



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 09.05.72 (P. 155263)

Pierwszeństwo: 11.05.71 dla zastrz. 2, 7, 8, 9,
11, 12, 13, 14
22.03.72 dla zastrz. 1, 3, 4, 5,
6, 10
Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 10.05.73

Opis patentowy opublikowano: 15.08.1977

MKP C07d 57/00
C07d 49/36

Int. Cl.² C07D 401/02
C07D 233/54

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy, rodnik cykloalkilowy lub rodnik fenyłowy ewentualnie podstawiony chlorowcem, rodnikiem niskoalkilowym lub niskoalkoksyłowym, podczas gdy jeden z podstawników R_2 lub R_3 oznacza rodnik fenyłowy ewentualnie podstawiony chlorowcem, rodnikiem niskoalkilowym, hydroksylowym, niskoalkoksyłowym, niskoalkilotioliowym lub niskoalkilosulfoniowym to drugi z tych symboli oznacza sześcioczonową, aromatyczną heterocykliczną resztę o 1—2 atomach azotu w pierścieniu, jak i N-tlenków i soli tych związków. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku charakteryzują się cennymi własnościami farmakologicznymi, zwłaszcza przeciwwzapalnymi i przeciwgorączkowymi jak i odpowiednim wskaźnikiem terapeutycznym.

Przeciwwzapalną aktywność nowych pochodnych imidazolu przy doustnym wprowadzaniu związków wykazano na szczurach w teście obrzęku wywołanego glinką Bolus albo według G. Wilhelmi, Jap. J. Pharmacol 15, 187 (1965).

Znieczulające ból działanie nowych pochodnych imidazolu stwierdzono np. na myszach metodą opisaną przez E. Siegmunda, R. Cadmus'a i G. Lu w Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729 (1957), określającą skuteczną dawkę dla zahamowania zespołu wywołanego dootrzewną iniekcją 2-fenyl-1,4-benzochinonu.

2

W celu określenia przeciwgorączkowego działania nowe związki podawano per os w odpowiednich dawkach np. szczurom, którym uprzednio tj. 16—18 godzin przed doświadczeniem wstrzyknięto domięśniowo zawiesinę otrzymaną z 15% drożdży piekarskich i 1% tragantu, 1% chlorku sodu w wodzie destylowanej, w ilości 1 ml na 100 g wagi ciała.

Gorączkę wywołaną u zwierzęcia przez wprowadzenie drożdży mierzono w odbytnicy w okresie 1 i 0,5 godziny przed podaniem substancji testowej, a następnie po podaniu leku co 0,5 godziny w ciągu 5 godzin, po czym określono maksymalny spadek temperatury jak i średnią arytmetyczną spadku temperatury ciała w czasie 5 godzin po podaniu leku, w stosunku do średniej wielkości obliczonej na podstawie dwóch pomiarów temperatury przed podaniem leku.

Nowe pochodne imidazolu mogą być stosowane w dawkach podawanych per os, doodbytniczo lub dojelitowo, do zwalczania jak i uśmierzania bólów najróżnorodniejszego pochodzenia, jak również do leczenia schorzeń reumatycznych, artretycznych jak i innych związanych ze stanem zapalnym.

Symbol R_1 w nowych związkach o ogólnym wzorze 1, jak i w stosowanych dla ich otrzymania półproduktach, oznacza zwłaszcza rodnik niskoalkilowy zawierający do 6 atomów węgla i oznacza przede wszystkim rodnik alkilowy o rozgałęzionym łańcuchu węglowym lub rodnik cykloalkilowy,

korzystnie zawierający do 6 atomów węgla, zwłaszcza jak izopropylowy lub II-rzęd-butylowy albo przede wszystkim III-rzęd-butylowy jak również cyklopropylowy. Podstawnik R_1 jest ewentualnie podstawionym chlorowcem np. fluorem, chlorem lub bromem, niższym rodnikiem alkilowym, np. metylowym lub etylowym albo niskoalkoksylo-
wym, np. metoksylo- lub etoksylo-
wym, a zwłaszcza monopodstawionym rodnikiem fenylo-
wym, zwłaszcza odpowiednio podstawionym w
pozycji para rodnikiem fenylo-
wym, który jako atom chlorowca zawiera zwłaszcza atom chloru. Podstawionym rodnikiem fenylo-
wym oznaczonym symbolem R_2 lub R_3 jest zwłaszcza rodnik
monopodstawiony, który podstawnik może zawierać w położeniu o-, m- lub p-. Jako podstawniki na-
leży wymienić zwłaszcza chlor, rodniki także jak
metylowy, hydroksylo-
wy, metoksylo-
wy, etoksylo-
wy, metylotiolowy, etylotiolowy metylosulfonylo-
wy lub etylosulfonylo-
wy.

Jako reszty monoazacykliczne oznaczono symbo-
lem R_2 lub R_3 wymienia się zwłaszcza rodnik
pirydylo-
wy jak 2-, 3- lub 4-pirydylo-, podczas gdy
jako resztę dwaazacykliczną R_2 lub R_3 oznacza
zwłaszcza resztę pirazylo-
wą.

Szczególnie cenne są te związki o wzorze 1, w
którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy zawie-
rający do 6 atomów węgla, zwłaszcza rozgałęziony
rodnik niskoalkilowy o 3 a korzystnie o 4 atomach
węgla, lub rodnik fenylo-
wy ewentualnie jedno-
podstawiony rodnikami takimi jak metylo-
wy, metoksylo-
wy lub atomem chloru, podczas gdy jeden
z symboli R_2 lub R_3 oznacza rodnik fenylo-
wy ewentualnie podstawiony rodnikami takimi jak
metylo-
wy, metoksylo-
wy lub atomem chloru, natomiast drugi z tych symoli oznacza rodnik piri-
dylo-
wy, jak 2-pirydylo-
wy lub 4-pirydylo-
wy, jed-
nak zwłaszcza 3-pirydylo-
wy, jak też sole addycyj-
ne z kwasami tych związków.

Jako przykłady związków o szczególnie cennych
właściach farmakologicznych wymienia się 2-III-
rzęd-butyl-4/5-fenyl-5/4/-3-pirydylo-imidazol
jak i 2-III-rzęd-butyl-4/5/-p-metoksyfenyl-5/4/-
-3-pirydylo-imidazol, 2-/p-chlorofenyl-4/5/-p-
-metoksyfenyl-5/4/-3-pirydylo-imidazol, 2-III-
rzęd-butyl-4/5-fenyl-5/4/-3-pirydylo-imidazol
lo-imidazol i 2-/p-chlorofenyl-4/5-fenyl-5/4/-
-3-pirydylo-imidazol, oraz 2-/p-chlorofenyl-4/5/-
-p-metoksyfenyl-5/4/-2-pirydylo-imidazol, 2-III-
rzęd-butyl-4/5/-p-metoksyfenyl-5/4/-4-pirydy-
lo-imidazol, 2-III-rzęd-butyl-4/5-fenyl-5/4/-4-pi-
rydylo-imidazol i 2-/p-chlorofenyl-4/5/-p-me-
toksyfenyl-5/4/-4-pirydylo-imidazol oraz sole
tych związków, zwłaszcza farmakologicznie odpo-
wiednie sole addycyjne z kwasami.

Nowe związki wytwarza się sposobem według
wynalazku, jeśli podstawiony dwuketon o ogólnym
wzorze 2, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane
znaczenie, lub jego odpowiedni monoksym albo
N-tlenek, poddaje się reakcji z amoniakiem i alde-
hydem o ogólnym wzorze R_2-CHO , w którym R_2
ma wyżej podane znaczenie i ewentualnie otrzy-
many związek przekształca się w jego N-tlenek
lub otrzymany N-tlenek przekształca się w wol-
ny związek i/lub jeśli zachodzi potrzeba otrzy-

many związek przekształca się w sól, albo wy-
tworzoną sól przekształca się w wolny związek.

W reakcji tej amoniak (również w postaci środ-
ka wydzielającego amoniak) korzystnie jest stoso-
wać w nadmiarze, przy czym w przypadku dwu-
ketonu co najmniej w ilości dwóch moli a w przy-
padku odpowiedniego monoksymu, który prowa-
dzi do utworzenia N-tlenku związku o wzorze 1,
co najmniej w ilości równomolowej.

Jako środek wydzielający amoniak można sto-
sować związki zdolne do wydzielania amoniaku
w warunkach reakcji, a jako odpowiednie związki
tego typu wymienia się sole amonowe niższych
kwasów karboksylo-
wych, zwłaszcza takie sole amo-
nowe jak sól amonowa kwasu octowego lub kwa-
su mrówkowego, jak również amid kwasu kar-
boksylo-
wego jak na przykład zwłaszcza formamid.

Sól amonową stosuje się zwykle w dużym nad-
miarze i w obecności kwasu takiego jak niższy
kwas alkanokarboksylo-
wy, na przykład mrówkowy
lub octowy lub inny o wzorze R_1-COOH , w któ-
rym R_1 jest resztą o charakterze alifatycznym, przy
czym kwasy te jednocześnie służą jako rozpusz-
czalnik. Stosowany formamid, stosowany korzystnie
w nadmiarze 5—25-krotnym może również służyć
jako rozpuszczalnik.

Reakcję można prowadzić w obecności dodatko-
wego rozpuszczalnika na przykład dwumetylofor-
mamid, korzystnie w podwyższonej temperatu-
rze, na przykład w temperaturze wrzenia miesza-
niny reakcyjnej, a przy zastosowaniu formamidu
w temperaturze około 180 do 200°C (przy której
formamid ulega rozkładowi) i, jeśli zachodzi po-
trzeba w naczyniu zamkniętym, ewentualnie pod
ciśnieniem i/lub w atmosferze gazu obojętnego jak
na przykład azotu.

Można przy tym wspomniany dwuketon o wzo-
rze 2 stosować w postaci związków, które zdolne
są do jego tworzenia jak na przykład α -hydrokso-
ketonu o wzorze 3, w którym R_2 i R_3 mają wy-
żej podane znaczenie lub w postaci jego mono-
ksymu i w obecności środków utleniających po-
trzebnych do ich przekształcenia w dwuketon
o wzorze 2, takich jak utleniające sole metali cięż-
kich, korzystnie organiczne sole miedzi dwuwar-
tościowej, jak na przykład octan miedziowy lub
cytrynian, przy czym powstająca pochodna imi-
dazolu o ogólnym wzorze 1 jest jego solą mied-
ziową.

Reakcję prowadzi się zwykle w sposób wyżej
opisany jest stosując amoniak lub środek wy-
dzielający amoniak, korzystnie w dużym nadmia-
rze. Utlenianie i jednoczesna kondensacja prze-
biega na przykład w niższym alkanolu takim jak
metanol lub etanol, korzystnie w podwyższonej
temperaturze, na przykład 30—100°C. Z powstałej
soli miedziowej wolną pochodną imidazolu otrzy-
muje się w zwykły sposób na przykład przez dzia-
łanie siarkowodorem w niższym alkanolu i w pod-
wyższonej temperaturze.

Stosowane jako materiał wyjściowy dwuketony
o wzorze 2 lub α -hydroksyketony o wzorze 3 są
znane, względnie mogą być wytworzone w znany
sposób. Monoksymy związków o wzorze 2 można
wytworzyć jeśli ester kwasu R_2 -karboksylo-
wego,

gdzie R_1 jest resztą heterocykliczną lub o znaczeniu podanym przy omawianiu wzoru 1, na przykład odpowiedni ester niskoalkilowy taki jak etylowy albo ewentualnie jego N-tlenek, poddać działaniu estru R_2 -octowego takiego jak ester niskoalkilowy, na przykład etylowy w celu wytworzenia ketonu o wzorze 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie a na ten z kolei podzielić kwasem azotowym w rozpuszczalniku alkoholowym.

Otrzymany związek można w znany sposób przekształcić w jego N-tlenek, np. przez traktowanie środkiem zdolnym do N-utleniania, jak np. nad-tlenek wodoru lub odpowiedni nadkwas, jak nadkwas niskoalkanokarboksylowy, np. kwas nadoctowy nadkwas benzenokarboksylowy jak kwas nadbenzoesowy, 3-chloromadenzoesowy lub mono nadkwas ftalowy lub organiczny nadkwas sulfonowy.

Otrzymany N-tlenek można zredukować i przekształcić w związek o ogólnym wzorze 1, np. za pomocą wodoru w obecności katalizatora jak nikiel Raneya przy użyciu jako rozpuszczalnika niższego alkanolu zwłaszcza metanolu lub etanolu za pomocą chemicznych środków redukujących stosowanych do redukcji N-tlenków, takich jak wodorek glinowolitowy, trójtlenek fosforu lub, użytym w postaci wodoru, a zwłaszcza dwuwodzanu dwutlenku sodu.

Sposób według wynalazku obejmuje również takie postępowanie, w którym produkt wyjściowy stosuje się w postaci soli. Korzystnie stosuje się takie produkty wyjściowe i takie warunki reakcji, które umożliwiają bezpośrednie wytworzenie szczególnie cennych produktów końcowych.

Związki o ogólnym wzorze 1 wytworzone sposobem według wynalazku, jak i ich N-tlenki można przekształcić w odpowiednie sole według ogólnie znanych metod, np. w sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi. Jako odpowiednie kwasy wymienia się zwłaszcza te kwasy, które są odpowiednie do wytworzenia z nowymi związkami nietoksycznych, farmakologicznie dozwolonych soli, takie jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, β -hydroksyetanosulfonowy, octowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, mlekowy, szczawowy, bursztynowy, fumarowy, maleinowy, benzoowy, salicylowy, fenilooctowy, migdałowy, lub embonowy. Sole addycyjne wytwarza się w znany sposób, np. przez traktowanie związku o wzorze 1 kwasem w obecności odpowiedniego rozpuszczalnika.

Nowe pochodne imidazolu o ogólnym wzorze 1, jak i ich N-tlenki oraz farmakologicznie dozwolone sole, np. sole addycyjne z kwasami mogą być stosowane w postaci farmaceutycznych preparatów do podawania dojelitowego, np. doustnie lub doodbytniczo. Preparaty te podaje się przy dziennej dawce substancji czynnej 1–100 mg/kg wagi ciała. Preparaty farmaceutyczne wytwarza się w postaci drażetek, tabletek, czopków lub ampulek, zawierających dawkę substancji czynnej w ilości odpowiedniej do podawania tj. 0,25–5 mg/kg wagi ciała.

Preparaty farmaceutyczne do stosowania doustnego zawierają korzystnie 10–90% substancji czyn-

nej i wytwarzane są w znany sposób przez zmieszanie substancji czynnej razem ze stałym nośnikiem o charakterze proszku, takim jak węglowodany, np. laktoza, sacharoza, sorbit lub mannit, skrobie, jak np. z ziemniaków, z kukurydzy lub amylopektyny, albo proszku z pulpy z owoców cytrusowych pochodnych celulozy lub żelatyna. Preparaty te mogą ewentualnie zawierać środki ułatwiające poślizg jak np. stearynian magnezu albo wapnia lub glikol polietylenowy.

Jeśli preparaty te wytwarza się w postaci drażetek, wówczas rdzenie drażetek powleka się roztworami cukru, które mogą jeszcze zawierać dodatek gumy arabskiej, talku i/lub dwutlenku tytanu albo substancji lakierującej rozpuszczonej w lotnym organicznym rozpuszczalniku użytym ewentualnie w postaci mieszaniny odpowiednich rozpuszczalników. Roztwory do powlekania, mogą zawierać również odpowiednie barwniki w celu ułatwienia rozróżnienia dawek jednostkowych.

Jako postaci użytkowe odpowiednie do podawania doustnego wymienia się również kapsułki nasadkowe z żelatyny, jak i zamknięte kapsułki z żelatyny i zmięczacza, jak gliceryna. Pierwsze z wymienionych zawierają substancję czynną korzystnie w postaci granulatu w mieszaninie ze środkiem poślizgowym, jak talk lub stearynian magnezu i ewentualnie ze stabilizatorem, jak $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ lub kwas askorbinowy. W kapsułkach miękich substancję czynną stosuje się korzystnie w postaci roztworu lub zawiesiny w odpowiedniej cieczy, jak ciekły glikol polietylenowy ewentualnie zawierający stabilizator.

Czopki stosowane do podawania doodbytniczo zawierają substancję czynną razem z masą podstawową ogólnie stosowaną do wytwarzania czopków, jak zawierającą naturalne albo syntetyczne trójglicerydy (np. masło kakaowe), glikole polietylenowe lub odpowiednie wyższe alkohole tłuszczowe oraz żelatynowe czopki zawierające substancję czynną z glikolami polietylenowymi.

Jako dalsze inne formy użytkowe wymienia się jeszcze płyny do przemywania, tinktury i maści do smarowania.

Wyżej wymienione preparaty wytwarza się np. następująco:

a) tabletki: 1000 g 2-III-rzęd-butyl-4/5/-fenyl-5/4/-/3-pirydylo/-imidazolu miesza się z 550 g laktozy i 292 g skrobi ziemniaczanej, po czym mieszaninę zwilża się alkoholowym roztworem 8 g żelatyny i granuluje przez sito. Po wysuszeniu granulatu miesza się z 60 g skrobi ziemniaczanej, 60 g talku i 10 g stearynianu magnezu oraz 20 g dwutlenku krzemu o wysokiej zdolności dyspersyjnej, a następnie otrzymaną mieszaninę prasuje się w tabletkarce do uzyskania 10 000 tabletek o wadze 200 mg, z których każda zawiera 100 mg substancji czynnej, które ewentualnie można zaopatrzyć w karby ułatwiające dzielenie tabletki.

b) Drażetki: 100 g 2-/p-chlorofenyl-4/3/-/p-metoksyfenyl-5/4/-/2-pirydylo/-imidazolu miesza się starannie z 16 g skrobi kukurydzianej i 6 g dwutlenku krzemu o wysokiej zdolności dyspersyjnej, a następnie zwilża mieszaninę roztworem 2 g kwasu stearowego, 6 g etylcelulozy i 6 g stearyny w

około 70 ml alkoholu izopropylowego, a następnie granuluje poprzez sito III (wg Ph. Helv. V). Granulat suszy się około 14 godzin po czym przepuszcza się przez sito III—IIIA, a następnie miesza się z 16 g skrobi kukurydzianej, 16 g talku i 2 g stearynianu magnezu, po czym z mieszaniny tej wytwarza się 1000 rdzeni drażetek. Rdzenie te powleka się stężonym syropem zawierającym 2 g laki, 7,5 g gumy arabskiej, 0,15 g barwnika, 2 g dwutlenku krzemu o wysokim stopniu rozproszenia, 25 g talku i 53,35 g cukru, a następnie suszy się. Otrzymuje się drażetki o wadze 260 mg, z których każda zawiera 100 mg substancji czynnej.

c) czopki: Miesza się bardzo starannie 50 g 2-III-rzęd-butyl-4/5/-/p-metoksyfenilo/-5/4/-/4-pirydylo/-imidazolu z 1950 g subtelnie roztartej masy podstawowej do wytwarzania czopków (jak np. masło kakowe), po czym masę topi przy ustawicznym mieszaniu aż do uzyskania homogenicznego stopu. Z powyższej masy wytwarza się 1000 czopków z których każdy o wadze 2 g zawiera 50 mg substancji czynnej.

d) emulsje, przez stopienie mieszaniny złożonej z 60 g monostearynianu polioksyetylenohydrosorbitu, 30 g monostearynianu anhydrosorbitu, 150 g oleju parafinowego i 120 g alkoholu atearylowego i następnie wprowadzenie do uzyskanego stopu 50 g 2-III-rzęd-butyl-4/5/-/fenilo-5/4/-/3-pirydylo/-imidazolu w postaci proszku o subtelnym rozdrobnieniu i całość emulguje się w 590 ml wody o temperaturze 40°C. Emulsję studzi się do temperatury pokojowej w czasie mieszania, a następnie wprowadza ją do tubek.

Niżej podane przykłady wyjaśniają sposób według wynalazku. W przykładach temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 2-III-rzęd-butyl-4/5/-/p-metoksyfenilo/-5/4/-/3-pirydylo/-imidazol.

a) p-metoksybenzylo/-3-pirydylo/-keton. Do mieszaniny 56,6 g (0,375 M) estru etylowego kwasu nikotynowego i 75,6 g (0,39 M) estru etylowego kwasu p-metoksyfenylooctowego w atmosferze azotu, dodaje się porcjami 31,6 g (0,585 M) metylanu sodowego w temperaturze 20—25°C, po czym, mieszając, utrzymuje się mieszaninę reakcyjną w ciągu 20 godzin w temperaturze 60—70°C usuwając wydzielający się w reakcji alkohol za pomocą słabego strumienia azotu, a następnie wkrapla się 118 ml stężonego kwasu solnego do zestalonej masy i utrzymuje całość w temperaturze wrzenia w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną.

Po ostygnięciu, kwaśny roztwór myje się eterem, odczyn kwaśnej wodnej fazy doprowadza się przy chłodzeniu lodem do wartości pH 5 za pomocą rozcieńczonej wody amoniakalnej, a następnie alkalinizuje za pomocą roztworu kwaśnego węglanu sodu i zawiesinę ekstrahuje się octanem etylu. Po wysuszeniu fazy organicznej siarczanem sodu, octan etylu odparowuje się utrzymując żółte kryształy p-metoksybenzylo/-3-pirydylo/-ketonu o temperaturze topnienia 86—87°C.

b) 1-/p-metoksyfenilo/-2-/3-pirydylo/-glioksal.

Mieszaninę 6,8 g (0,03 M) p-metoksybenzylo/-3-pirydylo/-ketonu i 3,32 g (0,03 M) dwutlenku selenu w 80 ml lodowatego kwasu octowego utrzymuje

się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, po czym sączy się na gorąco, przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza w octanie etylu. Roztwór w octanie etylu filtruje się przez kolumnę wypełnioną 240 g żelu krzemionkowego, po czym przesącz odparowuje, a uzyskaną pozostałość krystalizuje z cykloheksanu, uzyskując 1-/p-metoksyfenilo/-2-/3-pirydylo/-glioksal o temperaturze topnienia 70—72°C.

c) 2-III-rzęd-butyl-4/5/-/p-metoksyfenilo/-5/4/-/3-pirydylo/-imidazol.

Mieszaninę 10,0 g /0,0415 M/ 1-/p-metoksyfenilo/-2-/3-pirydylo/-glioksalu, 3,58 g /0,0415 M/ aldehydu piwalinowego i 20,0 g octanu amonu w 100 ml lodowatego kwasu octowego ogrzewa się w ciągu 22 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym mieszaninę wlewa się do intensywnie mieszanej mieszaniny 350 g lodu z 250 ml stężonego roztworu wody amoniakalnej. Krystaliczną breję ekstrahuje się octanem etylu, warstwę organiczną myje się nasyconym roztworem chlorku sodu, suszy się siarczanem sodu, po czym odparowuje się.

Pozostałość krystalizuje się z toluenu i suszy w wysokiej próżni w temperaturze 120°C. Otrzymuje się białe kryształy o temperaturze topnienia 202—204°C stanowiące 2-III-rzęd-butyl-4/5/-/p-metoksyfenilo/-5/4/-/3-pirydylo/-imidazol. Wydajność 63% teoretycznej.

W analogiczny sposób można wytworzyć 2-izopropyl-4/5/-/p-metoksyfenilo/-5/4/-/3-pirydylo/-imidazol o temperaturze topnienia 160—162°C, stosując jako produkty wyjściowe 10,0 g wyżej wymienionego dwuketonu i 3,7 g izobutyryloaldehydu, 2-/p-chlorofenilo/-4/5/-/p-metoksyfenilo/-5/4/-/3-pirydylo/-imidazol o temperaturze topnienia 200—203°C stosując jako produkty wyjściowe 10,0 g 1-/p-metoksyfenilo/-2-/3-pirydylo/-glioksalu i 6,5 g aldehydu p-chlorobenzoowego, 2-/p-chlorofenilo/-4/5/-/fenilo-5/4/-/3-pirydylo/-imidazol o temperaturze topnienia 206—208°C przy użyciu jako produktów wyjściowych 10,0 g 1-fenilo-2-/3-pirydylo/-glioksalu i 6,7 g aldehydu p-chlorobenzoowego.

Przykład II. 2-III-rzęd-butyl-4/5/-/o-chlorofenilo/-5/4/-/3-pirydylo/-imidazol.

a) o-chlorobenzyl-3-pirydylo/-keton.

Do mieszaniny 25,0 g /0,126 g M/ estru etylowego kwasu o-chlorofenylooctowego i 19,0 g /0,126 M/ estru etylowego kwasu nikotynowego, w atmosferze azotu, w temperaturze 20—25°C dodaje się porcjami 10,2 g /0,196 M/ metylanu sodu i mieszając utrzymuje mieszaninę reakcyjną w temperaturze 60—70°C w ciągu 20 godzin przy stałym usuwaniu tworzącego się w reakcji alkoholu za pomocą słabego strumienia azotu. Następnie do mieszaniny reakcyjnej wkrapla się 40 ml stężonego kwasu solnego i utrzymuje całość w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin, po czym mieszaninę ochładza się i ekstrahuje eterem. Kwaśną warstwę wodną doprowadza się do odczynu o pH 5,0 za pomocą rozcieńczonej wody amoniakalnej i lodu, a następnie alkalinizuje roztworem kwaśnego węglanu sodu. Otrzymaną w ten sposób zawiesinę ekstrahuje się octanem etylu, fazę organiczną suszy siarczanem sodu, a na-

stopnie odparowuje otrzymując żółte kryształy w temperaturze topnienia 64—76°C, stanowiące o-chlorobenzylo/-3-pirydylo/-keton.

W analogiczny sposób można wytworzyć o-ksylilo/-3-pirydylo/-keton/olej/, stosując jako produkty wyjściowe 21,0 g estru etylowego kwasu o-toliloctowego i 17,8 g estru etylowego kwasu nikotynowego, oraz m-ksylilo/-3-pirydylo/-keton/olej/, stosując jako produkty wyjściowe 21,0 g estru etylowego kwasu m-toliloctowego i 17,8 g estru etylowego kwasu nikotynowego, albo p-ksylilo/-3-pirydylo/-keton o temperaturze topnienia 90—91°C /z eteru/, stosując jako produkty wyjściowe 21,0 g estru etylowego kwasu p-toluenooctowego i 17,8 g estru etylowego kwasu nikotynowego; albo m-chlorobenzylo/-3-pirydylo/-keton o temperaturze topnienia 65—67°C wychodząc z 25,0 g estru metylowego kwasu m-chlorofenylooctowego i 19,0 g estru etylowego kwasu nikotynowego; lub p-chlorobenzylo/-3-pirydylo/-keton/olej/ wychodząc z 25,0 g estru etylowego kwasu p-chlorofenylooctowego i 19,0 g estru etylowego kwasu nikotynowego; albo

turze topnienia 50—52°C, które poddaje się dalszej reakcji.

W analogiczny sposób można wytworzyć związki wymienione w kolumnie I tablicy 1 o temperaturze topnienia lub temperaturze wrzenia w °C podanej w kolumnie II, przy stosowaniu produktów wyjściowych podanych w kolumnie III tablicy.

c) 2-III-rzęd-butyl-4/5/-o-chlorofenylo/-5/4/-3-pirydylo/-imidazol.

10 Mieszaninę 9,83 g /0,04 M/ 1-o-chlorofenylo/-2/-3-pirydylo/-glioksalu, 3,79 g /0,044 M/ aldehydu piwalinowego i 20 g octanu amonu w 100 ml lodowatego kwasu octowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin, a następnie mieszaninę poreakcyjną przy intensywnym mieszaniu wlewa do mieszaniny 350 g lodu z 250 ml stężonej wody amoniakalnej. Kryształiczną breję ekstrahuje się octanem etylu i organiczną fazę myje roztworem chlorku sodu aż do zubożenia, a następnie suszy siarczanem sodu i odparowuje.

Pozostałość krystalizuje się z toluenu i suszy

Tablica 1

I	II	III
1-p-chlorofenylo/-2/-3-pirydylo/glioksal	t.t. 80—82°	13,2 g p-chlorobenzylo/-3-pirydylo/-ketonu i 6,65 g dwutlenku selenu
1-m-chlorofenylo/-2/-3-pirydylo/-glioksal	t.t. 55—57°	13,2 g m-chlorobenzylo/-3-pirydylo/-ketonu i 6,65 g dwutlenku selenu
1-o-tolilo/-2/-3-pirydylo/glioksal	t.w. 150° przy 0,01 tor	42,0 g o-ksylilo/-3-pirydylo/-ketonu i 24,0 g dwutlenku selenu
1-m-tolilo/-2/-3-pirydylo/-glioksal	t.w. 160° przy 0,05 tor	28,0 g m-ksylilo/-3-pirydylo/-ketonu i 16,0 g dwutlenku selenu
1-p-tolilo/-2/-3-pirydylo/-glioksal	t.t. 38—40°	42,0 g p-ksylilo/-3-pirydylo/-ketonu i 24,0 g dwutlenku selenu
1-m-metoksyfenylo/-2/-3-pirydylo/-glioksal	t.t. 48—50°	4,9 g m-metoksybenzylo/-3-pirydylo/-ketonu i 24,0 g dwutlenku selenu
1-p-metoksyfenylo/-2/-4-pirydylo/-glioksal	64—65°	4,9 g p-metoksybenzylo/-4-pirydylo/-ketonu i 2,5 g dwutlenku selenu

p-etoksybenzylo/-4-pirydylo/-keton o temperaturze topnienia 130—132°C, wychodząc z 25,2 g estru etylowego kwasu p-metoksyfenylooctowego i 18,9 g estru etylowego kwasu nikotynowego, lub m-metoksybenzylo/-3-pirydylo/-keton o temperaturze topnienia 160—165°C /przy 0,05 tora/, wychodząc z 25,2 g estru etylowego kwasu m-metoksyfenylooctowego i 19,0 g estru etylowego kwasu nikotynowego.

b) 1-o-chlorofenylo/-2/-3-pirydylo/-glioksal. Mieszaninę 13,2 g /0,057 M/ o-chlorobenzylo/-3-pirydylo/-ketonu i 6,65 g /0,06 M/ dwutlenku selenu w 50 ml lodowatego kwasu octowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin, po czym sący na gorąco. Przesącz odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w octanie etylu i roztwór eterowy sący przez kolumnę wypełnioną 450 g żelu krzemionkowego. Przesącz odparowuje się otrzymując jako pozostałość żółte kryształy o tempera-

w wysokiej próżni w temperaturze 120°C. Otrzymuje się 2-III-rzęd-butyl-4/5/-o-chlorofenylo/-5/-4/-3-pirydylo/-imidazol o temperaturze topnienia 205—206°C. Wydajność 43% teoret.

50 Analogicznie można otrzymać

2-III-rzęd-butyl-4/5/-p-chlorofenylo/-5/4/-3-pirydylo/-imidazol o t.t. 241—244°C, wychodząc z 9,83 g 1-p-chlorofenylo/-2/-3-pirydylo/-glioksalu i 3,79 g aldehydu piwalinowego.

55 2-III-rzęd-butyl-4/5/-m-chlorofenylo/-5/4/-3-pirydylo/-imidazol o t.t. 170—174°C, wychodząc z 9,83 g 1-m-chlorofenylo/-2/-3-pirydylo/-glioksalu i 3,79 g aldehydu piwalinowego.

60 2-III-rzęd-butyl-4/5/-o-tolilo/-5/4/-3-pirydylo/-imidazol o t.t. 215—217°C, wychodząc z 9,0 g 1-o-tolilo/-2/-3-pirydylo/-glioksalu i 3,79 g aldehydu piwalinowego.

65 2-III-rzęd-butyl-4/5/-m-tolilo/-5/4/-3-pirydylo/-imidazol o t.t. 170—171°C, wychodząc z 9,0 g 1-m-

-tolilo/-2-/3-pirydylo/-glioksalu i 3,79 g aldehydu piwalinowego.

2-III-rzęd-butyl-4/5/-/p-tolilo/-5/4/-/3-pirydylo/-imidazol o t.t. 228—229°C, wychodząc z 9,0 g 1-/p-tolilo/-2-/3-pirydylo/-glioksalu i 3,79 g aldehydu piwalinowego.

2-/p-chlorofenilo/-4/5/-/m-tolilo/-5/4/-/3-pirydylo/-imidazol o t.t. 182—183°C, wychodząc z 10,1 g 1-/m-tolilo/-2-/3-pirydylo/-glioksalu i 6,4 g aldehydu p-chlorobenzoowego.

2-III-rzęd-butyl-4/5/-/m-metoksyfenilo-5/4/-/3-pirydylo/-imidazol o t.t. 151—152°C, wychodząc z 10,1 g 1-/m-metoksyfenilo/-2-/3-pirydylo/-glioksalu i 3,6 g aldehydu piwalinowego.

2-III-rzęd-butyl-4/5/-/p-metylotio-fenilo/-5/4/-/3-pirydylo/-imidazol o t.t. 199—200°C, wychodząc z 11,0 g 1-/p-metylotio-fenilo/-2-/3-pirydylo/-glioksalu i 3,64 aldehydu piwalinowego.

Przykład III. 2-III-rzęd-butyl-4/5/-fenilo-5/4/-/3-pirydylo/-imidazol.

Mieszaninę 14,0 g /0,0664 M/ 1-fenilo-2-/3-pirydylo/-glioksalu, 5,76 g /0,067 M/ aldehydu piwalinowego i 42 g octanu amonu w 110 ml lodowatego kwasu octowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin, a następnie mieszaninę poreakcyjną wlewa się przy energicznym mieszaniu do mieszaniny złożonej z 350 g lodu i 270 ml stężonej wody amoniakalnej. Krystaliczną breję ekstrahuje się octanem etylu i ograniczną fazę myje się nasyconym roztworem chlorku sodu aż do obojętnego odczynu, po czym suszy siarczanem sodu i odparowuje się w wyparce rotacyjnej. Otrzymaną pozostałość krystalizuje się z toluenu i suszy się kryształ w wysokiej próżni w temperaturze 120°C. Otrzymuje się 2-III-rzęd-butyl-4/5/-fenilo-5/4/-/3-pirydylo/-imidazol w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 188—189°. Wydajność 80% teor.

Użyte w tym przykładzie produkty wyjściowe wytwarza się następująco:

a) benzylo-/3-pirydylo/-keton.

Do mieszaniny z 27,4 g /0,2 M/ estru metylowego kwasu nikotynowego i 30 g /0,2 M/ estru metylowego kwasu fenyllooctowego w atmosferze azotu, wprowadza się porcjami 16,2 g /0,3 M/ metylanu sodowego /w temperaturze 20—25°C/ i mieszając dalej utrzymuje mieszaninę w temperaturze 60—70°C w ciągu 20 godzin przy jednoczesnym usuwaniu tworzącego się w reakcji alkoholu za pomocą słabego strumienia azotu.

Następnie do zestalonej mieszaniny poreakcyjnej wkrapla się 60 ml stężonego kwasu solnego i całość utrzymuje się 3 godziny w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym jeszcze gorący żółty roztwór zadaje się 30 ml wody, ochładza do temperatury 50°C, dodaje 60 ml chloroformu i mieszaninę poreakcyjną ochładza do temperatury 5°C. Wydzielone białe kryształy odsąca się i myje chloroformem. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 225°C /z etanolu/.

b) 1-fenilo-2-/3-pirydylo/-glioksal.

23,4 g /0,1 M/ chlorowodoru benzylo-/3-pirydylo/-ketonu wprowadza się do 180 ml dwumetylosulfotlenku, a następnie zadaje się 20 ml 48% roztworu kwasu bromowodorowego i miesza w ciągu 18 go-

dzin w temperaturze 80—85°C, po czym wylewa do mieszaniny 800 g lodu i 1000 ml wody. Żółtą emulsję ekstrahuje się dwoma 200 ml porcjami octanu etylu, fazy organiczne łączy, myje wodą i suszy siarczanem sodu. Czerwony roztwór odparowuje się w wyparce rotacyjnej aż do uzyskania oleju jako pozostałości, który destyluje się następnie w wysokiej próżni w temperaturze 140—150°C przy 0,1 tora. Otrzymany produkt topnieje w temperaturze 56—57°C.

Przykład IV. 2-III-rzęd-butyl-4/5/-/p-metoksyfenilo/-5/4/-/4-pirydylo/-imidazol.

Mieszaninę 3,7 g /0,015 M/ 1-/p-metoksyfenilo/-2-/4-pirydylo/-glioksalu, 1,32 g /0,015 M/ aldehydu piwalinowego, 1,2 g octanu amonu i 40 ml lodowatego kwasu octowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 13 godzin, po czym przy intensywnym mieszaniu wylewa się mieszaninę do mieszaniny złożonej ze 120 g lodu i 100 ml stężonej wody amoniakalnej. Krystaliczną breję ekstrahuje się octanem etylu, fazy organiczne myje nasyconym roztworem chlorku sodu aż do zobojętnienia, po czym suszy siarczanem sodu i odparowuje rozpuszczalnik w wyparce rotacyjnej. Pozostałość krystalizuje się z toluenu i suszy w wysokiej próżni w temperaturze 120°C. Otrzymuje się 2-III-rzęd-butyl-4/5/-/p-metoksyfenilo/-5/4/-/4-pirydylo/-imidazol w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 258—260°C. Wydajność 43%.

W analogiczny sposób można wytworzyć 2-III-rzęd-butyl-4/5/-fenilo-5/4/-/4-pirydylo/-imidazol o temperaturze topnienia 268—269°C, przy użyciu 3,2 g 1-fenilo-2-/4-pirydylo/-glioksalu i 1,3 g aldehydu piwalinowego jako produktów wyjściowych, zaś przy użyciu 7,0 1-/p-metoksyfenilo/-2-/4-pirydylo/-glioksalu i 4,2 g aldehydu p-chlorobenzoowego można otrzymać 2-/p-chlorofenilo/-4/5/-/p-metoksyfenilo/-5/4/-/4-pirydylo/-imidazol o temperaturze topnienia 286—288°C.

Przykład V. 2-III-rzęd-butyl-4/5/-/p-metoksyfenilo/-5/4/-/2-pirydylo/-imidazol.

a) 1-/p-metoksyfenilo/-2-/2-pirydylo/-glioksal.

Do 30 g /0,142 M/ 2-/4'-metoksytyrylo/-pirydyny w temperaturze 200°C, w ciągu 80 minut dodaje się porcjami 34,5 g /0,31 M/ dwutlenku selenu i mieszaninę reakcyjną utrzymuje w ciągu następnych 30 minut w tej samej temperaturze, po czym ochładza do temperatury 50°C. Ciepły osad rozpuszcza się w 250 ml chlorku metylenu, a następnie sący przez kolumnę chromatograficzną wypełnioną 1000 g żelu krzemionkowego. Otrzymuje się żółte kryształy o temperaturze topnienia 97—98°C.

b) 2-III-rzęd-butyl-4/5/-/p-metoksyfenilo/-5/4/-/2-pirydylo/-imidazol.

7,2 g /0,03 M/ 1-/p-metoksyfenilo/-2-/2-pirydylo/-glioksalu, 2,6 g /0,03 M/ aldehydu piwalinowego, 16 g octanu amonu i 70 ml lodowatego kwasu octowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin, po czym energicznie mieszając wlewa się całość do mieszaniny 190 ml stężonej wody amoniakalnej z 220 g lodu. Krystaliczną breję ekstrahuje się octanem etylu, fazy organiczne myje nasyconym roztworem

chlorku sodu aż do zubożenia, suszy siarczanem sodu, a następnie odparowuje rozpuszczalnik w wyparce rotacyjnej.

Otrzymaną pozostałość krystalizuje się z cyklo-

-metoksybenzylo/-3-pirydylo/-keton o temperaturze topnienia 183—186°C, stosując 11,3 g p-metoksybenzylo/-3-pirydylo/-keton jako związek wyjściowy.

Tablica 2

I	II	III
2-fenilo-4/5/-p-metoksyfenilo/-5/4/-2-pirydylo/-imidazol	207—208°C	2,5 g dwuketonu wyżej wymienionego i 1,1 g aldehydu benzoowego
2-/p-chlorofenilo/-4/5/-p-metoksyfenilo/-5/-4/-2-pirydylo/-imidazol	219—220°C	6,0 g dwuketonu jak wyżej i 3,5 g aldehydu p-chlorobenzoowego
2-III-rzęd-butyl-4/5/-fenilo-5/4/-2-pirydylo/-imidazol	162—164°C	12,0 g 1-fenilo-2-/2-pirydylo/-glioksalu i 4,9 g aldehydu piwalinowego

heksanu i suszy w wysokiej próżni w temperaturze 110°C. Otrzymuje się 2-III-rzęd-butyl-4/5/-p-metoksyfenilo/-5/4/-2-pirydylo/-imidazol w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 139—140°C. Wydajność 55% teoret.

W analogiczny sposób można wytworzyć związki wymienione w I kolumnie tablicy 2, o temperaturach topnienia podanych w II kolumnie tej tablicy, przy użyciu składników wymienionych w kolumnie III.

Przykład VI. 2-III-rzęd-butyl-4/5/-fenilo-5/4/-3-pirydylo/-imidazol.

38,4 g /0,18 M/ α -hydroksybenzylo/-3-pirydylo/-ketonu /wytworzonego według J. Chem. Soc. 1956, str. 2913/ rozpuszcza się przy ogrzewaniu w 750 ml metanolu, po czym do mieszaniny dodaje się 36,6 g /0,18 M/ monowodzianu octanu miedzi, a następnie 17,2 g aldehydu piwalinowego, po czym wkrapla się w ciągu 10 minut 375 ml stężonej wody amoniakalnej i utrzymuje mieszaninę reakcyjną w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Sól miedziową imidazolu odsąca się, przemywa dwukrotnie 50 ml porcjami gorącego metanolu, a następnie sól tę zawiesza się w 1000 ml 80% etanolu. Etanolową zawiesinę wysyca się siarkowodorem w temperaturze 80°C i gorącą zawiesinę sący się w celu usunięcia siarczku miedzi. Przesącz odparowuje się, a otrzymaną pozostałość krystalizuje z toluenu i suszy w wysokiej próżni w temperaturze 120°C. Otrzymuje się 2-III-rzęd-butyl-4/5/-fenilo-5/4/-3-pirydylo/-imidazol o temperaturze topnienia 188—189°C. Wydajność 15% teoret.

Przykład VII.

a) α -hydroksyiminobenzyl-/-3-pirydylo/-keton.

9,8 g /0,05 M/ benzylo/-3-pirydylo/-ketonu rozpuszcza się w 250 ml etanolu i 88 ml 2 N roztworu kwasu solnego, po czym do uzyskanego roztworu, w temperaturze 20—25°C wkrapla się w ciągu 20 minut roztwór 7,0 g azotynu sodu w 100 ml wody i miesza dalej w ciągu 15 godzin w tej samej temperaturze, a następnie mieszaninę alkaliczkuje za pomocą 2 N roztworu kwaśnego węglanu sodu. Następnie dodaje się 1000 ml wody i mieszaninę sący się, a otrzymany osad krystalizuje się z alkoholu, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 169—172°C.

Analogicznie wytwarza się α -hydroksyimino-p-

b) 3-tlenek 2-III-rzęd-butyl-4-fenilo-5-/3-pirydylo/-imidazolu.

Mieszaninę 11,3 g /0,05 M/ α -hydroksyiminobenzyl-/-3-pirydylo/-ketonu o temperaturze topnienia 169—172°C, 5,3 g /0,05 M/ aldehydu piwalinowego i 10 g octanu amonu w 50 ml lodowatego kwasu octowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Jeszcze gorący roztwór wylewa się na lód i mieszaninę doprowadza do odczynu alkalicznego za pomocą stężonego roztworu wody amoniakalnej. Krystaliczną breję ekstrahuje się octanem etylu, ekstrakt myje się do odczynu obojętnego, suszy się siarczanem sodu i odparowuje się rozpuszczalnik. Otrzymaną pozostałość krystalizuje się z octanu etylu i suszy w wysokiej próżni w temperaturze 150°C otrzymując produkt o temperaturze topnienia 247—248°C. Wydajność 26% teoret.

Analogicznie otrzymuje się 3-tlenek 2-III-rzęd-butyl-4-/p-metoksyfenilo/-5-/3-pirydylo/-imidazolu, o temperaturze topnienia 245—247°C stosując jako produkt wyjściowy 12,8 g α -hydroksyiminobenzyl-/-3-pirydylo/-keton.

c) 2-III-rzęd-butyl-4-/5/-fenilo-5/4/-3-pirydylo/-imidazol.

Do roztworu 5 g 3-tlenku 2-III-rzęd-butyl-4-fenilo-5-/3-pirydylo/-imidazolu w 30 ml chloroformu wkrapla się przy chłodzeniu lodem 6,5 ml trójkloru fosforu, a następnie miesza się w temperaturze 100°C w ciągu 2 godzin. Po ostygnięciu mieszaninę reakcyjną zadaje się 20 ml wody i doprowadza mieszaninę do odczynu alkalicznego o wartości pH 7,5, za pomocą rozcieńczonej wody amoniakalnej. Następnie mieszaninę ekstrahuje się octanem etylu, ekstrakt myje nasyconym roztworem chlorku sodu, suszy siarczanem sodu i odparowuje pod zmniejszonym do 11 tora ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość krystalizuje się z toluenu. 2-III-rzęd-butyl-4/5/-fenilo-5/4/-3-pirydylo/-imidazol, po wysuszeniu w wysokiej próżni w temperaturze 120°C, topnieje w temperaturze 188—189°C. Wydajność 50% teoret.

Analogicznie otrzymuje się 2-III-rzęd-butyl-4-/p-metoksyfenilo/-5-/3-pirydylo/-imidazol o temperaturze topnienia 202—204°C, stosując jako produkt wyjściowy 3-tlenek 2-III-rzęd-butyl-4-/p-metoksyfenilo/-5-/3-pirydylo/-imidazolu.

Przykład VIII.

a) benzylo/-3-/1-tleno-pirydylo/-keton. Mieszaninę

31,2 g /0,19 M/ N-tlenku estru etylowego kwasu nikotynowego oraz 31 ml /0,195 M/ estru etylowego kwasu fenyllooctowego zadaje się pod azotem; porcjami 15,8 g /0,29 M/ metylanu sodu, po czym ogrzewa w temperaturze 20°C w ciągu 1 godziny, a następnie w ciągu 20 godzin w temperaturze 60–70°C, przy czym powstający w reakcji alkohol usuwa się za pomocą strumienia azotu.

Następnie mieszaninę chłodzi się do temperatury otoczenia i zadaje 60 ml stężonego kwasu solnego, po czym utrzymuje w ciągu 3 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, ponownie chłodzi do temperatury otoczenia, zadaje 40 ml wody, ekstrahuje ciemny roztwór dwoma 50 ml porcjami chloroformu.

Roztwór chloroformowy alkalizuje się przy chłodzeniu lodem rozcieńczoną wodą amoniakalną do wartości pH 5, alkalizuje 2 N roztworem węglanu sodu i wodną warstwę ekstrahuje octanem etylu. Roztwór octanowy myje się nasyconym wodnym roztworem chlorku sodu, suszy się siarczanem sodu i oddestylowuje się rozpuszczalnik w temperaturze 40°C przy ciśnieniu 11 tor. Otrzymany benzylo-[3-/1-tleno-pirydylo/]-keton topnieje w temperaturze 123–125°C.

b) 1-fenilo-2-[3-/1-tlenopirydylo/]-glioksal.

Mieszaninę 8,2 g benzylo-[3-/1-tlenopirydylo/]-ketonu to jest /0,0385 M/, 5,0 g dwutlenku selenu i 50 ml lodowatego kwasu octowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, po czym sączy się na gorąco i przesącz zadaje 500 ml wody. Mieszaninę ekstrahuje się octanem etylu, roztwór octanu myje nasyconym roztworem chlorku sodu, suszy się siarczanem sodu i odparowuje się i suszy się w temperaturze 40°C przy 11 tor, 1-benzylo-2-[3-/1-tleno-pirydylo/]-glioksal otrzymuje się w postaci oleju.

c) 2-III-rzęd-butyl-4/5/-fenilo-5/4/[3-/1-tlenopirydylo/]-imidazol.

Mieszaninę 9,5 g 1-fenilo-2-[3-/1-tleno-pirydylo/]-glioksalu tj. 0,042 M i 4,6 ml aldehydu piwalinowego oraz 20,0 g octanu amonu i 150 ml lodowatego kwasu octowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, po czym chłodzi się i wlewa do mieszaniny 300 g lodu z 200 ml stężonej wody amoniakalnej. Mieszaninę ekstrahuje się octanem etylu, ekstrakt myje się nasyconym roztworem chlorku sodu, suszy się siarczanem sodu i odparowuje się pod ciśnieniem 11 tor, otrzymując 2-III-rzęd-butyl-4/5/-fenilo-5/4/-[3-/1-tleno-pirydylo/]-imidazol w postaci oleju. Wydajność 15% teoret.

d) 2-III-rzęd-butyl-4/5/-fenilo-5/4/-3-pirydylo/-imidazol. Postępuje się analogicznie jak w przykładzie VII c) i stosując 2-III-rzęd-butyl-4/5/-fenilo-5/4/-[3-/1-tleno-pirydylo/]-imidazol otrzymuje się 2-III-rzęd-butyl-4/5/-fenilo-5/4/-3-pirydylo/-imidazol, o t.t. 188–189°C.

Przykład IX. Roztwór 27,8 g /0,10 M/ 2-III-rzęd-butyl-4/5/-fenilo-5/4/-3-pirydylo/-imidazolu w 900 ml acetonu zadaje się w temperaturze 20–25°C 9,61 g /6,5 ml, 0,10 M/ kwasu metanosulfonowego i miesza się w ciągu około 15 godzin.

Białe kryształy odsąca się, krystalizuje z mieszaniny etanolu z eterem i otrzymuje metonosulfo-

nian 2-III-rzęd-butyl-4/5/-fenilo-5/4/-3-pirydylo/-imidazolu o temperaturze topnienia 238–240°C. Wydajność 66% teoret.

Przykład X.

a) fenilo-/pirazynylo-2-metylo/-keton.

Do roztworu amidku sodowego wytworzonego z 9,2 g /0,4 M/ sodu i 0,1 g chlorku żelazawego w 300 ml ciekłego amoniaku wkrapla się w ciągu 20 minut w temperaturze –40°C 37,6 g /0,4 M/ 2-metylopirazyny i czerwony roztwór miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze –40°C. Następnie do mieszaniny reakcyjnej wkrapla się w ciągu 20 minut w temperaturze –40°C 27,2 g /0,2 M/ estru metylowego kwasu benzoowego w 30 ml absolutnego eteru i miesza dalej w tej temperaturze w ciągu 1 godziny, a następnie dodaje porcjami 25,0 g chlorku amonu w 250 ml absolutnego eteru i w temperaturze –20°C odparowuje amoniak, po czym po upływie 2 godzin dodaje się jeszcze 150 ml absolutnego eteru. Po godzinnym mieszanu w temperaturze otoczenia z eterowego roztworu wykrystalizowuje fenilo-/pirazynylo-2-metylo/-keton, który po rekrystalizacji topnieje w temperaturze 97–100°C. Analogicznie można wytworzyć p-metoksyfenilo-/pirazynylo-2-metylo/-keton o temperaturze topnienia 77–85°C przy stosowaniu 27,6 g 2-metylopirazyny i 34,2 g estru metylowego kwasu anyzowego.

b) 1-fenilo-2-/2-pirazynylo/-glioksal.

Mieszaninę 7,2 g fenilo-/pirazynylo-2-metylo/-ketonu i 6,1 g dwutlenku selenu w 80 ml absolutnego dioksanu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, po czym sączy się. Osad myje się na sączku dioksanem, połączone przesącze odparowuje się pod ciśnieniem 11 tor, a uzyskaną oleistą pozostałość rozpuszcza w 100 ml chloroformu. Roztwór chloroformowy wytrząsa się z filtracyjnym środkiem pomocniczym na bazie żelu krzemionkowo-magnezowego i sączy się. Przesącz odparowuje się pod ciśnieniem 11 tor, a pozostałość destyluje otrzymując 1-fenilo-2-/2-pirazynylo/-glioksal o temperaturze wrzenia 170–180°C przy 0,05 tor.

Analogicznie otrzymuje się 1-p-metoksyfenilo-/2-/2-pirazynylo/-glioksal o temperaturze wrzenia 190–210°C przy 0,001 tor jeśli jako produkt wyjściowy stosuje się 10,0 g p-metoksyfenilo-/pirazynylo-2-metylo/-ketonu.

c) 2-III-rzęd-butyl-4/5/-2-pirazynylo/-5/4/-fenilo-imidazol.

Mieszaninę 4,7 g 1-fenilo-2-/2-pirazynylo/-glioksalu, 2,9 ml aldehydu piwalinowego, 15,0 g octanu amonu i 50 ml lodowatego kwasu octowego utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną i intensywnie mieszając wlewa do mieszaniny 170 g lodu i 120 ml stęż. wody amoniakalnej.

Krystaliczną breję ekstrahuje się octanem etylu, ekstrakt octanowy myje się nasyconym roztworem chlorku sodu, suszy się siarczanem sodu i odparowuje się rozpuszczalnik w temperaturze 40°C przy 11 tor. Pozostałość krystalizuje się z toluenu i otrzymuje się 2-III-rzęd-butyl-4/5/-2-pirazynylo/-5/4/-fenilo-imidazol o temperaturze topnienia 153–156°C. Wydajność 33% teoret.

Analogicznie otrzymuje się 2-III-rzęd-butyl-4/5/-/2-pirazynylo/-5/4/-/p-metoksyfenylo/-imidazol o temperaturze topnienia 161–163°C, przy użyciu 6,5 g 1-/p-metoksyfenylo/-2-/2-pirazynylo/-glioksalu.

Przykład XI.

a) /p-metylotiobenzyl-/-3-pirydylo/-keton.

Mieszaninę 14,6 g estru etylowego kwasu nikotynowego i 19,5 g estru etylowego kwasu p-metylotiobenzylowego, przy wprowadzaniu azotu do roztworu, zadaje się porcjami 9,4 g metylanu sodu i miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze 20°C, a następnie w ciągu 4 godzin w temperaturze 65°C. Następnie dodaje się 40 ml stężonego kwasu solnego i zawieszinę ogrzewa w ciągu 7 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym chłodzi się, dodaje 40 ml wody i ekstrahuje octanem etylu.

Roztwór octanu etylu ekstrahuje się 2 N roztworem kwasu solnego, ekstrakt alkalizuje 2 N roztworem węglanu sodu i zawieszinę ekstrahuje octanem etylu ekstrakt myje się nasyconym roztworem chlorku sodu, suszy się siarczanem sodu, po czym odparowuje się rozpuszczalnik pod ciśnieniem 11 tor. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny octanu etylu z eterem naftowym i otrzymuje się /p-metylotiobenzyl-/-3-pirydylo/-keton o temperaturze topnienia 125–127°C.

b) /p-metylosulfonobenzyl-/-3-pirydylo/-keton.

Mieszaninę 5,0 g /p-metylotiobenzyl-/-3-pirydylo/-ketonu z 10 ml 30% nadtlenku wodoru i 100 ml kwasu octowego lodowatego miesza się w ciągu 10 godzin w temperaturze pokojowej, po czym wylewa się na 4000 ml lodu i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt octanowy myje się nasyconym roztworem chlorku sodu, suszy się siarczanem sodu, po czym odparowuje się rozpuszczalnik przy 11 tor w temperaturze 40°C. Otrzymaną pozostałość krystalizuje się z etanolu i uzyskuje się /p-metylosulfonobenzyl-/-3-pirydylo/-keton o temperaturze topnienia 146–148°C.

c) 1-/p-metylosulfonylo-fenylo/-2-/3-pirydylo/-glioksal.

Mieszaninę 27,0 g /p-metylosulfonobenzyl-/-3-pirydylo/-ketonu z 11,1 g dwutlenku selenu w 500 ml kwasu octowego lodowatego utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 8 godzin pod chłodnicą zwrotną, a następnie sączy się przez środek filtracyjny na bazie ziemi okrzemkowej.

Przesącz rozcieńcza się 3000 ml wody i doprowadza do odczynu o pH 6–7 za pomocą rozcieńczonej wody amoniakalnej a następnie ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt octanowy myje się nasyconym roztworem chlorku sodu, suszy się siarczanem sodu i odparowuje się w temperaturze 40°C przy 11 tor. Żółta, krystaliczna pozostałość krystalizuje się z toluenu otrzymując 1-/p-metylosulfonylofenylo/-2-/3-pirydylo/-glioksal o temperaturze topnienia 160–170°C.

d) 2-III-rzęd-butyl-4/5/-/p-metylosulfonylofenylo/-5/4/-/3-pirydylo/-imidazol.

Mieszaninę 9,0 g 1-/p-metylosulfonylofenylo/-2-/3-pirydylo/-glioksalu i 3,5 ml aldehydu piwalinowego oraz 20,0 g octanu amonu i 200 ml lodowatego kwasu octowego, utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, po

czym wlewa do mieszaniny 300 ml lodu z 200 ml stężonego roztworu wody amoniakalnej. Zawieszinę ekstrahuje się octanem etylu. Ekstrakt myje się nasyconym roztworem chlorku sodu suszy się siarczanem sodu, następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod ciśnieniem 11 tor. Otrzymaną pozostałość chromatografuje się w 200 g żelu krzemionkowego. Frakcje 5 i 6 eluuje się 250 ml porcjami octanu etylu. Z frakcji tych otrzymuje się 2-III-rzęd-butyl-4/5/-/p-metylosulfonylofenylo/-5/4/-/3-pirydylo/-imidazol o temperaturze topnienia 120–125°C po krystalizacji z toluenu.

Wydajność 45% teoret.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy, rodnik cykloalkilowy lub rodnik fenyloowy ewentualnie podstawiony chlorowcem, rodnikiem niskoalkilowym lub niskoalkoksylowym, a jeden z podstawników R_2 lub R_3 oznacza rodnik fenyloowy ewentualnie podstawiony chlorowcem, rodnikiem niskoalkilowym, hydroksylowym, niskoalkoksylowym, niskoalkiloliolowym, lub niskoalkilosulfonylowym, podczas gdy drugi z tych symboli oznacza sześcioczonową, aromatyczną heterocykliczną resztę o 1 lub 2 atomach azotu w pierścieniu, jak i N-tlenków i soli tych związków, **znamienny tym**, że podstawiony dwuketon o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie lub jego monooksym albo N-tlenek, poddaje się reakcji z amoniakiem i aldehydem o ogólnym wzorze R_1-CHO , w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie i otrzymany związek ewentualnie przekształca się w N-tlenek lub otrzymany N-tlenek przekształca się w wolny związek i/lub otrzymany związek ewentualnie przekształca się w sól lub otrzymany związek w postaci soli przekształca się w wolny związek.

2. Sposób według wytwarzania nowych pochodnych imidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy lub cykloalkilowy o nie więcej jak 6 atomach węgla lub rodnik fenylowy ewentualnie monopodstawiony fluorem, chlorem lub bromem, rodnikiem metylowym, etylowym, metoksylowym lub etoksylowym, a jeden z symboli R_2 lub R_3 oznacza rodnik fenylowy ewentualnie monopodstawiony atomem chloru, rodnikiem metylowym, hydroksylowym, metoksylowym, etoksylowym, metylioliolowym, etylioliolowym, metylosulfonylowym, lub etylosulfonylowym, a drugi z symboli R_2 lub R_3 oznacza rodnik pirydyloowy lub pirazynyloowy, jak też N-tlenków tych związków i ich soli addycyjnych według zastrz. 1, **znamienny tym**, że podstawiony dwuketon o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, jego N-tlenek lub monooksym poddaje się reakcji z amoniakiem i aldehydem o ogólnym wzorze R_1-CHO , w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie i jeśli zachodzi potrzeba otrzymany N-tlenek przekształca się w wolny związek i/lub jeśli zachodzi potrzeba otrzymany związek o wzorze 1 przekształca się w sól albo otrzymaną sól przekształca się w wolny związek o wzorze 1.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku reakcji podstawionego dwuketonu

o ogólnym wzorze 2 lub jego monoooksymu albo N-tlenku, z amoniakiem i aldehydem o wzorze R_1-CHO , amoniak stosuje się w postaci soli amonowej organicznego kwasu karboksylowego lub w postaci amidu kwasu karboksylowego.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że podstawiony dwuketon o wzorze 2 stosuje się w postaci α -hydroksyketonu o wzorze 3 lub w postaci N-tlenku albo monoooksymu tego α -hydroksyketonu w obecności ogólnie znanych środków utleniających, przydatnych do przekształcenia tych związków w dwuketon o wzorze 2.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie przekształca się w jego N-tlenek przez traktowanie nadtlaniem wodoru i nadkwasem.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1 w postaci N-tlenku przekształca się w wolny związek przez traktowanie katalitycznie aktywowanym wodorem lub chemicznym środkiem redukującym.

7. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że w przypadku reakcji dwuketonu o wzorze 2, w którym R_2 i R_3 mają znaczenie jak w 2 zastrz., z amoniakiem i aldehydem, o wzorze R_1-CHO , w którym R_1 ma znaczenie jak w zastrz. 2, amoniak stosuje się w postaci soli amonowej organicznego kwasu karboksylowego lub w postaci amidu kwasu karboksylowego.

8. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że podstawiony dwuketon o wzorze 2, stosuje się w postaci α -hydroksyketonu o wzorze 3, w którym R_2 i R_3 mają oznaczenie jak w zastrz. 2, w postaci N-tlenku lub w postaci monoooksymu w obecności środka utleniającego stosowanego do przekształcania tych pochodnych w dwuketon o wzorze 2.

9. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że wytworzony związek o wzorze 1, w którym R_1 ,

R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, przekształca się w jego N-tlenek przez traktowanie nadtlaniem wodoru lub nadkwasem.

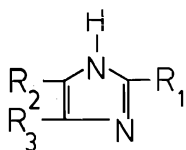
10. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że wytworzony N-tlenek o wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie przekształca się w wolny związek przez traktowanie wodorem lub chemicznym środkiem redukującym.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako materiały wyjściowe stosuje się dwuketon o ogólnym wzorze 2, w którym jeden z podstawników R_2 lub R_3 jest fenylem ewentualnie podstawionym atomem chloru, grupą metylową lub metoksyłową, a drugi jest pirydylem oraz aldehyd o wzorze R_1-CHO , w którym R_1 oznacza grupę izopropylową, II-rzęd-butylową, III-rzęd-butylową, cyklopropylową, fenylową lub p-chlorofenylową.

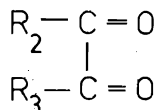
12. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że w przypadku wytworzenia 2-III-rzęd-butyl-4/5/-fenylo-5/4/-/3-pirydylo/-imidazolu lub jego soli addycyjnych z kwasami jako materiał wyjściowy stosuje się dwuketon o wzorze ogólnym 2, w którym jeden z podstawników R_2 lub R_3 jest fenylem, a drugi pirydylem-3, oraz aldehyd piwalinowy.

13. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że w przypadku wytworzenia 2-III-rzęd-butyl-4/5/-/p-metoksyfenilo-5/4/-/3-pirydylo/-imidazolu lub jego soli addycyjnych z kwasem jako materiał wyjściowy stosuje się dwuketon o ogólnym wzorze 2, w którym jeden z podstawników R_2 lub R_3 jest p-metoksyfenylem, a drugi pirydylem-3 oraz aldehyd piwalinowy.

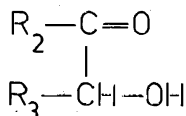
14. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-/p-chlorofenylo-4/5/-/p-metoksyfenilo-5/4/-/3-pirydylo/-imidazolu lub jego soli addycyjnych z kwasami jako materiał wyjściowy stosuje się dwuketon o wzorze ogólnym 2, w którym jeden z podstawników R_2 lub R_3 jest p-metoksyfenylem, a drugi pirydylem-3 oraz aldehyd p-chlorobenzoesowy.



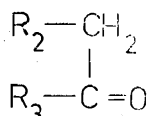
Wzór 1.



Wzór 2.



Wzór 3.



Wzór 4.