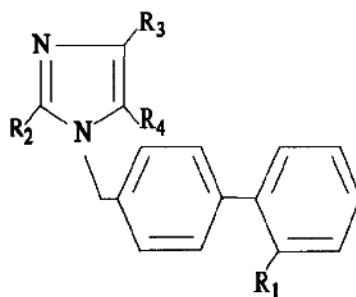


(19) **KG** (11) **24** (13) **C2**(51)⁵ **C07D 233/58;
A61K 31/415**

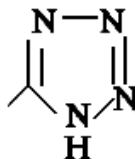
ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

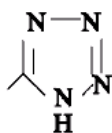
- (10) 1814646
(21) 4613475/SU
(22) 06.01.1989
(31) 142580; 279194
(32) 07.01.1988; 06.12.1988
(33) US
(46) 01.02.1995, Бюл. №1, 1996
(71) (73) Е.И.Дюпон Де Немур Энд Компани, US
(72) Дэвид Джон Карини, Джон Джонас Витаутас Дансиа, Панкрас Чор Бун Вонг, US
(56) Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. М.: Химия. 1968. с. 413-468.
Патент СССР №1694062. кл. C07D 403/10. 1988.
(54) **Способ получения производных имидазола**
(57) Использование: в качестве ингибитора гормона ангиотензина. Сущность: продукт общей формулы



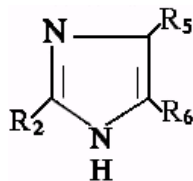
где R₁-COOH или группа



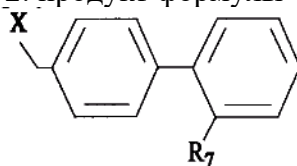
R₂-н-пропил или н-бутил R₃Cl, CF₃, C₂F₅, C₆H₅ или COOH, R₄-COOH, или CHO или CH₂OH при условии, что (а) когда R₄-CH₂OH, тогда R₃-C₂F₅ и R₂-н-пропил; (б) когда R₃-COOH, тогда R₄ тоже COOH; в) когда R₂-н-пропил, R₃-C₂F₅ и R₄-COOH, тогда R₁ является группой



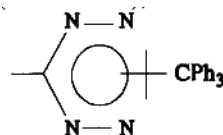
Реагент 1: продукт формулы



где R_2 имеет указанные значения: R_5 -ClCF₃, C₂F₃, C₆H₅ или COO (C₁₋₄-алкил); R_6 -CH₂OH, CO₂ (C₁₋₄-алкил) или CHO. Реагент 2: продукт формулы

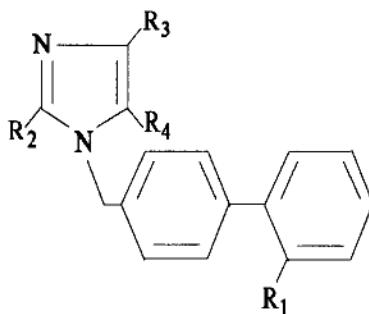


где X-галоген, п-толуолсульфокси или метилсульфонилокси; R_7 -COO(C₁₋₄-алкил), CN или группа

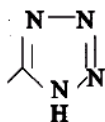


Температура от 20°C до температуры кипения растворителя. Катализатор-основание 9 табл.

Изобретение относится к способу получения новых производных имидазола общей формулы



где R_1 -COOH или группа



R_2 -н-C₃H₇ или н-C₄H₉;

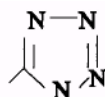
R_3 -Cl, CF₃, C₂F₅, C₆H₅ или COOH;

R_4 -COOH, CHO или CH₂OH, при условии, что

а) когда R_4 - CH₂OH, то R_3 = C₂F₅ и R_2 = н-C₃H₇;

б) когда R_3 -COOH, то R_4 тоже является COOH;

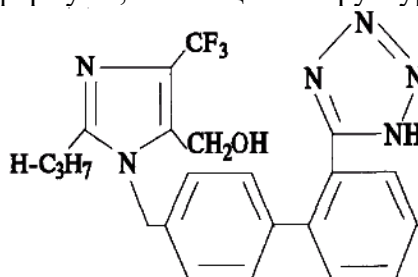
в) когда R_2 -н-C₃H₇, R_3 - C₂F₅ и R_4 - COOH, то R_1 является группой



которые ингибируют действие гормона ангиотензина и могут быть использованы в медицине.

Известно, что N-замещенные производные имидазола могут быть получены реакцией алкилирования (1).

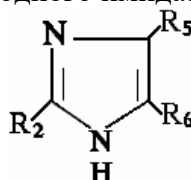
Известно соединение формулы, являющееся структурным аналогом соединений (1)



которое также обладает активностью в качестве антагониста к рецепторам ангиотензина и противогипертензивной активностью.

Целью изобретения является получение новых производных имидазола, обладающих более высокой биологической активностью, чем структурный аналог с использованием известного метода алкилирования имидазолов.

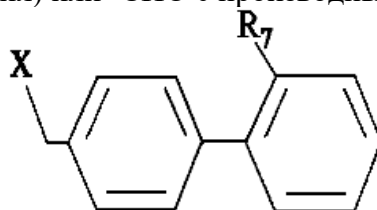
Цель изобретения достигается способом получения новых производных имидазола формулы (1) взаимодействием производного имидазола формулы



где R_2 принимает вышеуказанные значения;

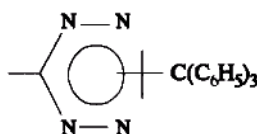
R_5 -Cl, CF_3 , C_2F_5 , C_6H_5 или COO (C_{1-4} -алкил);

R_6 - CH_2OH , CO_2 (C_{1-4} -алкил) или $-CHO$ с производным дифенилметила формулы

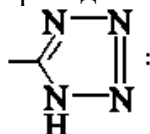


где X-галоген, п-толуолсульфонилокси или метилсульфонилокси;

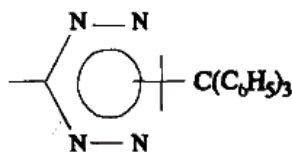
R_7 - COO (C_{1-4} -алкил), CN или



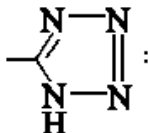
в растворителе в присутствии основания в течение 1-10 ч при температуре от 20°C до температуры кипения растворителя и в случае, когда R_5 , R_6 или R_7 -сложноэфирная группа, ее деэтерифицируют и выделяют целевой продукт или в случае, когда R_6 - CH_2OH , его подвергают окислению с получением целевого продукта, где R_4 -CHO или $COOH$, или в случае, когда R_6 -CHO в составе формулы II, возможно после алкилирования с производным формулы IV восстановить его с получением целевого продукта, где R_6 - CH_2OH или в случае, когда R_7 -CN, его переводят в целевое соединение, где R_1 -



или в случае, когда R_7



его переводят в целевое соединение, где R₁-



Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

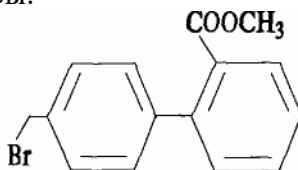
Пример 1. Раздел А: получение метил-4¹-метилбифенил-3-карбоксилата. К перемешиваемому раствору 25,2 г метил-3-иодбензоата и 21,0 г 4-иодголуола при 180-190°C в атмосфере азота порциями прибавляют 30,3 г медного порошка в течение 1 ч. Когда была прибавлена примерно одна треть порошка, начинается реакция и температура самопроизвольно повышается до 240°C. Смеси дают остыть до 210°C, затем выдерживают при 210°C во время прибавления остальной меди в течение дополнительного часа. Смеси дают остыть до комнатной температуры и фильтруют, используя бензол в качестве растворителя, полученный в результате фильтрат концентрируют в вакууме, чтобы получить сырой продукт. Хроматографией на колонке с силикагелем (элюирование = 50-100 %) бензол (гексан) с последующей дистилляцией 7,60 г метил-4¹-метилбифенил-3-карбоксилата (т. кип. 114-115°C 0.025 торр) в виде бесцветного масла: ЯМР (200 МГц, СДCl₃): δ 8.27 (шир.с., 1H), 7.99 (д, 1H), 7.77 (д, 1H), 7.50 (т, 1H), 7.39 (A₂B₂, 4H), 3.94 (с, 3H), С. 2.41 (с, 3H).

Раздел В: получение метил-4¹-бромметилбифенил-3-карбоксилата.

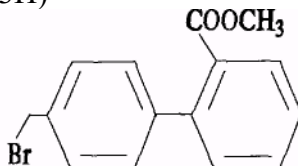
Раствор 7.31 г метил-4¹-метилбифенил-3-карбоксилата, 5.75 г N-бром-сукцинимиды, 0,125 г азо(бисизобутиронитрила) и 500 мл четыреххлористого углерода кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученной суспензии ее фильтруют, а затем концентрируют в вакууме, получают 9.90 г сырого метил-4¹-бромметилбифенил-3-карбоксилата, который используют в последующей реакции без дополнительной очистки.

ЯМР (200 МГц, СДCl₃): δ 8.28 (с. 1H), 8.05 (д. 1H), 7.79 (д. 1H), 7.67-7.48 (м. 5H), 4.55 (с. 2H), 3.98 (с. 3H).

Следующие бромметилбифенильные промежуточные продукты получают при использовании указанной процедуры.



ЯМР (200 МГц, СДCl₃) δ 7.82 (д. 1H), 7.59-7.23 (м. 7H), 4.52 (с. 2H), 3.62 (с. 3H)



δ 7.79 (д. 1H), 7.56-7.24 (м. 7H), 4.51 (с. 2H), 1.25 (с. 9H)

Раздел С: получение 1-[(3¹- карбометоксибифенил-4-ил)метил] -2 -бутил 4-хлор-5-оксиметилимидазола. К суспензии 1.43 г метоксида натрия в 20 мл диметилформамида при 25°C прибавляют раствор 5 г 2-бутил-4-(5)-хлор-5-(4)-оксиметилимидазола в 15 мл ДМФ. Полученную в результате смесь перемешивают при 25°C в течение 0.25 ч, затем к этой смеси прибавляют по каплям раствор 9.90 г метил-4¹-бромметилбифенил-3-

карбоксилата в 15 мл ДМФ. Наконец, реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение 4 ч. После охлаждения до 25°C растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в этилацетате, и этот раствор промывают водой и рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт содержит два стереоизомера, быстрее движущийся при ТСХ является более мощным изомером. Колоночная хроматография на силикагеле элюация: 10-25 % этилацетат (бензол) приводит к 3.85 г 1-[(3¹-карбометоксибифенил-4-ил)-метил]-2-бутил-4-хлор-5-оксиметилимидазола (т. пл. 162-163°C). Стереизомер с более высоким R_f: ЯМР (200 МГц, СДCl₃) δ: 8.24 (с. 1H), 8.03 (д. 1H), 7.76 (д. 1H), 7.52 (т. 1H), 7.33 (A₂B₂, 4H), 5.27 (с. 2H), 4.52 (д. 2H), 3.93 (с. 3H), 2.60 (т. 2H), 1.89 (т. 1H), 1.67 (квинтет. 2H), 1.35 (секстет. 2H), 0.88 (т. 3H).

Раздел Д: получение 1-[(3¹-карбометоксибифенил-4-ил)метил]-2-бутил-5-оксиметилимидазола.

Смесь 1 г 10 %-ного палладия на угле и 1 г 1-[(3¹-карбометоксибифенил-4-ил)метил]-2-бутил-4-хлор-5-оксиметилимидазола в 20 мл метанола перемешивают при 25°C в течение 5 мин. Водород барботируют в раствор и смесь перемешивают в атмосфере H₂ (г) 1 атм. при 25°C в течение 3.5 ч. Смесь фильтруют и полученный раствор концентрируют в вакууме. Колоночная хроматография (элюация: 0-5 % метанола/хлороформ) приводит к 0.33 г 1-[(3¹-карбометоксибифенил-4-ил) метил]-2-бутил-5-оксиметилимидазола.

ЯМР (200 МГц, ДМСО - d₆/δ 8.20 (с. 1H), 7.98 (д. 2H), 7.65 (т. 1H), 7.41 (A₂M₂. 4H), 6.80 (с. 1H), 5.30 (с. 2H), 5.12 (т. 1H), 4.37 (д. 2H), 3.90 (с. 3H), 2.52 (т. 2H), 1.51 (квинтет. 2H), 1.27 (секстет. 2H), 0.80 (т. 3H).

Следующие промежуточные продукты, приведенные в табл. 1 также получены по методикам, описанным в примере 1.

Пример 4. Часть А: получение 1-[(3¹-карбометоксибифенил-4-ил)-метил]-2-бутил-4-хлор-5-метоксиметилимидазола.

Раствор 5 г 1-[(3¹-карбометоксибифенил-4-ил) метил] -2-бутил-4-хлор-5-оксиметилимидазола и 1 мл концентрированной серной кислоты в 200 мл метанола кипятят с обратным холодильником в течение 20 ч. После охлаждения растворитель удаляют в вакууме и остаток выливают в насыщенный раствор бикарбоната натрия. Образующуюся смесь экстрагируют метиленхлоридом, соединенные вместе органические фазы промывают водой и рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. После хроматографирования на колонке с силикагелем (элюирование: 0-20 % этилацетат/бензол) получают 5.35 г 1-[(3¹-карбометоксибифенил-4-ил) метил]-2-бутил-4-хлор-5-метоксиметилимидазола.

ЯМР (200 МГц, СДCl₃) δ: 8.26 (т. 1H), 8.03 (д. т. 1H), 7.76 (д. т. 1H), 7.51 (т. 1H), 7.33 (A₂M₂. 4H), 5.20 (с. 2H), 4.31 (с. 2H), 3.94 (с. 3H), 3.27 (с. 3H), 2.59 (т. 2H), 1.68 (квинт. 2H), 1.34 (секстет. 2H), 0.87 (т. 3H).

Следующие интермедиаты получают с использованием вышеописанной методики.

Характеристики промежуточных соединений

а-ЯМР (200 МГц, СДCl₃) δ: 7.82 (д. 1H. J=7 гц), 7.50 (т. 1H. J=7 гц), 7.38 (т. 1H. J=7 гц), 7.30 (д. 1H. J=7 гц), 7.26 (д. 2H. J=10 гц), 7.00 (д. 2H. J=10 гц), 5.14 (с. 2H), 4.32 (с. 2H).

3.63 (с. 3H), 3.28 (с. 3H), 2.60 (т. 2H. J=7 гц), 1.70 (т. т. 2H. J=7.7 гц), 1.36 (т. к. 2H. J=7.7 гц), 0.89 (т. 3H. J=7 гц).

с-ЯМР (200 МГц, СДCl₃): δ 7.84 (д. 1H), 7.53 (т. 1H), 7.40 (т. 1H), 7.29 (м. 3H), 7.04 (д. 2H), 5.22 (с. 2H), 4.36 (с. 2H), 3.65 (с. 3H), 3.61 (септ. 1H), 2.59 (т. 2H), 1.68 (квинт. 2H), 1.33 (секстет. 2H), 1.14 (д. 6H), 0.88 (т. 3H).

Пример 7 (известное соединение). Часть А: получение 4¹-метилдифенил-2-карболовой кислоты.

Метил – 4¹ - метилдифенил -2- карбоксилат (10 г 44.2 ммоль, 1 экв), 0.5 КОН в метаноле (265.5 мл, 133 ммоль, 3 экв), и воду (50 мл) смешивают и кипятят с обратным холодильником в атмосфере N₂. Через 5 ч растворитель удаляют в вакууме и добавляют

воду (200 мл) и этилацетат (200 мл). Водный слой подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH 3 и слои разделяют. Водную фазу экстрагируют этилацетатом (2x200 мл), органические слои объединяют, сушат (MgSO_4) и растворитель отгоняют в вакууме, получая 8.71 г белого твердого вещества, т.пл. 140-145°C.

ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6) δ : 7.72 (д. 1H, $J=7$ гц), 7.56 (т. 1H, $J=7$ гц), 7.45 (д. 1H, $J=7$ гц), 7.40 (т. 1H, $J=7$ гц), 7.25 (с. 4H), 2.36 (с. 3H).

Анализ, рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2$:

C 79.23 H 5.70

Найдено: C 79.22 H 5.47

Часть В: получение 4¹-метил-2-цианодифенила.

4¹-метилдифенил-2-карбоновую кислоту (8.71 г 41 ммоль, 1 экв) и тионилхлорид (30 мл 411 ммоль, 10 экв) смешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Избыток тионилхлорида отгоняют в вакууме и остаток растворяют в толуоле. Толуол удаляют роторным испарением и эту методику испарения толуола повторяют, чтобы убедиться, что весь тионилхлорид удален. Неочищенный кислый хлорид затем медленно добавляют к холодному (0°C) концентрированному MN_4OH (50 мл) так, чтобы температура держалась ниже 15°C. После перемешивания в течение 15 мин, добавляют воду (100 мл) и осаждают твердое вещество. Это вещество собирают вместе, хорошо промывают водой и сушат в высоком вакууме над P_2O_5 в эксикаторе в течение ночи, получая 7.45 г белого твердого вещества, т. пл. 126.0-128.5°C.

ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6) δ : 7.65-7.14 (м. 10H), 2.32 (с. 3H).

Анализ. Рассчитано $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$

C 79.59 H 6.20 N 6.63

Найдено: C 79.29 H 6.09 N 6.52

Полученный амид (7.45 г 35 ммоль 1 экв) и тионилхлорид (25.7 мл, 353 ммоль, 10 экв.) смешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Тионилхлорид удаляют, используя ту же методику. Остаток промывают небольшим количеством гексана, который частично солюбилизирует продукт, но также удаляет примесь, получая 6.64 г белого твердого вещества.

Т. пл. 44-47°C.

ЯМР (200 МГц DMSO-d_6) δ : 7.95 (д. 1H, $J=8$ гц), 7.78 (т. 1H, $J=7$ гц), 7.69-7.32 (м. 6H), 2.39 (с. 3H).

Анализ.

Рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}$:

C 87.01 H 5.74

Найдено: C 86.44 H 5.88

Часть С: получение 4¹-бромметил-2-циандифенила.

4¹-метил-2-циандифенил (5.59 г) бромруют в бензильное положение по методике примера 1, часть В, используя перекись бен-зоила в качестве инициатора. Продукт перекристаллизовывают из эфира, получая 4.7 г продукта, т. пл. 114.5-120°C.

ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ : 7.82-7.37 (м. 8H), 4.50 (с. 2H).

Анализ.

Рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}$

C 61.79 H 3.70 N 5.15

Найдено: C 62.15 H 3.45 N 4.98

Часть Д: получение 2-н-бутил-4-хлор-1-(2¹-циандифенил-4-ил)метил-5-(оксиметил)-имидазола.

4¹-бромметил -2- циандифенил (4.6 г) алкилируют в 2-н-бутил-4-хлор-5-(оксиметил) имидазол по известной методике.

Часть А. Обработка и флэш-хроматография в 1:1 гексан/этилацетате на силикагеле с целью разделения изомерных продуктов, дают 2.53 г быстрее экстрагирующегося изомера. Перекристаллизация из ацетонитрила дает 1.57 г аналитически чистого продукта,

т. пл. 153.5-155.5°C.

ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ : 7.82-7.43 (м. 6), 7.12 (д. 2. $J=8$ гц), 5.32 (с. 2), 4.52 (с. 2), 2.62 (т. 2 $J=7$ гц), 1.70 (т. 2. $J=7.7$ гц), 1.39 (т. к. 2. $J=7.7$ гц), 0.90 (т. 3. $J=7$ гц).

Анализ.

Рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$:

C 69.56 H 5.84 N 11.06

Найдено: C 69.45 H 5.89 N 10.79

Часть Е: получение 2-н-бутил-4-хлор-5-оксиметил-1- [(2¹- (1Н-тетразол-5-ил) дифенил- 4-ил)метил]имидазола. 2-н-бутил-4-хлор-1-(2-циандифенил-4-ил) метил/-5-(оксиметил)имидазол (11.93 г) превращают в описанный продукт по методике, описанной в примере 8, часть С. Продукт очищают флэш-хроматографией в 100 % этилацетата до 100 % этанола на силикагеле, получая 5.60 г светло-желтого твердого вещества. Перекристаллизацией из ацетонитрила получают 4.36 г светло-желтых кристаллов, которые все же плавятся в широком интервале температур. Кристаллы помещают в 100 мл горячего ацетонитрила. Твердое вещество, которое не растворилось, отфильтровывают, получая 1.04 г продукта в виде светло-желтого твердого вещества, т. пл. 183.5-184.5°C. После охлаждения маточная жидкость дает дополнительно 1.03 г продукта в виде светло-желтого твердого вещества, т. пл. 179-180°C.

ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6) δ : 7.75-7.48 (м. 4Н), 7.07 (д. 2Н. $J=9$ гц), 7.04 (д. 2Н. $J=9$ гц), 5.24 (с. 2Н), 5.24 (ш. с. 1Н), 4.34 (с. 2Н), 2.48 (т. 2Н. $J=7$ гц), 1.48 (т. т. 2Н. $J=7.7$ гц), 1.27 (т. к. 2Н. $J=7.7$ гц), 0.81 (т. 3Н. $J=7$ гц).

Анализ.

Рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}$:

C 62.48 H 5.48 Cl 8.38

Найдено для твердых веществ, которые не растворяются в 100 мл ацетонитрила: C 62.73, H 5.50, Cl 8.26.

Найдено для твердых веществ, выделенных из маточной жидкости: C 62.40, H 5.23, Cl 8.35.

Пример 8.

Часть А: получение 2-н-бутил-4-хлор-5-хлорметил-1 - [2¹-циандифенил-4-ил) метил] имидазол HCl соли.

2-н-бутил-4-хлор-5-оксиметил-1-[(2¹-циандифенил-4-ил)метил] имидазола (15 г, 39.3 ммоль, 1 экв.) превращают в хлорид. Время реакции 5 ч. Неочищенный твердый продукт промывают эфиром до исчезновения желтого цвета. Твердый белый порошкообразный продукт затем сушат в высоком вакууме, выход 10.02 г, т.пл. 152-154°C.

ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ : 7.85-7.46 (м. 6Н), 7.20 (д. 2Н. $J=10$ гц), 5.47 (с. 2Н), 4.50 (с. 2Н), 3.06 (т. 2Н. $J=7$ гц), 1.82 (т. т. 2Н. $J=7.7$ гц), 1.45 (т. к. 2Н. $J=7.7$ гц), 0.94 (т. 3Н. $J=7$ гц). Масса, рассчитанная для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3$ 397.1113.

Найдено: 397.1105.

Часть В: получение 2-н-бутил-4-хлор-1- [(2¹-циандифенил-4-ил)-метил] -5 - (метоксиметил) имидазола.

2-н-бутил-4-хлор-5-хлорметил-1-[2¹-циандифенил-4-ил)-метил]имидазол HCl соль (5 г, 11.5 ммоль, 1 экв) метоксид натрия (1.37 г, 25.3 ммоль, 2.2 экв.) и метанол (100 мл) смешивают и перемешивают в течение 3 дней. Растворитель удаляют в вакууме и добавляют этилацетат (200 мл) и воду (200 мл). Слои разделяют, и водный слой экстрагируют этилацетатом (2x200 мл). Органические слои сушат (MgSO_4), растворитель удаляют в вакууме и остаток флэш-хроматографируют на силикагеле в 1:1 гексан/этилацетате, получая 4.06 г прозрачного светло-желтого масла.

ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ : 7.82 - 7.43 (м. 6), 7.10 (д. 2Н. $J=7$ гц), 5.23 (с. 2Н), 4.32 (с. 2Н), 3.30 (с. 3Н), 2.60 (т. 2Н $J=7$ гц), 1.70 (т. т. 2Н. $J=7.7$ гц), 1.38 (т. к. 2Н. $J=7.7$ гц), 0.89 (т. 3Н. $J=7$ гц).

Анализ.

Рассчитано для $C_{23}H_{24}ClN_3O$

C 68.11 H 6.54 Cl 9.58

Найдено: C 68.70 H 6.11 Cl 9.51

Масса, рассчитанная для $C_{23}H_{24}N_3O$: 393.1607.

Найдено: 393.1616

Часть С: получение 2-н-бутил-4-хлор-5-метоксиметил - 1 - [(2¹ - (1Н -тетразол-5-ил) дифенил-4-метил]имидазола.

2-н-бутил-4-хлор-1 -[2¹ - циандифенил-4-ил-] метил (-5-метоксиметил)имидазол (3.94 г, 10 ммоль, 1 экв), азид натрия (1.95 г. 30 ммоль, 3 экв) и хлорид аммония (1.60 г, 30 ммоль, 3 экв) смешивают и перемешивают в ДМФ (150 мл) в круглодонной колбе, соединенной с обратным холодильником, в атмосфере N₂. Затем используют масляную баню с регулятором температуры для того, чтобы осуществлять реакцию при 100°C в течение 2 дней, после чего температуру поднимают до 120°C в течение 6 дней. Реакционную смесь охлаждают и добавляют более 3 эквивалентов каждого из хлорида аммония и азид натрия. Реакционную смесь нагревают снова в течение еще 5 дней при 120°C. Реакционную смесь охлаждают, отфильтровывают неорганические соли и отфильтрованный растворитель удаляют в вакууме. К остатку добавляют воду (200 мл) и этилацетат (200 мл) и слои разделяют. Водный слой экстрагируют этилацетатом (2x200 мл), органические слои объединяют вместе, сушат (MgSO₄) и растворитель удаляют в вакууме, получая темно-желтое масло. Флэш-хроматографией в 100 % этилацетате получают 3.54 г белого стекла.

ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ: 7.83 (д. 1Н. J=7 гц), 7.59 (т. 1Н. J=7 гц), 7.50 (т. 1Н. J=7 гц), 7.39 (д. 1Н. J=7 гц), 7.03 (д. 2Н. J=8 гц), 6.73 (д. 2Н. J=8 гц), 5.08 (с. 2Н), 4.12 (с. 2Н), 3.18 (с. 3Н), 2.32 (т. 2Н. J=7 гц), 1.52 (т. 2Н. J=7.7 гц), 1.28 (т. 2Н. J=7.7 гц), 0.83 (т. 3Н. J=7.7 гц). Масса, рассчитанная для $C_{23}H_{25}ClN_6O$: 436.1178.

Найдено: 436.1750.

Пример 9.

Часть А: получение 1-[(2¹-трет-бутокси-карбонил-дифенил-4-ил) метил]-2-бутил-4-иод-5-(2-метоксиэтокси-метоксиметил) - имидазола.

К раствору 5.56 мл 1.6 М н-бутиллитий/гексан в 80 мл тетрагидрофурана при 0°C добавляют по каплям 1.15 мл трет-бутанола. К раствору добавляют 3.28 г 1-[(2¹-трет-бутоксикарбонил-дифенил-4-ил) метил]-2-бутил-5-оксиметил -4-иодимидазола с последующим добавлением 1.15 мл 2-метоксиэтоксиметилхлорида. Полученный раствор перемешивают при 25°C в течение 16 ч. Смесь разбавляют диэтиловым эфиром, промывают водой и рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Хроматографированием на колонках получают 2.61 г 1-[(2¹-трет-бутокси-карбонилдифенил-4-ил) метил] -2-бутил-4-иод-5 - (2-метоксиэтоксиметоксиметил) имидазола.

ЯМР (200 МГц. CDCl₃): δ 7.78 (д. 1Н), 7.43 (н. 2Н), 7.28 (м. 3Н), 6.98 (д. 2Н), 5.26 (с. 2Н), 4.69 (с. 2Н), 4.45 (с. 2Н), 3.68 (м. 2Н), 3.57 (м. 2Н), 3.37 (с. 3Н), 2.58 (т. 2Н), 1.67 (квint. 2Н), 1.34 (секст. 2Н), 1.26 (с. 9Н), 0.87 (т. 3Н).

Часть В: получение 1-[(2¹-трет-бутокси-карбонилдифенил-4-ил)-метил] -2-бутил-5-(2-метоксиэтоксиметоксиметил) - 4-трифторметил-имидазола.

К суспензии 22.4 г порошка кадмия в 50 мл диметилформамида при 25°C добавляют по каплям 8.69 мл бромхлордиформетана.

Полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч и затем фильтруют через фильтр Шленка со средним размером пор под давлением азота, получая темно-коричневый раствор трифторметилкадмий реагента.

К смеси 15 мл указанного раствора и 20 мл триамидагексаметилфосфоновой кислоты при 0°C добавляют 2.10 г бромид меди (I) с последующим добавлением 2.61 г 1-[(2¹ -трет-бутокси- карбонилфенил- 4-ил) -метил] -2-бутил-4-иод-5- (2-

метоксиэтоксиметоксиметил) имидазола в 5 мл диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают при 70-75°C в течение 6 ч. После охлаждения смесь разбавляют водой и затем экстрагируют метиленхлоридом. Объединенные вместе органические фазы промывают водой и рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Хроматографированием на колонках (элюирование: этилацетат/гексан) получают 2.30 г 1-[(2¹-трет-бутоксикарбонилдифенил-4-ил) метил]-2-бутил-5-(2-метоксиэтоксиметоксиметил) -4-трифтор-метилимидазола.

ЯМР (200 мгц, СДCl₃): 5 7.79 (д. 1Н), 7.46 (м. 2Н), 7.28 (м. 3Н), 7.00 (д. 2Н), 5.28 (с. 2Н), 4.71 (с. 2Н), 4.58 (с. 2Н), 3.66 (м. 2Н), 3.54 (м. 2Н), 3.38 (с. 3Н), 2.62 (т. 2Н), 1.70 (квинт. 2Н), 1.36 (секст. 2Н), 1.27 (с. 9Н), 0.88 (т. 3Н).

Часть С: получение 1-[(2¹-кар-боксидифенил-4-ил)метил]-2-бутил-5-окси-метил-4-трифторметилимидазола.

Раствор 2.30 г 1-[(2¹-трет-бутоксикарбонилдифенил-4-ил) -метил] -2-бутил-5-(2-метоксиэтоксиметоксиметил)-5-трифторметилимидазола в 200 мл 1.5 М водной тетрафторборной кислоты (ацетонитрила) перемешивают при 25°C в течение 18ч, затем смесь выливают в воду. Получающийся водный раствор доводят до рН 3, применяя насыщенный раствор бикарбоната натрия и затем экстрагируют хлороформом. Объединенные вместе органические фазы промывают рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Хроматографированием на колонках (элюирование: метанол/хлороформ) получают 1.38 г 1-[(2¹-карбоксидифенил-4-ил)метил]-2-бутил-5-оксиметил-4-трифторметил-имидазола (т. пл. 198- 199.5°C).

ЯМР (200 мгц, ДМСО – d₆) δ: 7.75 (д. 1Н), 7.54 (т. 1Н), 7.43 (т. 1Н), 7.32 (м. 3Н), 7.10 (д. 2Н), 5.36 (с. 2Н), 4.51 (с. 2Н), 2.56 (т. 2Н), 1.56 (квинт. 2Н), 1.30 (секст. 2Н), 0.83 (т. 3Н).

Пример 10.

Часть А: получение 1-[(2¹-трет-бутил-оксикарбонилдифенил - 4 - ил) -метил]-2-бутил-5-(2- метоксиэтоксиметоксиметил) - 4-пентафторэтилимидазола.

К 20 мл трифторметилкадмий реагента, полученного в примере 9, часть В, добавляют 2.80 г бромида меди (1) и полученный раствор перемешивают при 25°C в течение 14 ч. На данном этапе добавляют 20 мл триами-да гексаметилфосфорной кислоты с последующим добавлением 1.90 г 1-[(2¹-трет-бутоксикарбонилдифенил-4-ил) -метил] -2-бутил-4-иод-5-(метоксиэтоксиметоксиметил)-имидазола в 5 мл диметилформамида. Затем реакционную смесь перемешивают при 70-75°C в течение 6 ч. После охлаждения смесь разбавляют водой и затем экстрагируют метиленхлоридом. Объединенные вместе органические фазы промывают водой и рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Хроматографией на колонках (элюирование: этилацетат: бензол) получают 1.71 г 1-[(2¹-трет-бутоксикарбонил-дифенил-4-ил)метил]-2-бутил-5-(2-метоксиэтоксиметоксиметил) -4 -пентафторэтилимидазола.

ЯМР (200 мгц, СДCl₃): δ 7.77 (д. 1Н), 7.55-7.35 (м. 2Н), 7.27 (м. 3Н), 6.97 (д. 2Н), 5.28 (с. 2Н), 4.69 (с. 2Н), 4.55 (с. 2Н), 3.65 (м. 2Н), 3.53 (м. 2Н), 3.33 (с. 2Н), 2.63 (т. 2Н), 1.68 (квинт. 2Н), 1.35 (секст. 2Н), 1.26 (с. 9Н), 0.87 (т. 3Н).

Часть В: получение 1 - [(2¹ -карбоксидифенил-4-ил) -метил]- 2 - бутил-5 - оксиметил-4- пентафторэтилимидазола.

Это соединение получают согласно методике, описанной в примере 9, часть С. Из 1.71 г 1-[(2¹-трет-бутоксикарбонилдифенил-4-ил)метил] -2-бутил-5-(2-метоксиэтоксиметоксиметил)-4-пентафторэтилимидазола получают 0.72 г 1-[(2 -карбоксидифенил-4-ил)метил]-2-бутил-5-оксиметил-4- пентафторэтилимидазола (т. пл. 190-191°C).

ЯМР (200 мгц. ДМСО-d₆): δ 7.72 (д. 1Н), 7.61-7.42 (м. 2Н), 7.34 (м. 3Н), 7.11 (д. 2Н), 5.50 (ш. с. 2Н), 5.39 (с. 2Н), 4.50 (с. 2Н), 2.55 (т. 2Н), 1.50 (квинт. 2Н), 1.25 (секст. 2Н), 0.80 (т. 3Н).

Пример 11.

Часть А: получение 2-бутил-1-[(2¹-циандифенил-4-ил)-метил] 5 -оксиметил-4-

трифторметилимидазола.

Это соединение получают согласно методике, описанной в примере 9, части А-С. Из 2-бутил-1-[(2¹-циандифенил-4-ил)-метил]-5-оксиметил-4-иодимидазола получают 2-бутил-1 - [(2¹-циандифенил-4-ил)метил] -5 -оксиметил-4- трифторметилимидазол (т. пл. 136.5-137.5°C).

ЯМР (200 МГц, СДCl₃): δ 7.76 (д. 1Н), 7.64 (т. 1Н), 7.56-7.42 (м. 4Н), 7.08 (д. 2Н), 5.33 (с. 2Н), 4.65 (д. 2Н), 3.65 (т. 2Н), 1.97 (ш. т. 1Н), 1.69 (квинт. 2Н), 1.38 (секст. 2Н), 0.89 (т. 3Н).

Часть В: получение 2-бутил-5-оксиметил-4-трифторметил-1-[(2¹-(трифенилметилтетразол-5-ил) дифенил-4-ил} -метил] имидазола.

Раствор 6.45 г 2-бутил-1-[(2¹-циандифенил-4-ил)-метил] -5 -оксиметил-4-трифторметилимидазола и 4 г триметилстанилазида в 65 мл ксилола перемешивают при 115-120°C . Через 24 ч и через 48 ч в реакции добавляют порции по 1 г триметилстанилазида. В общей сложности после 64 ч реакции при 115-120°C смесь охлаждают до 80°C и фильтруют, получая 10.22 г не белого твердого вещества.

К суспензии этого твердого вещества в 6.0 мл метиленхлорида и 10 мл ТГФ при 25°C добавляют по каплям в течение нескольких минут 1.65 мл 10 н водного раствора гидроксида натрия и смесь перемешивают при 25°C в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляют 4.60 г трифенилметилхлорида, и полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. В конце концов смесь выливают в воду и затем экстрагируют метиленхлоридом. Объединенные вместе органические фазы промывают водой и рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Перекристаллизацией неочищенного продукта из смеси толуол/гексан получают 7.59 г 2-бутил-5-оксиметил-4-трифторметил-1 -[{2¹-трифенилметилтетразол-5- ил) дифенил-4-ил} метил]имидазола.

ЯМР (200 мгц, СДCl₃): δ 7.93 (д. 1Н), 7.46 (м. 2Н), 7.35-7.08 (м. 12Н), 6.90 (д. 6Н), 6.71 (д. 2Н), 5.13 (с. 2Н), 4.39 (д. 2Н), 2.53 (т. 2Н), 1.63 (квинт. 2Н), 1.30 (секст. 2Н), 0.85 (т. 3Н).

Часть С: получение 2-бутил-5-оксиметил-1 -[{2¹- (1Н- тетразол- 5- ил) дифенил-4-ил}метил]-4- трифторметилимидазола. Раствор 4.06 г 2-бутил-5-оксиметил-4-трифторметил-1 -[{2¹-трифенилметилтетразол-5-ил) дифенил-4-ил}метил]имидазола в 40 мл 10 %-ной соляной кислоты и 80 мл тетрагидрофурана перемешивают при 25°C в течение 2 ч и затем выливают в воду, содержащую избыток гидроксида натрия. Водный раствор промывают диэтиловым эфиром, доводят до рН 3 с помощью 10 %-ной соляной кислоты, и затем экстрагируют хлороформом. Объединенные вместе экстракты в хлороформе промывают рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Хроматографирование на колонках (элюирование: 10 % метанол/хлороформ) дает 2.04 г 2-бутил-5 -оксиметил-1 - [{2¹-(1Н-тетразол-5-ил) дифенил-4-ил} метил] -4-трифторметилимида-зола в виде аморфного твердого вещества.

ЯМР (200 мгц, ДМСО-d₆): δ 7.68-7.47 (м. 4Н), 7.02 (A₂B₂ 4Н), 5.43 (ш. с. 1Н), 5.27 (с. 2Н), 4.44 (с. 2Н), 2.47 (т. 2Н), 1.47 (квинт. 2Н), 1.22 (секст. 2Н), 0.77 (т. 3Н).

В табл. 2 представлены соединения 1, которые получают по методикам примеров 7-11.

с. ЯМР (200 МГц, СДCl₃/ СД₃ОД): δ 7.82-6.93 (м. 8Н), 5.21 (с. 2Н), 4.47 (с. 2Н), 2.55 (т. 2Н, J=7.5 гц), 1.70-1.59 (м. 2Н), 0.92 (т. 3Н, J=7.5 гц).

d. ЯМР (200 МГц, СДCl₃): δ 9.65 (с. 1Н), 7.95-6.96 (м. 8Н), 5.51 (с. 2Н), 2.59 (т. 2Н, J=7.5 гц), 1.70-1.63 (м. 2Н), 0.92 (т. 3Н, J=7.5 гц).

g. ЯМР (200 МГц, ДМСО – d₆): δ 16.25 (ш. с. 1Н), 7.72-7.50 (м. 4Н), 7.05 (A₂B₂, 4Н), 5.44 (ш. с. 1Н), 5.30 (с. 2Н), 4.46 (с. 2Н), 2.47 (т. 2Н), 1.52 (секст. 2Н), 0.83 (т. 3Н).

h. ЯМР (200 МГц ДМСО - d₆): δ 7.72-7.50 (м. 4Н), 7.05 (A₂B₂, 4Н), 5.45 (ш. с. 1Н), 5.32 (с. 2Н), 4.45 (с. 2Н), 2.49 (т. 2Н), 1.44 (квинт. 2Н), 1.22 (секст. 2Н), 0.78 (т. 3Н).

i. ЯМР (200 МГц , ДМСО – d₆): δ 7.73-7.53 (м. 4Н), 7.04 (A₂B₂, 4Н), 5.48 (ш. с. 1Н),

5.32 (с. 2Н), 4.46 (с. 2Н), 2.47 (т. 2Н), 1.51 (секст. 2Н), 0.82 (т. 3Н).

Пример 24. Получение 1-[(2¹-карбоксидифенил-4-ил) метил] -2-бутил-4-хлоримидазол-5-карбоксильдегида.

Смесь 1.46 г 1-[(2¹-карбоксидифенил-4 ил)-метил] -2-бутил-4-хлор-5-оксиметилимидазола и 7.3 г активированной двуокиси марганца в 40 мл тетрагидрофурана перемешивают при 25°C в течение 5 дней. Смесь фильтруют через Celite® и фильтрат концентрируют в вакууме. Хроматографирование на колонках с силикагелем (элюирование: 2-10 % метанол/хлороформ) с последующей перекристаллизацией из этилацетата дает 0.71 г 1-[(2¹-карбоксидифенил-4-ил)-метил] -2-бутил-4-хлоримидазол-5-карбоксальдегида [т. пл. 154-158°C (разд)].

ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆): δ:12.85 (ш. с. 1Н), 9.77 (с. 1Н), 7.77 (д. 1Н), 7.62 (т. 1Н), 7.50 (т. 1Н), 7.40 (д. 1Н), 7.26 (А₂В₂, 4Н), 5.67 (с. 2Н), 2.70 (т. 2Н), 1.56 (квинт. 2Н), 1.28 (секст. 2Н), 0.83 (т. 3Н).

Пример 25. Получение метил 1-[(2¹-карбоксидифенил-4-ил)метил]-2-бутил-4-хлоримидазол-5-карбоксилата.

К смеси 1.45 г 1-[(2¹-карбоксидифенил-4-ил)-метил]-2-бутил-4-хлоримидазол-5-карбоксальдегида и 0.91 г цианида натрия в 20 мл метанола при 25°C добавляют 0.32 мл уксусной кислоты с последующим добавлением 7.25 г двуокиси марганца. Полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 40 ч. Реакционную смесь фильтруют через Celite® и фильтрат разбавляют водой. Водный раствор доводят до рН 3, используя соляную кислоту, и экстрагируют метиленхлоридом. Объединенные вместе органические фазы промывают рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт перекристаллизовывают из серного эфира, получая 0.90 г метил 1-[(2¹-карбоксидифенил-4-ил)метил]-2-бутил-4-хлоримидазол-5-карбоксилата (т. пл. 154-155°C).

ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆): δ:12.75 (ш. с. 1Н), 7.73 (д. 1Н), 7.58 (т. 1Н), 7.46 (т. 1Н), 7.34 (м. 3Н), 7.07 (д. 2Н), 5.63 (с. 2Н), 3.78 (с. 3Н), 2.67 (т. 2Н), 1.56 (квинт. 2Н), 1.29 (секст. 2Н), 0.83 (т. 3Н).

Пример 26. Часть А: получение 1-[(2¹-карбометоксидифенил-4-ил) метил] -2-бутил-4-хлоримидазол-5-карбоксальдегида.

Смесь 2.06 г 1-[(2¹-карбометоксидифенил-4-ил)-метил] -2-бутил-4-хлор-5-оксиметилимидазола и 3.08 г активированной двуокиси марганца в 20 мл метиленхлорида при 25°C перемешивают в течение 40 ч. Реакционную смесь фильтруют через Celite® и фильтрат концентрируют в вакууме. Хроматографирование на колонках (элюирование: этилацетат/бензол) дает 1.15 г 1-[(2¹-карбометоксидифенил-4-ил) метил]-2-бутил-4-хлоримидазол-5-карбоксальдегида.

ЯМР (200 МГц, СДCl₃): δ 9.76 (с. 1Н), 7.83 (д. д. 1Н), 7.52 (т. д. 1Н), 7.40 (т. д. 1Н), 7.31 (д. д. 1Н), 7.17 (А₂В₂ 4Н), 5.58 (с. 2Н), 3.63 (с. 3Н), 2.67 (т. 2Н), 1.70 (квинт. 2Н), 1.38 (секст. 2Н), 0.90 (т. 3Н).

В табл. 3 представлены соединения 1, которые получают по методикам примеров 24-26.

б. ЯМР (200 МГц, ДМСО - d₆): δ 9.87 (с. 1Н), 7.67-7.47 (м. 4Н), 7.01 (А₂В₂.4Н), 5.63 (с. 2Н), 2.66 (т. 2Н), 2.01-1.53 (квинт. 2Н), 1.25 (секст. 2Н), 0.78 (т. 3Н).

г. ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆): δ 12.79 (ш. с. 1Н), 9.95 (с. 1Н), 7.69 (д. 1Н), 7.57 (т. 1Н), 7.45 (т. 1Н), 7.35 (м. 3Н), 7.12 (д. 2Н), 5.72 (с. 2Н), 2.72 (т. 2Н), 1.64 (секст. 2Н), 0.88 (т. 3Н).

д. ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆): δ 12.79 (ш.с. 1Н), 9.93 (с. 1Н), 7.72 (д. 1Н), 7.57 (т. 2Н), 7.45 (т. 2Н), 7.33 (м. 3Н), 7.08 (г. 2Н), 5.70 (с. 2Н), 2.73 (т. 2Н), 1.63 (секст. 2Н), 0.86 (т. 3Н).

е. ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆): δ 9.90 (с. 1Н), 7.72-7.50 (м. 4Н), 7.04 (А₂В₂, 4Н), 5.64 (с. 2Н), 2.66 (т. 2Н), 1.59 (секст. 2Н), 0.84 (т. 3Н).

ж. ЯМР (200 МГц, ДМСО-4): δ 9.92 (с. 1Н), 7.73-7.52 (м. 4Н), 7.05 (А₂В₂, 4Н), 5.67 (с.

2H), 2.68 (т. 2H), 1.57 (секст. 2H), 0.84 (т. 3H).

к. ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6): δ 16.35 (ш.с. 1H), 7.73-7.51 (м. 4H), 7.03 (A_2B_2 , 4H), 5.57 (с. 2H), 3.78 (с. 3H), 2.67 (т. 2H), 1.56 (квинт. 2H), 1.28 (секст. 2H), 0.83 (т. 3H).

Пример 36.

Часть А: получение 2-пропил-4-хлоримидазол-5-карбоксальдегида.

В этом примере иллюстрируется предпочтительная методика получения соединения примера 17.

К раствору 2-пропил-4-хлор-5-гидроксиметилимидазола (получен согласно патенту США №4355, 040), т. пл. 110.5-114°C, 32 г, 0.18 моль) в дихлорметане (1 л) добавляли активированную двуокись марганца (207 г, 2.38 моля, 13 экв). Полученную смесь перемешивали в течение 4-18 ч при комнатной температуре и после этого фильтровали через Целит®. Целит® промывали 500 мл смеси дихлорметан/метанол (1.1. об/об.) и фильтрат концентрировали в вакууме с получением 24.7 г бледно-желтого твердого вещества. Перекристаллизацией из этилацетата получали 16.6 г (53 %) чистого продукта, т. пл. 139-141.5°C.

ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$, CD_3OD , ТМС) δ : 9.61 (синглет. 1H), 2.66 (триплет $J=7.5$ гц, 2H), 1.83-1.67 (мультиплет. 2H), 0.98 (триплет. $J=7$ гц, 3H).

Часть В: получение 2-пропил-4-хлор-1- $\{2^1$ -(1-трифенилметилтетразол-5-ил)бифенил-4-ил}метил]имидазол-5-карбоксальдегида.

К смеси 2-пропил-4-хлоримидазол - 5 - карбоксальдегида (15 г, 86.9 ммоль) и карбоната калия (13.2 г, 95.6 ммоль) в N, N-диметилформамиде (800 мл) добавляли 4¹-бромметил-2-(1-трифенилметилтетразол-5 -ил) бифенил (полученный согласно части В примера 38) (53.3 г, 4 95.6 ммоль). Смесь нагревали до 75-80°C в течение 4-18 ч, охлаждали до комнатной температуры и переливали в делительную воронку, содержащую 1 л воды и 1 л этилацетата. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (250 мл) и объединенную органическую фазу промывали водой (4x500 мл) и насыщенным водным раствором хлористого натрия (500 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта.

В результате очистки методом флэш-хроматографии на силикагеле (1 кг, 10-20 % EtOAc/гексан) получали 27.5 г (49 %) целевого соединения в виде бледно-желтого твердого вещества, т. пл. 55-62°C.

ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$, ТМС) δ : 9.73 (синглет. 1H), 7.95-6.81 (мультиплет. 23H), 5.453 (синглет. 2H), 2.49 (триплет. $J=7.5$ гц, 2H), 1.75-1.64 (мультиплет. 2H), 0.89 (триплет. $J=7$ гц, 3H).

Часть С: получение 2-пропил-4-хлор-1 - $\{2^1$ -1 Н-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил}метил] -имидазол-5- карбоксальдегида.

К шламу 2-пропил-4-хлор-1- $\{2^1$ -(1-трифенилметилтетразол-5-ил)бифенил-4-ил}метил]имидазол - 5 - карбоксальдегида (26.5 г, 40.8 ммоль) в воде (100 мл) по каплям добавляли в течение 15 мин 50 %-й водный раствор трифторуксусной кислоты (об/об. 200 мл). Еще через 15 мин смесь подщелачивали 4 н. раствором NaOH (350 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали эфиром (2x100 мл) и водную фазу подкисляли до pH 4-5 4н. раствором HCl, полученный осадок экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединенные этилацетатные слои сушили над безводным сульфатом магния и затем фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 16 г сырого продукта.

В результате очистки методом флэш-хроматографии на силикагеле (100 г. 50 % EtOAc/гексан) получали 13.7 г. (83 %) очищенного целевого соединения, т. пл. 165-167°C.

ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$, ТМС) δ : 9.65 (синглет. 1H), 7.95-6.96 (мультиплет. 8H), 5.51 (синглет. 2H), 2.59 (триплет. $J=7.5$ гц, 2H), 1.70-1.63 (мультиплет. 2H), 0.92 (триплет. $J=7$ гц, 3H).

Пример 37. Этот пример иллюстрирует методику получения вещества примера 4, часть Е, и его калиевой соли, которая является предпочтительным веществом этого изобретения.

Часть А: приготовление 1- $\{2^1$ -(три-метилстанниттетразол-5-ил) дифенил-4-ил} метил]-2-бутил-4-хлор-5-гидроксиметил-имидазола.

1 - $\{2^1$ -цианодифенил-4-ил) метил]-2-бутил-4-хлор-5-гидроксиметилимидазол (766 г), азид триметилолова (766 г) и 7.90 л ксилолов помещают в 12-литровую круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, холодильником с введением азота и термометром и заключенную в обогревающую рубашку. Суспензию нагревают до 115°C и получают прозрачный раствор, который выдерживают в течение 41 ч. Образовавшуюся суспензию охлаждают до комнатной температуры и неочищенный продукт выделяют путем вакуумной фильтрации, промывают его толуолом (800 мл) и сушат в вакууме примерно при 50°C в течение ночи. Неочищенный продукт (1202 г) загружают в 12-литровую круглодонную колбу и суспендируют его при 105°C в толуоле (7 л). Эту суспензию охлаждают до 50°C, продукт выделяют путем вакуумной фильтрации, промывают его литром толуола и сушат в вакууме при 50°C в течение ночи.

Выход 1071 г, 94%.

Т. пл. 211-214°C.

Часть В: приготовление 1- $\{2^1$ -(трифенилметилтетразол-5-ил)-дифенил-4-ил} метил]-2-бутил-4-хлор-5-гидроксиметилимидазола.

1 - $\{2^1$ -триметилстанниттетразол-5-ил) дифенил-4-ил} метил]-2-бутил-4-хлор - 5 - гидроксиметилимидазол (1.046 кг), хлористый метилен (5 л), тетрагидрофуран (0.85 л) и 10 н. раствор гидроксида натрия (192 мл) помещают в 12-литровую круглодонную колбу, оборудованную механической мешалкой, холодильником с введением азота и термометром. После перемешивания в течение 5 мин при комнатной температуре добавляют хлористый трифенилметил (0.530 кг) и смесь перемешивают 3 ч. Добавляют 20 мл 10 н. раствора гидроксида натрия и дополнительное количество (50 г) хлористого трифенилметила и смесь перемешивают в течение ночи. Добавляют 3.70 л деионизированной воды и 30 мл 10 н. раствора гидроксида натрия и дают разделиться фазам. Органическую фазу дважды промывают 2-литровыми порциями воды, сушат сульфатом натрия (100 г) и фильтруют в 12-литровую круглодонную колбу, оборудованную для перегонки. Отгоняют примерно 2 л хлористого метилена. Нагревание прекращают и добавляют 5 л гептана. Образовавшуюся суспензию перемешивают при комнатной температуре (примерно 68 ч). Смесь охлаждают примерно до 5°C и продукт, выделенный посредством вакуумной фильтрации, промывают гептаном (1 л), сушат в течение 48 ч в вакууме при 40-50°C.

Выход 959.5 г, 80 %.

Т. пл. 167-169°C. Чистота 99.8 % по данным жидкостной хроматографии высокого давления.

Часть С: приготовление 2-бутил-4-хлор-5-гидроксиметил- 1- $\{2^1$ -(1Н-тетразол-5-ил)-дифенил-4-ил} метил]имидазола.

1 - $\{2^1$ -трифенилметилтетразол-5 -ил) дифенил-4-ил} метил] -2-бутил-4-хлор - 5 - гидроксиметилимидазола (920 г) и 2.10 л метанола помещают в 12-литровую круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, холодильником с введением азота и термометром. Суспензию охлаждают примерно до 10°C и добавляют 700 мл 3.4 н. соляной кислоты в течение 10 мин. После перемешивания 2 ч при 10-20°C густую суспензию разбавляют метанолом (500 мл) и нагревают до 30°C.

Спустя 1 ч при 30°C реакционную смесь нейтрализуют до pH 13 с помощью 10 н. раствора гидроксида натрия (420 мл). Растворитель (в значительной степени метанол, 2.3 л) отгоняют при добавлении 2.3 л деионизированной воды. Нагревание прекращают и добавляют 700 мл деионизированной воды и 1.40 л толуола. После охлаждения примерно до 30°C органическую фазу удаляют. Водную фазу повторно экстрагируют толуолом (700 мл). В колбу, содержащую водную фазу, добавляют 1.20 л этилацетата. После перемешивания 10 мин добавляют 130 мл уксусной кислоты. Смесь перемешивают 1 ч, затем оставляют выдерживаться в течение ночи. Возобновляют перемешивание и смесь

охлаждают примерно до 5°C. Продукт выделяют путем вакуумной фильтрации, повторно суспендируют в 1.5 л деионизированной воды и отсасывают воду до полусухого состояния. Влажную лепешку помещают в 12-литровую круглодонную колбу и повторно суспендируют 0.5 ч при комнатной температуре 4 л этилацетата. Продукт выделяют путем вакуумной фильтрации, промывают 200 мл этилацетата и сушат в вакууме в течение ночи при 50°C.

Выход 518 г, 88.5 %. Т. пл. 184-185°C.

Чистота по данным жидкостной хроматографии высокого давления: 98.8 %.

Спектр ЯМР (МГц, пердейттеродиметилсульфоксид): δ-мультиплет (хим. сдвиг) 7.61 (м. 4Н), 7.05 (м. 4Н), 5.24 (с. 2Н), 4.32 (синглет. 2Н), 3.35 (шмр. синглет. 1Н), 2.46 (триплет. 2Н J=7.8 гц), 1.44 (мультиплет. 2Н), 1.23 (мультиплет. 2Н), 0.79 (триплет. 3Н. J=7.2 гц).

Часть Д: приготовление калиевой соли 2-бутил-4-хлор-5-гидрооксиметил 1 -[2¹-1Н-тетразол - 5-ил]дифенил-4-ил}метил] имидазола.

Продукт из части С (11г) и 30 мл изопропилового спирта загружают в 100-миллилитровую круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, термометром и ловушкой Дина-старка в атмосфере азота. Суспензию нагревают до 40°C. Добавляют раствор 87 % гидроксида калия (2 г), изопропанол (20 мл), воду (1 мл) до значения рН 11 (18.5 мл). Большую часть воды удаляют путем азеотропной перегородки изопропанола (отгоняется 20 мл). Добавляют 25 мл гептана, суспензию охлаждают до комнатной температуры. Добавляют дополнительное количество (15 мл) гептана и смесь перемешивают в течение 1/2 ч. Продукт выделяют путем вакуумной фильтрации, промывают 1 раз гептаном (20 мл) и сушат в течение ночи при 60°C в вакууме.

Выход: 10.33 г, 86 %. Т. пл. выше 250°C.

Пример 38. Этот пример иллюстрирует другой предпочтительный способ получения вещества примера 7, часть Е.

Часть А. Приготовление 2-(трифенил-метилтетразол-5 -ил) 4¹-метилдифенила.

2-(пара-толил)бензонитрил (9 г), азид натрия (3 г), толуол (35 мл) и хлорид трибутилова (16.4 г) загружают в 250-миллилитровую круглодонную колбу, оборудованную механической мешалкой, холодильником с введением азота и термометром в обогревающей рубашке. Эту смесь нагревают до 110°C и выдерживают в течение 40 ч. Смесь разбавляют 35-миллилитрами толуола и охлаждают до комнатной температуры. Добавляют 5.5 мл 10 н. раствора гидроксида натрия и 13.5 г трифенилметилхлорида и смесь перемешивают 3 ч. при комнатной температуре. Добавляют 35 мл деионизированной воды и 70 мл гептана, и образовавшуюся суспензию охлаждают в ледяной бане 0.5-1 ч. Смесь фильтруют в вакууме, промывают 2 раза водой (по 50 мл) и один раз 50 мл смеси (3:2 по объему) гептан/толуол и сушат в вакууме в течение ночи при 40°C. Выход сырого вещества равен 18.32 г (82.2 %). Неочищенный продукт растворяют в хлористом метиле (200 мл) и промывают 1 раз 0.4 г раствором гидроксида натрия (52 мл). Органическую фазу фильтруют под действием гравитации, упаривают на ротаторном испарителе и продукт повторно суспендируют в гептане (100 мл), фильтруют и сушат в вакууме при 40°C в течение ночи. Общий выход 15.1 г, 68 %. Т. пл. 161-162°C .

Часть В: приготовление 4-бромметил-2 - (трифенилметилтетразол-5-ил)дифенила.

В круглодонную колбу емкостью 100 мл, снабженную термометром, холодильником, в атмосфере азота вводят 9 г 2-(трифенилметилтетразол -5 -ил)-4¹-метил 1.1¹-дифенил (18.8 ммоль), 4 г N-бромсукцинимид (22.5 ммоль), 0.1 г азо (биоизобутиронитрила) (0.61 ммоль) и 40 мл четыреххлористого углерода. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, разбавляют хлористым метилом (30 мл) и промывают водой (30 мл). Водную фазу выбрасывают.

Часть С: приготовление 2-н-бутил- 4 - хлоримидазол - 5 - карбоксальдегида.

2-н-бутил-4-хлор-5- гидроксиметил-имидазол (50 г, 265 ммоль, 1 экв.) растворяют в ледяной уксусной кислоте (150 мл). Затем к перемешиваемому раствору имидазола по

каплям добавляют 1 н. раствор церий (IV) аммоний нитрата (575 мл, 595 ммоль, 2.25 экв.), поддерживая температуру смеси при 20-30°C. После завершения добавления еще добавляют 10 мл 1 н. раствора церий-аммонийнитрата так, чтобы смесь оставалась оранжевой. Спустя 3 ч реакционную смесь охлаждают на льду и добавляют 50 %-и раствор гидроксида натрия (210 мл), чтобы нейтрализовать уксусную кислоту.

Продукт выпадает в осадок. Значение pH доводится до 6 и твердое вещество отфильтровывается, промывается водой (3 раза по 500 мл) и сушится при высоком вакууме. Получают 38.13 г белого порошка с т. пл. 92.5-93.5°C.

Спектр ЯМР (200 МГц, пердейтеохлороформ), 11.83 (мультиплет. 1H), 9.64 (синглет. 1H), 2.85 (триплет. 2H, J=7 гц), 1.78 (триплет триплетов. 2H, J=7.7 гц), 1.38 (триплет квартетов. 2H, J=7.7 гц), 0.93 (триплет. 3H, J=7 гц).

Анализ, вычислено для $C_{28}H_{11}ClN_2O$:

C 51.48 H 5.94 Cl 19.00 N 15.01

Найдено: C 51.75 H 5.82 Cl 18.73 N 14.87

Часть Д: приготовление 1-[{2¹-(трифенилметилтетразол-5-ил) - дифенил-4-ил} метил] -2-бутил-4-хлор-5 -гидроксиметил-имидазола.

Органическую фазу загружают в круглодонную колбу емкостью 100 мл, снабженную холодильником, термометром в атмосфере азота. Кроме того, в колбу загружают 2.56 г 2-бутил- 4-хлоримидазол -5- карбоксальдегида (13.7 ммоль), 9.5 мл воды, 2.8 мл 10 н. раствора гидроксида натрия и 1.2 мл аликвоты 336, эту двухфазную систему перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. В эту реакционную массу добавляют 0.48 г боргидрида натрия (12.7 ммоль) и реакционную массу снова перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. По завершении реакции эту массу промывают 30 мл воды и водную фазу выбрасывают.

Органическую фазу вводят в кругло-донную колбу емкостью 100 мл, снабженную термометром, конденсатором флегмы, сборником и капельной воронкой. Хлористый метилен и четыреххлористый углерод отгоняют, и реакционный объем заполняют 25 мл толуола. Перегонку продолжают, пока температура колбы не достигнет примерно 110°C. Реакционную массу охлаждают примерно до 40°C и затем разбавляют 15 мл этилацетата и 20 мл н-гептана. Добавляют затравочный кристалл и реакционную массу дополнительно охлаждают до 0-10°C и перемешивают в течение 1-2 ч. Суспензию фильтруют через воронку Бюхнера, причем твердое вещество промывают небольшим количеством холодной смеси толуола и этилацетата. Твердое вещество сушат в вакуумном шкафу в течение ночи, получая 5.91 г. Выход 51.7 % в расчете на 2-бутил-4-хлоримидазол-5 - карбоксальдегид или 47.2 % в расчете на 2-(трифенил-метилтетразол-5 -ил) -4¹-метилдифенил.

Неочищенный материал подвергают перекристаллизации из 30 мл толуола, получая 4.57 г продукта (выделение на 77.33 %) с т. пл. 161-162.5°C.

Часть Е: приготовление 2-бутил-4-хлор-5- гидроксиметил -1-[{2¹-(1Н-тетразол-5-ил)-дифенил-4-ил} метил] имидазола и его калиевой соли.

Продукт части С превращают в указанное в заголовке соединение и его калиевую соль по методике примера 37, части С и Д.

Пример 39. Часть А: приготовление 2-бутил-4-хлор-1-[{2¹-Н-трифенил-метил (1Н - тетразол -5-ил)дифенил-4-ил}метил] имидазол-5 -карбоксальдегида.

2-н-бутил-4-хлоримидазол-5-карбоксальдегид (26.78 г, 143 ммоль, 1 экв) алкилируют 4¹-бромметил-2-Н-трифенилметил (1Н-тетразол-5-ил) дифенилом (80 г, 143 ммоль, 1 экв) выделен из примера 38, часть В по известной методике.

После хроматографирования и перекристаллизации из смеси гексантагидрофуран одной трети неочищенного материала получают 19.63 г белого порошка с т. пл. 86-88°C.

Спектр ЯМР (в пердейтеохлороформе): 9.76 (синглет. 1H), 7.96 (у лет. - 1H. J=8 Гц), 7.56-6.80 (мультиплет. 22H), 5.47 (синглет. 2H), 2.53 (триплет. 2H), 1.65 (триплет

триплетов. 2Н. J=7.7 Гц), 1.30 (триплет кватетов. 2Н. J=7.7 Гц), 0.83 (триплет. 3Н. J=7 Гц).

Анализ, вычислено для $C_{41}H_{35}ClN_6O$, тетрагидрофуран:

C 73.5 H 5.89 N 11.43

Найдено: C 73.32 H 5.88 N 11.84

Пример 40.

Часть А: Приготовление 4-карбометокси- 5- гидроксиметил-2-н-пропил- 1-[{2¹-N-трифенилметил(1Н-тетразол-5-ил) дифенил-4-ил} метил] имидазола.

4.5-дикарбометокси-2-н-пропил-1 -[{2¹-трифенилметил (1Н-тетразол-5-ил) дифенил-4-ил} метил] имидазол (см. пример 59) (10 г, 14 ммоль, 1 экв) растворяют в 50 мл тетрагидрофурана и туда же добавляют раствор тритрет - бутоксиалюминийгидрида лития в тетрагидрофуране (7.2 г, 28 ммоль, 2 экв). Спустя 24 ч добавляют еще 0.5 экв. восстанавливающего агента. Спустя еще 24 ч реакцию прерывают путем добавления 10 мл метанола, а растворитель удаляют в вакууме. При хроматографии в смеси 1:1 гексан/этилацетат до смеси 9:1 этилацетат/изопропанол получают 2.16 г белой стеклообразной массы. По данным ЯМР она представляет собой смесь 6:1 региоизомеров при 4.5-положениях имидазола.

Спектр ЯМР (в дейтерохлороформе, основной изомер) δ: 7.96 (мультиплет. 1Н), 7.80 (мультиплет. 2Н), 7.39-7.18 (мультиплет. 10Н), 7.13 (дублет. 2Н. J=9 Гц), 6.95 (мультиплет. 6Н), 6.71 (дублет. 2Н. J=9 Гц), 5.08 (синглет. 2Н), 4.57 (дублет. 2Н. J=6 Гц), 3.95 (синглет. 3Н), 3.50 (мультиплет. 1Н), 2.55 (триплет. 2Н. J=7 Гц), 1.65 (трипл. кват. 2Н. J=7.7 Гц), 1.62 (вода), 0.89 (триплет. 3Н, J=7 Гц). Ключевые пики примесного изомера (ЯМР) δ: 5.45 (синглет. 2Н), 4.84 (мультиплет. 2Н), 3.84 (мультиплет. 1Н), 3.72 (синглет. 3Н).

Анализ. Вычислено для $C_{42}H_{38}N_6O_3(H_2O)_{0.5}$

C 73.77 H 5.74 N 12.29

Найдено: C. 73.54 H 5.76 N 12.59

Часть В: приготовление 4-карбо-метокси -5- гидроксиметил-2-н-пропил-1-[{2¹-(1Н-тетразол-5-ил) дифенил} метил] имидазола.

Продукт из части А подвергают детри-тированию по методике примера 59 и получают стеклообразную массу. Ее кристаллизацию осуществляют путем перемешивания в этилацетате. Т. пл. 113-210°C. (наблюдается разложение). Спектр ЯМР (в пердегтеродиметилсульфоксиде) δ: 7.54 (мультиплет. 1Н), 7.43-7.28 (мультиплет. 3Н), 7.08 (дублет. 2Н. J=9 Гц), 6.88 (дублет. 2Н. J=9 Гц), 5.30 (синглет. 2Н), 4.72 (синглет. 2Н), 3.73 (синглет. 3Н), 2.48 (триплет. 2Н. J=7 Гц), 1.56 (триплет, кват. 2Н. J=7.7 Гц), 0.87 (триплет. 2Н. J=7 Гц). ИК-спектр (в нудколе). 3206 (шир.) 1702. 761 cm^{-1} .

Анализ: Вычислено для $C_{23}H_{24}N_6O_3: (H_2O)_{3.5}$

C 55.75 H 6.30 N 16.96

Найдено: C 55.83 H 5.71 N 16.86

Пример 41. Получение 5-гидроксиметил-2-н-пропил-1 -[{2¹ -(1Н-тетразол -5-ил) дифенил} метил] имидазол-4-карбоновой кислоты.

Продукт из примера 40, часть А, подвергают взаимодействию с трифторуксусной кислотой, как описано в примере 36, часть С. После подкисления водной фазы соляной кислотой образовавшееся клейкое вещество перемешивают в водной смеси, в которую был добавлен этилацетат. Образуется белый кристаллический продукт, нерастворимый в обеих фазах. Этот продукт отфильтровывают и сушат. Т. пл. 250°C (потемнение), выше 275°C. Спектр ЯМР (в пердегтеродиметилсульфоксиде), δ:

7.73-7.47 (мультиплет. 4Н), 7.07 (дублет. 2Н. J=9 Гц), 6.98 (дублет. 2Н. J=9 Гц), 5.30 (синглет. 2Н), 4.72 (синглет. 2Н), 3.5 (вода), 2.44 (триплет. 2Н. J=7 Гц), 1.52 (триплет, кв. 2Н. J=7.7 Гц), 0.85 (триплет 3Н. J=7 Гц).

Анализ.

Вычислено для $C_{22}H_{22}N_6O_3 (H_2O)_{0.25}$

C 62.47 H 5.36 N 19.87

Найдено: C 62.63 H 5.25 N 19.51

Пример 42. Получение 2-бутил-1-[(2¹-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил) метил]-4-трифторметилимидазол-5-карбоновой кислоты.

Смесь 4 г 2-бутил-5-гидроксиметил-4-трифторметил-1-[(2¹-трифенилметил-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]метил] имидазола и 8 г активированного диоксида марганца в 50 мл хлористого метилена перемешивали при 25°C. Через 24 ч в реакционную смесь добавляли 2 г диоксида марганца. Через 100 ч реакционную смесь фильтровали с использованием хлористого метилена. Затем твердые вещества промывали метанолом и метанольный фильтр концентрировали. Остаток растворяли в воде. Полученный в результате раствор доводили до pH 3 использованием 10 %-го раствора хлористоводородной кислоты и затем экстрагировали смесью хлороформ/изо-пропанол. Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате очистки методом колонной хроматографии (элюирование смесью хлороформ/метанолуксусная кислота в соотношении 95:5:0.5) получали 0.25 г 2-бутил-1-[(2¹-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил) метил]-4-трифторметилимидазол-5-карбоновой кислоты в виде аморфного твердого вещества.

ЯМР (200 МГц, ДМСО-4) δ : 7.70-7.48 (мультиплет. 4Н), 7.00 (A₂B₂, 4Н), 5.58 (синглет. 2Н), 2.59 (триплет. 2Н), 1.51 (квинтет. 2Н), 1.25 (секстет. 2Н), 0.79 (триплет. 3Н).

Вещества примеров в табл.4 получали с использованием методов, описанных в примере 42.

а. ЯМР (200 МГц, СДCl₃/СД₃ОД, ТМС) δ : 7.88-6.90 (мультиплет. 8Н), 5.52 (синглет. 2Н), 2.63 (триплет. 2Н. J=7.5 Гц), 1.77-1.66 (мультиплет. 2Н), 0.95 (триплет. 3Н. J=7 Гц).

б. ЯМР (200 МГц, ДМСО- d₆) δ : 7.46 - 7.63 (мультиплет. 4Н), 7.05 (дублет. 2Н. J=8 Гц), 6.93 (дублет. 2Н. J=8 Гц), 5.56 (синглет. 2Н), 4.1 (синглет. 12Н), 2.55 (триплет. 2Н. J=7.5 Гц), 1.44-1.52 (мультиплет. 2Н), 1.17- 1.28 (мультиплет. 2Н), 0.78 (триплет. 3Н. J=7 Гц).

с. ЯМР (200 МГц, ДМСО- d₆) δ : 7.71 - 7.50 (мультиплет. 4Н), 7.02 (A₂B₂, 4Н), 5.60 (синглет. 2Н), 2.59 (триплет. 2Н), 1.57 (секстет. 2Н), 0.84 (триплет. 3Н).

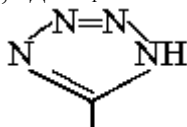
д. ЯМР (200 МГц, ДМСО- d₆) δ : 7.74 - 7.52 (мультиплет. 4Н), 7.05 (A₂B₂, 4Н), 5.58 (синглет. 2Н), 2.62 (триплет. 2Н), 1.51 (квинтет. 2Н), 1.25 (секстет. 2Н), 0.80 (триплет. 3Н).

е. ЯМР (200 МГц, ДМСО- d₆) δ : 7.73- 7.53 (мультиплет. 4Н), 7.04 (A₂B₂, 4Н), 5.58 (синглет. 2Н), 2.60 (триплет. 2Н), 1.56 (секстет. 2Н), 0.84 (триплет. 3Н).

ф. ЯМР (200 МГц, ДМСО- d₆) δ : 13.78 (ш. с. 1Н), 12.82 (ш. с. 1Н), 7.75 (дублет. 1Н), 7.59 (триплет. 1Н), 7.47 (триплет. 1Н), 7.35 (мультиплет. 3Н), 7.08 (дублет. 2Н), 5.63 (синглет. 2Н), 2.66 (триплет. 2Н), 1.61 (секстет. 2Н), 0.86 (триплет. 3Н).

г. ЯМР (200 МГц, ДМСО- d₆) δ : 13.73 (ш. с. 1Н), 12.80 (ш. с. 1Н), 7.74 (дублет. 1Н), 7.59 (триплет. 1Н), 7.46 (триплет. 1Н), 7.33 (мультиплет. 3Н), 7.07 (дублет. 2Н), 5.65 (синглет. 2Н), 2.65 (триплет. 2Н), 1.62 (секстет. 2Н), 0.85 (триплет. 3Н).

Получено также соединение (1), где R₁



R₂-н-бутил; R₃-С; R₄-CH₂OH (пример 50).

Пример 51.

Часть А: приготовление 4(5)-метил-2-пропилимидазола.

В хорошо перемешиваемую смесь 72 мл масляного альдегида и 240 г моногидрата ацетата меди (II) в 1000 мл 25 %-го водного аммиака при 0°C добавляют 32.8 мл ацетона по каплям в течение 0.25 ч. Затем смесь нагревают до 80-100°C в течение 0.5 ч. После того как смеси дадут остыть, образовавшийся серо-зеленый осадок выделяют посредством

фильтрации.

В суспензию этого твердого вещества в воде при 80°C барботируют газообразный сероводород в течение 0.5 ч. Затем смесь фильтруют в горячем состоянии для того, чтобы удалить твердый сульфид меди (1). После охлаждения до 25°C смесь экстрагируют хлористым метилом. Затем объединенные органические фазы промывают рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, получая 26.4 г 4(5)-метил-2-пропилимидазола в виде вязкого оранжевого масла.

ЯМР-спектр (200 МГц, в пердейтеохлороформе): δ 10.15 (ш. с. 1H), 6.61 (синглет. 1H), 2.64 (триплет. 2H), 2.20 (синглет. 3H), 1.72 (секстет. 2H), 0.92 (триплет. 3H).

Часть В: приготовление 4(5)-гидроксиметил-5(4)-метил-2-пропилимидазола.

Раствор 21 г 4(5)-метил-2-пропилимидазола, 14 г 37 %-го водного формальдегида, 76 г концентрированной соляной кислоты и 100 мл воды кипятят с обратным холодильником в течение 62 ч. После охлаждения смесь разбавляют водой. Образовавшийся водный раствор подщелачивают до pH 10, используя 10 %-й водный раствор гидроксида натрия и затем экстрагируют смесью 4:1 хлороформ/изопропанол. Объединенные органические фазы промывают рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. После хроматографирования на колонке (элюирование смесью 10 % метанола/ хлороформ с 0.2 % концентрированного аммиака) с последующей перекристаллизацией из этилацетата получают 13.9 г 4(5)-гидроксиметил-5(4)-метил-2-пропилимидазол с т. пл. 138.5-139.5°C.

ЯМР-спектр (200 МГц, в пердейтеоридиметилсульфоксиде): δ 11.30 (ш. с. 1H), 4.68 (ш. с. 1H), 4.26 (синглет. 2H), 2.46 (триплет. 2H), 2.06 (синглет. 3H), 1.60 (секстет. 2H), 0.88 (триплет. 3H).

Часть С: приготовление 4(5)-метил-2 -пропилимидазол- 5 (4) -карбоксальдегида.

К раствору 12.1 г 4(5)-гидроксиметил-5(4)-метил -2- пропилимидазола в 200 мл уксусной кислоты при 25°C добавляют 170 мл 1 н. раствора церийаммоний нитрата в воде по каплям в течение 1 ч. Образовавшийся раствор перемешивают в течение часа при 25°C и затем выливают в воду. Этот раствор доводят до значения pH 4, используя 10 %-й водный раствор гидроксида натрия, и затем экстрагируют хлороформом.

Объединенные органические фазы промывают водой и рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт подвергают перекристаллизации, получая 9.66 г 4(5)-метил -2 -пропилимидазол-5 (4) карбоксальдегида с т. пл. 128-128.5°C.

ЯМР-спектр (200 МГц, в пердейтеоридиметилсульфоксиде): δ 12.49 (ш. с. 1H), 9.69 (синглет. 1H), 2.53 (триплет. 2H), 2.38 (синглет. 3H), 1.65 (секстет. 2H), 0.87 (триплет. 3H).

Часть Д:

Приготовление 1 - [(2¹-трет-бутоксикарбонилдифенил -4- ил) метил]-4-метил -2- пропилимидазол -2- карбоксальдегида.

Раствор 3.6 г 4(5)-метил-2-пропилимидазол-5(4)-карбоксальдегида, 8.64 г трет-бутил-4¹-бром-метилдифенил-2-карбоксилата, 6.54 г безводного карбоната калия и 60 мл диметилформамида перемешивают 18ч при 25°C. Реакционную смесь фильтруют, фильтрат разбавляют водой и затем экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты фильтруют и концентрируют. После хроматографической очистки на колонке элюируемой смесью этилацетат/бензол, получают 6.31 г 1-[(2¹-трет-бутоксикарбонилдифенил -4- ил) метил]-4- метил -2-пропилимидазол-5 - карбоксальдегида.

ЯМР-спектр (200 МГц, в пердейтеохлороформе): δ 9.77 (синглет. 1H), 7.78 (дублет. 1H), 7.51-7.35 (мультиплет. 2H), 7.27 (мультиплет. 3H), 7.05 (дублет. 2H), 5.59 (синглет. 2H), 2.64 (триплет. 2H), 2.50 (синглет. 3H), 1.78 (секстет. 2H), 1.20 (синглет. 9H), 0.97 (триплет. 3H).

Часть Е: Приготовление 1-[(2¹-карбоксидифенил-4-ил) метил] -4-метил-2- пропилимидазол -5- карбоксальдегида.

Это вещество получают в соответствии с методикой, описанной в примере 9, часть С, из 4.2 г 1-[(2¹-трет-бутоксикарбонилдифенил-4-ил) метил] -4-метил-2-пропилимидазол-5-карбоксальдегида получают 0.92 г 1-[(2¹-карбоксидифенил-4-ил) метил] -4-метил-2-пропилимидазол -5- карбоксальдегида с т. пл. 243-245°C.

ЯМР-спектр (200 МГц, в пердейтеоридиметилсульфоксиде) δ: 12.77 (ш. с. 1Н), 9.75 (синглет. 1Н), 7.71 (дублет. 2Н), 7.55 (триплет. 1Н), 7.43 (триплет. 1Н), 7.36-7.27 (мультиплет. 3Н), 7.06 (дублет. 2Н), 5.59 (синглет. 2Н), 2.60 (триплет. 2Н), 2.41 (синглет. 3Н), 1.62 (секстет. 2Н), 0.86 (триплет. 3Н).

Пример 52.

Часть А: приготовление 1-[(2¹-трет-бутоксикарбонилдифенил-4-ил) -метил] -5 -гидроксиметил-4-метил-2 -пропилимидазола.

К раствору 3.43 г 1-[(2¹-трет-бут-оксикарбонилдифенил -4-ил)-метил]-4-метил-2-пропилимидазол-5-карбоксальдегида (из примера 51, часть Д) в 22 мл метанола и 22 мл тетра-гидрофурана при 25°C добавляют несколькими порциями 3.09 г боргидрида натрия. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1.5 ч и затем выливают в разбавленный водный раствор гидроксида натрия. После перемешивания в течение 0.2 ч при 25°C этот раствор экстрагируют хлороформом. Объединенные органические фазы промывают водой и рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Хроматографирование на колонке элюируемой смесью этилацетат/бензол, обеспечивает 3.32 г 1-[(2¹-трет-бутоксикарбонил-дифенил -4- ил)-метил] -5- гидроксиметил -4-метил-2-пропилимидазола.

ЯМР-спектр (200 МГц, в пердейтеорхлороформе): δ 7.76 (д. 1Н), 7.42 (м. 2Н), 7.28-7.24 (мультиплет. 3Н), 6.96 (дублет. 2Н), 5.24 (синглет. 2Н), 4.47 (синглет. 2Н), 2.56 (триплет. 2Н), 2.21 (синглет. 3Н), 1.71 (секстет. 2Н), 1.25 (синглет. 9Н), 0.95 (триплет. 3Н).

Часть В: приготовление 1-[(2¹-карбоксидифенил-4-ил) метил] -5 -гидроксиметил-4-метил -2- пропилимидазол гидрохлорида.

Раствор 3.32 г 1-[(2¹-трет-бутоксикарбонилдифенил-4-ил)-метил]-5-гидроксиметил-4- метил -2-пропилимидазола в 100 мл 10 %-й водной соляной кислоты перемешивают 16 ч при 25°C. Затем растворитель и избыток соляной кислоты удаляют в вакууме, получая 2.22 г 1-[(2¹-карбоксидифенил -4-ил) метил] -5- гидроксиметил-4-метил-2-пропилимидазол гидрохлорида с т. пл. 208-210°C (разлагается).

ЯМР-спектр (200 МГц, в пердейтеоридиметилсульфоксиде): δ 12.92 (ш. с. 1Н), 7.74 (дублет. 1Н), 7.58 -(триплет. 1Н), 7.47 (триплет. 1Н), 7.34 (мультиплет. 3Н), 7.26 (дублет. 2Н), 5.67 (ш. с. 1Н), 5.53 (синглет. 2Н), 4.42 (синглет. 2Н), 2.86 (триплет. 2Н), 2.30 (синглет. 3Н), 1.54 (секстет. 2Н), 0.83 (триплет. 3Н).

Вещества табл.5 были получены или могут быть получены по методикам примеров 51-52.

а-ЯМР (200 MHz, ДМСО-d₆) δ: 9.77 (с. 1Н), 7.79-7.47 (т. 9Н), 7.08 (с. 4Н), 5.67 (с. 2Н), 2.65 (т. 2Н), 1.63 (секстет. 2Н), 0.88 (т. 3Н).

Пример 55.

Часть А: приготовление 2-н-пропил-4.5-дикарбометоксиимидазола.

2-н-пропилимидазол-4.5-дикарбоно-вую кислоту, т. пл. 257°C (с разл.) (17.14 г. г 86.6 ммоль, 1 экв), 400 мл метанола и хлористый ацетил (38.1 мл, 534 ммоль, 6 экв.) осторожно смешивают (добавление хлористого ацетила к метанолу протекает весьма экзотермично) и кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и добавляют 100 мл воды и 10 н раствор гидроксида натрия до установления рН 7. Водную смесь экстрагируют трижды этилацетатом, органические слои объединяют, сушат сульфатом магния и растворитель удаляют в вакууме, получая 12 г белого твердого вещества. При перекристаллизации из смеси гексан/этилацетат получают 11.41 г белого твердого вещества. Т. пл. 162-164.5°C.

ЯМР-спектр (в пердейтеорхлороформе) 3.95 (синглет. 6Н), 2.78 (триплет. 2Н), 1.83 (триплет трипл. 2Н. J=7.7 Гц), 0.87 (триплет 3. J=7 Гц).

Анализ: Вычислено для $C_{10}H_{14}N_2O_4(H_2O)_{0.25}$

C 52.06 H 6.28 N 12.14

Найдено: C 52.06 H 6.17 N 12.49

Часть В: приготовление 1-[(2¹-карбометоксифенил-4-ил)метил]-4.5-дикарбометокси-2-н-пропилимидазола.

2-н-пропил-4.5-дикарбометоксиимидазол (2г, 8.8 ммоль, 1 экв) алкилируют 4¹-бромметил-2-карбометоксифенилом (2.70 г, 8.8 ммоль, 1 экв) по известной методике.

Часть А: получают 3.87 г желтого масла, которое пригодно для дополнительного превращения.

ЯМР-спектр (в пердейтродиметилсульфоксиде): δ 7.84-7.22 (мультиплет. 4Н), 7.22 (дублет. 2Н. J=9 Гц), 7.13 (дублет. 2Н. J=9 Гц), 5.50 (синглет. 2Н), 3.77 (синглет. 3Н), 3.75 (синглет. 3Н), 3.55 (синглет. 3Н), 2.67 (триплет. 2Н. J=7 Гц), 1.67 (триплет, кварт. 2Н. J=7.7 Гц), 0.88 (триплет. 3Н. J=7 Гц).

Часть С: приготовление 1-[(2-карбоксифенил-4-ил)метил] - имидазол-4.5-дикарбоновой кислоты.

Триэфир из части В омыляют по известной методике. Образовавшуюся стеклообразную массу кристаллизуют из хлороформа. Т. пл. 143°C (усадка), 152°C (разложение).

ЯМР-спектр (в пердейтродиметилсульфоксиде): δ 12.74 (мультиплет. 1Н), 7.72 (дублет. 1Н. J=9 Гц), 7.56 (триплет. 1Н. J=9 Гц), 7.46 (триплет. 1Н. J=9 Гц), 7.36 (дублет. 1Н. J=9 Гц), 7.30 (дублет. 2Н. J=9 Гц), 7.20 (дублет. 2Н. J=9 Гц), 5.99 (синглет. 2Н), 2.89 (триплет. 2Н. J=7 Гц), 1.48 (триплет, кварт. 2Н. J=7.7 Гц), 0.80 (триплет. 3Н. J=7 Гц).

Анализ:

Вычислено для $C_{22}H_{20}N_2O_6(H_2O)_{1.5}$

C 60.68 H 5.32 N 6.43

Найдено: C 60.99 H 5.71 N 6.50

Вещества табл.6 могут быть получены по методу, описанному в примере 55.

Пример 59. Приготовление 4.5-дикарбометокси-2-н-пропил-1-[(2¹-(1Н-тетразол-5-ил)дифенил-4-ил)метил] имидазол.

4.5-дикарбометокси-2-н-пропил-1-[(2¹-N-трифенилметил (1Н-тетразол-5-ил)дифенил-4-ил)метил]имидазол приготовлен по методике примера 55, часть В, т. пл. 124-125.5°C, из 4¹-бромметил-2-[N-трифенилметил (1Н-тетразол-5-ил)дифенил] (3 г) смешивают и кипятят с обратным холодильником в 50 мл метанола в течение 4 ч. Растворитель удаляют в вакууме, остаток сразу же подвергают флэш-хроматографированию на силикагеле в смеси 1:1 гексан/этилацетат в 100 %-ном этаноле. Получают 1.3 г белой стеклообразной массы, которую затем перемешивают с эфиром, что дает 0.92 г белого твердого вещества с т. пл. 100°C (медленно разлагается).

ЯМР-спектр (в пердейтродиметилсульфоксиде)-7.68-7.43 (мультиплет. 4Н), 7.08 (дублет. 2Н. J=9 Гц), 6.96 (дублет. 2Н. J=9 Гц), 5.41 (синглет. 2Н), 3.80 (синглет. 3Н), 3.74 (синглет. 3Н), 2.63 (триплет. 2Н. J=7 Гц), 1.62 (триплет кварт. 2Н. J=7.7 Гц), 0.88 (триплет. 3Н. J=7 Гц).

Анализ.

Вычислено для $C_{24}H_{24}N_6O_4(H_2O)_{1.5}$

C 59.13 H 5.58 N 17.23

Найдено: C 59.27 H 5.31 N 17.11

Полезность.

Гормональный ангиотенсин II (АП) производит многочисленные биологические отклики (например, сжатие сосудов) путем стимулирования его рецепторов на клеточных мембранах. С целью идентификации соединений, таких как антагонисты АН, которые способны взаимодействовать с рецептором АП, для начального отбора было использовано испытание на лигандрецепторное связывание. Это испытание проводили по методу, описанному Глоссманном и сотр., но с некоторыми изменениями. Реакционная смесь

содержала адренально-кортикальные микросомы крысы (источник рецептора A11) в буферном растворе Трис и 2 наномоля 3Н-АП с потенциальным АП антагонистом или без него. Эту смесь выдерживали 1 ч при комнатной температуре, причем реакцию последовательно прерывали путем быстрой фильтрации и промывания на стеклянном микроволокнистом фильтре. Рецепторно связанный 3Н-АП, уловленный на фильтре, был определен количественно с помощью сцинтилляционного счетчика. Ингибирующая концентрация ($ИК_{50}$) потенциального АП антагониста, которая дает 50 %-е замещение всего специфически связанного 3Н-АП, представлена в качестве меры сродства такого соединения для АП-рецептора (см. табл. 7).

Потенциальные противогипертонические эффекты соединений этого изобретения могут быть продемонстрированы путем введения соединений бодрствующим крысам, которые сделаны гипертоническими посредством связывания левой почечной артерии. По этой методике давление крови увеличивается за счет увеличения производства ренина с последующим увеличением уровня АП. Вещества вводились перорально в дозе 100 мг/кг и/или внутривенно через полую трубочку в яремную вену в дозе 10 мг/кг. Артериальное давление крови непрерывно измеряли непосредственно через полую трубку из каротидной артерии и записывали, используя преобразователь давления и многоканальный самописец. Уровень давления крови после введения вещества сравнивался с уровнем до введения, чтобы определить противогипертонический эффект вещества (см. табл. 7).

Хотя многие из испытанных веществ не были активны перорально, они обладали активностью при внутривенном введении. Некоторые вещества не давали значительного уменьшения давления крови при внутривенной дозировке 10 мг/кг, но обеспечивали некоторое уменьшение давления при такой дозе, поэтому можно ожидать, что они будут активными внутривенно при повышенной дозе, например, 30 мг/кг.

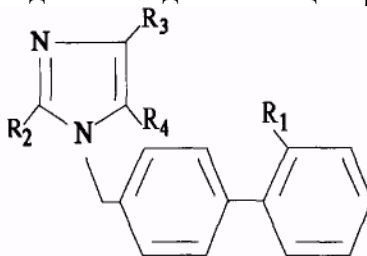
Вещества, перечисленные в табл. 8, были испытаны таким же образом, как описано для табл. 7, с тем исключением, что при испытании на противогипертоническое действие в почках гипертонических крыс вещества вводились перорально в дозе 30 мг/кг и внутривенно в дозе 3 мг/кг.

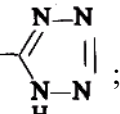
В табл. 9 даны значения $ЭД_{30}$ для некоторых соединений. Значения $ИК_{50}$ и/или $ЭД_{30}$ большинства соединений превышает соответствующие значения известных соединений, полученных в примерах 7 и 20.

Таким образом, соединения формулы 1 обладают высокой активностью в качестве антагонистов к рецепторам ангиотензина II и противогипертонической активностью и могут быть использованы в медицине.

Формула изобретения

Способ получения производных имидазола общей формулы 1



где R_1 - CO_2H или группа  ;

R_2 - н-пропил или н-бутил;

R_3 - Cl, $-CF_3$, $-C_2F_5$, фенил или $-CO_2H$;

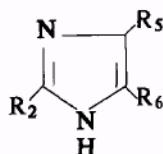
R_4 - CO_2H или $-CHO$ или CH_2OH при условии, что

(а) когда R_4 - CH_2OH , тогда R_3 - C_2F_5 ;

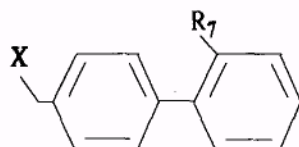
R_2 -H-пропнн;

(б) когда R_3 -CO₂H, тогда R_4 тоже является - CO₂H;

(в) когда R_2 -H-пропил; R_3 -C₂F₅ и R_4 -CO₂H, тогда R_1 является группой о т л и ч а ю щ и й с я тем, что производное имидазола формулы II

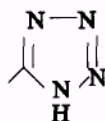


где R_2 принимает указанные значения, R_5 -Cl, CF₃, C₂F₅, фенил или -CO₂(C₁-C₄-алкил); R_6 -CH₂OH, -CO₂(C₁-C₄-алкил) или -CHO, подвергают взаимодействию с производным дифенилметила формулы III

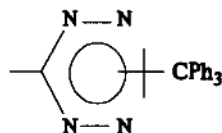


где X- галоген, п-толуолсульфонилокси или метилсульфонилокси;

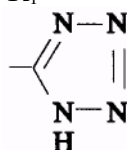
R_7 -COO(C₁-C₄-алкил), CN или группа, ее диэтерифицируют и выделяют целевой продукт, или в случае, когда R_6 -CH₂OH, его подвергают окислению с получением целевого продукта, где R_6 -CHO или COOH, или в случае, когда R_6 -CHO в составе формулы II, возможно после алкилирования с производным формулы III восстановить его с получением целевого продукта, где R_6 -CH₂OH, или в случае, когда R_7 -CN, его переводят в целевое соединение, где R_1



или в случае, когда R_7 -



его переводят в целевое соединение, где R_1



Приоритет по признакам:

07.01.1988 при R_1 -COOH или группа

R_2 -н-пропил или н-бутил,

R_3 -Cl, CF₃ или C₂F₅; R_4 -COOH, CHO или CH₂OH

06.12.1988- при R_3 -COOH или фенил, остальные радикалы имеют указанные значения.

Таблица 1

Т. пл. промежуточных соединений, полученных из соединений формул III и IV

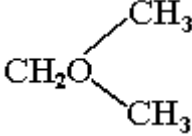
Пример	R ₂	R ₅	R ₆	R ₇	Т. пл., °С
2	н-бутил	Cl	CH ₂ OH	COOCH ₃	162 - 163
3	н-бутил	H	CH ₂ OH	COOCH ₃	139- 141
5	н-бутил Cl	Cl	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ CH ₃	масло ^a
6	н-бутил Cl	Cl		CO ₂ CH ₃	масло ^c

Таблица 2

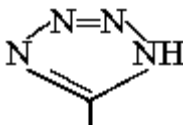
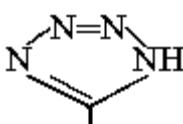
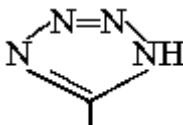
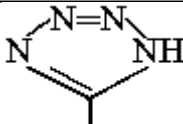
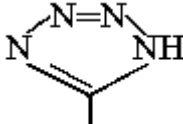
Пример	R ₂	R ₃	R ₄	R ₁	Т. пл., °С
1	2	3	4	5	6
12	н-бутил	Cl	CH ₂ OH	CO ₂ H	168-169,5
13	н-бутил	Cl	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ H	166,5-169,0
14	н-бутил	Cl	CH ₂ OCH/CH ₃ / ₂	CO ₂ H	156-158
16	н-пропил	Cl	CH ₂ OH		(аморфное ^c вещество)
17	н-пропил	Cl	CHO		(аморфное ^d вещество)
18	н-пропил	CF ₃	CH ₂ OH	CO ₂ H	229-230.5
19	н-пропил	CF ₂ CF ₃	CH ₂ OH	CO ₂ H	197-198
20	н-бутил	CF ₃	CH ₂ OH		(аморфное ^g вещество)
21	н-бутил	CF ₂ CF ₃	CH ₂ OH		(аморфное ^h вещество)
22	н-пропил	(CF ₂) ₅ CF ₃	CH ₂ OH		(аморфное ^l вещество)
23	н-пропил	C ₆ F ₅	CH ₂ OH	COOH	(аморфное вещество)

Таблица 3

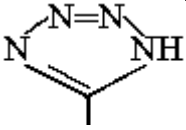
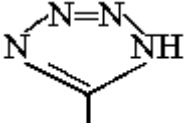
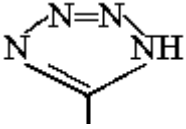
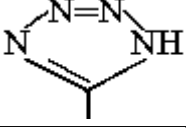
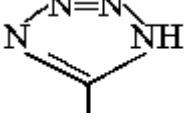
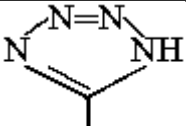
Пример	R ₂	R ₃	R ₄	R ₁	Т. пл., °С
27	н-бутил	CF ₃	CHO	CO ₂ H	132-134
28	н-бутил	Cl	CHO		127.5-131.5
29	н-бутил	CF ₃	CHO		(аморфное вещество) ^b
30	н-пропил	CF ₃	CHO	CO ₂ H	(аморфное вещество) ^f
31	н-пропил	CF ₂ CF ₃	CHO	CO ₂ H	(аморфное вещество) ^g
32	н-пропил	CF ₃	CHO		(аморфное вещество) ^h
33	н-пропил	CF ₂ CF ₃	CHO		(аморфное вещество) ^j
34	н-бутил	CF ₃	CO ₂ CH ₃		(аморфное вещество) ^k
35	н-бутил	CF ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₃		(аморфное вещество)

Таблица 4

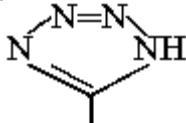
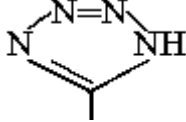
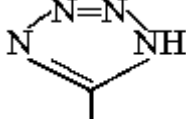
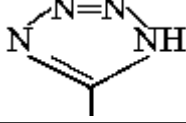
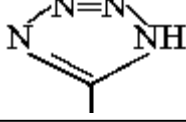
Пример	R ₂	R ₃	R ₄	R ₁	Т. пл., °С
43	н-пропил	Cl	CO ₂ H		аморфное вещество ^a
44	н-бутил	Cl	CO ₂ H		аморфное твердое вещество ^b
45	н-пропил	CF ₃	COOH		аморфное твердое вещество ^c
46	н-бутил	C ₂ F ₅	COOH		аморфное твердое вещество ^d
47	н-пропил	C ₂ F ₅	COOH		аморфное твердое вещество ^e
48	н-пропил	CF ₃	CO ₂ H	COOH	аморфное твердое вещество ^f
49	н-пропил	CF ₂ CF ₃	CO ₂ H	COOH	аморфное твердое вещество ^g

Таблица 5

R₂ = H - C₃H₇, R₄ = CHO

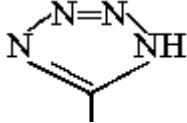
Пример	R ₃	R ₁	Т. пл., °С
53	C ₆ H ₅	CO ₂ H	224-225.5
54	C ₆ H ₅		Аморфное твердое вещество ^a

Таблица 6

R₃ = R₄ = COOH

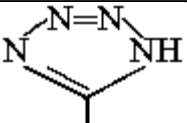
Пример	R ₂	R ₁	Т. пл., °С
56	н-пропил		269.0-270.5
57	н-бутил	COOH	динатриевая соль
58	н-бутил		

Таблица 7

Пример	Ангиотензин II связывание ИК ₅₀ микромольная	Противогипертонические эффекты в почках гипертонические эффекты крыс, активность	
		внутривенно	орально
1	2	3	4
7	0.039	+	+
9	0.062	+	
12	0.280	+	+
13	0.099	+	+
Натриевая соль			
14	0.090	+	+
15	0.160	+	+
16	0.020	NT	NT
17	0.050	+	+
24	0.650	+	+
25	0.340	+	+
26	0.08	+	+
28	0.020	+	+
29	0.036	+	+
35	0.052	+	+

Примечание. 1. Значительное уменьшение давления крови при дозе 10 мг/кг или менее.

2. Значительное уменьшение давления крови при дозе 100 мг/кг или менее.

NA - нет активности при введенной дозе 100 мг/кг.

NT - не испытывалось.

Таблица 8

Пример	Ангиотензин II рецепторное связывание ИК ₅₀ микромольная	Противогипертонические эффекты в почках гипертонических крыс, активность	
		внутривенно	орально
10	0.04	+	+
11	0.012	+	NT
18	0.13	+	+
19	0.05	+	+
20	0.006	+	+
21	0.007	+	+
22	0.001	NT	те
23	0.68	+	+
30	0.39	T	+
31	0.16	NT	+
32	0.02	+	+
33	NT	NT	+
34	0.076	+	+
42	0.15	+	+
43	0.045	+	+
44	0.011	+	+

Продолжение табл. 8

Пример	Ангиотензин II рецепторное	Противогипертонические эффекты в почках гипертонических крыс, активность	
	связывание ИК ₅₀ микромолярная	внутривенно	орально
46	1.4	+	+
47	NT	+	NT
48	1.10	+	NT
49	1.60	+	NT
39	0.41	+	NA
51	0.88	+	+
52	1.8	+	NA
53	-	+	+
40	0.015	+	+
41	0.26	+	+
55	6.7	+	+
56	0.076	+	+
59	0.051	+	+

Таблица 9

Пример	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	ИК ₅₀	ЭД ₅₀
7	-CN ₄ H	- C ₄ H ₉	-Cl	-CH ₂ OH	0.039	0.78
20	-CN ₄ H	-C ₃ H ₇	-CF ₃	-CH ₂ OH	0.006	0.15
22	-CN ₄ H	-C ₃ H ₇	-C ₂ F ₅	-CH ₂ OH	0.001	0.25
42	-CN ₄ H	- C ₄ H ₉	-CF ₃	-CO ₂ H	0.15	0.02
43	-CN ₄ H	-C ₃ H ₇	-Cl	-CO ₂ H	0.045	0.02
44	-CN ₄ H	- C ₄ H ₉	-Cl	-CO ₂ H	0.011	0.038
45	-CN ₄ H	-C ₃ H ₇	-CF ₃	-CO ₂ H	1.1	0.01
46	-CN ₄ H	- C ₄ H ₉	-C ₂ F ₅	-CO ₂ H	1.4	0.059
47	-CN ₄ H	-C ₃ H ₇	-C ₂ F ₅	-CO ₂ H	2.8	0.042
48	-CO ₂ H	-C ₃ H ₇	-CF ₃	-CO ₂ H	1.1	0.048
49	-CO ₂ H	-C ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	-CO ₂ H	1.6	0.83
53	-CO ₂ H	-C ₃ H ₇	-C ₆ H ₅	-CHO	0.26	3.0
54	-CN ₄ H	-C ₃ H ₇	-C ₆ H ₅	-CHO	0.34	0.89
56	-CN ₄ H	-C ₃ H ₇	-CO ₂ H	-CO ₂ H	0.076	0.027
55	-CO ₂ H	-C ₃ H ₇	-CO ₂ H	-CO ₂ H	6.7	0.16

Ответственный за выпуск

Ногай С.А.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03