



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 125 557** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) МПК<sup>6</sup> **C 07 D 233/56, A 61 K 31/415**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 94018525/04, 25.05.1994

(30) Приоритет: 27.05.1993 GB 9310965.0

(46) Дата публикации: 27.01.1999

(56) Ссылки: EP 341231 A1, 1989.

(98) Адрес для переписки:  
103735 Москва, ул.Ильинка 5/2 СОЮЗПАТЕНТ

(71) Заявитель:  
ЮЦБ (BE)

(72) Изобретатель: Филипп Мишель (BE),  
Эрик Коссеман (BE), Жан Гобер (BE), Эрнст  
Вюлферт (NO)

(73) Патентообладатель:  
ЮЦБ (BE)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ 2-ГИДРОКСИ-3-[1-(1Н-ИМИДАЗОЛ-4-ИЛ)-АЛКИЛ] - БЕНЗОЛКАРБОКСИМИДАМИДЫ, ИХ ОПТИЧЕСКИЕ ИЗОМЕРЫ, ИХ РАЦЕМИЧЕСКИЕ СМЕСИ ИЛИ ИХ НЕТОКСИЧНЫЕ, ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫЕ СОЛИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ КИСЛОТ.

(57) Реферат:

Предложены указанные соединения общей формулы I, где R<sub>1</sub> - атом водорода или алкильный радикал с 1 - 4 C-атомами; R<sub>2</sub> - атом водорода, гидроксильная группа, аминогруппа или алкильный радикал с 1 - 4 C-атомами; R<sub>3</sub> - атом водорода, или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> вместе образуют группу -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, и их нетоксичные, офтальмологически приемлемые соли присоединения кислот. Предложен также способ получения соединений формулы I, который заключается во взаимодействии соединения формулы II, где R<sub>1</sub> имеет указанное выше значение, с алканолом с 1 - 4 C-атомами, в присутствии газообразного хлороводорода; полученный при этом продукт формулы III, где значение R<sub>1</sub> указано выше и alk обозначает алкильный радикал с 1 - 4 C-атомами, вводят во взаимодействие с одним из энантиомеров α-метилбензиламина; таким образом полученный 2-гидрокси-3-[1-(1Н-имидазол-4-ил)-алкил]-N-α-метилбензил-бензол-карбоксамид формулы IV, где R<sub>1</sub> имеет указанное значение, вводят во взаимодействие с азотсодержащим соединением формулы R<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>(Y), в которой R<sub>2</sub> обозначает атом

водорода, гидроксильную группу, аминогруппу или алкильный радикал с 1 - 4 C-атомами, если R<sub>3</sub> обозначает водород, или с этилендиамином, если R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> вместе обозначают -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- группу; и если хотят получить соединение формулы I в виде оптического изомера, то предварительно разделяют N-α-метилбензилированные диастереоизомеры формулы IV, в которой R<sub>1</sub> обозначает алкильный радикал с 1 - 4 C-атомами; и если хотят получить соединение формулы I, где R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> означает водород, у разделенных диастереоизомеров удаляют альфа-метилбензильную группу путем гидролиза концентрированной соляной кислотой при температуре 80 - 110°C, и при необходимости целевой продукт переводят в аддитивную соль с кислотой. Предложена также фармацевтическая композиция для снижения внутриглазного давления, содержащая активное начало - одно или несколько 2-гидрокси-3-[1-(1Н-имидазол-4-ил)-алкил]-бензолкарбоксамидов формулы I или их нетоксичные, офтальмологически приемлемые соли присоединения кислот в количестве 0,01 мас.%. 5 с. и 10 з.п. ф-лы, 4 табл.

RU 2 1 2 5 5 7 C 1

RU ? 1 2 5 5 7 C 1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 125 557** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl.<sup>6</sup> **C 07 D 233/56, A 61 K 31/415**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 94018525/04, 25.05.1994  
(30) Priority: 27.05.1993 GB 9310965.0  
(46) Date of publication: 27.01.1999  
(98) Mail address:  
103735 Moskva, ul. Il'inka 5/2 SOJuZPATENT

(71) Applicant:  
JuTsB (BE)  
(72) Inventor: Filipp Mishel' (BE),  
Ehrik Kosseman (BE), Zhan Gober (BE), Ehrnst  
Vjulfert (NO)  
(73) Proprietor:  
JuTsB (BE)

(54) SUBSTITUTED 2-HYDROXY-3-[1-(1H-IMIDAZOLE-4-YL)-ALKYL]-BENZENE CARBOXIMIDEAMIDES, THEIR OPTICAL ISOMERS AND THEIR RACEMIC MIXTURES OR THEIR NONTOXIC OPHTHALMOLOGICALLY ACCEPTABLE ACID SALTS

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE: invention relates to compounds of the general formula (I) where  $R_1$  - hydrogen atom or alkyl radical with 1-4 carbon atoms;  $R_2$  - hydrogen atom, hydroxyl group, amino-group or alkyl radical with 1-4 carbon atoms;  $R_3$  - hydrogen atom, or  $R_2$  and  $R_3$  form together group  $-CH_2-CH_2-$ . Invention relates to also a method of synthesis of compounds of the formula (I) that involves interaction of compound of the formula (II) where  $R_1$  has a value indicated above with alkanol with 1-4 C-atoms in the presence of gaseous hydrogen chloride. Synthesized compound of the formula (III) where value  $R_1$  is indicated above and alk means alkyl radical with 1-4 C-atoms is interacted with one of enantiomers of  $\alpha$ -methylbenzylamine. Synthesized 2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazole-4-yl)-alkyl]-N- $\alpha$ -methylbenzylbenzene carboximideamide of the formula (IV) where  $R_1$  has the above indicated value is interacted with compound of the formula  $R_2NH_2$  (V) where  $R_2$  means hydrogen atom, hydroxyl group, amino-group

or alkyl radical with 1-4 C-atoms if  $R_3$  means hydrogen, or with ethylenediamine if  $R_2$  and  $R_3$  mean together  $-CH_2-CH_2-$  group. For synthesis of compound of the formula (I) as an optic isomer N- $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -benzylated diastereomers of the formula (IV) where  $R_1$  means alkyl radical with 1-4 C-atoms are separated. For synthesis of compound of the formula (I) where  $R_2$  and  $R_3$  mean hydrogen  $\alpha$ -methylbenzyl-group in separated diastereomers is removed by hydrolysis with concentrated hydrochloric acid at 80-110 C and if necessary the end product is converted to acid additive salt. Invention proposes also a pharmaceutical composition for intraocular pressure decrease that contains an active component as one or some 2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazole-4-yl)-alkyl]-benzene carboximideamides of the formula (I) or their nontoxic ophthalmologically acceptable acid salts at amount 0.01 wt.-%. Compounds of the formulas (I), (II), (III), (IV) and (V) are given in description of invention. EFFECT: improved method of synthesis, enhanced effectiveness of compounds. 15 cl, 4 tbl

RU 2 1 2 5 5 7 C 1

RU 2 1 2 5 5 7 C 1

Настоящее изобретение относится к новым замещенным 2-гидрокси-3-[3-1-(1Н-имидазол-4-ил)алкил]-бензолкарбоксимидамидам, их нетоксичным, офтальмологически приемлемым солям присоединения кислот, способам их получения и их использованию в фармацевтических композициях.

В европейской заявке на патент N 269599 на имя заявителя описываются замещенные 1Н-имидазолы, из которых наиболее представительными являются 2-гидрокси-3-[1-(1Н-имидазол-4-ил)-алкил]-бензолметанола. Эти 1Н-имидазолы обладают антиишемическими свойствами в отношении сердца, мозга и тканей.

В европейском патенте N 341231, также на имя заявителя, описываются замещенные [1-(1Н-имидазол-4-ил)-алкил]-бензамиды, которые обладают не только антиишемическими свойствами в отношении сердца, мозга и тканей, но и также агонистическими свойствами в отношении  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов.

Эти последние свойства позволяют их использовать при лечении патологий, вызываемых или появляющихся в результате аномального увеличения содержания катехоламинов, таких, как, например, сердечная гиперемия, болезнь Raynaud или спазмы коронарных артерий.

На том же самом основании эти соединения находят также применение при лечении расстройств, ассоциированных с гастрическими или кишечными гиперсекрециями, также, как при лечении синдрома, связанного с прекращением приема наркотиков, у наркоманов. Эти соединения, кроме того, обладают некоторой диуретической активностью.

Продолжая исследования в этой области, заявитель синтезировал новые замещенные 2-гидрокси-3-[1-(1Н-имидазол-4-ил)-алкил]-бензолкарбоксимидамиды, которые являются сильными агонистами  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов, при отсутствии или в очень малой степени проявляющими побочные системные эффекты центрального или периферического происхождения. Вследствие этого эти соединения предпочтительно могут быть использованы для снижения внутриглазного давления и преимущественно для профилактики и лечения глаукомы.

Глаукома представляет собой глазное заболевание, характеризующееся повышением внутриглазного давления, вызывающим отвердение глазного яблока, атрофию глазного нерва с характерным провалом сосочка (бугорочка), сужение поля зрения и более или менее заметное снижение остроты зрения. Конечная стадия глаукомы (или абсолютная глаукома) сопровождается полной слепотой пациента.

Неотложное лечение глаукомы обычно заключается в топическом введении холинергических агентов, таких, как пилокарпин; агонистических или антагонистических  $\alpha$ - или  $\beta$ -адренергических агентов, таких, как клонидин, тимолол или эпинефрин, или ингибиторов карбоангидразы системным путем.

Наконец, как последнее средство, иногда необходимо осуществлять хирургическое вмешательство.

Однако имеющиеся в настоящее время в

распоряжении различные традиционные способы лечения глаукомы сопровождаются побочными эффектами, природа и тяжесть которых очень изменчивы.

Так, закапывание в глаз холинергического агента, такого, как пилокарпин, может вызывать у некоторых пациентов тошноту, диарею, мышечные спазмы, испарину, слезы, слюнотечение и т.д. На том же уровне глаза можно также наблюдать сокращение сосочка (миоз) ресничной мышцы точно так же, как расширение кровеносных сосудов радужной оболочки глаза и конъюнктивы.

Часто происходят относящиеся к зрению осложнения, такие, как аккомодический спазм, близорукость или снижение остроты зрения.

Лечение симпатомиметическим агентом, таким, как дипивалилэпинефрин, как известно, часто вызывает ощущения жжения или раздражения. Кроме того, побочным значительным эффектом таких агентов является появление расстройств сердечной деятельности, таких, как сердцебиение, тахикардия, аритмия и т.д.

Клонидин, известный как агонист  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов, вызывает мидриаз (расширение зрачка), так же, как начальную фазу гипертонии глаза (двухфазный эффект). Кроме того, несмотря на топическое введение продукта, наблюдают значительные системные эффекты, такие, как брадикардия и гипотония.

Использование  $\beta$ -блокирующих агентов влечет за собой также значительные системные эффекты, возникающие вследствие отсутствия "first-pass"-эффекта во время их введения в глаза. Тимолол, например, вызывает брадикардию или гипотонию. Эти побочные системные реакции на  $\beta$ -блокирующие агенты могут достигать такой степени действия, что приходится прекращать лечение. В связи с введением этих медикаментов отмечаются случаи вызывающих самоубийства депрессий, галлюцинаций, кошмаров или психозов, вызывающих необходимость госпитализации.

Сверх того, эти соединения нужно использовать с крайними предосторожностями в случае пациентов, подверженных функциональным в отношении сердца и легочным расстройствам. К этому типу пациентов, между прочим, относятся случаи аритмии, остановки сердца, астмы, одышки и спазма бронхов.

Лечение симпатическим агентом, как гуанетидин, вызывает конъюнктивную гиперемию и раздражение, помимо того, что эти агенты имеют только слабую склонность к снижению внутриглазного давления.

Наконец, при лечении глаукомы ингибиторами карбоангидразы, такими, как ацетазоламид или метазоламид, возникают серьезные вторичные системные эффекты, такие, как депрессия центральной нервной системы, потеря веса и главным образом гиперфункционирование костного мозга.

Следовательно, использование классических гипотензорных агентов для лечения глаукомы сопровождается значительными рисками. Известные способы лечения не особенно хорошо приспособлены для локального лечения, а вторичные системные эффекты этих медикаментов требуют их осторожного применения, потому что эти эффекты далеко не ничтожны, и в

некоторых случаях они могут иметь тяжелые последствия.

Цель изобретения - разработка новых средств, способных эффективно снижать внутриглазное давление, и которые устраняли бы вышеуказанные вторичные системные эффекты, в особенности когда речь идет о лечении так называемых пациентов "группы риска", таких, как сердечные больные и астматики.

Эта цель достигается с помощью новых замещенных 2-гидрокси-3-[1-(1H-имидазол-4-ил)-алкил]-бензолкарбоксимидамидов настоящего изобретения.

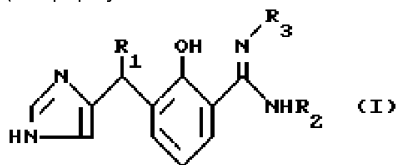
Эти соединения являются сильными агонистами пресинаптических  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов. Сверх того, эти соединения лишены вторичных системных эффектов центрального или периферического происхождения. В самом деле, при дозах, при которых эти соединения эффективны для снижения внутриглазного давления, не наблюдается ни гипотонии, ни брадикардии, ни мириаза.

Кроме того, эти соединения не вызывают анкилостомоза обработанного глаза, и не наблюдают вторичного контралатерального эффекта необработанного глаза во время лечения глаза путем топического введения, что хорошо показывает отсутствие действия как реле, либо за счет циркуляции крови, либо за счет нейрональной системы.

Опасности, связанные с использованием классических терапевтических агентов, практически не существуют в случае соединений изобретения, в результате чего замещенные

2-гидрокси-3-[1-(1H-имидазол-4-ил)-алкил]-бензолкарбоксимидамиды, согласно настоящему изобретению, особенно хорошо применены для лечения внутриглазной гипертонии и в особенности глаукомы.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к новым замещенным 2-гидрокси-3-[1-(1H-имидазол-4-ил)-алкил]-бензолкарбоксимидамидам, отвечающим общей формуле I



в которой  $R_1$  обозначает атом водорода или алкильный радикал с 1-4 C-атомами;

$R_2$  обозначает атом водорода, гидроксильную группу, аминогруппу или алкильный радикал с 1-4 C-атомами;

$R_3$  обозначает атом водорода, или  $R_2$  и  $R_3$  вместе обозначают группу  $-CH_2-CH_2-$ ;

так же, как к их нетоксичным, офтальмологически приемлемым солям присоединения кислот.

Когда молекула содержит асимметрический атом углерода, то соединения формулы I могут находиться либо в виде рацемической смеси, либо в форме того или другого энантиомера. Эти различные формы также входят в рамки настоящего изобретения.

Настоящее изобретение также относится к

нетоксичным, офтальмологически приемлемым солям присоединения кислот замещенных

2-гидрокси-3-[1-(1H-имидазол-4-ил)-алкил]-бензолкарбоксимидамидов формулы I. Можно использовать любую соль присоединения кислоты, если только она малотоксична и не раздражает глаз.

Примеры офтальмологически приемлемых кислот указаны на с. 2 Journal of Pharm. Sciences 66(1), январь 1977 г.; между прочим, можно указать фосфорную, малеиновую, борную, карбоновую кислоту.

Предпочтительными соединениями, согласно изобретению, являются:

-2-гидрокси-3-(1H-имидазол-4-ил-метил)-бензолкарбоксимидамид;

-N,2-дигидрокси-3-(1H-имидазол-4-ил-метил)-бензолкарбоксимидамид;

-2-гидрокси-3-(1H-имидазол-4-ил-метил)-N-метил-бензолкарбоксимидамид;

-2-гидрокси-3-(1H-имидазол-4-ил-метил)-N-(1-метил-этил) бензолкарбоксимидамид;

-гидразид-2-гидрокси-3-(1H-имидазол-4-ил-метил)-бензолкарбоксимидокислоты;

-(+)-2-гидрокси-3-[1-(1H-имидазол-4-ил)-этил]-бензолкарбоксимидамид и

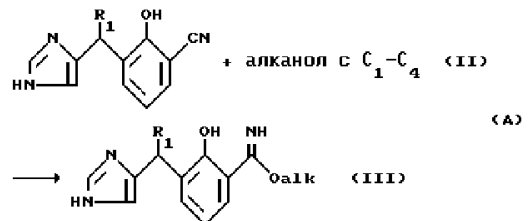
-(-)-2-гидрокси-3-[1-(1H-имидазол-4-ил)-этил]-бензолкарбоксимидамид.

Замещенные

2-гидрокси-3-[1-(1H-имидазол-4-ил)-алкил]-бензолкарбоксимидамиды формулы I могут быть получены общим способом, который включает следующие стадии:

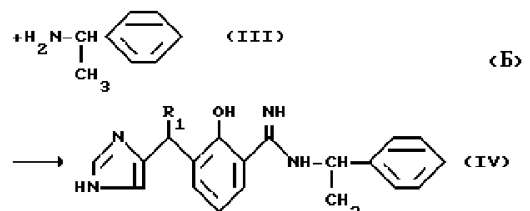
(1)

2-гидрокси-3-[1-(1H-имидазол-4-ил)-алкил]-бензонитрил формулы II вводят во взаимодействие с алканолом с 1-4 C-атомами в присутствии газообразного хлороводорода, согласно уравнению:



Эту реакцию обычно осуществляют при температуре от  $-45^{\circ}\text{C}$  до  $+15^{\circ}\text{C}$ ;

(2) затем таким образом полученный алкил-2-гидрокси-3-[1-(1H-имидазол-4-ил)-алкил]-бензолкарбоксимидат формулы III вводят во взаимодействие с одним из энантиомеров  $\alpha$ -метилбензиламина, согласно уравнению:



(3) наконец, полученный 2-гидрокси-3-[1-(1H-имидазол-4-ил)-алкил]-N- $\alpha$ -метилбензил-бензолкарбоксимидамид

формулы IV вводят во взаимодействие с азотсодержащим соединением формулы  $R_2-NH_2$  V, в которой  $R_2$  обозначает атом водорода, гидроксильную группу,



Фрагменты продольных мышц, соединенных с индикатором изометрической силы, погружают в раствор Tyrode и натягивают с силой 1 г (G.M. DREW, Brit. J. Pharmacol. 64 (1978), 293 - 300; M. ANDREJAK и сотр. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 314 (1980), 83 - 87).

Электростимуляция парасимпатических нервов, имеющих в фрагментах подвздошной кишки, вызывает сокращение мышцы. Это сокращение уменьшается в присутствии пресинаптического  $\alpha_2$ -агониста, и уменьшение зависит от концентрации используемого агониста. Этот эффект антагонизируется за счет одновременного присутствия  $\alpha_2$ -антагонистического соединения такого, как альфа-йохимбина.

Исследуемые соединения испытываются в возрастающих концентрациях от  $10^{-10}$  до  $10^{-3}$  моль/л. Определяют концентрацию ( $IC_{50}$  в моль/л), которая снижает на 50% интенсивность сокращения мышцы.

В таблице 1 указаны концентрации  $IC_{50}$  (в моль/л), получаемые для соединений изобретения, за исключением соединения G, для которого указывается концентрация  $IC_{30}$ .

Эти результаты показывают, что эти соединения хорошо активны в очень незначительной концентрации.

## 2. Гипотоническая внутриглазная активность

Понижающее внутриглазное давление действие соединений демонстрируется на нормальном живом кролике (белом новозеландском) путем измерения вариации внутриглазного давления после одностороннего введения соединений в левый глаз животного.

По три кролика (вес 2-2,5 кг) каждого пола получают испытываемые дозы, согласно протоколу эксперимента, в виде "перекрестной пермутации" ("permutation-croisee"), в котором каждое животное также входит в контрольную группу.

Исследуемые соединения, точно так же, как клонидин, вводят в виде раствора, предварительно выдержанного при комнатной температуре в течение 30 минут, в 30 микролитрах стерильной дистиллированной воды (глазные капли) при концентрациях от 8 (стандарт) до 0,5 (вес на объем). Измерения внутриглазного давления реализуют с помощью пневмометра BIORAD (DIGILAB CODULAR ONE) после локальной анестезии с помощью двух капель 0,4%-ного (вес. на объем) оксипрокаиин-хлоргидрата.

В нижеприведенной таблице 2 приведены наблюдаемые изменения давления во время вкапывания соединений изобретения и клонидина.

В этой таблице: В 1-ой колонке указано испытываемое соединение; во 2-ой колонке указана концентрация соединения в процентах (вес. на объем); в 3-ей, 4-ой, 5-ой, 6-ой 7-ой колонках указано изменение внутриглазного давления, ( $\Delta P$ ) выраженное в процентах по отношению к животному, обработанному глазными каплями без испытываемого соединения, измеряемое спустя 30 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа или 6 часов, соответственно.

Из этой таблицы следует, что соединения изобретения обладают хорошей

внутриглазной гипотонической активностью в противоположность клонидину, который вначале вызывает гипертонию обработанного глаза, эффект которой увеличивается одновременно с концентрацией используемого продукта. Этот двухфазный эффект не наблюдается с соединениями, согласно изобретению.

Кроме того, для соединений изобретения не наблюдают одновременного снижения внутриглазного давления в другом глазе обработанных животных. Напротив, при использовании клонидина измеряют следующие изменения внутриглазного давления в противоположном глазе:

- при концентрации 0,01%  $\Delta P = -9,5\%$  спустя 2 часа, и  $-9,2\%$  спустя 6 часов;
- при концентрации 0,1%  $\Delta P = -10,2\%$  спустя 2 часа и  $+2,6\%$  спустя 6 часов;
- при концентрации 0,5%  $\Delta P = -26,3\%$  спустя 2 часа и  $+15\%$  спустя 6 часов.

Это показывает отсутствие действия как реле у соединений изобретения либо за счет циркуляции крови, либо за счет нейтрональной системы.

Кроме того, эти результаты показывают трудность достижения снижения внутриглазного давления с помощью клонидина из-за его двухфазного эффекта.

## 3. Воздействие на диаметр зрачка обработанного глаза и противоположного глаза

Воздействие соединений изобретения на диаметр зрачка демонстрируется на обычных живых кроликах (белый новозеландский кролик) обоих полов (вес 2-2,5 кг) путем измерения изменения диаметра зрачка обоих глаз после топического введения соединений в левый глаз животного.

Исследуемые соединения, так же, как и клонидин, вводят в виде раствора, предварительно выдержанного при комнатной температуре в течение 30 минут, в 30 мкл стерильной дистиллированной воды (глазные капли) с концентрациями от 0 (стандарт) до 0,5% (вес на объем). Диаметр зрачка измеряют визуально по максимальному вертикальному диаметру с помощью миллиметрового эталона из металла.

Соединения изобретения не вызывают или вызывают в малой степени заметную модификацию диаметра зрачка в дозах, в которых они снижают глазное давление (таблица 2), каков бы ни был наблюдаемый глаз (обработанный или противоположный). В самом деле, максимальные различия между диаметром зрачка, измеренным до вкапывания испытываемого соединения, и диаметром зрачка, измеренным во время наблюдения, от 30 минут до 6 часов после вкапывания испытываемого соединения, составляют от  $-4,2\%$  до  $+4,7\%$ .

В таблице 3 приводятся результаты, наблюдаемые при тех же условиях при использовании клонидина.

В этой таблице в первой колонке дается концентрация клонидина в процентах (вес/объем); во второй колонке приводится максимальное различие, наблюдаемое между диаметром зрачка обработанного глаза (гомолатеральный), измеренным перед вкапыванием клонидина, и диаметром зрачка

того же глаза, измеренным во время наблюдения, которое составляет от 30 минут до 6 часов после вкапывания; в третьей колонке приводится максимальное различие, наблюдаемое в тех же условиях на диаметре зрачка противоположного (контралатерального) глаза.

Эта таблица показывает, что, в противоположность соединениям изобретения, значительный мидриаз (расширение зрачка) гомолатерального глаза наблюдается при использовании клонидина в концентрациях (0,1 и 0,5%), при которых не происходит снижения внутриглазного давления.

4. Воздействия на слизистую оболочку обработанного глаза (анкилостомоз)

Воздействие соединений изобретения на слизистую оболочку обработанного глаза демонстрируют на обычном живом кролике (белый новозеландский) обоих полов путем визуального изучения конъюнктив, чтобы определить возможные признаки модификации или реакции на обработку после топического введения соединений в глаз животного. Анкилостомоз проявляется в недостаточном кровоснабжении конъюнктивы, которое может вызывать локальные необратимые ишемии.

Исучаемые соединения вводят, как и в предыдущем испытании, в виде раствора в 30 мкл стерильной дистиллированной воды (глазные капли) в концентрациях от 0 (стандарт) до 0,5% (вес на объем).

В дозах, эффективных для снижения внутриглазного давления, например, 0,1% для соединения А или 0,5% для соединения Е, соединения изобретения не вызывают анкилостомоза. Напротив, для клонидина в концентрации 0,01% наблюдают побеление конъюнктив спустя 30 минут; этот эффект еще имеется спустя 1 час при использовании клонидина в концентрации 0,1%.

5. Воздействия на частоту биений сердца

Воздействие на частоту биений сердца соединений демонстрируется на обычном живом кролике (белый новозеландский) обоих полов (вес 2-2,5 кг) путем измерения биений сердца на уровне хвостовой артерии после топического введения соединений в левый глаз животного. Исучаемые соединения вводят в виде раствора в 30 мкл стерильной дистиллированной воды (глазные капли) в концентрациях от 0 (стандарт) до 0,5% (вес на объем).

Не наблюдают заметных воздействий на частоту биений сердца у животных, обработанных соединениями изобретения. Напротив, у животных, обработанных клонидином в концентрации 0,01%, наблюдают заметное замедление биений сердца на 10,7% спустя 3 часа, а у животных, обработанных клонидином в концентрации 0,1%, наблюдают значительное уменьшение частоты биений сердца на 17,9% спустя 1 час.

6. Токсичность

Токсичность соединений изобретения определяется на самце мыши NMRI с помощью теста Ирвина [(S. IRWIN, Psychopharmacologia, 13 (1968), 22-257].

Увеличивающиеся дозы изучаемого продукта вводят интраперитонеально группам из трех мышей до тех пор, пока не будет достигнута смертельная доза (доза, вызывающая гибель двух животных из трех в

течение 24-х часов).

В нижеприведенной таблице 4 дается смертельная доза, наблюдаемая для соединений изобретения. Из этой таблицы следует, что эти соединения очень мало токсичны.

Соединения настоящего изобретения предпочтительно вводят в виде глазной фармацевтической композиции, применяемой (приспособленной) для топического введения в глаз, например, в виде растворов или мазей или еще в форме применимого для глаза твердого трансплантата (вводимого подкожно лекарства).

Выраженное в процентах количество активного продукта в фармацевтических композициях может изменяться в пределах 0,01 - 1 мас.% и предпочтительно 0,05 - 0,5 мас.%. Что касается суточной дозы, то соединения изобретения обычно вводят в глаз в дозе 1 мкг - 1 мг и предпочтительно 50 мкг - 0,5 мг активного продукта, индивидуально или в виде смеси.

В глазных фармацевтических композициях соединения настоящего изобретения для удобства могут быть ассоциированы с одним или несколькими нетоксичными офтальмологически приемлемыми эксципиентами, твердыми или жидкими.

Офтальмологически приемлемыми эксципиентами являются, например, вода; смеси воды со смешивающимися с водой растворителями, такими, как низшие алифатические или ариалифатические спирты, растительные масла, полиалкиленгликоли, этилцеллюлоза, этилолеат, карбоксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, изопропилмириростат или еще другие обычные эксципиенты.

Глазные композиции, кроме того, могут содержать нетоксичные вспомогательные вещества, такие, как эмульгаторы, консерваторы, смачиватели и т.д., как, например, полиэтиленгликоли 200, 300, 400, 600, 1000, 1500, 4000, 6000 и 10 000; бактерициды, как четвертичные аммониевые соли или соли фенилтрети, известные стерилизующими на холоде свойствами и не обладающие вредными воздействиями; метилпарабен, пропилпарабен; бензиловый спирт; 2-фенилэтанол; буферы на основе хлорида натрия, бората натрия, ацетата натрия; глюконатные буферы и т.д.

Кроме того, могут быть использованы соответствующие жидкие, офтальмологически приемлемые эксципиенты. Примерами этих жидких эксципиентов являются буферные растворы на основе фосфата; изотонические растворы борной кислоты, хлорида натрия, бората натрия и т.д.

Глазные композиции также могут находиться в форме твердого имплантата (вводимого подкожно лекарства), который вводят в глаз. В этом случае можно использовать, например, твердый, растворимый в воде полимер в качестве носителя для лекарства.

Используемым для получения имплантата полимером может быть любой нетоксичный, растворимый в воде полимер, например, как производные целлюлозы, как метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксиметилцеллюлозы с низшими алкилами, как гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза,

гидроксипропилметилцеллюлоза; акрилаты, как полиакриловая кислота или полиакриламиды; природные продукты, как желатина, альгинаты, пектины, гуммирагант; производные крахмала, как ацетат крахмала, гидроксиэтил-крахмал-гидроксипропил-крахмал, точно так же, как другие синтетические производные, как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, поливинилметилэфир, политэтиленоксид и смеси вышеуказанных полимеров.

В случае, где используют применимый для глаза твердый имплантат, его предпочтительно готовят из производных целлюлозы, таких, как метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза, или из других синтетических материалов, таких, как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, полиэтиленоксид или поливинилметилэфир.

В качестве не ограничивающего объема охраны изобретения примера композиции, содержащей соединение изобретения, ниже приводится пример стерильного раствора для топического введения в виде глазных капель:

Ингредиенты - Количество (% в виде вес/объем)

Активное соединение - - 0,01 - примерно 1%

поливиниловый спирт - 0 - 40%

бензальконийхлорид - 0 - 15%

хлорид натрия - 0 - 10%

буфер - 0,01 - 10%

стерильная дистиллированная вода до - 100%

Нижеследующие примеры иллюстрируют изобретение, однако не ограничивают его объема охраны.

В этих примерах температуры плавления определяются путем калориметрии с дифференциальной продувкой (D.S.C.) с градиентом температуры 20°C/мин. Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) снимаются с помощью прибора Bruker при 250 мГц в диметилсульфоксиде, используя тетраметилсилан в качестве внутреннего стандарта. Химсдвиги указаны в  $\delta$  (м.д.) Буквы с., д., дд., т., к., ш. и м. обозначают, соответственно, синглет, дублет, двойной дублет, триплет, квадруплет, широкий пик и мультиплет.

Пример 1: Получение исходных 2-гидрокси-3-[1-(1Н-имидазол-4-ил)-алкил]-бензонитрилов формулы (II).

1. 2-Гидрокси-3-[1Н-имидазол-4-ил-метил]-бензонитрил

Это соединение получают по способу, описанному в примере 3.1 европейского патента 341231.

2. 2-Гидрокси-3-[1Н-имидазол-4-ил-этил]-бензонитрил

Это соединение получают по способу, описанному в примере 3.2 европейского патента 341231.

Пример 2: Получение замещенных 2-гидрокси-3-[1-(1Н-имидазол-4-ил)-алкил]-бензолкарбоксимидов формулы (I).

1. 2-Гидрокси-3-[1Н-имидазол-4-ил-метил]-бензолкарбоксимид.

а) Охлаждают до -40°C суспензию 10 г (0,050 ммоль)

2-гидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-бензонитрила [получен в примере 1.1 выше] в 200 мл метанола и насыщают ее газообразным хлороводородом. Оставляют температуру повышаться до 0 - 5°C и реакционную смесь выдерживают при этой температуре в течение 20 часов.

Раствор выпаривают до 9/10 его объема, к остатку добавляют 300 мл ледяной воды и нейтрализуют с помощью водного раствора бикарбоната натрия. Раствор экстрагируют 4 раза с помощью 150 мл этилацетата и органические фазы объединяют.

Органическую фазу промывают с помощью 100 мл водного насыщенного раствора хлорида натрия, затем сушат над сульфатом магния, отфильтровывают и выпаривают при пониженном давлении.

б) Полученный остаток обрабатывают 150 мл абсолютного этанола.

Раствор охлаждают до температуры ниже 10°C и насыщают аммиаком. Оставляют температуру повышаться до комнатной и реакционную смесь выдерживают при этой температуре в течение 15 часов. Растворитель выпаривают при пониженном давлении. Твердый остаток очищают путем препаративной жидкостной хроматографии (диоксид кремния: 600 г; элюирующее средство: смесь 77,5 : 20 : 2,5 (по объему) дихлорметана с метанолом и аммиаком). Выделяют 8 г твердого белого продукта, который перекристаллизовывают из метанола.

Получают 4,55 г 2-гидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-бензолкарбоксимидамида. Выход = 42%. Т.пл. = 248,71°C. ЯМР-спектр,  $\delta$ : 3,68 (2H, c); 6,13 (1H, дд); 6,61 (1H, c); 6,95 (1H, дд); 7,41 (1H, д); 7,43 (1H, дд).

Анализ для C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O в %:

рассчитано: C 61,10 H 5,59 N 25,91

найдено: 61,18 5,62 26,07

2.

2-Гидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-N-метил-бензолкарбоксимидамида

а) Суспензию 19,9 г (0,1 моль)

2-гидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-бензонитрила [получен в примере 1.1. выше] в 600 мл метанола, охлажденную до 10°C, насыщают газообразным хлороводородом. Добавляют туда 60 мл воды, охлаждают суспензию до -25°C и снова насыщают газообразным хлороводородом.

Реакционную смесь выдерживают при этой температуре в течение 15 часов. Раствор выпаривают и остаток обрабатывают с помощью 500 мл ледяной воды и нейтрализуют с помощью водного раствора бикарбоната натрия. Раствор экстрагируют 4 раза с помощью 250 мл этилацетата и органические фазы объединяют.

Органическую фазу промывают с помощью 200 мл водного насыщенного раствора хлорида натрия, затем сушат над сульфатом магния, отфильтровывают и выпаривают.

Получают 19,1 г

метил-2-гидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-бензолкарбоксимидата, который используют таким, какой есть, в следующей стадии.

б) 9,55 г ( 0,0413 моль)

метил-2-гидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)

-бензолкарбоксимидата растворяют в 100 мл абсолютного этанола, раствор охлаждают до 10 °С и добавляют 1,28 г (0,0413 моль) метиламина.

Раствор оставляют для повышения температуры до комнатной и оставляют реагировать в течение 15 часов. Растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают путем жидкостной препаративной хроматографии [диоксид кремния: 600 г; элюирующее средство: смесь 78:20:2 (по объему) этилацетата с метанолом и аммиаком].

Выделяют 9,49 г продукта, который перемешивают в 100 мл ацетонитрила при 50 °С в течение 30 минут. Твердый продукт отфильтровывают и перекристаллизируют его из метанола. Получают 4,5 г 2-гидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-N-метил-бензолкарбоксимидамида. Выход = 47%. Т.пл. = 235,84 °С.

ЯМР-спектр, δ: 2,94 (3H, с.); 3,70 (2H, с.); 6,20 (1H, дд.); 6,60 (1H, с.); 6,95 (1H, дд.); 7,41 (1H, д.); 7,47 (1H, дд.); 8,47 (2H, м.); 14,1 (1H, м.).

Анализ для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O в %:

рассчитано: С 62,59 Н 6,15 N 24,73

найдено: 62,53 6,15 14,30

3.

2-(4,5-Дигидро-1Н-имидазол-2-ил)-6-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-фенол

а)

Метил-2-гидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-бензолкарбоксимидат получают, как указано выше в п.2а) и используют таким, какой есть, в следующей стадии.

б) 9,55 г (0,0413 моль) полученного в п.3 а) выше продукта растворяют в 100 мл абсолютного этанола и добавляют туда 6,65 (0,0826 моль) этилендиамина.

Раствор перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре, затем оставляют реагировать в течение 15 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывают (1-я партия). Фильтрат выпаривают при пониженном давлении и полученный остаток очищают путем жидкостной препаративной хроматографии [диоксид кремния: 400 г; элюирующее средство: смесь 78:20:2 (по объему) этилацетата с метанолом и аммиаком].

Выделяют 1,7 г твердого белого соединения (2-я партия). Обе партии объединяют и перекристаллизируют два раза из метанола. Получают 3,3 г 2-(4,5-дигидро-1Н-имидазол-2-ил)-6-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-фенола. Выход = 33%. Т. пл. = 260,92 °С.

ЯМР-спектр, δ: 3,71 (3H, с.); 3,77 (2H, с.); 6,53 (1H, т.); 6,64 (1H, с.); 7,07 (1H, д.); 7,40 (1H, дд.); 7,45 (1H, с.); 11,1 (2H, м.); 11,7 (1H, м.).

Анализ для C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O в %:

рассчитано: С 64,46 Н 5,82 N 23,13

найдено: 64,46 5,86 23,14

4.

2-Гидрокси-3-[1-(1Н-имидазол-4-ил)-этил]-бензолкарбоксимидамид.

а) Охлаждают до -40 °С суспензию 10 г (0,047 моль)

2-гидрокси-3-[1-(1Н-имидазол-4-ил)-этил]-бензонитрила (получен в примере 1.2 выше) в 100 мл метанола и насыщают ее газообразным хлороводородом. Оставляют

температуру повышаться до 5 °С, и реакционную смесь выдерживают при этой температуре в течение 24-х часов.

Раствор выпаривают на холоде до 3/4 его объема, к остатку добавляют 200 мл воды и 150 мл этилацетата и нейтрализуют с помощью водного раствора бикарбоната натрия. Раствор экстрагируют 3 раза по 100 мл этилацетатом и органические фазы объединяют. Органическую фазу промывают с помощью 100 мл водного насыщенного раствора хлорида натрия, затем сушат над сульфатом магния, отфильтровывают и выпаривают растворитель при пониженном давлении при комнатной температуре.

б) Полученный остаток обрабатывают с помощью 50 мл абсолютного этанола, раствор охлаждают до температуры ниже 10 °С и насыщают газообразным аммиаком.

Раствор оставляют для повышения температуры до комнатной и реакционную смесь выдерживают при этой температуре в течение 6 часов. Затем растворитель выпаривают при пониженном давлении. Полученный остаток очищают путем жидкостной препаративной хроматографии [диоксид кремния: 500 г; элюирующее средство: смесь 78:20:2) по объему (дихлорметана с метанолом и аммиаком). Полученный после выпаривания растворителя продукт перекристаллизируют два раза из смеси 90/10 (по объему) воды с метанолом.

Получают 8,75 г 2-гидрокси-3-[1-(1Н-имидазол-4-ил)-этил]-бензолкарбоксимидамида. Выход = 81%. Т.пл. 190,6 °С.

ЯМР-спектр, δ: 1,40 (3H, с.); 4,48 (1H, к.); 6,14 (1H, дд.); 6,63 (1H, с.); 6,88 (1H, дд.); 7,40 (1H, с.); 7,41 (1H, дд.).

Анализ для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O в %:

рассчитано: С 62,59 Н 6,13 N 24,33

найдено: 62,58 6,12 24,37

5.

N,2-Дигидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-бензолкарбоксимидамид.

а) Охлаждают до -40 °С суспензию 14,1 г (0,071 моль)

2-гидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-бензонитрила (получен в примере 1.1 выше) в 420 мл метанола и насыщают ее газообразным хлороводородом. Оставляют температуру повышаться до 10 °С и снова насыщают суспензию газообразным хлороводородом.

Реакционную смесь выдерживают при этой температуре в течение 20 часов. Раствор концентрируют вплоть до 200 мл, к концентрированному раствору добавляют 300 мл ледяной воды и 300 мл этилацетата и нейтрализуют с помощью водного раствора бикарбоната натрия. Отфильтровывают и отделяют водную фазу от органической фазы, затем водную фазу экстрагируют два раза с помощью 300 мл этилацетата и три органические фазы объединяют.

Органическую фазу промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушат над сульфатом магния, отфильтровывают и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Получают 15,4 г метил-2-гидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-бензолкарбоксимидата в виде твердого продукта бежевого цвета, который

обрабатывают в 210 мл абсолютного этанола.

б) К 70 мл раствора метил-2-гидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-бензолкарбоксимидата в абсолютном этаноле, полученного в п.5а) выше, добавляют 1,53 г (0,022 моль) гидроксиламинхлоргидрата и 3,06 мл (0,022 моль) триэтиламина.

Реакционную смесь оставляют реагировать в течение 1 часа при 20°C. Растворитель выпаривают при пониженном давлении и маслянистый остаток обрабатывают под ультразвуком, с помощью 100 мл воды. Выделяют 4,5 г твердого белого продукта, который перекристаллизуют два раза из метанола.

Получают 3,4 г N,2-дигидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-бензолкарбоксимидата. Выход = 62%. Т.пл. = 227,81°C.

ЯМР-спектр, δ: 3,83 (2H, с.); 6,24 (2H, с.); 6,67 (1H, с.); 6,75 (1H, т.); 7,05 (1H, д.); 7,49 (1H, с.); 7,51 (1H, д.); 10,07 (1H, м.); 11,7 (1H, м.); 12,5: (1H, м.).

Анализ для C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O в %:

рассчитано: С 56,88 Н 5,21 N 24,13

найдено: 56,83 5,21 24,09

6.

Гидразид-2-гидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-бензолкарбоксимид кислоты.

а) Охлаждают до -45°C суспензию 14,1 г (0,071 моль)

2-гидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-бензонитрила (получен в примере 1.1 выше) в 400 мл метанола и насыщают ее газообразным хлороводородом.

Оставляют температуру повышаться до 10 °С и барботируют газообразный хлороводород через суспензию в течение 4-х часов при этой температуре. Охлаждают до 5°C и выдерживают при этой температуре суспензию в течение 20 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывают и получают 11,4 г

метил-2-гидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)бензолкарбоксимидата в виде твердого белого вещества, которое используют таким, какое есть, в следующей стадии.

б) К раствору 1,52 мл (0,0033 моль) гидразингидрата в 20 мл метанола за один раз добавляют раствор 2 г (0,0066 моль) метил-2-гидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-бензолкарбоксимидата, полученного в п.б.а) выше.

Оставляют реагировать в течение 15 минут, затем добавляют 40 мл диэтилового эфира. Образовавшийся осадок отфильтровывают и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток после выпаривания очищают путем жидкостной препаративной хроматографии (диоксид кремния: 400 г; элюирующее средство: смесь 89:10:1 (по объему) дихлорметана с метанолом и аммиаком).

Полученный после выпаривания растворителей твердый продукт бледно-желтого цвета перекристаллизуют из метанола. Получают 1,2 г гидразида 2-гидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-бензолкарбоксимидокислоты. Выход = 80%. Т.пл. = 187,8°C.

ЯМР-спектр, δ: 3,77 (2H, с.); 5,09 (2H, ш.); 6,34 (2H, ш.); 6,56-6,64 (2H, м.); 6,97 (1H, д.); 7,44 (2H, м.); 11,7 (1H, ш.); 14,7

(1H, ш.).

Анализ для C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O•1/2H<sub>2</sub>O в %:

рассчитано: С 54,98 Н 5,87 N 29,15

найдено: 54,96 5,89 28,39

Пример 3: Получение

5 N,2-дигидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-бензолкарбоксимидата.

3 г (0,015 моль)

2-Гидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)

-бензонитрила (получен в примере 1.1)

10 растворяют в 100 мл метанола и туда

добавляют 1,15 г (0,0165 моль)

гидроксиламинхлоргидрата и 1,84 г

ацетата натрия.

Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 20 часов. Метанол выпаривают при пониженном давлении и остаток обрабатывают с помощью 100 мл воды. Водный раствор нейтрализуют до pH 7 путем добавления водного раствора бикарбоната натрия.

Образовавшийся осадок белого цвета отфильтровывают, сушат его в вакууме и перекристаллизуют его из метанола.

Получают 1,6 г

N,2-дигидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-б

ензолкарбоксимидата, соединения,

которое идентично таковому, полученному в

25 примере 2.5. Выход=46%.

Пример 4: Получение оптически активных

2-гидрокси-3-[1-(1Н-имидазол-4-ил)-этил]

-бензолкарбоксимидатов: (-)

2-гидрокси-3-[1-(1Н-имидазол-4-ил)-этил]

30 -бензолкарбоксимидата и

(+)-2-гидрокси-3-[1-(1Н-имидазол-4-ил)-этил]-

бензолкарбоксимидата.

а)

Метил-2-гидрокси-3-[1-(1Н-имидазол-4-ил)-эти

л] - бензолкарбоксимидат получают как в

35 примере 2.2 а), исходя их 32 г (0,150 моль)

2-гидрокси-3-[1-(1Н-имидазол-4-ил)-этил]

-бензонитрила (получен в примере 1.2).

Неочищенный остаток

метил-2-гидрокси-3-[1-(1Н-имидазол-4-ил)-эти

40 л] - бензолкарбоксимидата используют таким,

какой есть, в следующей стадии.

б) Полученный выше в п. а) остаток

обрабатывают в 150 мл абсолютного этанола

и добавляют туда 38,7 мл (0,1 моль) S-/- -α-

метилбензил-амин. Оставляют реагировать

45 при комнатной температуре в течение 15

часов, затем растворитель выпаривают при

пониженном давлении.

Полученный остаток очищают путем

жидкостной препаративной хроматографии

50 [диоксид кремния: 1 кг; элюирующее

средство: смесь 95,6:4:0,4 (по объему)

хлороформа с метанолом и аммиаком].

в) Смесь частично очищенных

диастереоизомеров затем хроматографируют в

количестве 5 г [диоксид кремния: 1 кг;

55 элюирующее средство: смесь 94,5:5:0,5 (по

объему) этилацетата с метанолом и

аммиаком] для осуществления полного

разделения диастереоизомеров. Оба

практически чистых диастереоизомера

хроматографируют еще в последний раз в тех

60 же условиях.

Таким образом, получают 18,9 г

(выход=33%) диастереоизомера А, менее

полярного, и, следовательно, элюированного

первым, и 27,3 г (выход=47%)

диастереоизомера Б, более полярного, и,

следовательно, элюированного последним.

Эти оба соединения соответственно

используют в стадии конечного дебензилирования.

ЯМР-спектр диастереоизомера А, δ: 1,40 (3H, д.); 1,51 (3H, д.); 4,53 (1H, к.), 4,99 (1H, к.); 6,29 (1H, дд.); 6,65 (1H, с.); 6,91 (1H, дд.); 7,2 - 7,5 (7H, м.); 7,75 (1H, м.).

ЯМР-спектр диастереоизомера Б, δ: 1,40 (3H, д.); 1,52 (3H, д.); 4,53 (1H, к.); 4,99 (1H, к.); 6,27 (1H, дд.); 6,67 (1H, с.); 6,89 (1H, дд.); 7,2 - 7,5 (7H, м.); 7,75 (1H, м.).

г)  
/-/2-Гидрокси-3-[1-(1H-имидазол-4-ил)этил]-бензолкарбоксимидамид.

Раствор, содержащий 30 г диастереоизомера А (выделенного в п. в) выше) в 300 мл водного 12 н раствора соляной кислоты и 30 мл толуола, кипятят с обратным холодильником в течение 24-х часов. После удаления путем отфильтровывания остаточного твердого вещества органическую фазу декантируют и водную фазу промывают небольшим количеством толуола.

Водную фазу затем подщелачивают до pH 9 с помощью 1 н водного раствора гидроксида натрия. Этот водный раствор экстрагируют с помощью смеси 80:20 (по объему) этилацетата с метанолом. Выпаривание органических растворителей экстракции дает твердый остаток (1-ая партия).

Также выпаривают органическую фазу и полученный остаток обрабатывают с помощью 30 мл 2,5 н раствора аммиака в изопропиловом спирте. Нерастворимые соли отфильтровывают и изопропиловый спирт выпаривают, получая твердый остаток (2-я партия).

Обе объединенные партии очищают два раза путем жидкостных препаративных хроматографий, осуществляемых последовательно в одних и тех же условиях [диоксид кремния: 1 кг; элюирующее средство: смесь 78:20:2 (по объему) дихлорметана с метанолом и аммиаком]. Выделяют 10 г твердого белого продукта, который перекристаллизируют из воды. Получают 7,18 г моногидрата /-/2-гидрокси-3-[1-(1H-имидазол-4-ил)этил]-бензолкарбоксимидамида. Выход = 32%.

Т.пл. = 125,18°C.

ЯМР-спектр, δ: 1,40 (3H, д.); 44,4 (1H, к.); 6,16 (1H, т.); 6,65 (1H, с.); 6,90 (1H, дд.); 7,41 (1H, дд.); 7,44 (1H, с.).

$[\alpha]_D^{25} = -232,36^\circ$  (с=1, метанол).

Анализ для  $C_{12}H_{14}N_4O \cdot H_2O$  в %:

рассчитано: С 58,04 Н 6,49 N 22,57

найденно: 57,86 6,54 22,65

д)  
(+)-2-Гидрокси-3-[1-(1H-имидазол-4-ил)этил]-бензолкарбоксимидамид.

Раствор, содержащий 27,3 г диастереоизомера Б (выделен в п. в) выше) в 270 мл водного 12 н раствора соляной кислоты и 27 мл толуола, кипятят с обратным холодильником в течение 24-х часов. Органическую фазу удаляют декантацией и водную фазу промывают небольшим количеством толуола.

Водную фазу выпаривают при пониженном давлении и остаток обрабатывают с помощью 100 мл этанола. Затем этанольный раствор нейтрализуют с помощью 40 мл 2,5 н раствора аммиака в изопропиловом спирте. Нерастворимые соли отфильтровывают и

фильтрат выпаривают. Полученный остаток очищают два раза путем препаративных жидкостных хроматографий, осуществляемых последовательно в одних и тех же условиях (диоксид кремния: 800 г; элюирующее средство: смесь 78:20:2 (по объему) дихлорметана с метанолом и аммиаком).

Выделяют 6,22 г твердого белого продукта, который перекристаллизируют из воды. Получают 4,93 г моногидрата (+)-2-гидрокси-3-[1-(1H-имидазол-4-ил)этил]-бензолкарбоксимидамида. Выход = 24%. Т.пл. = 139,07°C.

ЯМР-спектр, δ: 1,40 (3H, д.); 4,48 (1H, к.); 6,14 (1H, т.); 6,63 (1H, с.); 7,40 (1H, с.); 7,41 (1H, дд.).

$[\alpha]_D^{25} = +237,44^\circ$  (с=1, метанол).

Анализ для  $C_{12}H_{14}N_4O \cdot H_2O$  в %:

рассчитано: С 58,04 Н 6,49 N 22,57

найденно: 58,11 6,53 22,65

Пример 5: Получение замещенных 2-гидрокси-3-[1-(1H-имидазол-4-ил)-алкил]-бензолкарбоксимидамидов формулы (1).

1.  
2-Гидрокси-3-(1H-имидазол-4-илметил)-бензолкарбоксимидамид.

а) 11,3 мл (0,0088 моль) S(-) -α-метилбензиламина добавляют к 140 мл раствора метил-2-гидрокси-3-(1H-имидазол-4-ил-метил)-бензол-карбоксимидата в абсолютном этаноле, полученного в примере 2,5 а) выше.

Оставляют реагировать в течение 15 часов при 20°C, затем растворитель выпаривают при пониженном давлении. Полученный остаток очищают путем жидкостной препаративной хроматографии [диоксид кремния: 1 кг; элюирующее средство: 94,5:5:0,5 (по объему) смеси этилацетата с метанолом и аммиаком].

Таким образом получают 13,9 г 2-гидрокси-3-(1H-имидазол-4-ил-метил)-N-α-метилбензил-бензолкарбоксимидамида, который используют таким, какой есть, в следующей стадии.

б) В целях анализа хроматографируют еще раз 2 г 2-гидрокси-3-(1H-имидазол-4-ил-метил)-N-α-метилбензил-бензолкарбоксимидамида, полученного в п. а) [диоксид кремния: 500 г; элюирующее средство: смесь 92,3:7:0,7 (по объему) дихлорметана с метанолом и аммиаком].

ЯМР-спектр, δ: 1,52 (3H, д.); 3,74 (2H, м.); 5,00 (1H, к.); 6,28 (1H, т.); 6,64 (1H, с.); 6,96 (1H, дд.); 7,25 - 7,45 (6H, м.); 7,51 (1H, дд.); 7,80 (1H, ш.).

$[\alpha]_D^{25} = +225^\circ$  (с=1, метанол).

в) В автоклав вводят 1 г (0,0031 моль) 2-гидрокси-3-(1H-имидазол-4-ил-метил)-N-α-метилбензил-бензолкарбоксимидамида, полученного в п. 1а) выше, и 15 мл аммиака и нагревают при 100°C в течение 40 часов.

Растворитель выпаривают и остаток очищают путем жидкостной препаративной хроматографии [диоксид кремния: 200 г; элюирующее средство: смесь 78:20:2 (по объему) дихлорметан-метанол-гидрат окиси аммония]. После выпаривания растворителей получают 0,5 г 2-гидрокси-3-(1H-имидазол-4-ил-метил)-бензолкарбоксимидамида, соединения, которое идентично таковому, полученному в примере

2.1. Выход = 75%.

2.

2-Гидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-N-(1-метилэтил)-бензолкарбоксимидамид.

В автоклав вводят 5 г (0,0156 моль) 2-гидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-N- $\alpha$ -метилбензил-бензолкарбоксимидамида, полученного в примере 5.1 а) выше, и 50 мл 2-пропанамина и нагревают в течение 54-х часов при 80°C, затем в течение 46 часов при 100°C.

Растворитель выпаривают и остаток очищают путем жидкостной препаративной хроматографии [диоксид кремния: 600 г; элюирующее средство: смесь 89:10:1 (по объему) дихлорметан-метанол-гидрат окиси аммония]. После выпаривания растворителей получают 3,6 г твердого продукта светло-желтого цвета, который перекристаллизируют два раза из ацетонитрила.

Получают 1,25 г 2-гидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-N-(1-метилэтил)-бензолкарбоксимидамида. Выход = 31%. Т.пл. = 138 - 139°C (разложение).

ЯМР-спектр,  $\delta$ : 1,24 (6H, д.); 3,70 (2H, с.); 3,91 (1H, м.); 6,20 (1H, т.); 6,60 (1H, с.); 6,94 (1H, д.); 7,43 (1H, с.); 7,48 (1H, д.); 7,98 (1H, ш.); 11,7 (1H, ш.):

Анализ для C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O•H<sub>2</sub>O в %:

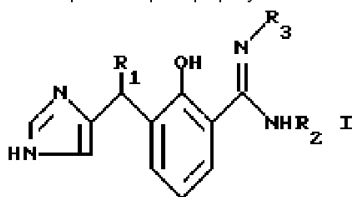
расчитано: С 60,85 Н 7,30 N 20,28

найдено: 60,62 7,67 19,88м

### Формула изобретения:

1. Замещенные

2-гидрокси-3-[1-(1Н-имидазол-4-ил) алкил] бензолкарбоксимидамиды, их оптические изомеры и их рацемические смеси, отвечающие общей формулы I



где R<sub>1</sub> обозначает атом водорода или алкильный радикал с 1-4 С-атомами;

R<sub>2</sub> обозначает атом водорода, гидроксильную группу, аминогруппу или алкильный радикал с 1-4 С-атомами;

R<sub>3</sub> обозначает атом водорода или R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> вместе обозначают группу -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, и их нетоксичные, офтальмологически приемлемые соли присоединения кислот.

2. Соединение по п.1, представляющее собой

2-гидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-бензолкарбоксимидамид и его нетоксичные, офтальмологически приемлемые соли присоединения кислот.

3. Соединение по п.1, представляющее собой N, 2-дигидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-бензолкарбоксимидамид и его нетоксичные, офтальмологически приемлемые соли присоединения кислот.

4. Соединение по п. 1, представляющее собой 2-гидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-N-метил-бензолкарбоксимидамид и его нетоксичные, офтальмологически приемлемые соли присоединения кислот.

5. Соединение по п.1, представляющее собой 2-гидрокси-3-[

1-(1Н-имидазол-4-ил)-этил]

бензолкарбоксимидамид и его нетоксичные, офтальмологически приемлемые соли присоединения кислот.

6. Соединение по п.1, представляющее собой (+)-2-гидрокси-3-[1-(1Н-имидазол-4-ил)-этил] бензолкарбоксимидамид и его нетоксичные, офтальмологически приемлемые соли присоединения кислот.

7. Соединение по п.1, представляющее собой (-)-2-гидрокси-3-[1-(1Н-имидазол-4-ил)-этил] бензолкарбоксимидамид и его нетоксичные, офтальмологически приемлемые соли присоединения кислот.

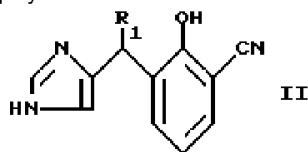
8. Соединение по п.1, представляющее собой 2-(4,5-дигидро-1Н-имидазол-2-ил)-6-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-фенол и его нетоксичные, офтальмологически приемлемые соли присоединения кислот.

9. Соединение по п.1, представляющее собой 2-гидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-N-(1-метилэтил)-бензолкарбоксимидамид и его нетоксичные, офтальмологически приемлемые соли присоединения кислот.

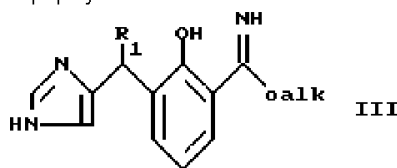
10. Соединение по п.1, представляющее собой гидразид-2-гидрокси-3-(1Н-имидазол-4-ил-метил)-бензолкарбоксимидокислоты и его нетоксичные, офтальмологически приемлемые соли присоединения кислот.

11. Замещенные 2-гидрокси-3-[1-(1Н-имидазол-4-ил)-алкил] - бензолкарбоксимидамиды по любому из пп.1-10, или их нетоксичные, офтальмологически приемлемые соли присоединения кислот, проявляющие агонистическую активность в отношении  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов.

12. Способ получения замещенных 2-гидрокси-3-[1-(1Н-имидазол-4-ил)-алкил]-бензолкарбоксимидамидов или их солей общей формулы I по п.1, отличающийся тем, что 2-гидрокси-3-[1-(1Н-имидазол-4-ил)-алкил]-бензонитрил

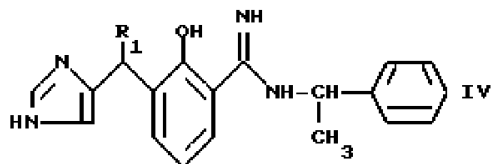


где R<sub>1</sub> имеет указанное в п.1 значение, вводят во взаимодействие с алканолом с 1-4 С-атомами в присутствии газообразного хлороводорода, затем таким образом полученный алкил-2-гидрокси-3-[1-(1Н-имидазол-4-ил)-алкил]-бензолкарбоксимидат формулы III



где R<sub>1</sub> имеет указанное в п.1 значение, alk обозначает алкильный радикал с 1-4 С-атомами, вводят во взаимодействие с одним из энантиомеров  $\alpha$ -метилбензиламина и таким

образом полученный 2-гидрокси-3-[1-(1H-имидазол-4-ил)-алкил]-N- $\alpha$ -метилбензил-бензолкарбоксимид формулы IV



где  $R_1$  имеет указанное в п.1 значение, вводят во взаимодействие с азотсодержащим соединением формулы  $R_2NH_2$ , (V),

где  $R_2$  обозначает атом водорода, гидроксильную группу, аминогруппу или алкильный радикал с 1-4 C-атомами, если  $R_3$  обозначает водород, или с этилендиамином, если  $R_2$  и  $R_3$  вместе обозначают  $-CH_2-CH_2-$  группу,

и если хотят получить соединение формулы I в виде оптического изомера, то предварительно разделяют N -  $\alpha$ -метилбензилированные диастереоизомеры формулы IV, в которой  $R_1$  обозначает алкильный радикал с 1-4 C-атомами, и если хотят получить соединение формулы I, где  $R_2$  и  $R_3$  означает водород, у разделенных диастереоизомеров удаляют альфа-метилбензильную группу путем гидролиза концентрированной соляной кислотой при температуре 80 - 110°C, и при необходимости целевой продукт переводят в аддитивную соль и кислотой.

13. Способ получения замещенных 2-гидрокси-3-[1-(1H-имидазол-4-ил)-алкил]-бензолкарбоксимидов формулы I,

отличающийся тем, что подвергают взаимодействию алкил-2-гидрокси-3-[1-(1H-имидазол-4-ил)-алкил]-бензолкарбоксимид формулы III, полученный по способу, описанному в п.12, с азотсодержащим соединением формулы

$R_2$  и  $NH_2$ , (V),

где  $R_2$  обозначает атом водорода, гидроксильную группу, аминогруппу, или алкильный радикал с 1-4 C-атомами, если  $R_3$  обозначает водород, или с этилендиамином, если  $R_2$  и  $R_3$  вместе обозначают группу  $-CH_2-CH_2-$ , и при необходимости полученный продукт переводят в аддитивную соль.

14. Способ получения замещенных 2-гидрокси-3-[1-(1H-имидазол-4-ил)-алкил]-бензолкарбоксимидов формулы I, в которой  $R_2$  означает гидроксильную группу, и  $R_3$  означает атом водорода, отличающийся тем, что 2-гидрокси-3-[1-(1H-имидазол-4-ил)-алкил]-бензонитрил формулы II, в которой  $R_1$  имеет значения, указанные в п.1 формулы изобретения, подвергают взаимодействию с гидроксилмином и при необходимости переводят полученный продукт в аддитивную соль.

15. Фармацевтическая композиция для снижения внутриглазного давления, содержащая активное начало и офтальмологически приемлемые добавки, отличающаяся тем, что в качестве активного начала она содержит одно или несколько 2-гидрокси-3-[1-(1H-имидазол-4-ил)-алкил]-бензолкарбоксимидов по любому из пп. 1 - 10 или их нетоксичные, офтальмологически приемлемые соли присоединения кислот в количестве 0,01-1 мас.%.  
40  
45  
50  
55  
60

Таблица I

Ингибирование подвздошной кишки морской свинки

Соединение	IC <sub>50</sub> (в моль/л)
I	2
A	6,2 x 10 <sup>-8</sup>
B	2,5 x 10 <sup>-6</sup>
C	1,4 x 10 <sup>-7</sup>

Продолжение таблицы I

I	2
D	3,9 x 10 <sup>-9</sup>
E	2,0 x 10 <sup>-7</sup>
F	6,4 x 10 <sup>-6</sup>
G	2,5 x 10 <sup>-6</sup> (IC <sub>30</sub> )
КЛОНИДИН	1,7 x 10 <sup>-8</sup>

RU 2125557 C1

RU 2125557 C1

Таблица 2

## Снижение внутриглазного давления

Соединение	Конц. %	$\Delta P$ (30 мин.) %	$\Delta P$ (1 ч.) %	$\Delta P$ (2 ч.) %	$\Delta P$ (3 ч.) %	$\Delta P$ (6 ч.) %
A	0,05	- 5,9		-18,6		- 1,1
	0,1	- 9,2		-21,2		-16,1
B	0,5	- 5,5	-10,8	-13,3	-12,8	- 7,6
D	0,01	-14,1		-17,7		-15,1
E	0,5	-11,6	-12,6			- 6,6
клонидин	0,01	+ 8		- 8,8		- 9,2
	0,1	+23,4		+36,2	+11,4	
	0,5	+31,4		+39,4	+ 8,6	

Таблица 3

## Воздействие клонидина на диаметр зрачка

Концентрация клонидина (%)	Максимальное отклонение (гомолатеральный глаз) (%)	Максимальное отклонение (противоположный глаз) (%)
0,01	- 5,6	-2,8
0,1	+ 9,7	-2,7
0,5	+23,9	-6,9

RU 2125557 C1

RU 2125557 C1

## Токсичность

Соединение	Смертельная доза (в мг/кг)
A	> 216
B	230
C	232
D	25
E	248
F	155
G	416

RU 2125557 C1

RU 2125557 C1