



BREVET DE INVENȚIE

(12)

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **148651**

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(22) Data de depozit: **30.10.91**

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(30) Prioritate: **31.10.90/ US /606 631**

(41) Data publicării cererii:

BOPI nr.

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:

30.05.95 BOPI nr. **5/95**

(87) Publicare internațională:
Nr.

(45) Data publicării brevetului:

BOPI nr.

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 4880804; EP 103647

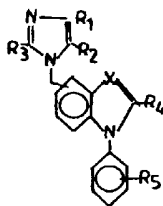
(71) Solicitant: **E.R. Squibb & Sons, Inc, Princeton, New Jersey, US**

(73) Titular: (71)

(72) Inventatori: **Michael A. Poss, US**

(54) Derivați de imidazol, substituiți cu indol și benzimidazol

(57) Rezumat: Invenția se referă la noi derivați de imidazol, substituiți cu indol și benzimidazol cu formula:



în care $R_1, R_2, R_3, R_4,$
 R_5 și X au diferite
semnificații, compuși
care pot fi utilizați

împreună cu un suport acceptabil farmaceutic, în
tratamentul hipertensiunii și al afecțiunilor cardiace
congestive.

Revendicări: 26

RO 109735 B1



Invenția se referă la noi derivați de imidazol substituiți cu indol și benzimidazol, compuși care pot fi utilizați agenți antihipertensivi.

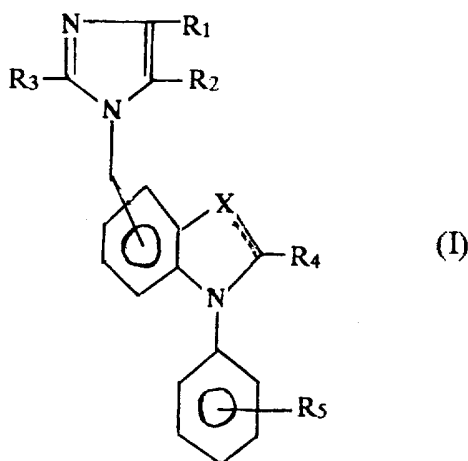
Se cunosc proprietățile hipotensoare ale derivaților de imidazol.

Astfel, se cunosc derivați 5-(4-piridil)-6-(4-fluorfenil)-2,3-dihidroimidazo (2,1b)-triazol, compuși având activitate hipotensoare (RO 77750).

De asemenea, se cunosc derivați ai 5(6)-(3-piridil)-6(5)-fenilimidazol-(2,1b)-dihidrotiazol, compuși având proprietăți analgetice și antiflogostice (EU 000356).

Alți derivați ai imidazolinei mono, di sau trisubstituiți cu radicali alchil, trifluorometil, cian, nitro, amino sau halogen, compuși având proprietăți antihipertensive (Belgia 705944).

Invenția extinde gama derivaților de imidazol substituit cu benzimidazol și indol, cu formula generală (I):



precum și sărurile acceptabile farmaceutic și promedicamentele acestor compuși, în care: -X poate fi -N- sau -C-R4; atunci când X=N, este prezentă totdeauna dubla legătură; -R1 este hidrogen, halogen, -NO₂, haloalchil sau -CN; -R2 este H, CN, alchil cu 1...10 atomi de carbon, alchenil cu 3...10 atomi de carbon, sau aceste grupe substituie cu F: fenilalchenil, în care fragmentul alifatic are 2...6 atomi de carbon; -(CH₂)_m-imidazol-1-il; -(CH₂)_m-1,2,3-triazolil, eventual

substituit cu 1 sau 2 grupe alese dintre: CO₂R₇ sau alchil cu 1...4 atomi de carbon;

-(CH₂)_m-tetrazolil; -(CH₂)_nOR₆;
-(CH₂)_nO $\overset{\text{O}}{\parallel}$ CR₇; -(CH₂)_nSR₈;

5 -CH=CH-(CH₂)_s $\overset{\text{O}}{\parallel}$ CHOR₈;

-CH=CH(CH₂)_s $\overset{\text{O}}{\parallel}$ CR₉; -CR₉;

10 -CH=CH(CH₂)_sO $\overset{\text{O}}{\parallel}$ CR₆;

-(CH₂)_s-CH- $\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}$ -COR₉; -(CH₂)_n $\overset{\text{O}}{\parallel}$ CR₉;
-(CH₂)_nO $\overset{\text{Y}}{\parallel}$ CNHR₁₀; -(CH₂)_nNR₆ $\overset{\text{Y}}{\parallel}$ COR₁₀;

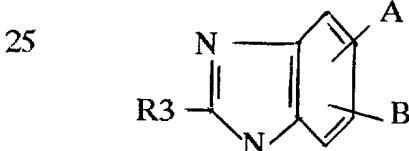
15 -(CH₂)_nNR₆ $\overset{\text{O}}{\parallel}$ CNHR₁₀;

-(CH₂)_nNR₆SO₂R₁₀; -(CH₂)_nNR₆ $\overset{\text{Y}}{\parallel}$ CR₁₀;

20 -(CH₂)_mF; -(CH₂)_mONO₂;

-(CH₂)_mN₃; -(CH₂)_mNO₂; -(CH)-N;

25 sau R₁ și R₂ împreună cu atomii de carbon ai nucleului imidazolic de care sunt legați, pot forma o grupare benzimidazolică de formula:



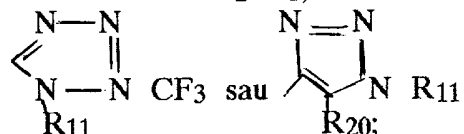
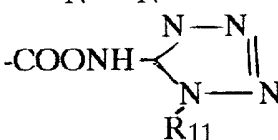
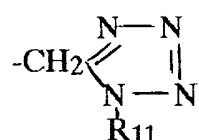
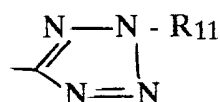
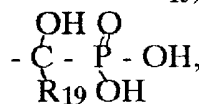
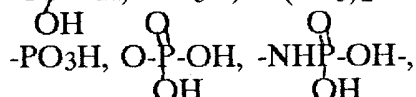
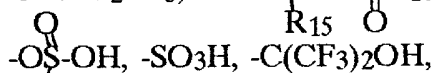
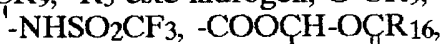
30 în care: A poate fi hidrogen, alchil, C_xF_{2x+1}; C₆F₅, halogen, alcoxi cu 1...6 atomi de carbon, -(CH₂)_xOH, -(CH₂)_x-OC-alchil cu 1...4 atomi de carbon,

-(CH₂)_x-O $\overset{\text{O}}{\parallel}$ CH, -(CH₂)_x-O $\overset{\text{O}}{\parallel}$ CC-alchil

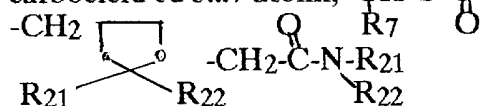
35 cu 1...4 atomi de carbon sau COR₉; iar B poate fi hidrogen, alchil, C_xF_{2x+1}, C₆F₅, halogen sau alcoxi cu 1...6 atomi de carbon; R₃ este alchil cu 2...10 atomi de carbon, alchenil sau alchil cu 3...10 atomi de carbon, sau aceste grupe substituie cu F sau CO₂R₇, cicloalchil cu 3...8 atomi de carbon, cicloalchilalchil cu 4...10 atomi de carbon, cicloalchilalchenil sau cicloalchilalchil cu 5...10 atomi de carbon,

40 -(CH₂)_sZ(CH₂)_mR' (în care: R' este H, alchil cu 1...6 atomi de carbon, cicloalchil, alchenil cu 2...4 atomi de carbon sau alchil cu 2...4 atomi de carbon), eventual, substituit cu F sau CO₂R₇, benzil sau
50 benzil substituit la ciclul fenil cu 1 sau 2

halogeni, alcoxi cu 1...4 atomi de carbon, alchil cu 1...4 atomi de carbon sau nitro; -R₄ și R'₄ sunt aleși în mod independent dintre hidrogen, halogen, haloalchil, alchil, aril, cicloalchil, aralchil, O=CR₉; -R₅ este hidrogen, O=CR₉,

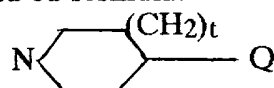


-R₆ este hidrogen, alchil cu 1...6 atomi de carbon, cicloalchil cu 3...6 atomi de carbon, fenil sau benzil; -R₇ este H, alchil sau perfluoralchil cu 1...8 atomi de carbon, cicloalchil cu 3...6 atomi de carbon, fenil sau benzil; -R₈ este H, alchil cu 1...6 atomi de carbon, cicloalchil cu 3...6 atomi de carbon, fenil, benzil, acil cu 1...4 atomi de carbon, fenacil; -R₉ este H, alchil cu 1...6 atomi de carbon, cicloalchil cu 3...6 atomi de carbon, - (CH₂)_pC₆H₅, OR₁₁ sau NR₁₂R₁₃; -R₁₀ este alchil cu 1...6 atomi de carbon sau perfluoralchil cu 1...6 atomi de carbon, 1-adamantil, 1-naftil, 1-(1-naftil)etil sau (CH₂)_pC₆H₅; -R₁₁ este hidrogen, alchil cu 1...6 atomi de carbon, cicloalchil cu 3...6 atomi de carbon, aril, arilalchil, carbociclu cu 5...7 atomi în ciclu, care mai poate avea atașat un carbociclu cu 5...7 atomi, -CH-O-C- R₂₂,

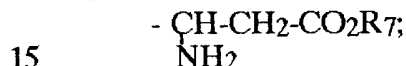


sau -CH₂-C-OR₇,

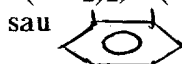
-R₁₂ și R₁₃ sunt în mod independent H, alchil cu 1...4 atomi de carbon, fenil, -metilbenzil, sau pot forma împreună un ciclu cu formula:



10 în care: Q este NR₁₄, O sau CH₂; R₁₅ și R₁₄ sunt independent H, alchil, aril, aralchil sau cicloalchil; -R₁₆ este alchil cu 1...6 atomi de carbon, -NR₁₇R₁₈ sau



15 -R₁₇ și R₁₈ sunt în mod independent H, alchil cu 1...6 atomi de carbon, benzil sau pot forma împreună, atunci când au 3...6 atomi, un ciclu de 4...7 atomi împreună cu atomul de azot de care sunt atașati; R₁₉ este H, alchil cu 1...5 atomi de carbon, fenil; R₂₀ este -CN, -NO₂ sau -CO₂R₇; R₂₁ este hidrogen, alchil, cicloalchil, aril sau arilalchil; R₂₂ este hidrogen, alchil, cicloalchil, aril, arilalchil sau alcoxi; R₂₁ și R₂₂ împreună sunt -(CH₂)₂, -(CH₂)₃, -CH=CH-



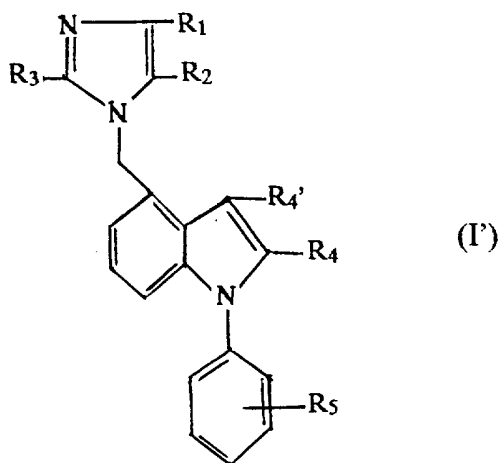
30 Y este O sau S; Z este O, NR₆ sau S; m este 1...5; n este 1...10; p este 0...3; q este 2...3.

Derivați preferați sunt cei în care: R₁ este hidrogen sau halogen; R₂ este -CH₂OH, -CHO sau COOR₁₁; R₃ este alchil cu 2...10 atomi de carbon sau alchenil cu 3...10 atomi de carbon; R₄ este H, sau -COOR₁₁; R₄' este H sau -COOR₁₁; R₅ este orto-tetrazol care poate fi substituit cu R₁₁ sau -COOR₁₁; X este -CHR₄' sau -N; și mai ales în care: R₁ este clor; R₂ este -CH₂OH sau O=C-OR₁₁; R₃ este n-butyl; legarea fragmentului imidazolic se face prin poziția 4 a indolului; X este carbon; există o dublă legătură; R₄ este hidrogen; R₄' este hidrogen; R₅ este orto-tetrazol substituit cu R₁₁.

50 Compuși reprezentativi, conform invenției, sunt: sarea de dilitiu a acidului 5-//2-butyl-5-(hidroximetil)-1H-imida-

zol-1-il/-metil/- 1-(2-carboxifenil)-1H-indol-2-carboxilic; sarea de monolitiu a acidului 2-/5-/2-butil-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il/- metil/-1H-indol-1-il/-benzoic; sarea de monolitiu a acidului 5-/2-butil-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il/metil/-1-fenil-1H-indol-2-carboxilic; sarea de monolitiu a acidului 2-/4-/2-butil-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il/metil/-1H-indol-1-il/-benzoic; sarea de dilitiu a acidului 5-/2-butil-4-clor-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il/metil/-1-/2-(1H-tetrazol-5-il)fenil-2H-indol-2-carboxilic; sarea de monosodiu a esterului etilic al acidului 5-/2-butil-4-clor-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il/metil/-1-/2-(2H-tetrazol-5-il)fenil/1H-indol-2-carboxilic; sarea de monolitiu a 2-butil-4-clor-1-/1-/2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil-1H-indol-4-il/metil/-1H-imidazol-2-metanolului; sarea de monolitiu a 2-butil-4-clor-1-/1-/2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil-1H-benzimidazol-4-il/metil/-1H-imidazol-5-metanolului; sarea de dilitiu a acidului 2-butil-4-clor-1-/1-/2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil-1H-indol-4-il/metil/-1H-imidazol-5-carboxilic.

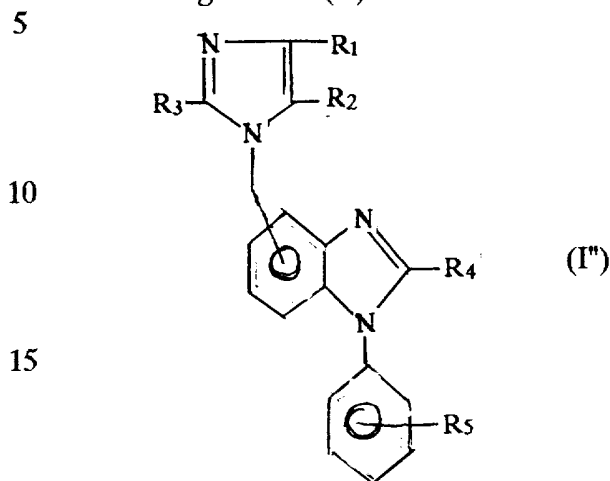
O serie de compuși preferați sunt cei cu formula generală (I'):



în care: R₁...R₅ sunt definiți în revendicare 1 și mai ales cei în care: R₁ este hidrogen, halogen sau haloalchil; R₂ este -CH₂OH, -CHO sau -COOR₁₁; R₃ este alchil cu 2...10 atomi de carbon sau alchenil cu 3...10 atomi de carbon; R₄ este H sau

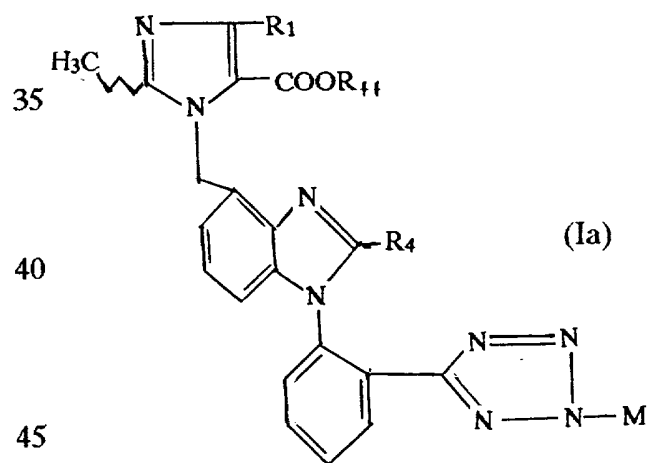
-COOH; R₅ este ortotetrazol care poate fi substituit cu R₁₁ sau -COOR₁₁.

Alți compuși preferați sunt cei cu formula generală (I''):



20 în care: R₁...R₅ sunt definiți în revendicare 1 și mai ales cei în care: R₁ este hidrogen, halogen sau haloalchil; R₂ este -CH₂OH, -CHO sau -COOR₁₁; R₃ este alchil cu 2...10 atomi de carbon, sau alchenil cu 3...10 atomi de carbon; R₄ este hidrogen, halogen (de preferință Br sau F), haloalchil (de preferință CF₃); R₅ este *orto*-tetrazol, care poate fi substituit cu R₁₁ sau -COOR₁₁.

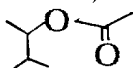
30 De asemenea, sunt preferați compușii cu formula generală (Ia):



45 în care: R₁₁, R₁ și R₄ sunt definiți ca în revendicarea 1, iar M este un metal.

50 Deosebit de importanți sunt compușii cu formula (Ia) în care: R₁ este

Cl; R₁₁ este Li; R₄ este H; iar M este Li; sau R₁ este Cl; R₁₁ este etil; R₄ este H, iar M este Li; sau R₁ este CF₃; R₁₁ este Na; R₄ este H; M este Na; sau R₁ este CF₃; R₁₁ este etil; R₄ este H; M este Li; sau R₁ este -CF₂CF₃; R₁₁ este Li; R₄ este H; M este Li; sau R₁ este -CF₂CF₃; R₁₁ este etil; R₄ este H; M este H; sau R₁ este -CF₂CF₃; R₁₁ este



R₄ este H; M este H; sau R₁ este Cl; R₁₁ este Li; R₄ este CF₃; M este Li.

Derivații, conform invenției, împreună cu un suport acceptabil farmaceutic formează compoziții utilizate pentru tratamentul hipertensiunii și afecțiunilor cardiace congestive și pentru prevenirea hipertrofiei cardiace la specii de mamifere bolnave.

Invenția prezintă avantaje prin aceea că, realizează noi derivați de imidazol, compușii având proprietăți antihipertensive.

Se dau, în continuare, exemple de realizare a invenției.

Exemplul 1. Sarea de dilitiu a acidului 5-/(2-butil-5- (hidroximetil)-1H-imidazolil-1/-metil/-1-(2-carboxifenil)-1H-indol-2-carboxilic

A. *Esterul etilic al acidului 2-/(4-metilfenil)-hidrazon/- propanoic*

para-Tolilhidrazină (1,2024 g; 9,84 mmoli; 1,0 ech.) a fost amestecat la temperatura camerei cu piruvat de etil (1,08 ml; 9,84 mmoli; 1,0 ech.) și site de 3A/3,6 g 300% greutate. După 30 min de reacție, amestecul de reacție a fost filtrat pe sulfat de magneziu, obținându-se compusul A din titlu (2,095 g) care a fost folosit în faza ulterioară a sintezei fără o purificare sau caracterizare prealabilă.

B. *Esterul etilic al acidului 5-metil-1H-indol-2-carboxilic*

Compusul din titlul A (2,095 g; 9,51 mmoli; 1,0 ech.) s-a dizolvat în etanol absolut (9,8 ml; 1M) după care s-a barbotat acid clorhidric gazos până ce nu s-a mai observat material inițial (45 min). Masa de reacție a fost apoi concentrată, dizolvată în acetat de etil, și spălată cu o

soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu. Faza organică a fost apoi uscată pe sulfat de sodiu, filtrată prin sulfat de magneziu și concentrată. Reziduul obținut a fost cromatografiat pe silicagel (60 g) și eluat cu toluen, urmat de amestec cloroform/hexan (1:4), urmat de amestec eter/hexan (2:3) cu obținerea compusului din titlul B/1.

C. *Esterul etilic al acidului 2-brombenzoic*

Acidul 2-brombenzoic (2,0 g; 9,47 mmoli; 1,0 ech.) s-a amestecat cu iodetan (1,60 ml; 19,9 mmoli; 2,0 ech.) și bicarbonat de sodiu (1,68 g; 19,9 mmoli; 2,0 ech.; în dimetilformamidă 10 ml; 1M) și amestecat la temperatura camerei o durată totală de 4 zile. Amestecul de reacție a fost apoi spălat cu apă (20 ml) și extras cu amestec de eter/hexan (1:1; 3 x 20 ml). Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție apoasă 10% de bisulfid de sodiu (20 ml), apă (20 ml) și soluție saturată de clorură de sodiu (20 ml). Apoi, extractele organice au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate pe sulfat de magneziu și apoi concentrate. Reziduul obținut a fost cromatografiat pe silicagel (50 g), apoi eluat cu amestec eter/hexan (1:6) cu obținerea compusului C din titlu (2,17 g).

D. *Esterul etilic al acidului 1-/2-(etoxicarbonil)fenil/-5-metil-1H-indol-2-carboxilic*

Compusul B (603 mg; 2,97 mmoli; 1,0 ech.) a fost amestecat cu compusul C (1,699 g; 7,43 mmoli; 2,6 ech.) și cu oxid cupros /1/424 mg; 2,97 mmoli; 1,0 ech. (în piridină 3,0 ml; 1M) și încălzit timp de 5 h la 130°C. Amestecul de reacție a fost răcit, diluat cu acetat de etil, combinat apoi cu produsul D și filtrat pe celită. Filtratul a fost spălat cu apă (3 x 30 ml), soluție 0,5 N de acid clorhidric și o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (1 x 30 ml). Stratul organic a fost apoi uscat pe sulfat de sodiu, filtrat pe sulfat de magneziu și concentrat. Reziduul obținut a fost cromatografiat pe silicagel (65 g), eluat cu eter/hexan (1:8)

cu obținerea compusului D (1,0246 g).

E. *Esterul etilic al acidului 5-/brommetil-/1-/2- /etoxicarbonil/fenil-/1H-indol-2-carboxilic*

Compusul D (1,0064 g; 2,27 mmoli; 1,0 ech.) s-a combinat cu N- bromsucinimidă (36 I, 4 mg; 2,96 mmoli; 1,0 ech.) și azobis- izobutironitril (20,2 mg; 2% greutate) în tetraclorură de carbon (47,2 ml; 0,06 M) și încălzit timp de 2 h la 80°C. Apoi, amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, filtrat și concentrat. Reziduul obținut s-a cromatografiat pe silicagel (45 g) și eluat cu un amestec de eter/ hexan (1:8), urmat de (1:6), cu formarea compusului E (1,0524 g).

F. *Hidroclorura esterului etilic al acidului pentanimidic*

S-a barbotat acid clorhidric gazos printr-o soluție brută de valerionitril (92 g; 1,08 moli) în etanol absolut (64 ml; 1,08 moli) aflată într-un balon cu fund rotund, răcit la 0°C. Balonul de sticlă s-a cântărit periodic și barbotarea acidului clorhidric s-a continuat până ce a avut loc o creștere de greutate de 39 g (1,08 moli). Amestecul a fost astupat și stocat pentru o perioadă de 6 zile. S-a adăugat apoi eter rece (650 ml) și amestecul s-a păstrat timp de 24 h la -30°C. Solidul rezultat a fost colectat într-o pâlnie Buchner, trecut rapid într-un pahar Berzeulis larg și triturat repede cu eter rece, și colectat din nou într-o pâlnie Buchner. Substanța solidă obținută a fost uscată sub vid, rezultând compusul F din titlu sub forma unui solid alb pulverulent (95 g).

G. *N-butil-4-(hidroximetil)-imidazol*

O bombă de presiune Paar, din oțel inox de capacitate 300 ml, conținând dimerul dihidroxiacetonei (3,0 g; 35 mmoli) s-a răcit într-o baie cu zăpadă carbonică timp de 1 h. În timpul răcirii clapa de închidere a fost menținută prin aplicarea unui vid ușor. Accesoriile pentru închiderea clapei nu au fost răcite pentru a le putea manipula. Când bomba a fost suficient răcită, s-a condensat amoniac lichid într-un balon, cu trei gâturi, de

150 ml, prevăzut cu un condensator cu zăpadă carbonică la -78°C. S-a deschis bomba, devidând, s-a adăugat compusul F (2,1 g; 55 mmoli), după care s-a adăugat rapid amoniacul lichid din balonul de 250 ml (aproximativ 55 ml amoniac). S-a închis bine bomba, s-a îndepărtat din baia de răcire și s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei. Bomba s-a imersat apoi pe jumătate într-o baie de ulei încălzită la 76°C, timp de 3 h, în care timp presiunea a ajuns la 320 psi. S-a pornit apoi încălzirea și s-a lăsat să se răcească bomba la temperatura camerei. Când presiunea a scăzut sub 100 psi, s-a deschis încet supapa de presiune și s-a lăsat să se evapore amoniacul (aceasta contribuie la răcirea bombe). Când presiunea a fost complet echilibrată s-a deschis bomba și conținutul s-a trecut într-un balon obișnuit, folosind acetonitrilul pentru scoaterea conținutului din vas. Amestecul a fost concentrat sub vid, iar reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (1500 g), și eluat cu un amestec de cloroform/ metanol/ hidroxid de amoniu (80:80:1). Frațiunile conținând compusul principal (Rf 0,5) au fost amestecate și concentrate. Reziduul solid a fost cristalizat din acetonitril (800 g) cu obținerea produsului G sub forma unui solid cristalin alb (3,74 g), punct de topire 92...93°C.

H. *2-butil-1H-imidazol-5-carboxaldehydă*

Compusul G (3,0 g; 19,5 mmoli; 1,0 ech.) s-a dizolvat în piridină (100 ml; 0,2 M) și s-a încălzit la 100°C. S-a adăugat apoi oxid de mangan (IV) (20 g; 250 mmoli; 11,0 ech.) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 1 h la 100°C. Amestecul de reacție a fost filtrat și concentrat. Reziduul solid a fost triturat cu eter pentru obținerea compusului H (2,0 g), p.t. 113,5...114,5°C.

I. *Esterul etilic al acidului N-/2-butil-5-formil-1H-imidazolil-1/metil-/1-/2-(etoxicarbonil)fenil-1H-indol-2-carboxilic*

Compusul H (207,4 mg; 1,56 mmoli; 1,1 ech.) s-a dizolvat în tetrahidrofuran

(0,09 ml; 0,44 M) și dimetilformamidă (1,03 ml; 1,5 mmoli) răcit la 0°C și tratat cu potasiu hexametildisilazen (1,90 ml; 1,4 mmoli; 1,1 ech.; 0,75 M) în toluen. Amestecul de reacție s-a amestecat timp de 10 min la 0°C, apoi, încălzit la temperatura camerei, după care s-a adăugat compusul E (535 mg; 1,24 mmoli; 1,0 ech.) în tetrahidrofuran (2,0 ml; 0,6 M). Masa de reacție s-a agitat timp de 4 h, s-a tratat cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu, și extras de trei ori cu acetat de etil. Extractele organice au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate pe sulfat de magneziu și concentrate. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel (20 g), eluat cu amestec toluen/ acetonă (8:1) cu formarea compusului I (517 mg).

J. *Esterul etilic al acidului 5-//2-butil-5-(hidroximetil)-1H-imidazolil-1/metil-1-//2-(etoxicarbonil)fenil-1H-indol-5-carboxilic*

Compusul I (517 mg; 1,03 mmoli; 1,0 ech.) a fost dizolvat în etanol absolut (10,3 ml; 0,1 M), s-a răcit la 0°C, și s-a tratat cu NaOH₄ (38,8 mg, dizolvat în 3,9 ml etanol absolut, 1,03 mmoli; 1,0 ech.). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 20 min, la 0°C, tratat cu acid clorhidric până la pH=4, după care s-a concentrat. Reziduul a fost dizolvat în apă și extras de trei ori cu acetat de etil. Extractele organice au fost uscate cu sulfat de sodiu, filtrate pe sulfat de magneziu și concentrate. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel (20 g) și eluat cu un amestec de cloroform/ metanol/ hidroxid de amoniu (20:1,2:0,05) cu formarea compusului J din titlu (345 mg).

K. *Sarea de dilitiu a acidului 5-//2-butil-5-(hidroximetil)-1H-imidazolil-1/metil-1-(2-carboxifenil)-1H-indol-2-carboxilic*

Compusul J (645 mg; 0,88 mmoli; 1,0 ech.) s-a dizolvat în metanol (5,0 ml; 0,14 mmoli; 1,0 ech.) și s-a tratat cu o soluție apoasă 1N de hidroxid de litiu (3,0 ml; 5,0 mmoli; 7,3 ech.). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 20 min, la temperatura camerei după care s-a concentrat. Rezi-

duul a fost dizolvat în apă și apoi s-a cromatografiat pe HP 20 (20 g), după care a fost eluat cu apă (100 ml), acetonă în apă 1% (120 ml), 3% acetonă în apă (120 ml) și 5% acetonă în apă (120 ml). Masa obținută a fost concentrată la 50 ml și apoi liofilizată. După obținerea spectrelor RMN de carbon și de hidrogen, amestecul a fost dizolvat în apă, filtrat printr-o membrană de policarbonat și liofilizat cu obținerea produsului din titlu (77,4 mg).

Exemplul 2. *Sarea de litiu a acidului 2-//5-//2-butil-5-(hidroximetil)-1H-imidazolil-1/metil-1H-imidazolil-1-benzoic*

A. *Esterul etilic al acidului 2-(5-metil-1H-indolil-1)benzoic*

Se amestecă 5-metilindol (730,4 mg; 3,57 mmoli; 1,0 ech.) cu compusul obținut la C exemplul 1 (3,189 g; 13,9 mmoli; 2,5 ech.) și cu oxid cupros II (797 mg; 5,57 mmoli; 1,0 ech.) în piridină (5,6 ml; 1 M). Masa de reacție a fost încălzită timp de 3 h la 120°C, apoi răcită la temperatura camerei, diluată cu acetat de etil și filtrată prin celită. Filtratul a fost spălat de două ori cu apă, de două ori cu soluție apoasă 1M de acid clorhidric și o dată cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu. Faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, filtrată pe sulfat de magneziu și concentrată. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel (50 g) și eluat cu un amestec de hexan/ eter la un raport de 40:1, apoi cu altul 20:1, cu obținerea a 849 mg de compus A.

B. *Esterul etilic al acidului 2-//5-(sau 8,J-di)brom-5-(brommetil)-1H-indol-1-benzoic*

Compusul B (841,7 mg; 3,99 mmoli; 1,0 ech.) a fost reacționat cu N-bromsuccinimidă (1,074 g; 6,04 mmoli; 2,02 ech.) și azobisisobutironitril (25,0 mg; 3% greutate) în tetraclorură de carbon (49,8 ml; 0,06 M), după care masa de reacție a fost încălzită la 80°C, timp de 2 h. Reziduul a fost dizolvat în cloroform (5 ml) și eter/ hexan (1:1; 50 ml), filtrat și concentrat. Produsul a fost cromatografiat pe silicagel (5,0 g) și apoi eluat

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

cu eter/ hexan (1:30, urmat de 1:15), cu obținerea a 747,7 mg de amestec de derivați *di*-bromură și *tri*-bromură a compusului B.

E. *Esterul etilic al acidului 2-/4-(sau 4-di)brom-5- (brommetil)-1H-indolil-1/benzoic*

C. *Esterul etilic al acidului 2-/3-(sau 2,3-di)brom-5-//2- butil-5-formil-1H-imidazolil-1/metil-1H-indolil-1/benzoic*

Compusul H din exemplul 1 (273,7 mg; 1,80 mmoli; 1,15 ech.) a fost dizolvat în tetrahidrofuran (3,00 ml; 0,48 M) și dimetilformamidă (1,30 ml; 1,4 M), apoi răcit la 0°C și trata cu hexametildisilazan potasiu (2,46 ml; 1,96 mmoli; 1,4 ech., 0,7 M în toluen). Amestecul de reacție a fost încălzit pentru 15 min la temperatura camerei, apoi răcit la 0°C, după care amestecul de compuși B (607,1 mg; 1,56 mmoli; 1,0 ech. s-a dizolvat în tetrahidrofuran 1,56 ml; 1 M). Baia de gheață a fost lăsată să se topească și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite o durată totală de trei zile. Masa de reacție a fost tratată cu o soluție apoasă de clorură de amoniu (15 ml) și apoi extrasă cu acetat de etil (3 x 12 ml). Fazele organice au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate apoi pe sulfat de magneziu și concentrate. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel (53 g) din care a fost eluat un amestec toluen/ acetona (1:1, urmată de amestecul 10:1) cu formarea de 469,2 mg de amestec de mono- și dibromură a compusului C.

D. *Esterul etilic al acidului 2-/5-(sau 2,8-di)brom-5-//butil- 2-(hidroximetil)-1H-imidazolil-1/metil-1H-indolil-1/benzoic*

Amestecul C (449,2 g; 1,08 mmoli; 1,0 ech.) a fost dizolvat în etanol absolut (10,2 ml; 0,1 M) și apoi tratat la temperatura camerei cu NaSO₄ (36,6 mg; dizolvați în 3,9 ml etanol absolut, 1,0 mmoli; 1,0 ech.). Amestecul a fost agitat timp de 1 h la temperatura camerei, apoi, tratat cu o soluție 1M de acid clorhidric până la reacție acidă, după care a fost concentrat. Reziduul a fost dizolvat în

apă și extras de trei ori cu acetat de etil. Fazele organice s-au uscat pe sulfat de sodiu, au fost filtrate pe sulfat de magneziu și concentrate. Reziduul obținut a fost cromatografiat pe silicagel (15 g) din care a fost eluat cu un amestec de cloroform/ metanol/ hidroxid de amoniu (3,0:0,8:0,07, apoi cu altul de 30:8:0,08 și apoi cu altul de 30:2:0,05), obținându-se 486,1 mg de amestec de monobrom și dibrom derivat al compusului D.

E. *Esterul etilic al acidului 2-/5-//2-butil-6-(hidroximetil)- 1H-imidazolil-1/metil-1H-indolil-1/benzoic*

Compusul D (410 mg; 0,832 mmoli; 1,0 ech.) a fost reacționat cu trietilamină (0,24 ml; 2,47 mmoli; 3,0 ech.) și cu hidroxid de paladiu cu cărbune (84 mg; 20% greutate) în alcool etilic absolut (18,4 ml; 0,05 M), după care a fost plasat sub o atmosferă de hidrogen la temperatura camerei, timp de 45 min. Apoi, amestecul a fost diluat cu etanol filtrat prin celuloză regenerată și concentrat. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel (10 g) din care a fost eluat cu amestec hexan/ acetona/ hidroxid de amoniu (10:10:0,05, urmat de altul 20:20:0,02 și apoi cu ultimul 10:20:0,05), obținându-se compusul E (231,3 mg).

F. *Sarea monolitiu a acidului 2-/5-//2-butil-5-(hidroximetil)- 1H-imidazolil-1-1H-indolil-1/benzoic*

Compusul E (252,7 mg; 0,586 mmoli; 1,0 ech.) a fost dizolvat în metanol (1,0 ml; 0,6 M) și apoi tratat cu o soluție apoasă 1M de hidroxid de litiu (1,0 ml; 1,0 mmoli; 1,7 ech.). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 zile și apoi concentrat. Reziduul rezultat a fost dizolvat în apă și cromatografiat pe HF-20, după care a fost eluat cu apă (180 ml), acetona în apă (75 ml), 5% acetona în apă (75 ml) și 10% acetona în apă (100 ml). Produsul a fost concentrat la un volum de 60 ml și apoi liofilizat. După obținerea spectrelor de carbon și hidrogen ale produsului, acesta a fost dizolvat în apă (20 ml), filtrat prin membrană de policarbonat și din nou

liofilizat cu obținerea a 184,1 g produs final.

Exemplul 3. Sarea de monolitiu a acidului 5-||2-butil-5- (hidroximetil)-1H-imidazolil-1/metil-1-fenil-1H-indol-1- carboxilic

A. Esterul etilic al acidului 5-metil-1-fenil-2-carboxilic

Indolul B din exemplul 1 (1,015 g; 5,0 mmoli; 1,0 ech.) împreună cu brombenzen (1,32 ml; 18,8 mmoli; 2,5 ech.) au fost dizolvați în piridină (5 ml; 1 M) și tratate cu oxid cupros II, (718 mg; 5,0 mmoli; 1,0 ech.). Amestecul a fost apoi încălzit la 130°C, pentru o durată de 5 1/2 h. După 2 1/2 h s-a mai adăugat suplimentar oxid cupros (215 mg) și brombenzen (0,4 ml). După răcire, amestecul a fost diluat cu acetat de etil și filtrat pe celită. Filtratul a fost spălat cu apă (3 x 50 ml), acid clorhidric 0,1 M (2 x 50 ml) și cu o soluție saturată de bicarbonat de sodiu (50 ml), uscat pe sulfat de magneziu anhidru și concentrat la vid. Reziduul brun a fost cromatografiat pe silicagel și apoi eluat cu 10% eter în hexan cu obținerea compusului A (1,107 g). TLC: R_f este 0,48, silicagel, eter/ hexan (1:3).

B. Esterul etilic al acidului 5-(brommetil)-1-fenil-1H-indol- 1-carboxilic

Un amestec format din compusul A (1,103 g; 1,96 mmoli; 1,0 ech.), N-bromsuccinimidă (736 mg; 4,08 mmoli; 1,0 ech.) și azobisisobutironitril (22 mg; 2% greutate) în tetraclorură de carbon (40 ml; 0,1 M) a fost încălzit pe o baie de ulei la 80...90°C, timp de 75 min. În continuare, masa de reacție a fost răcită la 0°C. Partea solidă a fost reținută prin filtrare și spălată cu tetraclorură de carbon rece. Filtratul a fost introdus la uscare sub vid. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel și eluat cu 10% eter în hexan cu obținerea compusului B (272mg). TLC: P_f este 0,42, silicagel, eter/ hexan 1:3.

C. Esterul etilic al acidului 5-||2-butil-5-formil-1H- imidazolil-1/metil-1-fenil-1H-indol-1-carboxilic

Imidazol aldehida H din exemplul 1

(106 mg; 0,62 mmoli; 1,15 ech.) a fost dizolvată în tetrahidrofuran (1,54 ml) și dimetilformamidă (0,48 ml; 0,5 M), sub o atmosferă de argon inertă. Soluția a fost răcită pe o baie de gheață și i s-a adăugat, în picături, o soluție de hexanmetildisilazan de potasiu (0,7 N în toluen, 1,05 ml; 0,75 mmoli; 1 ech.). Baia de răcire a fost îndepărtată și amestecul de reacție a fost agitat 20 min. După o nouă răcire în baia de gheață, a fost adăugată o soluție de compus M (215 mg; 0,5 mmoli; 1,0 ech.) în tetrahidrofuran (1 ml), iar amestecul a fost lăsat să se încălzească treptat la temperatura camerei și lăsat sub agitare peste noapte. Amestecul de reacție a fost tratat cu soluție saturată de clorură de amoniu. Produsul a fost extras cu acetat de etil (3x 50 ml). Extractele puse la un loc au fost uscate pe sulfat de magneziu anhidru și desolventate sub vid. Produsul rămas a fost cromatografiat pe silicagel și eluat cu amestecuri de acetonă/ toluen (1:15, urmat de 1:12, urmat de 1:10) cu obținerea compusului C. TLC: E_f este de 0,30, silicagel, acetonă/ toluen 1:4.

D. Esterul etilic al acidului 5-||2-butil-5- (hidroximetil)-1- imidazolil-1/-1-fenil-1H-indol-2-carboxilic

Compusul C (251 mg; 0,58 mmoli; 1,0 ech.) a fost dizolvat în etanol (5,8 ml; 0,1 M) și tratat cu o soluție de borohidru de sodiu (29 mg; 0,58 mmoli; 1,0 ech.) în etanol (1 ml). După 75 min, masa de reacție a fost tratată cu o soluție 1 N de acid clorhidric până la pH=4. Solventul a fost îndepărtat sub vid. S-a adăugat apă și apoi soluția a fost alcanilizată adăugând bicarbonat de sodiu solid. Produsul a fost extras cu acetat de etil (3 x 20 ml), uscat pe sulfat de magneziu anhidru și desolventat la vid. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel de unde a fost apoi eluat cu amestec hexan/ acetonă inițial (1:1, urmat apoi de 1:2), care conține 0,05% hidroxid de amoniu, cu obținerea compusului D (210 mg). TLC: E_f este de 0,31, silicagel, hexan/ acetonă (1:2) și hidroxid de amoniu.

E. Sarea monolitiu a acidului 5-*1/2*-butil-5-(hidroximetil)-1*H*-imidazolil-1/*metil*-1-fenil-1*H*-indol-2-carboxilic

Compusul D (218 mg; 0,507 mmoli; 1,0 ech.) s-a dizolvat în metanol (2+5 ml) și i s-a adăugat o soluție de hidroxid de litiu 1*N*, care a condus la formarea unui precipitat. Masa a fost lăsată să se amestece peste noapte la temperatura camerei. Solventul a fost îndepărtat prin vidare. Reziduul a fost stabilizat cu apă și trecut printr-o coloană umplută cu HP-20 (20 ml). Coloana a fost eluată cu apă cu 250 ml, până ce eluatul a fost neutru, după care a fost eluată cu cantități crescânde de acetonă în apă (100 ml 8%; 100 ml 10% și 100 ml 15%). Produsul a fost eluat cu 10% acetonă. Frațiunile au fost combinate la un loc și concentrate sub vid până la un volum mic. După liofilizare, produsul a fost folosit pentru obținerea spectrelor RMN, recuperat, dizolvat în apă, trecut printr-o membrană de policarbonat și reliofilizat cu obținerea compusului din titlu (164 mg).

Exemplul 4. Sarea de monolitiu a acidului 2-*1/4*-*1/2*-butil-5-(hidroximetil)-1*H*-imidazolil-1-*metil*-1*H*-indolil-1/*benzoic*

A. 2-*1/2*-(2-etil-8-nitrofenil)etiliden/*hidrazincarboxamida*

5-nitro-8-xilen (1,77 ml; 16,25 mmoli; 1,0 ech.) s-au combinat cu dimetilformamida dimetilacetal (2,11 ml; 15,50 mmoli; 1,2 ech.), dimetilformamida (7,35 ml; 1,9 M) și pirolidonă (1,38 ml; 15,38 mmoli; 1,3 ech.) și s-au încălzit la 110°C, timp de 8 h. Amestecul de reacție a fost apoi răcit la temperatura camerei și concentrat. Reziduul s-a dizolvat în dimetilformamidă (7,35 ml; 1,8 M) și tratat la temperatura camerei cu o soluție de hidroclorură-semicarbazidă (1,58 g; 13,88 mmoli) în acid clorhidric concentrat (1,2 ml; 14,53 mmoli; 1,1 ech.) și apă (16,5 ml; 0,8 M). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min, răcit la 0°C și apoi filtrat. Precipitatul a fost spălat cu apă (30 ml), etanol rece (15 ml) și eter etilic (25 ml), uscat sub

vid și se obține produsul A (8,44 g).

B. 4-*metil*-1*H*-indol

Compusul A (206,6 mg; 0,675 mmoli; 1,0 ech.) a fost amestecat cu etanol (1,75 ml; 0,5 M) și paladiu 10% pe cărbune (41,3 mg; 80% greutate) și pus într-un reactor vibrator Paar sub presiune de hidrogen (60 psi) pentru 5 h. Amestecul de reacție a fost diluat cu metanol, filtrat prin celuloză regenerată și concentrat. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel Merk (50 g) și eluat cu cloroform/hexan (4:1, urmat de 3:1) cu obținerea compusului B (107,7 mg).

C. 2-*1/2*-*metil*-1*H*-indolil-1

Esterul etilic al acidului 2-(4-*metil*-1*H*-indolil-1)*benzoic*

Compusul B (100,5 mg; 0,774 mmoli; 1,0 ech.) a fost amestecat cu *orto*-brommetil-benzoat (443 mg; 1,93 mmoli; 0,5 ech.) ca produsul C preparat în exemplul 1 și oxid cupros \bar{I} , (133,9 mg; 0,928 mmoli; 2,5 ech.) în piridină (0,77 ml; 1 M) și încălzit la 130°C, timp de 2 h. Apoi, amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu acetat de etil și filtrat pe celită. Filtratul a fost spălat de două ori cu apă, de două ori cu soluție de acid clorhidric 1*N* și o dată cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu. Apoi, soluția a fost uscată pe sulfat de sodiu, filtrată pe sulfat de magneziu și apoi concentrată. Reziduul obținut a fost cromatografiat pe silicagel Merk (10 g) și eluat cu amestec toluen/hexan (1:2), urmat eter/hexan (1:10). Apoi, produsul a fost cromatografiat din nou pe silicagel Merk (10 g) și eluat cu eter/hexan (1:60, urmat de 1:10) cu obținerea compusului C (154 mg).

D. Esterul etilic al acidului 2-*1/3*-(sau 2,3-*di*(brom-1- brommetil)-1*H*-indolil-1-*benzoic*

Compusul C (146,8 mg; 0,536 mmoli; 1,0 ech.) a fost amestecat cu *N*-bromsuccinimida (185,9 mg; 1,08 mmoli; 2,02 ech.) și azobisisobutironitril (4,4 mg; 3% greutate, *Chemical Dynamics Corp.*) în tetraclorură de carbon (2,3 ml; 0,03 M) și apoi încălzit pentru 30 min, la

60°C. După acest timp, o picătură din amestecul de reacție, dă reacție negativă la amidon-iodură de potasiu. Amestecul de reacție a fost apoi răcit la 0°C, filtrat și concentrat. Reziduul a fost apoi cromatografiat pe silicagel Merk (10 g) și eluat cu eter/ hexan (1:40, urmat de 1:10) cu obținerea compusului D (112,7 mg) sub forma unui amestec de di- și tribrom derivat.

E. *Esterul etilic al acidului 2-/3-(sau 2,3-di)brom-4-//2-butil-5-formil-1H-imidazolil-1/metil-1H-indolil-1/benzoic*

Compusul D (112,7 mg; 0,258 mmoli; 1,0 ech.) a fost amestecat cu substanță H obținută în exemplul 1 (43,2 mg; 0,284 mmoli; 1,1 ech.) și dizolvat în *t*-butanol (0,59 ml; 0,5 M) și tetrahidrofuran (0,26 ml; 1 M). În continuare, soluția a fost tratată cu *t*-butoxid de potasiu (36,5 mg; 0,309 mmoli; 1,2 ech.) și amestecată timp de 4 h la temperatura camerei. S-a mai adăugat *t*-butanol (0,26 ml) și amestecul de reacție s-a încălzit la 60°C, pentru 30 min. Soluția a fost răcită la temperatura camerei, tratarea cu o soluție saturată de clorură de amoniu și apă, și extrasă de trei ori cu acetat de etil. Extractele organice au fost uscate pe sulfat de sodiu, apoi filtrate pe sulfat de magneziu și concentrate. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel Merk (5 g) și apoi eluat cu un amestec de toluen/ acetona (12:1) cu obținerea produsului E (126 mg).

F. *Esterul 1 etilic al acidului 2-/3-(sau 2,3-di)brom-4-//butil-5-(hidroximetil)-1H-imidazolil-1/metil-1H-indolil-1/benzoic*

Compusul E (123,3 mg; 0,242 mmoli; 1,0 ech.) a fost dizolvat în etanol (2,4 ml; 0,1 M) și apoi tratat la temperatura camerei cu borohidru de sodiu (9,2 mg; 0,242 mmoli; 1,0 ech.) dizolvată în metanol (0,92 ml). Amestecul de reacție a fost amestecat timp de 1 h la temperatura camerei, și apoi tratat cu o soluție apoasă 1 N de acid clorhidric și apoi concentrată. S-a adăugat apoi o soluție apoasă saturată de bicarbonat și amestecul apos a fost de trei ori extras cu acetat de etil. Filtratul

organic a fost filtrat pe sulfat de magneziu și apoi concentrat. Reziduul solid a fost cromatografiat pe silicagel Merk (5 g) și apoi eluat cu amestec cloroform/metanol/hidroxid de amoniu (30:0,8:0,05) cu obținerea compusului F (135,2 mg).

G. *Esterul etilic al acidului 2-//4-//2-butil-5-(hidroximetil)-1H-imidazolil-1/metil-1H-indolil-1/benzoic*

Compusul F (117,4 mg; 0,230 mmoli; 1,0 ech.) a fost tratat cu hidroxid de paladiu pe cărbune (23,5 mg; 20% greutate), trietanolamină (0,10 ml; 0,690 mmoli; 3,0 ech.) și etanol (4,6 ml; 0,05 M) și așezat sub o atmosferă de hidrogen, pentru 45 min. Apoi, amestecul de reacție a fost diluat cu etanol, filtrat prin celuloză regenerată și apoi concentrat. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel Merk (5 g), din care a fost eluat cu amestec cloroform/metanol/hidroxid de amoniu (30:0,7:0,05) cu obținerea compusului G (65,2 mg).

H. *Sarea de monolitiu a acidului 2-//4-//2-butil-5-(hidroximetil)-1H-imidazolil-1/metil-1H-indolil-1/benzoic*

Compusul G (65,2 mg; 0,151 mmoli; 1,0 ech.) a fost dizolvat în metanol (1 ml) și soluție apoasă 1 N de hidroxid de litiu (1 ml). Amestecul de reacție a fost amestecat timp de trei zile la temperatura camerei și apoi concentrat. Reziduul a fost cromatografiat pe rășină HP-20 (10 g) din care apoi a fost eluat cu apă (100 ml) și succesiv cu 5% acetona în apă (80 ml), 10% acetona în apă (80 ml), 20% acetona în apă (80 ml) și 35% acetona în apă (80 ml). Produsul dorit a fost eluat între 10 și 35% acetona în apă. Soluțiile au fost concentrate la un volum de circa 25 ml și liofilizate. După obținerea spectrelor RMN, produsul a fost dizolvat în apă (15 ml), filtrat prin membrană de policarbonat și apoi liofilizat cu obținerea compusului H (64,7 mg).

Exemplul 5. *Sarea de dilitiu a acidului 5-//2-butil-4-4-clor-5-(hidroximetil)-1H-imidazolil-1/metil-1-//2-(1H-tetrazolil-5)-fenil-2H-indol-2-carboxilic*

A. *Esterul etilic al acidului 1-(2-cianofenil)-5-metil-1H-indol-2-carboxilic*

Un amestec de compus B din exemplul 1 (2,027 g; 9,975 mmoli; 1,0 ech.) preparat după descrierea din exemplul 1 partea B, carbonat de potasiu praf (2,76 g; 19,95 mmoli; 2,0 ech.), 2-fluorbenzonitril (2,71 ml; 24,9 mmoli; 2,5 ech.) și 18-coroană-6 (26,3 mg; 0,99 mmoli; 0,1 ech.) în dime-tilformamidă (20 ml; 0,5 M) a fost încălzit pe o baie de ulei la $150 \pm 5^\circ\text{C}$, sub agitare. După 3 1/2 h a mai fost adăugat 2-fluorbenzonitril (1,1 ml; 9,975 mmoli; 1,0 ech.), iar după 18 h s-a mai adăugat 18-coroană-6 (263 mg; 0,1 ech.). După încălzire timp de 28 h, amestecul a fost răcit, apoi diluat cu apă și extras cu eter/hexan 1:1 (3 x 100 ml). Extractele reunite au fost spălate odată cu apă și o dată cu o soluție saturată de clorură de sodiu, uscată pe sulfat de magneziu anhidru și desolventate sub vid. Produsul a fost cromatografiat pe silicagel (100 g), eluați apoi produșii ușor eliberabili cu amestec toluen/hexan (2:1), iar apoi, produsul dorit a fost eluat cu toluen, obținându-se produsul A (1,88 g). TLC: R_f este de 0,41, silicagel, 5% acetat de etil în toluen, UV.

B. *Esterul 1 etilic al acidului 5-(brommetil)-1-(2-cianfenil)-1H-indol-2-carboxilic*

Compusul A (1,881 g; 6,17 mmoli; 1,0 ech.) a fost dizolvat în tetraclorură de carbon (62 ml; 0,1 M) și apoi tratat cu N-bromsuccinimidă (1,13 g; 6,36 mmoli; 1,03 ech.) și azobisisobutironitril (38 mg; 2% greutate, *Chemical Dynamic Corp.*). Amestecul de reacție a fost încălzit timp de 5 h la reflux. După acest timp, o picătură de masă de reacție, dă reacție negativă la testul iodurii de potasiu cu amidon. După răcire, într-o baie de gheață, faza solidă a fost separată prin filtrare, apoi spălată cu tetraclorură de carbon rece. Filtratul a fost uscat sub vid. Produsul rămas a fost cromatografiat pe silicagel (180 g). Produsele ușor eluabile au fost separate cu 5% acetonă în hexan. Iar produsul dorit a fost eluat cu 10% acetonă în hexan cu obținerea compusului

B (1,54 g). TLC: R_f este de 0,29 silicagel, 20% acetonă în hexan, UV.

C. *2-butil-4-clor-5-formilimidazol*

Soluția compusului G din exemplul 1 (6,15 g; 39,9 mmoli) într-un amestec de etanol absolut (40 ml) și tetrahydrofuran (80 ml) a fost răcită pe o baie cu gheață. La soluția rece a fost adăugată N-clorsuccinimidă (5,9 g; 44,4 mmoli) în porții mici, timp de 60 min. Amestecul astfel obținut, a fost amestecat timp de 30 min în baia de gheață, apoi 30 min la temperatura de 25°C , după care testul la amidon al iodurii de potasiu a fost negativ. Amestecul a fost concentrat sub vid, cu formarea unui reziduu, care a fost triturat cu eter cu obținerea produsului solid. Lichidul mumă de la triturare a fost concentrat, iar reziduuul solid a fost retriturat cu eter (40 ml) cu formarea suplimentară de produs. Masele solide au fost amestecate, dizolvate în piridină (200 ml) și încălzite la 100°C . Soluția caldă a fost amestecată timp de 1 h la 100°C . Soluția fierbinte a fost filtrată și concentrată. Reziduuul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (500 g) și eluat cu amestec hexan/acetat de etil 3:1, cu obținerea unui produs, având R_f 0,29. Acest produs a fost triturat cu eter de petrol cu obținerea produsului din titlu, cu o substanță cristalină albă (3,9 g), p.t. $96...97^\circ\text{C}$.

D. *Esterul etilic al acidului 5-((2-butil-4-clor-5-formil-1H-imidazolil-1-metil)-1-(2-cianfenil)-1H-indol-2-carboxilic*

O soluție a compusului B (1,16 g; 3,026 mmoli; 1,0 ech.) și a compusului C (6,21 mg; 3,33 mmoli; 1,1 ech.) în dime-tilformamidă (15 ml; 0,2 M) a fost tratată în atmosferă de argon cu *t*-butoxid de potasiu (462 mg; 3,78 mmoli; 1,25 ech.) și cu 18-coroană-6 (160 mg; 0,6 mmoli; 0,2 ech.), iar masa de reacție a fost agitată la temperatura camerei timp de 27 h. Masa de reacție a fost apoi tratată cu o soluție saturată de clorură de amoniu, și apoi diluată cu apă. Produsul a fost extras cu acetat de etil (3 x 50 ml), uscat pe sulfat de magneziu anhidru și desol-

ventat sub vid. Reziduul obținut a fost cromatografiat pe silicagel (120 g). Imidazolul inițial nereacționat a fost eluat cu 10% acetonă în hexan. Produsul dorit a fost eluat cu 20% acetonă în hexan cu obținerea produsului D (815 mg). TLC: R_f este 0,34, silicagel, 30% acetonă în hexan, UV.

E. *Esterul etilic al acidului 5-//2-4-clor-5-(hidroximetil)-1H-imidazolil-1/metil-1-(2-cianfenil)-1H-indol-2-carboxilic*

Compusul D (815 mg; 1,67 mmoli; 1,0 ech.) a fost dizolvat în etanol (17 ml; 0,1 M) și tratat cu o soluție de borohidrat de sodiu (63 mg; 1,67 mmoli; 1,0 ech.) în etanol (5 ml). Amestecul a fost agitat timp de 1 h la temperatura camerei, apoi acidulat la $pH=4$ cu acid clorhidric, și amestecat la temperatura camerei timp de 30 min. Solventul a fost îndepărtat sub vid. S-a adăugat o soluție diluată de bicarbonat de sodiu, iar produsul a fost extras cu acetat de etil (3 x 50 ml). Fazele organice au fost amestecate, apoi amestecul a fost uscat pe sulfat de magneziu anhidru, iar solventul a fost îndepărtat sub vid. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel (70 g). Compușii ușor polari au fost eluați cu amestec eter/hexan 1:1, urmat de 2:1. Alcoolul dorit a fost eluat cu eter cu obținerea produsului E (569 mg). TLC: R_f este 0,48, silicagel, eter etilic, UV.

F. *Esterul etilic al acidului 5-//2-butil-4-clor-5-(hidroximetil)-1H-imidazolil-1/metil-1-//2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indol-2-carboxilic*

Compusul E (72,2 mg; 0,1429 mmoli; 1,0 ech.) și azida de tributil staniu (71,2 mg; 0,214 mmoli; 1,0 ech.) au fost dizolvate în xilen (1,4 ml; 0,1 M) și încălzit pe o baie de ulei ținută la 140...150°C. După 6 h s-a mai adăugat suplimentar o cantitate de azidă de tributil staniu (47,5 mg; 0,1429 mmoli; 1,0 ech.) și încălzirea a continuat pentru o durată totală de 12 h. După răcire, solventul a fost îndepărtat sub vid, iar reziduul obținut a fost cromatografiat pe silicagel (13 g) și eluat cu diclormetan cu 3% metanol și conținând

0,2% acid acetic, urmat de diclormetan cu 5% metanol și 0,2% acid acetic cu obținerea compusului F (55 mg). TLC: R_f este 0,28, silicagel, diclormetan cu 7% metanol și un conținut mic de acid acetic (2 pic.; 10 ml, UV).

G. *Sarea de dilitiu a acidului 5-//2-butil-4-clor-5-(hidroxietil)-1H-imidazolil-1/metil-1-//2-(1H-tetrazolil)fenil-2H-indol-2-carboxilic*

Compusul F (55 mg; 0,102 mmoli; 1,0 ech.) a fost dizolvat în metanol (1 ml) și tratat cu o soluție de 1N de hidroxid de litiu (1 ml). Masa de reacție a fost amestecată timp de 20 h la temperatura camerei. Materialul rămas a fost combinat cu cel rămas dintr-o experiență similară și anume 0,04 mmoli și s-a purificat pe o coloană umplută cu 12 ml rășină HP-20. Prima dată coloana a fost eluată cu apă și apoi cu 2% acetonă în apă. Produsul dorit a început să elueze după ce prin coloană au fost trecute 50 ml apă și eluția sa a fost accelerată după introducerea acetonei. Frațiunile care conțineau produsul dorit au fost amestecate la un loc, concentrate la un volum mai mic și liofilizate. Acest produs a fost folosit pentru obținerea spectrelor RMN, apoi redizolvat cu apă (10 ml), trecut printr-o membrană de policarbonat și reliofilizat cu obținerea compusului din titlu (55 mg).

Exemplul 6. *Esterul etilic monosudat al acidului 5-//2-butil-4-clor-5-(hidroximetil)-1H-imidazolil-1/metil-1-//2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indol-3-carboxilic*

Compusul F din exemplul 5 (82 mg; 0,153 mmoli; 1,0 ech.) a fost dizolvat în metanol (5 ml) și tratat cu o soluție 1 N de bicarbonat de sodiu (0,31 ml; 2,0 ech.). Masa de reacție a fost amestecată timp de câteva minute la temperatura camerei, apoi uscată sub vid. Reziduul a fost trecut printr-o coloană umplută cu rășină HP-20 (10 ml). Coloana a fost eluată inițial cu apă, apoi cu soluții cu cantități crescânde din 5% în 5% de acetonă în apă. Produsul a fost eluat cu eluenții conținând 15 și 20% acetonă.

Fracțiunile conținând produsul dorit au fost amestecate și liofilizate. Acest produs a fost folosit pentru obținerea spectrelor RMN, apoi redizolvat cu apă (10 ml), trecut printr-o membrană de policarbonat, reliofilizat cu obținerea produsului din titlu (63,5 mg).

Exemplul 7. Sarea de monolitiu a 2-butil-4-clor-1-||1-|2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indolil-4/metil-1H-imidazolil-5-metanohului

A. 1-(2-cianofenil)-4-metil-1H-indol

Compusul B (1,042 g; 7,944 mmoli; 1,0 ech.) din exemplul 4A, a fost amestecat cu 2-fluorbenzonitril (1,29 ml; 11,91 mmoli; 1,5 ech.) și carbonat de potasiu (2,195 g; 15,88 mmoli; 2,0 ech.) în dimetilformamidă (7,94 ml; 1 M) și încălzit timp de 4 h la 150°C. Amestecul de reacție a fost apoi răcit la temperatura camerei și diluat cu apă (20 ml) și extras de trei ori cu acetat de etil. Fazele organice au fost spălate cu apă și cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate pe sulfat de magneziu și concentrate. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel Merk (50 g) și eluat cu amestec cloroform/hexan (1:3, urmat de 1:1), obținându-se compusul A (1,75 g).

B. 2-|3-(sau 2,3-di)brom-4-(brometil)-1H-indolil-1/benzonitril

La o soluție a compusului A (1,557 g; 6,70 mmoli; 1,0 ech.) în tetraclorură de carbon (134 ml; 0,56 M) și benzen (26,8 ml; 0,25 M) a fost adăugat N-bromsuccinimidă (3,615 g; 20,11 mmoli; 3,0 ech.) și amestecul de reacție a fost așezat sub o lampă incandescentă la temperatura camerei, timp de 3 h. Apoi, amestecul a fost diluat cu cloroform (134 ml; 0,05 M), răcit la 0°C, filtrat și concentrat. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel Merk (100 g) și eluat cu amestec hexan/cloroform (1:1, urmat de 2:3, urmat de 1:2) cu obținerea compusului B (2,268 g).

C. 2-|3-(sau 2,3-di)brom-4-|(2-butil-4-clor-formil-1H-imidazolil-1)metil-1H-indolil-1/benzonitril

Compusul B (2,268 g; 4,84 mmoli; 1,0 ech.) a fost combinat cu produsul C din exemplul 5 (993 mg; 5,32 mmoli; 1,1 ech.) și apoi dizolvat în *t*-butanol (9,7 ml; 0,5 M) și dimetilformamidă (9,7 ml; 0,5 M). Apoi, soluția a fost tratată cu *t*-butoxid de potasiu (674 mg; 5,80 mmoli; 1,2 ech.) și încălzită la 60°C, pentru un timp de 90 min. Apoi, amestecul a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă (40 ml) și extras cu acetat de etil (3 x 30 ml). Extractele organice au fost spălate cu apă (20 ml) și soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (20 ml) și uscate pe sulfat de sodiu, filtrate pe sulfat de magneziu și apoi concentrate. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel Merk (100 g) și eluat cu toluen/acetat de etil (25:1) cu obținerea compusului C (1,865 g).

D. 2-|3-(sau 2,3-di)brom-4-||2-butil-4-clor-5-(hidroximetil)-1H-imidazolil-1/metil-1/benzonitril

Compusul C (1,865 g; 3,24 mmoli; 1,0 ech.) a fost dizolvat în etanol (32,4 ml; 0,1 M) și apoi tratat la temperatura camerei cu borohidruură de sodiu (124 mg; 3,24 mmoli; 1,0 ech.) dizolvat în etanol (12,4 ml). Amestecul de reacție a fost amestecat timp de 1 h la temperatura camerei, tratat cu acid clorhidric și concentrat. La reziduu au fost adăugate o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și apă, și soluția apoasă a fost de trei ori extrasă cu acetat de etil. Extractele organice au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate pe sulfat de magneziu și apoi concentrate. Reziduul obținut a fost cromatografiat pe silicagel Merk (50 g) și apoi eluat cu amestec cloroform/eter (10:1, urmat de 5:1) cu obținerea produsului D (1,638 g).

E. 2-|4-||2-butil-4-clor-5-(hidroximetil)-1H-imidazolil-1/metil-1H-indolil-1/benzonitril

Compusul D (1,638 g; 2,84 mmoli; 1,0 ech.) a fost combinat cu hidroxid de paladiu pe cărbune (328 mg; 20% greutate) trietilamină (1,19 ml; 8,52 mmoli; 3,0 ech.) și etanol (56,8 ml; 0,05 M) și

pus sub atmosferă de hidrogen pentru 45 min. Masa de reacție a fost apoi diluată cu metanol (60 ml), filtrată prin celuloză regenerată și apoi concentrată. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel Merk (35 g) și eluat cu cloroform/ acetat de etil (4:1) cu obținerea produsului E (1,188 g).

F. *2-Butil-4-clor-1-||1-|2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indolil-4/metil-1H-imidazol-5-metanol*

Compusul E (1,119 g; 2,67 mmoli; 1,0 ech.) și azida de tributilstaniu (2,258 g; 6,68 mmoli; 2,5 ech.) au fost dizolvate în xilen (10,7 ml; 0,25 M) după care au fost încălzite timp de 5 h, la 150°C. În continuare, masa de reacție a fost răcită la temperatura camerei și concentrată. Reziduul rezultat a fost concentrat și cromatografiat pe silicagel Merk (75 g) și eluat cu amestec de cloroform/ metanol/ acid acetic (30:1,5:0,05, urmat de 30:3:0,05) cu obținerea compusului final din titlu F (940 mg).

G. *Sare de monolitiu a 2-butil-4-clor-1-||1-|2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indolil-4/metil-1H-imidazol-5-metanolului*

Compusul F (940 mg; 2,03 mmoli; 1,0 ech.) a fost dizolvat în metanol (10 ml; 0,2 M) și soluția apoasă 1 N de hidroxid de litiu (10 ml; 0,2 M). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei, timp de 30 min, după care a fost concentrat. Reziduul rezultat a fost cromatografiat pe rășină HP-O (50 g), apoi a fost eluat cu apă (400 ml), 5% acetonă în apă (400 ml), 10% acetonă în apă (400 ml), 20% acetonă în apă (400 ml) și 30% acetonă în apă (400 ml). Produsul dorit a fost cules între 20 și 30% acetonă în apă. Soluția rezultată a fost concentrată la un volum de circa 50 ml și liofilizată. După obținerea spectrelor RMN, produsul a fost dizolvat în apă (50 ml), filtrat printr-o membrană de policarbonat și din nou liofilizat cu obținerea produsului din titlu (708 mg).

Exemplul 8. *Sarea de monolitiu a 2-butil-4-clor-1-||1-|2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-benzimidazolil-4/metil-1H-imidazol-5-metanolului*

dazol-5-metanolului

A. *4-Metil-1H-benzimidazol*

2,3-Diaminotoluen (675 mg; 5,53 mmoli) a fost dizolvat în 10 ml tetrahydrofuran uscat și apoi a fost adăugată trietilamina (0,77 ml; 5,53 mmoli). Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și apoi i s-a adăugat 1,1-diclorometil-metil-eter (0,50 ml; 5,53 mmoli), iar amestecul de reacție a fost adus la temperatura camerei. După 20 min, masa de reacție a fost completată cu bicarbonat de sodiu. Faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil, extrasele uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, iar filtratul a fost concentrat până la obținerea a 730 mg compus A, sub forma unui solid brun, care a fost utilizat în sinteza următoare fără purificare.

B. *2-(4-Metil-1H-benzimidazolil-1)-benzonitril*

Compusul A (133 mg; 1,01 mmoli), 2-fluorobenzonitrilul (164 ml; 1,51 mmoli) și carbonatul de potasiu în pulbere fină (279 mg; 2,02 mmoli) au fost amestecați într-un mililitru de N,N-dimetilformamidă și apoi încălziți la 80°C. După amestecare, timp de 20 h, dimetilformamida a fost îndepărtată sub vid, solidul brun rezultat a fost fracționat între o soluție apoasă de bicarbonat de sodiu și acetat de etil. Faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil, iar fazele organice apoase au fost amestecate, uscate pe sulfat de magneziu și filtrate, iar solventul îndepărtat. Reziduul obținut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (120 g), eluat cu 50% acetat de etil în hexan, cu obținerea a 160 mg din compusul B, sub formă de solid alb.

C. *2-|4-(Brommetil)-1H-benzimidazolil-1/benzonitril*

Compusul B (71 mg; 0,30 mmoli) a fost dizolvat în 5 ml; 50% tetraclorură de carbon și benzen. S-au adăugat azobisizobutironitril (10 mg; 0,06 mmoli) și N-bromsuccinimidă (65 mg; 0,36 mmoli), iar amestecul de reacție a fost încălzit timp de 4 h, la 75°C. Solventul a fost îndepărtat, iar reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe sili-

cagel (20 g) cu eluare cu 10% acetonă în toluen, cu obținerea a 79 mg din compusul C, ca solid alb, p.t. 135°C (descompunere).

D. 2-/4-/(2-Butil-4-clor-5-formil-1H-imidazolil-1)metil/-1H-benzimidazolil/-benzonitril

Compusul C (1,126 g; 4,155 mmoli) și 2-butil-4-clor-5-carboxaldehida (949 mg; 4,15 mmoli), compusul C preparat în exemplul 5, au fost dizolvați în atmosferă de argon în 20 ml diclorometan. S-a adăugat 1,8-diazobiciclo-/5,4,0/-undecena-7 (0,621 ml; 4,15 mmoli) și amestecul a fost lăsat să se agite, timp de 15 h, la temperatura camerei. Solventul a fost îndepărtat sub vid, iar uleiul portocaliu a fost purificat prin cromatografie (145 g silicagel), 10% acetonă în toluen cu obținerea a 1,0563 g compus D, sub forma unui solid galben, p.t. 117...135°C.

E. 2-/4-/(2-Butil-4-clor-5-(hidroximetil)-1H-imidazolil-1)metil/-1H-benzimidazolil-1/benzonitril

Compusul D (757 mg; 1,81 mmoli) a fost suspendat în 8 ml etanol și i s-a adăugat borohidru de sodiu (69 mg; 1,81 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat, timp de 50 min, la temperatura camerei și, în acest interval de timp, solidul a fost dizolvat. S-a îndepărtat etanolul, iar reziduul obținut (un ulei galben) a fost fracționat între acetat de etil și o soluție de etil, iar extractele organice amestecate la un loc, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și îndepărtat solventul. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie (110 g silicagel, 10% izopropanol în toluen) cu obținerea a 675 mg compus E, sub forma unui solid alb.

F. Sarea de monolitiu a 2-butil-4-clor-1-||1-|2-(2-H-tetrazolil-5)fenil/-1H-benzimidazolil-4/metil/-1H-imidazol-5-metanolului

Compusul E (600 mg; 1,42 mmoli) și azida de tributil staniu (949 mg; 2,86 mmoli) au fost dizolvați sub argon în 5 ml de xilen și apoi încălziți pentru 20 h, la 110°C. Apoi, solventul a fost în-

depărtat sub vid, iar uleiul brun rezultat a fost purificat prin cromatografie (115 g silicagel), eluat 5% acid acetic, 5% metanol, 50% toluen, 40% acetat de etil, rezultând un ulei cu un precipitat alb insolubil. Acest produs a fost dizolvat în metanol și apoi filtrat cu obținerea a 494 mg ulei brun. Acest ulei a fost dizolvat în 2 ml hidroxid de litiu 1 N și apoi purificat pe o coloană de cromatografie (100 ml HP-20, eluată cu câte 100 ml apă în cantități crescând din 5% în 5% acetonă) obținându-se 255 mg din compusul din titlu sub forma unui solid alb afânat, p.t. 240...270°C.

Exemplul 9. Sarea de dilitiu a acidului 2-butil-4-clor-1-||1-|2-(2H-tetrazolil-5)fenil/-1H-indolil-4/metil/-1H-imidazol-5-carboxilic

A. 2-/2,3-Dibrom-4-(brommetil)-1H-indolil-1/benzonitril

2-(4-metil-1H-indolil-1)benzonitril (2,323 g; 0,01 mol; 1,0 ech.) compus A, preparat în exemplul 7, dizolvat în 200 ml tetraclorură de carbon și 40 ml benzen, la temperatura camerei și i s-a adăugat N-bromsuccinimidă (5,34 g; 0,03 mol; 3 ech.) după care a fost plasat sub o lampă incandescentă. S-a agitat la temperatura camerei pe o durată totală de 5 h. La 3 și 4 h s-a adăugat suplimentar N-bromsuccinimidă (0,534 g; 0,005 mol; 0,3 ech., respectiv 0,277 g; 0,0015 mol; 0,15 ech.). A fost apoi adăugată clorura de metilen (200 ml), iar amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și filtrat. Filtratul a fost concentrat, iar reziduul a fost cromatografiat pe silicagel și eluat cu amestec hexan/ clorură de metilen (1:1) obținându-se compusul A (3,28 g). TLC: R_f este de 0,65, toluen/ etil acetat (10:1), UV.

B. 2-/2,3-Dibrom-4-/(2-butil-4-clor-5-formil-1H-indolil-1)metil/-1H-indolil-1/benzonitril

La o soluție de 2-butil-4-clor-1H-imidazol-5-carboxaldehidă (679 mg; 3,635 mmoli; 1,1 ech.) preparată drept compusul C, în exemplul 1 în alcool *terț*-butilic-dimetilformamidă (1:1, 13,2 ml; 0,25 M) a

fost adăugat *t*-butoxid de potasiu (445 mg; 3,966 mmoli; 1,2 ech.) după care amestecul a fost agitat la temperatura camerei, timp de 25 min. Apoi, a fost adăugat compusul solid A (550 mg; 3,305 mmoli; 1,0 ech.). După agitare la temperatura camerei, timp de 5 h, s-a adăugat la amestec 30 ml și a fost extras apoi cu clorură de metilen (3 x 30 ml). Extrasul a fost spălat cu apă (10 ml) și soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (10 ml), uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și concentrat. Reziduul obținut a fost cromatografiat pe silicagel și eluat cu clorură de metilen/ acetat de etil (100:1) cu obținerea compusului B (1335 mg). TLC: R_f este de 0,4, toluen/ acetat de etil (10:1), UV.

C. Acidul 2-butil-4-clor-1-//1-(2-cianfenil)-1H-indolil-4/metil-1H-imidazol-5-carboxilic

Compusul B (1455 mg; 2,532 mmoli; 1,0 ech.) și acidul sulfamic (860 mg; 8,862 mmoli; 3,5 ech.) în tetrahidrofuran, la 0°C, au fost combinați cu clorură de sodiu (801 mg; 8,862 mmoli; 3,5 ech.) în soluție apoasă (24 ml; 0,1 M), picătură cu picătură. După o agitare la 0°C, timp de 30 min, s-a adăugat masei de reacție 30 ml clorură de metilen. Stratul apos a fost extras cu clorură de metilen (3 x 30 ml). Extractele organice au fost amestecate la un loc, spălate cu apă, uscate pe sulfat de magneziu și apoi concentrate, obținându-se 2-butil-4-clor-1-(2-cianfenil)-1H-indolil-4/metil-1H-imidazol-5-carboxilic acid.

La acidul 2-butil-4-clor-1-//2,3-dibrom-1-(2-cianfenil)-1H-indolil-4/metil-1H-imidazol-5-carboxilic în etanol (50,6 ml; 0,05 M) a fost adăugat o soluție 1 N de hidroxid de sodiu (8,86 ml; 8,86 mmoli; 3,5 ech.) și hidroxid de paladiu pe cărbune (299 mg; 20% greutate). Masa de reacție a fost plasată sub o atmosferă de hidrogen pentru 1 1/4 h. La 45 min a fost adăugată o cantitate suplimentară de hidroxid de paladiu pe cărbune (100 mg; 6,7% greutate). Apoi, a fost adăugată apă (50 ml) și clorură de metilen (200 ml),

iar masa de reacție a fost filtrată. La filtrat a fost adăugat acid clorhidric 1 N până la un pH=4...5. Stratul apos a fost extras cu clorură de metilen. Fazele organice au fost spălate cu soluție saturată de clorură de sodiu, uscate pe sulfat de magneziu anhidru și apoi concentrate. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel, eluat cu clorură de metilen/ metanol/ acid acetic (100:2:0,1) cu obținerea compusului C (940 mg). TLC: R_f este de 0,3, acetat de etil/ metanol (5:1), UV.

D. Sarea de dilitiu a acidului 2-butil-4-clor-1-//1-//2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indolil-4/metil-1H-imidazol-5-carboxilic

Un amestec format din compusul C (916 mg; 2,116 mmoli; 1,0 ech.) azida de tributil staniu (2108 mg; 6,348 mmoli; 3 ech.) și xilen (26,45 mg; 0,08 M) a fost încălzit, timp de 49 h, la 120°C. După răcirea la temperatura camerei, au fost adăugate metanol (13,2 ml) și acid acetic (0,485 ml; 1,4 ech.), iar amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 zile. Amestecul a fost concentrat, iar reziduul astfel obținut, a fost cromatografiat pe silicagel și eluat cu amestec acetat de etil/ piridină/ acid acetic/ apă (40:1:1:0,5) cu obținerea acidului 2-butil-4-clor-1-//1-//2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indolil-4/metil-1H-imidazol-5-carboxilic.

Acidul de mai sus a fost dizolvat în metanol (20 ml; 0,1 M). S-a adăugat apoi o soluție 1 N de hidroxid de litiu (5,29 ml; 5,29 mmoli; 2,5 ech.). După agitare la temperatura camerei timp de 1/2 h, cea mai mare parte a solventului a fost îndepărtată sub vid. Reziduul format a fost cromatografiat HP-20, fiind apoi eluat cu acetonă în apă (5...15%) cu formarea compusului din titlu (472 mg). TLC: R_f este de 0,31, acetat de etil/ piridină/ acid acetic/ apă (10:1:1:0,5), UV.

Exemplul 10. Sarea de dilitiu a acidului 2-butil-4-clor-1-//1-//2-(2H-tetrazolil-5)fenil-benzimidazolil-4/metil-1H-imidazol-5-carboxilic

A. 2-Butil-4-clor-1-//1-(2-cianfenil)-1H-benzimidazolil-4/metil-1H-imidazol-

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

5-carboxaldehidă

2-/4-(Brommetil)-1H-benzimidazolil-1/benzonitril (0,65g; 2,85 mmoli), preparat după metoda descrisă în partea C, exemplul 8, și 2-butil-4-clor-1H-imidazol-5-carboxaldehidă (0,409 g; 2,19 mmoli), preparat după metoda C, descrisă la exemplul 5, au fost introduși în 20,8 ml dimetilformamidă anhidră. Pulbere proaspătă de carbonat de cesiu (1,028 g; 3,12 mmoli) a fost adăugată, iar amestecul rezultat a fost agitat, timp de 16 h, la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost fracționat între acetat de etil și apă, iar fazele organice au fost spălate cu apă cu sare, uscate și concentrate. Uleiul a fost purificat prin cromatografie (SiO₂, 80:20 hexan/ acetonă) cu obținerea compusului A din titlu (0,68 g) sub forma unui solid alb.

B. Acidul 2-butil-4-clor-1-||1-(2-cianfenil)-1H- benzimidazolil-4/metil/-1H-imidazol-5-carboxilic

Compusul A (0,636 g; 1,52 mmoli) și acidul sulfamic (0,369 g; 3,8 mmoli) au fost dizolvați în 10 ml tetrahidrofuran uscat și apoi soluția a fost răcită la temperatura de 0°C. Apoi, a fost adăugată o soluție de clorid de sodiu (0,361 g; 4,0 mmoli) în 4 ml apă și s-a agitat la 0°C, timp de 45 min. Apoi, amestecul de reacție a fost fracționat între clorură de metilen și apă, iar faza organică a fost uscată și concentrată. Uleiul crud a fost purificat prin cromatografie (SiO₂, 60:25:10:5; acetonă/ hexan/metanol/ acid acetic), cu obținerea compusului B (0,68 g) sub forma unei substanțe solide de culoare albă.

C. Acidul 2-butil-4-clor-1-||1-/2-(2H-tetrazolil-5)fenil/-1H- benzimidazolil-4/metil/-1H-imidazol-5-carboxilic

Compusul B (0,462 g; 1,06 mmoli) și tributilstaniu azida (1,41 g; 4,24 mmoli) au fost combinați în 6 ml xilen, iar amestecul de reacție a fost încălzit, pentru 18 h, la 100°C. Apoi, masa de reacție a fost concentrată la jumătate din volumul inițial și a mai fost încălzită timp de 18 h. În continuare, amestecul de reacție a fost concentrat final, apoi reziduul rezultat

a fost cromatografiat (SiO₂, 70:23:7; toluen/ acetonă/ acid acetic) cu obținerea compusului C (0,45 g).

5 D. Sarea de dilitiu a acidului 2-butil-4-clor-1-||1-/2-(2H-tetrazolil-5)fenil/-benzimidazolil-4-/metil/-1H-imidazol-5-carboxilic

10 La compusul C (0,435 g; 0,9122 mmoli) s-au adăugat 2 ml soluție apoasă 1 M de hidroxid de litiu. Apoi, au mai fost adăugați 7 ml apă și 5 ml metanol pentru a stabiliza substanțele. În continuare, soluția a fost cromatografiată pe o coloană cu HP-20, eluând cu 500 ml pornind de la 80% apă/ 20% metanol cu o rație de creștere de 2% metanol de la o porție la alta. S-a colectat produsul, apoi a fost filtrat prin filtru milipor și liofilizat cu obținerea produsului din titlu (0,377 g) sub forma unui solid alb, cu p.t. 280°C.

20 Exemplul 11. Sarea de monopotasiu a esterului butilic al acidului 2-butil-4-clor-1-||1-/2-(2H-tetrazolil-5)fenil/-1H-indolil-4/metil/-1H-imidazol-5-carboxilic

25 A. Esterul butilic al acidului 2-butil-4-clor-1-||1-(2-cianfenil)-1H-indolil-4/metil/-1H-imidazol-5-carboxilic

30 S-au amestecat acidul 2-butil-4-clor-1-||1-(2-cianfenil)-1H-indolil-4/metil/-1H-imidazol-5-carboxilic (661 mg; 1,527 mmoli; 1 ech.) preparat, conform metodei C, din exemplul 9, și iodură de n-butyl (562 mg; 3,054 mmoli; 2 ech.) în dimetilformamidă (30,5 ml; 0,5 M) sub atmosferă de argon și apoi, a fost adăugat carbonat de cesiu (1244 mg; 3,818 mmoli; 2,5 ech.). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2,5 h. S-a adăugat acetat de etil după care, amestecul a fost filtrat. Filtratul a fost spălat cu soluție tampon pH=4, clorură de sodiu saturată, uscat pe sulfat de magneziu anhidru și apoi concentrat. Reziduul rezultat a fost cromatografiat pe silicagel, eluat cu hexan/ acetat de etil (5:1) cu obținerea compusului A (671 mg). TLC: R_f este de 0,21, hexan/ acetat de etil 3:1.

40 B. Sarea de monopotasiu a esterului butilic al acidului 2-butyl-4-clor-1-||1-/2-

(2H-tetrazolil-5)fenil/-1H-indolil- 4/metil/-1H-imidazol-5-carboxilic

Un amestec format din compusul A (693 mg; 1,417mmoli; 1 ech.), azidă de tributil staniu (2,353 g; 7,086 mmoli; 5 ech.) și xilen (1 ml) a fost încălzit, peste noapte, la 100°C. Amestecul de reacție a fost cromatografiat pe silicagel, eluat cu hexan/ acetat de etil/ acid acetic (100:8...15:1, urmat de 60:40:1) cu obținerea acidului 2-butil-4-clor-1-//1-//2-(2H-tetrazolil- 5)fenil/-1H-indolil-4/metil/-1H-imidazol-5-carboxilic.

Acidul 2-butil-4-clor-1-//1-//2-(2H-tetrazolil-5)fenil/-1H- indolil-4/metil/-1H-imidazol-5-carboxilic a fost dizolvat în metanol (28 ml; 0,05 M) și apoi i s-a adăugat o soluție apoasă de bicarbonat de potasiu (1N, 1,84 ml; 1,84 mmoli; 1,3 ech.). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 20 min. S-au adăugat 10 ml apă și o parte din solvent a fost evaporat sub vid. Reziduu rezultat a fost cromatografiat pe o coloană cu HP-20 și apoi, eluat cu apă, urmată de apă/ acetona (100:25...40) cu obținerea compusului din titlu (581 mg).

Exemplul 12. Sarea de dilitiu a acidului 2-butil-4-clor-1- //2,3-dibrom-1//2-(1H-tetrazolil-5)fenil/- 1H-indolil- 4/metil/-1H-imidazol-5-carboxilic

Acidul 2-butil-4-clor-1-//2,3-dibrom-1-(2-cianfenil)-1H-indolil- 4/metil/-1H-imidazol-5-carboxilic (0,3 g; 0,51 mmoli) preparat după metoda C, a exemplului 9, împreună cu azida tributilstaniului (0,51 g; 1,5 mmoli) au fost dizolvați în 0,3 ml toluen și încălziți pentru un timp de 15 h, la 80°C. Masa de reacție brută a fost cromatografiată direct 80 g silicagel Merk, utilizând drept amestec solvent hexan/ acetat de etil/ acid acetic (60:40:0,2). Frațiunile au fost amestecate, concentrate sub vid și dizolvate în 4 ml metanol/ hidroxid de litiu (1:1). Produsul obținut a fost cromatografiat pe 80 ml rășină HP-20, utilizând pentru soluție un sistem apos conținând 15% acetona. Frațiunile obținute au fost amestecate, concentrate la circa 100 ml, filtrate

pe milipor și liofilizate, Liofilatul a fost pentoxid de fosfor cu obținerea compusului din titlu (0,24 g) sub forma unui solid alb.

Exemplul 13. Sarea de monopotasiu a esterului 2-metil-1-(2- metil-1-oxopropoxi)propilic al acidului 2-butil-4-clor-1-//1-//2- (2H-tetrazolil-5)fenil/-1H-indolil-4/metil/-1H-imidazol-5- carboxilic

A. Esterul 1-metil-etilic al acidului 2-clor-3- metilbutanoic

Clorură de zinc (27,3 mg) și clorură de izobutiril (4,92 ml; 46,9 mmoli) proaspăt amestecate în clorură de metilen (10 ml) au fost reacționate la 10°C cu izobutiraldehidă, proaspăt distilată (4,26 ml; 46,9 mmoli), picătură cu picătură, menținând temperatura peste 25°C. După ce adăugarea a fost terminată, amestecul de reacție a mai fost amestecat, timp de 2,5 h, la temperatura camerei. Masa de reacție a fost apoi spălată cu o soluție apoasă 20% de NaOAc, uscată pe sulfat de magneziu anhidru, filtrată, concentrată sub vid cu obținerea compusului A (66 g) sub forma unui lichid clar.

B. Esterul 2-metil-1-(2-metil-1-oxopropoxi)propilic al acidului 2-butil-4-clor-1-//1- (2-cianfenil)-1H- indolil-4/metil/-1H-imidazol-5-carboxilic

S-au amestecat acidul 2-butil-4-clor-1-//1-(2-cianfenil)-1H- indolil-4/metil/-1H-imidazol-5-carboxilic (630 mg; 1,46 mmoli), preparat după descrierea C a exemplului 9, compusul A (1,004 g; 5,84 mmoli), iodură de sodiu (438 mg; 2,92 mmoli), carbonat de cesiu (2,14 g; 6,57 mmoli) și dimetilformamidă (3,2 ml) și au fost amestecate la 60°C, timp de 7 h. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil și concentrat. Faza organică a fost spălată cu soluție tampon de pH = 4 (2 x 25 ml), apoi cu pH = 7 (2 x 25 ml), cu soluție saturată de clorură de sodiu (1 x 25 ml), uscată pe sulfat de magneziu anhidru, filtrată și concentrată cu obținerea unui ulei clar. După purificare prin cromatografie pe silicagel Merk (240 ml) și eluare cu amestec acetat de etil/ hexan (2:7), se obține compusul B (451 g).

C. *Esterul 2-metil-1-(2-metil-1-oxopropoxi)propil al acidului 2-butil-4-clor-1-||1-|2-(2H-tetrazolil-5) fenil-1H-indolil-4|metil-1H-imidazol-5-carboxilic*

Compusul B (451 mg; 0,785 mmoli) și azida de tributilstaniu (1,3 g; 3,9 mmoli) în xilen (0,45 ml) au fost amestecate într-un vas închis, timp de 17,5 h. Amestecul de reacție a fost introdus peste silicagel Merk (46 g) pentru purificare, după care a fost eluat cu hexan/acetat de etil/ acid acetic (40:50:1). Produsul conținând fracțiunile, a fost colectat și repurificat pe silicagel, fiind eluat cu amestec hexan/acetat de etil/ acid acetic (35:1:64), obținându-se compusul C (435 mg) sub forma unui ulei.

D. *Sarea de monopotasium a esterului 2-metil-1-(2-metil-1-oxopropoxi)propil al acidului 2-butil-4-clor-1-||1-|2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indolil-4|metil-1H-imidazol-5-carboxilic*

La compusul C (424 mg; 0,70 mmoli) dizolvat în acetonă (1 ml) a fost adăugată o soluție 1 M de bicarbonat de potasiu (0,75 ml; 0,75 mmoli) până la pH=8. TLC indică o slabă descompunere la acest punct. Soluția a fost concentrată sub vid și apoi, purificată pe HP-20. Produsul eluat cu 25...30% acetonă în apă, a fost filtrat și liofilizat cu 30 ml etanol, cu formarea compusului din titlu sub formă liofilizată (280 mg).

Exemplul 14. *Sarea de monopotasium a esterului 1-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi)-2-metilpropilic al acidului 2-butil-4-clor-1-||1-|2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indolil-4|metil-1H-imidazol-5-carboxilic*

A. *Esterul 1-clor-2-metilpropilic al acidului 2,2-dimetil-propionic*

La un amestec proaspăt de clorură de zinc (27,3 mg) și clorură de trimetil-acetil (5,11 ml; 441,3 mmoli) în clorură de metilen, s-a adăugat izobutiraldehidă (proaspăt distilată), la 10°C (3,77 ml; 41,5 mmoli), în picături, menținând tot timpul temperatura sub 25°C. După ce introducerea a fost terminată, amestecul de reacție a mai fost menținut sub agitare 1 h, la temperatura camerei. Apoi, ames-

tecul de reacție a fost spălat cu o soluție 20% de acetat de sodiu, uscată pe sulfat de magneziu anhidru, filtrat și concentrat în vid, cu obținerea produsului A (3,25 g) sub forma unui lichid clar.

B. *Esterul 2-metil-1-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi)propilic al acidului 2-butil-4-clor-1-||1-(2-cianfenil)-1H-indolil-4|metil-1H-imidazol-5-carboxilic*

Un amestec format din acidul 2-butil-4-clor-1-||1-(2-cianfenil)-1H-indolil-4|metil-1H-imidazol-5-carboxilic (550 mg; 1,27 mmoli), preparat după metoda C din exemplul 9, compusul A (979 mg; 5,08 mmoli), iodură de sodiu (381 mg; 2,544 mmoli) și carbonat de cesiu (1,86 g; 5,72 mmoli) în 2,5 ml dimetilformamidă, a fost încălzit la 60°C, pentru un timp de 7 h, într-un vas închis. Odată cu răcirea amestecului a fost diluat cu 110 ml acetat de etil și apoi filtrat. Extractul organic a fost tratat de 3 ori cu o soluție tampon pH=4, cu 20 ml apă/saramură (1:1), și 30 ml saramură, apoi uscat pe sulfat de magneziu anhidru, concentrat sub vid la 1,3 g produs brut. După cromatografie pe 75 g silicagel, eluare cu hexan/acetat de etil (4:1), se obțin 567 mg produs B.

C. *Sarea de monopotasium a esterului 1-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi)-2-metilpropilic al acidului 2-butil-4-clor-1-||1-|2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indolil-4|metil-1H-imidazol-5-carboxilic*

S-au amestecat compusul B (553 mg; 0,939 mmoli), azida de tributilstaniu (1,56 g; 4,69 mmoli) și xilen (1 ml) și s-au încălzit la 93°C, timp de 18 h, într-un vas închis. Amestecul de reacție a fost apoi răcit și cromatografiat pe 100 g silicagel, fiind eluat cu un amestec acetat de etil/ acid acetic/ hexan (40:1:80). Frațiunile au fost acumulate, concentrate în vid și evaporate cu toluen, cu obținerea a 533 mg din forma acidă a compusului din titlu (0,843 mmoli). Acidul a fost transferat în sarea de potasiu corespunzătoare prin tratarea cu bicarbonat de kaliu (101 mg; 1,01 mmoli) și puțină apă la acidul inițial dizolvat în puțin

mentol. Prin purificare cromatografică cu fază reversibilă HP-20 și eluat cu amestec apă/ acetona se obține compusul din titlu (0,49 g).

Exemplul 15. Sarea de monopotasiu a esterului 2-(dietilamino)-2-oxoetilic al acidului 2-butil-4-clor-1-||1-|2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indolil-4/metil-1H-imidazol-5-carboxilic

A. 2-Clor-N,N-dietilacetamida

La o soluție de acid cloracetic (10 g; 0,11 mmoli) în clorură de metilen (530 ml) la temperatura de 0°C, a fost adăugată hidroclorură de dietilamină (13,5 g; 0,14 mol), hidroclorură de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimidă (26,4 g; 0,14 mol) și 4-metilmorfolină (29 ml; 0,27 mol). După agitare la 0°C, timp de 1 h, masa de reacție a mai fost agitată, timp de 4 h, la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost apoi spălat cu apă, cu acid clorhidric 1 N (până ce faza apoasă a fost necolorată) și soluție saturată de clorură de sodiu, uscat pe sulfat de magneziu anhidru, filtrată și concentrată cu formarea compusului A, sub formă de ulei galben (91,3 g).

B. Esterul 2-(dietilamino)-2-oxoetilic al acidului 2-butil-4-clor-1-||1-|2-(2-cianfenil)-1H-indolil-4/metil-1H-imidazol-5-carboxilic

S-au amestecat acidul 2-butil-4-clor-1-||1-|2-(2-cianfenil)-1H-indolil-4/metil-1H-imidazol-5-carboxilic (331 mg; 0,77 mmol, preparat conform descrierii din metoda C a exemplului 9), compusul A (229 mg; 1,53 mmoli), iodura de sodiu (172 mg; 1,15 mmoli), carbonatul de cesiu (622 mg; 1,91 mmoli) și dimetilformamida (1,5 ml), timp de 5,5 h, la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil și apoi filtrat. Faza organică a fost spălată cu soluție tampon pH=4 (3 x 30 ml), apoi, cu soluție tampon pH=7 (3 x 30 ml), soluție saturată de clorură de sodiu (1 x 30 ml), uscată pe sulfat de magneziu anhidru, filtrată și concentrată la un ulei galben. În urma purificării prin cromatografie pe silicagel Merk (250 ml) și eluare cu 40% acetat

de etil în hexan, se obțin 401 mg compus B.

C. Esterul 2-(dietilamino)-2-oxoetilic al acidului 2-butil-4-clor-1-||1-|2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indolil-4/metil-1H-imidazol-5-carboxilic

Compusul B (401 mg; 0,79 mmoli) și azida de tributil staniu în xilen (0,8 ml) au fost ținute sub agitare într-un vas închis la 100°C, timp de 24 h. Apoi, masa de reacție a fost introdusă direct pe silicagel Merk (46 g) pentru purificare, fiind eluat cu amestec acetat de etil/hexan/ acid acetic (70:29:1). Au fost colectate două fracțiuni care au fost repurificate pe o nouă porție de silicagel Merk, din care apoi, au fost eluate cu amestec acetat de etil/ acid acetic/ hexan (60:1:30). Compusul C a fost astfel obținut (484 mg) ca un solid galben.

D. Sarea de monopotasiu a esterului 2-(dietilamino)-2-oxoetilic al acidului 2-butil-4-clor-1-||1-|2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indolil-4/metil-1H-imidazol-5-carboxilic

La compusul C (484 mg; 0,82 mmol) în metanol, a fost adăugată o soluție de bicarbonat de potasiu 1 N (0,9 ml; 1,1 mmoli) până la pH=8. Soluția a fost concentrată sub vid și purificată prin cromatografie pe HP-20. Fracțiunile de produs, eluate cu amestec etanol/apă cu 20...30% alcool, au fost filtrate și liofilizate, cu formarea unui ulei galben liofilizat (270 mg).

Exemplul 16. Acidul 2-butil-1-||1-|2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indolil-4/metil-1H-imidazol-5-carboxilic

A. 2-Butil-1-||2,3-dibrom-1-(2-cianfenil)-1H-indolil-4/metil-1H-imidazol-5-carboxaldehida

La un amestec de 2-butil-1H-imidazol-5-carboxaldehidă (121 mg; 1,058 mmoli; 1,0 ech.) preparată după metoda H a exemplului 1, și 2-/2,3-dibrom-4-(brommetil)-1H-indolil-1/benzonitril (546 mg; 1,164 mmoli; 1,1 ech.; preparat după metoda C a exemplului 9), în dimetilformamida (4,4 ml; 0,24 mmoli), a fost adăugat carbonat de cesiu (862 mg;

2,646 mmoli; 2,5 ech.). Amestecul a fost agitat, timp de 2 h, la 50°C. S-a adăugat o clorură de metilen și amestecul rezultat a fost spălat cu apă, uscat pe sulfat de magneziu anhidru și concentrat. Rezi-
duul obținut a fost cromatografiat pe silicagel, din care au fost eluate cu amestec toluen/ acetat de etil (4:1) compusul A (451 mg). TLC: R_f este de 0,45, silicagel, hexan/ acetat de etil (2:3).

B. *Acidul 2-butil-1-||1-(2-cianfenil)-1H-indolil-4/metil-1H-imidazol-5-carboxilic*

La compusul A (451 mg; 0,835 mmoli; 1,0 ech.) și acidul sulfonic (284 mg; 2,922 mmoli; 3,5 ech.) în tetrahidrofuran (8,4 ml; 0,1 M) a fost adăugată, la 0°C, o soluție apoasă de clorid de sodiu (264 mg; 2,922 mmoli; 3,5 ech.) în apă (8,4 ml; 0,1 M). Amestecul a fost agitat la 0°C, timp de 30 min. S-a adăugat apoi apă (15 ml). Amestecul a fost apoi extras cu 10% metanol în clorură de metilen. Amestecul a fost uscat pe sulfat de magneziu anhidru și apoi concentrat cu obținerea acidului 2-butil-1-||2,3- dibrom-1-(2-cianfenil)-1H-indolil-4/metil-1H-imidazol-5-carboxilic. La o soluție a acidului de mai sus, în etanol (26 ml; 0,032 M), a fost adăugată o soluție de hidroxid de sodiu (2,923 ml; 2,923 mmoli; 3,5 ech.) și de hidroxid de paladiu pe cărbune (186 mg). Soluția a fost introdusă într-un vas adecvat sub o atmosferă de hidrogen și a fost lăsată la temperatura camerei. După 1,5 h, au fost adăugați 40 ml metanol și 20 ml apă și masa de reacție a fost filtrată. Filtratul a fost concentrat la 20 ml și acidifiat cu acid clorhidric la pH circa 2. Amestecul de reacție a fost apoi supus extracției cu 10% metanol în clorură de metilen. Extractul a fost spălat cu saramură și concentrat. Rezi-
duul rezultat a fost cromatografiat pe silicagel și apoi eluat cu acetat de etil/piridină/ acid acetic/ apă (40:1:1:0,5) cu obținerea compusului B (200 mg).

C. *Acidul 2-butil-1-||1-||2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indolil-4/metil-1H-imidazol-5-carboxilic*

Un amestec format din compusul B (184 mg; 0,462 mmoli; 1 ech.), azidă de tributil staniu (613 mg; 1,847 mmoli; 4 ech.) și xilen (4,6 ml; 0,1 M) a fost amestecat, timp de 24 h, la 120°C. După răcire, amestecul a fost concentrat, iar reziduul rezultat a fost cromatografiat pe silicagel și apoi eluat cu amestecul de etil/ acid acetic (100:1) și apoi cu un amestec acetat de etil/ piridină/ acid acetic/ apă (100:10:10:5) cu obținerea unui solid, care a fost purificat din nou prin HPLC pe YMC 55-IO ODS drept coloană și eluat 50% apă/ metanol/ acid trifluoracetic (90:10:0,1 și 90:800:0,9) cu obținerea compusului din titlu (140 mg).

Exemplul 17. *Sarea de monopotasiu a esterului 1-(acetiloxi)etilic a acidului 2-butil-4-clor-1-||1-||2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indolil-4/metil-1H-imidazol-5-carboxilic*

A. *1-Cloretil acetat*

La un amestec proaspăt de clorură de zinc (0,25 g) și clorură de acetyl (11 ml; 150 mmoli), a fost adăugată la 10°C, în picături, acetaldehida (8,4 ml; 150 mmoli), menținând temperatura sub 20°C. După ce adăugarea a fost terminată, masa de reacție a mai fost amestecată, timp de 2 h, la temperatura camerei. Masa de reacție a fost fracționată între clorură de metilen și 20% acetat de sodiu, iar faza organică a fost spălată de două ori cu 20% acetat de sodiu, înaintea efectuării concentrării sub vid, care a dat un ulei lichid brun. În urma purificării prin distilare la 28 mm Hg rezultă compusul A (4,2 g) ca un lichid clar.

B. *Esterul 1-(acetiloxi)etilic al acidului 2-butil-4-clor-1-||1-(2-cianfenil)-1H-indolil-4/metil-1H-imidazol-5-carboxilic*

Acidul 2-butil-4-clor-1-||1-(2-cianfenil)-1H-indolil-4/metil-1H-imidazol-5-carboxilic (910 mg; 2,1 mmoli, preparat conform metodei C descrise la exemplul 9), compusul B (930 mg; 7,6 mmoli), iodura de sodiu (795 mg; 5,03 mmoli), carbonat de cesiu (2,6 g; 7,98 mmoli) și dimetilformamida (4 ml) au fost ameste-

cate la un loc, timp de 16 h, la temperatura camerei. Apoi, amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil și filtrat. Faza organică a fost spălată de două ori cu soluție tampon de $pH=4$ și apoi o dată cu soluție tampon de $pH=7$, după care cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, uscată pe sulfat de magneziu anhidru, filtrată și concentrată, cu obținerea unui ulei galben. În urma purificării prin cromatografie pe silicagel Merk (250 g) și eluată cu un amestec hexan/ acetat de etil (8:2) a rezultat compusul B (1,06 g).

C. *Esterul 1-(acetiloxi)etilic al acidului 2-butil-4-clor-1-||1-|2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indolil-4|metan/ -1H-imidazol-5-carboxilic*

Compusul B (943 g; 1,82 mmoli), azida de tributilstaniu (2,41 g; 7,27 mmoli) și xilen (0,9 ml) s-au încălzit la un loc la $65^{\circ}C$, timp de 42 h. S-a mai adăugat o porție de azidă de tributilstaniu (0,7 g; 2,11 mmoli), iar amestecarea a mai durat 4 h, la $70^{\circ}C$. Amestecul de reacție crud a fost diluat cu 1 ml clorură de metilen, după care a fost supus cromatografiei pe silicagel Merk și eluat cu acetat de etil/ acid acetic/ hexan (35:1:65, urmat de 50:2:50), rezultând compusul C.

D. *Sarea de monopotasiu a esterului 1-(acetiloxi)etilic a acidului 2-butil-4-clor-1-||1-|2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indolil-4|metil-1H-imidazol-5-carboxilic*

La compusul C (783 mg; 1,32 mmoli) dizolvat în etanol absolut (1 ml) s-a adăugat o soluție 1 M de bicarbonat de potasiu (1,45 mmoli; 1,1 ml) până la $pH=8$. Soluția a fost concentrată sub vid, și purificată de două ori prin cromatografie pe HP-20. Frațiunile cu produs, eluat cu 20...40% etanol în apă, au fost acumulate, filtrate și liofilizate cu obținerea produsului din titlu (534 mg) sub forma unui solid alb.

Exemplul 18. *Esterul 2,3-dihidro-1H-indenilic-5 al acidului 2-butil-4-clor-1-||1-|2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indolil-4|metil-1H-imidazol-5-carboxilic*

A. *Esterul 5-indanilic al acidului 2-*

butil-4-clor-1-||1- (2-cianfenil)-1H-indolil-4|metil-1H-imidazol-5-carboxilic

La un amestec ce conține acidul 2-butil-4-clor-1-||1-(2-cianfenil)-1H-indolil-4|metil-1H-imidazol-5-carboxilic (903 mg; 2,03 mmoli) preparat după metoda descrisă în în partea C a exemplului 9, 5-indanol (307 mg; 2,29 mmoli), 2,6-dimetilaminopiridină (50,8 mg; 0,416 mmoli) și trietilenă (0,377 ml; 2,70 mmoli) în 9 ml diclormetan, răcit pe o baie de gheață, s-a adăugat hidrociorură de 1-(3-dimetilaminopropil)-3- etilcarbodiimidă (519 mg; 2,70 mmoli). Amestecul de reacție, în final, a fost adus la temperatura camerei, peste noapte, apoi diluat cu clorură de metilen și tratat cu apă și soluție saturată de clorură de sodiu. Extractul organic a fost uscat pe sulfat de magneziu anhidru și apoi concentrat în vid, cu obținerea a 1,83 g produs brut. Prin purificare cromatografică pe silicagel (75 g) și eluare cu hexan/ acetat de etil (8:2) a rezultat 1,03 g compus A.

B. *Esterul 2,3-dihidro-1H-indenilic al acidului 2-butil-4-clor-1-||1-|2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indolil-4|metil-1H-imidazol-5-carboxilic*

Un amestec format din compusul A (1,03 g; 1,88 mmoli), azidă de tributilstaniu (1,87 g; 5,63 mmoli) și xilen (2 ml) a fost încălzit într-un vas închis, timp de 19 h, la temperatură de $88^{\circ}C$, apoi a mai fost adăugată o porție suplimentară de 0,7 g tributilstaniu, iar încălzirea a continuat 6 h. Amestecul de reacție a fost răcit și cromatografiat direct pe 200 g silicagel și eluat cu un amestec de acetat de etil/ acid acetic/ hexan (35:1:65). Produsul conținând fracțiunile, a fost unificat, concentrat în vid și evaporat cu toluen cu obținerea a 940 mg din produsul din titlu.

Exemplul 19. *Sarea de monopotasiu a esterului 2-metil-1-(1-oxopropoxi)propilic al acidului 2-butil-4-clor-1-||1-|2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indolil-4|metil-1H-imidazol-5-carboxilic*

A. *1-Clor-2-metilpropil propanoat*

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

La un amestec proaspăt de clorură de zinc (49 mg) cu clorură de metilen (10 ml) a fost adăugată clorură de propionil (5,0 g; 54,0 mmoli). Amestecul astfel preparat a fost răcit la 10°C și i s-a adăugat, în picături, izobutiraldehidă (3,89 g; 54 mmoli) menținând temperatura la 25°C. După ce adăugarea a fost terminată, masa de reacție a fost ținută, timp de 1 h, la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost apoi spălat cu o soluție 20% de acetat de sodiu, iar faza organică a fost concentrată sub vid cu obținerea produsului A.

B. *Esterul 2-metil-1-(1-oxopropoxi)propilic al acidului 2-butil-4-clor-1-[[1-(2-cianfenil)-1H-indolil-4/metil]-1H-imidazol-5-carboxilic*

S-au amestecat acidul 2-butil-4-clor-1-[[1-(2-cianfenil)-1H-indolil-4/metil]-1H-imidazol-5-carboxilic (870 mg; 2,01 mmoli), preparat după metoda C a exemplului 9, compusul A (1,16 g; 7,03 mmoli), iodură de sodiu (754 mg; 5,03 mmoli), carbonat de cesiu (2,3 g; 7,03 mmoli) și dimetilformamidă (4,4 ml) a fost încălzit la 80°C, pentru un timp de 6 h. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil, filtrat și spălat cu o soluție tampon de pH, apă și soluție saturată de clorură de sodiu, apoi uscat pe sulfat de magneziu anhidru și concentrat sub vid cu obținerea a 1,50 g de produs brut. Prin cromatografie pe silicagel Merk (70 g) și eluare cu hexan/acetat de etil (8:2) se obține produsul B (0,84 g).

C. *Esterul 2-metil-1-(1-oxopropoxi)propilic al acidului 2-butil-4-clor-1-[[1-2-(2H-tetrazolil-5)fenil]-1H-indolil-4/metil]-1H-imidazol-5-carboxilic*

Un amestec format din compusul B (840 mg; 1,50 mmoli), azidă de tributilstaniu (1,99 g; 6 mmoli) și xilen (2 ml) a fost încălzit, timp de 27 h, la temperatura de 80°C. Apoi, masa de reacție a fost răcită la temperatura camerei și cromatografiată direct pe 144 g silicagel, din care a fost eluat cu un amestec de acetat de etil/acid acetic/hexan (35:1:65). Prin unirea produsului conținând fracțiunile,

dă 682 mg compus C.

D. *Sarea de monopotasiu a esterului 2-metil-1-(1-oxopropoxi)propilic al acidului 2-butil-4-clor-1-[[1-2-(2H-tetrazolil-5)fenil]-1H-indolil-4/metil]-1H-imidazol-5-carboxilic*

La o soluție a compusului C, în metanol absolut (1 ml), a fost adăugată o soluție 1 M de bicarbonat de potasiu (1,11 ml; 1,11 mmoli) până la pH=8. Soluția a fost apoi concentrată sub vid și purificată prin cromatografie cu faze reverse pe HP-20. Frațiunile de produs eluate cu 35...40% etanol în apă, au fost strânse la un loc, filtrate, liofilizate cu obținerea produsului din titlu sub forma unui solid alb (517 mg).

Exemplul 20. *Sarea de monopotasiu a esterului etilic al acidului 2-butil-4-clor-1-[[1-2-(2H-tetrazolil-5)fenil]-1H-indolil-4/metil]-1H-imidazol-5-carboxilic*

A. *Esterul etilic al acidului 2-butil-4-clor-1-[[1-2-(2H-tetrazolil-5)fenil]-1H-indolil-4/metil]-1H-imidazol-5-carboxilic*

La o soluție de acid 2-butil-4-clor-1-[[1-(2-cianfenil)-1H-indolil-4/metil]-1H-imidazol-5-carboxilic (779,2 mg; 1,80 mmoli), preparat după metoda descrisă în partea C a exemplului 9), s-au adăugat iodură de etil (561,5 mg; 3,6 mmoli) și carbonat de cesiu (1,5 g; 4,5 mmoli). După 1 1/2 h la temperatura camerei, la masa de reacție a fost adăugat acetatul de etil și masa a fost filtrată pentru a reține carbonatul de cesiu. Acestatul de etil a fost spălat cu o soluție tampon de pH=4 (2 x 20 ml), pH=7 (2 x 25 ml), soluție saturată de clorură de sodiu (20 ml) apoi, uscată pe sulfat de magneziu anhidru, filtrată și concentrată la un ulei galben (890 mg). Prin purificare cromatografică pe silicagel (85 g) și eluare cu hexan/acetat de etil (8:2) se obțin 662 mg compus A.

B. *Esterul etilic al acidului 2-butil-4-clor-1-[[1-2-(2H-tetrazolil-5)fenil]-1H-indolil-4/metil]-1H-imidazol-5-carboxilic*

Un amestec format din compusul A (598,8 mg; 1,3 mmoli) și azidă de tributilstaniu (1,73 g; 5,2 mmoli) în xilen

(6,64 ml) a fost amestecat, timp de 30 h, la temperatura de 100°C. Apoi, a mai fost adăugată o porție de azidă de tributilstaniu (0,655 g; 1,95 mmoli), iar încălzirea a fost menținută încă 18 h. Apoi, amestecul de reacție a fost trecut direct pe silicagel Merk (228 g) și eluat cu un amestec de acetat de etil/hexan/acid acetic (35:64:1). Compusul B (585,3 mg) a rezultat sub forma unui solid galben.

C. *Sarea de monopotasiu a esterului etilic al acidului 2-butil-4-clor-1-||1-|2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indolil-4/metil-1H-imidazol-5-carboxilic*

La o soluție a compusului B (584 mg; 1,19 mmoli) în etanol absolut (1 ml) a fost adăugată o soluție de 1 M de bicarbonat de potasiu până la pH=8. Apoi, soluția a fost concentrată sub vid și purificată pe HP-20. Produsul eluat cu 25...40% etanol în apă a fost filtrat și liofilizat cu obținerea compusului din titlu sub forma unui solid alb (510 mg).

Exemplul 21. Esterul etilic al acidului 2-butil-1-||1-2|-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indolil-4/metil-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-5-carboxilic

A. *Esterul etilic al acidului 4,4,4-trifluor-2-(hidroxiimino)-3-oxobutanoic*

O soluție de nitrat de sodiu (0,29 mmol) în 30 ml apă, a fost adăugată, picătură cu picătură, timp de 50 min, la o soluție răcită cu gheață de 22,8 g 4,4,4-trifluoracetat (0,12 mmol) în 30 ml acid acetic. Reacția a fost continuată pe parcursul a 2 h, amestecul fiind încălzit până la 15°C. Apa și acidul acetic au fost îndepărtați la presiune scăzută (azeotrop cu toluen). Produsul brut a fost fracționat între acetat de etil și o soluție apoasă saturată de bicarbonat de potasiu. S-au separat straturile. Stratul de acetat de etil a fost spălat cu o soluție saturată de bicarbonat de potasiu și saramură, uscat pe sulfat de sodiu și concentrat la 21,4 g compus A sub forma unui ulei galben.

B. *Esterul etilic al acidului 2-butil-1-hidroxi-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-5-carboxilic*

O soluție de valeralehidă (9,87 ml; 92,9 mmoli) în 150 ml soluție etanolică de amoniac saturată, a fost răcită la 0°C și i s-a adăugat compusul A (19,8 g; 92,9 mmoli). Soluția roșu-portocaliu a fost agitată sub atmosferă de argon, la 0°C, timp de 30 min și apoi, peste noapte, la temperatura camerei. Solventul a fost îndepărtat sub presiune scăzută și coevaporat cu eter. Reziduul a fost dizolvat în 150 ml eter și prin filtrare au fost reținute 0,1 g dintr-o substanță solidă. În urma concentrării sub presiune scăzută a rezultat 27,7 g substanță lichidă de culoare galben oranj caramelizată. Prin cromatografie pe silicagel (7,650 g) și apoi eluare cu 2 l clorură de metilen, urmată de amestec de clorură de metilen/metanol/acid acetic (98:1:1) rezultă compusul B (9,8 g) sub forma unui solid galben, p.t. 77,5...80,5°C.

C. *Esterul etilic al acidului 2-butil-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-5-carboxilic*

La un amestec format din compusul B (4,25 g; 15,0 mmoli) și acetat de sodiu (15 g) în metanol (50 ml) și apă (50 ml), aflat într-o baie de gheață, s-a adăugat sub agitare, în picături, o soluție de clorură de titan (50 ml; soluție 20%). După agitare, timp de 1 h, la 0°C, amestecul de reacție a fost adus la temperatura camerei și agitat încă 1 h. Produsul de reacție a fost apoi extras cu acetat de etil (2 x 300 ml). Fazele organice reunite au fost spălate cu soluție de acid citric (100 ml soluție 5%), urmată de o soluție apoasă de bicarbonat de sodiu (100 ml), uscată pe sulfat de magneziu anhidru și concentrate sub vid, cu obținerea compusului C (3,42 g), solid cu p.t. 51...53°C.

D. *Esterul metilic al acidului 1H-imidazol-4-carboxilic*

La o soluție a acidului 2-butil-1-hidroxi-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-5-carboxilic sub forma sa de ester etilic (506 mg; 3,14 mmoli), dizolvat într-un amestec de 5 ml metanol și 10 ml dietileter, a fost adăugat diazometan în eter, până ce prin TLC a fost indicată dispariția acidului inițial. Apoi, a fost

adăugat sulfat de magneziu anhidru, soluția a fost filtrată și concentrată sub vid. Prin cromatografie pe silicagel Merk (10 g) și eluare cu un amestec de cloroform/hexan (2:1), urmat de amestec cloroform/ eter etilic (10:1), se obține compusul D (540 mg).

E. *Esterul metilic al acidului 1-(2-cianfenil)-1H-indol-4-carboxilic*

Un amestec din compusul D (40,6 mg; 0,252 mmoli), 2-fluorbenzonitril (38 ml; 0,348 mmoli), carbonat de potasiu (64,1 mg; 0,464 mmoli) și 18-coroană-6 (6,1 mg; 0,0232 mmoli) în 0,233 ml dimetilformamidă a fost încălzit, pentru 150 min, la 150°C. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil, filtrat și tratat cu soluție tampon de pH=4. Stratul apos a fost extras de două ori cu acetat de etil, iar straturile organice amestecate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate prin sulfat de magneziu anhidru și concentrate sub vid. Prin cromatografie pe silicagel Merk (5 g) și eluare cu amestec cloroform/hexan (5:1), urmat de 100% cloroform, a fost obținut compusul E (6,6 g).

F. *Acidul 1-(2-cianfenil)-1H-imidazol-carboxilic*

S-au amestecat compusul E (8,0 g; 28,95 mmoli), soluție de hidroxid de sodiu 1 N (43,4 ml; 43,4 mmoli), metanol (43,5 ml) și s-au încălzit la 50°C. După 4 h și 40 min, amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și tratat cu o soluție 10% (circa 50 ml) de acid clorhidric cu formarea unui precipitat alb. Amestecul a fost filtrat, iar produsul a fost colectat sub forma unui solid alb (7,2 g).

G. *2-[4-(Hidroximetil)-1H-indolil-1-benzonitril*

Un complex de hexan-tetrahidrofuran (1 M în tetrahidrofuran, 27,3 ml) a fost adăugat la o soluție a compusului F (7,17 g; 27,3 mmoli) în tetrahidrofuran (distilat, 27,3 ml) la o temperatură de -20°C, apoi încălzit la temperatura camerei și agitat timp de 21 h. Apoi, soluția

a fost răcită la temperatura de 0°C și tratată cu o soluție 1N de hidroxid de sodiu până la pH=14. Soluția a fost extrasă cu eter (3 x 100 ml), spălată cu clorură de sodiu, uscată pe sulfat de magneziu anhidru, filtrată și concentrată până la obținerea unui solid verde. Solidul a fost recristalizat de două ori din amestec acetat de etil/hexan cu obținerea compusului G (5,54 g).

H. *2-[4-(Brommetil)-1H-indolil-1-benzonitril*

La o soluție a compusului G (5,46 g; 22 mmoli) în clorură de metilen (distilată, 60 ml) aflată la 0°C, a fost adăugată tetrabromură de carbon (10,2 g; 30,8 mmoli) și trifenilfosfina (7,5 g; 28,6 mmoli). Amestecul de reacție a fost amestecat, timp de 15 min, la 0°C, după care a fost încălzit la temperatura camerei. După 2,5 h, amestecul de reacție a fost diluat cu clorură de metilen, și introdus direct într-o coloană cu silicagel Merk (66 g) și eluat pentru purificare cu un amestec toluen/hexan (1:1). Frațiunile conținând produsul au fost colectate la un loc, concentrate și apoi triturate cu acetat de etil rece cu obținerea compusului H (5,8 g).

I. *Esterul etilic al acidului 2-butil-1-[1-(2-cianfenil)-1H-indolil-4-metil]-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-5-carboxilic*

Un amestec format din compusul C (470 mg; 1,78 mmoli) și carbonat de cesiu (585 mg; 1,8 mmoli) în dimetilformamidă (4 ml) a fost amestecat timp de 15 min, la temperatura camerei. La acest amestec a fost apoi adăugat compusul H (555 mg; 1,78 mmoli). Amestecul obținut a fost amestecat, timp de 3 h, la temperatura camerei. Solidul a fost filtrat și spălat cu acetat de etil. Soluția filtrată a fost concentrată sub vid, iar produsul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, cu eluare cu acetat de etil/hexan (1:2) obținându-se acetat de etil I, sub formă de ulei (870 mg).

J. *Esterul etilic al acidului 2-butil-1-[1-[2-(2H-tetrazolil-5)fenil]-1H-indolil-4-metil]-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-5-*

carboxilic


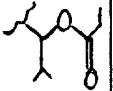
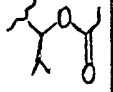
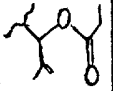
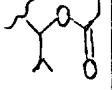
O soluție formată din compusul I (800 mg; 1,62 mmoli) și azidă de *tri-n*-butil-staniu (1,88 g; 5,66 mmoli) în xilen (5 ml) a fost amestecată, timp de 24 h, la o temperatură de 100...110°C. Amestecul de reacție a fost concentrat sub vid, iar reziduu rezultat a fost purificat prin cromatografie preparativă. Frațiunile care conțineau produsul dorit au fost colectate la un loc și concentrate cu obținerea compusului din titlu (675 mg) cu p.t. 93...95°C.

Exemplul 22. Sarea de disodiu a acidului 2-butil-1-//1-//2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indolil-4/metil-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-5-carboxilic

Un amestec format din acid 2-butil-1-//1-//2-(2H-tetrazolil-5)fenil-1H-indolil-4/metil-4-(trifluormetil)-1H-imida-

zol-5- carboxilic, sub formă a esterului său etilic (400 mg; 0,744 mmoli) și o soluție apoasă de hidroxid de sodiu (2 N; 1,5 ml) în metanol (5 ml) a fost lăsat să se agite, peste noapte, la temperatura camerei. Masa de reacție rezultată a fost concentrată sub vid, iar reziduu obținut a fost trecut printr-o coloană cu HP-20 din care a fost eluat cu apă urmat de 30% metanol în apă. Frațiunile ce conțineau produsul căutat au fost colectate la un loc și concentrate în vid cu obținerea produsului din titlu (387 mg), cu p.t. peste 250°C.

Exemplele 23...82. Folosind metodologia din specificație și procedeele descrise în exemplele anterioare, au fost sintetizați și compușii din tabelul de mai jos:

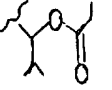
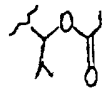
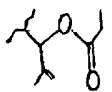
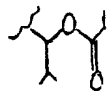
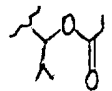
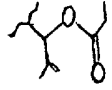
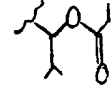
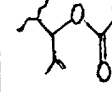
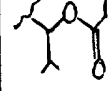
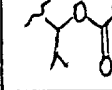
Ex	R ₁	R ₁₁	R ₄	M	Solvent	Punct de topire, °C	% C	% H	% N	Alții
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
23	Cl	Li	H	Li	4,82 H ₂ O	>280	48,20	4,72	19,26	Cl 5,81
24	Cl	Et	H	Li		202...210	56,23	5,25	20,91	Cl 6,57
25	Cl		H	K						
26	Cl		H	K						
27	CF ₃	Na	H	Na	2,68 H ₂ O	245...250	48,12	4,50	18,55	F 8,44
28	CF ₃	Et	H	Li	2,37 H ₂ O	203...210	53,28	4,98	18,98	F 9,47
29	CF ₃		H	K						
30	CF ₃		H	K						
31	-CF ₂ CF ₃	Li	H	Li	1,53 H ₂ O	>220	50,37	3,40	18,37	F 15,48
32	-CF ₂ CF ₃	Et	H	H	-	ulei	57,47	4,64	17,36	F 15,13
33	-CF ₂ CF ₃		H	H		187...190	57,20	4,80	15,24	F 13,58

109735

53

54

(continuare tabel)











1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
34	-CF ₂ CF ₃		H	K						
35	Cl	Li	CF ₃	Li	H ₂ O	> 240	47,89	4,05	18,30	Cl 5,77
36	Cl	Et	CF ₃	K						F 18,61
37	Cl		CF ₃	K						
38	Cl		CF ₃	K						
39	CF ₃	K	CF ₃	K						
40	CF ₃	Et	CF ₃	K						
41	CF ₃		CF ₃	K						
42	CF ₃		CF ₃	K						
43	-CF ₂ CF ₃	K	CF ₃	K						
44	-CF ₂ CF ₃	Et	CF ₃	K						
45	-CF ₂ CF ₃		CF ₃	K						
46	-CF ₂ CF ₃		CF ₃	K						
47	Cl	K	Br	K						
48	Cl	Et	Br	K						
49	Cl		Br	K						
50	Cl		Br	K						
51	CF ₃	K	Br	K						
52	CF ₃	Et	Br	K						
53	CF ₃		Br	K						

109735

55

56

(continuare tabel)

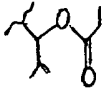
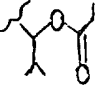
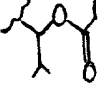
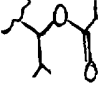
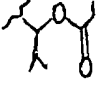
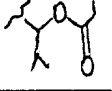
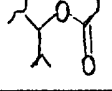
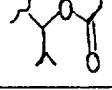
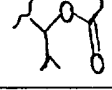
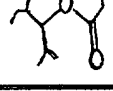
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
58	-CF ₂ CF ₃		Br	K						
59	Cl	K	Cl	K						
60	Cl	Et	Cl	K						
61	Cl		Cl	K						
62	Cl		Cl	K						
63	CF ₃	K	Cl	K						
64	CF ₃	Et	Cl	K						
65	CF ₃		Cl	K						
66	CF ₃		Cl	K						
67	-CF ₂ CF ₃	K	Cl	K						
68	-CF ₂ CF ₃	Et	Cl	K						
69	-CF ₂ CF ₃		Cl	K						
70	-CF ₂ CF ₃		Cl	K						
71	Cl	K	F	K						
72	Cl	Et	F	K						
73	Cl		F	K						
74	Cl		F	K						
75	CF ₃	K	F	K						
76	CF ₃	Et	F	K						
77	CF ₃		F	K						

109735

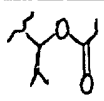
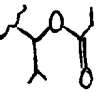
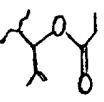
55

56

(continuare tabel)

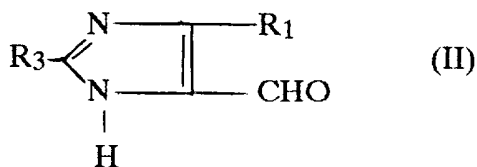
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
54	CF ₃		Br	K						
55	-CF ₂ CF ₃	K	Br	K						
56	-CF ₂ CF ₃	Et	Br	K						
57	-CF ₂ CF ₃		Br	K						
58	-CF ₂ CF ₃		Br	K						
59	Cl	K	Cl	K						
60	Cl	Et	Cl	K						
61	Cl		Cl	K						
62	Cl		Cl	K						
63	CF ₃	K	Cl	K						
64	CF ₃	Et	Cl	K						
65	CF ₃		Cl	K						
66	CF ₃		Cl	K						
67	-CF ₂ CF ₃	K	Cl	K						
68	-CF ₂ CF ₃	Et	Cl	K						
69	-CF ₂ CF ₃		Cl	K						
70	-CF ₂ CF ₃		Cl	K						
71	Cl	K	F	K						
72	Cl	Et	F	K						
73	Cl		F	K						

(continuare tabel)

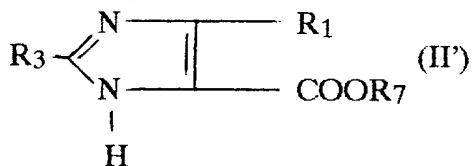
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
74	Cl		F	K						
75	CF ₃		F	K						
76	CF ₃		F	K						
77	CF ₃		F	K						
78	CF ₃		F	K						
79	-CF ₂ CF ₃	K	F	K						
80	-CF ₂ CF ₃	K	F	K						
81	-CF ₂ CF ₃		F	K						
82	-CF ₂ CF ₃		F	K						

Prezenta invenție include formele premedicamentoase, adică, derivați esteri, acetali și/sau acetali micști ai compușilor cu formula I.

După cum rezultă mai sus, pentru a prepara compuși cu formula I, în care: R₄' = H și R₄ = H și în care este prezentă și dubla legătură, X este -C- și atunci când R₁ și R₂ nu formează un inel benzoic, un compus cu formula II:



când, R₁ este altă grupă decât haloalchil, sau formula II':

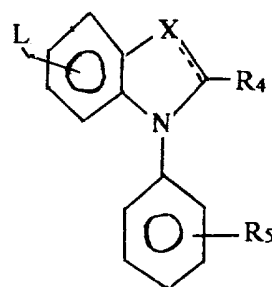


când, R₁ este haloalchil, sau este cuplat cu un compus cu formula III:

5

10

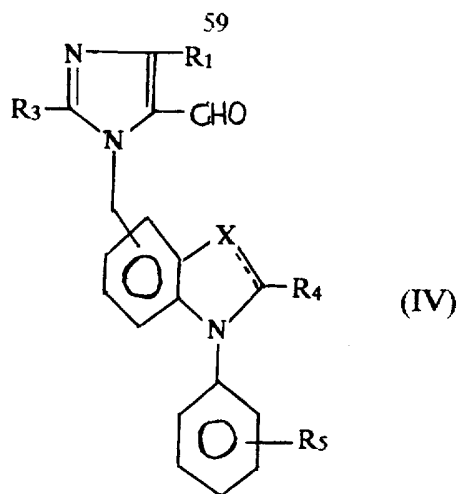
15



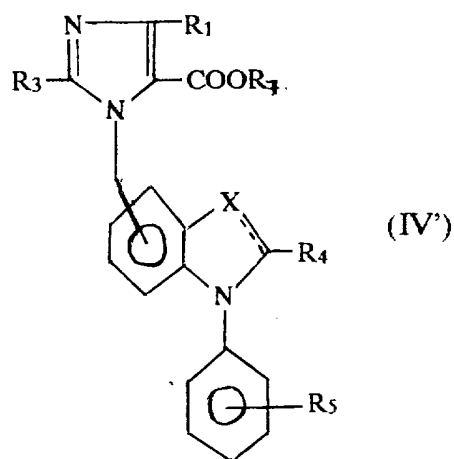
(III)

20

în care: L este o grupă labilă ca, de exemplu, halogen, în prezența unui agent de cuplare, ca, de exemplu, tetrahidrofuran și dimetilformamidă, pentru a da un compus cu formula IV:

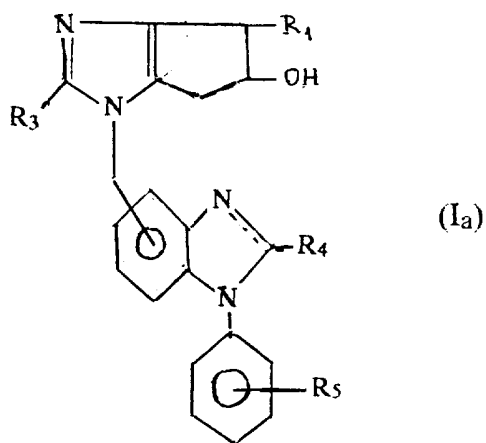


sau formula IV':



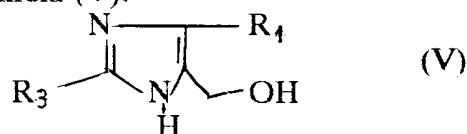
Produsul (IV') poate fi transformat în produse având alte semnificații pentru R₂, prin tehnici cunoscute, de exemplu, prin acilare și alchilare.

Aldehida (IV) poate fi tratată apoi cu un agent reducător ca, de exemplu, borohidrua de sodiu, într-un solvent, cu formarea produsului cu formula (I_a):



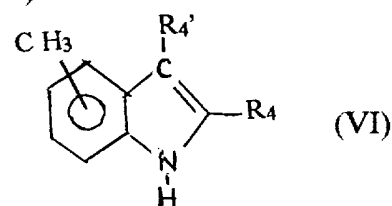
adică, compuși cu formula (I) în care: R₂ este -CH₂-OH. Folosind tehnici cunoscute, compușii cu formula (I), în care, R₂ este altă grupă decât -CH₂-OH, pot fi preparați din compusul (I_a). De exemplu, alcoolii cu formula (I_a) pot fi alchilați sau acilați dând produse corespunzătoare cu formula (I). O altă variantă de obținere a compușilor cu formula (I), este din (IV) prin reacție Wittig.

Imidazol aldehydă II (în care, R₁ este alt substituent decât haloalchil), poate fi preparată prin tratarea compusului cu formula (V):

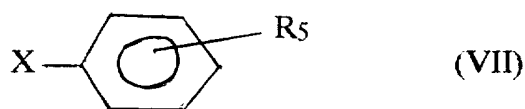


în piridină, cu un agent de oxidare, cum ar fi, oxidul de magneziu.

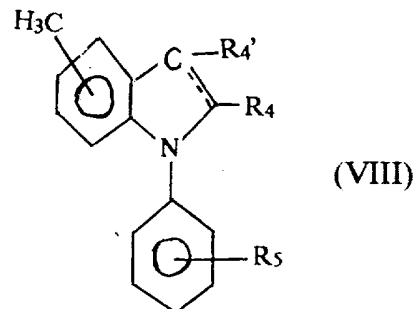
Compușii cu formula (III), pot fi preparați prin cuplarea unui compus cu formula (VI):



cu un compus cu formula (VII):

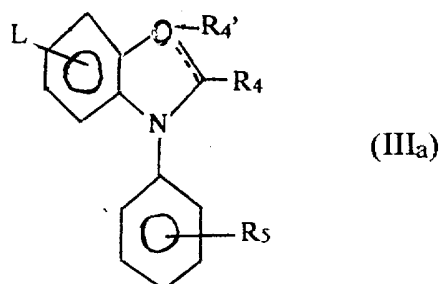


în care, X este halogen, de exemplu, brom, în piridină și în prezența oxidului de cupru, formând compușii cu formula (VIII):



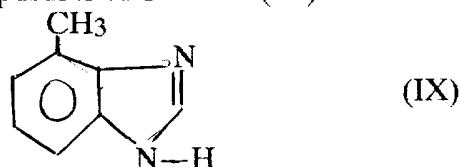
O grupă labilă, L, de exemplu, halogen, cum ar fi, bromul, poate fi adăugată,

printr-o metodologie cunoscută, pentru a forma compușii cu formula (IIIa):

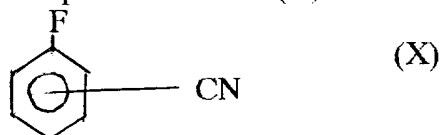


Compușii cu formula (VI) pot fi preparați prin tehnici cunoscute, cum ar fi, cele descrise în *J. Heterocyclic Chem.* 25,1 (1988).

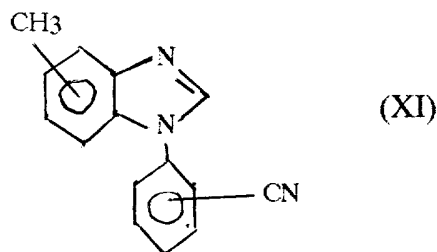
Compușii cu formula (I), în care X este azot, pot fi preparați prin reacția compusului cu formula (IX):



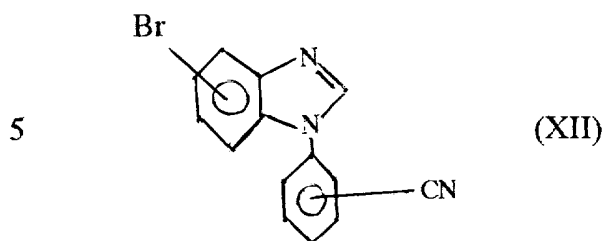
preparați, conform Mathias ș.a., *Synthetic Communications*, 5, 461...469 (1975), cu un compus cu formula (X):



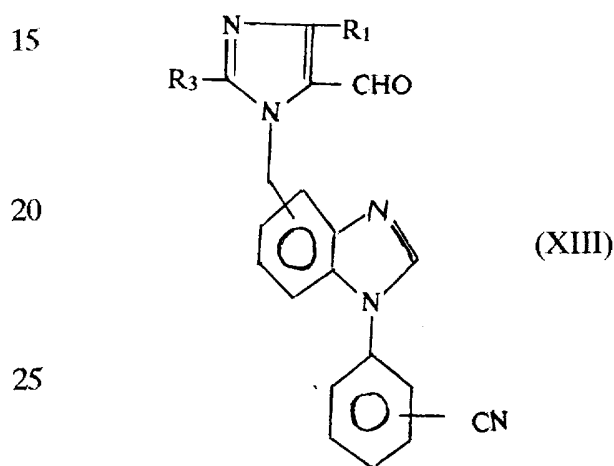
în prezența unei baze ca, de exemplu, carbonat de potasiu și într-un solvent, cum ar fi dimetilformamidă, pentru a forma un compus cu formula (IX):



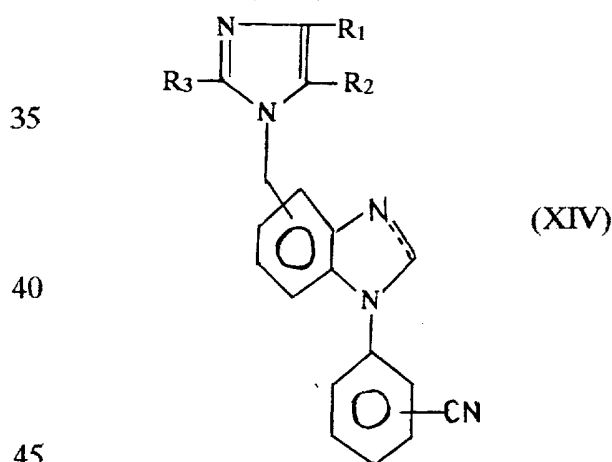
Compusul (XI) poate fi apoi tratat cu N-bromsuccinidă și un inițiator radicalic, cum ar fi: 2,2-azobisisobutironitril, în solvent ca, de exemplu, tetraclorură de carbon, pentru a forma un compus cu formula (XII):



Intermediarul (XII) poate fi cuplat cu aldehida cu formula (II), pentru a forma un compus cu formula (XIII):

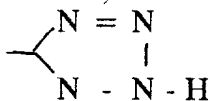


Aldehida (XIII) poate fi tratată ca aldehida (IV) pentru a forma un compus cu formula (XIV):

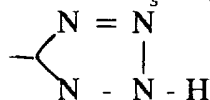


Compusul (XIV) poate fi reacționat apoi cu un compus cu formula: $(n\text{-Bu})_3\text{SnN}_3$ pentru a forma compușii cu formula (I)

în care, X este azot și R₅ este:



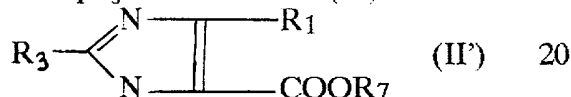
Compușii cu formula (I) în care, X este azot și R₅ este altul decât:



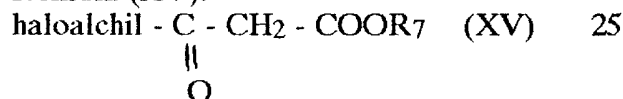
pot fi preparați prin folosirea intermediarului (VII) în locul compusului X de mai sus.

Compușii cu formula (I) în care, R₁ și R₂ împreună cu nucleul de imidazol de care sunt atașați formează un benzimidazol pot fi preparați folosind metodologia descrisă în US 4880804.

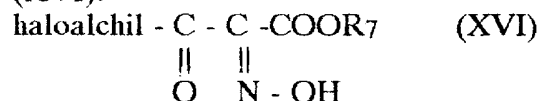
Compușii cu formula (II'):



(adică în care, R₁ este haloalchil) pot fi preparați prin tratarea compusului cu formula (XV):



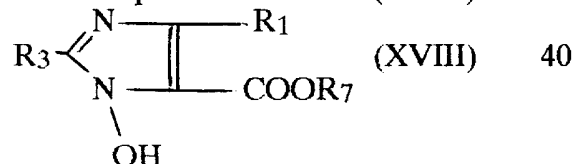
cu nitrit de sodiu și un acid, de exemplu, acid acetic, pentru a forma intermediarul (XVI):



Acesta poate fi apoi tratat cu aldehydă cu formula (XVII):

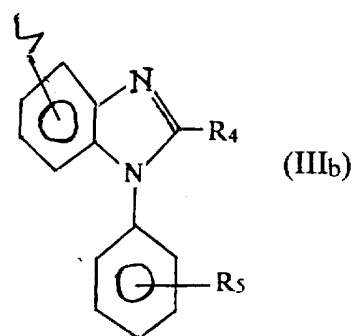


și prezență de hidroxid de amoniu pentru a forma compusul cu formula (XVIII):



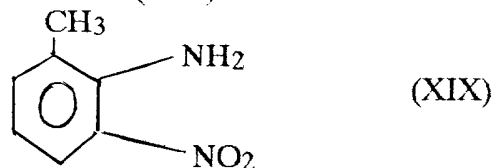
care este redus cu TiCl₃ în prezența unui tampon ca, de exemplu, acetat de sodiu, cu formare de compus cu formula (II').

Compușii cu formula (I) în care, X este azot, pot fi preparați prin cuplarea unui compus cu formula (IIIb):



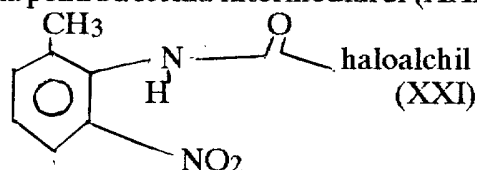
cu un compus cu formula (II) sau (II'), după cum s-a descris mai sus la cuplarea compusilor (II) și (III).

Compușii cu formula (IIIb) pot fi preparați folosind metodologia cunoscută. De exemplu, pentru a prepara compusul cu formula (IIIb) în care, R₄ este haloalchil, se reacționează un compus cu formula (XIX):

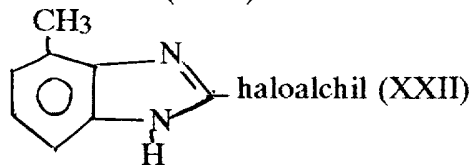


cu un compus cu formula (XX):
haloalchil - C(=O) - O - C(=O) - haloalchil (XX)
(exemplu, CF₃-C(=O)-O-C(=O)-CF₃)

în solvenți, de exemplu, dioxan și piridină pentru a forma intermediarul (XXI):



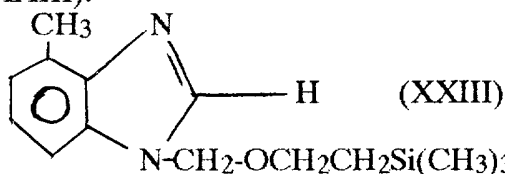
Compusul (XXI) poate fi tratat cu un agent reducător ca, de exemplu, zinc în prezența unui acid, cum ar fi acidul sulfuric în solvenți ca apă și metanol pentru a forma (XXII):



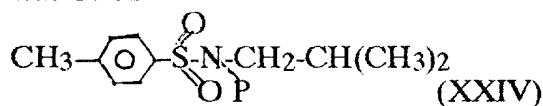
Compusul (XXII) poate apoi să fie tratat ca și compuşii (IX, XI, XII, XIII și XIV) de mai sus, pentru a forma

producții corespunzătoare cu formula (I).

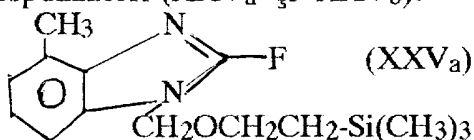
Compușii cu formula (III_b) în care, R₄ este halogen, de exemplu, F sau Br, pot fi preparați prin tratarea compusului cu formula (IX) cu o grupă de protecție a azotului, de exemplu, (CH₃)₃SiCH₂-CH₂-OCH₂Cl, în prezența unei baze, ca hidrura de sodiu, într-un solvent, cum ar fi tetrahidrofuranul pentru a forma (XXIII):



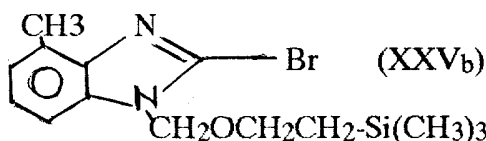
Compusul (XXIII) este apoi tratat cu o bază, cum ar fi *n*-butil-litiu urmată de tratare cu:



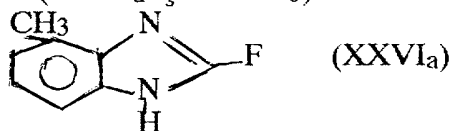
(preparat, conform W.E. Barnette, *J. Amer. Chem. Sec.*, vol. 106, pp. 452...454, 1984) pentru care intermediarul în care, R₄ = F sau N-bromsuccinimidă în care, R₄ = Br pentru a obține intermediarii corespunzători (XXV_a și XXV_b):



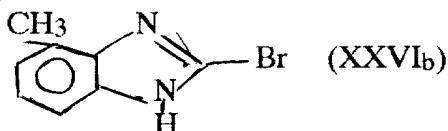
și



Folosind tehnologia cunoscută, de exemplu, tratare cu fluorură de *n*-tetrabutil amoniu în tetrahidrofuran, compușii (XXV_a și XXV_b) pot fi transformați în (XXVI_a și XXVI_b):



și



Intermediarii, astfel preparați, pot fi apoi transformați în produse corespunzătoare cu formula (I), urmând metodologia descrisă mai sus.

Compușii cu formula (I) preparați, pot fi reprezentați prin formula (I' sau I''):

5

10

15

20

25

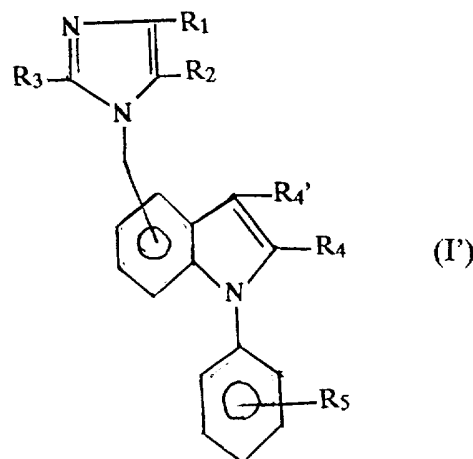
30

35

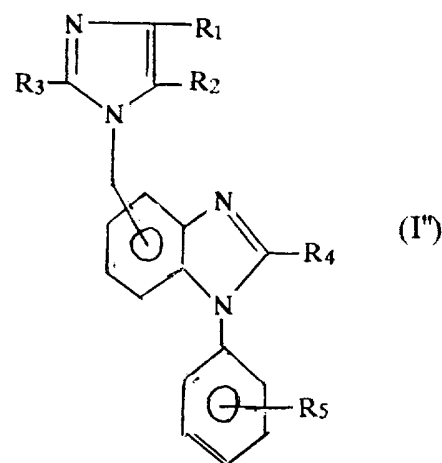
40

45

50



sau:



în care: R₁...R₅ au semnificațiile de la formula (I).

Cei mai preferați sunt compușii cu formula (I') în care: R₁ este hidrogen, halogen sau haloalchil; R₂ este -CH₂OH, -CHO, sau -COOR₁₁; R₃ este alchil cu 2...10 atomi de carbon sau alchenil cu 3...10 atomi de carbon; R₄ și R₄' sunt H sau -COOH; R₅ este *orto*-tetrazol, care poate fi substituit cu R₁₁ sau -COOR₁₁; sau compuși cu formula (II') în care: R₁ este hidrogen, halogen sau haloalchil; R₂ este -CH₂OH, -CHO sau -COOR₁₁; R₃ este alchil cu 2...10 atomi

de carbon sau alchenil cu 3...10 atomi de carbon; R₄ este H, halogen (de preferință Br sau F) sau haloalchil (de preferință CF₃); R₅ este *orto*-tetrazol care poate fi substituit cu R₁₁ sau -COOR₁₁.

Compușii cu formula (I) inhibă acțiunea hormonului angiotensină II (A-II) și de aceea sunt utili ca agenți antihipertensivi.

Acțiunea enzimei asupra angiotensinogenului, o pseudoglobulină din plasmă sanguină, produce angiotensina I. Angiotensina I este transformată de către enzimele de transformare ale angiotensinei (ACE) în angiotensina II. Aceasta este o substanță presoare activă care este implicată ca agent care provoacă diferite forme de hipertensiune la anumite mamifere, ca de exemplu, la om. Compușii, conform invenției, inhibă acțiunea A-II la receptorii respectivi prevenind în acest fel creșterea presiunii sângelui ca urmare a interacțiunii hormon- receptor. Astfel, prin administrarea unei compoziții conținând unul (sau o combinație) din compușii prezentei invenției, hipertensiunea dependentă de angiotensină la anumite specii de mamifere (de exemplu, la om) este atenuată. O singură doză, sau, de preferință, 2...4 prize zilnice din doză respectivă, de aproximativ 0,1...100 mg/kg corp/zi, de preferință, 1...15 mg/kg corp/zi, este suficientă pentru reducerea presiunii sângelui. Substanța se va administra oral, de preferință, dar pot fi folosite și alte căi de administrare, cum ar fi intranasal, transdermal și parenteral ca, de exemplu, subcutanat, intramuscular, intravenos sau intraperitoneal. Compușii, conform invenției, sunt utili și în tratamentul afecțiunilor cardiace congestive și a hipertrofiei cardiace.

Compușii, conform invenției, pot fi introduși în recepturi în combinație cu un diuretic pentru tratamentul hipertensiunii. O combinație conținând compusul prezentei invenției și un diuretic poate fi administrată într-o doză zilnică de 30...600 mg, de preferință, 30...330 mg

compus, conform invenției, și aproximativ 15...300 mg, de preferință, 15...200 mg diuretic, pentru speciile de mamifere. Dintre diureticele preferate a fi folosite în combinație, cu compușii prezentei invenției, sunt diureticele tiazidice, de exemplu, clortiazida, hidroclortiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, metil-clortiazida, triclormetiazida, politiazida sau benztiiazida, cât și acidul etacrilic, ticrinafenul, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamteren, amilorida și spironolactona și sărurile acestor compuși.

Prezenta invenție, include formele premedicamentoase, adică derivați ester, acetali și/sau acetali micști ai compușilor cu formula (I). De exemplu, asemenea derivați au fost prezentați în *Design of Prodrugs*, ed. H. Bundgard, (Elsevier, 1985) și *Methods in Enzymology*, vol. 42, pp. 309...396, ed. K. Widder ș.a. (Academic Press. 1985).

În timp ce formele de premedicament ale compușilor cu formula (I) sunt, în general, reprezentate prin compușii în care una sau mai multe grupe R₁₁ (în care, R₁₁ = H) sunt prezente la R₂, R₄ și/sau R₅, se înțelege că orice jumătate la R₁₁ care clivează *in vivo* formând compuși cu formula (I) în care, R₁₁ este H, în scopul și spiritul prezentei invenției.

Compușii cu formula (I) pot fi preparați pentru utilizare pentru reducerea presiunii sângelui sub formă de tablete, capsule, siropuri pentru administrare orală, soluții sau suspensii sterile pentru administrare parenterală sau intranasală sau plasturi transdermici. Se compoandază aproximativ 10...500 mg compus, conform invenției, cu formula (I) cu un purtător adecvat, material de umplutură, excipient, liant, stabilizator, aromat etc., pentru a obține o doză în sensul acceptat de practica farmaceutică. Cantitatea de substanță activă în aceste compoziții sau preparate este astfel, încât să se obțină dozajul indicat.

5

10

15

20

25

30

35

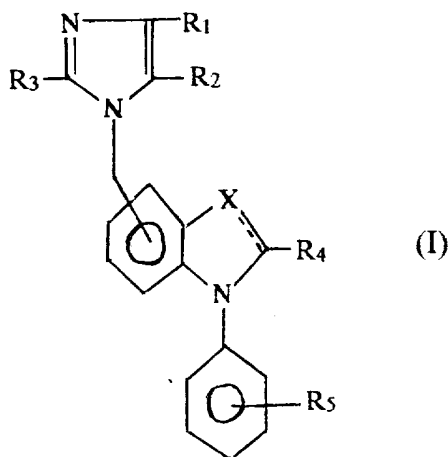
40

45

50

Revendicări

1. Derivați de imidazol substituiți cu indol și benzimidazol, caracterizați prin aceea că au formula generală (I):



precum și sărurile lor acceptabile farmaceutic și premedicamentele acestor compuși, în care: -X poate fi -N- sau -C-R₄; atunci când X=N, este prezentă totdeauna dubla legătură; -R₁ este hidrogen, halogen, -NO₂, haloalchil sau -CN; -R₂ este H, CN, alchil cu 1...10 atomi de carbon, alchenil cu 3...10 atomi de carbon, sau aceste grupe substituie cu F; fenilalchenil, în care, fragmentul alifatic are 2...6 atomi de carbon; -(CH₂)_m-imidazol-1-il; -(CH₂)_m-1,2,3-triazolil, eventual substituit, cu 1 sau 2 grupe alese dintre CO₂R₇ sau alchil cu 1...4 atomi de carbon;

-(CH₂)_m-tetrazolil; - (CH₂)_nOR₆;

-(CH₂)_nO-C(=O)-R₇; - (CH₂)_nSR₈;

-CH=CH(CH₂)_s-CH(O)R₈;

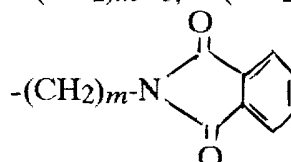
-CH=CH(CH₂)_s-C(=O)R₉; -C(=O)R₉;

-CH=CH(CH₂)_s-O-C(=O)-R₆;
-(CH₂)_s-CH(O)C(=O)R₉; - (CH₂)_n-C(=O)R₉;

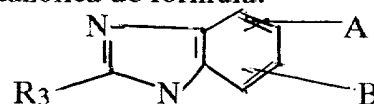
-(CH₂)_n-O-C(=O)-NHR₁₀;

-(CH₂)_n-NR₆-C(=O)R₁₀;

-(CH₂)_n-NR₆-C(=O)NHR₁₀;
-(CH₂)_n-NR₆-SO₂R₁₀; -(CH₂)_mF
-(CH₂)_n-NR₆-C(=O)R₁₀; -(CH₂)_mONO₂;
-(CH₂)_mN₃; -(CH₂)_mNO₂;



sau R₁ și R₂ împreună cu atomii de carbon ai nucleului imidazolic de care sunt legați, pot forma o grupare benzimidazolică de formula:



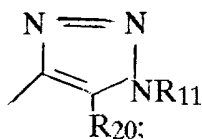
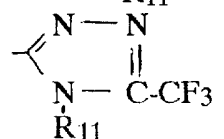
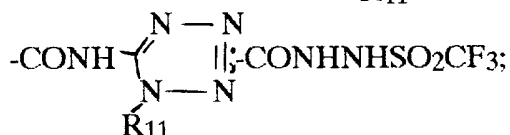
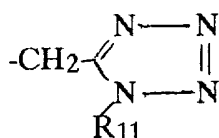
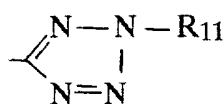
în care: A poate fi hidrogen, alchil, -C_xF_{2x+1}; C₆F₅; halogen; C₁₋₆ alcoxi; -(CH₂)_xOH; -(CH₂)_x-OC₁₋₄ alchil; (CH₂)_x-O-C(=O)H; -(CH₂)_x-O-C(=O)-C₁₋₄ alchil;

sau COR₉; iar B poate fi: hidrogen, alchil, C_xF_{2x+1}, C₆F₅; halogen sau C₁₋₆ alcoxi; -R₃ este alchil cu 2...10 atomi de carbon, alchenil sau alchil cu 3...10 atomi de carbon, sau aceste grupe substituie cu F sau CO₂R₇; cicloalchil cu 3...8 atomi de carbon; cicloalchilalchil cu 4...10 atomi de carbon; cicloalchilalchenil sau cicloalchilalchil cu 5...10 atomi de carbon; -(CH₂)_sZ(CH₂)_mR' (în care, R' este H, C₁₋₆ alchil, C₃₋₆ cicloalchil, C₂₋₄ alchenil sau C₂₋₄ alchil), eventual, substituit cu F sau CO₂R₇; benzil sau benzil substituit la ciclul fenil cu 1 sau 2 halogeni, alcoxi cu 1...4 atomi de carbon, alchil cu 1...4 atomi de carbon sau nitro; -R₄ și R₄' sunt aleși în mod independent dintre hidrogen, halogen, haloalchil, alchil, aril, cicloalchil, aralchil, O=C-R₉; -R₅ este hidrogen, O=C-R₉; NHSO₂CF₃;

-COOCH(O)R₁₅-O-C(=O)R₁₆; -O-S(=O)(OH)-OH; -SO₃H;

-C(CF₃)₂OH; -O-P(=O)(OH)-OH; -PO₃H;

50



-R₆ este hidrogen, alchil cu 1...6 atomi de carbon, cicloalchil cu 3...6 atomi de carbon, fenil sau benzil;

-R₇ este H, alchil sau perfluoralchil cu 1...8 atomi de carbon, cicloalchil cu 3...6 atomi de carbon, fenil sau benzil;

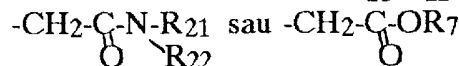
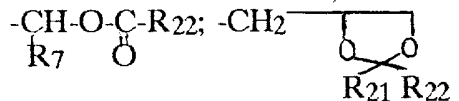
-R₈ este H, alchil cu 1...6 atomi de carbon, cicloalchil cu 3...6 atomi de carbon, fenil, benzil, acil cu 1...4 atomi de carbon, fenacil;

-R₉ este H; alchil cu 1...6 atomi de carbon, cicloalchil cu 3...6 atomi de carbon, OR₁₁;

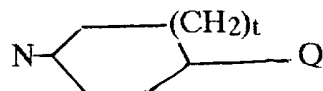
-(CH₂)_pC₆H₅; sau NR₁₂R₁₃;

-R₁₀ este alchil cu 1...6 atomi de carbon sau perfluoralchil cu 1...6 atomi de carbon, 1-adamantil, 1-naftil, 1-(1-naftil)etil sau (CH₂)_pC₆H₅;

-R₁₁ este hidrogen, alchil cu 1...6 atomi de carbon, cicloalchil cu 3...6 atomi de carbon, aril, arilalchil, carbociclu cu 5...7 atomi în ciclu care mai poate avea atașat un carbociclu de 5...7 atomi,



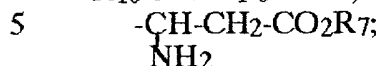
-R₁₂ și R₁₃ sunt în mod independent H, alchil cu 1...4 atomi de carbon, fenil, benzil, α-metilbenzil, sau pot forma împreună un ciclu cu formula:



Q este NR₁₄, O sau CH₂;

-R₁₄ și R₁₅ sunt independent H, alchil, aril, aralchil sau cicloalchil;

-R₁₆ este C₁₋₆ alchil, -NR₁₇R₁₈ sau




-R₁₇ și R₁₈ sunt în mod independent H, C₁₋₆ alchil, benzil sau pot forma împreună, atunci când au 3...6 atomi, pot forma un ciclu de 4...7 atomi împreună cu atomul de azot de care sunt atașati;

-R₁₉ este H, C₁₋₅ alchil, fenil;

-R₂₀ este -CN, -NO₂ sau -CO₂R₇;

-R₂₁ este hidrogen, alchil, cicloalchil, aril sau arilalchil;

-R₂₂ este hidrogen, alchil, cicloalchil, aril, arilalchil sau alcoxi, sau

-R₂₁ și R₂₂ împreună sunt -(CH₂)₂, -(CH₂)₃, -CH=CH- sau 

-Y este O sau S; Z este O, NR₆ sau S; m este 1...5; n este 1...10; p este 0...3; q este 2...3.

2. Derivați de imidazol, substituiți cu indol și benzimidazol, conform revendicării 1, caracterizați prin aceea că în formula generală (I): R₁ este hidrogen sau halogen; R₂ este -CH₂OH; -CHO sau -COOR₁₁; R₃ este C₂₋₁₀ alchil sau C₃₋₁₀ alchenil; R₄ este H sau -COOR₁₁; R_{4'} este H sau -COOR₁₁; R₅ este *orto*-tetrazol care poate fi substituit cu R₁₁ sau -COOR₁₁; X este -CR_{4'} sau -N.

3. Derivați de imidazol, substituiți cu indol sau benzimidazol, conform revendicării 1, caracterizați prin aceea că în formula generală (I): R₁ este clor; R₂ este -CH₂OH sau H-C-OR₁₁;

R₃ este *n*-butil; legarea fragmentului imidazolic se face prin poziția 4 a indolului; X este carbon; există o dublă legătură; R₄ este hidrogen; R_{4'} este hidrogen; R₅ este *orto*-tetrazol sau *orto*-tetrazol substituit cu R₁₁.

4. Derivat de imidazol, substituit cu indol sau benzimidazol, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că este sarea de dilitiu a acidului 5-*l*/2-butyl-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il/-metil/-

1-(2-carboxifenil)-1H-indol-2-carboxilic.

5. Derivat de imidazol, substituit cu indol sau benzimidazol, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că este sarea de monolitiu a acidului 2-//5-//2-butil-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il/metil/-1H-indol-1-il/benzoic.

6. Derivat de imidazol, substituit cu indol sau benzimidazol, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că este sarea de monolitiu a acidului 5-//2-butil-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il/metil/-1-fenil-1H-indol-2-carboxilic.

7. Derivat de imidazol, substituit cu indol sau benzimidazol, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că este sarea de monolitiu a acidului 2-//4-//2-butil-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il/metil/-1H-indol-1-il/benzoic.

8. Derivat de imidazol, substituit cu indol sau benzimidazol, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că este sarea de dilitiu a acidului 5-//2-butil-4-clor-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il/metil/-1-//2-(1H-tetrazol-5-il)fenil/-2H-indol-2-carboxilic.

9. Derivat de imidazol, substituit cu indol sau benzimidazol, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că sarea de monosodiu a esterului etilic al acidului 5-//2-butil-4-clor-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il/metil/-1-//2-(2H-tetrazol-5-il)fenil/-1H-indol-2-carboxilic.

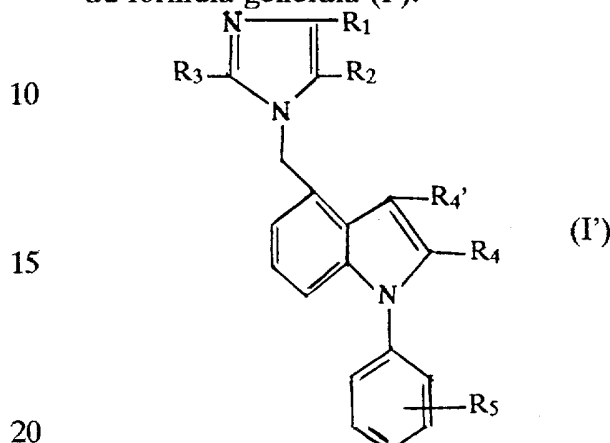
10. Derivat de imidazol, substituit cu indol sau benzimidazol, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că este sarea de monolitiu a 2-butil-4-clor-1-//1-//2-(2H-tetrazol-5-il)fenil/-1H-indol-4-il/metil/-1H-imidazol-5-metanolului.

11. Derivat de imidazol, substituit cu indol sau benzimidazol, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că este sarea de monolitiu a 2-butil-4-clor-1-//1-//2-(2H-tetrazol-5-il)fenil/-1H-benzimidazol-4-il/metil/-1H-imidazol-5-metanolului.

12. Derivat de imidazol, substituit cu indol sau benzimidazol, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că este

sarea de dilitiu a acidului 2-butil-4-clor-1-//1-//2-(2H-tetrazol-5-il)fenil/-1H-indol-4-il/metil/-1H-imidazol-5-carboxilic.

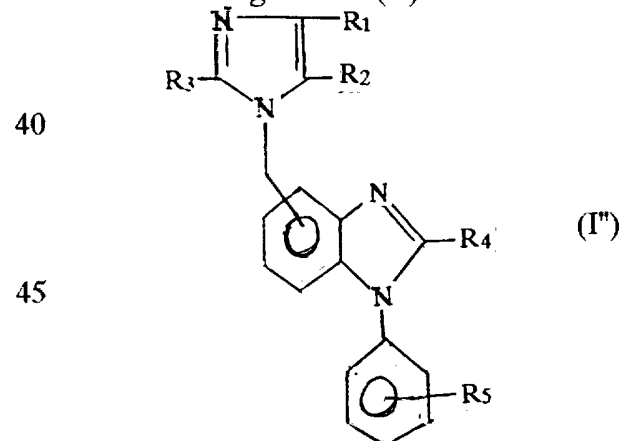
13. Derivați de imidazol, substituiți cu indol sau benzimidazol, conform revendicării 1, caracterizați prin aceea că au formula generală (I'):



în care: R₁...R₅ sunt definiți în revendicarea 1.

14. Derivați de imidazol, substituiți cu indol sau benzimidazol, conform revendicărilor 1 și 13, caracterizați prin aceea că au formula generală (I'), în care: R₁ este hidrogen, halogen sau haloalchil; R₂ este -CH₂OH, -CHO sau -COOR₁₁; R₃ este C₂₋₁₀ alchil sau C₃₋₁₀ alchenil; R₄ este H sau -COOH; R₅ este *ortho*-tetrazol care poate fi substituit cu R₁₁ sau -COOR₁₁.

15. Derivați de imidazol, substituiți cu indol și benzimidazol, conform revendicării 1, caracterizați prin aceea că au formula generală (I''):

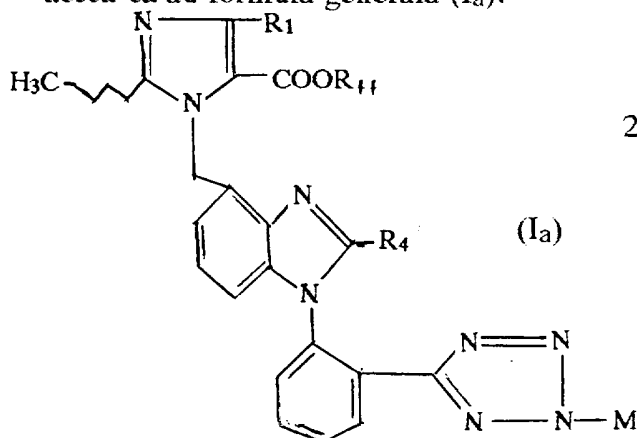


50 în care: R₁...R₅ sunt definiți în revendicarea 1.

carea 1.

16. Derivați de imidazol, substituiți cu indol sau benzimidazol, conform revendicărilor 1 și 15, **caracterizați prin aceea că au formula generală (I'')**, în care: R₁ este hidrogen, halogen sau haloalchil; R₂ este -CH₂OH, -CHO sau -COOR₁₁; R₃ este C₂₋₁₀ alchil sau C₃₋₁₀ alchenil; R₄ este hidrogen, halogen (de preferință, Br sau F), haloalchil (de preferință, CF₃); R₅ este *orto*-tetrazol, care poate fi substituit cu R₁₁ sau -COOR₁₁.

17. Derivați de imidazol, substituiți cu indol și benzimidazol, conform revendicărilor 1 și 15, **caracterizați prin aceea că au formula generală (I_a)**:



în care: R₁₁, R₁ și R₄ sunt definiți ca în revendicarea 1, iar M este un metal.

18. Derivați de imidazol, substituiți cu indol și benzimidazol, conform revendicărilor 1 și 17, **caracterizați prin aceea că au formula generală (I_a)**, în care: R₁ este Cl; R₄ este H; R₁₁ este Li; M este Li.

19. Derivat de imidazol, substituit cu indol sau benzimidazol, conform revendicărilor 1 și 17, **caracterizat prin aceea că are formula (I_a)**, în care: R₁ este Cl; R₁₁ este etil; R₄ este H; iar, M este Li.

20. Derivat de imidazol, substituit cu

indol sau benzimidazol, conform revendicărilor 1 și 17, **caracterizat prin aceea că are formula generală (I_a)**, în care: R₁ este CF₃; R₁₁ este Na; R₄ este H; M este Na.

21. Derivat de imidazol, substituit cu indol sau benzimidazol, conform revendicărilor 1 și 17, **caracterizat prin aceea că are formula (I_a)**, în care: R₁ este CF₃; R₁₁ este etil; R₄ este H; M este Li.

22. Derivat de imidazol, substituit cu indol sau benzimidazol, conform revendicărilor 1 și 17, **caracterizat prin aceea că are formula generală (I_a)**, în care: R₁ este -CF₂CF₃; R₁₁ este Li; R₄ este H; M este Li.

23. Derivat de imidazol, substituit cu indol și benzimidazol, conform revendicărilor 1 și 17, **caracterizat prin aceea că are formula generală (I_a)**, în care: R₁ este -CF₂CF₃; R₁₁ este etil; R₄ este H; M este H.

24. Derivat de imidazol, substituit cu indol sau benzimidazol, conform revendicărilor 1 și 17, **caracterizat prin aceea că are formula generală (I_a)**, în care: R₁ este -CF₂CF₃; R₁₁ este etil; R₄ este H; M este H.

25. Derivat de imidazol, substituit cu indol și benzimidazol, conform revendicărilor 1 și 17, **caracterizat prin aceea că are formula generală (I_a)**, în care: R₁ este Cl; R₁₁ este Li; R₄ este CF₃; M este Li.

26. Derivați de imidazol, substituiți cu indol și benzimidazol, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că împreună cu un suport acceptabil farmaceutic formează compoziții farmaceutice utilizate pentru tratamentul hipertensiunii și afecțiunilor cardiace congestive și pentru prevenirea hipertrofiei cardiace la specii de mamifere bolnave.**

Președintele comisiei de invenții: **chim. Ștefan Rodica**
Examinator: **ing. Orășeanu Cornelia**