

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

209 296 B

(21) A bejelentés száma: 3846/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 06. 14.
(30) Elsőbbségi adatok:
366 055 1989. 06. 14. US
505 958 1990. 04. 06. US

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 233/64
C 07 D 233/68
C 07 D 405/06
A 61 K 31/415

(40) A közzététel napja: 1991. 04. 29.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1994. 04. 28. SZKV 94/04

(72) Feltalálók:

Finkelstein, Joseph Alan, Philadelphia, Pennsylvania (US)
Weinstock, Joseph, Phoenixville, Pennsylvania (US)
McCulloch, Keenan Richard, Malvern, Pennsylvania (US)

(73) Szabadalmas:

Smithkline Beecham Corp., Philadelphia,
Pennsylvania (US)

(74) Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54) **Eljárás imidazolil-alkénsavak és e vegyületeket hatóanyagként tartalmazó
gyógyászati készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új angiotenzin II receptor
antagonista (I) általános képletű vegyületek – ahol

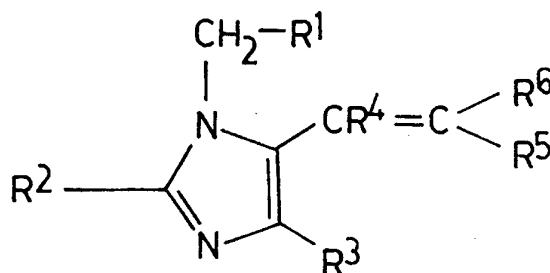
R¹ jelentése fenil-csoport, mely egy vagy két halogén-
atommal, trifluormetil- vagy karboxilcsoporttal le-
het szubsztituálva, vagy bifenil-csoport

R² jelentése 2–7 szénatomos alkil- vagy fenil-csoport

R³ jelentése hidrogénatom, halogénatom, -CHO, hid-
roxi-metil- vagy trifluormetilcsoport,

R⁴ és R⁵ egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6
szénatomos alkil-, fenil-Y- vagy naftil-Y- csoport,

ahol az arilcsoportok szubsztituátlanok vagy
egy-három alábbi szubsztituensekkel szubsztituál-
tak: halogénatom, 1–4 szénatomos alkoxi-, hidro-
xil-, -NO₂, -CF₃, 1–4 szénatomos alkil- vagy
-NR⁷R⁷ általános képletű csoport, vagy metilén-
dioxo- vagy fenoxi-csoport, azzal a kivétellel, hogy
R⁴ és R⁵ egyidejűleg nem lehet hidrogénatom vagy
1–6 szénatomos alkilcsoport, ha Z vegyértékvonal,
vagy ha R⁴ és R⁵ hidrogénatom, R¹ jelentése 4-kar-
boxi-fenil-csoport, R² jelentése 2–7 szénatomos



- alkil-csoport, R⁸ hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkil-csoport, akkor Z jelentése metilén-csoporttól eltérő,
 Y jelentése vegyértékvonal, vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, amely egyenes vagy elágazó láncú,
 R⁶ jelentése -Z-COOR⁸
 Z jelentése vegyértékvonal, vinilcsoport, vagy metilén-csoport, amely adott esetben egy vagy két benzilcsoporttal szubsztituált,

- R⁷ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-csoport, és
 R⁸ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 2-di(1–4 szénatomos alkil)-amino-2-oxo-etilcsoport, vagy
 R⁵ és R⁶ hidrogénatom, R⁴ jelentése -Z-COOR⁸ és Z jelentése adott esetben egy benzil-csoporttal szubsztituált metilén-csoport –,
 gyógyszerileg elfogadható sóik és geometriai izomerjeik előállítására.

A találmány tárgya eljárás új imidazolil-alkénsavak és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A találmány szerint előállított új imidazolil-alkénsavak angiotenzin II receptor antagonisták és alkalmasak az angiotenzin II által kiváltott vagy fokozott magas vérnyomás szabályozására, és a pangásos szívelégtelenség, a veseelégtelenség és a glaukoma kezelésére. A találmány kiterjed az imidazolil-alkénsavakat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására is, amelyek angiotenzin II antagonistaként vérnyomáscsökkentő szerként és pangásos szívelégtelenség, veseelégtelenség és glaukoma kezelésére használhatók.

Az angiotenzinként ismert vérnyomásfokozó hormon peptid csoportja felelős az ember magas vérnyomásának kiváltásában. A renin angiotenzin rendszer nem megfelelő hatása a kulcseleme az esszenciális magas vérnyomásnak, a pangásos szívelégtelenségnek és a vesebetegségek bizonyos formáinak. Azonkívül, hogy közvetlenül hatást gyakorol az artériákra és az arteriolákra, az angiotenzin II (AII) egyike a leghatásosabb endogén érösszehúzóknak és stimuláló hatást gyakorol a mellékvese kéregből kiinduló aldosteron felszabadulásra. Ezért a renin angiotenzin rendszer, mivel résztvesz a vese nátrium kezelésében, fontos szerepet játszik a keringési hemosztázisban.

Ha a renin-angiotenzin rendszert átalakító enzim inhibitorokkal, például kaptoprillel zavarjuk meg, akkor ez klinikailag hasznosnak bizonyult a magas vérnyomás és a pangásos szívelégtelenség kezelésében [Abrams, W. B. és mtsai., Federation Proc., 43, 1314 (1984)]. A renin-angiotenzin rendszer gátlásának legközvetlenebb módszere, ha a receptornál gátoljuk az AII hatását. A bizonyítékok azt mutatják, hogy az AII a vese érszűkítésében is résztvesz, valamint hozzájárul a nátrium retencióhoz, ami jellemző számos betegségre, mint például a szívelégtelenségre, a májzsugorra és a terhesség bizonyos komplikációira [Hollenberg, N. K., J. Cardiovas. Pharmacol., 6, 176. o. (1984)]. Ezen kívül nemrég végzett állatkísérletek szerint a renin-angiotenzin rendszer gátlása előnyösen hathat a krónikus vesebetegségek megállítására vagy az előrehaladás megállítására [Anderson S. és mtsai., J. Clin. Invest., 76, 612 (1985)]. A nemrég 87/01 653 számú dél-afrikai szabadalmi bejelentés szerint az AII antagonisták hatásosan csökkentik és szabályozzák a megnövekedett szem-

belüli nyomást, különösen emlősök glaukómája esetében.

A találmány szerint előállított vegyületek gátolják, blokkolják és antagonizálják az AII hormon hatását, és ezért használhatók angiotenzinnel kiváltott magas vérnyomás, pangásos szívelégtelenség, vesebetegség és más, az AII hatásával összefüggő rendellenességek szabályozására és csökkentésére. Amennyiben emlősöknek adagolunk találmány szerint előállított vegyületeket, akkor csökkenthető az AII-nek betudható magas vérnyomás, és az AII hatásán alapuló más tünetek minimalizálhatók és ellenőrizhetők. A vegyületek diuretikus hatást is mutatnak.

Az AII hatásának gátlása és blokkolása fontosságának felismerése fokozta az igyekezetet abban az irányban, hogy szintetizáljuk az AII antagonistákat. Az alábbi irodalmakban leírták azokat az imidazol-származékokat, melyeket AII blokkoló hatásúnak jellemeztek, és vérnyomáscsökkentő szerként használnak.

Furukawa és mtsai a 4 340 598 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban imidazol-5-il-ecetsavakat és imidazol-5-il-propánsavakat írnak le. A leírás kiterjed az 1-benzil-2-n-butil-5-klór-imidazol-4-ecetsavra és az 1-benzil-2-fenil-5-klór-imidazol-propánkarbonsavra.

Furukawa és mtsai a 4 355 041 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban szubsztituált imidazol-5-ecetsavszármazékokat írnak le. Közélebről megnevezik az 1-(2-klór-benzil)-2-n-butil-4-klór-imidazol-5-ecetsavat.

Carini és mtsai a 253 310 számú európai szabadalmi bejelentésben bizonyos imidazolil-propén-karbonsavakról írnak. Ebben a szabadalmi leírásban két intermedierről tesznek említést, mégpedig a 3-[1-(4-nitrobenzil)-2-butil-4-klór-imidazol-5-il]-propén-karbonsav-etil-észterről és a 3-[2-butil-4-klór-1-(4-aminobenzil)-imidazol-5-il]-propénsav-etil-észterről.

A PCT/EP 86/00297 számú publikációban bizonyos imidazolilpropenát intermedierekről írnak. A 62. oldalon a (CX) képlet a 3-[1-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-2-fenil-1H-imidazol-5-il]-2-propénsav-etil-észter.

A találmány szerint (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyek angiotenzin II receptorok blokkolói, és ahol a képletben

R¹ jelentése fenil-csoport, mely egy vagy két halogén-

atommal, trifluormetil- vagy karboxilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy bifenilil-csoport

R² jelentése 2–7 szénatomos alkil- vagy fenil-csoport

R³ jelentése hidrogénatom, halogénatom, -CHO, hidroxil- vagy trifluormetilcsoport,

R⁴ és R⁵ egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, fenil-Y- vagy naftil-Y- csoport, ahol az arilcsoportok szubsztituátlanok vagy egyhárom alábbi szubsztituensekkel szubsztituáltak: halogénatom, 1–4 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, -NO₂, -CF₃, 1–4 szénatomos alkil- vagy -NR⁷R⁷ általános képletű csoport, vagy metilén-dioxi- vagy fenoxi-csoport, azzal a kivétellel, hogy R⁴ és R⁵ egyidejűleg nem lehet hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, ha Z vegyértékvonal, vagy ha R⁴ és R⁵ hidrogénatom, R¹ jelentése 4-karboxi-fenil-csoport, R² jelentése 2–7 szénatomos alkil-csoport, R⁸ hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkil-csoport, akkor Z jelentése metilén-csoporttól eltérő,

Y jelentése vegyértékvonal vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, amely egyenes vagy elágazó láncú,

R⁶ jelentése -Z-COOR⁸

Z jelentése vegyértékvonal, vinilcsoport, vagy metilén-csoport, amely adott esetben egy vagy két benzilcsoporttal szubsztituált,

R⁷ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-csoport, és

R⁸ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 2-di(1–4 szénatomos alkil)-amino-2-oxoetilcsoport, vagy

R⁵ és R⁶ hidrogénatom, R⁴ jelentése -Z-COOR⁸ és Z jelentése adott esetben egy benzil-csoporttal szubsztituált metilén-csoport. Előállítjuk továbbá e vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóit és geometriai izomerjeit. Előnyösen R⁴ és R⁵ közül az egyik hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport.

Előnyös (I) általános képletű vegyületek a következők:

R¹ jelentése szubsztituátlan fenilcsoport vagy egykét szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport, ahol a szubsztituensek lehetnek klór-, fluoratom vagy trifluormetil-csoport,

R² jelentése 2–7 szénatomos alkilcsoport,

R³ jelentése hidrogénatom, klór- vagy fluoratom vagy trifluor-metil-csoport,

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-csoport,

R⁵ jelentése szubsztituátlan benzilcsoport vagy egyhárom alábbi szubsztituenssel szubsztituált benzilcsoport: klór-, bróm- vagy fluoratom, nitro-, metoxi-, hidroxil-, trifluor-metil-, -NR⁷R⁷, vagy metiléndioxi-csoport,

R⁶ jelentése COOH,

mindegyik R⁷ lehet hidrogénatom vagy metilcsoport, vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sói.

Az E izomerek (a karboxil- és imidazolil-csoportok transz sztereokémiája) általában hatásosabbak, és így előnyösebbek, mint a Z izomerek (cisz).

Az alkil-csoportok elágazó vagy egyenesláncú csoportokat jelölnek, melyek lánchosszúságát a csoportok előtt megadjuk.

- A találmány szerint különösen a következő vegyületeket állítjuk elő:
- (E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-benzil-2-propénsav,
- (E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-6-fluor-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-benzil-2-propénsav,
- (E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-[(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-2-propénsav,
- (E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-[(3,4-metilén-dioxi-fenil)-metil]-2-propénsav,
- (E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-[(4-metoxi-fenil)-metil]-2-propénsav,
- (E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-[(3,4-dihidroxi-fenil)-metil]-2-propénsav,
- (E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-[(2-nitro-fenil)-metil]-2-propénsav,
- (E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-[(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-metil]-2-propénsav, és
- (E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-[(4-amino-fenil)-metil]-2-propénsav,
- (E)-3-[2-n-butil-1-{{(4-karboxi-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-benzil-2-propénsav,
- (E)-3-[2-n-butil-1-{{(4-karboxi-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-n-butil-2-propénsav, vagy gyógyszeriatilag elfogadható sói.
- A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszeriatilag elfogadható sóikat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására is.
- A találmány szerint az angiotenzin II receptorok antagonizálására (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét használjuk, mégpedig pangásos szívelégtelenség, glaukoma és veseelégtelenség kezelésére.
- A találmány szerint a vegyületek előállítását és a gyógyászati készítmények előállítását az alábbi példákkal illusztráljuk. Az imidazolon lévő funkcióscsoportok és védőcsoportok, valamint a reagensek és a molekula más frágensei szükségszerűen megfelelnek az ajánlott kémiai átalakításoknak. A szintézislépéseknek kompatibilisnek kell lenni más funkcióscsoportokkal, valamint az imidazolon lévő védőcsoportokkal és a molekula más részeivel.
- A 2-R²-imidazol kiindulási anyagok irodalomból ismertek (J. Org. Chem. 45:4038, 1980) vagy ismert módon állíthatók elő. Így például az imidazolt 2-n-butil-imidazolá alakítjuk úgy, hogy imidazolt ortohan-gyasav-trietil-észterrel és para-toluol-szulfonsavval reagáltatunk, és így 1-dietoxi-ortoamid-imidazolt kapunk, melyet n-butil-lítiummal kezelve az ortoamid 2-lítiumszármazékát kapjuk. Ezt n-butil-jodiddal alkilezzük megfelelő oldószerben, például tetrahidrofuranban.
- Az alábbi eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas, különösen ha R¹ jelentése 2-klór-fenil-, R² jelentése n-butil-, R³ jelentése hidrogén- vagy klóratom vagy -CF₃, R⁴ jelentése hidrocsoport,

hidrogénatom, R^5 jelentése a fenti, R^6 jelentése $-COOR^8$ és R^8 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport.

Az $1-R^1-CH_2$ -csoportot a $2-R^2$ -imidazolra ismert módon visszük be, például úgy, hogy R^1-CH_2 -halogéniddel, -meziláttal vagy -acetáttal, például 2-klór-benzil-bromiddal reagáltatjuk megfelelő oldószerben, például dimetil-formamidban, savmegkötőszer, például nátrium-alkilát, kálium- vagy nátrium-karbonát vagy fémhidrid, előnyösen nátrium-hidrid jelenlétében, 25–100, előnyösen 50 °C hőmérsékleten. A kapott $1-R^1-CH_2-2-R^2$ -imidazol az 5-ös helyzetben hidroximetilhezük például úgy, hogy formaldehiddel reagáltatjuk nátrium-acetát jelenlétében, ecetsavban, és így kapjuk az $1-R^1-CH_2-2-R^2-5$ -hidroximetil-imidazol intermediereket.

Más módszer szerint az $1-CH_2-2-R^2-5$ -hidroxi-metil-imidazol intermediereket előállíthatjuk úgy, hogy egy imidoétert ($R^2-C(=NH)-O$ -alkil, például valeramidin-metil-étert) dihidroxi-acetonnal reagáltatunk folyékony ammóniában, nyomás alatt, $2-R^2-5$ -hidroxi-metil-imidazol előállítására. Ezt az intermediert ecetsavanhidriddel reagáltatjuk, és így 1-acetil-5-acetoxi-metil- $2-R^2$ -imidazolt kapunk. A diacetát intermediert N-alkilezzük, például 2-klór-benzil-triflúttal, és a kapott $1-R^1CH_2-2-R^2-5$ -acetoxi-metil-imidazolt vizes bázissal kezeljük, például 10%-os nátrium-hidroxid oldattal, és ezáltal $1-R^1CH_2-2-R^2-5$ -hidroxi-metil-imidazol intermediert kapunk.

A fent előállított intermediert hidroximetil-csoportját aldehiddé oxidáljuk megfelelő reagenssel való kezeléssel, például vízmentes krómsav-szilikagél segítségével tetrahidrofuránban, vagy előnyösen aktivált mangán-dioxiddal, oldószerben, például benzolban, toluolban vagy előnyösen metilén-kloridban 25–140 °C hőmérsékleten, előnyösen 25 °C-on. Az $1-R^1CH_2-2-R^2$ -imidazol-5-karbaldehidek egy foszfonáttal, például az I. táblázatban felsorolt foszfonátok valamelyikével reagáltatjuk. A foszfonátokat például úgy állítjuk elő, hogy trialkil-foszfono-acetátokat megfelelő halogéniddel, meziláttal vagy acetáttal alkilezzük megfelelő bázis, például nátrium-hidrid jelenlétében oldószerben, előnyösen glimben, 25–110, előnyösen 55 °C-on, és így például az I. táblázatban felsorolt foszfonátokat kapjuk. Az imidazol-5-karbaldehideket a foszfonátokkal bázis, például fém-alkoxid, lítium-hidrid vagy előnyösen nátrium-hidrid jelenlétében oldószerben, például etanolban, metanolban, éterben, dioxánban, tetrahidrofuránban vagy előnyösen glimban végezzük, 10–50, előnyösen 25 °C-on, és a transz- és cisz-származékok változó elegyét kapjuk, például (E) és (Z) $1-R^1CH_2-2-R^2-5-CH=C(R^5)-(COO-alkil)$ -imidazolokat kapunk. Ezeket az izomereket kromatográfiásan szilikagélen megfelelő oldószer rendszerekben, előnyösen etil-acetát elegyekben lévő hexánban könnyen szétválasztjuk. Az észtereket savvá hidrolizáljuk, azaz $1-R^1CH_2-2-R^2-5-CH=C(R^5)COOH$ -imidazolokat kapunk bázis, például kálium-hidroxid, lítium-hidroxid vagy nátrium-hidroxid segítségével oldószer rendszerben, például

vizes alkoholokban vagy diglimben. A savak transz- és cisz szerkezetét könnyen meghatározhatjuk NMR segítségével NOE protokollal, valamint a biológiai hatással, minthogy általában a transz (E) izomer savak a hatásosabb izomerek.

Egy másik módszer szerint az $1-R^1CH_2-2-R^2$ -imidazol-5-karbaldehideket az alábbi módszerrel állítjuk elő. A kiindulási $2-R^2$ -imidazol-5-karbaldehidet vagy -ketont N-alkilező védőreagenssel, például klór-metil-pivaláttal (POM-CL) reagáltatjuk, bázis, például kálium-karbonát jelenlétében, oldószerben, például dimetil-formamidban, 20–50 °C-on, előnyösen 25 °C hőmérsékleten, és így a legkevésbé akadályozott imidazol nitrogénatomon következik be az N-alkilezés (például POM-származék képzés). Az $1-R^1-CH_2$ -csoportot a fent előállított aldehid N-alkilezésével visszük be az imidazolba halogén-metil-benzol-származékkal, például 4-bróm-metil-3-klór-benzoosav-metil-észterrel, 80–125 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 100 °C-on. Az imidazolgyűrű 3-as nitrogénjén lévő védőcsoportot bázikus hidrolízissel távolítjuk el például etil-acetát és vizes nátrium-karbonát kétfázisú elegyével, és így $1-R^1CH_2-2-R^2-X$ -imidazol-5-karbaldehid vagy keton vegyületet kapunk. Ezekből az 5-karbaldehid vegyületekből az (I) általános képletű vegyületeket a fent leírt módszerekkel állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületeket, ahol R^6-COOR^8 -at jelent, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fenti, R^8 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport, előállíthatjuk az alábbi eljárással.

A $2-R^2$ -imidazol kiindulási anyagot trimetil-szililetoksi-metil-kloriddal (SEM-klorid) reagáltatjuk, és 1 - (trimetil-szilil)-etoksi-metil- $2-R^2-X$ -imidazolt kapunk. A reakciót például nátriumhidrid jelenlétében, oldószerben, például dimetil-formamidban hajtjuk végre. Az 5-tributil-ón-származékokat lítiumos reagáltatással állítjuk elő, például butil-lítiummal oldószerben, előnyösen dietil-éterben, majd a litio-imidazol-származékokat tributil-ón-halogéniddel, előnyösen tri-n-butil-ónkloriddal kezeljük –10–35 °C-on, előnyösen 25 °C-on. Az $1-SEM-2-R^2X-5$ -tributil-ón-imidazol egy α,β -telítetlen sav észterrel kapcsoljuk össze, amelynek a β -helyzetben egy kilépő csoportja van, például halogénid vagy trifluor-metán-szulfoniloxi-csoport, például $BrCR^4=C(R^5)-(COO-alkil)$, egy foszfin ligandum jelenlétében, például bisz(difenil-foszfino)-propán vagy trifenil-foszfin és egy palládium(II) vegyület vagy előnyösen tetrakisz(trifenil-foszfin)-palládium(O) jelenlétében és adott esetben bázis jelenlétében, például tributil-aminban, 50–150 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 120 °C-on. Ezzel a módszerrel előállíthatjuk az (E) és (Z) olefin izomereket egyaránt, és az izomer észtereket könnyen szétválaszthatjuk szilikagélen végzett kromatografálással. Az (E) és (Z) izomereket $1-SEM$ csoportját savval, például vizes sósavval hidrolizálhatjuk, alkoholos oldószerben, például metanolban vagy etanolban, és az 1-szubsztituátlan imidazol-származékokat az 1-t-butoxi-karbonil (t-BOC) imidazolokká

alakíthatjuk di-terc-butil-dikarbonáttal [Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 357, 1651 (1976)]. A t-BOC észtereket például 2-klór-benzil-O-trifláttal alkilezhetjük és hidrolizálhatjuk bázis, előnyösen diizopropil-etil-amin jelenlétében, oldószerben, előnyösen metilén-kloridban, és így az 1-[(2-klór-fenil)-metil]-imidazol-származékokat (észtereket) kapjuk. Az észterek (E) és (Z) izomerjeit E és Z savakká hidrolizáljuk a fent leírt módszerekkel.

Az (I) általános képletű vegyületeket a következő eljárással is előállíthatjuk. A fent leírt módon kapott 1-R¹CH₂-2-R²-imidazol-5-karbaldehideket egy malonát, például 2-karboxi-3-fenil-propionsav-etil-észter szubsztituált félészter félsvav származékával reagáltatjuk, bázis, például piperidin jelenlétében, oldószerben, például toluolban 80–110 °C-on, előnyösebb 110 °C-on. A kapott 1-R¹CH₂-2-R²-5-CH=C(R⁵)COOalkil-imidazolokat a megfelelő (I) általános képletű savvegyületekké hidrolizálhatjuk alkáli hidrolízissel.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R¹ jelentése 2-klór-fenil-csoport, R² jelentése n-butil, R³ jelentése hidrogén- vagy klóratom vagy -CF₃, R⁴ jelentése metilcsoport, R⁵ jelentése az (I) általános képletnél megadott, R⁶ jelentése -COOR⁸, és a többi szubsztituens jelentése a fenti, az alábbi módon állíthatjuk elő. A fent leírt módon kapott 1-R¹CH₂-2-R²-imidazol-5-karbaldehideket a megfelelő alkoholokká alakítjuk fémorganikus származékkal vagy Grignard reagenssel, előnyösen metil-lítiummal, oldószerben, például tetrahydrofuranban. Az alkoholt például mangán-dioxiddal ketonná oxidáljuk. Az olefinésztereket a ketonból állítjuk elő foszfonátokkal reagáltatva, és így az (E) és/vagy (Z) izomereket kapjuk, melyeket könnyen elválasztunk. A savakat lúgos hidrolízissel a fent leírt módon kapjuk az észterekből.

Az (I) általános képletű vegyületeket az alábbi módon is előállíthatjuk. Az 1-R¹(CH₂)-2-R²-imidazol-5-karbaldehideket egy szubsztituált etil- vagy metil-észter lítium-származékával reagáltatunk. Ezeket a lítium-származékokat lítium-diizopropil-amid és egy sav vagy észter, például ROOC-CH₂-Y-fenil reakciójából állítjuk elő, oldószerben, előnyösen tetrahydrofuranban, és így kapjuk az α-lítium-származékokat = 78–10 °C-on, előnyösen –78 °C-on, ezeket azután az imidazol-karbaldehiddel kezeljük. Az intermedier imidazol-észter-β-hidroxi-csoportját meziláttá vagy acetáttá alakítjuk, és a mezilátot, vagy előnyösebben az acetátot oldószerben, például toluolban egy vagy két ekvivalens 1–8 diazabiciklo[5,4,0]undec-7-énnel melegítjük 50–100 °C-on, előnyösen 80 °C-on, és így az (I) általános képletű észtereket kapjuk, például 3-(imidazol-5-il)-2-benzil-2-propénsav-észtereket. A domináló olefin izomer az (E) izomer. Az észterekből a savakat a fent leírt módon kapjuk.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol R¹ jelentése 2-klór-fenil, R² jelentése n-butil-, R³ jelentése hidrogénatom, klór-, trifluor-metil- vagy -CH₂OH-csoport, R⁴ jelentése hidrogénatom, R⁵ jelentése adott

esetben a fentiek szerint szubsztituált fenil- vagy naftil-csoport, és R⁶ jelentése -COOH csoport, előállíthatjuk az 1-R¹-2-R²-imidazol-5-karbaldehidek 50–180 °C-on, előnyösen 140 °C-on történő melegítésével megfelelően szubsztituált aril-ecetsavval és ecetsavanhidriddel és kálium-karbonáttal együtt, így az (I) általános képletű telítetlen savakat kapjuk, például 3-[2-n-butil-1-[(2-klór-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-il]-2-R⁵-2-propén-karbonsavat. A főtermék a transz olefinsav.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol R⁶ jelentése -Z-COOR⁸, ahol Z jelentése metilencsoport, előállíthatjuk a 3-(imidazol-5-il)-2-propén-sav-észterek transz vagy (E) izomerjei redukálásával, megfelelő hidrid reagenssel, előnyösen diizobutil-alumínium-hidriddel, oldószerben, például tetrahydrofuranban. Így a telítetlen alkoholokat kapjuk (5-HOCH₂CH=CH-imidazolok). Ezeket a vegyületeket klór-hangyasav-etil-észterrel reagáltatjuk például bázis, előnyösen trietil-amin jelenlétében, oldószerben, például tetrahydrofuranban, és a kapott 5-EtOOCOCH₂CH=CH-imidazolokat szénmonoxiddal reagáltatjuk foszfin ligandum, előnyösen trifenil-foszfin jelenlétében palládium(II)-acetáttal, oldószerben, előnyösen tetrahydrofuranban, 25–100 °C, előnyösen 40 °C-on, és 5-EtO-OCCH₂CH=CH-imidazolokat kapunk. A megfelelő savakat ezekből az etil-észterekből lúgos hidrolízissel állítjuk elő a fent leírt módon.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol Z jelentése -CH₂COOR⁸, amelyeknek a karboxilát-csoportokhoz képest lévő α-szénatomon egy vagy két benzilcsoport szubsztituensük van, úgy állítjuk elő, hogy az 5-EtOCH₂CH=CH-imidazolokat az észter lítium-származékává alakítjuk lítium-dialkil-amiddel, előnyösen lítium-diizopropil-amiddel, majd a benzilezőszerrel, például benzil-bromiddal kezeljük, és így a mono- vagy a dibenzilezett vegyületeket kapjuk. Az észterekből lúgos hidrolízissel kapjuk a sav származékokat.

Az R¹ helyén karboxilcsoporttal szubsztituált szubsztituenset tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket R¹ helyén CO₂(1–4 szénatomos alkil)-csoporttal szubsztituált csoportot tartalmazó vegyületekből állítjuk elő lúgos hidrolízissel, például vizes nátrium- vagy kálium-hidroxiddal metanolban vagy etanolban, vagy savas hidrolízist alkalmazunk, például vizes sósavban.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóit szerves vagy szervetlen savakkal ismert módon képezzük. A bázist például szervetlen vagy szerves savval reagáltatjuk, vizes elegyű oldószerben, például etanolban és a sőt úgy izoláljuk, hogy az oldószert eltávolítjuk, vagy vizes, nem elegyű oldószerben végezzük a reakciót, ahol a sav oldódik az oldószerben, például dietil-éterben vagy kloroformban, és a kívánt sőt közvetlenül elválasztjuk, vagy az oldószer eltávolításával izoláljuk. Savként megemlíthetjük a maleinsavat, fumársavat, benzoésavat, aszkorbinsavat, „pam”-savat [4,4'-metilén-bisz(3-hidroxi-3-naftalin-karbonsavat)], borostyánkősavat, bisz(metilén-szalicilsavat), metánszulfonsavat, etándi-

szulfonsavat, ecetsavat, propionsavat, borkősavat, szalicilsavat, citromsavat, glükolsavat, aszparaginsavat, sztearinsavat, palmitinsavat, itakonsavat, glikolsavat, para-amino-benzoetsavat, glutaminsavat, benzolszulfonsavat, sósavat, hidrogén-bromidot, kénsavat, ciklohexil-szulfaminsavat, foszforsavat és salétromsavat.

Az (I) általános képletű vegyületekből gyógyszer-talig elfogadható bázikus addíciós sókat is előállíthatunk, ha R^8 hidrogénatom. Ismert módon végezzük a reakciót szerves vagy szervetlen bázisokkal, beleértve a nemtoxikus alkálifém- és alkáliföldfém-bázisokat, például kalcium-, lítium-, nátrium- és kálium-hidroxidot, ammónium-hidroxidot, és nemtoxikus szerves bázisokat, például trietil-amint, butilamint és piperazint.

Az (I) általános képletű vegyületek angiotenzin (II) antagonistá hatását in vitro és in vivo módszerrel vizsgáltuk. Az in vitro antagonistá hatást úgy állapítjuk meg, hogy a vegyületek azon képességét határozzuk meg, mely szerint versenyeznek a ^{125}I -angiotenzin II-vel, hogy mennyire kötődnek a vaszkuláris angiotenzin II receptorokhoz és mennyire képesek antagonizálni az angiotenzin II-re adott összehúzóási reakciót izolált nyúl aortán. Az in vivo hatást úgy értékeljük, hogy megvizsgáljuk, mennyire képesek a vegyületek gátolni a vérnyomásfokozó reakciót exogén angiotenzin II-re tudatos patkányokban és mennyire képesek csökkenteni a vérnyomást a renin-függő magas vérnyomású patkány modellen.

Kötés

A radioligandum kötési kísérlet egy korábban részletesen leírt módszer módosított változata [Gunther és tsai., *Circ. Res.* 47, 278 (1980)]. Egy patkány bélfodor artéria frakcióját trisz pufferben inkubáltuk 80 pm ^{125}I -angiotenzin II-vel angiotenzin II antagonistákkal vagy anélkül 1 óra hosszat 25 °C-on. Az inkubációt gyors szűrővel fejezzük be, és a receptorhoz kötött ^{125}I angiotenzin II-t felfogtuk a szűrőn és minőségi elemzésnek vetettük alá gamma számláló segítségével. Az angiotenzin II antagonistá hatását az IC_{50} értékben fejezzük ki, és ez az az antagonistá koncentráció, amely szükséges ahhoz, hogy az összes specifikusan megkötött angiotenzin II 50%-át helyettesítse. A találmány szerint előállított (E) izomerek IC_{50} értéke 2,6 – kb. 100 μ mól.

Aorta

A vegyületek azon képességét, hogy antagonizálják az angiotenzin II-vel előidézett érszűkületet, nyúl aortán vizsgáltuk. Gyűrű szegmenseket vágunk a nyúl mellkasi aortájából és fiziológiai sóoldatot tartalmazó szerv fürdőben szuszpendáltuk. A gyűrű szegmenseket fém támasztékra emeltük és erő változást átalakító készülékhez kapcsoljuk, melyeket regisztráló berendezéshez kapcsolunk. Az angiotenzin II függvényében felvitt kumulatív koncentrációs reakció görbéket antagonistá távollétében vagy 30 perces inkubációs periódus után antagonistával ábrázoltuk. Az antagonistá diszasszociációs állandókat (K_B) átlagos hatásos koncentrációk alkalmazásával a dózis arány módszerrel számítottuk ki. A találmány szerinti (E) izomer vegyületek K_B értékei 0,05–kb. 25 μ mól.

Nem érzéstelenített patkányokban vizsgált presszor válasz gátlás angiotenzin II-re

Patkányok femorális és vénás artériájába katétert vezetünk és gyomorcsövet illesztünk, majd ezeket rögzítjük [Gellai és társai., *Kidneys Int.*, 15:419 (1979)]. Fenti műveletet követő 3 nap eltelte után a patkányokat leköjtjük, majd az állatok vérnyomását folyamatosan mérjük az artériás katéteren keresztül; a katétert nyomásmérővel, valamint poligráf regisztrálóval kötjük össze. Ellenőrizzük az átlagos artériás nyomás változását, intravénás injekció beadása nyomán, az angiotenzin II-ből intravénásan 250 mg/kg dózist adunk be; az ellenőrzést a beadást követően több időpontban végezzük; a vizsgált vegyületek intravénásan vagy orálisan beadott dózisa 0,1 és 300 mg/kg között van. Megállapítjuk azt a dózis értéket, amely szükséges ahhoz, hogy az angiotenzin II hatását 50%-ban gátoljuk (IC_{50} érték); e konstans segítségével értékeljük a vegyületek hatásosságát. Az (E)-3-[2-n-butil-1-(2-klór-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-il]-2-benzil-2-propénsav IC_{50} értéke 14 mg/kg i. v. beadás esetén, és 44,00 mg/kg orális beadás esetén.

Vérnyomáscsökkentő hatás

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek vérnyomáscsökkentő hatását vizsgáljuk a renin által hipertenzív tett patkányoknál. A vizsgálatnál az állatok bal vese artériáját leköjtjük. [Cangiano és társai, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 208, 310: (1979)]. A patkányok leköjtött vese artériájába katétert vezetünk a fentiekben leírtak szerint; 7-8 nappal az artéria leköjtése után, amely idő alatt a plazma renin-szintje a legmagasabb, a nem érzéstelenített patkányokat leköjtözzük és folyamatosan mérjük az átlagos artériás nyomást a találmány szerinti vegyületeknek intravénás vagy orális úton történő beadása előtt és után. Megállapítjuk a vegyületeknek azt a dózis értékét, amely szükséges ahhoz, hogy az artériás nyomást 30 Hgmm-rel csökkentjük (IC_{30} érték). Ez az érték szolgál a vegyület hatásosságának értékelésére. Az (E)-3-[2-n-butil-1-(2-klór-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-il]-2-(2-benzil)-metil-2-propénsav esetében az IC_{30} érték intravénás beadás esetén 10 mg/kg.

Az intraokuláris nyomást csökkentő hatást ismert módon vizsgáljuk [Watkons és mtsai., *J. Ocular Pharmacol*, 1, (2): 161–168 (1985)].

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket szokásos módon készítményé alakíthatjuk; előállíthatunk injekciós készítményeket vagy orálisan hatásos vegyületek esetében kapszulákat és tablettákat. A készítmények előállításához szilárd vagy folyékony gyógyszer-talig anyagokat használunk. A szilárd segédanyagok közül említjük meg a keményítőt, laktózt, kalcium-szulfát-dihidrátot, szacharózt, talkumot, zselatint, agar-agar, pektint, gumiarábikumot, magnézium-sztearátot és szterainsavat. A folyékony segédanyagok közül említjük meg a szirupot, földimogyoróolajat, olívaolajat, sóoldatot és vizet. A segédanyagokhoz és a hígítószerkezhöz leadást lassító anyagot tehetünk, ezek közül

említjük meg a gliceril-monosztearátot vagy gliceril-disztearátot. Ezeket alkalmazhatjuk önmagukban vagy viasszal együtt. A szilárd hordozóanyag mennyisége széles tartományban változhat, célszerűen ez dóziségségenként 25 mg és 1 g között van. Amennyiben folyékony segédanyagot alkalmazunk, a készítmény formája szirup, elixír, emulzió, lágy zselatin kapszula, steril injekciós oldat, amit ampullába tölthetünk le, vagy vizes vagy nemvizes szuszpenzió.

Helyi szemészeti alkalmazásra készíthetünk oldatokat, szuszpenziókat, kenőcsöket, szilárd, beültetendő betéteket, szilárd, gyógyászatiilag elfogadható segédanyagként szerepelhet például víz és vízzel elegyedő oldószer, például rövidszénláncú alkanol, továbbá növényolaj, megemlítjük a vízzeloldható, szemészetiileg megfelelő nemtoxikus polimereket, így például a cellulóz-származékokat, mint metil-cellulóz. A gyógyászati készítmények tartalmazhatnak egyéb nemtoxikus segédanyagot is, így például emulgeálószer, konzerválószer, nedvesítőszert, a konzisztenciát javító anyagot, így például polietilén-glikolokat; antibakteriális szereket, így például kvaterner ammónium-származékokat; puffer komponenseket, így például alkálifém-kloridot; antioxidánsokat, így például nátrium-meta-biszulfitot; és egyéb alkalmas komponenseket, mint például szorbitán-monolaurátot.

Ezen túlmenően gyógyászati készítményekhez segédanyagként alkalmazhatunk vivőanyagokat, ezek közül említjük meg a foszfátpuffer rendszereket.

A gyógyászati készítményeket szilárd beültetendő betét formájában is előállíthatjuk, ezek elkészítéséhez használhatunk vízzeloldható szilárd polimert, mint amelyeket segédanyagként alkalmazunk. Vízben nem oldható szilárd beültetendő betétek készítéséhez etilénvinil-acetát-kopolimert célszerű használni.

A gyógyászati készítményeket ismert technikával állítjuk elő; ezek közül említjük meg a keverést, granulálást, préselést, kívánt esetben tablettá formába való préselést. A komponenseket keverjük, töltjük vagy feloldjuk, a szükségletnek megfelelően; ily módon állíthatjuk elő az orális, parenterális vagy helyi alkalmazásra szánt termékeket.

Az (I) általános képletű vegyületek hatásos dózisa nemtoxikus mennyiségű, 0,01–200 mg/kg, célszerűen 1–100 mg/kg. Abban az esetben, ha az angiotenzin II receptorokra antagonistá hatást akarunk kifejteni humán paciensek esetében, a kiválasztott dózis értéket napi 1–6-szor adjuk be, orálisan, rektálisan, helyi alkalmazásban, injekció formájában vagy infúzió alakjában.

A humán kezelésnél orális beadás esetén a dózis értéke 1–500 mg hatóanyag között van; célszerű, ha ennél kisebb dózis értékeket adunk be parenterális úton, de orálisan beadhatunk magasabb dóziseket is, ha a beteg számára ez biztonságos és megfelelőbb. A helyi alkalmazásra szánt készítmények 0,0001 és 0,1 (tömeg/térfogat%) célszerűen 0,0001 és 0,01 tömeg/térfogat% hatóanyagot tartalmaznak. A humán pacienseknél a szem kezelésénél, helyi alkalmazásra szánt készít-

mény formájában 50 ng és 0,05 mg, előnyösen 50 ng és 5 µg közötti dózist alkalmazunk.

Az angiotenzin II receptorok antagonizálása humán paciensek esetében azt jelenti, hogy a betegeknek a szükséges mennyiségű (I) általános képletű hatóanyagot adjuk. Ilyen módon magas vérnyomást, pangásos szívelégtelenséget, glaukómát, veseelégtelenséget kezelhetünk; a kívánt hatás biztosításához a szükséges mennyiségű (I) általános képletű vegyületet juttatjuk be a páciens szervezetébe.

A találmány szerinti megoldást az alább következő példák szemléltetik, anélkül, hogy az oltalmi kört ezekre korlátoznánk.

1. Példa

(E)-3-[2-n-Butil-1-[(2-klór-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-il]-2-metil-2-propénsav előállítás

(i) 2-n-butil-1-(2-klór-fenil)-metil-1H-imidazol előállítása

Curtis és Brown, J. Org. Chem., 45, 20 (1980) irodalmi helyen közölt módszerével imidazolt 1-(dietoxi-ortoamid)-származékká alakítunk. 12,8 g, 0,19 mól imidazolt és 118,4 g, 0,8 mól ortho-hangyasav-trietil-észtert 1 g para-toluolszulfonsav jelenlétében reagáltatunk és így 20,6 g (61%) $0,133 \times 10^2$ Pa-nál 65–70 °C-on forró 1-(dietoxi-orto-amid)-imidazolt kapunk. 24 g, 0,14 mól előző terméket feloldunk 250 ml vízmentes tetrahidrofuranban, lehűtjük –40 °C-ra és –40–35 °C-on 0,14 mól (56,4 ml 2,5 mólos) n-butil-lítium hexános oldatot adunk hozzá. 15 perc múlva –40 °C-on 41,1 g (0,169 mól) n-butil-jodidot adunk hozzá, és az elegyet egész éjjel szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet dietil-éter és 0,3 n sósav között megosztjuk, és a szerves fázist ismételtelen extraháljuk híg sósavval. Az egyesített vizes extraktumokat nátrium-hidrogén-karbonát oldattal semlegesítjük, metilén-kloriddal extraháljuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Kugelrohr készüléken gyorskromatografálva 14,8 g (85%) 2-n-butil-imidazolt kapunk.

9,7 g, 0,078 mól 2-n-butil-imidazolt feloldunk 50 ml metanolban, és hozzácsépegtetjük 2,31 g, 0,0934 mól nátriumhidridből és 250 ml metanolból kapott nátrium-metoxid oldathoz. 1 óra múlva az oldatot szárazra pároljuk, és a nátriumsót 150 ml vízmentes dimetil-formamidban feloldjuk és hozzáadunk 16,3 g, 0,079 mól 2-klór-benzil-bromidot. Az elegyet 17 óra hosszat argon áramban 50 °C-on melegítjük, majd jéges vízbe öntjük, és a terméket etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot mossuk, szárítjuk, és bepárolva 18,5 g nyersterméket kapunk, melyet szilikagélen kromatografálunk etil-acetát és hexán 2:1 arányú elegyével eluáljuk. 11,9 g (11,9 g (65%) 2-n-butil-1-[(2-klór-fenil)-metil]-1H-imidazolt kapunk olaj formájában. Szilikagélen vékonyrétegekromatografáljuk, etil-acetát és hexán 4:1 arányú elegyével előhíva az R_f érték 0,59.

(ii) 2-n-butil-1-[2-(klór-fenil)-metil]-5-[hidroximetil]-1H-imidazol előállítása

A módszer

95,5 g, 0,384 mól 2-n-butil-1-[(2-klór-fenil)-metil]-1H-imidazol, 500 ml 37%-os formaldehid és 80 g

nátrium-acetát, valamint 60 ml elegyét visszafolyatásig melegítjük 40 óra hosszat argonáramban. Az elegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot 500 ml 20%-os nátrium-hidroxid oldattal keverjük 4 óra hosszat, vízzel hígítjuk, és metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot mossuk, szárítjuk és bepároljuk. 117 g nyerstermékek 600 g szilikagélen gyorskromatografálunk, és etil-acetát-10% metanolt tartalmazó etil-acetát gradienssel eluáljuk, 24,5 g kiindulási anyag és termék elegyét, és 44 g (41%) 2-n-butil-1-[(2-klór-fenil)-metil]-5-[hidroxi-metil]-1H-imidazol kapunk; etil-acetátból átkristályosítva az olvadáspont 86–88 °C. További eluálással a bisz(4,5-hidroxi-metil)-származékot kapjuk, amely etil-acetátból átkristályosítva 138–140 °C-on olvad.

B módszer

250 g, 1,66 mól valeramidin-metil-éter és 150 g, (0,83 mól) 1,3-dihidroxi-2-propanon elegyét feloldjuk folyékony ammóniában és éjjel szobahőmérsékleten nyomás alatti edényben állni hagyjuk, majd 65 °C-on 4 óra hosszatt melegítjük $25,8 \times 10^{-5}$ Pa nyomáson. Az ammóniát hagyjuk elpárologni, a maradékot 3 ml metanolban feloldjuk és a kapott szuszpenziót 1 l acetónitril hozzáadásával visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldatot a szilárd ammónium-klorid oldatról még forrón ledekantáljuk. Az eljárást megismételjük és az egyesített acetónitriles extraktumokat csontszénnel kezeljük, forrón leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepárolva sötét olajat kapunk. 253 g, 1,63 mól 98% 2-n-butil-5-(hidroxi-metil)-imidazol kapunk.

Ezt a 253 g nyers alkoholt 400 ml ecetsavanhidriddel kezeljük –15 °C-on, majd hagyjuk szobahőmérsékletre keverés közben melegedni, majd még 19 óra hosszat keverjük. Az ecetsavanhidrides oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot metilénkloridban felvesszük, és a szerves fázist 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vízzel mossuk. Az extraktumot nátriumsulfát felett szárítjuk, bepároljuk és 323 g (83%) 1-acetil-4-(acetoxi-metil)-2-n-butil-imidazol kapunk.

Ezt a diacetátot az alábbi módon N-alkilezzük. 120 ml (0,71 mól) trifluor-ecetsavanhidrid 200 ml metilén-kloriddal készített oldatához –78 °C-on argon áramban 128 ml (0,73 mól) diizopropiletil-amin és 104 g (0,72 mól) 2-klór-benzil-alkohol 350 ml metilén-kloriddal készített oldatát adjuk 20 perc alatt. Még 20 percig –78 °C-on keverjük, majd az oldatot 146 g, 0,61 mól 1-acetil-4-(acetoxi-metil)-2-n-butil-imidazzal kezeljük, és feloldjuk 300 ml metilén-kloridban 20 perc leforgása alatt. Az elegyet ezután szobahőmérsékleten 18 óra hosszat keverjük, és az oldásereket lepároljuk.

A visszamaradó 2-n-butil-5-(acetoxi-metil)-1-[(2-klór-fenil)-metil]-1H-imidazol tisztítás nélkül használjuk az acetát csoport hidrolizálására.

A 250 g nyers 2-n-butil-5-(acetoxi-metil)-1-[(2-klór-fenil)-metil]-1H-imidazol 200 ml metanolos oldatát 700 ml 10%-os nátrium-hidroxid oldattal kezeljük, és az elegyet gőzfürdőn melegítjük 4 óra hosszat. Hűtés után metilén-kloridot adunk hozzá, a szerves fázist

elválasztjuk, vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot dietil-éterben feloldjuk, lehűtjük és beoltjuk, hogy a nyersterméket megkapjuk. Etil-acetátból átkristályosítva 176 g 2-n-butil-1-[(2-klór-fenil)-metil]-5-(hidroxi-metil)-1H-imidazol kapunk. Op.: 138–140 °C. Ez az anyag minden szempontból azonos az A módszerrel előállított termékkel.

(iii) 2-n-butil-2-[(klór-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-karbaldehid előállítás

5 5,4 g (0,0194 mól) 2-n-butil-1-[(2-klór-fenil)-metil]-5-(hidroxi-metil)-1H-imidazol 25 ml metilén-kloriddal készített oldatát hozzáadjuk 27 g aktivált mangán-dioxid 325 ml metilén-kloriddal készített szuszpenziójához. A szuszpenziót szobahőmérsékleten 15 17 óra hosszat keverjük. A szilárd anyagot leszűrjük, és a szűrletet bepároljuk, majd szilikagélen gyorskromatografáljuk. Eluálószerként hexán és etil-acetát 6:4 arányú elegyét használjuk. 44,16 g (78%) 2-n-butil-1-[(2-klór-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-karbaldehidet kapunk olaj formájában, és az NMR és IR spektrumok a szerkezetnek megfelelőnek.

(iv) (E)-3-[2-n-butil-1-[(2-klór-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-il]-2-metil-2-propénsav-etil-észter előállítása

25 5 ml etanol 0,101 g, 0,0044 g atom nátriumfémekkel kezelünk, majd hozzáadunk 0,953 g, 0,004 mól 2-fosfono-propionsav-trietil-észtert 2 ml etanolban oldva. 5 perc múlva 1,1 g (0,004 mól) 2-n-butil-1-[(2-klór-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-karbaldehidet adunk hozzá 30 2 ml etanolban oldva, és így kezdetben exoterm folyamatot kapunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten argonban 2 óra hosszat keverjük, majd vákuumban bepároljuk, és a maradékot víz és etil-acetát között kirázzuk. Az extraktumot mossuk, szárítjuk, bepároljuk. A nyersterméket szilikagélen gyorskromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát és hexán gradienst alkalmazunk, és így (E)-3-[2-n-butil-1-[(2-klór-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-il]-2-metil-2-propénsav-etil-észtert kapunk 0,85 g mennyiségben 59%-os termeléssel olaj formájában. Az NMR (NOE) a szerkezetnek megfelel. 35 (v) (E)-3-[2-n-butil-1-[(2-klór-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-il]-2-metil-2-propénsav előállítás

Az 1. példa (iv) pontja szerinti 850 mg, 2,36 millimól etil-észter 10 ml etanollal készített oldatát 283 mg nátrium-hidroxid mellett 2 ml vízzel készített oldatával kezeljük szobahőmérsékleten 2 óra hosszat. A reakcióelegyet a hidegben pH 3,5-re savanyítjuk híg sósav-oldattal, és így fehér csapadék válik ki. A terméket leszűrjük, vízzel mossuk és 40 °C-on 18 óra hosszat szárítjuk. 539 mg (E)-3-[2-n-butil-1-[(2-klór-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-il]-2-metil-2-propénsavat kapunk. Op.: 228–229 °C. Az NMR (OE) a karbonsav és az imidazol csoportok transzsztereokémiáját támasztja alá.

2–10. Példa

Az I. táblázatban más alkén-karbonsav-észter és alkén-karbonsav példákat sorolunk fel, melyeket az 1. példa (iv–v) pontjában leírt módon állítunk elő 2-n-butil-1-[(2-klór-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-karbaldehidből. Az I. táblázat mutatja a reagenseket és a termékeket.

I. táblázat

Alkénkarbonsavak

Példa száma	Reagens ^b	R	R ⁵	Termékek (kitermelés%)	
				(E)	(Z)
				$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CO}_2\text{R} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C}=\text{C} \\ / \quad \diagdown \\ (\text{a})_{\text{IM}} \quad \text{R}^5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{R}^5 \\ \diagdown \quad / \\ \text{C}=\text{C} \\ / \quad \diagdown \\ (\text{a})_{\text{IM}} \quad \text{CO}_2\text{R} \end{array}$
1	(EtO) ₂ P(O)CH(CH ₃)COOEt	Et H	-CH ₃ -CH ₃	olaj (59) op.: 228–229 °C (69)	(<5)
2	(MeO) ₂ P(O)CH-(CH ₂ C ₆ H ₅)-COO-Me ^e	Me H	-CH ₂ C ₆ H ₅ -CH ₂ C ₆ H ₅	olaj (42) op.: 176,5–178 °C (64)	olaj (14) op.: 95–97 °C (78)
3	(MeO) ₂ P(O)CH-(CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅)-CO-OMe ^d	Me H	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ -CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	olaj (14) op.: 185,5–190 °C (62)	– –
4	(EtO) ₂ POCH(C ₄ H ₉)COOEt ^d	Et H	-C ₄ H ₉ -C ₄ H ₉	olaj (49) op.: 179–181 °C (62)	olaj (14) op.: 140–141,5 °C (45)
5	(MeO) ₂ P(O)CH[CH(CH ₃)(C ₆ H ₅)]-COOMe ^d	Me H	-CH(CH ₃)C ₆ H ₅ -CH(CH ₃)C ₆ H ₅	olaj (23) op.: 184–186 °C (73)	olaj (19) op.: 142–143 °C (35)
6	(MeO) ₂ P(O)CH-(CH ₂ C ₆ H ₄ -p-OMe)-COOMe ^d	Me H	(a)	olaj (40) op.: 158–159,5 °C (73)	olaj (31) –
7	(MeO) ₂ P(O)CH(CH ₂ -2-naftil)-COOMe ^d	Me H	(b)	olaj (52) op.: 164–165 °C	olaj (31) op.: 149–150 °C
8	(MeO) ₂ P(O)CH(CH ₂ -C ₆ H ₃ -3,4-diklór)-COOMe ^d	Me H	(c)	olaj (57) op.: 177–178 °C (63)	olaj (19) op.: 182–183 °C (33)
9	(MeO) ₂ P(O)CH(CH ₂ -C ₆ H ₄ -m-OC ₆ H ₅)-COOMe ^d	Me H	(d)	olaj (50) op.: 164–165 °C (52)	olaj (24) op.: 119–120 °C (47)
10	(MeO) ₂ P(O)CH(CH ₂ -C ₆ H ₄ -o-CH ₃)-COOMe ^d	Me H	(e)	olaj (50) op.: 190–191 °C (80)	olaj (24) op.: 193–195 °C (68)

Lábjegyzet az I. táblázathoz:

a) IM = (f) képletű csoport

b) előállítása a c) és d) pont szerint történik

c) előállítása trimetil-foszfono-acetátból, benzil-bromidból és nátrium-hidridből történik glikol-metil-éterben 60 °C-on, majd gyorskromatografálással 77% 3-fenil-2-foszfono-propionsav-trimetil-észtert kapunk.

d) A reagenseket a 3–10. példában a c) pont szerint állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy reagenseként a következőket használjuk: 2-fenil-etil-bromid, butil-bromid, α-bróm-etil-benzol, para-metoxi-benzil-klorid, 2-naftil-metil-klorid, 3,4-diklór-benzil-klorid, meta-fenoxi-benzil-klorid és 2-metil-benzil-klorid.

11. Példa (referencia)

(E és Z)-3-[2-n-Butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-2-propénsav előállítása

A Módszer

Az 1. példa (iv–v) pontja szerinti eljárás módosítását használjuk. 8,492 g, 0,0205 mól nátrium-hidrid 30 ml glikol-metil-éterrel készített szuszpenziójához argon áramban 3,73 g (0,0205 mól) foszfonoecetsav-trimetil-észtert csepegtetünk. 1 óra múlva szobahőmérsékleten hozzáadunk 3,78 g, (0,0137 mól) 2-n-butil-1-[(2-klór-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-karbaldehydet, és az elegyet 40 °C-on 1 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet jeges vízzel kezelve a reakciót befagyaszttjuk. A terméket dietil-éterbe extraháljuk, mossuk, szárítjuk és a koncentrált terméket lassan kristályosítva 3,39 g,

83% alacsony olvadáspontú szilárd (E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)]-1H-imidazol-5-il]-2-propénsav-etil-észtert kapunk. A vékonyrétegkromatográfiás és NMR elemzési módszerekkel a tisztított termékben Z izomert egyáltalán nem mutatunk ki. A kapott 132 mg (E) észtert 4 ml etanolban feloldjuk és 0,5 ml 10%-os nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá. Az oldatot argon áramban 17 óra hosszat 25°C-on keverjük, majd pH 3,5-re savanyítjuk 10%-os sósav hozzáadásával, és a fehér szilárd anyagot leszűrjük, vízzel mossuk, és 40 °C-on vákuumban szárítjuk. 71 mg (59%) (E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)]-1H-imidazol-5-il]-2-propénsavat kapunk, amely 178–179 °C-on olvad.

B Módszer

(i) 2-n-butil-1-[2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil]-imidazol előállítás

1,45 g, 0,0483 mól hexánnal mosott 80%-os nátrium-hidridet 80 ml dimetil-formamidban argon áramban 5,45 g, 0,0439 mól 2-n-butil-imidazol 14 ml dimetil-formamidos oldatával kezelünk cseppenként 25 °C-on, és a reakcióelegyet további 1 órán át keverjük. Ezután 7,68 g (0,0461 mól) 2-(trimetil-szilil)-etoximetil-kloridot (SEM-Cl) adunk hozzá, és az elegyet 18 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd jeges víz és etil-acetát között kirázzuk. A mosott, szárított, bepárolt szerves oldatot szilikagélen kromatografáljuk, hexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyével eluálva. 10,8 g (96%) 2-n-butil-1-[2-(trimetil-szilil)-etoximetil]-imidazol kapunk.

(ii) 2-n-butil-5-(tributil-ón)-1-[2-(trimetil-szilil)-etoximetil]-imidazol előállítás

6,37 g, 0,025 mól 2-n-butil-1-SEM imidazol (lásd fent) 125 ml dietil-éterrel készített oldatát cseppenként 0,0255 mól, 10,2 ml 2,5 mól-os hexánnal készített n-butil-lítiummal kezeljük argon áramban szobahőmérsékleten. Még 45 percig keverjük, majd 8,83 g (7,4 ml, 0,026 mól) tributil-ón-kloridot csepegtetünk hozzá. A szuszpenziót egész éjjel keverjük, hozzáadunk telített ammónium-klorid oldatot, és az éteres fázist elválasztjuk, telített NaCl-oldattal mossuk, nátrium-szulfát fellett szárítjuk, bepároljuk és szilikagélen gyorskromatografáljuk. Hexán és etil-acetát 3:1 arányú elegyével eluáljuk. 11,3 g, 83% 2-n-butil-5-(tributil-ón)-1-[(trimetil-szilil)-etoxi-metil]-imidazol kapunk.

(iii) (E és Z)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)]-1H-imidazol-5-il]-2-propénsav-etil-észter előállítás

11,3 g (0,0208 mól) 2-n-butil-5-tributil-ón-1-[2-trimetil-szilil)-etoxi-metil]-imidazol 150 ml m-xilollal készített oldatához 4,17 g, 0,0233 mól) 3-bróm-propénsav-etil-észtert adunk, majd hozzáadunk 0,48 g, 0,416 mmól tetrakisz(trifenil-foszfín)-palládiumot. A reakcióelegyet 120 °C-on argonban melegítjük, a lehűlt elegyet vízzel, 10%-os ammónium-hidroxid oldattal és telített NaCl-oldattal mossuk. Az oldatot csontszénnel és nátrium-szulfáttal kezeljük, szűrjük, bepároljuk, és szilikagélen kromatografáljuk. Hexán és etil-acetát 9:1 arányú elegyével eluáljuk. 1,96 g (27%) (Z)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)]-1H-imidazol-5-il]-2-propénsav-etil-észtert kapunk olajként. További eluá-

lással hexán és etil-acetát 4:1 arányú elegyével 1,98 g, 27% (E) izomert kapunk olaj formájában.

(iv) (E és Z)-3-[2-n-butil-1-(terc-butoxi-karbonil)]-1H-imidazol-5-il]-2-propénsav-etil-észter előállítás

5 1,24 g, 3,52 mmól (Z)-3-[2-n-butil-1-((trimetil-szilil)-etoxi-metil)]-1H-imidazol-5-il]-2-propénsav-etil-észter 10 ml etanollal készített oldatát 60 °C hőmérsékleten 3,5 óra hosszat melegítjük, 220 ml 5 n sósav-oldattal. A lehűtött reakcióelegyet 10%-os nátrium-hidroxid oldattal meglúgosítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk és 0,644 g (82%) olajat kapunk. Ezt feloldjuk 15 ml metanolban, hozzáadunk 1,5 ml, 10,6 mmól trietil-amint és 2,3 g (10,5 mmól) di-terc-butil-pirokarbonátot és az elegyet 18 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. Vákuumban bepároljuk és szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 4:1 arányú elegyét használjuk. 0,402 g (36%) (Z)-3-[2-n-butil-1-(terc-butoxi-karbonil)]-1H-imidazol-5-il]-2-propénsav-etil-észtert kapunk olajként. A (Z) izomerre leírt módszerrel állítjuk elő az (E) izomert. 1,02 g (2,9 mmól) (E)-3-[2-n-butil-1-((trimetil-szilil)-etoxi-metil)]-1H-imidazol-5-il]-2-propénsav-etil-észterből 334 mg (36%) (E)-3-[2-n-butil-1-(t-butoxi-karbonil)]-1H-imidazol-5-il]-2-propénsav-etil-észtert kapunk olaj formájában.

(v) (E és Z)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)]-1H-imidazol-5-il]-2-propénsav-etil-észter előállítás

387 mg (1,37 mmól) trifluor-metánszulfonsav 1 ml metilénkloriddal készített kevert oldatához -75 °C-on argon áramban hozzáadjuk 196 mg, 1,37 mmól 2-klórbenzil-alkohol és 177 mg, 1,37 mmól diizopropil-etil-amin 4 ml metilén-kloriddal készített oldatát. 20 percig keverjük -75 °C-on, majd hozzáadjuk 2 ml (Z)-3-[2-n-butil-1-(terc-butoxi-karbonil)]-1H-imidazol-5-il]-2-propénsav-etil-észtert 2 ml metilén-kloriddal készített oldatát cseppenként 10 perc alatt, és az elegyet egész éjjel 24 °C-on keverjük. 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk hozzá keverés közben, és a fázisokat elkülönítjük, a szerves fázist vízzel és telített NaCl-oldattal mossuk és nátrium-szulfát fellett szárítjuk. A reakcióelegyet szárazra pároljuk, a maradékot hexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyével eldörzsöljük, a szilárd anyagot leszűrjük és a szűrletet bepároljuk, szilikagélen kromatografáljuk. Hexán és etil-acetát 7:3 arányú elegyével eluáljuk, és 184 mg, 43% cím szerinti (Z) izomert kapunk olaj formájában. A cím szerinti (E) izomert ugyanilyen módon állítjuk elő 334 mg (1,04 mmól) (E)-[2-n-butil-1-(t-butoxi-karbonil)]-1H-imidazol-5-il]-2-propénsav-etil-észterből 132 mg (37%) (E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)]-1H-imidazol-5-il]-2-propénsav-etil-észtert kapunk, amely minden szempontból azonos az A módszerrel kapott termékkel.

(vi) (Z)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)]-1H-imidazol-5-il]-2-propénsav előállítás

A cím szerinti vegyületet a 11. példa A módszere szerint állítjuk elő (Z)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)]-1H-imidazol-5-il]-2-propénsav-etil-észtert használunk (E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)]-1H-imidazol-5-il]-2-propénsav-etil-észter helyett. A

cím szerinti vegyület 183–184 °C-on olvad, és az NMR egy cisz származéknak vagy az imidazol és karboxil-csoportok vonatkozásában (Z) származéknak felel meg.

12. Példa

(E)-3-[2-n-Butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-3-metil-2-propénsav előállítása

(i) *2-n-butil-1-[(2-klór-fenil)-metil]-5-[(α-hidroxi)-etil]-1H-imidazol előállítása*

1,1 g 3,97 mmól 1. példa (iii) pontja szerinti 1-n-butil-1-(2-klór-fenil)-metil-1H-imidazol-5-karbaldehidet feloldunk 15 ml vízmentes tetrahydrofuranban, lehűtjük argon áramban –78 °C-ra, és hozzácsépegetjük 3,64 ml, 4,57 mmól 1,2 mólos dietil-éteres metil-lítium oldatát. Az elegyet 1,5 óra hosszat keverjük, és ammónium-klorid oldattal a reakciót befagyasztjuk, szobahőmérsékletre melegítjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A mosott, szárított, bepárolt terméket szilikagélen gyorskromatografáljuk, etil-acetáttal eluáljuk, 1,07 g (92%) 2-n-butil-1-(2-klór-fenil)-metil-5-[(α-hidroxi)-etil]-1H-imidazolot kapunk.

(ii) *[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-metil-ke-ton előállítása*

1,07 g, 3,65 mmól 2-n-butil-1-(2-klór-fenil)-metil-5-[(α-hidroxi)-etil]-1H-imidazol, 6 g aktivált mangándioxid, 75 ml toluol elegyét 90–100 °C-on melegítjük Dean-Stark féle vízelválasztó felszereléssel enyhe vákuumban 17 óra hosszat. A szerves anyagokat le-szűrjük, a bepárolt szűrletet gyorskromatográfiásan tisztítjuk szilikagél oszlopon és a terméket hexán és etil-acetát 3:7 arányú elegyével eluáljuk. 0,628 g, 59% [2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-metil-ke-ton-t kapunk.

(iii) *(E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-3-metil-2-propénsav-etil-észter előállítása*

3 ml abszolút etanolhoz 55 mg frissen vágott nátriumot adunk. Ezután 0,504 g, 2,16 mmól trietil-foszfono-acetátot és 0,628 g, 2,16 mmól [2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-metil-ke-ton-t adunk és az elegyet 70 °C-on keverjük 17 óra hosszat. Ezután az elegyet bepároljuk, etil-acetát és víz között kirázzuk, a szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk és kromatografálva 217 mg, 27% (E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-3-metil-2-propénsav-etil-észtert kapunk. Az NMR megfelel az imidazol karboxilát csoporthoz viszonyított transz helyzetének.

(iv) *(E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-3-metil-2-propén-karbonsav előállítása*

A cím szerinti vegyületet az 1. példa (v) pontja szerint állítjuk elő (E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-3-metil-2-propénsav-etil-észterből (E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-2-metil-2-propénsav-etil-észter helyett. A cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyagként kapjuk, és hidroklorid sóvá alakítjuk, így 82 mg (41%) sót kapunk, amely etil-acetát és metanol elegyből átkristályosítva 198–199,5 °C-on olvad.

13. Példa

(E)-3-[2-n-Butil-1-((2-klór-6-fluor-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-2-benzil-2-propénsav előállítása

(i) *2-n-butil-1-[(2-klór-6-fluor-fenil)-metil]-1H-imidazol előállítása*

5 3,75 g, 0,03 mól 2-n-butil-imidazol 4 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatát hozzáadjuk 0,95 g nátrium-hidrid 18 ml dimetil-formamidos elegyéhez. Miután a gázfejlődés megszűnik, az elegyet 1 óra hosszat keverjük argon áramban, és hozzáadjuk 5,5 g (0,031 mól) 2-klór-6-fluor-benzil-kloridot 7 ml dimetil-formamidban, és így a reakció exotermmé válik. Az elegyet 17 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten, jeges vízzel hígítjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A mosott, szárított, bepárolt szerves fázisból 7,63 g (94%) cím szerinti vegyületet kapunk, melynek NMR spektruma megfelel a szerkezetének. Az anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel.

(ii) *2-n-butil-1-[(2-klór-6-fluor-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-karbaldehid előállítása*

20 Az 1. példa (ii–iii) pontja szerinti eljárással 7,63 g nyers 2-n-butil-1-[(2-klór-6-fluor-fenil)-metil]-1H-imidazolból és arányos mennyiségű többi reagensből 2,8 g 2-n-butil-1-(2-klór-6-fluor-fenil)-metil-5-hidroxi-metil-1H-imidazolot kapunk szilikagéles kromatografálás után, és 3% metanol tartalmazó metilén-kloriddal történő eluálás után. Az olvadáspont etil-acetáttól átkristályosítva 106–108 °C. Ezt az anyagot mangándioxid-dal oxidáljuk, és a fent leírt módon feldolgozva 0,88 g, 63% 2-n-butil-2-[(2-klór-6-fluor-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-karbaldehidet kapunk, amely 88–90 °C-on olvad etil-acetáttól átkristályosítva.

(iii) *(E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-6-fluor-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-2-benzil-2-propénsav előállítása*

35 Az 1. példa (iv–v) pontja szerinti eljárást használjuk. 0,9 g (3,05 mmól) 2-n-butil-1-(2-klór-6-fluor-fenil)-metil-1H-imidazol-5-karbaldehidből 3 g (11 mól) trimetil-benzil-foszfono-acetáttól 0,28 g nátrium-hidridből és 11 ml hidroxi-etil-metil-éterből 60 °C-on 1 óra hosszat szilikagélen kromatografálás és 50% hexánt tartalmazó etil-acetáttal történő eluálás után 0,44 g (33%) (E)-[2-n-butil-1-((2-klór-6-fluor-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-2-benzil-2-propénsav-metil-észter transz-izomert és 0,01 g (8%) megfelelő cisz- vagy (Z) izomert kapunk. A 0,43 g, 0,98 mmól (E) izomert savvá hidrolizáljuk, és a terméket metanoból kristályosítjuk. 0,38 g, 91% (E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-6-fluor-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-2-benzil-2-propénsavat kapunk. Op.: 204–206 °C.

14. Példa

(E)-3-[2-n-Butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-2-fenil-2-propénsav előállítása

55 554 mg, 2 mmól 2-n-butil-1-[(2-klór-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-karbaldehid, 310 mg, 2,3 mmól fenil-ecetsav, 126 ml, 0,91 mmól kálium-karbonát és 1 ml ecetsavanhidrid elegyét fokozatosan melegítjük 140 °C-ra, és 6 óra hosszat ezen a hőmérsékleten tartjuk. A lehűtött reakcióelegyet vízzel hígítjuk és az olajos szilárd anyagot elkülönítjük, több ízben eldör-

zsöljük dietil-éterrel, és a szilárd anyagot többször kristályosítjuk metanol és etil-acetát elegyéből. 143 mg, 18% cím szerinti vegyületet kapunk, amely 210–212 °C-on olvad. Az NMR a transz-olefin terméknek felel meg.

15. Példa

(E)-3-[2-n-Butil-1-{{2-klór-fenil}}-metil]-1H-imidazol-5-il]-2-(2-naftil)-2-propénsav előállítás

A terméket a 14. példa szerint állítjuk elő oly módon, hogy fenil-ecetsav helyett 2-naftil-ecetsavat használunk. A cím szerinti vegyület szilárd anyag, amely bomlás közben 271–273 °C-on olvad.

16. Példa

(E)-3-[2-n-Butil-1-{{2-klór-fenil}}-metil]-1H-imidazol-5-il]-2-hepténsav előállítás

(i) *3-(trifluor-metán-szulfoniloxi)-2-hepténsav-etil-észter előállítás*
2,07 g, 12 mmól 3-keto-hepténsav-etil-észtert feloldunk 60 ml dimetil-formamidban argon áramban, és hozzáadunk 357 mg, 14,4 mmól nátrium-hidridet. 30 perc múlva szobahőmérsékleten hozzáadunk 4,97 g, 13,8 mmól szilárd n-fenil-trifluor-metán-szulfonimidet [Tetra. Letters., 24, 979 (1983)]. Az elegyet 2 óra hosszat keverjük, dietil-éter és víz elegyével hígítjuk, és az ismert módon történő feldolgozással kromatografálás és dietil-éter és hexán 5:95 arányú elegyével történő eluálás után 3,45 g (94%) 3-(trifluor-metán-szulfoniloxi)-2-hepténsav-etil-észtert kapunk.

(ii) *(E)-3-[2-n-butil-1-{{2-(trimetil-szilil)}-etoxi-metil}-1H-imidazol-5-il]-2-hepténsav-etil-észter előállítás*

1,973 g, 3,63 mmól 11. példa B módszer ii) pontja szerint előállított 2-n-butil-5-(tributil-ón)-1-[2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil]-imidazol 1,1 g, 3,62 mmól 3-(trifluor-metán-szulfoniloxi)-2-hepténsav-etil-észter 5 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát hozzáadjuk 4,70 mg, 11,1 mmól lítium-klorid és 88 mg, 0,076 mmól tetrakisz(trifenil-foszfin)-palládium(O) 10 ml tetrahidrofuránnal készített elegyéhez. Az elegyet visszafolytatásig melegítjük argon áramban 5 óra hosszat, lehűtjük, dietil-éterrel hígítjuk, és az éteres fázist vízzel, majd 10%-os ammónium-hidroxid oldattal és telített NaCl oldattal mossuk. Az extraktumot nátrium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk. A 2,58 g nyers-terméket szilikagélen kromatografáljuk, hexán és etil-acetát elegyének gradiensevel eluáljuk, 1,009 g (74%) cím szerinti vegyületet kapunk.

(iii) *(E)-3-[2-n-butil-1-{{2-klór-fenil}}-metil]-1H-imidazol-5-il]-2-hepténsav-etil-észter előállítás*

A 11. példa B módszerének iv) és v) pontja szerint járunk el, és (E)-3-[2-n-butil-1-{{2-(trimetil-szilil)}-etoxi-metil}-1H-imidazol-5-il]-2-propénsav-etil-észter helyett (E)-3-[2-n-butil-1-{{2-(trimetil-szilil)}-etoxi-metil}-1H-imidazol-5-il]-2-hepténsav-etil-észtert használunk. A cím szerinti vegyületet olajként izoláljuk a háromlépéses reakciósor után, és kromatografálás után a termelés 40%-os.

(iv) *(E)-3-[2-n-butil-1-{{2-klór-fenil}}-metil]-1H-imidazol-5-il]-2-hepténsav előállítás*

149 mg etil-észtert feloldunk 2 ml etanolban és hozzáadunk 0,5 ml 10%-os nátrium-hidroxid oldatot.

5 Még 1 ml bázist adagolunk hozzá szakaszosan több órán keresztül, és az elegyet egész éjjel szobahőmérsékleten keverjük. A lehűtött reakcióelegyet pH 5-re savanyítjuk híg sósav-oldat hozzáadásával, metilén-kloriddal extraháljuk, és a kapott maradékot dietil-éter/hexán eleggyel eldörzsölve 56 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 131–132 °C-on olvad.

17. Példa

(E)-3-[2-n-Butil-1-{{2-klór-fenil}}-metil]-1H-imidazol-5-il]-4-fenil-2-buténsav előállítás

15 (i) *4-Fenil-3-(trifluor-metánszulfoniloxi)-2-buténsav-etil-észter előállítás*

Ezt a vegyületet a 16. példa i) pontja szerint állítjuk elő 4-fenil-3-keto-buténsav-etil-észterből 3-keto-hepténsav-etil-észter helyett.

20 (ii) *(E)-3-[2-n-butil-1-{{2-(trimetil-szilil)}-etoxi-metil}-1H-imidazol-5-il]-4-fenil-2-buténsav-etil-észter előállítás*

1,8 g, 5,32 mmól 11. példa B módszer i) pont szerinti 2-n-butil-1-SEM-imidazol 16 ml dietil-éterrel készített oldatához 6,5 mmól n-butil-lítiumot adunk hexánban lassan. 25 °C-on még egy órán át keverjük, ezután 6,5 ml 1 mólos cink-klorid dietil-éteres oldatot adunk hozzá, majd 15 ml tetrahidrofurán hozzáadása következik. Még 75 percig keverjük, majd a cink-klorid-imidazol addukt oldatot argon áramban hozzáadjuk 1,63 g, 6,41 mmól 4-fenil-3-(trifluor-metán-szulfoniloxi)-buténsav-etil-észter és 317 mg tetrakisz(trifenil-foszfin)palládium(O) 30 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához. A reakcióelegyet 25 °C-on 20 óra hosszat keverjük, és a 16. példa ii) pontja szerint feldolgozva 1,77 g, 75% (E)-3-[2-n-butil-1-{{2-(trimetil-szilil)}-etoxi-metil}-1H-imidazol-5-il]-4-fenil-2-buténsav-etil-észtert kapunk.

40 (iii) *(E)-3-[2-n-butil-1-{{2-klór-fenil}}-metil]-1H-imidazol-5-il]-4-fenil-2-buten-karbonsav-etil-észter előállítás*

A vegyületet a 11. példa B módszerének iv) és v) pontja szerint állítjuk elő (E)-3-[2-n-butil-1-{{(trimetil-szilil)}-etoxi-metil}-1H-imidazol-5-il]-4-fenil-2-buten-sav-etil-észter alkalmazásával az (E)-3-[2-n-butil-1-{{(trimetil-szilil)}-etoxi-metil}-1H-imidazol-5-il]-2-propénsav-etil-észter alkalmazása helyett. A cím szerinti vegyületet olajként kapjuk.

50 (iv) *(E)-3-[2-n-butil-1-{{2-klór-fenil}}-metil]-1H-imidazol-5-il]-4-fenil-2-buténsav előállítás*

520 mg fenti etil-észtert feloldunk 5 ml etanolban és 40 ml 5 n sósav-oldatban, és az oldatot lassan 100 °C-on melegítjük az alkohol lepárlása közben.

55 100 °C-ra melegítjük 6 óra hosszat, majd a reakcióelegyet lehűtjük, és a kapott fehér csapadékot elkülönítjük, levegőn szárítjuk, majd éter és metanol elegyével eldörzsölve 345 mg, 65% (E)-3-[2-n-butil-1-{{2-klór-fenil}}-metil]-1H-imidazol-5-il]-4-fenil-2-buten-sav-hidrokloridot kapunk. Op.: 92–94 °C.

18. Példa

(E)-4-[2-n-Butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-3-buténsav előállítás

(i) (E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-propenol előállítás

0,5 g (1,5 mmól) 11. példa A módszere szerint kapott (E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-propénsav-metil-észter 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát argon áramban –78 °C-on tartjuk, majd hozzácepegtetjük 3,30 mmól, 2,2 ml, 1,5 mólos diizobutil-alumínium-hidrid toluollal készített oldatát, és az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd további 17 óra hosszat keverjük. A redukálószer feleslegét metanollal és vízzel elbontjuk, hozzáadunk híg ecetsavat és metilén-kloridot, és a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mosuk, szárítjuk és bepárolva 0,507 g cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában.

(ii) (E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-propenil-karbonát-etil-észter előállítás

2,09 g, 6,86 mmól (E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-propenol 20 ml metilén-kloriddal készített oldatához és 1,25 ml, 12,4 mmól trietilaminhoz, melyet argonban 0 °C-ra hűtünk, hozzácepegtetünk 1,34 g, 1,18 ml, 12 mmól klórhangyasav-etil-észtert. Az elegyet ezután szobahőmérsékleten egész éjjel keverjük, hozzáadunk etil-acetátot, a csapadékot leszűrjük, a bepárolt szűrletet szilikagélen gyorskromatografáljuk, hexán és etil-acetát 3:7 arányú elegyével eluáljuk és 1,67 g, 65% cím szerinti karbonátot kapunk olaj formájában. Az NMR és az IR a szerkezetnek megfelelő.

(iii) (E)-4-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-3-buténsav-etil-észter előállítás

1,42 g, 3,77 mmól (E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-propenil-etil-karbonát 12 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát szén-monoxid atmoszférában 49 mg, 0,188 mmól trifenil-foszfinnal és palládium-diacetáttal kezeljük, és az elegyet 40 °C-on 2,5 óra hosszat melegítjük. A bepárolt reakcióelegyet szilikagél gyorskromatográfiás oszlopra visszük és hexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyével eluálva 355 mg, 26% cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában.

(iv) (E)-4-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-3-buténsav-előállítás

A vegyületet az 1. példa v) pontja szerint állítjuk elő (E)-4-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-3-buténsav-etil-észtert használunk (E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-metil-2-propénsav-etil-észter helyett. A cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában kapjuk, amely 135–137 °C-on olvad. A hidroklorid-só olvadáspontja 176–178 °C.

19. Példa

(E)-4-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2,2-bisz(benzil)-3-buténsav előállítás

(i) (E)-4-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2,2-bisz(benzil)-3-buténsav-etil-észter előállítás

256 mg, 0,709 mmól (E)-4-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-3-buténsav-etil-észter

5 ml tetrahidrofurános oldatát argonban –78 °C-ra lehűtjük, és hozzáadunk 0,85 mmól 1 mólos tetrahidrofuránban oldott lítium-diizopropil-amidot. 10 perc múlva még hozzáadunk 143 mg, 1,42 mmól benzilbromidot. Az elegyet egész éjjel keverjük szobahőmérsékleten, 10%-os ammónium-kloriddal hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szárított, bepárolt terméket szilikagélen kromatografáljuk, hexán és etil-acetát 6:4 arányú elegyével eluáljuk. 128 mg (33%) cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában. Az NMR szerint bisz(benzil)-szubsztitúció van jelen.

(ii) (E)-4-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2,2-bisz(benzil)-3-buténsav előállítás

121 mg (E)-4-[2-n-butil-2-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2,2-bisz(benzil)-3-buténkarbonsav-etil-észter 5 ml etanolos oldatát visszafolyatásig melegítjük 2 óra hosszat 3 ml 10%-os nátrium-hidroxid oldattal együtt. Az etanolt lepároljuk, vizet adunk hozzá, és a vizes fázist dietil-éterrel extraháljuk. A vizes fázist híg sósavval pH = 1-re savanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, szárítjuk és bepárolva szilárd anyagot kapunk, melyet dietil-éterrel eldörzsölünk, és így 75 mg fehér szilárd cím szerinti hidroklorid-só keletkezik, amely 184–185 °C-on olvad.

20. Példa

(E,E)-5-[2-n-Butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2,4-pentadiénsav előállítás

(i) (E,E)-5-[2-n-Butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2,4-pentadiénsav-etil-észter előállítás

Az 1. példa iv) pontja szerint állítjuk elő a vegyületet. 0,83 g (3 mmól) 2-n-butil-1-(2-klór-fenil)-metil-1H-imidazol-5-karbaldehidből, 0,78 g, 3,75 mmól 4-foszfono-krotonsav-trietil-észterből, 0,108 g, 4,5 mmól nátrium-hidridből és 10 ml glim-ből kapjuk a cím szerinti vegyületet gyorskromatografálás után. 511 mg (38%) alacsonyán olvadó szilárd (E,E)-5-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2,4-pentadién-etil-észtert kapunk.

(ii) (E,E)-5-[2-n-Butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2,4-pentadiénsav előállítás

A vegyületet az 1. példa iv) pontja szerint állítjuk elő (E,E)-5-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2,4-pentadiénsav-etil-észtert használunk (E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-metil-2-propénsav-etil-észter helyett. A cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában nyerjük 75%-os termeléssel. Op.: 219–220 °C.

21. Példa

(E)-3-[2-n-Butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-benzil-2-buténsav előállítás

(i) 2-benzil-3-(trifluor-metán-szulfoniloxi)-2-buténsav-etil-észter előállítás

A cím szerinti vegyületet a 16. példa i) pontja szerint állítjuk elő 2-benzil-aceto-ecetsav-etil-észter alkalmazásával 3-keto-heptánkarbonsav-etil-észter helyett. A cím szerinti vegyületet 86%-os termeléssel kapjuk, és az NMR (NOE) a benzil- és metilcsoportok egymás közötti transz viszonyában egy izomert mutat.

(ii) (E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-trimetil-szilil)-etoxi-metil}-1H-imidazol-5-il}]-2-benzil-2-buténsav-etil-észter előállítás

Ezt a vegyületet a 16. példa ii) pontja szerint állítjuk elő 2-benzil-3-(trifluor-metán-szulfonil-oxi)-2-buténsav-etil-észter alkalmazásával a 3-(trifluor-metán-szulfonil-oxi)-2-hepténsav-etil-észter helyett. A cím szerinti vegyületet olaj formájában 28%-os kitermeléssel kapjuk.

(iii) (E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}-1H-imidazol-5-il}]-2-benzil-2-buténsav-etil-észter előállítás

A 11. példa B módszerének iv) és v) pontja szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet (E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-trimetil-szilil)-etoxi-metil}-1H-imidazol-5-il}]-2-benzil-2-butén-sav-etil-észtert használunk (E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-trimetil-szilil)-etoxi-metil}-1H-imidazol-5-il}]-2-propénsav-etilészter helyett. A cím szerinti vegyületet az SEM származékból összesen 57%-os termeléssel kapjuk.

(iv) (E)-3-[2-n-Butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}-1H-imidazol-5-il}]-2-benzil-2-buténsav előállítás

623 mg, 1,38 mmól (E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}-1H-imidazol-5-il}]-2-benzil-2-buténsav-etil-észter 25 ml etanollal készített oldatát argon áramban 20 ml 10%-os nátrium-hidroxid oldattal kezeljük, majd szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Hozzáadunk még 25 ml 10%-os nátrium-hidroxidot, és az elegyet egész éjjel keverjük szobahőmérsékleten. Híg sósav-oldattal pH 4-re savanyítjuk, majd metilén-kloriddal extraháljuk, vízzel mossuk és szárítás és feldolgozás után 630 mg nyerstermékot kapunk. Etil-acetáttal és dietil-éterrel eldörzsölve 302 mg, 52% cím szerinti vegyület keletkezik, amely 206–207 °C-on olvad a fehér hidroklorid-só formájában.

22. Példa

2-n-Butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}-β-metilén-α-(benzil)-1H-imidazol-5-propánsav előállítás

200 mg (Z)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}-1H-imidazol-5-il}]-2-benzil-2-buténsav 15 ml etanolos oldatát nátrium-hidroxid oldattal kezeljük. A nyerstermékot metanol és dietil-éter elegyével eldörzsölve 0,115 g a ketős kötést a 3-as helyzetben tartalmazó savat kapunk, azaz 2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}-β-metilén-α-(benzil) általános képletű vegyület-1H-imidazol-5-propánsav keletkezik, amely 169–171 °C-on olvad.

23. Példa

(E)-3-[2-n-Butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}-1H-imidazol-5-il}]-2-(benzil)-2-propénsav-2-(N,N-dietil-amino)-2-oxoetil-észter előállítás

2,05 g, 5 mmól 2. példa szerinti (E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}-1H-imidazol-5-il}]-2-(benzil)-2-propénsav 10 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatát 0,825 g, 5,51 mmól 2-klór-N,N-dietil-acetamiddal, majd porított kálium-karbonáttal kezeljük. Az elegyet 70 °C-on 7 óra hosszat melegítjük, vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. A vízzel mosott, szárított, bepárolt termék megszilárdul, és dietil-éter/hexán elegyével eldörzsölve 2,04 g, 78% cím szerinti észter keletkezik. Op.: 76–77 °C.

24. Példa

(E)-3-[2-n-Butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}-4-hidroxi-metil-1H-imidazol-5-il}]-2-benzil-2-propénsav előállítás

5 (i) 2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}-4-[(t-butil-dimetil-szilil-oxi)-metil]-1H-imidazol-5-karbaldehid előállítás

Az 1. példa ii) pont szerinti 310 mg, 1 mmól 2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}-4,5-bisz(hidroxi)-metil-1H-imidazol 5 ml metilén-kloriddal készített oldatát 5,2 mg 4-dimetil-amino-piridinnel 1,5 mmól trietil-aminnal és 192 mg, 1,24 mmól t-butil-dimetil-szilil-kloriddal kezeljük. Az elegyet 20 óra hosszat 25 °C-on keverjük, vízzel hígítjuk, a szerves fázist vízzel jól átmoszuk, szárítjuk, bepároljuk, szilikagélén kromatografáljuk, etil-acetát és metanol gradiensevel eluáljuk. 127 mg, 24% bisz-(4,5-t-butil-dimetil-szilil)-éter és 252 mg, 59% 2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}-4-(t-butil-dimetil-szililoxi-metil)-5-(hidroxi-metil)-1H-imidazol keletkezik. 252 mg monoétert 5-karbaldehiddé oxidáljuk mangán-dioxid segítségével az 1. példa iii) pontja szerint, és így 170 mg 2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}-4-[(5-butil-dimetil-szilil-oxi)-metil]-1H-imidazol-5-karbaldehid keletkezik olaj formájában.

25 (ii) (E)-3-[2-n-Butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}-4-[(5-butil-dimetil-szilil-oxi)-metil]-1H-imidazol-5-il}]-2-benzil-2-propénsav-etil-észter előállítás

80 ml tetrahydrofuranba 15,5 mmól hexánban oldott n-butil-lítiumot vezetünk és –78 °C-on argonban hozzáadunk 2,4 ml, 171 mmól diizopropil-amint. 2,7 ml, 15,3 mmól 3-fenil-propánsav-etil-észtert adunk hozzá tisztán 5-6 perc alatt, és az elegyet még 30 percig keverjük –78 °C-on. Egy kanül segítségével 4,29 g, 10,2 mmól 2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}-4-[(t-butil-dimetil-szilil-oxi)-metil]-1H-imidazol-5-karbaldehid 10 ml tetrahydrofuranos oldatát vezetjük bele, és az elegyet még 15 percig keverjük. A reakcióelegyet telített ammónium-kloriddal és dietil-éterrel kirázzuk, és az éteres fázist vízzel mossuk. Szárítjuk, bepároljuk, 7,4 g nyerstermékot kapunk. Ezt szilikagélén kromatografáljuk, és eluálószerként 20–50% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. 5,52 g, 90% izomer-β-hidroxi-észter termék elegy keletkezik. 5,12 g, 8,54 mmól fenti elegy 100 ml metilén-kloridos oldatát 371 mg, 3 mmól 4-dimetil-amino-piridinnel kezeljük, majd 8 ml, 84 mmól ecetsavanhidridet adunk hozzá, és az elegyet szobahőmérsékleten 5 óra hosszat keverjük. Az elegyet vízbe öntjük, 20 percig keverjük, a terméket dietil-éterbe extraháljuk. Az éteres extraktumokat híg sósav-oldattal, vízzel, nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített NaCl-oldattal mossuk. A szárított és bepárolt β-acetoxi-észter termék elegyet közvetlenül használjuk az eliminációs reakcióban. 2,9 g, 4,5 mmól β-acetoxi-észter 60 ml toluolos oldatához 1,7 ml, 10,9 mmól 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ént (DBU) adunk, és az elegyet 24 óra hosszat melegítjük 90 °C-on. A reakcióelegyet 10 ml-re bepároljuk, dietil-éterrel hígítjuk és 14×3 cm-es szilikagél dugón keresztül gyorsan leszűrjük, dietil-éterrel öblítjük és 2,6 g 99% (E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}-4-/t-butil-dimetil-szilil-oxi-metil/-1H-imidazol-5-il}]-2-benzil-2-propénsav-etil-észter ka-

punk. Az ecetsav eliminálásával DBU segítségével túlnyomóan a transz-(E) izomert kapjuk.

(iii) (E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-4-hidroxi-metil-1H-imidazol-5-il]-2-benzil-2-propénsav előállítására 167 mg (E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-4-t-butil-dimetil-szilil-oxi-metil-1H-imidazol-5-il]-2-benzil-2-propénsav-etil-észter 3 ml absz. etanollal készített oldatát részletekben 6 órás intervallumokban 3×1 ml 10%-os nátrium-hidroxid oldattal kezeljük. Egész éjjel keverjük 25 °C-on, majd az elegyet 50 °C-ra melegítjük 4 óra hosszat, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó terméket vízben feloldjuk, pH 5–6-ra savanyítjuk és metilén-kloriddal extraháljuk. Az izolált, szárított, bepárolt terméket metanol/dietil-éter elegyével eldörzsölve 78 mg, 62% cím szerinti vegyület keletkezik, amely bomlás közben 176–179 °C-on olvad.

25. Példa

(E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-2-((3,4-metiléndioxi-fenil)-metil)-2-propénsav előállítására

(i) 3-[2-n-butil-1-(2-klór-fenil)-metil-1H-imidazol-5-il]-3-hidroxi-2-((3,4-metiléndioxi-fenil)-metil)-propénsav-metil-észter előállítására

20 ml tetrahydrofuranba 1,41 ml, 10 mmól diizopropil-amint vezetünk. Az elegyet 0 °C-ra lehűtjük argonban és hozzáadunk 4 ml, 10,08 mmól 2,5 mólos n-butil-lítiumot toluolban oldva. A reakcióelegyet 0 °C-on keverjük fél óra hosszat, majd lehűtjük –78 °C-ra. 2 g, 9,6 mmól 3-(3,4-metiléndioxi-fenil)-propénsav-metil-észtert adunk hozzá 15 ml tetrahydrofuranban oldva, ezt úgy állítjuk elő, hogy 3,4-metiléndioxi-benzaldehidet trimetil-foszfono-acetáttal reagáltatjuk nátrium-hidridben etilén-glikoldimetil-éterben, majd 10%-os palládium csontszén katalizátor jelenlétében katalitikusan hidrogénezzük 3,03 g×10⁵ Pa hidrogénnyomáson etil-acetát oldatban. A kapott elegyet ezután –78 °C-on 1 óra hosszat keverjük, és hozzáadjuk 2,49 g, 9 mmól 2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-karbaldehyd tetrahydrofuranos oldatát. Az elegyet 30 percig keverjük –78 °C-on. A reakciót ammónium-klorid hozzáadásával befagyasztjuk, a terméket etil-acetátra extraháljuk. A bepárolt terméket gyorskromatografáljuk, 6:4 arányú etil-acetát/hexaán

elegyével eluáljuk, 1,33 g, 31% cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában.

(ii) 3-acetoxi-3-[2-n-butil-1-(2-klór-fenil)-metil-1H-imidazol-5-il]-2-((3,4-metiléndioxi-fenil)-metil)-propénsav-metil-észter előállítására

1,33 g, 2,7 mmól 3-[2-n-butil-1-(2-klór-fenil)-metil-1H-imidazol-5-il]-3-hidroxi-2-((3,4-metiléndioxi-fenil)-metil)-propénsav-metil-észter 20 ml metilén-kloridos oldatát 91 mg, 0,9 mmól 4-dimetil-amino-piridinrel és 2,5 ml ecetsavanhidriddel kezeljük, és az elegyet 4 óra hosszat 25 °C-on keverjük. 5 ml víz hozzáadása után az elegyet 1 óra hosszat keverjük, nátrium-hidrogén-karbonát oldattal hígítjuk, és a szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk. 1,36 g, 96% cím szerinti acetoxi-származékot kapunk olaj formájában.

(iii) (E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-2-((3,4-metiléndioxi-fenil)-metil)-2-propénsav-metil-észter előállítására

1,36 g, 2,58 mmól 3-acetoxi-3-[2-n-butil-1-(2-klór-fenil)-metil-1H-imidazol-5-il]-2-((3,4-metiléndioxi-fenil)-metil)-propénsav-metil-észter, 1 ml, 6,48 mmól 1,8-diaza-biciklo-[5,4,0]undec-7-én és 10 ml toluol oldatát 90 °C-on melegítjük 18 óra hosszat argonban. A lehűtött reakcióelegyet dietil-éterrel hígítjuk, az oldatot leszűrjük, a szűrletet bepároljuk. A terméket szilikagélén kromatografáljuk etil-acetát hexános elegyének gradiensevel eluáljuk. 1,1 g, 87% (E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-2-((3,4-metiléndioxi-fenil)-metil)-2-propénsav-metil-észter kapunk alacsonyán olvadó szilárd anyag formájában, melynek NMR-je az észtercsoport és az imidazol-gyűrű transz-helyzetét vagy (E) helyzetet mutat.

(iv) (E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-2-((3,4-metilén-dioxi-fenil)-metil)-2-propénsav előállítására

A cím szerinti vegyületet a fenti módon állítjuk elő az észter lúgos vizes hidrolízisével, és 1,1 g észterből 0,6 g; 51% cím szerinti vegyületet kapunk, amely 160–165 °C-on olvad.

26–29. Példa

A II. táblázatban a 25. példa i–iv) pontja szerint előállított további alkénkarbonsavakat sorolunk fel. A kiindulási anyagokat és a termékeket is a II. táblázat tartalmazza.

II. Táblázat

(VIII) általános képletű vegyületek

Példa száma	Kiindulási vegyületek	Termék		
		R ³	(R ⁵) ^a	Op. °C
26.	(II) általános képletű vegyület	(1) képletű vegyület H	(j) képletű csoport	162–165 °C ^b
27.	(II) általános képletű vegyület	(2) képletű vegyület H	(k) képletű csoport	166–167 °C
28.	(II) általános képletű vegyület	(3) képletű vegyület H	(l) képletű csoport	255 °C (bomlik)
29.	(II) általános képletű vegyület	(4) képletű vegyület Cl	(m) képletű csoport	168–169 °C

a A 25. példa szerinti 4. szintetikus lépés segítségével előállított termék. Az olefin észter tisztítása szűrés esetén kromatografálással szilikagélen történik, etil-acetát és hexán vagy metanol és etil-acetát elegynek eluálószerként történő alkalmazásával.

^b Hidroklorid-só

34. Példa

(E)-3-[2-n-Butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-4-formil-1H-imidazol-5-il]-2-benzil-2-propénsav előállítás

A cím szerinti vegyületeket két lépésben állítjuk elő a 26. példa szerint előállított 3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil-4-(t-butil-dimetil-szilil-oxi)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-benzil-2-propénsav-etil-észter 4-t-butil-dimetil-szililoxi csoportjának híg sósavas hidrolízisével, majd a 4-hidroxi-metil-csoportot mangán-dioxidos oxidációval karbaldehiddé alakítjuk. Op.: 187–188 °C.

35. Példa

(E)-3-[2-n-Butil-1-{{(4-karboxi-2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-benzil-2-propénsav előállítására

16,92 g 0,111 mmól 2-butil-imidazol-5-aldehid (az 1. példa szerinti alkohol mangán-dioxidos oxidálásával állítjuk elő), 21,77 g, 0,145 mmól klór-metil-pivalát és 10,07 g, 0,145 mmól kálium-karbonát 200 ml dimetil-formammiddal készített szuszpenzióját szobahőmérsékleten argonban keverjük 4 napig. A kapott szilárd anyagokat leszűrjük és dietil-éterrel mossuk. Az egyesített szűrleteket dietil-éter és víz között kirázzuk. Az éteres fázist egymásután vízzel és telített NaCl oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 23,6 g 2-n-butil-1-(pivaloil-oximetil)-imidazol-5-aldehidet kapunk.

5,28 g, 0,020 mmól, 4 837 333 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerinti 4-(bróm-metil)-3-klór-benzoészter-etil-észter és 4,45 g, 0,0167 mmól 2-n-butil-1-(pivaloil-oxi-metil)-imidazol-5-aldehid elegyét argonban 100 °C-on melegítjük 188 óra hosszat. Dietil-éterrel ismételtelen eldörzsölve 6,38 g kristályos só keletkezik. Ezt a só 100 ml etil-acetátban szuszpendáljuk és a szuszpenziót fél óra hosszat keverjük 100 ml 5%-os vizes nátrium-karbonáttal. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist etil-acetáttal mossuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepárolva olajat kapunk. Az olajat szilikagélen kromatografáljuk, és etil-acetát és hexán 1:1 arányú elegyével eluáljuk. 1,02 g 2-n-butil-1-[(4-etoxikarbonil-2-klór-fenil)-metil]-imidazol-5-aldehidet kapunk.

2-karboxi-3-fenil-propionsav-etil-észtert kapunk, ha 2-benzil-malonsav-dietil-észtert kálium-hidroxiddal keverünk etanolban, argonban szobahőmérsékleten 12 napig, majd az oldószert vákuumban eltávolítva a terméket tisztítjuk, feloldjuk a maradékot vízben, a vizes fázist vizes sósavval és dietil-éterrel mossuk. Ezt a félsav félésztert toluolban feloldva, az oldatot hozzáadjuk 2-n-butil-1-[(4-toxi-karbonil-2-klór-ben-

zil)-imidazol-5-aldehid és piperidin toluollal képezett visszafolyató hűtő alatt melegített oldatához. 1 órás intervallumokban kétszer adunk hozzá további félsav félésztert, és az oldatot ezután 17 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt. A toluolt lepároljuk, a maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 2:3 arányú elegyét használjuk, a cím szerinti vegyület diészterét kapjuk. Ezt a diésztert etanol és víz 2:1 arányú elegyében 5 ekvivalens kálium-hidroxiddal hidrolizáljuk 18 óra hosszat, és a szokott módon a végtermékké dolgozzuk fel.

36. Példa

(E)-3-[2-n-Butil-1-{{(4-karboxi-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-benzil-2-propénsav előállítás

A 35. példa szerinti eljárással 4-bróm-metil-2-klór-benzoészter-etil-észter helyett 4-(bróm-metil)-benzoészter-etil-észtert használva a cím szerinti vegyületet kapjuk. Op.: 265–267 °C (bomlik).

37. Példa

(E)-3-[2-n-Butil-1-{{(4-fenil-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-benzil-2-propénsav előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1. példa szerint állítjuk elő 4-fenil-benzil-bromidból 2-klór-benzil-bromid helyett. Olvadáspont: 198–200 °C.

38. Példa

(E)-3-[2-n-Butil-1-{{(2-fenil-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-benzil-2-propénsav előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1. példa szerint állítjuk elő 2-fenil-benzil-bromidból 2-klór-benzil-bromid helyett. Olvadáspont: 221–224 °C.

39. Példa

(E)-3-[2-n-Butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-[(3-metoxi-fenil)-metil]-2-propénsav előállítás

A cím szerinti vegyületet a 25. példa szerint állítjuk elő, de a 3-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-propénsav-metil-észter helyett 3-(3-metoxi-fenil)-propénsav-metil-észtert használunk. Op.: 173–174 °C.

40. Példa

(E)-3-[2-n-Butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-[(3,4-dihidroxi-fenil)-metil]-2-propénsav előállítás

A 26. példa szerinti (E)-3-[3-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil-2-propénsavat bór-tribromiddal kezelünk metilén-kloridban, és a cím szerinti vegyületet kapjuk, amely 129–130 °C-on olvad.

41. Példa

(E)-3-[2-n-Butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-[(4-nitro-fenil)-metil]-2-propénsav előállítás

A cím szerinti vegyületet a 25. példa szerint állítjuk elő úgy, hogy (3,4-metilén-dioxi-fenil)-propénsav-me-

til-észter helyett (4-nitro-fenil)-propánsav-metil-észtert használunk. Olvadáspont: 207–208 °C.

42. Példa

(E)-3-[2-n-Butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-[(4-dimetil-amino-fenil)-metil]-2-propénsav előállítás

A cím szerinti vegyületet a 25. példa szerint állítjuk elő úgy, hogy (3,4-metilén-dioxi-fenil)-propánsav-metil-észter helyett (4-dimetil-amino-fenil)-propánsav-metil-észtert használunk. Olvadáspont: 171–172 °C.

43. Példa

(E)-3-[2-n-Butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-[(4-amino-fenil)-metil]-2-propénsav előállítás

A cím szerinti vegyületet a 25. példa szerint állítjuk elő úgy, hogy (3,4-metilén-dioxi-fenil)-propánsav-metil-észter helyett (4-amino-fenil)-propánsav-metil-észtert használunk. Olvadáspont: 191–192 °C.

44. Példa

(E)-3-[22-fenil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-benzil-2-propénsav előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1. példa szerint állítjuk elő, de fenil-bromidot használunk n-butil-jodid helyett. Olvadáspont: 211–213 °C.

Komponensek	Mennyiségek
(E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-[(4-metoxi-fenil)-metil]-2-propénsav	100 mg
magnézium-sztearát	10 mg
laktóz	100 mg

45. Példa

A szacharóz kalcium-szulfát-dihidrátot és az oráisan ható (I) általános képletű vegyületeket összekeverjük és 10%-os zselatin oldattal granuláljuk. A nedves granulátumot szitáljuk, szárítjuk, összekeverjük a keményítőkkel, talkummal és sztearinsavval, ismét szitáljuk és tablettákká préseleljük.

Komponensek	Mennyiségek
(E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-[(4-metoxi-fenil)-metil]-2-propénsav	75 mg
kalcium-szulfát dihidrát	100 mg
szacharóz	15 mg
keményítő	8 mg
talkum	4 mg
sztearinsav	2 mg

46. Példa

50 mg (E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-[(3,4-metilén-dioxi-fenil)-metil]-2-propénsavat 25 ml normális fiziológiai sóoldatban diszpergálunk és injektálható készítményt állítunk elő.

47. Példa

Az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó

topikális szemészeti oldatot állítunk elő úgy, hogy steril körülmények között összekeverjük az egyes komponenseket például az alábbi arányban:

Komponensek	Mennyiségek (mg/ml)
(E)-3-[2-n-butil-1-{{(2-klór-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-[(3,4-dimeto-xi-fenil)-metil]-2-propénsav	1,0
kétértékű nátrium-foszfát	10,4
egyértékű nátrium-foszfát	2,4
klór-butanol	5,0
hidroxi-propanol metil-cellulóz	5,0
steril víz	tetszés szerint 1,0 ml-ig
1,0 N n nátrium-hidroxid	tetszés szerint pH 7,4-ig

48. példa

(E)-3-[2-n-butil-1-{{(4-karboxi-fenil)-metil}}-1H-imidazol-5-il]-2-n-butil-2-propénsav

A cím szerinti vegyületet az 1. példa alapján állítotuk elő. Op.: 263–265 °C (d).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek – ahol
- 25 R¹ jelentése fenil-csoport, mely egy vagy két halogénatommal, trifluormetil- vagy karboxilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy bifenilil-csoport
- R² jelentése 2–7 szénatomos alkil- vagy fenil-csoport
- 30 R³ jelentése hidrogénatom, halogénatom, -CHO, hidroxil- vagy trifluormetilcsoport,
- 35 R⁴ és R⁵ egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, fenil-Y- vagy naftil-Y- csoport, ahol az arilcsoportok szubsztituátlanok vagy egy-három alábbi szubsztituensekkel szubsztituáltak: halogénatom, 1–4 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, -NO₂, -CF₃, 1–4 szénatomos alkil- vagy -NR⁷R⁷ általános képletű csoport, vagy metilén-dioxi- vagy fenoxi-csoport, azzal a kivétellel, hogy R⁴ és R⁵ egyidejűleg nem lehet hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, ha Z vegyértékvonallal, vagy ha R⁴ és R⁵ hidrogénatom, R¹ jelentése 4-karboxi-fenil-csoport, R² jelentése 2–7 szénatomos alkil-csoport, R⁸ hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkil-csoport, akkor Z jelentése metilén-csoporttól eltérő,
- 45 Y jelentése vegyértékvonallal vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, amely egyenes vagy elágazó láncú,
- R⁶ jelentése -Z-COOR⁸
- Z jelentése vegyértékvonallal, vinilcsoport, vagy metilén-csoport, amely adott esetben egy vagy két benzil-csoporttal szubsztituált,
- 50 R⁷ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, és
- R⁸ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 2-di(1–4 szénatomos alkil)-amino-2-oxoetilcsoport, vagy
- 55 R⁵ és R⁶ hidrogénatom, R⁴ jelentése -Z-COOR⁸ és Z jelentése adott esetben egy benzil-csoporttal szubsztituált metilén-csoport –,
- 60 gyógyászati lag elfogadható sóik és geometriai izomerjeik előállítására, azzal jellemezve, hogy

- a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 nem lehet karboxil-helyettesített, R^4 jelentése hidrogénatom, R^6 jelentése $-Z-COOR^8$, ahol R^8 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, egy (II) általános képletű vegyületet – ahol R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fenti, R^1 , azonos R^1 -gyel, azzal az eltéréssel, hogy az R^1 csoporton adott esetben lévő szubsztituens(ek) eltérnek karboxil-csoporttól – egy (1–4 szénatomos alkoxi) $_2P(O)ZCH(R^5)-COO(1-6$ szénatomos alkil) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R^5 jelentése a fenti, bázis jelenlétében, vagy
- b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 nem lehet karboxil-helyettesített, R^6 jelentése 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, egy (III) általános képletű vegyületet – ahol R^2 , R^3 , R^4 , R^5 jelentése a fenti – egy (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol W jelentése klór-, bróm-, fluor- vagy jódatom, trifluorometil-csoport, p értéke 0–2, vagy W jelentése fenilcsoport és ekkor p értéke 1, vagy
- c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 nem lehet karboxil-helyettesített, R^6 jelentése 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, R^4 jelentése hidrogénatom, egy (VI) általános képletű vegyületet, ahol R^2 , R^3 , R^5 jelentése a fenti, valamint R^1 jelentése azonos R^1 jelentésével azzal az eltéréssel, hogy az R^1 jelentésével azzal az eltéréssel, hogy az R^1 csoporton adott esetben lévő szubsztituens(ek) eltér(nek) karboxil-csoporttól, és R^{11} jelentése $-COCH_3$ vagy $-SO_2CH_3$ – egy bázissal reagáltatunk, vagy
- d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 nem lehet karboxil-helyettesített, R^4 jelentése hidrogénatom, egy (II) általános képletű vegyületet – ahol a szubsztituensek jelentése a fenti – egy $CH_2R^5R^6$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk ecetsavanhidridben, bázis jelenlétében, vagy
- e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^4 jelentése hidrogénatom, R^6 jelentése 1–6 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, egy (II) általános képletű vegyület – ahol R^2 , R^3 , és R^4 jelentése a fenti, R^1 azonos R^1 jelentésével, de az adott esetben jelenlévő karboxilcsoport védett – egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk bázis jelenlétében, ahol R^5 jelentése a fenti, és az adott esetben jelenlévő karboxil-védőcsoportot lehasítják, vagy
- f) egy R^3 hidroxil-metil-csoportot és/vagy R^4 , R^5 helyén hidroxil-csoporttal helyettesített fenil-Y- vagy naftil-Y-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy megfelelő védett hidroxil-csoportot tartalmazó vegyületekről a védőcsoportot lehasítjuk, és ezt követően kívánt esetben
- (i) Z helyén metilencsoportot és R^8 helyén 1–6 szénatomos alkil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy kapott (I) általános képletű, R^6 jelentésében 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportot tartalmazó vegyületet redukálunk, majd a kapott vegyületet klór-hangyasav 1–6 szénatomos alkil-észterrel, majd szén-monoxidral reagáltatjuk foszfin ligandum (trifenil-foszfin és palládium-diacetát) jelenlétében, és/vagy
- (ii) Z helyén 1 vagy 2 benzil-csoporttal szubsztituált metilén-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (I) általános képletű vegyületet, ahol Z jelentése metilencsoport, lítiumdialkil-amiddal, majd benzil-halogeniddel reagáltatunk, és/vagy
- (iii) R^6 helyén $-Z-COOH$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy R^6 helyén $-Z-COO(1-6$ szénatomos alkil)-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrolizálunk, vagy/és
- (iv) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására – ahol R^4 jelentése $-ZCOOR^8$ és Z jelentése adott esetben egy benzilcsoporttal helyettesített metilencsoport és R^1 , R^2 , R^3 jelentése a fenti és R^6 és R^5 jelentése hidrogénatom, egy R^4 jelentésében metil- és R^5 jelentésében hidrogénatomot vagy benzilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet átrendezünk, és/vagy
- (v) R^8 helyén 2-di(1–4 szénatomos alkil)-amino-2-oxo-etil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy R^8 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet észterezünk, és/vagy
- (vi) R^3 helyén formilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy R^3 helyén hidroxil-metilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet oxidálunk, és kívánt esetben a kapott vegyületet gyógyászati-lag elfogadható sóvá alakítjuk.
- Elsőbbsége: 1990. 04. 06.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol
- R^1 adott esetben 1–2 klór-, fluoratommal, trifluor-metil-, vagy karboxil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, R^2 jelentése 2–7 szénatomos alkilcsoport, R^3 jelentése hidrogénatom, klór-, fluoratom vagy trifluor-metil-csoport,
- R^4 jelentése hidrogénatom, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,
- R^5 jelentése adott esetben 1–3 klór-, bróm- vagy fluoratommal, nitro-, metoxi-, hidroxil-, trifluor-metil-, $-NR^7R^7$, metil- vagy metilén-dioxi-csoporttal szubsztituált benzil-csoport,
- R^6 jelentése $-COOH$, és az
- R^7 csoportok egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelentenek –
- azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.
- Elsőbbsége: 1990. 04. 06.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás (E) (transz) izomer előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.
- Elsőbbsége: 1990. 04. 06.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás (E)-3-[2-n-butil-1-(2-klór-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-il]-2-benzil-2-propénsav és gyógyászatilag elfogadható sói előállítására *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

Elsőbbsége: 1990. 04. 06.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás

(E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-2-(4-metoxi-fenil)-metil]-2-propén-sav és gyógyászatilag elfogadható sói;

(E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-2-propénsav;

(E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-2-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-metil]-2-propén-sav;

(E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-6-fluor-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-2-benzil-2-propén-sav;

(E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-4-klór-1H-imidazol-5-il]-2-benzil-2-propén-sav;

(E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-metil]-2-propén-sav;

(E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-2-(4-nitro-fenil)-metil]-2-propén-sav;

(E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-2-(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-metil]-2-propén-sav;

(E)-3-[2-n-butil-1-((2-klór-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-2-(4-amino-fenil)-metil]-2-propén-sav;

(E)-3-[2-n-butil-1-((4-karboxi-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-2-benzil-2-propén-sav vagy

(E)-3-[2-n-butil-1-((4-karboxi-fenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-2-n-butil-2-propén-sav

és gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

Elsőbbsége: 1990. 04. 06.

6. Eljárás (E)-3-[2-n-butil-1-(2-klór-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-il]-2-benzil-2-propén-sav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy nátrium-etoxiddal kezelt 2-n-butil-1-(2-klór-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-karbaldehidet 3-fenil-2-foszfono-propionsav-trimetil-észterrel reagáltatunk, majd a kapott észtert hidrolizáljuk.

Elsőbbsége: 1990. 04. 06.

7. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – ahol

R¹ jelentése fenil-csoport, mely egy vagy két halogénatommal, trifluormetil- vagy karboxilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy bifenilil-csoport,

R² jelentése 2–7 szénatomos alkil- vagy fenil-csoport

R³ jelentése hidrogénatom, halogénatom, -CHO, hidroxil-metil- vagy trifluormetil-csoport,

R⁴ és R⁵ egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, fenil-Y- vagy naftil-Y- csoport, ahol az arilcsoportok szubsztituálatlanok vagy egy-három

alábbi szubsztituensekkel szubsztituáltak: halogénatom 1–4 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, -NO₂, CF₃, 1–4 szénatomos alkil- vagy -NR⁷R⁷ általános képletű csoport, vagy metilén-dioxi- vagy fenoxi-csoport, azzal a kivétellel, hogy R⁴ és R⁵ egyidejűleg

60

nem lehet hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, ha Z vegyértékvonal, vagy ha R⁴ és R⁵ hidrogénatom, R¹ jelentése 4-karboxi-fenil-csoport, R² jelentése 2–7 szénatomos alkil-csoport, R⁸ hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkil-csoport, akkor Z jelentése metilén-csoporttól eltérő,

Y jelentése vegyértékvonal vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, amely egyenes vagy elágazó láncú,

R⁶ jelentése -Z-COOR⁸

10 Z jelentése vegyértékvonal, vinilcsoport, vagy metilén-csoport, amely adott esetben egy vagy két benzil-csoporttal szubsztituált,

R⁷ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-csoport, és

15 R⁸ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 2-di(1–4 szénatomos alkil)-amino-2-oxoetilcsoport, vagy

R⁵ és R⁶ hidrogénatom, R⁴ jelentése -Z-COOR⁸ és Z jelentése adott esetben egy benzil-csoporttal szubsztituált metilén-csoport –

vagy gyógyászatilag elfogadható sóját vagy geometriai izomerjét gyógyászatilag elfogadható hordozóval összekeverünk és gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

25 Elsőbbsége: 1990. 04. 06.

8. Eljárás (I) általános képletű vegyületek – ahol

R¹ jelentése fenil-csoport, mely egy vagy két halogénatommal vagy trifluormetil-csoporttal lehet szubsztituálva, vagy bifenilil-csoport

30 R² jelentése 2–7 szénatomos alkil- vagy fenil-csoport

R³ jelentése hidrogénatom, halogénatom, -CHO, hidroxil-metil- vagy trifluormetilcsoport,

R⁴ és R⁵ egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, fenil-Y-, naftil-Y-csoport, ahol

35 az arilcsoportok szubsztituálatlanok vagy egy-három alábbi szubsztituensekkel szubsztituáltak: halogénatom 1–4 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkil- vagy metilén-dioxi-, vagy fenoxi-csoport, azzal a kivétellel, hogy R⁴ és R⁵ egyidejűleg nem lehet hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, ha Z vegyértékvonal,

Y jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R⁶ jelentése -Z-COOR⁸

45 Z jelentése vegyértékvonal, vinilcsoport, vagy metilén-csoport, amely adott esetben egy vagy két benzil-csoporttal szubsztituált, és

R⁸ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 2-di(1–4 szénatomos alkil)-amino-2-oxoetilcsoport, vagy

50 R⁵ és R⁶ hidrogénatom, R⁴ jelentése -Z-COOR⁸ és Z jelentése adott esetben egy benzil-csoporttal szubsztituált metilén-csoport –,

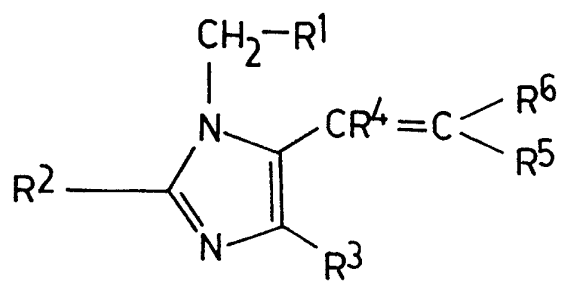
gyógyászatilag elfogadható sóik és geometriai izomerjeik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

55 a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

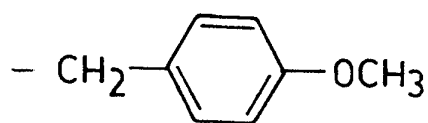
R⁴ jelentése hidrogénatom,

60 R⁶ jelentése -Z-COOR⁸, ahol R⁸ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport,

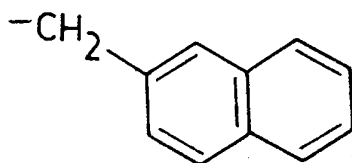
- egy (II) általános képletű vegyületet – ahol R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fenti, R^1 , azonos R^1 -gyel,
– egy (1–4 szénatomos alkoxi) $_2P(O)CH(R^5)-COO(1-6$ szénatomos alkil) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R^5 jelenti a fenti, bázis jelenlétében, vagy
- b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^6 jelentése 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, egy (III) általános képletű vegyületet – ahol R^2 , R^3 , R^4 , R^5 jelentése a fenti – egy (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol W jelentése klór-, bróm-, fluor- vagy jódatom vagy trifluormetil-csoport, p értéke 0–2, vagy W jelentése fenilcsoport, és ekkor p értéke 1, vagy
- c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^6 jelentése 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, R^4 jelentése hidrogénatom, egy (VI) általános képletű vegyületet, ahol R^2 , R^3 , R^5 jelentése a fenti, valamint R^1 jelentése azonos R^1 jelentésével, R^{11} jelentése $-COCH_3$ vagy $-SO_2CH_3$ – egy bázissal reagáltatunk, vagy
- d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^4 jelentése hidrogénatom, egy (II) általános képletű vegyületet – ahol a szubsztituensek jelentése a fenti – egy $CH_2R^5R^6$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk ecetsav-anhidridben, bázis jelenlétében, vagy
- e) egy R^3 helyén hidroximetil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy megfelelő védett hidroxilcsoportot tartalmazó vegyület-ről a védőcsoportot lehasítjuk, és ezt követően kívánt esetben
- (i) Z helyén metilén-csoportot és R^8 helyén 1–6 szénatomos alkil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy kapott (I) általános képletű, R^6 jelentésében 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportot tartalmazó vegyületet redukálunk, majd a kapott vegyületet klór-hangyasav 1–6 szénatomos alkil-észterrel, majd szén-monoxidtal reagáltatjuk foszfin ligandum (trifenil-foszfin és palládium-diacetát) jelenlétében, és/vagy
- (ii) Z helyén 1 vagy 2 benzil-csoporttal szubsztituált metilén-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (I) általános képletű kapott vegyületet, ahol Z jelentése metilén-csoport, lítium-dialkil-amiddel, majd benzil-halogeniddal reagáltatunk, és/vagy
- (iii) R^6 helyén $-Z-COOH$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy R^6 helyén $-Z-COO(1-6$ szénatomos alkil)-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrolizálunk, és/vagy
- (iv) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására – ahol R^4 jelentése $-ZCOOR^8$ és Z jelentése adott esetben egy benzilcsoporttal helyettesített metilén-csoport és R^1 , R^2 , R^3 jelentése a fenti és R^6 és R^5 jelentése hidrogénatom, egy R^4 jelentésében metil- és R^5 jelentésében hidrogénatomot vagy benzil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet átrendezünk, és/vagy
- (v) R^8 helyén 2-di(1–4 szénatomos alkil)-amino-2-oxo-etil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy R^8 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet észterezünk, és/vagy
- (vi) R^3 helyén formilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy R^3 helyén hidroxil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet oxidálunk, és kívánt esetben a kapott vegyületet gyógyszerileg elfogadható sóvá alakítjuk.
- Elsőbbsége: 1989. 06. 14.
9. Eljárás gyógyszerileg készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy egy, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – ahol R^1 jelentése fenil-csoport, mely egy vagy két halogénatommal vagy trifluormetil-csoporttal lehet szubsztituálva, vagy bifenilil-csoport R^2 jelentése 2–7 szénatomos alkil- vagy fenil-csoport R^3 jelentése hidrogénatom, halogénatom, $-CHO$, hidroxil-metil- vagy trifluormetil-csoport R^4 és R^5 egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, fenil-Y- vagy naftil-Y- csoport, ahol az arilcsoportok szubsztituátlanok vagy egy-három alábbi szubsztituensekkel szubsztituáltak: halogénatom 1–4 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkil- vagy metilén-dioxi-, vagy fenoxi-csoport, azzal a kivétellel, hogy R^4 és R^5 egyidejűleg nem lehet hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, ha Z vegyértékvonal,
- Y jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoport, ha Z vegyértékvonal, R^6 jelentése $-Z-COOR^8$, Z jelentése vegyértékvonal, vinilcsoport, vagy metilén-csoport, amely adott esetben egy vagy két benzil-csoporttal szubsztituált, és R^8 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 2-di(1–4 szénatomos alkil)-amino-2-oxo-etilcsoport, vagy R^5 és R^6 hidrogénatom, R^4 jelentése $-Z-COOR^8$ és Z jelentése adott esetben egy benzil-csoporttal szubsztituált metilén-csoport – vagy gyógyszerileg elfogadható sóját vagy geometriai izomerjét gyógyszerileg elfogadható hordozóval összekeverünk és gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.
- Elsőbbsége: 1989. 06. 14.



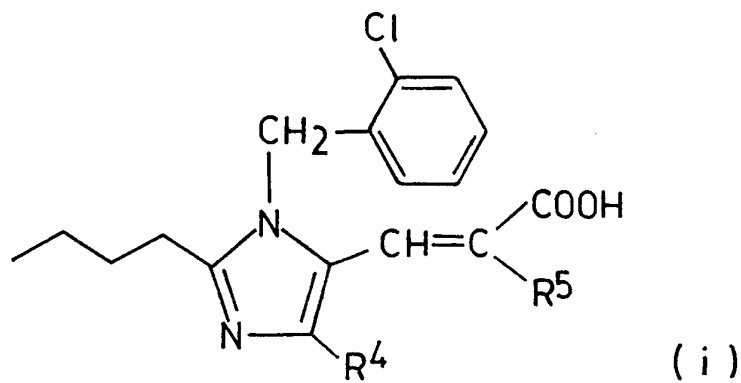
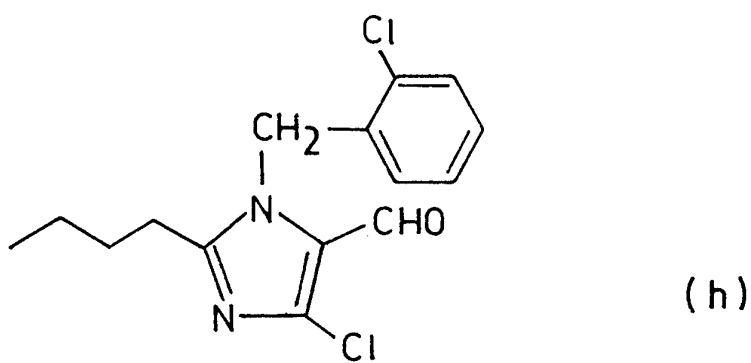
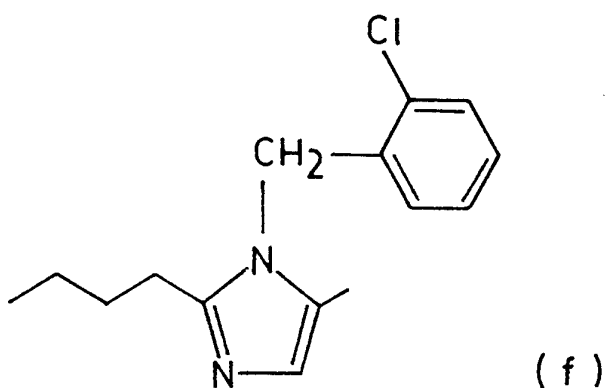
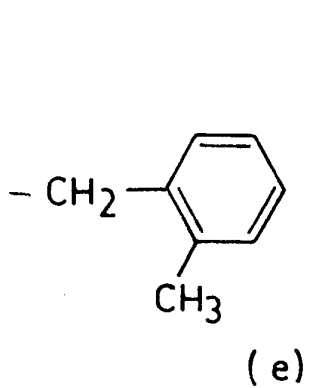
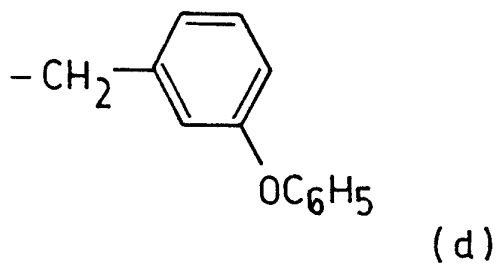
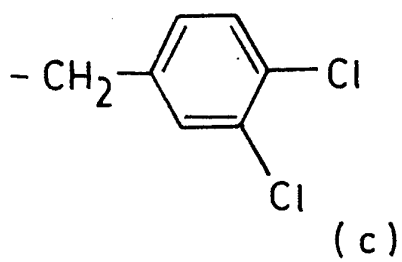
(I)

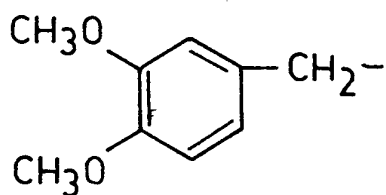


(a)

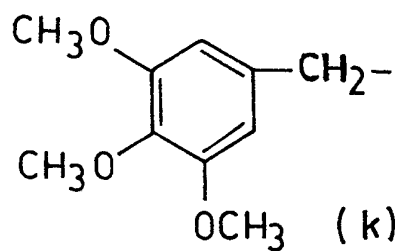


(b)

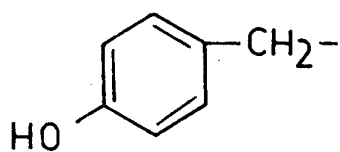




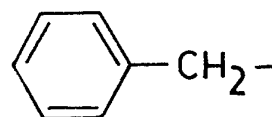
(j)



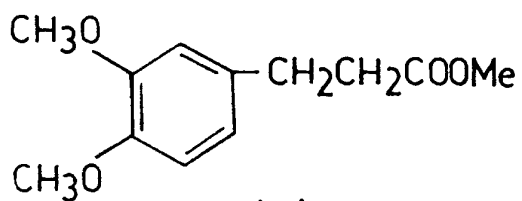
(k)



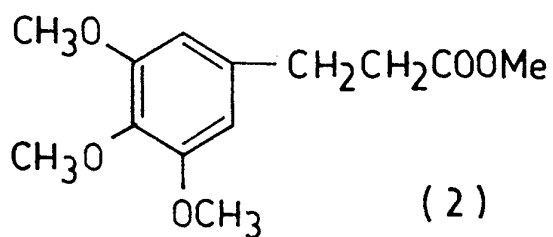
(l)



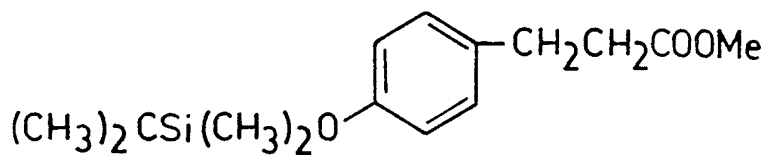
(m)



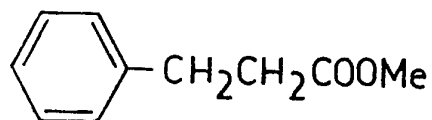
(1)



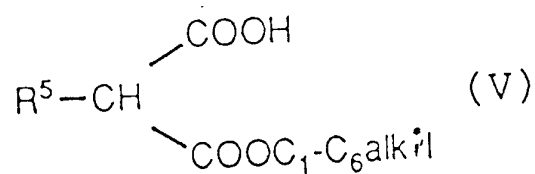
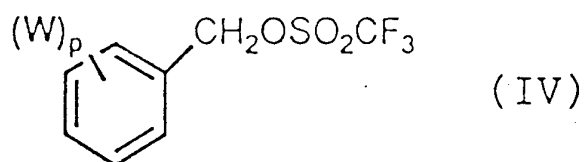
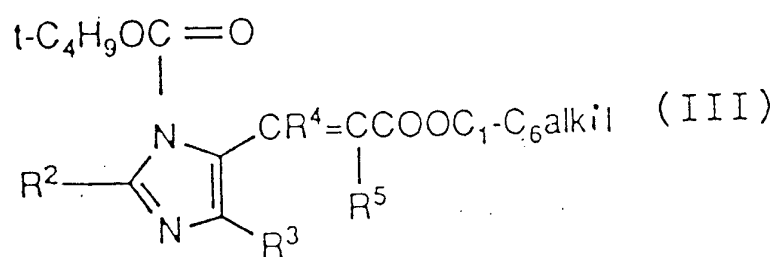
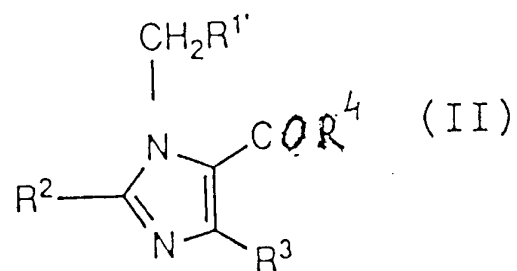
(2)

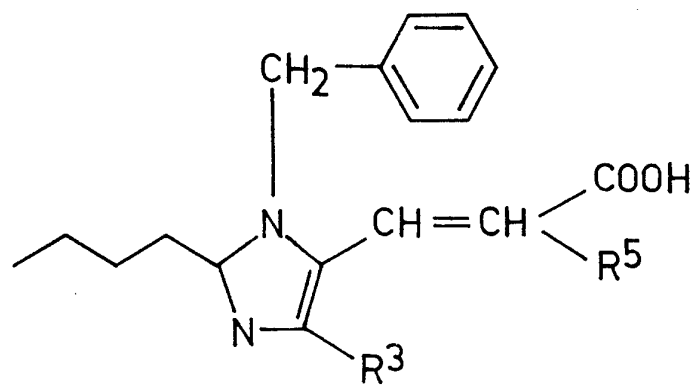
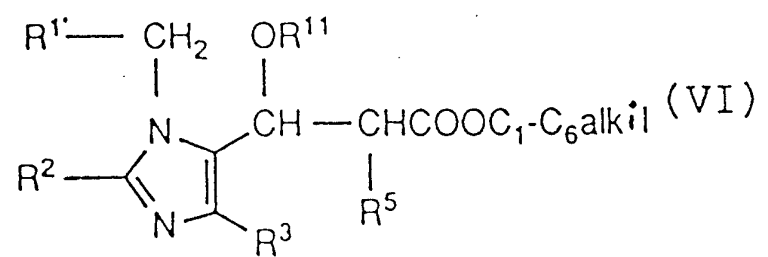


(3)



(4)





(VIII)