СОЮЗ СОВЕТСКИХ СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1169534 A

(51) 4 C 07 D 401/04, 409/04, 233/64, 213/89, 293/10 // A 61 K 31/415

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

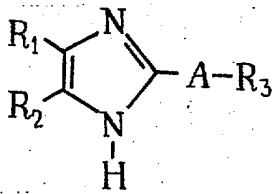
[illegible] 13 13 [illegible]

(21) 3468675/23-04
(62) 3337053/23-04
(22) 30.07.82
(23) 24.07.81
(31) 5715/80
(32) 25.07.80
(33) CH
(46) 23.07.85. Бюл. № 27
(72) Альфред Саллманн (CH)
(71) Циба-Гейги, АГ (CH)
(53) 547.784.2.07(088.8)
(56) 1. Патент США № 3940486, кл. 424-263, опубл. 1976.

2. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. М., "Химия", 1965, с. 683-685.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИЗАМЕЩЕННЫХ ИМИДАЗОЛОВ ИЛИ ИХ СОЛЕЙ С ОСНОВАНИЕМ.

(57) Способ получения производных тризамещенных имидазолов общей формулы



где R_1 и R_2 - фенил, каждый замещенный низшим алкокси;

A - низший алкилен или низший алкилиден;

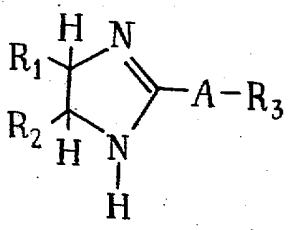
R_3 - карбокси, низший алкоксикарбонил или карбамоил; или где один из остатков R_1 и R_2 - пиридил или 1-оксидопиридил, а другой - фенил или замещенный низшим алкокси, окси или галогеном фенил;

A - низший алкилен, низший алкилиден, низший алкенилиден или циклопентилиден;

R_3 - карбокси, низший алкоксикарбонил или низший алканоилоксинизший алкоксикарбонил; или где один из остатков R_1 и R_2 - пиридил или 1-оксидопиридил, а другой - тиенил;

A - низший алкилиден; R_3 - низший алкоксикарбонил с тем условием, что если A - этилиден, а R_3 - карбокси или соответственно карбамоил, оба остатка R_1 и R_2 не могут одновременно означать п-метоксифенил,

или их солей с основаниями, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что соединение общей формулы



где R_1-R_3 и A имеют указанные значения,

дегидрируют 2,3-дихлор-5,6-дициано--1,4-бензохиноном или 2,3,5,6-тетрахлор-п-бензохиноном или п-бензохиноном или палладием на угле и выделяют в свободном виде или в виде солей с основаниями или если R_3 - карбоксил, при желании выделяют в виде сложных эфиров или в виде амидов, или же, если один из остатков R_1 и R_2 - пиридил, при желании выделяют в виде пиридин-N-оксида.

(19) SU (11) 1169534 A

Изобретение относится к способу получения новых производных тризамещенных имидазолов, которые могут найти применение в медицине в качестве противовоспалительных средств.

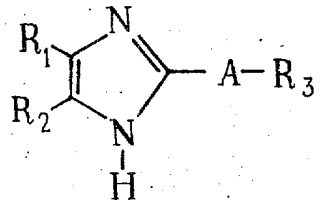
Известны производные имидазола, которые имеют в положении 2 имидазольного кольца в основном алкильные или циклоалкильные заместители, проявляющие противовоспалительные свойства и предназначенные для системного применения [1].

Однако указанные соединения не предназначены для наружного применения.

Известен способ дегидрирования гетероциклических систем в присутствии палладия на угле или производных бензохинона нагреванием в среде органического растворителя [2].

Цель изобретения - разработка на основе известного метода способа получения новых производных тризамещенных имидазолов, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Поставленная цель достигается тем, что согласно способу получения производных тризамещенных имидазолов формулы



(I)

где R_1 и R_2 - фенил, каждый замещенный низшим алкокси;

A - низший алкилен или низший алкилиден;

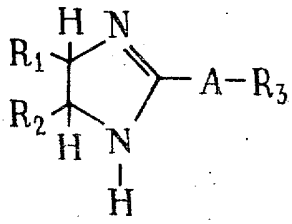
R_3 - карбокси, низший алкоксикарбонил или карбамоил, или где один из остатков R_1 и R_2 - пиридил или 1-оксидопиридил, а другой - фенил или замещенный низшим алкокси, окси или галогеном фенил;

A - низший алкилен, низший алкилиден, низший алкенилиден или циклопентилиден;

R_3 - карбокси, низший алкоксикарбонил или низший алканоилоксинизший алкоксикарбонил, или где один из остатков R_1 и R_2 - пиридил или 1-оксидопиридил, а другой - тиенил;

A - низший алкилиден;

R_3 - низший алкоксикарбонил с тем условием, что если A - этилиден, а R_3-карбокси или соответственно карбамоил, оба остатка R_1 и R_2 не могут одновременно означать п-метоксифенил, или их солей с основаниями, соединение общей формулы:



(II)

где R_1-R_3 и A имеют указанные значения,

дегидрируют 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном или 2,3,5,6-тетрахлор-п-бензохиноном или п-бензохиноном или палладием на угле и выделяют в свободном виде или в виде солей с основаниями или если R_3 - карбоксил при желании выделяют в виде сложных эфиров или амидов, или же если один из остатков R_1 и R_2 - пиридил, при желании выделяют в виде пиридин-N-оксида.

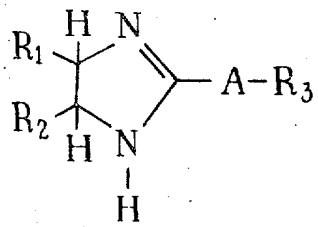
Пиридилом является 3-или 4-пиридил, 1-оксидо-пиридилом является 1-оксидо-3-пиридил или 1-оксидо-4-пиридил.

Фенилом, замещенный низшим алкокси является 3-или 4-метокси-фенил или 3,4-диметоксифенил. Галогеном является, например, хлор. Низшим алкокси является метокси-этокси.

Низшим алкиленом является, например, метилен, этилен, 1,3-пропилен.

Низшим алкиленом является например, этилиден, 2,2-пропилиден. Низшим алкиленом является бутенилиден. Соли соединений формулы I в случае R_3-карбокси являются солями с основаниями.

Соединения формулы I получают дегидрированием соединения формулы II



и если желательно, получаемое согласно изобретению свободное соединение переводят в соль или получаемую согласно изобретению соль переводят в свободное соединение.

Дегидрирование соединений формулы II проводят известным методом, как правило, при повышенной темпера-

туре, например, в температурном интервале 100-300°С, при применении дегидрирующего средства. В качестве таких средств применяют палладий на угле или п-бензохиноны, например, тетрахлор-п-бензохинон или 2,3-дихлор--5,6-дициано-п-бензохинон.

Получаемое согласно изобретению соединение может обычным образом переводиться в другое соединение формулы I. Так, в получаемых согласно изобретению соединениях формулы I свободные и этерифицированные карбоксигруппы R_3 можно превращать одну в другую.

Свободная карбоксильная группа R_3 может, например, обычным образом в присутствии кислого катализатора этерифицироваться в этерифицированную карбоксильную группу R_3.

Этерифицированная карбоксильная группа может быть, в свою очередь, переведена в свободную карбоксильную группу или соответствующую соль щелочного металла.

Далее, соединения с этерифицированной карбоксильной группой могут быть получены обработкой соответствующих щелочных солей диалкилсульфатом в среде диметилформамида.

Соединения с R_3 карбамоил могут быть переведены в соответствующие соединения с R_3-карбокси-щелочным гидролизом.

Алкоксиарильные соединения могут быть расщеплены до соответствующих ароматических спиртов гидролизом в присутствии кислот Льюиса, таких как бортрибромид.

Новые соединения формулы I и их фармацевтически применяемые соли при локальном применении обладают выраженным противовоспалительным действием.

Так, противовоспалительные свойства могут быть доказаны, например, путем подавления ушного отека крысы, индуцированного кротоновым маслом, у нормальных крыс в области дозировки 1-100 мг/мл.

Уменьшающее интенсивность воспаления действие может показываться также в тесте торможения дерматита ультрафиолетовыми лучами на морских свинках с помощью теста торможения дерматита, вызванного кротоновым маслом, на кроликах, смотря по обстоятельствам, в области дозировки 0,01-1,0% г/г при локальной аппликации соответствующего раствора. Далее, соединения согласно изобретению в тесте торможения гиперплазии на морских свинках показывают в области дозировки 0,01-1,0% г/г при локальном применении выраженное тормозящее действие. Кроме того, вещества подвергались проверке на активность на людях. В растворном тесте кожного сужения сосудов в области дозировки $1 \cdot 10^{-5}$ - $1 \cdot 10^{-1}$ г/г мог устанавливаться значительный эффект сужения сосудов.

Кроме того, соединения отличаются эффектом против некоторых вирусных штаммов. Так, например, при экспериментах на морских свинках, которые были заряжены HVH2/Angelotti, после двухразовой ежедневной аппликации внутривлагалищно через 5 дней по 0,1 мл геля с 0,2%-ной концентрацией устанавливается быстрая регрессия вызванных с помощью Herpes genitalis симптомов. Поэтому соединения формулы I могут быть использованы в качестве лечебных средств, в особенности наружных (локальных) кожновоспалительных средств для лечения воспалительных дерматов кожного генеза, как при легких кожных раздражениях, контактных дерматитах, сыпях, ожогах, а также в качестве противовоспалительных средств слизистой оболочки для лечения воспалений слизистой оболочки, например глаз, носа, губ, рта, генитальной и анальной областей. Далее, соединения могут применяться в качестве солнцезащитного средства, а также в качестве антивирусного средства, например антилишайного.

Фармакологические исследования новых соединений дали (на подопытных крысах) в ходе опыта с отеком уха следующие значения, мг/мл:

Этиловый эфир 2-/ /4(5)-фенил-5(4)- -(3-пиридил)-имидазол-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты	18
Этиловый эфир 2-/4-(5)-фенил-5(4)-(1--оксидо-3-пиридил)--имидазол-2-ил/2-метилпропионовой кислоты	13
Этиловый эфир 2-/4(5)--(п-метоксифенил)--5(4)-(3-пиридил)-	

-имидазол-2-ил/-2--метилпропионовой кислоты	18
2-/4(5)-фенил-5(4)--(3-пиридил)-имидазол-2-ил/-1-карбоксициклопентан	21
Этиловый эфир 2-/ /4(5)-(n-хлорфенил)--5(4)-(1-оксидо-3--пиридил)-имидазол--2-ил/-2-метилпропионовой кислоты	20
Этиловый эфир 2-/ /4(5)-фенил-5(4)-(3--пиридил)-имидазол--2-ил/-2-аллил-уксусной кислоты	15
Этиловый эфир 2-/ /4(5)-фенил-5(4)--(3-пиридил)-имидазол-2-ил/-уксусной кислоты	17
Пивалоилоксиметиловый эфир 2-/4(5)-(3--пиридил)-имидазол-2--ил/2-метилпропионовой кислоты	12
Этиловый эфир 2-/4, 5-бис-(n-метоксифенил)-имидазол-2-ил/ /-2-метилпропионовой кислоты	>25
Этиловый эфир 2-/4(5)--(2-тиенил)-5(4)-(3--пиридил)-имидазол--2-ил/-2-метилпропионовой кислоты	31
2-/4(5)-фенил-5(4)--(3-пиридил)-имидазол-2-ил/-уксусная кислота	>25

Пример 1. Смесь 1,8 г амида 2-/транс-4,5-(p-метоксифенил)-4,5-дигидроимидазолин-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты и 2,0 г 2,3-дихлор-5,6--дициан-1,4-бензохинона в 60 мл безводного диоксана нагревают при температуре дефлегмации в течение 5 ч. Охлаждают, фильтруют и концентрируют фильтрат при пониженном давлении и 40°C до сухого остатка. Остаток растворяют в 50 мл этилацетата. Этилацетатный раствор промывают 20 мл воды, два раза 2н.раствором карбоната натрия по 20 мл и еще раз 20 мл воды, сушат над сульфатом магния. Фильтруют через слой силикагеля и при пониженном давлении и 40°C упаривают до сухого остатка. Амид 2-/4,5-бис-(p--метоксифенил)-имидазол-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты кристаллизуется из смеси этанол - вода. Выход 0,3 г (18%).

Исходное соединение можно получить следующим образом. Раствор 2,7 г d--1-1,2-бис-/4-метоксифенил/-этилендиамина и 1,6 г моноамида моноэтилового эфира диметилмалоновой кислоты в 40 мл дифенилового эфира нагревают в течение 3 ч до 150°C. Образовавшийся этиловый спирт отгоняют. Затем охлаждают, выливают на 100 мл воды и высадившееся масло экстрагируют два раза 100 мл эфира. Объединенные органические фазы промывают с 50 мл воды, высушивают над сульфатом магния и при 11 торр и 30°C выпаривают до сухого остатка и при 0,1 торр и 60°C освобождают от остаточного дифенилового эфира. Амид 2-/транс-4,5-(p--метоксифенил)-4,5-дигидроимидазол--2-ил/-2-метилпропионовой кислоты получают в виде масла и сразу дальше вводят в реакцию взаимодействия.

Пример 2. Аналогично примеру 1 получают следующие соединения. Этиловый эфир-2-/4(5)-(n-метоксифенил)-5(4)-(3-пиридил)-имидазол-2-ил/--2-метилпропионовой кислоты, т.пл. 126-128°C. Этиловый эфир 2-/4(5)-фенил-5(4)-(3-пиридил)-имидазол-2-ил/--2-метилпропионовой кислоты, т.пл. 134-136°C, выход 0,5 г (27%). Этиловый эфир 2-/4(5)-фенил-5(4)-(1-оксидо-3-пиридил)-имидазол-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты, т.пл. 82-85°C, выход 0,5 г (15%). Этиловый эфир 2-/ /4(5)-фенил-5(4)-3-пиридил)-имидазол--2-ил/-пропионовой кислоты, т.пл.131-133°C, выход 0,6 г (19%). Этиловый эфир 2-/4(5)-фенил-5(4)-(3-пиридил)--имидазол-2-ил/-уксусной кислоты, т.пл. 126-129°C, выход 0,95 г (31%). Этиловый эфир 2-/4(5)-(м-метоксифенил)-5(4)-(3-пиридил)-имидазол-2-ил/--2-метилпропионовой кислоты, т.пл. 135-137°C, выход 0,4 г (25%). Этиловый эфир 2-/4(5)-(3,4-диметоксифенил)-5(4)-(3-пиридил)-имидазол-2--ил/-2-метилпропионовой кислоты, т.пл. 144-146 C, выход 0,5 г (27%). Этиловый эфир 2-/4(5)-(n-хлорфенил)--5(4)-(3-пиридил)-имидазол-2-ил/-2--метилпропионовой кислоты, т.пл.161-163°C, выход 1,46 г (79%). Этиловый

эфир 2-/4(5)-фенил-5(4)-(4-пиридил)--имидазол-2-ил/-метилпропионовой кислоты, т.пл. 210-212°С, выход 1,27 г (38%). Этиловый эфир 2-/4(5)-фенил--5(4)-(3-пиридил)-имидазол-2-ил/-пропионовой кислоты, т.пл. 131-133°С, выход 2,8 г (87%). Этиловый эфир 2-//4(5)-фенил-5(4)-(1-оксидо-3-пиридил)-имидазол-2-ил/-2-метилмасляной кислоты, т.пл. 101-104°С, выход 2,6 г (74%). Этиловый эфир 2-/4(5)-бис-(п--метоксифенил)-имидазол-2-ил/-уксусной кислоты, т.пл. 131-132°С, выход 0,27 г (14%). Этиловый эфир 2-/4(5)--бис-(п-метоксифенил)-имидазол-2-ил/ /-2-метил-пропионовой кислоты, т.пл. 128-132°С, выход 1,3 г (68%). Натриевую соль 2-/4(5)-фенил-5(4)-(3-пиридил)-имидазол-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты, как гидрат, т.пл. 273-276°С, выход 2,7 г (82%). Натриевую соль моногидрата 2-/4,5-бис-(п-метоксифенил)-имидазол-2-ил/-уксусной кислоты, т.пл. 187-190°С, выход 0,34 г (18%). 2-/4(5)-фенил-5(4)-(1--оксидо-3-пиридил)-имидазол-2-ил/--2-метилпропионовую кислоту, т.пл. 178-180°С, выход 2,9 г (91%). Метиловый эфир 2-/4(5)-фенил-5(4)-(1-оксидо-3-пиридил)-имидазол-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты, как моногидрат, т.пл. 96-98°С, выход 2,96 г (88%). Этиловый эфир 2-/4(5)-фенил--5(4) - (1-оксидо-4-пиридил)-имидазол--2-ил/-2-метилпропионовой кислоты, т.пл.164-166°С, выход 1,38 г (79%). Этиловый эфир-гемигидрат-2-/4(5)-фенил-5(4)-(1-оксидо-3-пиридил)-имидазол-2-ил/пропионовой кислоты, т.пл. 145-148°С, выход 1,98 г, (59%). 1-//4(5)-фенил-(5(4)-(1-оксидо-3-пиридил)-имидазол-2-ил/-1-карбэтоксипикпопентан, т.пл. 153-156°С, выход 0,4 г (23%). Этиловый эфир 2-/4(5)-(п-хлорфенил)-5(4)-(1-оксидо-3-пиридил)-имидазол-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты, т.пл. 137-140°С, выход 1,5 г (79%). Этиловый эфир 2-/4(5)-(п-гидроксифенил)-5(4)-(3)-пиридил)-имидазол-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты, т.пл. 186-187°С, выход 2,4 г (68%). Метиловый эфир 2-/4,5-бис-(п-метоксифенил)-имидазол-2-ил/пропионовой кислоты, т.пл. 124-127°С, выход 1,5 г (84%). Метиловый эфир 2-/4(5)-фенил--5(4)-(3-пиридил)-имидазол-2-ил/-2--метилпропионовой кислоты, т.пл.158-162°С, выход 2,3 г (74%). Пивалоилоксиметиловый эфир 2-/4(5)-фенил-5(4)--(3-пиридил)-имидазол-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты, т.пл. 143-145°С, выход 1,8 г (87%). 2-/4,5-бис-(п-метоксифенил)-имидазол-2-ил/-уксусную кислоту, ИК (КВг): 3500 (шир.), 1760 $см^{-1}$, т.пл. 159-161°С, выход 1,2 г (75%). Амид 2-/4,5-бис-(п-метоксифенил)-имидазол-2-ил/-уксусной кислоты, ИК (КВг): 1670 $см^{-1}$, т.пл. 119-121°С, выход 1,8 г (53%). 2-/4(5)--фенил-5(4)-(3-пиридил)-имидазол-2--ил/-уксусную кислоту, т.пл. 129-131°С, выход 1,9 г (69%). Амид 2-//4(5)-бис-(п-метоксифенил)-имидазол--2-ил/2-метилпропионовой кислоты, ИК (КВг): 1670 $см^{-1}$, т.пл. 128-130°С, выход 1,5 г (83%). Этиловый эфир 2-//4(5)-(2-тиенил)5(4)-(3-пиридил)-имидазол-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты, т.пл. 134-135°С, выход 1,0 г (62%) Этиловый эфир 2-/4(5)-фенил-5(4)-(3--пиридил)-имидазол-2-ил/-2-аллил-уксусной кислоты, т.пл. 106-108°С. 1--/4(5)-фенил-5(4)-(3-пиридил)-имидазол-2-ил/-карбэтокси-циклопентан, т.пл. 115-117°С.

Пример 3. Раствор этилового эфира 2-/4(5)-фенил-5(4)-(3-пиридил)--имидазол-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты (3,32 г) в 20 мл метанола смешивают с 40 мл 0,5 н. раствора едкого натра. Раствор перемешивают 4 ч при комнатной температуре и упаривают при пониженном давлении и при 40°С. Остаток смешивают с 50 мл метиленхлорида и отфильтровывают желтоватые кристаллы. Натриевая соль 2-/4(5)-фенил-5(4)-(3-пиридил)-имидазол-2-ил/--2-метилпропионовой кислоты (как гидрат) плавится при 273-276°С.

Аналогичным образом получают моногидрат натриевой соли 2-(4(5)-(п-метоксифенил)-имидазол-2-ил/-уксусной кислоты, т.пл. 187-190°С, исходя из этилового эфира 2-/4(5)-бис-(п-метоксифенил)-имидазол-2-ил/-уксусной кислоты.

Пример 4. Раствор 0,9 г этилового эфира 2-/4(5)-фенил-5(4)-(1--оксидо-3-пиридил)-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты в 10 мл метанола при перемешивании смешивают с 3,0 мл 1 н. раствора натриевой щелочи. Раствор в течение 15 ч перемешивают при комнатной температуре и при 11 мм рт.ст. и при 40°С освобождают от метанола. Остаток смешивают с

20 мл воды и желтый раствор экстрагируют 20 мл хлороформа. Затем отделяют водную фазу и при 0°С подкисляют 2 н. раствором соляной кислоты. Прозрачный раствор еще раз экстрагируют 10 мл хлороформа. Затем водную фазу при 11 мм рт.ст. и при 40°С упаривают до сухого остатка. Белый кристаллический остаток сушат при 0,1 торр и при комнатной температуре в течение 20 ч. 2-/4(5)-фенил-5(4)-(1-оксидо-3-пиридил)-имидазол-2-ил/-2-метилпропионовая кислота плавится при 178-180°С.

Пример 5. Раствор 5,9 г этилового эфира 2-/4(5)-фенил-5(4)-(3-пиридилимидазол-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты в 120 мл метиленхлорида охлаждают до 0-5°С и смешивают с 3,5 г м-хлорпербензойной кислоты. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем желтый раствор дважды промывают 2 н. раствором бикарбоната калия по 20 мл и с 30 мл воды, сушат над сульфатом магния и при 40°С и пониженном давлении сгущают. Остаток растворяют в небольшом количестве метанола. После добавления воды кристаллизуется этиловый эфир 2-/4(5)-фенил-5(4)-(1-оксидо-3-пиридил)-имидазол-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты в виде моногидрата. Т.пл. 82-85°С.

Аналогичным образом получают. Этиловый эфир 2-/4(5)-(2-тиенил)-5(4)-(1-оксидо-3-пиридил)-имидазол-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты, т.пл. 134-135°С. Моногидрат метилового эфира 2-/4(5)-фенил-5(4)-(1-оксидо-3-пиридил)-имидазол-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты, т.пл. 96-98°С (из смеси метанол - вода). Этиловый эфир 2-/4(5)-фенил-5(4)-(1-оксидо-4-пиридил)-имидазол-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты, т.пл. 164-166°С (из этилацетата), исходя из этилового эфира 2-/4(5)-фенил-5(4)-(4-пиридил)-имидазол-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты.

Полугидрат этилового эфира 2-/4(5)-фенил-5(4)-(1-оксидо-3-пиридил)-имидазол-2-ил/-пропионовой кислоты, масло, исходя из этилового эфира 2-/4(5)-фенил-5(4)-(3-пиридил)-имидазол-2-ил/-пропионовой кислоты.

Вычислено, %: С 63,79; Н 5,38; N 11,43.

$C_{19}H_{19}N_3O_3 \cdot 1/2H_2O$.

Найдено, %: С 64,07; Н 5,76; N 11,77.

1-/4(5)-фенил-5(4)-(1-оксидо-3-пиридил)-имидазол-2-ид/-1-карбэтоксициклопентан, масло выход 1,3 г (69%) (исходный продукт 1-/4(5)-фенил-5(4)-(3-пиридил)-имидазол-2-ил/-1-карбэтокси-циклопентан).

Вычислено, %: С 69,19; Н 6,68; N 11,0; H_2O 0,64.

$C_{22}H_{22}N_3O_3$.

Найдено, %: С 68,9; Н 6,4; N 10,5; H_2O:0,6.

Этиловый эфир 2-/4(5)-(n-хлорфенил)-5(4)-(1-оксидо-3-пиридил)-имидазол-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты, т.пл. 137-140°С (из смеси метиленхлорид-петролейный эфир) выход 1,5 г (77%), исходя из этилового эфира 2-/4(5)-(n-хлорфенил)-5(4)-(3-пиридил)-имидазол-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты.

Пример 6. Раствор 1,3 г этилового эфира 2-/4(5)-(n-метоксифенил)-5(4)-(3-пиридил)-имидазол-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты в 50 мл метиленхлорида в атмосфере азота при перемешивании и при -70°С капельным образом в течение 3 мин смешивают с раствором 4,7 г бортрибромида в 20 мл метиленхлорида. Смесь перемешивают при -70°С в течение 30 мин. Затем удаляют охлаждающую баню и перемешивают до тех пор, пока температура не достигает 25°С. После этого белую суспензию выливают на 50 мл смеси льда с водой и перемешивают. Водную фазу отделяют, дважды экстрагируют метиленхлоридом по 20 мл и с 2 н. раствором карбоната натрия устанавливается pH 8. Высадившиеся кристаллы дважды экстрагируют этилацетатом по 30 мл. Объединенные этилацетатные фазы сушат над сульфатом магния и при пониженном давлении упаривают до сухого остатка. Остаток кристаллизуют из смеси этилацетат-эфир. Получают 0,3 г (30%) этилового эфира 2-/4(5)-(n-гидроксифенил)-5(4)-(3-пиридил)-имидазол-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты, т.пл. 186-187°С.

Пример 7. 100 мл насыщенного газообразным хлористым водородом безводного метанола смешивают с 5,0 г 2-(4,5-бис-(n-метоксифенил)-имидазол-2-ил/-пропионовой кислоты. Смесь нагревают 15 ч при кипении, охлаждают и при пониженном давлении упаривают

до сухого остатка. Остаток смешивают с 10 мл воды и с помощью водного концентрированного аммиачного раствора делают щелочным. Экстрагируют дважды этилацетатом по 40 мл и органическую фазу промывают при 5 °С 20 мл 2н. раствора бикарбоната калия и 20 мл воды, сушат ее над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении до сухого остатка. Получают 3,3 г (65%) метилового эфира 2-/4(5)-бис-(n-метоксифенил)-имидазол-2-ил/пропионовой кислоты, (эфир-петролейный эфир) т.пл. 124-127 °С.

Пример 8. Раствор 3,52 г калиевой соли 2-/4(5)-фенил-5(4)-(3-пиридил)-имидазол-2-ил/-пропионовой кислоты в 30 мл безводного диметилформамида при 80 °С и при перемешивании смешивают с 3,0 г диэтилсульфата. Смесь при 80 °С перемешивают 15 мин, охлаждают и выливают на смесь льда с водой. Высадившееся масло растворяют в этилацетате и органическую фазу дважды экстрагируют с 2н. раствором бикарбоната калия, сушат над сульфатом магния и при пониженном давлении упаривают до сухого остатка. Этиловый эфир 2-/4(5)-фенил-5(4)-(3-пиридил)-имидазол-2-ил/пропионовой кислоты кристаллизуют из эфира, т.пл. 158-162 °С, выход 2,7 г (79%).

Пример 9. Суспензию 3,5 г моногидрата натриевой соли 2-/4(5)-фенил-5(4)-(3-пиридил)-имидазол-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты в 50 мл безводного диметилформамида при пропускании азота и перемешивании при комнатной температуре капельным образом смешивают с 2,5 г пивалоилоксиметилиодида. Смесь перемешивают 15 ч при комнатной температуре и затем при 11 мм рт.ст. упаривают до сухого остатка. Остаток распределяют между 20 мл воды и 50 мл этилацетата. Органическую фазу отделяют, сушат над сульфатом магния и при 11 торр сгущают до сухого остатка. Остаток хроматографируют на 300 г силикагеля. Фракции 1-15, элюированные смесью хлороформ-этилацетат (95:5) по 300 мл, выбрасывают. Фракции 16-26, элюированные смесью хлороформ-этилацетат (80:20) по 300 мл, объединяют и при 11 торр упаривают до сухого остатка. Остаток кристаллизуют из смеси эфир-петролейный эфир получают 1,1 г (25%) пивалоилоксиметилового эфира 2-/4(5)-фенил-5(4)-(3-пиридил)-имидазол-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты, т.пл. при 143-145 °С.

Пример 10. Раствор 5,0 г амида 2-/4(5)-бис-(n-метоксифенил)-имидазол-2-ил/-уксусной кислоты и 5,0 г гидроксида калия в 100 мл н-бутанола нагревают 8 ч при кипении. Затем охлаждают и при 0,1 мм рт.ст. и 50 °С упаривают до сухого остатка. Остаток растворяют в 200 мл воды. Раствор фильтруют и фильтрат подкисляют концентрированной соляной кислотой. Высадившиеся кристаллы 2-/4-(5)-бис-(n-метоксифенил)-имидазол-2-ил/-уксусной кислоты отфильтровывают, ИК (KBr): 3500 (шир.), 1760 $см^{-1}$, т.пл. 159-161 °С, выход 3,0 г (60%). Исходный материал можно получить следующим образом. 11,1 г этилового эфира 2-/4(5)-бис-(n-метоксифенил)-оксазол-2-ил/-уксусной кислоты нагревают в автоклаве с 97,0 г жидкого аммиака и 64 г формамида в течение 5 ч до 200 °С (давление составляет 185 ати). Охлаждают и выливают реакционную смесь на 300 мл воды. Высадившееся масло экстрагируют с 150 мл этилацетата. Органическую фазу отделяют, промывают 30 мл насыщенного раствора поваренной соли и водой, сушат над сульфатом магния и при пониженном давлении выпаривают до сухого остатка. Амид 2-/4(5)-бис(n-метоксифенил)-имидазол-2-ил/-уксусной кислоты кристаллизуется метанола. ИК(KBr_2): 1670$см^{-1}$.

Пример 11. Смесь 3,5 г этилового эфира 2-/4(5)-фенил-5(4)-(3-пиридил)-4(5)-дигидроимидазолин-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты и 2,2 г n-бензохинона в 50 мл безводного диоксана, через которую пропускают азот, нагревают 7 ч при кипении. После охлаждения отфильтровывают и выпаривают под уменьшенным давлением досуха. Остаток растворяют в 50 мл этилацетата, промывают водой и высушивают над сульфатом магния. После удаления растворителя и перекристаллизации из эфира получают этиловый эфир 2-/4(5)-фенил-5(4)-(3-пиридил)-имидазол-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты, т.пл. 274-276 °С. Выход 0,4 г (12%). Аналогичным образом можно осуществлять дегидрирование с 5,2 г 2,3,5,6-тетрахлор-n-бензохинона.

Пример 12. 3,5 г этилового эфира 2/4(5)-фенил-5(4)-(3-пиридил)-

-4,5-дигидроимидазолин-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты растворяют в 75 мл диоксана и прибавляют 10 г угля палладия (10%-ного). Реакционную смесь нагревают при перемешивании до 250°С. Через 2 ч охлаждают и фильтруют, а растворитель упаривают под уменьшенным давлением. После перекристаллизации из эфира получают этиловый эфир 2/4(5)-фенил-5(4)-(3-пиридил)-имидазол-2-ил/-2-метилпропионовой кислоты, т.пл. 274-276°С. Выход 0,77 г (23%).

Пример 13. 1,8 г натриевой соли 2-/4(5)-бис-(п-метоксифенил)-имидазол-2-ил/уксусной кислоты растворяют в 30 мл воды и прибавляют 20 мл концентрированного раствора аммиака. Реакционную смесь нагревают 3 ч при кипении. После охлаждения выпаривают и растворяют в 25 мл хлористого метилена. Органическую фазу промывают водой, высушивают над сульфатом магния и фильтруют. Растворитель удаляют под уменьшенным давлением. Таким образом получают амид 2-/4(5)-бис-(п-метоксифенил)-имидазол-2-ил/-уксусной кислоты, т.пл. 119-121°С с выходом 1,1 г (68%).

Составитель М.Борин
Редактор Р.Цицика Техред О.Неце Корректор М.Самборская

Заказ 4632/56 Тираж 384 Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д.4/5

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