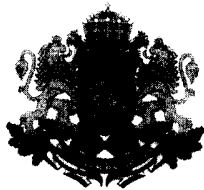


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 99520A

(51) C07D233/64

C07D233/90

C07D233/54

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 99520

(22) Заявено на 23.03.1995

(24) Начало на действие  
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 9220068 (32) 23.09.1992 (33) GB

(41) Публикувана заявка в  
бюлетин № 1 | 31.01.1996

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №  
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

SMITHKLINE BEECHAM

CORPORATION, ., 19406-0939 KING OF  
PRUSSIA, 709 SWEDELAND ROAD P.O.BOX  
1539 PENNSYLVANIA ( US );

(72) Изобретател(и):

MOKHALLALATI, MOHAMED K. . ,  
KING OF PRUSSIA ( US ); PRIDGEN,  
LONDON N. . , COLLEGEVILLE, PA ( US );  
SHILCRAT, SUSAN . , BALA CYNWYD, PA ( US );  
WEINSTOCK, JOSEPH . . ,  
PHOENIXVILLE, PA ( US );

(74) Представител по индустриална  
собственост:

Валентина Великова Нешева, 1408  
София, ул. "Димитър Манов" 20

(86) № на PCT заявка:

PCT/ US93/0 / 8390, 07.09.1993

(87) № и дата на PCT публикация:

94/067 / 76, 31.03.1994

(54) МЕТОД ЗА СИНТЕЗИРАНЕ НА МЕЖДИННИ СЪЕДИНЕНИЯ НА  
ЗАМЕСТЕНИ ИМИДАЗОЛОВИ СЪЕДИНЕНИЯ

(57) Методът намира приложение във фармацевтичното производство за получаване на 1-алкиларил-2-алкил-5-формилимидазоли, които са антагонисти на ангиотензин II рецепторите. Съединенията се използват за лече ние на хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, бъбречна недостатъчност и глаукома.

9 претенции, 0

BG 99520A

per. № 99520  
P. A. K

**МЕТОД ЗА СИНТЕЗИРАНЕ НА МЕЖДИННИ СЪЕДИНЕНИЯ НА  
ЗАМЕСТЕНИ ИМИДАЗОЛОВИ СЪЕДИНЕНИЯ**

Настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на междинни съединения на заместени имидазолови съединения.

Такива съединения са описани в ЕР заявка № 903062040, които са антагонисти на ангиотензин II рецепторите, използвани при лечението на хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, бъбречна недостатъчност и глаукома.

**ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА**

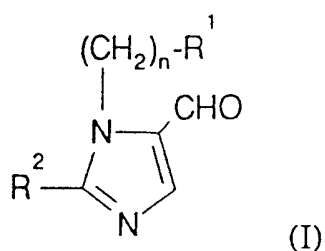
ЕР заявка № 90306204.0 се отнася до метод за получаване на междинни съединения на имидазола, който включва амонячна

кондензация под високо налягане, на алкил алкилимидат с дихидроксиацетон до получаване на 2-алкил-5-хидроксиметил-имидазоли. Въпреки, че този процес продуцира ключовите междинни съединения на имидазола, необходими за получаване на ангиотензин II-рециптор, антагонистични имидазоли, описани тук, етапът на високо налягане ограничава количествено добива на съединението, което би могъл да бъде получен чрез този метод. Освен това, необходим е друг метод за получаване на имидазолови междинни съединения за обогатяване на областта.

Установено е, че заместени 5-формилимидазолин междинни съединения могат да се получат чрез реагиране на 2-хало-2-пропенал-3-алкилетер, -3-алкилтиоетер или -3-амин с N-(1-иминоалкил)аминоалкиларил съединение до получаване на споменатите междинни съединения ефективно при висок добив и висока чистота. Ефикасността на метода, както и качеството и добива на имидазоловите междинни съединения са от специално значение, когато получените съединения се използват за лечение на широк кръг заболявания.

#### ОПИСАНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на съединение с формула (I):



където:

R1 е водород, фенил, бифенил или нафтил, като всяка група може да бъде незаместена или заместена с 1 до 3 заместителя, избрани от Cl, Br, F, I, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, нитро, A-CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, NH<sub>2</sub>SO R<sub>6</sub> тетразол-5-ил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, SO<sub>2</sub>NHR<sub>6</sub>, NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, PO(OR<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>6</sub>, SOH, CONR<sub>6</sub>R<sub>6</sub>, CN, SO C-C алкокси, хидрокси, SC-C алкил, NR<sub>6</sub>COH, NR<sub>6</sub>COC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, NR<sub>6</sub>CON(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>6</sub>COW, W, SO<sub>2</sub>W;

R2 е водород, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> алкенил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> алкинил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил или (CH<sub>2</sub>)<sub>0-8</sub> фенил незаместени или заместени с 1 до 3 заместителя, избрани от C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, нитро, Cl, Br, F, I, хидрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, NR<sub>6</sub>R<sub>6</sub>, CO R<sub>6</sub>, CN, CONR<sub>6</sub>R<sub>6</sub>, W, NR<sub>6</sub>COW, SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил тетразол-5-ил, NR<sub>6</sub>COC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, SO<sub>2</sub>W или SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил;

W е C<sub>q</sub>F<sub>2q</sub>, където q е от 1 до 3;

A е (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, -CH=CH-, -O(CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)<sub>m</sub>-, или S(CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)<sub>m</sub>;

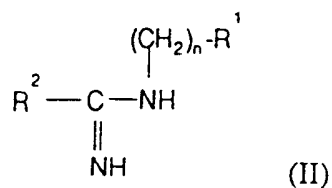
всеки R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> независимо е водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил (незаместен или заместен с фенил, бифенил, нафтил или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил), фенил, бифенил или нафтил (всеки от които е незаместен или заместен с един до 3 заместителя, избрани от Cl, Br, I, F, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> алкенил)CH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> алкинил)CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилтио, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CO R<sub>6</sub> или OH), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил или фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил) незаместени или заместени с фенил;

всеки R<sub>6</sub> е водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, или (CH<sub>2</sub>) фенил;

всеки n е от 1 до 4; и

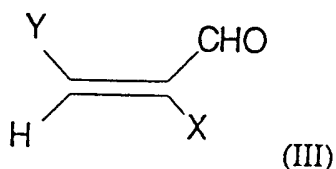
всеки m е 1 до 4;

или фармацевтично приемлива негова сол, който включва реагиране на съединение с формула (II):



където:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и n са дефинирани по-горе, за формула (I) със съединение с формула (III):



където:

X е Cl, Br, F или I; и

Y е -OR<sub>3</sub>, SR<sub>3</sub>, -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, където R<sub>3</sub> е C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил в алкална среда и в разтворител, като селективно образува фармацевтично приемлива сол.

Препоръчителен методът може да бъде използван за получаване на съединения с формула (I) при която:

R<sup>1</sup> е фенил, бифенил или нафтил, при всяка една група, която може да бъде незаместена или заместена с 1 до 3 заместителя, избрани от Cl, Br, F, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, нитро, CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, OCR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, тетразол-5-ил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, хидрокси, CN или SO<sub>2</sub>NHR<sub>6</sub>;

n е 1 или 2; и

R<sup>2</sup> е C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкил.

Както бе отбелязано и използвано тук, термините алкил, алкенил, алкокси и алкинил означават въглеродни вериги, които са свързани или не са свързани с друга верига, определена в описанието на предишните термини. Също така, терминът алкиларил

означава  $-(CH_2)_nR_1$ , където  $R_1$  и  $n$  са дефинирани във формула (I) на съединенията.

В частност, методът може да бъде използван за получаване на съединения с формула (I) в която  $R_1$  е фенил или нафтил, заместени с  $CO_2R_6$ , препоръчително  $CO_2H$ ,  $n$  е 1 и  $R_2$  е  $C_2-C_8$  алкил, препоръчително  $n$ -бутил. По-специално методът може да бъде използван за получаване на 4-[(2- $n$ -бутил-5-формил-1H-имидазол-1-ил)метил]бензоена киселина.

Подходящо е реакцията да се провежда със съединения с формула (II), в които  $R_1$ ,  $R_2$  и  $n$  да са както е указано при продукта с формула (I). Препоръчително е, методът да се проведе в присъствие на съединения с формула (II), в които  $R_1$  е фенил или нафтил, заместени с  $CO_2R_6$ , препоръчително  $CO_2H$ ,  $n$  е 1 и  $R_2$  е  $C_2-C_8$  алкил, препоръчително  $n$ -бутил.

Подходящо е реакцията да се провежда със съединения с формула (III), в които  $X$  е Cl, Br, F или I, препоръчително Br, и  $Y$  е  $-O-C_1-C_6$  алкил, препоръчително изо-пропил-окси.

За предпочитане е, реакцията да се провежда при реагиране на 2-хало-2-пропенал-3-алкил етер, такъв като 2-бромо-3-(1-метилетокси)-2пропенал, с  $N$ -(1-иминоалкил)аминоалкиларил, такъв като  $N$ -(1-иминопентил)-4-(аминометил)бензоена киселина или  $N$ -(1-иминопентил)-4-(аминометил)нафтоена киселина, в присъствие на основа, например неорганична основа, като натриев или калиев карбонат или натриев или калиев хидроксид, за предпочитане калиев карбонат в разтвор, такъв като водно-органична смес, например вода и тетраhydroфуран, вода и ацетонитрил или вода и хлороформ, съдържащ 1, 4, 10, 13, 16-хексаоксациклооктадекан (18-Crown-6), препоръчително вода и тетраhydroфуран. Подходящо е

да се провежда при температура между около  $10^{\circ}\text{C}$  и около  $80^{\circ}\text{C}$ , за предпочитане между около  $25^{\circ}\text{C}$  и около  $65^{\circ}\text{C}$ .

Алтернативно, реакцията може да се провежда в присъствие на органична база и органичен разтворител. Например, 2-хало-2-пропенал-3-алкил етер, такъв като 2-бромо-3-(1-метилетокси)-2-пропенал, в реакция с N-(1-иминоалкил)аминоалкиларил съединение, такова като етил N-(1-иминопентил)-4-(аминометил)бензоат или етил -N (1-иминопентил) -4-(аминометил)нафтоат в присъствие на органична основа, например триетиламин, диизопропилетиламин или диметиламинопиридин, за препоръчване триетиламин в органичен разтворител, като хлорзаместени въглеводороди, например хлороформ, дихлорметан или 1,2-дихлоретан, за предпочитане хлороформ. Подходящо е реакцията да се извършва при температура между около  $10^{\circ}\text{C}$  и около  $80^{\circ}\text{C}$ , за препоръчване между около  $25^{\circ}\text{C}$  и  $65^{\circ}\text{C}$ .

Реакцията може да се извършва и като се използват N-(1иминоалкил)-аминоалкиларил съединения с формула (II) като база. Например 2-хало-2-пропенал-3-алкил етер, като например 2-бром-3-(1-метилетокси)-2-пропенал, реагира с N-(1-иминоалкил)аминоалкиларил съединение, такова като етил N-(1-иминопентил)-4-(аминометил)бензоат или етил N-(1-иминопентил)-4-(аминометил)нафтоат в присъствие каталитично количество оцетна киселина в органичен разтворител, такъв като хлор заместени въглеводороди, например хлороформ, дихлорметан или 1,2 хлоретан, за препоръчване хлороформ. Подходящо е, реакцията да се провежда при температура между около  $10^{\circ}\text{C}$  и около  $80^{\circ}\text{C}$ , по-специално между около  $25^{\circ}\text{C}$  и  $65^{\circ}\text{C}$ .

Изходните N-(1-иминоалкил)аминоалкиларил съединения с формула (II) реагират с алкил алкилимидат,  $R_2C(=NH)-O-C_1C_6$  алкил, например метил валеримида с аминоалкиларил съединение, като 4-(аминометил)бензоена киселина.

Изходните 2-хало-2-пропенал алкил етер съединения с формула (III) се подготвят за халогениране и освобождаване на малоналдеhid бисдиалкил ацетал, последвано от O-алкилация на 2-хало-малоналдеhid междинен продукт.

Изобретението се илюстрира чрез следващият пример. Примерът не ограничава обхвата на изобретението, което е описано и отразено в претенциите по-долу.

#### ПРИМЕР 1

ПОЛУЧАВАНЕ НА 4-[(2-n-БУТИЛ-5-ФОРМИЛ-1H-ИМИДАЗОЛ-1-ИЛ)МЕТИЛ]БЕНЗОЕНА КИСЕЛИНА

##### i. Получаване на метил валеримида хидрохлорид

10 галонен стъклен линеен реактор е зареден с 7.0кг (84.6 мол) валеронитрил и 2.96кг (92.2мол, 1.1 eq) метанол. Разтворът се разбърква при охлаждане при около 5°C в атмосфера на азот. Поток на хлороводород газ от газов цилиндър се подава в разтвора под повърхността на сместа, така че реакционната температура да не надвишава 15°C. След около 1 час, 3,67 кг (101 мол, 1.19eq) хлороводород е подаден от газовия цилиндър и се спира подаването. Разбъркването се продължава за допълнителни 18 часа при 0 C. Суспензията се центрофугира в атмосфера на азот. След сушене една цяла нощ в азотна атмосфера и редукция под налягане за няколко часа при стайна температура се получава продукт с тегло 9.66кг (76% добив неустановена чистота) и има

т.т. 91-92°C. Суровият продукт е хигроскопичен се съхранява в плътно затворени бутилки в азотна атмосфера при -5°C.

ii. Получаване на N-(1-иминопентил)-4-(аминометил) бензоена киселина

22 литрова тригърлова колба съоръжена с въздушна механична бъркалка се поставя в азотна атмосфера. Съдът се зарежда с метил валеримидат хидрохлорид (2.5кг, 16 мол) и диметилформамид (9.2л). Поставен е термометър и суспензията се охлажда до 0-15 C в охлаждаща баня. Триетиламина (2.3 л) се добавя към реакционната смес така, че вътрешната температура да не надвиши 25°C. Охлаждането се прекъсва и реакционната смес се бърка един час. Реакционната смес се филтрува под вакуум чрез използване на Бюхнерова фуния и въглен (20л). Филтърът се промива с останалото количество диметилформамид (1.0л) и се суши на въздушна струя за 15 минути. Комбинираните филтрата се събират. Друга чиста 22 литрова, тригърлена колба, снабдена с въздушна механична бъркалка се поставя в азотна атмосфера. Съдът се зарежда с комбинираните филтрата, описани по-горе, последвани от триетиламин (1.6 л) и 4-(аминометил)бензоена киселина (1.7 kg, 11.5mol). Поставен е термометър и суспензията се загрява до температура на реакционната смес 65 C при наличие на температурна мантия и контролер. Загряването продължава 20 часа. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и се филтрува до добив 2.5 кг продукт; 92% добив.

iii Получаване на 2-бром-малоналдехид

12 литрова, тригърлена кръглодънна колба снабдена с въздушна механична бъркалка с дръжка, бъркалка, адаптер и термометър, се зарежда с 2.5 литра вода и 110 мл 12N солна киселина (1.32мол). Допълнителна фуния се зарежда 2.5кг малоналдеhid бис(диметил ацетат)(15.24 мол), която се добавя към разбъркваната водна смес на веднъж. Бъркането продължава 30 минути и се получава бистър разтвор. Реакционната смес се охлажда до 5 C чрез ледена баня. Еднолитрова добавъчна фуния се зарежда с 790мл бром (15.34мол) и се добавя към реакционната смес, така че температурата да не надвишава 25° C (приблизително 30 минути). Охлаждащата баня се отстранява и реакционната смес се разбърква при стайна температура около 1 час. Реакционната смес е оцветена светло жълто в този момент. Този разтвор се прехвърля в 10 литрова кръглодънна колба и се концентрира върху въртящ се изпарител при аспириращо налягане (водна баня 40° C ) до приблизително една половина от неговия обем. Реакционната суспензия се отстранява от въртящия изпарител и се охлажда при 10° C за 18 часа. Чрез Бюхнерова фуния и кислородна бутилка (20л), се филтрува остатъчната утайка. Твърдото вещество се промива с 50 % воден метанол (0.50л ) и изсушава чрез въздушна струя за 2 часа. Остатъчната течност се връща в 10 литровата кръглодънна колба и се концентрира до приблизително половината от началния обем. Колбата се отстранява от въртящия изпарител и се охлажда при 10° C за 18 часа, където допълнително се получава твърдо вещество

(331г). Комбинираният сух продукт се премества в стъклена банка за съхранение за избягване на контакт с метал и се поставя в хладилник. Този материал се използва обтимално. (2.0 кг, 86 % непречистен добив).

iv. Получаване на 2-бром-3-(1-метилетокси)-2-пропенал

При умерено разбъркване, 20 галонна реакторна система се зарежда с циклохексан (29.12 л), 2-бром-малоналдехид (2.33кг), р-толуенсулфонова киселина монохидрат 43.94 г и 2-пропанол (4.65л). Съдържанието на реактора се загрява до отстраняване на дестилата под атмосферно налягане (външната температура 95 С и температурата на реакционната смес -66.4° С). Цялото количество 16л от дестилата се отстранява чрез охладителна кула от реакцията. Това представлява приблизително 47% от цялото количество циклохексан-2-пропанол (33.77 л) преместено от реактора. Реакционният разтвор се охлажда до близка до стайната температура и се прехвърля в 10-галонна реакторна система при 40°С. Останалият дестилат (6л) се отстранява под вакуум (64 тора, температура на кожуха 62°С и температура на реакционната смес 25°С). Подвижно тъмно оранжева маслообразна течност се отвежда от съда и се прехвърля във въртяща изпарителна приемателна колба и след това се концентрира под вакуум при 30°С чрез въртящ се изпарител. Около 0.2 л от разтворителя се отстраняват. Крайният продукт е 3.072 кг (16мол, 103% добив). Продуктът се използва в следващия етап. Този материал

е нестабилен и трябва да се съхранява в хладилник ( 5°С, в азот).Устойчивостта му е около 2 седмици.

v.Получаване на 4-[(2-бутил-5-формил-1Н-имидазол-1-ил)метил]бензоена киселина

10-галонен,стъклен неподвижен реактор се зарежда последователно в азотна атмосфера с тетраhydroфуран (17.96л), N-(1-иминопентил)-4-(аминометил)бензоена киселина (2.2 кг, 9.4 мол), калиев карбонат (1.94кг) и вода (2.19л) . Суспензията след това се разбърква . 2-бром-3-(1-метилетокси)-2-пропенал (1.99кг, 10.3 мол) се добавя на веднъж чрез 0.3 л тетраhydroфуран за промиване.Разбърканата смес се загрява до отделяне при 63°С.Ректификацията продължава 3 часа като допълнителни количества 2-бром-3-(1-метилетокси)-2-пропенал (0.36 кг 0.2 мол) се добавят използвайки 0.1 тетраhydroфуран за промиване.След 4.0 часа отделяне,се добавя допълнителен 2-бром-3-(1-метилетокси)-2-пропенал (0.18 кг, 0.1 мол) .След 7 часа общо време на ректификация, реакцията се охлажда до 25°С и да продължи да се разбърква цяла нощ.3.6 л вода се добавят до разтваряне на всички твърди частици и разтворът се разбърква 15 минути.Разтворът се прехвърля в 20-галонен стъклен неподвижен реактор.Реакторът се промива с 0.36л вода, която също се добавя към 20-галонния съд.Зарежда се с етил ацетат(21.5л) и суспензията се разбърква 5 минути и тогава се прекъсва.Тъмен воден алкален пласт се прехвърля в

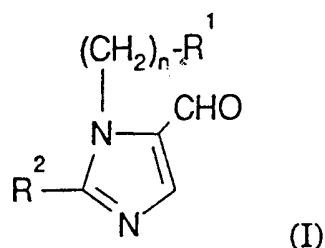
в 10 - галонен съд, докато повърхността на етилацетатния пласт се събира. Алкалния воден разтвор (pH 10,05) се подкиселява с 6N солна киселина / 2,51 л / до pH 5,2 след което се прехвърля в 20 галонен съд. 10 галонния съд се промива с метиленхлорид / 26 л/ и се добавя към 20 галонния съд. Съдържанието на съда се разбърква 10 минути, за да се позволи да се отделят пластове. Тънкия органичен пласт се прехвърля в кислородна бутилка /20 л/. 20 галонния съд се зарежда с 4,3 л метиленхлорид и се разбърква 5 минути. След фазите на сепариране дънната фаза се събира в бутилката за кислород. Процедурата се повтаря още веднъж с 4,3 л метиленхлорид. Комбинираните метиленхлоридови екстракти се добавят в 10 галонен съд с вода /2,9 л/. Суспензията се разбърква 5 минути. Дънният органичен пласт се събира и се поставя в 50 литров стъклен съд. При бързо разбъркване се добавят 0,67 кг магнезиев сулфат и 0,13 кг активиран въглен и суспензията се филтрува през Бюхнерова фуния, съдържаща Celite под вакуум. 10 галонния съд се зарежда с разтвор на метилен хлорид и разтворителя се отстранява под вакуум до около 5 л остатъчна течност. Реакторът се зарежда след това с 2 - бутанон /5,17 л/ и разтворителя се отстранява под вакуум, докато обема стане 4-5 л. Етилацетата се добавя /13 л/ и суспензията се разбърква 16 часа. По това време твърдото вещество се отстранява чрез филтрация с Бюхнерова фуния под вакуум. Събраното твърдо вещество се промива със смес от 2-бутанон: етилацетат /10:90/ и се суши цяла нощ под

вакуум. Добивът представлява 1457 г / 5,08 мол, 94 % чистота/.

Разбираемо е, че изобретението не се ограничава от описанието и представените примери и всичките му варианти произтичат от обхвата на следващите претенции

# ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1.Метод за получаване на съединение с формула (I):



където:

R1 е водород, фенил, бифенил или нафтил , като всяка една групите могат да бъдат незаместени или заместени с 1 до 3 заместителя, избрани от Cl, Br, F, I, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, нитро, A-CO<sub>2</sub>R, тетразол-5-ил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, SO<sub>2</sub>NHR6, NHSO<sub>2</sub>R6, SO<sub>3</sub>H, CONR6R6, CN, SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, хидрокси, SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, NHSO<sub>2</sub>R6, PO(OR6) , NR6R6, NR6CON, NR6COC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, NR6CON(R6)<sub>2</sub>, NR6COW, W, SO<sub>2</sub>W;

R2 е водород, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> алкенил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> алкинил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил или (CH<sub>2</sub>)<sub>6-8</sub> фенил незаместени или заместени с 1 до 3 заместителя, от C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, нитро, Cl, Br, F, I, хидрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, NR6R6, CO<sub>2</sub>R6, CN, CONR6R6, W, тетразол-5-ил, NR6COC-  
C<sub>8</sub> алкил, NR6COW, SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, SO<sub>2</sub>W или SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил;

W е C<sub>q</sub>F<sub>2q+1</sub> където q е от 1 до 3;

A е -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> , -CH=CH-, -O(CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)<sub>m</sub>-, или -S(CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)<sub>m</sub>;

всяка R4, R5 независимо една от друга е водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алки (незаместен или заместен с фенил, бифенил, нафтил или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>

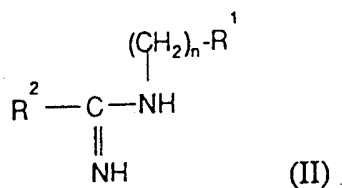
циклоалкил), фенил, бифенил, или нафтил (всеки от които е незаместен или заместен с 1 до 3 заместителя, избрани от Cl, Br, I, F, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкенил)CH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> алкинил)CH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилтио, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> или OH)C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил или фенил (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкил)незаместен или заместен с фенил.

всеки R<sub>6</sub> самостоятелно е водород, C-C алкил или (CH) фенил

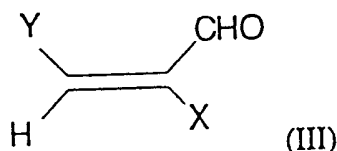
всеки n е от 1 до 4; и

всеки m е от 1 до 4;

или негова фармацевтично приемлива сол, който включва взаимодействие на съединение с формула (II):



където R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и n са описани по-горе за формула (I), със съединение с формула (III):



X е Cl, Br, F или I; и

Y е -OR<sub>3</sub>, -SR<sub>3</sub> или N(R<sub>3</sub>), където R<sub>3</sub> е C-C алкил, в алкална среда и в разтворител, след което избирателно образува фармацевтично приемлива сол.

2.Метод, съгласно претенция 1 , където

R1 е фенил, бифенил или нафтил, като всяка група може да бъде незаместена или заместена с един до три заместителя, избани от Cl, Br, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, нитро, CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -OCR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, тетразол-5-ил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, хидрокси, CN или SO<sub>2</sub>NHR<sub>6</sub>; n е 1 или 2; и

R2 е C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкил.

3.Метод съгласно претенция 2, в който :

R1 е фенил или нафтил, заместени с CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>;

n е 1; и

R2 е C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкил.

4.Метод, съгласно претенция 3, за получаване на 4-[(2-n-бутил-5-формил-1H-имидазол-1-ил)метил]бензоена киселина.

5.Метод, съгласно претенция 3, за получаване на 4-[(2-n-бутил-5-формил-1H-имидазол-1-ил)метил]нафтоена киселина.

6.Метод, съгласно претенции 4 и 5, при които основата е калиев карбонат и разтворителят е вода и тетраhydroфуран.

7.Метод, съгласно претенция 3, за получаване на етил-4-[(2-n-бутил-5-формил-1H-имидазол-1-ил)метил]бензоат.

8.Метод, съгласно претенция 3 за получаване на етил 4-[(2-n-бутил-5-формил-1H-имидазол-1-ил)метил]нафтоат.

9.Метод за получаване , съгласно претенции 7 и 8, при които основата е триетаноламин и разтворителя е хлороформ.