

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

268 487

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl. ⁴
C 07 D 233/22

(21) PV 7632-88.K

(22) Přihlášeno 21 11 88

(40) Zveřejněno 14 08 89

(45) Vydáno 31 08 90

(75)
Autor vynálezu

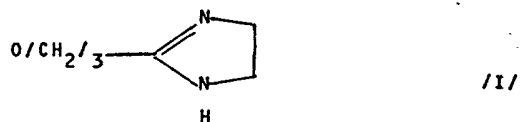
ČERVENÁ IRENA ing. CSc.
METYŠOVÁ JIŘINA RNDr PhMr CSc.
PROTIVA MIROSLAV ing. dr. DrSc., PRAHA

(54)

Způsob přípravy 4,5-dihydroimidazolového
derivátu a jeho maleinátu

(57) Řešení spadá do oboru syntézy léčiv. Jeho předmětem je způsob přípravy 2-/3-/2-bifenylyloxy/propyl/-4,5-dihydroimidazolu /I/ a jeho maleinátu. Látka I je meziproduktem syntézy farmakodynamicky účinných látek a její maleinát vykazuje mírnou centrálně tlumivou účinnost, mírně potencuje jedovatost yohimbinu a má mírnou antimikrobiální účinnost. Způsob přípravy látky I podle řešení spočívá v dvoustupňové syntéze z 4-/2-bifenylyloxy/butyronitrilu, který se reakcí s ethanolom a chlorovodíkem převede na hydrochlorid /ethyl/4-/2-bifenylyloxy/butyrimidátu, který reakcí s ethylendiamínem poskytuje žádanou látku I. Její neutralizační kyselinou maleinovou se získá krystalický hydrogenmaleinát.

Vynález se týká způsobu přípravy 4,5-dihydroimidazolového derivátu vzorce I



a jeho maleinátu.

Látka vzorce I, tj. 2-(4-ethoxyphenyl)-4,5-dihydroimidazol, je meziproduktem synthesy farmakodynamicky účinných látek. Ve formě svého maleinátu vykazuje sama o sobě některé použitelné biologické účinky. Její akutní toxicita u myši při orálním podání LD_{50} je 187 mg/kg. V testu rotující tyčky u myši má ataxický účinek vycházející zřejmě z jejího mírného centrálně tlumivého působení; ED_{50} je 50 mg/kg p.o. Mírně potencuje jedovatost yohimbinu u myši; orální dávka 50 mg/kg je účinná u 20 % zvířat. Má mírnou antimikrobiální účinnost v testech in vitro vůči kokům, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* a *Proteus vulgaris*.

Látka vzorce I se připraví podle vynálezu dvoustupňovým postupem z 4-(2-bifenyloxy)butyronitrilu. Tento nitril se v prvním stupni reakcí s chlorovodíkem a ethanolem v etheru a chloroformu převede na hydrochlorid /ethyl/4-(2-bifenyloxy)-butyrimidátu, který ve druhém stupni reakcí s ethylendiaminem v ethanolu poskytne žádanou látku vzorce I. Tato se získá jako krystalická báze, která neutralizací kyselinou maleinovou poskytne krystalický hydrogenmaleinát. Výchozí 4-(2-bifenyloxy)butyronitril je látkou novou a jeho příprava je v příkladu popsána. Všechny látky zde popsané jsou nové a jejich identita byla zajištěna analytickými a spektrálními metodami. Příklad je pouze ilustrací možnosti vynálezu a není jeho úkolem uvádět všechny možnosti.

Příklad

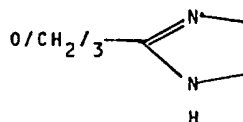
K roztoku 4,7 g 4-(2-bifenyloxy)butyronitrilu ve směsi 30 ml etheru a 20 ml chloroformu se přidá 1,5 ml ethanolu a směs se nasatí chlorovodíkem /příbytek na váze 2,3 g/. Ponechá se v klidu přes noc při 0 °C, zředí se etherem a vyloučený krystalický hydrochlorid /ethyl/4-(2-bifenyloxy)butyrimidátu 15,9 g, 94 %/ se izoluje filtrací.

Směs 14,3 g předešlého hydrochloridu, 4,5 g ethylendiaminu a 15 ml ethanolu se udržuje po dobu 30 h při teplotě 65 až 70 °C. Rozpuštědlo se potom odpaří ve vakuu, zbytek se rozloží vodným amoniakem a base se izoluje extrakcí směsi etheru a benzenem. Zpracováním extraktu se získá 10,1 g /98 %/ žádaného 2-(4-ethoxyphenyl)-4,5-dihydroimidazolu /I/. Tato base krystalizuje z acetonu a taje při 99 až 101 °C. Neutralizací kyselinou maleinovou ve směsi acetonu a etheru se získá krystalický hydrogenmaleinát tající při 81 až 84 °C.

Použitý výchozí 4-(2-bifenyloxy)butyronitril se připraví takto: K míchanému roztoku 2,2 g kyanidu sodného ve 20 ml dimethylsulfoxidu se při 55 až 60 °C během 10 min přidá 11,6 g 2-(3-brompropoxy)bifenylylu /Wilbur J. M., Jr., J. Med. Chem. 21, 1168 /1978//. Směs se míchá 45 min při 75 až 80 °C, po ochlazení se zředí 100 ml vody a extrahuje se benzenem. Extrakt se promyje 6M HCl a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se předestiluje ve vakuu. Získá se 7,8 g /83 %/ žádaného nitrilu vroucího při 210 až 212 °C/2,1 kPa. Zcela čistá látka se získá chromatografií vzorku na silikagelu a redestilací; t.v. 174 °C/1,9 kPa.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 4,5-dihydroimidazolového derivátu vzorce I



/I/

a jeho maleinátu, vyznačující se tím, že se 4-/2-bifenylyloxy/butyronitril v prvním stupni převede reakcí s ethanolem a chlorovodíkem ve směsi etheru a chloroformu na hydrochlorid /ethyl/4-/2-bifenylyloxy/butyrimidátu, který se ve druhém stupni podrobí ethylendiaminu v ethanolu, načež se získaná base vzorce I převede neutralizací kyselinou maleinovou na krystalický hydrogenmaleinát.