

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**203 877 B**

(21) A bejelentés száma: 2041/89  
(22) A bejelentés napja: 1989.04.28.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
88/10067 1988.04.28. BE

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

**C 07 D 233/64**  
C 07 D 403/10  
A 61 K 31/415

(40) A közzététel napja: 1990.04.30.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1991.10.28. SZKV 91/10

(72) (73) Feltalálók és szabadalmazók:

Gobert, Jean, Brüsszel (BE)  
Cossement, Eric, Brüsszel (BE)  
Michel, Philippe, Brüsszel (BE)  
Geerts, Jean-Pierre, L'Eglise (BE)  
Wulfert, Ernst, Brüsszel (BE)

## (54) Eljárás 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzamid-származékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

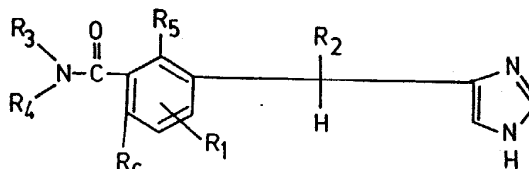
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzamid-származékok, optikailag aktív izomerjeik és racém elegyeik, valamint ezek gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóinak előállítására, a képletben

R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,  
R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, monohidroxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, aminocsoport vagy hidroxilcsoport,  
R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy  
R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, pirrolidino- vagy piperidinocsoportot alkotnak, és  
R<sub>5</sub> jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoport, és  
R<sub>6</sub> jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,  
azzal a megkötéssel, hogy az R<sub>5</sub> és R<sub>6</sub> helyettesítőknek legalább az egyike hidrogénatomtól eltérő jelentésű.

A találmány körébe tartozik az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó antiischaemiás hatású készítmények előállítása is.

A leírás terjedelme: 32 oldal (ezen belül 7 ábra)



( I )

**HU 203 877 B**

A találmány tárgya eljárás új 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzamid-származékok és gyógyászati célra elfogadható savaddíciós sóik, valamint ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A 24 829 számú európai szabadalmi leírásban olyan 4-benzil-1H-imidazolat ismertetnek, amelyek benzilcsoportja a fenilgyűrűn különféle helyettesítőket hordoz, ezek lehetnek hidrogénatomok, klór-, bróm- vagy fluoratomok, metil-, etil-, metoxi-, amino-, hidroxil- vagy nitrocsoportok. Ezekről a vegyületekről vérnyomáscsökkentő, fekélyt gátló, diuretikus, szedatív, analgetikus, gyulladásgátló és trankvilláns hatásokat írnak le.

Az 58 047 számú európai szabadalmi leírásban hasonló 4-(fenil-alkil)-1H-imidazolat ismertetnek, de ezek fenil-alkil-csoportban lévő alkilcsoportja 1-6 szénatomos; és a vegyületek többsége az imidazolgyűrűn egy további 1-7 szénatomos alkilcsoporttal, fenilcsoporttal, vagy adott esetben helyettesített benzilcsoporttal helyettesített. Ezek a vegyületek antitrombotikus, vérnyomáscsökkentő, antimikrobiális és antifungális hatásúak.

A 72 615 számú európai szabadalmi bejelentésben hasonló 4-benzil-1H-imidazolat ismertetnek, de ezek benzilcsoportja alfa-helyzetben egy alkilcsoporttal helyettesített. A benzilcsoport a fenilgyűrű részen különféle helyettesítőket tartalmaz, ezek hidrogén- és halogénatomok, metil-, etil-, hidroxil- és metoxicsoportok, valamint két szomszédos szénatom között lévő metilén-dioxid-híd. Az ezekre a vegyületekre vonatkozó farmakológiai vizsgálatok vérnyomáscsökkentő, antitrombotikus és diuretikus hatásokat mutattak ki.

A 4 814 343 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, amelyet jelen leírásunkba referenciaként építünk be, helyettesített 1H-imidazol leírását tartalmazza, amelyek közül a legjellemzőbbek a 2-hidroxil-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-alkil]-benzol-metanolok. Ezek az 1H-imidazolok szív-, agyi és szöveti antiischaemiás jellemzőkkel bírnak.

Az 1H-imidazoloknak olyan új körét ismertük fel és állítottuk elő, amelybe tartozó vegyületek nemcsak kiváló szív-, agyi és szöveti antiischaemiás jellemzőkkel bírnak, de  $\alpha_2$ -adrenerg-receptor-agonista hatással is bírnak.

Ezek az új vegyületek többek között általában az ischaemia által kiváltott rendellenességek megelőzésére és kezelésére alkalmasak. Ezen rendellenességek közül a szorongás (angor) az akut miokardiális ischaemia klinikai kifejeződése, amely a miokardiális oxigénigény és a koronáriás keringés által biztosított oxigénellátás közötti pillanatnyi egyensúlyhiány eredménye, és amely egyensúlyhiány igen súlyos esetekben miokardiális infarktushoz vezethet. Ezért a találmány szerint előállított új vegyületek különösen alkalmasak angina pectoris és miokardiális infarktus kezelésére. A vegyületek agyra kifejtett antiischaemiás tulajdonságai alkalmasá teszik ezeket az agyi érrendszer bármely eredetű károsodásából (trombózis, infarktus) származó funkcionális és neurológiai rendellenességek megelőzésére és kezelésére, anélkül, hogy szedatív hatást is kifejtenének.

Ezenkívül számos kísérleti megfigyelés, például a tríciummal jelzett klonidinnel ( $^3\text{H}$  klonidin) való kicserélődésre vonatkozó mérések, amelyeket  $\alpha$ -adrenerg-receptor-készítményekkel végeztünk, valamint izolált szerveken végzett farmakológiai vizsgálatok arra a következtetésre vezettek, hogy az új vegyületek erős  $\alpha_2$ -adrenerg-receptor-agonista aktivitással bírnak. Ez az aktivitás  $\alpha$ -yohimbinnel gátolható, ami a találmány szerint előállított új vegyületek  $\alpha_2$ -adrenoceptor-agonistaként való osztályozását teszi lehetővé.

Ezek a tulajdonságok mutatkoznak meg a plazma- és vizelet-katecholamin-szint-növekedés helyreállításában is, amely növekedés a farmakológiai modellekben reprodukált bizonyos patológiás állapotok következménye.

A fentiek következtében a találmány szerint előállított vegyületek előnyös terápiás hatással bírnak olyan betegségek kezelésében, amelyek a katecholaminszint rendellenes növekedéséből erednek, illetve attól rosszabbodnak, például a pheochromocytoma, a szív-érpangás, a csökkent érreaktivitás (Raynaud-féle kór, migrén vagy a szívkoszorú-erősség-görcs), asztma és más atópiás rendellenességek, glaukóma, orrban jelentkező pangás, fejfájás, feszültség, stressz, szorongás, és más pszichiátriai rendellenességek, például mániás elme-zavar, depressziók és memóriagyengülés [H. J. MOTULSKY és P. A. INSEL; N. Engl. J. Med. 307, 18-29, (1982), és A. DENARO és mtsai, Acta Psychiatr, Scand. 320, 20-25 (1985, Suppl. 72)].

Ugyancsak az  $\alpha_2$ -adrenoceptor-agonista tulajdonságok teszik alkalmassá a találmány szerint előállított vegyületeket a gyomor- és bél-hiperszekrécióval kapcsolatos rendellenességek kezelésére [J. D. DIJOSEPH és mtsai, Life Sci. 35, 1031-1042, (1984)], valamint a toxikomániával kapcsolatos elvonási tünetegyüttes kezelésére, legyen az alkoholtól, dohánytól vagy opiát jellegű anyagoktól való elvonás eredménye [G. LAGRUE, Rev. Prat, Médecine générale, 1987, No. 9. (november 23.) 15-17.].

Várható, hogy a találmány szerint előállított vegyületek  $\alpha_2$ -adrenoceptor-agonista tulajdonságaik folytán ugyancsak jótékony hatásúak lehetnek a lipid- és glükózid-metabolizmus rendellenességeinek kezelésében [M. C. HOUSTON és mtsai, Clin. Res. 35, (1) 17A (1987)].

Azt találtuk továbbá, hogy a találmány szerint előállított vegyületek diuretikus, gyulladásgátló és vérnyomáscsökkentő hatása sem jelentéktelen.

A találmány szerint előállított új vegyületek az (I) általános képletű helyettesített 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzamidok – a képletben

- $R_1$  és  $R_2$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,  
 $R_3$  jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, monohidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, aminocsoport vagy hidroxilcsoport,  
 $R_4$  jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy  
 $R_3$  és  $R_4$  a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, pirrolidino- vagy piperidinocsoportot alkotnak, és

R<sub>5</sub> jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoport, és

R<sub>6</sub> jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

azzal a megkötéssel, hogy az R<sub>5</sub> és R<sub>6</sub> helyettesítőknek legalább az egyike hidrogénatomtól eltérő jelentésű –

és a fenti vegyületek gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sói.

Ha a molekula aszimmetriás szénatomot tartalmaz, az (I) általános képletű vegyületek racém elegyek formájában vagy az enantiomerek valamelyik formájában vannak jelen. Ezek előállítására ugyancsak a találmány oltalmi körébe tartozik.

A találmány szerint előállított vegyületek közül előnyösek:

– a 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamid és hidrogén-klorid-sója;

– a 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzamid és hidrogén-klorid-sója;

– a 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-N-metil-benzamid és hidrogén-klorid-sója;

– a 2,6-dihidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamid és hidrogén-klorid-sója;

– a 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-6-metil-benzamid és hidrogén-klorid-sója;

– a 2-hidroxi-5-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamid;

– a 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzohidrazid;

– a (+)-2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzamid és hidrogén-klorid-sója.

A találmány oltalmi körébe tartozik az (I) általános képletű 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzamidok gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóinak előállítása is. Ezen sók előállítására alkalmas savak például a szerves savak, így a hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, kénsav, salétromsav és foszforsav, valamint szerves savak, például ecetsav, citromsav, borkósav, benzoészav, szalicilsav és maleinsav.

Az (I) általános képletű 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzamid-származékok egy általános eljárással állíthatók elő, amely szerint egy (II) általános képletű alkil-1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzoátot – a képletben

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> és R<sub>6</sub> jelentése az előzőekben megadott,

R<sub>7</sub> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport –

egy (III) általános képletű nitrogéntartalmú vegyülettel reagáltatunk – a képletben

R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> jelentése az előzőekben megadott.

A reagáltatást általában légköri nyomáson, vagy ezt meghaladó nyomáson autoklávban végezzük alkoholos oldószerben, például metanolban vagy etanolban, vagy a kiindulási anyagként alkalmazott nitrogéntartalmú vegyület nagy feleslegében, szobahőmérséklet és a reakcióelegy visszafolyási hőmérséklete között, adott esetben nátrium-metoxid-katalizátor jelenlétében.

Egy speciális eljárás szerint, amellyel az olyan (I) általános képletű 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzamid-származékok állíthatók elő, amelyekben

R<sub>5</sub> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoport, és

R<sub>6</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, és

5 az R<sub>5</sub> és R<sub>6</sub> helyettesítők közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő,

egy (IV) általános képletű 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzoészav-származékot – ahol

10 R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, és

R<sub>5</sub> és R<sub>6</sub> jelentése az előzőekben megadott – egy (III) általános képletű nitrogéntartalmú vegyülettel reagáltatunk – a képletben

R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> jelentése az előzőekben megadott.

15 A reakció végrehajtására a reagáltatást megelőzően a (IV) általános képletű kiindulási savat ismert módon aktiváljuk, ismert reagensek, például alkil-halogén-formiát, előnyösen etil-klór-formiát alkalmazásával. A reagáltatást általában 0 °C körüli hőmérsékleten, inert oldószerben, például diklór-metánban vagy acetonitrilben végezzük egy segédanyag, például trietil-amin alkalmazásával.

Egy további eljárás szerint az olyan (I) általános képletű 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzamid-származékok, amelyekben

25 R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom,

R<sub>5</sub> jelentése hidroxilcsoport, és

R<sub>6</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

30 előállíthatók egy (V) általános képletű 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-alkil]-benzonitril – a képletben R<sub>2</sub> és R<sub>6</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport –

savas közegben való hidrolizálásával is.

35 A hidrolizálást általában mintegy 80 térfogat%-os vizes kénsavoldattal végezzük 60–75 °C hőmérsékleten néhány órán át. Más eljárás szerint végezhetjük a hidrolizálást nyomnyi vizet tartalmazó vízmentes metil-alkoholban, amelyen hidrogén-klorid-gázamot buborékolatunk át. Az in situ képződő imidát köztiterméket nem izoláljuk, hanem melegítéssel azonnal amiddá alakítjuk.

A gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sók az (I) általános képletű 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzamid-származékokból ismert eljárásokkal állíthatók elő.

45 Az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R<sub>2</sub> jelentése alkilcsoport, és

amelyek ennek eredményeként racém elegy formájában lehetnek jelen, ismert eljárásokkal választhatók

50 szét optikai enantiomerjeiké, például a racém elegyhez adott optikailag aktív savakkal alkotott diasztereoizomer sók frakcionált kristályosításával vagy a racém elegynek királis hordozón való kromatografálásával, például olyan szilícium-dioxidon való kromatografálással,

55 amelyen marha-szérum-albumin (BSA) van kovalensen kötve, vagy egy α-glikoprotein vagy β-ciklodextrin-tartalmú fázis alkalmas erre a célra. Az enantiomerek elválasztásának javítására szükséges lehet, hogy az anyagot a kromatográfias oszlopon többször

60 egymás után átengedjük.

A (II) általános képletű alkil-1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzoát kiindulási anyagokat a következő eljárások egyikével vagy másikával állíthatjuk elő:

- a) egy (IV) általános képletű 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzoosav-származékot – a képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  és  $R_6$  jelentése az előzőekben megadott – egy  $R_7$ -OH általános képletű alkohollal –  $R_7$  jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – szokásos eljárások alkalmazásával észterezünk;
- b)  $R_5$  1–4 szénatomos alkoxycsoport és  $R_6$  hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport jelentése esetén egy többlépcsős eljárást is alkalmazhatunk, amelyben
- i) egy megfelelően helyettesített (VI) általános képletű alkil-2-hidroxi-benzoát-származékot bázis jelenlétében forrásban lévő acetonban egy (VII) általános képletű 2,3-diklór-propénnel reagáltatunk, így az 1. reakcióvázlatban bemutatott módon a (VIII) általános képletű alkil-2-(2-klór-2-propenil-oxi)-benzoát-származékot nyerjük, majd
- ii) a kapott (VIII) általános képletű vegyületet mintegy 260 °C hőmérsékletre melegítjük, minek során Claisen-transzformáció révén a (IX) általános képletű alkil-3-(2-klór-2-propenil)-2-hidroxi-benzoátot nyerjük a 2. reakcióvázlatban bemutatott módon, majd
- iii) a kapott (IX) általános képletű alkil-3-(2-klór-2-propenil)-2-hidroxi-benzoátot a 3. reakcióvázlatban bemutatott módon alkilezzük és
- iv) a kapott (X) általános képletű alkil-3-(2-klór-2-propenil)-2-( $R_8$ -oxi)-benzoátot m-klór-perbenzoesavval (mCPBA) kloroformban a reakcióelegy forráspontján néhány órán át reagáltatva a 4. reakcióvázlatban bemutatott módon oxidáljuk, majd
- v) a kapott (XI) általános képletű epoxi-észtert bázis jelenlétében 60 °C körüli hőmérsékleten formamidin-acetáttal reagáltatjuk, így az 5. reakcióvázlatban bemutatott módon a (II) általános képletű alkil-1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzoátot nyerjük.

A (II) általános képletben  $R_5 = OR_8 = 1-4$  szénatomos alkoxycsoport,

$R_6 =$  hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport.

A fenti képletekben  $R_1$  és  $R_2$  jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,  $R_3$  jelentése az előzőekben megadott,  $R_4$  jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metil- vagy etilcsoport,  $R_8$  jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, és Hal jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom.

- c) Az olyan (II) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben  $R_5$  jelentése hidroxilcsoport és  $R_6$  jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, a b) eljárás olyan variánsát alkalmazzuk, amelyben annak csak i), ii), iv) és v) lépéseit hajtjuk végre, az  $R_8$ -halogeniddel való iii) alkilezési lépést kihagyjuk. Így az ii) lé-

pésben nyert (IX) általános képletű vegyületet közvetlenül oxidáljuk m-klór-perbenzoesavval.

Ugyanilyen észterek állíthatók elő alkil-2-oxo-ciklohexán-karboxiláttól és 4-(1-klór-alkil)-1H-imidazolból a 4 814 343 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban leírt többlépcsős eljárás segítségével (így állítjuk elő például a 4.13 példa kiindulási anyagát).

d) A 6. reakcióvázlatban bemutatott módon (XII) általános képletű alkil-benzoátot reagáltatunk (XIII) általános képletű 1H-imidazol-4-metanollal, amely reakció eredményeként  $R_9$  helyettesítő helyén adott esetben halogénezett (II) általános képletű vegyületeket nyerünk.

A fenti képletekben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  és  $R_6$  jelentése az előzőekben megadott,  $R_4$  jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport és  $R_9$  jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, például brómatom.

A Friedel-Crafts reakciót általában szerves savban, például tömény kénsavban vagy foszforsavban vagy szerves savban, például hangyasavban, vagy az előzőekben említett savak elegyében hajtjuk végre 20 és 100 °C közötti hőmérsékleten néhány órán át. Ezzel az eljárással nem mindig nyerünk egyetlen vegyületet. Valójában az alkil-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-alkil]-benzoát és az alkil-5-[1-(1H-imidazol-4-il)-alkil]-benzoát helyzeti izomerek elegyét is nyerhetjük, amelyből a két izomer kromatográfiás eljárással választható el és tisztítható.

A tapasztalat azt mutatja, hogy a kromatográfiás elválasztás időnként lényegesen könnyebb, ha a savval hajtjuk végre, mint az észter alkalmazása esetén. Ezért kívánt esetben az izomer észterek elegyét először hidrolizáljuk, majd a kapott izomer savak elegyét választjuk el kromatográfiás eljárással. Ezután a savakat ismét észterezzük, hogy a kívánt (II) általános képletű észtert nyerjük.

Ha a kapott alkil-1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzoát  $R_9$  helyettesítője halogénatom, ez a halogénatom a kiegészítőleg alkalmazott hidrogénezési lépés során eliminálódik, így a megfelelő (II) általános képletű vegyületet nyerjük.

e)  $R_1$  helyettesítő hidrogénatom,  $R_5$  hidroxilcsoport és  $R_6$  hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport jelentése esetén ugyancsak egy többlépcsős eljárást alkalmazhatunk, amelynek lépései a következők:

- i) egy (XIV) általános képletű 4-(1-klór-alkil)-1H-imidazol nátrium-etoxid jelenlétében 2 ekvivalensnyi hidroxilcsoportján védett (XV) általános képletű alkil-(előnyösen etil)-4-hidroxi-3-oxo-butanoáttal reagáltatunk, így a 7. reakcióvázlatban bemutatott módon a (XVI) általános képletű – hidroxilcsoportján védett – alkil-4-hidroxi-2-[1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-3-oxo-butanoátot nyerjük,
- ii) a kapott (XVI) általános képletű  $\beta$ -keto-észtert a 8. reakcióvázlatban bemutatott módon nátrium-bór-hidriddel reagáltatva a (XVII) általános képletű  $\beta$ -hidroxil-észtert nyerjük,

- iii) a kapott (XVII) általános képletű  $\beta$ -hidroxizszztert egyidejűleg ismert módon védőcsoportjaitól megfosztjuk és ciklizáljuk, így a 9. reakcióvázlatban bemutatott módon a (XVI-II) általános képletű 4-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-alkil]-dihidro-2(3H)-furanont nyerjük,
- iv) a kapott (XVIII) általános képletű furanont vákuumban magas hőmérsékletre melegítve hő-dehidratálás révén a 10. reakcióvázlatban bemutatott módon a (XIX) általános képletű vegyületé alakítjuk. A dehidratálást végzhetjük magas forráspontú oldószerben való melegítéssel is, például etilénlikolban,
- v) a kapott (XIX) általános képletű 3-[1-(1H-imidazol-4-il)-alkil]-2(5H)-furanont egy (XX) általános képletű alkil-akriláttal cikloaddíciós reakcióba visszük, így a 11. reakcióvázlatban bemutatott módon olyan (II) általános képletű alkil-1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzoátot nyerünk, amelyben  $R_1$  jelentése hidrogénatom,  $R_3$  jelentése hidroxilcsoport és  $R_6$  jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.
- A Diels-Alder reakciót először trietil-amin és trimetil-klór-szilán jelenlétében végzük, minek során a (XIX) általános képletű 2(5H)-furanon a megfelelő 2-trimetil-szilil-oxi-furánná (dién) alakul. Amikor ennek a szililezett közterméknek az alkil-akriláttal való reagáltatása befejeződik, a primer aduktumot (egy oxanorbornént) tömény hidrogén-kloridban vagy hidrogén-bromidban néhány perccel való hevítéssel hidrolizálunk, és a (II) általános képletű alkil-hidroxi-benzoátá aromatiszálunk.
- A fenti képletekben  $R_2$  jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,  $R_6$  jelentése az előzőekben megadott,  $R_7$  és  $R_{10}$  jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport vagy etilcsoport, és  $R_{11}$  jelentése szokásos védőcsoport, így metil-, terc-butil-, benzil- vagy benzoilcsoport, előnyös a benzilcsoport.
- A (XIV) általános képletű 4-(1-klór-alkil)-1H-imidazol-származékok a megfelelő 1H-imidazol-4-metanolokból állíthatók elő klórozással J. L. KELLEY és mtsai eljárásával [J. Med. Chem. 40, 721-723 (1977)].
- A hidroxilcsoportjukon  $R_{11}$  csoporttal védett (XV) általános képletű alkil-4-hidroxi-3-oxo-butanoátok a megfelelő alkil-4-klór-3-oxo-butanoátokból állíthatók elő T. MEUL és mtsai eljárásával [Chimia, 41, 73-76 (1987)].
- A (IV) általános képletű 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzoésavak, amelyeket a (II) általános képletű alkil-1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzoátok fenti a) eljárással való előállításához alkalmazunk kiindulási anyagokként, vagy az (I) általános képletű vegyületek előállításának kiindulási anyagai, az alábbi eljárások valamelyikével állíthatók elő:
- 1) A megfelelő (XXI) általános képletű 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzolmetanolok 12. reakcióvázlat szerinti oxidálása. A képletekben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  és  $R_6$  jelentése az előzőekben megadott. Ezt az oxidációs reakciót a kiindulási alkoholnak néhány órán át olvasztott kálium-hidroxidban 170-190 °C hőmérsékleten való melegítésével végezzük. A reakcióelegyet vízben oldjuk, a sav káliumsójának vizes oldatát megsavanyítjuk, majd a savat elkülönítjük.
- A fenti reakcióban kiindulási anyagként alkalmazott (XXI) általános képletű alkoholok előállítását a 4 814 343 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetik.
- 2) Az előzőekben ismertetett b), c), d) vagy e) eljárással előállított megfelelő észterek szokásos eljárással való hidrolízise.
- Ha a d) eljárás szerint előállított izomer észterelegyből indulunk ki, a kapott izomer savak elegyét kromatografálással az egyes savakká bontjuk.
- Az (V) általános képletű 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-alkil]-benzonnitril kiindulási anyagok előállíthatók a (II) általános képletű észterek előállítására leírt e) eljárás i)-iv) lépései szerint, és a kapott (XIX) általános képletű 3-[1-(1H-imidazol-4-il)-alkil]-2(5H)-furanonnak a 13. reakcióvázlat szerint (XXII) általános képletű akrilnitrillel való reagáltatásával.
- Ezt a cikloaddíciós reakciót az e) eljárás v) reakciólépésében leírt körülmények mellett hajtjuk végre.
- A fenti képletekben  $R_2$  és  $R_6$  jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.
- Amint azt az előzőekben már említettük, az (I) általános képletű 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzamid-származékok és gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóik értékes farmakológiai jellemzőkkel bírnak. Különösen azt találtuk, hogy kiváló szív- és agyi antiischaemiás jellemzőkkel, valamint  $\alpha_2$ -adrenoceptor-agonista tulajdonságokkal bírnak.
- Az alábbiakban ismertetésre kerülő farmakológiai vizsgálatokban mutatjuk be a vegyületek különböző biológiai jellemzőit.
- A farmakológiai vizsgálatokban az alábbi, a találmány szerint előállított vegyületeket alkalmazzuk:
- 45 - 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamid-hidrogén-klorid (A vegyület),  
 - 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzamid-hidrogén-klorid (B vegyület),  
 - 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-N-metil-benzamid-hidrogén-klorid (C vegyület),  
 50 - 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzohidrazid (D vegyület),  
 - 2-hidroxi-N-(1-hidroxi-etil)-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamid-hidrogén-klorid (E vegyület),  
 55 - 3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-2-metoxi-benzamid-hidrogén-klorid (F vegyület),  
 - 2-hidroxi-5-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamid (G vegyület),  
 60 - 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-N,N-dimetil-benzamid (H vegyület),

- 2,6-dihidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamid-hidrogén-klorid (I vegyület),
- 5-(terc-butil)-2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamid (J vegyület),
- 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-6-metil-benzamid-hidrogén-klorid (K vegyület),
- 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-4-metil-benzamid (L vegyület),
- N,2-dihidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamid-hidrogén-klorid (M vegyület),
- 2,6-dihidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzamid-hidrogén-klorid (N vegyület),
- 6-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-2-metil-benzamid-hidrogén-klorid (O vegyület),
- (+)-2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzamid-hidrogén-klorid (P vegyület).

I. Táblázat

Vizsgált vegyület	DE <sub>20</sub> (µmól/kg)
5	A 0,03
	B 0,02
	C 0,3
	D 3
10	E <3
	F <3
	G <1
	I 0,32
	K 0,32
15	propranolol 2

## 1. Szív-antiischaemiás aktivitás

a) Mesterségesen előidézett akut koronaér-elégtelenség éber kutyán

Az alsó leszálló szívkoszorú-verőér körül pneumatikus zárószerkezettel és szíven belüli elektródákkal megfelelően felszerelt éber kutyák szívkoszorú-verőérét a pneumatikus zárószerkezettel 6 perces időszakokra lezárjuk. Az ebből adódó oxigénhiány következtében az elzárás miokardiális ischaemiát hoz létre, amely az elektrokardiogrammon az ST-szegmens reprodukálható és mennyiségileg meghatározható emelkedésében fejeződik ki. Egy adott vegyület antiischaemiás hatása az ST-szegmens-emelkedés magasságának csökkenésében jelentkezik [P. R. MAROKO és E. BRAUNWALD, *Circulation*, 53, 162-168 (1976, Suppl. I); S. E. EPSTEIN és mtsai, *Circulation*, 53, 191-197 (1976, Suppl. I)].

Az I. táblázatban a vizsgálatba bevont vegyületeknek azt a dózisát adjuk meg (DE<sub>20</sub> µmól/kg), amelyben intravénásan 10 állatból álló csoportnak adagolva az állatok teljes körére vonatkozóan az ST-szegmens emelkedésének legalább 20%-os csökkenését váltják ki. Referenciavegyületként az 1-(izopropil-amino)-3-(1-naftil-oxi)-2-propanolt (vagy propranololt) alkalmaztuk.

A táblázat eredményeiből nyilvánvaló, hogy a találmány szerint előállított vegyületek jelentős antiischaemiás aktivitással bírnak.

## b) Erőkifejtés vizsgálata futószalagon

A vizsgálatba legalább 4 kutyából álló csoportot vonunk be, a kutyák szíven belüli elektródákkal ellátottak, és a szívkoszorú éren organikus szűkületük van. Ez a szűkület az oxigénhiány és oxigénellátás közötti egyensúlyhiányt okoz, ha az állat erőkifejtésre kényszerül. Az egyensúlyhiány az elektrokardiogrammon az ST-szegmens növekedésében fejeződik ki.

A vizsgálatban a kutyák 15°-os lejtőjű futószalagon 12 km/óra sebességgel szaladnak. Ezt a maximális erőkifejtést 1 percen át kell tenniük. A vizsgálat alatt az ST-szegmens emelkedését regisztráljuk, ugyancsak regisztráljuk a pulzus sebességének természetes növekedését. A vizsgálatot legalább négyszer megismételjük, és a kapott értékek átlagát tekintjük referenciának (100%) az állatok csoportjára vonatkozóan. Ezután az állatokat legalább 24 órán át pihenni hagyjuk, mielőtt a vizsgálandó vegyület hatása alatti újabb erőkifejtésnek tennénk ki őket.

A vizsgálandó vegyületet lassan (mintegy 1 perc alatt) adjuk be intravénásan, 5 perccel az újabb erőkifejtéssel járó vizsgálat előtt. Az erőkifejtés során a fentiekkel azonos paraméterek változását mérjük. A II. táblázatban az ST-szegmens megfigyelt átlagos csökkenését (%) mutatjuk be a megjelölt dózisoknál (µmól/kg), valamint feltüntetjük a pulzusszám csökkenését (ütés/perc értékben), a csökkenést az első kísérletben kapott referenciaértékekre vonatkoztatjuk.

II. Táblázat

Maximális erőkifejtés 12 km/óra sebesség mellett 1 percen át

Vegyület	Dózis (µmól/kg)	Az ST-szegmens csökkenése (%)	A pulzussebesség csökkenése (ütés/perc)
A	0,018	74	3
C	0,32	50	1
propranolol	1,0	74	35

A táblázatban közölt eredményekből látható, hogy a találmány szerint előállított vegyületek jó antiischaemiás aktivitással bírnak, ami az ST-szegmens nagyarányú csökkenésében jelentkezik, amely csökkenés ugyancsak jelentkezik a propranololnál, de lényegesen magasabb dózis esetén. Továbbá, a propranololtól eltérően, amely egyidejűleg a szívrítmus jelentős csökkenését is okozza, ami nem kívánatos, az erő kifejtés fenntartása szempontjából káros, a találmány szerint előállított vegyületek nem befolyásolják a pulzussebesség növekedését az erő kifejtés során. Így a találmány szerint előállított vegyületek lehetővé teszik, hogy a pulzussebesség az erő kifejtéshez helyesen igazodjon, miközben megakadályozzák az ischaemiát.

## 2. Agyi antiischaemiás aktivitás

a) Általános és permanens agyi ischaemia patkányban

$N_2O-O_2$  (70:30) elegyben lévő 1–5% halothane belegzésével 200–250 g testtömegű hím Wistar patkányokat anesztetizálunk. A két közös nyaki artériát egyidejűleg lekötyjük közel a belső nyaki verőér és a külső nyaki verőér átmenetéhez, a lekötéshez M. LE PONCIN-LAFITTE és munkatársai eljárását alkalmazzuk [J. Pharmacol. (Paris), 14, 99–102 (1983)].

A vizsgálandó vegyületeket először 30 perccel a lekötés elkészítése előtt adagoljuk be intraperitoneálisan, ezután a lekötés elkészítése után 30 és 270 perccel adagoljuk. A következő és az azt követő napon C. Capdeville és munkatársai [J. Pharmacol. (Paris), 15, 231–237 (1984)], valamint B. Kolb és munkatársai [Neurobehav. Toxicol. Teratol. 7, 71–78 (1985)] eljárásával értékeljük a túlélő állatok neurológiai károsodását. Az értékelés során figyelembe vett szenzomotoros funkciók a spontán motilitás, a fogóreflex, a felismerési reakciók mind vizuálisan, mind a támaszték elvesztésével, a mancsajlítási reflex, a kiegyenesedési reflex és a farokfűggségi vizsgálat. Az ischaemiában nem szenvedő állat számára elérhető maximális pontszám értéke 17.

A III. táblázatban az A vegyületre, amelyet 0,76  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (3,2 nmól) dózisban intraperitoneálisan adagolunk, megadjuk az átlagos neurológiai pontszámokat, a neurológiai pontszámokat a kontrollcsoport összes túlélő állatán és a kezelt csoport összes túlélő állatán határoztuk meg az elkötetést követő 2 nap múlva. Az átlagos értékek között megfigyelt különbség statisztikai szignifikanciáját (P) Mann-Whitney- vizsgálatlal értékeljük.

III. Táblázat  
Neurológiai értékelés 2 nap után

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

n=túlélő állatok száma

A táblázatból látható, hogy az A vegyület igen kis dózisban szignifikánsan csökkenti a kezelt állatok ischaemia okozta neurológiai károsodását.

5 b) Féloldali, többfókuszú agyi ischaemia patkányban

Éber, 8–9 hónapos hím Sprague-Dawley SPF patkányokban tartós féloldali agyi ischaemiát (vagy embolizációt) hozunk létre a jobb oldali pterigopalatinus artéria állandó lekötését követően [Y. Kiyota és mtsai, Pharmacol. Biochem. Behav. 24, 687–692 (1986)], a jobb oldali nyaki verőér áramba 2000 mikrogömb (eredete: 3M, St. Paul, USA, átmérője  $58 \pm 2 \mu\text{m}$ ) bevezetésével [A. M. Bralet és mtsai, Stroke, 10, 34–38 (1979); 15 M. Le Poncin-Lafitte és mtsai, Pathol. Biol. (Paris), 30, 289–293 (1982)].

A vizsgálandó vegyületeket először 30 perccel az embolizáció kialakítása előtt, majd másodsor 30 perccel ezt követően adjuk be, míg a kontroll állatok csak fiziológiás sóoldatot kapnak. Ezután az állatokat pihenni hagyjuk. 6 napos felépülési időszak után a túlélő állatokon a következő értékeket mérjük:

- 1) A megmaradó neurológiai károsodást, amelyet az állatok testhelyzetéből és járásmódjából állapítunk meg (A teszt, maximális pontszám: 4 pont). Ebben a vizsgálatban a következőket értékeljük:
  - a) a hátsó mancsok rendellenes helyzete [S. Irwin, Psychopharmacologia (Berlin), 13, 222–257 (1968)];
  - b) a test ellenkező irányú elhajlása mozgáskor;
  - c) a test azonos irányú hosszanti behajlott állapota,
  - d) rendellenes járásmód [B. Kolb és mtsai; fent idézett irodalmi hely].
- 2) Szenzomotoros funkciók (spontán mozgékony-ság, fogóreflex, felismerési reakciók, mind vizuális, mind a támasz elvesztésére vonatkozó (B teszt, maximális pontszám: 10 pont); [C. Capdeville és mtsai, idézett irodalmi hely].
- 3) Oldalhoz kötődő szenzomotoros válasz (ellenkező oldali) (C teszt, maximális pontszám: 3 pont). Az értékelés a vizuális felismerési reflex, a fejnek oldalsó érzék-ingerirányára való orientálására irányuló reflex, és a talp-bőrreflex kombinálása révén történik [C. Capdeville és mtsai, idézett irodalmi hely; J. F. Marschall és mtsai, Science (Washington), 174, 523–525 (1971)].
- 4) Tapintás-érzékelés megszűnése a bal oldalon (D teszt, maximális pontszám: 300 pont).

Az előzőekben említett tesztekkel ellentétben, amelyeknél a károsodás annál alacsonyabb, minél magasabb a pontszám, ennél a tesztnél a károsodás annál hangsúlyosabb, minél jobban megközelíti a pontszám a 300-at. [T. Schallert és mtsai, Pharmacol. Biochem. Behav. 16, 455–462 (1982)].

A gyógyulás 7. napján ugyancsak megmérjük a különböző, ugyanazon oldali agyi szerkezetekben jelen lévő ödémát [M. Le Poncin-Lafitte és mtsai, (idézett irodalmi hely)].

A IV. táblázatban az A vegyület 0,76 µg/kg (3,2 nmól/kg) intraperitoneális adagolása mellett az A-D tesztekben kapott eredményeket ismertetjük, azaz a túlélő állatok kontrollcsoportjának és kezelt csoportjának teljes körére vonatkozó átlagos neurológiai pontszámokat határozzuk meg 6 nap gyógyulás után. Megjelöljük a táblázatban a gyógyulás 7. napján mért átlagos testtömeg variációt (grammban).

A kontroll állatok és kezelt állatok esetében számított átlagértékek különbsége közötti statisztikai szignifikanciát (P) a Mann-Whitney-tesztel értékeltük.

A IV. táblázatból látható, hogy az A vegyület lényegesen csökkenti az ischaemia által létrehozott neurológiai és viselkedési károsodást, és javítja a kezelt állatok testtömegét.

IV. Táblázat  
Átlagos neurológiai pontszám az embolizáció után 6 nappal

Csoport	n(*)	A teszt	B teszt	C teszt	D teszt	Tömeg-változás (g)
kontroll	18	1,0	7,3	1,0	243	-5,7
kezelt	17	2,0	8,0	2,0	96	+0,8
(P)		(<0,01)	(<0,05)	(<0,005)	(<0,05)	(<0,05)

(\*): n jelentése az egyes csoportokban lévő túlélő állatok száma

Az V. táblázatban az embolizációt követő 7. napon túlélő kontroll és kezelt állatok különböző ugyanazon oldali agyi szerkezeteiben visszatartott víz mennyiségét adjuk meg (átlagként, %-ban). A kapott eredmé-

nyek azt jelzik, hogy az A vegyület jelentősen csökkenti a különböző agyi szerkezetekben visszatartott azonos oldali ödémát.

V. Táblázat  
A víz mennyisége különböző azonos oldali agyi szerkezetekben (átlag, %)

Csoport	n(*)	Hippocampus	Corpus striatum	Diencephalon	Cortex
kontroll	18	80,20	81,57	77,04	81,33
kezelt	17	79,79	80,05	76,32	80,36
(P)		(<0,05)	(<0,005)	(<0,05)	(<0,01)

(\*): n jelentése az egyes csoportokban lévő túlélő állatok száma

### 3. α<sub>2</sub>-adrenerg-agonista tulajdonság

#### a) Kompetitív kötődési vizsgálat radioligandummal

A kompetitív kötődési vizsgálatok célja a találmány szerint előállított vegyületek α<sub>2</sub>-adrenoceptorokhoz való aktivitásának vizsgálata. Ezekben a szokásos vizsgálatokban egyrészt a vizsgálandó vegyület, másrészt a radioligandum verseng az α<sub>2</sub>-adrenerg-receptorokhoz való kötődésért, ebben az esetben az α<sub>2</sub>-adrenerg-receptorok esetén a radioligandum a [<sup>3</sup>H]klonidin, amely fajlagos α<sub>2</sub>-adrenerg-agonistaként ismert.

D. C. U'Prichard és mtsársai eljárását [Mol. Pharmacol. 13, 454-473 (1977)] alkalmazzuk.

A [<sup>3</sup>H]klonidin kötés-kiszorítási görbékét az A vegyület kilenc koncentrációjával, 10<sup>-4</sup>-10<sup>-10</sup> mól/liter koncentrációkkal vesszük fel, a vizsgálatokhoz három különböző patkányagy-membrán-készítményt alkalmazunk. A mintákat 30 percig inkubáljuk, majd vákuumban, Whatman GF/B szűrőn szűrjük. A szűrőt háromszor 5 ml pH=7,5-es, 0 °C hőmérsékletű trisz-HCl pufferrel mossuk, majd 1 percig szárítjuk. A radioakti-

vítást Econofluor közegben (-NEN Corp.) mérjük. Az alkalmazott [<sup>3</sup>H]klonidin (25,5 Ci/mmól) Amersham eredetű.

Az A vegyület α<sub>2</sub>-adrenerg-receptorokhoz való affinitását a [<sup>3</sup>H]klonidin kiszorítási görbékből számítjuk. Az affinitást az IC<sub>50</sub> (mól/liter) értékkel jellemezzük, amely az A vegyületnek a koncentrációját jelenti, amely a radioligandumnak a receptorokhoz való kötődését 50%-ban gátolja. A kapott eredmények azt mutatják, hogy az A vegyület affinitása az α<sub>2</sub>-adrenerg-receptorokhoz jelentős: IC<sub>50</sub>=8,90±0,72·10<sup>-9</sup> mól/l.

#### b) Izolált tengerimalac-szívpitvar stimulálása

A noradrenalin felszabadulását az idegvégződések szintjén egy Feedback szabályozási mechanizmus közvetíti a preszinapszis α<sub>2</sub>-adrenerg-receptorok révén. Ezt a mechanizmust tengerimalac-szívpitvaron M. J. Rand és munkatársai mutatták be. ("Central action drugs in blood pressure regulation", 1975, 94-132, Ed. D. S. Davies, J. L. Reid, Pitman, London).

Az izolált tengerimalac-szívpitvar elektromos ingerlése noradrenalin felszabadulást vált ki, ami a szívverés sebességének növekedéséhez vezet (tachikardia). Ez a tachikardia egy  $\alpha_2$ -agonistával, például klonidinnel gátolható, a gátlás mértéke az alkalmazott agonista dózistól függ. Az  $\alpha_2$ -agonista hatása  $\alpha_2$ -fajlagos antagonistá, például  $\alpha$ -yohimbine jelenlétében korlátozható.

A találmány szerint előállított vegyületek in vitro aktivitását a preszinapszis  $\alpha_2$ -adrenerg-receptorokra izolált tengerimalac-szívpitvaron vizsgáljuk, amelyet I. C. Medgett és mtsai [Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 304, 215-221 (1978)] eljárása szerint elektromosan ingerlünk. A vegyületeket növekvő koncentrációkban vizsgáljuk, a vizsgált tartomány  $10^{-10}$ - $10^{-3}$  mól/liter. A vizsgálatunk eredményeként megadott  $IC_{30}$  (mól/liter) érték azt a koncentrációt jelöli, amely a vizsgált vegyület távollétében elektromosan ingerelt szívpitvaron létrehozott maximális tachikardiát 30%-kal csökkenti. A VI. táblázatban a vizsgálandó vegyületek és klonidin alkalmazásával kapott  $IC_{30}$ -értékeket mutatjuk be.

VI. Táblázat  
Tachikardia csökkentése

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

(\*) n=vizsgálatok száma

A táblázatból látható, hogy a találmány szerint előállított vegyületek igen kis koncentrációban gátolják az elektromos ingerlés által kiváltott tachikardiát.

Másrészt azonban  $10^{-6}$  mól/liter  $\alpha$ -yohimbine jelenlétében a tachikardia 30%-os csökkentéséhez szükséges A vegyület mennyisége több mint  $10^{-7}$  mól/liter. Ezek az eredmények egyértelműen mutatják, hogy a találmány szerint előállított vegyületek egy sajátos mechanizmus révén, az  $\alpha_2$ -agonista hatás révén hatnak.

#### c) Tengerimalac ileum ingerlése

Hosszanti izomszövet izometrikus feszítőmércéhez erősítve Tyrod-oldatba merítve felfüggesztünk, és 1 g súllyal megfeszítünk [G. M. Drew, Brit. J. Pharmacol. 64, 293-300 (1978); M. Andrejak és mtsai, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 314, 83-87 (1980)].

Az ileum fragmentumokkal kapcsolatos paraszimpatikus idegek elektromos stimulálása az izom összehúzódását okozza. Ez az összehúzódás preszinapszis  $\alpha_2$ -agonista jelenlétében csökken, az összehúzódó-

dás csökkenésének nagysága az alkalmazott agonista koncentrációjától függ. Ez a hatás egy  $\alpha_2$ -antagonista, például  $\alpha$ -yohimbine egyidejű alkalmazásával antagonizálható. A találmány szerint előállított vegyületeket növekvő koncentrációkban  $10^{-10}$ - $10^{-3}$  mól/liter koncentráció-tartományban vizsgáljuk. A VII. táblázatban megadjuk a kapott  $IC_{30}$ -koncentrációkat (mól/liter), amelyek a vizsgált vegyületeknek azt a koncentrációját jelölik, amelyben az izomösszehúzódás intenzitását 50%-kal gátolják. A táblázatban bemutatott eredmények azt igazolják, hogy a találmány szerint előállított vegyületek kis koncentrációban is igen aktívak.

VII. Táblázat  
Tengerimalac ileum összehúzódásának gátlása

Vegyület	n(*)	$IC_{30}$ (mól/l)
A	5	$7 \cdot 10^{-9}$
B	6	$3 \cdot 10^{-9}$
E	3	$6 \cdot 10^{-5}$
F	4	$7 \cdot 10^{-5}$
I	7	$3 \cdot 10^{-7}$
J	4	$3 \cdot 10^{-5}$
L	6	$3 \cdot 10^{-8}$
M	5	$4 \cdot 10^{-7}$
P	6	$2 \cdot 10^{-9}$
klonidin	4	$2 \cdot 10^{-8}$

(\*) n=a vizsgálatok száma

$10^{-6}$  mól/liter  $\alpha$ -yohimbine jelenlétében például az A vagy B vegyületnek az a koncentrációja, amely az izomösszehúzódás intenzitásának 50%-os csökkentéséhez szükséges,  $10^{-6}$  mól/liter értéknél nagyobbá válik, ami további megerősítést adja annak a megállapításnak, hogy a találmány szerint előállított vegyületek valóban a preszinapszis  $\alpha_2$ -adrenerg-receptorok szintjén hatnak.

#### 4. Diuretikus aktivitás

A találmány szerint előállított vegyületek diuretikus aktivitását vadászkutyákon (beagle), 6 hím és 6 nőstényen vizsgáljuk 6 utas randomizált keresztvizsgálat alkalmazásával.

A vizsgálandó vegyületeket intravénásan, növekvő, 2, 6,5, 20, 65, illetve 200  $\mu$ g/kg dózisban adjuk be. Az injekciót követő első három órában mérjük a kiválasztott vizelet térfogatát. A VIII. táblázatban az A vegyület hatására bekövetkező vizeletkiválasztásnövekedést (%) adjuk meg olyan kontroll csoportra vonatkoztatva, amely nem kapja az A vegyületet. Az eredmények azt mutatják, hogy hímek esetén  $\leq 6,5$   $\mu$ g/kg, nőstények esetén  $\leq 2$   $\mu$ g/kg az a minimális hatásos dózis, amely a vizeletkiválasztásban statisztikusan szignifikáns növekedést ( $P < 0,05$ ) hoz létre.

VIII. Táblázat  
Vizeletkiválasztás átlagos növekedése (%)

Dózis ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	Hím (n=6)	Nőstény (n=6)
2	25	74*
6,5	122*	291**
20	383**	531**
65	345**	804**
200	412**	988**

Variancia analízis: \*  $P < 0,05$   
\*\*  $P < 0,01$

n = az állatok száma

### 5. Toxicitás

A találmány szerint előállított vegyületek toxicitását NMRI egereken vizsgáljuk Irwin módszerével [S. Irwin, Psychopharmacologia, 13, 222–257 (1968)].

3–3 egerből álló csoportoknak intraperitoneálisan növekvő dózisban adagoljuk a vizsgálandó vegyületeket a letális dózis eléréséig (az a dózis, amely a három eger közül kettő halálát okozza 48 órán belül). A találmány szerint előállított vegyületek letális dózisát mg/kg értékben megadva a IX. táblázatban ismertetjük. Az eredményekből látható, hogy ezek a vegyületek nem túlságosan toxikusak.

IX. Táblázat  
Toxicitás

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

A találmány szerint előállított vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények adagolhatók orálisan, parenterálisan vagy rektálisan. Az orális adagolásra szolgáló készítmények lehetnek szilárdak vagy folyékonyak, lehetnek például tabletták (bevonattal ellátottak vagy anélküliek), pirulák, drázsék, zselatinkapszulák, oldatok, szirupok. Hasonló módon, a parenterális adagolásra használ-

ható készítmények mindazon készítmények lehetnek, amelyeket a gyógyászatban ilyen módon való adagolásra szokásosan használnak, például vizes vagy olajos oldatok, szuszpenziók vagy emulziók. Rektális adagolásra a találmány szerint előállított hatóanyagokat általában kúp-készítményekké formáljuk.

A gyógyászati készítményeket, például injektálható oldatokat, injektálható szuszpenziókat, tablettákat, cseppeket, kúpokat a gyógyszerkészítésben szokásos eljárás szerint állítjuk elő. A találmány szerint előállított vegyületeket szilárd vagy folyékony, nem toxikus, gyógyászati célra alkalmas hordozóanyaggal, és kívánt esetben diszpergálószerrel, szétesést elősegítő szerekkel, stabilizálószerrel és egyéb segédanyagokkal elegyítjük. Kívánt esetben édesítőszer, vagy színezőanyagot is alkalmazhatunk.

A hatóanyag százalékos értéke a gyógyászati készítményben széles tartományon belül változó lehet, a mennyiséget a beteg személye, az adagolás módja és különösen az adagolás gyakorisága szabják meg. A napi adagolást illetően az igen széles dózistartományban változhat, lehet például 3–350  $\mu\text{g}$  hatóanyag 1–2 alkalommal naponta intravénás adagolás esetén, vagy orális adagolás esetén 50  $\mu\text{g}$  – 5 mg hatóanyag naponta egyszer vagy kétszer beadva.

A következőkben a találmány szerint előállított gyógyszerkészítményeket példákban mutatjuk be a korlátozás szándéka nélkül.

30 a) Intravénás adagolásra alkalmas steril oldatot készítünk az alábbi összetevőkből:

Hatóanyag	250 $\mu\text{g}$
Nátrium-acetát	19,15 mg
Ecetsav	3,59 mg

35 Nátrium-klorid 81 mg  
Steril víz 10 ml-re  
(az oldatot sterilre szűrjük, és 10 ml-es barna ampulákban tároljuk).

40 b) Tablettákat készítünk a következő összetevőkből:

Hatóanyag	0,5 mg
Kukoricakeményítő	38 mg
Laktóz	63 mg
Magnézium-sztearát	1,2 mg
45 Poli(vinil-pirrolidon)	2,5 mg

A következőkben az 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzamid-származékok, valamint előállításuk köztermékeinek előállítási eljárását mutatjuk be – a korlátozás szándéka nélkül – példákban. A példákban megadott magmágneses rezonancia spektrumokat (NMR) Bruker-berendezésen 250 MHz-en határoztuk meg tetrametil-szilán belső referenciaanyag alkalmazásával. A kémiai eltolódásokat  $\delta$  értékkel jelöljük (ppm). Az s, d, dd, t, q és m betűk jelentése szinglett, dublett, kettős dublett, tripllett, kvartett és multipllett.

### 1. Példa

Az alkil-1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzoát (II) általános képletű kiindulási anyagok előállítása

A) A megfelelő sav észterezésével [a] eljárás

1) Etil-2-hidroxi-5-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoát-hidrogén-klorid előállítás

3,1 g, 12,2 mmól 2-hidroxi-5-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoésav-hidrogén-klorid 150 ml abszolút etanolban készült szuszpenzióját [amelyet a későbbiekben a 2.C) példában leírt módon készítünk], 0 °C hőmérsékleten, hidrogén-klorid-gáz átáramoltatásával telítjük. Az elegyet ezután visszafolyató hűtő alatt lassan forrásig hevítjük, és 10 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. Ezután az elegyről az oldószert lepároljuk, míg az észter kicsapódik. Az utóbbit kiszűrjük, dietil-éterrel mossuk, majd szárítjuk. Így 68%-os hozammal 2,3 g etil-2-hidroxi-5-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoát-hidrogén-kloridot nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 195–198 °C.

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

2) Etil-2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzoát előállítás

A cím szerinti vegyületet az előbbi 1) pontban leírt módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzoésavat alkalmazunk (amelynek előállítási módját a későbbiekben szereplő 2.A.2. példában ismertetjük). A reagáltatás befejezése után a reakcióelegyet tömény ammóniaoldat adagolásával semlegesítjük, az elegyből az ásványi sókat kiszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, majd a visszamaradó anyagot szilikagélen végzett kromatográfiával tisztítjuk. Eluensként diklór-metán és metanol 8:2 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így 35%-os hozammal nyerjük az etil-2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzoátot. A vegyület hidrogén-klorid-sójának olvadáspontja 168 °C (etanol-éter).

Elemzési eredmények a  $C_{14}H_{16}N_2O_3 \cdot HCl$  képlet alapján:

számított: C=56,66%, H=5,40%, N=9,44%;  
talált: C=56,58%, H=5,50%, N=9,21%.

3) Etil-2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-pentil]-benzoát előállítás

1,18 g (3,8 mmól) 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-pentil]-benzoésav-hidrogén-kloridot (amelyet a későbbiekben következő 2.A)3. példában leírt módon állítunk elő) 15 ml trietil-ortoformiátban oldunk 1,2 g vízmentes montmorillonit K10 jelenlétében, majd az elegyet visszafolyató hűtő alatt forrásig melegítjük. Ezután az elegyet szűrjük, vákuumban bepároljuk, majd a visszamaradó anyagot 150 g szilícium-dioxidon kromatográfiával tisztítjuk. Eluensként diklór-metán, metanol és ammónia 95:5:0,5 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így 0,213 g etil-2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-pentil]-benzoátot nyerünk.

NMR (DMSO): δ 0,81 (3H, t), 1,0–1,29 (2H, m), 1,34 (3H, t), 1,77–2,0 (2H, m), 4,31–4,41 (3H, t+q), 6,77 (1H, s), 6,86 (1H, t), 7,46–7,50 (2H, d+s), 7,63 (1H, d).

A kapott terméket ebben a formában, további tisztítás nélkül alkalmazzuk a megfelelő benzamid előállítására (4.15. példa).

5 4) Metil-2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoát előállítás

A cím szerinti vegyületet a fenti 2. pontban leírt módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoésav-hidrogén-kloridot alkalmazunk (amelynek előállítását a későbbiekben szereplő 2.A)1. példában mutatjuk be), és ezt a vegyületet metanolban szuszpendáljuk. A kapott termék olvadáspontja 153–154 °C.

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

B) Claisen-transzformáció révén [b] és c) eljárások

20 1) Metil-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-2-metoxi-benzoát előállítás

1.a) Metil-2-(2-klór-2-propenil-oxi)-benzoát előállítás

304 g (2 mól) metil-2-hidroxi-benzoát, 25 g kálium-jodid, 69 g, 0,5 mól kálium-karbonát és 69 g, 0,625 mól 2,3-diklór-propén 3 liter száraz acetonban készült szuszpenzióját 10 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Eközben 2,5 óra, 5 óra, valamint 7,5 óra reakcióidő eltelte után 69–69 g kálium-karbonátot és 69–69 g 2,3-diklór-propént adagolunk a reakcióelegybe. A 10 óra reagáltatást követően a szuszpenziót szűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot etil-acetátban felvesszük, és az oldatot egymást követően telített vizes nátrium-tioszulfát-oldattal, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban lepároljuk. Így 87%-os hozammal 394 g metil-2-(2-klór-2-propenil-oxi)-benzoátot nyerünk. A kapott termék forráspontja 119 °C/130 Pa.

40 1.b) Metil-3-(2-klór-2-propenil)-2-hidroxi-benzoát előállítás

274,1 g (1,21 mól) metil-2-(2-klór-2-propenil-oxi)-benzoátot 2 literes gömblombikba helyezünk, és argongázzal gondosan gáztalanítjuk. Az anyagot a lehető leggyorsabban 260 °C hőmérsékletre melegítjük. Ezen a hőmérsékleten hirtelen egy exoterm reakció megy végbe, aminek következtében a hőmérséklet 293 °C-ra emelkedik, a reakcióelegy formi kezd és megfeketedik. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd a terméket vákuumban desztilláljuk. Így 88%-os hozammal 241,1 g etil-3-(2-klór-2-propenil)-2-hidroxi-benzoátot nyerünk.

A kapott termék forráspontja 109–110 °C/130 Pa.  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ: 3,71 (2H, s), 3,95 (3H, s), 5,17 (1H, m), 5,28 (1H, m), 6,90 (1H, t), 7,48 (1H, dd), 7,85 (1H, dd), 11,22 (1H, s).

1.c) Metil-3-(2-klór-2-propenil)-2-metoxi-benzoát előállítás

57,7 g, 255 mól metil-3-(2-klór-2-propenil)-2-hidroxi-benzoát 500 ml vízmentes dimetil-formamidban ké-

szült oldatához részletekben, a hőmérsékletet 10 °C alatt tartva hozzáadunk 8,81 g, 306 mmól nátrium-hidridet. Az elegyet 15 perc alatt 40 °C hőmérsékletre melegítjük, majd 43,45 g, 306 mmól metil-jodid 50 ml toluolban készült oldatát adjuk hozzá 3 óra alatt, az elegyet 40 °C hőmérséklet alatt tartva. Ezután az elegyet óvatosan 5 liter vízbe öntjük, és néhányszor etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist 500 ml térfogatra sűrítjük be, majd egymást követően vízzel, és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. Az oldatot nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban lepároljuk róla. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluensként diklór-metán és hexán 50:50 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így 60%-os hozammal 49,2 g metil-3-(2-klór-2-propenil)-2-metoxi-benzoátot nyerünk.

A kapott termék forráspontja 107–110 °C/50 Pa (olaj).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,73 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,14 (1H, m), 5,32 (1H, m), 7,15 (1H, t), 7,47 (1H, dd), 7,81 (1H, dd).

1.d) Metil-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-2-metoxi-benzoát előállítás

45,5 g, 189 mmól metil-3-(2-klór-2-propenil)-2-metoxi-benzoát és 81,5 g, 378 mmól m-klór-perbenzoesav 300 ml száraz kloroformban készült oldatát 150 percen át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ezután az elegyet 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és a képződött csapadékot kiszűrjük. A szűrletet egymást követően telített vizes nátrium-tioszulfát-oldattal, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. Az oldatot ezután nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban, 30 °C alatti hőmérsékleten lepároljuk róla.

A visszamaradó anyagot 300 ml vízmentes metanolban szuszpendáljuk, és 111,3 g, 1,32 mól finomra aprított nátrium-hidrogén-karbonáttal elegyítjük. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt forrásig melegítjük, 137,6 g, 1,32 mól formamidin-acetátot adunk hozzá részletekben, óránként. 5,5 óra visszafolyató hűtő alatt való forralás után a metanolt vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot 500 ml vízben felvesszük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként diklór-metán, etanol és ammónia 92,3:7:0,7 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így 30%-os hozammal 13,8 g metil-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-2-metoxi-benzoátot nyerünk.

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

A kapott terméket ebben az állapotában, további tisztítás nélkül használjuk fel a megfelelő sav előállítására [lásd a 2.B)1. példában].

Az alábbi vegyületeket a fenti B)1. módszerben leírt módon állítjuk elő:

2. Metil-2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoát előállítása

Ezt a vegyületet 3-(2-klór-2-propenil)-2-hidroxi-benzoáttól állítjuk elő 35,4%-os hozammal. Természetesen a B)1.c) lépésben alkalmazott metil-jodiddal végzett metilezési lépést kihagyjuk.

A kapott termék olvadáspontja 153–154 °C.

A kapott vegyület azonos az 1.A)4. példában leírt vegyülettel.

3. Metil-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-2-n-propoxi-benzoát előállítása.

A cím szerinti terméket 20%-os hozammal, olaj formájában nyerjük.

A nyerste-terméket a megfelelő sav előállítására tisztítás nélkül használjuk fel (lásd a 2.B)2. példában).

C. Friedel-Crafts reakcióval [d] eljárás

1) Metil-5-terc-butil-2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoát-hidrogén-klorid előállítása

50 g 1H-imidazol-4-metanol-hidrogén-kloridot 60 g metil-5-terc-butil-2-hidroxi-benzoáttal 150 ml tömény kénsavban reagáltatunk 20 °C hőmérsékleten 21 órán át. Ezután a reakcióelegyet jéggel óvatosan megbontjuk.

A kapott szilárd terméket kiszűrjük, kromatográfiásan tisztítjuk, majd hidrogén-kloriddá alakítjuk. Így 2,8%-os hozammal 1,1 g metil-5-terc-butil-2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoát-hidrogén-kloridot nyerünk.

A kapott termék olvadáspontja 185–186 °C.

NMR (DMSO): δ 1,3 (9H, s), 3,45 (3H, s), 4,1 (2H, s), 7,3 (1H, s), 7,75 (2H, m), 9,0 (1H, s), 10,5–13,0 (3H).

2. Metil-2,6-dihidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoát előállítása

95,84 g, 0,57 mól metil-2,6-dihidroxi-benzoátot, 190 ml hangyasavat és 51,14 g, 0,38 mól 1H-imidazol-4-metanol-hidrogén-kloridot elegyítünk. Az elegyet forralva 15 percen át hangyasav-víz azeotrópot desztillálunk le róla, majd 17 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ezután a reakcióelegyet vízbe öntjük, a feleslegben lévő metil-2,6-dihidroxi-benzoátot toluollal kiextraháljuk belőle, és a vizes fázist telített vizes nátrium-hidroxid-oldattal pH=7–8-ra semlegesítjük. Ezután az elegyet diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban lepároljuk róla. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluensként diklór-metán, metanol és ammónia 94:6:0,6 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így 13%-os hozammal 14,8 g metil-2,6-dihidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoátot nyerünk, amely termékmaradék oldószennyezőkkel szennyezett.

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

Instabilitására való tekintettel a kapott terméket ebben az állapotában, további tisztítás nélkül használjuk fel a megfelelő benzamid előállítására (4.9. példa).

Az alábbi vegyületeket a fenti C)2. példa szerint állítjuk elő.

### 3. Metil-2,6-dihidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzoát előállítás

A cím szerinti vegyületet  $\alpha$ -metil-1H-imidazol-4-metanol-hidrogén-kloridból állítjuk elő, az elegyet 19 órán át tartjuk forráshőmérsékleten, a reakció után a kapott visszamaradó anyagot szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, eluensként diklór-metán, metanol és ammónia 95:5:0,5 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. A hozam 43%.

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,52 (3H, d), 4,0 (3H, s), 4,48 (1H, q), 6,40 (1H, d), 6,79 (1H, s), 7,14 (1H, d), 7,47 (1H, s), 10,0 (3H).

A kapott terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a megfelelő benzamid előállítására (4.10. példa).

### 4. Etil-6-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-2-metil-benzoát és etil-2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-6-metil-benzoát előállítás

A fenti két vegyületet egyidejűleg állítjuk elő 80,8 g, 0,448 mól etil-2-hidroxi-6-metil-benzoát, 225 ml hangyasav és 51,5 g, 0,382 mól 1H-imidazol-4-metanol-hidrogén-klorid 53 órán át való forráshőmérsékleten végzett melegítésével. A kapott termékeket nagy teljesítményű folyadékkromatográfias eljárással (HPLC) elkülönítjük és tisztítjuk. Álló fázisként 1 kg 0,015–0,040 mm szemcseméretű szilícium-dioxidot, eluensként diklór-metán, metanol és ammónium-hidroxid 94:6:0,5 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Az elválasztási nyomás 3 kg. 25 ml-es frakciókat gyűjtünk, amelyeket vékonyréteg-kromatográfias eljárással elemzünk. A tiszta izomereket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Így első lépésben 2,8%-os hozammal 2,8 g 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-6-metil-benzoosav-etil-észtert nyerünk. A termék olvadáspontja 101–103 °C. Második terméként 7,2%-os hozammal 7,2 g etil-6-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-2-metil-benzoátot nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 42–45 °C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,36 (3H, t), 2,34 (3H, s), 3,83 (2H, s), 4,37 (2H, q), 6,52 (1H, s), 6,70 (1H, d), 7,08 (1H, d), 7,45 (1H, s), 10,0 (2H).

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,40 (3H, t), 2,47 (3H, s), 3,88 (2H, s), 4,39 (2H, q), 6,62 (1H, d), 6,76 (1H, s), 7,12 (1H, d), 7,43 (1H, s), 10,0 (2H).

### 5. Metil-2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-4-metil-benzoát-hidrogén-bromid előállítás

#### 5.a) Metil-5-bróm-2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-4-metil-benzoát előállítás

95,6 g, 0,71 mól 1H-imidazol-4-metanol-hidrogén-kloridot szobahőmérsékleten részletekben hozzáadunk 87 g, 0,355 mól metil-5-bróm-2-hidroxi-4-metil-benzoát [T. M. Cresp és mtársai, J. Chem. Soc. Perkin I, (1973), 340] 900 ml tömény kénsavban készült oldathoz. Az elegyet 234 órán át keverjük, majd óvatosan jégre öntjük, és a vizes fázist telített vizes nátrium-hidroxid-oldattal pH=8-ra semlegesítjük. Ezután a reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vákuumban bepároljuk, és a visszamaradó anyagot 1,4 kg szilikagélén kromatografáljuk, eluensként diklór-

metán és metanol 9:1 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. A kapott terméket 400 g szilikagélén ismét kromatografáljuk, eluensként diklór-metán, metanol és ammónia 95:5:0,5 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így 2,4 g metil-5-bróm-2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-4-metil-benzoátot nyerünk, amely kellően tiszta ahhoz, hogy ebben az állapotában használjuk fel a következő reakciólépésben. NMR (DMSO):  $\delta$  2,43 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,96 (3H, s), 3,96 (2H, s), 6,62 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,87 (1H, s).

#### 5.b) Metil-2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-4-metil-benzoát-hidrogén-bromid előállítás

2,38 g, 7,2 mmól metil-5-bróm-2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-4-metil-benzoátot 70 ml metanolban oldunk, és szobahőmérsékleten, 0,7 g 10% fémtartalmú szénhordozós palládium-katalizátor jelenlétében, 420 kPa hidrogénnyomáson hidrogénezzük. Ezután a reakcióelegyből a katalizátort kiszűrjük, és az oldószert vákuumban lepároljuk. Így 76%-os hozammal 1,83 g metil-2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-4-metil-benzoát-hidrogén-bromidot nyerünk.

NMR (DMSO):  $\delta$  2,34 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,02 (2H, s), 6,87 (1H, s), 7,13 (1H, s), 7,68 (1H, d), 8,86 (1H, s).

A kapott terméket ebben az állapotában, további tisztítás nélkül használjuk fel a megfelelő benzamid előállítására (4.14. példa).

### 2. Példa

A (IV) általános képletű 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzoosavak előállítás

#### A) A megfelelő 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzol-metanolok oxidálásával

1. 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoosav (hidrogén-klorid) előállítás

1 g 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzolmetanol (amelyet az előzőekben említett 4 814 343 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 6.1. példája szerint állítunk elő) 7,5 g kálium-hidroxid jelenlétében 2,5 órán át gondos keverés mellett 180 °C hőmérsékleten melegítünk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük és 10 ml vízben oldjuk. A vizes oldatot tömény hidrogén-kloriddal pH=3–4-re savanyítjuk. A kivált csapadékot kiszűrjük, szárítjuk és forrásban lévő izopropil-alkohollal extraháljuk. Ezután az izopropil-alkoholt vákuumban eltávolítjuk, és a visszamaradó kristályos anyagot 5 ml 1 n vizes hidrogén-kloridból átkristályosítjuk. Így 58%-os hozammal 0,74 g 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoosav-hidrogén-kloridot nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 257 °C (bomlik).

NMR (DMSO):  $\delta$  4,08 (2H, s), 6,09 (1H, t), 7,37 (1H, d), 7,52 (1H, dd), 7,79 (1H, dd), 9,05 (1H, d).

Elemzési eredmények a C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·HCl képlet alapján:

számított: C=51,87%, H=4,32%, N=11,0%;  
talált: C=51,68%, H=4,03%, N=10,61%.

A kapott vegyületet az 1.A)4. példa kiindulási anyagaként használjuk fel.

Az alábbi vegyületeket a fentivel azonos módon állítjuk elő.

2. 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzoesav előállítás

Ezt a vegyületet, amelyet az 1.A)2. példa kiindulási anyagaként használunk fel, 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzolmetanolból állítjuk elő 50%-os hozammal.

A szabad savat a hidrogén-klorid-só semlegesítésével és vízből való átkristályosításával nyerjük.

A kapott termék olvadáspontja 278–280 °C.

Elemzési eredmények a  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  képlet alapján: számított: C=62,06%, H=5,17%, N=12,07%;

talált: C=62,05%, H=5,37%, N=11,72%.

A kiindulási anyagul alkalmazott 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzolmetanol az előzőekben említett 4 814 343 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 6.5. példájában leírt módon állítjuk elő.

3. 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-pentil]-benzoesav (hidrogén-klorid) előállítás

3,86 g, 14,8 mmól 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-pentil]-benzolmetanol (amelyet az előzőekben említett 4 814 343 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 6.6 példájában leírt módon állítunk elő), 22 g kálium-hidroxid jelenlétében 5 órán át 170 °C hőmérsékleten tartunk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, és 100 ml vízben oldjuk. Az oldhatatlan anyagot kiszűrjük és a szűrletet tömény hidrogén-klorid adagolásával pH=10-re savanyítjuk. A kivált sókat kiszűrjük, és a szűrletet pH=1-re savanyítjuk. Az ekkor kicsapódó 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-pentil]-benzoesav-hidrogén-kloridot 100 ml izopropil-alkoholból átkristályosítjuk. Így 1,44 g terméket nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 239–251 °C.

NMR (DMSO):  $\delta$  0,83 (3H, t), 1,17–1,32 (4H, m), 1,94–2,07 (2H, m), 4,43 (1H, t), 6,79 (1H, t), 7,33 (1H, d), 7,47 (1H, s), 7,69 (1H, d), 8,84 (1H, s).

A kapott anyagot az 1.A)3. példa kiindulási anyagaként használjuk fel.

*B) A Claisen-transzformációval előállított megfelelő észterek hidrolizálásával*

1. 3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-2-metoxi-benzoesav előállítás

4,3 g (17,5 mmól) metil-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-2-metoxi-benzoátot (amelyet az 1.B)1. példa szerint állítottunk elő) 20 ml metanolban oldunk, és 21 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal 3 órán át visszafolyatósító hűtő alatt forraljuk. Ezután a metanol-t vákuumban lepároljuk, és a vizes oldatot 21 ml 1 n vizes hidrogén-klorid hozzáadásával pH=5-re savanyítjuk. A képződő csapadékot kiszűrjük, a szűrletet térfogatának felére bepároljuk, majd az újonnan kivált csapadékot ugyancsak kiszűrjük. A két csapadékot egyesítjük, hexánnal mossuk, és vákuumban szárítjuk. Így 78%-os hozammal 3,16 g gyakorlatilag tiszta 3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-2-metoxi-benzoesavat nyerünk.

NMR (DMSO+ $CF_3COOH$ ):  $\delta$  3,78 (3H, s), 4,07 (2H, s), 6,96–7,82 (4H, m), 8,91 (1H, s).

A kapott terméket ebben a formájában használjuk fel a megfelelő benzamid előállítására (5.1. példa).

5 Az alábbi vegyületet ugyancsak az előzőekben leírt módon állítjuk elő:

2. 3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-2-n-propoxi-benzoesav előállítás

10 A cím szerinti vegyületet az 1.B)3. példa szerint előállított metil-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-2-n-propoxi-benzoátból állítjuk elő. A kapott terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a megfelelő benzamid előállítására (5.2. példa).

15

*C) A megfelelő, Friedel-Crafts-reakcióval előállított észter hidrolizálásával*

2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoesav és 2-hidroxi-5-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoesav (hidrogén-klorid) előállítás

20 181 g, 1,35 mól 1H-imidazol-4-metanol-hidrogén-kloridot részletekben hozzáadunk 156 ml, 1,2 mól metil-2-hidroxi-benzoát és 675 g polifoszorsav elegyéhez, és 80 °C hőmérsékletre melegítjük. Az elegyet erős keverés mellett ezen a hőmérsékleten tartjuk 288 órán át. Ezután a reakcióelegyet jégen megbontjuk, és toluóllal kétszer extraháljuk. A vizes fázist 790 ml telített vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával pH=9,5-re lúgosítjuk. A kicsapódott ásványi sókat kiszűrjük és metanollal mossuk. A metanolos mosófolyadékot hozzáadjuk a vizes fázishoz, és a kapott elegyet a metanol részleges eltávolításával besűrítjük. Az oldatot ezután 10 n vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával pH=10,3-ra lúgosítjuk, majd az észterek elszappanosítása céljából 1,5 órán át 100 °C hőmérsékleten tartjuk. A vizes oldatot ezután 10 n hidrogén-klorid alkalmazásával pH=7,5-re semlegesítjük, Noriton (aktív szén) szűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot toluól és etanol elegyében felvesszük, majd azeotróp desztillálással szárítjuk, ezt a műveletpárt háromszor megismételjük. Ezután az anyagot forró metanolban részlegesen oldjuk, az oldhatatlan ásványi sókat kiszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, és a visszamaradó anyagot minimális mennyiségű vízben oldjuk, majd az oldatot Amberlite IR93 oszlopra visszük (az oszlop magassága 60 cm, átmérője 8 cm, ekvivalencia: 2,64 mól). Az 1H-imidazol-4-metanol-felesleget polimerjeivel együtt vízzel eluáljuk (az eluátum pH-ja 11,2 és 7,3 között változik).

25 Ezt követően az eluálást 4%-os vizes hidrogén-klorid-oldattal folytatjuk. A kapott 9 liter savas eluátum pH-ját telített vizes nátrium-hidroxid-oldattal 7,7 értékre állítjuk, majd az anyagot vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot toluol-tanol elegy alkalmazásával még egyszer azeotróp desztillálással szárítjuk, majd 1,6 liter acetonitrilben vesszük fel. Az elegyet szűrjük, a szűrőn fennmaradó 129 g anyagot 300 g szilícium-dioxiddal (0,2–0,5 mm) alaposan elegyítjük, és 800 g 15  $\mu$ m-es szilícium-dioxidot tartalmazó oszlop tetejére visszük fel. A helyzeti izomerek elválasztását a fenti

40

45 50 55 60

oszlopon nagy teljesítményű folyadékkromatográfiás eljárással végezzük. Eluensként etil-acetát és etanol 75:25 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk, az elúlási nyomás 2–4 kg. 25 ml-es frakciókat gyűjtünk, ezeket vékonyréteg-kromatográfiás eljárással elemezzük. A tiszta izomereket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk róla.

Elsőként 5,99 g 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzooesavat nyerünk.

A kapott termék olvadáspontja 245–252 °C (víz).  
Elemzési eredmények a  $C_{11}H_{10}N_2O_3$  képlet alapján:  
számított: C=60,56%, H=4,59%, N=12,04%;  
talált: C=60,32%, H=4,69%, N=12,41%.

Ezt követően 31 g 2-hidroxi-5-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzooesavat nyerünk. Ennek hidrogén-klorid-sóját alkalmazzuk az 1.A)1. példa kiindulási anyagaként, az anyag olvadáspontja 254–258 °C (metanol-dietil-éter).

Elemzési eredmények a  $C_{11}H_{10}N_2O_3 \cdot HCl$  képlet alapján:

számított: C=51,87%, H=4,32%, N=11,0%,  
Cl=13,40%;  
talált: C=51,65%, H=4,24%, N=10,45%,  
Cl=13,73%.

### 3. Példa

Az (V) általános képletű 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-alkil]-benzonitril kiindulási anyagok előállítása

1. 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzonitril előállítása

1.a) Etil-4-benzil-oxi-2-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-3-oxo-butanoát előállítása

16,9 g, 0,735 mól nátrium 590 ml abszolút etanolban készült oldatához 10 °C hőmérsékleten egyszerre hozzáadunk 182 g, 0,77 mól etil-4-benzil-oxi-3-oxo-butanoátot. Az elegyet szobahőmérsékleten 45 percig keverjük, majd -45 °C hőmérsékletre hűtjük. Ezután az elegyhez egyszerre hozzáadunk 53,6 g, 0,35 mól 4-klór-metil-1H-imidazol-hidrogén-klorid 300 ml abszolút etanolban készült oldatát, majd az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 1 órán át keverjük. Ezt követően a szuszpenziót szárazra pároljuk, a visszamaradó anyagot 35 ml tömény hidrogén-klorid 900 ml vízben készült oldatában vesszük fel, majd néhány-szor dietil-éterrel extraháljuk. A vizes fázist 18 g nátrium-hidroxid 200 ml vízben készült oldatával semlegesítjük, majd néhány-szor etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egymást követően vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. Így 97%-os hozammal 107 g, gyakorlatilag tiszta etil-4-benzil-oxi-2-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-3-oxo-butanoátot nyerünk.

NMR (DMSO):  $\delta$  1,11 (3H, t), 2,98 (2H, m), 4,05 (2H, q), 4,08 (1H, m), 4,25 (2H, dd), 4,47 (2H, s), 6,75 (1H, s), 7,25–7,39 (5H, m), 7,47 (1H, d).

1.b) Etil-4-benzil-oxi-3-hidroxi-2-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-butanoát előállítása

101,2 g, 0,32 mól etil-4-benzil-oxi-2-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-3-oxo-butanoát 600 ml előzetesen -20 °C hőmérsékletre lehűtött etanolban készült oldatához egyszerre hozzáadunk 6,03 g, 0,16 mól nátrium-bór-hidrid 25 ml vízben készült, jéghideg oldatát. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és egy órán át keverjük. Ezután 25 ml acetont adunk hozzá, majd az oldatot szárazra pároljuk, és 500 ml vízben vesszük fel, etil-acetáttal néhány-szor extraháljuk, a szerves fázist vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk. Eluensként diklór-metán, metanol és ammónia 93,5:6:0,5 térfogatarányú oldatát alkalmazzuk.

Így 94%-os hozammal 95,8 g etil-4-benzil-oxi-3-hidroxi-2-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-butanoátot nyerünk (diasztereoizomerek elegye).

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,15 és 1,16 (3H, 2t), 2,90–3,05 (3H, m), 3,51–3,58 (2H, m), 3,96–4,11 (3H, 2q+1m), 4,51 és 4,53 (2H, 2s), 6,73 és 6,75 (1H, 2s), 7,25–7,36 (5H, m).

1.c) 4-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-dihidro-2(3H)-furanon-hidrogén-klorid előállítása

25 93,9 g (0,295 mól) etil-4-benzil-oxi-3-hidroxi-2-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-butanoátot 500 ml abszolút etanolban és 65 ml 6,8 n etanos hidrogén-klorid-oldatban oldunk, és az oldatot 5 g 10% fémtartalmú szénhordozós palládium-katalizátor jelenlétben 350 kPa nyomáson hidrogéngázzal hidrogénezzük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, majd az oldószert 65 °C hőmérsékleten vákuumban kidesztilláljuk. Így gyakorlatilag kvantitatív hozammal 67,1 g 4-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-dihidro-2(3H)-furanon-hidrogén-kloridot nyerünk.

35 A terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakciólépésben.

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

40 67,1 g, 0,295 mól 4-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-dihidro-2(3H)-furanon-hidrogén-kloridot 0,13 Pa nyomáson 75 percig 160 °C hőmérsékleten tartunk, majd lehűtünk, és 125 ml abszolút etanolban vesszük fel. Az elegyet 70 ml 5 n etanos ammóniaoldattal semlegesítjük, a szuszpenziót szűrjük, majd a szűrletből az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk, eluensként diklór-metán, metanol és ammónia 91,5:8:0,5 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. A kapott anyagot acetonitrilből átkristályosítva 53%-os hozammal (az 1.c) és 1.d) lépéseket együttesen számítva) 27,5 g 3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-2(5H)-furanont nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 123 °C.

55 NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  3,63 (2H, q), 4,79 (2H, q), 6,90 (1H, d), 7,25 (1H, kvintett), 7,52 (1H, d).

1.e) 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzonitril előállítása

60 24,6 g, 0,15 mól 3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-2(5H)-furanon 225 ml vízmentes akrilnitrilben készült

szuszpenziójához hozzáadunk 63 ml, 0,45 mól vízmentes trietil-amint, majd 57 ml, 0,45 mól trimetil-klór-szilánt. Az elegyet 4 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk (72–74 °C). Ezután az elegyet vákuumban bepároljuk, a visszamaradó anyagot 75 ml tömény hidrogén-bromiddal reagáltatjuk, és 2 percig 80 °C hőmérsékleten tartjuk. Az oldatot ezután jégre öntjük, 300 ml etil-acetát és 300 ml víz hozzáadásával meghígítjuk, majd szilárd nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük. Az elegyet ezután Celiten (kovaföld) szűrjük, és a szűrletet etil-acetáttal néhányszor extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel, majd nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot dietil-éterrel eldörzsöljük. Így 76%-os hozammal 22,8 g 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzonitrilt nyerünk.

NMR (DMSO):  $\delta$  3,90 (2H, s), 6,88 (1H, t), 7,06 (1H, s), 7,41 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,99 (1H, d).

A fenti vegyület hidrogén-klorid-sójának olvadáspontja 245 °C.

#### 2. 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzonitril előállítása

##### 2.a) Etil-4-benzil-oxi-2-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-3-oxo-butanoát előállítása

Ezt a vegyületet az 1.a) pontban leírt módon állítjuk elő etil-4-benzil-oxi-3-oxo-butanoátból és 4-(1-klóretil)-1H-imidazolból kiindulva. 68%-os hozammal a diasztereoizomerek elegyét nyerjük.

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,10 és 1,22 (3H, 2t), 1,33 és 1,36 (3H, 2d), 3,60–3,72 (1H, m), 3,93–4,20 (3H, m), 4,47 és 4,55 (1H, 2s), 6,70 és 6,74 (1H, 2s), 7,26–7,35 (5H, m), 7,41 és 7,45 (1H, s+d).

##### 2.b) Etil-4-benzil-oxi-3-hidroxi-2-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-butanoát előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1.b) példában leírt módon állítjuk elő etil-4-benzil-oxi-2-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-3-oxo-butanoát redukálásával. 91%-os hozammal a diasztereoizomerek elegyét nyerjük.

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

##### 2.c) 4-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-dihidro-2(3H)-furanon-hidrogén-klorid előállítása

A cím szerinti vegyületet a fenti 1.c) példa szerint állítjuk elő etil-4-benzil-oxi-3-hidroxi-2-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-butanoát hidrogénezésével. Gyakorlatilag kvantitatív hozammal a diasztereoizomerek elegyét nyerjük, amelyet a következő reakciólépésben további tisztítás nélkül használunk fel.

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

30 ml etilén-glikolban felvett 75,1 g, 0,32 mól 4-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-dihidro-2(3H)-furanon-hidrogén-kloridot 1,33 kPa nyomáson 1 órán át 170 °C hőmérsékleten tartunk. Ezután az elegyről az oldószert 0,13 Pa nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot 300 ml abszolút etanolban felvesszük, és 63,2 ml 5 n etanos ammóniaoldat hozzáadásával

semlegesítjük. A szuszpenziót szűrjük és a szűrletből az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluensként diklór-metán, metanol és ammónia 91,5:8:0,5 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. A kapott anyagot acetonitrilből átkristályosítva 74%-os hozammal [a 2.c) és 2.d) lépést együttesen számítva] 41,9 g 3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2(5H)-furanont nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 124–129 °C.

NMR (DMSO):  $\delta$  1,40 (3H, d), 3,72 (1H, q), 4,84 (1H, t), 6,80 (1H, t), 7,35 (1H, q), 7,51 (1H, s).

##### 2.e) 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzonitril előállítása

17,8 g 0,1 mól 3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2(5H)-furanon 150 ml vízmentes akrilnitrilben készült szuszpenziójához hozzáadunk 56 ml, 0,4 mól vízmentes trietil-amint, majd 50,7 ml, 0,4 mól trimetil-klór-szilánt. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt 3,5 órán át forraljuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyaghoz egyszerre hozzáadunk 50 ml tömény hidrogén-kloridot, és az elegyet 2 percig 80 °C hőmérsékleten tartjuk, ezután jégre öntjük, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük, majd etil-acetáttal néhányszor extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mosuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluensként diklór-metán, metanol és ammónia 93,5:6:0,5 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így 83%-os hozammal 17,6 g, gyakorlatilag tiszta 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzonitrilt nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 172 °C.

NMR (DMSO):  $\delta$  1,52 (3H, d), 4,21 (1H, q), 6,86 (1H, t), 7,02 (1H, s), 7,41 (1H, dd), 7,44 (1H, dd), 7,85 (1H, s).

#### 4. Példa

Az (I) általános képletű 1-(1H-imidazol-4-il)-alkilbenzamidok előállítása a (II) általános képletű észterek és a (III) általános képletű nitrogéntartalmú vegyületek reagáltatásával

##### 1. 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamid-hidrogén-klorid előállítása

18,1 g, 78 mmól, az 1.B)2. és 1.A)4. példa szerint előállított metil-2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoát 400 ml vízmentes metanolban készült oldatán egy éjszakán át kálium-hidroxidon szárított ammóniagázt áramoltatunk át. Az elegyet ezután visszafolyató hűtő alatt 2 órán át forraljuk, majd vákuumban bepároljuk, és a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk. Eluensként diklór-metán, metanol és ammónia 89,5:10:0,5 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így 98%-os hozammal 16,6 g 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamidot nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 197,6 °C.

Elemzési eredmények a C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> képlet alapján: számított: C=60,83%, H=5,07%, N=19,35%; talált: C=60,91%, H=5,06%, N=19,32%.

Az amidot etanolban 1,2 ekvivalens hidrogén-kloriddal reagáltatva 73%-os hozammal nyerjük a hidrogén-klorid-sót.

A kapott termék olvadáspontja 287,8 °C.

Elemzési eredmények a  $C_{11}H_{11}N_3O_2 \cdot HCl$  képlet alapján:

számított: C=52,07%, H=4,73%, N=16,57%,  
Cl=14,00%;  
talált: C=52,04%, H=4,76%, N=16,54%,  
Cl=13,94%.

2. 2-hidroxi-5-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamid előállítása

A cím szerinti vegyületet a fenti 1. pontban bemutatott módon állítjuk elő, az 1.A)1. példa szerint előállított etil-2-hidroxi-5-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoát-hidrogén-kloridból kiindulva. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 napon át keverjük. A reakció termékét szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 85:15 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk.

A kapott termék olvadáspontja 180–185 °C (izopropil-alkohol).

Elemzési eredmények a  $C_{11}H_{11}N_3O_2$  képlet alapján:

számított: C=60,83%, H=5,07%, N=19,35%;  
talált: C=60,71%, H=5,25%, N=19,01%.

3. 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-N-metil-benzamid-hidrogén-klorid előállítása

6,96 g, 30 mmól, az 1.B)2. példa szerint előállított metil-2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoát és 60 ml metil-amin 350 ml etanolban készült oldatát autoklávban 3 órán át 75 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután az elegyet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot vízben felvesszük, majd etil-acetáttal háromszor extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldatról az oldószert vákuumban lepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluensként diklór-metán, metanol és ammónia 91,5:8,0:0,5 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Az oldószert eltávolítása után kapott anyagot etil-acetáttal kristályosítjuk. Így 71%-os hozammal 4,95 g 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-N-metil-benzamidot nyerünk.

Az amidot etanol és éter elegyében 1,2 ekvivalens hidrogén-kloriddal kezelve 4,7 g hidrogén-klorid-sót nyerünk, a hozam 59%. A kapott termék olvadáspontja 233,9 °C.

Elemzési eredmények a  $C_{12}H_{13}N_3O_2 \cdot HCl$  képlet alapján:

számított: C=53,83%, H=5,23%, N=15,70%;  
talált: C=53,74%, H=5,17%, N=15,55%.

4. 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzohidrazid előállítása

10 g, 43,1 mmól, az 1.B)2. példa szerint előállított metil-2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoát és 4,31 g, 86,2 mmól hidrazin-hidrát elegyét 100 ml metanolban oldjuk, majd visszafolyatódó hűtő alatt 13 órán át forraljuk. Az elegyhez további 2,15 g, 43,1

mmól hidrazin-hidrátot adunk, és a visszafolyatódó hűtő alatt végzett forralást további 24 órán át folytatjuk. Ezután az elegyet vákuumban bepároljuk, a visszamaradó anyagot 100 ml vízben vesszük fel (pH=8).

5. Az oldatot nátrium-kloriddal telítjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldatról az oldószert vákuumban lepároljuk. A visszamaradó anyagot etanolból kristályosítjuk. Így 6,1 g 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzohidrazidot, amely metanolból átkristályosítható, nyerünk. A hozam 61%, a kapott termék olvadáspontja 189,7 °C.

Elemzési eredmények a  $C_{11}H_{12}N_4O_2$  képlet alapján:

számított: C=56,88%, H=5,21%, N=24,13%;  
talált: C=56,91%, H=5,24%, N=24,00%.

5. 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzamid-hidrogén-klorid előállítása

2 g, az 1.A)2. példa szerint előállított etil-2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzoát 50 ml metanolban készült oldatát ammóniaágát átáramoltatása közben, katalitikus mennyiségű, 20 mg nátrium-metoxid jelenlétében 90 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a metanolt lepároljuk, és a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluensként diklór-metán, metanol, ammónia 8,5:1:0,5 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. A kapott terméket etanolos hidrogén-klorid-oldatban, dietil-éter jelenlétében hidrogén-klorid-sóvá alakítjuk. Így 68%-os hozammal 1,2 g 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzamid-hidrogén-kloridot nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 240–243 °C.

Elemzési eredmények a  $C_{12}H_{13}N_3O_2 \cdot HCl$  képlet alapján:

számított: C=53,83%, H=4,86%, N=15,70%,  
Cl=13,27%;

talált: C=54,0%, H=4,88%, N=15,73%, Cl=13,17%.

A szilikagélen végzett kromatografálással tisztított amidot oszlopkromatográfiai eljárással 2 enantiomerjévé rezolváljuk. Királis álló fázisként porózus szilícium-dioxid hordozóra vitt  $\alpha_1$ -glükoproteinsavat (a CHROMTECH AB CHIRAL-AGP terméke, szemcsemérete 5  $\mu$ m) alkalmazunk. Eluensként izopropil-alkohol és 0,02 mól/l-es, pH=7-es foszfátpuffer 1:99 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk.

Az egyes tiszta enantiomereket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és az izopropil-alkoholt vákuumban ledesztilláljuk. A visszamaradó vizes oldatot nátrium-hidrogén-karbonáttal pH=8-ra lúgosítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk, és az oldószert vákuumban lepároljuk. Az amid mindkét kapott enantiomerjét ezt követően az előzőekben ismertetett módon a megfelelő hidrogén-kloriddá alakítjuk. Így majdnem azonos mennyiségben az alábbi két terméket nyerjük:

55 a) hidratált (+)-2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzamid-hidrogén-klorid.

Olvadáspontja 107,8 °C (víz).

$[\alpha]_D^{25} = +82,04'$  (c=1, metanol)

60

NMR (DMSO):  $\delta$  1,57 (3H, d), 3,30 (5H, m), 4,56 (1H, q), 6,83 (1H, t), 7,23 (1H, dd), 7,40 (1H, s), 7,82 (1H, dd), 7,92 (1H, m), 8,51 (1H, m), 8,98 (1H, d), 13,5–14,5 (2H, m).

b) hidratált (-)-2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzamid-hidrogén-klorid.

Olvadáspontja 107,4 °C (víz).

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

A vegyület NMR spektruma azonos az a) pontban ismertetett izomer spektrumával.

6. 2-hidroxi-5-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-N-metil-benzamid előállítás

A cím szerinti vegyületet az előzőekben, a 3. pontban ismertetett eljárás szerint állítjuk elő az 1.A)1. példa szerint előállított etil-2-hidroxi-5-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoát-hidrogén-kloridból és metil-aminból. Először a hidrogén-klorid-sóból a bázist enyhe nátrium-metoxid felesleggel (1,2 ekvivalens) felszabadítjuk. Az oldószer lepárlása után kapott terméket szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, eluensként diklórmetán, metanol és ammónia 97,5:12:0,5 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. A hozam a terméknek etanolból való átkristályosítását követően 67%. A kapott termék olvadáspontja 219,5 °C.

Elemzési eredmények a  $C_{12}H_{13}N_3O_2$  képlet alapján:

számított: C=62,32%, H=5,67%, N=18,17%;

talált: C=62,23%, H=5,65%, N=18,06%.

NMR (DMSO):  $\delta$  2,80 (3H, d), 3,27 (1H, s), 3,76 (2H, s), 6,67 (1H, s), 6,80 (1H, d), 7,23 (1H, dd), 7,49 (1H, s), 7,87 (1H, d), 8,80 (1H, s), 11,8 (1H, s).

7. 1-(2-hidroxi-5-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoil)-pirrolidin előállítás

300 mg, az 1.A)1. példa szerint előállított etil-2-hidroxi-5-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoát-hidrogén-klorid 5 ml pirrolidinben készült oldatát visszafolyatódó hűtő alatt 30 percig forraljuk. A feleslegben lévő aminet ezután vákuumban eltávolítjuk, és a visszamaradó anyagot szilícium-dioxidon kromatografálva tisztítjuk. Eluensként diklórmetán, etanol és ammónia 88,5:11:0,5 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így 36%-os hozammal 120 mg 1-(2-hidroxi-5-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoil)-pirrolidint nyerünk. A hozam 36%. A kapott termék olvadáspontja 96–98 °C.

NMR (DMSO):  $\delta$  1,81 (4H, s), 3,35 (4H, s), 3,74 (2H, s), 6,70 (1H, s), 6,78 (1H, d), 7,04 (1H, d), 7,08 (1H, dd), 7,50 (1H, s), 9,85 (1H, s), 11,8 (1H, s).

8. 5-terc-butil-2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamid előállítás

A cím szerinti vegyületet az előbbi 2. pontban ismertetett módon állítjuk elő metil-5-terc-butil-2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoát-hidrogén-klorid kiindulási anyagból, amelyet az 1.C)1. példa szerint állítunk elő. A hozam 22,7%. A kapott termék olvadáspontja 209–211 °C (tetrahidrofurán).

Elemzési eredmények a  $C_{15}H_{19}N_3O_2$  képlet alapján: számított: C=65,91%, H=7,00%, N=15,37%;

talált: C=65,42%, H=7,06%, N=15,14%.

9. 2,6-dihidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamid-hidrogén-klorid előállítás

5 A cím szerinti vegyületet az előbbi 1. pontban leírt módon állítjuk elő metil-2,6-dihidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoát kiindulási anyagból, amelyet az 1.C)2. példában leírtak szerint állítunk elő. A szobahőmérsékleten tartott oldaton az ammóniagázt 3 órán át buborékolatjuk keresztül. Ezután lepároljuk. A visszamaradó anyagot dioxánból átkristályosítjuk. Az amidot 81%-os hozammal nyerjük, ezt 1,2 ekvivalens hidrogén-kloriddal etanolban kezelve hidrogén-klorid-sóvá alakítjuk, amelyet 73%-os hozammal nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 290,3 °C (bomlik).

Elemzési eredmények a  $C_{11}H_{11}N_3O_3 \cdot HCl$  képlet alapján:

számított: C=48,99%, H=4,49%, N=15,18%;

Cl=13,15%;

20 talált: C=48,79%, H=4,43%, N=15,44%;

Cl=13,16%.

10. 2,6-dihidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzamid-hidrogén-klorid előállítás

25 A cím szerinti vegyületet a 9. pontban leírt eljárással állítjuk elő, kiindulási anyagként az 1.C)3. példa szerint előállított metil-2,6-dihidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzoátot alkalmazzuk. A visszamaradó anyagot toluolból kristályosítjuk át. Az amidot 85%-os hozammal nyerjük, ezt etanol és dietil-éter elegyében 1,1 ekvivalens hidrogén-kloriddal reagáltatva alakítjuk hidrogén-klorid-sóvá. A hozam vízből való átkristályosítást követően 77%.

A kapott termék olvadáspontja 288,8 °C (bomlik).

35 Elemzési eredmények a  $C_{12}H_{13}N_3O_3 \cdot HCl$  képlet alapján:

számított: C=50,80%, H=4,97%, N=14,81%;

Cl=12,50%;

talált: C=50,68%, H=4,92%, N=14,67%;

40 Cl=12,09%.

11. 6-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-2-metil-benzamid-hidrogén-klorid előállítás

45 6,1 g, 23,4 mmól, az 1.C)4. példa szerint előállított etil-6-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-2-metil-benzoát 400 ml folyékony ammóniában készült oldatát autoklávban 60 °C hőmérsékleten tartjuk 72 órán át. Az elegyet ezután vákuumban bepároljuk, és a visszamaradó anyagot szilikagélén kromatografálva tisztítjuk. Eluensként etil-acetát, etanol és ammónia 80:20:0,5 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. 61%-os hozammal 3,3 g 6-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-2-metil-benzamidot nyerünk. Az amidot etanolban 1,1 ekvivalens hidrogén-kloriddal reagáltatva hidrogén-klorid-sóvá alakítjuk. A hozam vízből való átkristályosítás után 66%. A kapott termék olvadáspontja 262,8 °C.

Elemzési eredmények a  $C_{12}H_{13}N_3O_2 \cdot HCl$  képlet alapján:

60

számított: C=53,84%, H=5,27%, N=15,70%,  
Cl=13,24%;  
talált: C=54,22%, H=5,29%, N=15,74%,  
Cl=13,12%.

12. 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-6-metil-benzamid-hidrogén-klorid előállítás

A cím szerinti vegyületet a fenti 11. pontban leírt módon állítjuk elő 2 g, 7,68 mmól, az 1.C)4. példa szerint előállított etil-2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-6-metil-benzoátból és 12 ml folyékony ammóniából kiindulva. Az elegyet 60 °C hőmérsékleten tartjuk 24 órán át, majd vákuumban bepároljuk. A nyers amidot tisztítás nélkül etanol és dietil-éter elegyében 1,1 ekvivalens hidrogén-kloriddal reagáltatjuk. A hidrogén-klorid-sót tetrahidrofuranból átkristályosítjuk. A hozam 49%. A kapott termék olvadáspontja 164,8 °C. (Amorf és kristályos termék elegye.)

Elemzési eredmények a  $C_{12}H_{13}N_3O_2 \cdot HCl$  képlet alapján:

számított: C=53,84%, H=5,27%, N=15,70%,  
Cl=13,24%;  
talált: C=52,55%, H=5,30%, N=15,65%,  
Cl=13,92%.

13. N,2-dihidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamid-hidrogén-klorid-monohidrát előállítás

5 g, 125 mmól nátrium-hidroxid 15 ml vízben készült oldatát hozzásepegtetjük 4,1 g, 25 mmól hidroxil-amin-szulfát és 25 g őrölt jég elegyéhez. Amikor a hőmérséklet 0 °C értékre visszatér, 0,5 g szilárd nátrium-szulfitot, majd 6,15 g, 25 mmól etil-2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoátot adunk az elegyhez. Az oldódás befejeződése után a reakcióelegyet 20,8 ml 6 n vizes hidrogén-klorid-oldattal semlegesítjük, majd a képződött fehér csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és szilikagélen kromatografáljuk. Eluensként diklór-metán, metanol, ecetsav és víz 76:20:2:2 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Az oldószer lepárlása után kapott acetátot 350 ml vízben vesszük fel, majd 5 ml tömény hidrogén-kloridot adunk hozzá. Az N,2-dihidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamid-hidrogén-klorid monohidrát formájában kicsapódik. Így 55%-os hozammal 4,8 g tiszta terméket nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 240 °C (bomlik).

Elemzési eredmények a  $C_{11}H_{11}N_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$  képlet alapján:

számított: C=45,92%, H=4,90%, N=14,61%,  
Cl=12,32%;  
talált: C=46,33%, H=4,63%, N=14,69%,  
Cl=12,57%.

A kiindulási anyagul alkalmazott etil-2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzoátot az előzőekben említett 4 814 343 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 7. példájában megadott módon állítjuk elő.

14. 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-4-metil-benzamid előállítás

A cím szerinti vegyületet a fenti 2. pontban leírtak szerint állítjuk elő az 1.C)5. példa szerint előállított

metil-2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-4-metil-benzoát-hidrogén-bromid kiindulási anyagból. A reakció termékét szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluensként diklór-metán, metanol és ammónia 95:5:0,5 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. A terméket 44%-os hozammal nyerjük. A kapott termék olvadáspontja 172–178 °C (dietyl-éter).

Elemzési eredmények a  $C_{12}H_{13}N_3O_2$  képlet alapján:  
számított: C=62,33%, H=5,62%, N=18,18%;  
talált: C=62,42%, H=5,61%, N=18,08%.

15. 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-pentil]-benzamid-hidrogén-klorid előállítás

A cím szerinti vegyületet az előzőekben szereplő 5. pont szerint állítjuk elő az 1.A)3. példában leírt módon előállított etil-2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-pentil]-benzoát kiindulási anyagból. Az oldószer lepárlása után visszamaradó anyagot 2,5 n etanolos hidrogén-klorid-oldatban oldjuk. A 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-pentil]-benzamid-hidrogén-klorid a dietil-éter adagolása után válik ki. A hozam 50%.

NMR (DMSO): 8,083 (3H, t), 1,08–1,34 (4H, m), 3,3–3,5 (2H, m), 4,44 (1H, t), 6,82 (1H, t), 7,37–7,40 (2H, s+d), 7,82 (1H, d), 8,97 (1H, s).

Az alábbi vegyületeket a fentivel azonos módon állítjuk elő:

16. 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-N,N-dimetil-benzamid

A kapott termék olvadáspontja 208 °C.

Elemzési eredmények a  $C_{13}H_{16}N_3O_2$  képlet alapján:  
számított: C=63,67%, H=6,12%, N=17,14%;  
talált: C=63,58%, H=6,06%, N=17,09%.

17. 2-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamid-hidrogén-klorid

A kapott termék olvadáspontja 200,6 °C.

Elemzési eredmények a  $C_{13}H_{15}N_3O_3 \cdot HCl$  képlet alapján:

számított: C=52,44%, H=5,38%, N=14,12%;  
talált: C=52,49%, H=5,36%, N=13,98%.

5. Példa

A (I) általános képletű 1-(1H-imidazol-4-il)-alkilbenzamidok előállítására a (IV) általános képletű savak (III) általános képletű nitrogéntartalmú vegyületekkel való reagáltatásával

1. 3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-2-metoxi-benzamid-hidrogén-klorid előállítás

3,1 g, 13,4 mmól, a 2.B)1. példa szerint előállított 3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-2-metoxi-benzoésav és 4,06 g, 40,2 mmól trietil-amin 30 ml száraz diklór-metánban készült szuszpenzióját 0 °C hőmérsékletre hűtjük. A szuszpenzióhoz hozzáadjuk 4,36 g, 40,2 mmól etil-klórformiát 10 ml száraz diklór-metánban készült oldatát. Az adagolás befejezése után az elegyet még fél órán át 0 °C hőmérsékleten keverjük, majd a keverést további fél órán át szobahőmérsékleten folytatjuk. Ezután a reakcióelegyen egy éjszakán át kálium-hidroxidon száritott ammó-

nia-gázáramot engedünk át. Az elegyet visszafolyatódó hűtő alatt fél órán át forraljuk, majd az oldószert vákuumban lepároljuk róla, és a visszamaradó anyagot szilikagélén végzett kromatografálással tisztítjuk. Eluensként diklór-metán, metanol és ammónia 89:10:1 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így 95%-os hozammal 2,9 g acetónitrilből kristályosodó 3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-2-metoxi-benzamidot nyerünk. A kapott amidot etanolos közegben 1,2 ekvivalens hidrogén-kloriddal kezelve hidrogén-klorid-sóvá alakítjuk. A kapott só olvadáspontja 160,5 °C (izopropil-alkohol).

Elemzési eredmények a  $C_{12}H_{13}N_3O_2 \cdot HCl$  képlet alapján:

számított: C=53,84%, H=5,27%, N=15,73%;

talált: C=53,94%, H=5,30%, N=15,81%.

Azonos módon állítjuk elő az alábbi vegyületet:

### 2. 3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-2-n-propoxi-benzamid

A cím szerinti vegyületet a 2.B)2. példa szerint előállított 3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-2-n-propoxi-benzoesavból 52%-os hozammal nyerjük. A kapott termék olvadáspontja 161 °C.

Elemzési eredmények a  $C_{14}H_{17}N_3O_2$  képlet alapján:

számított: C=64,86%, H=6,56%, N=16,22%;

talált: C=64,93%, H=6,60%, N=16,14%.

### 6. Példa

Az (I) általános képletű 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzamidok előállítása az (V) általános képletű 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-alkil]-benzonitrilekből

#### 1. 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamid előállítása

13,1 g, 66 mmól, a 3.1. példa szerint előállított 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzonitrilt 50 ml 80 térfogat%-os vizes kénsavoldatban teljes oldódásig keverünk. Az oldatot ezután 3 órán át 65 °C hőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyet jégre öntjük és nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, majd szűrjük, és a szűrletet néhányszor etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélén kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Eluensként diklór-metán, metanol és ammónia 84:15:1 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így 68%-os hozammal 9,8 g 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamidot nyerünk, a kapott vegyület azonos a 4.1. példában nyert vegyülettel.

#### 2. 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzamid előállítása

1,07 g, 5 mmól, a 3.2. példa szerint előállított 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzonitrilt 4 ml 80 térfogat%-os vizes kénsavban 65 °C hőmérsékleten 3 órán át keverünk. Ezután a reakcióelegyet jégre öntjük, nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, és etil-acetáttal néhányszor extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, majd a szűrletről az oldószert

vákuumban lepároljuk. A visszamaradó anyagot 50 ml 6 n vizes hidrogén-klorid-oldatban vesszük fel, és 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük. A kiváló csapadékot kiszűrjük, vízzel, majd dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk. 70%-os hozammal 0,7 g, gyakorlatilag tiszta 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzamidot nyerünk.

A kapott termék hidrogén-klorid-sója azonos a 4.5. példában kapott termékkel.

#### 3. 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamid-hidrogén-klorid előállítása

40 ml -10 °C hőmérsékleten hidrogén-klorid-gázzal telített metanolba 2 g, a 3.1. példa szerint előállított 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzonitrilt és 4 ml vizet adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. Az oldatot vákuumban bepároljuk, és a visszamaradó anyagot 3 órán át 75 °C hőmérsékleten tartjuk, majd vízből kétszer kristályosítjuk. Így 59%-os hozammal 1,5 g 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamid-hidrogén-kloridot nyerünk, amely termék azonos a 4.1. példában előállított termékkel.

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzamid-származékok, optikailag aktív izomerjeik és racém elegyeik, valamint ezek gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóinak előállítására – a képletben

$R_1$  és  $R_2$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

$R_3$  jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, monohidroxi-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, aminocsoport vagy hidroxilcsoport,

$R_4$  jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy

$R_3$  és  $R_4$  a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, pirrolidino- vagy piperidinocsoportot alkotnak, és

$R_5$  jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoport, és

$R_6$  jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

azzal a megkötéssel, hogy az  $R_5$  és  $R_6$  helyettesítőknek legalább az egyike hidrogénatomtól eltérő jelentésű –

azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű alkil-1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzoátot – a képletben

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  és  $R_6$  jelentése a tárgyi körben megadott,  $R_7$  jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport –

egy (III) általános képletű, nitrogéntartalmú vegyülettel –

ahol

$R_3$  és  $R_4$  jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatunk, vagy

b) az olyan (I) általános képletű 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzamid-származékok, optikailag aktív

izomerjeik, racém elegyeik és gyógyászati célra alkalmas, savaddíciós sóik előállítására, amelyek képletében

R<sub>5</sub> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoport, és

R<sub>6</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

és az R<sub>5</sub> és R<sub>6</sub> helyettesítők közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő jelentésű, egy (IV) általános képletű 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzoesav-származékot, ahol R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése a tárgyi körben megadott, R<sub>5</sub> és R<sub>6</sub> az előbbieken a b) eljárásnál megadott, egy (III) általános képletű nitrogéntartalmú vegyülettel – ahol

R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatunk,

majd kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóvá alakítjuk, és/vagy a kapott racém elegyet optikailag aktív izomerjeire szétválasztjuk. (Elsőbbsége: 1988. 04. 28).

2. Eljárás az (I) általános képletű 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzamid-származékok, optikailag aktív izomerjeik és racém elegyeik, valamint ezek gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóinak előállítására – a képletben

R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, monohidroxi-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, aminocsoport vagy hidroxilcsoport,

R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, pirrolidino- vagy piperidinocsoportot alkotnak, és

R<sub>5</sub> jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoport és

R<sub>6</sub> jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

azzal a megkötéssel, hogy az R<sub>5</sub> és R<sub>6</sub> helyettesítőknek legalább az egyike hidrogénatomtól eltérő jelentésű –

azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű alkil-1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzoátot – a képletben

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> és R<sub>6</sub> jelentése a tárgyi körben megadott, R<sub>7</sub> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – egy (III) általános képletű, nitrogéntartalmú vegyülettel –

ahol

R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatunk, vagy

b) az olyan (I) általános képletű 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzamid-származékok, optikailag aktív izomerjeik, racém elegyeik és gyógyászati célra alkalmas, savaddíciós sóik előállítására, amelyek képletében

R<sub>5</sub> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoport, és

R<sub>6</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

és az R<sub>5</sub> és R<sub>6</sub> helyettesítők közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő jelentésű, egy (IV) általános képletű 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzoesav-származékot, ahol R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése a tárgyi körben megadott, R<sub>5</sub> és R<sub>6</sub> az előbbieken a b) eljárásnál megadott, egy (III) általános képletű nitrogéntartalmú vegyülettel –

ahol

R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatunk, vagy

c) az olyan (I) általános képletű 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzamid-származékok előállítására, amelyekben

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom,

R<sub>5</sub> jelentése hidroxilcsoport, és

R<sub>6</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

egy (V) általános képletű 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-alkil]-benzonitrilt – a képletben

R<sub>2</sub> jelentése a tárgyi körben megadott,

R<sub>6</sub> a c) eljárásnál az előzőekben megadott – savas közegben hidrolizálunk,

majd kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóvá alakítjuk, és/vagy a kapott racém elegyet optikailag aktív izomerjeire szétválasztjuk. (Elsőbbsége: 1989. 04. 28.)

3. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamid és gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített reagenseket alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1988. 04. 28.)

4. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzamid és gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített reagenseket alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1988. 04. 28.)

5. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-N-metil-benzamid és gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített reagenseket alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1988. 04. 28.)

6. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás 2,6-dihidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamid és gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített reagenseket alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1988. 04. 28.)

7. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-6-metil-benzamid és gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített reagenseket alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1988. 04. 28.)

8. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás 2-hidroxi-5-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamid és gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sói előállítására, *azzal jelle-*

mezve, hogy a megfelelően helyettesített reagenseket alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1988. 04. 28.)

9. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzohidrazid és gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített reagenseket alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1988. 04. 28.)

10. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás a jobbra forgató (+)-2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzamid és gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített reagenseket alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1988. 04. 28.)

11. A 2. igénypont szerinti c) eljárás 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzamid és gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített reagenseket alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1989. 04. 28.)

12. A 2. igénypont szerinti c) eljárás 2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzamid és gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített reagenseket alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1989. 04. 28.)

13. A 2. igénypont szerinti a) eljárás 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-N-metil-benzamid és gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített reagenseket alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1989. 04. 28.)

14. A 2. igénypont szerinti c) eljárás 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-6-metil-benzamid és gyó-

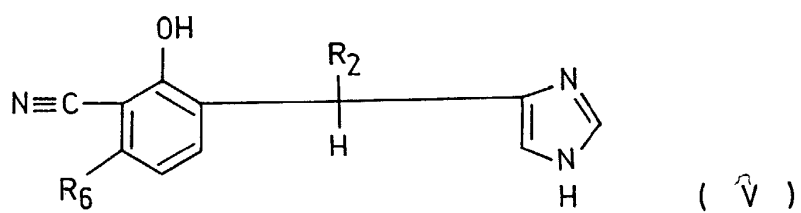
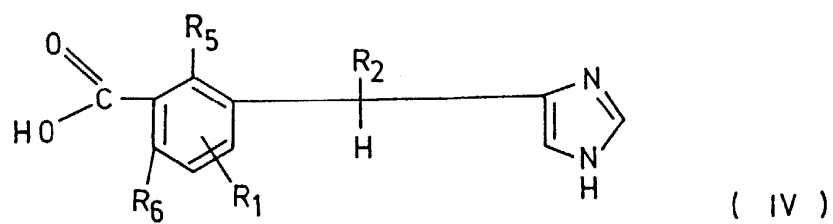
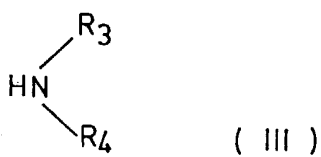
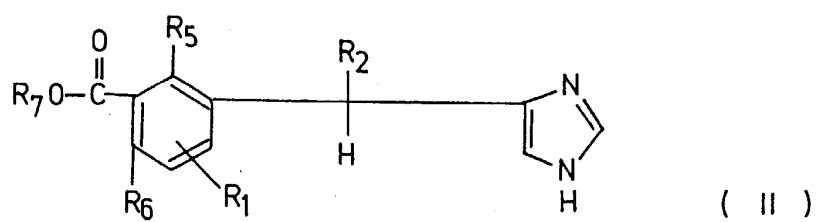
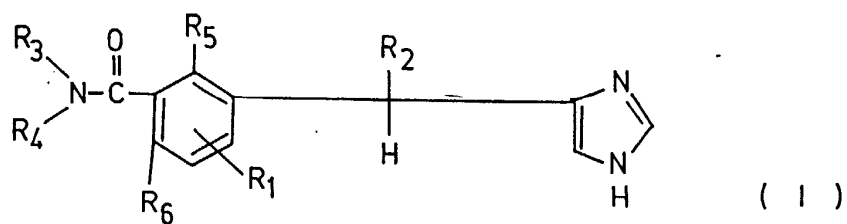
gyászati célra alkalmas savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített reagenseket alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1989. 04. 28.)

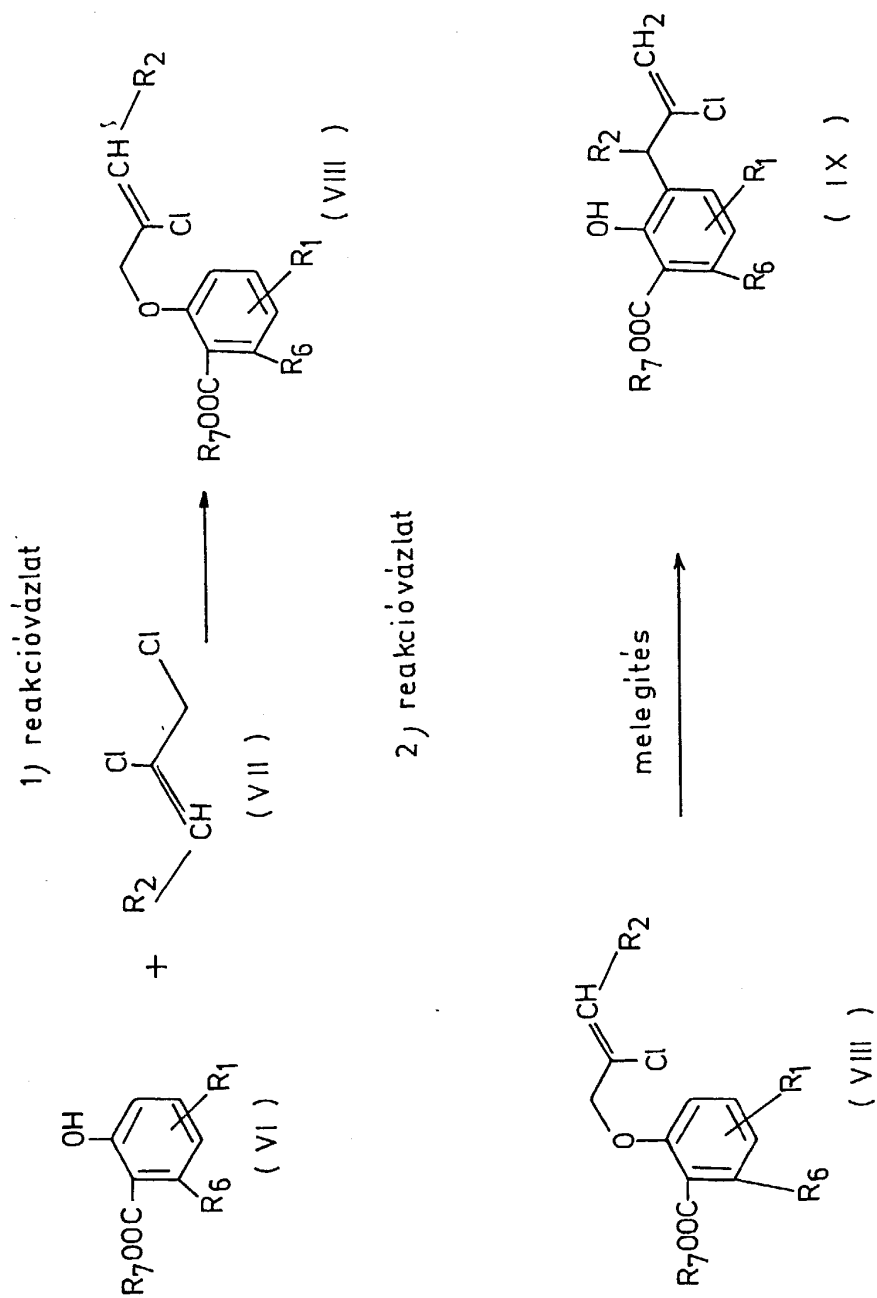
15. A 2. igénypont szerinti c) eljárás 2-hidroxi-3-[(1H-imidazol-4-il)-metil]-benzohidrazid és gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített reagenseket alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1989. 04. 28.)

16. A 2. igénypont szerinti c) eljárás a jobbra forgató (+)-2-hidroxi-3-[1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzamid és gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített reagenseket alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1989. 04. 28.)

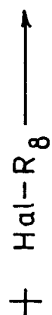
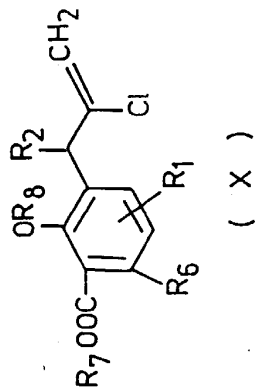
17. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzamid-származékot – a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott – és/vagy gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóikat gyógyászati célra alkalmas hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal elegyítjük. (Elsőbbsége: 1988. 04. 28.)

18. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több, a 2. igénypont szerint előállított (I) általános képletű 1-(1H-imidazol-4-il)-alkil-benzamid-származékot – a helyettesítők jelentése a 2. igénypontban megadott – és/vagy gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóikat gyógyászati célra alkalmas hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal elegyítjük. (Elsőbbsége: 1989. 04. 28.)

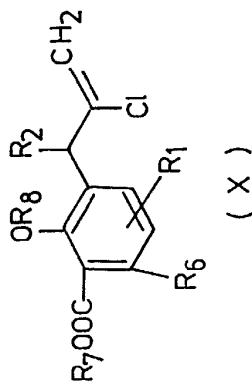
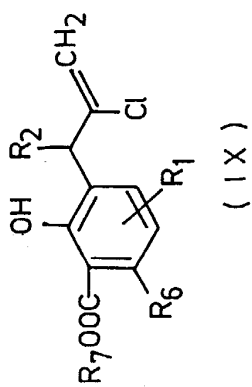
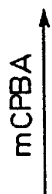
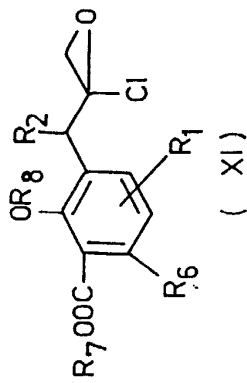




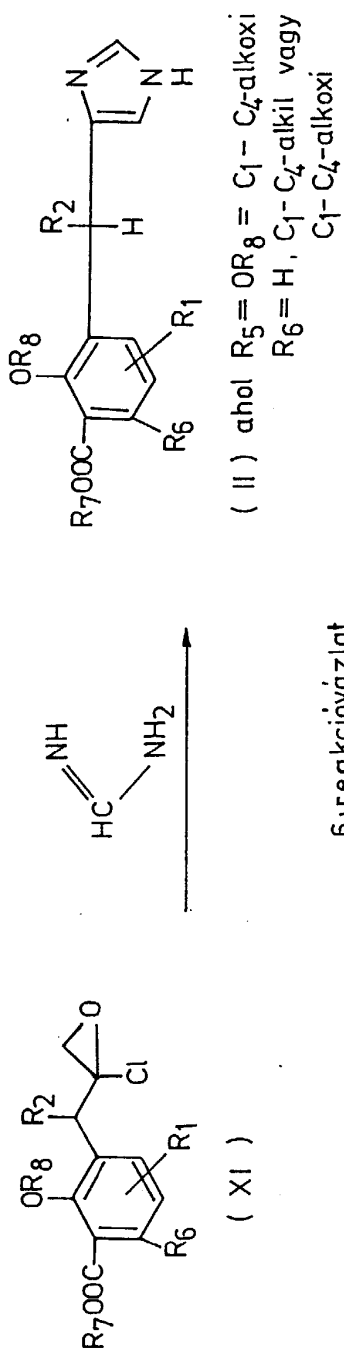
3) reakcióvázlat



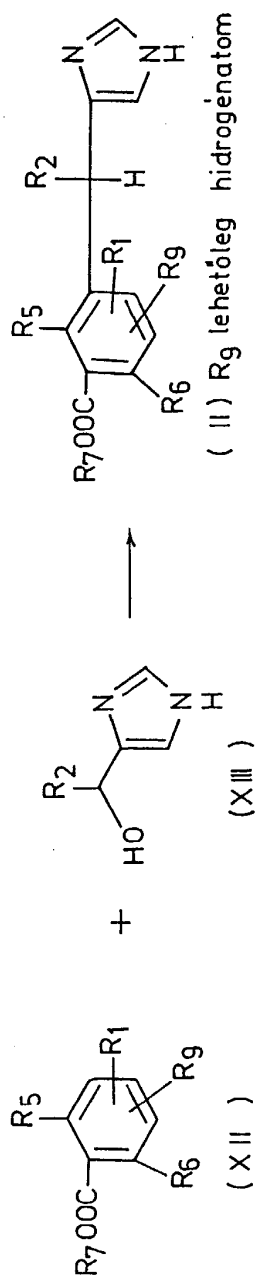
4) reakcióvázlat



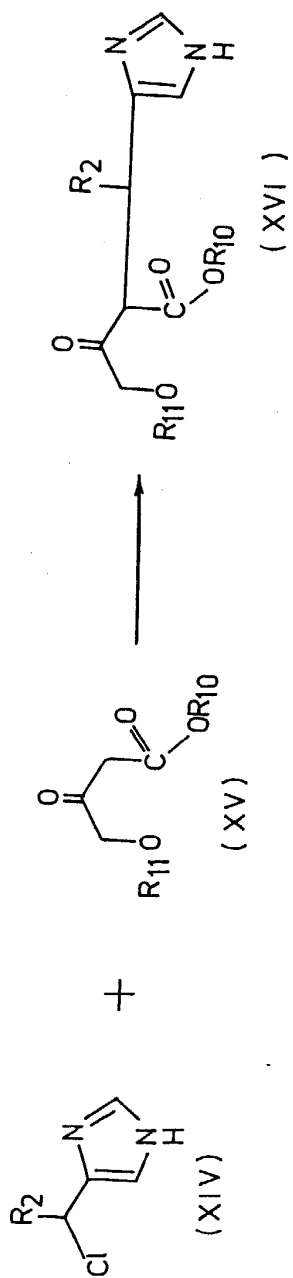
5) reakcióvázlat



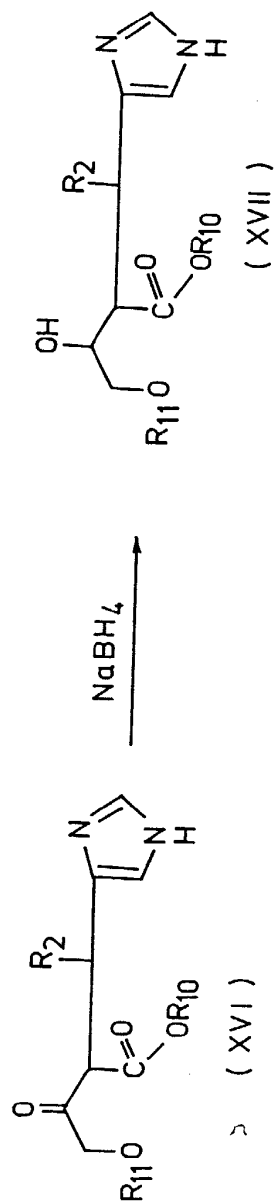
6) reakcióvázlat



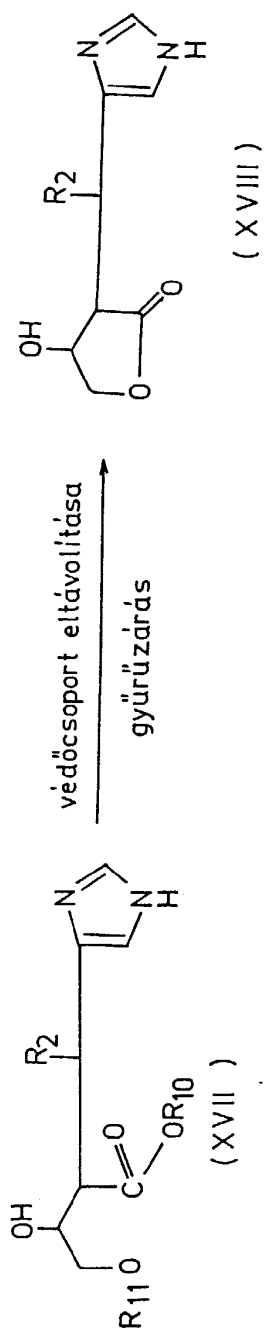
7) reakcióvázzlat



8) reakcióvázzlat



9) reakcióvázlalt



10) reakcióvázlalt

