



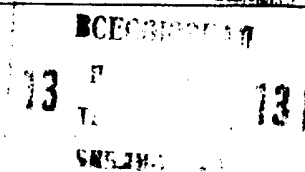
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1322978** **A3**

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

(51)4 C 07 D 233/56, 249/08 //
// A 61 K 31/415, 31/41

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- (21) 3805474/04
(22) 02.11.84
(31) 549127; 630158
(32) 07.11.83; 12.07.84
(33) US
(46) 07.07.87.Бюл. № 25
(71) Жансен Фармасетика Н.В. (BE)
(72) Ян Херес (NL)
(53) 547.781.785.07 (088.8)

(56) Вейганд - Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. - М.: Химия, 1968, с.225.

- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 1-(2-АРИЛ-2-ГАЛО-1-ЭТИНИЛ)-1Н-АЗОЛОВ
(57) Изобретение касается 1-(2-арил-2-гало-1-этинил)-1Н-азолов формулы:

$CH=Q-NK-CH=N$, где K - C(R)=CXAr;
X - галоген; Q - CH или N; R-H, низший алкил, арил низший алкил или галоид; Ar - нафталенил, тиенил, замещенный галоидом; фенил, не- или

замещенный от одного до трех фенилом, галоидом, низшим алкилом, низшей алкокси группой, CF_3 , NO_2 , низшим алкилом, замещенным фенилом, или активных нетоксичных кислых аддуктов, смеси изомеров или индивидуальных изомеров, применяемых в медицине как противосудорожные средства. Для выявления активности в ряду азолов получены новые соединения. Их синтез ведут галогенированием соответствующего азолоа или его кислого аддукта при необходимости в подходящем растворителе с выделением целевого продукта в виде терапевтически активного нетоксичного кислого аддукта или свободного основания, смеси изомеров или индивидуальных изомеров. Испытания показывают, что новые азолы обладают противосудорожной активностью и могут быть использованы при лечении распространенных форм эпилепсии. 6 табл.

(19) **SU** (11) **1322978** **A3**

Изобретение относится к новым 1-(2-арил-2-гало-1-этинил)-1Н-азолам, обладающим противосудорожными свойствами.

Цель изобретения - способ получения новых азолов, обладающих новыми для данного ряда соединений свойствами.

Пример 1. Смесь из 10 ч 1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)-этанонмоногидрохлорида и 10 ч пентахлорфосфорана перемешивают и нагревают в сосуде с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают и обрабатывают ледяной водой. Все нейтрализуют карбонатом калия и продукт экстрагируют дважды 2,2'-оксибиспропаном. Объединенные экстракты сушат, фильтруют и выпаривают. Остаток превращают в нитратную соль в 4-метил-2-пентаноне. Соль отфильтровывают и кристаллизуют из этанола, что дает 5,1 ч (40%) мононитрата (Z)-1-[2-хлор-2-(2,4-дихлорфенил)этинил]-1Н-имидазола; т.пл. 161,4° (соединение 1).

Пример 2. К перемешанной смеси 20,2 ч мононитрата (Z)-1-[2-хлор-2-(2,4-дихлорфенил)этинил]-1Н-имидазола, 100 ч воды и 70 ч 2,2'-оксибиспропана добавляют 5 ч гидроксида аммония. Все перемешивают в течение 5 мин. Слои отделяют. Жидкую фазу экстрагируют 35 ч 2,2'-оксибиспропана. Объединенные органические слои промывают водой, высушивают, отфильтровывают и выпаривают, что дает 15,9 ч (Z)-1-[2-хлор-2-(2,4-дихлорфенил)этинил]-1Н-имидазола; т.пл. 59,1°С (соединение 2).

Пример 3. К перемешанной смеси 12,76 ч мононитрата (Z)-1-[2-хлор-2-(2,4-дихлорфенил)этинил]-1Н-имидазола, 120 ч воды и 70 ч 2,2'-оксибиспропана добавляют 3,5 ч гидроксида аммония. Все перемешивают до однородного состояния. Слои отделяют. Жидкую фазу экстрагируют 35 ч 2,2'-оксибиспропана. Объединенные органические слои промывают водой, высушивают, отфильтровывают и выпаривают в вакууме. Остаток превращают в хлористоводородную соль в 64 ч 2-пропанола. Соль отфильтровывают, промывают 2-пропанолом и сушат в вакууме, что дает 8,54 ч моногидрохлорида (Z)-1-[2-хлор-2-(2,4-дихлорфенил)эте-

нил]-1Н-имидазола; т.пл. 178,8°С (соединение 3)

Пример 4. Смесь 10 ч моногидрохлорида 1-(2,6-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)этанон и 20 ч пентахлорфосфорана перемешивают и нагревают в сосуде с обратным холодильником в течение 3 ч. Раствор разбавляют дихлорметаном и 300 ч воды добавляют по каплям за 1 ч. Все нейтрализуют карбонатом калия. Продукт экстрагируют дважды дихлорметаном. Экстракт сушат, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают капиллярной хроматографией над силикагелем, используя в качестве элюента дихлорметан. Чистые фракции собирают и элюент выпаривают. Остаток превращают в нитратную соль в 4-метил-2-пентаноне и 2,2'-оксибиспропане. Соль отфильтровывают и кристаллизуют из 4-метил-2-пентанона, что дает 4,6 ч (40%) мононитрата (E+Z)-1-[2-хлор-2-(2,6-дихлорфенил)этинил]-1Н-имидазола; т.пл. 122,3°С (соединение 4).

Таким же образом получают соединения, приведенные в табл. 1.

Пример 5. К перемешанной смеси 1,9 ч мононитрата (E)-1-[2-хлор-2-(2,4-дихлорфенил)этинил]-1Н-имидазола, 50 ч воды и 75 ч трихлорметана добавляют 1,0 ч карбоната калия. Все перемешивают до получения прозрачного раствора (рН 8-9). Органический слой отделяют, высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток превращают в хлористоводородную соль в 4-метил-2-пентаноне и 2,2'-оксибиспропане и 2-пропаноле. Соль отфильтровывают и высушивают, что дает 1,5 ч (86%) моногидрохлорида (E)-1-[2-хлор-2-(2,4-дихлорфенил)этинил]-1Н-имидазола; т.пл. 203,2°С (соединение 24).

Пример 6. Смесь 30 ч хлористоводородного 1-(2-метоксифенил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)этанона и 60 ч пентахлорфосфорана перемешивают и нагревают в сосуде с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют 600 ч дихлорметана и добавляют 100 ч карбоната калия. Затем воду по каплям добавляют в течение 2 ч. Продукт экстрагируют трижды дихлорметаном. Объединенные экстракты сушат, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают капиллярной хроматографией над силикагелем, ис-

пользуя трихлорметан в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент выпаривают. Остаток кристаллизуют из 2,2'-оксибиспропана, что дает 7 ч. (22%) 1-[1,2-дихлор-2-(2-метоксифенил)этинил]-1Н-имидазола; т.пл. 101,4°C (соединение 25).

Таким же способом получают соединения, приведенные в табл. 2.

Пример 7. Смесь 23 ч. 1-(2-бром-4-хлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)-этанона, 23 ч. пентахлорфосфорана и 17 ч. фосфорилхлорида перемешивают и нагревают в сосуде с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают и разбавляют 260 ч. дихлорметана. Этот раствор добавляют по каплям в течение 2 ч к раствору 300 ч. карбоната калия в 500 ч. воды. Все перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Продукт экстрагируют дважды 2,2'-оксибиспропаном. Объединенные экстракты сушат, фильтруют и выпаривают. Остаток превращают в нитратную соль в этилацетате и 2,2'-оксибиспропане. Соль отфильтровывают и очищают обращенно-фазовой хроматографией над μ i Chromer RP 18, используя смесь метанола, содержащего 0,1% N-(1-метил-этил)-2-пропанамина и воды, содержащей 0,5% ацетата аммония, (65:35 по объему) в качестве элюента.

Первую фракцию отбирают и элюент выпаривают. Остаток превращают в нитратную соль в смеси этилацетата и 2,2'-оксибиспропана. Соль отфильтровывают и кристаллизуют из 4-метил-2-пентанона, что дает 2,9 ч. (10%) мононитрата (E)-1-[2-(2-бром-4-хлорфенил)-2-хлорэтинил]-1Н-имидазола; т.пл. 162,9°C (соединение 36).

Вторую фракцию отбирают и элюент выпаривают. Остаток превращают в нитратную соль в смеси этилацетата и 2,2'-оксибиспропана. Соль отфильтровывают и кристаллизуют из 4-метил-2-пентанона, что дает 3,3 ч. (11%) мононитрата (Z)-1-[2-(2-бром-4-хлорфенил)-2-хлорэтинил]-1Н-имидазола; т.пл. 167,8°C (соединение 37).

Таким же способом получают:

мононитрат (Z)-1-[2-хлор-2-(2,4-дибромфенил)этинил]-1Н-имидазола; т.пл. 162,4°C (соединение 38);

мононитрат (E)-1-[2-хлор-2-(2,4-дибромфенил)этинил]-1Н-имидазола; т.пл. 170,4°C (соединение 39);

мононитрат (Z)-1-[2-[(1,1'-бифенил)-4-ил]-2-хлорэтинил]-1Н-имидазола; т.пл. 186,5 - 187,2°C (соединение 40);

мононитрат (E)-1-[2-(1,1'-бифенил-4-ил)-2-хлорэтинил]-1Н-имидазола; т.пл. 155,7-156,0°C (соединения 41);

мононитрат (Z)-1-[2-хлор-2-(2-хлор-4-метилфенил)этинил]-1Н-имидазола; т.пл. 153,6°C (соединение 42);

мононитрат (E)-1-[2-хлор-2-(2-хлор-4-метилфенил)этинил]-1Н-имидазола; т.пл. 144,4°C (соединение 43).

Пример 8. Смесь 20 ч. 1-(4-бром-2-хлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)этанона, 40 ч. пентахлорфосфорана и 300 ч. 1,2-дихлорэтана перемешивают и нагревают в сосуде с обратным холодильником в течение ночи. Добавляют 300 ч. карбоната калия и 650 ч. дихлорметана и осторожно по каплям добавляют воду до объема приблизительно 1500 ч. Водную фазу экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои промывают водой, сушат, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (жидкостная хроматография под высоким давлением - ЖХВД) над μ i Chromer RP 18, используя смесь 75% метанола, содержащего 0,1% N-(1-метилэтил)-2-пропанамина и 25% воды, содержащей 0,5% ацетата аммония в качестве элюента.

Первую фракцию (E-изомер) отбирают и элюент выпаривают. Остаток кристаллизуют из гексана при 0°C. Продукт отфильтровывают и высушивают в вакууме при 60°C, что дает 7,9 ч. (37%) (E)-1-[2-(4-бром-2-хлорфенил)-2-хлорэтинил]-1Н-1,2,4-триазола; т.пл. 84,0°C (соединение 44).

Вторую фракцию (Z-изомер) отбирают и элюент выпаривают. Остаток кристаллизуют из гексана при 0°C. Продукт отфильтровывают и высушивают в вакууме при 60°C, что дает 0,36 ч. (Z)-1-[2-(4-бром-2-хлорфенил)-2-хлорэтинил]-1Н-1,2,4-триазола; т.пл. 96,0°C (соединение 45).

Аналогично, используя эквивалентные количества подходящих исходных материалов, получают соединения, приведенные в табл. 3.

Таким же способом приготавливают (Z)-1-[2-хлор-1-(2,4-дихлорфенил)-2-(4-фторфенил)этинил]-1H-имидазол; т.пл. 104,4°C (соединение 54);

(E)-1-[2-хлор-1-(2,4-дихлорфенил)-2-(4-фторфенил)этинил]-1H-имидазол; т.пл. 146,2°C (соединение 55).

Пример 9. Смесь 18,7 ч. 2-(1H-имидазол-1-ил)-1-фенилэтанона, 37,4 ч. пентахлорида фосфора и 240 ч. 1,2-дихлорэтана перемешивают и нагревают в сосуде с обратным холодильником. Смесь разбавляют дихлорметаном. Этот раствор по каплям в течение 2 ч добавляют к раствору 350 ч карбоната калия в 500 ч. воды. Перемешивание продолжают всю ночь. Органический слой отделяют и водную фазу экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои промывают водой, высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток превращают в нитратную соль в 4-метил-2-пентаноне. Соль отфильтровывают, растирают в порошок в 2-пропаноне, отфильтровывают и кристаллизуют из 2-пропанола. Продукт отфильтровывают, основание высвобождают раствором карбоната калия и экстрагируют трихлорметаном. Экстракт высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают капиллярной хроматографией над силикагелем, используя смесь метилбензола и этанола (98,5:1,5 по объему) в качестве элюента. Чистые фракции отбирают и элюент выпаривают. Остаток превращают в нитратную соль в 2,2'-оксибиспропане. После перемешивания в течение ночи соль отфильтровывают и кристаллизуют из этанола. Все му дают отстояться в течение ночи. Продукт отфильтровывают и сушат в вакууме при 60°C, что дает 4 ч. (14%) мононитрата (Z)-1-(2-хлор-2-фенилэтинил)-1H-имидазола, т.пл. 144,0°C (соединение 56).

Таким же способом получают соединения, приведенные в табл. 4.

Пример 10. Смесь 35 ч. 1-(22,4-дибромфенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этанона, 70 ч. пентахлорфосфорана и 180 ч. 1,2-дихлорэтана перемешивают и нагревают в сосуде с обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения добавляют дихлорметан. Реакционную смесь по каплям в течение 2 ч добавляют к раство-

ру 350 ч. карбоната калия в 500 ч. воды при перемешивании в течение ночи. Продукт экстрагируют дихлорметаном. Экстракт сушат, фильтруют и выпаривают до сухого состояния. Остаток превращают в нитратную соль в 2,2'-оксибиспропане. Соль отфильтровывают (и отгребают в сторону) и фильтрат концентрируют. К концентрату добавляют небольшое количество азотной кислоты. Осажденный продукт отфильтровывают (фильтрат отводят в сторону) и очищают вместе с солью, которая была отделена в сторону, путем обращенно-фазовой хроматографии (ЖХВЛ) над (Li)Chroper RP 18, используя смесь 70% метанола, содержащего 0,1% N-(1-метил-этил)-2-пропанамина и 30% воды, содержащей 0,5% ацетата аммония. Чистую фракцию отбирают и выпаривают элюент. Остаток кристаллизуют из 2,2'-оксибиспропана. Продукт отфильтровывают и фильтрат, вместе с фильтратом, который был отведен в сторону, нейтрализуют карбонатом калия. Продукт экстрагируют трихлорметаном. Экстракт сушат, фильтруют и выпаривают. Маслянистый остаток очищают капиллярной хроматографией над силикагелем, используя смесь метилбензола и этанола (99:1 по объему) в качестве элюента.

Первую фракцию (Z-изомер) собирают и выпаривают элюент. Остаток обрабатывают активированным древесным углем. Последний отфильтровывают и фильтрат выпаривают. Остаток превращают в нитратную соль в небольшом количестве 2,2'-оксибиспропана и гексана. Осажденный продукт перемешивают всю ночь. Его отфильтровывают и сушат в пистолетной сушилке при комнатной температуре, что дает 4,4 ч. (9%) мононитрата (Z)-1-[1,2-дихлор-2-(2,4-дибромфенил)этинил]-1H-1,2,4-триазола. т.пл. 98,1°C (соединение 62).

Вторую фракцию (E-изомер) собирают и элюент выпаривают. Остаток обрабатывают активированным древесным углем. Последний отфильтровывают и фильтрат выпаривают. Остаток превращают в нитратную соль в небольшом количестве 2,2'-оксибиспропана и гексана. Осажденный продукт перемешивают всю ночь. Его отфильтровывают (фильтрат отводят в сторону) и сушат в пистолетной сушилке

при комнатной температуре, что дает первую фракцию 3,7 ч. (7%) мононитрата (Е)-1-[1,2-дихлор-2-(2,4-дибромфенил)этинил]-1Н-1,2,4-триазола, т.пл. 126,3°C (соединение 63).

Пример 11. Смесь 29,0 ч. моногидрохлорида 1-(2-бром-4-метоксифенил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)этанона, 58,0 ч. пентахлорида фосфора и 360 ч. 1,2-дихлорэтана перемешивают и нагревают в сосуде с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают и разбавляют дихлорметаном. Полученный раствор по каплям добавляют в течение 2 ч к перемешанному раствору 300 ч. карбоната калия в 500 ч. воды. Перемешивание продолжают в течение ночи при комнатной температуре. Продукт дважды экстрагируют дихлорметаном. Объединенные экстракты промывают водой, высушивают, фильтруют и выпаривают. Маслянистый остаток очищают капиллярной хроматографией над силикагелем, используя смесь метилбензола и трихлорметана (75:25 по объему) в качестве элюента. Первую фракцию отбирают и выпаривают элюент. Остаток превращают в нитратную соль в этилацетате, и 2,2'-оксиспропане. Соль отфильтровывают и кристаллизуют из этилацетата, что дает после сушки при 80°C в вакууме в течение ночи 0,7 ч. (1%) мононитрата 1-[2-(2-бром-4-метоксифенил)-1,2-дихлорэтинил]-1Н-имидазола, т.пл. 124,9°C (соединение 64).

Пример 12. Смесь 30,0 ч. 2-(1Н-имидазол-1-ил)-1-(2-нафталенил)-этанона, 60,00 ч. пентахлорфосфорана и 40 ч. 1,1,2,2-тетрахлорэтана перемешивают и нагревают в сосуде с обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют 260 ч. дихлорметана и добавляют 300 ч. карбоната калия. Затем 250 ч. воды добавляют по каплям за 2 ч. и последовательно добавляют больше воды. Перемешивание продолжают в течение ночи при комнатной температуре. Продукт дважды экстрагируют дихлорметаном. Объединенные экстракты промывают водой, высушивают, фильтруют и выпаривают в вакууме. Остаток переводят в нитратную соль в 2-пропанол и 2,2'-оксиспропане. Соль отфильтровывают и кристаллизуют из этанола

(активированный древесный уголь), что дает 7,9 ч. (20%) мононитрата (Z)-1-[2-хлор-2-(2-нафталенил)этинил]-1Н-имидазола, т.пл. 150,1°C (соединение 65).

Пример 13. Смесь 30 ч. 2-(1Н-имидазол-1-ил)-1-(2-нафталенил)-этанона, 60,0 ч. пентахлорида фосфора и 40 ч. 1,1,2,2-тетрахлорэтана перемешивают и нагревают в сосуде с обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют дихлорметаном. Добавляют карбонат калия и по каплям воду в течение 2 ч. До завершения добавляют еще 500 ч. воды и перемешивание продолжают в течение ночи. Продукт экстрагируют метилбензолом. Органический слой сушат, фильтруют и выпаривают в вакууме. Остаток очищают капиллярной хроматографией над силикагелем, используя смесь метилбензола и трихлорметана (75:25 по объему) в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент выпаривают. Остаток превращают в нитратную соль в 4-метил-2-пентаноне и 2,2'-оксиспропане. Соль отфильтровывают и растирают в порошок в 2-пропанол. Продукт отфильтровывают и кристаллизуют из 2-пропанона, что дает 1,3 ч. мононитрата (Е)-1-[2-хлор-2-(2-нафталенил)этинил]-1Н-имидазола, т.пл. 131,0°C (соединение 66).

Пример 14. Смесь 10,0 ч. моногидрохлорида 1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)этанона, и 20,0 ч. пентабромфосфорана перемешивают и нагревают в сосуде с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют дихлорметаном. Добавляют 30,0 ч. карбоната калия с последующей добавкой по каплям воды в течение 2 ч. Добавляют больше воды и все нейтрализуют карбонатом калия. Продукт дважды экстрагируют дихлорметаном. Объединенные экстракты сушат, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают капиллярной хроматографией над силикагелем, используя в качестве элюента дихлорметан. Чистые фракции собирают и выпаривают элюент. Остаток превращают в нитратную соль в 4-метил-2-пентаноне и 2,2'-оксиспропане. Соль отфильтровывают и кристаллизуют из 4-метил-2-пентанона, что дает

3,5 ч. (27%) моонитрата (E+Z)-1-[2-бром-2-(2,4-дихлорфенил)этинил]-1Н-имидазола, т.пл. 137,9°C (соединение 67).

Пример 15. Смесь 15,6 ч хлористоводородного 1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)этанола и 31,2 ч. пентабромида фосфора перемешивают и нагревают в сосуде с обратным холодильником за 4 ч. Реакционную смесь охлаждают и разбавляют дихлорметаном. Этот раствор добавляют к раствору 100 ч. карбоната калия в воде за 2 ч. Продолжают перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. Продукт экстрагируют дихлорметаном. Экстракт сушат, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают капиллярной хроматографией над силикагелем, используя смесь дихлорметана и метилбензола (50:50 по объему) в качестве элюента. Первую фракцию собирают и выпаривают элюент. Остаток превращают в соль этандиоата в 4-метил-2-пентаноне и 2,2'-оксиспропане. Соль отфильтровывают и кристаллизуют из 4-метил-2-пентанона, что дает 1,9 ч. (8%) (Z)-1-[2-бром-2-(2,4-дихлорфенил)этинил]-1Н-имидазолэтандиоата (1:1), т.пл. 183,4°C (соединение 68).

Пример 16. Смесь 35,0 ч. 1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)-этанон-4-метилбензолсульфоната (1:1) и 70,0 ч. пентабромида фосфора перемешивают и нагревают в сосуде с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционной смеси дают остыть и разбавляют трихлорметаном. Этот раствор по каплям добавляют в течение 2 ч к раствору 400 ч. карбоната калия в 1500 ч. воды. Все перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Продукт экстрагируют дихлорметаном. Экстракт дважды промывают водой, сушат, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают капиллярной хроматографией над силикагелем, используя в качестве элюента метилбензол. Чистые фракции собирают и выпаривают элюент. Остаток превращают в нитратную соль в 4-метил-2-пентаноне и 2,2'-оксиспропане. Соль отфильтровывают и очищают обращенно-фазовой хроматографией над μ i Chromer RP 18, используя смесь метанола и воды (35:6 по

объему) в качестве элюента. Чистые фракции собирают и выпаривают элюент. Из остатка высвобождают свободное основание и снова превращают в нитратную соль в смеси этилацетата и 2,2'-оксиспропана. Соль отфильтровывают и кристаллизуют из 4-метил-2-пентанона, что дает 2,5 ч. моонитрата (E)-1-[2-бром-2-(2,4-дихлорфенил)этинил]-1Н-имидазола, т.пл. 144,4°C (соединение 69).

Пример 17. Смесь 35,0 ч. 1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)-этанон-4-метилбензолсульфоната (1:1) и 70,0 ч. пентабромида фосфора перемешивают и нагревают в сосуде с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют дихлорметаном. Раствор 400 ч. карбоната калия в 500 ч. воды добавляют по каплям в течение 2 ч при перемешивании. Перемешивание продолжают в течение ночи. Продукт экстрагируют дихлорметаном (pH $\geq$ 9-10). Органический слой промывают водой, сушат, фильтруют и выпаривают в вакууме. Остаток очищают капиллярной хроматографией над силикагелем, используя метилбензол в качестве элюента. Третью фракцию отбирают и выпаривают элюент в вакууме. Остаток превращают в нитратную соль в смеси 4-метил-2-пентанона и 2,2'-оксиспропана. Соль отфильтровывают и очищают обращенно-фазовой хроматографией (ЖХВД) над μ i Chromer RP 18, используя смесь 70% метанола, содержащего 0,1% N-(1-метилэтил)-2-пропанамина, и 30% воды, содержащей 0,5% ацетата аммония, в качестве элюента. Чистые фракции собирают и выпаривают элюент. Остаток кристаллизуют из 2-пропанола, что дает 2,5 ч. моонитрата (E)-1-[2-бром-2-(2,4-дихлорфенил)этинил]-1Н-имидазола, т.пл. 148,3°C (соединение 70).

Полезные противосудорожные свойства соединений формулы (1), кислых аддуктов и стереохимически изомерных форм этих соединений иллюстрируются в испытании на максимальный метразольный припадок.

Защита от различного рода припадков, вызываемых петразолом (пентилтетразол), оказывается хорошим методом количественной оценки проти-

восудорожного потенциала испытуемых соединений.

Максимальное метразольное испытание (ММИ).

Самки крыс Wistar весом 115±5 г подвергают голоду в течение ночи, имея воду *ad libitum*. Каждой крысе внутрибрюшинно вводят йодную смесь, содержащую испытуемое соединение. Через 1 ч после лекарственной обработки максимальные метразольные припад- 10 ки (ММП) вызывают быстрой инъекцией 80 мг/кг живого веса пентилентетразола в объеме 0,4 мл/100 г веса тела в хвостовую вену. Нижайшая эффек- 15 тивная зона испытуемого соединения, способная антагонизировать КЛО (распространенные клонирующие припадки), ТПЛ (тоническая обратная экстензия передних лап), ТЗЛ (тоническая экстензия задних лап), приводится в табл.5, соответственно в первой, второй и третьей колонке.

Соединения, перечисленные в табл.5, даны в качестве примеров полезного фармацевтического действия всех соединений, охватываемых формулой (I).

С точки зрения противосудорожных свойств, соединения формулы (I), их кислые аддукты и стереохимически изо- 35 мерные формы очень полезны при лечении конвульсий и, более конкретно, при лечении распространенных форм эпилепсии. В дополнение к антиконвульсионному действию соединения формулы (I), обладают полез- 40 ным антигипоксическим действием.

Результаты испытания известных соединений даны в табл. 6.

Указанные пять соединений, подвергшихся максимальному метразоль- 45 ному испытанию, не проявили в нем никакой активности, в то время как предлагаемые соединения в этом тесте проявили такую активность.

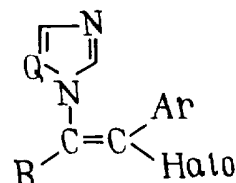
Предлагаемые соединения обладают антиконвульсивной активностью в противоположность известным соедине- 50 ниям, которые такой активности не проявляют.

Все соединения, указанные в табл.5, испытывают при максимальной дозе 40 мг/кг живого веса на мини- 55 мум трех крысах. Все двенадцать ука-

занных соединений не вызвали леталь- ного исхода при указанной дозе ни на одной крысе.

5 Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения 1-(2-арил-гало- 1-этинил)-1Н-азолов общей формулы

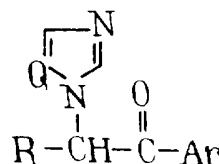


где Q - CH или N;

R - водород, низший алкил, арил- 15 низший алкил или галоид;

Ar - арил, в котором арил - фенил, 20 замещенный фенил, нафталенил, тиенил, замещенный галоидом, а упомянутый фенил является фенилом, имеющим от 1 до 3 заместителей, каждый незави- 25 симо выбранный из группы, состоящей из фенила галоида, низшего алкила, низшего ал- 30 кокси, трифторметила, нитро- группы, низшего алкила, заме- щенного фенилом,

отличающийся тем, что, 35 азол общей формулы



где радикалы имеют указанные значения, 45 или его кислый аддукт подвергают галогенированию при необходимости в подходящем растворителе с выделением целевого продукта в виде терапевти- 50 чески активного нетоксичного кисло- го аддукта. или свободного основания, смеси изомеров или индивидуальных изомеров.

Приоритет по признакам:

12.07.84 - при Q - CH или N;

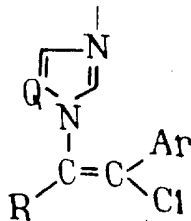
55 R - водород, низший алкил, арил-низ- ший алкил или галоид и Ar - арил, в котором арил - фенил, замещенный фе- нил, нафталенил, тиенил, замещенный галоидом, а упомянутый фенил являет-

ся фенилом, имеющим от 1 до 3 заместителей, каждый независимо выбранный из группы, состоящей из фенила галоида, низшего алкила, низшего алкоксила, трифторметила, нитро, amino, или низший алкил, замещенный фенилом;

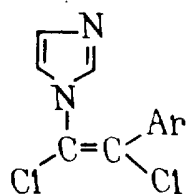
07.11.83 при Q - CH или N; R - водород, низший алкил, арил низший алкил или галоид и Ar - арил, в кото-

ром арил - фенил, замещенный фенил, нафталенил, тиенил, замещенный галоидом, а упомянутый фенил является фенилом, имеющим от 1 до 3 заместителей, каждый независимо выбранный из группы, состоящей из галоида, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, amino, или низший алкил, замещенный фенилом.

Т а б л и ц а 1

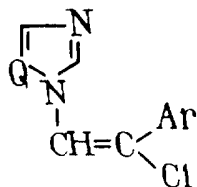


Соединение	Q	R	Ar	Изомерная форма	Основание или соль	Т.пл., °C
5	CH	H	2-Cl-C ₆ H ₄	E+Z	HNO ₃	111,4
6	CH	CH ₃	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	E+Z	HNO ₃	112,0
7	CH	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ CH ₂	4-Cl-C ₆ H ₄	-	HNO ₃	161,3
8	N	H	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	-	HNO ₃	145,7
9	CH	H	4-F-O ₆ H ₄	-	Основание	102,2
10	CH	H	4-Cl-C ₆ H ₄	-	"	102,6
11	CH	CH ₃	4-Br-C ₆ H ₄	E	(COOH) ₂	125,6
12	CH	H	5-Cl-2-Тиенил	D	HNO ₃	148,6
13	CH	H	2-Cl,4-F-C ₆ H ₃	-	HNO ₃	140,1
14	CH	H	4-F-C ₆ H ₄	-	HNO ₃	156,4
15	CH	H	2-Cl,4-CH ₃ OC ₆ H ₃	A+B	HNO ₃	135,3
16	CH	H	2,3,4-Cl ₃ -C ₆ H ₂	-	HNO ₃	170,2
17	CH	H	4-Br-C ₆ H ₄	-	HNO ₃	163,5
18	CH	H	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	E	HNO ₃	145,1
19	CH	H	4-Br,2-Cl-C ₆ H ₃	Z	HNO ₃	166,1
20	CH	H	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	Z	HNO ₃	168,7
21	CH	H	4-Br,2-Cl-C ₆ H ₃	E	HNO ₃	150,0
22	CH	H	2,4,5-Cl ₃ -C ₆ H ₂	Z	HNO ₃	156,9
23	CH	H	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	E	HNO ₃	145,6

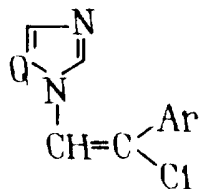


Соединение	Ar	Изомерная форма	Основание или соль	Т.пл., °C
26	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	-	HNO ₃	153,0
27	2-Cl-C ₆ H ₄	-	1 1/2 (COOH) ₂	139,0
28	C ₆ H ₅	E+Z	HNO ₃	130,5
29	4-F-C ₆ H ₄	-	HNO ₃	131,4
30	5-хлор-2-тиенил	A	HNO ₃	143,1
31	5-хлор-2-тиенил	B	HNO ₃	142,3
32	4-Br-C ₆ H ₄	A	-	131,1
33	2,4-Br ₂ -C ₆ H ₃	-	HNO ₃	136,2
34	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	-	(COOH) ₂	143,8
35	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	-	HNO ₃	148,3

Т а б л и ц а 3

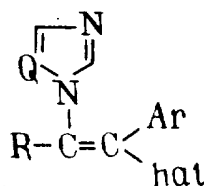


Соединение	Q	Ar	Изомерная форма	Основание или соль	Т.пл., °C
46	CH	2-Br-4-CH ₃ O-C ₆ H ₃	E	HNO ₃	133,8
47	CH	2-Br-4-CH ₃ O-C ₆ H ₃	Z	HNO ₃	149,0
48	CH	4-(2-Фенилэтил)фенил	Z	HNO ₃	183,5
49	CH	4-(2-Фенилэтил)фенил	E	HNO ₃	128,5
50	CH	4-(Фенилметил)фенил	Z	HNO ₃	140,7
51	CH	4-(Фенилметил)фенил	E	HNO ₃	149,1
52	CH	2-F, 4-CH ₃ O-C ₆ H ₃	E	HNO ₃	135,9
53	CH	2-F, 4-CH ₃ O-C ₆ H ₃	Z	HNO ₃	140,5



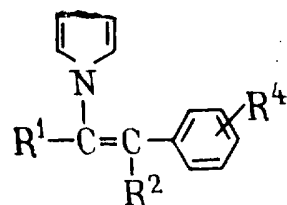
Соединение	Q	Ar	Изомерная форма	Основание или соль	Т.пл., °C
57	CH	2-Cl-4-NO ₂ -C ₆ H ₃	E+Z	HNO ₃	145,0
58	N	4-Cl-2-F-C ₆ H ₃	E	HNO ₃	124,2
59	N	2,4-Br ₂ -C ₆ H ₃	E	Основание	92,1
60	N	2,4-Br ₂ -C ₆ H ₃	E	HNO ₃	114,1
61	CH	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	Z	HNO ₃	125,9

Т а б л и ц а 5



Соединение	Q	R	Гал	Арил	Изомерная форма	Наименьшая эффективная фаза, мг/кг веса тела, для антагонизирования: КЮ, ТПЛ-ТЗЛ		
						колонка 1	колонка 2	колонка 3
1*	CH	H	Cl	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	Z	2,5	2,5	2,5
67*	CH	H	Br	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	E+Z	10	10	10
13*	CH	H	Cl	2-Cl,4-F-C ₆ H ₃	-	-	-	10
68**	CH	H	Br	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	Z	-	-	0,63
14*	CH	H	Cl	4-F-C ₆ H ₄	-	-	-	2,5
38*	CH	H	Cl	2,4-Br ₂ -C ₆ H ₃	Z	5	5	1,25
19*	CH	H	Cl	4-Br,2-Cl-C ₆ H ₃	Z	10	10	5
65*	CH	H	Cl	2-Naphthalenyl	Z	-	-	2,5
63*	N	Cl	Cl	2,4-Br ₂ -C ₆ H ₃	E	10	10	10
47*	CH	H	Cl	2-Br,4-CH ₃ OC ₆ H ₄	Z	-	-	5
24***	CH	H	Cl	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	E	-	-	2,5
61*	CH	H	Cl	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	Z	-	-	≤10

* HNO₃ - соль
 ** (COOH)₂ - соль
 *** HCl - соль



R^1	R^2	R^4	Соль (ос- нование)	Точка плавле- ния, °C
CH_3	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	4-Cl	$(\text{COOH})_2$	118,6
CH_3	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	4-Br	$(\text{COOH})_2$	111,6
CH_3	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ - CH ₂ -O-	4-C	Основание	127,2
CH_3	4-Cl-C ₆ H ₄ - -CH ₂ -O-	4-Cl	HNO ₃	129,7
CH_3	2-Cl-C ₆ H ₄ - CH ₂ -O-	4-Cl	HNO ₃	117

Составитель Г. Жукова
 Редактор И. Николайчук Техред Л. Сердюкова Корректор Л. Пилипенко

Заказ 2882/58 Тираж 371 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
 по делам изобретений и открытий
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4