

(19)



(10) **LT 3658 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **3658**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 233/64**

(21) Paraiškos numeris: **IP916**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 08 31**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 03 27**

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

(60) SU duomenys: **SU 4356681, 1988 10 07**

(31,32,33) Prioritetas: **8723715, 1987 10 09, GB**

(72) Išradėjas:

Arto Johannes Karjalainen, FI

Lauri Veikko Matti Kangas, FI

Kauko Oiva Antero Kurkela, FI

(73) Patento 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**

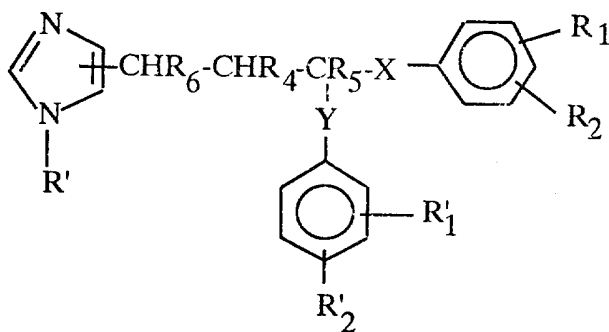
(54) Pavadinimas:

Aromatazė slopinančių 4(5)-imidazolo darinių gavimo būdas

(57) Referatas:

Išradimas skirtas aromatazė slopinančių 4(5) - imidazolo darinių, kurių formulė

LT 3658 B



arba jų netoksiškų farmacijai tinkamų druskų, kurioje R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 reikšmės gali būti tokios pat arba skirtingos

yra H, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OH, CH_2OH , NH_2 arba halogenas; R' yra H arba

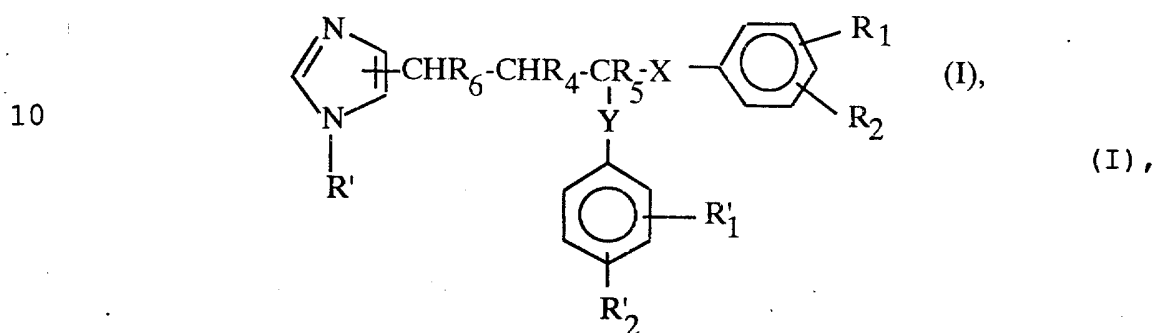
,kur R_3 yra H, CH_3

arba halogenas; R_4 yra H ir R_5 yra H arba OH ir R_6 yra H arba OH arba R_4 ir R_5 abu kartu sudaro jungtį arba R_4 ir R_6 abu kartu sudaro jungtį ir X ir Y, kurių reikšmės gali būti tokios pat arba skirtingos, yra jungtis, linijinis C_{1-2} alkilas arba atitinkamas alkenilas, gavimo būdui.

Aprašomas junginių, kaip naujų farmacijai tinkamų kompozicijų, susidedančių ne mažiau kaip iš vieno junginio arba jo druskos, gavimo būdas. Junginiai ir jų netoksiškos druskos pasižymi vertingomis farmacinėmis savybėmis, ypač aromatažę slopinančiu efektu ir kurie gali būti panaudojami nuo estrogenų priklausančių ligų gydymui, t.y. krūties vėžio gydymui. Taip pat nustatytos jų priešgrybelinės savybės.

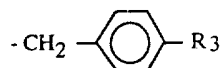
Išradimas skirtas pakeistų imidazolo darinių ir jų netoksiškų, farmacijai tinkamų druskų bei farmacinių kompozicijų gavimo būdai.

Šio išradimo imidazolo darinių formulė:



kurioje R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 , kurių reikšmės gali būti tokios pat arba skirtingos, yra H, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OH, CH_2OH , NH_2 arba halogenas; R' yra H arba

20



kurioje R_3 yra H, CH_3 arba halogenas; R_4 yra H ir R_5 yra H arba OH, ir R_6 yra H arba OH arba R_4 ir R_5 kartu sudaro jungtį arba R_4 ir R_6 kartu sudaro jungtį, o X ir Y, kurių reikšmės gali būti tokios pat arba skirtingos, yra jungtis, linijinis C_{1-2} - alkilas arba atitinkamas alkenilas.

25

30

Išradimo junginių farmacijai tinkamos druskos taip pat yra šio išradimo tikslas.

35

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

- 5 (I) Formulės junginiai sudaro druskas tiek su organinėmis, tiek su neorganinėmis rūgštimis. Taigi, jie gali sudaryti daug farmacijai tinkamų druskų, tokių kaip chloridai, bromidai, sulfatai, nitratai, fosfatai, sulfonatai, formiatai, tartratai, maleatai, citratai, benzoatai, salicilatai, askorbatai ir pan.
- 10

Šio išradimo tikslas taip pat yra farmacinės kompozicijos, kurių sudėtyje yra ne mažiau kaip keletas (I) formulės junginių arba netoksiškos, farmacijai tinkamos jų druskos ir panašūs, farmacijai tinkami jų nešikliai.

15

Šio išradimo (I) formulės specifinių junginių pavyzdžiai yra šie:

- 20 4-(3,3-difenil-3-hidroksipropil)-1H-imidazolas
- 4-[3,3-bis(4-chlorfenil)-3-hidroksipropil]-1H-imidazolas
- 4-[3,3-bis(2-metilfenil)-3-hidroksipropil]-1H-imidazolas
- 25 4-[3,3-bis(3-metilfenil)-3-hidroksipropil]-1H-imidazolas
- 4-(3,3-difenilpropen-2-il)-1H-imidazolas
- 30 4-[3,3-bis(4-chlorfenil)propen-2-il]-1H-imidazolas
- 4-[3,3-bis(2-metilfenil)propen-2-il]-1H-imidazolas
- 4-[3,3-bis(3-metilfenil)fenil)propen-2-il]-1H-imidazolas
- 35 4-(3,3-difenilpropil)-1H-imidazolas

- 4-[3,3-bis(2-metilfenil)propil] -1H-imidazolas
- 1-benzil-5-[3,3-bis(4-chlorfenil)-3-hidroksipropil] -1H-imidazolas
- 5 1-benzil-5-[5-(2,6-dimetilfenil)-3-hidroksi-3-(2,6-dimetilfeniletil) pentil] -1H-imidazolas
- 10 1-benzil-5-[3,3-bis(4-chlorfenil)propen-2-il] -1H-imidazolas
- 4-[3-(4-chlorfenil)-3-hidroksi-3-fenilpropil] -1H-imidazolas
- 15 1-benzil-4-(3,3-difenilpropil)-1H-imidazolas
- 1-benzil-5-(3,3-difenilpropil)-1H-imidazolas
- 20 4-[5-(2,6-dimetilfenil)-3-(2,6-dimetilfeniletil)pentil] -1H-imidazolas
- 4-[3,3-bis(3-metilfenil)propil] -1H-imidazolas
- 1-(4-chlorbenzil)-4-(3,3-difenilpropil)-1H-imidazolas
- 25 1-(4-chlorbenzil)-5-(3,3-difenilpropil)-1H-imidazolas
- 4-[5-(2,6-dimetilfenil)-3-hidroksi-3-(2,6-dimetilfeniletil)-pentil] -1H-imidazolas
- 30 4-[3,3-bis(3-fluorfenil)propen-2-il] -1H-imidazolas
- 4-[3,3-bis(3-fluorfenil)propil] -1H-imidazolas
- 35 4-[3,3-bis(3,5-dimetilfenil)propil] -1H-imidazolas
- 1-benzil-5-(3,3-difenilpropen-2-il)-1H-imidazolas

- 1-benzil-5-[3,3-bis(3,5-dimetilfenil)-3-hidroksipropil] -1H-imidazolas
- 5 1-benzil-5-[3,3-bis(3,5-dimetilfenil)propen-2-il] -1H-imidazolas
- 1-benzil-5-[3,3-bis(2-metoksifenil)propen-2-il] -1H-imidazolas
- 10 1-benzil-5-[3,3-bis(3-metoksifenil)propen-2-il] -1H-imidazolas
- 1-benzil-5-[3,3-bis(4-metoksifenil)propen-2-il] -1H-imidazolas
- 15 1-benzil-5-[3,3-bis(2,3-dimetilfenil)propen-2-il] -1H-imidazolas
- 1-benzil-5-[3,3-bis(2-metilfenil)propen-2-il] -1H-imidazolas
- 20 1-benzil-5-[3,3-bis(3-metilfenil)propen-2-il] -1H-imidazolas
- 1-benzil-5-[3,3-bis(4-metilfenil)propen-2-il] -1H-imidazolas
- 25 1-benzil-5-[3,3-bis(3,5-dimetilfenil)propil] -1H-imidazolas
- 30 1-benzil-5-[3,3-bis(3-metoksifenil)propil] -1H-imidazolas
- 4-[3,3-bis(3,5-dimetilfenil)propil] -1H-imidazolas
- 35 4-[3,3-bis(2,3-dimetilfenil)propil] -1H-imidazolas

4-[3,3-bis(2-metoksifenil)propil] -1H-imidazolas

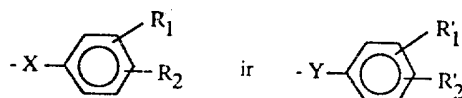
4-[3,3-bis(3-metoksifenil)propil] -1H-imidazolas

5 4-[3,3-bis(4-metoksifenil)propil] -1H-imidazolas

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

10 Šio išradimo junginiai taip pat pasižymi aromatažę slopinančiomis savybėmis ir todėl naudojami nuo estrogenų priklausančių susirgimų gydymui, t.y. krūties vėžio gydymui. Taip pat šie junginiai pasižymi priešgrybelinėmis savybėmis.

15 Pagal šį išradimą I formulės junginiai, kur šakos

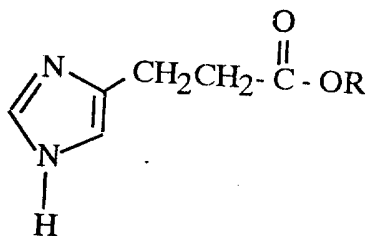


20

yra identiškos, gaunami reakcijos eigoje, kurioje vyksta (II) 4(5) - imidazolo propiono rūgšties alkilo esterio arba jo (III) 1 - benzilo darinio Grignard'o reakcija su atitinkamu (IV) aril- arba arilalkilmagnio halogenidu, vykstant vandens netekimui ir hidrinimui.

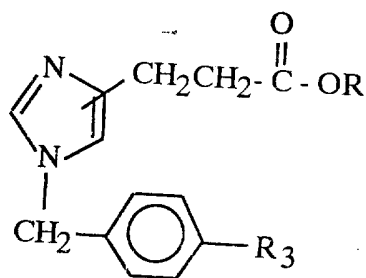
25

30

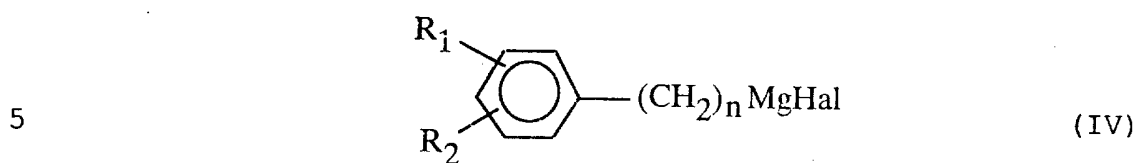


35

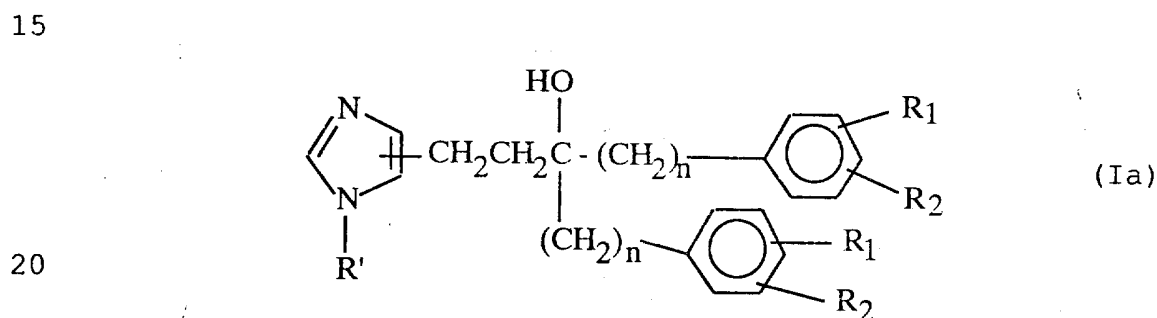
(II)



(III)



10 (II) ir (IV) formulėse R yra alkilas, R_3 yra H, CH_3 arba halogenas, n reikšmė yra nuo 0 iki 2 ir R_1 ir R_2 , kurių reikšmės gali būti tokios pat arba skirtingos, yra H, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OH, CH_2OH , NH_2 arba Hal (Hal = halogenas). Pirmoje reakcijos stadijoje, Grignard'o reakcijoje, susidaro šie (I) formulės junginiai:



Šioje reakcijoje arilalkilmagnio halogenido darinys gali būti, pavyzdžiui, arilalkilmagniobromido darinys, 25 kuris gaunamas reaguojant atitinkamam arilalkilbromidui su magniu. Reakcijai tinkami tirpikliai yra įvairūs eteriai, tinkamesnis tetrahidrofuranas.

30 Arilalkilmagnio halogenido darinys gaunamas įprastu būdu, pridedant arilalkilo darinį į tinkamą tirpiklį, pvz., tetrahidrofuraną, lašinant į magnio drožles, apsemtas tetrahidrofuranu mišinio virimo temperatūroje. Kai magnio drožlės sureaguoja, mišinys palaipsniui atšaldomas ir pridedamas kietas 4(5) - imidazolo propiono rūgšties alkilo esteris arba jo 1-benzilpakeistas 35 darinys mažomis porcijomis arba lašinamas į hidrofuraną. Viską sudėjus, reakcijos mišinys yra virinamas

su grįžtamu šaldytuvu, kol visas 4(5) - imidazolo darinys sureaguoja. Reakcijos laikas tęsiasi nuo vienos iki penkių valandų.

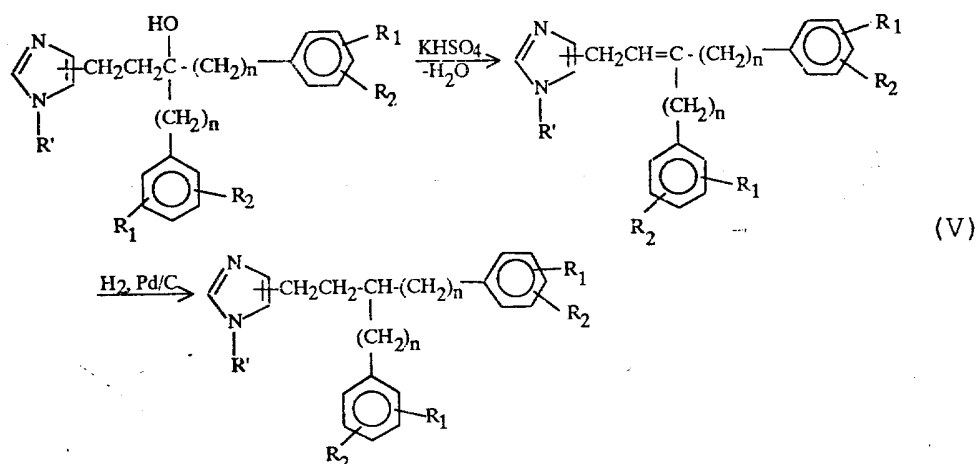
5 Pagal šį išradimą vėliau (I) formulės junginiai, kur R_4 ir R_5 abu yra vandeniliai arba kartu sudaro jungtį, gaunami, dehidrinant (I) formulės junginius, kur R_5 yra OH, ir sekančiame etape katalitiškai pridedant vandenilį. Vanduo atskeliamas įprastiniu būdu, t.y. kaitinant su koncentruota druskos rūgštimi arba kaitinant su sausu kalio hidrosulfatu. (V) Neprisotinti dariniai (I formulės junginiai, kur R_4 ir R_5 kartu sudaro jungtį) yra išskiriami ir tada hidrinami. Pasirinktinai, jie gali būti hidrinami tiesiogiai rūgščioje terpėje, prieš tai jų neišskyrus. Hidrinimas normaliai vyksta kambario temperatūroje, gerai maišant alkoholyje, t.y. etanolyje, panaudojant katalizatorių vandenilio atmosferoje. Tinkami katalizatoriai yra platinos oksidas, Pd/C arba Raney - nikelis.

20

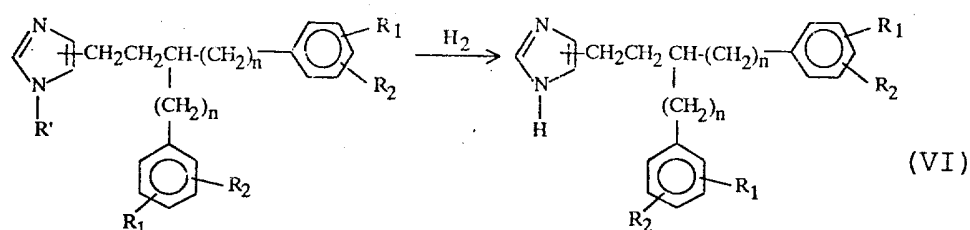
Šių etapų reakcijos schema gali būti iliustruojama taip:

25

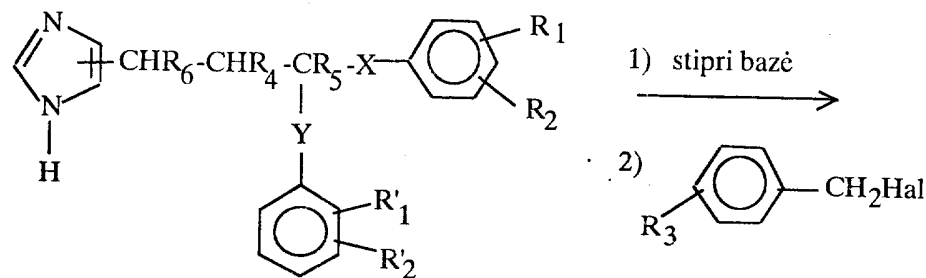
30



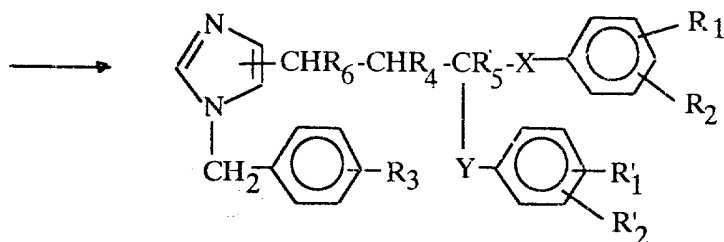
Jeigu R' yra pakeistas arba nepakeistas benzilas, ši grupė taip pat gali būti pašalinama hidrinant. Tuo atveju hidrinimas vyksta rūgščioje terpėje, tokioje kaip druskos rūgštis - etanolio mišinys, padidintoje temperatūroje. Šio hidrinimo reakcijos, kurios dėka susidaro (I) formulės junginiai, kur R_4 ir R_5 abu yra vandeniliai, schema gali būti iliustruojama taip:



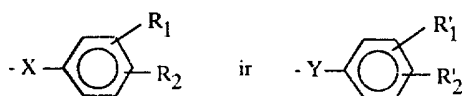
Kitas (I) formulės junginių gavimo būdas, kur R' yra benzilas, yra atitinkamo junginio, kurio R' yra vandenilis, benzilinimas. Pradinis junginys pirmiausia veikiamas stipria baze, tokia kaip vandeninis natrio hidroksidas arba natrio hidridas atitinkamame tirpiklyje, pvz., dimetilformamide, norint gauti šarminio metalo imidazolo druską, ir tada sekančiame etape pridamas benzilo halidas. Reakcijos schema gali būti tokia:



5



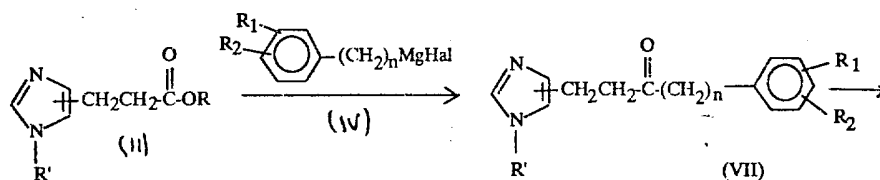
10 Kitas (I) formulės junginių gavimo būdas, kur šakos



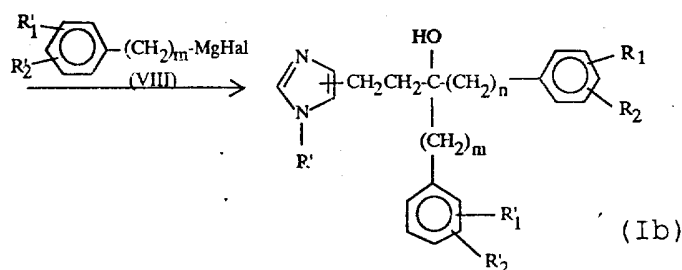
15

yra skirtingos, apima pirmoje stadijoje seriją Grignard'o reakcijų, pradedant, kaip anksčiau nuo 4(5) - imidazolo propiono rūgšties alkilo esterio arba nuo 1-benzil - 4(5) - imidazolo propiono rūgšties alkilo esterio. Tačiau dabar, Grignard'o reagento kiekis yra sumažintas, taip pat sumažinta ir reakcijos temperatūra, siekiant sustabdyti reakciją ketono stadijoje, kad susidarytų (VII) 4(5) - imidazolilpropilo arilas arba arilalkilo ketonas, kuriam toliau reaguojant su (VIII) Grignard'o reagentu, gaunamas (I) formulės junginys, kur R_5 yra OH. Reakcijos schema tokia:

30



35



Pagal aukščiau nurodytą reakcijos schemą m ir n reikšmės, kurios gali būti tokios pat arba skirtingos, yra nuo 0 iki 2.

- 5 Parenkant (I) formulės junginių, kur R_5 yra OH, atitinkamas dehidrinimo sąlygas, galima gauti atitinkamus (I) formulės junginius, kur viena iš alkilo grandinių X arba Y yra transformuojama į atitinkamą alkenilo grandinę.

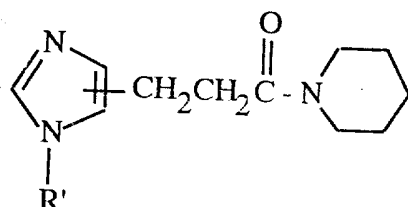
10

Kad būtų galima geriau kontroliuoti aukščiau nurodytą reakciją, kaip pradinė medžiaga gali būti naudojamas 4(5) - imidazolo propiono rūgšties amidas. Šiuo atveju ypač tinkamas yra, pvz., piperidinilo amidas, kurio

15

formulė:

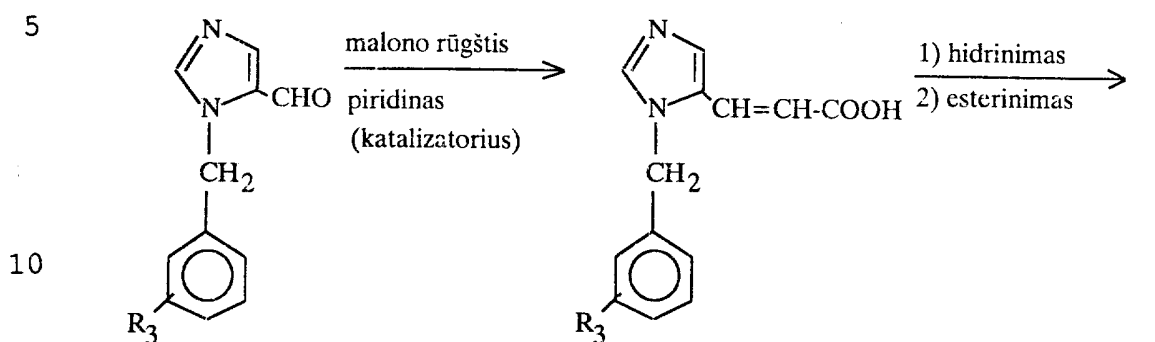
20



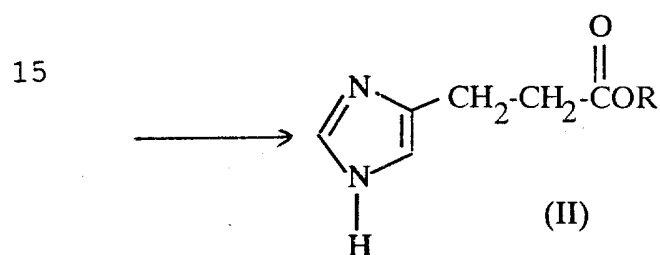
25

- 30 Aukščiau aprašytu būdu (II) ir (III) 4(5) - imidazolo propiono rūgšties esteriai gali būti gaunami, pvz., pradedant 1-benzil - 5 - imidazolo karbaldehidu ir malono rūgštimi, kurios yra kartu kondensuojamos į 5-(1-benzilimidazol) akrilo rūgštį. Kai šis junginys yra
- 35 hidrinamas rūgščioje aplinkoje padidintoje temperatūroje ($70-80^{\circ}\text{C}$), panaudojant katalizatorių, susidaro 4 - imidazolo propiono rūgštis. Po to, veikiant alkoholiu, t.y. metanolio, panaudojant sausą druskos rūgštį,

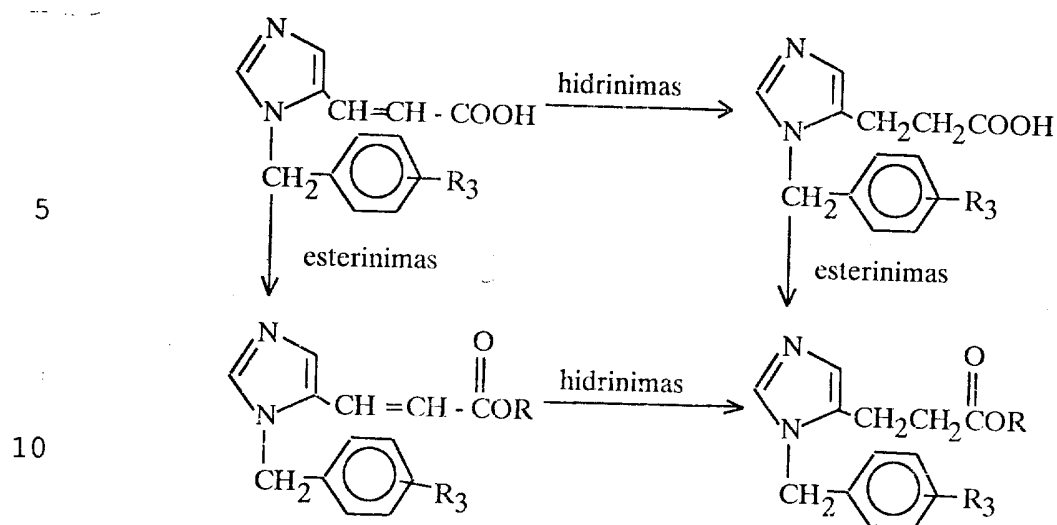
susidaro 4 - imidazolo propiono rūgšties alkilo esteris, kuris panaudojamas kaip pradinė medžiaga Grignard'o reakcijoje:



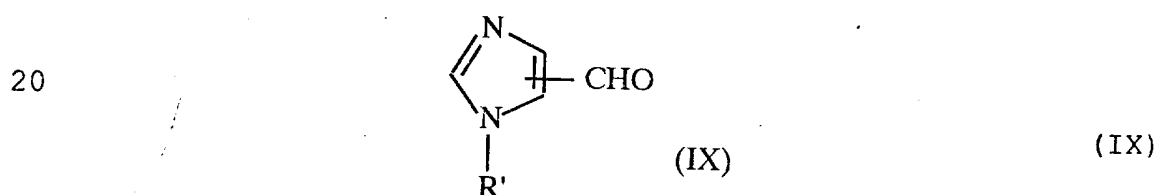
(II)



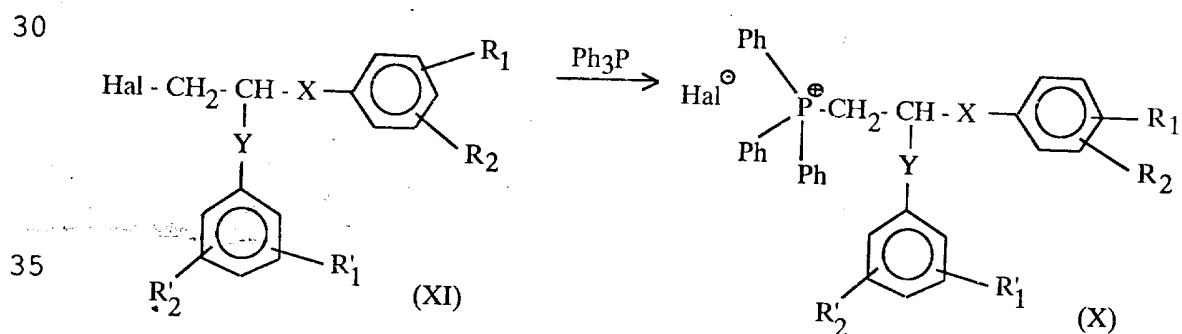
Kai 5-(1-benzilimidazol) akrilo rūgštis (benzilo grupė gali būti pakeista arba nepakeista) yra hidrinama kambario temperatūroje alkoholyje, susidaro 1-benzil-5-imidazolo propiono rūgštis. Toliau reaguojant padidintoje temperatūroje su alkoholiu, panaudojant sausą druskos rūgštį, susidaro kita galimybė Grignard'o reakcijoje panaudoti pradinę medžiagą, būtent 1-benzil-5-imidazolo propiono rūgšties alkilo esterį. Aprašyti reakcijos etapai taip pat gali vykti priešinga tvarka. Reakcijos schema:



Pagal Witting'o ir Grignard'o reakcijas gali būti gau-
 nami (I) formulės junginiai, kai pradinė medžiaga yra
 15 (IX) 4(5) - imidazolo aldehydas. R' reikšmė (IX) for-
 mulėje



25 Witting'o reakcijos pirmajame etape iš atitinkamai (XI)
 halogeninto angliavandenilio, jam reaguojant su tri-
 fenilfosfinu, gaunama (X) fosfonio druska. Reakcijos
 schema galima iliustruoti taip:

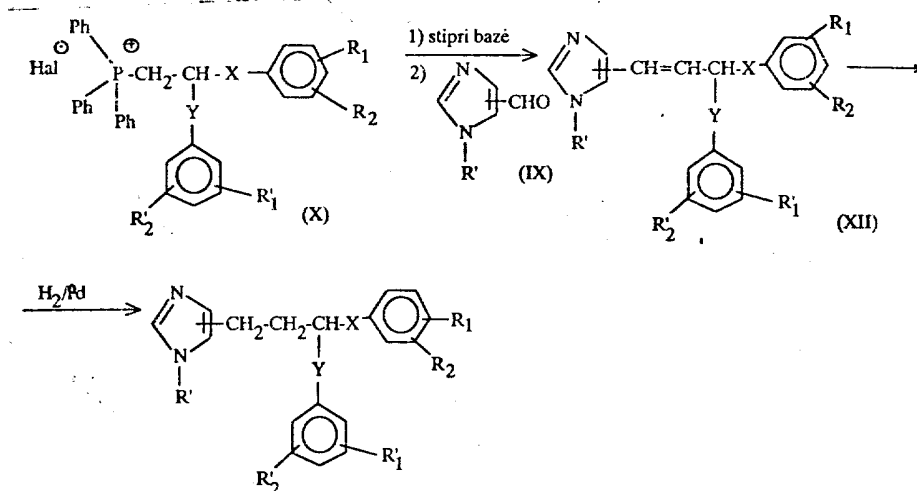


Antrame Witting'o reakcijos etape (X) junginys yra veikiamas stipria baze, susidaro fosforo ilidas, kuriam toliau reaguojant su (IX) 4(5)-imidazolo aldehidu, gaunamas (I) formulės junginys, kur R_4 ir R_6 kartu sudaro (XII) jungtį. Stipri bazė gali būti NaH arba BuLi tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip dimetoksietanas, tetrahidrofuranas arba DMF. Be to, šarminių metalų alkoholiatai, atitinkami alkoholiai kaip tirpikliai ir NaH, ištirpintas DMSO, gali būti naudojami kaip protonų akceptoriai, išskiriami (XII) junginiai ir po to hidrinami, kaip buvo aprašyta anksčiau, norint gauti (I) formulės junginius, kur R_4 ir R_6 abu yra vandeniliai. Tolimesnių etapų reakcijos schema tokia:

15

20

25



30

Taip pat (I) formulės junginiai gali būti gaunami pagal modifikuotą Witting'o reakciją, būtent Horner'io-Emmons'o arba Wadsworth'o-Emmons'o reakciją, kur (XIII) fosfonatai gaunami iš halogenintų (XI) angliavandenilių ir fosfonio rūgšties triesterio (t.y. $(\text{EtO})_3\text{P}$), vykstant Arbuzovo reakcijai pirmiausia su baze (t.y. NaH, ištirpintame DMSO arba dimetoksietane), o tada su (IX)

35

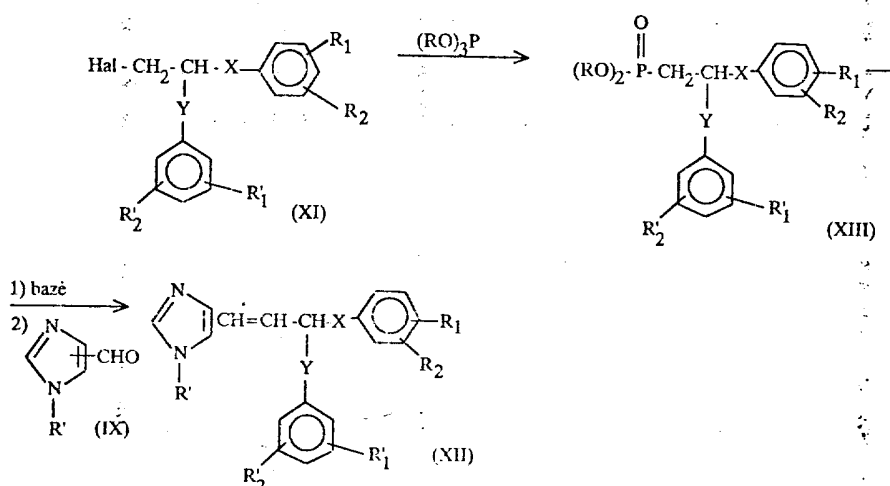
aldehidu. Susidaręs (XII) produktas yra (I) formulės junginys, kur R_4 ir R_6 abu kartu sudaro jungtį. Reakcijos schema tokia:

5

10

15

20



25

(XIII) Formulėje R yra alkilas su 1-4 anglies atomais ir R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , X ir Y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau. Neprisotinti (XII) junginiai yra toliau hidrinami, kad susidarytų (I) formulės junginiai, kur R_4 ir R_6 abu yra vandeniliai.

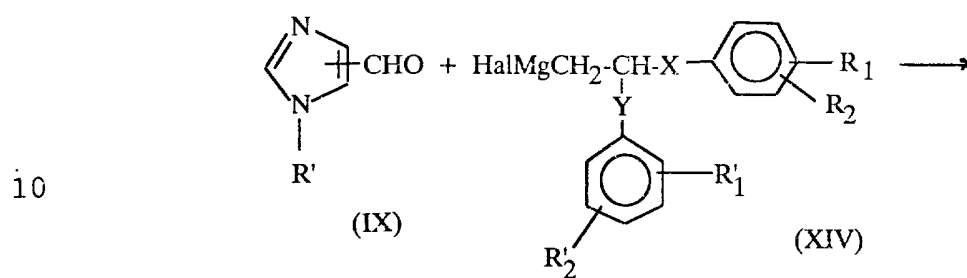
30

35

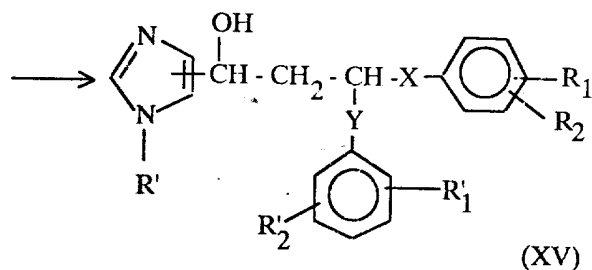
Dar kitas būdas gauti (I) formulės junginius yra Grignard'o reakcija, kurioje (IX) 4(5)-imidazolo aldehydai reaguojant su (XIV) Grignard'o reagentu, susidaro (I) formulės junginys, kur R_6 yra OH (XV). Grignard'o reagentas gaunamas, atitinkamam halogenintam angliavandeniui įprastu būdu reaguojant su magnio drožlėmis. Toliau (XV) junginys papildomai dehidrinamas, kaitinant su KHSO_4 arba virinant su grįžtamu šaldytuvu parūgštintame alkoholyje, susidaro (I) formulės junginiai,

kur R_4 ir R_6 kartu sudaro jungtį (XII). Tada nepri-
sotinti dariniai yra hidrinami, susidarant (I) formulės
junginiams, kur R_4 ir R_6 abu yra vandeniliai. Šio etapo
reakcijos schema gali būti iliustruojama taip:

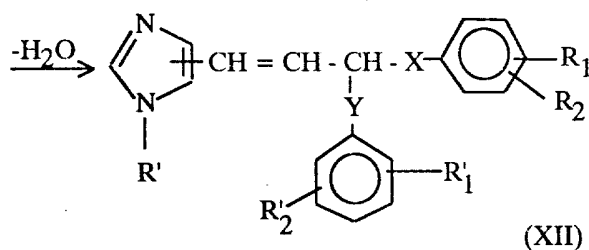
5



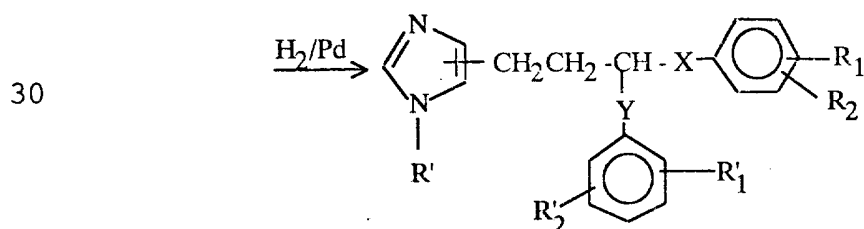
15



20



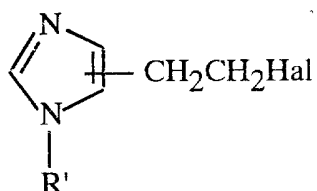
25



35

Toliau (I) formulės junginiai gali būti gaunami ir
Grignard'o reakcijos metu, kai (XVI) Grignard'o
reagentas yra gaunamas iš (XVII) 4(5)-imidazolilalkil-
halogenido

5

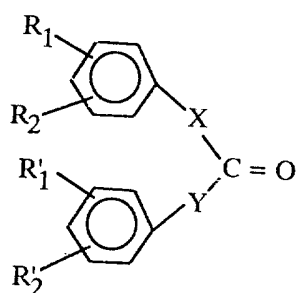


(XVII)

10

kuris pirmiausia reaguoja su magniu ir tada su atitinkamu (XVIII) ketonu

15

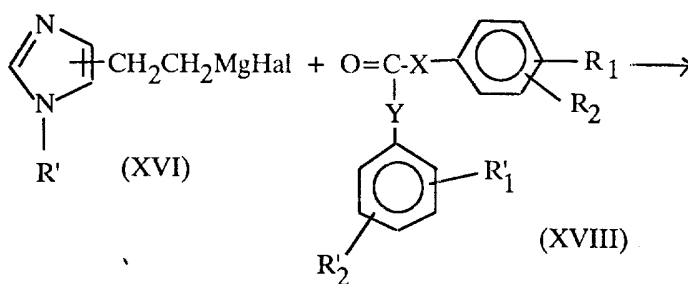


(XVIII)

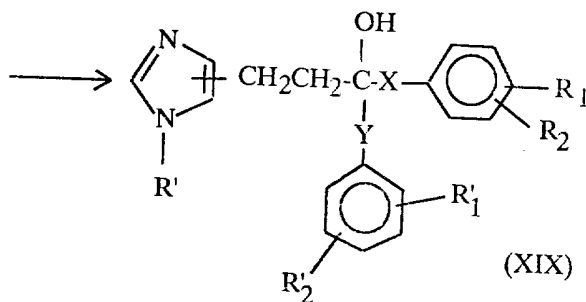
20

Reakcijos schema, kurioje susidaro (I) formulės junginiai, kur R_5 yra (XIX) OH, gali būti tokia:

25



30



35

(XIX)

dojant ilgalaikes dozes, gali padidėti pavojus krūties vėžio vystymuisi. Per didelis pagaminamo estradiolo kiekis gali iššaukti kitą, nepiktybinį nuo hormonų priklausiančių organų išbalansavimą. Estrogenų, kaip vėžio augimo stimulatoriaus ir/arba reguliatoriaus svarbą aiškiai pabrėžia tas faktas, kad antiestrogenai pasiekė centrinę poziciją, gydant estrogenų receptoriais turtingą krūties vėžį. Antiestrogenai veikia, surišdami estrogenų receptorius ir tokiu būdu slopindami estrogenų biologinį poveikį. Kitas būdas, blokuojant estrogeno efektyvumą, yra estrogeno sintezės slopinimas. Tai gali būti pasiekama kliniškai nespecifiniu steroidų sintezės inhibitoriumi aminoglutamidu. Estrogeno sintezė gali būti blokuota specifiškai, slopinant fermentą aromatazę, kuri yra pagrindinis fermentas biocheminiame estrogenų sintezės kelyje. Aromatazės slopinimas atrodo daug žadantis, kadangi kai kurie krūties augliai sintetina estradiolą ir estroną in situ, tuo būdu paryškina besitęsiantį augimo stimuliavimą (Alan Lipton et al, Cancer 59: 779-782, 1987).

Šio išradimo junginių sugebėjimas slopinti fermentą aromatazę parodytas bandyme in vitro pagal M. Pasanen, Biological Research in Pregnancy, vol. 6, No. 2, 1985 (pp. 94-99). Buvo naudojama žmogaus aromatazė. Fermentas gautas iš žmogaus placentos, kuri turtinga šiuo fermentu. Mikrosomų frakcija (100000 x g nuosėdų) gauta centrifuguojant. Fermentinis preparatas toliau naudojamas nevalytas. Tiriami junginiai pridedami kartu su 100000 m. d. 1,2(³H) - androsten - 3,17-dioną ir NADPH gaminančia sistema. Tiriamų junginių koncentracija buvo tokia: 0,001; 0,01; 0,1 ir 1,0 mM. Inkubacija vyko 37°C temperatūroje 40 min. Aromatizuojant 1,2(³H) - androsten - 3,17-dioną, susidaro 3H₂O. Tritinis vanduo ir tritinis substratas yra lengvai atskiriami Sep - Pak[®] minikolonėlėje, kuri absorbuoja steroidą, bet praleidžia laisvai vandenį. Radioaktyvumas skaičiuojamas

Toliau (XIX) junginiai gali būti dehidrinami ir hidrinami aukščiau nurodytu būdu, norint gauti (I) formulės junginius, kur R_4 ir R_5 abu yra vandeniliai.

- 5 Junginiai (I) formulės, jų netoksiškos, farmacijai tinkamos druskos arba jų mišiniai gali būti naudojami parenteraliniu, intraveniniu arba oraliniu būdais. Paprastai, efektyvus darinių kiekis yra maišomas su farmacijai tinkamu nešikliu. Čia naudojamas terminas
- 10 "efektyvus kiekis" reiškia tokį kiekį, kuriame yra reikiamas aktyvumas ir kuris neturi pašalinio poveikio. Reikiamas kiekis, kuris naudojamas kiekvienu konkrečiu atveju, priklauso nuo panaudojimo būdo, žinduolių tipo, sąlygų, kuriomis naudojamas darinys, ir pan., ir, žinoma, nuo darinio struktūros.
- 15

- Šiame išradime su dariniais naudojami farmacijai tinkami nešikliai gali būti kieti arba skysti ir, paprastai, parenkami, atsižvelgiant į tai, kokių būdu
- 20 preparatas bus panaudojamas. Tokiu būdu, kieti nešikliai yra laktozė, sacharozė, želatina ir agaras, o skysti nešikliai yra vanduo, sirupas, žemės riešutų aliejus arba alyvų aliejus. Kiti tinkami nešikliai yra gerai žinomi farmacijos specialistams. Dariniai ir ne-
- 25 šėjai gali būti jungiami įvairių pavidalų, t.y., tablečių, kapsulių, tirpalų, emulsijų ir miltelių pavidalų.

- Šio išradimo junginiai ypač efektingi kaip aromatazę slopinantys agentai ir todėl naudojami nuo estrogenų priklausančių ligų gydymui, pvz., krūties vėžio gydymui.
- 30

- Estrogenai yra pagrindiniai steroidai moterų krūties ir lytinių organų normaliam fiziologiniam ir funkciniam
- 35 vystymuisi. Iš kitos pusės, estrogenai yra žinomi kaip stimuliuojantys nuo estrogenų priklausančio vėžio augimą, ypač krūties ir endometrinį vėžį, todėl panau-

skysčio scintiliacijos skaitliuku. Aromatazės slopinimas buvo vertinamas, lyginant $3H_2O$ - radioaktyvumą pavyzdžiuose, veiktuose inhibitoriumi, su kontroliniais pavyzdžiais, kuriuose nebuvo inhibitoriaus. IC-10, IC-50 ir IC-90 reikšmės, paskaičiuotos kaip koncentracijos, kurios slopina fermento aktyvumą 10 %, 50 % ir 90 %, atitinkamai. Šios koncentracijos pateikiamos 2 lentelėje.

10 1 lentelė

Išbandyti junginiai

Nr.	Pavadinimas
1.	4-{ 5-(2,6-dimetilfenil)-3-hidroksi-3-(2,6-dimetilfeniletil)pentil} -1H-imidazolas
2.	4-{ 3,3-bis(chlorfenil)-3-hidroksipropil} -1H-imidazolas
3.	4-{ 3,3-difenil-3-hidroksipropil} -1H-imidazolas
4.	4-{ 3,3-difenilpropen-2-il} -1H-imidazolas
5.	4-(3,3-difenilpropil)-1H-imidazolas
6.	4-{ 3,3-bis(2-metilfenil)-3-hidroksipropil} -1H-imidazolas
7.	4-{ 3,3-bis(4-chlorfenil)propen-2-il} -1H-imidazolas
8.	4-{ 3,3-bis(2-metilfenil)propen-2-il} -1H-imidazolas
9.	4-{ 3,3-bis(2-metilfenil)propil} -1H-imidazolas
10.	1-benzil-5-(3,3-difenilpropil)-1H-imidazolas
11.	4-{ 3,3-bis(3-metilfenil)propil} -1H-imidazolas
12.	4-{ 3,3-bis(3-metilfenil)propen-2-il} -1H-imidazolas
13.	4-{ 3,3-bis(3-metoksifenil)propil} -1H-imidazolas
14.	4-{ 3,3-bis(2,3-dimetilfenil)propil} -1H-imidazolas

15. 1-benzil-5-{ 3,3-bis(3-metoksifenil)propil} -1H-imidazolas
16. 1-benzil-5-{ 3,3-bis(3-metoksifenil)propen-2-il} -1H-imidazolas
17. 4-{ 3,3-bis(3,5-dimetilfenil)propil} -1H-imidazolas
18. 4-{ 3,3-bis(4-metilfenil)propil} -1H-imidazolas
19. 4-{ 3,3-bis(3-fluorfenil)propil} -1H-imidazolas
20. 1-benzil-5-(3,3-difenilpropen-2-il)-1H-imidazolas

2 lentelė:

5 Žmogaus aromatazės slopinimas tiriamais junginiais. IC-10, IC-50 ir IC-90 koncentracijos, kurios slopina fermentą 10 %, 50 % ir 90 %.

Junginys	IC-10,	IC-50,	IC-90,
Nr.	mmol/l	mmol/l	mmol/l
1.	0,02	1,0	> 1
2.	0,004	0,06	1,0
3.	0,004	0,07	1,0
4.	<0,001	0,006	0,10
5.	0,0015	0,015	0,40
6.	0,015	0,30	> 1
7.	0,002	0,030	0,6
8.	0,0015	0,080	> 1
9.	0,002	0,030	0,6
10.	~ 0,0006	0,004	0,10
11.	~ 0,0006	0,006	0,10
12.	0,001	0,080	1
13.		0,003	

14.	0,044
15.	0,004
16.	0,014
17.	0,130
18.	0,014
19.	0,019
20.	0,050

Dozė - 20-200 mg per dieną.

Šio išradimo imidazolo darinių toksiškumas buvo tikri-
 5 namas žiurkėms. Kiekvienai vaistų grupei naudojamos 5
 žiurkių patelės, ir dozės tikrinamos 8 dienas. Nau-
 dojamos dozės dydis - 10 mg/kg/dieną oraliniu būdu.
 Tiriami junginiai: 4-(3,3-difenilpropen-2-il)-1H-imida-
 zolas, 4-(3,3-difenilpropil)-1H-imidazolas, 4-{3,3-bis
 10 (2-metilfenil)propil}-1H-imidazolas, 1-benzil-5-(3,3-
 difenilpropil)-1H-imidazolas ir 1-benzil-5-(3,3-dife-
 nil-propen-2-il)-1H-imidazolas.

Gyvūnų elgesys, išorė ir mirtingumas tikrinami kiek-
 15 vieną dieną. Gyvūnai sveriami prieš ir po vaistų nau-
 dojimo periodo. Organai tikrinami mikroskopiškai, iš-
 skrodus. Kepenys, gimda ir kiaušidės sveriami. Gyvūnų
 mirtingumo nepastebėta. Svorio augimas normalus visose
 grupėse. Grupėse, kurios buvo gydomos 4-(3,3-di-
 20 fenilpropen-2-il)-1H-imidazolu ir 1-benzil-5-(3,3-dife-
 nilpropen-2-il)-1H-imidazolu, pastebėta lengva pilo-
 erekcija nuo vaistų farmakologinio poveikio. Nepaste-
 bėta vaistų poveikio organų svoriui ir makroskopinei
 patologijai. Išvada: visi tiriami junginiai yra tole-
 25 ruotini.

Išradimą iliustruoja šie pavyzdžiai.

1 pavyzdys

4-(3,3-Difenil-3-hidroksipropil)-1H-imidazolas

5 a) 5-(1-benzilimidazol) akrilo rūgštis

I kolbą įdedama 18,6 g 5-(1-benzilimidazolo) - karbaldehido, 10,4 g malono rūgšties ir 4,8 ml piridino. Mišinys šildomas 16 valandų verdančio vandens vonioje. Tada atšaldoma ir praskiedžiama vandeniu. Nuosėdos, kurios yra produktas, filtruojamos ir praplaunamos vandeniu.

Išeiga 15 g. Lydymosi t. 221-226°C.

15

^1H BMR: 5,15 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 6,58 (d, 1H), 7,3-7,5 (m, 5H), 7,61 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 9,07 (s, 1H).

b) 4(5) - Imidazolo propiono rūgšties etilo esteris

20

(15 g) 5-(1-benzilimidazolo) akrilo rūgštis ištirpinama 50 ml 4 N druskos rūgšties. Pridedama apie 60 mg 10 % Pd/C, ir mišinys energingai kratomas vandenilio atmosferoje apie 85°C, kol daugiau vandenilis nenaudojamas. Tada reakcijos mišinys yra filtruojamas ir išgarinamas iki sausos būsenos. Liekana ištirpinama 50 ml absoliutaus etanolio, ir į tirpalą 4 valandas leidžiamos sausos hidrochlorido dujos, kol reakcijos mišinys maišant virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Tada mišinys išgarinamas iki sausos būsenos, ir gauta liekana aliejaus pavidalu, kuri tokia ir naudojama vėliau Grignard'o reakcijoje.

25

30

^1H BMR: 1,237 (t, 3H), 2,656 (t, 2H), 2,936 (t, 2H), 4,137 (kw, 2H), 6,804 (s, 1H), 7,559 (s, 1H).

35

c) 4-(3,3-Difenil-3-hidroksipropil)-1H-imidazolas

3,3 g magnio drožlių užpilama 100 ml sauso tetra-
hidrofurano. Tada į mišinį lašinama 21,8 g brombenzolo
5 30-yje ml sauso tetrahidrofurano tirpalo tokiu greičiu,
kad tolygiai vyktų reakcija. Kai viskas pilnai sudėta,
reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu pa-
pildomai 1 valandą ir atšaldomas iki kambario tempe-
ratūros. Reakcijos mišinys kambario temperatūroje laši-
10 namas į tirpalą, susidedantį iš (7,8 g) 4(5)-imi-dazolo
propiono rūgšties etilo esterio, ištirpinto 50 ml
tetrahidrofurano. Kai viskas sudėta, reakcijos mišinys
papildomai maišomas 1 valandą 40-45°C temperatūroje.
Tada mišinys atšaldomas ir pilamas į šaltą vandenį.
15 Tetrahidrofuranas išgarinamas, ir į tirpalą pridedama
(20 ml) koncentruota druskos rūgštis. Tirpalas atšal-
domas, ir nuosėdos, kuriose yra produktas, toks kaip
druskos rūgšties druska, nufiltruojamos, praplaunamos
ir džiovinamos.

20

Išeiga 11,2 g. Lyd.t. 189-191°C.

¹H BMR: 2,703 (s, 4H), 4,758 (s, 3H), 7,214-7,429 (m,
11H), 8,457 (s, 1H).

25

Tuo pačiu būdu Grignard'o reakcijos metu, pradedant
4(5)-imidazolo propiono rūgšties etilo esteriu ir
atitinkamu pakeistu bromobenzenu, galima gauti kitus
išradimo junginius.

30

Pavyzdžiui, galima gauti šiuos pakeistus darinius:

4-[3,3-bis(4-chlorfenil)-3-hidroksipropil]-1H-imidazo-
las. Lyd. t. hidrochlorido 85-89°C.

35

4-[3,3-bis(2-metilfenil)-3-hidroksipropil]-1H-imidazo-
las. Lyd. t. hidrochlorido 211-213°C.

4-[3,3-bis(2-metilfenil)-3-hidroksipropil]-1H-imidazolas. Lyd. t. hidrochlorido 170-172°C.

2 pavyzdys

5

4-(3,3-Difenilpropen-2-il)-1H-imidazolas

10 2,0 g 4-(3,3-difenil-3-hidroksipropil)-1H-imidazolo hidrochlorido sumaišoma su 20 g bevandenio kalio bisulfato, ir mišinys kaitinamas aliejaus vonioje 150-155°C temperatūroje 4 valandas. Tada mišinys atšaldomas ir pridama 20 ml vandens. Mišinys pašarminamas natrio hidroksido tirpalu ir atšaldomas. Nuosėdos, kurios yra produktas, filtruojamos, praplaunamos vandeniu ir išdžiovinamos. Išeiga 1,25 g. Perkristalizavus iš vandens -
15 etanolio mišinio, produktas lydosi 124-128°C.

¹H BMR: 3,42 (d, 2H), 4,756 (s, 1H), 6,284 (t, 1H), 6,768 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 10H), 7,559 (s, 1H)

20

Pagal tą pačią metodiką gaunami šie dariniai:

4-[3,3-bis(4-chlorfenil)propen-2-il]-1H-imidazolo hidrochloridas. Lyd. t. 158-163°C.

25

4-[3,3-bis(2-metilfenil)propen-2-il]-1H-imidazolo hidrochloridas. Lyd. t. 195-198°C.

4-[3,3-bis(3-metilfenil)propen-2-il]-1H-imidazolas.

30

Lyd. t. 115-118°C.

4-[3,3-bis(3-fluorfenil)propen-2-il]-1H-imidazolas. Lyd. t. 125-128°C.

35

3 pavyzdys

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

4-(3,3-Difenilpropen-2-il)-1H-imidazolas (0,7 g) ištirpinamas etanolyje ir pridedamas katalizei reikalingas Pd/C (10 %) kiekis. Reakcijos mišinys kambario temperatūroje vandenilio atmosferoje energingai kratomas, kol baigiasi vandenilio sunaudojimas. Mišinys filtruojamas, ir filtratas išgarinamas iki sausos būsenos. Liekana perkristalizuojama iš vandens - etanolio mišinio. Išeiga 0,4 g, lyd.t. 115-117°C.

¹H BMR: 2,3-2,5 (m, 4H), 3,919 (t, 1H), 4,752 (s, 1H), 6,708 (s, 1H), 7,1-7,3 (m, 10H), 7,532 (s, 1H).

Pagal tą pačią metodiką gaunami šie dariniai:

4-[3,3-Bis(2-metilfenil)propil]-1H-imidazolas, hidrochloridas. Lyd. t. 84-87°C.

4-[3,3-Bis(3-metilfenil)propil]-1H-imidazolas. Lyd. t. 111-114°C.

¹H BMR (kaip bazė):

2,272 (s, 6H), 2,2-2,5 (m, 4H), 3,823 (t, 1H), 6,691 (s, 1H), 6,8-7,2 (m, 8H), 7,440 (s, 1H).

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

¹H BMR (kaip HCl):

2,3-2,8 (m, 4H), 4,060 (t, 1H), 4,784 (s, 2H), 6,7-7,4 (m, 9H), 8,743 (s, 1H).

4 pavyzdys

1-Benzil-5-[3,3-bis(4-chlorfenil)-3-hidroksipropil]-1H-imidazolas

a) 1-Benzil-5- imidazolo akrilo rūgšties metilo esteris

Į kolbutę įdedama 12,0 g 5-(1-benzilimidazolo) akrilo rūgšties (gautos 1 pvz.), 70 ml metanolio, ir į tirpalą 4 valandas leidžiamos hidrochlorido dujos, o reakcijos mišinys yra virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Tada mišinys išgarinamas iki sausos būsenos, o liekana ištirpinama šaltame vandenyje. Tada tirpalas pašarminamas natrio karbonatu, ir liekana, kuri ir yra produktas, nufiltruojama, praplaunama vandeniu ir išdžiovinama. Išeiga 12,2 g; lyd. t. 137-139°C.

^1H BMR: 3,781 (s, 3H), 5,490 (s, 2H), 6,452 (d, 1H), 7,2-7,5 (m, 5H), 7,493 (d, 1H), 7,710 (s, 1H), 8,083 (s, 1H).

b) 1-Benzil-5-imidazolo propiono rūgšties metilo esteris

Šoninės grandinės dviguba jungtis yra hidrinama abs. etanole, naudojant Pd/C kaip katalizatorių. Kai baigiasi vandenilio sunaudojimas, reakcijos mišinys nufiltruojamas, o filtratas išgarinamas iki sausos būsenos. Liekana ištirpinama metileno chloride, kuris praplaunamas vandeniu. Tada metileno chlorido fazė išdžiovinama ir išgarinama iki sausos būsenos, ir gaunamas produktas, kuris tokiu pavidalu naudojamas Grignard'o reakcijose.

^{13}H BMR: Alifatinė anglis nustatoma prie m.d.: 19.374, 32.573, 48.486, 51.657; aromatinė anglis nustatoma prie m.d.: 126.569, 128.022, 128.748, 128.960, 130.474, 136.074, 137.88; karbonilas prie m. d.: 172.522.

c) 1-Benzil-5-[3,3-bis(4-chlorfenil)-3-hidroksipropil]-1H-imidazolas

Grignard'o reagentas gaunamas iš 2,4 g magnio drožlių ir 19,1 g p-chlorbrombenzeno, ištirpinto tetrahidrofurane, kaip aprašyta 1 c) pavyzdyje.

- 5 1-Benzil-5-imidazolo propiono rūgšties metilo esteris (6,4 g), ištirpintas tetrahidrofurane, šildomas 60°C temperatūroje ir tada lašinamas p-chlorfenilmagnio bromidas, paruoštas aukščiau nurodytu būdu. Viską sudėjus, reakcijos mišinys virinamas su grižtamu šaldytuvu papildomai 3 valandas, atšaldomas ir pilamas į šaltą vandenį. Tetrahidrofuranas išgarinamas, pridedamas tolue-
 10 nas, ir mišinys parūgštinamas druskos rūgštimi. Susidariusio produkto nuosėdos nufiltruojamos, praplaunamos eteriu ir išdžiovinamos. Išeiga 12,2 g; lyd. t. 210-
 15 213°C. Nitrato lyd. t. 157-160°C (iš vandens - eterio mišinio). Lyd. t. hidrochlorido (iš etilacetato) 178-187°C.

- ¹H BMR: 2,985 (s, 4H), 4,854 (s, 2H), 5,330 (s, 2H),
 20 7,06-7,46 (m, 14H), 8,993 (s, 1H).

Kiti 1-benzilpakeisti dariniai taip pat gaunami tuo pačiu būdu. Pavyzdžiui:

- 25 1-Benzil-5-[5-(2,6-dimetilfenil)-3-hidroksi-3-(2,6-dimetilfeniletil) pentil]-1H-imidazolas iš 1-benzil-5-imidazolo propiono rūgšties metilo esterio ir 2-(2,6-dimetilfenil)etilmagnio bromido. Lyd. t. hidrochlorido 67-71°C.

30

5 pavyzdys

1-Benzil-5-[3,3-bis(4-chlorfenil)propen-2-il]-1H-imidazolas

35

4,1 g 1-benzil-5-[3,3-bis(4-chlorfenil)-3-hidroksipropil]-1H-imidazolo ir 22,0 g bevandenio kalio hidrosul-

fato kaitinami 4 valandas 150°C. Mišinys atšaldomas, produkto ištirpinimui pridedama 100 ml etanolio. Tada mišinys filtruojamas, o filtratas išgarinamas iki minimalaus tūrio. Pridedama vandens, ir mišinys pašarminamas natrio hidroksidu. Nuosėdos, kurios ir yra produktas, filtruojamos, praplaunamos vandeniu ir džiovinamos. Produktas perkristalinamas iš vandens - etanolio. Išeiga 2,3 g. Nitratai gaunami vandenyje su azoto rūgštimi.

10

¹H BMR: 3,293 (d, 2H), 5,287 (s, 1H), 6,010 (t, 1H), 6,9-7,4 (m, 14H), 9,330 (s, 1H).

6 pavyzdys

15

4-[3-(4-Chlorfenil)-3-hidroksi-3-fenilpropil]-1H-imidazolas

a) 3-(4-Imidazolil)propil 4-chlorfenilo ketonas

20

0,85 g magnio drožlių užpilama 20 ml sauso tetrahidrofurano, mišinys kaitinamas iki virimo ir pridedama 6,8 g 4-bromchlorbenzolo tetrahidrofurane tokiu greičiu, kad išliktų vienodas reakcijos greitis. Kai viskas sudėta, reakcijos mišinys papildomai 1 valandą virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Tada reakcijos mišinys atšaldomas ir kambario temperatūroje į tirpalą lašinamas (4,0 g) 4(5)-imidazolo propiono rūgšties etilo esteris tetrahidrofurane. Po to reakcijos mišinys papildomai 1 valandą maišomas kambario temperatūroje. Tada pilamas į šaltą vandenį ir parūgštinamas druskos rūgštimi. Reakcijos mišinys praplaunamas metileno chloridu, pašarminamas natrio hidroksidu, o produktas ekstrahuojamas metileno chloridu. Išeiga - 2,2 g. Hidrochlorido druska gaunama su koncentruota druskos rūgštimi. Lyd. t. 160-161°C.

35

b) 4-[3-(4-Chlorfenil)-3-hidroksi-3-fenilpropil]-1H-imidazolas

5 Iš 0,51 g magnio drožlių ir 3,3 g brombenzeno tetra-
hidrofurane gaunamas fenilmagniobromidas. 2,3 g 3-(4-
imidazolil)propil 4-chlorfenilketono ištirpinamas tetra-
hidrofurane, ir į tirpalą kambario temperatūroje la-
šinamas fenilmagniobromidas. Po to reakcijos mišinys
10 papildomai 3 valandas maišomas 40-50°C. Tada atšaldoma
ir pilama į šaltą vandenį. Vanduo parūgštinamas druskos
rūgštimi. Produktas ekstrahuojamas metilenchloridu, ku-
ris išgarinamas iki sausos būsenos. Produktas, kaip
hidrochloridas, perkristalinamas iš vandens - etanolio.
Išeiga - 3,2 g.

15

7 pavyzdys

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

20 1-Benzil-5-(3,3-difenilpropil)-1H-imidazolas

(2,6 g) 4-(3,3-difenilpropil)-1H-imidazolas ištirpi-
namas 6 ml sauso dimetilformamido. Maišant, per 0,5 va-
landos kambario temperatūroje pridedama 0,5 g NaH (60 %).
25 Po to reakcijos mišinys papildomai maišomas 1 valandą.
Kambario temperatūroje 1,7 g benzilbromido, ištirpinto
3 ml dimetilformamido, lašinama ir maišoma 4 valandas.
Reakcijos mišinys pilamas į šaltą (30 ml) vandenį ir
ekstrahuojama toluenu. Tada tolueno ekstraktas pra-
30 plaunamas vandeniu ir išgarinamas iki sausos būsenos.
Liekana, kuri yra produkto mišinys, valoma ir išgry-
ninama iki atskirų izomerų chromatografijos būdu (me-
tileno chloridas/metanolis, 9,5/0,5).

35 Produktų ¹H BMR:

Vienas izomeras:

2,57 (m, 4H), 3,52 (1H), 3,877 (t, 1H), 5,362 (s, 2H),
6,531 (s, 1H), 7,05-7,40 (m, 15H), 9,567 (s, 1H).

Kitas izomeras:

5

2,375 (m, 4H), 3,858 (t, 1H), 5,253 (s, 2H), 7,01-7,36
(m, 16H), 9,441 (s, 1H).

8 pavyzdys

10

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

1-(4-chlorbenzil)-5-(3,3-difenilpropil)-1H-imidazolas

15

Junginiai gaunami tuo pačiu būdu kaip ir 7 pavyzdyje,
pradedant 4-(3,3-difenilpropil)-1H-imidazolu ir 4-chlor-
benzilchloridu.

Produktų ¹H BMR:

20

Vienas izomeras:

2,48 (m, 4H), 3,934 (t, 1H), 4,999 (s, 2H), 6,514 (s,
1H), 7,0-7,3 (m, 14H), 7,517 (s, 1H).

25

Kitas izomeras:

2,33 (m, 4H), 3,887 (t, 1H), 4,852 (s, 2H), 6,7-7,5 (m,
16H).

30

9 pavyzdys

4-[5-(2,6-Dimetilfenil)-3-(2,6-dimetilfeniletil)pen-
til]-1H-imidazolas

35

Sumaišoma 4,0 g 1-benzil-5-[5-(2,6-dimetilfenil)-3-hi-
droksi-3-(2,6-dimetilfeniletil) pentil]-1H-imidazolo

hidrochlorido ir 20 g kalio hidrosulfato, ir mišinys 6 valandas kaitinamas 150°C. Pridedama (40 ml) etanolio, ir mišinys nufiltruojamas. Pridedama 20 ml konc. druskos rūgšties, ir mišinys hidrinamas, panaudojant kaip katalizatorių Pd/C (10 %), kol baigiasi vandenilio sunaudojimas. Tada reakcijos mišinys filtruojamas, pripilama vandens, mišinys pašarminamas natrio hidrok-
sidu. Produktas ekstrahuojamas toluenu, kuris praplau-
namas vandeniu, ir išgarinama iki sausos būsenos. Lie-
kana, kuri yra produktas bazės pavidalu, paverčiama
nitratu, panaudojant azoto rūgštį vandenyje. Lyd. t.
147-150°C.

10 pavyzdys

15

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

a) 1-Benzil-5-[3,3-bis(3,5-dimetilfenil)-3-hidroksipro-
pil]-1H-imidazolas

20

1,06 g magnio drožlių užpilama 30 ml sauso tetra-
hidrofurano. Į mišinį lašinamas (8,14 g) 5-brom-m-
ksileno tirpalas 10-yje ml sauso tetrahidrofurano taip,
kad išliktų vienodas reakcijos greitis. Kai viskas
sudėta, reakcijos mišinys papildomai 1 valandą viri-
namas su grįžtamu šaldytuvu. Tada reakcijos mišinys
atšaldomas iki kambario temperatūros ir lašinamas į
(5,0 g) 1-benzil-5-imidazolo propiono rūgšties etilo
esterį 40-yje ml tetrahidrofurano, 60°C temperatūroje.
Po to reakcijos mišinys papildomai 2 valandas virinamas
su grįžtamu šaldytuvu, atšaldomas ir pilamas į šaltą
vandenį. Tetrahidrofuranas išgarinamas ir į tirpalą
pridedama konc. druskos rūgšties. Tirpalas atšaldomas,
pridedama šiek tiek eterio, ir nuosėdos, kurios yra
produktas kaip hidrochlorido druska, nufiltruojamos,
praplauamos ir išdžiovinamos. Išeiga - 4,1 g. Lyd. t.
120-124°C.

b) 1-Benzil-5-[3,3-bis(3,5-dimetilfenil-2-il)-1H-imidazolas

4,0 g 1-benzil-5-[3,3-bis(3,5-dimetilfenil)-3-hidroksi-propil]-1H-imidazolo ištirpinama 30 ml etanolio ir pridama 2 ml konc. druskos rūgštis. Tada reakcijos mišinys virinamas 4 valandas ir išgarinamas iki sausos būsenos. Lieka, kuri ir yra produktas, perkristalinama iš etilo acetato. Išeiga 3,1 g. Lyd. t. 170-176°C.

10

Pagal tą pačią metodiką gaunami kiti dariniai:

1-benzil-5-(3,3-difenil)propen-2-il)-1H-imidazolas, hidrochloridas. Lyd.t. 173-175°C.

15

1-benzil-5-[3,3-bis(2-metoksifenil)propen-2-il]-1H-imidazolas, hidrochloridas. Lyd.t. 191-194°C.

20

1-benzil-5-[3,3-bis(3-metoksifenil)propen-2-il]-1H-imidazolas, hidrochloridas. Lyd. t. 132-135°C.

1-benzil-5-[3,3-bis(4-metoksifenil)propen-2-il]-1H-imidazolas, hidrochloridas. Lyd. t. 157-163°C.

25

1-benzil-5-[3,3-bis(2,3-dimetilfenil)propen-2-il]-1H-imidazolas, hidrochloridas.

¹H BMR (kaip bazė):

30

2,055 (s, 3H), 2,159 (s, 3H), 2,251 (s, 6H), 3,467 (d, 2H), 4,781 (s, 1H), 5,281 (s, 2H), 5,761 (t, 1H), 6,8-7,4 (m, 12H), 9,97 (s, 1H).

35

1-benzil-5-[3,3-bis(2-metilfenil)propen-2-il]-1H-imidazolas, hidrochloridas. Lyd. t. 84-87°C.

1-benzil-5-[3,3-bis(3-metilfenil)propen-2-il]-1H-imidazolas, hidrochloridas. Lyd. t. 115-117°C.

5 c) 1-Benzil-5-[3,3-bis(3,5-dimetilfenil)propil]-1H-imidazolas

1-Benzil-5-[3,3-bis(3,5-dimetilfenil)propen-2-il]-1H-imidazolo hidrochloridas ištirpinamas etanolyje ir pridedamas katalizei reikalingas Pd/C (10 %) kiekis. 10 Reakcijos mišinys kambario temperatūroje energingai kratomas vandenilio atmosferoje, kol baigiasi vandenilio sunaudojimas. Mišinys yra filtruojamas, ir filtratas išgarinamas iki sausos būsenos. Liekana, kuri ir yra produktas, valoma chromatografijos būdu kolonėlėje, 15 eliuojant metileno chlorido - metanolio mišiniu.

Tuo pačiu būdu gaunamas, pvz., 1-benzil-5-[3,3-bis(3-metoksifenil)-propil]-1H-imidazolo hidrochloridas, lyd. t. 165-167°C.

20

1-benzil-5-[3,3-bis(3-difenilpropil)-1H-imidazolo hidrochloridas, lyd. t. 160-162°C.

25 d) 4-[3,3-Bis(3,5-dimetilfenil)propil]-1H-imidazolas

2,0 g 1-benzil-5-[3,3-bis(3,5-dimetilfenil)propil]-1H-imidazolo hidrochlorido hidrinama mišinyje, susidedančiame iš 30 ml 2N druskos rūgšties ir 10 ml etanolio, 80°C temperatūroje, kaip katalizatorių panaudojant Pd/C 30 (10 %). Kai vandenilio sunaudojimas baigiasi, reakcijos mišinys atšaldomas, filtruojamas ir išgarinamas iki sausos būsenos. Pripilama vandens, ir mišinys pašarminamas natrio hidroksidu. Tada produktas ekstrahuojamas etilacetatu, kuris praplaunamas vandeniu, išdžiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas iki sausos būsenos. 35 Liekana yra produktas bazės pavidalu, ir jos

hidrochlorido druska gaunama etilo acetate, panaudojant druskos rūgštį. Išeiga 0,6 g. Lyd. t. 101-105°C.

¹H BMR: 2,247 (s, 12H), 2,2-3,7 (m, 4H), 3,798 (t, 1H),
5 4,788 (s, 2H), 6,8-7,2 (m, 6H), 7,214 (s, 1H), 8,715 (s, 1H).

Pagal tą pačią pavyzdžio eigą gaunami kiti šio išradimo junginiai:

10

4-[3,3-Bis(2,3-dimetilfenil)propil]-1H-imidazolas,

¹H BMR (kaip bazė):

15 2,097 (s, 6H), 2,260 (s, 6H), 2,3 (m, 2H), 2,6 (m, 2H),
4,389 (s, 1H), 6,0 (s, 1H), 6,712 (s, 1H), 7,011 (s, 6H), 7,508 (s, 1H)

20 4-[3,3-bis(2-metoksifenil)propil]-1H-imidazolas, hidrochloridas. Lyd. t. 194-196°C.

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

¹H BMR (kaip bazė):

25

2,5 (m, 4H), 3,747 (s, 6H), 3,862 (t, 1H), 6,6-7,3 (m, 9H), 7,498 (s, 1H), 8,165 (s, 1H);

30 4-[5-(2,6-dimetilfenil)-3-hidroksi-3-(2,6-dimetilfenil-etil)-pentil]-1H-imidazolas, hidrochloridas. Lyd. t. 178-180°C;

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

35 ¹H BMR (kaip bazė):

2,5 (m, 4H), 3,744 (s, 6H), 3,815 (t, 1H), 6,1 (ryškus signalas, 1H), 6,732-7,171 (m, 9H), 7,489 (s, 1H);

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

5

¹H BMR (kaip hidrochloridas):

2,260 (s, 6H), 2,5 (m, 4H), 3,879 (t, 1H), 4,907 (s, 2H), 6,9-7,2 (m, 9H), 8,727 (s, 1H).

10

11 pavyzdys

1-Benzil-5-[3,3-bis(4-metilfenil)propen-2-il]-1H-imidazolas

15

I sausą kolbutę įdedama 4,8 g (0,2 mol) NaH (praplauta nuo aliejaus cikloheksanu). Tada įdedama 100 ml sauso dimetilsulfoksido. Reakcijos indas šildomas 80°C, kol baigiasi vandenilio išsiskyrimas. Susidaręs metilsulfinilo karbanijono tirpalas atšaldomas ledo/vandens vonioje ir pridedama 54,1 g 3-(1-benzil-5-imidazolil)-propiltrifenilfosfonio bromido, ištirpinto 200 ml dimetilsulfoksido. Tada reakcijos mišinys kambario temperatūroje maišomas 0,5 valandos ir mažomis porcijomis pridedama 23,0 g 4,4'-dimetilbenzofenono. Reakcijos mišinys kambario temperatūroje maišomas 1 valandą ir dalis dimetilsulfoksido nudistiliuojama. Liekana supilama į vandenį, kuris pašarminamas natrio hidroksidu. Produktas ekstrahuojamas toluenu, kuris praplaunamas vandeniu, išdžiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas iki sausos būsenos. Liekana, kuri yra nevalytas produktas bazės pavidalu, etilacetate paverčiama hidrochloridu.

35

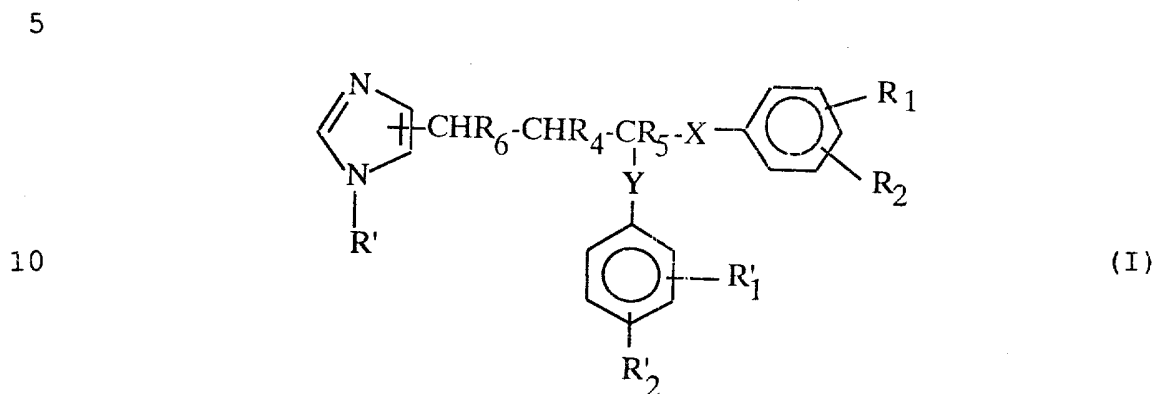
Išeiga 32 g. Lyd. t. 216-220°C.

¹H BMR:

2,289 (s, 3H), 2,370 (s, 3H), 3,467 (d, 2H), 4,764 (s,
1H), 5,302 (s, 2H), 6,030 (t, 1H), 6,8-7,4 (m, 9H), 8,9
5 (s, 1H).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

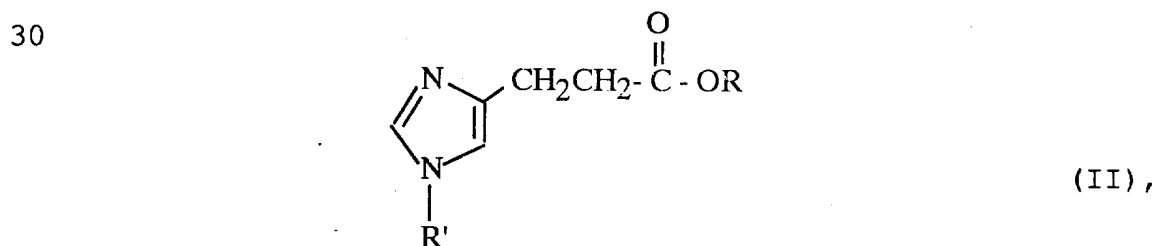
1. Aromatažę slopinančių 4(5) - imidazolo darinių, kurių formulė I:



15 arba jų netoksiškų farmacijai tinkamų druskų, kur R_1 , R_2 , R'_1 ir R'_2 , kurių reikšmės gali būti tokios pat arba skirtingos, yra H, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OH, CH_2OH , NH_2 arba

20 halogenas, R' yra H arba $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_3$, kur R_3 yra H,

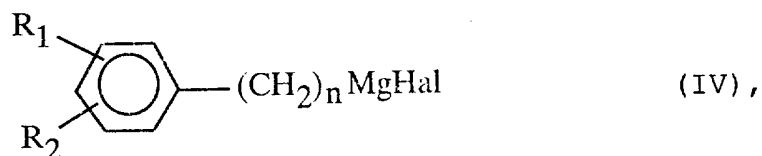
CH_3 arba halogenas; R_4 yra H, R_5 yra H arba OH ir R_6 yra H arba OH arba R_4 ir R_5 kartu sudaro jungtį, arba R_4 ir R_6 kartu sudaro jungtį, o X ir Y, kurių reikšmės gali būti tokios pačios arba skirtingos, yra jungtis, lini-
 25 jinis C_{1-2} alkenilas arba atitinkamas alkenilas, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reaguoja 4(5) - imidazolo propiono rūgšties alkilo esteris, kurio formulė II:



35

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

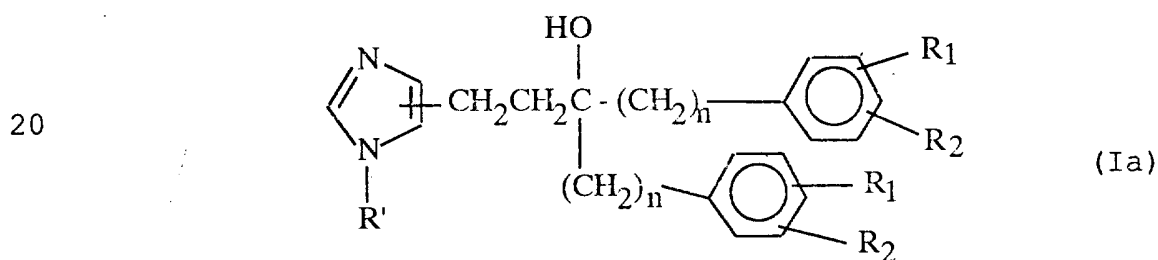
5



10

kurioje R₁ ir R₂ reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir n reikšmės yra nuo 0 iki 2, susidaro junginys, kurio formulė Ia:

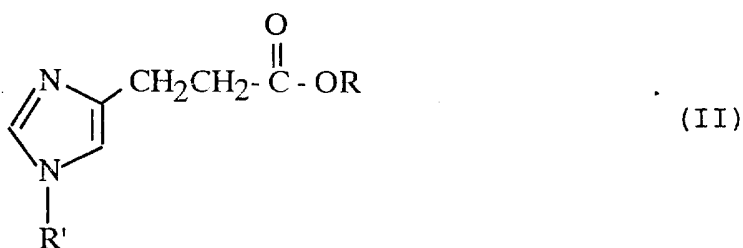
15



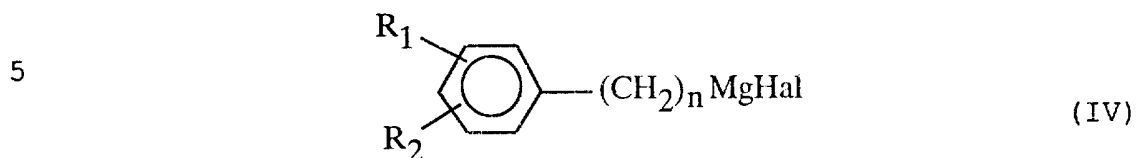
25

2. Junginio pagal 1 punktą arba jo netoksiškos farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad reaguoja imidazolo esteris, kurio formulė II:

35

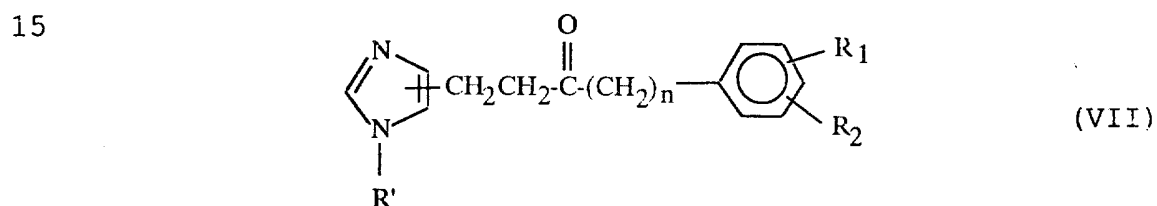


su Grignard'o reagentu IV:



10

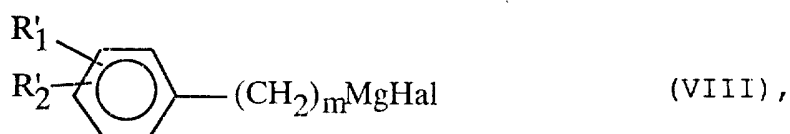
ir gauna junginį, kurio formulė VII:



20

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

25

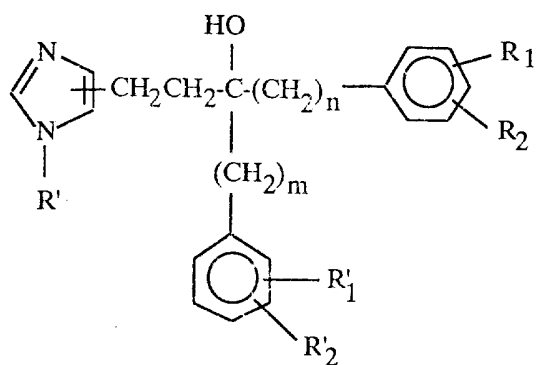


30

kurioje R'1 ir R'2 reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, ir m reikšmė yra nuo 0 iki 2, ir gauna (Ib) formulės junginį:

35

5



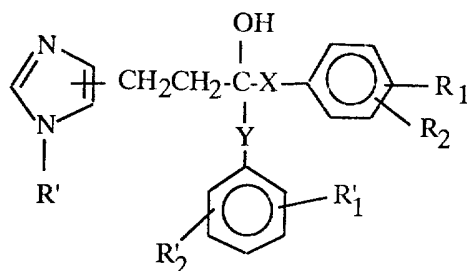
(Ib)

10

15 3. Gavimo būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad naudoja 4(5) - imidazolo prop-
piono rūgšties amidą kaip pradinę medžiagą vietoj
4(5) - imidazolo propiono rūgšties esterio.

20 4. Junginio arba jo netoksiškos farmacijai tinkamos
druskos gavimo būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad dehidrina junginį, kurio for-
mulė Ia :

25

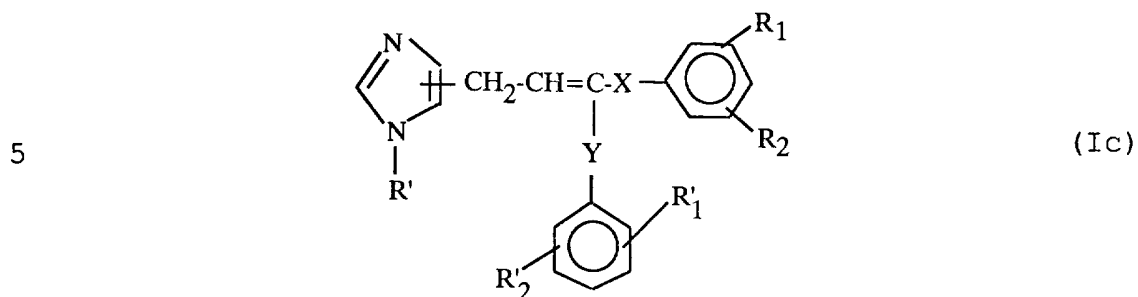


(Ia)

30

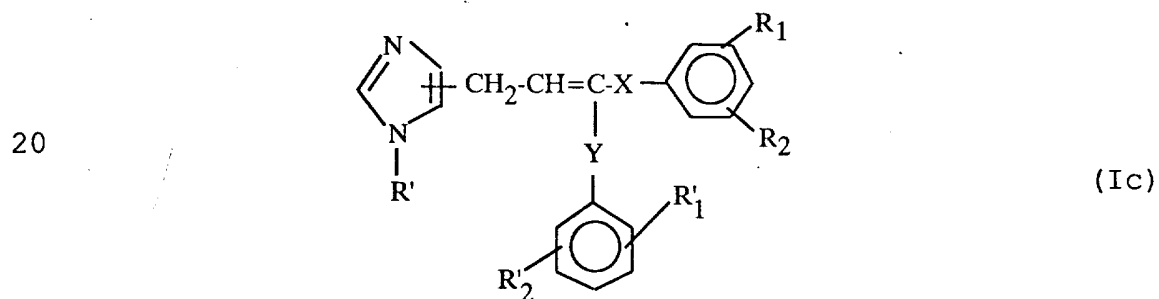
35

ir gauna (Ic) formulės junginį

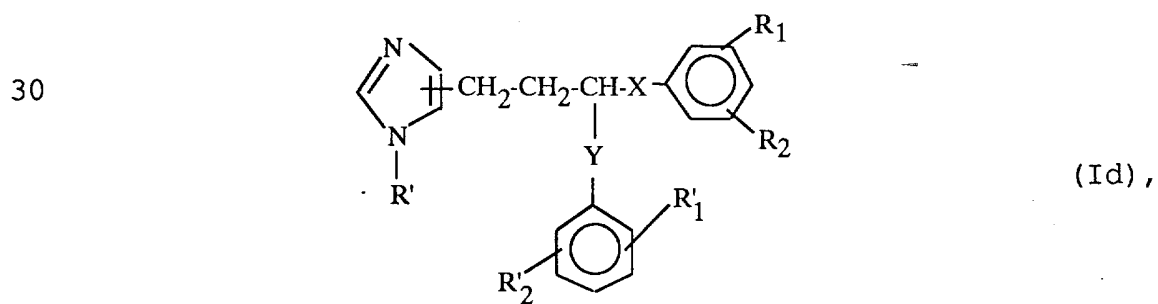


10 kurioje R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , X ir Y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau.

5. Junginio arba jo netoksiškos farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i -
15 r i a n t i s tuo, kad hidrina junginį, kurio formulė Ic:

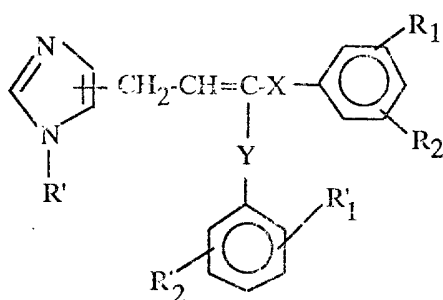


25 ir gauna (Id) formulēs junginī



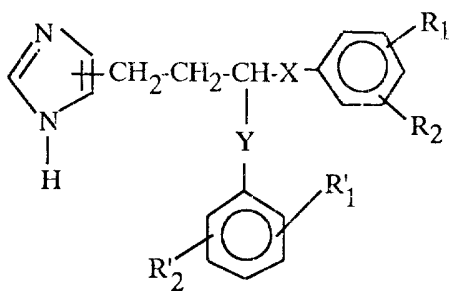
kurioje R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , X ir Y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau.

6. Junginio arba jo netoksiškos farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad hidrina junginį, kurio formulė Ic:



(Ic),

ir gauna (Ie) formulės junginį

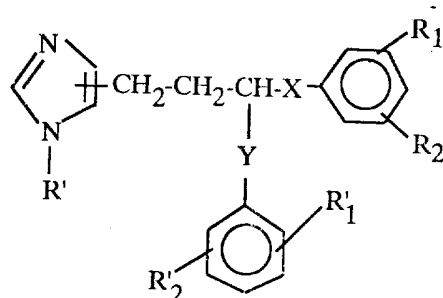


(Ie)

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

7. Junginio arba jo netoksiškos farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad hidrina junginį, kurio formulė Id:

5

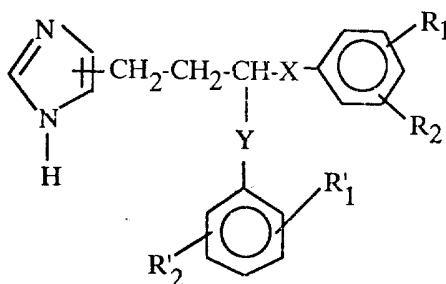


(Id)

10

ir gauna (Ie) formulės junginį

15



(Ie),

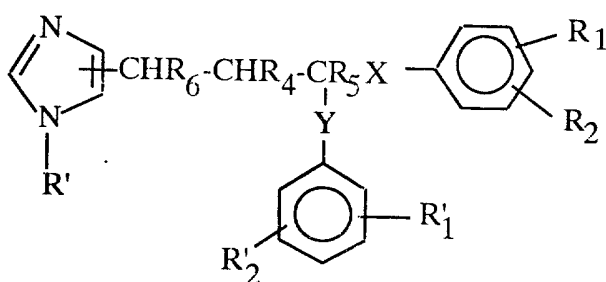
20

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

25

8. Junginio arba jo netoksiškos farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad vykdo reakciją junginio, kurio formulė I:

30

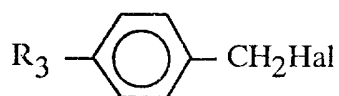


(I)

35

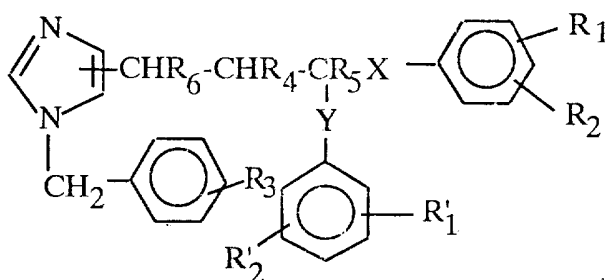
kurioje R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , R_4 , R_5 , R_6 , X ir Y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau, su stipria baze, o toliau su benzilo halogenidu, kurio formulė:

5



10 kurioje R_3 reikšmė tokia, kaip nurodyta anksčiau, ir gauna (If) formulės junginį, kurio formulė

15

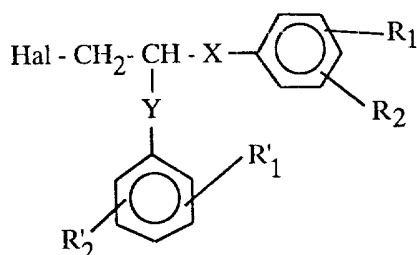


(If)

20

9. Junginio arba jo netoksiškos farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad vykdo halogeninto angliavandenilio, kurio formulė XI:

25

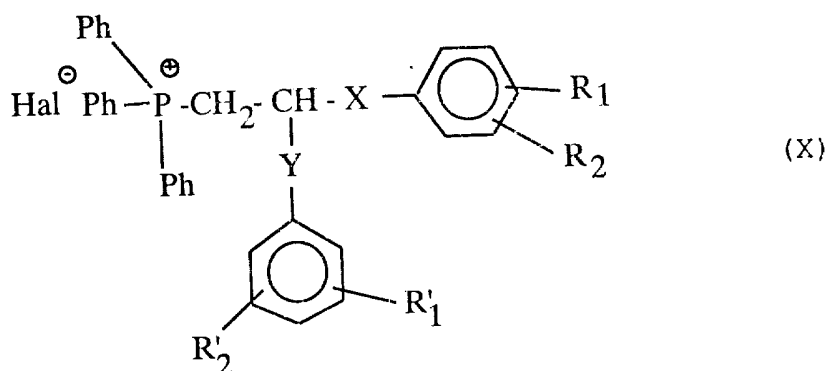


30

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

35

5



10

ir toliau vykdo reakciją su stipria baze, o po to su 4(5) - imidazolo aldehidu, kurio formulė IX:

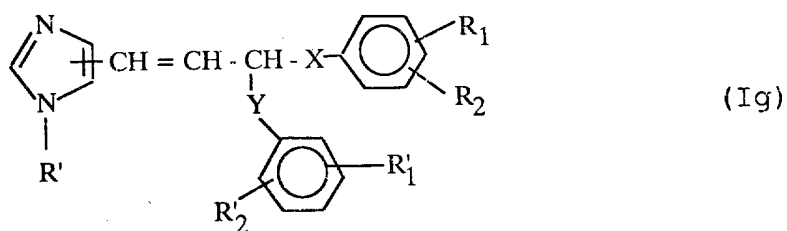
15



20

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

25

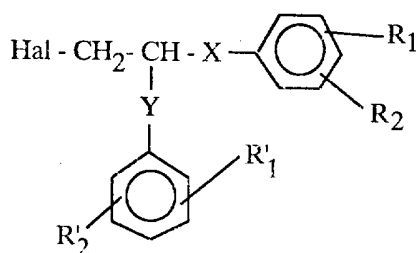


30

10. Junginio arba jo netoksiškos farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad vykdo halogeninto angliavandenilio, kurio formulė XI:

35

5

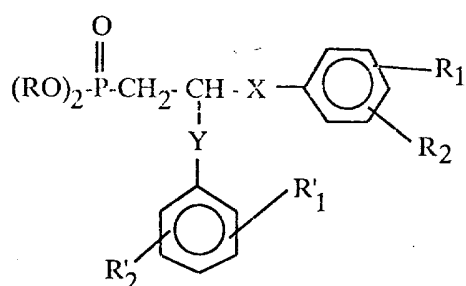


(XI)

10

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

15



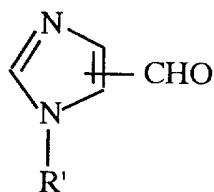
(XIII),

20

25

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

30

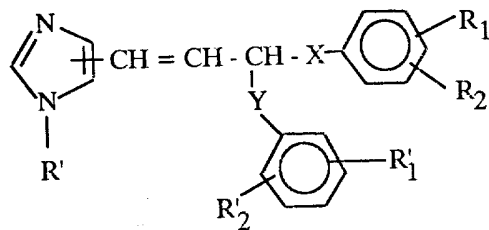


(IX),

35

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

5

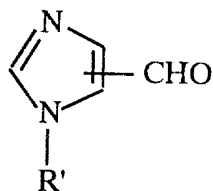


(Ig)

10

11. Junginio arba jo netoksiškos farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad vykdo reakciją 4(5) - imidazolo aldehido, kurio formulė IX:

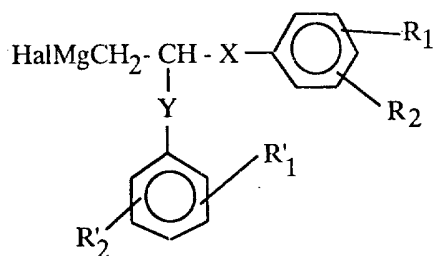
15



(IX)

su Grignard'o reagentu, kurio formulė XIV:

20

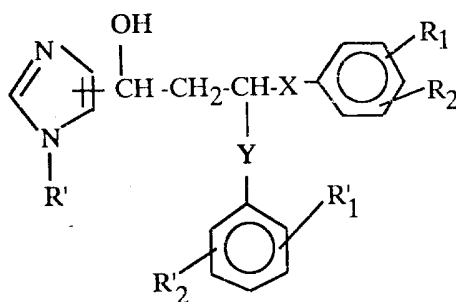


(XIV)

25

ir gauna (Ih) formulės junginį

30

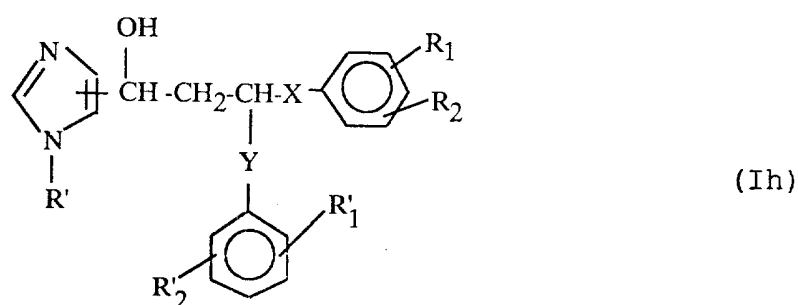


(Ih),

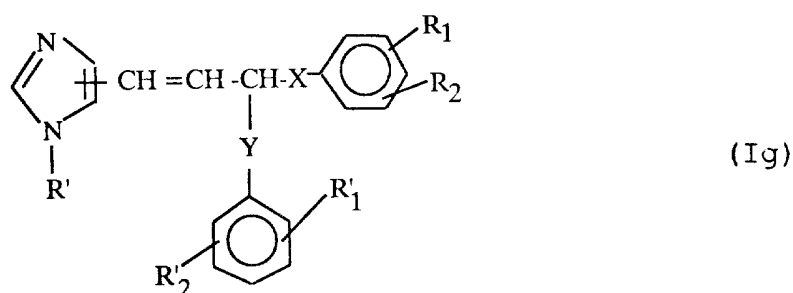
35

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

12. Junginio arba jo netoksiškos farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad dehidrina junginį, kurio formulė Ih:

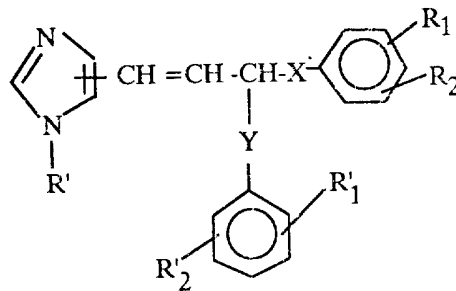


ir gauna (Ig) formulės junginį



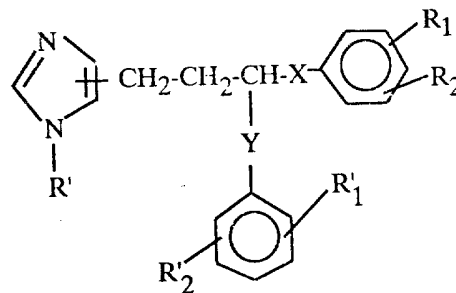
kurioje R' , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , X ir Y reikšmės tokios, kaip nurodyta anksčiau.

13. Junginio arba jo netoksiškos farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad hidrina junginį, kurio formulė Ig:



(Ig)

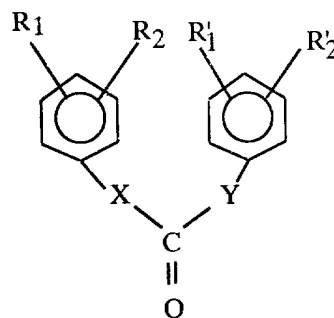
ir gauna (Id) junginį



(Id),

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

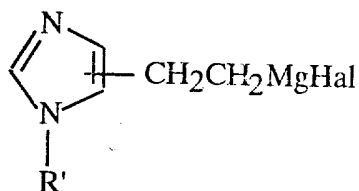
14. Junginio arba jo netoksiškos farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vykdo ketono, kurio formulė XVIII:



(XVIII)

reakciją su Grignard'o reagentu, kurio formulė XVI:

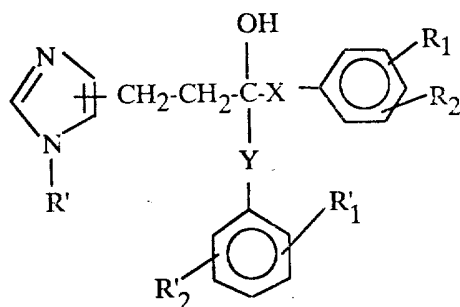
5



(XVI)

10 ir gauna (I) formulės junginį XIX:

15



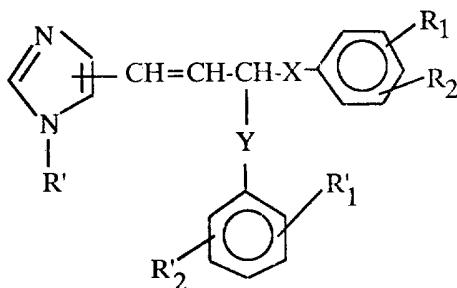
(XIX),

20

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

25 15. Junginio arba jo netoksiškos farmacijai tinkamos druskos gavimo būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad hidrina junginį, kurio formulė XII (Ig):

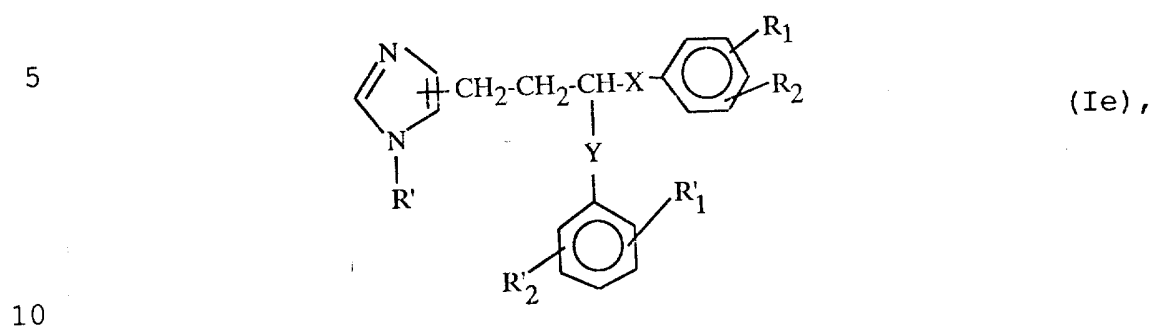
30



(Ig)

35

ir gauna (Ie) formulės junginį



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

15