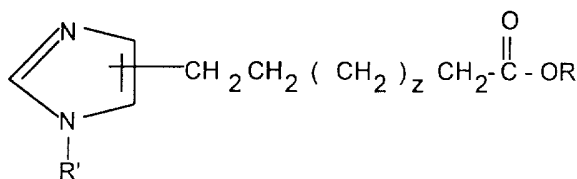
Išradimo apibrėžtis

1. Pakeisto imidazolo, kurio formulė yra:

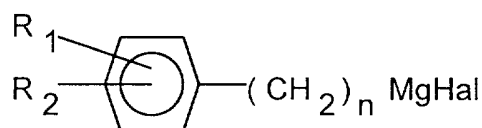


arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos, kur R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 gali būti tokie pat arba skirtingi, yra H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , OCH_3 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F arba halogenas; R' yra H arba

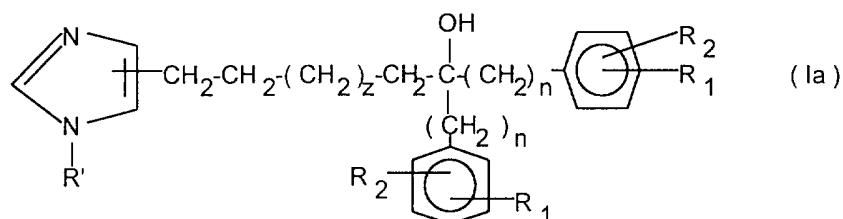
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_3$, kur R_3 yra H, CH_3 arba halogenas; R_4 yra H, R_5 yra H arba OH, R_6 yra H arba OH ir R_7 yra H arba R_4 ir R_6 kartu sudaro jungtį, arba R_5 ir R_7 kartu sudaro jungtį; X ir Y, kurie gali būti tokie pat arba skirtingi, yra jungtis, C_{1-2} - alkilas arba atitinkamas alkenilas ir z reikšmė yra nuo 0 iki 2, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 4(5)-imidazolo darinys, kurio formulė:



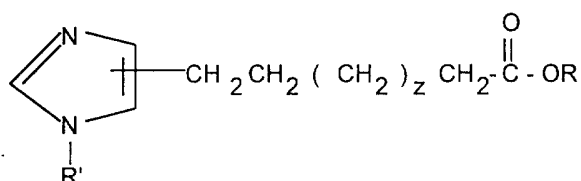
kurioje R' ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir R yra alkilas, reaguoją su Grignard'o reagentu, kurio formulė:



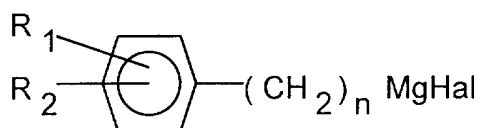
kurioje R_1 ir R_2 reikšmės yra tokios, kaip nurodyta anksčiau, o n reikšmė yra nuo 0 iki 2, ir susidaro (Ia) formulės junginys, kurio formulė yra:



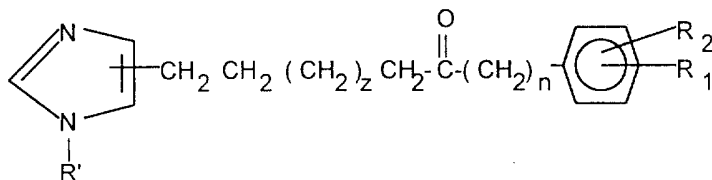
2. Gavimo būdas, pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 4(5)-imidzolo darinys, kurio formulė:



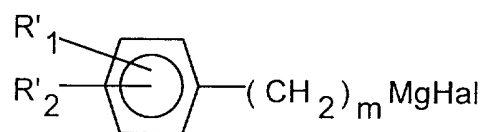
kurioje R' reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir R yra alkilas, reaguoja su Grignard'o reagentu, kurio formulė:



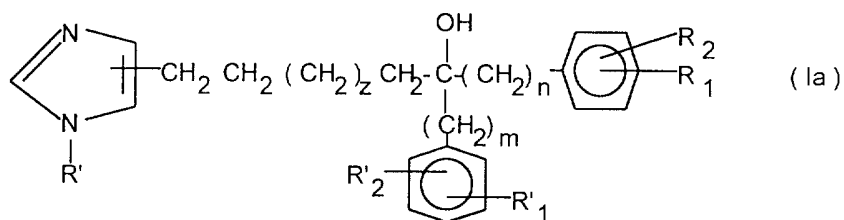
kurioje R_1 ir R_2 reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir n reikšmė yra nuo 0 iki 2, susidaro junginys, kurio formulė:



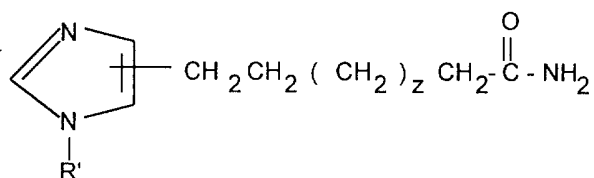
ir kuris toliau reaguoja su kitu Grignard'o reagentu, kurio formulė:



kurioje R'_1 ir R'_2 reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir m reikšmė yra nuo 0 iki 2, duoda (Ia) formulės junginį:

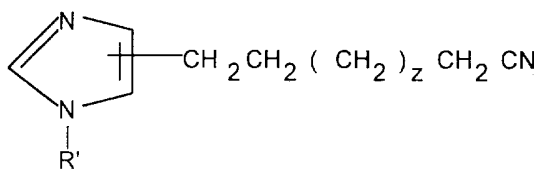


3. Gavimo būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad amidą, kurio formulė:



kurioje R' ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, naudoja kaip pradinę medžiagą vietoje atitinkamo esterio.

4. Gavimo būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nitrilą, kurio formulė yra:

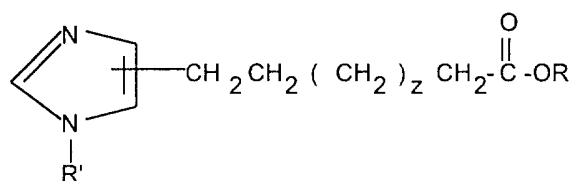


kurioje R' ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, naudoja kaip pradinę medžiagą vietoj atitinkamo esterio.

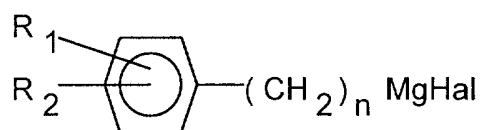
*C1=CN(C1)CC(C)C=O
$$\text{HalMgCH}_2-(\text{CH}_2)_z-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{X} \begin{array}{c} \text{Y} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4(\text{R}'_1, \text{R}'_2) \end{array} \text{C}_6\text{H}_4(\text{R}_1, \text{R}_2)$$
$$\text{R}'\text{-N}\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}\text{C}\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}\text{CH(OH)-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_z\text{-CH}_2\text{-CH(X)-Y-} \begin{array}{c} \text{R}_2 \\ \text{R}_1 \end{array} \quad (\text{Ia})$$
$$\text{[Imidazole-R}^1\text{]}_n\text{-CHR}_6\text{-CHR}_4\text{-(CH}_2\text{)}_z\text{-CHR}_7\text{-CR}_5\text{-X-C}_6\text{H}_4\text{(R}_1\text{, R}_2\text{)-Y-C}_6\text{H}_4\text{(R}'_1\text{, R}'_2\text{)} \quad (\text{Ia})$$

arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskas gavimo būdas, kur R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 gali būti tiekie pat arba skirtingi, yra H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , OCH_3 , OH, CH_2OH , NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F arba halogenas; R' yra H arba

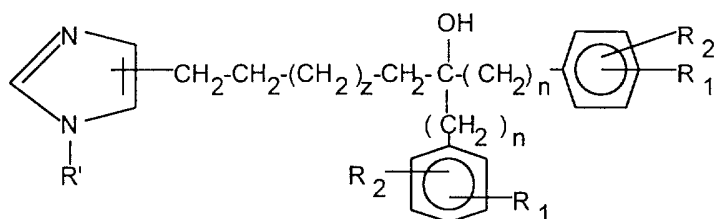
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_3$, kur R_3 yra H, CH_3 arba halogenas; R_4 yra H, R_5 yra H arba OH, R_6 yra H arba OH ir R_7 yra H arba R_4 ir R_6 kartu sudaro jungtį; X ir Y, kurie gali būti tokie pat arba skirtingi, yra jungtis, C_{1-2} alkilas arba atitinkamas alkenilas ir z yra nuo 0 iki 2, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reaguojant 4(5)-imidazolo dariniui, kurio formulė:



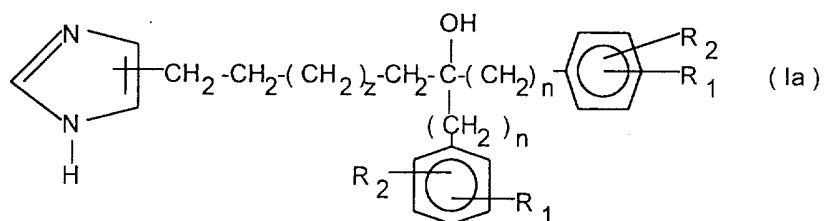
kurioje R' reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir R yra alkilas, su Grignard'o reagentu, kurio formulė yra :



kurioje n reikšmė yra nuo 0 iki 2 ir R_1 ir/arba R_2 yra OCH_2Ph arba O-tetrahidropiranylas, susidaro junginys, kurio formulė yra:

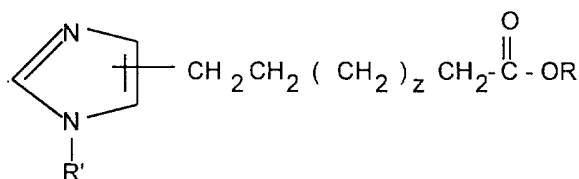


kurioje R_1 ir/arba R_2 yra OCH_2Ph arba O-tetrahidropiranylas, kurį toliau hidrinant gauna (Ia) formulės junginį, kurio formulė yra:

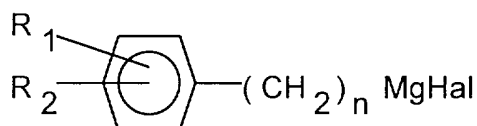


kurioje z ir n reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir R_1 ir/arba R_2 yra OH ir R_1 arba R_2 , kurie nėra OH, yra H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , OCH_3 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F arba halogenas.

7. Gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reaguojant 4(5)-imidazolo dariniui, kurio formulė:



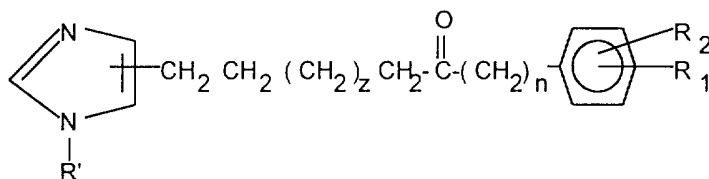
kurioje R' ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir R yra alkilas, su Grignard'o reagentu, kurio formulė yra:



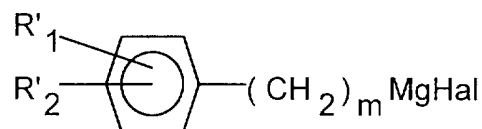
kurioje n reikšmės yra nuo 0 iki 2 ir

i) R_1 ir/arba R_2 yra OCH_2Ph arba O-tetrahidropiranilas, arba

ii) tiek R_1 , tiek R_2 , abu nėra OCH_2Ph arba O-tetrahidropiranilas, gauna junginį, kurio formulė:



ir kuris toliau reaguoja su kitu Grignard'o reagentu, kurio formulė:

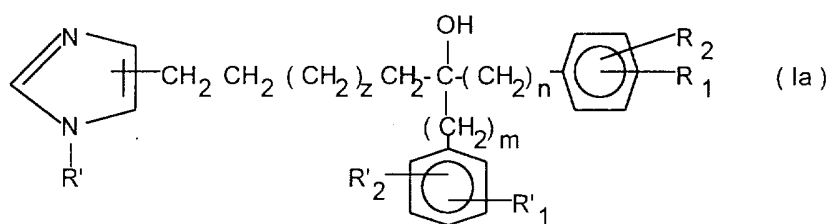


kurioje m reikšmės yra nuo 0 iki 2 ir

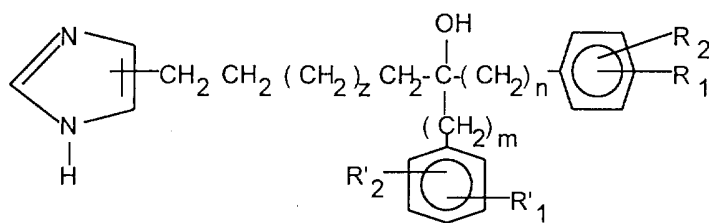
iii) R'_1 ir /arba R'_2 yra OCH_2Ph arba O-tetrahidropiranas arba

iv) tiek R'_1 , tiek R'_2 nėra OCH_2Ph arba O-tetrahidropiranas,

su sąlyga, kad iii) ir iv) nereaguoja tuo pačiu metu, gauna junginį, kurio formulė:



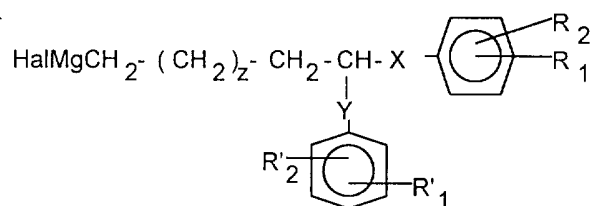
kurioje vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra OCH_2Ph arba O-tetrahidropiranas, ir kurį toliau hidrinant gauna (Ia) formulės junginį, kurio formulė:



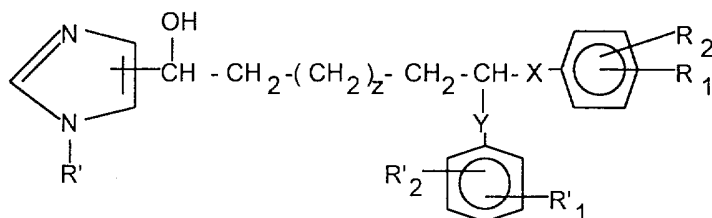
kurioje z reikšmės yra nuo 0 iki 2, m ir n, kurių reikšmės gali būti tokios pat arba skirtingos, yra nuo 0 iki 2 ir vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra OH ir pakaitai, kurie nėra OH, yra H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , OCH_3 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F arba halogenas.

$$\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}' \end{array} \text{---} \text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_z\text{CH}_2\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C---NH}_2$$
$$\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}' \end{array} \text{---} \text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_z\text{CH}_2\text{CN}$$
*C1=CN(C1)C(=O)C2=CC=CC=C2

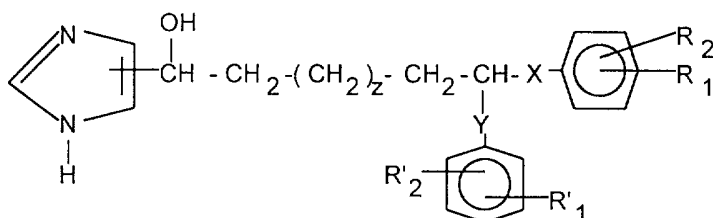
kurioje R' reikšmė tokia, kaip nurodyta anksčiau, su Grignard'o reagentu, kurio formulė:



kurioje X, Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir vienas arba daugiau R₁, R₂, R'₁ ir R'₂ pakaitų yra OCH₂Ph arba O-tetrahidropiranilas, gauna junginį, kurio formulė:

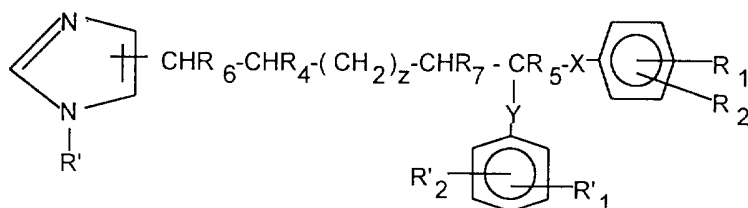


kurioje vienas arba daugiau R₁, R₂, R'₁ ir R'₂ pakaitų yra OCH₂Ph arba O-tetrahidropiranilas, kurį toliau hidrinant gauna (Ia) junginį, kurio formulė yra:



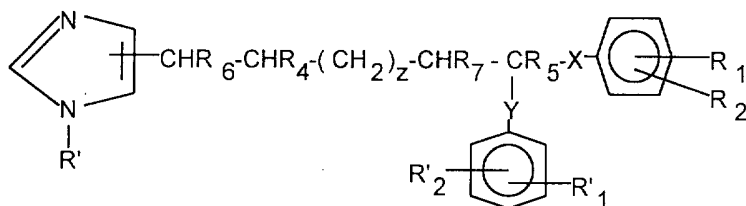
kurioje X, Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir vienas arba daugiau R₁, R₂, R'₁ ir R'₂ pakaitų yra OH ir pakaitai, kurie nėra OH, yra H, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, OCH₃, NO₂, CF₃, CHF₂, CH₂F arba halogenas.

11. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad dealkilinant (Ia) formulės junginį:



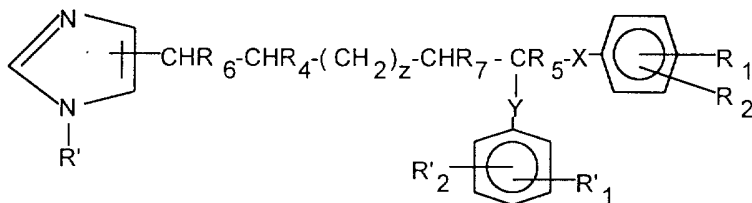
kur R' , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X , Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra CH_3 , susidaro junginys (Ia) formulės, kurioje vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų OH .

12. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrolizuojant (Ia) formulės junginį:



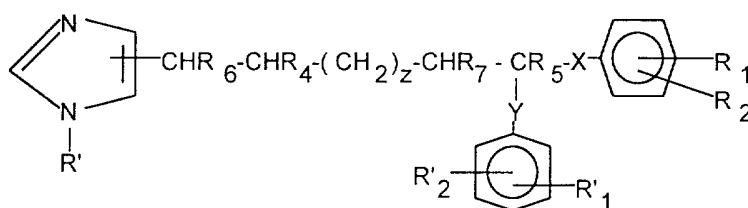
kur R' , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X , Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra CN , ir toliau redukuojant, gauna (Ia) formulės junginį, kuriame vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra CH_2OH .

13. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad diazotinant (Ia) formulės junginį:



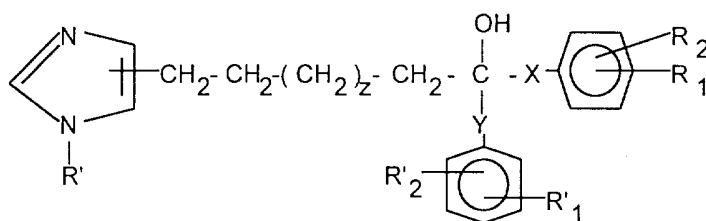
kur R' , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X , Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra NH_2 , gauna (Ia) formulės junginį, kur vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra CN .

14. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinant (Ia) formulės junginį:

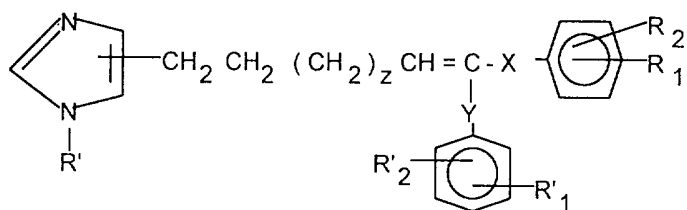


kur R' , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X , Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra NO_2 , gauna (Ia) formulės junginį, kur R' yra H , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X , Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra NH_2 .

15. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad dehidrinant junginį, kurio formulė:

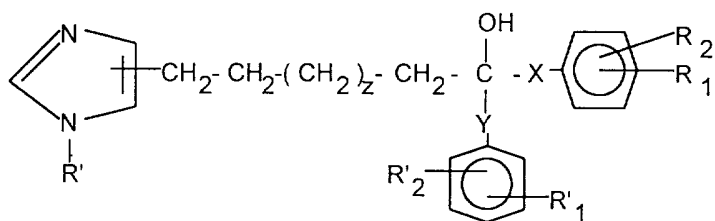


gauna junginį (Ia) formulės:

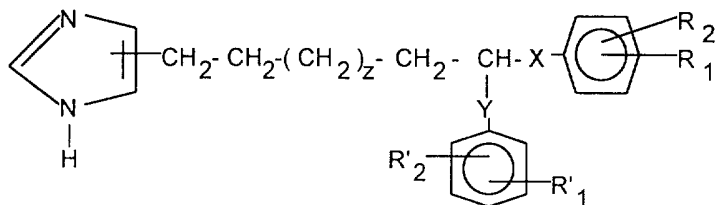


kurioje R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau.

16. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reaguojant junginiui, kurio formulė:

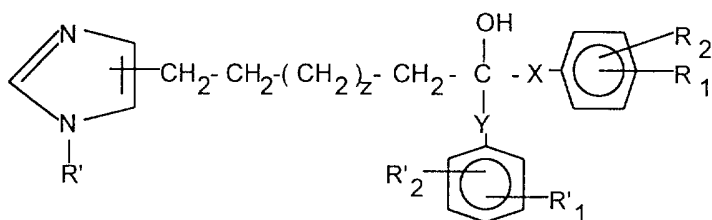


vandenilio pernešimo reakcijoje susidaro (Ia) formulės junginys:

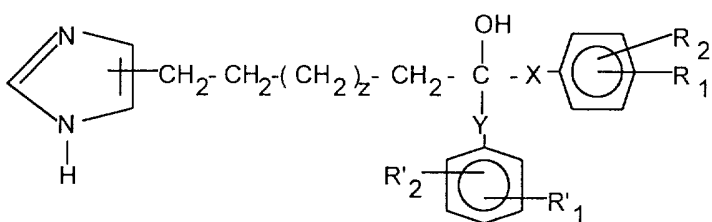


kur R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , X , Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau.

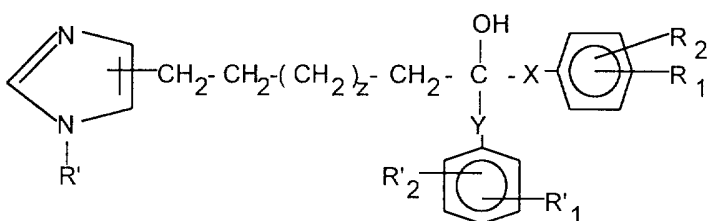
17. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinant junginį, kurio formulė :



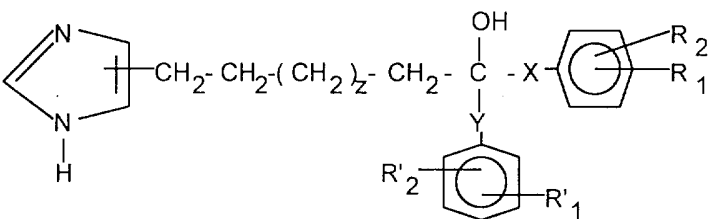
kurioje R' yra pakeistas arba nepakeistas benzilas ir R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , X, Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, gauna (Ia) formulės junginį:



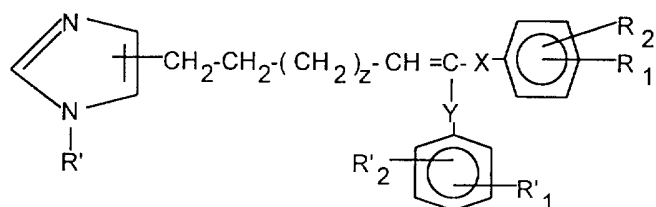
18. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reaguojant junginiui, kurio formulė:



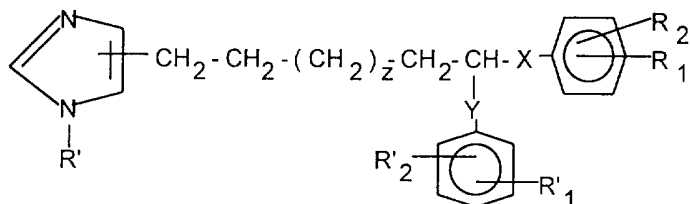
kurioje R' yra pakeistas arba nepakeistas benzilas ir R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , X, Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, vandenilio pernešimo reakcijoje susidaro (Ia) formulės junginys:



19. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinant junginį, kurio formulė:

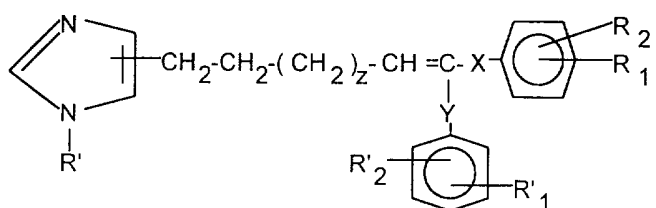


gauna (Ia) formulės junginį:

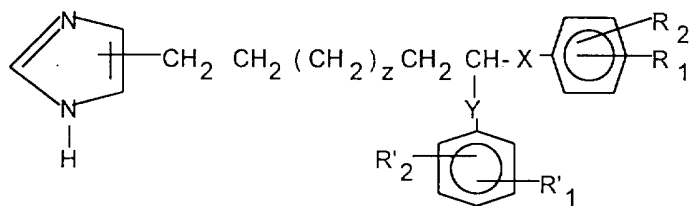


kur R', R₁, R₂, R'₁, R'₂, X, Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau.

20. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinant junginį, kurio formulė:

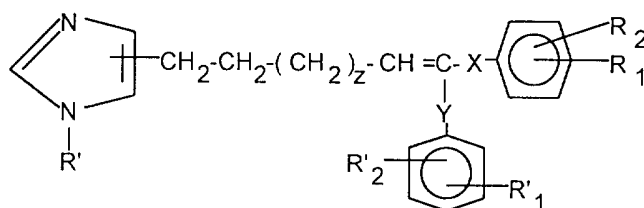


gauna junginį (Ia) formulės:

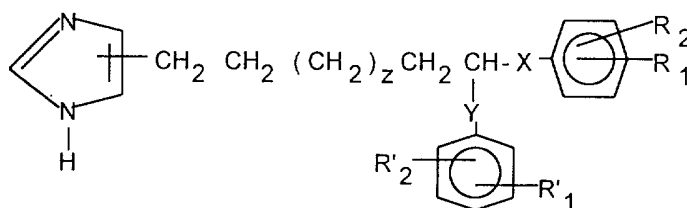


kurioje R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , X , Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau.

21. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reaguojant junginiui, kurio formulė:

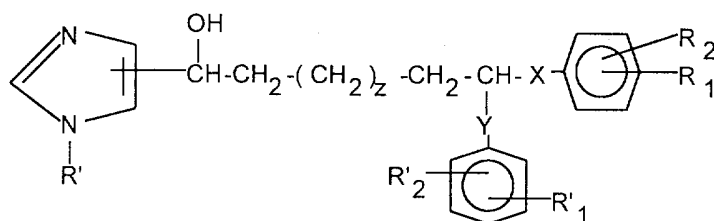


vandenilio pernešimo reakcijoje susidaro (Ia) formulės junginys:

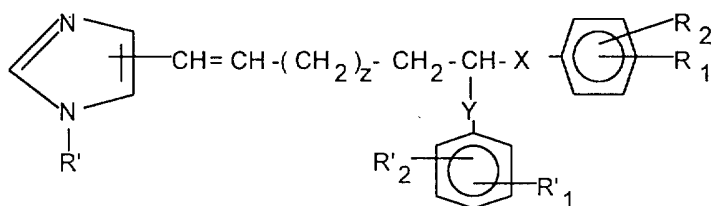


kur R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , X , Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau.

22. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad dehidrinant junginį, kurio formulė:

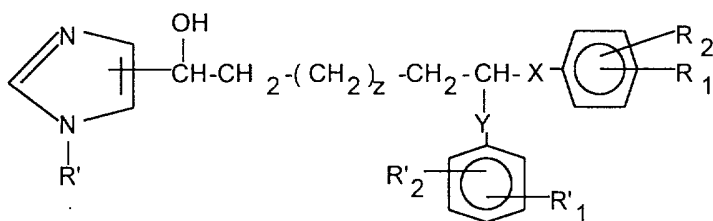


gauna (Ia) formulės junginį.

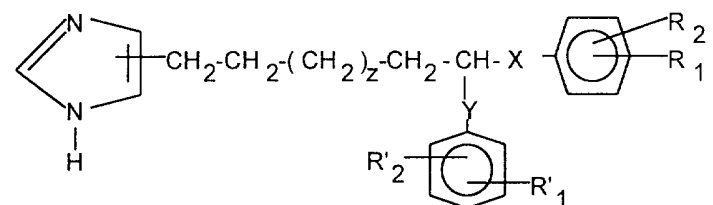


kur R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , X , Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau.

23. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reaguojant junginiui, kurio formulė:

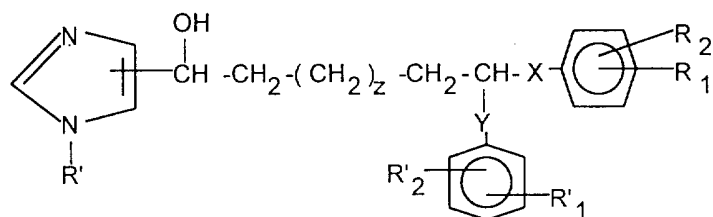


vandenilio pernešimo reakcijoje gauna (Ia) formulės junginį:

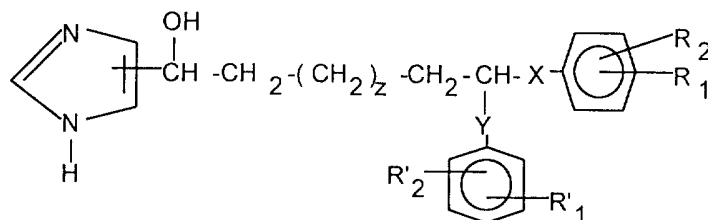


kur R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , X , Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau.

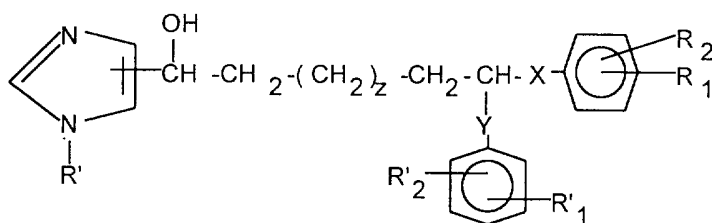
24. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinant junginį, kurio formulė:



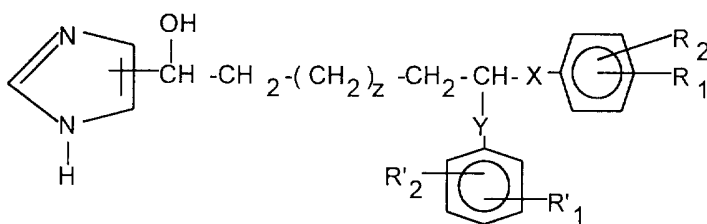
kurioje R' yra pakeistas arba nepakeistas benzilas ir R₁, R₂, R'₁, R'₂, X, Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, gauna (Ia) formulės junginį:



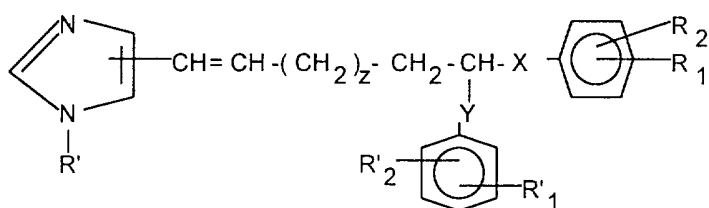
25. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reaguojant junginiui, kurio formulė:



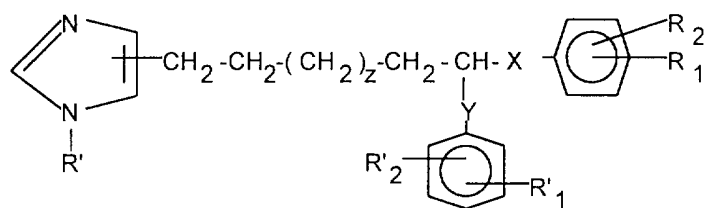
kurioje R' yra pakeistas arba nepakeistas benzilas ir R₁, R₂, R'₁, R'₂, X, Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, vandenilio pernešimo reakcijoje gauna (Ia) formulės junginį:



26. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinant junginį, kurio formulė:

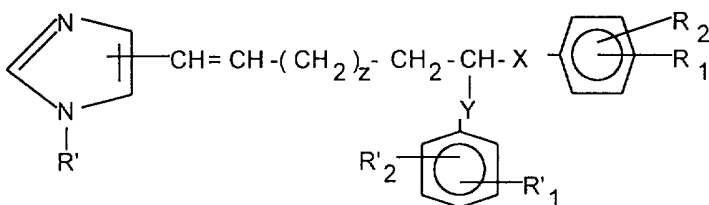


gauna (Ia) formulės junginį:

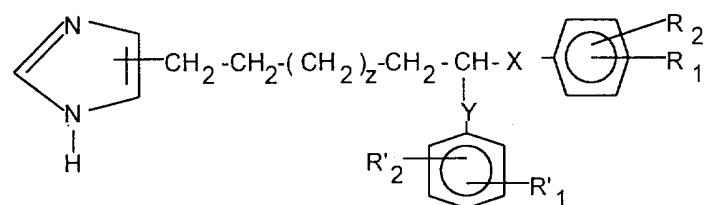


kur R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , X , Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau.

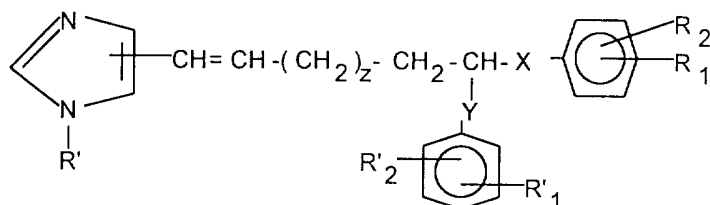
27. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinant junginį, kurio formulė:



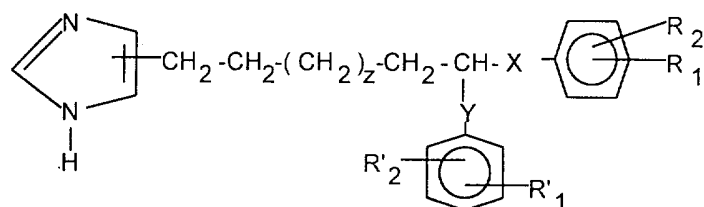
kurioje R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , X , Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, gauna (Ia) formulės junginį:



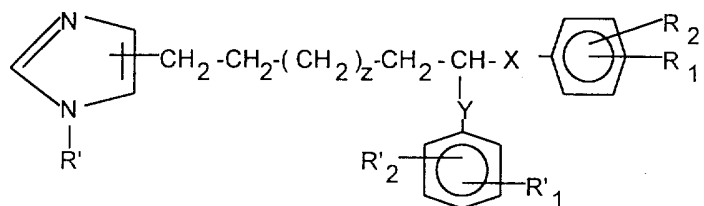
28. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reaguojant junginiui, kurio formulė:



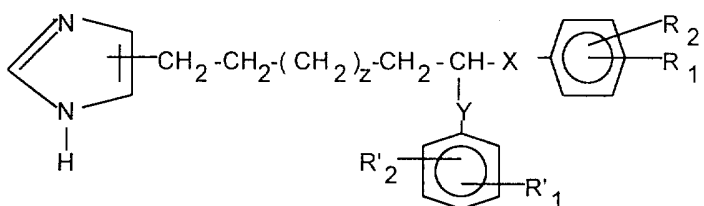
kurioje R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , X , Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, vandenilio pernešimo reakcijoje susidaro (Ia) formulės junginys:



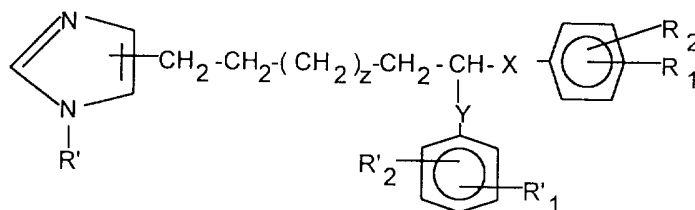
29. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinant junginį, kurio formulė:



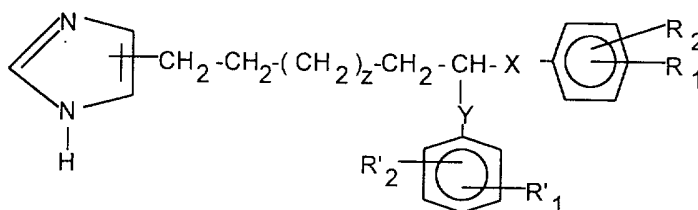
kurioje R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , X , Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir R' yra pakeistas arba nepakeistas benzilas, gauna (Ia) formulės junginį:



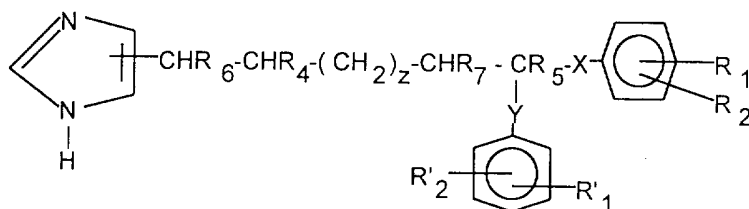
30. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reaguojant junginiui, kurio formulė:



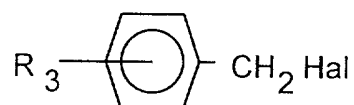
kur R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , X , Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir R' yra pakeistas arba nepakeistas benzilas, vandenilio pernešimo reakcijoje gauna (Ia) formulės junginį:



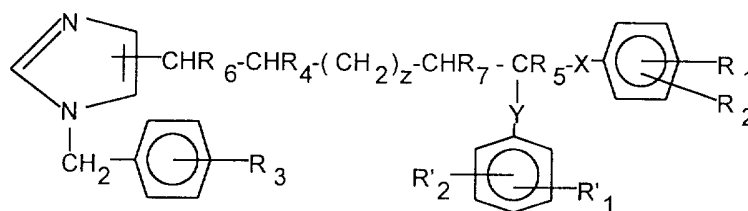
31. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reaguojant junginiui, kurio formulė:



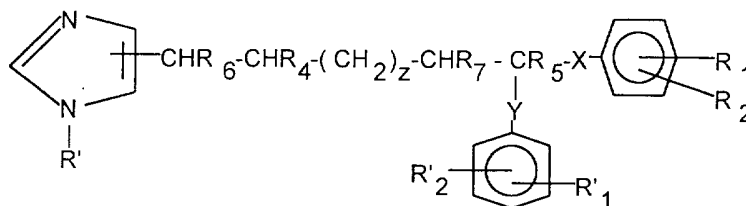
kurioje R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X , Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, su stipria baze ir toliau su benzilo halogenidu, kurio formulė:



kur R_3 reikšmė tokia, kaip nurodyta anksčiau, gauna (Ia) formulės junginį:

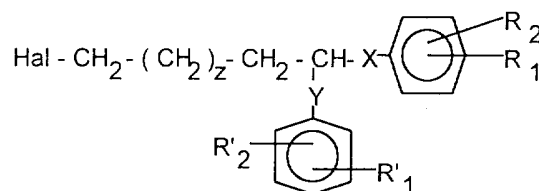


32. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nitrina (Ia) formulės junginį:

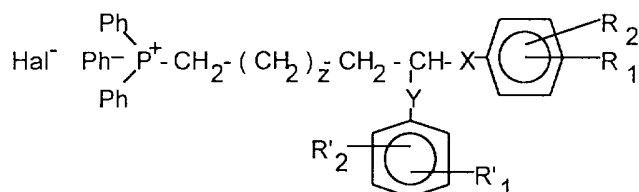


kur R' , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X , Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra H , gauna (Ia) formulės junginį, kuriame vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra NO_2 .

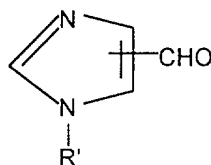
33. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reaguojant halogenintam angliavandeniliui, kurio formulė:



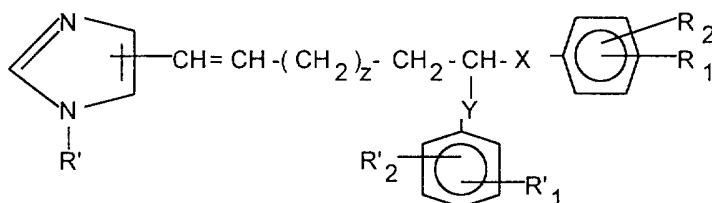
kurioje R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , X , Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, su trifenilfosfinu, gauna fosfonio druską, kurios formulė:



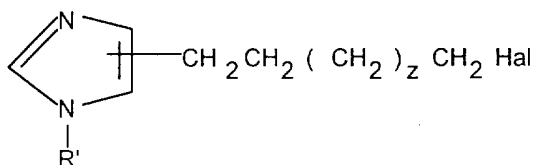
kuri toliau reaguoja su stipria baze ir tada su 4(5)-imidazolo aldehidu, kurio formulė:



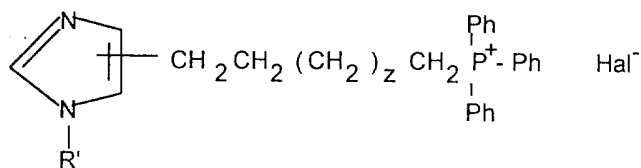
kurioje R' reikšmė tokia, kaip nurodyta anksčiau, ir gauna (Ia) formulės junginį:



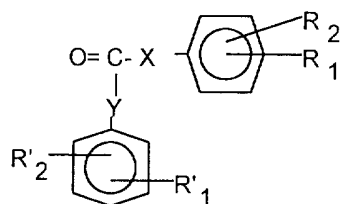
34. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reaguojant halogenintam 4(5)-imidazolo dariniui, kurio formulė:



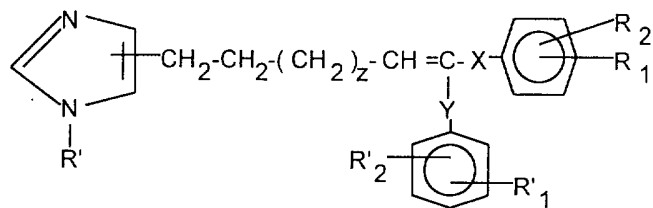
kurioje R' ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, su trifenilfosfinu, gauna fosfonio druską, kurios formulė:



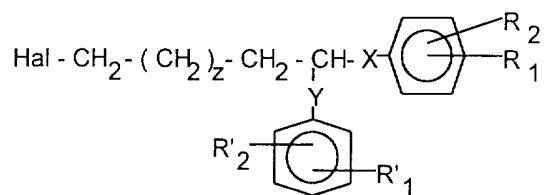
ir kuri toliau reaguoja su stipria baze, o tada su ketonu, kurio formulė:



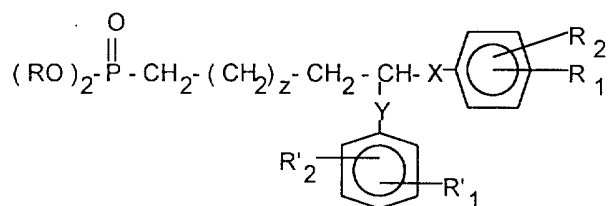
kurioje R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , X ir Y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir gauna (Ia) formulės junginį:



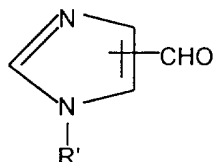
35. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reaguojant halogenintam angliavandeniliui, kurio formulė:



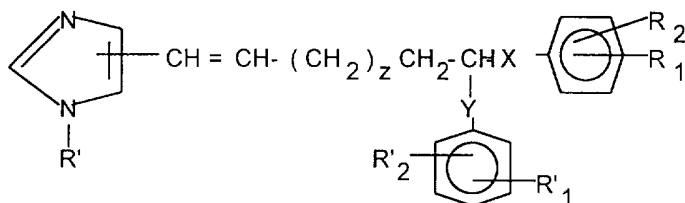
kurioje R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , X , Y ir z reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, su fosfonio rūgšties triesteriu, gauna junginį, kurio formulė:



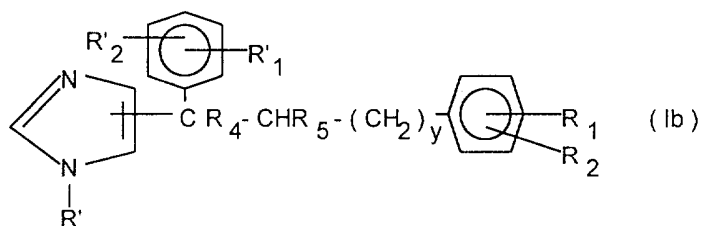
kurioje R yra alkilas, ir kuris toliau reaguoja su baze, o tada su 4(5)-imidazolo aldehidu, kurio formulė:



kurioje R' reikšmė tokia, kaip nurodyta anksčiau, ir gauna (Ia) formulės junginį:

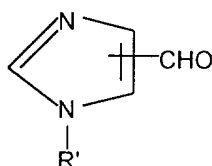


36. Pakeisto imidazolo, kurio formulė:

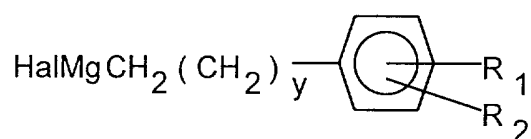


arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos, kur R₁, R₂, R'₁ ir R'₂ gali būti tokie pat arba skirtingi, yra H, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, OCH₃, NO₂, CF₃, CHF₂, CH₂F arba halogenas; R' yra H arba

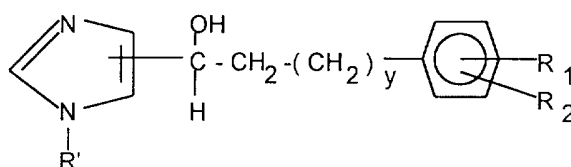
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_3$, kur R_3 yra H, CH_3 arba halogenas; R_4 yra H arba OH ir R_5 yra H arba R_4 ir R_5 kartu sudaro jungtį ir y reikšmė yra nuo 0 iki 4, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 4(5)-imidazolo aldehydai, kurio formulė:



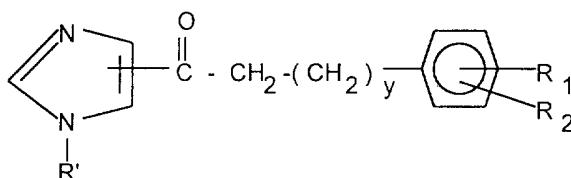
kur R' reikšmė tokia, kaip nurodyta anksčiau, reaguojant su atitinkamu arilalkilmagnio halogenidu, kurio formulė:



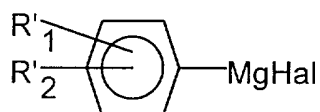
kurioje R_1 , R_2 ir y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, gauna junginį, kurio formulė:



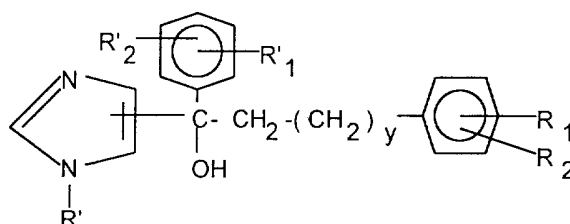
ir kuris, jeigu R' yra pakeistas arba nepakeistas benzilas, pasirinktinai hidrinamas pašalinant benzilo R' , ir kurį toliau oksiduojant, gauna junginį, kurio formulė:



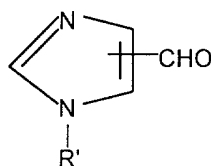
kuris toliau reaguoja su arilmagnio halogenidu, kurio formulė:



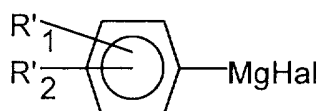
kurioje R'_1 ir R'_2 reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir Hal yra halogenas, ir susidaro (Ib) formulės junginys:



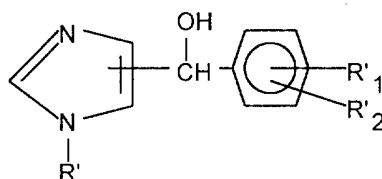
37. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 36 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 4(5)-imidazolo aldehydai, kurio formulė:



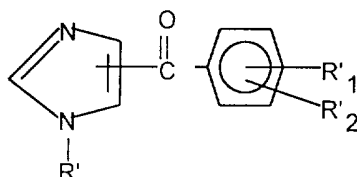
kurioje R' reikšmė yra tokia, kaip nurodyta anksčiau, reaguojant su arilmagnio halogenidu, kurio formulė:



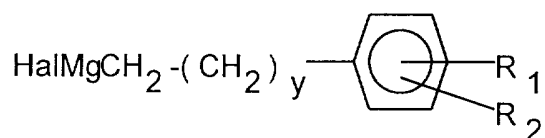
kurioje R'_1 ir R'_2 reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir Hal yra halogenas, susidaro junginys, kurio formulė:



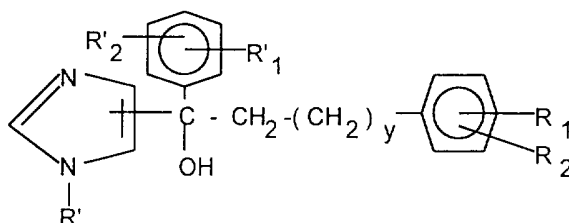
kurioje R' , R'_1 ir R'_2 reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir kuris, jeigu R' yra pakeistas arba nepakeistas benzilas, pasirinktinai hidrinamas pašalinant benzilo R' grupę, ir kurį toliau oksidinant, gauna junginį, kurio formulė:



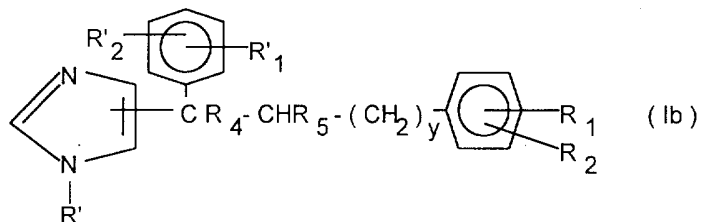
ir kuriam toliau reaguojant su atitinkamu arilalkilmagnio halogenidu, kurio formulė:



kurioje R_1 , R_2 ir y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, susidaro (Ib) formulės junginys:

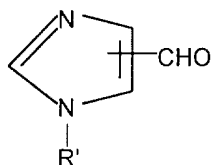


38. Pakeisto imidazolo, kurio formulė:

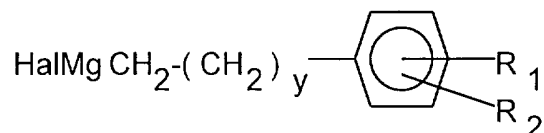


arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos, kur R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 , kurie gali būti tokie pat arba skirtingi, yra H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , OCH_3 , OH, CH_2OH , NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F arba halogenas; R' yra H arba

$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_3$, kur R_3 yra H, CH_3 arba halogenas, R_4 yra H arba OH ir R_5 yra H arba R_4 ir R_5 kartu sudaro jungtį ir y reikšmės yra nuo 0 iki 4, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reaguojant 4(5)-imidazolo aldehydai, kurio formulė:



kurioje R' reikšmė yra tokia, kaip nurodyta anksčiau, su arilalkilmagnio halogenidu, kurio formulė:

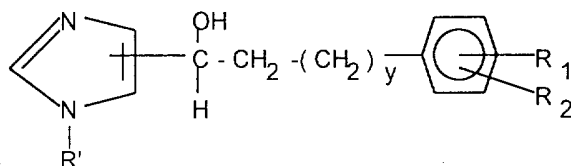


kurioje y reikšmė yra nuo 0 iki 4, Hal yra halogenas ir

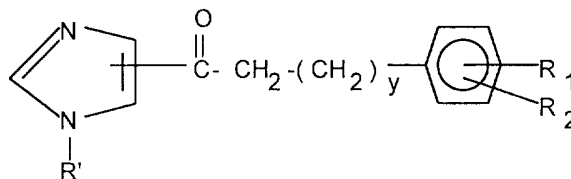
i) R_1 ir/arba R_2 yra OCH_2Ph arba O-tetrahidropiranilas, arba

ii) tiek R_1 , tiek R_2 nėra OCH_2Ph arba O-tetrahidropiranilas,

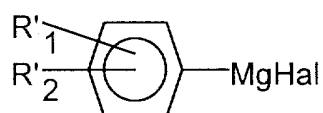
susidaro junginys, kurio formulė:



ir kurį toliau oksidinant, susidaro junginys, kurio formulė:



kuris toliau reaguoja su arilmagnio halogenidu, kurio formulė:

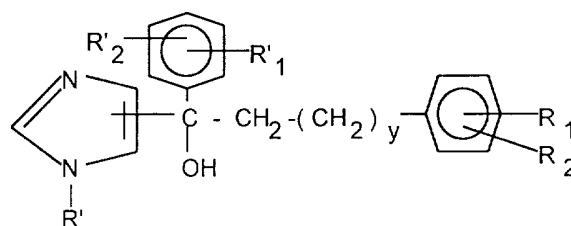


kurioje:

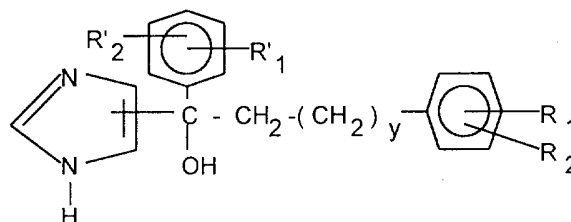
iii) R_1 ir/arba R_2 yra OCH_2Ph arba O-tetrahidropiranas, arba

iv) tiek R_1 , tiek R_2 nėra OCH_2Ph arba O-tetrahidropiranas,

su sąlyga, kad iii) ir iv) nereaguoja tuo pačiu metu, susidaro junginys, kurio formulė:

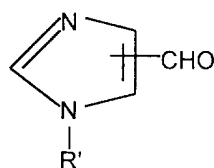


kurioje R' ir y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra OCH_2Ph arba O-tetrahidropiranas, ir kurį toliau hidrinant, gauna junginį (Ib) formulės:

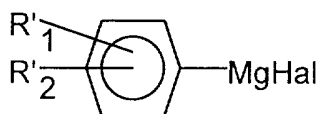


kurioje y reikšmės yra nuo 0 iki 4 ir vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra OH ir pakaitai, kurie nėra OH, yra H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , OCH_3 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F arba halogenas.

39. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 38 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reaguojant 4(5)-imidazolo aldehidui, kurio formulė:

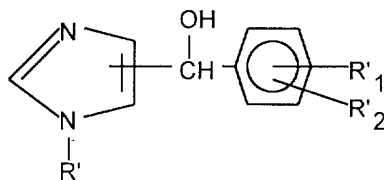


kurioje R' reikšmė yra tokia, kaip nurodyta anksčiau, su arilmagnio halogenidu, kurio formulė:

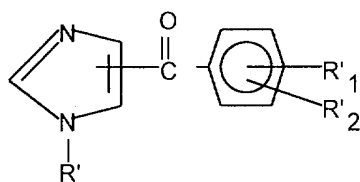


kurioje Hal yra halogenas ir

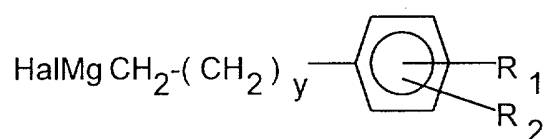
- i) R'_1 ir/arba R'_2 yra OCH_2Ph arba O-tetrahidropiranilas, arba
 - ii) tiek R'_1 , tiek R'_2 nėra OCH_2Ph arba O-tetrahidropiranilas,
- susidaro junginys, kurio formulė:



kurį toliau oksidinant, susidaro junginys, kurio formulė:



kuris toliau reaguoja su arilalkilmagnio halogenidu, kurio formulė:

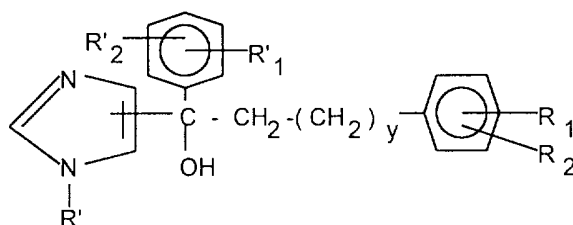


kurioje y reikšmė yra tokia, kaip nurodyta anksčiau, ir Hal yra halogenas ir

iii) R_1 ir/arba R_2 yra OCH_2Ph arba O-tetrahidropiranas, arba

iv) tiek R_1 , tiek R_2 nėra OCH_2Ph arba O-tetrahidropiranas,

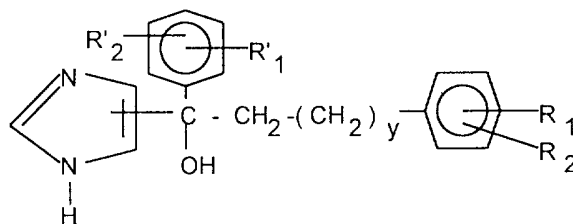
su sąlyga, kad iii) ir iv) nereaguoja tuo pačiu metu, susidaro junginys, kurio formulė:



kurioje R' ir y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir vienas arba daugiau

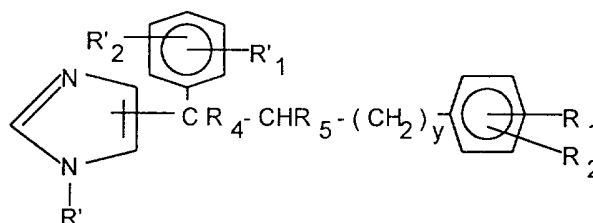
R_1 , R_2 , $R'1$ ir $R'2$ pakaitų yra OCH_2Ph arba O-tetrahidropiranas, ir kuri

toliau hidrinant, susidaro junginys, kurio formulė (Ib):



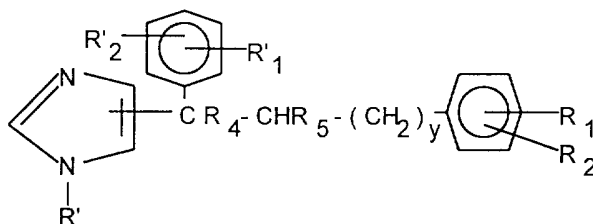
kurioje y reikšmė yra nuo 0 iki 4, ir vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra OH ir pakaitai, kurie nėra OH, yra H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , OCH_3 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F arba halogenas.

40. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 38 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad dealkilinant (Ib) formulės junginį:



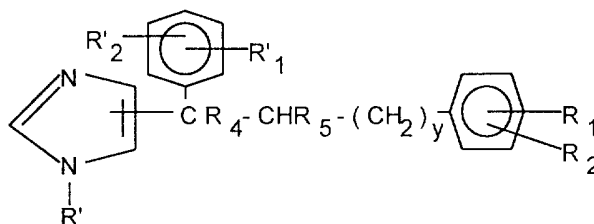
kurioje R' , R_4 , R_5 ir y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra OCH_3 , gauna (Ib) formulės junginį, kur vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra OH.

41. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 38 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrolizuojant (Ib) formulės junginį:



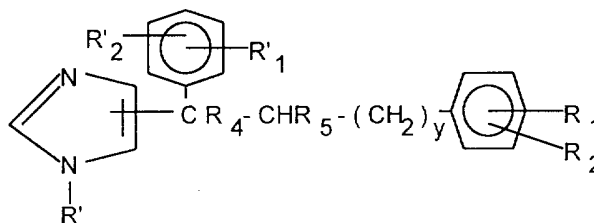
kur R' , R_4 , R_5 ir y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra CN, ir toliau redukuojant, gauna (Ib) formulės junginį, kur vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra CH_2OH .

42. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 38 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad diazotinant (Ib) formulės junginį:



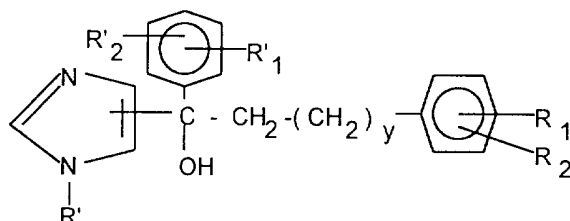
kur R' , R_4 , R_5 ir y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra NH_2 , gauna (Ib) formulės junginį, kur vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra CN .

43. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 38 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinant (Ib) formulės junginį:

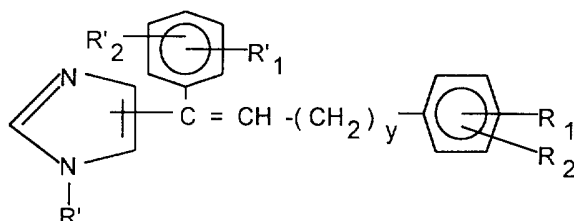


kur R' , R_4 , R_5 ir y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir viena arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra NO_2 , gauna junginį (Ib), kur R yra H , y reikšmė yra nuo 0 iki 4 ir vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra NH_2 .

44. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 38 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad dehidrinant junginį, kurio formulė:

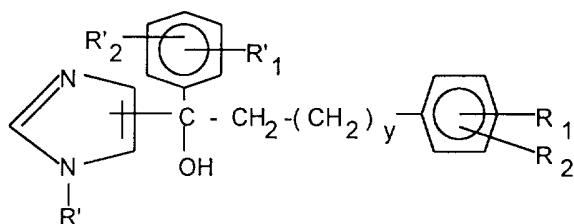


gauna (Ib) formulės junginį:

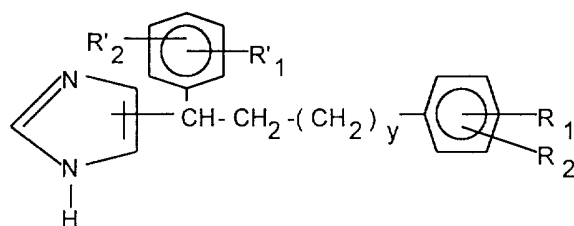


kur R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ir y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau.

45. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 38 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reaguojant junginiui, kurio formulė:

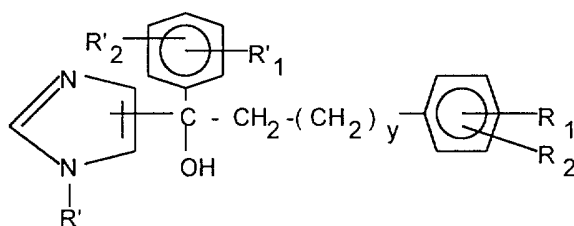


vandenilio pernešimo reakcijoje susidaro (Ib) formulės junginys:

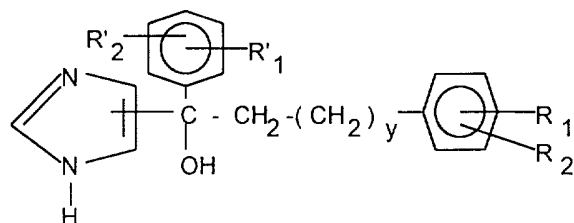


kur R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ir y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau.

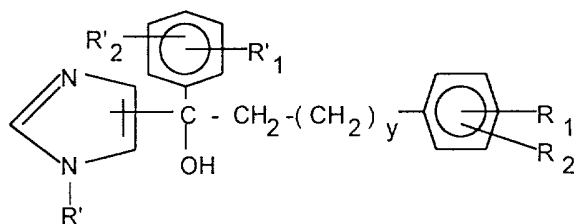
46. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 38 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinant junginį, kurio formulė:



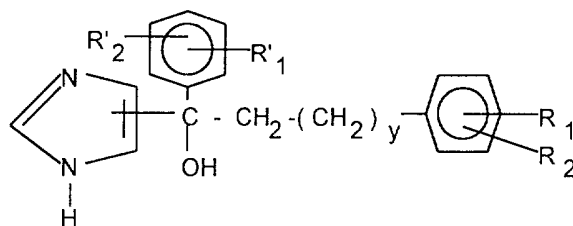
kurioje R' yra pakeistas arba nepakeistas benzilas ir R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, gauna (Ib) formulės junginį:



47. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 38 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reaguojant junginiui:

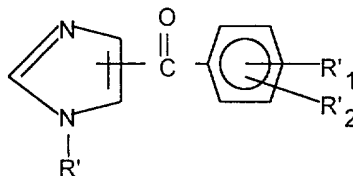


kur R' yra pakeistas arba nepakeistas benzilas ir R₁, R₂, R'₁ ir R'₂ reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, vandenilio pernešimo reakcijoje gauna (Ib) formulės junginį:

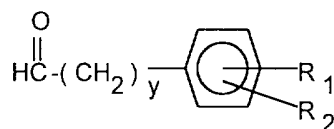


kur R₁, R₂, R'₁, R'₂ ir y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau.

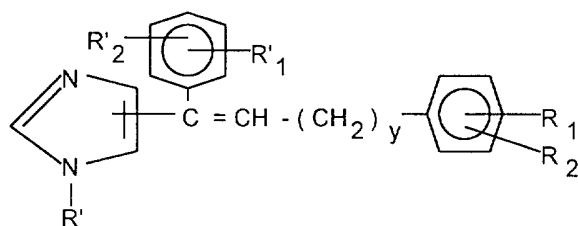
48. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 36 arba 38 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad benzoilimidazolui, kurio formulė:



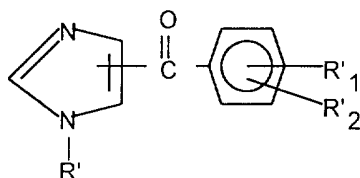
kurioje R', R'₁ ir R'₂ reikšmės tokios, kaip nurodyta 36 punkte, reaguojant su aldehidu, kurio formulė:



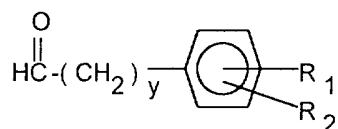
kurioje R₁, R₂ ir y reikšmės tokios, kaip nurodyta 38 punkte, naudojant žemo valentingumo titano reagentą, gauna (Ib) formulės junginį:



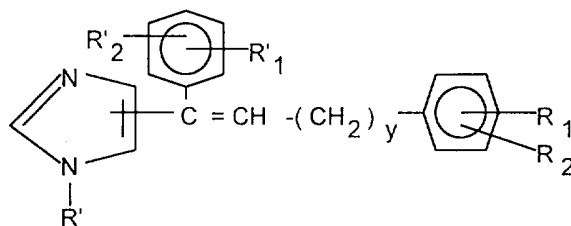
49. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 36 arba 38 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, benzoilimidazolui, kurio formulė:



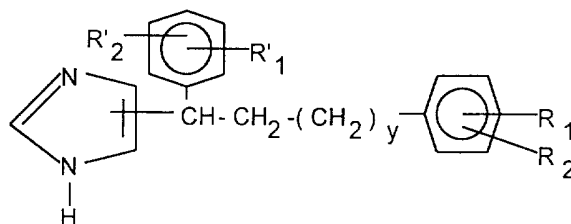
kurioje R' reikšmė tokia, kaip nurodyta anksčiau, ir R_1 ir/arba R_2 yra OCH_2Ph arba O-terahidropiranas, reaguojant su aldehidu, kurio formulė:



kurioje R_1 , R_2 ir y reikšmės tokios, kaip nurodyta 38 punkte, naudojant žemo valentingumo titano reagentą, gauna junginį, kurio formulė:

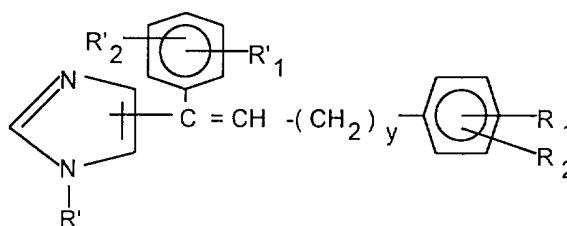


kurioje R_1 ir/arba R_2 yra OCH_2Ph arba O-terahidropiranas, ir kurį toliau hidrinant, gauna (Ib) formulės junginį:

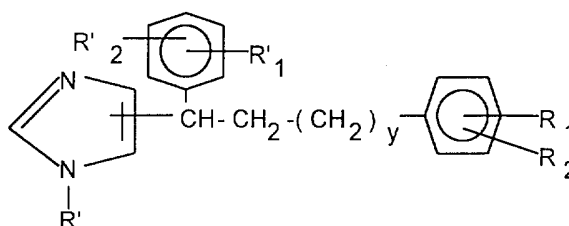


kurioje R'_1 ir/arba R'_2 yra OH. R'_1 arba R'_2 pakaitai, kurie nėra OH, yra H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , OCH_3 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F arba halogenas, ir R_1 ir R_2 yra tokie, kaip nurodyta 38 punkte.

50. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 38 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinant junginį, kurio formulė:

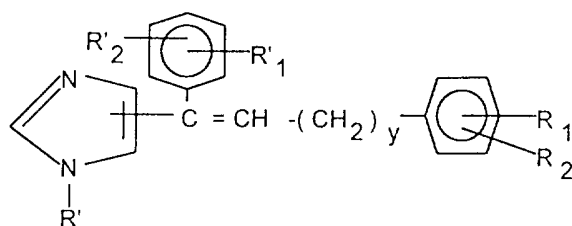


gauna (Ib) formulės junginį:

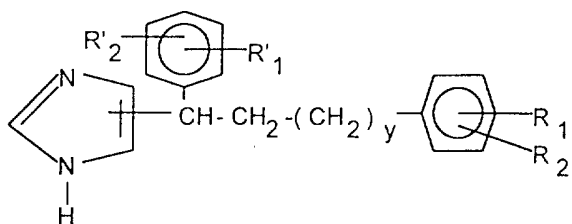


kur R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ir y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau.

51. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 38 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinant junginį, kurio formulė:

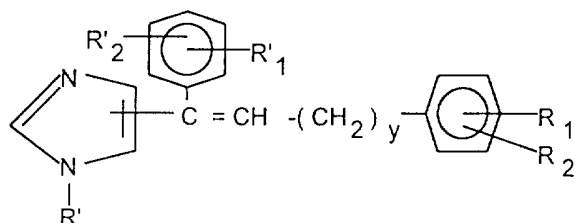


gauna (Ib) formulės junginį:

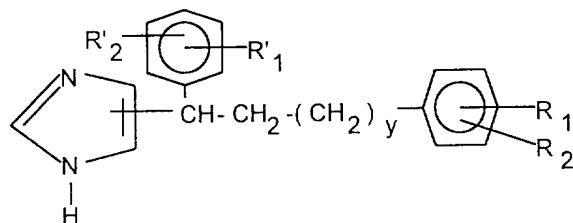


kur R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ir y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau.

52. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 38 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reaguojant junginiui, kurio formulė:

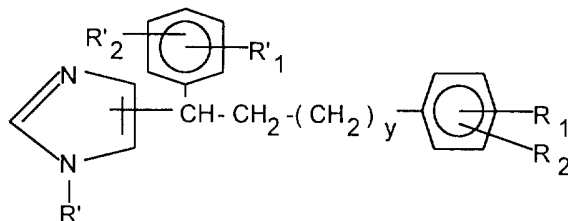


vandenilio pernešimo reakcijoje susidaro (Ib) formulės junginys:

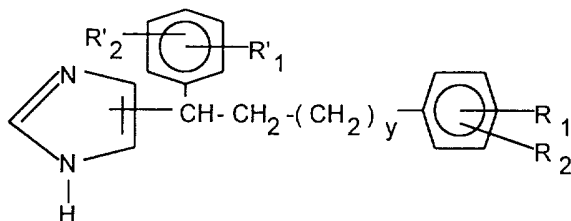


kur R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ir y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau.

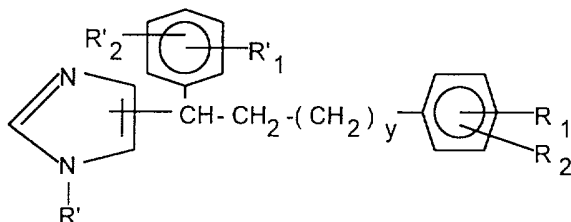
53. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 38 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinant junginį, kurio formulė:



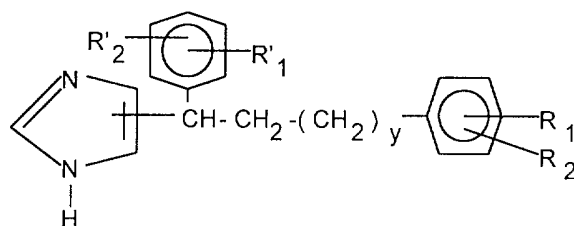
kurioje R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ir y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir R' yra pakeistas arba nepakeistas benzilas, gauna (Ib) formulės junginį:



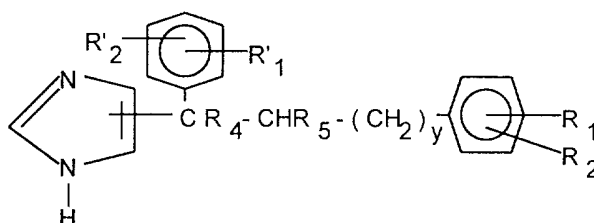
54. Junginys arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 38 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reaguojant junginiui, kurio formulė:



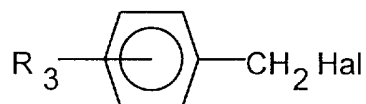
kurioje R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 ir y reikšmės yra tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir R yra pakeistas arba nepakeistas benzilas, vandenilio pernešimo reakcijoje susidaro (Ib) formulės junginys:



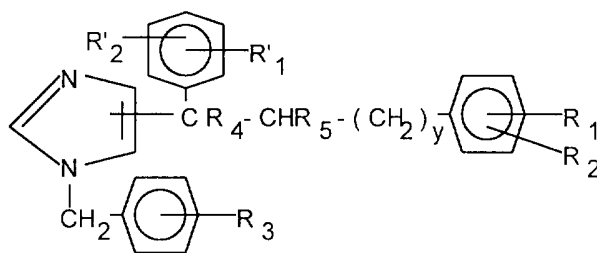
55. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 38 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginiui, kurio formulė:



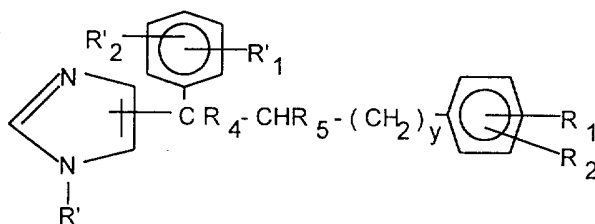
kur R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , R_4 , R_5 ir y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, reaguojant su stipria baze ir toliau su benzilhalogenidu, kurio formulė:



kurioje R_3 reikšmė tokia, kaip nurodyta anksčiau, ir Hal yra halogenas, gauna junginį, kurio formulė:



56. Junginio arba jo netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 38 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nitrinant (Ib) formulės junginį:



kur R' , R_4 , R_5 ir y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 pakaitų yra H, gauna (Ib) formulės junginį, kur vienas arba daugiau R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 yra NO_2 .