

(11) Patent numeris: **3671**

(51) Int.Cl.⁵: **C07C 233/64,**
A61K 31/415

(21) . Paraiškos numeris: **IP827**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 08 03**

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

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

(60) SU duomenys: **SU 4613927, 1989 04 27**

(31,32,33) Prioritetas: **8810067, 1988 04 28, GB**

(72) Išradėjas:
Eric Cossement, BE
Jean-Pierre Geerts, BE
Jean Gobert, BE
Philippe Michel, BE
Ernst Wuelfert, BE

(73) Patent savininkas:
UCB S.A., Avenue Louise 326, Brussels, BE

(74) Patentinis patikėtinis:
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT

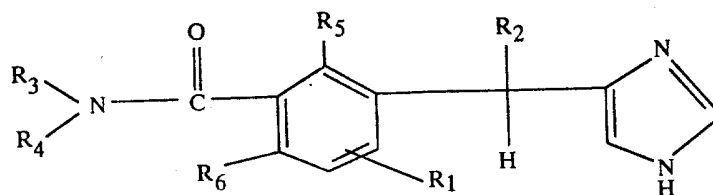
(54) Pavadinimas:
Pakeisti 1-(1H-imidazol-4-il)alkilbenzamidai

(57) Referatas:

Šis išradimas yra apie naujus pakeistus 1-(1H-imidazol-4-il) alkilbenzamidus ir jų druskas bei apie jų gavimo būdus.

Šie junginiai atitinka formulę:

LT 3671 B



kurioje

R₁, R₂ - kurie gali būti identiškai arba skirtingi, kiekvienas iš jų yra vandenilio atomas arba alkilo radikalas,

R₃ - yra vandenilio atomas, alkilo arba hidroksialkilo radikalas, amino arba hidroksilo grupė,

R₄ - yra vandenilio atomas arba alkilo radikalas arba

R₃, R₄ paimti kartu su azoto atomu, su kuriuo jie yra sujungti, yra heterociklinis radikalas, išrinktas iš piperidino, piperidino ir morfolino radikalų,

R₅, R₆ - kurie gali būti identiškai arba skirtingi, kiekvienas iš jų yra vandenilio atomas, hidroksilo grupė, alkilo arba alkoksi radikalas, be to, bent vienas iš R₅, R₆ radikalų turi kitą, nei vandenilio atomas, prasmę, o visi alkil- arba alkoksi- radikalai turi nuo 1 iki 4 anglies atomų, o taip pat rūgščių prijungimo druskas.

Šie junginiai yra gaunami, reaguojant azotą turinčiam junginiui su 1-(1H-imidazol-4-il)alkilbenzoatu arba su 1-(1H-imidazol-4-il)alkilbenzoine rūgštimi, arba rūgščioje terpėje hidrolizuojant 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)alkil]benzonitrilą.

Šie junginiai α_2 - adrenerginių receptorių atžvilgiu pasižymi antišeminiu ir agonistiniu aktyvumu.

Šis išradimas yra apie naujus pakeistus 1-(1H-imidazol-4-il)-alkilbenzamidus ir jų netoksiškas, farmacijai tinkamas druskas. Junginiai gali būti panaudoti terapijoje, kadangi jie pasižymi antiišeminiu aktyvumu ir
5 yra α_2 - receptorių agonistai.

Iš Europos patento Nr. 24839 aprašymo žinomi 4-benzil-1H-imidazolai, kurių benzilo grupė fenilo žiede turi įvairius pakaitalus, parenkamus iš vandenilio, chloro,
10 bromo, fluoro, metil-, etil-metoksi-, amino-, hidroksi-, nitrogrupių tarpo. Šie junginiai pasižymi antihipertotoninėmis, antiopinėmis, diuretinėmis, sedatyvinėmis, skausmą malšinančiomis, priešuždegiminėmis ir tran-
kvilizuojančiomis savybėmis. Europos patente Nr. 58047
15 taip pat yra aprašyti 4-(fenalkil)-1H-imidazolai, tik jų fenilalkilo grupės alkilo radikalas turi nuo 1 iki 6 anglies atomų; be to, daugelyje junginių imidazolo branduolys yra pakeistas alkilo radikalų, turinčiu nuo
1 iki 7 anglies atomų, fenilo grupė arba benzilo radikalų, pakeistu arba nepakeistu. Šie junginiai pa-
20 sižymi antitrombiniu, antihipertontiniu, antimikrobiniu ir antigrybeliniu aktyvumu. Europos patente Nr. 72615 taip pat yra aprašyti panašūs 4-benzil-1H-imidazolai, bet jų benzilo grupė alfa padėtyje yra pakeista alkilo
25 radikalų. Benzilo grupė fenilo žiede tarp dviejų kaimyninių anglies atomų turi įvairius pakaitalus, išrinktus iš vandenilio, halogeno, etilo, hidroksilo ir metoksilo radikalų bei metilendioksiradikalo tarpo. Euro-
pos patente Nr. 72615 aprašyti farmakologiniai bandymai
30 atskleidė šių junginių antihipertontines, antitrombines ir diuretines savybes. Europos patento Nr. 269559 paraiškoje aprašyti pakeisti 1H-imidazolai, kuriuos geriausiai atstovauja 2-hidroksi-3[1-(1H-imidazol-4-il)al-
kil]benzenmetilolis. Šie 1H-imidazolai pasižymi anti-
35 išeminėmis, kardiologinėmis, cerebralinėmis ir į raume-
nis veikiančiomis savybėmis.

Firma - pareiškėja, tęsdama šiuos tyrimo darbus nagrinėjamoje srityje, susintetino naujus pakeistus 1H-imidazolus, kurie pasižymėjo ne tik naujomis puikiomis antiišeminėmis, kardiologinėmis, cerebralinėmis ir i
5 raumenis veikiančiomis savybėmis, bet ir agonistinėmis α_2 - adrenerginių receptorių savybėmis.

Tokiu būdu, šie junginiai gali būti panaudoti, be viso kito, profilaktikai ir gydymui nuo išemijos sukeltų
10 sutrikimų. Tarp tokių ligų yra krūtinės angina - tai aštrios miokardinės išemijos išraiška, kuri yra staigaus disbalanso tarp miokardo poreikio deguoniui ir deguonies pristatymo vainikiniu kraujo apytakos ratu pasekmė, o šis disbalansas gali būti miokardo infarkto
15 priežastimi. Dėl to šie junginiai labai gerai tinka krūtinės anginos ir miokardo infarkto gydymui. Anti-išeminės savybės cerebraliu lygiu šiuos junginius leidžia naudoti bet kokios prigimties cerebralių kraujagyslių funkcinių ir neurotinių sutrikimų (trombozės ir infarktai) profilaktikai ir gydymui, nepasi-
20 žymint sedatyvinėmis savybėmis.

Be to, klonadino, pažymėto tričiu ^3H (-klonadinas), judėjimo matavimo eksperimentai, atlikti su α_2 - adrenerginių receptorių preparatais, leidžia padaryti išvadą,
25 kad nauji junginiai pasižymi stipriu agonistinių α_2 - adrenerginių receptorių aktyvumu. Šis aktyvumas yra stabilus alfa-jochimbinu, todėl šiuos junginius galima nagrinėti kaip α_2 - adrenerginių receptorių agonistus.
30 Šios savybės buvo aptiktos, koreguojant plazminių ir šlapimo katecholamino, sukulto farmakologiniams modeliams tam tikra patologija, kiekio padidėjimą.

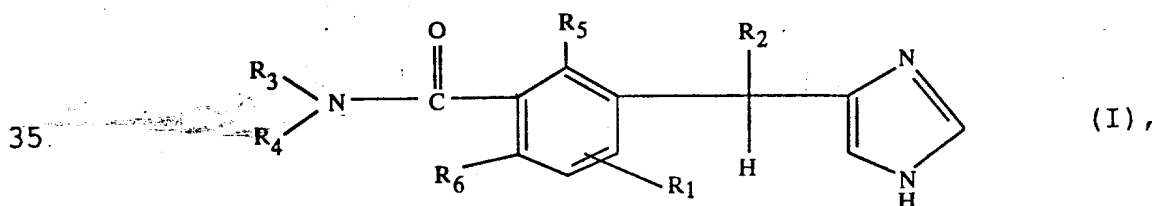
Todėl nauji junginiai pasižymi teigiamu terapiniu efektu, kai gydomos nenormaliu katecholaminų kiekio padidėjimu indukuotos arba sukeltos patologijos, tai yra tokios patologijos, kaip feochromocitai, širdies kraujo

išsiliejimas, kintantis kraujagyslių reaktyvumas (Keino liga, migrena arba žiedinių arterijų spazmai), astma ir kiti atopiniai sutrikimai, glaukoma, nosies uždegimai, galvos skausmai, stresai, nerimas ir kiti psichiniai sutrikimai, tokie kaip, pavyzdžiui, manija, depresija ir atminties sutrikimai (H. J. Metulesky, P. A. Insel; N. Engl., J. Med. 307, 1982, 18-29; A. Denaro et al. Acta Psych. Scand.; 320, 1985, Suppl. 72 (20-25). Taip pat šios α_2 - adrenerginių receptorių agonistinės savybės šiuos junginius leidžia naudoti gydant patalogijas, susijusias su skrandžio ir virškinimo hipersekrecijomis (J. Dijoseph et al. Zife, Sci, 35, 1984, 10131-10142), taip pat gydant "mėtymo" sindromą toksimanijų atvejais, susijusiais arba su alkoholio vartojimu, arba su piktybiniu tabako arba opiumo junginių vartojimu (G. Zagruue, Rev. Prat. Medecine generals, Nr. 9, psl. 15-17, 1987 m. lapkričio 29 d.).

Pagal šią išradimą teigiamo junginių efekto, susijusio su šiomis α_2 - adrenerginių receptorių agonistinėmis savybėmis taip pat galima laukti gydant lipidų ir gliukozidų metabolizmo sutrikimus (M. Haiston et al. Clin, Res., 35, /1987, Nr. 1 / 17A).

Be to, buvo nustatyta, kad kai kurie iš šių junginių dalinai pasižymi diuretiniu, priešuždegiminiu ir hipotenziniu aktyvumu.

Pagal šią išradimą nauji junginiai yra pakeisti 1-(1H-imidazol-4-il)alkilbenzamidai, atitinkantys bendrą formulę:



kurioje

R_1, R_2 - gali būti identiškai arba skirtingi, kiekvienas iš jų yra vandenilio atomas arba alkilo radikalas,

5

R_3 - vandenilio atomas, alkilo arba hidroksilo radikalas, amino arba hidroksilo grupė,

R_4 - vandenilio atomas arba alkilo radikalas,

10

arba R_3, R_4 - kartu su azoto atomu, su kuriuo jie yra sujungti, yra heterociklinis radikalas, išrinktas iš pirolidino, piperidino arba morfolino radikalų tarpo;

15

R_5, R_6 - identiškai arba skirtingi, kiekvienas iš jų yra vandenilio atomas, hidroksilo grupė, alkilo arba alkoksilo radikalas, be to, bent vienas iš R_5, R_6 radikalų turi kitą, nei vandenilio atomas reikšmę, o visi alkil- ir alkoksi- radikalai turi nuo 1 iki 4 anglies atomų.

20

Išradimas taip pat apima jų druskas su rūgštimis, kurių yra netoksiškos ir terapiškai priimtinos.

25

Jeigu molekulė turi vieną asimetrišką anglies atomą, tai (I) formulę atitinkantys junginiai gali būti arba raceminėje formoje, arba vieno arba kito enantiomero formoje. Pateiktasis išradimas taip pat apima šias įvairias formas.

Pagal šį išradimą tinkamiausi junginiai yra šie:

30

-2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-benzamidai ir jų chlorhidratai,

35

-2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)etil]benzamidai ir jų chlorhidratai,

- -2,6-dihidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]benzamidai
 ir jo chlorhidratai,

 -2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-N-metilbenza-
 5 midas ir jo chlorhidratai,

 -2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-6-metilbenza-
 midas ir jo chlorhidratai,

 10 -2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]benzohidrazidai,

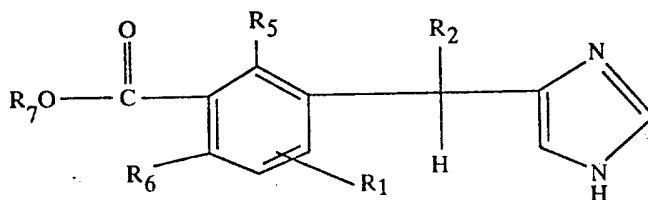
 -2-hidroksi-5-[(1H-imidazol-4-il)metil]benzamidai,

 +/-2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)etil]benzamidai
 15 ir jo chlorhidratai.

Kaip farmaciškai leistinių rūgščių pavyzdį galima pa-
 teikti neorganines rūgštis, tokias kaip druskos rūgštis,
 bromo vandenilio, sieros, azoto, fosforo ir t.t. ir
 20 organines rūgštis, tokias kaip acto, citrinos, vyno,
 benzoinė, salicilo, maleino ir t.t.

Pakeistų 1-(1H-imidazol-4-il)alkilbenzamidų, atitin-
 kančių (I) formulę, gavimo būdas yra alkil-1(1H-imida-
 25 zol-4-il)alkilbenzoato, atitinkančio toliau pateiktą
 formulę, reakcija:

30



(II),

35 kurioje R₁, R₂, R₅, R₆ reiškia tą patį, kaip ir anks-
 čiau, R₇ yra alkilo radikalas, turintis nuo 1 iki 4

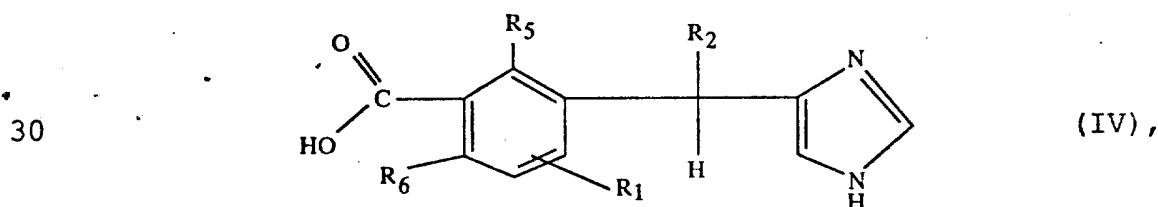
anglies atomų, su azotą turinčiais junginiais ir atitinkančiais šią formulę:



kurioje R_3 , R_4 reikšmė tokia pati, kaip ir anksčiau.

10 Ši reakcija paprastai atliekama autoklave, esant normaliam arba padidintam slėgiui, arba spiritiniame tirpiklyje, pavyzdžiui, etanole arba metanole, arba esant dideliame azoto junginio, naudojamo kaip pradinio produkto, pertekliui, kai temperatūra yra tarp kambario ir
15 virimo temperatūros ir, jei būtina, naudojant katalizatorių, toki kaip natrio metilatas.

Atitinkamai pagal atskirą būdo įvykdymo pavyzdį, naudojama 1-(1H-imidazol-4-il)alkilbenzamidų, atitinkančių
20 (I) formulę, gavimui, kuriuose R_5 , R_6 yra vandenilis, alkilo arba alkoksilo radikalas, turintis nuo 1 iki 4 anglies atomų, be to, kraštutiniu atveju bent vienas iš R_5 , R_6 radikalų yra kitoks nei vandenilis, yra vykdoma 1-(1H-imidazol-4-il)alkilbenzoinės rūgšties, atitinkančios toliau pateiktą formulę, reakcija:
25



35 kurioje kiekvienas iš R_1 , R_2 yra vandenilio atomas arba alkilo radikalas, turintis nuo 1 iki 4 anglies atomų,

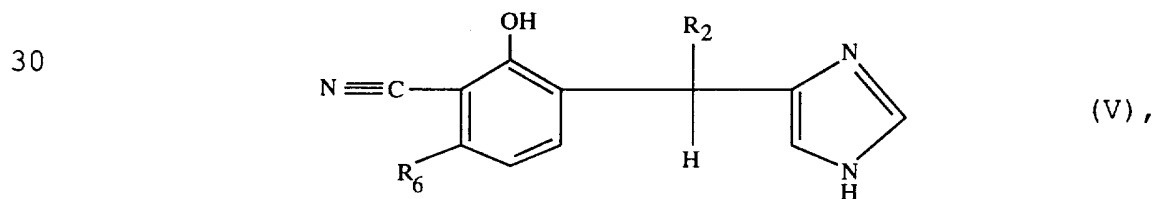
R_5 , R_6 turi tą pačią reikšmę, kaip ir anksčiau, su turinčiais azotą junginiais ir atitinkančiais formulę:



kurioje R_3 , R_4 reikšmė tokia pati, kaip ir anksčiau.

10 Tam, kad įvyktų ši reakcija, pradinė rūgštis, atitinkanti (IV) formulę, yra aktyvuojama žinomu būdu, naudojant žinomą reagentą, pavyzdžiui, alkilhalogenformiatą, o geriau, jei etilchlorformiatą. Paprastai ši
15 reakcija vykdoma inertiniame tirpiklyje, pavyzdžiui, dichlormetane arba acetonitrile, esant 0°C temperatūrai ir dalyvaujant pagalbinei bazei, pavyzdžiui, trietilaminui.

Atitinkamai, pagal kitą išradimo įvykdymo pavyzdį, 20 naudojama pakeistų 1-(1H-imidazol-4-il)alkilbenzamidų, atitinkančių (I) formulę, gavimui, kurioje R_1 , R_3 , R_4 yra vandenilis, R_5 yra hidroksilas, o R_6 yra vandenilis arba alkilo radikalas, turintis nuo 1 iki 4 anglies atomų, rūgščioje terpėje yra vykdoma 2-hidroksi-3[1-(1H-imidazol-4-il)alkil]benzonitrilo, atitinkančio toliau pateiktą formulę, hidrolizė:



35 kurioje kiekvienas R_2 , R_6 yra vandenilio atomas arba alkilo radikalas, turintis nuo 1 iki 4 anglies atomų.

Paprastai ši hidrolizė yra vykdoma vandeniniame sieros rūgšties tirpale (80 tūrio %) per kelias valandas, kai temperatūra yra tarp 60 ir 75°C.

- 5 Ši hidrolizė taip pat gali būti įvykdyta išvalytame metilo spirite, į kurią prideda vandens pėdsakų ir per kurią praleidžiama chlorvandenilinės rūgšties dujų srovė. Tarpinis imidiatas, kuris susidaro in situ, neišskiriamas, o iškart šildant paverčiamas į amidą.

10

Žinomais metodais iš 1-(1H-imidazol-4-il)alkilbenzamidų, atitinkančių (I) formulę, galima gauti netoksiškas ir terapiškai priimtinas adityvias rūgščių druskas.

- 15 Junginiai, atitinkantys (I) formulę, kurioje R_2 - alkilo radikalas ir kuris dėl savo padėties yra raceminio mišinio formoje, gali būti išskaidytas į optinius enantiomerus pagal žinomus metodus, t.y. diastereomerinių druskų, gautų receminį mišinį papildant optiškai aktyvia rūgštimi, frakcinės kristalizacijos būdu arba raceminio mišinio chromatografija virš chiralinio nešiklio, pavyzdžiui, silicio dioksido, prie kurio kovalentiškai prijungtas jaučio serumo albuminas (B A), arba fazė, turinti alfa- glikoproteiną arba beta -ciklodekstriną.
- 20
- 25 Kartais mišinį keletą kartų reikia praleisti per chromatografijos chiralinę kolonėlę, kad pagerėtų enantiomerų išsiskaidymas.

- Kaip buvo nurodyta ankščiau, pakeisti 1-(1H-imidazol-4-il)alkilbenzamidai, atitinkantys (I) formulę, ir jų rūgščių prijungimo druskos, netoksiškos ir terapiškai priimtinos, pasižymi vertingomis farmakologinėmis savybėmis. Konkrečiai, buvo nustatyta, kad jie pasižymi puikiomis antiišeminėmis savybėmis, o taip pat agonistinėmis α_2 - adrenerginių receptorių savybėmis.
- 30
- 35

Toliau aprašyti farmakologiniai bandymai patvirtina šias savybes.

5 Pagal šią išradimą farmakologiniams bandymams buvo pa-
imti žemiau pateikti ir išradimą atitinkantys jungi-
niai:

10 -2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]benzamido chlor-
hidratas (A junginys),

-2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)etil]benzamido chlor-
hidratas (B junginys),

15 -2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-N-metibenzamido
chlorhidratas (C junginys),

-2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]benzohidrazidas
(D junginys),

20 -2-hidroksi-N-(2-hidroksietil)-3-[(1H-imidazol-4-il)me-
til]benzamido chlorhidratas (E junginys),

-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-2-metoksibenzamido chlor-
hidratas (F junginys),

25 -2-hidroksi-5-[(1H-imidazol-4-il)metil]benzamidai (G jun-
ginys),

30 -2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-N,N-dimetilbenz-
amidas (H junginys),

-2,6-dihidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]benzamido
chlorhidratas (I junginys),

35 -5-tret-butyl-2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]benz-
amidas (J junginys),

- 2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] -6-metilbenz-
amido chlorhidratas (K junginys),
- 5 -2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] metilbenzamidaz
(L junginys),
- N,2-dihidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzamidaz
(M junginys),
- 10 -2,6-dihidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)etil] benzamido
chlorhidratas (N junginys),
- 6-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] -2-metilbenzami-
do chlorhidratas (O junginys),
- 15 +/-2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)etil] benzamidaz
(P junginys).
1. Antiišeminis kardiologinis aktyvumas
- 20 a) Gyvo šuns ūmaus širdies nepakankamumo modelis
- Gyvam ir prijungtam prie aparato šuniui (pneumatinis
manžetas apie nusileidžiančią apatiniają koronarinę ar-
25 teriją, širdies viduje elektrodai) 6 minutes, naudojant
pneumatini manžetą, buvo užkemšama koronarinė arterija.
Šis užkimšimas, sumažėjus deguonies patekimui, sukelia
miokardo išemiją, kuri kardiogramoje parodyta atku-
riančiuoju ir kiekybiniu segmento ST padidėjimu. Ti-
30 riamojo junginio antiišeminį veikimą parodo segmento ST
sumažėjimas. (P. P. Maroko, E. Braunwald, Circulation
53 (1976, Suppl. I), 162-168; SE. Epstem et al.
Circulation 53 (1976, Suppl. I), 191-197).
- 35 1 lentelėje ištirtiems junginiams pateikta DE₂₀ dozė
mol/kg, kuri, ją įvedus į veną 10-ties gyvūnų grupei,
vidutiniškai visiems gyvūnams 20 % sumažina segmento ST

augimą. Kaip etaloninė medžiaga buvo naudojama 1-[izopropilamino)-3-(1-naftiloksi)-2-propanolis] arba propranololis.

5 1 lentelė

Junginys	DE ₂₀ mikromoliai/kg
A	0,03
B	0,02
C	0,3
D	3
E	<3
F	<3
G	<1
I	0,32
K	0,32
Propranololis	

Ši lentelė parodo, kad išradimo junginiai pasižymi geru antiišeminiu aktyvumu.

10

b) Testas krūviams bėgimo takelyje

Šiems bandymams buvo paimta grupė, kurią sudarė ne mažiau kaip keturi prie aparatūros (vidiniai širdies elektrodai) prijungti šunys, kurie koronarinių arterijų lygyje turėjo organinę stenozę. Ši stenozė sukelia disbalansą tarp deguonies poreikio ir jo gavimo, kai gyvuliui duoda apkrovimą. Elektrokardiogramoje šis disbalansas parodomas segmento ST didėjimu. Bėgimo takelyje bandymo metu šuo bėga 12 km/val. greičiu. Bėgimo takelio pasvirimo kampas lygus 15 laipsnių. Šis maksimalus apkrovimas tęsiasi 1 minutę. Bandymų metu re-

15

20

gistruojamas segmento ST didėjimas ir natūralus širdies susitraukimų skaičiaus didėjimas. Bandymą kartoja ne mažiau kaip keturis kartus ir, iš gautų reikšmių išrinkę vidutinę, ją gyvūnų grupei ima kaip reperį (100 %).

5 Po to 24 valandas gyvūnai paliekami ramybėje, o tada atliekamas bandymas, veikiant apkrovimui ir tiriamajam junginiui.

10 Likus 5 minutėms iki naujo bandymo su apkrovimu, naudojant tiriamąjį junginį, jį lėtai suleidžia į veną (per 1 minutę). Bandymų eigoje registruojami tų pačių parametrų pakitimai. 2 lentelėje yra pateikiamas vidutinis stebimas segmento ST sumažėjimas (%) ir širdies susitraukimų dažnis (susitraukimai / min.), tenkantys

15 nurodytai dozei (mikromolis / kg), palyginus su dydžiais, gautais ankstesniuose matavimuose.

2 lentelė

20 Maksimalus apkrovimas, trunkantis 1 minutę, esant 12 km/val. greičiui.

Junginys	Dozė (mol/kg)	Segmento ST sumažėjimas (%)	Šird. susitr. dažnio sumažėjimas (susitr./min.)
A	0,018	74	3
C	0,32	50	1
Propranololis	1,0	74	35

25 Ši lentelė parodo, kad pagal išradimą junginiai pasižymi geru antiišeminiu aktyvumu. Tai parodo stiprus segmento ST sumažėjimas, tas pat buvo stebima ir veikiant propranololiui, bet tik žymiai didesnei dozei. Be to, skirtingai nuo propranololio, kuris tuo pačiu metu bandymo eigoje stipriai sumažina širdies ritmą ir yra

30 nepageidautinas ir net kenksmingas atlaikant apkrovimą,

----- junginiai, atitinkamai pagal išradimą, netrukdo bandymo eigoje natūraliam širdies susitraukimų dažnio padidėjimui. Todėl šios medžiagos, veikiant apkrovimui, padeda teisingai adaptuotis širdies susitraukimų dažniui ir trukdo išemijai.

2. Antiišeminis cerebralinis aktyvumas

a) Bendra nuolatinė cerebralinė žiurkių išemija

10

Vistoro žiurkių vyriškus individus (200-250 g) anestetavo inhaliacijos būdu halotanu (nuo 1 iki 5 %), esančio mišinys $N_2O - O_2$ (70:30). Arti vidinės miego arterijos ir išorinės miego arterijos susijungimo dvi bendras miego arterijas vienu metu perrišo naudojant metodiką, aprašytą (M. La PONCIN-LAFITTE et al., J. Pharmacol (Paris), 14 (1983), 99-102).

15

Bandomąjį junginį įvedė intraperitonaliai, pirmą kartą 30 min. prieš perrišimą, o po to po perrišimo praėjus nuo 30 iki 270 min. Sekančią dieną ir dar praėjus dienai nustatė likusių gyvų gyvūnėlių neurologinį deficitą pagal metodiką, aprašytą (C. ARDEVILLE et al., J. Pharmacol (Paris) 15 (1984), 231-237; B. KOLB et al. Neurobehav Toxicol Tenatol, 7 (1985), 71-78).

20

25

Šiuose bandymuose buvo atkreiptas dėmesys į sensorines-judėjimo funkcijas: spontaninis judrumas, griebimo refleksai, reakcijos vizualiai orientacijai ir netekus atamos, letenėlių lankstumo refleksai, išsitiesinimo refleksas ir testas pakabinimui už uodegos. Gyvūnui, neturinčiam išemijos, maksimalus įmanomas rodiklis yra lygus 17.

30

35

3 lentelėje yra pateikti junginio A, įvensto intraperitonaliai, kai dozė 0,76 $\mu g/kg$ 3,2 nmol/. vidutinių neurologinių parodymų reikšmių rezultatai, nustatyti

likusiems gyviems kontrolinės grupės gyvūnams ir apdorotos grupės gyvūnams; šie parodymai registruojami praėjus 2 dienoms po perrišimo. Stebimo skirtumo tarp šių dydžių statistinė reikšmė (P) nustatoma pagal Mann-Vitnėjaus testą.

3 lentelė

Neurologiniai parodymai po 2 parų.

10

Kontrolė	(n=16)	12
A	(n=15)	15
(P)		(0,005)

(n - likusių gyvų gyvūnų skaičius)

Iš šios lentelės matyti, kad junginys A, esant labai mažoms dozėms, apdorojamiems gyvūnams žymiai sumažina išemijos sukeltą neurologinį deficitą.

b) Žiurkių vienpusė daugelio židinių cerebralinė išemija

20

Vyriškoms Spraga-Doulėja SPF žiurkėms, kurių amžius nuo 8 iki 9 savaičių, sukeliamą pastovi vienpusė cerebralinė išemija (arba embolizija), į dešiniąją miego arteriją įvedant 2000 mikrosferų (tiekiama 3M, Cent - Luis, JAV, diametras $58 \pm 2 \mu\text{m}$) (A. M. Bral et, al., Stroke, 10 (1979), 34-38; M. L. Eröncin-LAFITTE et. al., Pathol, Biol. (Paris, 30 (1982), 289-293), po to, kai perrišama dešinioji arterija pterigopalatina (Yikiyota et. al., Pharmacol Biochem. Behav. 24, (1986), 687-692).

30

Bandomasis junginys pirmą kartą įvedamas 30 minučių iki ir antrą kartą 30 minučių po embolizijos, o kontrolinei

gyvūnų grupei įvedamas tik fiziologinis serumas. Po to žiurkės paliekamos ramybėje. Po reabilitacijos, praėjus 6 dienoms, likusiems gyviems gyvūnams matuojama:

- 5 1) liekantis neurologinis deficitas - pasitelkus testą gyvūnų pozai ir judėjimui (testas A, maksimalus parodymas : 4). Šiuo testu įvertinama:
 - a) nenormali užpakalinių letenėlių padėtis (S. Tew in
10 Psychopharmacologia (Berlin) 13, (1968), 222-257);
 - b) šoninio kūno pasvirimas judant;
 - c) išilginis kūno išrietimas, turint omenyje tą pačią
15 pusę;
 - d) nenatūralus vaikščiojimas (B. Kolb et. al., loc. cit.);
- 20 2) sensorinės judėjimo funkcijos (spontaninis judrumas, griebimo refleksas, vizualinės orientacijos reakcija, reakcija netekus atramos (testas B, maksimalus parodymas : 10), (C. Capdeville et. al., loc. cit.);
- 25 3) šoninė sensorinė judėjimo reakcija (turima omenyje priešinga pusė), (testas C, maksimalus parodymas : 3). Ji nustatoma kombinuojant vizualinės orientacijos reflekso, galvos orientacijos reflekso šoniniam garso dirgikliui ir pado odos reflekso matavimus (C. Capdeville
30 et. al., loc. cit.; J. F. Marshall et. al., Science (Washington), 174, (1971), 523-52);
- 35 4) kairės pusės lytėjimo susilpnėjimas (testas D, maksimalus parodymas : 300). Priešingai kitiems anksčiau nurodytiems testams, kuriuose deficitas tuo geriau pastebimas, kuo aukštesni parodymai, šiame teste deficitas tuo geriau matomas, kuo parodymai yra arčiau 300

(I. Schallert et. al., Pharmacol. Biochem. Behav. 16, (1982), 455-462).

5 7-tąją reabilitacijos dieną stebime pabrinkimą įvairiose, priklausančiose tai pačiai pusei, cerebralinėse struktūrose (M. Le Poncin - Zifitte, et. al., loc. cit.).

10 4-oje A junginio lentelėje, kai intraperitoniai įvedamo junginio dozė yra lygi 0,76 $\mu\text{g/kg}$ (3,2 nmol/kg), yra pateikiami A, B, C, D testų rezultatai, t.y. neurologinių parodymų, nustatytų likusiems gyviems kontrolinės grupės ir apdorotos grupės gyvūnams po 6 reabilitacijos dienų, vidutinė vertė. Taip pat lentelėje yra nurodomas vidutinis kūno masės pokytis gramais
15 7-tąją reabilitacijos dieną.

Kontrolinių gyvūnų ir apdorotų gyvūnų vidutinių apskaičiuotų dydžių skirtumo statistinė reikšmė (P) įvertinama pagal Man - Vitnéjaus testą.

20 Iš lentelės seka, kad junginys A labai susilpnina išemijos sukeltą neurologinį ir elgesio deficitą ir padidina apdorotų gyvūnų svorį.

25 4 lentelė

Vidutiniai neurologiniai parodymai 6 dieną po embolizijos

Grupė	n ^{x)}	Testas A	Testas B	Testas C	Testas D	Svorio pokytis (gramais)
Kontr.	18	1,0	7,3	1,0	243	-5,7
Apdor.	17	2,0	8,0	2,0	96	+0,8
(P)		(<0,01)	(<0,05)	(<0,005)	(<0,05)	(<0,05)

30

n^{x)} - nurodo toje grupėje likusių gyvū gyvūnų skaičių.

- 5 lentelėje pateikiami duomenys apie vandens kiekį (vidutiniškai procentais), esantį kontrolinių ir apdorotų gyvūnų, likusių gyvais 7-ąją dieną po embolizijos, įvairiose tos pačios pusės cerebralinėse struktūrose.
- 5 Gauti duomenys parodo, kad gydymas A junginiu žymiai sumažina pabrinkimą įvairiose tos pačios pusės cerebralinėse struktūrose.

5 lentelė

10

Vandens kiekis įvairiose tos pačios pusės cerebralinėse struktūrose (vidutiniškai procentais)

Grupė	n	Hippokampus	Dryžuot. kūnas	Diencefalas	Žievė
Kontr.	18	80,20	81,57	77,04	81,33
Apdor.	17	79,79	80,05	76,32	80,36
(P)		(<0,05)	(<0,005)	(<0,05)	(<0,01)

- 15 n - nurodo kiekvienoje grupėje likusių gyvū gyvūnų skaičių.

3. Agonistinės α_2 - adrenerginės savybės

- 20 Palyginamųjų fiksavimo bandymų tikslas - išmatuoti priemonę, kurioje yra šis išradimą atitinkantis junginys, lyginant su α_2 - adrenerginiu receptoriumi. Šie klasikiniai eksperimentai įvertina fiksavimo palyginamumą α_2 - adrenerginių receptorių atžvilgiu, iš vienos
- 25 pusės, o iš kitos pusės, radioligando atžvilgiu, o juo šiuo atveju yra (^3H) klonidinas, be to, jis žinomas kaip selektyvus α_2 - adrenerginis agonistas.

- 30 Taikomas metodas (D. C. V' Prichard et. al., Med. Pharmacol 13, (1977), 453-473).

Klonidino (^3H) fiksavimo persislinkimo kreivės yra nustatomos 9-ioms A junginio koncentracijoms, kurių ribos yra tarp 10^{-4} ir 10^{-10} (mol/l) ir trims įvairiems žiurkių smegenų membranos preparatams. 30 min. pavyzdžius inkubuoja, po to vakuumu filtruoja per Whatman GF/B filtrą. Filtrus tris kartus perplauna 5 ml buferiniu tris - HCl (pH=7,5, esant 0°C), tirpalu, po to 1 minutę džiovina. Radioaktyvumą matuoja terpėje Econofluor (- NEN Corp) ^3H klonidinas / 25,5 C milimoliui, tiekiamas Amersham firmos.

A junginio ir α_2 - adrenerginių receptorių atitikimas apskaičiuojamas iš klonidino (^3H) persislinkimo kreivių. Jis išreiškiamas A junginio koncentracijomis (IC_{50} mol/l), kurios yra būtinos, kad gautų receptoriuje 50 % radioligando fiksavimo stabdymą. Gauti duomenys parodo, kad A junginys labai atitinka α_2 - adrenerginius receptorių:

$$\text{IC}_{50} = 8,90 + 0,72 \cdot 10^{-9} \text{ mol/l.}$$

b) Jūrų kiaulytės izoliuoto prieširdžio stimuliavimas

Noradrenalino kiekis nervinių galūnių lygyje yra reguliuojamas presinaptiniais α_2 - adrenerginiais receptoriais. Šis mechanizmas buvo įrodytas su jūrų kiaulytės prieširdžiu (M. J. RAND et. al., Central Action Drugs in Blood Pressure Regulation, 1975, 94-132, Ed. O. S. Davies J. Z. REZD Pitman Zondres). Jūrų kiaulytės izoliuoto prieširdžio elektrinė stimuliacija priverčia išsiskirti noradrenalina, tai parodo padidėjęs širdies susitraukimų dažnis (tachikardija). Ši tachikardija buvo stabdoma α_2 - agonistu, tokiu kaip, pavyzdžiui, klonidinu, proporcijoje, priklausančioje nuo naudojamos agonisto dozės. α_2 - agonisto veikimas gali būti apribotas, esant α_2 - specifiniam antagonistui, tokiam kaip, pavyzdžiui, alfa - jochimbinui. Atitinkamai, pa-

gal ši išradimą in vitro junginių aktyvumas presinaptinių α_2 - adrenerginių receptorių atžvilgiu buvo ištirtas elektrostimuliacijos būdu, veikiant jūrų kiaušidės prieširdį pagal metodiką, aprašytą (I. C. Medgett et. al., Naunyn - Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 304 (1978), 215-221).

Tiriamasis junginys testuojamas, didėjant koncentracijoms nuo 10^{-10} iki 10^{-3} mol/l. Nustatoma koncentracija (IC_{30} mol/l), sumažinanti maksimalią tachikardiją 30 %, kuri iš pradžių buvo sukelta prieširdžio elektrostimuliacija, kai dar nebuvo tiriamojo junginio.

Atitinkantiems ši išradimą junginiams ir klonidinui 6 lentelėje yra pateiktos koncentracijos (IC_{30} mol/l).

6 lentelė

Tachikardijos sumažėjimas

Junginys	n	IC_{30} (mol/l)
A	7	$9 \cdot 10^{-10}$
B	6	$7,5 \cdot 10^{-10}$
C	3	$1,3 \cdot 10^{-7}$
D	5	$2,2 \cdot 10^{-7}$
F	8	$7 \cdot 10^{-8}$
Klonidinas	6	$3,2 \cdot 10^{-9}$

n - bandymų skaičius.

Šios lentelės duomenys parodo, kad labai mažos junginių koncentracijos, atitinkančios ši išradimą, mažina elektrostimuliacijos sukeltą tachikardiją.

Kai alfa - jochimbino koncentracija yra 10^{-6} mol/l, tai A junginio koncentracija, būtina tachikardijos sumažinimui 30 %, neviršija 10^{-7} mol/l. Šie rezultatai puikiai įrodo, kad junginiai, atitinkamai pagal išradimą, veikia specifinio α_2 - agonistinio veikimo mechanizmo dėka.

c) Jūrų kiaulytės plonosios žarnos stimuliavimas

- 10 Išilginių raumenų fragmentus, pritvirtintus prie izometrinės jėgos indikatoriaus, panardina į Tirodo tirpalą ir įtempia 1 g jėga (G. M. Drew, Brit. J. Pharmacol. 64, (1978), 293-300, M. Adrejak et. al., Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 314, (1980), 83-87). Parasimpatinių nervų, priklausančių plonosios žarnos fragmentams, elektrostimuliavimas priverčia susitraukti raumenis. Dalyvaujant presinaptiniam α_2 - agonistui, šis susitraukimas sumažėja ir priklauso nuo naudojamo agonisto koncentracijos. Efektui priešinasi tuo pačiu metu dalyvaujantis α_2 - antagonistinis junginys, toks kaip, pavyzdžiui, alfa - jochimbinas. Tiriamieji junginiai buvo nagrinėjami, didėjant koncentracijoms nuo 10^{-10} iki 10^{-3} mol/l. Nustatoma koncentracija (IC_{50} mol/l), kuri 50 % sumažina raumens susitraukimo intensyvumą.
- 20
- 25 7 lentelėje yra pateikiamos junginių, atitinkamai pagal išradimą, koncentracijos (IC_{50} mol/l). Rezultatai parodo, kad šie junginiai, net esant labai mažoms koncentracijoms, yra pakankamai aktyvūs.

7 lentelė

Jūrų kiaulytės plonosios žarnos susitraukimų sumažėjimas

5

Junginys	n	IC ₅₀ (mol/l)
A	5	$7 \cdot 10^{-9}$
B	6	$3 \cdot 10^{-9}$
E	3	$6 \cdot 10^{-5}$
F	4	$7 \cdot 10^{-6}$
I	7	$3 \cdot 10^{-7}$
J	4	$3 \cdot 10^{-5}$
L	6	$3 \cdot 10^{-8}$
M	6	$4 \cdot 10^{-7}$
P	6	$2 \cdot 10^{-9}$
Klonidinas	4	$2 \cdot 10^{-8}$

n - bandymų skaičius.

10 Tam, kad raumens susitraukimo intensyvumas sumažėtų 50 %, reikia, kad A arba B junginio koncentracija, esant alfa - jochimbinui, kurio koncentracija yra lygi 10^{-6} mol/l, būtų didesnė ir viršytų 10^{-6} mol/l, o tai yra papildomas patvirtinimas to, kad junginiai, atitinkamai pagal išradimą, veikia presinaptinių α_2 - adrenerginių receptorių lygyje.

4. Diuretinis aktyvumas

20 Atitinkamų pagal išradimą junginių diuretinis aktyvumas buvo nustatomas tiriant Biglio šunis (6 vyriškos lyties ir 7 moteriškos lyties) abipusės randomizacijos metodu 6 atvejais.

Tiriamąjį junginį didėjančios dozės: 2; 6,5; 20,65; 200 $\mu\text{g/kg}$ įvedamos į veną. Pirmas tris valandas po įvedimo matuoja išsiskyrusio šlapimo kiekį.

- 5 8 lentelėje yra pateikiamas santykinis išsiskyrusio šlapimo tūrio padidėjimas % gyvūnų grupės, paveiktos A junginiu, atžvilgiu grupės, nepaveiktos šiuo junginiu.

- 10 Rezultatai parodo, kad minimali dozė, kuri sukelia statistiškai pastebimą ($p < 0,05$) šlapimo išsiskyrimo padidėjimą, vyriškiems individams yra $\leq 6,5 \mu\text{g/kg}$, o moteriškiems individams yra $< 2 \mu\text{g/kg}$.

8 lentelė

15

Vidutinis santykinis šlapimo išsiskyrimo padidėjimas %

Dozė ($\mu\text{g/kg}$)	Vyr. (n=6)	Mot. (n=6)
2	25 _x	74 ^x
6,5	122 _{xx}	291 ^{xx}
20	383 _{xx}	531 ^{xx}
65	346 _{xx}	804 ^{xx}
200	412	980 ^{xx}
Nukrypimo analizė	$x_p < 0,05$ $xx_p < 0,01$	

n - bandymų skaičius.

20

5. Toksiškumas

- Atitinkamai pagal išradimą junginių toksiškumas pelėms (vyriški individai) NMRI buvo nustatomas pasinaudojant Irvino testu (S. IRWIN, Psychopharmacologia, 13, (1968), 222-257).
- 25

- Grupėms po tris peles intraperitonaliai buvo įvedamos tiriamosios medžiagos didėjančios dozės tol, kol buvo pasiekama mirtina dozė, t.y. dozė, nuo kurios du gyvūnai iš trijų 48 valandų laikotarpyje nugaišdavo. Žemiau esančioje lentelėje atitinkamai pagal išradimą yra pateikiamos mirtinos junginių dozės. Iš šitos lentelės matyti, kad šie junginiai mažai toksiški.

9 lentelė

10

Toksiškumas

Junginys	Mirtina dozė (mg/kg)
A	760
B	267
C	267
D	232
E	893
F	802
G	651
H	245
I	> 270
K	> 268
L	231
M	> 288
N	284
O	> 268
P	294

- Farmacines sudėtis, turinčias junginius atitinkamai pagal išradimą, galima įvesti peroraliniu, parenteraliniu arba rektaliniu būdu.

Farmacinės peroralinio įvedimo sudėtys gali būti kietos arba skystos, pavyzdžiui, tablečių pavidale (su apvalkalu arba be apvalkalo), piliulių, dražė, želatino kapsulių pavidale, sirupų tirpale ir t.t. Perenteralinio įvedimo sudėtys gali būti plačiai žinomos vaistų formos, pavyzdžiui: tirpalas, vandeninės arba riebalinės suspensijos arba emulsijos. Rektalinio įvedimo sudėtys, turinčios junginius atitinkamai pagal išradimą, gali būti žvakučių pavidale.

10

Farmacijoje gerai žinomais būdais yra paruošiamos šios vaistų formos: injekcijų tirpalai, injekcijų suspensijos, tabletės, lašai, žvakutės ir t.t.

15

Atitinkamai pagal išradimą junginiai sumaišomi su kietais arba skystais, netoksiškais ir farmaciškai priimtinais nešikliais, o kai tai būtina, tai įmaišoma disperguojanti medžiaga, dezintegruojanti medžiaga, stabilizatorius ir t.t. Jei tai būtina, galima papildyti pasaldinančia medžiaga, dažančia medžiaga.

20

Procentinė aktyvios medžiagos dalis farmacinėje kompozicijoje gali keistis labai plačiose ribose, priklausomai nuo paciento ir nuo įvedamos medžiagos kiekio, konkrečiai, nuo įvedimų dažnio. Kalbant apie dozologiją (dozavimą), ji gali keistis labai plačiame vienkartinį dozių intervale, pavyzdžiui, nuo 3 iki 350 μg aktyvios medžiagos, vieną arba du kartus per dieną įvedant į veną, arba nuo 50 μg iki 5 mg aktyvios medžiagos, vieną ar du kartus per dieną, įvedant peroraliniu būdu.

25

30

Neapribojančios kompozicijos pavyzdys, turintis junginį atitinkamai pagal išradimą, yra pateikiamas žemiau:

35

a) intraveninio įvedimo sterilaus tirpalo pavyzdys:

aktyvi medžiaga	250 mg
natrio acetatas	19,15 mg
acto rūgštis	3,59 mg
natrio chloridas	81 mg
vanduo injekcijoms	iki 10 ml

5 (steriliai nufiltravus tirpalą, saugoti rudoje 10 ml ampulėje).

b) tablečių sudėties pavyzdys:

aktyvi medžiaga	0,5 mg
kukurūzų krakmolai	38 mg
laktozė	63 mg
magnio stearatas	1,2 mg
polivinilpirolidonas	2,5 mg

- 10 Atitinkamai pagal išradimą pakeistų 1-(1H-imidazol-4-il)alkilbenzamidų pagaminimo neapribojantys pavyzdžiai ir jų tarpiniai junginiai yra pateikiami žemiau. Šiuose pavyzdžiuose branduolinio magnetinio rezonanso spektrai (BMR) registruojami Brukerio prietaisu, esant 250 mHz
- 15 dažniui, o vidiniu etalonu buvo naudojamas tetrametilsilanas. Cheminius poslinkius išreiškia δ (m. d.). Raidėmis s, d, dd, t, g, m atitinkamai pažymimi: singletas, dubletas, dvigubas dubletas, tripletas, kvadrupletas ir multipletas.

1 Pavyzdys. Pradinių alkil-1-(1H-imidazol-4-il)alkilbenzoatų, atitinkančių (II) formulę, gavimas.

A. Atitinkamų rūgščių esterifikavimas (a būdas).

5

1. Etil-2-hidroksi-5-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzoato chlorhidratas

10 Vandenilio chlorido rūgšties dujų srovė, esant 0°C, prisotinama 3,1 g (12,2 milimoliai / 2-hidroksi-5-[(1H-imidazol-4-il)metil]benzoinės rūgšties chlorhidrato) suspensija pagal žemiau aprašytą 2,c) pavyzdį 150 ml absoliutaus etanolio. Po to lėtai pašildoma iki virimo temperatūros ir taip 10 valandų laikoma. Po to tirpiklis garinamas iki esterio nusodinimo. Esteris filtruojamas, išplaunamas dietilo eteriu ir po to išdžiovinamas. Gaunamas 2,3 g etil-2-hidroksi-5-[(1H-imidazol-4-il)metil]benzoato chlorhidratas.

20 Išeiga: 68 %, lydymosi temperatūra: 195-198°C.

BMR spektras (DMSO) δ 1,34 (3H, t), 4,03 (2H, s), 4,37 (2H, g), 6,95 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,49 (1H, dd), 8,70 (1H, d), 9,12 (1H, s), 10,3 (1H, s).

25

2. Etil-2-hidroksi-2-[1-(1H-imidazol-4-il)etil] benzoatas

30 Šie junginiai gaunami taip pat, kaip ir prieš tai aprašytame 1 pvz., bet tik iš 2-hidroksi-2-[1-(1H-imidazol-4-il)etil]benzoinės rūgšties (jos gavimas yra aprašytas žemiau pateiktame 2. A. 2 pavyzdyje). Reakcijos terpė reakcijos pabaigoje neutralizuojama, pridodant koncentruoto amoniako tirpalo, mineralinės druskos nufiltruojamos ir, esant sumažintam slėgiui, filtratas išgarinamas. Gautas likutis išvalomas chromatografija per silikagelį (eliuentas: dichlormetano-me-

35

tanolio mišinys (8:2). Gaunamas etil-2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)etil] benzoatas, kurio išeiga yra 35 %. Atitinkamas chlorhidratas lydosi 168°C (etanolis-eteris).

5

$C_{14}H_{16}N_2O_3$ analizė, %:

apskaičiuota: C 56,6 H 5,40 N 9,44

gauta: 56,58 5,50 9,21

3. Etil-2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)pentil] benzoatas

10

Su grįžtamuoju šaldytuvu 9 valandas šildomi 1,18 g (3,8 milimoliai) 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)pentil]benzoinės rūgšties chlorhidrato), paruošiamo pagal žemiau aprašytą 2. A. 3 pavyzdį 15 ml trietilortoformiato tirpale, dalyvaujant 1,2 g bevandeniam montmorilonitui K 10. Po to filtruojama ir išgarinama, esant sumažintam slėgiui. Gautas likutis chromatografiškai išvalomas per 150 g aliuminio oksidą (eliu-
 15 entas: dichlormetano-metanolio-amoniako mišinys) (95:5:0,5). Gaunama 0,213 g etil-2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)pentil] benzoato.

20

BMR spektras (DMSO), δ : 0,81 (3H, t), 1,0-1,29 (2H, m), 1,34 (3H, t), 1,77-2,0 (2H, m), 4,31-4,41 (3H, t+g), 6,77 (1H, s), 6,86 (1H, t), 7,48-7,50 (2H, d+s), 7,63 (1H, d).

25

Tokiu būdu gautas neišvalytas produktas, toks koks yra, naudojamas atitinkamo benzamido (4,15 pavyzdys) gavimui.

30

4. Metil-2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)metil] benzoatas

35

Šie junginiai gaunami taip pat, kaip ir prieš tai aprašytame 2 pvz., bet tik iš 2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]benzoinės rūgšties chlorhidrato (gavimas yra aprašytas žemiau pateiktame 2. A. 1 pavyzdyje) ir iš metanolio.

Lydimosi temperatūra: 153-154°C.

BMR spektras (DMSO) δ : 3,87 (2H, m), 3,91 (1H, s), 6,77 (1H, s), 6,87 (1H, t), 7,45 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,69 (1H, dd), 10 (1H, s).

B. Klaizeno kondensacija (b) ir c) būdai)

1. Metil-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] metoksibenzoatas

1. a. Metil-2-(2-chlor-2-propeniloksi) benzoatas

Su grižtamuoju šaldytuvu šildoma 10 valandų suspensija, kurią sudaro: 304 g (2 moliai) metil-2-hidroksibenzoato, 25 g kalio jodido, 69 g (0,5 moliai) kalio karbonato ir 69 g (0,625 moliai) 2,3-dichlorpropeno trijuose sauso acetono litruose. Kiekvieną sykį po 2,5 valandos, 5 valandų ir 7,5 valandų yra įdedama 69 g kalio karbonato ir 69 g 2,3-dichlorpropeno. Po to suspensija filtruojama ir filtratas išgarinamas sumažintame slėgyje. Likutis atskiedžiamas etilacetatu ir tirpalas perplaunamas prisotintu natrio tiosulfato vandeniniu tirpalu, vandeniui, o gale vandeniniu natrio chlorido tirpalu. Organinė fazė išdžiovinama natrio sulfatu ir po to distiliuojama sumažintame slėgyje. Tokiu būdu gaunami 394 g metil-2-(2-chlor-2-propeniloksi) benzoato.

Išeiga: 87 %. Virimo temperatūra: 119°C/1,3 mbar.

1. b. Metil-3-(2-chlor-2-propenil)-2-hidroksibenzoatas

274,1 g (1,21 moliai) metil-2(2-chlor-2-propeniloksi)-benzoato, esantys 2-jų litrų kolboje, kruopščiai degazuojami argonu. Po to kaip galima greičiau, iššildoma iki 260°C. Esant šiai temperatūrai, prasideda egzoterminė reakcija: temperatūra savaime pakyla iki 293°C ir mišinys užverda ir pajuoduoja. Ataušinus iki kambario temperatūros, produktas nudistiliuojamas sumažintame slėgyje. Gaunami 241,1 g metil-3-(2-chlor-2-propenil)-2-hidroksibenzoato.

Išeiga: 88 %. Virimo temperatūra: 109-110°C / 1,3 mbar.

15 BMR spektras (CDCl₃) δ: 3,71 (2H, s), 3,95 (3H, s), 5,17 (1H, m), 5,28 (1H, m), 6,90 (1H, t), 7,48 (1H, dd), 7,85 (1H, dd), 11,22 (1H, s). 1. c. Metil-3-(2-chlor-2-propenil)-2-metoksibenzoatas

20 Į 57,7 g (255 milimoliai) metil-3-(2-chlor-2-propenil)-2-hidroksibenzoato, esančio 500 ml bevandenio dime-tilformamido, tirpalą, neviršyjant 10°C temperatūros, pridedamos natrio hidrato porcijos po 8,81 g (306 milimoliai). Mišinys šildomas 15 minučių 40°C. Po to pri-
25 dedama 43,45 g (306 milimoliai) metilo jodido, iš-tirpinto 50 ml tolueno, o tada mišinys 3 valandas lai-komas 40°C temperatūroje. Reakcijos mišinys išpilamas į 5 ml vandens ir daug kartų ekstrahuojama etilacetatu. Po to organinė fazė sukonzentruojama iki 500 ml,
30 perplaunama vandeniu, o po to prisotintu vandeniniu natrio chlorido tirpalu. Tirpalas išdžiovinamas natrio sulfatu, o tirpiklis sumažintame slėgyje nudisti-liuojamas. Likutis chromatografiškai išvalomas per si-likagelį (eliuentas: dichlormetanas-heksanas 50:50).
35 Tokiu būdu gaunami 49,2 g metil-2-(2-chlor-2-propenil)-2-metoksibenzoato.

Išeiga: 60 %. Virimo temperatūra: 107-110°C / 0,5 mbar, aliejus.

5 BMR spektras (CDCl₃) δ: 3,73 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,14 (1H, m), 5,32 (1H, m), 7,15 (1H, t), 7,47 (1H, dd), 7,81 (1H, dd).

1. d. Metil-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] metoksibenzoatas

10 Su grįžtamuoju šaldytuvu 150 min. šildoma 45,5 g (189 milimoliai) metil-3-(2-chlor-2-propenil)-2-metoksibenzoato ir 81,5 g (378 milimoliai) chlorperbenzoinės rūgšties sauso chloroformo tirpale. Iki 0°C ataušinamos ir filtravimu pašalinamos gautos nuosėdos. Filtratas
15 nuosekliai perplaunamas prisotintu vandeniniu natrio tiosulfato tirpalu ir prisotintu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu. Tirpalas išdžiovinamas natrio sulfatu, o tirpiklis nudistiliuojamas sumažintame slėgyje ir ne aukštesnėje nei 30°C temperatūroje.

20

Gautas likutis suspenduojamas 300 ml bevandenio metanolio ir sumaišomas su 111,3 g (1,32 moliais) smulkia-dispersinio natrio bikarbonato. Mišinys šildomas su grįžtamuoju šaldytuvu. Po to, kas valandą, dalimis pridedami 137,6 g (1,32 moliai) formamidino acetato. Po
25 5,5 valandos trukusio šildymo su grįžtamuoju šaldytuvu, pašalinamas metanolis sumažintame slėgyje. Likutis atskiedžiamas 500 ml vandens ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organinė fazė išdžiovinama natrio sulfatu ir
30 išgarinama vakuume. Likutis chromatografiškai išvalomas per silikagelį (eliuentas: dichlormetano-etanolo-amoniako mišinys, 92,3:7:0,7). Gaunama 13,8 g metil-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] metoksibenzoato.

35 Išeiga: 30 %.

BMR spektras (DMSO) δ : 3,73 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,89 (2H, s), 6,78 (1H, s), 7,11 (1H, t), 7,24-7,73 (3H, m).

5 Gautas neišvalytas produktas, toks koks yra, naudojamas atitinkamos rūgšties (pavyzdys 2. B. 1) gavimui.

Pagal būdą, aprašytą prieš tai esančiame punkte B. 1, buvo gaunami sekantys junginiai.

10 2. Metil-2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzoatas

Šie junginiai gaunami iš metil-3-(2-chlor-2-propenil)-2-hidroksibenzoato, kurio išeiga 35,4 %, savaime su-
prantama, praleidus aprašytą punkte 1. c metilinią
15 metiljodidu. Lydymosi temperatūra: 153-154°C. Gautas produktas yra identiškas 1. A. 4. pavyzdyje gautam pro-
duktui.

20 3. Metil-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-2-H-propoksiben-
zoatas

Išeiga: 20 % (aliejus).

25 Gautas neišvalytas produktas, toks koks yra, naudojamas atitinkamos rūgšties (pavyzdys 2. B. 2) gavimui.

C. Fridelio-Krafto reakcija (g) būdas).

30 1. Metil-5-tret-butil-2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)
metil] benzoato chlorhidratas

Koncentruotos sieros rūgšties 150-yje ml per 21 valandą
20°C temperatūroje vykdoma reakcija tarp 50 g 1H-im-
dazol-4-metanolio chlorhidrato ir 60 g metil-5-tret-bu-
35 til-2-hidroksibenzoato. Reakcijos mišinys atsargiai su-
skaldomas ant ledo. Gautas kietas produktas filtruo-

jamas ir chromatografiškai išvalomas, po to paverčiamas į jo chlorhidratą.

5 Tokiu būdu gaunama 1,1 g metil-5-tret-butyl-2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzoato chlorhidrato.

Išeiga: 2,8 %. Lydymosi temperatūra: 185-186°C.

10 BMR spektras (DMSO): delta 1,3 (9H, s), 3,45 (3H, s), 4,1 (2H, s), 7,3 (1H, s), 7,75 (2H, m), 9,0 (1H, s), 10,5-13,0 (3H).

2. Metil-2,6-dihidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzoatas

15

Sumaišoma 95,84 g (0,57 moliai) metil-2,6-dihidroksibenzoato, 190 ml skruzdžių rūgšties ir 51,14 g (0,38 moliai) 1H-imidazol-4-metanolio chlorhidrato. Mišinys su grižtamuoju šaldytuvu šildomas ir 15 minučių skruzdžių rūgštis - vanduo azeotropiškai distiliuojama. Po to 17 valandų mišinys šildomas su grižtamuoju šaldytuvu. Reakcijos mišinys išpilamas į vandenį. Perteklius metil-2,6-dihidroksibenzoato ekstrahuojamas toluenu, po to, pridedant prisotintą vandeninį natrio hidroksido tirpalą, vandeninė fazė, kai pH yra 7-8, neutralizuojama. Ekstrahuojama dichlormetanu, organinės fazės džiovinamos natrio sulfatu, o tirpiklis išgarinamas sumažintame slėgyje. Likutis chromatografiškai išvalomas per silikagelį (eliuentas: dichlormetano-metanolio-amoniako mišinys, 94:6:0,6). Gaunama 14,8 g metil-2,6-dihidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzoato, užteršto liekančių tirpiklių likučiais.

25

30

Išeiga: 13 %.

35

--- BMR spektras (DMSO) δ : 3,72 (2H, s), 3,81 (3H, s), 6,33 (1H, d), 6,86 (1H, s), 7,06 (1H, d), 7,73 (1H, s), 9,5 iki 10,2 (3H).

5 Gautas produktas dėl nestabilumo naudojamas toks, koks yra, be papildomo valymo, atitinkamo benzamido (pavyzdys 4. 9) gavimui.

10 Žemiau pateikti junginiai buvo gaunami pagal anksčiau aprašytą C. 2. metodiką.

3. Metil-2,6-dihidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)etil] benzoatas

15 Šie junginiai gaunami iš α -metil-1H-imidazol-4-metilolio chlorhidrato. Su grįžtamuoju šaldytuvu šildoma 19 valandų. Galutinai gautos liekanos chromatografiškai išvalomos per silikagelį, (eliuentas: dichlormetano-metanolo-amoniako mišinys, 95:5:0,5).

20

Išeiga: 43 %.

25 BMR spektras (CDCL₃) δ : 1,52 (3H, d), 4,0 (H, s), 4,48 (1H, g), 6,40 (1H, d), 6,79 (1H, s), 7,14 (1H, d), 7,47 (1H, s), 10,0 (3H).

Atitinkamo benzamido (pavyzdys 4. 10) gavimui gautas produktas naudojamas toks, koks yra, be papildomo valymo.

30

4. Etil-6-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)metil] benzoatas ir etil-2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)metil]-6-metilbenzoatas

35 Šie abu junginiai gaunami iš 80,0 g (0,448 moliai) etil-2-hidroksi-6-metilbenzoato, 225 ml skruzdžių rūgšties ir 51,5 g (0,382 moliai) 1H-imidazol-4-metilolio

chlorhidrato mišinio, kuris šildomas 53 valandas su grižtamuoju šaldytuvu. Po to gautas produktas išskaidomas ir chromatografiniais metodais per silikagelį išvalomas (eliuentas: dichlormetano-metanolio-aliuminio oksido hidrato mišinys, 94:6:0,5). Gaunama 7,2 g etil-6-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzoato.

Išeiga: 7,2 %. Lydymosi temperatūra: 42-45°C.

10 BMR spektras (CDCL₃) δ: 1,36 (3H, t), 2,34 (3H, s), 3,38 (2H, s), 4,37 (2H, g), 6,52 (1H, s), 6,70 (1H, d), 7,08 (1H, d), 7,45 (1H, s), 10,0 (2H).

15 Tuo pačiu metu gaunama 2,8 g etil-2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-6-metilbenzoato.

Išeiga: 2,8 %. Lydymosi temperatūra: 101-103°C.

20 BMR spektras (CDCL₃) delta: 1,40 (3H, t), 2,47 (3H, s), 3,88 (2H, s), 4,39 (2H, g), 6,62 (1H, d), 6,76 (1H, s), 7,12 (1H, d), 7,43 (1H, s), 10,0 (2H).

25 5. Etil-2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-4-metilbenzoato bromhidratas.

5. a. Metil-5-brom-2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-4-metilbenzoatas.

30 Į 87 g (0,355 moliai) metil-5-brom-2-hidroksi-4-metilbenzoato (T. M. Cresp et. al., J. Chesu. Soc. Perin, 1, (1973), 340), esančio 900 ml koncentruotos sieros rūgšties, tirpalą kambario temperatūroje, pridedama 95,6 g (0,71 moliai) 1H-imidazol-4-metanolio chlorhidrato. Mišinys maišomas 234 valandas. Po to reakcijos
35 mišinys atsargiai išpilamas ant ledo ir, pridedant prisotintą natrio hidroksido vandeninį tirpalą, gaunama, kad pH būtų lygus 8.

Ekstrahuojama etilacetatu. Organinė fazė sumažintame slėgyje išgarinama, o likutis chromatografiškai išvalomas per 1,4 g silicio oksidą (eliuentas: dichlorometano-metanolio mišinys 9:1). Tokiu būdu gautas produktas chromatografiškai išvalomas per 400 g silicio oksidą antrą kartą (eliuentas: dichlormetano-metanolio-aliuminio oksido hidratas, 95:5:0,5). Gaunama 2,4 g metil-5-brom-2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-4-metilbenzoato, kuris yra pakankamai švarus ir tinka naudoti tolimesniame etape.

BMR spektras (DMSO) δ : 2,43 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,96 (2H, s), 6,62 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,87 (1H, s).

5. b. Metil-2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-4-metilbenzoato bromhidratas.

Esant 4,2 bar. vandenilio slėgiui, kambario temperatūroje ir dalyvaujant 0,7 g paladžio ant anglies (10 %), atliekama 2,38 g (7,2 milimoliai) metil-5-brom-2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-4-metilbenzoato, ištirpinto 70 ml metanolio, hidrogenolizė. Katalizatorius nufiltruojamas, o tirpiklis išgarinamas sumažintame slėgyje. Gaunama 1,83 g metil-2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-4-metilbenzoato bromhidrato.

Išeiga: 76 %.

BMR spektras (DMSO) δ : 2,34 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,02 (2H, s), 6,87 (1H, s), 7,13 (1H, s), 7,68 (1H, d), 8,86 (1H, s).

Atitinkamo benzamido (pavyzdys 4. 14) gavimui tokiu būdu gautas produktas naudojamas toks, koks yra, be papildomo valymo.

2 Pavyzdys. Pradinių 1-(1H-imidazol-4-il)alkilbenzoinių rūgščių, atitinkančių (IV) formulę, gavimas.

5 A. Atitinkamų 1-(1H-imidazol-4-il)alkil-benzenmetilolio oksidavimo būdu.

1. 2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-benzoinė rūgštis (chlorhidratas).

10 Dvi su puse valandos 180°C temperatūroje ir dalyvaujant 7,5 g kalio hidroksido, gerai maišant šildoma 1 g 2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-benzenmetilolio. Po to reakcijos mišinys ataušinamas ir ištirpinamas 10 ml vandens. Vandens tirpalas, pridėdamas į jį koncentruotos druskos rūgšties, parūgštinamas, kad pH būtų tarp 3 ir 4. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, džiovinamos ir ekstrahuojamos verdančiu izopropilo spiritu. Po to izopropilo spiritas sumažintame slėgyje pašalinamas, o gautos kristalinės nuosėdos perkristalizuojamos iš 5 ml 1 N vandeninės druskos rūgšties. 20 Gaunama 0,74 g 2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]benzoinės rūgšties chlorhidrato.

Išeiga: 58 %. Lydymosi temperatūra: 257°C (skyla).

25 BMR spektras (DMSO) δ : 4,08 (2H, s), 6,09 (1H, t), 7,37 (1H, d), 7,52 (1H, dd), 7,79 (1H, dd), 9,05 (1H, d).

$C_{11}H_{10}N_2O_3 \cdot HCl$ analizė, %:

30 apskaičiuota: C 51,87 H 4,32 N 11,10
gauta: 51,68 4,03 10,61

Šis junginys naudojamas 1. A. 4. pavyzdžio pradiniu junginiu.

Tokiu pačiu būdu gauna žemiau esanti junginį:

2. 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)etil] benzoinė rūgštis.

5

Šis junginys, 1. A. 2. pavyzdyje naudojamas pradiniu, yra gaunamas iš 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)etil] benzenmetilolio, išeiga 50 %.

10 Neutralizuojant chlorhidratą ir perkristalizuojant iš vandens, gaunama laisva rūgštis.

Lydimosi temperatūra 278-280°C.

15 $C_{12}H_{12}N_2O_2$ analizė, %:

apskaičiuota: C 62,06 H 5,17 N 12,07

gauta: 62,05 5,37 11,72

Pradiniu produktu naudojamas 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)etil] benzoalkoholis buvo gautas pagal metodiką, aprašytą EP Nr. 269.599 6. 6 pavyzdyje.

20

3. 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)pentil] benzoinė rūgštis (chlorhidratas).

25 5 valandas 170°C temperatūroje ir dalyvaujant 22 g kalio hidroksido, šildoma 3,86 g (14,6 milimoliai) 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)pentil] benzenmetilolio, gaunamo pagal paraiškos Europos patentui Nr. 269.599 6.6 pavyzdį. Po to reakcijos mišinys ataušinamas ir

30 ištirpinamas 100 ml vandens. Netirpios nuosėdos nufiltruojamos ir filtratas, pridedant koncentruotos druskos rūgštis, parūgštinamas iki pH 10. Susidariusios druskos nufiltruojamos, o filtratas galutinai parūgštinamas iki pH 1. 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)pentil] ben-

35 zoinės rūgštis chlorhidratas iškrinta nuosėdomis. Jis

yra perkristalizuojamas iš 100 ml izopropilo spirito.
Gaunama 1,44 g produkto.

Lydomosi temperatūra: 239-251°C.

5

BMR spektras (DMSO) δ : 0,83 (3H, t), 1,17-1,32 (4H, m), 1,94-2,07 (2H, m), 4,43 (1H, t), 6,79 (1H, t), 7,33 (1H, d), 7,47 (1H, s), 7,69 (1H, d), 8,84 (1H, s).

10

Šis junginys 1. A. 3, pavyzdyje naudojamas kaip pradinis.

B. Atitinkamų esterių, gautų Klaizeno persigrupavimu, hidrolizės būdu.

15

1. 3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-2-metoksibenzoinė rūgštis.

20

3 valandas su grįžtamuoju šaldytuvu šildoma 4,3 g (17,5 milimoliai) metil-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-2-metoksibenzoato (gauto taip pat, kaip 1. B. 1. pavyzdyje), ištirpinto 20 ml metanolio ir 21 ml vandeninio natrio hidroksido (1 N) tirpalo. Metanolis išgarinamas sumažintame slėgyje, o vandeninis tirpalas, pridėdant

25

21 ml vandeninio druskos rūgšties tirpalo (1 N), parūgštinamas, kad pH būtų 5. Nuosėdos nufiltruojamos, filtratas koncentruojamas, per pusę sumažinant jo tūrį ir nufiltruojamos naujai susidariusios nuosėdos. Abi liekanos perplaunamos heksanu ir išdžiovinamos vakuume.

30

Gaunama 3,16 g praktiškai švarios 3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-2-metoksibenzoinės rūgšties.

Išeiga: 78 %.

35

BMR spektras (DMSO+CF₃ COOH) δ : 3,78 (3H, s), 4,07 (2H, s), 6,96-7,82 (4H, m), 8,91 (1H, s).

Gautas produktas naudojamas toks, koks yra, atitinkamo benzamido (pavyzdys 5. 1) gavimui.

Tokiu pačiu būdu gaunamas žemiau esantis junginys:

5

2. 3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-2-H-propoksibenzoinė rūgštis.

10 Ji gaunama iš metil-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-2-H-propoksibenzoato (gauto 1. B. 3. pavyzdyje). Atitinkamo benzamido gavimui (5. 2 pavyzdys) gautas produktas naudojamas toks, koks yra.

15 C. Atitinkamų esterių, gautų pagal Fridelio-Krafto reakciją, hidrolizės būdu.

20 2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzoinė rūgštis ir 2-hidroksi-5-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzoinė rūgštis (chlorhidratas). Į 156 ml (1,2 moliai) 2-hidroksimetilbenzoato ir 675 g polifosforo rūgšties mišinį, pašildytą iki 80°C, dalimis pridedama 181 g (1,35 moliai), 1H-imidazol-4-metilolio chlorhidrato.

25 Esant šiai temperatūrai, mišinį gerai maišydami, išlaiko 288 valandas. Po to mišinys suskaldomas ledu ir du kartus ekstrahuojamas toluenu.

30 Skysta fazė pašarminama, pridedant 790 ml vandeninio natrio hidroksido, kad pH būtų 9,5. Mineralinės druskos atskiriamos filtravimu ir perplaunamos metanolio. Ši metanolio perplovimo tirpalą sujungia su vandens faze ir mišinį koncentruoja, pašalindami dalį metanolio. Po to, pridedant 10 N vandeninio natrio hidroksido, tirpalas pašarminamas, kad pH būtų 10,3, o po to pusantros
35 valandos 100°C šildoma esteriams suhidrolizuoti. Vandėninis tirpalas, pridedant 10 N druskos rūgšties, neutralizuojamas, kad pH būtų 7,5, filtruojamas per

noritą ir filtratas sumažintame slėgyje išgarinamas. Likutis tris kartus tolueno-metanolio mišiniu atskiedžiamas ir džiovinamas azeotropine distiliacija. Po to jo dalį ištirpina karštame metanolyje, o netirpias mineralines druskas atskiria filtravimu. Filtratas sumažintame slėgyje išgarinamas, o likutis vėl ištirpinamas minimaliame vandens kiekyje ir išvalomas, praleidžiant per kolonėlę su Amberlitu 1 R 93 (kolonėlės aukštis 60 cm, diametras 8 cm, ekvivalentas: 2,64 moliai). 1H-imidazol-4-metilolio perteklius, o taip pat ir jo polimerai eliuuojami vandeniu (eliuato pH kinta nuo 11,2 iki 7,3). Po to eliuavimas tęsiamas vandeniniu druskos rūgšties tirpalu (4 %). Pridedant vandeninį prisotintą natrio hidroksido tirpalą, gaunama, kad rūgštaus eliuato pH būtų 7,7, o po to jis, esant sumažintam slėgiui, išgarinamas. Gautas likutis vėl azeotropine distiliacija ir tolueno-etanolio mišiniu džiovinamas, o po to atskiedžiamas 1,6 litruose acetonitrilo. Po to filtruojama. Likutis ant filtro (129 g) chromatografuojamas per silicio oksidą (800 g, 15 µm pradžioje paėmus 300 g nuo 0,2 iki 0,5 mm) eliuentas: etilacetato-etanolio mišinys - tūris 75:25.

Tokiu būdu gaunami 5,99 g 2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzoinės rūgšties.

Lydymosi temperatūra: 245-252°C (iš vandens).

$C_{11}H_{10}N_2O_3$ analizė, %:

30

apskaičiuota:	C	60,56	H	4,59	N	12,04
gauta:		60,32		4,69		12,41

Tuo pačiu metu gaunamas 31 g 2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzoinės rūgšties. Jos chlorhidratas 1. A. 1. pavyzdyje naudojamas pradiniu produktu, o jo

lydymosi temperatūra yra 254-258°C (iš metanolio-etilo eterio).

$C_{11}H_{10}N_2O_3$ analizė, %:

5

apskaičiuota: C 51,87 H 4,32 N 11,0 Cl^- 13,40

gauta: 51,65 4,24 10,45 13,73

3 pavyzdys. Pradinių 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)alkil] benzonitrilų, atitinkančių (V) formulę, gavimas.

10

1. 2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzonitri-
las.

15

1. a. Etil-4-benziloksi-2-[(1H-imidazol-4-il)metil]-3-
oksobutanoatas.

20

Į natrio 16,9 g (0,735 moliai), esančio 590 ml ab-
soliutaus etanolio tirpalą, 10°C temperatūroje, per
kartą įdedama 182 g (0,77 moliai) etil-4-benziloksi-3-
oksobutanoato.

25

Mišinys maišomas kambario temperatūroje 45 min., o po
to ataušinamas iki -45°C ir į jį iš karto supilami 53,6 g
(0,35 moliai) 4-chlormetil-1H-imidazolo chlorhidrato,
esančio 300 ml absoliutaus etanolio. Pasiekama, kad
mišinio temperatūra būtų lygi kambario temperatūrai, o
po to 1 valandą maišoma. Po to suspensija sausai iš-
garinama. Likutis atskiedžiamas 35 ml koncentruotos
druskos rūgšties, esančios 900 ml vandens, tirpalu ir
30 keletą kartų ekstrahuojama dietilo eteriu. Vandens fazė
neutralizuojama 18 g natrio hidroksido, esančio 200 ml
vandens, tirpalu ir daug kartų ekstrahuojama etil-
acetatu. Organinės fazės plaunamos vandeniu ir pri-
sotintu vandeniniu natrio chlorido tirpalu. Po to
35 džiovinama natrio sulfatu ir, esant sumažintam slėgiui,

išgarinama. Gaunama 107 g praktiškai švaraus etil-4-benziloksi-2-[(1H-imidazol-4-il)metil]-3-oksobutanoato.

Išeiga: 97 %.

5

BMR spektras (DMSO) δ : 1,11 (3H, t), 2,98 (2H, m), 4,05 (2H, g), 4,98 (1H, m), 4,25 (2H, dd), 4,47 (2H, s), 6,75 (1H, s), 7,25-7,39 (5H, m), 7,47 (1H, d).

10

1. b. Etil-4-benziloksi-3-hidroksi-2-[(1H-imidazol-4-il)metil] butanoatas.

15

Į 101,2 g (0,32 moliai) etil-4-benziloksi-2-[(1H-imidazol-4-il)metil]-3-oksobutanoato, esančio 600 ml etanolio, tirpalą, ataušintą iki -20°C , per kartą įdedama 6,03 g (0,16 moliai) natrio borhidrato, esančio 25 ml ledinio vandens, tirpalas. Pasiekama, kad mišinio temperatūra būtų lygi kambario temperatūrai, o po to 1 va-

20

landą maišoma. Po to pridedama 25 ml acetono. Tirpalas sausai išgarinamas ir likutis atskiedžiamas 500 ml vandens. Daug kartų ekstrahuojama etilacetatu. Organinės fazės plaunamos vandeniu ir prisotintu vandeniniu natrio chlorido tirpalu. Džiovinama natrio sulfatu ir, esant sumažintam slėgiui, tirpiklis išgarinamas. Likutis chromatografiškai išvalomas per silikagelį, eliuentas: dichlormetano-amonio oksido metanolhidrato mišinys (93:5:6,0). Gaunama 95,8 g praktiškai švaraus etil-4-benziloksi-3-hidroksi-2-[(1H-imidazol-4-il)metil] butanoato (diasterio-izomerų mišinys).

30

Išeiga: 94 %.

35

BMR spektras (CDCl_3) δ : 1,15 ir 1,15 (3H, 2t), 2,90-3,05 (3H, m), 3,51-3,58 (2H, m), 3,96-4,11 (3H, 2g + 1m), 4,51 ir 4,53 (2H, 2s), 6,73 ir 6,75 (1H, 2s), 7,25-7,36 (5H, m).

1. c. 4-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-dihidro-2-(3H)-furanono chlorhidratas.

- Įvykdoma 93,9 g (0,295 moliai) etil-4-benziloksi-3-hidroksi-2-[(1H-imidazol-4-il)metil] butanoato, ištirpinto 500 ml absoliutaus etanolio ir 65 ml 6,8 druskos rūgšties tirpalo etanolyje, dalyvaujant paladžiui 5 virš anglies (10 %) ir esant slėgiui 3,5 bar, hidrolizė. Po to katalizatoriaus nufiltruojamas, o tirpiklis 65°C ir sumažintam slėgiui, pašalinamas. Gaunama 67,1 g 4-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-dihidro-2-(3H)-furanono chlorhidrato (diastereoizomerų mišinys). Išeiga praktiškai yra kiekybinė.
- 15 Gautas produktas sekančiame etape naudojamas toks, koks yra.

1. d. 3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-2(5H)-furanonas.

- 20 160°C ir 0,0013 mbar slėgyje 75 min. šildoma 67,1 g (0,295 moliai) 4-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-dihidro-2-(3H)-furanono chlorhidrato. Ataušinama ir atskiedžiama 125 ml absoliutaus etanolio. Pridedama 70 ml amoniako 5N- tirpalo, esančio etanolyje ir neutralizuojama. Suspensija nufiltruojama ir tirpiklis, esant sumažintam slėgiui, pašalinamas. Likutis chromatografiškai išvalomas per silikagelį, eliuentas: dichlorometano-metanolio-amonio oksido hidrato mišinys (91,5:8:0,5). Perkristalizavus iš acetonitrilo, gaunama
- 25
- 30 27,5 g 3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-2(5H)-furanono.

Išeiga: 53 % (abiems 1. c. ir 1. d. etapams apskaičiuota kartu).

- 35 Lydymosi temperatūra: 123°C.

BMR spektras (CDCl_3) δ : 3,63 (2H, g), 4,79 (2H, g), 6,90 (1H, d) 7,25 (1H, kvintipletas), 7,52 (1H, d).

5 1. e. 2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzonitrilas.

10 Į 24,6 g (0,15 moliai) 3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-2-(5H)-furanono, esančio 225 ml bevandenio akrilonitrilo, suspensiją nuosekliai pridedami 63 ml (0,45 moliai) bevandenio trietilamino ir 57 ml (0,45 moliai) trimetilchlorosilano. Mišinys su grįžtamuoju šaldytuvu (72-74°C) šildomas 4 valandas. Po to, esant sumažintam slėgiui, išgarinamas. Likutis iš karto apdorojamas 75 ml bromo vandenilio rūgšties ir 2 minutes 80°C laikomas.

15 Po to tirpalas išpilamas ant ledo, pridedant 300 ml etilacetato ir 300 ml vandens, atskiedžiamas ir kietu natrio bikarbonatu neutralizuojamas. Po to filtruojama per celitą ir filtratas daug kartų ekstrahuojamas etilacetatu. Organinės fazės perplaunamos vandeniu,

20 prisotintu vandeniniu natrio chlorido tirpalu, o tada džiovinamos natrio sulfatu ir, esant sumažintam slėgiui, išgarinamos. Gautas likutis dietilo eteriye sutrinamas į miltelius. Gaunama 22,8 g 2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzonitrilo.

25

Išeiga: 76 %.

BMR spektras (DMSO) δ : 3,90 (2H, s), 6,86 (1H, t), 7,06 (1H, s), 7,41 (1H, dd), 7,47 (4H, dd), 7,99 (1H, d).

30

Jo chlorido lydymosi temperatūra: 245°C.

2. 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)etil] benzonitrilas.

35

2. a. Etil-4-benziloksi-2-[1-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-oksobutanoatas.

--- Šis junginys gaunamas pagal anksčiau pateiktą 1. a. pavyzdį iš etil-4-benziloksi-3-oksobutanoato ir 4-(1-chloretil)-1H-imidazolo.

5 Išeiga: 68 % (diastereoizomerų mišinys).

BMR spektras (CDCL₃) δ: 1,10 ir 1,22 (3H, 2t), 1,33 ir 1,36 (3H, 2d), 3,60-3,72 (1H, m), 3,93-4,20 (3H, m), 4,47 ir 4,55 (1H, 2s), 6,70 ir 6,74 (1H, 2s), 7,26-7,35 (5H, m), 7,41 ir 7,45 (1H, s+d).

2. b. Etil-4-benziloksi-3-hidroksi-2-[1-(1H-imidazol-4-il)etil] butanoatas.

15 Šis junginys gaunamas pagal anksčiau pateiktą 1. b. pavyzdį, redukuojant etil-4-benziloksi-3-hidroksi-2-[1-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-oksobutanoatą.

Išeiga: 91 % (diastereoizomerų mišinys).

20

Masių spektras: 332 (M⁺), 314, 287, 211, 181, 135, 95, 91.

2. c. 4-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)etil]-dihidro-2-(3H)-furanono chlorhidratas.

25

Šis junginys gaunamas pagal anksčiau pateiktą 1. c. pavyzdį, etil-4-benziloksi-3-hidroksi-2-[1-(1H-imidazol-4-il)etil] butanoato hidrogenolize. Išeiga praktiškai yra kiekybinė. Gaunamas diastereoizomerų mišinys, kuris

30

2. d. 3-[1-(1H-imidazol-4-il)etil]-2-(5H)-furanonas.

170°C ir 13,3 mbar slėgyje vieną valandą šildoma 75,1 g (0,32 moliai) 4-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)etil]-dihidro-2-(3H)-furanono chlorhidrato, esančio 30 ml etilenglikolio. Po to tirpiklis, esant 0,0013 mbar slė-

35

giui, pašalinamas. Likutis atskiedžiamas 200 ml absolviutaus etanolio ir, pridedant 63,2 ml amoniako 5N-tirpalo etanole, neutralizuojamas. Suspensija nufiltruojama ir tirpiklis, esant sumažintam slėgiui, išgarinamas. Likutis chromatografiškai išvalomas per silikagelį, eliuentas: dichlormetano-metanolio-amonio oksido hidrato mišinys (91,5:8:0,5). Perkristalizavus iš acetonitrilo, gaunama 41,9 g 3-[1-(1H-imidazol-4-il)etil]-2-(5H)-furanono.

10

Išeiga: 74 %. (abiems 2. c. ir 2. d. etapams apskaičiuota kartu).

Lydymosi temperatūra: 127-129°C.

15

BMR spektras (DMSO) δ : 1,40 (3H, d), 3,72 (1H, g), 4,84 (2H, t), 6,80 (1H, t), 7,51 (1H, s).

20

2. e. 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)etil] benzonitrilas.

25

I 17,8 g (0,1 molio) 3-[1-(1H-imidazol-4-il)etil]-2-(5H)-furanono, esančio 150 ml bevandenio akrilonitrilo, suspensiją nuosekliai pridedama 56 ml (0,4 moliai) bevandenio trietilamino ir 50,7 ml (0,4 moliai) trimetilchlorsilano. Mišinys šildomas su grįžtamuoju šaldytuvu 3,5 valandos. Po to, esant sumažintam slėgiui, reakcijos mišinys išgarinamas. Likutis iš karto apdorojamas 50 ml koncentruotos druskos rūgšties ir 2 minutes laikomas 80°C. Po to tirpalas išpilamas ant ledo, neutralizuojamas prisotintu vandeniniu natrio bikarbonatu ir daug kartų ekstrahuojamas etilacetatu. Organinės fazės perplaunamos vandeniu ir prisotintu vandeniniu natrio chlorido tirpalu, o po to džiovinamos natrio sulfatu ir, esant sumažintam slėgiui, išgarinamos. Likutis chromatografiškai išvalomas per silikagelį, eliuentas: dichlormetano-metanolio-amonio oksido

35

do hidrato mišinys (93,5:6: 0,5). Gaunama 17,6 g 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)etil] benzonitrilo, kuris praktiškai yra švarus.

5 Išeiga: 83 %.

Lydimosi temperatūra: 172°C.

10 BMR spektras (DMSO) δ : 1,52 (3H, d), 4,21 (1H, g), 6,86 (1H, t), 7,02 (1H, s), 7,41 (1H, dd), 7,44 (1H, dd), 7,85 (1H, s).

15 4 pavyzdys. 1-[1-(1H-imidazol-4-il)alkil] benzamidų, atitinkančių (I) formulę, gavimas, reaguojant (II) formulę atitinkantiems esteriams su azotą turinčiais ir (III) formulę atitinkančiais junginiais.

20 1. 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)metil] benzamido chlorhidratas.

25 Amoniaکو dujos, išdžiovinotos kalio hidroksidu, per naktį perleidžiamos per 18,1 g (78 milimoliai) metil-2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)metil] benzoato (gaunamo taip pat, kaip 1. B. 2. ir 1. A. 1. pavyzdžiuose), esančio 400 ml bevandenio metanolio. Po to šildoma 2 valandas su grįžtamuju šaldytuvu. Reakcijos mišinys, esant sumažintam slėgiui, išgarinamas ir likutis chromatografiškai išvalomas per silikagelį, eliuentas: dichlormetano-metanolio-amonio oksido hidrato mišinys
30 (89,5:10:0,5). Gaunama 16,8 g 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)metil] benzamido.

Išeiga: 98 %.

35 Lydimosi temperatūra: 197,6°C.

$C_{11}H_{11}N_3O_2$ analizė, %:

48

apskaičiuota:	C	60,83	H	5,07	N	19,35
gauta:		60,91		5,06		19,32

Amidas, paveiktas 1,2 ekvivalento druskos rūgšties etanolioje, suformuoja chlorhidratą, kurio išeiga 73 %.

5 Lydymosi temperatūra: 287,8°C.

$C_{11}H_{11}N_3O_2 \cdot HCl$ analizė, %:

apskaičiuota:	C	2,07	H	4,73	N	16,57	Cl ⁻	14,0
gauta:		52,04		4,76		16,54		13,94

10 2. 2-hidroksi-5-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzamidas.

Šis junginys gaunamas pagal anksčiau aprašytą 1 pvz. iš etil-2-hidroksi-5-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzoato chlorhidrato (gaunamo taip pat, kaip ir 1. A. 1. pavyzdyje). Reakcijos mišinys, esant aplinkos temperatūrai, maišomas 3 paras. Reakcijos produktas chromatografiškai išvalomas per silikagelį, eliuentas: dichlormetanas-metanolis (85:15).

20 Lydymosi temperatūra: 180-185°C (iš izopropilo alkoholio).

$C_{11}H_{11}N_2O_3$ analizė, %:

apskaičiuota:	C	60,83	H	5,07	N	19,35
gauta:		60,71		5,25		19,01

25

3. 2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-N-metilbenzamido chlorhidratas.

Autoklave 75°C, 3 valandas šildoma 6,96 g (30 milimoliai) metil-2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] ben-

30

zoato, gauto 1. B. 2 pavyzdyje, ir 60 ml metilamino, esančio 350 ml etanolio.

5 Mišinys sumažintame slėgyje išgarinamas. Likutis atskiedžiamas vandeniu ir 3 kartus ekstrahuojamas etilacetatu. Organinė fazė džiovinama natrio sulfatu ir tirpiklis, esant sumažintam slėgiui, išgarinamas. Likutis chromatografiškai išvalomas per silikagelį, eliuentas: 10 dichlormetano-metanolio-amonio oksido hidrato mišinys (91,5:6:0,5). Gautas produktas, išgarinus tirpiklius, kristalizuojamas iš etilacetato. Gaunama 4,95 g 2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-N-metilbenzamido.

Išeiga: 71 %.

15

Paveikus amidą etanolio-eterio mišinyje 1,2 ekvivalento druskos rūgšties, gaunama 4,7 g chlorhidrato.

Išeiga: 59 %.

20

Lydymosi temperatūra: 233,9°C.

$C_{12}H_{13}N_3O_2 \cdot HCl$ analizė, %:

apskaičiuota:	C	53,83	H	5,23	N	15,70
gauta:		53,74		5,17		15,55

25

4. 2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzohidrazidas.

30 Su grįžtamuoju šaldytuvu 13 valandų šildoma 10 g (43,1 milimoliai) metil-2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzoato (gaunamo taip pat, kaip ir 1. B. 2 pavyzdyje) ir 4,31 g (86,2 milimoliai) hidrazino hidrato, ištirpinto 100 ml metanolio. Pridedama 2,15 g (43,1 milimoliai) hidrazino hidrato ir toliau šildoma 24 va-
35 landas su grįžtamuoju šaldytuvu. Po to mišinys suma-

žintame slėgyje išgarinamas. Likutis atskiedžiamas 100 ml vandens (pH=8). Šis tirpalas prisotinamas natrio chloridu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organinė fazė džiovinama natrio sulfatu ir tirpiklis sumažintame slėgyje išgarinamas. Likutis kristalizuojamas iš etanolio. Gaunama 6,1 g 2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzohidrazido, kuris perkristalizuojamas iš metanolio.

Išeiga: 61 %.

Lydymosi temperatūra: 189,7°C.

$C_{11}H_{12}N_4O_2$ analizė, %:

apskaičiuota:	C	56,88	H	5,21	N	24,13
gauta:		56,91		5,24		24,0

5. 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)etil] benzamido chlorhidratas.

Kambario temperatūroje, dalyvaujant katalitiniam 20 mg natrio metilato kiekiui, 90 minučių maišoma 2 g etil-2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)etil] benzoato (gauto taip pat, kaip ir 1. A. 2. pavyzdyje), esančio 50 ml etanolio tirpalas, pro kurį praleidžiama amoniako dujų srovė. Po to metanolis išgarinamas, o likutis chromatografiškai išvalomas per silikagelį, eliuentas: dichlormetano-metanolio-amonio oksido hidrato mišinys (8,5:1:0,5). Gautą produktą, dalyvaujant dietilo eteriui, paverčia chlorhidratu. Gaunama 1,2 g 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-etil] benzamido.

Išeiga: 68 %.

Lydymosi temperatūra: 240-243°C.

$C_{12}H_{13}N_3O_2 \cdot HCl$ analizė, %:

51

apskaičiuota: C 53,83 H 4,85 N 15,70 Cl⁻ 13,27
 gauta: 54,0 4,88 15,73 13,17

Gautas amidas, chromatografiškai išvalytas per silikagelį, išskaidomas į du enantiomeras, tam pasitelkus alfa-gliukoproteino chiralinės fazės chromatografiją,
 5 eliuentas: 0,02 M izopropilo fosforo spirito - buferinis tirpalas, pH=7. tūris 1:99. Po to kiekvieną amido enantiomerą anksčiau nurodytu būdu paverčia atitinkamu chlorhidratu. Tokiu būdu gaunami apytiksliai lygūs kiekiai:

10

a) hidratuoto (+)-2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il) etil] benzamido chlorhidrato:

Lydymosi temperatūra: 107,8°C, vanduo:

15

$[\alpha]_D^{25} = + 82,04^\circ (C = 1, \text{metanolis}).$

20 BMR spektras (DMSO) δ : 1,57 (3H, d), 3,30 (5H, m), 4,56 (1H, g), 6,83 (1H, t), 7,40 (1H, s), 7,23 (1H, dd), 7,82 (1H, dd), 7,92 (1H, m), 8,51 (1H, m), 8,98 (1H, d), 13,5-14,5 (1H, m).

25 b) hidratuoto (-)-2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il) etil] benzamido chlorhidrato:

Lydymosi temperatūra: 107,4°C, vanduo:

30

$[\alpha]_D^{25} = - 79,13^\circ (C = 1, \text{metanolis}).$

35 BMR spektras yra identiškas prieš tai a) dalyje nurodytam.

6. 2-hidroksi-5-[(1H-imidazol-4-il)metil]-N-metilbenz-
amidas.

5 Šis junginys gaunamas pagal anksčiau 3 pvz. aprašyta
metodiką iš etil-2-hidroksi-5-[(1H-imidazol-4-il)metil]
benzoato (gaunamo taip pat, kaip ir 1. A. 1. pavyzdyje)
ir metilamino.

10 Iš anksto iš chlorhidrato nedideliu (1,2 ekvivalento)
natrio metilato pertekliumi išskiriama bazė. Išgarinus
tirpiklį, gautas produktas chromatografiškai išvalomas
per silikagelį, eliuentas: dichlormetano-etanolio-am-
nio oksido hidrato mišinys (97,5:12:0,5).

15 Išeiga: 67 % (iš etanolio).

Lydymosi temperatūra: 219,5°C.

$C_{12}H_{13}N_3O_2$ analizė, %:

20 apskaičiuota: C 62,32 H 5,67 N 18,17
gauta: 62,23 5,65 18,06

BMR spektras (DMSO) δ : 2,80 (3H, d), 3,27 (1H, s), 3,76
(2H, s), 6,67 (1H, s), 6,80 (1H, d), 7,22 (1H, dd),
7,22 (1H, dd), 7,49 (1H, s), 7,87 (1H, d), 8,80 (1H,
25 s), 11,8 (1H, s).

7. 1-[2-hidroksi-5-[(1H-imidazol-4-il)metil]benzoil] pi-
rolidinas.

30 Su grįžtamuoju šaldytuvu 30 minučių šildoma 300 mg
etil-2-hidroksi-5-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzoato
chlorhidrato (gaunamo taip pat, kaip ir 1. A. 1. pa-
vyzdyje), ištirpinto 3-pirolidine. Amino perteklius,
esant sumažintam slėgiui, pašalinamas ir likutis chro-
35 matografiškai išvalomas per silicio oksidą, eliuentas:

dichlormetano-etanolio-amonio oksido hidrato mišinys (88,5:11:0,5). Gaunama 120 g 1-[2-hidroksi-5-[(1H-imidazol-4-il)metil]benzoil]pirolidino.

5 Išeiga: 36 %.

BMR spektras (DMSO) δ : 1,81 (4H, s), 3,35 (1H, s), 3,74 (2H, s), 6,7 (1H, s), 6,78 (1H, d), 7,08 (1H, dd), 7,50 (1H, s) 9,85 (1H, s), 11,8 (1H, s).

10

8. 5-tret-butyl-2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]benzamidai.

15

Šis junginys gaunamas anksčiau aprašytu 2 pvz. būdu iš metil-5-tret-butyl-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]benzoato (gaunamo taip pat, kaip ir 1. C. 1. pavyzdyje).

Išeiga: 22,7 %.

20

Lydimosi temperatūra: 209-211°C (iš tetrahidrofurano).

$C_{15}H_{19}N_3O_2$ analizė, %:

apskaičiuota: C 65,91 H 7,00 N 15,37

gauta: 65,42 7,06 15,14

25

9. 2,6-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]benzamido chlorhidratas.

30

Šis junginys gaunamas anksčiau aprašytu 1 pvz. būdu iš metil-2,6-dihidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]benzoato (kuris gaunamas taip pat, kaip ir 1. C. 2. pavyzdyje). Amoniako dujos 3 valandas kambario temperatūroje praleidžiamos pro tirpalą, o po to tirpalas išgarinamas. Likutis perkristalizuojamas iš dioksano.

35

Išeiga: 81 %.

Amidas, paveiktas 1,2 ekvivalento druskos rūgšties etanolyje suformuoja chlorhidratą, kurio išeiga 73 %.

5

Lydimosi temperatūra: 290,3°C.

$C_{11}H_{11}N_3O_3 \cdot HCl$ analizė, %:

apskaičiuota:	C	48,99	H	4,49	N	15,58	Cl	13,15
gauta:		48,79		4,43		15,44		13,16

10

10. 2,6-dihidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)etil] benz-amido chlorhidratas.

15

Šis junginys gaunamas anksčiau aprašytu 9 pvz. būdu iš metil-2,6-dihidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)etil] benzoato (kuris gaunamas taip pat, kaip ir 1. C. 3. pavyzdyje). Likutis perkristalizuojamas iš tolueno.

Išeiga: 85 %.

20

Amidą apdorojus etanolio-eterio mišinyje 1,1 ekvivalento druskos rūgštimi, gaunamas chlorhidratas.

Išeiga: 77 %, (po perkristalizavimo iš vandens).

25

Lydimosi temperatūra: 288,8°C (skyla).

$C_{12}H_{13}N_3O_3 \cdot HCl$ analizė, %:

apskaičiuota:	C	50,80	H	4,97	N	14,81	Cl	12,50
gauta:		50,68		4,92		14,67		12,09

30

11. 6-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-2-metilbenz-amido chlorhidratas.

Autoklave 60°C 72 valandas šildoma 6,1 g (23,4 milimoliai) etil-6-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-2-metilbenzoato, gauto 1. C. 4. pavyzdyje ir esančio 400 ml skysto amoniako, tirpalas. Po to mišinys, esant

5 sumažintam slėgiui, išgarinamas ir gautas likutis chromatografiškai išvalomas per silikagelį, eliuentas: etilacetato-etanolio-amonio oksido hidrato mišinys (80:20:0,5). Gaunama 3,3 g 6-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-2-metilbenzamido.

10

Išeiga: 61 %.

Amidas, apdorotas 1,2 ekvivalento druskos rūgšties etanolyje, suformuoja chlorhidratą.

15

Išeiga: 66 % (po perkristalizavimo iš vandens).

Lydymosi temperatūra: 262,8°C.

20

$C_{12}H_{13}N_3O_2 \cdot HCl$ analizė, %;

apskaičiuota: C 53,84 H 5,27 N 15,70 Cl 13,24

gauta: 54,22 5,29 15,74 13,12

12. 2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-6-metilbenzamido chlorhidratas.

25

Šis junginys gaunamas anksčiau aprašytu 11 pvz. būdu iš 2 g etil-2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-6-metilbenzoato (gaunamo taip pat, kaip ir 1. C. 4. pavyzdyje) ir 12 ml skysto amoniako. Po to mišinys 60°C 24 valandas

30 šildomas ir sumažintame slėgyje išgarinamas. Be ankstinio apdorojimo amidas paveikiamas etanolio-di-
etilo eterio mišinyje 1,1 ekvivalento druskos rūgšties. Chlorhidratas perkristalizuojamas iš tetrahidrofurano.

35

Išeiga: 49 %.

Lydimosi temperatūra: 164,8°C, amorfinio ir kristalinio produktų mišinys.

$C_{12}H_{13}N_3O_2 \cdot HCl$ analizė, %:

5

apskaičiuota: C 53,84 H 5,27 N 15,70 Cl 13,24

gauta: 52,55 5,30 15,35 13,92

13. N,2-dihidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzamido monohidratas - chlorhidratas.

- 10 Į 4,1 g (25 milimoliai) hidroksilamino sulfato ir 25 g gabalinio ledo mišinį lašinamas 5 g (125 milimoliai) natrio hidroksido, esančio 15 ml vandens, tirpalas. Kai temperatūra tampa lygi 0°C, pridedama 0,5 g kieto natrio, o vėliau 6,15 (25 milimoliai) etil-2-hidroksi-3-
15 [(1H-imidazol-4-il)metil] benzoato. Reakcijos mišinys, visiškai ištirpintas, neutralizuojamas 20,8 ml vandeniniu 6N druskos rūgšties tirpalu. Gautos baltos nuosėdos filtruojamos, perplaunamos vandeniu ir chromatografiškai išvalomos per silikagelį, eliuentas: di-
20 chlormetano-metanolio-acto rūgšties-vandens mišinys (76:20:2:2). Gautas acetatas, išgarinus tirpiklius, atskiedžiamas 30 ml vandens, į kurį pridedama 5 ml koncentruotos druskos rūgšties. N,2-dihidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzamido chlorhidratas nusodi-
25 namas monohidrato pavidalu. Gaunama 4,8 g švaraus produkto.

Išeiga: 55 %.

- 30 Lydimosi temperatūra: 240°C (skyla).

$C_{11}H_{11}N_3O_3 \cdot HCl$ analizė, %:

apskaičiuota: C 45,92 H 4,90 N 14,61 Cl⁻ 12,32

gauta: 46,33 4,63 14,69 12,57

Etil-2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzoatas, naudojamas kaip pradinė medžiaga, yra gaunamas pagal metodą, kuris aprašytas Europos patento Nr. 269 599 paraiškos 7 pavyzdyje.

5

14. 2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-4-metilbenzamidai.

Šis junginys gaunamas anksčiau aprašytu 2 pvz. būdu iš metil-2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-4-metilbenzoato (gaunamo taip pat, kaip ir 1. C. 5. pavyzdyje). Reakcijos produktas chromatografiškai išvalomas per silikagelį, eliuentas: dichlormetano-metanolio-amonio oksido hidrato mišinys (95:5:0,5).

15

Išeiga: 44 %.

Lydomosi temperatūra: 172-178°C (iš dietilo eterio).

20

$C_{12}H_{13}N_3O_2$ analizė, %:

apskaičiuota: C 62,33 H 5,62 N 18,18

gauta: 62,42 5,61 18,08

15. 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)pentil] benzamido chlorhidratas.

25

Šis junginys gaunamas anksčiau aprašytu 5 pvz. būdu iš etil-2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)pentil] benzoato (gaunamo pagal 1. A. 3.pavyzdį). Išgarinus tirpiklį, gautas likutis ištirpinamas 2,5N druskos rūgšties, esančios etanolyje, tirpale, ir 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)pentil] benzamido chlorhidratas, pridant dietilo eterį, nusodinamas.

30

Išeiga: 50 %.

35

BMR spektras (DMSO) δ : 0,83 (3H, t), 1,08-1,34 (4H, m), 3,3-3,5 (2H, m), 4,44 (1H, t), 6,82 (1H, s), 7,37-7,40 (2H, s+d), 7,82 (1H, d), 8,97 (1H, s).

5 Tokiu pačiu būdu yra gaunami žemiau pateikiami junginiai:

16. 2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-N,N-dimetilbenzamidai.

10

Lydimosi temperatūra: 208°C.

$C_{13}H_{16}N_3O_2$ analizė, %;

apskaičiuota: C 63,67 H 6,12 N 17,14

gauta: 63,58 6,06 17,09

15

17. 2-hidroksi-N-(2-hidroksietil)-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzamido chlorhidratas.

Lydimosi temperatūra: 200,6°C.

20

$C_{13}H_{15}N_3O_3 \cdot HCl$ analizė, %:

apskaičiuota: C 52,44 H 5,38 N 14,12

gauta: 52,49 5,36 13,98

25

5 pavyzdys. 1-[(1H-imidazol-4-il)alkil] benzamidų, atitinkančių (I) formulę, gavimas, reaguojant (IV) formulę atitinkantiems esteriams su azotą turinčiais ir (III) formulę atitinkančiais junginiais.

30

1. 3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-2-metoksibenzamido chlorhidratas.

0°C temperatūroje ataušinama 3,1 g (13,4 milimoliai) 3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-2-metoksibenzoinės rūgšties

(gaunamos taip pat, kaip ir 2. B. 1. pavyzdyje) suspensijos ir 4,06 g (40,2 milimoliai) trietilamino, esančio 30 ml sauso dichlormetano. Pridedama 4,36 g (40,2 milimoliai) etilchlorformiato, ištirpinto 10 ml sauso dichlormetano. Po papildymo pusę valandos maišoma 0°C, o po to dar pusę valandos kambario temperatūroje. Po to per visą naktį per reakcijos mišinį leidžiamos išdžiovinotos kalio hidroksidu amoniako dujos. Po to mišinys pusę valandos šildomas su grįžtamuoju šaldytuvu, tirpiklis sumažintame slėgyje išgarinamas ir likutis chromatografiškai išvalomas per silikagelį, eliuentas: dichlormetano-metanolio-amonio hidroksido mišinys (89:10:1). Gaunama 2,9 g 3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-2-metoksibenzamido, kuris kristalizuojamas iš acetonitrilo.

Išeiga: 95 %.

Amidas, apdorotas 1,2 ekvivalento druskos rūgšties etanolyje, suformuoja chlorhidratą.

Lydimosi temperatūra: 160,5°C (iš izopropilo spirito).

$C_{12}H_{13}N_3O_2 \cdot HCl$ analizė, %:

apskaičiuota:	C	53,84	H	5,27	N	15,73
gauta:		53,94		5,30		15,61

Tokiu pačiu būdu yra gaunami žemiau pateikiami junginiai:

2. 3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-2-H-propoksibenzamidas.

Šis junginys gaunamas iš 3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-2-H-propoksibenzoinės rūgšties (gautos taip pat, kaip ir 2. B. 2. pavyzdyje).

Išeiga: 52 %.

Lydimosi temperatūra: 161°C.

5 $C_{14}H_{17}N_3O_2$ analizė, %:

apskaičiuota: C 64,86 H 6,56 N 16,22

gauta: 64,93 6,60 16,14

6 pavyzdys. 1-[(1H-imidazol-4-il)alkil] benzamidų, atitinkančių (I) formulę, gavimas, hidrolizuojant (V) formulę atitinkančius 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)alkil] benzonitrilus.

1. 2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzamidas.

15 13,1 g (66 milimoliai) 2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzonitrilo (gaunamo taip pat, kaip ir 3. 1. pavyzdyje), esančio 50 ml vandeninio sieros rūgšties, tirpalo (80 % tūrio), maišoma iki visiškai ištirpsta. Po to 3 valandas 65°C temperatūroje šildoma. Reakcijos
20 mišinys išpilamas ant ledo ir neutralizuojamas natrio bikarbonato tirpalu. Filtruojama ir filtratas daug kartų ekstrahuojamas etilacetatu. Organinės fazės plaunamos prisotintu vandeniniu natrio chlorido tirpalu, džiovinamos natrio sulfatu ir sumažintame slėgyje išgarinamos. Likutis chromatografiškai išvalomas per silikagelį, eliuentas: dichlormetano-metanolio-amonio oksido hidrato mišinys (84:15:1). Gaunama 9,8 g 2-hidroksi-3-[(1H-imidazol-4-il)metil] benzamido, kuris
25 yra identiškas gautam pavyzdyje.

30

4.1. Išeiga: 68 %.

2. 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)etil] benzamidas.

1,07 g (5 milimoliai) 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)etil] benzonitrilo (gaunamo taip pat, kaip ir 3. 2. pavyzdyje), esančio 4 ml vandeninio sieros rūgšties tirpalo (80 % tūrio), suspensija 65°C 3 valandas maišoma.

5 Po to reakcijos mišinys išpilamas ant ledo ir neutralizuojamas natrio bikarbonatu. Daug kartų ekstrahuojama etilacetatu. Organinės fazės džiovinamos natrio sulfatu, o tirpiklis sumažintame slėgyje išgarinamas. Likutis atskiedžiamas 50 ml 6N vandeninio

10 druskos rūgšties tirpalo, o po to neutralizuojamas 1N-vandeniniu natrio hidroksido tirpalu. Susidarę nuosėdos nufiltruojamos, perplaunamos vandeniu ir dietilo eteriu ir džiovinamos vakuume. Gaunama 0,7 g 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)etil] benzamido, kuris praktiškai yra

15 švarus. Išeiga: 70 %. Šio produkto chlorhidratas yra identiškas 4. 5. pavyzdyje gautam produktui.

3. 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)metil] benzamido chlorhidratas.

20 Pridedama 2 g 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)metil] benzonitrilo (gaunamo taip pat, kaip ir 3. 1. pavyzdyje) ir 4 ml vandens 40 ml metanolio, kuris -10°C temperatūroje iš anksto buvo prisotintas druskos rūgšties

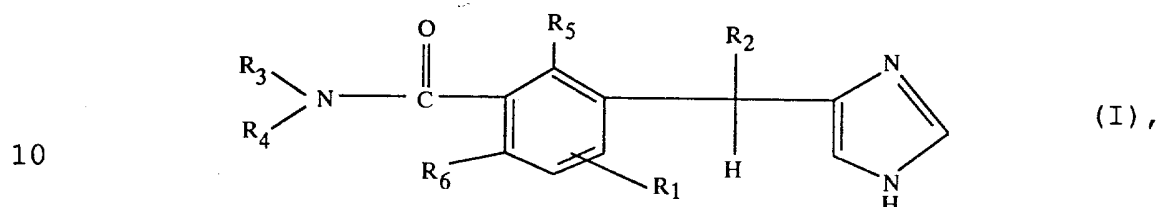
25 dujomis. Mišinys kambario temperatūroje 24 valandas maišomas. Po to tirpalas sumažintame slėgyje sukonzentruojamas ir likutis 75°C temperatūroje 3 valandas šildomas. Po to likutis du kartus perkristalizuojamas iš vandens. Gaunama 1,5 g 2-hidroksi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)metil] benzamido chlorhidrato, kuris yra identiškas

30 gautam 4. 1. pavyzdyje produktui.

Išeiga: 59 %.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

Pakeisti 1-(1H-imidazol-4-il)alkil-benzamidai, jų opti-
niai izomerai ir jų raceminiai mišiniai, atitinkantys
5 bendrą formulę:



kurioje

15

R_1 , R_2 - kurie gali būti identiškai arba skirtingi,
kiekvienas iš jų yra vandenilio atomas arba alkilo
radikalas,

20

R_3 - yra vandenilio atomas, alkilo arba hidroksialkilo
radikalas, amino arba hidroksilo grupė,

R_4 - yra vandenilio atomas arba alkilo radikalas arba

25

R_3 , R_4 paimti kartu su azoto atomu, su kuriuo jie yra
sujungti, yra heterociklinis radikalas, išrinktas iš
pirolidino, piperidino ir morfolino radikalų,

30

R_5 ir R_6 - kurie gali būti identiškai arba skirtingi,
kiekvienas iš jų yra vandenilio atomas, hidroksilo
grupė, alkilo arba alkoksilo radikalas, be to, bent
vienas iš R_5 ir R_6 radikalų turi kitą reikšmę, nei
vandenilio atomas, o visi alkil- arba alkoksi- ra-
dikalai turi nuo 1 iki 4 anglies atomų, o taip pat jų
35 rūgščių prijungimo druskos, kurios, sergant išeminėmis
ir neurologinėmis ligomis, yra gydymo priemonės.