



(19) Országkód

HU



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**218 461 B**

(21) A bejelentés ügyszám: P 99 02075

(22) A bejelentés napja: 1987. 07. 10.

(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.

(30) Elsőbbségi adatok:

06/884,920 1986. 07. 11. US

07/050,341 1987. 05. 22. US

3174/87 1987. 07. 10. HU

(40) A közzététel napja: 1987. 09. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 2000. 08. 28.

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

**C 07 D 233/64**

C 07 D 233/66

C 07 D 233/68

C 07 D 403/06

C 07 D 403/10

C 07 D 403/12

C 07 D 233/84

A 61 K 31/4174

A 61 P 9/00

C 07 D 233/91

C 07 D 405/10

C 07 D 405/12

(72) Feltalálók:

Carini, David John, Wilmington, Delaware (US)  
Duncia, John Jonas Vytautas, Wilmington,  
Delaware (US)

(73) Szabadalmaz:

E. I. Du Pont de Nemours and Co., Wilmington,  
Delaware (US)

(74) Képvisező:

dr. Kiss Ildikó, DANUBIA Szabadalmi és Véd-  
jegy Iroda Kft., Budapest

(54)

## Szubsztituált imidazolszármazékok és hatóanyagként e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

KIVONAT

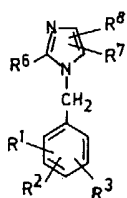
A találmány szerinti új vegyületek (I) általános képle-  
tében

R<sup>1</sup> jelentése (e), (f), 4-COOH, 4-NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> vagy 4-  
es helyzetben kapcsolódó (h), (i), (j), (k), (l), (m),  
(n), (o), (r) vagy (s) képletű csoport; vagy 3-as hely-  
zetben kapcsolódó (h) képletű csoport;

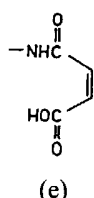
R<sup>2</sup> jelentése hidrogén- vagy halogénatom, nitro-, alkil-,  
alkoxi- vagy karboxilcsoport;

R<sup>3</sup> jelentése hidrogén- vagy halogénatom;

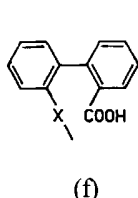
R<sup>6</sup> jelentése adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-  
vagy benzilcsoport; vagy cikloalkil-, cikloalkil-alkil-  
csoport; vagy alkil-tio- vagy cikloalkil-tio-csoport;



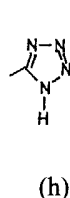
(I)



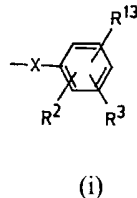
(e)



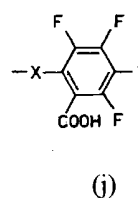
(f)



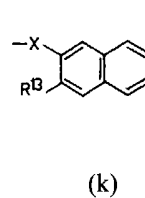
(h)



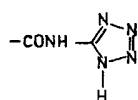
(i)



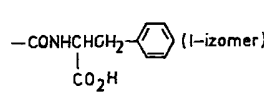
(j)



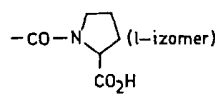
(k)



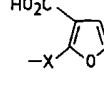
(l)



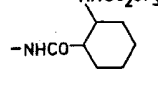
(m)



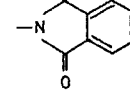
(n)



(o)



(r)



(s)

A leírás terjedelme 152 oldal (ezen belül 44 lap ábra)

HU 218 461 B

R<sup>7</sup> jelentése hidrogén- vagy halogénatom, nitro-, ciano- vagy trifluor-metil-csoport;

R<sup>8</sup> jelentése hidrogénatom, cianocsoport, adott esetben szubsztituált  $-(CH_2)_m$ -1,2,3-triazolil-csoport, fenilalkenil-,  $-(CH_2)_m$ -imidazol-1-il,  $-(CH_2)_n$ -tetrazolil-csoport;  $-(CH_2)_nOR^{25}$ ,  $-(CH_2)_nOCOR^{14}$ ,  $-CH=CH-CH(R^{14})OH$ ,  $-CH=CHCOR^{17}$ ,  $-COR^{26}$ ;  $-CH=CHOCOR^{24}$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)COR^{16}$ ,  $-CH(CH_3)COOH$ ,

$-(CH_2)_nCOR^{29}$ ,  $-(CH_2)_nNHC(O)OR^{11}$ ,  
 $-(CH_2)_nNHCONHR^{10}$ ,  $-(CH_2)_nNHOSO_2R^{30}$ ,  
 $-(CH_2)_nNHC(O)R^{24}$ ,  $-(CH_2)_nF$  vagy  $-CH_2N_3$ .

A fenti vegyületek és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós vagy bázissal képezett sóik angiotenzin II-blokkoló hatásuk következtében gyógyszerkészítmények hatóanyagaként magas vérnyomás és tolulásos szívelégtelenségek kezelésére használhatók.

A találmány tárgyát új, helyettesített imidazolszármazékok és e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik.

A találmány szerinti vegyületek gátolják az angiotenzin II (AII)-hormon működését, és e tulajdonságuk következtében az angiotenzin által indukált magas vérnyomás kezelésére alkalmazhatók.

A reninenzim egy vérplazma- $\alpha_2$ -globulinra, az angiotenziogénre hatva angiotenzin I-et termel, amelyet azután az angiotenzint átalakító enzim alakít át AII-vé. Az utóbbi anyag erőteljes érszűkítő hatású szer, amelyet különböző emlősszervezetekben – például patkányban, kutyában és emberben is – a magas vérnyomás egyik előidézőjének tekintenek. A találmány szerinti vegyületek a célsejtek receptorhelyein gátolják az AII kötődését, ezáltal megakadályozzák az AII-hormon-receptor kölcsönhatás következtében kialakuló vérnyomás-növekedést. A találmány szerinti vegyületeket az AII következtében magas vérnyomású emlősszervezetnek adagolva a vérnyomás csökken. A találmány szerinti vegyületek vértolulós szívelégtelenségek kezelésére is használhatók.

K. Matsumura és munkatársai a 4 207 324 számú, 1980. június 10-én nyilvánosságra hozott, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetik az (A) általános képletű 1,2-diszubsztituált-4-halogén-imidazol-5-ecetsav-származékokat – a képletben

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, nitro- vagy aminocsoport,

R<sup>2</sup> jelentése fenil-, furil- vagy tienilcsoport, amelyek adott esetben halogénatommal, rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkoxi- vagy di(rövid szénláncú)alkil-amino-csoporttal vannak helyettesítve,

R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom, vagy rövid szénláncú alkilcsoport és

X jelentése halogénatom.

A fenti vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik diuretikus és vérnyomáscsökkentő hatással rendelkeznek.

Furukawa és munkatársai a 4 355 040 számú, 1982. október 19-én nyilvánosságra hozott, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetik a (B) általános képletű, vérnyomáscsökkentő hatású imidazol-5-ecetsav-származékokat – a képletben

R<sup>1</sup> jelentése rövid szénláncú alkil-, cikloalkilcsoport, vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport,

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> és X<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitrocsoport, aminocsoport, rövid szénláncú alkil-

csoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, benzil-oxi csoport vagy hidroxilcsoport,

15 Y jelentése halogénatom

és

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport – és sóikat.

20 Furukawa és munkatársai a 4 340 598 számú, 1982. július 20-án nyilvánosságra hozott, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetik a (C) általános képletű imidazolszármazékokat és sóikat.

A fenti képletben

25 R<sup>1</sup> jelentése rövid szénláncú alkilcsoport vagy adott esetben halogénatommal vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenil-(1–2 szénatomos)alkil-csoport,

R<sup>2</sup> jelentése alkilcsoport, cikloalkilcsoport vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport,

30 R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> közül az egyik jelentése  $-(CH_2)_nCOR_5$  általános képletű csoport, ahol

R<sup>5</sup> jelentése amino-, rövid szénláncú alkoxi- vagy hidroxilcsoport és

35 n értéke 0, 1 vagy 2,

míg a másik jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,

azzal a megkötéssel, hogy

R<sup>1</sup> jelentése rövid szénláncú alkil- vagy fenetilcsoport, ha

40 R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom

n értéke 1

és

R<sup>5</sup> jelentése rövid szénláncú alkoxi- vagy hidroxilcsoport.

45 A fenti vegyületek vérnyomáscsökkentő hatással rendelkeznek.

Furukawa és munkatársai a 103 647 számú, európai szabadalmi leírásban ismertetik az ödéma és magas vérnyomás kezelésére alkalmazható (D) általános képletű 4-klór-2-fenil-imidazol-5-ecetsav-származékokat – a képletben

R jelentése rövid szénláncú alkilcsoport – és sóikat.

55 A vérnyomáscsökkentő hatású 4-klór-1-(4-metoxi-3-metil-benzil)-2-fenil-imidazol-5-ecetsav metabolizmusát és tulajdonságait H. Torii [Takeda Kenkyushoho. 41(3/4) 180–190 (1982)] ismertette.

60 Frazee és munkatársai a 125 033-A számú, európai szabadalmi leírásban ismertették a dopamin- $\beta$ -hidroxil-

láz-gátló hatású, vérnyomáscsökkentő, diuretikus és kardiotonizáló szerként használható 1-fenil(alkil)-2-alkil-tio-imidazol-származékokat.

A 146 228 számú, 1984. október 16-án bejelentett európai szabadalmi leírásban S. S. L. Parhi ismertette az 1-szubsztituált-5-(hidroximetil)-2-merkaptó-imidazol-származékokat.

Számos irodalmi helyen – például a 4 448 781 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban Cross és Dickinson (nyilvánosságra hozatal: 1984. május 15.); a 4 226 878 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban Ilzuka és munkatársai (nyilvánosságra hozatal: 1980. október 07.); a 3 772 315 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban Regel és munkatársai (nyilvánosságra hozatal: 1973. november 13.); a 4 379 927 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban Vorbrüggen és munkatársai (nyilvánosságra hozatal: 1983. április 12.) – ismertettek különféle 1-benzil-imidazol-származékokat.

Pals és munkatársai [Circulation Research 29, 673 (1971)] leírták, hogy az endogén érösszehúzó hatású AII-hormon 1-es helyzetébe egy szarkozilmaradékot, és 8-as helyzetében egy alanin bevive olyan oktapetid-et kapnak, amely blokkolja az AII patkányok vérnyomására kifejtett hatását. Ez a [Sar<sup>1</sup>, Ala<sup>8</sup>] – AII-analóg – amelyet kezdetben P-113-nak, majd Saralasinak neveztek – kimutathatóan a legerőteljesebb kompetitív antagonistája az AII-nek, noha – az úgynevezett peptid-AII-antagonisták többségéhez hasonlóan – saját agonista hatással is rendelkezik. Kimutatták, hogy a Saralasin emlősökben és emberben is csökkenti az arteriális nyomást, ha a (magnövekedett) vérnyomás a keringésben lévő AII-től függ [Pals és munkatársai: Circulation Research, 29, 673 (1971)]; Streeten és Anderson: Handbook of Hypertension, 5. kötet, Clinical Pharmacology of Antihypertensive Drugs, A. E. Doyle (szerkesztő): Elsevier Science Publishers B. V., 246. oldal (1984)]. Azonban a Saralasin agonista tulajdonsága következtében általában vérnyomásnövelő hatást is kivált, ha a nyomást nem az AII tartja fenn. Mivel a Saralasin egy peptid, farmakológiai hatása viszonylag rövid ideig tart, és csak parenterális adagolás esetén fejt ki hatást, orálisan adva hatástalan. Noha a peptid AII-blokkolók – például Saralasin – gyógyászati alkalmazását erősen korlátozza orális hatástalanságuk és hatásuk rövid időtartama, fő alkalmazásul mégis ezeket használják standard gyógyászati célokra.

Napjainkig nem ismertek olyan nempeptid AII-antagonisták, amelyek orálisan adhatók, vagy amelyek in vitro olyan IC<sub>50</sub>-értékkel rendelkeznek, mint az általuk előállított vegyületek.

A találmány szerinti eljárás az (I) általános képletű, új vegyületek előállítására vonatkozik, amelyek angiotenzin II-antagonizáló hatással rendelkeznek, és vérnyomáscsökkentő szerek hatóanyagaként használhatók.

Az (I) általános képletben

R<sup>1</sup> jelentése 4-es helyzetben kapcsolódó –COOH; (e) vagy (f) képletű csoport; 3-as vagy 4-es helyzetben kapcsolódó (h) képletű csoport; vagy 4-es helyzet-

ben kapcsolódó –NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (r) vagy (s) képletű csoport;

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom, nitrocsoport, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxics csoport vagy karboxilcsoport;

R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom, klór- vagy fluoratom;

R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatom, cianocsoport vagy –CO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>;

10 R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport;

R<sup>6</sup> jelentése 2–10 szénatomos alkilcsoport, 3–6 szénatomos alkenilcsoport, 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport, 4–10 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport, –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>–O–(1–4 szénatomos)alkil-csoport, –S–(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>–R<sup>5</sup>-csoport, vagy a gyűrűben adott esetben 1–4 szénatomos alkoxics csoporttal szubsztituált benzilcsoport;

20 R<sup>7</sup> jelentése hidrogénatom, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, nitrocsoport, trifluor-metil-csoport vagy cianocsoport;

R<sup>8</sup> jelentése hidrogénatom, cianocsoport, 1–6 szénatomos alkilcsoport, fenil-(2–6 szénatomos)alkenilcsoport; adott esetben –CO<sub>2</sub>H vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált –(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-1,2,3-triazolil-csoport; –(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-imidazol-1-il-csoport, –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-tetrazolil-csoport; –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>25</sup>; –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OCOR<sup>14</sup>; –CH=CH–CH(R<sup>14</sup>)OH; –CH=CHCOR<sup>17</sup>; –COR<sup>26</sup>; –CH=CHOCOR<sup>24</sup>; –CH(CH<sub>3</sub>)COOH; –CH<sub>2</sub>–CH(CH<sub>3</sub>)–COR<sup>16</sup>; –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>29</sup>; –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHC(=O)OR<sup>11</sup>; –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCONHR<sup>10</sup>; –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sup>30</sup>; –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHRCOR<sup>24</sup>; –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>F; –CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>;

35 R<sup>10</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1-naftilcsoport vagy 1-(1-naftil)-etil-csoport;

R<sup>11</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy adamantilcsoport;

R<sup>12</sup> jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy benzilcsoport;

40 R<sup>13</sup> jelentése –CO<sub>2</sub>H, –CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCO–C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; –CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H; –NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; –CONHNHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; –NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; –CONHOR<sup>12</sup>; (h), (l), (p) vagy (q) képletű csoport;

45 R<sup>14</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R<sup>16</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkoxics csoport vagy alfa-metil-benzil-amino-csoport;

R<sup>17</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxics csoport;

50 R<sup>23</sup> jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy benzilcsoport;

R<sup>24</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R<sup>25</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

55 R<sup>26</sup> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup> vagy OR<sup>25</sup>;

R<sup>27</sup> és R<sup>28</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

60 R<sup>29</sup> jelentése di(1–4 szénatomos)alkil-amino-csoport, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos

alkoxicsoport, hidroxilcsoport vagy (w) képletű csoport;

R<sup>30</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy CF<sub>3</sub>-csoport;

X jelentése szén-szén egyes kötés, –CO–, –O–, –S–, –CONH–, –N(R<sup>23</sup>)CO–, –CH=CH– vagy –OCH<sub>2</sub>–;

m értéke 1–2;

n értéke 1–4;

azzal a megkötéssel, hogy

(1) az R<sup>1</sup> csoport nem orto-helyzetben van;

(2) az R<sup>1</sup> jelentése (i) képletű csoport,

X jelentése szén-szén egyes kötés, és

R<sup>13</sup> jelentése karboxilcsoport vagy (h) képletű csoport, akkor

R<sup>13</sup> kötelezően orto- vagy meta-helyzetben van; vagy ha

R<sup>1</sup> és X jelentése a fenti, és

R<sup>13</sup> jelentése –NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, vagy –NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, akkor

R<sup>13</sup> kötelezően orto-helyzetben van;

(3) ha R<sup>1</sup> jelentése (i) általános képletű csoport, és X jelentése szén-szén egyes kötéstől eltérő, akkor

R<sup>13</sup> kötelezően orto-helyzetben kapcsolódik, kivéve, ha

X jelentése –NHCO–, és

R<sup>13</sup> jelentése –NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> vagy –NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, mert akkor

R<sup>13</sup> meta-helyzetben is lehet;

(4) ha R<sup>1</sup> jelentése 4-es helyzetben kapcsolódó karboxilcsoport vagy annak sója, akkor

R<sup>6</sup> jelentése –S-alkil-csoporttól eltérő;

(5) ha R<sup>1</sup> jelentése 4-es helyzetben kapcsolódó karboxilcsoport van annak sója, akkor

az imidazolgyűrű 4-es helyzetű szubsztituense –CH<sub>2</sub>OH, –CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>, vagy –CH<sub>2</sub>COOH-csoporttól eltérő;

(6) ha R<sup>1</sup> jelentése (i) általános képletű csoport,

X jelentése –OCH<sub>2</sub>–,

R<sup>13</sup> jelentése 2-es helyzetben kapcsolódó karboxilcsoport, és

R<sup>7</sup> jelentése hidrogénatom, akkor

R<sup>6</sup> jelentése etil-tio-csoporttól eltérő;

(7) ha R<sup>1</sup> jelentése (bb) általános képletű csoport és

R<sup>6</sup> jelentése n-hexil-csoport, akkor

R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> nem lehet egyidejűleg hidrogénatom;

(8) ha R<sup>1</sup> jelentése (bb) képletű csoport, akkor

R<sup>6</sup> jelentése metoxi-benzil-csoporttól eltérő.

A találmány szerinti eljárással előállíthatók az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatiilag elfogadható, savaddíciós és bázisokkal képezett sói is.

Vérnyomáscsökkentő hatásuk szempontjából előnyösek azok a (II) általános képletű, új vegyületek

és gyógyászatiilag elfogadható sóik, amelyek képletében

R<sup>1</sup> jelentése –COOH, –NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, (h), (cc) vagy (f) képletű csoport;

5 R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom, nitrocsoport, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxicsoport vagy karboxilcsoport;

R<sup>6</sup> jelentése 3–10 szénatomos alkilcsoport, 3–6 szénatomos alkenilcsoport, 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy a gyűrűben adott esetben 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált benzilcsoport;

10 R<sup>7</sup> jelentése hidrogénatom, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, nitrocsoport, trifluor-metil-csoport vagy cianocsoport;

15 R<sup>8</sup> jelentése fenil-(2–4 szénatomos)alkenil-csoport; adott esetben –CO<sub>2</sub>H vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált –(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-1,2,3-triazolil-csoport; –(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-imidazol-1-il-csoport; –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-tetrazolil-csoport; –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>25</sup>; –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OCOR<sup>14</sup>;

20 –CH=CH–CH(R<sup>14</sup>)OH; –CH=CHCOR<sup>17</sup>; –COR<sup>26</sup>; –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>29</sup>; –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHC(=O)OR<sup>11</sup>;

–(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sup>30</sup>; vagy –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>F;

R<sup>11</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy adamantilcsoport;

25 R<sup>13</sup> jelentése –CO<sub>2</sub>H, –CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCO–C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, –NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> vagy (h) képletű csoport;

R<sup>14</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R<sup>17</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy

30 1–4 szénatomos alkoxicsoport;

R<sup>23</sup> jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy benzilcsoport;

R<sup>25</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

35 R<sup>26</sup> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup> vagy OR<sup>25</sup>;

R<sup>27</sup> és R<sup>28</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

40 R<sup>29</sup> jelentése di(1–4 szénatomos)alkil-amino-csoport, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxilcsoport, hidroxilcsoport vagy (w) képletű csoport;

R<sup>30</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy CF<sub>3</sub>-csoport;

45 X jelentése szén-szén egyes kötés, –CO–, –O–, –S–, –CONH–, –N(R<sup>23</sup>)CO–, –CH=CH– vagy –OCH<sub>2</sub>–;

m értéke 1–2;

n értéke 1–4;

azzal a megkötéssel, hogy

50 ha R<sup>1</sup> jelentése (bb) képletű csoport, akkor

R<sup>6</sup> jelentése metoxi-benzil-csoporttól eltérő.

A fenti előnyös vegyületek közül még előnyösebbek azok a (II) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag elfogadható sóik, amelyek képletében

55 R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoport;

R<sup>6</sup> jelentése 3–7 szénatomos alkil- vagy 3–6 szénatomos alkenilcsoport;

60

R<sup>7</sup> jelentése hidrogénatom, klór-, bróm- vagy jódatom vagy trifluor-metil-csoport;

R<sup>8</sup> jelentése  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{25}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{OCOR}^{14}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^{14})\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{COR}^{29}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NHSO}_2\text{R}^{30}$  vagy  $-\text{COR}^{26}$ ;

R<sup>11</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport;

R<sup>13</sup> jelentése karboxilcsoport,  $-\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$  vagy (h) képletű csoport;

R<sup>14</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R<sup>25</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R<sup>26</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy  $-\text{OR}^{25}$ ;

R<sup>29</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxycsoport,  $-\text{OH}$  vagy (w) képletű csoport;

R<sup>30</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy  $\text{CF}_3$ ; n értéke 1–2; és

X jelentése egyes kötés,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{NHCO}-$  vagy  $-\text{OCH}_2-$ .

Vérnyomáscsökkentő aktivitásuk szempontjából különösen előnyösek az alább megnevezett vegyületek:

2-butil-4-klór-1- $\{[2'-(1\text{H-tetrazol-5-il})\text{-bifenil-4-il}]\text{-metil}\}$ -5-(hidroxi-metil)-imidazol,

2-butil-4-klór-1- $\{[2' \text{-karboxi-bifenil-4-il}]\text{-metil}\}$ -5-(hidroxi-metil)-imidazol,

2-butil-4-klór-1- $\{[2' \text{-karboxi-bifenil-4-il}]\text{-metil}\}$ -5- $\{[\text{metoxi-karbonil}]\text{-amino-metil}\}$ -imidazol,

2-butil-4-klór-1- $\{[2' \text{-karboxi-bifenil-4-il}]\text{-metil}\}$ -5- $\{[\text{propoxi-karbonil}]\text{-amino-metil}\}$ -imidazol,

2-butil-4-klór-1- $\{[2' \text{-karboxi-bifenil-4-il}]\text{-metil}\}$ -imidazol-5-karbaldehid,

2-butil-1- $\{[2' \text{-karboxi-bifenil-4-il}]\text{-metil}\}$ -imidazol-5-karbaldehid,

2-(1E-butenil)-4-klór-1- $\{[2' \text{-karboxi-bifenil-4-il}]\text{-metil}\}$ -5-(hidroxi-metil)-imidazol,

2-(1E-butenil)-4-klór-1- $\{[2' \text{-karboxi-bifenil-4-il}]\text{-metil}\}$ -imidazol-5-karbaldehid,

2-propil-4-klór-1- $\{[2'-(1\text{H-tetrazol-5-il})\text{-bifenil-4-il}]\text{-metil}\}$ -5-(hidroxi-metil)-imidazol,

2-propil-4-klór-1- $\{[2'-(1\text{H-tetrazol-5-il})\text{-bifenil-4-il}]\text{-metil}\}$ -imidazol-5-karbaldehid,

2-butil-4-klór-1- $\{[2'-(1\text{H-tetrazol-5-il})\text{-bifenil-4-il}]\text{-metil}\}$ -imidazol-5-karbaldehid,

2-(1E-butenil)-4-klór-1- $\{[2'-(1\text{H-tetrazol-5-il})\text{-bifenil-4-il}]\text{-metil}\}$ -5-(hidroxi-metil)-imidazol,

2-(1E-butenil)-4-klór-1- $\{[2'-(1\text{H-tetrazol-5-il})\text{-bifenil-4-il}]\text{-metil}\}$ -imidazol-5-karbonsav

és gyógyászatilag elfogadható sóik.

A leírásban alkilcsoport alatt – ha azt másképpen nem definiáljuk – minden esetben normál alkilillácot értünk, például a butilcsoport n-butil-csoportot jelent.

A találmány tárgyát képezik a hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmények is.

A fenti készítmények az (I) általános képletű hatóanyag mellett gyógyászatilag elfogadható hordozóanya-

got és/vagy egyéb segédanyagot tartalmaznak, és magas vérnyomás vagy vértolulások szívelégtelenség kezelésére alkalmazhatók.

5 A találmány szerinti vegyületek diagnosztikai szerként is használhatók a renin-angiotenzin rendszer vizsgálatára.

Megjegyezzük, hogy az (I) általános képletben egy szubsztituens több csoportban is előfordul, ezt a szubsztituens egymástól függetlenül választhatjuk meg minden egyes csoportban.

10 A találmány szerinti (I) általános képletű, új vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy

a) egy (1) általános képletű imidazolszármazékot – a képletben

15 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> jelentése egy, a fentiekben megadott, az alkalmazott reakciókörülmények között stabil csoport, vagy annak védett származéka –

egy (2) általános képletű benzilszármazékkal – a képletben

20 X' jelentése halogénatom, para-toluolszulfonil-oxi, vagy metil-szulfonil-oxi-csoport, és

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése egy, a fentiekben megadott, az alkalmazott reakciókörülmények között stabil csoport, vagy annak védett származéka –

25 reagáltatunk oldószerben, bázis jelenlétében, 1–10 órán keresztül, közel 20 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, és a kapott vegyületből adott esetben a védőcsoportokat eltávolítjuk,

vagy

30 b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R<sup>1</sup> jelentése karboxilcsoport, és

a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,

35 egy megfelelő, R<sup>1</sup> helyén cianocsoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – hidrolizálunk,

vagy

40 c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R<sup>1</sup> jelentése (s) képletű csoport,

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom,

és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,

45 egy megfelelő, R<sup>1</sup> helyén  $-\text{NH}_2$ -csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – ftaloil-kloriddal reagáltatunk;

vagy

50 d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R<sup>1</sup> jelentése (i) vagy (k) általános képletű csoport, ahol

R<sup>13</sup> jelentése  $-\text{CONHNHSO}_2\text{CF}_3$ ,

és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,

egy megfelelő, R<sup>13</sup> helyén  $-\text{CONHNH}_2$ -csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – (tri-

60 fluor-metán-szulfonsav)-anhidriddel reagáltatunk;

vagy  
e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

$R^1$  jelentése (i) általános képletű csoport, ahol

$X$  jelentése  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,

és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,

egy megfelelő,  $R^1$  helyén  $-\text{CHO}$ -csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – egy (XVI) általános képletű foszforánnal – a képletben  $R^{13}$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése a fent megadott – reagáltatunk a Wittig-reakció körülményei között; vagy

(f) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

$R^1$  jelentése (i) vagy (k) általános képletű csoport, ahol

$R^{13}$  jelentése karboxilcsoport,

és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,

egy megfelelő  $R^{13}$  helyén (1–4 szénatomos)alkoxi-karbonil-csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – vizes, alkoholos oldószerben bázissal, vagy trifluor-ecetsavval reagáltatunk, közelítőleg  $20\text{ }^\circ\text{C}$  és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten 1–24 órán keresztül, majd a reakcióelegy pH-értékét 3–7-re állítjuk;

vagy

(g) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

$R^1$  jelentése (i) vagy (k) általános képletű csoport, ahol

$R^{13}$  jelentése karboxilcsoport,

és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,

egy megfelelő,  $R^{13}$  helyén cianocsoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott –

( $\alpha$ ) erős savval reagáltatunk az oldószer forráspontjának hőmérsékletén 2–96 órán keresztül,

vagy

( $\beta$ ) erős bázissal reagáltatunk alkohololdószerben közel  $20\text{ }^\circ\text{C}$  és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten 2–96 órán keresztül, majd a pH-értéket 3–7-re állítjuk,

vagy

( $\gamma$ ) kénsavval reagáltatunk, majd savval vagy bázissal kezelünk,

vagy

(h) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

$R^1$  vagy az  $R^1$  jelentése megadott (i) vagy (k) általános képletű csoportban  $R^{13}$  jelentése 5-tetrazolil-csoport,

és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,

egy megfelelő,  $R^1$  vagy  $R^{13}$  helyén cianocsoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – ekvi-

moláris mennyiségű nátrium-azidot és ammónium-kloridot tartalmazó eleggyel reagáltatunk poláros aprotos oldószerben, közelítőleg  $30\text{ }^\circ\text{C}$  és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten 1 óra–10 napon keresztül,

5 vagy

(j) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

$R^1$  jelentése (i) vagy (k) általános képletű csoport, ahol

10  $R^{13}$  jelentése  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$  vagy  $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$  képletű csoport,

és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,

15 egy megfelelő,  $R^{13}$  helyén nitrocsoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – redukálószerrel  $R^{13}$  helyén aminocsoportot tartalmazó (3) általános képletű köztitermékké – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – alakítunk, majd egy

20  $(\text{CH}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$  vagy  $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$  képletű szulfonsavanhidriddel vagy egy  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  vagy  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  képletű szulfonsav-kloriddal reagáltatunk oldószerben,

vagy

25 (k) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

$R^8$  jelentése  $-(\text{CH}_2)_n\text{COR}^{29}$  általános képletű csoport, ahol

$R^{29}$  jelentése hidroxilcsoport,

és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,

30 egy megfelelő,  $R^8$  helyén  $-(\text{CH}_2)_n\text{COR}^{29}$  általános képletű csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet – a képletben  $R^{29}$  jelentése hidrogénatom, és a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – oxidálószerrel reagáltatunk oldószerben;

35 vagy

(l) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

$R^8$  jelentése  $-(\text{CH}_2)_m$ -imidazol-1-il,  $-(\text{CH}_2)_m$ -1,2,3-triazolil- vagy  $-(\text{CH}_2)_n$ -tetrazolil-csoport, n értéke 1 vagy 2,

és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,

40 egy megfelelő,  $R^8$  helyén  $-(\text{CH}_2)_n\text{Cl}$  általános képletű csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet – ahol n értéke 1 vagy 2, és a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – imidazollal, 1,2,3-triazollal vagy tetrazollal reagáltatunk, bázis jelenlétében oldószerben, közelítőleg  $55\text{ }^\circ\text{C}$  és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, 1–24 órán keresztül;

50 vagy

(m) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

$R^8$  jelentése  $-(\text{CH}_2)_n\text{COR}^{29}$  általános képletű csoport, ahol

$R^{29}$  jelentése hidroxilcsoport,

és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,

55 egy megfelelő,  $R^8$  helyén  $-(\text{CH}_2)_n\text{Cl}$  általános képletű csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet

60

– a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – alkálifém-cianiddal reagáltatunk oldószerben, közelítőleg 20 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten, közelítőleg 1–24 órán keresztül, és a kapott, R<sup>8</sup> helyén  $-(CH_2)_nCN$  általános képletű csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – hidrolizáljuk,

vagy

(n) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R<sup>8</sup> jelentése  $-(CH_2)_n$ -tetrazol-5-il,

és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,

egy megfelelő, R<sup>8</sup> helyén  $-(CH_2)_nCN$  általános képletű csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – nátrium-aziddal és ammónium-kloriddal reagáltatunk oldószerben, közelítőleg 30 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, közelítőleg 1 óra–10 napon keresztül;

vagy

(o) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R<sup>8</sup> jelentése  $-(CH_2)_nNHC(=O)OR^{11}$  vagy

$-(CH_2)_nNHSO_2R^{30}$ , ahol

R<sup>11</sup> és R<sup>30</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,

egy megfelelő, R<sup>8</sup> helyén  $-(CH_2)_nNH_2$ -csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyület – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – krómsó-ját R<sup>11</sup>OCOC l általános képletű klór-formiáttal vagy R<sup>30</sup>SO<sub>2</sub>Cl általános képletű szulfonil-kloriddal reagáltatjuk bázis jelenlétében, oldószerben, közelítőleg 0 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, közelítőleg 5 perc–24 órán keresztül;

vagy

(p) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R<sup>8</sup> jelentése  $-(CH_2)_nNHCONHR^{10}$  általános képletű csoport,

és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,

egy megfelelő, R<sup>8</sup> helyén  $-(CH_2)_nNH_2$  általános képletű csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – egy R<sup>10</sup>NCO általános képletű izocianáttal – a képletben R<sup>10</sup> jelentése a fent megadott – reagáltatunk oldószerben, közelítőleg 25 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, közelítőleg 5 perc–24 órán keresztül;

vagy

(q) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R<sup>1</sup> jelentése 4-es helyzetben kapcsolódó (i) vagy (k) általános képletű csoport, ahol

X jelentése  $-NHCO-$ ,

és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,

egy megfelelő, R<sup>1</sup> helyén 4-nitro-csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – vas és ecetsav, ón(II)-klorid vagy hidrogén és palládiumkatalizátor segítségével redukálunk, a kapott, R<sup>1</sup> helyén 4-amino-csoportot tartalmazó (3) általános képletű köztiterméket – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – megfelelő savanhidriddel – előnyösen ftálsavanhidriddel vagy szubsztituált ftálsavanhidriddel – reagáltatjuk oldószerben; vagy megfelelő sav-kloriddal – előnyösen szubsztituált antranilsav-kloriddal – reagáltatjuk vizes lúg vagy egy bázis jelenlétében; vagy megfelelően szubsztituált ftálsavval vagy antranilsavval reagáltatjuk oldószerben, diciklohexil-karbodiimid jelenlétében;

vagy

(r) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R<sup>1</sup> jelentése 4-es helyzetben kapcsolódó (i) vagy (k) általános képletű csoport, ahol

X jelentése  $-OCH_2-$ ,

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom,

és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,

egy megfelelő, R<sup>1</sup> helyén 4-benzil-oxi-csoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületet – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – trifluor-ecetsavval reagáltatunk az elegy forráspontjának hőmérsékletén, közelítőleg 0,2–1 órán keresztül, vagy hidrogénnel reagáltatunk palládiumkatalizátor jelenlétében, és a kapott, R<sup>1</sup> helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (3) általános képletű köztiterméket – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – egy (XIV) vagy (XV) általános képletű aralkil-halogeniddal – a képletekben Hal jelentése halogénatom és a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – és egy bázissal reagáltatjuk, közelítőleg 25 °C-on;

és kívánt esetben

(i) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R<sup>1</sup> jelentése (i) vagy (k) általános képletű csoport, ahol

R<sup>13</sup> jelentése  $-CONHOR^{12}$  általános képletű csoport,

és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,

egy R<sup>13</sup> helyén karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott –

(α) 1–4 ekvivalens tionil-kloriddal reagáltatunk, tionil-klorid feleslegében vagy más oldószerben közel 20 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten 5 perc–2 órán keresztül, és a kapott, R<sup>13</sup> helyén  $-COCl$ -csoportot tartalmazó (3) általános képletű köztiterméket – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – közel 2–10 ekvivalens H<sub>2</sub>NOR<sup>12</sup> általános képletű hidroxil-amin-származékkal – a képletben R<sup>12</sup> jelentése a fent megadott – reagáltatjuk a fenti származék feleslegében vagy más oldószerben, közelítőleg 25–80 °C hőmérsékleten, közelítőleg 2–18 órán keresztül;

- vagy
- (β) N<sub>2</sub>NOR<sup>12</sup> általános képletű hidroxil-amin-származékkal – a képletben R<sup>12</sup> jelentése a fent megadott –, dicitklohexil-karbodiimiddal és 1-hidroxibenzo-triazollal reagáltatunk oldószerben, közelítőleg 0–30 °C hőmérsékleten, közelítőleg 1–24 órán keresztül;
- vagy
- (ii) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében
- R<sup>8</sup> jelentése  $-(CH_2)_nOH$  általános képletű csoport, és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,
- egy kapott, R<sup>8</sup> helyén  $-(CH_2)_nOR^{25}$  általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet – ahol R<sup>25</sup> jelentése a fentiekben megadott, hidrogénatomtól eltérő csoport, és a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – vizes savval reagáltatunk, közelítőleg 25 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, közelítőleg 0,5–24 órán keresztül,
- vagy
- (iii) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében
- R<sup>8</sup> jelentése  $-(CH_2)_nOCOR^{14}$  általános képletű csoport, és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,
- egy kapott, R<sup>8</sup> helyén  $-(CH_2)_nOH$  általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott –
- (α) egy (R<sup>14</sup>CO)<sub>2</sub>O általános képletű karbonsavanhidridel vagy R<sup>14</sup>COCl általános képletű karbonsav-kloriddal – a képletben R<sup>14</sup> jelentése a fent megadott – reagáltatunk oldószerben, bázis jelenlétében, közelítőleg 0 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, közelítőleg 0,5–24 órán keresztül,
- vagy
- (β) egy R<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>H általános képletű karbonsavval – a képletben R<sup>14</sup> jelentése a fent megadott – reagáltatunk vízmentes körülmények között, erős sav vagy Lewis-sav jelenlétében, közelítőleg 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten 0,5–24 órán keresztül;
- vagy
- (iv) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében
- R<sup>8</sup> jelentése  $-(CH_2)_nOH$  általános képletű csoport, és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,
- egy kapott, R<sup>8</sup> helyén  $-(CH_2)_nOCOR^{14}$  általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – vizes savval vagy lúggal reagáltatunk;
- vagy
- (v) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében
- R<sup>8</sup> jelentése  $-(CH_2)_nCOR^{29}$  általános képletű csoport, ahol
- R<sup>29</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkoxicsoprot,

- és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,
- egy kapott, R<sup>8</sup> helyén  $-(CH_2)_nCOR^{29}$  általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet – a képletben R<sup>29</sup> jelentése hidroxilcsoport és a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – egy 1–4 szénatomos alkohollal észterezünk;
- vagy
- (vi) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében
- R<sup>8</sup> jelentése  $-CH=CH-CH(R^{14})OH$  vagy  $-CH=CHCOR^{17}$  általános képletű csoport, R<sup>14</sup> jelentése hidrogénatom, és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,
- egy kapott, R<sup>8</sup> helyén  $-CHO$ -csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – egy (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P=CHCOR<sup>17</sup> általános képletű metilénfoszforánnal – a képletben R<sup>17</sup> jelentése a fent megadott – reagáltatunk oldószerben, közelítőleg 25 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, közelítőleg 1–24 órán keresztül, és a kapott, R<sup>8</sup> helyén  $-CH=CHCOR^{17}$  általános képletű csoportot tartalmazó
- (I) általános képletű vegyületet – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – kívánt esetben redukálószerrel reagáltatva oldószerben, közelítőleg 0 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten, közelítőleg 0,5–24 órán keresztül R<sup>8</sup> helyén  $-CH=CHCH(R^{14})OH$  általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – redukáljuk;
- vagy
- (vii) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében
- R<sup>1</sup> jelentése 4-es helyzetben kapcsolódó (s) képletű csoport, R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom, és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,
- egy kapott, R<sup>1</sup> helyén a 4-es helyzetben (i) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet – a képletben X jelentése  $-NHCO-$ , R<sup>13</sup> jelentése  $-COOH$  orto-helyzetben, és a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – dehidratálunk;
- vagy
- (viii) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében
- R<sup>7</sup> és/vagy R<sup>8</sup> jelentése hidrogénatom,
- és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,
- egy kapott (I) általános képletű vegyületet, amelyben R<sup>7</sup> jelentése Cl, és a többi szubsztituens jelentése a fent megadott, hidrogenolízisnek vetünk alá katalizátor jelenlétében;
- vagy
- (ix) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében
- R<sup>1</sup> jelentése 4-es helyzetben kapcsolódó (i) vagy
- (k) általános képletű csoport, ahol



$R^{13}$  jelentése  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ ,  
és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,

egy kapott (I) általános képletű vegyületet, amelyben  $R^{13}$  jelentése  $-\text{COOH}$ , és a többi szubsztituens jelentése a fent megadott, klór-metil-trimetil-acetáttal reagáltatunk nátrium-metoxid jelenlétében;

vagy

(x) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

$R^8$  jelentése  $-\text{COR}^{26}$ , ahol

$R^{26}$  jelentése  $-\text{NH}_2$  vagy 1–4 szénatomos alkoxi-csoport,

és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,

egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben  $R^{26}$  jelentése hidrogénatom, és a többi szubsztituens jelentése a fent megadott, ammóniával vagy 1–4 szénatomos alkanollal reagáltatunk mangán-dioxid és NaCN jelenlétében;

vagy

(xi) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

$R^8$  jelentése  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{25}$ , ahol  
n értéke 1, és

$R^{25}$  jelentése hidrogénatom,

és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,

egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben  $R^8$  jelentése  $-\text{COR}^{26}$ , ahol  $R^{26}$  jelentése hidrogénatom, és a többi szubsztituens jelentése a fent megadott, nátrium-bór-hidriddel redukálunk;

vagy

(xii) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

$R^1$  jelentése 4-es helyzetben kapcsolódó (i), (k) vagy (f) általános képletű csoport, ahol

X jelentése  $-\text{CONH}-$ ,

és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,

egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben  $R^1$  jelentése 4-es helyzetben kapcsolódó  $-\text{COOH}$ , és a többi szubsztituens jelentése a fent megadott, tionil-kloriddal sav-kloriddá alakítunk, majd egy adott esetben védett (XVII), (XVIII) vagy (XIX) általános képletű aminnal – a képletekben  $R^{13}$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése a fent megadott – reagáltatjuk; majd adott esetben a védőcsoportot eltávolítjuk;

vagy

(xiii) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

$R^6$  jelentése 3–6 szénatomos alkenilcsoport, és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,

egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben  $R^6$  jelentése 3–6 szénatomos alkilcsoport, és a többi szubsztituens jelentése a fent megadott, N-brómszukcinimiddal bromozunk, majd a kapott bromid közti-termékből bázissal végzett kezeléssel lehasítjuk a hidrogén-bromidot;

vagy

(xiv) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

$R^7$  jelentése trifluor-metil-csoport,

és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,

egy kapott,  $R^7$  helyén jódatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – trifluor-metil-kadmium-reagenssel reagáltatunk hexametil-foszforsav-triamid és réz(I)-bromid jelenlétében;

vagy

(xv) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

$R^8$  jelentése  $-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^{29}$ , ahol

$R^{29}$  jelentése di(1–4 szénatomos)alkil-amino-csoport,

és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadott,

20 egy kapott,  $R^{29}$  helyén 1–4 szénatomos alkoxicsoprotot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet – a képletben a többi szubsztituens jelentése a fent megadott – egy di(1–4 szénatomos)alkil-amin-hidrokloriddal reagáltatunk piridinben, diciklohexil-karbodiimid jelenlétében.

A reakciókat a reaktánsok és az alkalmazott anyagok szempontjából megfelelő, és a kívánt átalakításra alkalmas oldószerben játszhatjuk le. Szakember számára nyilvánvaló, hogy az imidazolgyűrűn és a molekula egyéb részein jelen lévő funkciók csoportoknak összeférhetőnek kell lenniük a kívánt kémiai átalakításokkal. Ezért a szintetikus lépések sorrendjét, az alkalmazott védőcsoportokat, a védőcsoportok eltávolításának körülményeit és az imidazolgyűrűn a benzilcsoport kapcsolódási helyének aktiválását a nitrogénhez való kapcsolódás lehetővé tételére gyakran a szakembernek kell megítélni. Megjegyezzük, hogy egy adott csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek közül nem szükségszerűen állítható elő minden vegyület az erre a csoportra ismertett összes eljárásokkal. A kiindulási vegyületeken lévő szubsztituensek bizonyos reakciókörülményekkel összeférhetetlenek lehetnek bizonyos eljárásokban. Ilyen esetekben szakember számára nyilvánvaló, hogy a szubsztituensek körét az összeférhető szubsztituensekre kell korlátozni, és az egyéb ismertett eljárásokat kell alkalmazni a kérdéses vegyületek előállítására.

A (3) általános képletű vegyületeket általában az (1) általános képletű imidazolok – amelyeket az US 4 355 040 számú szabadalmi leírás és az abban idézett irodalmi helyeken ismertett eljárások segítségével állíthatunk elő – megfelelően védett (2) általános képletű benzil-halogeniddal, -toziláttal vagy -meziláttal végzett direkt alkilezésével állíthatjuk elő bázis jelenlétében az 1(a) reakcióvázzat szerint. Előnyösen előállíthatjuk az imidazolid-fémsót úgy, hogy egy (1) általános képletű imidazolt egy protonakceptorral – például egy MH általános képletű vegyülettel, ahol M jelentése lítium-, nátrium- vagy káliumatom – reagáltatunk megfelelő oldószerben – például dimetilformamidban –, vagy az (1) általános képletű imida-

zolt egy MOR általános képletű fém-alkoxiddal – a képletben

R<sup>1</sup> jelentése metil-, etil-, tercier butilcsoport vagy egyéb hasonló csoport –

reagáltatjuk alkohololdószerben – például etanolban vagy tercier butanolban – vagy dipoláros aprotomos oldószerben – például dimetil-formamidban. Az imidazolót inert aprotomos oldószerben – például dimetil-formamidban – oldjuk, és egy megfelelő (2) általános képletű alkilezőszerrel kezeljük.

Az (1) általános képletű imidazolált egy (2) általános képletű benzil-halogeniddel – a képletben

X<sup>1</sup> jelentése bróm- vagy klóratom –

egy bázis – például nátrium-karbonát, kálium-karbonát, trietil-amin vagy piridin – jelenlétében is alkilezhetjük. A reakció szempontjából inert szerves oldószerben – például dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban – játszhatjuk le a reakciót, 20 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten 1–10 órán keresztül.

Például a (3a) általános képletű 4-nitro-benzil közti terméket – a képletben

R<sup>1</sup> jelentése 4-NO<sub>2</sub>,

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom –

úgy állíthatjuk elő, hogy az (1) általános képletű imidazolált egy 4-nitro-benzil-halogeniddel, -toziláttal vagy -meziláttal közvetlenül alkilezzük bázis jelenlétében.

Abban az esetben, ha R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> jelentése eltérő, két helyzeti izomer alkilezett termék [(3b) és (3c)] elegyét kapjuk, amelyekben az R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> fel van cserélve. Abban az esetben, ha R<sup>8</sup> jelentése –CHO-csoport, az alkilezés során a benzilcsoport elsősorban a szomszédos nitrogénatomra lép be. Ezek az izomerek eltérő fizikai és biológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, és a szokásos elválasztási módszerekkel, például kromatográfián és/vagy kristályosítással rendszerint elválaszthatók vagy izolálhatók.

Minden megvizsgált sorozatban egy adott izomerpárból a gyorsabban eluálódó izomer rendelkezik nagyobb biológiai aktivitással, mint a lassabban eluálódó izomer. A (3d) és (3e) képletű vegyületek –

(3d): a (3b) általános képletben R<sup>6</sup>=n-butil,

R<sup>7</sup>=Cl,

R<sup>8</sup>=–CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>,

R<sup>1</sup>=(ee) képletű csoport,

R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H;

(3e): a (3c) általános képletben R<sup>6</sup>=n-butil,

R<sup>7</sup>=Cl,

R<sup>8</sup>=–CH<sub>2</sub>OH,

R<sup>1</sup>=(ff) képletű csoport,

R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H –

abszolút szerkezetét röntgenkristallográfiás analízissel határoztuk meg, hogy megvizsgáljuk az összefüggést a szerkezet, a fizikai tulajdonságok és a biológiai aktivitás között. A (3d) képletű szulfonamid a leggyorsabban eluálódó izomer a saját sorozatában, míg a (3e) képletű sav a leglassabban eluálódó izomer a saját sorozatában.

Úgy is eljárhatunk, hogy egy megfelelően funkcionizált (4) általános képletű benzil-amin-származékot

(5) általános képletű acil-amino-ketonnal kezelve (6) általános képletű iminné alakítunk, inert oldószer – például benzol, toluol vagy egyéb hasonló oldószer – és katalitikus mennyiségű para-toluolszulfonsav vagy molekulaszűrő [N. Engel és W. Steglich: *Liebigs Ann. Chem.*, 1916 (1978)] vagy alumínium-oxid [F. Texier-Boulet: *Synthesis*, 679 (1985)] jelenlétében. A kapott (6) általános képletű imint foszfor-pentakloriddal (PCl<sub>5</sub>), foszfor-oxi-kloriddal (POCl<sub>3</sub>) vagy trifenil-foszfinnal (PPh<sub>3</sub>) diklór-etánban, bázis, például trietil-amin jelenlétében (3) általános képletű N-benzil-imidazolá ciklizálhatjuk [N. Engel és W. Steglich: *Liebigs Ann. Chem.*, 1916 (1978)].

Az (5) általános képletű acil-amino-ketont egyszerűen előállíthatjuk aminosavakból, Dakin–West-reakció segítségével [H. D. Dakin, R. West: *J. Biol. Chem.*: 78, 95 és 745 (1928)], vagy e reakció különféle módosításaival [W. Steglich, G. Höfle: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 8, 981 (1969); G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 17, 569 (1978); W. Steglich, G. Höfle: *Ber.*, 102, 883 (1969)], vagy acil-cianidok szelektív redukálásával [A. Pfaltz, S. Anwar: *Tet. Lett.*, 2977 (1984)], vagy α-halogén-, α-tozil- vagy α-mezil-ketonokból megfelelő szubsztitúciós reakciókkal, amelyek szakember számára könnyen megválaszthatók.

A (4) általános képletű funkcionizált benzil-aminokat a megfelelő (2) általános képletű benzil-halogenidből, -toziláttól vagy -meziláttól állíthatjuk elő egy nitrogén-nukleofillel végzett kiszorítási reakció segítségével, ismert módon.

A fenti kiszorítási reakcióban például azidiont, ammóniát vagy ftálimid-aniont használhatunk semleges oldószerben – például dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban – vagy fázistranszfer körülmények között.

A (2) általános képletű benzil-halogenidet különféle, oldallánc-halogénezésére szolgáló eljárásokkal állíthatjuk elő a szokásos módon, például toluolszármazékok N-bróm-szukcinimiddal végzett benziles bromozásával, inert oldószerben – például szén-tetrakloridban –, gyök-iniciátor – például benzoil-peroxid – jelenlétében a reakcióelegy forráspontjág terjedő hőmérsékleten.

A toluolszármazékok széles körét az aromás gyűrű egyszerű szubsztitúciós reakcióival állíthatjuk elő, többek között nitrálással, szulfonálással, foszforilezéssel, Friedel–Crafts-alkilezéssel, Friedel–Crafts-acilezéssel, halogénezéssel és egyéb hasonló, ismert reakciókkal [G. A. Olah: „Friedel–Crafts and Related Reactions” 1–5. kötet, Interscience, New York (1965)].

A funkcionizált benzil-halogenidek a megfelelő aromás prekursor klór-metilézésével is előállíthatók. Így például a megfelelően helyettesített benzolgyűrűt formaldehiddel és hidrogén-kloriddal (HCl) klór-metilizhetjük, például inert oldószer – így kloroform, szén-tetraklorid, könnyű petroléter vagy ecetsav – jelenlétében vagy távollétében. Katalizátorként vagy kondenzálószerként egy Lewis-savat – például cink-kloridot (ZnCl<sub>2</sub>) – vagy egy ásványi savat – például foszforsavat – is használhatunk [R. C. Fuson, C. H. McKeever: *Org. Reactions*, 1, 63 (1942)].

Amint az az 1(a) reakcióvázlatból látható, az (1) általános képletű imidazolt különféle benzilszármazékokkal alkilezhetjük, amelyek között rejtett savfunkciós vegyületek – például o-, m- és p-ciano-benzil-halogenidok, -mezilátok vagy -tozilátok – is előfordulhatnak, amint az az 1(b) reakcióvázlatból kitűnik.

A (9) általános képletű nitrileket erős savval vagy lúggal végzett kezeléssel (10) általános képletű karbonsavakká hidrolizálhatjuk. A kezelést előnyösen koncentrált vizes sósavoldat és jégecet 1:1 térfogatarányú elegyével végezzük, az elegy forráspontjának hőmérsékletén, 2–96 órán keresztül, vagy 1 n nátrium-hidroxid-oldattal alkohololdószerben – például etanolban vagy etilenglikolban – 2–96 órán keresztül, 20 °C és az elegy forráspontja közötti hőmérsékleten. Ha a molekulában egy másik nitrilcsoport is található, az szintén hidrolizálódik. A nitril funkciós csoportot két lépésben is hidrolizálhatjuk úgy, hogy első lépésben kénsavval keverve amiddá alakítjuk, majd nátrium-hidroxiddal vagy ásványi savval hidrolizálva (10) általános képletű karbonsavat kapunk.

A (9) általános képletű nitrileket a megfelelő (11) általános képletű tetrazolszármazékká alakíthatjuk hidrazosavakat használva, különféle eljárások segítségével. Például a (9) általános képletű nitrilt nátrium-aziddal és ammónium-kloriddal dimetil-formamidban 1–10 napon át, 30 °C és az elegy forráspontja közötti hőmérsékleten melegítjük [J. P. Hurwitz és A. J. Tomson: *J. Org. Chem.*, 26, 3392 (1961)].

Az (1) általános képletű kiindulási imidazolszármazékokat számos ismert eljárással előállíthatjuk. Például egy (5) általános képletű acil-amino-ketont ammóniával vagy azzal egyenértékű vegyülettel a megfelelő imidazollá ciklizálhatunk az 1(a) reakcióvázlat szerint [D. Davidson és munkatársai: *J. Org. Chem.*, 2, 319 (1937)]. A megfelelő oxazolt is (1) általános képletű imidazollá alakíthatjuk ammóniával vagy aminokkal kezelve [H. Bredereck és munkatársai: *Ber.*, 88, 1351 (1955); J. W. Cornforth és R. H. Cornforth: *J. Chem. Soc.*, 96, (1947)].

Az (1) általános képletű imidazolok számos más eljárással is előállíthatók, amelyeket a 2. reakcióvázlattal szemléltetünk.

A 2(a) reakcióvázlat szerinti eljárás során egy (12) általános képletű R<sup>6</sup>-szubsztituált imidát-észtert egy megfelelően helyettesített (8) általános képletű α-hidroxivagy α-halogén-ketonnal vagy -aldehiddel reagáltatunk ammóniában, a reakció termékeként (1) általános képletű imidazolt kapunk [P. Dziuron és W. Schunack: *Archiv. Pharmaz.*, 307 és 470 (1974)].

Azokat az (1) általános képletű imidazol kiindulási vegyületeket, amelyek képletében R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> jelentése hidrogénatom, a 2(b) reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő oly módon, hogy a megfelelő (12) általános képletű imidát-észtert a (13) képletű α-amino-acetaldehyd-dimetil-acetállal reagáltatjuk [M. R. Grimmett: *Adv. Heterocyclic Chem.*, 12, 103 (1970)].

Azokat az (1) általános képletű imidazolszármazékokat, amelyek képletében

R<sup>7</sup> jelentése hidrogénatom, és

R<sup>8</sup> jelentése –CH<sub>2</sub>OH-csoport

[(15) általános képletű vegyületek], a 2(c) reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő, oly módon, hogy a (12) általános képletű imidát-észtert (14) képletű 1,3-dihidroxivagy -acetonnal kezeljük ammóniában [Archive der Pharmazie, 307, 470 (1974)].

A (15) általános képletű imidazolok vagy más, R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> helyén hidrogénatomot tartalmazó imidazolok halogénezését előnyösen úgy végezzük, hogy a fenti vegyületeket egy vagy két ekvivalens N-halogén-szukcinimiddal reagáltatjuk poláros oldószerben – például dioxánban vagy 2-metoxi-etanolban – 40–100 °C-on, 1–10 órán keresztül. A kapott (16) általános képletű, halogénezett imidazolt (2) általános képletű benzil-halogeniddal az 1. reakcióvázlattal kapcsolatosan ismertetett módon reagáltatva megfelelő (17) általános képletű N-benzil-imidazolt kapunk [(1) általános képletű imidazolban

R<sup>7</sup> jelentése halogénatom, és

R<sup>8</sup> jelentése –CH<sub>2</sub>OH-csoport].

Ezt az eljárást a 4 355 040 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetik. A (17) általános képletű imidazolokat a 4 207 324 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárással is előállíthatjuk.

A (17) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy az R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> helyén hidrogénatomot tartalmazó (1) általános képletű kiindulási imidazolszármazékokat a megfelelő benzil-halogeniddal kezeljük, majd formaldehides kezeléssel kialakítjuk az R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> funkciós csoportokat [R. F. Godefroi és munkatársai: *Recueil*, 91, 1383 (1972)], majd a kapott vegyületet a fentiekben leírt módon halogénezzük.

Az (1) általános képletű imidazolszármazékokat a 2(d) reakcióvázlat szerinti eljárással is előállíthatjuk, oly módon, hogy egy R<sup>6</sup>-szubsztituált (18) általános képletű amidint egy (8) általános képletű α-hidroxivagy α-halogén-ketonnal vagy -aldehiddel reagáltatunk [F. Kunckel, *Ber.*, 34, 637 (1901)].

Azokat az (1) általános képletű nitro-imidazol-származékokat, amelyek képletében

R<sup>7</sup> vagy R<sup>8</sup> jelentése nitrocsoport,

a 2(e) reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő, előnyösen oly módon, hogy a megfelelő kiindulási imidazolszármazékokat tömény kénsav és tömény salétromsav 3:1 térfogatarányú elegyében 60–100 °C-on 1–6 órán keresztül melegítjük. A (15) általános képletű imidazolok nitrálását úgy végezhetjük, hogy a hidroximetil-imidazolt első lépésben a megfelelő (22) általános képletű klór-metil-imidazollá alakítjuk tionil-klorid vagy oxalil-klorid segítségével. A fentiekben ismertetett módon végzett nitrálással, majd hidrolízissel (24) általános képletű nitro-imidazolt kapunk.

Azokat az (1) általános képletű imidazolszármazékokat, amelyek képletében

R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> jelentése cianocsoport

[(21) általános képletű imidazolok], a 2(f) reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő, oly módon, hogy egy R<sup>6</sup>-szubsztituált orto-észtert, ortosavat vagy aldehi-

det (20) képletű diamino-maleonitrillel reagáltatunk (majd az aldehidet oxidáljuk) [R. W. Begland és munkatársai: *J. Org. Chem.*, 39, 2341 (1974)]. Úgy is eljárhatunk, hogy egy (12) általános képletű R<sup>6</sup>-szubsztituált imidát-észtert is reagáltatunk diamino-maleonitrillel, a reakció termékeként (21) általános képletű 4,5-dicianoimidazolt kapunk. A nitrilcsoportokat ezután ismert módon más funkciós csoportokká alakíthatjuk.

Amint a 3(a) reakcióvázlatból látható, a (17) általános képletű benzil-imidazolok – a képletben R<sup>7</sup> jelentése klóratom, és

R<sup>8</sup> jelentése –CH<sub>2</sub>OH-csoport –

a hidroximetil-csoportját különféle ismert eljárásokkal halogeniddé, mezilát- vagy tozilátcsoporttá alakíthatjuk. A (17) általános képletű alkoholt előnyösen tionil-kloriddal, inert oldószerben, 20 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten (25) általános képletű kloriddá.

A (25) általános képletű kloridokat nukleofil ágensekkel reagáltatva ismert nukleofil-kiszorításos reakciókkal alakíthatjuk át. A (26) általános képletű cianometil-származékokat például úgy állíthatjuk elő, hogy a (25) általános képletű kloridot nátrium-cianid feleslegével reagáltatjuk dimetil-szulfoxidban, 20 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten.

A (26) általános képletű nitrileket ismert módon hidrolizálva (27) általános képletű ecetsavszármazékokká alakíthatjuk. A hidrolízist például a (9) általános képletű nitrilek hidrolízisével kapcsolatban fent említett eljárásokkal végezhetjük. A hidrolízist például ásványi savakkal, így kénsavval, sósavval és ezek 30-50% ecetsavval alkotott elegyeivel (ha oldhatósági probléma van), vagy alkálifém-hidroxidokkal, így nátrium-hidroxiddal vagy kálium-hidroxiddal végezhetjük. A reakciót 50 °C és 160 °C közötti hőmérsékleten játszathatjuk le, a reakcióidő 2–48 óra.

A (27) általános képletű karbonsavakat különféle eljárásokkal észterezhetjük anélkül, hogy a molekula egyéb részeit megváltoztatnánk. A (27) általános képletű vegyületet előnyösen hidrogén-klorid/metanol oldatban 2–48 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forralva alakítjuk (28) általános képletű észterré.

A (28) általános képletű észtert – például az R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> szubsztituensek kialakítása után – (27) általános képletű karbonsavvá hidrolizálhatjuk. A hidrolízist különféle eljárásokkal – savas vagy bázikus módszerrel – végezhetjük. A (28) általános képletű vegyületet például 0,5 n kálium-hidroxiddal metanolban keverjük, vagy ha a bázis oldékony, 1,0 n nátrium-hidroxid-oldattal 1–48 órán keresztül keverjük, 20 °C és az elegy forráspontja közötti hőmérsékleten.

A (17) általános képletű hidroximetil-származékokat különféle eljárásokkal acilezhetjük, a reakció termékeként (29) általános képletű vegyületet kapunk. A 3(b) reakcióvázlat szerinti eljárás értelmében az acilezést 1–3 ekvivalens savhalogeniddel vagy anhidriddel végezzük, oldószerben – például dietil-éterben, tetrahydrofuranban, metilén-kloridban vagy egyéb hasonló oldószerben –, egy bázis – például piridin vagy trietilamin – jelenlétében.

A (17) általános képletű vegyületet karbonsavval és diciklohexil-karbodiimiddal (DCC) reagáltatva is acilezhetjük katalitikus mennyiségű 4-(N,N-dimetil-amino)-piridin (DMAP) jelenlétében. A Hasner [Tet. Lett., 46, 4475 (1978)] eljárása szerint.

A (17) általános képletű vegyületet előnyösen egy karbonsavanhidrid piridines oldatával kezelve acilezzük, adott esetben katalitikus mennyiségű DMAP jelenlétében, 20–100 °C-on, 2–48 órán keresztül.

A (30) általános képletű éterszármazékokat a (17) általános képletű alkoholból a 3(c) reakcióvázlat szerint például úgy állíthatjuk elő, hogy a (17) általános képletű vegyületet oldószerben – például dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban – kálium-terc-butoxiddal, nátrium-hidriddel vagy hasonló vegyülettel, majd egy R<sup>25</sup>L általános képletű vegyülettel – a képletben

L jelentése halogénatom, tozilát- vagy mezilátcsoport –

kezeljük, 25 °C-on 1–20 órán keresztül.

A (30) általános képletű éterszármazékokat úgy is előállíthatjuk, hogy a (17) általános képletű vegyületet 1–5 ekvivalens tionil-kloriddal kezeljük kloroformban, 25 °C-on, 2–6 órán keresztül, majd a kapott (25) általános képletű köztiterméket 1–3 ekvivalens MOR<sup>25</sup> általános képletű vegyülettel – a képletben

M jelentése nátrium- vagy káliumatom – kezeljük, 25 °C-on, 2–10 órán keresztül, vagy egy R<sup>25</sup>OH általános képletű alkoholban mint oldószerben,

vagy poláros oldószerben – például dimetil-formamidban vagy egyéb hasonló oldószerben.

A (30) általános képletű éterszármazékokat úgy is előállíthatjuk, hogy a (17) általános képletű vegyületet szerves savat – például sósavat vagy kénsavat – tartalmazó, R<sup>25</sup>OH általános képletű alkoholban melegítjük 60–160 °C-on, 3–15 órán keresztül.

A (17) általános képletű vegyületet (31) általános képletű vegyületté dehalogénezhetjük, előnyösen katalitikus hidrogénezéssel (megfelelő katalizátor, például 10% fémet tartalmazó szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében) metanolban, 25 °C-on, 1–6 órán keresztül, vagy fémcinkkel ecetsavban kezelve.

A (33) általános képletű trifluor-metil-imidazolokat a 3(d) reakcióvázlat szerinti eljárás értelmében (32) általános képletű jód-imidazolokból állíthatjuk elő trifluor-metil-rézsel végzett kezeléssel [J. Am. Chem. Soc., 108, 832 (1986)].

A különféle eljárások során R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése nem szükségszerűen azonos a kiindulási vegyületekben és a végtermékekben, hanem gyakran ismert reakciókkal átalakítjuk azokat a köztes reakciólépésekben, amint az 5–22. reakcióvázlatok szemléltetik. A 9. reakcióvázlaton ismertetett átalakításokat a terminális aromás gyűrűn (azaz bifenilgyűrűn) is végrehajthatjuk.

A (63) általános képletű anilin-köztitermékek a 4 355 040 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból ismertek, és a megfelelő nitrovegyület prekursorból állíthatók elő, redukálással. A redukálást különféle eljárásokkal, például vas/ecetsavval

[D. C. Owsley, J. J. Bloomfield: *Synthesis*, 118 (1977)]; ón(II)-kloriddal [F. D. Bellamy: *Tet. Lett.*, 839 (1984)]; vagy fémkatalizátor – például palládium – feletti kéméletes hidrogénezéssel végezhetjük.

A 9. reakcióvázlat szerinti eljárás értelmében a (63) általános képletű anilin-köztitermékeket (10) általános képletű megfelelő karbonsavból vagy sav-kloridból előállíthatjuk a (60) általános képletű acil-azid közti termék Curtius-átrendeződésével. Újabb megoldás szerint azid-forrásként difenil-foszfóril-azidot [T. Shioiri, K. Ninomiya, S. Yamade: *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 6203 (1972)] használva, és a Curtius-átrendeződéssel kapott (61) általános képletű izocianát közti-terméket 2-(trimetil-szilil)-etanollal befogva, majd a kapott (62) általános képletű karbamátot fluoriddal hasítva szabadítjuk fel a (63) általános képletű amint [T. L. Capson és C. D. Poulter: *Tet. Lett.*, 25, 3515 (1984)]. Természetesen a szakemberek által jól ismert klasszikus eljárások is alkalmazhatók.

Azokat a (73) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

X jelentése –NHCO-csoport és

R<sup>13</sup> jelentése –COOH-csoport,

a 13. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő, például úgy, hogy a (63) általános képletű anilin prekursor ftálsavanhidrid-származékkal reagáltatjuk megfelelő oldószerben, például benzolban, kloroformban, etil-acetátban stb. A kapott karbonsavtermékek a reakcióelegyből gyakran csapadék formájában kiválnak, míg a reaktánsok oldatban maradnak [M. L. Sherrill, F. L. Schaeffer, E. P. Shoyer: *J. Am. Chem. Soc.*, 50, 474 (1928)].

Ha R<sup>13</sup> jelentése –NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, –NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, vagy tetrazolilcsoport (vagy más, karboxilcsoporttal ekvivalens csoport), a (73) általános képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy a (63) általános képletű anilint a kívánt sav-kloriddal reagáltatjuk vagy Schotten-Baumann-eljárás szerint, vagy egyszerűen úgy, hogy a reaktánsokat oldószerben – például metilén-kloridban – egy bázis – például nátrium-hidrogén-karbonát, piridin vagy trietil-amin – jelenlétében keverjük.

A (63) általános képletű anilinszármazékokat a megfelelő karbonsavakkal más, az amid- vagy peptidkötés kialakítására alkalmas eljárásokkal – például DCC-s kapcsolással, azidos kapcsolással, vegyes anhidrides szintézissel vagy más ismert kapcsolási módszerrel – is összekapcsolhatjuk.

A (63) általános képletű anilinszármazékokat aldehidekkel vagy ketonokkal redukálva (74) általános képletű szekunder aminokat kapunk. Eszerint az anilint először a karbonilvegyülettel dehidratáló katalizátor – például molekulaszűrő, vagy para-toluolszulfonsav – jelenlétében keverjük. A kapott imint ezután bór-hidrid redukálószerrel – például nátrium-ciano-bór-hidriddel vagy nátrium-bór-hidriddel – aminná redukáljuk. A redukálást katalitikus hidrogénezéssel – például hidrogénnel és szénhordozós palládiumkatalizátorral – is elvégezhetjük.

Úgy is eljárhatunk, hogy a (63) általános képletű anilinszármazékokat etil-formiáttal reagáltatva mono-

alkilezzük, majd például lítium-alumínium-hidriddel redukálva (74) általános képletű N-metil-származékká alakítjuk. A (74) általános képletű anilineket viszont karbonsavanhidridekkel vagy karbonsav-kloridokkal, illetve kapcsolószer jelenlétében karbonsavakkal reagáltatva (73) általános képletű vegyületekké – a képletben

X jelentése –N(CH<sub>3</sub>)CO-csoport – alakíthatjuk.

A (63) vagy (74) általános képletű vagy egyéb olyan anilin-köztiterméket, ahol az aminocsoport egy másik aromás gyűrűn helyezkedik el, más savanhidridekkel is reagáltathatjuk, a reakció termékeként (75) általános képletű karbonsav-amid-származékokat kapunk. Például ha ftálsavanhidrid helyett maleinsavanhidriddel, 2,3-naftalindikarbonsavanhidriddel vagy [1,1'-bifenil]-2,2'-dikarbonsavanhidriddel reagáltatjuk a (63) vagy (74) általános képletű anilinszármazékokat, (76), (77), illetve (78) általános képletű karbonsavakat kapunk.

A (63) általános képletű anilinnek ftálimidszármazékait különféle eljárásokkal állíthatjuk elő, előnyösen például úgy, hogy a (63) általános képletű anilint ftálsavanhidriddel keverjük ecetsavban, 20 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten [G. Wanag, A. Veinbergs: *Berg.*, 75, 1558 (1942)], vagy oly módon, hogy a (63) általános képletű anilinszármazékokat ftaloil-kloriddal és egy bázissal – például trietil-aminnal – keverjük, inert oldószerben.

A (63) általános képletű anilinek trifluor-metán-szulfonamid-származékait előnyösen úgy állíthatjuk elő, hogy a (63) általános képletű vegyületet trifluor-metán-szulfonsavanhidriddel és egy bázissal – például trietil-aminnal – reagáltatjuk, inert oldószerben – például metilén-kloridban – 78 °C-on, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

X jelentése szén-szén kötés [(80) általános képletű vegyületek]

a 14. reakcióvázlat szerinti eljárással állítjuk elő.

A 14(a) reakcióvázlat szerinti eljárás értelmében a (80) általános képletű bifenilszármazékokat úgy állítjuk elő, hogy az (1) általános képletű imidazolt a (79) általános képletű megfelelő (halogén-metil)-bifenil-vegyülettel alkilezzük, az 1. reakcióvázlattal kapcsolatban ismertetett általános eljárás szerint.

A (79) általános képletű (halogén-metil)-bifenil-köztitermékeket a (81) képletű és (82) általános képletű vegyület Ullman-féle kapcsolásával állíthatjuk elő [„Organic Reactions”, 2, 6 (1944)]. A kapott (83) általános képletű köztiterméket ezután halogénezük. A halogénezést úgy végezhetjük, hogy a (83) általános képletű vegyületet inert oldószerben – például szén-tetrakloridban – N-halogén-szukcinimid és egy iniciátor – például azo-bisz(izobutironitril) – jelenlétében 1–6 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk a 14(b) reakcióvázlat szerinti eljárásnak megfelelően.

Azokat a (83) általános képletű köztitermékeket, amelyekben az R<sup>13</sup> szubsztituens 2'-helyzetben van

[(83a) általános képletű vegyületek], szintén előállíthatjuk a [J. Org. Chem., 41, 1320 (1976)] irodalmi helyen ismertetett eljárással, vagyis egy 1,3-butadién és egy (84) általános képletű sztirol Diels–Alder-addíciójával, majd a kapott (85) általános képletű köztitermék aromatisztálásával, a 14(c) reakcióvázlat szerint.

A szubsztituált bifenilprekursorokat [(83) általános képletben  $R^{13}$  jelentése  $-\text{COOH}$ ] és (89) általános képletű észtereiket a 14(d) reakcióvázlat szerinti eljárással is előállíthatjuk, kulcsintermedierként oxazolinvegyületeket alkalmazva [A. I. Meyers és E. D. Mihelich: J. Am. Chem. Soc., 97, 7383 (1975)].

A szubsztituált bifenil-tetrazol prekursorok [(83a) általános képletben  $R^{13}$  jelentése (h) képletű csoport] az  $R^{13}$  helyén cianocsoportot tartalmazó nitril prekursorokból állíthatók elő az 1(b) és a 15(c) reakcióvázlatok szerinti eljárásokkal. A fenti tetrazolokat azonban előnyösen a 15(a) reakcióvázlat szerinti eljárással állítjuk elő. A (90) általános képletű vegyületeket a 15(a) reakcióvázlat szerinti eljárás értelmében trialkil-ön- vagy trifenil-ön-azidoknak a megfelelően szubsztituált (83) általános képletű nitrilekhez való 1,3-dipoláros cikloaddíciójával állítjuk elő. Alkils csoport alatt 1–6 szénatomos normál alkils csoportot vagy ciklohexilcsoportot értünk. A fenti eljárást S. Kozima és munkatársai [J. Organometallic Chemistry, 337 (1971)] ismertetik. A reakcióhoz szükséges trialkil- vagy triaril-ön-azidokat a kereskedelmi forgalomban lévő trialkil- vagy triaril-ön-kloridból és nátrium-azidból állítjuk elő. A trialkil- vagy triaril-ön-csoportot savas vagy bázikus hidrolízissel távolítjuk el, és a tetrazolt tritilcsoporttal védhetjük, tritil-kloriddal és trietil-aminnal reagáltatva. A reakció termékeként (91) képletű vegyületet kapunk, amelyet N-bróm-szukcinimiddal és dibenzoil-peroxid-dal a fentiekben ismertetett módon brómozva (92) képletű vegyületet kapunk.

Ezután a 15(b) reakcióvázlat szerint az (1) általános képletű vegyületet a megfelelően helyettesített benzil-halogeniddel alkilezve a fentiekben ismertetett körülmények között, majd a trietil-védőcsoportot hidrolízissel eltávolítva (80) általános képletű, találmány szerinti vegyületet kapunk ( $R^{13}$  jelentése tetrazolcsoport). A tritilcsoport helyett más védőcsoportokat – például p-nitro-benzil- vagy 1-etoxi-etil-csoportot – is használhatunk a tetrazolmaradék védelmére. Ezeket a csoportokat és a tritilcsoporthoz hasonlóan például a [Greene: „Protective Groups in Organic Synthesis” Wiley-Interscience (1980)] irodalmi helyen ismertetett eljárásokkal vihetjük be a molekulába, illetve távolíthatjuk el onnan.

A (93)–(95) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

X jelentése  $-\text{O}-$  vagy  $-\text{S}-$ ,  
a 16. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő, oly módon, hogy az (1) általános képletű imidazolt a megfelelő, (96) általános képletű benzil-halogeniddel alkilezzük.

Az eljárásban alkilezőszerként használt (109) általános képletű (halogén-metil)-difenil-étert a 16(b) reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő. A (97)

általános képletű fenol és egy halogén-benzoosav Ullman-féle éter-kondenzációjával [Russian Chemical Reviews, 43, 679 (1974)] (101) általános képletű sav köztitermékét kapunk. A (101) általános képletű vegyületet diazo-metánnal észterezve, majd a kapott (105) általános képletű vegyületet halogénezve (109) általános képletű vegyületet kapunk, amelyet a (79) általános képletű vegyületek előállítására használunk. A (110) általános képletű difenil-szulfidot a megfelelő (98) általános képletű tiofenolból állíthatjuk elő, a fenti eljárással.

Azokat a (73) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

X jelentése  $-\text{CO}-$  képletű csoport,

a 17. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő, oly módon, hogy az (1) általános képletű imidazolt a megfelelő benzoil-benzil-halogeniddel alkilezzük.

Például a (113) általános képletű észtereket – a képletben

$R^{13}$  jelentése  $2-\text{CO}_2\text{CH}_3$  –

úgy állíthatjuk elő, hogy az (1) általános képletű imidazolt (114) általános képletű metoxi-karbonil-benzoil-benzil-halogeniddel alkilezzük. A (113) általános képletű észtert különféle eljárásokkal – például bázissal, így nátrium-hidroxiddal alkoholos, vizes oldószerben, például metanol-víz elegyben,  $20^\circ\text{C}$  és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten reagáltatva – hidrolizálhatjuk a megfelelő (116) általános képletű karbonsavakká.

A (114) általános képletű alkoxi-karbonil-benzoil-benzil-halogenideket a megfelelő toluoil-benzol prekursor benziles halogénezésével állíthatjuk elő, különféle, a fentebb már ismertetett eljárások segítségével. Például a (115) képletű 2-(4-metil-benzoil)-benzoátot 2–48 órán keresztül N-bróm-szukcinimiddal, benzoil-peroxid-dal és szén-tetrakloriddal visszafolyató hűtő alatt forralva benzil-brómozott terméket kapunk.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

X jelentése  $-\text{OCH}_2-$  képletű csoport,

a 19. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő.

A 19. reakcióvázlat szerinti eljárás értelmében a (124) általános képletű benzil-étert vagy (125) általános képletű metil-étert hidrolizálva (126) általános képletű hidroxilszármazékot kapunk, amelyet megfelelő benzil-halogeniddel alkilezve (127) általános képletű vegyületet kapunk. A (125) általános képletű metil-éterek esetében a hidrolízist úgy játszathatjuk le, hogy az étert  $50-150^\circ\text{C}$ -on, 1–10 órán keresztül, 20–60%-os hidrogén-bromid-oldatban melegítjük; vagy az étert  $50-90^\circ\text{C}$ -on, acetonitrilben, 1–5 ekvivalens trimetilszilil-jodiddal 10–50 órán át melegítjük, majd vízzel kezeljük. A hidrolízist úgy is játszathatjuk, hogy a kiindulási vegyületet metilén-kloridban 1–2 ekvivalens bór-tribromiddal kezeljük  $10-30^\circ\text{C}$ -on, 1–10 órán keresztül, majd vizes kezelést végzünk; vagy a kiindulási vegyületet egy savval – például alumínium-kloriddal – és egy kéntartalmú vegyülettel – például tiofenollal, etán-ditiollal vagy dimetil-diszulfiddal – kezeljük, metilén-kloridban,  $0-30^\circ\text{C}$ -on, 1–20 órán keresztül,

majd vizes kezelést végzünk. A (124) általános képletű vegyület hidrolízisét úgy végezhetjük, hogy a kiindulási vegyületet trifluor-ecetsavban 0,2–1 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk; vagy katalitikusan hidrogenolizáljuk megfelelő katalizátor – például 10% fém tartalmazó szénhordozós palládiumkatalizátor – jelenlétében.

A (126) általános képletű vegyületet egy bázissal – például nátrium-metoxidral, nátrium-hidridrel vagy egyéb hasonló vegyülettel – oldószerben – például dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban – szobahőmérsékleten deprotonálva, majd egy megfelelő benzil-halogeniddel 25 °C-on, 2–20 órán keresztül alkilezve (127) általános képletű étert kapunk, a 19. reakcióvázlatnak megfelelően.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

X jelentése  $-\text{CH}=\text{CH}-$  képletű csoport,

a 20. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő.

A (132) általános képletű cisz- vagy transz-sztilbént az (57) általános képletű aldehidből és a (131) általános képletű foszforánból állíthatjuk elő Wittig-reakcióval.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

X jelentése  $-\text{CONH}-$  képletű csoport,

a 22. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő.

Mint már fent ismertettük, a (10) általános képletű savat a megfelelő imidazol metil-(4-klór-metil)-benzoáttal, bázis – például kálium-karbonát – jelenlétében, poláros oldószerben – például dimetil-formamidban – végzett alkilezésével, majd a kapott észter hidrolízisével állíthatjuk elő. A (10) általános képletű vegyületet a kívánt (146) általános képletű aminnal ( $\text{R}^{13}$ -at kívánt esetben védőcsoporttal látjuk el, majd a védőcsoportot eltávolítjuk) és diciklohexil-karbodiimiddel (DCC) metilén-kloridban reagáltatva [J. R. Beek és munkatársai: *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 4706 (1968)]; vagy tozil-kloriddal piridinben reagáltatva [J. H. Brewster és C. J. Ciotti, jr.: *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 6214 (1955)] (148) általános képletű vegyületté alakíthatjuk.

A (148) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy a (10) általános képletű karbonsavat – például tionil-kloriddal – sav-kloriddá alakítjuk, majd a kapott sav-kloridot reagáltatjuk az aminnal, vizes bázisban (Schotten–Baumann-féle reakciókörülmények), vagy szerves oldószerben savmegkötő szer – például nátrium-hidrogén-karbonát, piridin vagy trietil-amin – jelenlétében, vagy egy aromás sav és egy amin közötti amidkötés kialakítására alkalmas körülmények között.

A (80) általános képletű bifenilvegyületek furánszármazékainak előállítását a 24. reakcióvázlat szerinti eljárásokkal végezhetjük. Eszerint a (162) általános képletű  $\alpha$ -keto-észtert [W. Wierenga és H. I. Skulnick: *J. Org. Chem.*, 44, 310 (1979)] vagy a megfelelő nitrilt ( $\text{E}=\text{CN}$ ) ismert módon alkil-bromid-származékkal alkilezve (163) általános képletű vegyületet kapunk. A kapott vegyület alkénmaradékát ezután oxidálással

– például ozmium-tetroxiddal – lehasítva [Fieser és Fieser, V. 1, 812. oldal (Lemieux–Johnson-oxidáció)] (164) általános képletű dikarbonil-tartalmú vegyületet kapunk. A kapott vegyületet ásványi savban, savas ioncserélő gyantával, foszforil-klorid/piridinnel vagy trifluor-ecetsavanhidridrel katalitikus mennyiségű trifluor-ecetsav jelenlétében ciklizálva (165) általános képletű furánszármazékot ( $\text{Z}=\text{O}$ ) kapunk. A (166) általános képletű vegyületeket a (165) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő a fent már ismertett eljárásokkal.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében a savas funkció csoport és a terminális aromás gyűrű között egy metilencsoport található, a 25(a) reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő. Eszerint a (167) általános képletű észtert – például lítium-alumínium-hidridrel – redukálva (168) általános képletű alkoholt kapunk, amelyet tionil-kloriddal (169) általános képletű kloriddá alakítunk, majd cianid-anionnal a fent már ismertett módon reagáltatva (170) általános képletű nitrilt kapunk. A kapott nitrilt ismert módon (171) általános képletű karbonsavvá hidrolizálhatjuk, vagy hidrazosavval, vagy azzal egyenértékű reaktánssal reagáltatva (172) általános képletű tetrazollá alakíthatjuk.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

$\text{R}^{13}$  jelentése trifluor-metil-szulfonil-hidrazid savfunkció csoport,

a 25(b) reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő oly módon, hogy a (167) általános képletű észtert ismert módon végrehajtott hidrazinolízissel (173) általános képletű hidraziddá alakítjuk, majd a kapott vegyületet trifluor-metánszulfonsav-anhidridrel (174) általános képletű hidraziddá alakítjuk.

Az  $\text{R}^{13}$  helyén szubsztituált vagy szubsztituátlan 1,2,3-triazolilcsoportot tartalmazó vegyületeket a 26. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő, oly módon, hogy a (175) általános képletű észtert redukálószerrel – például lítium-alumínium-hidridrel vagy diizobutil-alumínium-hidridrel – (176) általános képletű alkohollá redukáljuk, a kapott vegyületet  $\text{MnO}_2$ -dal vagy piridinium-klór-kromáttal (177) általános képletű aldehiddé oxidáljuk. A (177) általános képletű aldehidet nitro-metánnal kondenzálva katalizátor jelenlétében [R. M. Letcher és M. P. Sammes: *J. Chem. Ed.*, 62, 262 (1985)] (178) általános képletű nitro-etilén-származékot kapunk. A (178) általános képletű vegyületet nátrium-aziddal reagáltatva (179) általános képletű 1,2,3-triazolszármazékot kapunk [N. S. Zefirov és munkatársai: *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1001, (1971)], amelyet fentebb már ismertett eljárásokkal (180) általános képletű vegyületté alakítunk.

A (177) általános képletű aldehidet (183) általános képletű, szubsztituált 1,2,3-triazolszármazékká is átalakíthatjuk (181) általános képletű szulfonszármazékon keresztül [G. Beck, D. Günther: *Chem. Ber.*, 106, 2758 (1973)], majd a kapott vegyületet nátrium-aziddal reagáltatva (182) általános képletű 1,2,3-triazolszármazékot kapunk. A kapott vegyületet ismert módon, E he-



lyén cianocsoportot vagy  $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$ -csoportot tartalmazó (183) általános képletű 1,2,3-triazolszármazékká alakítjuk. Az E helyén nitrocsoportot tartalmazó (183) általános képletű nitro-triazol-származékokat a (179) általános képletű, védőcsoportot nem tartalmazó triazolokból (P=H) állíthatjuk elő, nitrálással [R. Hüttel és munkatársai: *Chem. Ber.*, *88*, 1586 (1955); vagy C. L. Habraken és P. Cohen-Fernandes: *J. Chem. Soc.*, *37* (1972)], vagy a (184) általános képletű bróm-nitro-etilén-származékból, nátrium-aziddal reagáltatva [G. Kh. Khisamutdinov és munkatársai: *Zh. Org. Khim.*, *11*, 2445 (1975)].

A fenti triazolszármazékok különféle átalakításai során számos védőcsoportot, többek között tritilcsoportot használhatunk. Ezt a csoportot könnyen bevihetjük a molekulába, oly módon, hogy a triazolt trifenil-metil-bromiddal vagy -kloriddal reagáltatjuk inert oldószerben – például metilén-kloridban –, savmegkötő szer – például trietil-amin – jelenlétében. A tritilcsoportot a későbbiekben úgy távolíthatjuk el, hogy a vegyületet savas közegben – például trifluor-ecetsav/víz, metilén-kloridos sósav vagy ecetsav/víz elegyben – keverjük vagy visszafolyatódó hűtő alatt forraljuk. A tritilcsoportot hidrogenolízissel is eltávolíthatjuk nemesfém-katalizátort – például palládiumot – és hidrogént használva.

A (190) általános képletű trifluor-metil-1,2,4-triazolok előállítását a 27. reakcióvázlat szerinti eljárással végezhetjük. Az eljárás értelmében a (186) általános képletű sav-kloridot ismert módszerekkel (187) általános képletű amiddá alakítjuk. Védőcsoportként előnyösen 2-propionitrilcsoportot (P= $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ) használunk. Eszerint a (187) általános képletű vegyületet (P= $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ) (186) általános képletű vegyületből és  $\beta$ -amino-propionitrilből állíthatjuk elő Schotten-Baumann-féle körülmények között, vizes bázist és szerves oldószert használva, a (186) és (187) általános képletű vegyületek oldódásának elősegítésére. A (187) általános képletű amidot foszfor-pentakloriddal reagáltatva, vagy foszgénnel reagáltatva iminoil-kloriddá alakítjuk, amelyet azután hidrazin feleslegével reagáltatunk. A reakció termékeként kapott (188) általános képletű amidrazint trifluor-ecetsav-anhidriddel (189) általános képletű trifluor-metil-1,2,4-triazollá ciklizáljuk, majd brómozással, alkilezéssel és a védőcsoport eltávolításával a fentiekben ismertetett módon (190) általános képletű vegyületté alakítjuk.

A kívánt  $\text{R}^6$  csoportokat különböző eljárásokkal vihetjük be a molekulába, például a 28. reakcióvázlatban ismertetett eljárásokkal.

Az így kialakított  $\text{R}^6$  csoportokat vagy változatlanul hagyjuk, vagy megfelelő funkcionálizálás után továbbalakíthatjuk, szintén a 28. reakcióvázlatban ismertetett eljárások segítségével.

A 29. reakcióvázlat szerinti eljárás értelmében a (201) általános képletű 2-alkenil-imidazolokat a (199) általános képletű 2-alkil-imidazolok brómozásával, majd a kapott vegyületből hidrogén-bromid lehasításával állíthatjuk elő. A brómozást előnyösen úgy végezzük, hogy a (199) általános képletű imidazolt és az

N-bróm-szukcinimidet inert oldószerben – például szén-tetrakloridban –  $25^\circ\text{C}$ -on, 1–4 órán keresztül, ultraibolya fényvel besugározzuk. A (200) általános képletű bromid köztiterméket bázissal – például DBU-val, trietil-amminnal vagy kálium-tercier butoxiddal – kezelve (201) általános képletű transz-2-alkenil-imidazolokat kapunk. A (203) általános képletű cisz-alkenil-származékokat a transz-alkenil-származékokból állítjuk elő, ozmium-tetroxiddal és nátrium-perjodáttal végzett kezeléssel, majd a kapott (202) általános képletű aldehid Wittig-reakciójával.

Az  $\text{R}^6$  csoportokat a 30. reakcióvázlat szerinti (a) és (b) eljárások segítségével is bevihetjük a molekulába, oly módon, hogy a védett imidazolt vagy védett 2-metil-imidazolt metalláljuk, majd egy megfelelő elektrofil vegyülettel reagáltatjuk. A kapott terméket (alkoholokat, észtereket, halogenideket, aldehideket, alkilszármazékokat) ismert módon továbbalakíthatjuk. Az imidazolok metallálását például K. L. Kirk [J. Org. Chem., *43*, 4381 (1978)]; R. J. Sundberg [J. Het. Chem., *14*, 517 (1977)]; J. V. Hay és munkatársai [J. Org. Chem., *38*, 4379 (1973)]; és B. Iddon [Heterocycles, *23*, 417 (1985)] módszere szerint végezhetjük.

A 2-metil-imidazolok és a megfelelő elektrofilek 30(b) reakcióvázlat szerinti kondenzálását katalitikus mennyiségű savval vagy bázissal végezhetjük [A. R. Katritzky (szerkesztő): „Comprehensive Heterocyclic Chemistry”, 5. kötet, 431. oldal, Pergamon Press, New York (1984)], a reakció termékeként kapott,  $\text{R}^6$  helyén alkenilcsoportot tartalmazó vegyületeket más (I) általános képletű vegyületekké is átalakíthatjuk.

Különféle 2-szubsztituált-imidazolokat állíthatunk elő oly módon, hogy egy védett 2-trimetil-sziliz-imidazolt egy megfelelő elektrofil vegyülettel reagáltatunk, F. H. Pinkerton és S. F. Thames [J. Het. Chem., *9*, 67 (1972)] módszere szerint, a kapott vegyületet más (I) általános képletű vegyületekké is átalakíthatjuk.

Az  $\text{R}^6$  csoportot a 31. reakcióvázlat szerinti eljárással is bevihetjük a molekulába, oly módon, hogy a (212) általános képletű 2-(metil-tio)-imidazolt nikkel-katalizátor jelenlétében megfelelő Grignard-reagenssel kapcsolunk össze [E. Wenkert és T. W. Ferreira: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, *840*, (1982); E. Wenkert és munkatársai: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, *637* (1979); H. Sugimura és H. Takei: *Bull. Chem. Soc. Japan*, *58*, 664 (1985)].

A 2-(metil-tio)-imidazolokat a 2 618 370 számú, nemzetközi köztársasági szabadalmi leírás és az abban idézett irodalmi helyeken ismertetett eljárások szerint állíthatjuk elő.

Az  $\text{R}^8$  csoport kialakítását a 32–35. reakcióvázlatok szerinti eljárásokkal végezhetjük, amelyeket a 3., 28. és 30(b) reakcióvázlatokkal kapcsolatban már ismertettünk, és abban az esetben, ha  $\text{R}^8$  egy láncvégi funkciós csoportot – például hidroxilcsoportot, halogénatomot,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{OR})=\text{NH}$ , vagy egyéb hasonló csoportot – tartalmaz, ismert lánc hosszabbítási reakciókkal, vagy lebontási reakciókkal – például egy



észter savvá alakításával vagy egy alkén aldehiddé alakításával – alakíthatjuk ki az R<sup>8</sup> csoportot.

Közelebbről, a hidroxil-metil-csoportot a kicserélődési reakció lejátszása céljából tionil-kloriddal, foszfor-pentakloriddal vagy szén-tetraklorid/trifenil-foszfinnal reagáltatva aktiválhatjuk, megfelelő klórszármazékká alakítva.

Hasonló reakcióval állíthatjuk elő a bróm- vagy jód-származékokat is. A hidroxil-metil-csoportot megfelelő p-toluolszulfonát-, metánszulfonát- vagy trifluor-metánszulfonát-származékká alakítva is aktiválhatjuk. A hidroxilcsoportot fluorozószerrel – például DAST-vel – kezelve a megfelelő fluorszármazékot kapjuk, a 32. reakcióvázlat szerint.

A (17) általános képletű vegyület hidroxil-metil-csoportját mangán-dioxid vagy cérium(IV)-ammónium-nitrát segítségével könnyen aldehidcsoporttá oxidálhatjuk. Az aldehidcsoportot lánchosszabbítási reakciókba – például Wittig- és Wittig-Horner-reakciókba – vihetjük, vagy Grignard-reagenssel és lítiumreagenssel, valamint aktivált metilencsoportot tartalmazó vegyületekkel szokásos szén-szén kötés kialakítására szolgáló reakciókba vihetjük. A hidroxil-metil-csoportot közvetlenül is oxidálhatjuk savfunkciós csoporttá, amelyet viszont észter- vagy amidszármazékokká alakíthatunk. Az észtereket és amidokat közvetlenül az aldehidből is előállíthatjuk, mangán-dioxiddal, nátrium-cianid és egy alkohol vagy amin jelenlétében oxidálva [J. Am. Chem. Soc., 90, 5616 (1968); és J. Chem. Soc. (C) 2355 (1971)].

A 33. reakcióvázlat szerinti eljárás értelmében a (25) általános képletű vegyület klóratomját egy dialkil-malonát anionjával helyettesíthetjük, a reakció termékeként a megfelelő (217) általános képletű malonátszármazékot kapjuk. A (217) általános képletű vegyületet nátrium-hidroxiddal vagy kálium-hidroxiddal elszappanosítva megfelelő disavat kapunk, amelyet 120 °C-on melegítve a megfelelő (218) általános képletű propionsavszármazékká decarboxilezhetünk.

A (218) általános képletű vegyületeket a (217) általános képletű vegyületekből ásványi savval – például sósavval vagy kénsavval – visszafolyató hűtő alatt forralva közvetlenül is előállíthatjuk. A (218) általános képletű szabad savat különféle alkoholos közegben katalitikus mennyiségű ásványi sav – például sósav vagy kénsav – jelenlétében melegítve észterezhetjük, a reakció termékeként (219) általános képletű észtert kapunk.

A (219) általános képletű észtereket úgy is előállíthatjuk, hogy a (218) általános képletű szabad savat és a megfelelő alkoholt kondenzálószer – például DDQ vagy EEDQ – jelenlétében reagáltatjuk. A különféle mono- és diszubsztituált aminokkal végzett hasonló reakciók termékeként (220) általános képletű amidokat kapunk. Különböző merkaptánokkal végzett hasonló reakció termékeként megfelelő tioésztereket kapunk.

A 34. reakcióvázlat szerinti eljárás értelmében a (222) általános képletű aminoszármazékokat úgy állíthat-

juk elő, hogy a (25) általános képletű vegyületet ammóniával reagáltatjuk.

A (25) általános képletű vegyület klóratomját nátrium-aziddal is helyettesíthetjük, a reakció termékeként azid-köztterméket kapunk, amelyet hidrogénnel, nemesfém-katalizátor felett, vagy redukálószerrel – például króm(II)-kloriddal – redukálva [W. K. Warburton: J. Chem. Soc., 2651 (1961)] (222) általános képletű vegyületet kapunk.

A (222) általános képletű aminokat a 34. reakcióvázlatban ismertetett ismert eljárásokkal megfelelő, (224) általános képletű karbamátokká, (225) általános képletű szulfonamidokká, (226) általános képletű amidokká vagy (227) általános képletű karbamidokká alakíthatjuk.

A 35. reakcióvázlat szerinti eljárás értelmében a (230) általános képletű ketonokat úgy állítjuk elő, hogy a (229) általános képletű tio-piridil-észtert egy megfelelő Grignard-reagenssel reagáltatjuk.

A találmány szerinti eljárást közelebbről – a korlátozás szándéka nélkül – az alábbi példák segítségével kívánjuk ismertetni.

#### 1. példa

(A) 2-Butil-4-klór-1-(4-ciano-benzil)-5-(hidroxil-metil)-imidazol előállítás

3,56 g (40 mmol, 1 ekvivalens), a 4 355 040 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint előállított 2-butil-4-klór-5-(hidroxil-metil)-imidazol 300 ml metanollal készült oldatához 0,92 g (40 mmol, 1 ekvivalens) nátriumból és 30 ml metanolból frissen készített nátrium-metoxid-oldatot csepegtetünk. A reakcióelegyet 0,5 órán át keverjük, a metanolt vákuumban eltávolítjuk, és a kapott üveges maradékot 100 ml dimetil-formamidban oldjuk. Az elegyhez 8,60 g (44 mmol, 1,1 ekvivalens) α-bróm-p-tolunitril dimetil-formamiddal készült oldatát adjuk, és az elegyet egy éjszakán keresztül nitrogénatmoszférában, szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 300 ml etil-acetátban és 300 ml vízben oldjuk. A fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist kétszer 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk, a nyerste-méket gyorskromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével végezzük. 6,83 g fehér, szilárd anyag formájában kapjuk az egyik szerkezeti izomert, olvadáspontja 92,5–98,0 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,65 (d, 2H, J=8 Hz),  
7,13 (d, 2H, J=8 Hz),  
5,30 (s, 2H),  
4,46 (s, 2H),  
2,49 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,59 (m, 2H),  
1,28 (m, 2H),  
0,84 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömeg a C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>OCl összegképlet alapján:

számított: 303,1138;  
talált: 303,1124.

Az eluálást tovább folytatva, 3,56 g fehér, szilárd anyag formájában kapjuk a második szerkezeti izomert, amelynek fizikai állandóit az 1. táblázat első vegyületeként közöljük.

A fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az 1. táblázatban ismertetett (III-a) általános képletű köztitermékeket is, a megfelelően szubsztituált imidazol és benzil-halogenid kiindulási anyagokból.

### 1. táblázat

(III-a) általános képletű köztitermékek fizikai állandói

R <sup>1'</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Olvadáspont (°C)
4-CN	n-butil	-CH <sub>2</sub> OH	Cl	98,0-100,0
4-NO <sub>2</sub>	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OH	56,8-59,5
4-NO <sub>2</sub>	n-butil	-CH <sub>2</sub> OH	Cl	114,5-116,5
2-CN	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OH	93,0-95,5

### (B) 2-Butil-4-klór-1-(4-ciano-benzil)-5-(ciano-metil)-imidazol előállítása

3,0 g (9,9 mmol, 1 ekvivalens), 2-butil-4-klór-1-(4-ciano-benzil)-5-(hidroxi-metil)-imidazol kevés kloroformmal készült oldatához lassan 3,60 ml (49 mmol, 5 ekvivalens) tionil-kloridot csepegtetünk. Az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 200 ml toluolban szuszpendáljuk. A toluolt rotációs bepárlóval eltávolítjuk, és a fenti eljárást megismételve eltávolítjuk a tionil-klorid teljes maradékát. A kapott kloridot kevés dimetil-szulfoxidban oldjuk, és hozzáadjuk 2,90 g (59 mmol, 6 ekvivalens) nátrium-cianid 200 ml dimetil-szulfoxiddal készült oldatához. Az elegyet nitrogénatmoszférában szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük, majd hozzáadjuk 500 ml vizet, és a vizes fázist háromszor 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat szárítjuk és koncentrálnuk, majd a maradékot gyorskromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyével végezzük.

1,62 g cím szerinti vegyületet kapunk, halvány-sárga, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 109,5-113,0 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 7,70 (d, 2H, J=10 Hz),
- 7,12 (d, 2H, J=10 Hz),
- 3,51 (s, 2H),
- 2,60 (t, 2H, J=7 Hz),
- 1,70 (m, 2H),
- 1,40 (m, 2H),
- 0,90 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömegspektrum: M<sup>+</sup>=312/314.

Tömeg a C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub> összegképlet alapján:

- számított: 312,1139;
- talált: 312,1126.

A fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő a 2. táblázatban felsorolt (III-a) általános képletű köztitermékeket is, a megfelelően szubsztituált imidazolból és benzil-halogenidból kiindulva.

### 2. táblázat

(III-a) általános képletű köztitermékek fizikai állandói

R <sup>1'</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Olvadáspont (°C)
4-CN	n-butil	-CH <sub>2</sub> CN	Cl	olaj <sup>a</sup>
4-NO <sub>2</sub>	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> CN	117,0-119
4-NO <sub>2</sub>	n-butil	-CH <sub>2</sub> CN	Cl	olaj <sup>b</sup>
2-CN	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> CN	olaj <sup>c</sup>
3-CN	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> CN	olaj <sup>d</sup>

a) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

NMR 7,66 (d, 2H, J=7 Hz),

7,12 (d, 2H, 2, J=7 Hz),

5,15 (s, 2H),

3,69 (s, 2H),

2,56 (t, 2H, J=7 Hz),

1,62 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),

1,33 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),

0,87 (t, 3H, J=7 Hz);

b) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

8,24 (d, 2H, J=10 Hz),

7,18 (d, 2H, J=10 Hz),

5,20 (s, 2H),

3,67 (s, 2H),

2,55 (t, 2H, J=7 Hz),

1,64 (m, 2H),

1,34 (m, 2H),

0,85 (t, 3H, J=7 Hz);

c) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,80 (d, 1H, J=10 Hz),

7,64 (dd, 1H, J=10, 10 Hz),

7,53 (dd, 1H, J=10, 10 Hz),

6,74 (d, 1H, J=10 Hz),

5,37 (s, 2H),

3,64 (s, 2H),

2,55 (t, 2H, J=7 Hz),

1,67 (m, 2H),

1,34 (m, 2H),

0,85 (t, 3H, J=7 Hz);

d) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,66 (d, 1H, J=7 Hz),

7,54 (dd, 1H, J=7, 7 Hz),

7,33 (s, 1H),

7,25 (d, 1H, J=7 Hz),

5,25 (s, 2H),

3,56 (s, 2H),

2,61 (t, 2H, J=7 Hz),

1,69 (m, 2H),

1,35 (m, 2H),

0,91 (t, 3H, J=7 Hz).

### (C) 2-Butil-1-(4-karboxi-benzil)-4-klór-imidazol-5-ecetsav előállítása

55 0,5 g 2-butil-4-klór-1-(4-ciano-benzil)-5-(ciano-metil)-imidazol és 10 ml 1:1 térfogatarányú 12 n só-sav-jégecet elegyét 6 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószereket rotációs bepárlóval eltávolítjuk, és a kapott szilárd anyagot izopropanollal mossuk, majd szűrjük. Az anyalúgot szilikagélen gyorskro-

matográfias eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 1 : 1 térfogatarányú elegyével végezzük.

60 mg cím szerinti terméket kapunk. Az oszlopot izopropanollal tovább eluálva, majd a bepárolt maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfias eljárással tisztítva további 100 mg terméket nyerünk.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

- 7,90 (d, 2H, J=8 Hz),
- 7,12 (d, 2H, J=8 Hz),
- 5,30 (s, 2H),
- 3,08 (s, 2H),
- 2,50 (t, 2H, J=7 Hz),
- 1,49 (m, 2H),
- 1,24 (m, 2H),
- 0,79 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömeg a C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> összegképlet alapján:

- számított: 350,1033;
- talált: 350,1066.

## 2. példa

### (A) 2-Butil-4-klór-1-(4-nitro-benzil)-imidazol-5-ecet-sav előállítás

7,08 g 2-butil-4-klór-5-(ciano-metil)-1-(4-nitro-benzil)-imidazol és 175 ml 1 : 1 térfogatarányú 12 n só-sav-jégecet elegyet összekeverünk, és visszafolyató hűtő alatt 6 órán keresztül forralunk. Az oldószereket rotációs bepárlóval eltávolítjuk, majd a maradékhoz 300 ml vizet adunk. Néhány perc múlva a kicsapódott terméket összegyűjtjük, és szárítjuk.

7,35 g cím szerinti szilárd terméket kapunk, olvadáspontja 207,0–210,0 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 8,20 (d, 2H, J=10 Hz),
- 7,22 (d, 2H, J=10 Hz),
- 5,28 (s, 2H),
- 3,42 (s, 2H),
- 2,52 (t, 2H, J=7 Hz),
- 1,64 (m, 2H),
- 1,34 (m, 2H),
- 0,86 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> összegképlet alapján:

- számított: C=54,63%, H=5,16%, N=11,94%;
- talált: C=54,52%, H=5,05%, N=12,21%.

### (B) Metil-2-butil-4-klór-1-(4-nitro-benzil)-imidazol-5-acetát előállítás

7,35 g (20,9 mmol, 1 ekvivalens) 2-butil-4-klór-1-(4-nitro-benzil)-imidazol-5-ecetsav, 34,0 ml (105,4 mmol, 5 ekvivalens) 3,1 mol/l koncentrációjú dioxános hidrogén-klorid-oldat és 100 ml metanol elegyét összekeverjük, és visszafolyató hűtő alatt 7,5 órán keresztül forraljuk. Az oldószereket rotációs bepárlóval eltávolítjuk, és a maradékot 300 ml metilén-kloridban és 300 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldatban felvesszük. A fázisokat szétválasztjuk, és a szerves fázist kétszer 300 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, szárítjuk, és bepároljuk.

5,43 g cím szerinti vegyületet kapunk, halványpiros, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 97,5–100,0 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

- 8,23 (d, 2H, J=9 Hz),

- 7,33 (d, 2H, J=9 Hz),
- 5,50 (s, 2H),
- 3,73 (s, 2H),
- 3,40 (s, 3H),
- 2,66 (t, 2H, J=7 Hz),
- 1,53 (m, 2H),
- 1,22 (m, 2H),
- 0,76 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömeg a C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Cl összegképlet alapján:

- 10 számított: 365,1140;
- talált: 365,1158.

A 2(B) példa szerint eljárva állítjuk elő a metil-2-butil-5-klór-1-(4-nitro-benzil)-imidazol-5-acetátot is, 2-butil-5-klór-1-(4-nitro-benzil)-imidazol-5-ecet-savból.

15 NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 8,23 (d, 2H, J=10 Hz),
- 7,20 (d, 2H, J=10 Hz),
- 5,21 (s, 2H),
- 3,75 (s, 3H),
- 3,67 (s, 2H),
- 2,58 (t t-je, 2H, J=7 Hz),
- 1,32 (t q-ja, 2H, J=7 Hz),
- 0,86 (t, 3H, J=7 Hz).

25 Tömeg a C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> összegképlet alapján:

- számított: 365,1142;
- talált: 365,1132.

### (C) Metil-2-butil-4-klór-1-(4-amino-benzil)-imidazol-5-acetát előállítás

30 5,00 g (13,7 mmol, 1 ekvivalens) metil-2-butil-4-klór-1-(4-nitro-benzil)-imidazol-5-acetát, 2,67 g (47,8 mmol, 3,5 ekvivalens) vas, 5,47 ml (95,3 mmol, 7 ekvivalens) jégecet és 250 ml metanol elegyét 5,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert rotációs bepárlóval eltávolítjuk. A maradékot 300 ml vízzel hígítjuk, és ötször 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat szárítjuk, és koncentrálnuk. A maradékot szilikagélen gyorskromatográfias eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 75 : 25 térfogatarányú elegyével végezzük.

40 4,53 g cím szerinti vegyületet kapunk, aranysárga olaj formájában, amely néhány napos állás után kristályosodik.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 45 6,72 (d, 2H, J=7 Hz),
- 6,60 (d, 2H, J=7 Hz),
- 4,99 (s, 2H),
- 3,61 (s, 3H),
- 3,47 (s, 2H),
- 50 2,60 (t, 2H, J=7 Hz),
- 1,68 (m, 2H),
- 1,35 (m, 2H),
- 0,86 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömegspektrum: M<sup>+</sup>=335/337

55 Tömeg a C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl összegképlet alapján:

- számított: 335,1400;
- talált: 335,1407.

A 2(C) példa szerint eljárva állítjuk elő a megfelelő nitro-közttermékekből a 3. táblázatban ismertetett köz-termékeket.

## 3. táblázat

(III-a) általános képletű köztitermékek fizikai állandói

R <sup>1</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Fizikai állandó
4-NH <sub>2</sub>	n-butil	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	olaj <sup>a</sup>
4-NH <sub>2</sub>	n-butil	Cl	-OCOCH <sub>3</sub>	olaj <sup>b</sup>
4-NH <sub>2</sub>	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OH	olaj <sup>c</sup>

a) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 6,85 (d, 2H, J=7 Hz),  
6,63 (d, 2H, J=7 Hz),  
4,95 (s, 2H),  
3,69 (s, 3H),  
2,57 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,59 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,30 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,86 (t, 3H, J=7 Hz);

b) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 6,74 (d, 2H, J=10 Hz),  
6,60 (d, 2H, J=10 Hz),  
4,97 (s, 2H),  
4,95 (s, 2H),  
3,56 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,86 (s, 3H),  
1,64 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,33 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,85 (t, 3H, J=7 Hz);

c) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 6,80 (d, 2H, J=10 Hz),  
6,69 (d, 2H, J=10 Hz),  
5,05 (s, 2H),  
4,43 (s, 2H),  
2,56 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,56 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,26 (q t-je, 2H, J=7,7 Hz),  
0,83 (t, 3H, J=7 Hz).

(D) *Metil-2-butil-1-[4-(2-karboxi-benzamido)-benzil]-4-klór-imidazol-5-acetát előállítás*

500 mg (1,5 mmol, 1 ekvivalens) metil-2-butil-4-klór-1-(4-amino-benzil)-imidazol-5-acetát 10 ml kloroformmal készült oldatát 221 mg (1,5 mmol, 1 ekvivalens) ftálsavanhidrid 10 ml kloroformmal készült oldatával keverjük. Az elegyet 5 percen át szobahőmérsékleten keverve a termék kezd csapadék formájában kiválni. 24 óra múlva a terméket szűrjük, kevés kloroformmal mossuk, és szárítjuk.

400 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. Az anyalúgot bepárolva további 220 mg terméket kapunk, mindkettő olvadáspontja 109,5–112,5 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

- 10,37 (s, 1H),  
7,85 (d, 2H, J=8 Hz),  
7,71–7,50 (m, 5H),  
6,96 (d, 2H, J=10 Hz),  
5,12 (s, 2H),  
3,60 (s, 2H),  
3,49 (s, 3H),  
2,55 (t, 2H, J=7 Hz),

- 1,52 (m, 2H),  
1,27 (m, 2H),  
0,83 (t, 3H, J=7 Hz);

5 a karboxilcsoportot 1,000 n nátrium-hidroxid-oldattal titrálva nátriumsót kapunk.

Nagy feloldású tömegspektrum: M–18 (vízvesztés)

Tömeg a C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> összegképlet alapján:

számított: 465,1455;

talált: 465,1440.

10

## 3. példa

(A) *2-Butil-5-klór-1-(4-nitro-benzil)-imidazol-4-ecet-sav előállítása*

4,48 g 2-butil-5-klór-4-(ciano-metil)-1-(4-nitro-

15 benzil)-imidazol a 2(A) példa szerinti eljárással a meg-

felelő karbonsavvá alakítunk. 300 ml víz hozzáadására

nem válik ki a termék csapadék formájában, amíg a

pH-t tömény ammónium-hidroxid-oldattal közelítőleg

20 3-ra emelve az imidazol hidrogén-klorid-sójából fel-

nem szabadítjuk. A kapott csapadék amorf, a termék

extrahálását ötször 300 ml etil-acetáttal végezzük.

A szerves fázisokat szárítjuk, és bepároljuk.

3,93 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga, szilárd

anyag formájában, az anyagot hexán és etil-acetát ele-

25 gyéből átkristályosítva 3,06 g cím szerinti vegyületet

kapunk fehér, szilárd anyag formájában, olvadáspontja

138,0–139,5 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 8,25 (d, 2H, J=10 Hz),  
30 7,21 (d, 2H, J=10 Hz),  
5,23 (s, 2H),  
3,30 (s, 2H),  
2,63 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,63 (t t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
35 1,32 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,87 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> összegképlet alapján:

számított: C=54,63%, H=5,16%, N=11,94%;

talált: C=54,75%, H=5,29%, N=12,14%.

(B) *Metil-2-butil-1-[4-(2-karboxi-benzamido)-benzil]-5-klór-imidazol-4-acetát előállítás*

A 3(A) példa szerint előállított 2-butil-5-klór-1-(4-

45 nitro-benzil)-imidazol-4-ecetsavat a 2. példa szerinti el-

járással cím szerinti vegyületté alakítjuk, olvadáspontja

150,5–152,5 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

- 13,00 (széles s, 1H),  
10,40 (s, 1H),  
50 7,87 (d, 1H, J=8 Hz),  
7,67 (d, 2H, J=8 Hz),  
7,71–7,52 (m, 3H),  
7,02 (d, 2H, J=8 Hz),  
5,13 (s, 2H),  
55 3,61 (s, 3H),  
3,52 (s, 2H),  
2,59 (t, 2H, J=7 Hz),  
2,53 (t t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,28 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
60 0,82 (t, 3H, J=7 Hz).

20

Tömeg a  $C_{25}H_{26}ClN_3O_5 \cdot H_2O$  összegképlet alapján:  
számított: 465,1455;  
talált: 465,1460.

4. példa

(A) 2-Butil-4-klór-5-(metoxi-metil)-1-(4-nitro-benzil)-imidazol előállítás

10,5 g (32,4 mmol, 1 ekvivalens) 2-(n-butil)-4-klór-5-(hidroxi-metil)-1-(4-nitro-benzil)-imidazol, 26 ml tömény kénsav és 300 ml metanol elegyét keverés közben egy éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot körülbelül 300 ml vízben felvesszük. A pH-t 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 5-re állítjuk, majd a vizes fázist háromszor 250 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat összegyűjtjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk.

11,57 g cím szerinti vegyületet kapunk borostyán-sárga olaj formájában.

NMR-spektrum (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :

- 8,22 (d, 2H, J=8 Hz),  
7,15 (d, 2H, J=8 Hz),  
5,26 (s, 2H),  
4,25 (s, 2H),  
3,23 (s, 3H),  
2,52 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,64 (t t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,28 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,81 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a  $C_{16}H_{20}ClN_3O_3 \cdot H_2O_{0,5}$  összegképlet alapján:

- számított: C=55,41%, H=6,10%, Cl=10,22%;  
talált: C=55,21%, H=6,22%, Cl=9,92%.

(B) 1-(4-Amino-benzil)-2-butil-4-klór-5-(metoxi-metil)-imidazol előállítás

11,22 g 2-(n-butil)-4-klór-5-(metoxi-metil)-1-(4-nitro-benzil)-imidazol 100 ml metanollal készült oldathoz nitrogénatmoszférában óvatosan 1,0 g 10% fémek tartalmazó, szénhordozós palládiumkatalizátort adunk. Ezután az oldaton 4 órán keresztül hidrogéngázt buborékoltatunk át. A katalizátort Celite<sup>R</sup>-en leszűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk.

9,23 g cím szerinti vegyületet kapunk, borostyán-sárga olaj formájában.

NMR-spektrum (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :

- 7,99 (s, 1H),  
6,78 (d d-je, 4H, J=5, 5 Hz),

- 5,05 (s, 2H),  
4,24 (s, 2H),  
3,27 (s, 3H),  
2,59 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,62 (t t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,32 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,84 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömeg a  $C_{16}H_{23}ClN_3O$  összegképlet alapján:

- számított: 307,1451;  
talált: 307,1460.

(C) 2-Butil-1-[4-(2-karboxi-benzamido)-benzil]-4-klór-5-(metoxi-metil)-imidazol előállítás

A cím szerinti vegyületet 3,00 g (9,7 mmol, 1 ekvivalens) 1-(4-amino-benzil)-2-(n-butil)-4-klór-5-(metoxi-metil)-imidazolból és 1,44 g (9,7 mmol, 1 ekvivalens) ftálsavanhidridből állítjuk elő, a 2(D) példa szerinti eljárással. A reakcióelegyet feldolgozva, 1,71 g piszkosfehér port kapunk, amelyet acetonitrillel mosunk. Az oldhatatlan anyagot leszűrjük, és a szűrletet szárítjuk.

1,17 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér por formájában, olvadáspontja 165,5–166,5 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

- 13,01 (m, 1H),  
10,39 (s, 1H),  
7,87 (d, 1H, J=7 Hz),  
7,75–7,46 (m, 5H),  
7,03 (d, 2H, J=8 Hz),  
5,16 (s, 2H),  
4,30 (s, 2H),  
3,20 (s, 3H),  
2,54 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,54 (t t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,30 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,83 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a  $C_{24}H_{26}ClN_3O_4$  összegképlet alapján:

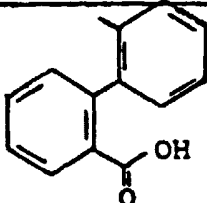
- számított: C=63,22%, H=5,75%, Cl=7,78%;  
talált: C=63,54%, H=5,76%, Cl=7,58%.

5–18. példák

A 2–4. példákban leírtak szerint eljárva, a megfelelően szubsztituált anilinszármazékokból és a megfelelő savanhidridekből vagy sav-kloridokból állítjuk elő a 4. táblázatban ismertetett (IV) általános képletű vegyületeket. Kloroform helyett más oldószereket – például vizet vagy etil-acetátot – is használhatunk.

4. táblázat

(IV) általános képletű vegyületek fizikai állandói

Példa száma	<u>R</u>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Olvadáspont (°C)
5.		n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	olaj <sup>a</sup>

4. táblázat (folytatás)

Példa száma	R	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Olvadáspont (°C)
6.		n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	138,0 - 141,0
7.		n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	184,0 - 186,0
8.		n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	169,0 - 170,5
9.		n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	172,0 - 173,5
10.		n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> OC(=O)CH <sub>3</sub>	140,0-144,5
11.		n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	129-131
12.		n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	119-121

4. táblázat (folytatás)

Példa száma	<u>R</u>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Olvadáspont (°C)
13.		n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	148-151
14.		n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	159-160
15.		n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	175-176
	vagy				
10.		n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	199,0-200,0
17.		n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	173,5-177,0
18.		n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	151-153

## 19. példa

## 2-Butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-1-(4-karboxi-benzil)-imidazol előállítás

A cím szerinti vegyületet 2-butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-1-(4-ciano-benzil)-imidazolból állítjuk elő, a 5 2(A) példa szerinti eljárással.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

- 7,96 (d, 2H, J=8 Hz),  
7,13 (d, 2H, J=8 Hz),  
5,33 (s, 2H),  
4,40 (s, 2H),  
2,50 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,57 (t t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,27 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,85 (t, 3H, J=7 Hz).

## 20. példa

## 5-(Acetoxi-metil)-2-butil-1-(4-karboxi-benzil)-4-klór-imidazol előállítás

2,00 g (6,2 mmol, 1 ekvivalens) 2-butil-1-(4-karboxi-benzil)-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol, 1,46 ml (15,5 mmol, 2,5 ekvivalens) ecetsavanhidrid, 2,59 ml (18,6 mmol, 3 ekvivalens) trietil-amin és 50 ml tetrahidrofuran elegyét 3 napon keresztül keverjük, az oldathoz 200 ml vizet adunk, és az elegyet 0,5 órán keresztül keverjük. A pH-t tömény sósavoldattal 5-re állítjuk, és az elegyet háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfát alatt szárítjuk, és koncentrálnak.

2,47 g barna olajat kapunk, amelynek 2,16 g-ját kevés etil-acetátban oldjuk, hozzáadunk 1,18 ml (1 ekvivalens) diciklohexil-amint (DCHA), és összekeverjük. A kapott oldatot egy éjszakán át hagyjuk lassan bepároldni. Az így kapott 1,43 g DCHA-sót 100 ml etil-acetátban felvesszük, és háromszor 100 ml 1 n sósavoldattal, majd sóoldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak.

670 mg cím szerinti vegyületet kapunk, sárga olaj formájában.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 8,09 (d, 2H, J=10 Hz),  
7,05 (d, 2H, J=10 Hz),  
5,20 (s, 2H),  
4,98 (s, 2H),  
2,58 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,82 (t t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,33 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,86 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> összegképlet alapján:

számított: C=59,26%, H=5,80%, N=7,68%;

talált: C=58,89%, H=6,17%, N=7,39%.

Tömeg a C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> összegképlet alapján:

számított: 364,1200;

talált: 364,1167.

## 21. példa

## Metil-2-butil-4-klór-1-[4-(trifluor-metil-szulfonamido)-benzil]-imidazol-5-acetát előállítás

10 0,88 ml (5,2 mmol, 1 ekvivalens) trifluor-metán-szulfonsav-anhidrid 5 ml metilén-kloriddal készült oldatát -78 °C-on 1,74 g (5,2 mmol, 1 ekvivalens) metil-2-butil-1-(4-amino-benzil)-4-klór-imidazol-5-acetát és 1,44 ml (10,4 mmol, 2 ekvivalens) trietil-amin 20 ml 15 metilén-kloriddal készült oldatába csepegtetjük. Az oldatot 1 órán -78 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. 24 óra elteltével a reakciót 100 ml víz hozzáadásával leállítjuk, és a pH-t tömény sósavoldattal 5-re állítjuk, majd a vizes fázist ötször 20 100 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, koncentrálnak, és a maradékot szilikagélen gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével végezzük.

25 A nyertermék oszlopra való felvitele közben az 1:1 térfogatarányú hexán-etil-acetát elegyben képződő kristályos terméket (1,03 g) elválasztjuk. Az anyalúgot kromatografálva további 1,03 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 154,0-157,0 °C. A terméket 1 ekvivalens 30 1,000 n nátrium-hidroxid-oldattal titrálhatjuk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 7,32 (d, 2H, J=10 Hz),  
6,91 (d, 2H, J=10 Hz),  
35 5,15 (s, 2H),  
3,62 (s, 3H),  
3,46 (s, 2H),  
2,55 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,56 (m, 2H),  
40 1,26 (m, 2H),  
0,72 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömeg a C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SF<sub>3</sub>Cl összegképlet alapján:

számított: 467,0890;

talált: 467,0872.

45

## 22-25. példák

A 21. példa szerint eljárva állíthatjuk elő a megfelelően szubsztituált 1-(amino-benzil)-imidazolból, majd kívánt esetben észterhidrolízissel az 5. táblázatban ismertetett (III-b) általános képletű vegyületeket.

## 5. táblázat

(III-b) általános képletű vegyületek fizikai állandói

Példa száma	R <sup>1</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Olvadáspont (°C)
22.	-NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OH	
23.	-NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	



5. táblázat (folytatás)

Példa száma	R <sup>1</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Olvadáspont (°C)
24.	-NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	n-butil	Cl	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ / \\ -\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH} \\ \backslash \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
25.	-NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	olaj <sup>a</sup>

a) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,29 (d, 2H, J=10 Hz),  
6,64 (d, 2H, J=10 Hz),  
5,11 (s, 2H),  
3,45 (s, 2H),  
2,56 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,60 (m, 2H),  
1,30 (m, 2H),  
0,85 (t, 3H, J=7 Hz).

*26. példa*

*2-Butil-4-klór-5-[(1H-tetrazol-5-il)-metil]-1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-benzil]-imidazol előállítás*

2,00 g (6,4 mmol, 1 ekvivalens) 2-butil-4-klór-1-(3-ciano-benzil)-5-(ciano-metil)-imidazol, 0,91 g (17 mmol, 2,7 ekvivalens) ammónium-klorid, 1,11 g (17 mmol, 2,7 ekvivalens) nátrium-azid és 25 ml dimetil-formamid elegyét 80 °C-on 24 órán át keverjük. Az elegyet szűrjük, és az oldószert rotációs bepárlóval eltávolítjuk. A maradékot 100 ml vízben és 100 ml metilén-kloridban oldjuk. A fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist kétszer 100 ml metilén-kloriddal újraextraháljuk. A vizes fázist ezután tömény sósavoldattal pH=3 értékre savanyítjuk. A kicsapódott szilárd anyagot összegyűjtjük, és szárítjuk.

560 mg cím szerinti vegyületet kapunk sárgásbarna, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 254 °C (megsötétedik), 258 °C (bomlik). A terméket 1,000 n nátrium-hidroxid-oldattal titrálva pontosan két savas funkció jelenléte mutatható ki.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8,79 (d, 1H, J=7 Hz),  
7,69 (s, 1H),  
7,53 (t, 1H, J=7 Hz),  
7,10 (d, 1H, J=7 Hz),  
5,37 (s, 2H),  
4,23 (s, 2H),  
2,57 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,53 (t t-je, 2H, J=7 Hz),  
1,27 (q t-je, 2H, J=7 Hz),  
0,80 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>10</sub> összegképlet alapján:

számított: C=51,19%, H=4,80%;  
talált: C=51,04%, H=4,69%;

*27. példa*

*2-Butil-4-klór-5-[(1H-tetrazol-5-il)-metil]-1-[4-(1H-tetrazol-5-il)-benzil]-imidazol előállítás*

15 A cím szerinti vegyületet 2-butil-4-klór-1-(4-ciano-benzil)-5-(ciano-metil)-imidazolból állítjuk elő, a 26. példa szerint eljárva, olvadáspontja 228 °C (sötét), 229,0–230 °C (bomlik). 1,000 n nátrium-hidroxid-oldattal titrálva pontosan két savas funkció jelenléte mutatható ki.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

20 7,95 (d, 2H, J=7 Hz),  
7,13 (d, 2H, J=7 Hz),  
5,34 (s, 2H),  
4,23 (s, 2H),  
2,53 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,50 (t t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,26 (q t-je, 2H, J=7 Hz),  
0,79 (t, 3H, J=7 Hz).

IR-spektrum: 3420 (széles), 1930 (széles), 740 cm<sup>-1</sup>.

Tömeg a C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>10</sub> összegképlet alapján:

30 számított: 398,1482;  
talált: 398,1509.

*28. példa*

*2-Butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-1-[4-(N-ftálimido)-benzil]-imidazol előállítás*

0,49 (3,4 mmol, 1 ekvivalens) ftaloil-klorid, 0,95 ml (6,82 mmol, 2 ekvivalens) trietil-amin és 500 ml metilén-klorid kevert oldatába 1,00 g (3,4 mmol, 1 ekvivalens) 1-(4-amino-benzil)-2-butil-4-klór-5-(hidroximetil)-imidazol 20 ml metilén-kloriddal készült oldatát csepegtetjük. 11 nap múlva az oldószert rotációs bepárlóval eltávolítjuk, és a maradékot szilikagélen gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 1 : 1 térfogatarányú elegyével végezzük.

45 240 mg cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga, üveges, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 65,0–73,5 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (csak a kulcsfontosságú csúcsok):

50 7,97 (m, 2H),  
7,79 (m, 2H),  
7,43 (d, 2H, J=10 Hz),  
7,11 (d, 2H, J=10 Hz),  
4,50 (s, 2H),  
2,57 (t, 2H, J=7 Hz),  
55 1,67 (m, 2H),  
1,34 (m, 2H),  
0,87 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömeg a C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> összegképlet alapján:

60 számított: 423,1349;  
talált: 423,1324.

*29. példa*

*Metil-2-butil-4-klór-1-[4-(N-ftálimido)-benzil]-imidazol-5-acetát előállítás*

1,00 g metil-2-butil-1-[4-(2-karboxi-benzamido)-benzil]-4-klór-imidazol-5-acetát, 50 ml metanol és 3,6 ml 3,1 n dioxános hidrogén-klorid-oldat egyét 6 napon keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 100 ml etil-acetátban felvesszük. A szerves fázist kétszer 100 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldattal és egyszer 100 ml sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak. A maradékot szilikagélen gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 75:25 térfogatarányú elegyével végezzük.

400 mg cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában, amely végül kristályosodik, olvadáspontja 141,5–143,0 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,92 (m, 2H),  
7,80 (m, 2H),  
7,43 (d, 2H, J=10 Hz),  
7,08 (d, 2H, J=10 Hz),  
5,17 (s, 2H),  
3,62 (s, 3H),  
3,50 (s, 2H),  
2,62 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,71 (t t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,36 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,89 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömeg a C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> összegképlet alapján:

számított: 465,1455;  
talált: 465,1440.

*30. példa*

*Metil-2-butil-4-klór-1-{4-[N-(trifluor-metán-szulfonil)-antranil-amido]-benzil}-imidazol-5-acetát előállítás*

1,00 g (2,98 mmol, 1 ekvivalens) metil-1-(4-amino-benzil)-2-butil-4-klór-5-imidazol-acetát, 0,86 g (2,99 mmol, 1 ekvivalens) N-(trifluor-metánszulfonil)-antranil-klorid – amelyet a 003836 számú, európai szabadalmi leírásban ismertetnek –, és 1,25 g (14,9 mmol, 5 ekvivalens) nátrium-hidrogén-karbonát egyét 50 ml metilén-kloridban keverjük (utolsóként a sav-kloridot adjuk az elegyhez). 2,5 óra múlva a reakcióelegyet szűrjük, a szűrletből az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és a maradékot etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk.

1,07 g cím szerinti vegyületet kapunk halványárga, kristályos formában, olvadáspontja 151,0–152,0 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

9,32 (s, 1H),  
8,02 (d, 1H, J=10 Hz),

7,79 (d, 1H, J=10 Hz),  
7,56 (d d-je, 2H, J=10, 10 Hz),  
7,50 (d, 2H, J=10 Hz),  
7,78 (d d-je, 1H, J=10, 10 Hz),  
6,86 (d, 2H, J=10 Hz),  
5,10 (s, 2H),  
3,58 (s, 3H),  
3,45 (s, 2H),  
2,45 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,52 (t t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,22 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,75 (t, 3H, J=7 Hz).

A terméket 1,000 n nátrium-hidroxid-oldattal titrálva pontosan egy savas funkció jelenléte mutatható ki.

15 Elemanalízis-eredmények a C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S összegképlet alapján:

számított: C=51,15%, H=4,46%, N=9,54%;  
talált: C=50,95%, H=4,26%, N=9,67%.

Tömeg a C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S összegképlet alapján:

20 számított: 586,1264;  
talált: 586,1222.

*31. példa*

*2-Butil-4-klór-1-{4-[N-(trifluor-metánszulfonil)-antranil-amido]-benzil}-imidazol-5-ecetsav előállítása*

400 mg (0,66 mmol, 1 ekvivalens) metil-2-butil-4-klór-1-{4-[N-(trifluor-metánszulfonil)-antranil-amido]-benzil}-imidazol-5-acetátot 0,66 ml (0,66 mmol, 1 ekvivalens) 1 n nátrium-hidroxid-oldatban nitrogénatmoszférában 3 órán keresztül keverünk. Az elegy pH-ját 1 n sósavoldattal 5-re állítjuk, a kicsapódott terméket összegyűjtjük, és szárítjuk.

35 120 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. A termék NMR-spektruma szerint a metil-észter-csoport hiányzik.

A tömegspektrum M–CO<sub>2</sub>-csúcsot mutat.

Tömeg a C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S összegképlet alapján:

40 számított: 528,1209;  
talált: 528,1236.

*32. példa*

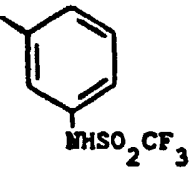
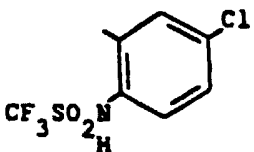
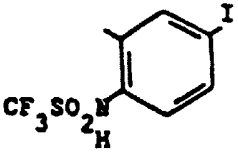
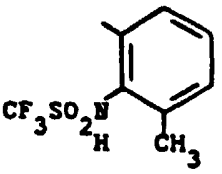
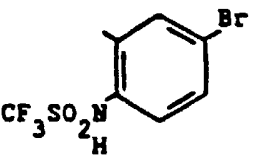
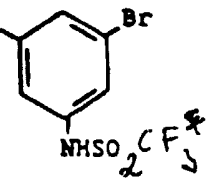
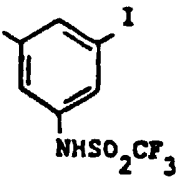
*2-Butil-1-[4-(2-karboxi-benzamido)-benzil]-4-klór-imidazol-5-ecetsav előállítás*

45 A cím szerinti vegyületet metil-2-butil-1-[4-(2-karboxi-benzamido)-benzil]-4-klór-imidazol-5-acetátból állítjuk elő a 31. példában ismertetett módon, olvadáspontja 170,5–175,0 °C.

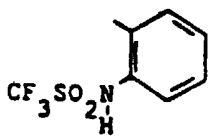
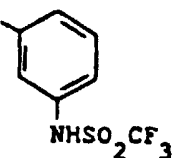
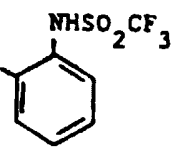
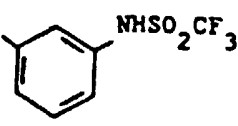
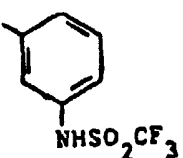
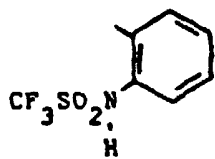
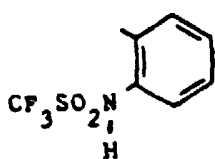
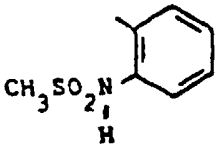
*33–50. példák*

A 30. és 31. példában leírtak szerint állítjuk elő a megfelelő anilinekból és sav-kloridokból a 6. táblázatban ismertetett (IV) általános képletű vegyületeket.

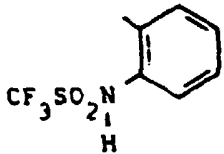
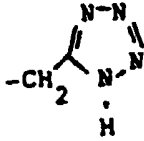
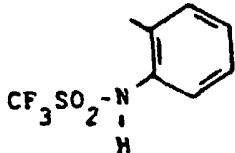
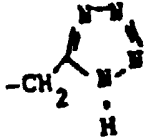
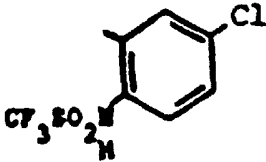
6. táblázat  
(IV) általános képletű vegyületek fizikai állandói

Példa száma	R	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Olvadáspont ( °C )
33.		n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	olaj <sup>a</sup>
34.		n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
35.		n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	226-228
36.		n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	153-156 (bomlás közben)
37.		n-propil	Cl	-CH <sub>2</sub> OH	
38.		n-hexil	H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
39.		n-propil	Cl	-CH <sub>2</sub> OH	

6. táblázat (folytatás)

Példa száma	R	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Olvadáspont ( °C )
40.		n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> OH	
41.		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH-	Cl	-CH <sub>2</sub> OH	
42.		n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	
43.		n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	
44.		n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	
45.		n-butyl	Cl	n-butyl	
46.		n-hexil	Cl	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	
47.		n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	74,0-79,5

6. táblázat (folytatás)

Példa száma	R	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Olvadáspont ( °C )
48.		n-butil Cl			200,5-205,0
49.		n-propil Cl			
50.		n-butil Cl	Cl	CH <sub>2</sub> CH	(amorf, szilárd) <sup>w</sup>

a) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 8,69 (s, 1H),  
 7,82 (s, 1H),  
 7,75 (d, 1H, J=7 Hz),  
 7,59 (d, 2H, J=10 Hz),  
 7,55 (d, 1H, J=7 Hz),  
 7,45 (t, 1H, J=7 Hz),  
 6,87 (d, 2H, J=10 Hz),  
 5,06 (s, 2H),  
 3,60 (s, 3H),  
 3,46 (s, 2H),  
 2,54 (t, 2H, J=7 Hz),  
 1,55 (t t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
 1,24 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
 0,78 (t, 3H, J=7 Hz).

w) NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

- 12,23 (széles, 1H),  
 8,92 (d, 1H, J=9 Hz),  
 8,67 (d, 2H, J=9 Hz),  
 8,45 (m, 2H),  
 8,15 (m, 3H),  
 5,27 (s, 2H),  
 4,70 (H<sub>2</sub>O, m),  
 4,37 (s, 2H),  
 2,58 (t, 2H, J=7 Hz),  
 1,47 (t of 5, 2H, J=7, 7 Hz),  
 1,23 (t of g, 2H, J=7, 7 Hz),  
 0,78 (t, 3H, J=7 Hz).

x) NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

- 14,14 (széles, 1H),  
 35 13,12 (széles, 1H),  
 7,98 (d, 1H, J=9 Hz),  
 7,65 (d, 2H, J=8 Hz),  
 7,62 (s, 1H),  
 7,48 (d, 1H, J=9 Hz),  
 40 7,31 (t, 1H, J=9 Hz),  
 7,17 (d, 2H, J=9 Hz),  
 6,98 (t, 1H, J=9 Hz),  
 5,43 (s, 2H),  
 4,43 (s, 2H),  
 45 2,88 (t, 2H, J=7 Hz),  
 1,46 (t of t, 2H, J=7, 7 Hz),  
 1,23 (t of g, 2H, J=7, 7 Hz),  
 0,77 (t, 3H, J=7 Hz).

50 51. példa

(A) Etil-(n-heptil)-imidát-hidrogén-klorid előállítása

- 30 g (0,24 mol) kaprilonitril 25 ml abszolút etanolal készült, 0 °C-ra hűtött oldatába 9,6 g (0,26 mol) sósavgázt buborékolatunk. Az oldatot 7 napon át 55 0 °C-on tartjuk, majd a viszkózus oldatot 250 ml vízmentes dietil-éterrel hígítjuk, a csapadék formájában kivált terméket durva üvegszűrőn leszívátjuk, és dietil-éterrel alaposan átmoszuk, majd vákuumban eltávolítjuk a maradék oldószert. A terméket nitrogénatmoszférában 0 °C-on tároljuk.
- 60

22 g (44%) cím szerinti vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

- 4,40 (q, 2H,  $J=7$  Hz),  
3,30 (m, 4H),  
2,45 (m, 4H),  
1,40–0,75 (m, 12H).

Tömegspektrum: 172 (M–Cl).

(B) *2-Heptil-5-(hidroxi-metil)-imidazol előállítása*

22 g (0,11 mol) etil-(n-heptil)-imidát–hidrogén-kloridot, 9,5 g (0,053 mol) 1,3-dihidroxi-aceton-dimert és 60 g (3,5 mol) cseppfolyós ammóniát nagynyomású reakcióedénybe (bombacsőbe) helyezünk. A bombacsövet leforrasztjuk, és 70 °C-on, 12 órán keresztül melegítjük. 24,7 g nyersterméket kapunk, amelyet 300 g szilikagélen, gyorskromatográfias eljárással tisztítunk, az eluálást etil-acetát és etanol 10:1 térfogatarányú elegyével végezzük.

12,7 g (61%) cím szerinti vegyületet kapunk halvány sárga, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 82–84 °C.

NMR-spektrum (200 MHz,  $CDCl_3$ /aceton- $d_6$ )  $\delta$ :

- 6,75 (s, 1H),  
4,50 (s, 2H),  
4,50–4,25 (széles s, 2H),  
2,60 (t, 2H, 8 Hz),  
1,75–1,60 (m, 2H),  
1,40–1,15 (m, 8H),  
0,95–0,75 (m, 3H).

Tömegspektrum: 196, 197 (M–Et),  
149 (M–Et– $H_2O$ ).

(C) *4-Klór-2-heptil-5-(hidroxi-metil)-imidazol előállítása*

10,0 g (51 mmol) 2-heptil-5-(hidroxi-metil)-imidazol 600 ml 1:1 térfogatarányú etanol–1,4-dioxán eleggyel készült oldatához 7,9 g (59 mmol) N-klór-szukcinimidet adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, majd az oldószeret rotációs bepárlóval eltávolítjuk, és a szilárd maradékot 300 ml etil-acetát és 300 ml víz között megosztjuk. A szerves fázist 150 ml vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak. A kapott 12,4 g nyersterméket 60 ml 1:1 térfogatarányú etil-acetát–hexán elegyből átkristályosítjuk.

5,7 g (45%) cím szerinti vegyületet kapunk fehér, kristályos anyag formájában, olvadáspontja 134–140 °C.

NMR-spektrum (200 MHz,  $CDCl_3/CD_3OD$ )  $\delta$ :

- 4,50 (s, 2H),  
4,00–3,80 (széles s, 2H),  
2,65 (t, 2H,  $J=5$  Hz),  
1,80–1,60 (m, 2H),  
1,40–1,20 (m, 8H),  
0,90–0,80 (m, 3H).

Tömegspektrum: 230.

(D) *4-Klór-2-heptil-5-(hidroxi-metil)-1-(4-nitro-benzil)-imidazol előállítása*

5,2 g (20,7 mmol) 4-klór-2-heptil-5-(hidroxi-metil)-imidazol 100 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült oldatához 4,3 g (31,1 mmol) vízmentes kálium-karbonátot, majd 5,4 g (24,9 mmol) 4-nitro-benzil-

bromidot adunk. Az oldatot 65–70 °C-on, 3–5 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet 300 ml etil-acetátot és 300 ml vizet tartalmazó választótölcsérbe öntjük. A vizes fázist 150 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat háromszor 150 ml vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak. A kapott 9,0 g barna olajat 450 g szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, az eluálást etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével végezzük.

1,3 g (17%-os összhozam, az elméleti hozam 35%-a) cím szerinti terméket kapunk, olvadáspontja 110–115 °C.

NMR-spektrum (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :

- 8,20 (d, 2H,  $J=5$  Hz),  
7,20 (d, 2H,  $J=5$  Hz),  
5,35 (s, 2H),  
4,45 (s, 2H),  
3,10–3,00 (m, 1H),  
2,50 (t, 2H,  $J=5$  Hz),  
1,75–1,50 (m, 2H),  
1,40–1,10 (m, 8H),  
0,90–0,75 (m, 3H).

Tömegspektrum: 365.

(E) *1-(4-Amino-benzil)-4-klór-2-heptil-5-(hidroxi-metil)-imidazol előállítása*

1,00 g (2,7 mmol) 4-klór-2-heptil-5-(hidroxi-metil)-1-(4-nitro-benzil)-imidazol 30 ml etanollal és 5 ml jégecettel készült oldatához 2,5 g (44,8 mmol) vaspport adunk. Az elegyet 20 percen keresztül keverés közben visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldatot lehűtjük, a vaspport szűrővel eltávolítjuk, és az oldatot 150 ml etil-acetát és 150 ml 20%-os vizes kálium-karbonát-oldat között megosztjuk. A szerves fázist telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A kapott 0,8 g narancssárga olajat 25 g szilikagélen, gyorskromatográfias eljárással tisztítjuk, az eluálást etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével végezzük.

0,74 g (80%) sárgásnarancssárga olaj formájában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

NMR-spektrum (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :

- 6,80–6,60 (ABq, 4H,  $J=7$  Hz, 32 Hz),  
5,10 (s, 2H),  
4,45 (s, 2H),  
3,75–3,60 (m, 2H),  
2,55 (t, 2H,  $J=5$  Hz),  
1,75–1,65 (m, 2H),  
1,30–1,15 (m, 8H),  
0,90–0,80 (m, 3H).

Tömegspektrum: 335.

(F) *4-Klór-2-heptil-5-(hidroxi-metil)-1-{4-[N-(trifluor-metánszulfonil)-antranil-amido]-benzil}-imidazol előállítása*

211 mg (0,63 mmol) 1-(4-amino-benzil)-4-klór-2-heptil-5-(hidroxi-metil)-imidazol 10 ml vízmentes metilén-kloriddal készült oldatához 263 mg (3,1 mmol) vízmentes nátrium-hidrogén-karbonátot, majd 180 mg (0,63 mmol) N-(trifluor-metánszulfonil)-antranil-kloridot adunk. Két óra múlva a reakcióelegyet leszűrjük,

és a szűretet koncentráljuk. A maradékot 10 g szilikagélén gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást etil-acetáttal végezzük.

298 mg (81%) cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 90–95 °C (bomlás közben).

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ:

7,75–6,80 (m, 8H),  
5,10 (s, 2H),  
4,40 (s, 2H),  
2,50 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,75–1,50 (m, 2H),  
1,35–1,15 (m, 8H),  
0,95–0,80 (m, 3H).

Tömegspektrum (nem észleltünk tömegiont a nyilvánvaló bomlás következtében): 424 (M–NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>–CH<sub>3</sub>).

### 52. példa

(A) *Etil-(3-metoxi-propil)-imidát-hidrogén-klorid előállítás*

30 g (0,35 mol) 3-metoxi-propionitrilből és 14,1 g (0,39 mol) hidrogén-kloridból 25 ml etanolban az 54(A) példa szerinti eljárással 37,7 g (64%) cím szerinti vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

Tömegspektrum: 132 (M–Cl).

(B) *5-(Hidroxi-metil)-2-(2-metoxi-etil)-imidazol előállítása*

36,7 g (0,22 mol) etil-3-metoxi-propil-imidáttól, 19,7 g (0,11 mol) 1,3-dihidroxi-aceton-dimerből és 90 g (5,3 mol) cseppfolyós ammóniából az 51(B) példa szerint eljárva 14,0 g (41%) cím szerinti vegyületet kapunk piszkosfehér, szilárd anyag formájában. Olvadáspontja kromatográfiás tisztítás után 100–107 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO–d<sub>6</sub>) δ:

6,70 (s, 1H),  
4,30 (s, 2H),  
3,60 (t, 2H, J=5 Hz),  
3,20 (s, 3H),  
2,80 (t, 2H, J=5 Hz).

Tömegspektrum: 156.

(C) *4-Klór-5-(hidroxi-metil)-2-(2-metoxi-etil)-imidazol előállítás*

13,5 g (81,7 mmol) 4-(hidroxi-metil)-2-(2-metoxi-etil)-imidazoltól és 13,8 g (103 mmol) N-klór-szukcinimidból az 54(C) példa szerinti eljárással 4,8 g (29%) cím szerinti vegyületet állítunk elő halványsárga, szilárd anyag formájában, amelynek olvadáspontja 500 g szilikagélén végzett kromatográfiás tisztítás után (etil-acetáttal eluálva) 102–108 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ:

4,50 (s, 2H),  
3,65 (m, 4H),  
3,40 (s, 3H),  
2,90 (t, 2H, J=5 Hz).

Tömegspektrum: 190.

(D) *4-Klór-5-(hidroxi-metil)-2-(2-metoxi-etil)-1-(4-nitro-benzil)-imidazol előállítás*

4,3 g (22,6 mmol) 4-klór-5-(hidroxi-metil)-2-(2-metoxi-etil)-imidazoltól az 51(B) példa szerinti eljárással 2,2 g cím szerinti vegyületet állítunk elő (30%

összhozam, az elméleti 60%-a), halványsárga, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 91–95 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

8,15 (d, 2H, J=8 Hz),  
7,20 (d, 2H, J=8 Hz),  
5,45 (s, 2H),  
4,45 (s, 2H),  
3,60 (t, 2H, J=5 Hz),  
3,20 (s, 3H),  
3,15 (s, 1H),  
2,80 (t, 2H, J=5 Hz).

Tömegspektrum: 325.

(E) *1-(4-Amino-benzil)-4-klór-5-(hidroxi-metil)-2-(2-metoxi-etil)-imidazol előállítás*

2,2 g (6,75 mmol) 4-klór-5-(hidroxi-metil)-2-(2-metoxi-etil)-1-(4-nitro-benzil)-imidazoltól és 6,7 g (120 mmol) vasporból az 51(E) példa szerinti eljárással 1,6 g (80%) cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 164–167 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ:

6,80 (d, 2H, J=7 Hz),  
6,65 (d, 2H, J=7 Hz),  
5,15 (s, 2H),  
4,45 (s, 2H),  
4,30 (s, 3H),  
3,60 (t, 2H, J=5 Hz),  
3,25 (s, 3H),  
2,80 (t, 2H, J=5 Hz).

Tömegspektrum: 295.

(F) *1-[4-(2-Karboxi-benzamido)-benzil]-4-klór-5-(hidroxi-metil)-2-(2-metoxi-etil)-imidazol előállítás*

150 mg (0,51 mmol) 1-(4-amino-benzil)-4-klór-5-(hidroxi-metil)-2-(2-metoxi-etil)-imidazol 12 ml acetonitrillel készült oldatához 75 mg (0,51 mmol) ftálsavanhidrid 2 ml acetonitrillel készült oldatát adjuk. A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverve az oldatból halványsárga csapadék válik ki. Az elegyet 0 °C-ra hűtjük, finom üvegszűrőn leszívátjuk, és a csapadékot hideg acetonitrillel, kloroformmal, végül di-*etil-éterrel* (mindegyikből 2 ml) mossuk.

180 mg (80%) cím szerinti vegyületet kapunk halvány, sárgásbarna, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 185–186 °C (bomlás közben).

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ:

8,05–6,95 (m, 8H),  
5,30 (s, 2H),  
4,50 (s, 2H),  
3,60 (t, 2H, J=5 Hz),  
3,25 (s, 3H),  
2,80 (t, 2H, J=5 Hz).

Tömegspektrum a C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> összegképlet alapján (M–2H<sub>2</sub>O):

számított: 407,1037;  
talált: 407,1031.

### 53. példa

*4-Klór-5-(hidroxi-metil)-2-(2-metoxi-etil)-1-{4-[N-(trifluor-metánszulfonil)]-antranil-amido}-benzilimidazol előállítás*

200 mg (0,68 mmol) 1-(4-amino-benzil)-4-klór-5-(hidroxi-metil)-2-(2-metoxi-etil)-imidazolból, 190 mg (0,68 mmol) N-(trifluor-metánszulfonil)-antranoil-kloridból és 280 mg (3,3 mmol) nátrium-hidrogén-karbonátból 5 ml acetonitrilben az 51(F) példa szerinti eljárással 300 mg (81%) cím szerinti vegyületet állítunk elő sárgásbarna, szilárd anyag formájában, a tisztítást 20 g szilikagélén kromatografálva, etil-acetát és etanol 20:1 térfogatarányú elegyével eluálva végezzük. A termék olvadáspontja 75–95 °C (lassú bomlás közben). Vékonyréteg-kromatográfiás eljárással egyetlen foltot kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ:

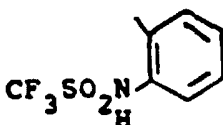
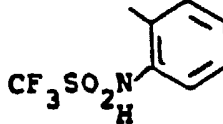
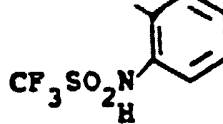
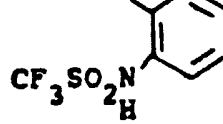
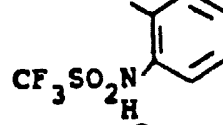
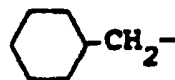
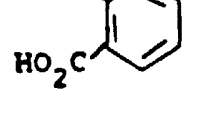
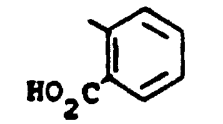
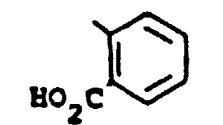
8,00–6,80 (m, 8H),

5,15 (s, 2H),  
4,45 (s, 2H),  
3,60 (t, 2H, J=5 Hz),  
3,15 (s, 3H),  
2,75 (t, 2H, J=5 Hz).

54–68. példák

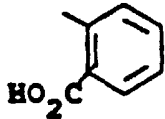
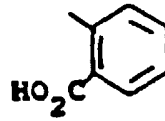
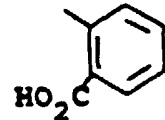
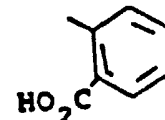
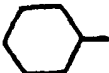
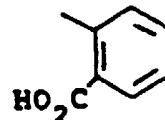

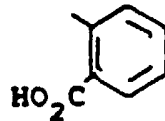

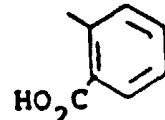
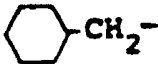
Az 51. példa (D) és (E) lépésében és az 54. példa (F) lépésében, vagy az 52. példa (F) lépésében leírtak szerint eljárva állítjuk elő a 7. táblázatban ismertetett (V-a) általános képletű vegyületeket.

7. táblázat  
(V-a) általános képletű vegyületek fizikai állandói

Példa száma	R	R <sup>6</sup>	Olvadáspont ( °C )
54.		etil	(amorf, szilárd) <sup>a</sup>
55.		i-propil	(amorf, szilárd) <sup>b</sup>
56.		n-butil	(amorf, szilárd) <sup>c</sup>
57.		n-pentil	(amorf, szilárd) <sup>d</sup>
58.			(amorf, szilárd) <sup>e</sup>
59.		etil	188–189,5 (szabad sav)
60.		n-propil	181,5–183 (szabad sav)
61.		n-butil	188,5–189,5 (Na-só)



7. táblázat (folytatás)

Példa száma	R	R <sup>6</sup>	Olvadáspont ( °C )
62.		n-pentil	170,5-171,5
63.		n-hexil	171-171,5
64.		n-heptil	181-182
65.			
66.			
67.			150-152
68.			175-177

a) NMR-spektrum  $\delta$ :

8,05 (d, 1H),  
 7,62 (d, 2H),  
 7,52 (d, 1H),  
 7,30 (t, 1H),  
 7,17 (m, 3H),  
 6,93 (m, 2H),  
 5,13 (s, 2H),  
 2,61 (kvart., 2H),  
 1,15 (t, 3H).

b) NMR-spektrum  $\delta$ :

8,04 (d, 1H),  
 7,63 (d, 2H),  
 7,51 (d, 1H),

7,28 (t, 1H),

7,13 (m, 3H),

6,89 (m, 2H),

50 5,14 (s, 2H),

3,11 (szept., 1H),

1,11 (d, 6H),

c) NMR-spektrum  $\delta$ :

8,05 (d, 1H),

55 7,64 (d, 2H),

7,52 (d, 1H),

7,30 (t, 1H),

7,17 (m, 3H),

6,92 (m, 2H),

60 5,15 (s, 2H),

2,66 (t, 2H),  
1,53 (kvint., 2H),  
1,28 (szext., 2H),  
0,83 (t, 3H).

d) NMR-spektrum  $\delta$ :

8,07 (d, 1H),  
7,68 (d, 2H),  
7,52 (m, 2H),  
7,30 (m, 4H),  
6,93 (t, 1H),  
5,29 (s, 2H),  
2,83 (t, 2H),  
1,56 (m, 2H),  
1,24 (m, 4H),  
0,82 (t, 3H).

e) NMR-spektrum  $\delta$ :

8,03 (d, 1H),  
7,61 (d, 2H),  
7,51 (d, 1H),  
7,28 (t, 1H),  
7,10 (m, 3H),  
6,91 (t, 1H),  
6,78 (s, 1H),  
5,09 (s, 2H),  
2,46 (d, 2H),  
1,62 (m, 6H),  
0,99 (m, 5H).

#### 69. példa

(A) 5-(Hidroxi-metil)-2-merkaptó-1-(4-nitro-benzil)-imidazol előállítás

75 g (0,40 mol) 4-nitro-benzil-amin-hidrogén-klorid, 32,1 g (0,17 mol) 1,3-dihidroxi-aceton-dimer és 51,9 g (0,53 mol) kálium-tiocianát 250 ml n-butanollal és 40 ml jégcettel készült elegyét szobahőmérsékleten 48 órán keresztül intenzíven keverjük. Az elegyet leszivatjuk, és a szilárd anyagot háromszor 300 ml vízzel és háromszor 300 ml dietil-éterrel mossuk, majd egy éjszaka át vákuumban szárítjuk.

70,9 g (75%) sárgásbarna por formájában cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 214–215 °C (bomlás közben).

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

12,25 (s, 1H; D<sub>2</sub>O-ban mérve hiányzik),  
8,20 (d, 2H, J=8 Hz),  
7,40 (d, 2H, J=8 Hz),  
6,90 (s, 1H),  
5,40 (s, 2H),  
5,25 (t, 1H, J=5 Hz; D<sub>2</sub>O-ban mérve hiányzik),  
4,15 (d, 2H, J=5 Hz; s D<sub>2</sub>O-ban mérve).

Tömegspektrum: 265.

(B) 5-(Hidroxi-metil)-2-(metil-tio)-1-(4-nitro-benzil)-imidazol előállítás

0,70 g (17,6 mmol) 60%-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperziót részletekben 150 ml abszolút etanolhoz adunk. Az így előállított etanolos nátrium-etoxid-oldathoz 3,9 (14,7 mmol) 5-(hidroxi-metil)-2-merkaptó-1-(4-nitro-benzil)-imidazol adunk, az elegyet 5–10 percen keresztül keverjük, majd hozzáadunk 2,5 g (1,1 ml, 17,6 mmol) metil-jodidot. Az elegyet

3 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd rotációs bepárlón koncentrálnak, és a maradékot 500 ml etil-acetát és 250 ml víz között megosztjuk. A vizes fázist 250 ml etil-acetáttal tovább extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat 150 ml vízzel, majd 150 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak. A 4,1 g sárgásbarna, szilárd anyag formájában kapott maradékot etil-acetátból átkristályosítjuk.

5 2,6 g (64%) cím szerinti vegyületet kapunk halvány, sárgásbarna por formájában, olvadáspontja 160–162 °C. NMR-spektrum (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

8,20 (d, 2H, J=7 Hz),  
7,30 (d, 2H, J=7 Hz),

15 6,95 (s, 1H),  
5,40 (s, 2H),

5,20 (t, 1H, J=5 Hz; D<sub>2</sub>O-ban mérve hiányzik),  
4,40 (d, 3H, J=5 Hz; D<sub>2</sub>O-ban s),

3,40 (s, 2H; monohidrát; 3,5 D<sub>2</sub>O-ban),

20 2,45 (s, 3H).

Tömegspektrum: 279.

(C) 1-(4-Amino-benzil)-5-(hidroxi-metil)-2-(metil-tio)-imidazol előállítás

21 g (75,2 mmol) 5-(hidroxi-metil-2-(metil-tio)-1-(4-nitro-benzil)-imidazolból és 75 g (1,3 mol) vasporból az 51(E) példa szerinti eljárással 13,5 g (72%) cím szerinti vegyületet állítunk elő sárga, nedvszívó, szilárd anyag formájában.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

6,90 (s, 1H),  
6,85–6,45 (q, 4H, J=5 Hz, 51 Hz),  
5,10 (s, 2H),  
4,40 (s, 2H),  
2,40 (s, 3H).

35 Tömegspektrum: 249.

(D) 1-[4-(2-Karboxi-benzamido)-benzil]-5-(hidroxi-metil)-2-(metil-tio)-imidazol előállítás

323 mg (1,3 mmol) 1-(4-amino-benzil)-5-(hidroxi-metil)-2-(metil-tio)-imidazolból és 192 mg (1,3 mmol) ftálsavanhidridből indulunk ki, és az 52(F) példa szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a reakciót kloroformban játszhatjuk le, és a leszűrt terméket kloroformmal és dietil-éterrel mossuk.

40 488 mg (95%) cím szerinti vegyületet kapunk sárga por formájában, olvadáspontja 115–118 °C (bomlás közben).

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

9,80 (s, 1H),  
8,00–6,85 (m, 9H),  
50 5,20 (s, 2H),  
4,40 (s, 2H),  
2,50 (s, 3H).

Tömegspektrum: 379 (M-H<sub>2</sub>O).

#### 70. példa

1-[4-(2-Karboxi-benzamido)-benzil]-5-(hidroxi-metil)-2-metoxi-imidazol előállítás

5-(Hidroxi-metil)-2-metoxi-1-(4-nitro-benzil)-imidazolból kiindulva, a 72(C) és 72(D) példa szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.

## 71. példa

(A) *transz-2-(Trifluor-metánszulfonamido)-ciklohexánkarbonsav előállítás*

Az etil-transz-2-(trifluor-metánszulfonamido)-ciklohexánkarboxilátot a 21. példa szerinti eljárással állítjuk elő etil-transz-2-amino-ciklohexánkarboxilátból [E. J. Moriconi és P. H. Mazzocchi: J. Org. Chem., 31, 1372 (1966)]. A kapott, 2,59 g (8,55 mmol, 1 ekvivalens) nyersteget ezután 26,5 ml (26,5 mmol, 3,1 ekvivalens) 1,00 n nátrium-hidroxid-oldattal nitrogénatmoszférában egy éjszakán keresztül visszafolytató hűtő alatt forralva hidrolizáljuk. A reakcióelegyhez 100 ml vizet adunk, és pH-ját 1 n sósavoldattal 3-ra állítjuk. A vizes fázist háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrájuk. A kapott kristályos fehér anyagot n-butil-kloridból átkristályosítjuk.

1,71 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 114,5–118,5 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

- 12,47 (széles s, 1H),
- 9,52 (széles s, 1H),
- 2,35 (ddd, 1H, J=10, 10, 4 Hz),
- 2,10–1,13 (m, 9H).

Elemanalízis-eredmények a C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S összegképlet alapján:

- számított: C=34,91%, H=4,39%, N=5,09%;
- talált: C=34,73%, H=4,22%, N=5,04%.

(B) *Metil-2-butil-4-klór-1-{4-transz-2-(trifluor-metánszulfonamido)-ciklohexánkarboxamido}-benzil}-imidazol-5-acetát és metil-2-butil-4-klór-1-{4-[cisz-2-(trifluor-metánszulfonamido)-ciklohexánkarboxamido]-benzil}-imidazol-5-acetát előállítás*

500 mg (1,82 mmol, 1 ekvivalens) transz-2-(trifluor-metánszulfonamido)-ciklohexánkarbonsav és 2,30 ml (31,5 mmol, 17,3 ekvivalens) tionil-klorid elegyét 2 órán keresztül visszafolytató hűtő alatt forraljuk. A tionil-klorid feleslegét vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot toluolban szuszpendáljuk. A toluolt rotációs bepárlón eltávolítjuk, és a fenti eljárást megismételve eltávolítjuk a tionil-klorid nyomait. A végső rotációs bepárlással 460 mg fehér, kristályos sav-kloridot kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk a következő reakciólépésben. (IR-spektrum: 1789 cm<sup>-1</sup>).

530 mg (1,57 mmol, 1 ekvivalens) metil-2-butil-4-klór-1-(4-amino-benzil)-imidazol-5-acetát, 460 mg (1,57 mmol, 1 ekvivalens) transz-2-(trifluor-metánszulfonamido)-ciklohexanoil-klorid és 400 mg (4,70 mmol, 3 ekvivalens) nátrium-hidrogén-karbonát elegyét 20 ml kloroformban egy éjszakán keresztül keverjük. A reakcióelegyhez 100 ml vizet adunk, és a pH-t 1 n sósavoldattal 4-re állítjuk. A vizes oldatot háromszor 100 ml metilén-kloriddal extraháljuk, a szerves fázisokat szárítjuk, és koncentrájuk. A maradékot szilikagélen gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 60:40 térfogatarányú hexán-etil-acetát → 100% etil-acetát gradienssel végezzük. Két izomert kapunk, mind-

kettőt üvegszerű anyag formájában izoláljuk. A gyorsabban eluálódó termék a kisebb mennyiségű (170 mg) cisz-izomer, míg a termék fő tömegét képező (520 mg) transz-izomer lassabban eluálódik.

- 5 Transz-izomer NMR-spektruma (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:
- 8,18 (s, 1H),
  - 7,42 (d, 2H, J=10 Hz),
  - 6,84 (d, 2H, J=10 Hz),
  - 6,47 (széles d, 1H, J=8 Hz),
  - 5,07 (s, 2H),
  - 3,72 (m, 1H),
  - 3,57 (s, 3H),
  - 3,47 (s, 2H),
  - 2,53 (t, 2H, J=7 Hz),
  - 10 2,24–1,12 (m, 13 H),
  - 15 0,82 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S összegképlet alapján:

- számított: C=50,63%, H=5,44%, N=9,45%;
- 20 talált: C=50,64%, H=5,44%, N=9,16%.

Tömeg a C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S összegképlet alapján:

- számított: 592,1734;
- talált: 592,1731.

Cisz-izomer NMR-spektruma (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 25
- 7,94 (s, 1H),
  - 7,42 (d, 2H, J=10 Hz),
  - 6,88 (d, 2H, J=10 Hz),
  - 6,52 (széles d, 2H, J=8 Hz),
  - 5,11 (s, 2H),
  - 30 3,75 (m, 1H),
  - 3,63 (s, 3H),
  - 3,48 (s, 2H),
  - 2,56 (t, 2H, J=7 Hz),
  - 2,29–1,25 (m, 13H),
  - 35 0,86 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S összegképlet alapján:

- számított: C=50,63%, H=5,44%;
- talált: C=49,87%, H=5,65%.

- 40 Tömeg a C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S összegképlet alapján:
- számított: 592,1734;
  - talált: 592,1689.

## 72. példa

(A) *2-Butil-4,5-diciano-imidazol előállítás*

42,66 g (257,8 mmol, 1 ekvivalens) etil-pentánimidát-hidrogén-klorid, 27,90 g (258,1 mmol, 1 ekvivalens) diamino-maleonitril, és 400 ml piridin elegyét nitrogénatmoszférában 48 órán keresztül visszafolytató hűtő alatt forraljuk, majd az oldószert rotációs bepárlóval eltávolítjuk.

A maradékot etil-acetátban felvesszük, és 7,62×10,16 cm-es florisilrétegen átszűrjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilikagélen gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk. Az eluálást hexán és etil-acetát 60:40 térfogatarányú elegyével végezzük.

- 55 16,59 g sárga, szilárd anyagot kapunk, amelyet a következő reakciólépésben további tisztítás nélkül használunk fel.
- 60

Az anyag egy részét (3,03 g) dietil-éter és hexán elegyből átkristályosítva 1,55 g analitikai tisztaságú, cím szerinti vegyületet kapunk sárga, kristályos formában, olvadáspontja 108,0–109,0 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 2,86 (t, 2H, J=7 Hz),
- 1,77 (t t-je, 2H, J=7, 7 Hz),
- 1,41 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),
- 0,98 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub> összegképlet alapján:

- számított: C=62,05%, H=5,79%, N=32,16%;
- talált: C=62,28%, H=5,81%, N=32,22%.

Tömegspektrum M–H csúcsot mutat.

Tömeg a C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>–H-összegképlet alapján:

- számított: 173,0827;
- talált: 173,0785.

(B) *2-Butil-4,5-diciano-1-(4-nitro-benzil)-imidazol előállítás*

A cím szerinti vegyületet az 1(A) példa szerinti eljárással állítjuk elő, 2-(n-butil)-4,5-diciano-imidazolból kiindulva, alkilezőszerként 4-nitro-benzil-bromidot használunk. A cím szerinti terméket olaj formájában kapjuk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 8,29 (d, 2H, J=10 Hz),
- 7,29 (d, 2H, J=10 Hz),
- 5,36 (s, 2H),
- 2,67 (t, 2H, J=7 Hz),
- 1,70 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),
- 1,36 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),
- 0,86 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömeg a C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> összegképlet alapján:

- számított: 309,1225;
- talált: 309,1211.

(C) *1-(4-Amino-benzil)-2-butil-4,5-diciano-imidazol előállítás*

2,00 g (6,5 mmol, 1 ekvivalens) 2-butil-4,5-diciano-1-(4-nitro-benzil)-imidazol, 7,30 g (32,3 mmol, 5 ekvivalens) ón(II)-klorid-dihidrát és 13 ml etanol elegyét 70 °C-on, 50 percen keresztül keverjük. A reakcióelegyet jégre öntve leállítjuk a reakciót, és a pH-t telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal 8-ra állítjuk. A vizes elegyet háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak.

A kapott sűrű, borostyánszínű olajat szilikagélen gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 75:25 → 70:30 térfogatarányú hexán–etil-acetát gradienssel végezzük.

330 mg cím szerinti vegyületet kapunk sárga, kristályos formában, olvadáspontja 99,0–103,5 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 6,97 (d, 2H, J=10 Hz),
- 6,68 (d, 2H, J=10 Hz),
- 5,10 (s, 2H),
- 2,69 (t, 2H, J=7 Hz),
- 1,72 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),
- 1,38 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),
- 0,91 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömeg a C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub> összegképlet alapján:

- számított: 279,1483;
- talált: 279,1489.

(D) *2-Butil-4,5-diciano-1-{4-[N-(trifluor-metánszulfonil)-antranil-amido]-benzil}-imidazol előállítása*

A 30. példában leírtak szerint eljárva 1-(4-amino-benzil)-2-butil-4,5-diciano-imidazolból és N-(trifluor-metánszulfonil)-antranilsav-kloridból cím szerinti vegyületet állítunk elő.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

- 7,98 (d, 1H, J=7 Hz),
- 7,32 (d, 2H, J=7 Hz),
- 7,62 (d, 1H, J=7 Hz),
- 7,47 (dd, 1H, J=7, 7 Hz),
- 7,24 (dd, 1H, J=7, 7 Hz),
- 7,15 (d, 2H, J=7, 7 Hz),
- 5,32 (s, 2H),
- 2,75 (t, 2H, J=7 Hz),
- 1,70 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),
- 1,37 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),
- 0,92 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömeg a C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S összegképlet alapján:

- számított: 503,1348;
- talált: 530,1343.

### 73. példa

(A) *Metil-1-[4-(N-benzil-amino)-benzil]-2-butil-4-klór-imidazol-5-acetát előállítás*

1,00 g (3,0 mmol, 1 ekvivalens) metil-1-(4-amino-benzil)-2-butil-4-klór-imidazol-5-acetát, 0,30 ml (3,0 mmol, 1 ekvivalens) benzaldehid, sűrű szuszpenzió készítéséhez elegendő, porított 4Å molekulaszűrőn és 40 ml tetrahidrofuran elegyét 1 éjszakán át keverjük. A következő napon hozzáadunk még 0,2 ml benzaldehidet, és 1 g savas alumínium-oxidot (aktivitás: 1), és a szuszpenziót 24 órán keresztül továbbkeverjük. A szilárd anyagot leszűrjük, és a szűrletből az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 10 ml metanolban oldjuk, és hozzáadunk 0,19 g (3,0 mmol, 1 ekvivalens) nátrium-ciano-bór-hidridet. A reakcióelegyet 24 órán keresztül keverjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk.

A kapott zöld olajat szilikagélen gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyével végezzük.

740 mg cím szerinti vegyületet kapunk, olaj formájában.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 50 7,42–7,24 (m, 5H),
- 6,74 (d, 2H, J=7 Hz),
- 6,56 (d, 2H, J=7 Hz),
- 4,98 (s, 2H),
- 4,31 (s, 2H),
- 55 3,61 (s, 3H),
- 3,48 (s, 2H),
- 2,60 (t, 2H, J=7 Hz),
- 1,67 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),
- 1,35 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),
- 60 0,89 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömeg a  $C_{24}H_{28}ClN_3O_2$  összegképlet alapján:

számított: 425,1868;

talált: 425,1853.

(B) *Metil-2-butil-1-[4-{N-benzil-N-[2-(trifluor-metán-szulfonamido)-benzoi]-amino}-benzil]-4-klór-imidazol-5-acetát előállítás*

A 73(A) példa szerint előállított vegyületből a 30. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.

NMR-spektrum (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :

7,59 (d, 1H, J=10 Hz),  
7,33–7,16 (m, 6H),  
6,89 (d, 2H, J=10 Hz),  
6,76 (d, 2H, J=10 Hz),  
6,93–6,70 (m, 2H),  
5,12 (s, 2H),  
5,02 (s, 2H),  
3,55 (s, 3H),  
3,39 (s, 2H),  
2,47 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,64 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,30 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,88 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a  $C_{32}H_{32}ClF_3N_4O_5S$  összegképlet alapján:

számított: C=56,76%, H=4,76%, N=8,27%;

talált: C=56,64%, H=4,90%, N=7,98%.

74. példa

(A) *2-Butil-4-klór-5-(metoxi-metil)-1-(N-metil-4-amino-benzil)-imidazol előállítás*

10,94 g 1-(4-amino-benzil)-2-(n-butil)-4-klór-5-(metoxi-metil)-imidazol és 150 ml etil-formiát elegyét 1 éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az etil-formiát feleslegét vákuumban eltávolítjuk, majd újabb 150 ml etil-formiátot adunk az elegyhez, és 1 éjszakán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az etil-formiát feleslegét vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilikagélen, gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével végezzük.

9,52 g aranysárga olajat kapunk, amely néhány nap múlva lassan kristályosodik.

9,40 g (28 mmol, 1 ekvivalens) fenti olajat tetrahidrofuránban oldunk és nitrogénatmoszférában, fecskendő segítségével, lassan hozzáadunk 84,0 ml (84 mmol, 3 ekvivalens) 1 mol/l koncentrációjú tetrahidrofurános lítium-alumínium-hidrid-oldatot. Az elegyet 1 órán keresztül keverjük, majd a Fieser és Fieser V. 1 kötet, 584. oldal irodalmi helyen leírtak szerint feldolgozzuk (Steinhardt-eljárás).

8,47 g cím szerinti vegyületet kapunk, narancssárga olaj formájában.

NMR-spektrum (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :

6,84 (d, 2H, J=10 Hz),  
6,55 (d, 2H, J=10 Hz),  
5,02 (s, 2H),  
4,26 (s, 2H),  
3,27 (s, 3H),  
2,81 (s, 3H),

2,58 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,67 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,35 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,87 (t, 3H, J=7 Hz).

5 Elemanalízis-eredmények a  $C_{17}H_{24}ClN_3O$  összegképlet alapján:

számított: C=63,44%, H=7,52%, N=13,06%;

talált: C=63,60%, H=7,61%, N=12,85%.

10 (B) *2-Butil-4-klór-5-(metoxi-metil)-1-[4-(N-metil-2-karboxi-3,6-diklór-benzamido)-benzil]-imidazol előállítás*

2,00 g (6,2 mmol, 1 ekvivalens) 2-butil-4-klór-5-(metoxi-metil)-1-(N-metil-4-amino-benzil)-imidazol és 1,35 g (6,2 mmol, 1 ekvivalens) 3,6-diklór-ftálsavanhidrid elegyét a 2(D) példában leírtak szerint reagáltatva 2,37 g cím szerinti vegyületet kapunk, fehér por formájában, olvadáspontja 120,0–123,5 °C. Az NMR-spektrum szerint ( $DMSO-d_6$ ) a vegyület 7:2 arányú izomer elegy formájában van.

20 NMR-spektrum (200 MHz,  $DMSO-d_6$ ) (csak a nagyobb arányban jelen lévő izomerre)  $\delta$ :

14,25 (m, 1H),  
7,76–6,85 (m, 6H),  
5,09 (s, 2H),  
4,18 (s, 2H),  
3,06 (s, 3H),  
2,37 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,38 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,21 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,77 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a  $C_{25}H_{26}Cl_3N_3O_4$  összegképlet alapján:

számított: C=55,72%, H=4,86%, Cl=19,74%;

talált: C=55,48%, H=4,88%, Cl=19,77%.

75. példa

(A) *2-Butil-1-[4-(metoxi-karbonil)-benzil]-4-klór-5-(metoxi-metil)-imidazol előállítás*

17,6 g 2-butil-4-klór-5-(hidroximetil)-1-(4-karboxi-benzil)-imidazol, 500 ml metanol és 50 ml tömény kénsavoldat elegyét 1 éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldathoz ezután óvatosan 100 g kálium-karbonátot adunk, és jégfürdőn lehűtjük. A reakcióelegyet 2,5 órán keresztül keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 1 liter vízben oldjuk. A vizes elegyet háromszor 400 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk.

15,2 g cím szerinti vegyületet kapunk, olaj formájában.

NMR-spektrum (200 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ :

8,46 (d, 2H, J=9 Hz),  
7,68 (d, 2H, J=9 Hz),  
5,82 (s, 2H),  
4,80 (s, 2H),  
4,37 (s, 3H),  
3,66 (s, 3H),  
3,02 (t, 2H, J=7 Hz),  
2,01 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),

1,77 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),

1,33 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a  $C_{18}H_{23}ClN_2O_3$  összegképlet alapján:

számított: C=61,62%, H=6,61%, N=7,99%;

talált: C=61,79%, H=6,78%, N=7,82%.

(B) *2-Butil-1-(4-karboxi-benzil)-4-klór-5-(metoxi-metil)-imidazol előállítás*

15,2 g (43,3 mmol, 1 ekvivalens) 2-butil-1-[4-(metoxi-karbonil)-benzil]-4-klór-5-(metoxi-metil)-imidazol, 130 ml (65,0 mmol, 1,5 ekvivalens) 0,5 n metanolos kálium-hidroxid-oldat, 10 ml víz és 50 ml etanol elegyét 4 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 300 ml vízben oldjuk. Az elegy pH-ját tömény sósavoldattal 4-re állítjuk, és a kapott vizes elegyet háromszor 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot hexán és butil-klorid elegyéből átkristályosítjuk.

9,6 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 126,5–127,5 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

12,95 (széles s, 1H),

7,93 (d, 2H, J=9 Hz),

7,16 (d, 2H, J=9 Hz),

5,30 (s, 2H),

4,31 (s, 2H),

3,19 (s, 3H),

2,50 (t, 2H, J=7 Hz),

1,49 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),

1,24 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),

0,80 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a  $C_{17}H_{21}ClN_2O_3$  összegképlet alapján:

számított: C=60,62%, H=6,29%, N=8,32%;

talált: C=60,89%, H=6,10%, N=8,03%.

(C) *2-Butil-1-{4-[N-(2-karboxi-fenil)-karboxamido]-benzil}-4-klór-5-(metoxi-metil)-imidazol előállítás*

6,00 g (17,8 mmol, 1 ekvivalens) 2-butil-1-(4-karboxi-benzil)-4-klór-5-(metoxi-metil)-imidazol 13,0 ml (178 mmol, 10 ekvivalens) tionil-klorid és 100 ml kloroform elegyét 6 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot toluolban oldjuk. Az oldószert rotációs bepárló segítségével eltávolítjuk, és a toluolos bepárlást megismételve, az összes tionil-kloridot eltávolítjuk.

6,0 g sav-kloridot kapunk, borostyánszínű gumi formájában.

IR-spektrum: 1776, 1745  $cm^{-1}$ .

0,737 g (5,36 mmol, 1 ekvivalens) antranilsavat 10,75 ml (10,7 mmol, 2 ekvivalens) 1,000 n nátrium-hidroxid-oldat és 100 ml víz elegyében oldunk, és az oldatot jeges fürdőn lehűtjük. Az oldathoz keverés és hűtés közben csepegtetőtölcsérből lassan hozzáadjuk 1,91 g (5,36 mmol, 1 ekvivalens) fenti sav-klorid 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát. A következő napon a reakció teljessé tételére hozzáadunk még 74 mg (0,536 mmol, 0,1 ekvivalens) antranilsavat. 1,5 óra múlva a reakcióelegyet 1 n sósavoldattal pH=5-re savanyítjuk, és egyszer 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist ezután háromszor 50 ml vízzel, majd egyszer 50 ml sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk.

2,28 g barna, üveges anyagot kapunk, amelyet minimális mennyiségű etil-acetátban oldunk, és hozzáadunk 1 ekvivalens diciklohexil-amint (DCHA-t). A só nem kristályosodik, ezért szilikagélen gyorskromatográfiás eljárással választjuk el, az eluálást 100%-os etil-acetáttal kezdjük, és 1:1 térfogatarányú etil-acetát-izopropanol-eleggyel fejezzük be.

1,44 g olajat kapunk, amelyet 100 ml etil-acetátban és minimális mennyiségű metanolban oldunk, és az oldatot kétszer 50 ml 1 n sósavoldattal mossuk. Az etil-acetátos fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk.

0,52 g cím szerinti vegyületet kapunk, borostyánsárga olaj formájában.

30 NMR-spektrum (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :

12,53 (s, 1H),

8,91 (d, 1H, J=8 Hz),

8,23 (d, 1H, J=7 Hz),

8,08 (d, 3H, J=7 Hz),

7,62 (t, 1H, J=6 Hz),

7,11 (t, 2H, J=7 Hz),

5,30 (s, 2H),

4,30 (s, 2H),

3,30 (s, 3H),

2,72 (t, 2H, J=7 Hz),

1,72 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),

1,31 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),

0,83 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a  $C_{25}H_{25}ClN_3O_4 \cdot 1,5H_2O$  összegképlet alapján:

számított: C=59,81%, H=5,85%, Cl=7,36%;

talált: C=59,78%, H=6,38%, Cl=7,51%.

76–81. példák

A 75. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a 8. táblázatban ismertetett (V-b) általános képletű vegyületeket.

8. táblázat  
(V-b) általános képletű vegyületek fizikai állandói

Példa száma	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R	Olvadáspont ( °C )
76.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>		(>300) <sup>a</sup>
77.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>		üveg <sup>b</sup>
78.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>		(fehér, szilárd anyag) <sup>c</sup>
79.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>		149-152
80.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>		134,5-136,0
81.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>		

a) NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8,01 (d, 2H, J=7 Hz),  
7,17 (d, 2H, J=7 Hz),  
5,31 (s, 2H),  
4,27 (s, 2H),  
3,18 (s, 3H),  
2,50 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,50 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,21 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,80 (t, 3H, J=7 Hz).

b) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

11,52 (s, 1H),  
8,55 (d, 1H, J=7 Hz),

8,0 (d, 2H, J=7 Hz),  
7,41 (t, 1H, J=7 Hz),  
7,14 (d, 2H, J=7 Hz),  
7,04 (d, 1H, J=7 Hz),  
5,30 (s, 2H),  
4,25 (s, 2H),  
3,30 (s, 3H),  
2,73 (t, 2H, J=7 Hz),  
2,60 (s, 3H),  
1,68 [tt, (széles), 2H],  
1,29 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,81 (t, 3H, J=7 Hz).

55

60

c) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 12,05 (s, 1H),
- 8,88 (d, 1H, J=7 Hz),
- 8,23 (d, 2H, J=8 Hz),
- 8,11 (d, 1H, J=7 Hz),
- 7,51 (t, 1H, J=7 Hz),
- 7,25–7,11 (m, 3H),
- 5,29 (s, 2H),
- 4,31 (s, 2H),
- 3,29 (s, 3H),
- 2,62 (t, 2H, J=7 Hz),
- 1,63 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),
- 1,26 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),
- 0,75 (t, 3H, J=7 Hz).

IR-spektrum: 1621, 753 cm<sup>-1</sup>.

### 82. példa

(A) Metil-4'-metil-bifenil-3-karboxilát előállítás

25,2 g metil-3-jód-benzoát és 21,0 g 4-jód-toluol kevert oldatához 180–190 °C-on, nitrogénatmoszférában, 1 óra alatt, részletekben 30,3 g rézport adunk. A réz közel egyharmadának hozzáadása után a reakció megindul, és a hőmérséklet spontán 240 °C-ra emelkedik. Az elegyet 210 °C-ra hagyjuk hűlni, majd a maradék réz hozzáadása alatt és további 1 órán keresztül 210 °C-on tartjuk.

Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, és szűrjük, oldószerként benzolt használunk; a kapott szűrletet vákuumban koncentrálna nyersterméket kapunk. A nyersterméket szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 50–100% benzol-hexán eleggyel végezzük, majd a kapott terméket desztilláljuk.

7,60 g cím szerinti vegyületet kapunk, szintelen olaj formájában, forráspontja 114–115 °C 3,225 Pa nyomáson.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 8,27 (széles s, 1H),
- 7,99 (d, 1H),
- 7,77 (d, 1H),
- 7,50 (t, 1H),
- 7,39 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),
- 3,94 (s, 3H),
- 2,41 (s, 3H).

A fentiek szerint eljárva állítjuk elő az alábbi metil-bifenil kiindulási anyagokat is.

a) Metil-4'-metil-bifenil-2-karboxilát

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 7,78 (d, 1H),
- 7,46 (d, 1H),
- 7,35 (t, 2H),
- 7,19 (s, 4H),
- 3,64 (s, 3H),
- 2,37 (s, 3H).

b) 4'-metil-2-nitro-bifenil

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 7,80 (dd, 1H),
- 7,57 (d t-je, 1H),
- 7,41 (m, 2H),
- 7,19 (s, 4H),
- 2,37 (s, 3H).

A metil-4'-metil-bifenil-2-karboxilátot [(a) vegyületet] és a terc-butil-4'-metil-bifenil-2-karboxilátot A. Meyers eljárása szerint is előállíthatjuk, az alábbi öt-lépéses eljárással.

5 1. lépés: 2-Metoxi-benzoil-klorid előállítása

500 ml-es gömblombikba 30 g 2-ánizssavat mérünk, és cseppenként hozzáadunk 50 ml tionil-kloridot. A tionil-klorid beadagolása után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán keresztül keverjük. Ezután a tionil-klorid feleslegét vizsugárszivattyú segítségével ledesztilláljuk, és a visszamaradó folyadékot 82 °C-on 90,3 Pa nyomáson desztilláljuk.

32 g cím szerinti vegyületet kapunk, szintelen folyadék formájában.

15 2. lépés: 4,4-Dimetil-2-(2-metoxi-fenil)-oxazolin előállítás

20 g 2-amino-2-metil-1-propanolt 100 ml metilén-kloridban oldunk, és az elegyet jeges fürdőn lehűtjük. Közben 17 g 1. lépésben előállított 2-metoxi-benzoil-kloridot csepegtetőtölcsérbe helyezünk, 50 ml metilén-kloriddal hígítjuk, és cseppenként hozzáadjuk a 2-amino-2-metil-1-propanol metilén-kloridos oldatához. A sav-klorid beadagolása után a jeges hűtőfürdőt eltávolítjuk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük.

50 A reakcióelegyet koncentrálna az oldószert eltávolítjuk, és a kapott szilárd anyagot vízzel eldörzsöljük, szűrővel elválasztjuk, és vízzel mossuk. Az így kapott szilárd anyagot vákuumban szárítjuk. 20,5 g szintelen, könnyű, szilárd anyagot kapunk.

30 A fenti anyagot 200 ml-es gömblombikba helyezük, és oldószer nélkül, lassan hozzáadunk 22 ml tionil-kloridot. A tionil-klorid beadagolásának elkezdésekor a reakció gyors, de szabályozható. A tionil-klorid beadagolása után a sárga reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. Az elegyet 200 ml dietil-éterbe öntjük, a kapott szilárd anyagot összegyűjtjük, és dietil-éterrel mossuk. A szilárd anyagot 100 ml vízben oldjuk, és az oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 10-re állítjuk. A vizes oldatot dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálna.

35 18 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 70–72 °C.

45 3. lépés: 2-(4'-Metil-bifenil-2-il)-4,4-dimetil-oxazolin előállítás

2,5 g magnéziumból és 13 ml 4-bróm-toluolból 200 ml vízmentes tetrahydrofuranban 4-metil-fenil-Grignard-reagenst készítünk. A Grignard-reagenst 10 g 50 2. lépés szerint előállított vegyület 100 ml vízmentes tetrahydrofuranal készült oldatához adjuk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet koncentrálna, a maradékot 200 ml telített ammónium-kloriddal kezeljük, és az elegyet szobahőmérsékleten 30 percen keresztül keverjük. 55 A vizes oldatot ezután etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumok bepárlásával kapott nyersterméket szilikagélen gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 2:1 térfogatarányú eleggyel végezzük. 60



11,8 g cím szerinti vegyületet kapunk, szintelen folyadék formájában.

**4. lépés: 4'-Metil-bifenil-2-karbonsav előállítása**

10 g 3. lépés szerint előállított termék és 200 ml 4,5 n hidrogén-klorid-oldat egyét 12 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ezalatt a kívánt termék a reakcióelegy felületén úszó barna folyadékként elkülönül. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, a kezdetben olajos termék a hűtés közben megszilárdul. A terméket dietil-éterrel extraháljuk. A dietil-éteres extraktum koncentrációjával 7 g cím szerinti terméket kapunk szintelen, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 140–142 °C.

**5. lépés: 4'-Metil-bifenil-2-karbonsav észterezése – metil-4'-metil-bifenil-2-karboxilát előállítása**

100 ml metanolhoz jeges hűtés közben cseppenként 5 ml acetyl-kloridot adunk. Az elegyet 15 percen keresztül keverjük, majd egyszerre hozzáadunk 5 g 4. lépés szerint előállított savat, és a reakcióelegyet 4 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd az elegyet koncentrálnak.

5 g cím szerinti vegyületet kapunk, sűrű folyadék formájában.

**tercier-Butil-4'-metil-bifenil-2-karboxilát előállítása**

42,4 g 4'-metil-bifenil-2-karbonsav 200 ml metilén-kloriddal készült oldatához 0 °C-on cseppenként 20 ml oxalil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 25 °C-ra hagyjuk felmelegedni, majd 25 °C-on 3 órán keresztül keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot benzolban oldjuk, majd a benzolt vákuumban eltávolítjuk. 46,1 g nyers sav-kloridot kapunk.

A fent kapott sav-kloridot 600 ml tetrahidrofuranban oldjuk. Az oldathoz 0 °C-on részletekben 26,0 g kálium-terc-butoxidot adunk olyan sebességgel, hogy a reakcióelegy hőmérséklete ne haladja meg a 15–20 °C-ot. A kapott elegyet azután 25 °C-on 1 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet vízbe öntjük, és a kapott emulziót dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A koncentrátumot 115–120 °C-on, 6,45 Pa nyomáson desztillálva 49,5 g cím szerinti terméket kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 7,73 (dd, 1H),
- 7,46–7,27 (m, 3H),
- 7,18 (s, 4H),
- 2,40 (s, 3H),
- 1,30 (s, 9H).

**(B) Metil-4'-(bróm-metil)-bifenil-3-karboxilát előállítása**

7,31 g metil-4'-metil-bifenil-3-karboxilát, 5,75 g N-bróm-szukcinimid, 0,125 g azo-bisz-(izobutironitril) és 500 ml szén-tetraklorid oldatát 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd szűrjük, és vákuumban koncentrálnak.

9,90 g nyers, metil-4'-(bróm-metil)-bifenil-3-karboxilátot kapunk, amelyet a következő reakciólépésben további tisztítás nélkül felhasználunk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 8,28 (s, 1H),

- 8,05 (d, 1H),
- 7,79 (d, 1H),
- 7,67–7,48 (m, 5H),
- 4,55 (s, 2H),
- 3,98 (s, 3H).

5

A fentiek szerint eljárva állítjuk elő a következő (bróm-metil)-bifenil-köztitermékeket is.

a) Metil-4'-(bróm-metil)-bifenil-2-karboxilát  
NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

10

- 7,82 (d, 1H),
- 7,59–7,23 (m, 7H),
- 4,52 (s, 2H),
- 3,62 (s, 3H).

15

b) 4'-(Bróm-metil)-2-nitro-bifenil  
NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 7,86 (dd, 1H),
- 7,62 (d t-je, 1H),
- 7,53–7,21 (m, 6H),
- 4,52 (s, 2H).

20

c) terc-Butil-4'-(bróm-metil)-bifenil-2-karboxilát  
NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

25

- 7,79 (d, 1H),
- 7,56–7,24 (m, 7H),
- 4,51 (s, 2H),
- 1,25 (s, 9H).

30

**(C) 1-{{3'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il}-metil}-2-butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol előállítása**

1,43 g nátrium-metoxid 20 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához 25 °C-on 5,00 g 2-butil-4(5)-klór-5(4)-(hidroxi-metil)-imidazol 15 ml dimetil-formamiddal készült oldatát adjuk. A kapott elegyet 25 °C-on, 0,25 órán keresztül keverjük, majd cseppenként hozzáadjuk 9,90 g metil-4'-(bróm-metil)-bifenil-3-karboxilát 15 ml dimetil-formamiddal készült oldatát. A reakcióelegyet 40 °C-on, 4 órán keresztül keverjük. Az elegyet ezután 25 °C-ra hűtjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk, vízzel és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát alatt szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A nyerstermék 2 helyzeti izomert tartalmaz, a vékonyréteg-kromatográfiai vizsgálat szerint gyorsabban mozgó izomer ad erősebb foltot.

35

40

Szilikagélen oszlopkromatográfiai eljárással, az eluálást 10–25% etil-acetátot tartalmazó benzollal végezve, 3,85 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 162–163 °C.

45

A nagyobb R<sub>f</sub> értékű helyzeti izomer NMR-spektruma (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 8,24 (s, 1H),
- 8,03 (d, 1H),
- 7,76 (d, 1H),
- 7,52 (t, 1H),
- 7,33 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),
- 5,27 (s, 3H),
- 4,52 (d, 2H),
- 3,93 (s, 3H),
- 2,60 (t, 2H),
- 1,89 (t, 1H),
- 1,67 (kvintett, 2H),
- 1,35 (szextett, 2H),
- 0,88 (t, 3H).

60

(D) 1-{{3'-(Metoxi-karbonil)-bifenil-4-il}-metil}-2-butyl-5-(hidroxi-metil)-imidazol előállítás

1,00 g 10% fémet tartalmazó, szénhordozós palládiumkatalizátor és 1,00 g 1-{{3'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il}-metil}-2-butyl-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol 20 ml metanollal készült elegyét 25 °C-on 5 percen keresztül keverjük. Az oldaton hidrogéngázt buborékoltatunk keresztül, és az elegyet  $9,8 \times 10^4$  Pa nyomáson hidrogénatmoszférában 25 °C-on, 3,5 órán keresztül keverjük. Az elegyet szűrjük, és a szűrletet vákuumban koncentráljuk.

Oszlopkromatográfiás eljárással, a tisztítást 0–5% metanolt tartalmazó kloroformmal végezve, 0,33 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

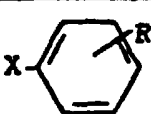
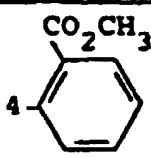
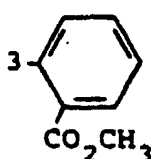
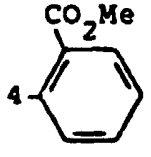
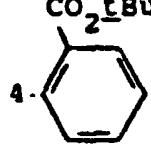
8,20 (s, 1H),

7,98 (d, 2H),  
7,65 (t, 1H),  
7,41 (A<sub>2</sub>M<sub>2</sub>, 4H),  
6,80 (s, 1H),  
5,30 (s, 2H),  
5,12 (t, 1H),  
4,37 (d, 2H),  
3,90 (s, 3H),  
2,52 (t, 2H),  
10 1,51 (kvintett, 2H),  
1,27 (szextett, 2H),  
0,80 (t, 3H).


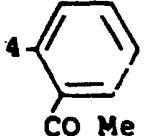
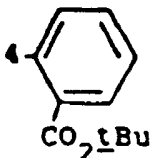
A 82(C) vagy a 82(C) és (D) példákban leírtak szerint eljárva állítjuk elő a 9. táblázatban ismertetett (VI) általános képletű közttermékeket is.

9. táblázat

(VI) általános képletű vegyületek fizikai állandói

R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	X 	Olvadáspont ( °C )
n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OH		162-163
n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OH		olaj <sup>a</sup>
n-butil	H	-CH <sub>2</sub> OH		139-141
n-butil	I	-CH <sub>2</sub> OH		125-126

9. táblázat (folytatás)

R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>		Olvadáspont ( °C )
n-butil	-CH <sub>2</sub> OH Cl			116-118
n-butil	-CH <sub>2</sub> OH Cl			122-124

a) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,82 (dd, 1H),  
7,58 (d t-je, 1H),  
7,44 (d t-je, 1H),  
7,35 (dd, 1H),  
7,11 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),  
5,21 (s, 2H),  
4,46 (s, 2H),  
2,59 (t, 2H),  
1,60 (kvintett, 2H),  
1,29 (szextett, 2H),  
0,82 (t, 3H).

(E) 1-[(3'-Karboxi-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol előállítás

0,30 g 1-[[3'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil]-2-butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol 16 ml etanollal és 8 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal készült oldatát 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, majd szűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot vízben oldjuk, az oldat pH-ját hidrogén-kloriddal 3,5-re állítjuk. A kivált csapadékot szűréssel összegyűjtjük, és etanoltól átkristályosítjuk.

0,24 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 180-181 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8,26 (s, 1H),  
8,04 (d, 1H),  
7,77 (d, 1H),  
7,52 (t, 1H),  
7,36 (A<sub>2</sub>M<sub>2</sub>, 4H),  
5,30 (s, 2H),  
4,48 (s, 2H),  
2,57 (t, 2H),  
1,64 (kvintett, 2H),

1,34 (szextett, 2H),  
0,87 (t, 3H).

83. példa

30 (A) 1-[[3'-(Metoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil]-2-butil-4-klór-5-(metoxi-metil)-imidazol előállítás

5,00 g 1-[[3'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil]-2-butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol és 1,0 ml tömény kénsav 200 ml metanollal készült oldatát 20 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk.

35 A reakcióelegyet lehűtjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük. A kapott elegyet metilén-kloriddal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban koncentrálnak.

Szilikagélen oszlopkromatografálva, az eluálást 0-20% etil-acetátot tartalmazó benzollal végezve 5,35 g cím szerinti vegyületet kapunk.

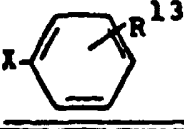
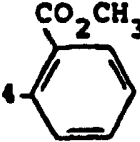
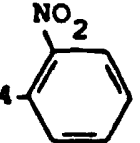
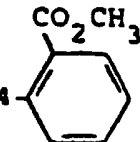
45 NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

8,26 (t, 1H),  
8,03 (t d-je, 1H),  
7,76 (t d-je, 1H),  
7,51 (t, 1H),  
7,33 (A<sub>2</sub>M<sub>2</sub>, 4H),  
5,20 (s, 2H),  
4,31 (s, 2H),  
3,94 (s, 3H),  
3,27 (s, 3H),

55 2,59 (t, 2H),  
1,68 (kvintett, 2H),  
1,34 (szextett, 2H),  
0,87 (t, 3H).

60 A fentiek szerint eljárva állítjuk elő a 10. táblázatban ismertetett (VI) általános képletű közttermékeket is.

10. táblázat  
(VI) általános képletű köztitermékek fizikai állandói

$R^6$	$R^7$	$R^8$		Olvadáspont ( °C )
n-butil	Cl	$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$		olaj <sup>a</sup>
n-butil	Cl	$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$		olaj <sup>b</sup>
n-butil	Cl	$-\text{CH}_2\text{O}-\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$		olaj <sup>c</sup>

a) NMR-spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

7,82 (d, 1H,  $J=7$  Hz),  
7,50 (t, 1H,  $J=7$  Hz),  
7,38 (t, 1H,  $J=7$  Hz),  
7,30 (d, 1H,  $J=7$  Hz),  
7,26 (d, 2H,  $J=10$  Hz),  
7,00 (d, 2H,  $J=10$  Hz),  
5,14 (s, 2H),  
4,32 (s, 2H),  
3,63 (s, 3H),  
3,28 (s, 3H),  
3,28 (s, 3H),  
2,60 (t, 2H,  $J=7$  Hz),  
1,70 (tt, 2H,  $J=7, 7$  Hz),  
1,36 (q t-je, 2H,  $J=7, 7$  Hz),  
0,89 (t, 3H,  $J=7$  Hz).

b) NMR-spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

7,88 (dd, 1H),  
7,63 (d t-je, 1H),  
7,51 (d t-je, 1H),  
7,41 (dd, 1H),  
7,17 ( $A_2B_2$ , 4H),  
5,20 (s, 2H),  
4,30 (s, 2H),  
3,27 (s, 3H),  
2,59 (t, 2H),  
1,67 (kvintett, 2H),  
1,35 (szextett, 2H),  
0,87 (t, 3H).

c) NMR-spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

7,84 (d, 1H),

30 7,53 (t, 1H),  
7,40 (t, 1H),  
7,29 (m, 3H),  
7,04 (d, 2H),  
5,22 (s, 2H),  
35 4,36 (s, 3H),  
3,61 (széptett, 1H),  
2,59 (t, 2H),  
1,68 (kvintett, 2H),  
1,33 (szextett, 2H),  
40 1,14 (d, 6H),  
0,88 (t, 3H).

(B) 1-[(3'-Karboksi-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-5-(metoxi-metil)-imidazol előállítás

45 5,35 g 1-[[3'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil]-2-butil-4-klór-5-(metoxi-metil)-imidazoból kiindulva, a 82(E) példa szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.

NMR-spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

50 8,33 (s, 1H),  
8,11 (d, 1H),  
7,80 (d, 1H),  
7,75 (t, 1H),  
7,34 ( $A_2M_2$ , 4H),  
5,21 (s, 2H),  
55 4,32 (s, 2H),  
3,27 (s, 3H),  
2,63 (t, 2H),  
1,68 (kvintett, 2H),  
1,34 (szextett, 2H),  
60 0,88 (t, 3H).

## 84. példa

*1-[(3'-Karboxi-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-5-(acetoxi-metil)-imidazol előállítás*

0,10 g 1-[(3'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-5-(hidroximetil)-imidazol, 5 mg N,N-dimetil-amino-piridin, 0,10 ml ecetsavanhidrid és 0,14 ml trietilamin 8 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát 25 °C-on, 4,5 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet vízbe öntjük, és híg, vizes nátrium-hidroxid-oldattal az elegy pH-ját 8–9-re állítjuk. Az oldatot ezután 10%-os vizes sóoldattal pH=3,5-re állítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 0,15% izopropanolt tartalmazó kloroformmal végezzük.

0,065 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 172–173 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8,17 (s, 1H),  
7,93 (t, 2H),  
7,65 (t, 1H),  
7,43 (A<sub>2</sub>M<sub>2</sub>, 4H),  
5,32 (s, 2H),  
4,99 (s, 2H),  
2,60 (t, 2H),  
1,76 (s, 3H),  
1,53 (kvintett, 2H),  
1,28 (szextett, 2H),  
0,82 (t, 3H).

## 85. példa

*1-[(3'-(Trimetil-acetoxi-metoxi-karbonil)-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-5-(hidroximetil)-imidazol előállítás*

1,25 g 1-[(3'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-5-(hidroximetil)-imidazol 10 ml dimetil-formamiddal készült oldatához 25 °C-on 0,17 g nátrium-metoxidot, majd 5 perc múlva 0,45 g (klór-metil)-trimetil-acetátot adunk. A reakcióelegyet 25 °C-on 4 napon keresztül keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot etil-acetátban oldjuk. Az oldatot vízzel, majd sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A maradékot szilikagélen, oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

1,38 g cím szerinti vegyületet kapunk üveges, szilárd anyag formájában.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,87 (d, 1H),  
7,54 (t, 1H),  
7,43 (t, 1H),  
7,29 (d, 1H),  
7,11 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),  
5,72 (s, 2H),  
5,24 (s, 2H),  
4,51 (s, 2H),  
2,61 (t, 2H),  
2,06 (széles s, 1H),  
1,68 (kvintett, 2H),

1,36 (szextett, 2H),  
1,17 (s, 9H),  
0,88 (t, 3H).

## 86. példa

*(A) 4'-Metil-bifenil-2-karbonsav előállítás*

1,00 g (44,2 mmol, 1 ekvivalens) metil-4'-metil-bifenil-2-karboxilát, 265,5 ml (133 mmol), 3 ekvivalens) 0,5 n metanolos kálium-hidroxid-oldat és 50 ml víz elegyét nitrogénatmoszférában 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékhoz 200 ml vizet és 200 ml etil-acetátot adunk. A vizes fázist tömény sósavoldattal pH=3 értékre savanyítjuk, és a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist kétszer 200 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat összegyűjtjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk.

8,71 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 140,0–145,0 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

7,72 (d, 2H, J=7 Hz),  
7,56 (t, 1H, J=7 Hz),  
7,45 (d, 1H, J=7 Hz),  
7,40 (t, 1H, J=7 Hz),  
7,25 (s, 4H),  
2,36 (s, 3H).

Elemanalízis-eredmények a C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> összegképlet alapján:

30 számított: C=79,23%, H=5,70%;  
talált: C=79,22%, H=5,47%.

*(B) 4'-Metil-2-ciano-bifenil előállítás*

8,71 g (71 mmol, 1 ekvivalens) 4'-metil-bifenil-2-karbonsav és 30 ml (411 mmol, 10 ekvivalens) tionil-klorid elegyét 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A tionil-klorid feleslegét vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot toluolban felvesszük. A toluolt rotációs bepárlókészülékkel eltávolítjuk, és a toluolos bepárlást megismételjük, hogy a tionil-klorid teljes mennyiségét eltávolítsuk. A kapott nyers sav-kloridot ezután lassan, a hőmérsékletet 15 °C alatt tartva, 50 ml, 0 °C-os tömény ammónium-hidroxid-oldathoz adjuk. Az elegyet 15 percen keresztül keverjük, majd 100 ml víz hozzáadásával kicsapjuk a terméket. A csapadékot összegyűjtjük, vízzel mossuk, és exsikkátorban, foszfor-pentoxid felett, nagyvákuumban, egy éjszakán keresztül szárítjuk.

7,45 g savamidot kapunk fehér, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 126,0–128,5 °C.

50 NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

7,65–7,14 (m, 10H),  
2,32 (s, 3H).

Elemanalízis-eredmények a C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO összegképlet alapján:

55 számított: C=79,59%, H=6,20%, N=6,63%;  
talált: C=79,29%, H=6,09%, N=6,52%.

7,45 g (35 mmol, 1 ekvivalens) fentiek szerint előállított savamid és 25,7 ml (353 mmol, 10 ekvivalens) tionil-klorid elegyét 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A tionil-kloridot a fentiek szerint eljárva

eltávolítjuk. A maradékot kevés hexánnal mossuk, amely részben oldja a terméket, de a szennyeződést is eltávolítja.

6,64 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 44,0–47,0 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

7,95 (d, 1H, J=8 Hz),

7,78 (t, 1H, J=7 Hz),

7,69–7,32 (m, 6H),

2,39 (s, 3H).

Elemanalízis-eredmények a  $C_{14}H_{11}N$  összegképlet alapján:

számított: C=87,01%, H=5,74%;

talált: C=86,44%, H=5,88%.

(C) 4'-(Bróm-metil)-2-ciano-bifenil előállítása

5,59 g 4'-metil-2-ciano-bifenilt a 85(B) példában leírtak szerint eljárva, iniciátorként benzoil-peroxidot használva bromozunk a benzilcsoporton. A terméket dietil-éterből átkristályosítjuk.

4,7 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 114,5–120,0 °C.

NMR-spektrum (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :

7,82–7,37 (m, 8H),

4,50 (s, 2H).

Elemanalízis-eredmények a  $C_{14}H_{10}BrN$  összegképlet alapján:

számított: C=61,79%, H=3,70%, N=5,15%;

talált: C=62,15%, H=3,45%, N=4,98%.

(D) 2-Butil-4-klór-1-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-5-(hidroxi-metil)-imidazol előállítása

2-(n-butil)-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazolt az 1(A) példában leírtak szerint 4,6 g 4'-(bróm-metil)-2-ciano-bifenillel alkilezünk. A reakcióelegyet feldolgozva és a helyzeti izomereket szilikagélén, gyorskromatográfiás eljárással szétválasztva (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével eluálva) 2,53 g gyorsabban eluálódó izomert kapunk.

Acetonitrilből átkristályosítva 1,57 g analitikailag tiszta, cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 153,5–155,5 °C.

NMR-spektrum (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :

7,82–7,43 (m, 6H),

7,12 (d, 2H, J=8 Hz),

5,32 (s, 2H),

4,52 (s, 2H),

2,62 (t, 2H, J=7 Hz),

1,70 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),

1,39 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),

0,90 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a  $C_{22}H_{22}ClN_3O$  összegképlet alapján:

számított: C=69,56%, H=5,84%, N=11,06%;

talált: C=69,45%, H=5,89%, N=10,79%.

(E) 2-Butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-imidazol előállítása

11,93 g 2-(n-butil)-4-klór-1-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-5-(hidroxi-metil)-imidazolt a 90(C) példában leírtak szerint cím szerinti vegyülettől alakítunk. A terméket szilikagélén, gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 100% etil-acetát  $\rightarrow$  100% etanol gradienssel

végezve 5,60 g halványsárga, szilárd anyagot kapunk. Az anyagot acetonitrilből átkristályosítva 4,36 g halványsárga, kristályos terméket kapunk, amelynek még mindig nem éles az olvadáspontja. A kristályokat 100 ml forró acetonitrilben felvesszük, a nem oldódó szilárd anyagot leszűrjük, 1,04 g halványsárga, szilárd terméket kapunk, olvadáspontja 183,5–184,5 °C. Az anyalúgot lehűtve, további 1,03 g cím szerinti terméket kapunk halványsárga, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 179,0–180,0 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

7,75–7,48 (m, 4H),

7,07 (d, 2H, J=9 Hz),

7,04 (d, 2H, J=9 Hz),

15 5,24 (s, 2H),

5,24 (széles s, 1H),

4,34 (s, 2H),

2,48 (t, 2H, J=7 Hz),

1,48 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),

20 1,27 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),

0,81 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a  $C_{22}H_{23}ClN_6O$  összegképlet alapján:

számított: C=62,48%, H=5,48%, Cl=8,38%;

talált a 100 ml acetonitrilben nem oldódó szilárd

anyagra:

C=62,73%, H=5,50%, Cl=8,26%;

talált az anyalúgból kapott termékre:

C=62,40%, H=5,23%, Cl=8,35%.

87. példa

(A) 2-Butil-4-klór-5-(klór-metil)-1-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-imidazol-hidrogén-klorid előállítása

15,00 g (39,3 mmol, 1 ekvivalens) 2-(n-butil)-4-klór-5-(hidroxi-metil)-1-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-imidazolt az 1(B) példában leírtak szerint eljárva kloridá alakítunk. A kapott szilárd nyersterméket dietil-éterrel mosva eltávolítjuk a sárga színeződést. A fehér, porszerű, szilárd terméket nagyvákuumban szárítjuk.

40 10,02 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 152,0–154,0 °C.

NMR-spektrum (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :

7,85–7,46 (m, 6H),

7,20 (d, 2H, J=10 Hz),

45 5,47 (s, 2H),

4,50 (s, 2H),

3,06 (t, 2H, J=7 Hz),

1,82 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),

1,45 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),

0,94 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömeg a  $C_{22}H_{21}Cl_2N_3$  összegképlet alapján:

számított: 397,1113;

talált: 397,1105.

(B) 2-Butil-4-klór-1-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-5-(metoxi-metil)-imidazol előállítása

5,00 g (11,5 mmol, 1 ekvivalens) 2-butil-4-klór-5-(klór-metil)-1-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-imidazol-hidrogén-klorid, 1,37 g (25,3 mmol, 2,2 ekvivalens) nátrium-metoxid és 100 ml metanol elegyét 3 napon keresztül keverjük. Az oldószert vákuumban eltá-

volítjuk, és a maradékhoz 200 ml etil-acetátot és 200 ml vizet adunk. A fázisokat elválasztjuk, és a vizes fázist kétszer 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilikagélen gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével végezzük.

4,06 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga, tiszta olaj formájában.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,82–7,43 (m, 6H),  
7,10 (d, 2H, J=7 Hz),  
5,23 (s, 2H),  
4,32 (s, 2H),  
3,30 (s, 3H),  
2,60 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,70 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,38 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,89 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O összegképlet alapján:

számított: C=68,11%, H=6,54%, Cl=9,58%;  
talált: C=68,70%, H=6,11%, Cl=9,51%.

Tömeg a C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O összegképlet alapján:

számított: 393,1607;  
talált: 393,1616.

(C) *2-Butil-4-klór-5-(metoxi-metil)-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-imidazol előállítása*

Visszafolyató hűtővel felszerelt gömblobbikban, nitrogénatmoszférában 3,94 g (10 mmol, 1 ekvivalens) 2-butil-4-klór-1-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-5-(metoxi-metil)-imidazol, 1,95 g (30 mmol, 3 ekvivalens) nátrium-azid, 1,60 g (30 mmol, 3 ekvivalens) ammónium-klorid és 150 ml dimetil-formamid elegyét 100 °C-on, 2 napon keresztül keverjük, a hőmérsékletet termosztáttal ellátott olajfürdő segítségével biztosítjuk. A hőmérsékletet ezután 120 °C-ra emeljük, és az elegyet 6 napon keresztül ezen a hőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet lehűtjük, és újabb 3 ekvivalens ammónium-kloridot és 3 ekvivalens nátrium-azidot adunk hozzá. A reakcióelegyet 120 °C-on további 5 napon keresztül melegítjük, majd lehűtjük, a szerves fázist szűrővel eltávolítjuk, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 200 ml vizet és 200 ml etil-acetátot adunk, és a fázisokat szétválasztjuk. A vizes fázist kétszer 200 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat összegyűjtjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott sötétsárga olajat gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 100% etil-acetáttal végezzük.

3,54 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér, üveges anyag formájában.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,83 (d, 1H, J=7 Hz),  
7,59 (t, 1H, J=7 Hz),  
7,50 (t, 1H, J=7 Hz),  
7,39 (d, 1H, J=7 Hz),  
7,03 (d, 2H, J=8 Hz),

6,73 (d, 2H, J=8 Hz),  
5,08 (s, 2H),  
4,12 (s, 2H),  
3,18 (s, 3H),  
2,32 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,52 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,28 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,83 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömeg a C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O összegképlet alapján:

10 számított: 436,1178;  
talált: 436,1750.

FIGYELMEZTETÉS! A fenti reakció – noha esetünkben nem fordult elő – robbanásveszélyes! A visszafolyató kondenzátorban gyűjtött szublimált, kristályos anyagot nem analizáltuk, de az valószínűleg ammónium-azid.

15 Ütésre érzékeny hidrazonsav szintén keletkezhet a reakció és a feldolgozás során. A reakciót különleges gondossággal kell végezni!

20

*88. példa*

(A) *2-Butil-4(5)-(hidroximetil)-5(4)-nitroimidazol előállítása*

25 5,75 g 2-butil-4(5)-(hidroximetil)-imidazol – amelyet a 355 040 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint állítottunk elő – 200 ml vizes metanollal készült oldatához 25 °C-on annyi tömény sósavoldatot adunk, hogy az oldat pH-ja 3 legyen. Az oldószert ezután vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 100 ml kloroformban oldjuk. A kapott oldathoz 25 °C-on, cseppenként 15,0 ml tionil-kloridot adunk, és az elegyet 1 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, az oldószert és a tionil-klorid feleslegét vákuumban eltávolítjuk, viszkózus, sárga olajat kapunk.

35 20 ml tömény kénsavoldat és 10 ml tömény salétromsavoldat elegyéhez – 10 °C-on hozzáadjuk a fent kapott sárga olaj 10 ml tömény kénsavval készült oldatát. A kapott elegyet gőzfürdőn 2 órán keresztül melegítjük.

40 A reakcióelegyet lehűtjük, majd jeges vízbe öntjük, és a kapott emulziót kloroformmal extraháljuk. Az egyesített, szerves fázisokat vízzel, majd sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban koncentrálnak. A maradékot 100 ml 1:12 térfogatarányú propanol-víz elegyben oldjuk. Az oldatot ezután 16 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldatot lehűtjük, majd vákuumban koncentrálnak, és a maradékot oszlop-kromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást metanol és kloroform elegyével végezzük.

50 2,64 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

12,92 (széles s, 1H),  
5,80 (széles t, 1H),  
4,82 (d, 2H),  
2,60 (t, 2H),  
1,61 (kvintett, 2H),  
1,25 (szextett, 2H),  
0,84 (t, 3H).

60 (B) *1-{{2'-(terc-butoxi-karbonil)-bifenil-4-il}-metil}-2-butil-5-(hidroximetil)-4-nitroimidazol előállítása*

2,64 g 2-butyl-4(5)-(hidroxi-metil)-5(4)-nitroimidazolból és 5,55 g (terc-butyl)-4'-(bróm-metil)-bifenil-2-karboxiláttól kiindulva, a 82(C) példában leírtak szerint eljárva 2,05 g cím szerinti vegyületet állítunk elő.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,79 (d, 1H),  
7,45 (m, 2H),  
7,33 (d, 1H),  
7,28 (d, 1H),  
7,03 (d, 2H),  
5,34 (s, 2H),  
4,87 (s, 2H),  
2,81 (széles s, 1H),  
2,67 (t, 2H),  
1,73 (kvintett, 2H),  
1,37 (szextett, 2H),  
1,27 (s, 9H),  
0,90 (t, 3H).

(C) 1-[(2'-Karboxi-bifenil-4-il)-metil]-2-butyl-5-(hidroxi-metil)-4-nitroimidazol előállítása

1,98 g 1-[[2'-(terc-butoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil]-2-butyl-5-(hidroxi-metil)-4-nitroimidazol, 20 ml trifluor-ecetsav és 20 ml metilén-klorid oldatát 25 °C-on, 1 órán keresztül keverjük. Ezután az oldatot vízbe öntjük. A kapott elegy pH-ját 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal 3-ra állítjuk, majd kloroformmal extraháljuk az elegyet. A szerves fázisokat egyesítjük, sóoldattal mosuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban koncentrálnak. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást metanol és kloroform elegyével végezzük.

1,49 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 204–205,5 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

7,71 (d, 1H),  
7,56 (t, 1H),  
7,43 (t, 1H),  
7,32 (m, 3H),  
7,15 (d, 2H),  
7,15 (d, 2H),  
5,63 (széles s, 1H),  
5,42 (s, 2H),  
4,83 (s, 2H),  
2,54 (t, 2H),  
1,50 (kvintett, 2H),  
1,24 (szextett, 2H),  
0,76 (t, 3H).

#### 89. példa

(A) 1-[[2'-(terc-Butoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil]-2-butyl-4-jód-5-[(2-metoxi-etoxi)-metoxi-metil]-imidazol előállítása

5,56 ml 1,6 mol/l koncentrációjú hexános n-butyl-lítium-oldat és 80 ml tetrahydrofuran elegyéhez 0 °C-on 1,15 ml terc-butanolt csepegtetünk. A kapott oldathoz 3,28 g 1-[[2'-(terc-butoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil]-2-butyl-5-(hidroxi-metil)-4-jódimidazol, majd 1,15 ml 2-metoxi-etoxi-metil-kloridot adunk. A kapott oldatot 25 °C-on, 16 órán keresztül keverjük. Az ele-

gyet diethyl-éterrel hígítjuk, vízzel, majd sóoldattal mosuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak.

Oszlopkromatográfiás tisztítás után 2,61 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,78 (d, 1H),  
7,43 (m, 2H),  
7,28 (m, 3H),  
6,98 (d, 2H),  
5,26 (s, 2H),  
4,69 (s, 2H),  
4,45 (s, 2H),  
3,68 (m, 2H),  
3,57 (m, 2H),  
3,37 (s, 3H),  
2,58 (t, 2H),  
1,67 (kvintett, 2H),  
1,34 (szextett, 2H),  
1,26 (s, 9H),  
0,87 (t, 3H).

(B) 1-[[2'-(terc-Butoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil]-2-butyl-5-[(2-metoxi-etoxi)-metoxi-metil]-4-(trifluor-metil)-imidazol előállítása

22,4 g kadmiumpor 50 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához, 25 °C-on, cseppenként 8,60 ml bróm-klór-difluor-metánt adunk. A kapott elegyet 25 °C-on, 2 órán keresztül keverjük, majd közepes pórusméretű Schlenk-tölcséren nitrogéngáznyomás alatt szűrjük. A trifluor-metil-kadmium-reagenst sötétbarna oldat formájában kapjuk.

15 ml fenti oldat és 20 ml hexametil-foszforsav-triamid elegyéhez 0 °C-on, 2,10 g réz(I)-bromidot, majd 5 ml dimetil-formamidban 2,61 g 1-[[2'-(terc-butoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil]-2-butyl-4-jód-5-[(2-metoxi-etoxi)-metoxi-metil]-imidazol adunk. A reakcióelegyet 70–75 °C-on, 6 órán keresztül keverjük. Az elegyet lehűtjük, majd vízzel hígítjuk, és metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel, majd sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát elegyével végezzük.

2,30 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,79 (d, 1H),  
7,46 (m, 2H),  
7,28 (m, 3H),  
7,00 (d, 2H),  
5,28 (s, 2H),  
4,71 (s, 2H),  
4,58 (s, 2H),  
3,66 (m, 2H),  
3,54 (m, 2H),  
3,38 (s, 3H),  
2,62 (t, 2H),  
1,70 (kvintett, 2H),  
1,36 (szextett, 2H),  
1,27 (s, 9H),  
0,88 (t, 3H).



(C) *1-[(2'-Karboxi-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-5-(hidroxil)-4-(trifluor-metil)-imidazol előállítása*

2,30 g 1- $\{[2'$ -(terc-butoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil $\}$ -2-butil-5- $\{[(2$ -metoxi-etoxi)-metoxi-metil]-4-(trifluor-metil)-imidazol 200 ml 1,5 mol/l koncentrációjú, vizes tetraluor-bórsav/acetonitril-oldattal készült oldatát 25 °C-on, 18 órán keresztül keverjük, majd az elegyet vízbe öntjük. A kapott vizes oldat pH-ját telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal 3-ra állítjuk, majd az elegyet kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, koncentrálnak, és oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást metanol és kloroform elegyével végezzük.

1,38 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 198–199,5 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

7,75 (d, 1H),  
7,54 (t, 1H),  
7,43 (t, 1H),  
7,32 (m, 3H),  
7,10 (d, 2H),  
5,36 (s, 2H),  
4,51 (s, 2H),  
2,56 (t, 2H),  
1,56 (kvintett, 2H),  
1,30 (szextett, 2H),  
0,83 (t, 3H).

90. példa

(A) *4-(Azido-metil)-2'-(metoxi-karbonil)-bifenil előállítása*

150 g (0,49 mol 4-(bróm-metil-2'-(metoxi-karbonil)-bifenil 500 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült oldatához keverés közben 80 g (1,23 mol, 2,5 ekvivalens) nátrium-azidot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten, egy éjszakán keresztül (körülbelül 18 óra) keverjük, szűrjük, és a szűrletet 500 ml etil-acetát és 500 ml víz között megosztjuk. A szerves fázist még kétszer vízzel és egyszer telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak.

111,3 g (85%) cím szerinti vegyületet kapunk sárga olaj formájában, amelyet a következő reakciólépésben további tisztítás nélkül használunk fel.

NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>, TMS)  $\delta$ :

7,9–7,1 (m, 8H),  
4,35 (s, 2H),  
3,55 (s, 3H).

IR-spektrum  $\nu_{\max}$ : 2487 cm<sup>-1</sup>.

(B) *4-(Amino-metil)-2'-(metoxi-karbonil)-bifenil-hidrogén-klorid előállítása*

A 90(A) példa szerint előállított azidovegyületet 5 liter metanolban oldjuk. Az oldatot három egyenlő térfogatra osztjuk, és 500 ml-es Parr-készülékekbe helyezük. Minden egyes lombikba 6,7 g 5% fémet tartalmazó, szénhordozós palládiumkatalizátort mérünk. (Vigyázat! Piroforos! Nitrogénatmoszférában adagoljuk!). A lombikokat Parr-hidrogénező készülékben 2,75  $\times$  10<sup>5</sup>–3,45  $\times$  10<sup>5</sup> Pa hidrogéngáznyomáson, 4–5 órán keresztül rázatjuk (a reakcióidő hosszabb is lehet, egy éjszakán keresztüli hidrogénezés is elfogadható). Az elegyet Celite-ágyon átszivatva szűrjük, és a szűrletet koncentrálnak.

88 g viszkózus, sárga maradékot kapunk, amelyet 500 ml etil-acetátban oldunk, és keverés közben hozzáadunk annyi 100–150 ml vízmentes hidrogén-kloriddal telített etil-acetát-oldatot, amennyivel tökéletes csapadékleválasztást érünk el. A kapott amin-hidrogén-kloridot leszivatjuk, etil-acetáttal és hexánnal mossuk, és vákuumban szárítjuk.

48,5 g (40%-os összhozam a bromidvegyületből számítva) cím szerinti vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 204–208 °C.

NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD; TMS)  $\delta$ :

7,9–7,25 (m, 8H),  
4,2 (s, 2H),  
4,1–3,8 (széles, 3H; eltolódás D<sub>2</sub>O-ban),  
3,6 (s, 3H).

Nagy felbontású tömegspektrum a C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> összegképlet (szabad bázis) alapján:

számított: M/Z 241,1103;

talált: M/Z 241,1045.

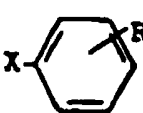

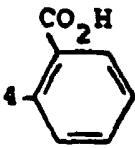
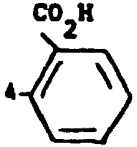
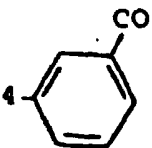
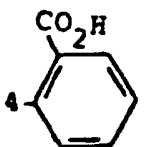
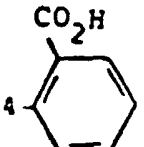
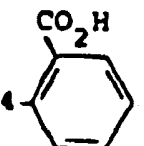
(C) *1-[(2'-Karboxi-bifenil-4-il)-metil]-2-(propil-tio)-5-(hidroxil)-metil)-imidazol előállítása*

Metil-4'-(amino-metil)-bifenil-2-karboxiláttól kiindulva a 72(A) és 72(B); és a 85(E) példákban leírtak szerint eljárva cím szerinti vegyületet állítunk elő, olvadáspontja 194–195 °C.

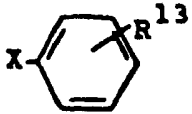
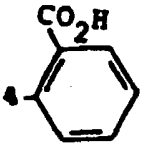
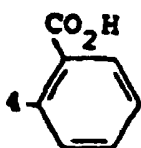
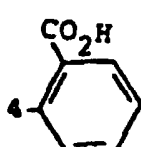
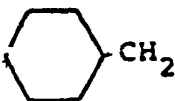
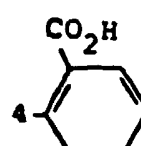
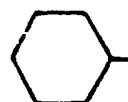
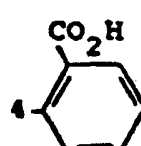
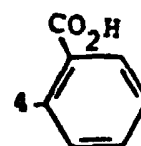
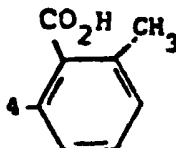
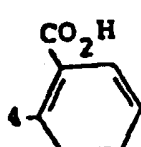
91–122. példák

A 82–89. példákban leírtak szerint, vagy a korábbiakban ismertetett eljárásokkal állítjuk elő a 11. táblázatban összefoglalt (VI) általános képletű 4-bifenil-metil-származékokat.


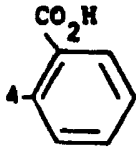
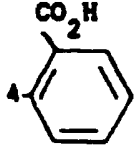
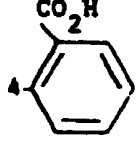
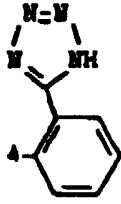
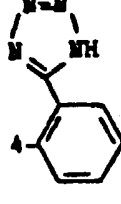
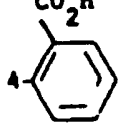
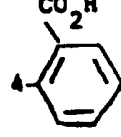
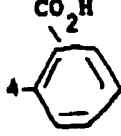
11. táblázat  
(VI) általános képletű vegyületek fizikai állandói

Példa száma	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>		Olvadáspont ( °C )
91.	n-butyl	Cl	CH <sub>2</sub> OH		(amorf, szilárd) <sup>f</sup>
92.	n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> OH		168-169,5
93.	n-butyl	CH <sub>2</sub> OH	Cl		197-198
94.	n-butyl	H	-CH <sub>2</sub> OH		154-155
95.	n-butyl	H	-CH <sub>2</sub> OH		(amorf, szilárd) <sup>a</sup>
96.	n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>		166,5-169,0
97.	n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		156-158

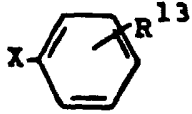
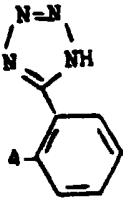
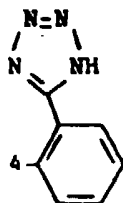
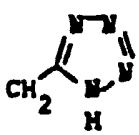
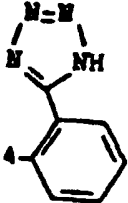
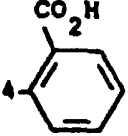
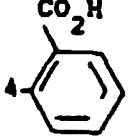

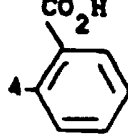
## 11. táblázat (folytatás)

Példa száma	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>		Olvadáspont ( °C )
98.	n-butil	Br	-CH <sub>2</sub> OH		175-178
99.	n-butil	F	-CH <sub>2</sub> OH		
100.	n-butil	I	-CH <sub>2</sub> OH		165 (bomlás közben)
101.		Cl	-CH <sub>2</sub> OH		
102.		Cl	-CH <sub>2</sub> OH		
103.	n-butil	-CH <sub>2</sub> OH	I		205 (bomlás közben)
104.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OH		185-186
105.	etil	Cl	-CH <sub>2</sub> OH		153-156


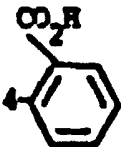


11. táblázat (folytatás)

Példa száma	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>		Olvadáspont ( °C )
106.	n-propil	Cl	-CH <sub>2</sub> OH		198-200
107.	n-pentil	Cl	-CH <sub>2</sub> OH		(amorf, szilárd) <sup>b</sup>
108.	n-hexil	Cl	-CH <sub>2</sub> OH		84-88
109.	n-propil	Cl	-CH <sub>2</sub> OH		(amorf, szilárd) <sup>c</sup>
110.	n-propil	Cl	-CHO		(amorf, szilárd) <sup>d</sup>
111.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H		221-222
112.	n-butil	Cl	-CH(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> H		118-120
113.	n-butil	-CH <sub>2</sub> OH	-NO <sub>2</sub>		154-157

11. táblázat (folytatás)

Példa száma	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>		Olvadáspont ( °C )
114.	n-butil	-CH <sub>2</sub> OH	Cl		(fehér por) <sup>e</sup>
115.	n-butil	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> OH		
116.	n-butil	Cl			
117.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>		157-159
118.	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> S-	H	-CH <sub>2</sub> OH		190-191
119.	 -CH <sub>2</sub> S-	H	-CH <sub>2</sub> OH		194,5-195,5

11. táblázat (folytatás)

Példa száma	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>		Olvadáspont ( °C )	
120.	n-propil	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH		229-230,5	
121.	n-butyl		Br	CH <sub>2</sub> OH		(amorf, szilárd) <sup>g</sup>
122.	n-propil		CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH		(amorf, szilárd) <sup>h</sup>

a) NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

7,69 (dd, 1H),  
 7,54 (t d-je, 1H),  
 7,43 (t d-je, 1H),  
 7,33 (d, 1H),  
 7,16 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),  
 6,76 (s, 1H),  
 5,24 (s, 2H),  
 4,34 (s, 2H),  
 2,50 (t, 2H),  
 1,49 (kvintett, 2H),  
 1,25 (szextett, 2H),  
 0,80 (t, 3H).

b) NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

7,70 (d, 1H),  
 7,55 (t, 1H),  
 7,42 (t, 1H),  
 7,28 (m, 3H),  
 7,10 (d, 2H),  
 5,28 (s, 2H),  
 4,34 (s, 2H),  
 2,49 (t, 2H),  
 1,29 (m, 2H),  
 1,18 (m, 4H),  
 0,79 (t, 3H).

c) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ:

7,82-6,93 (m, 8H),  
 5,21 (s, 2H),  
 4,47 (s, 2H),  
 2,55 (t, 2H, J=7,5 Hz),  
 1,70-1,59 (m, 2H),  
 0,92 (t, 3H, J=7,5 Hz).

d) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

30 9,65 (s, 1H),  
 7,95-6,96 (m, 8H),  
 5,51 (s, 2H),  
 2,59 (t, 2H, J=7,5 Hz),  
 1,70-1,63 (m, 2H),  
 35 0,92 (t, 3H, J=7,5 Hz).

e) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,76 (d, 1H, J=7 Hz),  
 7,57 (t, 1H, J=7 Hz),  
 7,49 (t, 1H, J=7 Hz),  
 40 7,40 (d, 1H, J=7 Hz),  
 7,02 (d, 2H, J=8 Hz),  
 6,81 (d, 2H, J=8 Hz),  
 5,03 (s, 2H),  
 4,28 (s, 2H),  
 45 2,46 (t, 2H, J=7 Hz),  
 1,47 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
 1,17 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
 0,73 (t, 3H, J=7 Hz).

f) NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

50 7,68-7,47 (m, 4H, 7,02 A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),  
 5,43 (széles s, 1H),  
 5,27 (s, 2H),  
 4,44 (s, 2H),  
 2,47 (t, 2H),  
 55 1,47 (kvintett, 2H),  
 1,22 (szextett, 2H),  
 0,77 (t, 3H).

g) NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

60 7,71-7,50 (m, 4H),  
 7,04 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),

5,26 (s, 2H),  
4,32 (s, 2H),  
2,46 (t, 2H),  
1,45 (kvintett, 1H),  
1,24 (szextett, 2H),  
0,81 (t, 3H).

h) NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

16,25 (széles s, 1H),  
7,27–7,50 (m, 4H),  
7,05 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),  
5,44 (széles s, 1H),  
5,30 (s, 2H),  
4,46 (s, 2H),  
2,47 (t, 2H),  
1,52 (szextett, 2H),  
0,83 (t, 3H).

#### 123. példa

##### 1-[(2'-Karboxi-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-imidazol-5-karbaldehid előállítás

1,46 g 1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol és 7,30 g aktivált mangán-dioxid elegyét 40 ml tetrahidrofuránban, 25 °C-on, 5 napon keresztül keverjük. Az elegyet Celite-ágyon keresztül szűrjük, és a szűrletet vákuumban koncentrálnak. A maradékot szilikagélen, oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 2–10% metanolt tartalmazó kloroformmal végezzük, majd az anyagot etil-acetátból átkristályosítjuk.

0,71 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 154–158 °C (bomlás közben).

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

12,85 (széles s, 1H),  
9,77 (s, 1H),  
7,77 (d, 1H),  
7,62 (t, 1H),  
7,50 (t, 1H),  
7,40 (d, 1H),  
7,26 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),  
5,67 (s, 2H),  
2,70 (t, 2H),  
1,56 (kvintett, 2H),  
1,28 (szextett, 2H),  
0,83 (t, 3H).

#### 124. példa

##### Metil-1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-imidazol-5-karboxilát előállítás

1,45 g 1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-imidazol-5-karbaldehid és 0,91 g nátrium-cianid 20 ml metanollal készült elegyéhez 25 °C-on 0,32 ml ecetsavat, majd 7,25 g mangán-dioxidot adunk. A kapott elegyet 25 °C-on, 40 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet Celite-ágyon átszűrjük, és a szűrletet vízzel hígítjuk. A vizes oldatot hidrogén-kloriddal pH=3-ra állítjuk, és az oldatot metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A nyersterméket dietil-éterből átkristályosítjuk.

0,90 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 154–155 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

12,75 (széles s, 1H),  
5 7,73 (d, 1H),  
7,58 (t, 1H),  
7,46 (t, 1H),  
7,34 (m, 3H),  
7,07 (d, 2H),  
10 5,63 (s, 2H),  
3,78 (s, 3H),  
2,67 (t, 2H),  
1,56 (kvintett, 2H),  
1,29 (szextett, 2H),  
15 0,83 (t, 3H).

#### 125. példa

##### 1-[(2'-Karboxi-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-imidazol-5-karboxamid előállítás

20 40 ml izopropanolba az oldat telítéséig vízmentes ammóniát buborékolatunk. A kapott oldathoz 25 °C-on 0,49 g porított nátrium-cianidot, majd 0,80 g 1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-imidazol-5-karbaldehidet és végül 3,48 g mangán-dioxidot adunk.  
25 A reakcióelegyet 25 °C-on, 65 órán keresztül keverjük, majd Celite-ágyon átszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot vízben oldjuk, a vizes oldat pH-ját hidrogén-kloriddal 3-ra állítjuk, majd metilén-kloriddal extraháljuk az oldatot. Az egyesített szerves fázisokat sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A maradékot szilikagélen, oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 0–10% izopropanolt tartalmazó kloroformmal végezzük.

35 0,22 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 200–202 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

12,74 (széles s, 1H),  
7,71 (d, 2H),  
40 7,56 (t, 1H),  
7,48–7,30 (m, 6H),  
7,09 (s, 2H),  
5,57 (s, 2H),  
2,59 (t, 2H),  
45 1,51 (kvintett, 2H),  
1,26 (szextett, 2H),  
0,80 (s, 3H).

#### 126. példa

50 (A) 1-[(2'-(Metoxi-karbonil)-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-imidazol-5-karbaldehid előállítás

2,06 g 1-[(2'-(Metoxi-karbonil)-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol és 3,08 g aktivált mangán-dioxid elegyét 20 ml metilén-kloridban, 25 °C-on, 40 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet Celite-ágyon átszűrjük, és a szűrletet vákuumban koncentrálnak. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást etil-acetát és benzol elegyével végezzük.

60 1,15 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 9,76 (s, 1H),
- 7,83 (dd, 1H),
- 7,52 (d t-je, 1H),
- 7,40 (d t-je, 1H),
- 7,31 (dd, 1H),
- 7,17 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),
- 5,58 (s, 2H),
- 3,63 (s, 3H),
- 2,67 (t, 2H),
- 1,70 (kvintett, 2H),
- 1,38 (szextett, 2H),
- 0,90 (t, 3H).

(B) 1-{{2'-(Metoxi-karbonil)-bifenil-4-il}-metil}-2-(1-bróm-butil)-4-klór-imidazol-5-karbaldehid előállítás

1,12 g 1-{{2'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il}-metil}-2-butyl-4-klór-imidazol-5-karbaldehid és 0,49 g N-bróm-szukcinimid elegyét 40 ml szén-tetrakloridban 0,5 órán keresztül pirexszűrővel ellátott UV-lámpával besugározzuk. A reakcióelegyet szűrjük, és a szűrletet vákuumban koncentrálnak. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást etil-acetát és benzol elegyével végezzük.

0,54 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 9,87 (s, 1H),
- 7,86 (d, 1H),
- 7,54 (t, 1H),
- 7,46 (t, 1H),
- 7,30 (m, 3H),
- 7,11 (d, 2H),
- 6,16 (d, 1H),
- 5,32 (d, 1H),
- 4,79 (t, 1H),
- 3,65 (s, 3H),
- 2,32 (m, 2H),
- 1,34 (szextett, 2H),
- 0,83 (t, 3H).

(C) 1-{{2'-(Metoxi-karbonil)-bifenil-4-il}-metil}-2-(1-transz-butenil)-4-klór-imidazol-5-karbaldehid előállítás

0,54 g 1-{{2'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il}-metil}-2-(1-bróm-butyl)-4-klór-imidazol-5-karbaldehid és 0,33 ml 1,8-diaza-biciklo[4.5.0]undec-7-én elegyét 10 ml tetrahidrofuránban, 25 °C-on, 18 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet dietil-éterrel hígítjuk, híg só-savoldattal, vízzel, majd sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban koncentrálnak. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást etil-acetát és benzol elegyével végezzük.

0,26 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 9,75 (s, 1H),
- 7,82 (d, 1H),
- 7,51 (t, 1H),
- 7,40 (t, 1H),
- 7,33–7,07 (m, 6H),
- 6,27 (d, 1H),

- 5,62 (s, 2H),
- 3,62 (s, 3H),
- 2,30 (kvintett, 2H),
- 1,09 (t, 3H).

5 (D) 1-{{2'-(Metoxi-karbonil)-bifenil-4-il}-metil}-2-(1-transz-butenil)-4-klór-5-(hidroximetil)-imidazol előállítás

0,26 g 1-{{2'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il}-metil}-2-(1-transz-butenil)-4-klór-imidazol-5-karbaldehid 10 ml metanollal készült oldatához 0 °C-on, 0,5 óra alatt, részletekben 0,24 g nátrium-bór-hidridet adunk. A reakcióelegyet további 0,5 órán keresztül 0 °C-on keverjük, majd 10%-os, vizes nátrium-hidroxid-oldatba öntjük. A kapott elegyet etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban koncentrálnak. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást etil-acetát és benzol elegyével végezzük.

0,23 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 7,84 (d, 1H),
- 7,53 (t, 1H),
- 7,40 (t, 1H),
- 7,29 (m, 3H),
- 7,08 (d, 2H),
- 6,86 (t d-je, 1H),
- 6,17 (d, 1H),
- 5,30 (s, 2H),
- 4,54 (széles s, 2H),
- 3,63 (s, 3H),
- 2,23 (kvintett, 2H),
- 1,04 (t, 3H).

(E) 1-{{2'-(Karboxi)-bifenil-4-il}-metil}-2-(1-transz-butenil)-4-klór-5-(hidroximetil)-imidazol előállítás

0,23 g 1-{{2'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il}-metil}-2-(1-transz-butenil)-4-klór-5-(hidroximetil)-imidazolból kiindulva a 82(E) példában leírtak szerint eljárva 0,16 g cím szerinti vegyületet állítunk elő, olvadáspontja 198,5–199,5 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

- 7,71 (d, 1H),
- 7,56 (t, 1H),
- 7,44 (t, 1H),
- 7,32 (m, 3H),
- 7,11 (d, 2H),
- 6,62 (t d-je, 1H),
- 6,39 (d, 1H),
- 5,38 (s, 2H),
- 5,33 (széles s, 1H),
- 4,35 (széles s, 2H),
- 2,18 (kvintett, 2H),
- 0,99 (t, 3H).

55 127. példa

1-{{2'-(Karboxi)-bifenil-4-il}-metil}-2-(1-transz-butenil)-4-klór-imidazol-5-karbaldehid előállítás

0,50 g 1-{{2'-(karboxi)-bifenil-4-il}-metil}-2-(1-transz-butenil)-4-klór-5-(hidroximetil)-imidazolból és 2,50 g mangán-dioxidból kiindulva, a 123. példában leírtak sze-



rint eljárva 0,24 g cím szerinti vegyületet állítunk elő, olvadáspontja 164–166 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

12,79 (széles s, 1H),

9,70 (s, 1H),

7,72 (d, 1H),

7,57 (t, 1H),

7,46 (t, 1H),

7,33 (m, 3H),

7,15 (d, 2H),

7,01 (t d-je, 1H),

6,65 (d, 1H),

5,71 (s, 2H),

2,28 (kvintett, 2H),


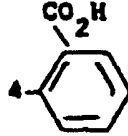
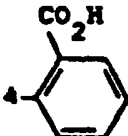
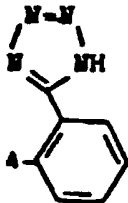
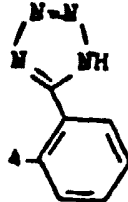
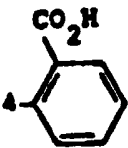
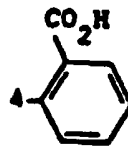
1,04 (t, 3H).

5


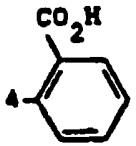
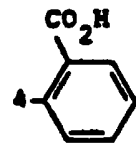
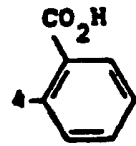
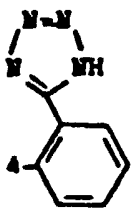
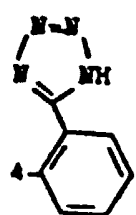
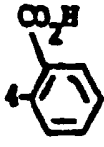
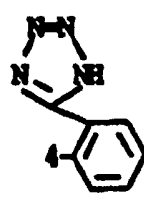
128–144. példák

A 125–129. példákban leírtak szerint eljárva, vagy a korábban ismertetett módon állítjuk elő a 12. táblázatban összefoglalt (VI) általános képletű vegyületeket.


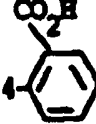
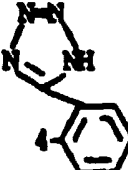
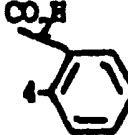

12. táblázat  
(VI) általános képletű vegyületek fizikai állandói

Példa száma	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>		Olvadáspont (°C)
128.	n-butil	H	-CHO		(amorf, szilárd) <sup>a</sup>
129.	n-butil	CF <sub>3</sub>	-CHO		132–134
130.	n-butil	Cl	-CHO		82,7
131.	n-butil	-CF <sub>3</sub>	-CHO		(amorf, szilárd) <sup>b</sup>
132.	n-butil	Cl	-CONHCH <sub>3</sub>		szilárd <sup>c</sup>
133.	n-butil	Cl	-CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		szilárd <sup>d</sup>

12. táblázat (folytatás)

Példa száma	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>		Olvadáspont ( °C )
134.	CH <sub>3</sub> CH=CH-	Cl	-CH <sub>2</sub> OH		
135.	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH-	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OH		217-219
136.	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH-	Cl	-CHO		
137.	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH-	Cl	-CH <sub>2</sub> OH		(amorf, szilárd) <sup>e</sup>
138.	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH-	Cl	-CHO		
139.	n-propil	CF <sub>3</sub>	CHO		(amorf, szilárd) <sup>f</sup>
140.	n-propil	CF <sub>3</sub>	CHO		(amorf, szilárd) <sup>h</sup>

12. táblázat (folytatás)

Példa száma	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>		Olvadáspont ( °C )
141.	n-butil	Br	CHO		169,5-171
142.	n-butil	Br	CHO		(amorf, szilárd) <sup>i</sup>
143.	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH-	CF <sub>3</sub>	CHO		134-135,5
144.	n-butil	CF <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		(amorf, szilárd) <sup>k</sup>

a) NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

12,76 (széles s, 1H),

9,67 (s, 1H),

7,93 (s, 1H),

7,71 (d, 1H),

7,55 (t, 1H),

7,43 (t, 1H),

7,30 (m, 3H),

7,06 (d, 2H),

5,63 (s, 2H),

2,67 (t, 2H),

2,57 (kvintett, 2H),

2,27 (szextett, 2H),

0,81 (t, 3H).

b) NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

9,87 (s, 1H),

7,67-7,47 (m, 4H),

45 7,01 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),

5,63 (s, 2H),

2,66 (t, 2H),

1,53 (kvintett, 2H),

1,25 (szextett, 2H),

0,78 (t, 3H).

50 c) NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

12,75 (széles s, 1H),

8,10 (széles kvartett, 1H),

7,72 (d, 1H),

7,57 (t, 1H),

55 7,45 (t, 1H),

7,32 (m, 3H),

7,10 (d, 2H),

5,51 (s, 2H),

2,75 (d, 3H),

60 2,58 (t, 2H),

- 1,52 (kvintett, 2H),  
1,27 (szextett, 2H),  
0,81 (t, 3H).
- d) NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:  
12,77 (széles s, 1H),  
7,73 (d, 1H),  
7,57 (t, 1H),  
7,45 (t, 1H),  
7,33 (m, 3H),  
7,09 (d, 2H),  
5,20 (széles s, 2H),  
2,83 (s, 3H),  
2,73 (t, 2H),  
2,66 (s, 3H),  
1,63 (kvintett, 2H),  
1,36 (szextett, 2H),  
0,89 (t, 3H).
- e) NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:  
7,51–7,71 (m, 4H),  
6,94–7,23 (m, 4H),  
6,53–6,76 (m, 1H),  
6,32 (d, 1H, J=7 Hz),  
5,34 (s, 2H),  
4,34 (s, 2H),  
2,10–2,30 (m, 2H),  
0,98 (t, 3H, J=7 Hz).
- f) NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:  
12,79 (széles s, 1H),  
9,95 (s, 1H),  
7,69 (d, 1H),  
7,57 (t, 1H),  
7,45 (t, 1H),  
7,35 (m, 3H),  
7,12 (d, 2H),  
5,72 (s, 2H),  
2,72 (t, 2H),  
1,64 (szextett, 2H),  
0,88 (t, 3H).
- h) NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:  
9,90 (s, 1H),  
7,72–7,50 (m, 4H),  
7,04 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),  
5,64 (s, 2H),  
2,66 (t, 2H),  
1,59 (szextett, 2H),  
0,84 (t, 3H).
- i) NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:  
9,57 (s, 1H),  
7,69–7,47 (m, 4H),  
7,01 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),  
5,56 (s, 2H),  
2,59 (t, 2H),  
1,50 (kvintett, 2H),  
1,24 (szextett, 2H),  
0,78 (t, 3H).
- k) NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:  
16,35 (széles s, 1H),  
7,73–7,51 (m, 4H),  
7,03 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),  
5,56 (s, 2H),

- 3,78 (s, 3H),  
2,67 (t, 2H),  
1,56 (kvintett, 2H),  
1,28 (szextett, 2H),  
0,83 (t, 3H).

145. példa

- (A) 1-[(2'-Amino-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-5-(metoxi-metil)-imidazol előállítás
- 10 4,40 g 1-[(2'-nitro-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-5-(metoxi-metil)-imidazol, 2,10 g vaspor, 4,25 ml jégecet és 200 ml metanol elegyét 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet lehűtjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot etil-acetátban oldjuk. A csapadék formájában kivált vassókat Celite-ágyon átszűrve eltávolítjuk, a kapott oldatot vízzel és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak. A maradékot szilikagélen oszlop-kromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 10–30% etil-acetátot tartalmazó benzollal végezzük.
- 15 2,95 g cím szerinti vegyületet kapunk.
- 20 NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:  
7,43 (d, 2H),  
25 7,19–7,04 (m, 4H),  
6,80 (m, 2H),  
5,19 (s, 2H),  
4,33 (s, 2H),  
3,70 (széles s, 1H),  
30 3,28 (s, 3H),  
2,59 (t, 2H),  
1,67 (kvintett, 2H),  
1,34 (szextett, 2H),  
0,87 (t, 3H).
- 35 (B) 1-[(2'-(Trifluor-metánszulfonamido)-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-5-(metoxi-metil)-imidazol előállítás
- 2,95 g 1-[(2'-amino-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-5-(metoxi-metil)-imidazol és 1,07 ml trietil-amin
- 40 30 ml metilén-kloriddal készült oldatához –78 °C-on, cseppenként 2,59 ml trifluor-metánszulfonsav-anhidridet adunk, olyan sebességgel, hogy a reakcióelegy hőmérséklete –50 °C alatt maradjon. A beadagolás befejezése után a reakcióelegyet lassan 25 °C-ra hagyjuk melegedni. Ekkor az elegyet híg, vizes ecetsav-oldatba öntjük. A kapott szuszpenziót néhány percen keresztül erőteljesen keverjük, majd metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített, szerves fázisokat vízzel és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A maradékot szilikagélen oszlop-kromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 20–50% etil-acetátot tartalmazó benzollal végezzük.
- 45 0,80 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 148–150 °C.
- 55 NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:  
7,60 (d, 1H),  
7,44–7,27 (m, 5H),  
7,07 (d, 2H),  
5,20 (s, 2H),  
60 4,29 (s, 2H),

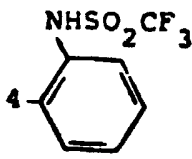
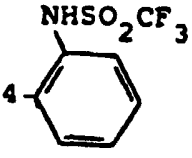
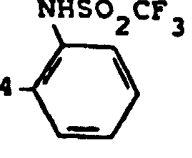
3,27 (s, 3H),  
2,57 (t, 2H),  
1,65 (kvintett, 2H),  
1,35 (szextett, 2H),  
0,88 (t, 3H).

146–148. példák

A 145. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a 13. táblázatban ismertetett (VII) általános képletű vegyületeket a megfelelő kiindulási anyagokból.

5

13. táblázat  
(III-a) általános képletű vegyületek fizikai állandói

Példa száma	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>1'</sup>	Olvadáspont ( °C )
146.	n-butil	H	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>		
147.	n-hexil	Cl	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>		
148.	n-butil	Cl	CH <sub>2</sub> OH		171–172

149. példa

(A) 2-Butil-1-[[2'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil]-4-klór-5-(klór-metil)-imidazol-hidrogén-klorid előállítás

A cím szerinti vegyületet 2-butil-1-[[2'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil]-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazolból állítjuk elő az 1(B) példában leírtak szerint eljárva, olvadáspontja 156,0–161,0 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,90 (d, 1H, J=7 Hz),

7,56 (t, 1H, J=7 Hz),

7,45 (t, 1H, J=7 Hz),

7,43–7,26 (m, 3H),

7,12 (d, 2H, J=8 Hz),

5,47 (s, 2H),

4,48 (s, 2H),

3,70 (s, 3H),

3,14 (t, 2H, J=7 Hz),

1,80 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),

1,44 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),

0,92 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl összegképlet alapján:

számított: C=59,05%, H=5,39%, N=5,99%;

talált: C=58,80%, H=5,48%, N=5,69%.

Tömeg a C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> összegképlet alapján:

számított: 430,1215;

talált: 430,1215.

(B) 5-(Azido-metil)-2-butil-1-[[2-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil]-4-klór-imidazol előállítás

3,31 g (7,67 mmol, 1 ekvivalens) 2-butil-1-[[2'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil]-4-klór-5-(klór-metil)-imidazol-hidrogén-klorid, 1,50 g (23,0 mmol, 3 ekvivalens) nátrium-azid és 100 ml dimetil-szulfoxid elegyét egy éjszakán keresztül keverjük. A reakcióelegyhez ezután 500 ml vizet adunk, és a vizes elegyet háromszor 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak.

50 3,48 g cím szerinti vegyületet kapunk, olaj formájában.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,85 (d, 1H, J=7 Hz),

7,54 (t, 1H, J=7 Hz),

55 7,40 (t, 1H, J=7 Hz),

7,28 (d, 2H, J=8 Hz),

7,00 (d, 2H, J=8 Hz),

5,20 (s, 2H),

4,23 (s, 2H),

60 3,67 (s, 3H),

2,63 (t, 2H, J=7 Hz),  
 1,73 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
 1,39 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
 0,91 (t, 3H, J=7 Hz).  
 Tömeg a  $C_{23}H_{24}ClN_5O_2$  összegképlet alapján:  
 számított: 438,1697;  
 talált: 438,1669.

(C) 5-(Amino-metil)-2-butil-1-{{2'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il}-metil}-4-klór-imidazol előállítás

3,48 g 5-(azido-metil)-2-butil-1-{{2'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il}-metil}-4-klór-imidazol 100 ml metanolban, 0,5 g 10% fém-tartalmazó, szénhordozós palládiumkatalizátor felett,  $9,8 \times 10^4$  Pa nyomáson, 1 órán keresztül hidrogénezünk. A katalizátort ezután Celite-ágyon átszűrve eltávolítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk.

2,80 g cím szerinti vegyületet kapunk, olaj formájában.

NMR-spektrum (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :

7,84 (d, 1H, J=7 Hz),  
 7,52 (t, 1H, J=7 Hz),  
 7,40 (t, 1H, J=7 Hz),  
 7,30 (d, 1H, J=7 Hz),  
 7,26 (d, 2H, J=8 Hz),  
 7,02 (d, 2H, J=8 Hz),  
 5,27 (s, 2H),  
 3,74 (s, 2H),  
 3,65 (s, 3H),  
 2,60 (t, 2H, J=7 Hz),  
 1,67 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
 1,36 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
 0,86 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a  $C_{23}H_{26}ClN_3O_5 \cdot 0,5$  (dimetil-szulfoxid) összegképlet alapján:

számított: C=63,91%, H=6,48%, N=9,32%;  
 talált: C=63,78%, H=6,30%, N=9,14%.

(D) 5-(Amino-metil)-2-butil-1-{{2'-karboxi-bifenil-4-il}-metil}-4-klór-imidazol előállítás

1,64 g (3,98 mmol, 1 ekvivalens) 5-(amino-metil)-2-butil-1-{{2'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il}-metil}-4-klór-imidazol, 11,96 ml (5,98 mmol, 1,5 ekvivalens) 0,5 n metanolos kálium-hidroxid-oldat, 1,0 ml víz és 20 ml metanol elegyét nitrogénatmoszférában, egy éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldatot ezután 1 n sósavoldattal semlegesítjük, és az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot dimetil-formamidban felvesszük, és a sókat leszűrjük. A dimetil-formamidot ezután vákuumban eltávolítjuk.

1,76 g cím szerinti vegyületet kapunk, üveges, szilárd anyagként.

NMR-spektrum (200 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ :

7,50 (d, 1H, J=7 Hz),  
 7,40–7,18 (m, 5H),  
 6,92 (d, 2H, J=8 Hz),  
 6,50 (széles m, 3H),  
 5,26 (s, 2H),  
 3,60 (s, 2H),  
 2,55 (t, 2H, J=7 Hz),  
 1,51 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
 1,27 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
 0,81 (t, 3H, J=7 Hz).

(E) 2-Butil-1-{{2'-karboxi-bifenil-4-il}-metil}-4-klór-5-(etoxi-karbonil-amino-metil)-imidazol előállítás

A cím szerinti vegyületet 5-(amino-metil)-2-butil-1-{{2'-karboxi-bifenil-4-il}-metil}-4-klór-imidazolból állítjuk elő a 212(B) példa szerinti Schotten-Baumann-féle eljárással, olvadáspontja 144,0–147,0 °C.

20 NMR-spektrum (200 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ :

12,74 (s, 1H),  
 7,73 (d, 1H, J=7 Hz),  
 7,63–7,27 (m, 5H),  
 7,03 (d, 2H, J=10 Hz),  
 5,27 (s, 2H),  
 4,60 (széles d, 2H, J=7 Hz),  
 3,90 (q, 2H, J=7 Hz),  
 3,34 (s, 2H),  
 2,47 (t, 2H, J=7 Hz),  
 1,48 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
 1,24 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
 1,06 (t, 3H, J=7 Hz),  
 0,78 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a  $C_{25}H_{28}ClN_3O_4 \cdot 0,33H_2O$  összegképlet alapján:

számított: C=63,17% H=6,06%, N=8,83%;  
 talált: C=63,30%, H=6,35%, N=8,44%.

150–160. példák

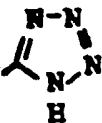
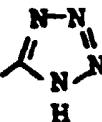
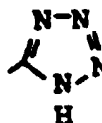
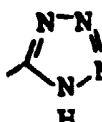
A 149(D) és 149(E) példában leírtak szerint eljárva (a reakciólépések sorrendjét felcserélhetjük), azaz a (C) lépésben kapott amino-észtert klór-formiáttal reagáltatva Schotten-Baumann-féle feltételek között, majd kívánt esetben az észtert hidrolizálva állítjuk elő a megfelelő klór-formiátok alkalmazásával a 14. táblázatban összefoglalt (VIII) általános képletű vegyületeket.

#### 14. táblázat

(VIII) általános képletű vegyületek fizikai állandói

Példa száma	$R^6$	$R^7$	R	$R^{13}$	Olvadáspont (°C)
150.	n-butil	Cl	$C_6H_5-$	$-CO_2H$	198,0–200,0
151.	n-butil	Cl	$-CH_3$	$-CO_2H$	151,0–155,0

14. táblázat (folytatás)

Példa száma	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R	R <sup>13</sup>	Olvadáspont ( °C )
152.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> H	115,5-117,0
153.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CO <sub>2</sub> H	135,5-138,0
154.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> H	123,0-125,0
155.	n-butil	Cl	1-adamantil	-CO <sub>2</sub> H	170,0-172,0
156.	n-propil	Cl	-CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> H	
157.	n-butil	Cl	-CH <sub>3</sub>		202,0-204,5
158.	n-butil	Cl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		
159.	n-propil	Cl	-CH <sub>3</sub>		
160.	n-propil	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		

161-165. példák  
2-Butil-1-{{2'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il}-metil}-5-klór-4-(hidroxi-metil)-imidazolból kiindulva a

148. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a 15. táblázatban összefoglalt (IX) általános képletű vegyületeket.

15. táblázat  
(IX) általános képletű vegyületek fizikai állandói

Példa	R <sup>6</sup>	R <sup>8</sup>	R	R <sup>13</sup>	Olvadáspont (°C)
161.	n-butil	Cl	-CH <sub>3</sub>	-COOH	200-205
162.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-COOH	
163.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-COOH	166,5-169,5
164.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-COOH	
165.	n-butil	Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-COOH	

## 166. példa

(A) 2-Butil-1-[[2'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil]-4-klór-5-(1-naftil-amino-karbonil-amino-metil)-imidazol előállítás

1,00 g (2,4 mmol, 1 ekvivalens) 5-(amino-metil)-2-butil-1-[[2'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil]-4-klór-imidazol és 0,35 ml (2,4 mmol, 1 ekvivalens) 1-naftil-izocianát elegyét kloroformban, szobahőmérsékleten, 3 napon keresztül keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilikagélen gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével végzzük.

770 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér, üveges anyag formájában.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,83 (d, 3H, J=6 Hz),  
7,67 (d, 1H, J=6 Hz),  
7,56–7,18 (m, 9H),  
6,97 (d, 2H, J=7 Hz),  
6,74 (s, 1H),  
5,27 (s, 2H),  
4,74 (s, 1H),  
4,39 (t, 2H, J=7 Hz),  
3,58 (s, 3H),  
2,60 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,43–1,21 (m, 4H),  
0,85 (t, 3H, J=7 Hz).

(B) 2-Butil-1-[[2'-(karboxi-bifenil-4-il)-metil]-4-klór-5-(1-naftil-amino-karbonil-amino-metil)-imidazol előállítás

2-Butil-1-[[2'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil]-4-klór-5-(1-naftil-amino-karbonil-amino-metil)-imidazol a 148(D) példában leírtak szerint hidrolizálunk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk.

380 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér, kristályos formában, olvadáspontja 169–175 °C.

10 NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8,45 (s, 1H),  
8,05–7,03 (m, 15H),  
6,97 (s, 1H),  
5,34 (s, 2H),  
15 4,30 (d, 2H, J=5 Hz),  
2,52 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,48 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,21 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,85 (t, 3H, J=7 Hz).

20 Elemanalízis-eredmények a C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·0,5H<sub>2</sub>O összegképlet alapján:



számított: C=68,77%, H=5,60%, N=9,70%;  
talált: C=68,88%, H=5,67%, N=9,70%.

25 167–173. példák

A 166. példában leírtak szerint eljárva, a megfelelő izocianátokból kiindulva állítjuk elő a 16. táblázatban összefoglalt (X) általános képletű vegyületeket.

## 16. táblázat

(X) általános képletű vegyületek fizikai állandói

Példa száma	R <sup>6</sup>	R <sup>8</sup>	R	R <sup>13</sup>	Olvadáspont ( °C )
167.	n-Bu	Cl	-CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> H	187–193
168.	n-Bu	Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> H	
169.	n-Bu	Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CO H	
170.	n-Bu	Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> H	
171.	n-Bu	Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CO H	
172.	n-Bu	Cl		-CO <sub>2</sub> H	163–166
173.	n-Bu	Cl	1-adamantil		



## 174. példa

2-Butil-4-klór-5-(metoxi-metil)-1-[[2'-(tetrazol-5-il)-amino-karbonil]-bifenil-4-il]-metil]-imidazol előállítás

1,0 g 2-butil-1-[[2'-(karboxi-bifenil-4-il)-metil]-4-klór-5-(metoxi-metil)-imidazol először megfelelő savkloridra alakítunk, majd a 78(C) példában leírtak szerint 5-amino-tetrazollal kondenzáljuk. 0,87 g sárga, üveges anyagot kapunk, amelyet gyorskromatográfiás eljárással, szilikagélen tisztítunk, az eluálást 100% etil-acetáttal végezzük.

77,1 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 169–173 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

12,0 (széles s, 1H),  
7,73–7,30 (m, 6H),  
7,00 (d, 2H, J=7 Hz),  
5,18 (s, 2H),  
4,23 (s, 2H),  
2,55 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,63 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,31 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,84 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O összegképlet alapján:

számított: C=55,87%, H=5,86%;  
talált: C=56,01%, H=6,01%.

## 175. példa

(A) 2-Butil-4-klór-1-[[2'-(hidroxi-metil)-bifenil-4-il]-metil]-5-(metoxi-metil)-imidazol előállítás

5,62 g (13 mmol, 1 ekvivalens) 2-butil-1-[[2'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil]-4-klór-5-(metoxi-metil)-imidazol 50 ml tetrahydrofuranban oldunk, és lassan hozzáadunk 39,5 ml (39 mmol, 3 ekvivalens) 1 mol/l koncentrációjú tetrahydrofuranos lítium-alumínium-hidrid-oldatot. A kapott elegyet nitrogénatmoszférában 2 órán keresztül, visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd a Fieser és Fieser V. 1. kötet, 584. oldal irodalmi helyen leírtak szerint (Steinhardt-eljárás) feldolgozzuk.

4,68 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga olaj formájában, amely lassan kristályosodik.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,57 (széles d, 1H, J=7 Hz),  
7,47–7,20 (m, 5H),  
7,03 (d, 2H, J=9 Hz),  
5,18 (s, 2H),  
4,58 (s, 2H),  
4,32 (s, 2H),  
3,28 (s, 3H),  
2,60 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,67 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,35 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,86 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> összegképlet alapján:

számított: C=69,25%, H=6,82%, Cl=8,89%;  
talált: C=69,42%, H=6,87%, Cl=8,65%.

(B) 2-Butil-4-klór-1-[[2'-(ciano-metil)-bifenil-4-il]-metil]-5-(metoxi-metil)-imidazol előállítás

4,68 g 2-butil-4-klór-1-[[2'-(hidroxi-metil)-bifenil-4-il]-metil]-5-(metoxi-metil)-imidazol az 1(B) példában leírtak szerint eljárva alakítunk cím szerinti vegyületté. A reakcióelegy feldolgozásával 5,20 g barna olajat kapunk, amelyet tisztítás után használunk fel a következő reakciólépésben.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,54 (m, 1H),  
7,40 (m, 2H),  
7,28 (m, 3H),  
7,08 (d, 2H, J=10 Hz),  
5,23 (s, 2H),  
4,33 (s, 2H),  
3,63 (s, 2H),  
3,30 (s, 3H),  
2,60 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,70 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,37 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,90 (t, 3H, J=7 Hz).

20 Tömeg a C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O összegképlet alapján:

számított: 407,1764;  
talált: 407,1778.

(C) 2-Butil-4-klór-5-(metoxi-metil)-1-[[2'-(tetrazol-5-il)-metil]-bifenil-4-il]-metil]-imidazol előállítás

25 5,20 g 2-butil-4-klór-1-[[2'-(ciano-metil)-bifenil-4-il]-metil]-5-(metoxi-metil)-imidazol a 90(C) példában leírtak szerint eljárva, két nap alatt alakítunk cím szerinti tetrazolszármazékká. A reakcióelegyet feldolgozzuk, és a kapott anyagot szilikagélen gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyétől etil-acetát és izopropanol 1:1 térfogatarányú elegyéig változó gradienssel végezzük.

3,13 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 149,0–152,5 °C.

35 NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,37–7,15 (m, 6H),  
6,96 (d, 2H, J=9 Hz),  
5,18 (s, 2H),  
4,30 (s, 2H),  
4,24 (s, 2H),  
3,27 (s, 3H),  
2,57 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,56 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,28 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,77 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O összegképlet alapján:

számított: C=63,97%, H=6,03%, Cl=7,86%;  
talált: C=63,79%, H=6,04%, Cl=7,70%.

50

## 176. példa

2-Butil-1-[[2'-(karboxi-metil)-bifenil-4-il]-metil]-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol-diciklohexil-amin előállítás

55 2,60 g 2-butil-4-klór-1-[[2'-(ciano-metil)-bifenil-4-il]-metil]-5-(metoxi-metil)-imidazol és 50 ml 1:1 térfogatarányú tömény vizes sósavoldat-jégecet elegyét 6 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószereket vákuumban eltávolítjuk, és a maradékhoz 60 200 ml vizet adunk. A pH-t tömény ammónium-

hidroxid-oldattal 3-ra állítjuk, és a vizes elegyet háromszor 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott olajat gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 60:40 térfogatarányú etil-acetát-hexán → 100% izopropanol gradienssel végezzük.

1,07 g üvegszerű anyagot kapunk, amelyet acetonban oldunk, és hozzáadunk 1 ekvivalens diciklohexilamint. A kicsapódott gumszerű anyagot további aceton hozzáadásával (összesen 75 ml) újraoldjuk, majd az elegyet lehűtjük.

291 mg cím szerinti vegyületet kapunk, szilárd csapadék formájában, olvadáspontja 135,0–137,0 °C.

NMR-spektruma szerint az –OCH<sub>3</sub>-csoport hiányzik.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,43–7,13 (m, 6H),  
6,95 (d, 2H, J=8 Hz),  
5,20 (s, 2H),  
4,46 (s, 2H),  
3,45 (s, 2H),  
2,76 (m, 2H),  
2,60 (t, 2H, J=7 Hz),  
2,00–1,03 (m, 24H),  
0,87 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömeg a C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> összegképlet alapján:

számított: 412,1554;  
talált: 412,1554.

#### 177. példa

(A) 2-Butil-4-klór-1-[(2'-hidrazido-bifenil-4-il)-metil]-5-(metoxi-metil)-imidazol előállítás

2,00 g (4,7 mmol, 1 ekvivalens) 2-butil-1-[[2'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil]-4-klór-5-(metoxi-metil)-imidazol, 1,5 ml (46,8 mmol, 10 ekvivalens) hidrazin és 30 ml metanol elegyét 3 napon keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd 1,5 ml hidrazint adunk hozzá, és a reakcióelegyet további 1 napon keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyhez még 1,5 ml hidrazint adunk, és 1 napon keresztül visszafolyató hűtő alatt tovább forraljuk. A reakcióelegyből a hidrazint és metanolt vákuumban eltávolítjuk, a maradékot 200 ml etil-acetátban felvesszük, és háromszor 100 ml vízzel mossuk. A szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk.

1,37 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér, üveges anyag formájában.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,67–7,31 (m, 7H),  
7,40 (d, 2H, J=9 Hz),  
7,03 (d, 2H, J=9 Hz),  
7,56 (széles s, 1 Hz),  
5,17 (s, 2H),  
4,27 (s, 2H),  
3,25 (s, 3H),  
2,57 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,70 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,34 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,86 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> összegképlet alapján:

számított: C=64,70%, H=6,37%, N=13,12%;  
talált: C=64,47%, H=6,35%, N=12,85%.

5 (B) 2-Butil-4-klór-5-(metoxi-metil)-1-{4-[2-(trifluor-metil-szulfonil-hidrazido)-bifenil-4-il]-metil}-imidazol előállítás

0,42 ml (2,5 mmol, 1,5 ekvivalens) trifluor-metán-szulfonsav-anhidrid 2 ml metilén-kloriddal készült oldatát lassan becsepegtetjük 0,71 g (1,7 mmol, 1,0 ekvivalens) 2-butil-4-klór-1-[(2'-hidrazido-bifenil-4-il)-metil]-5-(metoxi-metil)-imidazol és 0,35 ml (2,5 mmol, 1,5 ekvivalens) trietil-amin 5 ml metilén-kloriddal készült, –78 °C-on kevert oldatába. Az oldatot –78 °C-on 1 órán keresztül keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az elegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten tartjuk, majd 100 ml vizet adunk hozzá, a pH-t 5-re állítjuk, és a vizes fázist háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilikagélen, gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével kezdjük, és 100% etil-acetáttal fejezzük be.

25 380 mg cím szerinti vegyületet kapunk, halványsárga üveg formájában.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,82–7,15 (m, 8H),  
6,94 (d, 2H, J=8 Hz),  
30 5,13 (s, 2H),  
4,25 (s, 2H),  
3,17 (s, 3H),  
2,53 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,69 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
35 1,27 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,81 (t, 3H, J=7 Hz).

Gyorsatom-bombázásos tömegspektrum szerint a tömeg a C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S összegképlet alapján:

számított: 559,15;  
talált: 559,12.

#### 178. példa

(A) 4'-Metil-bifenil-2-karbaldehid előállítás

20,00 g (88 mmol, 1 ekvivalens) metil-4'-metil-bifenil-2-karboxilátot 250 ml vízmentes toluolban oldunk, és az oldatot –78 °C-ra hűtjük. Az oldatba lassan, a hőmérsékletet –70 °C alatt tartva, 25 perc alatt 220 ml (220 mmol, 2,2 ekvivalens) 1,0 mol/l koncentrációjú toluolos diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot csepegtetünk. A beadagolás befejezése után az elegyet –78 °C-on, 15 percen keresztül keverjük, majd óvatosan hozzáadunk 10 ml metanolt. A gázfejlődés befejeződése után az elegyet 100 ml telített Rochelle-só-oldat és 600 ml víz elegyébe öntjük. Az elegyet addig keverjük vagy rázzuk, amíg extrahálható oldatot kapunk.

55 A fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist kétszer 200 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 16,7 g halványsárga olajat kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 7,56–7,16 (m, 8H),  
4,59 (s, 2H),  
2,40 (s, 3H),  
1,74 (s, 1H).

16,7 g (84 mmol, 1 ekvivalens) fenti olajat 100 ml metilén-kloridban oldunk, és 7,34 g (84 mmol, 1 ekvivalens) magnézium-dioxiddal keverve oxidáljuk. Az elegyet 1 napon keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd újabb 14,68 g (168 mmol, 2 ekvivalens) mangándioxidot adunk hozzá. A következő napon újabb 14,68 g mangán-dioxidot adunk az elegyhez, és 1 napon keresztül tovább keverjük, majd Celite-ágyon átszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A kapott olajat szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást hexán és etil-acetát 9:1 térfogatarányú elegyével végezzük. (A fenti oxidációt piri-dinium-klor-kromátot alkalmazva is elvégezhetjük.)

13,4 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga, opakolaj formájában.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 9,98 (s, 1H),  
8,01 (d, 1H, J=7 Hz),  
7,64 (t, 1H, J=7 Hz),  
7,53–7,38 (m, 2H),  
7,28–7,17 (m, 4H),  
2,43 (s, 3H).

Tömeg a C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O összegképlet alapján:

- számított: 196,0888;  
talált: 196,0881.

(B) 4'-Metil-2-(2-nitro-eten-1-il)-bifenil előállítás

13,21 g (67,3 mmol, 1,0 ekvivalens) 4'-metil-bifenil-2-karbaldehyd, 4,74 ml (87,5 mmol, 1,3 ekvivalens) nitro-metán, 2,07 g (26,0 mmol, 0,4 ekvivalens) ammónium-acetát és 30 ml jégcet elegyét 2 napon keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd hozzáadunk újabb 4,74 nitro-metánt és 2,07 ammónium-acetátot, és a reakcióelegyet 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt tovább forraljuk. Az elegyet ezután 300 ml jeges vízbe öntjük, és 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist háromszor 200 ml vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot kromatografálással tisztítjuk, az eluálást hexán és toluol 1:1 térfogatarányú elegyével végezzük.

1,22 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga olaj formájában, amely kristályosodik. A terméket metil-ciklohexánból átkristályosítva 8,47 g cím szerinti, sárga, kristályos anyagot kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 8,04 (d, 1H, J=13 Hz),  
7,69 (d, 1H, J=9 Hz),  
7,59–7,37 (m, 4H),  
7,50 (d, 1H, J=13 Hz),  
7,27 (d, 2H, J=7 Hz),  
7,19 (d, 2H, J=7 Hz),  
2,41 (s, 3H).

Elemanalízis-eredmények a C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> összegképlet alapján:

- számított: C=75,30%, H=5,48% N=5,85%;  
talált: C=75,32%, H=5,56%, N=5,58%.

(C) 4'-Metil-2-(1,2,3-triazol-4-il)-bifenil előállítása

6,58 g (27,5 mmol, 1 ekvivalens) 4'-metil-2-(2-nitro-eten-1-il)-bifenil, 5,40 g (82,3 mmol, 3 ekvivalens) nátrium-azid és a fentiek oldására elegendő mennyiségű dimetil-szulfoxid elegyét 4,5 órán át, szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez ezután 500 ml etil-acetátot adunk, és a szerves fázist háromszor 400 ml vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott 3,5 g narancsszínű, üveges anyagot 75:25 térfogatarányú hexán-etil-acetát eleggyel kromatografáljuk.

2,87 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga, üvegszerű anyag formájában.

15 NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 7,83 (m, 1H),  
7,51–7,32 (m, 3H),  
7,18 (d, 2H, J=8 Hz),  
7,13 (d, 2H, J=8 Hz),  
20 7,03 (s, 1H),  
2,38 (s, 3H).

Tömeg a C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> összegképlet alapján:

- számított: 235,1110;  
talált: 235,1111.

25 (D) 4'-Metil-2-[N-(trifenil-metil)-1,2,3-triazol-4-il]-bifenil előállítás

2,61 g (11 mmol, 1,0 ekvivalens) 4'-metil-2-(1,2,3-triazol-4-il)-bifenil, 1,69 ml (12 mmol, 1 ekvivalens) trietil-amin, 3,88 g (12 mmol, 1 ekvivalens) tritil-bromid és 30 ml metilén-klorid elegyét 0 °C-on keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. 1 óra múlva hozzáadunk 200 ml etil-acetátot, és a szerves fázist háromszor 200 ml vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 5,15 g sárga, szilárd anyagot kapunk, amelyet metil-ciklohexánból átkristályosítunk.

3,26 g cím szerinti vegyületet kapunk piszkosfehér, kristályos anyag formájában, olvadáspontja 181,0–182,5 °C.

40 NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 8,18 (d, 1H, J=7 Hz),  
7,50–7,16 (m, 12H),  
7,05–6,89 (m, 10H),  
45 6,47 (s, 1H),  
2,54 (s, 3H).

Elemanalízis-eredmények a C<sub>34</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub> összegképlet alapján:

- számított: C=85,50%, H=5,70%, N=8,80%;  
talált: C=86,60%, H=5,80%, N=8,94%.

(E) 2-Butil-4-klór-5-(hidroxil-metil)-1-[[2'-[N-(trifenil-metil)-1,2,3-triazol-4-il]-bifenil-4-il]-metil]-imidazol előállítás

3,14 g (6,57 mmol) 4'-metil-2-[N-(trifenil-metil)-1,2,3-triazol-4-il]-bifenilt a 82(B) példában leírtak szerint benzil-helyzetben bromozunk, azzal az eltéréssel, hogy AIBN helyett benzoil-peroxidot használunk gyök-iniciátorként. A szukcinimidet leszűrve és a szűrletet bepárolva 4,48 g olajat kapunk, amelyet nyers formában használunk fel a következő reakciólépésben.

NMR-spektrum (200 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ:

4,41 (CH<sub>2</sub>Br).

4,33 g (közelítőleg 7,8 mmol, 1 ekvivalens) fenti bromiddal, az 1(A) példában leírtak szerint eljárva, 2-butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazolt alkilezünk. A terméket szilikagélen, gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 75:25 térfogatarányú elegyével végezzük.

0,67 g cím szerinti nyersterméket kapunk sárga, szilárd anyag formájában, amelyet szén-tetrakloridból átkristályosítva 447 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér, kristályos formában. Olvadáspontja: 173,0–176,5 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

8,03 (d, 1H, J=9 Hz),

7,51–7,14 (m, 14H),

6,98 (m, 6H),

6,86 (d, 2H, J=9 Hz),

6,63 (s, 1H),

5,15 (s, 2H),

4,33 (s, 2H),

2,53 (t, 2H, J=7 Hz),

1,15 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),

1,32 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),

0,87 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömeg a C<sub>42</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>5</sub>O összegképlet alapján:

számított: 663,2765;

talált: 663,2762.

(F) 2-Butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-1-{{2'-(1,2,3-triazol-4-il)-bifenil-4-il}-metil}-imidazol előállítás

408 mg (0,6 mmol, 1 ekvivalens) 2-butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-1-{{2'-[N-(trifenil-metil)-1,2,3-triazol-

4-il]-bifenil-4-il}-metil}-imidazol, 5 ml 1,4-dioxán, 1 ml víz és 0,46 ml (1,8 mmol, 3 ekvivalens) 4,0 n dioxános hidrogén-klór-oidat elegyét szobahőmérsékleten, 2 órán keresztül keverjük. Az elegyhez ezután 200 ml vizet adunk, és a vizes fázist háromszor 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 260 mg piszkosfehér, üvegszerű anyagot kapunk, amelyet gyorskromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítunk, az eluálást etil-acetáttal végezzük.

140 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér, üvegszerű anyag formájában.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,82 (m, 1H),

7,50–7,25 (m, 3H),

7,17 (d, 2H, J=9 Hz),

6,98 (d, 2H, J=9 Hz),

6,95 (s, 1H),

5,23 (s, 2H),

4,52 (s, 2H),

2,58 (t, 2H, J=7 Hz),

1,63 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),

1,30 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),

0,82 (t, 3H, J=7 Hz).


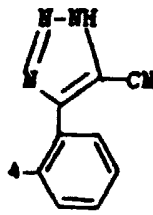
Tömeg a C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O összegképlet alapján:

számított: 421,1669;

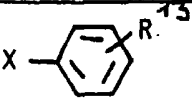
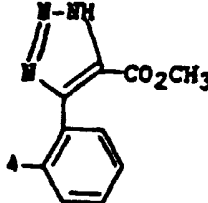
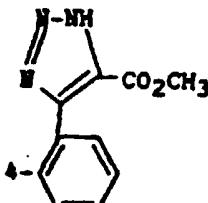


talált: 421,1670.

A fentiek szerint eljárva állítjuk elő az alábbi táblázatban ismertetett (VI) általános képletű vegyületeket is.

(VI) általános képletű vegyületek fizikai állandói

Példa száma	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	X	Olvadáspont (°C)
179.	n-butil	Cl	CH <sub>2</sub> OH		(amorf, szilárd) <sup>a</sup>
180.	n-butil	CH <sub>2</sub> OH	Cl		(amorf, szilárd) <sup>b</sup>

Táblázat (folytatás)

Példa száma	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	X- 	Olvadáspont (°C)
181.	n-butil	Cl	CH <sub>2</sub> OH		(amorf, szilárd) <sup>c</sup>
182.	n-butil	CH <sub>2</sub> OH	Cl		(amorf, szilárd) <sup>d</sup>
183.	n-butil	Cl	CH <sub>2</sub> OH		(amorf, szilárd) <sup>e</sup>
184.	n-butil	CH <sub>2</sub> OH	Cl		(amorf, szilárd) <sup>f</sup>

a) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,66-7,44 (m, 4H),  
 7,15 (d, 2H, J=9 Hz),  
 6,95 (d, 2H, J=9 Hz),  
 5,25 (s, 2H),  
 4,50 (s, 2H),  
 2,55 (t, 2H, J=7 Hz),  
 1,55 (t t-je, 2H, J=7, 7 Hz)  
 1,27 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
 0,80 (t, 3H, J=7 Hz).

b) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,62-7,38 (m, 4H),

50 7,11 (d, 2H, J=9 Hz),  
 6,97 (d, 2H, J=9 Hz),  
 5,09 (s, 2H),  
 4,52 (s, 2H),  
 2,57 (t, 2H, J=7 Hz),  
 1,60 (t t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
 55 1,34 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
 0,85 (t, 3H, J=7 Hz).

c) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

60 7,57-7,37 (m, 4H),  
 7,00 (d, 2H, J=9 Hz),  
 6,33 (d, 2H, J=9 Hz),

- 5,15 (s, 2H),  
 4,45 (s, 2H),  
 3,65 (s, 3H),  
 2,50 (t, 2H, J=7 Hz),  
 1,55 (t t-je, 2H, J=7, 9 Hz),  
 1,26 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
 0,80 (t, 3H, J=7 Hz).
- d) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ:  
 7,44 (d, 2H, J=6 Hz),  
 7,42 (d, 2H, J=6 Hz),  
 5,05 (s, 2H),  
 4,48 (s, 2H),  
 3,58 (s, 3H),  
 2,56 (t, 2H, J=7 Hz),  
 1,62 (t t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
 1,33 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
 0,85 (t, 3H, J=7 Hz).
- e) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:  
 12,67 (széles, 1H),  
 7,88 (d, 1H, J=9 Hz),  
 7,55 (t, 1H, J=9 Hz),  
 7,47 (t, 1H, J=9 Hz),  
 7,37 (d, 1H, J=9 Hz),  
 7,10 (d, 2H, J=9 Hz),  
 6,92 (d, 2H, J=9 Hz),  
 5,16 (s, 2H),  
 4,39 (s, 2H),  
 2,45 (t, 2H, J=7 Hz),  
 1,53 (t t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
 1,25 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
 0,82 (t, 3H, J=7 Hz).
- f) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:  
 7,68 (d, 1H, J=9 Hz),  
 7,59–7,39 (m, 3H),  
 7,13 (d, 2H, J=9 Hz),  
 6,97 (d, 2H, J=9 Hz),  
 5,08 (s, 2H),  
 4,48 (s, 2H),  
 2,57 (t, 2H, J=7 Hz),  
 1,57 (t t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
 1,28 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
 0,83 (t, 3H, J=7 Hz).

185–186. példák

- (A) *Etil-3-(4-metil-fenil)-3-oxo-2-allil-propanoát előállítás*  
 7,43 g (323 mmol, 1,05 ekvivalens) nátriumból és 250 ml etanolból frissen előállított nátrium-etoxid-oldathoz 63,66 g (309 mmol, 1 ekvivalens) etil-3-(4-metil-fenil)-3-oxo-propanoátot adunk, amelyet W. Wierenga és H. I. Shulnick [J. Org. Chem., 44, 310, (1979)] eljárása szerint állítunk elő. Az etanolt vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 250 ml dimetil-formamidban oldjuk. Az oldathoz 29,3 ml (338 mmol, 1,1 ekvivalens) allil-bromidot, majd 4,56 g (304 mmol, 1 ekvivalens) nátrium-jodidot adunk, és a reakcióelegyet 1 éjszakán keresztül, szobahőmérsékleten keverjük. A dimetil-formamidot vákuumban eltávolítjuk, a maradékhoz 250 ml vizet adunk, és a vizes fázist háromszor 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk.

zsisokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk.

- 74,21 g cím szerinti vegyületet kapunk, borostyán-színű olaj formájában.
- 5 NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:  
 7,81 (d, 2H, J=10 Hz),  
 7,30 (d, 2H, J=10 Hz),  
 5,96–5,72 (m, 1H),  
 5,21–5,00 (m, 2H),
- 10 4,41 (t, 1H, J=7 Hz),  
 4,16 (q, 2H, J=7 Hz),  
 2,78 (t, 2H, J=7 Hz),  
 2,42 (s, 3H),  
 1,18 (t, 3H, J=7 Hz).
- 15 Elemanalízis-eredmények a C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> összegképlet alapján:  
 számított: C=73,15%, H=7,37%;  
 talált: C=73,10%, H=7,38%.
- (B) *3-(Etoxi-karbonil)-4-(4-metil-fenil)-4-oxo-butanal előállítása*  
 74,21 g (301 mmol, 1,0 ekvivalens) etil-3-(4-metil-fenil)-3-oxo-2-allil-propanoát, 100 mg ozmium-tetroxid (katalizátor), 141,8 g (663 mmol, 2,2 ekvivalens) nátrium-meta-perjodát, 500 ml dietil-éter és 1 liter víz elegyét szobahőmérsékleten, 24 órán keresztül keverjük. Hozzáadunk újabb 110 mg ozmium-tetroxidot, és az elegyet 24 órán keresztül keverjük, majd további 200 g ozmium-tetroxidot és 190 g (888 mmol, 3 ekvivalens) nátrium-meta-perjodátot adunk az elegyhez, és 4 napon keresztül tovább keverjük. Ezután a fázisokat elválasztjuk, és az éteres fázist egyszer 500 ml vizes nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal, majd egyszer 300 ml sóoldattal mossuk. Az éteres fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott 99,9 g sötétbarna olajat szilikagélen, gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyével végezzük.
- 35 37,5 g cím szerinti vegyületet kapunk, borostyán-sárga olaj formájában.
- 40 NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:  
 9,79 (s, 1H),  
 7,93 (d, 2H, J=9 Hz),  
 7,27 (d, 2H, J=9 Hz),  
 4,87 (t, 1H, J=7 Hz),  
 4,13 (q, 2H, J=7 Hz),  
 3,37–3,08 (AB multipllett, 2H),  
 2,40 (s, 3H),  
 1,14 (t, 3H, J=7 Hz).
- 50 Elemanalízis-eredmények a C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> összegképlet alapján:  
 számított: C=67,73%, H=6,50%;  
 talált: C=67,53%, H=6,54%.
- (C) *3-(Etoxi-karbonil)-2-(4-metil-fenil)-furán előállítása*  
 10,00 g etil-3-(etoxi-karbonil)-4-(4-metil-fenil)-4-oxo-butanal, 50 ml trifluor-ecetsavanhidrid és 2 csepp trifluor-ecetsav elegyét jeges fürdőn, 0 °C-on keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. 3 óra múlva újabb 50 ml trifluor-ecetsavanhidridet és 2 csepp

trifluor-ecetsavat adunk az elegyhez, szobahőmérsékleten. A következő napon az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 200 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldat és 200 ml etil-acetát között megosztjuk. A fázisokat szétválasztjuk, és a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott 9,95 g barna olajat gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 99:1 térfogatarányú elegyével végesszük.

2,54 g cím szerinti vegyületet kapunk piszkosfehér, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 79,0–80,5 °C. NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,88 (d, 2H, J=9 Hz),  
7,42 (d, 1H, J=2 Hz),  
7,26 (d, 2H, J=9 Hz),  
6,83 (d, 1H, J=2 Hz),  
4,34 (q, 2H, J=7 Hz),  
2,40 (s, 3H),  
1,34 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> összegképlet alapján:

számított: C=73,03%, H=6,13%;  
talált: C=73,52%, H=6,30%.

(D) 2-Butil-1-[4-(3-karboxi-furán-2-il)-benzil]-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol (A-izomer) és 2-butil-1-[4-(3-karboxi-furán-2-il)-benzil]-5-klór-4-(hidroxi-metil)-imidazol (B-izomer) előállítása

3-(Etoxi-karbonil)-2-(4-metil-fenil)-furánt a 82(B),

(C) és (E) példákban leírtak szerint brómozunk, alkilezünk és elszappanosítunk.

A gyorsabban eluálódó A-izomert acetonitrilből átkristályosítjuk, olvadáspontja 158,5–160,0 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

12,80 (széles m, 1H),  
7,92 (d, 2H, J=9 Hz),  
7,82 (d, 1H, J=2 Hz),  
7,17 (d, 2H, J=9 Hz),  
6,84 (d, 1H, J=2 Hz),  
5,30 (s, 2H),  
5,30 (m, 1H),  
4,34 (s, 2H),  
2,47 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,47 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,24 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,74 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> összegképlet alapján:

számított: C=61,78%, H=5,44%, N=9,12%;  
talált: C=61,66%, H=5,39%, N=9,09%.

A B-izomert nitro-metán és acetonitril elegyből átkristályosítjuk át, olvadáspontja 118,5–120,5 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

12,89 (széles m, 1H),  
7,92 (d, 2H, J=9 Hz),  
7,82 (d, 1H, J=2 Hz),  
7,13 (d, 2H, J=9 Hz),  
6,83 (d, 1H, J=2 Hz),  
5,23 (s, 2H),  
4,93 (m, 1H),

4,29 (d, 2H, J=7 Hz),  
2,57 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,53 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,27 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,77 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömeg a C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> összegképlet alapján:  
számított: 388,1190;  
talált: 388,1171.

10 187. példa

(A) 1-{{2'-(Metoxi-karbonil)-bifenil-4-il}-metil}-2-butil-4-klór-5-[(2-metoxi-etoxi)-metoxi-metil]-imidazol előállítása

7,50 ml 1,6 mol/l koncentrációjú hexános n-butil-

15 lítium 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldathoz 0 °C-on cseppenként hozzáadunk 1,50 ml terc-butanolt.

A kapott oldathoz 4,52 g 1-{{2'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il}-metil}-2-butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol, majd 1,50 ml (2-metoxi-etoxi)-metil-kloridot adunk. A kapott oldatot 25 °C-on, 16 órán keresztül keverjük. Az elegyet dietil-éterrel hígítjuk, vízzel és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnuk, majd a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

3,50 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,83 (d, 1H),  
7,52 (t, 1H),  
7,40 (t, 1H),  
7,28 (m, 3H),  
7,00 (d, 1H),  
5,19 (s, 2H),  
4,68 (s, 2H),  
4,48 (s, 2H),  
3,67 (m, 2H),  
3,64 (s, 3H),  
3,54 (m, 2H),  
3,37 (s, 3H),  
2,58 (t, 2H),  
1,67 (kvintett, 2H),  
1,34 (szextett, 2H),  
0,88 (t, 3H).

(B) 1-[(2'-Karboxi-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-5-[(2-metoxi-etoxi)-metoxi-metil]-imidazol előállítása

45 3,15 g 1-{{2'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il}-metil}-2-butil-4-klór-5-[(2-metoxi-etoxi)-metoxi-metil]-imidazol és 2,77 g kálium-metántiolát 125 ml dimetilformamiddal készült oldatát 125 °C-on, 4 órán keresztül keverjük. Az oldatot lehűtjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot vízben oldjuk. A kapott vizes oldatot dietil-éterrel mossuk, pH-ját 10%-os hidrogén-klorid-oldattal 3-ra állítjuk, és az elegyet metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnuk. A nyerstermékét klór-butánból átkristályosítjuk.

2,45 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,95 (d, 1H),  
7,57 (t, 1H),

- 7,46 (t, 1H),  
7,38 (m, 3H),  
7,05 (d, 2H),  
5,22 (s, 2H),  
4,64 (s, 2H),  
4,48 (s, 2H),  
4,58 (m, 4H),  
3,40 (s, 3H),  
2,54 (t, 2H),  
1,60 (kvintett, 2H),  
1,32 (szextett, 2H),  
0,84 (t, 3H).
- (C) *1-{{2'-(Metoxi-amino-karbonil)-bifenil-4-il}-metil}-2-butil-4-klór-5-[(2-metoxi-etoxi)-metoxi-metil]-imidazol előállítás*  
0,24 ml oxalil-klorid 5 ml kloroformmal készült oldatát -20 °C-on cseppenként hozzáadjuk 1 ml dimetilformamid és 4 ml kloroform elegyéhez. A kapott oldatot -20 °C-on 20 percen keresztül keverjük, ezután hozzáadunk 0,28 ml N-metil-morfolint, majd 1,21 g 1-{{2'-karboxi-bifenil-4-il}-metil}-2-butil-4-klór-5-[(2-metoxi-etoxi)-metoxi-metil]-imidazol. Az elegyet -20 °C-on 20 percen keresztül keverjük, majd hozzáadunk 0,55 ml N-metil-morfolint és 1,35 ml metoxi-amint. A reakcióelegyet lassan 25 °C-ra melegítjük, 25 °C-on 4 órán keresztül keverjük, és végül 40 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet lehűtjük, majd etil-acetáttal hígítjuk. A kapott oldatot 10%-os sósavoldattal, vízzel, 10%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd sóoldattal mossuk. Az oldatot vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban koncentrálnak. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást metanol és kloroform elegyével végezzük.  
0,21 g cím szerinti vegyületet kapunk.  
NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:
- 7,85 (s, 1H),  
7,63 (d, 1H),  
7,53–7,33 (m, 5H),  
7,05 (d, 2H),  
5,20 (s, 2H),  
4,67 (s, 2H),  
4,47 (s, 2H),  
3,63 (m, 5H),  
3,55 (m, 2H),  
3,36 (s, 3H),  
2,56 (t, 2H),  
1,67 (m, 2H),  
1,32 (m, 2H),  
0,87 (t, 3H).
- (D) *1-{{2'-(Metoxi-amino-karbonil)-bifenil-4-il}-metil}-2-butil-4-klór-5-(hidroximetil)-imidazol előállítás*  
0,20 g 1-{{2'-(metoxi-amino-karbonil)-bifenil-4-il}-metil}-2-butil-4-klór-5-[(2-metoxi-etoxi)-metoxi-metil]-imidazol 60 ml 1,5 mol/l koncentrációjú vizes tetrafluor-borsav-oldat/acetonitril eleggyel készült oldatát 25 °C-on, 20 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet híg nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük, és a kapott elegyet dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak.  
A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást metanol és kloroform elegyével végezzük.  
0,11 g cím szerinti vegyületet kapunk.
- 5 NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:  
11,31 (széles s, 1H),  
7,48 (m, 1H),  
7,41–7,33 (m, 5H),  
7,09 (d, 2H),  
10 5,27 (széles s, 3H),  
4,32 (d, 2H),  
3,44 (s, 3H),  
2,49 (t, 2H),  
1,48 (kvintett, 2H),  
15 1,25 (szextett, 2H),  
0,80 (t, 3H).
- 188. példa*  
*1-{{2'-(Benzil-oxi-amino-karbonil)-bifenil-4-il}-metil}-2-butil-4-klór-5-(hidroximetil)-imidazol előállítás*  
A cím szerinti vegyületet a 187. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő.  
NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:
- 25 11,29 (széles s, 1H),  
7,48 (m, 1H),  
7,33 (m, 10H),  
7,09 (d, 2H),  
5,27 (d, 2H),  
30 4,67 (s, 2H),  
4,31 (s, 2H),  
2,47 (t, 2H),  
1,46 (kvintett, 2H),  
1,21 (szextett, 2H),  
35 0,76 (t, 3H).
- 189. példa*  
*1-{{2'-(Hidroxiamino-karbonil)-bifenil-4-il}-metil}-2-butil-4-klór-5-(hidroximetil)-imidazol előállítás*  
A cím szerinti vegyületet a 187. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő.  
NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:
- 40 10,81 (széles s, 1H),  
9,02 (széles s, 1H),  
45 7,55–7,35 (m, 6H),  
7,11 (d, 2H),  
5,28 (széles s, 3H),  
4,34 (d, 2H),  
2,50 (t, 2H),  
1,49 (kvintett, 2H),  
1,25 (szextett, 2H),  
0,78 (t, 3H).
- 190. példa*  
(A) *1-{{2'-Amino-bifenil-4-il}-metil}-2-butil-4-klór-5-(hidroximetil)-imidazol előállítás*  
3,30 g 1-{{2'-nitro-bifenil-4-il}-metil}-2-butil-4-klór-5-(hidroximetil)-imidazolból, 1,60 g vasporból, 3,20 ml ecetsavból és 160 ml metanolból kiindulva a 145(A) péld



dában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.

2,05 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,45 (d, 2H),  
7,23–7,08 (m, 4H),  
6,89–6,77 (m, 2H),  
5,27 (s, 2H),  
4,55 (széles s, 2H),  
2,62 (t, 2H),  
1,69 (kvintett, 2H),  
1,37 (szextett, 2H),  
0,88 (t, 3H).

(B) *1-[(2'-Amino-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-5-[2-metoxi-etoxi)-metoxi-metil]-imidazol előállítás*

2,03 g 1-[(2'-amino-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazolból, 3,75 ml 1,6 mol/l koncentrációjú hexános n-butil-lítium-oldatból, 0,75 ml terc-butanolból, 0,75 ml (2-metoxi-etoxi)-metil-kloridból és 25 ml tetrahidrofuránból kiindulva, a 187(A) példában leírtak szerint eljárva 0,84 g cím szerinti vegyületet állítunk elő.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,42 (d, 2H),  
7,19–7,03 (m, 4H),  
6,86 (m, 2H),  
5,20 (s, 2H),  
4,69 (m, 2H),  
4,49 (m, 2H),  
3,67 (m, 2H),  
3,54 (m, 2H),  
3,37 (s, 3H),  
2,59 (t, 2H),  
1,67 (kvintett, 2H),  
1,34 (szextett, 2H),  
0,87 (t, 3H).

(C) *1-[[2'-(Trifluor-acetamido)-bifenil-4-il]-metil]-2-butil-4-klór-5-[2-metoxi-etoxi)-metoxi-metil]-imidazol előállítás*

0,84 g 1-[(2'-amino-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-5-[2-metoxi-etoxi)-metoxi-metil]-imidazol, 0,23 g 4-(dimetil-amino)-piridin, 1,28 ml trietil-amin és 10 ml tetrahidrofurán oldatához 25 °C-on, cseppenként hozzáadunk 1,30 ml trifluor-ecetsavanhidridet. A reakcióelegyet 25 °C-on, 4 órán keresztül keverjük, majd vízbe öntjük. A kapott oldat pH-ját 10%-os hidrogén-klorid-oldattal 4-re állítjuk, és az elegyet dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel, majd sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban koncentrálnak. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

0,96 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

8,22 (d, 1H),  
7,89 (széles s, 1H),  
7,44 (m, 1H),  
7,36–7,29 (m, 4H),  
7,12 (d, 2H),  
5,23 (s, 2H),  
4,68 (s, 2H),

4,49 (s, 2H),  
3,65 (m, 2H),  
3,54 (m, 2H),  
3,37 (s, 3H),  
2,56 (t, 2H),  
1,67 (kvintett, 2H),  
1,34 (szextett, 2H),  
0,87 (t, 3H).

5

10

(D) *1-[[2'-(Trifluor-acetamido)-bifenil-4-il]-metil]-2-butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol előállítás*

0,96 g 1-[[2'-(trifluor-acetamido)-bifenil-4-il]-metil]-2-butil-4-klór-5-[(2-metoxi-etoxi)-metoxi-metil]-imidazolból kiindulva a 187(D) példában leírtak szerint eljárva 0,35 g cím szerinti vegyületet állítunk elő.

15

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

8,24 (d, 1H),  
7,89 (széles s, 1H),  
7,46 (m, 1H),  
7,32 (m, 4H),  
7,15 (d, 2H),  
5,35 (s, 2H),  
4,55 (d, 2H),  
2,60 (t, 2H),  
1,67 (széles t, 1H),  
1,70 (kvintett, 2H),  
1,36 (szextett, 2H),  
0,88 (t, 3H).

20

25

*191. példa*

30 (A) *2-(4-Metil-fenoxi)-benzoesav előállítás*

5,95 g p-krezol és 7,83 g 2-klór-benzoesav 50 ml dimetil-formamiddal készült oldatához 25 °C-on, részletekben 14,50 g vízmentes kálium-karbonátot adunk. A kapott elegyet 80 °C-ra melegítjük, és hozzáadunk

35

0,10 g réz(I)-jodidot. A reakcióelegyet ezután 16 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A még meleg elegyet jeges vízbe öntjük. A kapott szuszpenziót szűrjük, és a szűrlet pH-ját vizes hidrogén-klorid-oldattal 3,0-ra állítjuk. A csapadékot szűréssel elválasztjuk. A szilárd nyersterméket vizes nátrium-hidroxid-oldatban oldjuk. Az oldat pH-ját hidrogén-kloriddal 6,0-ra állítjuk, az oldatot szűrjük, majd pH=3,0 értékre savanyítjuk.

40

Szűréssel 5,67 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet a következő reakciólépésben további tisztítás nélkül használunk fel.

45

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

8,15 (dd, 1H),  
7,42 (ddd, 1H),  
7,23–7,12 (m, 3H),  
6,97 (d, 2H),  
6,80 (d, 1H),  
2,37 (s, 3H).

50

(B) *Metil-2-(4-metil-fenoxi)-benzoát előállítás*

37,70 g 2-(4-metil-fenoxi)-benzoesav és 12,0 ml tömény kénsav 500 ml metanollal készült oldatát 14 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, majd vákuumban koncentrálnak, és a maradékot metilén-klorid és víz elegyéhez adjuk. A szerves fázist elválasztjuk, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd sóoldattal mossuk, vízmentes

60

nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A kapott nyerstermék Kugelrohr-feltéttel desztillálva (120–135 °C/3,225 Pa) 35,08 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 31–34 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,87 (dd, 1H),  
7,39 (d t-je, 1H),  
7,11 (m, 3H),  
6,88 (m, 3H),  
3,81 (s, 2H),  
2,30 (s, 3H).

(C) Metil-2-[4-(bróm-metil)-fenoxi]-benzoát előállítás

35,08 g metil-2-(4-metil-fenoxi)-benzoát, 25,7 g N-bróm-szukcinimid, 0,57 g azo-bisz(izobutironitril) és 1200 ml szén-tetraklorid oldatát 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, a kapott szuszpenziót szűrjük, és a szűrletet vákuumban koncentrálnak.

4,51 g cím szerinti nyerstermékot kapunk, amelyet a következő reakciólépésben további tisztítás nélkül használunk fel.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,92 (dd, 1H),  
7,45 (d t-je, 1H),  
7,16 (m, 3H),  
6,90 (m, 3H),  
4,49 (s, 2H),  
3,83 (s, 3H).

(D) 2-Butil-4-klór-1-[4-[2-(metoxi-karbonil)-fenoxi]-benzil]-5-(hidroximetil)-imidazol előállítás

7,51 g nátrium-metoxid 100 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához 25 °C-on hozzáadjuk 26,50 g 2-butil-4(5)-klór-5(4)-(hidroximetil)-imidazol 100 ml dimetil-formamiddal készült oldatát. A kapott elegyet 25 °C-on, 0,25 órán keresztül keverjük, majd az elegyhez cseppenként hozzáadjuk 45,1 g metil-2-[4-(bróm-metil)-fenoxi]-benzoát 100 ml dimetil-formamiddal készült oldatát. A reakcióelegyet 40 °C-on, 4 órán keresztül keverjük, majd 25 °C-ra hűtjük, és vákuumban eltávolítjuk az oldószert. A maradékot etil-acetátban oldjuk, vízzel, majd sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A maradékot szilikagélen oszlopkromatografáljuk, az eluálást 10–25% etil-acetátot tartalmazó benzollal végezzük.

7,80 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,92 (d, 1H),  
7,48 (t, 1H),  
7,21 (t, 1H),  
6,93 (m, 5H),  
5,21 (s, 2H),  
4,48 (s, 2H),  
3,79 (s, 3H),  
2,56 (t, 2H),  
1,65 (kvintett, 2H),  
1,34 (szextett, 2H),  
0,88 (t, 3H).

(E) 2-Butil-4-klór-1-[4-(2-karboxi-fenoxi)-benzil]-5-(hidroximetil)-imidazol előállítás

7,70 g 1-[4-[2-(metoxi-karbonil)-fenoxi]-benzil]-2-butil-4-klór-5-(hidroximetil)-imidazol 250 ml etanollal és 125 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal készült oldatát 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, majd szűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot vízben oldjuk, az oldat pH-ját hidrogén-kloriddal 3,5-re állítjuk. A kicsapódott szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük, és acetontól átkristályosítjuk.

25 6,52 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 178–180 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:


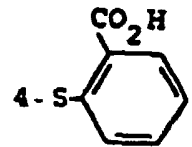
7,79 (d, 1H),  
7,53 (t, 1H),  
7,23 (t, 1H),  
7,07 (d, 2H),  
6,94 (d, 1H),  
6,87 (d, 2H),  
5,18 (s, 2H),  
4,32 (s, 2H),  
2,47 (t, 2H),  
1,46 (kvintett, 2H),  
1,23 (szextett, 2H),  
0,78 (t, 3H).

192–195. példák


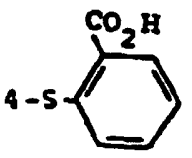
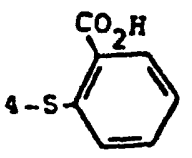
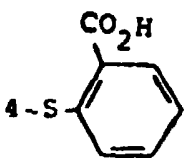
A 191. példákban leírtak szerint eljárva állítjuk elő a 17. táblázatban ismertetett (VI) általános képletű vegyületeket is.

17. táblázat

(VI) általános képletű vegyületek fizikai állandói

Példa száma	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>		Olvadáspont (°C)
192.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OH		166–167

17. táblázat (folytatás)

Példa száma	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>		Olvadáspont (°C)
193.	n-propil	H	-CH <sub>2</sub> OH		
194.	n-propil	Cl	-CH <sub>2</sub> OH		
195.	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Cl	-CH <sub>2</sub> OH		

## 196. példa

(A) 1-[4-(Benzil-oxi)-benzil]-2-butil-4-klór-5-(hidroximetil)-imidazol előállítás

1,43 g nátrium-metoxid 20 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához 25 °C-on hozzáadjuk 5,00 g 2-butil-4(5)-klór-5(4)-(hidroximetil)-imidazol 15 ml dimetil-formamiddal készült oldatát. A kapott elegyet 25 °C-on, 0,25 órán keresztül keverjük, majd az elegybe 4-(benzil-oxi)-benzil-klorid 15 ml dimetil-formamiddal készült oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 40 °C-on keverjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk, az oldatot vízzel, majd sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 10–25% etil-acetátot tartalmazó benzollal végezzük.

3,27 g 1-[4-(benzil-oxi)-benzil]-2-butil-4-klór-5-(hidroximetil)-imidazolt kapunk, olvadáspontja 115–116 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 7,39 (m, 5H),
- 6,94 (s, 4H),
- 5,15 (s, 2H),
- 5,04 (s, 2H),
- 4,47 (széles s, 2H),
- 2,56 (t, 2H),
- 2,07 (széles s, 1H),
- 1,63 (kvintett, 2H),
- 1,32 (szextett, 2H),
- 0,87 (t, 3H).

(B) 1-(4-Hidroxi-benzil)-2-butil-4-klór-5-(hidroximetil)-imidazol előállítás

0,50 g 1-[4-(benzil-oxi)-benzil]-2-butil-4-klór-5-(hidroximetil)-imidazol, 0,50 g 10% fémert tartalmazó,

szénhordozós palládiumkatalizátor és 40 ml tetrahidrofurán elegyét szobahőmérsékleten 9,8 × 10<sup>4</sup> Pa hidrogéngáznyomáson, 6 órán keresztül keverjük. Az elegyet nitrogénatmoszférában Celite-rétegen átszűrjük, a kapott oldatot vákuumban koncentrálnak. A nyerstermékot forró kloroformmal extraháljuk. A kloroformos elegyet lehűtjük, majd vákuumban koncentrálnak, és a kapott szilárd anyagot hexánnal mossuk.

0,16 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

- 9,43 (s, 1H),
- 6,81 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),
- 5,21 (t, 1H),
- 5,10 (s, 2H),
- 4,33 (d, 2H),
- 2,47 (t, 2H),
- 1,44 (kvintett, 2H),
- 1,23 (szextett, 2H),
- 0,79 (t, 3H).

(C) 1-[4-[2-Ciano-(benzil-oxi)]-benzil]-2-butil-4-klór-5-(hidroximetil)-imidazol előállítás

1,00 g 1-(4-hidroxi-benzil)-2-butil-4-klór-5-(hidroximetil)-imidazol 15 ml dimetil-formamiddal készült oldatához 25 °C-on, 0,185 g nátrium-metilátot adunk, és a kapott elegyet 25 °C-on, 0,25 órán át keverjük. Az elegyhez ezután 0,80 g α-bróm-o-tolunitril 5 ml dimetil-formamiddal készült oldatát adjuk. A reakcióelegyet 25 °C-on, 16 órán keresztül keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot etil-acetátban oldjuk. Az oldatot vízzel, majd sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban koncentrálnak. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 10–25% etil-acetátot tartalmazó benzollal végezzük.

0,76 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,73–7,59 (m, 3H),  
7,44 (m, 1H),  
6,96 (s, 4H),  
5,23 (s, 2H),  
5,14 (s, 2H),  
4,50 (d, 2H),  
2,54 (t, 2H),  
1,66 (kvintett, 2H),  
1,33 (szextett, 2H),  
0,87 (t, 3H).

(D) *1-{4-[2-Ciano-(benzil-oxi)]-benzil}-2-butil-4-klór-5-(ciano-metil)-imidazol előállítás*

0,76 g 1-{4-[2-ciano-(benzil-oxi)]-benzil}-2-butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol 20 ml kloroformmal készült oldatához 25 °C-on, cseppenként hozzáadunk 0,95 ml tionil-kloridot, és a reakcióelegyet 25 °C-on, 2 órán keresztül keverjük. Az oldószeret vákuumban eltávolítjuk, a maradékot 20 ml toluolban oldjuk, majd a toluolt vákuumban eltávolítjuk. Végül a maradékot 10 ml dimetil-szulfoxidban oldjuk, és a kapott oldatot hozzáadjuk 0,71 g nátrium-cianid 10 ml dimetil-szulfoxiddal készült oldatához. Az elegyet 25 °C-on, 1 órán keresztül keverjük, majd vízbe öntjük. A kapott emulziót etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel, majd sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 0–25% etil-acetátot tartalmazó benzollal végezzük.

0,67 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,79–7,60 (m, 3H),  
7,47 (m, 1H),  
7,00 (s, 4H),  
5,24 (s, 2H),  
5,14 (s, 2H),  
3,46 (s, 2H),  
2,66 (t, 2H),  
1,71 (kvintett, 2H),  
1,40 (szextett, 2H),  
0,92 (t, 3H).

(E) *1-{4-[2-Karboxi-(benzil-oxi)]-benzil}-2-butil-4-klór-imidazol-5-ecetsav előállítás*

0,65 g 1-{4-[2-ciano-(benzil-oxi)]-benzil}-2-butil-4-klór-5-(ciano-metil)-imidazol 20 ml etilén-glikollal és 10 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxiddal készült oldatát 14 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, majd szűrjük, és az oldószeret vákuumban eltávolítjuk. A maradékot vízben oldjuk, az oldat pH-ját hidrogén-kloridban 3,5-re állítjuk. A kicsapódott szilárd anyagot szűrővel elválasztjuk, és vizes etanolból átkristályosítjuk.

0,21 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 170–172 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

12,9 (széles s, 2H),  
7,94 (d, 1H),  
7,61 (d, 1H),  
7,60 (t, 1H),

7,46 (t, 1H),  
6,99 (s, 4H),  
5,45 (s, 2H),  
5,11 (s, 2H),  
3,49 (s, 2H),  
2,52 (t, 2H),  
1,48 (kvintett, 2H),  
1,24 (szextett, 2H),  
0,82 (t, 3H).

197. példa

(A) *1-(4-Hidroxi-benzil)-2-butil-5-(hidroxi-metil)-imidazol előállítás*

1,00 g 10% fémert tartalmazó, szénhordozós palládiumkatalizátor és 1,00 g 1-[4-(benzil-oxi)-benzil]-2-butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol elegyét 20 ml metanolban, 25 °C-on, 5 percen keresztül keverjük. Az oldatba hidrogéngázt buborékolatunk, és az elegyet 9,8–10<sup>4</sup> Pa nyomású hidrogéngázban, 25 °C-on, 2 órán keresztül keverjük. A kapott elegyet szűrjük, a szűrletet vákuumban koncentrálnak.

0,75 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

9,75 (széles s, 1H),  
7,55 (s, 1H),  
6,91 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),  
5,80 (széles s, 1H),  
5,35 (s, 2H),  
4,45 (s, 2H),  
2,89 (t, 2H),  
1,44 (kvintett, 2H),  
1,21 (szextett, 2H),  
0,80 (t, 3H).

(B) *1-{4-[2-Karboxi-(benzil-oxi)]-benzil}-2-butil-5-(hidroxi-metil)-imidazol előállítás*

1-(4-hidroxi-benzil)-2-butil-5-(hidroxi-metil)-imidazolból kiindulva a 196(C) és 196(E) példában leírtak szerinti alkilezéssel és hidrolizissel állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, olvadáspontja 115–116 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

7,92 (d, 1H),  
7,59 (m, 2H),  
7,43 (m, 1H),  
6,95 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),  
6,74 (s, 1H),  
5,40 (s, 2H),  
5,11 (s, 2H),  
4,31 (s, 2H),  
2,48 (t, 2H),  
1,47 (kvintett, 2H),  
1,23 (szextett, 2H),  
0,77 (t, 3H).

198. példa

(A) *1-{4-[2-Ciano-(benzil-oxi)]-benzil}-2-butil-4-klór-5-(metoxi-metil)-imidazol előállítás*

0,29 g 1-{4-[2-ciano-(benzil-oxi)]-benzil}-2-butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol 8,0 ml dimetil-szulfoxiddal készült oldatához 25 °C-on, 0,93 g kálium-terc-butilátot, majd 0,060 ml metil-jodidot adunk. A reak-

cióelegyet 25 °C-on, 2,5 órán keresztül keverjük, majd vízbe öntjük. A vizes emulziót etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel, majd sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban koncentrálnak. A maradékot szilikagélén, oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 5–25% etil-acetátot tartalmazó benzollal végezzük.

0,14 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,72–7,57 (m, 3H),

7,43 (m, 1H),

6,94 (s, 4H),

5,22 (s, 2H),

5,04 (s, 2H),

4,27 (s, 2H),

3,26 (s, 3H),

2,56 (t, 2H),

1,65 (kvintett, 2 H),

1,33 (szextett, 2H),

0,88 (t, 3H).

(B) 1-{4-[2-Karboxi-(benzil-oxi)]-benzil}-2-butil-4-klór-5-(metoxi-metil)-imidazol előállítás

A cím szerinti vegyületet 1-{4-[2-ciano-(benzil-oxi)]-benzil}-2-butil-4-klór-5-(metoxi-metil)-imidazolból állítjuk elő a 196(E) példában leírt hidrolízissel.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

7,91 (d, 1H),

7,57 (m, 2H),

7,42 (m, 1H),

6,97 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),

5,41 (s, 2H),

10 5,09 (s, 2H),

4,27 (s, 2H),

3,17 (s, 3H),

2,49 (t, 2H),

1,44 (kvintett, 2H),

15 1,21 (szextett, 2H),


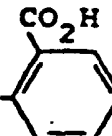
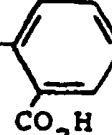
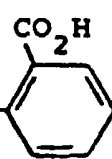
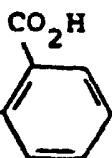
0,79 (t, 3H).

199–204. példák


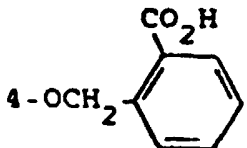
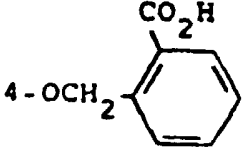
A 196–198. példákban leírtak szerint eljárva állítjuk elő a 18. táblázatban ismertetett (VI) általános képletű, X helyén –OCH<sub>2</sub>– csoportot tartalmazó vegyületeket.

18. táblázat

(VI) általános képletű vegyületek fizikai állandói

Példa száma	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>		Olvadáspont (°C)
199.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OH	4-OCH <sub>2</sub> - 	olaj <sup>a</sup>
200.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OH	3-OCH <sub>2</sub> - 	
201.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>2</sub> - 	
202.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OC(=O)CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>2</sub> - 	olaj <sup>b</sup>

## 18 táblázat (folytatás)

Példa száma	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>		Olvadáspont ( °C )
203.	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Cl	-CH <sub>2</sub> OH		
204.	n-propil	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OH		

a) NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

7,91 (d, 1H),  
7,58 (m, 2H),  
7,42 (m, 1H),  
6,98 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),  
5,42 (s, 2H),  
5,15 (s, 2H),  
4,32 (s, 2H),  
2,48 (t, 2H),  
1,44 (kvintett, 2H),  
1,23 (szextett, 2H),  
0,79 (t, 3H).

b) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

8,13 (d, 1H),  
7,75 (d, 1H),  
7,58 (t, 1H),  
7,39 (t, 1H),  
6,88 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),  
5,51 (s, 2H),  
5,04 (s, 2H),  
4,95 (s, 2H),  
2,60 (t, 2H),  
1,83 (s, 3H),  
1,65 (kvintett, 2H),  
1,32 (szextett, 2H),  
0,85 (t, 3H).

205. példa

(A) Metil-2-[4-(bróm-metil)-benzoil]-benzoát előállítása

10,00 g (39,3 mmol, 1 ekvivalens) metil-2-toluilbenzoát (C. A. nyilvántartási száma: 6424-25-5; a kereskedelmi forgalomban kapható 2-toluilbenzoésav egyszerű észterezésével állítható elő), 7,00 g (39,3 mmol, 1 ekvivalens) N-bróm-szukcinimid, 1,0 g benzoilperoxid és 100 ml szén-tetraklorid elegyét – a peroxidot adjuk az elegyhez utoljára – egy éjszakán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet szűrjük, és hozzáadunk 250 ml 100 g/l koncentrációjú vizes nátriumhidrogén-szulfid-oldatot. A fázisokat szétválasztjuk, és a

szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd koncentrálnak. A szilárd, barna maradékot éter és hexán elegyből átkristályosítjuk.

25 6,47 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 88,2–91,5 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

8,07 (d, 1H, J=7 Hz),  
7,82–7,07 (m, 7H),  
4,50 (s, 2H),  
30 3,67 (s, 3H).

Elemanalízis-eredmények a C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>Br összegképlet alapján:

számított: C=57,68%, H=3,93%, Br=23,98%;  
talált: C=57,84%, H=4,04%, Br=23,99%.

35 Tömeg a C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>Br összegképlet alapján:

számított: 332,0048;  
talált: 332,0033.

(B) 2-Butil-1-{4-[2-(metoxi-karbonil)-benzoil]-benzil}-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol előállítása

40 11,12 g (54 mmol, 1 ekvivalens) 2-butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol 200 ml metanollal készült oldatához cseppenként hozzáadunk 1,36 g (59 mmol, 1,1 ekvivalens) nátriumból és 50 ml metanollal frissen készített nátrium-metoxid-oldatot. A reakcióelegyet 0,5 órán keresztül keverjük, majd a metanolt vákuumban eltávolítjuk, és a kapott üvegszerű anyagot 200 ml dimetil-formamidban oldjuk. Az elegyhez hozzáadjuk 18,00 g (59 mmol, 1,1 ekvivalens) metil-2-[4-(bróm-metil)-benzoil]-benzoát dimetil-formamiddal készült oldatát, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten, nitrogén-atmoszférában, egy éjszakán keresztül keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 500 ml etil-acetátban és 500 ml vízben oldjuk. A fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist kétszer 500 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat szárítjuk, és koncentrálnak, a kapott nyersterméket gyorskromatográfiás eljárással szilikagélén, 60:40 térfogatarányú hexán-etil-acetát eleggyel két helyzeti izomerre választjuk szét.

60 14,72 g gyorsabban mozgó izomert kapunk üveges, szilárd anyag formájában.

NMR-spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

8,03 (d, 1H,  $J=7$  Hz),  
7,67 (m, 4H),  
7,36 (d, 1H,  $J=7$  Hz),  
7,05 (d, 2H,  $J=7$  Hz),  
5,28 (s, 2H),  
4,43 (s, 2H),  
3,63 (s, 3H),  
2,53 (t, 2H,  $J=7$  Hz),  
1,60 (tt, 2H,  $J=7, 7$  Hz),  
1,30 (q t-je, 2H,  $J=7, 7$  Hz),  
0,87 (t, 3H,  $J=7$  Hz).

Tömeg a  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$  összegképlet alapján:

számított: 586,1264;  
talált: 586,1285.

(C) *2-Butil-[4-(2-karboxi-benzoil)-benzil]-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol előállítás*

500 mg (1,13 mmol, 1 ekvivalens) 2-butil-1-{4-[2-(metoxi-karbonil)-benzoil]-benzil}-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol, 2,27 ml (1,14 mmol, 1 ekvivalens) 0,5 n metanolos kálium-hidroxid-oldat és 0,5 ml víz elegyet 6 órán keresztül keverjük, majd 50 ml vizet adunk hozzá, és az elegy pH-ját tömény sósavoldattal 3–5 értékre állítjuk. A vizes elegyet háromszor 50 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak.

200 mg cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 90,0–95,0 °C.

NMR-spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

8,05 (d, 1H,  $J=7$  Hz),  
7,48–7,75 (m, 4H),  
7,37 (d, 1H,  $J=7$  Hz),  
7,00 (d, 2H,  $J=7$  Hz),  
5,20 (s, 2H),  
4,40 (s, 2H),  
2,45 (t, 2H,  $J=7$  Hz),  
1,50 (tt, 2H,  $J=7$  Hz),  
1,25 (q t-je, 2H,  $J=7$  Hz),  
0,79 (t, 3H,  $J=7$  Hz).

Elemanalízis-eredmények a  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$  összegképlet alapján:

számított: C=62,81%, H=5,93%;  
talált: C=62,95%, H=5,99%.

Tömeg a  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  összegképlet alapján:

számított: 408,1235;  
talált: 408,1228.

#### 206. példa

*2-Butil-1-[4-(2-karboxi-benzoil)-benzil]-4-(hidroxi-metil)-5-klór-imidazol előállítás*

2-Butil-1-{4-[2-(metoxi-karbonil)-benzoil]-benzil}-4-(hidroxi-metil)-5-klór-imidazolból kiindulva, a 205. példában leírtak szerint eljárva cím szerinti vegyületet állítunk elő, olvadáspontja 214,0–216,0 °C.

NMR-spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ :

8,07 (d, 1H,  $J=7, 7$  Hz),  
7,32 (d, 1H,  $J=7$  Hz),  
7,10 (d, 2H,  $J=7$  Hz),  
5,19 (s, 2H),  
4,50 (s, 2H),

2,61 (t, 2H,  $J=7$  Hz),  
1,63 (tt, 2H,  $J=7, 7$  Hz),  
1,33 (q t-je, 2H,  $J=7, 7$  Hz),  
0,87 (t, 3H,  $J=7$  Hz).

5 A terméket 1,000 n nátrium-hidroxid-oldattal titrálva, pontosan 1 savas funkció jelenléte mutatható ki.

Elemanalízis-eredmények a  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4$  összegképlet alapján:

számított: C=64,71%, H=5,43%, N=6,56%;

10 talált: C=64,75%, H=5,30%, N=6,65%.

#### 207. példa

(A) *2-Butil-1-[4-[2-(metoxi-karbonil)-benzoil]-benzil]-4-klór-5-(klór-metil)-imidazol előállítás*

15 5,00 g (11,3 mmol, 1 ekvivalens) 2-butil-1-{4-[2-(metoxi-karbonil)-benzoil]-benzil}-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol 50 ml kloroformban oldunk, és az oldathoz cseppenként hozzáadunk 4,13 ml (56,6 mmol, 5 ekvivalens) tionil-kloridot szobahőmérsékleten, keverés közben. Az elegyet 4 órán keresztül keverjük, majd az oldószert és a tionil-klorid feleslegét rotációs bepárlókészülék segítségével eltávolítjuk. A maradékhoz 100 ml toluolt adunk, és az oldószert rotációs bepárlóval ismét eltávolítjuk. A maradékhoz ismét toluolt adunk, és a második bepárlás közben az oldatból a termék kristályos formában kiválik.

2,91 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 139,0–143,5 °C.

NMR-spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

30 8,07 (d, 1H,  $J=7$  Hz),  
7,80 (d, 2H,  $J=10$  Hz),  
7,68 (t, 1H,  $J=7$  Hz),  
7,58 (t, 1H,  $J=7$  Hz),  
7,35 (d, 1H,  $J=7$  Hz),  
35 7,13 (d, 2H,  $J=10$  Hz),  
5,43 (s, 2H),  
4,42 (s, 2H),  
3,67 (s, 3H),  
2,96 (m, 2H),  
1,75 (m, 2H),  
1,39 (m, 2H),  
0,88 (t, 2H,  $J=7$  Hz).

Tömeg a  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$  összegképlet alapján:

számított: 458,1162;

talált: 458,1160.

(B) *2-Butil-1-[4-[2-(metoxi-karbonil)-benzoil]-benzil]-4-klór-5-[(1,2,4-triazol-1-il)-metil]-imidazol előállítás*

50 1,00 g (2,06 mmol, 1,0 ekvivalens) 2-butil-1-{4-[2-(metoxi-karbonil)-benzoil]-benzil}-4-klór-5-(klór-metil)-imidazol–hidrogén-klorid, 0,26 g (2,39 mmol, 1,1 ekvivalens) kálium-triazolid és 50 ml dimetil-formamid elegyét nitrogénatmoszférában, 90 °C-on, egy éjszakán át melegítjük. A reakcióelegyet vákuumban bepárolva az oldószert eltávolítjuk, a maradékot 200 ml vízben és 200 ml etil-acetátban felvesszük, a fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist kétszer 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak. A maradékot szilikagélen gyorskromatográ-

fiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 100% etil-acetáttal végezzük.

780 mg cím szerinti vegyületet kapunk, fehér üveg formájában.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

8,05 (s, 1H),  
8,05 (d, 1H, J=7 Hz),  
7,83 (s, 1H),  
7,74 (d, 2H, J=10 Hz),  
7,66 (t, 1H, J=7 Hz),  
7,58 (t, 1H, J=7 Hz),  
7,33 (d, 1H, J=7 Hz),  
6,98 (d, 2H, J=7 Hz),  
5,37 (s, 2H),


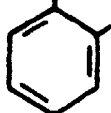
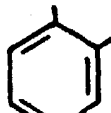
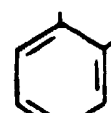
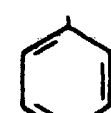
5,15 (s, 2H),  
3,69 (s, 3H),  
2,56 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,73 (m, 2H),  
5 1,36 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,87 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömeg a C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> összegképlet alapján:  
számított: 491,1722;  
talált: 491,1816.

10 A fentiek szerint eljárva, a megfelelő nukleofil ágen-  
seket, imidazol kiindulási anyagokat és oldószereket  
használva állítjuk elő a 19. táblázatban ismertetett  
(V-b) általános képletű közttermékeket.

19. táblázat

(V-b) általános képletű közttermékek fizikai állandói

R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R	olvadáspont (°C)
n-butil	Cl -CH <sub>2</sub> -N 			olaj <sup>a</sup>
n-butil	Cl -CH <sub>2</sub> N <sub>3</sub>			127,0-129,5
n-butil	Cl -CH <sub>2</sub> CN			olaj <sup>b</sup>
n-butil	Cl -CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>			szilárd <sup>c</sup>

a) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

8,05 (d, 1H, J=7 Hz),  
7,72 (d, 2H, J=8 Hz),  
7,65 (t, 1H, J=7 Hz),  
7,56 (t, 1H, J=7 Hz),  
7,36 (d, 1H, J=7 Hz),  
7,33 (széles s, 1H),  
7,00 (széles s, 1H),  
6,89 (d, 2H, J=8 Hz),  
6,78 (széles s, 1H),  
4,91 (s, 2H),  
4,88 (s, 2H),  
3,67 (s, 3H),  
2,54 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,65 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,33 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,85 (t, 3H, J=7 Hz).

b) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

45 8,05 (d, 1H, J=7 Hz),  
7,76 (d, 2H, J=10 Hz),  
7,64 (t, 1H, J=7 Hz),  
7,56 (t, 1H, J=7 Hz),  
7,36 (d, 1H, J=7 Hz),  
50 7,06 (d, 2H, J=10 Hz),  
5,24 (s, 2H),  
3,66 (s, 3H),  
3,47 (s, 2H),  
2,63 (t, 2H, J=7 Hz),  
55 1,70 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,37 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,89 (t, 3H, J=7 Hz).

c) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

60 8,05 (d, 1H, J=8 Hz),  
7,72 (d, 2H, J=8 Hz),



7,61 (m, 2H),  
7,38 (d, 1H, J=7 Hz),  
7,04 (d, 2H, J=7 Hz),  
5,20 (s, 2H),  
4,26 (s, 2H),  
3,63 (s, 3H),  
3,21 (s, 3H),  
2,50 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,65 (m, 2H),  
1,29 (m, 2H),  
0,84 (t, 3H, J=7 Hz).

(C) 2-Butil-1-[4-(2-karboxi-benzoil)-benzil]-4-klór-5-  
[(1,2,4-triazol-1-il)-metil]-imidazol előállítás  
(referenciapélda)

780 mg (1,59 mmol, 1 ekvivalens) 2-butil-1-{4-[2-(metoxi-karbonil)-benzoil]-benzil}-4-klór-5-[(1,2,4-triazol-1-il)-metil]-imidazol, 6,34 ml (3,17 mmol, 2 ekvivalens) 0,5 n metanos kálium-hidroxid-oldat és 20 ml metanol elegyét nitrogénatmoszférában, 20 °C-on, 2,5 órán keresztül keverjük, majd hozzáadunk újabb 1 ekvivalens 0,5 n metanos kálium-hidroxid-oldatot. 7 óra múlva az oldatot 1 n sósavoldattal pH=4 értékre savanyítjuk, és hozzáadunk 200 ml etil-acetátot és 200 ml vizet. A fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist kétszer 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak.

640 mg cím szerinti terméket kapunk fehér, üveges, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 180,0–188,0 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

5 7,94 (d, 1H, J=7 Hz),  
7,74 (s, 1H),  
7,65 (s, 1H),  
7,55 (d, 2H, J=7 Hz),  
7,70–7,50 (m, 3H),  
10 6,67 (d, 2H, J=7 Hz),  
5,34 (s, 2H),  
5,14 (s, 2H),  
2,64 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,74 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
15 1,36 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,89 (t, 3H, J=7 Hz).

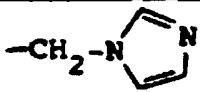
Elemanalízis-eredmények a

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·CH<sub>3</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> összegképlet alapján:  
számított: C=61,53%, H=5,70%, N=12,37%;  
talált: C=61,72%, H=5,19% N=12,27%.

208–210. példák

A 207(C) példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a megfelelő imidazol kiindulási vegyületekből a 20. táblázatban ismertetett (XI) általános képletű vegyületeket.

20. táblázat  
(XI) általános képletű vegyületek fizikai állandói

Példa száma	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>13</sup>	Olvadáspont ( °C )
208.	n-butil	Cl		-CO <sub>2</sub> H	olaj <sup>a</sup>
209.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> H	188,0–190,0
210.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> H	210,0–211,5

a) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>O-kicserélődés):

9,67 (s, 1H),  
7,98 (d, 1H, J=7 Hz),  
7,63 (t, 1H, J=7 Hz),  
7,51 (t, 2H, J=7 Hz),  
7,41 (d, 2H, J=10 Hz),  
7,41 (d, 1H, J=7 Hz),  
7,09 (s, 1H),  
7,08 (s, 1H),  
6,70 (d, 2H, J=10 Hz),  
5,65 (s, 2H),  
5,58 (s, 2H),  
2,59 (t, 2H, J=7 Hz),

50 1,71 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,36 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,87 (t, 3H, J=7 Hz).

211. példa

(A) 2-Butil-1-{4-[2-(metoxi-karbonil)-benzoil]-benzil}-4-klór-5-[(1H-tetrazol-5-il)-metil]-imidazol előállítás

55 A cím szerinti vegyületet a 26. példában leírtak szerint állítjuk elő 2-butil-1-{4-[2-(metoxi-karbonil)-benzoil]-benzil}-4-klór-5-(ciano-metil)-imidazolból.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

60 8,00 (d, 1H, J=7 Hz),  
7,78 (t, 1H, J=7 Hz),

7,70 (t, 1H, J=7 Hz),  
 7,50 (d, 2H, J=8 Hz),  
 7,46 (d, 1H, J=7 Hz),  
 7,05 (d, 2H, J=8 Hz),  
 5,35 (s, 2H),  
 4,20 (s, 2H),  
 3,57 (s, 3H),  
 2,52 (t, 2H, J=7 Hz),  
 1,52 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
 1,27 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
 0,70 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a  $C_{25}H_{25}ClN_6O_3$  összegképlet alapján:

számított: C=60,91%, H=5,11%, N=17,05%;  
 talált: C=60,84%, H=5,12%, N=16,71%.

Tömeg a  $C_{25}H_{25}ClN_6O_3$  összegképlet alapján:

számított: 492,1686;  
 talált: 492,1614.

(B) *2-Butil-1-[4-(2-karboxi-benzoil)-benzil]-4-klór-5-[(1H-tetrazol-5-il)-metil]-imidazol előállítás*

A cím szerinti vegyületet a 205(C) példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő 2-butil-1-{4-[2-(metoxi-karbonil)-benzil]-4-klór-5-[(1H-tetrazol-5-il)-metil]-imidazolból, olvadáspontja 228,0–229,5 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

7,98 (d, 1H, J=7 Hz),  
 7,73 (t, 1H, J=7 Hz),  
 7,69 (t, 1H, J=7 Hz),  
 7,55 (d, 2H, J=8 Hz),  
 7,38 (d, 1H, J=7 Hz),  
 7,05 (d, 2H, J=8 Hz),  
 5,32 (s, 2H),  
 4,16 (s, 2H),  
 2,50 (t, 2H, J=7 Hz),  
 1,50 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
 1,24 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
 0,80 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a  $C_{24}H_{23}ClN_6O_3$  összegképlet alapján:

számított: C=60,19%, H=4,84%, N=17,55%;  
 talált: C=59,73%, H=4,61%, N=17,82%.

211. példa

(A) *5-(Amino-metil)-2-butil-1-{4-[2-(metoxi-karbonil)-benzoil]-benzil}-4-klór-imidazol-króm-só előállítás*

4,24 g (9,01 mmol, 1 ekvivalens) 5-(azido-metil)-2-butil-1-{4-[2-(metoxi-karbonil)-benzoil]-benzil}-4-klór-imidazol, 40 ml acetone és 13 ml víz elegyéhez 6,75 g (54,7 mmol, 6 ekvivalens) króm(II)-kloridot adunk, és az elegyet keverjük. A nitrogénfejlődés befejezése után a reakcióelegyet 250 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal hígítjuk, és háromszor 250 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak, és a maradékként kapott szilárd anyagot dietil-éterrel mossuk.

2,92 g fehér, szilárd anyag formájában a cím szerinti vegyület krómsóját kapjuk, olvadáspontja 178,5–181,0 °C.

NMR-spektrum (200 MHz,  $CDCl_3/DMSO-d_6$ )  $\delta$ :

8,85 (széles s, 1H),  
 8,05 (d, 1H, J=7 Hz),  
 7,57–7,25 (m, 4H),  
 7,36 (d, 1H, J=7 Hz),  
 7,06 (széles d, 2H, J=7 Hz),  
 7,67 (széles s, 2H),  
 3,85 (széles s, 2H),  
 3,67 (s, 3H),  
 2,60 (t, 2H, J=7 Hz),  
 1,68 (m, 2H),  
 1,37 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
 0,89 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömeg a  $C_{24}H_{26}ClN_3O_3$  összegképlet alapján:

számított: 439,1663;  
 talált: 439,1663.

Elemanalízis-eredmények a  $(C_{24}H_{26}ClN_3O_3)_2Cr$  összegképlet alapján:

számított: C=61,87%, H=5,62%, N=9,02%;  
 talált: C=61,46%, H=5,59%, N=8,54%.

(B) *2-Butil-4-klór-1-{4-[2-(metoxi-karbonil)-benzil]-5-(metoxi-karbonil-amino-metil)-imidazol előállítás*

500 mg (1,14 mmol, 1 ekvivalens) 5-(amino-metil)-2-butil-1-{4-[2-(metoxi-karbonil)-benzil]-4-klór-imidazol-króm-sót 1,14 ml (1,14 mmol, 1 ekvivalens) 1,00 n nátrium-hidroxid-oldat és 10 ml víz elegyében oldunk. Az oldódás elősegítésére tetrahidrofuránt adunk az elegyhez. A kapott oldatot 0 °C-ra hűtjük, és öt egyenlő részletben, lassan hozzácepegtetünk 0,176 ml (2,28 mmol, 2 ekvivalens) metil-klór-formiátot 5 ml tetrahidrofuránban oldva, váltakozva, szintén öt egyenlő részletben adott, összesen 1,14 ml (1,14 mmol, 1 ekvivalens) 1,00 n nátrium-hidroxid-oldattal. Amikor az adagolást befejeztük, a reakcióelegyet szobahőmérsékleten, 4 órán keresztül keverjük. Ezután hozzáadunk 100 ml vizet, és az oldat pH-ját 1 n sósavoldattal 5-re állítjuk. A vizes fázist háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és bepároljuk. 560 mg maradékot kapunk fehér, üveges anyag formájában, amelyet gyorskromatográfiásan tisztítunk 100% etil-acetát  $\rightarrow$  100% izopropanol gradienssel eluálva.

280 mg cím szerinti vegyületet kapunk, olaj formájában.

NMR-spektrum (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :

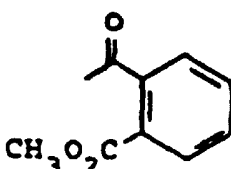
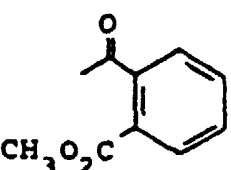
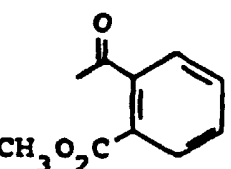
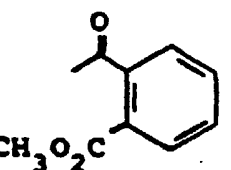
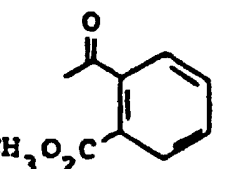
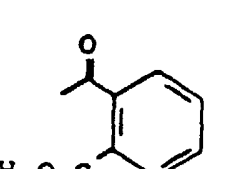
8,10 (d, 1H, J=7 Hz),  
 7,75 (d, 2H, J=7 Hz),  
 7,75–7,56 (m, 2H),  
 7,39 (d, 1H, J=7 Hz),  
 7,02 (d, 2H, J=7 Hz),  
 5,32 (s, 2H),  
 4,83 (m, 1H),  
 4,28 (d, 2H, J=7 Hz),  
 3,70 (s, 3H),  
 3,57 (s, 3H),  
 2,58 (t, 2H, J=7 Hz),  
 1,72 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
 1,37 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
 0,92 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömeg a  $C_{26}H_{28}ClN_3O_5$  összegképlet alapján:  
számított: 497,1717;  
talált: 497,1699.

A 212(B) példában leírtak szerint eljárva, a megfelelő 5-(amino-alkil)-imidazol köztitermékekből és a meg-

felelő klór-formiátokból vagy szulfonil-kloridokból kiindulva állítjuk elő a 21. táblázatban ismertetett (III-b) általános képletű köztitermékeket.

21. táblázat  
(III-b) általános képletű köztitermékek fizikai állandói

$R^1$	$R^6$	$R^7$	$R^8$	Olvadáspont ( °C )
	n-butyl	Cl	$-CH_2-NH-C(=O)-CH_2-CH_3$	
	n-butyl	Cl	$-CH_2-NH-C(=O)-CH_2-CH_2-CH_3$	
	n-butyl	Cl	$-CH_2-NH-C(=O)-CH(CH_3)_2$	
	n-butyl	Cl	$-CH_2-NH-C(=O)-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$	
	n-butyl	Cl	$-CH_2-NH-C(=O)-C_6H_5$	
	n-butyl	Cl	$-CH_2-NH-SO_2-CH_3$	163,0-168,0

(C) 2-Butil-4-klór-1-[4-(2-karboxi-benzoil)-benzil]-5-(metoxi-karbonil-amino-metil)-imidazol előállítás

A 205(C) példában leírtak szerint eljárva (visszafolyató hűtő alatt forralva vagy anélkül), 2-butyl-1-{4-[2-(metoxi-karbonil)-benzoil]-benzil}-4-klór-5-(metoxi-karbo-

nil-amino-metil)-imidazolból kiindulva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, amely olvadás helyett szublimál.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

13,17 (széles s, 1H),  
7,97 (d, 1H, J=7 Hz),

7,71 (t, 1H, J=7 Hz),  
 7,63 (t, 1H, J=7 Hz),  
 7,56 (d, 2H, J=10 Hz),  
 7,50 (m, 1H),  
 7,36 (d, 1H, J=7 Hz),  
 7,03 (d, 2H, J=10 Hz),  
 5,31 (s, 2H),  
 4,06 (d, 2H, J=7 Hz),  
 2,46 (t, 2H, J=7 Hz),  
 1,48 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
 1,22 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
 0,78 (t, 3H, J=7 Hz).

Elemanalízis-eredmények a  $C_{25}H_{26}ClN_3O_5$  összegképlet alapján:

számított: C=62,05%, H=5,42%, N=8,68%;  
 talált: C=61,97%, H=5,58%, N=8,40%.

5 Tömeg a  $C_{25}H_{26}ClN_3O_5$  összegképlet alapján:  
 számított: 483,1561;  
 talált: 483,1560.

213–218. példák

10 A 212(C) példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a megfelelő kiindulási anyagokból a 22. táblázatban ismertetett (XI) általános képletű vegyületeket.

22. táblázat  
 (XI) általános képletű vegyületek fizikai állandói

Példa száma	R <sup>13</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Olvadáspont ( °C )
213.	-CO <sub>2</sub> H	n-butyl	Cl	$-\text{CH}_2\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COCH}_2\text{CH}_3$	
214.	-CO <sub>2</sub> H	n-butyl	Cl	$-\text{CH}_2\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
215.	-CO <sub>2</sub> H	n-butyl	Cl	$-\text{CH}_2\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OCH}\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	
216.	-CO <sub>2</sub> H	n-butyl	Cl	$-\text{CH}_2\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
217.	-CO <sub>2</sub> H	n-butyl	Cl	$-\text{CH}_2\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COC}_6\text{H}_5$	
218.	-CO <sub>2</sub> H	n-butyl	Cl	$-\text{CH}_2\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{SCH}_3$	olaj <sup>a</sup>

a) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,97 (d, 1H, J=7 Hz),  
 7,71–7,50 (m, 4H),  
 7,45 (d, 1H, J=7 Hz),  
 6,95 (d, 2H, J=8 Hz),  
 5,23 (s, 2H),  
 4,15 (s, 2H),  
 2,57 (t, 2H, J=7 Hz),  
 1,67 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
 1,36 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
 0,87 (t, 3H, J=7 Hz).

219. példa

(A) 2-Butil-1-{4-[2-(metoxi-karbonil)-benzoil]-benzil}-4-klór-5-[trifluor-metil-szulfonamido)-metil]-imidazol előállítás

45 0,50 g (1,1 mmol, 1,0 ekvivalens) 5-(amino-metil)-2-butyl-1-{4-[2-(metoxi-karbonil)-benzoil]-benzil}-4-klór-imidazol-króm-só 20 ml piridinnel készült oldatához 0 °C-on lassan hozzáadunk 0,21 ml (1,25 mmol, 1,1 ekvivalens) trifluor-metil-szulfonsavanhidridet.  
 50 A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni. 1,5 óra múlva újabb 1,5 ekvivalens trifluor-metil-szulfonsavanhidridet adunk az oldathoz, 0 °C-on. Az elegyet 4 órán keresztül szobahőmérsékleten tartjuk, majd 200 ml vizet adunk hozzá, és a pH-ját 5-re állítjuk.  
 55 A vizes fázist háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak.

150 mg cím szerinti vegyületet kapunk, sárga olaj formájában, amelyet a következő hidrolizálási lépésben további tisztítás nélkül használunk fel.  
 60

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

8,33 (széles s, 1H),  
7,96 (d, 1H, J=7 Hz),  
7,64 (d, 2H, J=10 Hz),  
7,56 (t, 1H, J=7 Hz),  
7,48 (t, 1H, J=7 Hz),  
7,28 (d, 1H, J=7 Hz),  
6,92 (d, 2H, J=10 Hz),  
5,21 (s, 2H),  
4,14 (s, 2H),  
3,17 (s, 3H),  
2,48 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,55 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,24 (m, 2H),  
0,79 (t, 3H, J=7 Hz).

(B) 2-Butil-1-[4-(2-karboxi-benzoil)-benzil]-4-klór-5-[(trifluor-metil-szulfonamido)-metil]-imidazol előállítás

150 mg (0,26 mmol, 1 ekvivalens) 2-butil-1-[4-[2-(metoxi-karbonil)-benzoil]-benzil]-4-klór-5-[(trifluor-metil-szulfonamido)-metil]-imidazol, 0,55 ml (0,55 mmol, 2,1 ekvivalens) 1,000 n nátrium-hidroxid-oldat, 20 ml metanol és 0,5 ml víz elegyét szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszférában, 5 órán keresztül keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékhoz 50 ml vizet adunk, és a pH-t 1 n sósavoldattal 4-re állítjuk. A csapadékként kivált, sárgásbarna anyagot összegyűjtjük, és szárítjuk.

89 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

7,98 (d, 1H, J=7 Hz),  
7,70 (t, 1H, J=7 Hz),  
7,68 (t, 1H, J=7 Hz),  
7,63 (d, 2H, J=10 Hz),  
7,37 (d, 1H, J=7 Hz),  
7,10 (d, 2H, J=10 Hz),  
5,34 (s, 2H),  
4,20 (s, 2H),  
2,50 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,49 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,27 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,80 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömeg a C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S összegképlet alapján:

számított: 557,0999;  
talált: 557,0988.

220. példa

(A) 2-Butil-1-[4-[2-(metoxi-karbonil)-benzoil]-benzil]-5-[[4-(metoxi-karbonil)-1,2,3-triazol-1-il]-metil]-4-klór-imidazol és 2-butil-1-[4-[2-(metoxi-karbonil)-benzoil]-benzil]-5-[[5-(metoxi-karbonil)-1,2,3-triazol-1-il]-metil]-4-klór-imidazol előállítás

0,50 g (1,07 mmol, 1 ekvivalens) 5-(azido-metil)-2-butil-4-klór-1-[4-[2-(metoxi-karbonil)-benzoil]-benzil]-imidazol, 0,95 ml (10,7 mmol, 10 ekvivalens) metil-propiolát és 20 ml toluol elegyét nitrogénatmoszférában, 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet koncentrálnak, és a maradékot szilikagélen gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 75:25 térfogatarányú elegyével végezzük. A helyzeti izomerek szétválnak, 10 mg gyorsabban eluálódó izomert kapunk, üveges anyag formájában, és 330 mg lassabban eluálódó izomert szilárd anyagként. A lassabban eluálódó izomert etil-acetáttal mosva tovább tisztíthatjuk, így 190 mg fehér, kristályos anyagot kapunk.

A gyorsabban eluálódó izomer NMR-spektruma (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

8,06 (d, 1H, J=8 Hz),  
7,96 (s, 1H),  
7,73–7,54 (m, 4H),  
7,37 (d, 1H, J=8 Hz),  
6,86 (d, 2H, J=8 Hz),  
5,76 (s, 2H),  
5,41 (s, 2H),  
3,90 (s, 3H),  
3,68 (s, 3H),  
2,56 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,67 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,35 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,86 (t, 2H, J=7 Hz).

Tömeg a C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Cl összegképlet alapján:

számított: 549,1778;  
talált: 549,1860.

A lassabban eluálódó izomer olvadáspontja 163,5–167,0 °C.

NMR-spektruma (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

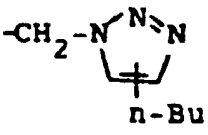
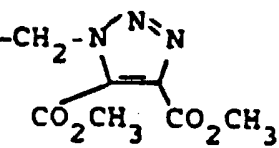
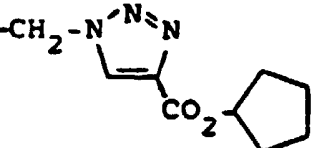
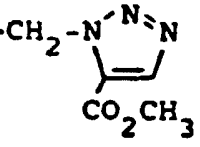
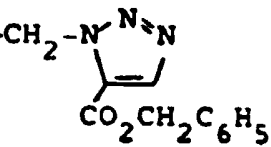
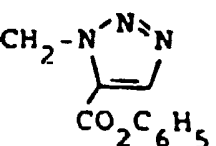
8,06 (d, 1H, J=8 Hz),  
8,00 (s, 1H),  
7,72 (d, 2H, J=8 Hz),  
7,72–7,55 (m, 2H),  
7,41 (d, 1H, J=7 Hz),  
6,96 (d, 2H, J=8 Hz),  
5,40 (s, 2H),  
5,23 (s, 2H),  
3,95 (s, 3H),  
3,69 (s, 3H),  
2,58 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,70 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,38 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,89 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömeg a C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Cl összegképlet alapján:

számított: 549,1778;  
talált: 549,1763.

A 220(A) példában leírtak szerint eljárva a megfelelő kiindulási vegyületekből állítjuk elő a 23. táblázatban ismertetett (XI) általános képletű köztitermékeket.

23. táblázat  
(XI) általános képletű köztitermékek fizikai állandói

R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>13</sup>	Olvasádpont ( °C )
n-butil	Cl		-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	olaj <sup>a</sup> (2 helyzeti izomer elegye)
n-butil	Cl		-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
n-butil	Cl		-NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	
n-butil	Cl		-NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	
n-propil	H		-NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	
n-propil	H		-NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	

a) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:  
 8,08 (d, 1H, J=8 Hz),  
 7,80–7,55 (m, 4H),  
 7,44–7,34 (m, 1H),  
 7,28 (s, 1H),  
 7,00–6,88 (m, 2H),  
 5,40 (s, 0,5×2H),  
 5,32 (s, 0,5×4H),  
 5,29 (s, 0,5×2H),  
 3,71 (s, 0,5×3H),  
 3,69 (s, 0,5×3H),

50 2,75–2,48 (m, 4H),  
 1,80–1,21 (m, 8H),  
 1,00–0,81 (m, 6H).

(B) 2-Butil-1-[4-(2-karboxi-benzoil)-benzil]-5-[(4-karboxi-1,2,3-triazol-1-il)-metil]-4-klór-imidazol és 2-butil-1-[4-(2-karboxi-benzoil)-benzil]-5-[(5-karboxi-1,2,3-triazol-1-il)-metil]-4-klór-imidazol előállítására  
 190 mg (0,35 mmol, 1 ekvivalens) 220(A) példa szerint előállított, lassabban eluálódó izomer, 2,76 ml  
 60 (1,39 mmol, 4 ekvivalens) 0,5 n metanolos kálium-

hidroxid-oldat és 5 ml víz elegyét nitrogénatmoszférában, egy éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyhez 50 ml vizet adunk, és a pH-ját 5-re állítjuk. A vizes elegyet háromszor 50 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak. A maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük.

160 mg szilárd terméket kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+piridin-d<sub>5</sub>) δ:

8,20 (d, 1H, J=8 Hz),  
7,86–7,63 (m, 4H),  
7,57 (d, 1H, J=8 Hz),  
7,43 (s, 1H),  
7,04 (d, 2H, J=10 Hz),  
6,84 (s, 2H),  
6,63 (s, 2H),  
2,62 (t, 2H, J=7 Hz),  
1,65 (tt, 2H, J=7, 7 Hz),  
1,30 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,81 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömeg a C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Cl–CO<sub>2</sub> összegképlet alapján:

számított: 477,1567;

talált: 477,1593.

A 220(A) példa szerint előállított, gyorsabban eluálódó izomert is a fentiek szerint hidrolizáljuk, azzal

az eltéréssel, hogy a reakcióelegy feldolgozása során a savas pH beállításakor csapadék formájában kiválik a termék, olvadáspontja 149,0–152,5 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

5 8,02 (s, 1H),  
8,02 (d, 2H, J=7 Hz),  
7,74 (t, 1H, J=7 Hz),  
7,66 (t, 1H, J=7 Hz),  
7,50 (d, 2H, J=7 Hz),  
10 7,37 (d, 1H, J=7 Hz),  
6,92 (d, 2H, J=7 Hz),  
5,83 (s, 2H),  
5,42 (s, 2H),  
2,52 (t, 2H, J=7 Hz),  
15 1,55 (tt, 2H, J=7 Hz),  
1,28 (q t-je, 2H, J=7, 7 Hz),  
0,78 (t, 3H, J=7 Hz).

Tömeg a C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Cl–CO<sub>2</sub> összegképlet alapján:

számított: 477,1567;

talált: 477,1479.

221–223. példák

A 220(B) példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a 24. táblázatban ismertetett (XI) általános képletű vegyületeket.

24. táblázat

(XI) általános képletű vegyületek fizikai állandói

Példa száma	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>13</sup>	Olvadáspont ( °C )
221.	n-butyl	Cl		-CO <sub>2</sub> H	olaj <sup>a</sup> (2 helyzeti izomer elegye)
222.	n-butyl	Cl		-NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	
223.	n-butyl	Cl		-NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	

a) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

8,03 (m, 1H),  
7,77–7,42 (m, 5H),  
7,33 (s, 1H),  
5,36 (s, 2H),

5,26 (s, 2H),  
2,68–2,45 (m, 4H),  
1,82–1,48 (m, 4H),  
1,42–1,20 (m, 4H),  
60 1,00–0,80 (m, 6H).

## 224. példa

## (A) 1-(4-Formil-benzil)-2-butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol előállítás

5,05 g 1-(4-ciano-benzil)-2-butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol 350 ml benzollal készült oldatához 25 °C-on cseppenként hozzáadunk 22,8 ml 0,15 mol/l koncentrációjú toluolos diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot. Az elegyet 45 °C-ra melegítjük, és 16 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet lehűtjük, és jéghideg, 20%-os vizes kénsavoldatba öntjük. A kapott oldatot 25 °C-ra hagyjuk melegedni, majd 2 órán keresztül keverjük. Az oldatot 0 °C-ra hűtjük, vizes nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük, és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel, majd sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és koncentrálnak. A maradékot szilikagélen, oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 0–20% etil-acetátot tartalmazó benzollal végezzük.

3,60 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

9,96 (s, 1H),  
7,47 (A<sub>2</sub>M<sub>2</sub>, 4H),  
5,26 (s, 2H),  
4,42 (s, 2H),  
2,54 (t, 2H),  
1,64 (kvintett, 2H),  
1,32 (szextett, 2H),  
0,86 (t, 3H).

## (B) 1-[(2'-Ciano-transz-sztilbén-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol előállítás

0,98 g α-bróm-o-tolunitril 25 ml dimetil-formamid-dal készült oldatához 25 °C-on 1,40 g trifenil-foszfit adunk. A reakcióelegyet 80 °C-on, 3 órán keresztül keverjük, ezután 1,53 g 1-(4-formil-benzil)-2-butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazollal, majd közvetlenül ezután 0,54 g nátrium-etoxiddal kezeljük, és a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, végül benzollal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel, majd sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A maradékot szilikagélen, oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 0–20% etil-acetátot tartalmazó benzollal végezzük.

0,45 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

8,01 (d, 1H),  
7,85 (d, 1H),  
7,73 (t, 1H),  
7,47 (t, 1H),  
7,44 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 2H, J=16,3 Hz),  
7,38 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),  
5,28 (s, 2H),  
5,24 (t, 1H),  
4,34 (d, 2H),  
2,49 (t, 2H),  
1,47 (kvintett, 2H),  
1,24 (szextett, 2H),  
0,79 (t, 3H).

## (C) 1-[(2'-Karboxi-transz-sztilbén-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol előállítás

0,40 g 1-[(2'-ciano-transz-sztilbén-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-5-(hidroxi-metil)-imidazol 20 ml etilenglikollal és 12 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal készült oldatát 5,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, szűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot vízben oldjuk, az oldatot sósavoldattal pH=3,5-re savanyítjuk, és a kapott emulziót kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A maradékot szilikagélen, oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 5% metanol tartalmazó kloroformmal végezzük.

0,12 g cím szerinti vegyületet kapunk.

15 NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

8,08–8,00 (m, 2H),  
7,71 (d, 1H),  
7,57–7,47 (m, 3H),  
7,34 (t, 1H),  
7,01–6,92 (m, 3H),  
5,21 (s, 2H),  
4,50 (s, 2H),  
2,60 (t, 2H),  
1,62 (kvintett, 2H),  
1,31 (szextett, 2H),  
0,03 (t, 3H).

## 225. példa

## (A) N-[4-(Benzil-oxi)-benzil]-glicin-etil-észter előállítás

11,0 g glicin-etil-észter-hidrogén-klorid 100 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához 25 °C-on 22,0 ml trietil-amint adunk. A kapott tejszerű szuszpenzióhoz 0,5 óra alatt cseppenként hozzáadunk 9,08 g 4-(benzil-oxi)-benzil-kloridot 50 ml dimetil-formamidban oldva. A reakcióelegyet 25 °C-on, 16 órán keresztül keverjük, majd dietil-éterrel hígítjuk, és a kicsapódott trietil-amin-hidrogén-kloridot szűrővel elválasztjuk. A kapott oldatot vákuumban koncentrálnak, és a maradékot etil-acetátban oldjuk. A kapott oldatot vízzel, majd sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A maradékot golyós hűtővel desztilláljuk.

5,90 g cím szerinti vegyületet kapunk, forráspontja

45 160–180 °C, 1,935 Pa nyomáson.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,43–7,27 (m, 5H),  
7,06 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),  
5,01 (s, 2H),  
4,14 (kvartett, 2H),  
3,71 (s, 2H),  
3,36 (s, 3H),  
2,01 (széles s, 1H),  
1,24 (t, 3H).

## 55 (B) N-[4-(Benzil-oxi)-benzil]-N-formil-glicin-etil-észter előállítás

5,83 g N-[4-(benzil-oxi)-benzil]-glicin-etil-észter, 0,86 ml hangyasav és 20 ml xilol elegyét 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, a reakcióban keletkező vizet Dean–Stark-csapdával távolítjuk el. A reak-



cióelegyet lehűtjük, majd 20%-os vizes hangyasavoldattal, vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és végül sóoldattal mossuk. Az elegyet vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet koncentrálnak.

6,23 g cím szerinti nyerstermékot kapunk, amelyet a következő reakciólépésben további tisztítás nélkül használunk fel.

(C) 1-[4-(Benzil-oxi)-benzil]-5-(metoxi-karbonil)-2(3H)-imidazol-tion előállítás

1,10 g nátrium-metoxid 30 ml tetrahydrofuránnal készült szuszpenziójához 10 °C-on egyszerre hozzáadjuk 6,23 g N-[4-(benzil-oxi)-benzil]-N-formil-glicin-etilészter és 3,46 ml metil-formiát 15 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát. A reakcióelegyet 10 °C-on 1 órán keresztül, majd 25 °C-on 16 órán keresztül keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 36 ml metanolban oldjuk. A kapott oldathoz 3,57 ml tömény sósavoldatot adunk, és az elegyet 40 °C-on 0,5 órán keresztül keverjük. Hozzáadunk 2,80 g kálium-tiocianátot 6 ml vízben oldva, és a reakcióelegyet 16 órán keresztül 40 °C-on keverjük. A reakcióelegyhez végül 40 ml vizet adunk, és 25 °C-ra hagyjuk hűlni. A kivált szilárd anyagot szűrővel összegyűjtjük.

3,60 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

11,25 (széles s, 1H),  
8,05 (s, 1H),  
7,39 (m, 5H),  
7,03 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 2H),  
5,05 (s, 2H),  
4,56 (s, 2H),  
3,81 (s, 3H).

(D) 1-[4-(Benzil-oxi)-benzil]-2-(propil-tio)-5-(etoxi-karbonil)-imidazol előállítás

60 ml etanolhoz 25 °C-on, részletekben 0,30 g fémnátriumot adunk. A fémnátrium feloldódása után hozzáadunk 3,54 g 1-[4-(benzil-oxi)-benzil]-5-(metoxi-karbonil)-2(3H)-imidazol-tiont, majd közvetlenül ezután 2,24 ml 1-jód-propánt, és a reakcióelegyet 24 °C-on 3 órán keresztül keverjük. Ezután az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot metilén-kloridban oldjuk. Az oldatot vízzel, majd sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak.

3,46 g cím szerinti nyerstermékot kapunk, amelyet a következő reakciólépésben további tisztítás nélkül használunk fel.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,77 (s, 1H),  
7,45–7,32 (m, 5H),  
7,03 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),  
5,49 (s, 2H),  
5,03 (s, 2H),  
4,28 (kvartett, 2H),  
3,20 (t, 2H),  
1,32 (t, 3H),  
1,02 (t, 3H).

A fentiek szerint eljárva állítjuk elő a 25. táblázatban ismertetett (XII) általános képletű köztitermékeket is.

25. táblázat  
(XII) általános képletű köztitermékek

	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
5	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> S-	H	-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> S-	H	-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

(E) 1-[4-(Benzil-oxi)-benzil]-2-(propil-tio)-5-(hidroximetil)-imidazol előállítás

2,05 g 1-[4-(benzil-oxi)-benzil]-2-(propil-tio)-5-(etoxi-karbonil)-imidazol 10 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát 0 °C-on, a hőmérsékletet 5 °C alatt tartva, cseppenként hozzáadjuk 10 ml 1 mol/l koncentrációjú tetrahydrofurános lítium-alumínium-hidrid-oldathoz. A kapott oldatot ezután 0 °C-on 1 órán keresztül keverjük. A reakcióelegybe cseppenként 0,40 ml vizet, 0,40 ml 15%-os, vizes nátrium-hidrid-oldatot, majd 1,20 ml vizet adunk a fenti sorrendben, ezzel a reakciót leállítjuk. A kapott szuszpenziót dietil-étert alkalmazva szűrjük, és a szűrletet koncentrálnak.

1,55 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,41–7,29 (m, 5H),  
7,03–6,86 (m, 5H),  
5,22 (s, 2H),  
5,01 (s, 2H),  
4,45 (s, 2H),  
3,05 (t, 2H),  
30 2,32 (széles s, 1H),  
1,66 (szextett, 2H),  
0,97 (t, 3H).

A fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő a 26. táblázatban ismertetett (XII) általános képletű köztitermékeket is.

26. táblázat  
(XII) általános képletű köztitermékek

	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
40	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> S-	H	-CH <sub>2</sub> OH
	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> S-	H	-CH <sub>2</sub> OH

(F) 1-(4-Hidroxi-benzil)-2-(propil-tio)-5-(hidroximetil)-imidazol előállítás

1,40 g 1-[4-(benzil-oxi)-benzil]-2-(propil-tio)-5-(hidroximetil)-imidazol 15 ml trifluor-ecetsavval készült oldatát 0,25 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, majd feleslegben nátrium-hidrogén-karbonátot tartalmazó vízbe öntjük, és a kapott emulziót etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 0–5% metanolt tartalmazó kloroformmal végezzük.

0,28 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

9,41 (s, 1H),

6,88 (s, 1H),  
6,79 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),  
5,14 (t, 1H),  
5,07 (s, 2H),  
4,33 (d, 2H),  
2,89 (t, 2H),  
1,54 (szextett, 2H),  
0,88 (t, 3H).

A fentiek szerint eljárva állítjuk elő a 27. táblázatban ismertetett (XIII) általános képletű köztitermékeket is.

27. táblázat  
(XIII) általános képletű köztitermékek

R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> S-	H	-CH <sub>2</sub> OH
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> S-	H	-CH <sub>2</sub> OH

(G) 1-{4-[2-Ciano-(benzil-oxi)]-benzil}-2-(propil-tio)-5-(hidroxi-metil)-imidazol előállítás

A cím szerinti vegyületet 1-(4-hidroxi-benzil)-2-(propil-tio)-5-(hidroxi-metil)-imidazolból állítjuk elő, a


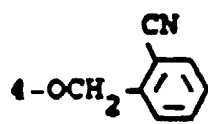
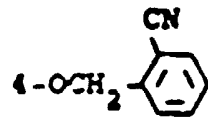
5 192(C) példában leírtak szerint eljárva.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,66 (m, 3H),  
7,43 (m, 1H),  
7,03 (s, 1H),  
6,99 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),  
5,23 (s, 2H),  
5,22 (s, 2H),  
4,47 (s, 2H),  
3,04 (t, 2H),  
1,69 (szextett, 2H),  
0,98 (t, 3H).

A fentiek szerint eljárva állítjuk elő a 28. táblázatban ismertetett (VI) általános képletű 2-merkaptimidazol köztitermékeket is.

28. táblázat  
(VI) általános képletű köztitermékek

R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	X- 
n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> S-	H	-CH <sub>2</sub> OH	
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> S-	H	-CH <sub>2</sub> OH	

(H) 1-{4-[2-Karboxi-(benzil-oxi)]-benzil}-2-(propil-tio)-5-(hidroxi-metil)-imidazol előállítás

0,23 g 1-{4-[2-ciano-(benzil-oxi)]-benzil}-2-(propil-tio)-5-(hidroxi-metil)-imidazol 17 ml etilén-glikollal és 7 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal készült oldatát 14 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, majd szűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot vízben oldjuk, az oldat pH-ját hidrogén-kloriddal 3,5-re állítjuk. A kivált csapadékot szűréssel elválasztjuk, és vizes etanolból átkristályosítjuk.

0,094 g cím szerinti vegyületet kapunk.  
NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

13,12 (széles s, 1H),  
7,93 (d, 1H),  
7,58 (m, 2H),

7,45 (m, 1H),  
6,99 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),  
6,98 (s, 1H),  
5,42 (s, 2H),  
5,25 (széles s, 1H),  
5,17 (s, 2H),  
4,35 (s, 2H),  
2,92 (t, 2H),  
1,54 (szextett, 2H),  
0,89 (t, 3H).


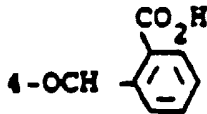
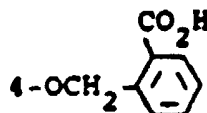
226–227. példák

A 225(H) példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a 29. táblázatban ismertetett (VI) általános képletű 2-merkaptimidazolokat is.

60

90

29. táblázat  
(VI) általános képletű vegyületek

$R^6$	$R^7$	$R^8$	
226. $n-C_6H_{13}S-$	H	$CH_2OH$	
227. $n-C_4H_9S-$	H	$CH_2OH$	

228. példa

(A) 1-(4-Nitro-benzil)-2-butil-4-klór-imidazol-5-karbaldehid előállítása

1 g 1-(4-nitro-benzil)-2-butil-4-klór-5-(hidroximetil)-imidazol és 5 g aktivált mangán-dioxid elegyét diklór-metánban szobahőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet Celite-en átszűrjük, és a szűrletet koncentrálnak. A kapott sűrű olajat szilikagélen gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 1,5:1 térfogatarányú elegyével végezzük.

0,76 g cím szerinti vegyületet kapunk, szintelen, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 88–89 °C.

NMR-spektrum (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :

- 9,74 (s, 1H),
- 5,64 (s, 2H),
- 2,63 (t, 3H,  $J=7,4$  Hz),
- 1,68 (m, 2H),
- 1,34 (m, 2H),
- 0,89 (t, 3H,  $J=7,3$  Hz).

(B) 3-[1-(4-Nitro-benzil)-2-butil-4-klór-imidazol-5-il]-propénsav-etil-észter E- és Z-izomerjeinek előállítása

1,2 g 1-(4-nitro-benzil)-2-butil-4-klór-imidazol-5-karbaldehid és 1,5 g (karboxi-metilén)-trifenil-foszfórán elegyét 50 ml benzolban 2 órán keresztül visszafolytató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet koncentrálnak, és a maradékot szilikagélen gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 3:1 térfogatarányú elegyével végezzük.

Fő terméként 1,2 g cím szerinti E-izomert kapunk, amely először eluálódik, a kezdetben sűrű olaj megszilárdulva amorf, szilárd anyaggá alakul.

A következő eluátumból 85 mg cím szerinti Z-izomert kapunk, sűrű folyadék formájában.

E-izomer NMR-spektruma (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :

- 7,3 és 6,53 (d, 2H,  $J=16$  Hz),
- 5,3 (s, 2H),
- 2,62 (t, 2H,  $J=7,3$  Hz),
- 1,69 (m, 2H),

- 1,28 (m, 5H),
- 0,89 (t, 3H,  $J=7,3$  Hz).

Z-izomer NMR-spektruma (csak a fő csúcsok)

- (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :
- 6,45 és 6,02 (d, 2H,  $J=11,8$  Hz),
- 5,17 (s, 2H).

(C) 3-[1-(4-Nitro-benzil)-2-butil-4-klór-imidazol-5-il]-2-propén-1-ol E-izomerjének előállítása

0,5 g E-izomer formában lévő 3-[1-(4-nitro-benzil)-2-butil-4-klór-imidazol-5-il]-propénsav-etil-észter 20 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát jeges fürdőn lehűtjük, és lassan hozzáadunk 1,7 ml 1,5 mol/l koncentrációjú toluolos diizopropil-alumínium-hidrid-oldatot.

- 35 A hűtőfürdőt eltávolítjuk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten, 1 órán keresztül keverjük, majd a reakciót 3 ml tömény ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítjuk, és az elegyet 30 percen keresztül tovább keverjük. Ez alatt az idő alatt erőteljes gélesedés figyelhető meg. A reakcióelegyet dietil-éterrel tovább hígítjuk, és Celite-en átszűrjük. A szűrletet koncentrálnak, és a nyersterméket szilikagéloszlopon gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével végezzük.

45 Cím szerinti vegyületet kapunk, sűrű folyadék formájában.

NMR-spektrum (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :

- 6,5–6,15 (m, 2H),
- 5,21 (s, 2H),
- 4,25 (d, 2H,  $J=4,5$  Hz),
- 2,35 (t, 3H,  $J=7,4$  Hz),
- 1,68 (m, 2H),
- 1,34 (m, 2H),
- 0,86 (t, 3H,  $J=7,4$  Hz).

55 (D) 3-[1-(4-Amino-benzil)-2-butil-4-klór-imidazol-5-il]-2-propén-1-ol E-izomerjének előállítása

- 0,2 g 3-[1-(4-nitro-benzil)-2-butil-4-klór-imidazol-5-il]-propén-1-ol, 0,15 g vas és 0,3 ml jégacetat elegyét 10 ml abszolút etanolban 1 órán keresztül visszafolytató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet szárazra pároljuk,

a maradékot 20 ml vízben oldjuk, és az oldatot kálium-karbonáttal pH=8 értékre lúgosítjuk. Az elegyet ezután etil-acetáttal extraháljuk, és az etil-acetátos fázist vízzel mossuk. A szerves fázisokat koncentrálnak, és a maradékot szilikagéloszlopon gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást etil-acetáttal végezzük.

Tiszta, cím szerinti vegyületet kapunk amorf, szilárd anyag formájában.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

6,76 és 6,62 (dd, 4H, J=8,5 Hz),  
6,42–6,22 (m, 2H),  
2,57 (t, 2H, J=7,3 Hz),  
1,65 (m, 2H),  
1,33 (m, 2H),  
0,87 (t, 2H, J=7,3 Hz).

(E) 3-*[1-[4-(2-Karboxi-benzamido)-benzil]-2-butil-4-klór-imidazol-5-il]-2-propén-1-ol E-izomerjének előállítása*

95 mg 3-*[1-(4-amino-benzil)-2-butil-4-klór-imidazol-5-il]-propén-1-ol* 2 ml kloroformmal készült oldathoz 45 mg ftálsavanhidridet adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten, 1 órán keresztül keverjük. Ezalatt a kezdetben tiszta oldat zavarossá válik, és szilárd anyag válik ki belőle. A reakcióelegyet 2 ml dietil-éterrel hígítjuk, és a szilárd anyagot szűrővel összegyűjtjük, majd dietil-éterrel mossuk.

115 mg cím szerinti vegyületet kapunk sárgásbarna, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 150–151 °C.

NMR-spektrum (10% DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub>) δ:

9,94 (s, 1H),  
7,71 és 6,93 (d, 4H, J=8,3 Hz),  
6,36 (m, 2H),  
5,1 (s, 2H),  
4,18 (d, 2H, J=3,9 Hz),  
2,6 (t, 3H, J=7,4 Hz),  
1,68 (m, 2H),  
1,34 (m, 2H),  
0,89 (t, 3H, J=7,4 Hz).

229. példa

(A) 3-*[2-Butil-4-klór-1-(4-amino-benzil)-imidazol-5-il]-propénsav-etil-észter E-izomerjének előállítása*

0,5 g 3-*[2-butil-4-klór-1-(4-nitro-benzil)-imidazol-5-il]-propénsav-etil-észter (E-izomer)* – amelyet a 228(B) példában leírtak szerint állítunk elő –, 1 g vas és 2 ml jégecet elegyét 30 ml abszolút etanolban 1 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet szárazra pároljuk, és a maradékot 50 ml vízben oldjuk. A reakcióelegy pH-ját kálium-karbonáttal 8-ra állítjuk, és az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátot extraktum koncentráálásával kapott nyerste-terméket szilikagélén gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével végezzük

0,35 g cím szerinti vegyületet kapunk sűrű, szinte- len olaj formájában.

(B) 3-*[2-Butil-4-klór-1-[4-(2-karboxi-benzamido)-benzil]-imidazol-5-il]-propénsav-etil-észter E-izomerjének előállítása*

361 mg 229(A) példa szerint előállított anilinszár- mazék és 150 mg ftálsavanhidrid elegyét 3 ml kloro-

formban szobahőmérsékleten, 1 órán keresztül kever- jük. A reakcióelegyet koncentrálnak, és a maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük. A kapott szilárd anyagot összegyűjtjük, és szárítjuk.

450 mg cím szerinti vegyületet kapunk szintelen, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 180–181 °C.

NMR-spektrum (5% DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub>) δ:

10,2 (s, 1H),  
8,0–6,0 (m, 8H),  
7,38 és 6,46 (mindkettő d, 2H, J=16, 1 Hz),  
5,23 (s, 2H),  
4,17 (q, 2H, J=7, 3 Hz),  
2,71 (t, 2H, J=8, 4 Hz),  
1,60 (q, 2H, J=7, 3 Hz),  
1,4–1,1 (m, 5H),  
0,91 (t, 3H, J=7, 1 Hz).

230. példa

(A) 1-*[2'-(Metoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil]-2-bu- til-4-klór-imidazol-5-karbaldehid előállítása*

0,68 g 82(C) példa szerint előállított hidroxi-metil közttermék és 3,4 g aktivált mangán-dioxid elegyét 30 ml kloroformban szobahőmérsékleten, 4 órán keresz- tül keverjük. A reakcióelegyet Celite-en átszűrjük, és a szűrletet koncentrálnak.

A kapott sűrű, olajos maradékot szilikagélén gyors- kromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 2:1 térfogatarányú elegyével végezzük.

0,5 g cím szerinti vegyületet kapunk sűrű, szintelen olaj formájában.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

9,78 (s, 1H),  
5,6 (s, 2H),  
3,63 (s, 3H),  
2,63 (t, 3H, J=7, 4 Hz),  
1,68 (m, 2H),  
1,34 (m, 2H),  
0,89 (t, 3H, J=7, 4 Hz).

(B) 4-*[1-<sup>2'</sup>-(Metoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil]-2- butil-4-klór-imidazol-5-il]-3-butén-2-on E-izomerjé- nek előállítása*

0,5 g 1-*[2'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil]- 2-butil-4-klór-imidazol-5-karbaldehid* és 0,04 g 1-(trife- nil-foszforanilidén)-2-propanon elegyét 20 ml benzol- ban 16 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet koncentrálnak, és a kapott olajos mara- dékot szilikagélén, gyorskromatográfiás eljárással tisz- títjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 1:1 térfogatará- nyú elegyével végezzük.

0,46 g cím szerinti vegyületet kapunk sűrű, sárgás folyadék formájában.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,9–6,8 (m, 10H),  
5,24 (s, 2H),  
3,62 (s, 3H),  
2,69 (t, 2H, J=7, 7 Hz),  
2,26 (s, 3H),  
1,72 (m, 2H),  
1,38 (m, 2H),  
0,91 (t, 3H, J=7, 4 Hz).

(C) 4-[1-{[2'-(Metoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil}-2-butil-4-klór-imidazol-5-il]-3-propén-1-ol E-izomerjének előállítás

0,45 g 230(B) példa szerint előállított vegyület 5 ml metanollal készült oldatát jeges fürdőn lehűtjük, és részletekben hozzáadunk 0,2 g nátrium-bór-hidridet. A reakcióelegyet a nátrium-bór-hidrid teljes mennyiségének hozzáadása után 10 percen keresztül keverjük. Az elegyet szárazra pároljuk, és a maradékot 3 ml telített ammónium-klorid-oldattal kezeljük, majd az elegyet szobahőmérsékleten 10 percen keresztül keverjük. A reakcióelegyet ezután etil-acetáttal extraháljuk, és az etil-acetátos extraktumot koncentrálnak.

0,45 g cím szerinti vegyületet kapunk, sűrű folyadék formájában.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 6,45–6,15 (m, 2H),
- 5,16 (s, 2H),
- 4,34 (m, 1H),
- 3,67 (s, 3H).

231. példa

(A) 1-(4-Nitro-benzil)-2-butil-4-klór-5-(2-fenil-eten-1-il)-imidazol E-izomerjének előállítás

0,4 g benzil-trifenil-foszfónium-klorid 20 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatát –30 °C-ra hűtjük. A fenti oldathoz cseppenként 0,65 ml 1,6 mol/l koncentrációjú n-butil-lítiumot adunk. Az n-butil-lítium hozzáadása után az oldat sötétnarancs színű lesz. Az elegyet –30 °C-on 10 percen keresztül keverjük, majd hozzáadunk 0,32 g 1-(4-nitro-benzil)-2-butil-4-klór-imidazol-5-karbaldehydet, és az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd szobahőmérsékleten, 2 órán keresztül keverjük. A reakciót 2 ml telített ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítjuk, majd a reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, az etil-acetátos oldatot vízzel és sóoldattal mossuk, végül bepároljuk. A kapott sűrű, olajos maradékot szilikagélen gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 3:1 térfogatarányú elegyével végezzük.

0,39 g cím szerinti vegyületet kapunk, sárga olaj formájában.

(B) 1-[4-(2-Karboxi-benzamido)-benzil]-2-butil-4-klór-5-(2-fenil-eten-1-il)-imidazol E-izomerjének előállítás

A 231(A) példa szerint előállított vegyületből a 228(D) és (E) példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, olvadáspontja 111–113 °C (bomlás közben).

232. példa

(A) 3-[2-Butil-4-klór-1-(4-nitro-benzil)-imidazol-5-il]-3-propén-1-ol-acetát E-izomerjének előállítás

1 g 227(C) példa szerint előállított 3-[1-(4-nitro-benzil)-2-butil-4-klór-imidazol-5-il]-propén-1-ol, 1 ml ecetsavanhidrid és 2 ml piridin elegyét 20 ml diklórmetánban szobahőmérsékleten, 16 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet 100 ml etil-acetáttal hígítjuk, és a szerves fázist vízzel mossuk. A szerves fázis koncentrá-

lásával kapott nyersteget szilikagélen gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével végezzük.

0,95 g cím szerinti acetátot kapunk sűrű, színtelen olaj formájában.

(B) 3-[2-Butil-4-klór-1-(4-amino-benzil)-imidazol-5-il]-3-propén-1-ol-acetát E-izomerjének előállítás

A 232(A) példa szerint előállított nitrovegyületet a 228(D) példában leírtak szerint aminovegyületté redukáljuk.

A cím szerinti vegyületet sűrű, színtelen olaj formájában kapjuk.

(C) 3-[2-Butil-4-klór-1-[4-(2-karboxi-benzamido)-benzil]-imidazol-5-il]-3-propén-1-ol-acetát E-izomerjének előállítás

A 232(B) példa szerint előállított anilinszármazékból és ftálsavanhidridből a 228(E) példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti ftálsavszármazékot.

A cím szerinti vegyületet színtelen, szilárd anyag formájában kapjuk, olvadáspontja 84–87 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 8,8 (s, 1H),
- 8,0–6,9 (m, 8H),
- 6,24 (m, 2H),
- 5,06 (s, 2H),
- 4,57 (d, 2H, J=5, 4 Hz),
- 2,7 (t, 2H, J=7, 4 Hz),
- 2,0 (s, 3H),
- 1,7 (m, 2H),
- 1,2 (m, 2H),
- 0,91 (t, 3H, J=7, 1 Hz).

233. példa

3-[1-{4-[N-(Trifluor-metánszulfonil)-antranil-amido]-benzil}-2-butil-4-klór-imidazol-5-il]-3-propén-1-ol-acetát E-izomerjének előállítás

0,72 g 232(B) példa szerint előállított 3-[2-butil-4-klór-1-(4-amino-benzil)-imidazol-5-il]-3-propén-1-ol-acetát és 0,6 ml trietil-amin elegyét 20 ml diklórmetánban jeges fürdőn lehűtjük. A kapott oldathoz cseppenként hozzáadunk 0,6 g o-(trifluor-metánszulfonamido)-benzoi-kloridot, és az elegyet szobahőmérsékleten, 2 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet ezután 100 ml etil-acetáttal hígítjuk, az etil-acetátos oldatot vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fellett szárítjuk, és koncentrálnak. A maradékot szilikagéloszlopon gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 3% acetonitrilt tartalmazó etil-acetáttal végezzük.

1,05 g cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyag formájában, olvadáspontja 156–158 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 12,9 (széles s, 1H),
- 8,12–6,91 (m),
- 6,3 (s),
- 5,09 (s),
- 4,61 (d, 2H, J=4,5 Hz),
- 2,04 (s, 3H).

*234. példa*

3-[1-{4-[N-(Trifluor-metánszulfonil)-antranil-amido]-benzil}-2-butil-4-klór-imidazol-5-il]-propén-1-ol E-izomerjének előállítása

0,9 g 233. példa szerint előállított vegyület és 3 ml 1 n nátrium-hidroxid elegyét 6 ml metanolban szobahőmérsékleten, 16 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet 50 ml vízzel hígítjuk, és a vizes oldatot 1 n sósavval pH=3 értékre savanyítjuk. A kivált csapadékot összegyűjtjük, és vízzel mossuk, majd vákuumban szárítjuk.

0,85 g cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyag formájában, olvadáspontja 129–131 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, 5% DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub>) δ:

11,15 (széles s, 1H),  
8,02–6,95 (m, 8H),  
6,5–6,3 (m, 2H),  
5,13 (s, 2H),  
4,19 (d, 2H, J=3,5 Hz).

*235. példa*

(A) 3-[2-Butil-4-klór-1-(4-nitro-benzil)-imidazol-5-il]-2-(etoxi-karbonil)-propánsav-etil-észter előállítása

2,5 g 50%-os olajos nátrium-hidrid-diszperzióból és 8 ml dietil-malonátból 100 ml vízmentes dimetilformamidban jeges hűtés közben dietil-malonát-nátrium-sót készítünk. A kapott oldathoz 5 g megfelelő klór-metil-vegyületet adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten, 3 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet koncentrálnak, és a maradékhoz 100 ml vizet adunk. A vizes fázist 1 n sósavval pH=6 értékre savanyítjuk, és a terméket etil-acetáttal extraháljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 2:1 térfogatarányú elegyével végezzük.

2,8 cím szerinti vegyületet kapunk sűrű, sárga olaj formájában.

(B) 3-[2-Butil-4-klór-1-(4-nitro-benzil)-imidazol-5-il]-propánsav-metil-észter előállítása

0,5 g 235(A) példa szerint előállított vegyületet és 20 ml 3 n hidrogén-klorid-oldat elegyét visszafolyató hűtő alatt 2 órán keresztül forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, és 4 n nátrium-hidroxid-oldattal pH=6 értékre semlegesítjük. A kapott gumiszerű, szilárd anyagot etil-acetáttal extraháljuk, és koncentrálnak. Az így kapott 0,5 g sűrű, sárga olajat etil-acetátban oldjuk, és dietil-éterben diazo-metánnal kezeljük. A kapott nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével végezzük.

0,34 g cím szerinti vegyületet kapunk, viaszos anyag formájában.

(C) 3-{2-Butil-4-klór-1-[4-(2-karboxi-benzamido)-benzil]-imidazol-5-il}-propánsav-metil-észter előállítása

A 235(B) példa szerint előállított nitrovegyületet a korábban ismertetett módon aminovegyületté redukáljuk.

17 mg aminovegyület és 7,5 g ftálsavanhidrid elegyét 1 ml kloroformban szobahőmérsékleten, 1 órán ke-

resztül keverjük. A reakcióelegyet szárazra pároljuk, és a maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük. A kapott szilárd anyagot összegyűjtjük, és dietil-éterrel mossuk.

20 mg cím szerinti vegyületet kapunk szintelen, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 150,5–151,5 °C (bomlás közben).

*236. példa*

3-[2-Butil-4-klór-1-{4-[N-(trifluor-metánszulfonil)-antranil-amido]-benzil}-imidazol-5-il]-propánsav-metil-észter előállítása

A 235(C) példa szerint előállított aminovegyületet o-(trifluor-metánszulfonamido)-benzoil-kloriddal reagáltatjuk a 233. példában leírtak szerint.

Cím szerinti vegyületet kapunk, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 168–172 °C.

*237. példa*

(A) 3-[1-(Nitro-benzil)-2-butil-4-klór-imidazol-5-il]-propánsav-N,N-dimetil-amid előállítása

0,7 g 234(B) példa szerint előállított propánsavszármazék 20 ml metilén-kloriddal készült oldatához 0,5 ml piridint, 0,16 dimetil-amin-hidrogén-kloridot és 0,42 g diciklohexil-karbodiimidet adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten, 16 órán keresztül keverjük, majd Celite-en átszűrjük, és a szűrletet koncentrálnak. A sűrű olaj formájában kapott nyersterméket gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk (100% eluálás).

0,68 g cím szerinti vegyületet kapunk sűrű, szintelen olaj formájában.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

5,43 (s, 2H),  
2,93 (s, 3H),  
2,89 (s, 3H).

(B) 3-[1-(4-Amino-benzil)-2-butil-4-klór-imidazol-5-il]-propánsav-N,N-dimetil-amid előállítása

A 237(A) példa szerint előállított nitrovegyületet a 228(D) példában leírtak szerint redukálva cím szerinti vegyületet kapunk, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 146–148 °C.

(C) 3-[2-Butil-4-klór-1-{4-[N-(trifluor-metánszulfonil)-antranil-amido]-benzil}-imidazol-5-il]-propánsav-N,N-dimetil-amid előállítása

A 237(B) példa szerint előállított aminovegyületet a 233. példában leírtak szerint o-(trifluor-metánszulfonamido)-benzoil-kloriddal reagáltatva cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 106–108 °C.

(D) 3{2-Butil-4-klór-1-[4-(2-karboxi-benzamido)-benzil]-imidazol-5-il}-propánsav-N,N-dimetil-amid előállítása

A 237(B) példa szerint előállított aminovegyületet a 228(E) példában leírtak szerint ftálsavanhidriddel reagáltatva cím szerinti ftálsavszármazékot kapunk, olvadáspontja 139–142 °C.

*238. példa*

(A) 3-[1-(4-Nitro-benzil)-2-butil-4-klór-imidazol-5-il]-2-(etoxi-karbonil)-2-metil-propánsav-etil-észter előállítása

2 g 235(A) példa szerint előállított malonátszármazék 10 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült oldatát jeges fürdőn lehűtjük. Az oldathoz 0,22 g 50%-os olajos nátrium-hidrid-diszperziót adunk, és az elegyet 5 percen keresztül keverjük, majd hozzáadunk 0,3 ml metil-jodidot. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten, 2 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet 400 ml etil-acetáttal hígítjuk, és a szerves fázist vízzel, majd sóoldattal mossuk. A szerves fázist koncentrálnuk, és a maradékot szilikagélen gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével végezzük.

1,8 g cím szerinti vegyületet kapunk sűrű, színtelen olaj formájában.

(B) 3-[1-(4-Nitro-benzil)-2-butil-4-klór-imidazol-5-il]-2-metil-propánsav előállítása

A 238(A) példa szerint előállított malonátszármazékot a 235(B) példában leírtak szerint hidrolizáljuk és dekarboxilezzük.

A cím szerinti vegyületet sűrű, sárga folyadék formájában kapjuk.

(C) 3-[1-(4-Nitro-benzil)-2-butil-4-klór-imidazol-5-il]-2-metil-propánsav-izopropil-észter előállítása

0,38 g 238(B) példa szerint előállított sav, 1 ml izopropanol és 0,22 g diciklohexil-karbodiimid elegyét 10 ml diklór-metánban szobahőmérsékleten, 16 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet koncentrálnuk, és a maradékot etil-acetátban felvesszük. Az oldhatatlan anyagot szűréssel eltávolítjuk, és a szűrletet koncentrálnuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 2:1 térfogatarányú elegyével végezzük.

0,36 g cím szerinti vegyületet kapunk sűrű, színtelen olaj formájában.

(D) 3-[1-{4-[N-(Trifluor-metánszulfonil)-antranil-amido]-benzil}]-2-metil-propánsav-izopropil-észter előállítása

A 238(C) példa szerint előállított észterből a 237(B) és 237(C) példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, olvadáspontja 132–135 °C.

#### 239–240. példák

(A) 3-[1-(4-Nitro-benzil)-2-butil-4-klór-imidazol-5-il]-2-metil-propánsav-d-(+)- $\alpha$ -metil-benzil-amid d- és l-izomerjeinek előállítása

0,71 g 238(B) példa szerint előállított propionsavszármazék, 0,25 ml d-(+)- $\alpha$ -metil-benzil-amin és 0,4 g diciklohexil-karbodiimid elegyét 50 ml diklór-metánban szobahőmérsékleten, 16 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet koncentrálnuk, és a maradékot 100 ml etil-acetátban oldjuk. Az oldhatatlan anyagot Celite-en átszűrve elválasztjuk, és a szűrletet koncentrálnuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatografálva tisztít-

juk, és az eluálást hexán és etil-acetát 2:1 térfogatarányú elegyével végezzük.

A cím szerinti két diasztereomert sűrű, színtelen olaj formájában kapjuk, 0,37 g-ot mindkét izomerből.

5 (B) 3-[1-(4-Amino-benzil)-2-butil-4-klór-imidazol-5-il]-2-metil-propánsav-d-(+)- $\alpha$ -metil-benzil-amid d- és l-izomerjeinek előállítása

A fenti (A) lépésben előállított nitrovegyületet a 228(D) példában leírtak szerint redukálva cím szerinti aminovegyületet kapunk sűrű, színtelen olaj formájában.

10 (C) 3-[1-[4-(2-Karboxi-benzamido)-benzil]-2-butil-4-klór-imidazol-5-il]-2-metil-propánsav-d-(+)- $\alpha$ -metil-benzil-amid előállítása

A fenti (B) lépés szerint előállított amino-diasztereomereket a 228(E) példában leírtak szerint ftálsavanhidriddel reagáltatva cím szerinti ftálsav-diasztereomereket kapunk, olvadáspontjuk 188–189,5 °C, illetve 201–202 °C.

#### 241. példa

1-[2'-(2'-Karboxi-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-klór-imidazol-5-karbonsav előállítása

1,03 g 1-[[2'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil]-2-butil-4-klór-5-(hidroximetil)-imidazol 10 ml vízmentes ecetsavval készült oldatához 25 °C-on hozzáadjuk 0,62 g króm-trioxid 10 ml vízzel készült oldatát. A reakcióelegyet 25 °C-on, 15 percen keresztül keverjük, majd vízbe öntjük. A kivált csapadékot szűréssel elválasztjuk, és 50 ml 1,0 n vizes nátrium-hidroxid-oldatban oldjuk. A lúgos oldatot 25 °C-on egy éjszakán keresztül állni hagyjuk, majd 10%-os vizes sósavoldattal pH=3 értékre savanyítjuk. A kivált csapadékot szűréssel elválasztjuk, és etil-acetáttal átkristályosítjuk.

0,10 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 186–187 °C (bomlás közben).

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ :

12,97 (széles s, 2H),

7,68 (d, 1H),

7,53 (t, 1H),

7,41 (t, 1H),

7,34 (d, 1H),

7,28 (d, 2H),

7,02 (d, 2H),

5,61 (s, 2H),

2,60 (t, 2H),

1,53 (kvintett, 2H),

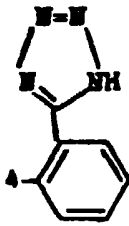

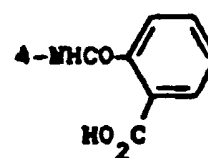
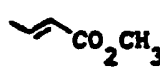
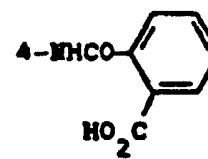
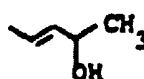
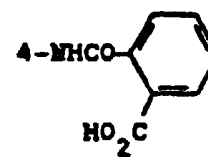
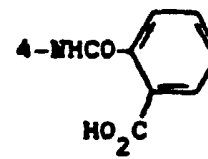
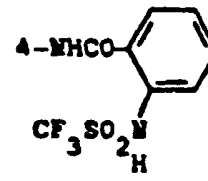
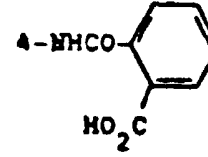
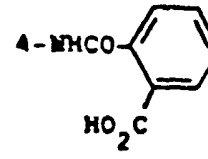
1,27 (szextett, 2H),

0,81 (t, 3H).

#### 242–260. példák


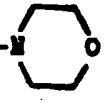
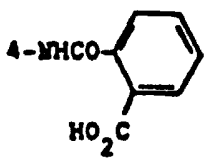


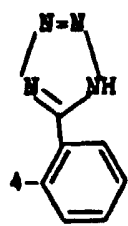
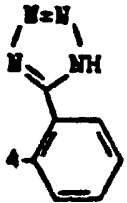
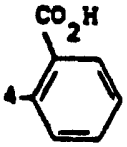
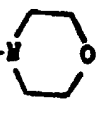
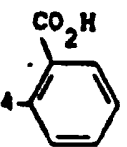
A 227–240. példákban leírtak szerint eljárva állítjuk elő a 30. táblázatban ismertetett (III-a) általános képletű vegyületeket.

30. táblázat  
(III-a) általános képletű vegyületek fizikai állandói

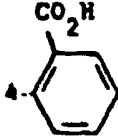
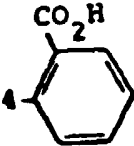
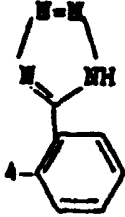
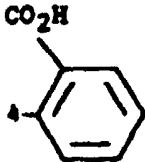
Példa száma	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>13</sup>	Olvadáspont ( °C )
242.	n-butyl	CF <sub>3</sub>	COOH		(amorf, szilárd) <sup>a</sup>
243.	n-butyl	Cl			115-120
244.	n-butyl	Cl			171,5-172,5
245.	n-butyl	Cl			160-162
246.	n-butyl	Cl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>		164-162
247.	n-propil	Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		
248.	n-butyl	Cl	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		123-125
249.	n-butyl	Cl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OAc		124-127



30. táblázat (folytatás)

Példa száma	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>13</sup>	Olvadáspont ( °C )
250.	n-butil	Cl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OAc		64-67
251.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(=O)-N 		142-144
252.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(=O)-N 		63-64.5
253.	n-propil	Cl	CO <sub>2</sub> H		(amorf, szilárd) <sup>b</sup>
254.	n-butil	Cl	-CO <sub>2</sub> H		(amorf, szilárd) <sup>c</sup>
255.	n-pentil	H	-CO <sub>2</sub> H		
256.	n-propil	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(=O)-N 		

## 30. táblázat (folytatás)

Példa száma	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>13</sup>	Olvadáspont ( °C )
257.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H		75-76,5
258.	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H		83-85
259.	n-propil	CF <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H		(amorf, szilárd) <sup>d</sup>
260.	n-propil	CF <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H		(amorf, szilárd) <sup>e</sup>

a) NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

7,70-7,48 (m, 4H),

7,00 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),

5,58 (s, 2H),

2,59 (t, 2H),

1,51 (kvintett, 2H),

1,25 (szextett, 2H),

0,79 (t, 3H).

b) NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD, TMS) δ:

7,88-6,90 (m, 8H),

5,52 (s, 2H),

2,63 (t, 2H, J=7, 5 Hz),

1,77-1,66 (m, 2H),

0,95 (t, 3H, J=7 Hz).

c) NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

7,46-7,63 (m, 4H),

7,05 (d, 2H, J=8 Hz),

6,93 (d, 2H, J=8 Hz),

5,56 (s, 2H),

4,10 (s, 12H),

45 2,55 (t, 2H, J=7, 5 Hz),

1,44-1,52 (m, 2H),

1,17-1,28 (m, 2H),

0,78 (t, 3H, J=7 Hz).

d) NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

50 7,71-7,50 (m, 4H),

7,02 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H),

5,60 (s, 2H),

2,59 (t, 2H),

1,57 (szextett, 2H),

55 0,84 (t, 3H).

e) NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

13,78 (széles s, 1H),

12,82 (széles s, 1H),

7,75 (d, 1H),

60 7,59 (t, 1H),

7,47 (t, 1H),  
7,35 (m, 3H),  
7,08 (d, 2H),  
5,63 (s, 2H),  
2,66 (t, 2H),  
1,61 (szextett, 2H),  
0,86 (t, 3H).

#### 261. példa

(A) 2-(*But-1-en-1-il*)-5-[(*terc-butil*)-*dimetil-szilil-oxi-metil*]-1-[[2'-(*metoxi-karbonil*)-*bifenil-4-il*]-*metil*]-4-*klór-imidazol előállítás*

1,4 g 2-(*but-1-en-1-il*)-1-[[2'-(*metoxi-karbonil*)-*bifenil-4-il*]-*metil*]-4-*klór-5*-(*hidroxi-metil*)-*imidazol*, 0,55 g (*terc-butil*)-*dimetil-szilil-klorid* és 0,5 g *imidazol* elegyét 5 ml *dimetil-formamid*ban, 18 órán keresztül, szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet *etil-acetáttal* hígítjuk, a szerves fázist *vízzel* mossuk, majd *vízmentes magnézium-szulfát* felett szárítjuk, és *vákuumban* bepároljuk. A maradékot *gyorskromatográfias* eljárással tisztítjuk, az eluálást *hexán* és *etil-acetát* 3:1 térfogatarányú elegyével végezzük.

1,5 g cím szerinti vegyületet kapunk, tiszta *olaj* formájában.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,83 (d, 1H),  
7,52 (t, 1H),  
7,40 (t, 1H),  
7,33–7,24 (m, 3H),  
7,08 (d, 2H),  
6,83 (t d-je, 1H),  
6,13 (d, 1H),  
5,30 (s, 2H),  
4,57 (s, 2H),  
3,64 (s, 3H),  
2,21 (kvintett, 2H),  
1,04 (t, 3H),  
0,86 (s, 9H),  
0,05 (s, 6H).

(B) 5-[(*terc-Butil*)-*dimetil-szilil-oxi-metil*]-1-[[2'-(*metoxi-karbonil*)-*bifenil-4-il*]-*metil*]-4-*klór-imidazol-2-karbaldehid előállítás*

262 mg 2-(*but-1-en-1-il*)-5-[(*terc-butil*)-*dimetil-szilil-oxi-metil*]-1-[[2'-(*metoxi-karbonil*)-*bifenil-4-il*]-*metil*]-4-*klór-imidazol*at a 185(B) példában leírtak szerint *ozmium-tetroxiddal* és *nátrium-perjodáttal* reagáltatunk, 1,5 órán keresztül szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet *feldolgozzuk*, és a maradékot *gyorskromatográfias* eljárással tisztítjuk, az eluálást *hexán* és *etil-acetát* 3:1 térfogatarányú elegyével végezzük.

200 mg cím szerinti vegyületet kapunk *szilárd, amorf* anyag formájában.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

9,74 (s, 1H),  
7,84 (d, 1H),  
7,54 (t, 1H),  
7,43 (t, 1H),  
7,34–7,25 (m, 3H),  
7,16 (d, 2H),  
5,83 (s, 2H),

4,65 (s, 2H),  
3,64 (s, 3H),  
0,90 (s, 9H),  
0,09 (s, 6H).

5 (C) 5-[(*terc-Butil*)-*dimetil-szilil-oxi-metil*]-1-[[2'-(*metoxi-karbonil*)-*bifenil-4-il*]-*metil*]-4-*klór-2*-(*cisz-pent-1-en-1-il*)-*imidazol előállítás*

200 mg [(*terc-butil*)-*dimentil-szilil-oxi-metil*]-1-[[2'-(*metoxi-karbonil*)-*bifenil-4-il*]-*metil*]-4-*klór-imidazol-2-karbaldehidet* egyszerre hozzáadunk 0,26 g (*n-butil*)-*trifenil-foszfónium-bromid* és 70 mg *terc-butoxid* *tetrahidrofur*annal készült, 0 °C-os oldatához. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 15 percen keresztül keverjük, majd a reakciót telített, *vizes ammónium-klorid*-oldat hozzáadásával leállítjuk. A reakcióelegyet *etil-acetáttal* extraháljuk, a szerves fázisokat *vízzel* mossuk, *vízmentes magnézium-szulfát* felett szárítjuk, és az oldószeret *vákuumban* eltávolítjuk. A maradékot *gyorskromatográfias* eljárással tisztítjuk, az eluálást *hexán* és *etil-acetát* 5:1 térfogatarányú elegyével végezzük.

100 mg cím szerinti vegyületet kapunk *olaj* formájában.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,85 (d, 1H),  
7,54 (t, 1H),  
7,42 (t, 1H),  
7,35–7,24 (m, 3H),  
7,07 (d, 2H),  
6,07 (d, 1H),  
5,87 (t d-je, 1H),  
5,28 (s, 2H),  
4,59 (s, 2H),  
3,64 (s, 3H),  
2,69 (kvartett, 2H),  
1,46 (szextett, 2H),  
0,91 (t, 3H),  
0,86 (s, 9H),  
0,05 (s, 6H).

(D) 1-[[2'-(*Metoxi-karbonil*)-*bifenil-4-il*]-*metil*]-4-*klór-5*-(*hidroxi-metil*)-2-(*cisz-pent-1-en-1-il*)-*imidazol előállítás*

100 mg 5-[(*terc-butil*)-*dimetil-szilil-oxi-metil*]-1-[[2'-(*metoxi-karbonil*)-*bifenil-4-il*]-*metil*]-4-*klór-2*-(*cisz-pent-1-en-1-il*)-*imidazol*at ismert módon *fluoriddal* *deszililezünk*. A reakcióelegy *feldolgozása* után kapott maradékot *gyorskromatográfias* eljárással tisztítjuk, az eluálást *hexán* és *etil-acetát* 1:1 térfogatarányú elegyével végezzük.

65 mg cím szerinti vegyületet kapunk *viszkózus, szintelen* *olaj* formájában.

NMR-spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,85 (d, 1H),  
7,55 (t, 1H),  
7,42 (t, 1H),  
7,28 (m, 3H),  
7,05 (d, 2H),  
6,11 (d, 1H),  
5,92 (t d-je, 1H),  
5,30 (s, 2H),  
4,57 (d, 2H),

3,64 (s, 3H),  
2,69 (kvartett, 2H),  
1,62 (t, 1H),  
1,47 (szextett, 2H),  
0,92 (t, 1H).

(E) 1-[(2-Karboxi-bifenil-4-il)-metil]-4-klór-5-(hidroxi-metil)-2-(cisz-pent-1-en-1-il)-imidazol előállítására  
65 mg 1-[[2'-(metoxi-karbonil)-bifenil-4-il]-metil]-4-klór-5-(hidroxi-metil)-2-(cisz-pent-1-en-1-il)-imidazol a 82(E) példában leírtak szerint hidrolizálunk.

A reakcióelegy feldolgozásával 45 mg cím szerinti vegyületet kapunk szintelen, szilárd anyag formájában. Olvadáspontja 148–150 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

7,77 (d, 1H),  
7,50 (t, 1H),

7,38 (t, 1H),  
7,33 (m, 3H),  
7,08 (d, 2H),  
6,10 (d, 1H),  
5,84 (t d-je, 1H),  
5,32 (s, 2H),  
4,47 (s, 2H),  
2,65 (kvartett, 2H),  
1,45 (szextett, 2H),  
0,92 (t, 3H).

5

10

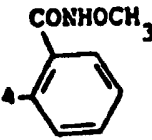
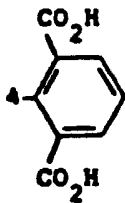
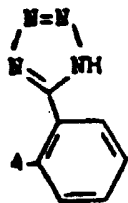
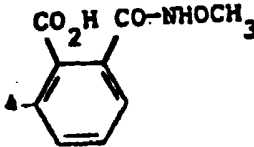
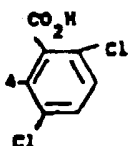
262–272. példák

A leírásban ismertetett eljárásokkal állíthatjuk elő a 31. táblázatban összefoglalt (I-a) általános képletű vegyületeket is.

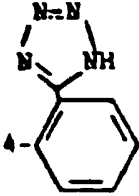
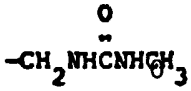
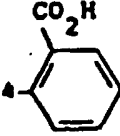
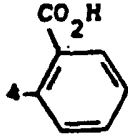
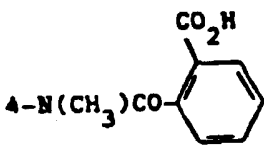
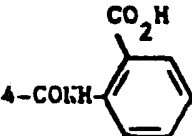
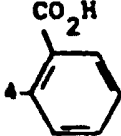
15

31. táblázat

(I-a) általános képletű vegyületek fizikai állandói

Példa száma	r	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>1</sup>	Olvadáspont ( °C )
262.	1	n-butil	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OH		
263.	1	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OH		
264.	0	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OH		
265.	1	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OH		
266.	1	n-hexil	H	-CH <sub>2</sub> OH		

31. táblázat (folytatás)

Példa száma	r	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>1</sup>	Olvadáspont ( °C )
267.	1	n-butil	Cl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> F		
268.	1	n-pentil	H			
269.	1	n-butil	Cl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> F		181-182,5
270.	1	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OH		
271.	1	n-butil	Cl	-CH <sub>2</sub> OH		
272.	1	n-butil	Cl	-CH=CHCH <sub>2</sub> OH		103-104,5

*A találmány szerinti vegyületek farmakológiai aktivitása*

Az angiotenzin II (AII)-hormon számos biológiai választ – például érösszehúzódást – vált ki a sejtmembránokon lévő receptorainak stimulálásával. Az AII-receptorokhoz kötődni képes AII-antagonista vegyületek felismerésére első szűrővizsgálatként ligandumreceptor-kötődési vizsgálatot alkalmazunk. A vizsgálatot Glossmann és munkatársai [J. Biol. Chem., 249, 825 (1974)] módszere szerint végezzük, kis módosításokkal. A reakcióelegy AII-receptorforrásként mellékvesekéreg-mikroszómákat tartalmaz Tris-pufferben, és 2 nmol/l

<sup>3</sup>H-AII-t, és adott esetben a vizsgálandó – feltételezhetően AII-antagonista hatású – vegyületet. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül inkubáljuk, majd a reakciót üveg-mikroszál-szűrőn gyorsan keresztülszűrve és öblítve leállítjuk. A szűrőn fennmaradt, receptorhoz kötött <sup>3</sup>H-AII mennyiségét szcintillációs számlálóval meghatározzuk. A vizsgált vegyületek AII-receptorhoz való kötődésének mértékéül az 50%-os gátló koncentrációt (IC<sub>50</sub>) tekintjük, vagyis azt a koncentrációt, amely szükséges az összes, specifikusan kötött <sup>3</sup>H-AII 50%-ának kiszorításához. Az eredményeket a 32. táblázatban ismertetjük.

A találmány szerinti vegyületek lehetséges vérnyomáscsökkentő hatását éber patkányokon határozhatjuk meg, amelyeket a balvese-artéria lekötésével hipertenzívvé tettünk (Cangiano és munkatársai: J. Pharmacol. Exp. Ther., 208, 310 (1979)]. A fenti módszerrel úgy idézhető elő magas vérnyomás, hogy fokozódik a reninképződés, és ennek következtében megnövekszik az AII-szint. A vizsgálandó vegyületeket 100 mg/kg dózisban orálisan és/vagy intravénásan adagoljuk 10 mg/kg dózisban a nyaki vénába vezetett kanül segítségével. Az artériás vérnyomást folyamatosan mérjük, közvetlenül a nyaki verőérbe illesztett kanül segítségével, és nyomásátalakító és -kiíró szerkezet segítségével regisztráljuk. A kezelés utáni vérnyomásértékeket a kezelés előtti értékekhez hasonlítva határozzuk meg a vizsgált vegyületek vérnyomáscsökkentő hatását. A vizsgálati eredményeket szintén a 32. táblázatban ismertetjük.

32. táblázat

Vegyület (példaszáma)	Vérnyomáscsökkentő hatás renális hipertenzív patkányokon		
	AII-receptor- kötődés IC <sub>50</sub> (μmol/l)	Intravénás aktivitás <sup>1</sup>	Orális aktivitás <sup>2</sup>
1.	1,80	+	NA
2. nátriumsó	0,140	+	NA
3. nátriumsó	0,420		NA
4. nátriumsó	0,280	+	NA
5. nátriumsó	0,190		NA
6.	5,70	NT	
7.	0,420	+	NA
8. nátriumsó	0,790		NA
9. nátriumsó	5,80	NT	
10. nátriumsó	0,190	NT	
11. nátriumsó	0,380	NA	NA
12. nátriumsó	0,030	+	NA
13. nátriumsó	6,90	+	NA
14.	3,20	NT	
15. nátriumsó	9,4	+	NA
16.	0,018	+	NA
17. nátriumsó	0,042	+	NA
18.	0,08	+	NA
19. nátriumsó	1,70	NT	
20. nátriumsó	5,30	NT	
21. nátriumsó	2,10	+	NA
25.	3,90	NT	
26. nátriumsó	3,80		NA
27. nátriumsó	1,20	+	+
28.	8,00	NT	
29.	3,10	+	NA
30. nátriumsó	0,39	+	+
31.	0,64		NT
32. nátriumsó	0,43		NT
33.	0,940		NT
35. nátriumsó	3,40	+	+
36. nátriumsó	0,19	+	NA
47.	2,30	NA	NA
48.	1,10		NT
51.	7,20	+	
52.	0,930	+	NA
53.	4,40		NT
54.	4,90	+	NA
55.	8,30	+	NA
56.	3,00	NA	NA
57.	1,20		NT
58.	5,00		NT
59. nátriumsó	9,20		NT
60. nátriumsó	3,70		NA
61.	0,620	+	NA
62.	0,240	+	NA
63.	0,350	+	NA
64.	1,10	+	NA
67.	2,50	+	NA
68.	2,80		NT
69.	6,50	+	NA
71. transz- izomer	3,90	+	NA
cisz- izomer	4,50	+	NA
72. nátriumsó	7,60	+	+
73. nátriumsó	2,70	+	NA
74. nátriumsó	5,70	NA	NA
75. nátriumsó	8,00	+	+
76. nátriumsó	0,50	+	NA
77. nátriumsó	0,50	+	+
78. nátriumsó	0,57	NA	NA
79.	6,10		NT
80.	6,40		NT
82.	0,49	+	+
83.	2,90	+	NA
84.	2,50		NT

32. táblázat (folytatás)

Vegyület (példaszáma)	AII-receptor- kötődés IC <sub>50</sub> (μmol/l)	Vérnyomáscsökkentő hatás renális hipertenzív patkányokon		5	Vegyület (példaszáma)	AII-receptor- kötődés IC <sub>50</sub> (μmol/l)	Vérnyomáscsökkentő hatás renális hipertenzív patkányokon	
		Intravénás aktivitás <sup>1</sup>	Orális aktivitás <sup>2</sup>				Intravénás aktivitás <sup>1</sup>	Orális aktivitás <sup>2</sup>
					150. nátriomsó	0,450	+	+
85.	1,30		+		151. nátriomsó	0,200	+	+
86.	0,039	+	+	10	152. nátriomsó	0,560	+	+
87. nátriomsó	0,020	+	+		153. nátriomsó	0,250	+	+
88.	0,26	+	NA		154. nátriomsó	0,200	+	+
89.	0,062	+		15	155. nátriomsó	0,60	+	+
90.	0,89	+	NA		157.	0,060	+	
92.	0,280	+	+		161. nátriomsó	0,120	+	+
93.	1,20	+	NA		163. nátriomsó	0,140	+	+
94.	1,10	NT		20	166. nátriomsó	3,00	+	NA
95.	0,270	+	NA		167. nátriomsó	0,240	+	NA
96. nátriomsó	0,099	+	+		172. nátriomsó	0,600	+	NA
97.	0,090	+	+		174. nátriomsó	0,700	+	
98.	0,090	+	+	25	175. nátriomsó	0,300	+	NA
100.	0,061	+	+		176. DCHA-só	1,50	+	NA
103.	0,680	+	+		177.	0,200	+	NA
104.	1,90	+	+		178.	9,60	+	NA
105.	1,70	NT		30	185.	4,20	+	+
106.	0,160	+	+		186.	4,40	+	NA
107.	0,98	+	+		187.	2,90	+	NA
108.	1,30	+	+		188.	4,90	+	NA
109.	0,020	NT		35	189.	4,10	+	NA
110.	0,050	+	+		190.	6,30	+	NA
111.	0,43	+	+		191.	0,40	+	NA
112.	0,26	+	+		192.	0,400	+	NA
113.	0,89	+	+	40	196.	2,30		NA
114.	0,089	+	+		197.	0,31	+	NA
117.	0,330	+	+		198.	1,20	NT	
118.	5,60	+	NA		199.	0,92	+	+
119.	1,80	+	NA	45	202.	1,80		NA
123.	0,650	+	+		205. nátriomsó	0,160	+	NA
124.	0,340	+	+		206. nátriomsó	0,340	+	+
125.	0,150	+	+		207. nátriomsó	1,90	+	NA
126.	0,08	+	+	50	208. nátriomsó	2,50	NT	
127.	0,330	+	+		209. nátriomsó	1,40	NT	
128.	0,470	+	+		210. nátriomsó	0,15	+	+
130.	0,020	+	+		211. nátriomsó	0,330	+	NA
132.	0,180	+	+	55	212. nátriomsó	0,27	NT	
133.	1,30	+	+		218. nátriomsó	0,200	+	NA
145.	0,190	+	+		219. nátriomsó	2,70	NT	
148.	0,083	+	+		220. nátriomsó	2,0	NT	
149. nátriomsó	0,200	+	+	60				

32. táblázat (folytatás)

Vegyület (példaszáma)	AII-receptor- kötődés IC <sub>50</sub> (μmol/l)	Vérnyomáscsökkentő hatás renális hipertenzív patkányokon		
		Intravénás aktivitás <sup>1</sup>	Orális aktivitás <sup>2</sup>	
221.	0,68	NT		
224.	5,40	NT		
225.	5,90	NT		
228.	0,110	+		
229.	0,530	NT		
230.	2,10	+	+	
231.	1,60	+		
232.	0,076	NT		
233.	0,510	+		
234.	0,600	+	+	
235.	0,064	+	NA	
236.	0,160	+	NA	
237.	0,110	+		
238.	0,120	+	NA	
239.	0,110	+	NA	
240.	0,092	+		
243.	0,170	+		
244.	0,270	+		
245.	0,200	NT		
246.	0,088	+		
248.	0,120	+		
249.	0,110	NT		
250.	0,250	+		
251.	0,072	+	NA	
252.	0,120	+	NA	
257.	0,250	+	+	
258.	0,270	+	+	
261.	2,30	+		
269.	0,700	+	+	
272.	0,630	+	NA	

<sup>1</sup> 10 mg/kg vagy annál kisebb dózisban jelentős vérnyomáscsökkentő hatás

<sup>2</sup> 100 mg/kg vagy annál kisebb dózisban jelentős vérnyomáscsökkentő hatás

NA) A vizsgált 100 mg/kg dózisban nem aktív

A vizsgált vegyületek közül sok vegyület orálisan inaktív, intravénásan mutat aktivitást

Néhány vegyület (10., 51., 59., 77. és 81. példa szerinti vegyület) 10 mg/kg intravénás dózisban nem fejt ki ugyan jelentős vérnyomáscsökkentő hatást, de kismértékben csökkenti a vérnyomást, és így várható, hogy nagyobb (például 30 mg/kg) dózisban intravénásan adagolva ezek is aktívak

NT) Nem vizsgáltuk

33. táblázat  
Angiotenzin II-receptor-kötődés

Példa száma	IC <sub>50</sub> (μmol/l)
50.	0,36
40.	0,21
91.	0,012
120.	0,13
10 121.	0,02
122.	0,006
131.	0,036
135.	0,053
15 137.	0,011
139.	0,39
140.	0,02
141.	0,40
20 142.	0,033
143.	0,20
144.	0,076
179.	0,28
25 180.	0,76
181.	0,26
182.	1,70
183.	0,37
30 184.	0,27
242.	0,15
253.	0,045
254.	0,011
35 259.	1,1
260.	1,1

A találmány szerinti vegyületeket vérnyomáscsökkentő hatású gyógyszerkészítmények hatóanyagaként használhatjuk. A hatóanyag adagolásának módja bármely olyan mód lehet, ami lehetővé teszi, hogy a hatóanyag eljusson a hatás helyére a meleg vérű állatok testében. A hatóanyag adagolási módja például parenterális – azaz szubkután, intravénás, intramuszkuláris, vagy intraperitonális – vagy orális, illetve bizonyos esetekben egyidejűleg parenterális és orális is lehet.

A találmány szerinti vegyületeket a gyógyászatban szokásosan használt készítmények formájában adagolhatjuk a kezelendő betegnek, a készítmények a találmány szerinti hatóanyagon kívül más hatóanyagokat is tartalmazhatnak.

A találmány szerinti hatóanyagok önmagukban is alkalmazhatók, de általában valamely gyógyászati fogadható hordozóanyaggal összekeverve alkalmazzuk azokat, a hordozóanyagot az alkalmazási módtól függően választjuk meg a gyógyszerkészítésben szokásos gyakorlat szerint.

A leírásban meleg vérű állat alatt homeosztatisz mechanizmussal rendelkező állatokat – például emlősöket és madarakat – értünk.



A hatóanyag dózisa a kezelendő beteg korától, egészségi állapotától és testtömegétől, a betegség súlyosságától, az egyidejűleg alkalmazott egyéb kezelések természetétől és a kezelés gyakoriságától, illetve az elérni kívánt hatás természetétől függően változhat. A hatóanyag napi dózisa rendszerint közelítőleg 1–500 mg. A kívánt hatás elérésére általában napi 1–100 mg hatóanyag szükséges, egy vagy több alkalommal adagolva. A fenti dózisok hatásosak mind a magas vérnyomás, mind a toluásos szívelégtelenség kezelésére, azaz a vérnyomás csökkentésére és a szív hemodinamikus terhelésének korrigálására egyaránt alkalmazhatók.

A hatóanyagot orálisan szilárd dózisformákban – például kapszulák, tabletták és porok formájában – vagy folyékony dózisformákban – például elixírek, szirupok és szuszpenziók formájában – adagolhatjuk. Parenterálisan is adagolhatjuk a hatóanyagot steril, cseppfolyós dózisformákban.

A zselatinkapszulák hatóanyagot és porított hordozóanyagokat – például laktózt, keményítőt, cellulózszármazékokat, magnézium-sztearátot, sztearinsavat, vagy egyéb hasonló anyagot – tartalmazhatnak.

A préselt tabletták előállítására is hasonló hordozóanyagokat használhatunk.

Mind a tabletták, mind a kapszulák elkészíthetők nyújtott hatást biztosító készítmények formájában is, amelyekből a hatóanyag több órán át keresztül folyamatosan válik szabaddá. A préselt tablettákat cukorbevonattal vagy filmbevonattal is elláthatjuk, ezzel elnyomható a kellemetlen íz, és védhető a tabletták levegőhatásától. Enterális bevonatos tablettát is készíthetünk, amellyel biztosítható a gyomor-bél rendszerben a szelektív hatóanyag-felszabadulás.

Az orálisan alkalmazható folyékony dózisformák az adagolás megkönnyítésére színező- és ízesítőanyagokat is tartalmazhatnak.

A parenterálisan adagolható oldatok hordozóanyagként általában vizet, megfelelő olajokat, sóoldatot, vizes dextróz- (glükóz)-oldatot, vagy hasonló cukoroldatokat és glikolokat – például propilén-glikolt vagy polietilén-glikolokat – tartalmazhatnak. A parenterálisan adagolható oldatokban a hatóanyag előnyösen vízoldható sója formájában van jelen, és az oldatok stabilizálószereket és – kívánt esetben – puffereket is tartalmazhatnak. Stabilizálószerként például antioxidánsokat – így nátrium-hidrogén-szulfidot, nátrium-szulfidot vagy aszkorbinsavat, külön-külön vagy kombinációban – használhatunk. Használhatók például citromsav és sói vagy nátrium-EDTA is. A parenterális oldatok ezenkívül konzerválószereket – például benzalkónium-kloridot, metil- vagy propil-parabent és klór-butanol – is tartalmazhatnak.

A gyógyszerilag elfogadható hordozóanyagokat például a Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol ismerteti.

A találmány szerinti hatóanyagokból például az alábbi dózisformákat készíthetjük.

#### Kapszulák

A szokásos, két részből álló keményszelatín kapszulákba kapszulánként 100 mg porított hatóanyagot,

150 mg laktózt, 50 mg cellulózt és 6 mg magnézium-sztearátot töltünk.

#### Lágyzselatin kapszulák

A hatóanyagot egy emészthető olajjal – például szójaolajjal, gyapotmagolajjal vagy olívaolajjal – elegyítjük, és pozitív helyettesítőszivattyú segítségével zselatinba injektáljuk. Ily módon lágyzselatin kapszulákat kapunk, amelyek 100 mg hatóanyagot tartalmaznak. A kapszulákat mossuk, és szárítjuk.

#### Tabletták előállítása

Egységdózis-tablettákat szokásos módon készítenek, az alábbi összetétellel:

100 mg hatóanyag, 0,2 mg kolloid szilícium-dioxid, 5 mg magnézium-sztearát, 275 mg mikrokristályos cellulóz, 11 mg keményítő és 98,8 mg laktóz.

A tablettákat az íz javítására vagy az abszorpció késleltetésére bevonattal is elláthatjuk.

#### Injekciós készítmények

Parenterális adagolásra alkalmas injekciós készítményt úgy állítunk elő, hogy 1,5 tömeg% hatóanyagot 10 térfogat% propilén-glikollal elegyítünk, majd az oldat térfogatát injekció készítésére alkalmas vízzel 100%-ra egészítjük ki, és sterilizáljuk.

#### Szuszpenziók

Orális adagolásra alkalmas vizes szuszpenziót készítenek, amely 5 ml-enként 100 mg finoman eloszlatott hatóanyagot, 100 mg nátrium-karboxi-metil-cellulózt, 5 mg nátrium-benzoátot, 1,0 g szorbitoldatot (U. S. P.) és 0,025 ml vanillint tartalmaz.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű imidazolszármazékok – a képletben
- R<sup>1</sup> jelentése 4-es helyzetben kapcsolódó –COOH; (e) vagy (f) képletű csoport; 3-as vagy 4-es helyzetben kapcsolódó (h) képletű csoport; vagy 4-es helyzetben kapcsolódó –NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (r) vagy (s) képletű csoport;
- R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom, nitrocsoport, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxicsoport vagy karboxilcsoport;
- R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom, klór- vagy fluoratom;
- R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatom, cianocsoport vagy –CO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>;
- R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport;
- R<sup>6</sup> jelentése 2–10 szénatomos alkilcsoport, 3–6 szénatomos alkenilcsoport, 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport, 4–10 szénatomos cikloalkil-alkilcsoport, –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>–O–(1–4 szénatomos)alkilcsoport, –S–(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>–R<sup>5</sup> csoport, vagy a gyűrűben adott esetben 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált benzilcsoport;
- R<sup>7</sup> jelentése hidrogénatom, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, nitrocsoport, trifluor-metilcsoport vagy cianocsoport;
- R<sup>8</sup> jelentése hidrogénatom, cianocsoport, 1–6 szénatomos alkilcsoport, fenil-(2–6 szénatomos)alkenil-

- csoport; adott esetben  $-\text{CO}_2\text{H}$  vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált  $-(\text{CH}_2)_m-1,2,3$ -triazolil-csoport;  $-(\text{CH}_2)_m$ -imidazol-1-il-csoport;  $-(\text{CH}_2)_n$ -tetrazolil-csoport;  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{25}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{OCOR}^{14}$ ;  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^{14})\text{OH}$ ;  $-\text{CH}=\text{CHCOR}^{17}$ ;  $-\text{COR}^{26}$ ;  $-\text{CH}=\text{CHOCOR}^{24}$ ;  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ ;  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COR}^{16}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{COR}^{29}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{NHCONHR}^{10}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{NHSO}_2\text{R}^{30}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{NHCOR}^{24}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{F}$ ;  $-\text{CH}_2\text{N}_3$ ;
- $\text{R}^{10}$  jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1-naftilcsoport vagy 1-(1-naftil)-etil-csoport;
- $\text{R}^{11}$  jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy adamantilcsoport;
- $\text{R}^{12}$  jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy benzilcsoport;
- $\text{R}^{13}$  jelentése  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{OCO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ;  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ;  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ;  $-\text{CONHNHSO}_2\text{CF}_3$ ;  $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ ;  $-\text{CONHOR}^{12}$ ; (h), (l), (p) vagy (q) képletű csoport;
- $\text{R}^{14}$  jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;
- $\text{R}^{16}$  jelentése 1–4 szénatomos alkoxics csoport vagy alfa-metil-benzil-amino-csoport;
- $\text{R}^{17}$  jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxics csoport;
- $\text{R}^{23}$  jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy benzilcsoport;
- $\text{R}^{24}$  jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport;
- $\text{R}^{25}$  jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;
- $\text{R}^{26}$  jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport,  $\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$  vagy  $\text{OR}^{25}$ ;
- $\text{R}^{27}$  és  $\text{R}^{28}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;
- $\text{R}^{29}$  jelentése di(1–4 szénatomos)alkil-amino-csoport, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxics csoport, hidroxilcsoport vagy (w) képletű csoport;
- $\text{R}^{30}$  jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy  $\text{CF}_3$ -csoport;
- X jelentése szén-szén egyes kötés,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{CONH}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{23})\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  vagy  $-\text{OCH}_2-$ ;
- m értéke 1–2;
- n értéke 1–4;
- és gyógyászatilag elfogadható, savaddíciós és bázisokkal képezett sóik azzal a megkötéssel, hogy
- (1) az  $\text{R}^1$  csoport nem orto-helyzetben van;
- (2) ha  $\text{R}^1$  jelentése (i) képletű csoport
- X jelentése szén-szén egyes kötés, és
- $\text{R}^{13}$  jelentése karboxilcsoport vagy (h) képletű csoport, akkor
- $\text{R}^{13}$  kötelezően orto- vagy meta-helyzetben van; vagy ha
- $\text{R}^1$  és X jelentése a fenti, és
- $\text{R}^{13}$  jelentése  $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$  vagy  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ , akkor
- $\text{R}^{13}$  kötelezően orto-helyzetben van;
- (3) ha  $\text{R}^1$  jelentése (i) általános képletű csoport, és
- X jelentése szén-szén egyes kötéstől eltérő, akkor
- $\text{R}^{13}$  kötelezően orto-helyzetben kapcsolódik, kivéve, ha
- X jelentése  $-\text{NHCO}-$ , és
- $\text{R}^{13}$  jelentése  $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$  vagy  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ , mert akkor
- $\text{R}^{13}$  meta-helyzet is lehet;
- (4) ha  $\text{R}^1$  jelentése 4-es helyzetben kapcsolódó karboxilcsoport vagy annak sója, akkor
- $\text{R}^6$  jelentése  $-\text{S}$ -alkil-csoporttól eltérő;
- (5) ha  $\text{R}^1$  jelentése 4-es helyzetben kapcsolódó karboxilcsoport vagy annak sója, akkor
- az imidazolgyűrű 4-es helyzetű szubsztituense  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ;  $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ , vagy  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ -csoporttól eltérő;
- (6) ha  $\text{R}^1$  jelentése (i) általános képletű csoport,
- X jelentése  $-\text{OCH}_2-$ ,
- $\text{R}^{13}$  jelentése 2-es helyzetben kapcsolódó karboxilcsoport, és
- $\text{R}^7$  jelentése hidrogénatom, akkor
- $\text{R}^6$  jelentése etil-tio-csoporttól eltérő;
- (7) ha  $\text{R}^1$  jelentése (bb) képletű csoport, és
- $\text{R}^6$  jelentése n-hexil-csoport, akkor
- $\text{R}^7$  és  $\text{R}^8$  nem lehet egyidejűleg hidrogénatom;
- (8) ha  $\text{R}^1$  jelentése (bb) képletű csoport, akkor
- $\text{R}^6$  jelentése metoxi-benzil-csoporttól eltérő.
2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű imidazolszármazékok szűkebb körét képező (II) általános képletű vegyületek – a képletben
- $\text{R}^1$  jelentése  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ , (h), (cc) vagy (f) képletű csoport;
- $\text{R}^2$  jelentése hidrogénatom, klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom, nitrocsoport, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxics csoport vagy karboxilcsoport;
- $\text{R}^6$  jelentése 3–10 szénatomos alkilcsoport, 3–6 szénatomos alkenilcsoport, 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy a gyűrűben adott esetben 1–4 szénatomos alkoxics csoporttal szubsztituált benzilcsoport;
- $\text{R}^7$  jelentése hidrogénatom, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, nitrocsoport, trifluor-metil-csoport vagy cianocsoport;
- $\text{R}^8$  jelentése fenil-(2–4 szénatomos)alkenil-csoport; adott esetben  $-\text{CO}_2\text{H}$  vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált  $-(\text{CH}_2)_m-1,2,3$ -triazolil-csoport;  $-(\text{CH}_2)_m$ -imidazol-1-il-csoport;  $-(\text{CH}_2)_n$ -tetrazolil-csoport;  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{25}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{OCOR}^{14}$ ;  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^{14})\text{OH}$ ;  $-\text{CH}=\text{CHCOR}^{17}$ ;  $-\text{COR}^{26}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{COR}^{29}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{NHSO}_2\text{R}^{30}$ ; vagy  $-(\text{CH}_2)_n\text{F}$ ;
- $\text{R}^{11}$  jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy adamantilcsoport;
- $\text{R}^{13}$  jelentése  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{OCO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$  vagy (h) képletű csoport;

R<sup>14</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R<sup>17</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxics csoport;

R<sup>23</sup> jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy benzilcsoport;

R<sup>25</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

R<sup>26</sup> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup> vagy OR<sup>25</sup>;

R<sup>27</sup> és R<sup>28</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R<sup>29</sup> jelentése di(1–4 szénatomos)alkil-amino-csoport, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxics csoport, hidroxilcsoport vagy (w) képletű csoport;

R<sup>30</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy CF<sub>3</sub>-csoport;

X jelentése szén-szén egyes kötés, –CO–, –O–, –S–, –CONH–, –N(R<sup>23</sup>)CO–, –CH=CH– vagy –OCH<sub>2</sub>–;

m értéke 1–2;

n értéke 1–4;

és gyógyászatilag elfogadható, savaddíciós és bázisokkal képezett sóik, azzal a megkötéssel, hogy ha R<sup>1</sup> jelentése (bb) képletű csoport, akkor

R<sup>6</sup> jelentése metoxi-benzil-csoporttól eltérő.

3. A 2. igénypont szerinti (II) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy 1–4 szénatomos alkoxics csoport;

R<sup>6</sup> jelentése 3–7 szénatomos alkil- vagy 3–6 szénatomos alkenilcsoport;

R<sup>7</sup> jelentése hidrogénatom, klór-, bróm- vagy jódatom vagy trifluor-metil-csoport;

R<sup>8</sup> jelentése –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>25</sup>, –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OCOR<sup>14</sup>, –CH=CH–CH(R<sup>14</sup>)OH, –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>29</sup>, –CH<sub>2</sub>NHC(=O)OR<sup>11</sup>, –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>–NHSO<sub>2</sub>R<sup>30</sup> vagy –COR<sup>26</sup>;

R<sup>11</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport;

R<sup>13</sup> jelentése karboxilcsoport, –COOCH<sub>2</sub>OCOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, –NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> vagy (h) képletű csoport;

R<sup>14</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R<sup>25</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R<sup>26</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy –OR<sup>25</sup>;

R<sup>29</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxics csoport, –OH vagy (w) képletű csoport;

R<sup>30</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy CF<sub>3</sub>; n értéke 1–2; és

X jelentése egyes kötés, –O–, –CO–, –NHCO– vagy –OCH<sub>2</sub>–.

4. A 2. igénypont szerinti

2-butil-4-klór-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-5-(hidroxi-metil)-imidazol,

2-butil-4-klór-1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-5-(hidroxi-metil)-imidazol,

10 2-butil-4-klór-1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-5-[[metoxi-karbonil]-amino-metil]-imidazol,

2-butil-4-klór-1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-5-[[propoxi-karbonil]-amino-metil]-imidazol és gyógyászatilag elfogadható, savaddíciós vagy bázissal képezett sóik.

5. Az 1. igénypont szerinti

2-butil-4-klór-1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-imidazol-5-karbaldehid,

2-butil-1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-imidazol-5-karbaldehid,

20 2-(1E-butenil)-4-klór-1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-5-(hidroxi-metil)-imidazol,

2-(1E-butenil)-4-klór-1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-imidazol-5-karbaldehid,

25 2-propil-4-klór-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-5-(hidroxi-metil)-imidazol,

2-propil-4-klór-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-imidazol-5-karbaldehid,

2-propil-4-klór-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-imidazol-5-karbaldehid,

30 2-(1E-butenil)-4-klór-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-5-(hidroxi-metil)-imidazol,

2-(1E-butenil)-4-klór-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-imidazol-5-karbaldehid

35 vagy gyógyászatilag elfogadható, savaddíciós vagy bázissal képezett sóik.

6. Gyógyászati készítmények, amelyek hatóanyagként az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet – amelynek képletében

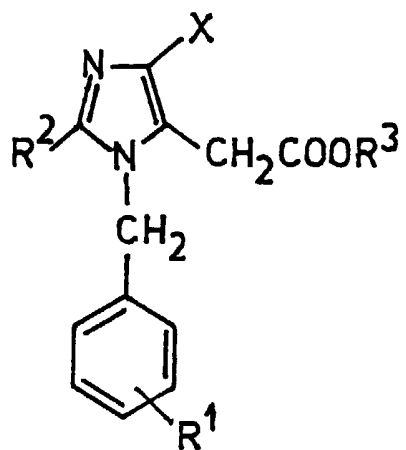
40 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> jelentése az 1. igénypontban megadott –

vagy annak valamely gyógyászatilag elfogadható, savaddíciós vagy bázissal képezett sóját tartalmazzák a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve.

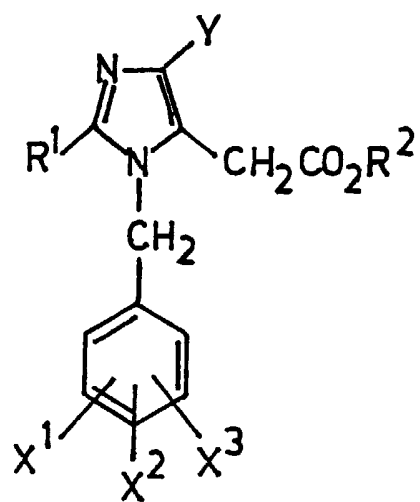
7. A 6. igénypont szerinti gyógyászati készítmények, amelyek hatóanyagként a 2. igénypont szerinti (II) általános képletű vegyületet – amelynek képletében

45 R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> jelentése a 2. igénypontban megadott –

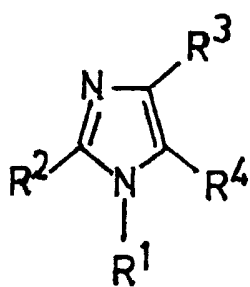
vagy annak valamely gyógyászatilag elfogadható, savaddíciós vagy bázissal képezett sóját tartalmazzák a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve.



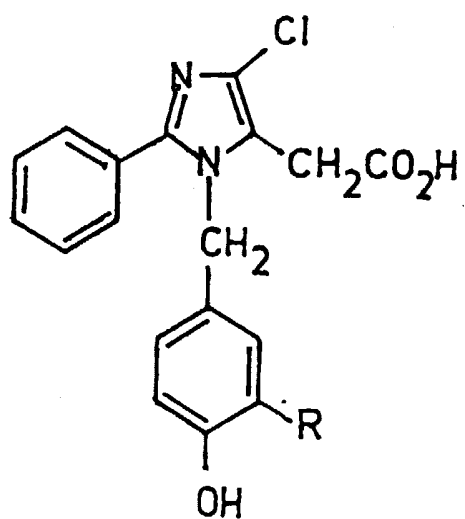
(A)



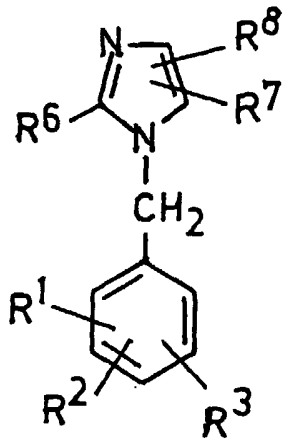
(B)



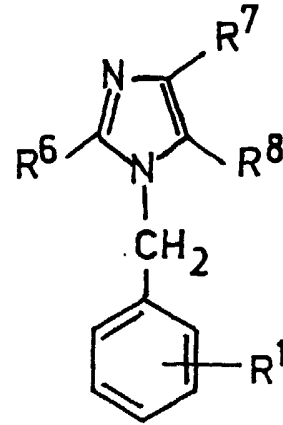
(C)



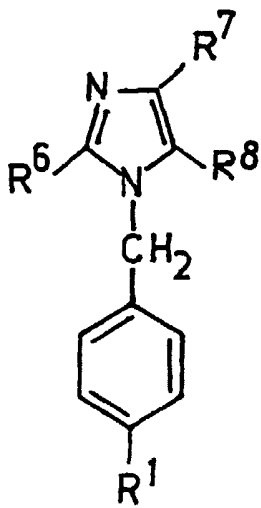
(D)



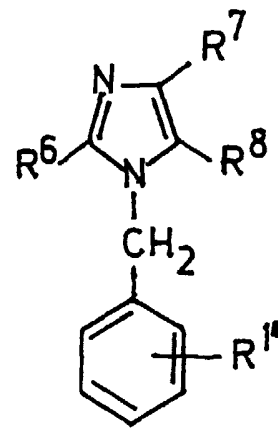
(I)



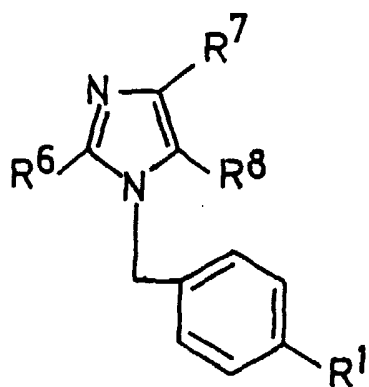
(I-a)



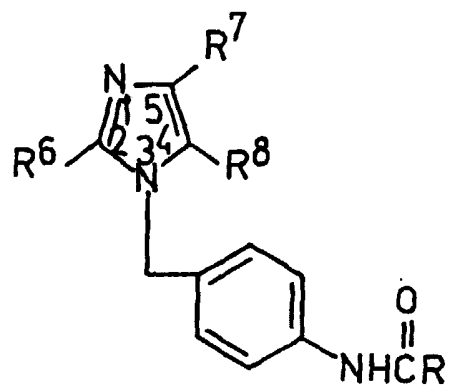
(II)



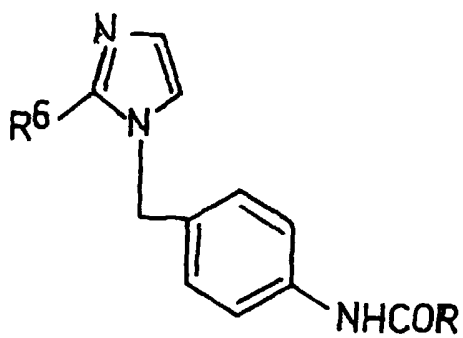
(III-a)



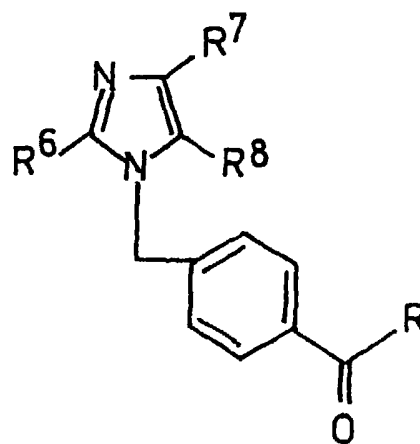
(III-b)



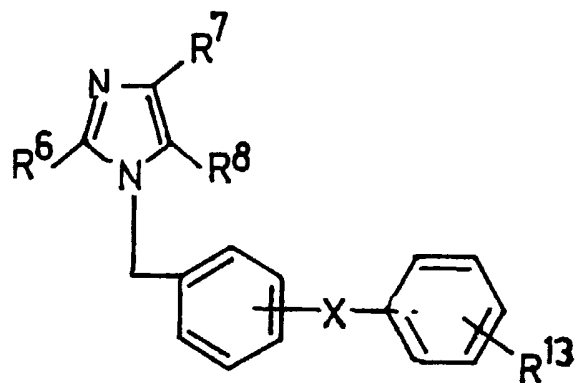
(IV)



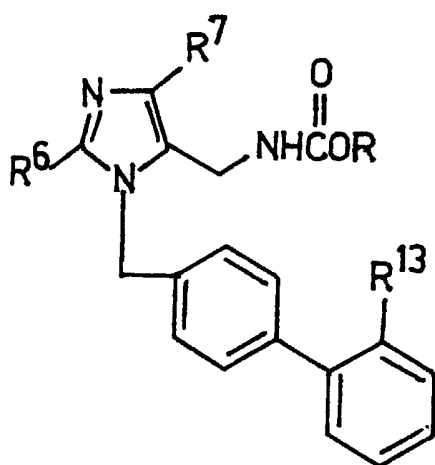
(V-a)



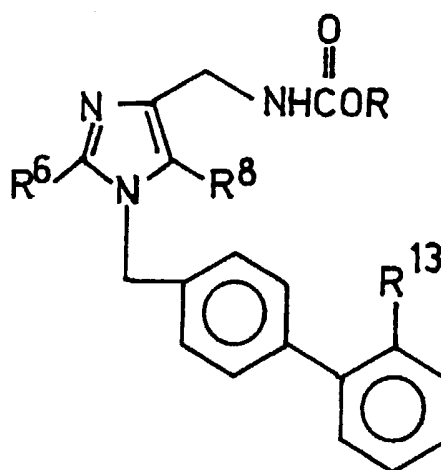
(V-b)



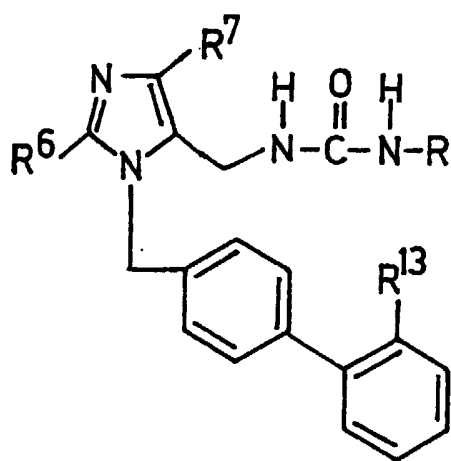
(VI)



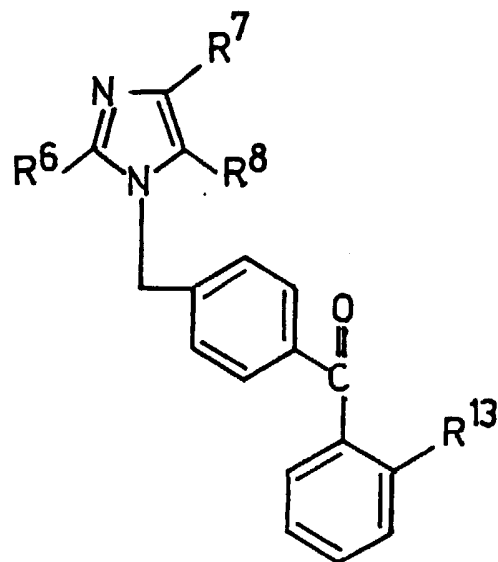
(VIII)



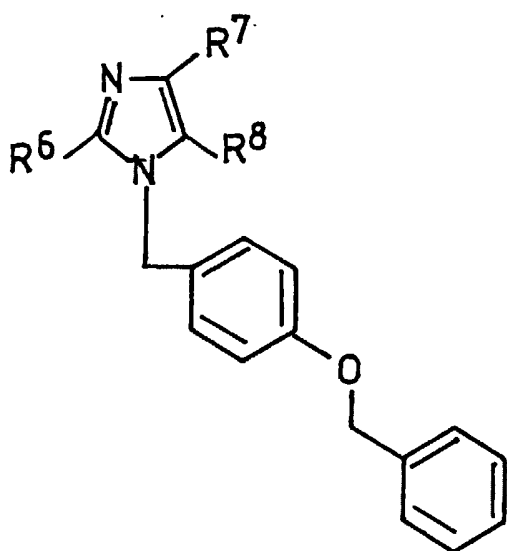
(IX)



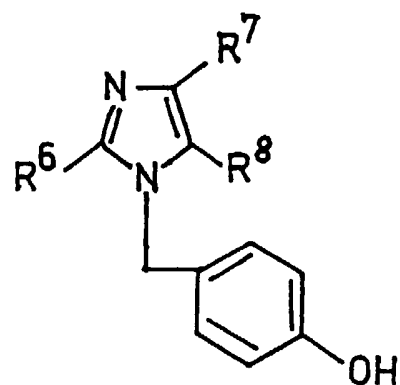
(X)



(XI)

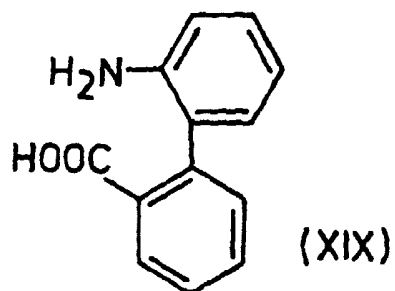
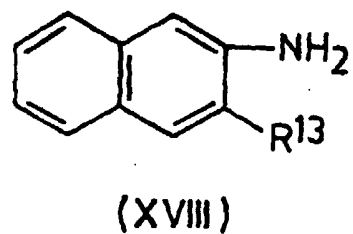
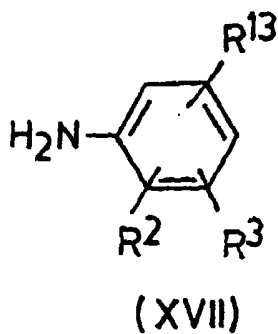
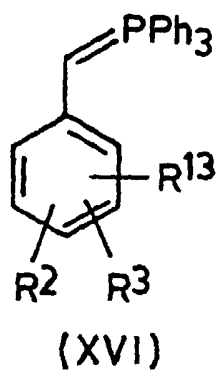
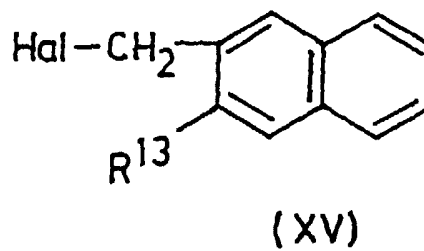
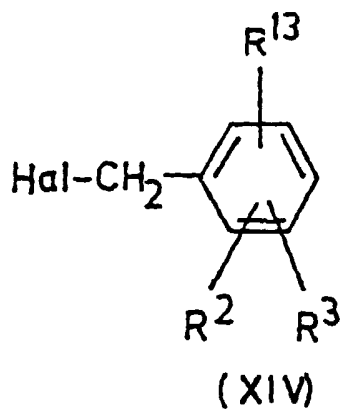


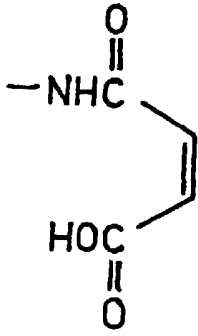
(XII)



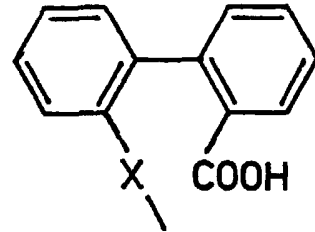
(XIII)



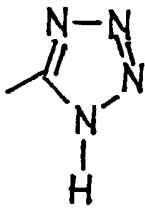




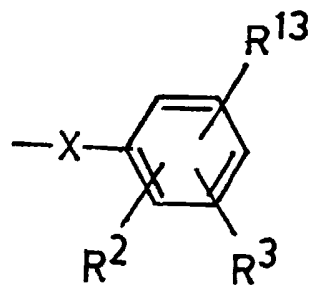
(e)



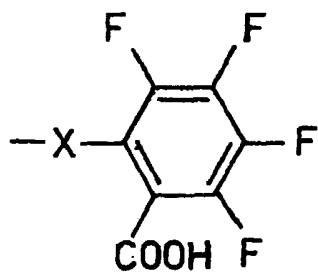
(f)



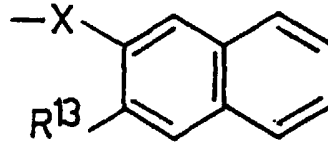
(h)



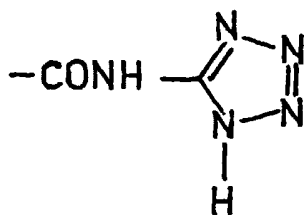
(i)



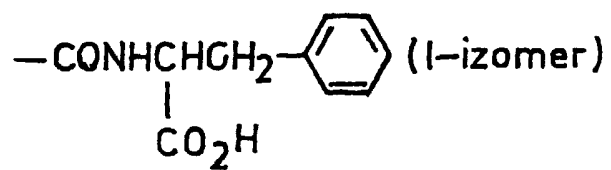
(j)



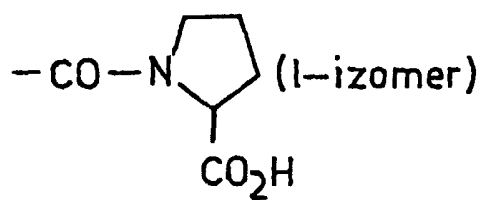
(k)



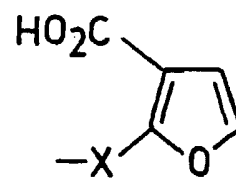
(l)



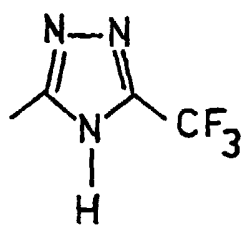
(m)



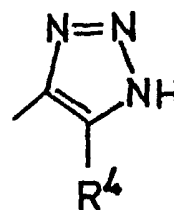
(n)



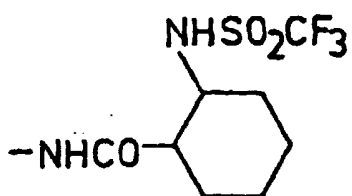
(o)



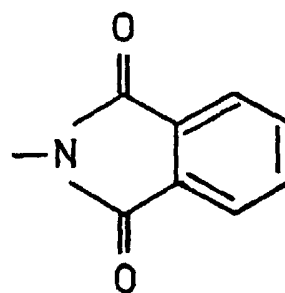
(p)



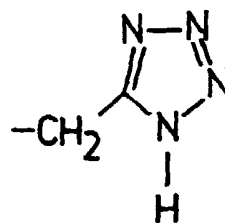
(q)



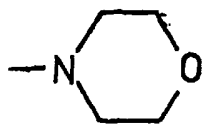
(r)



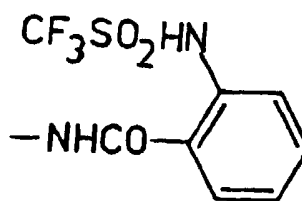
(s)



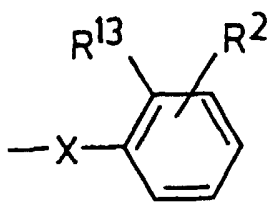
(u)



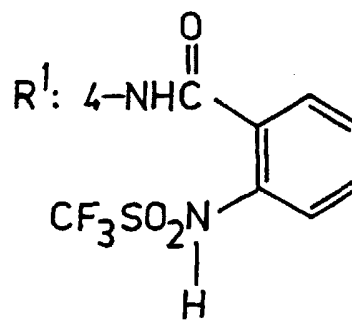
(w)



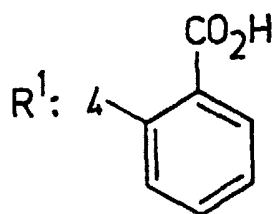
(bb)



(cc)



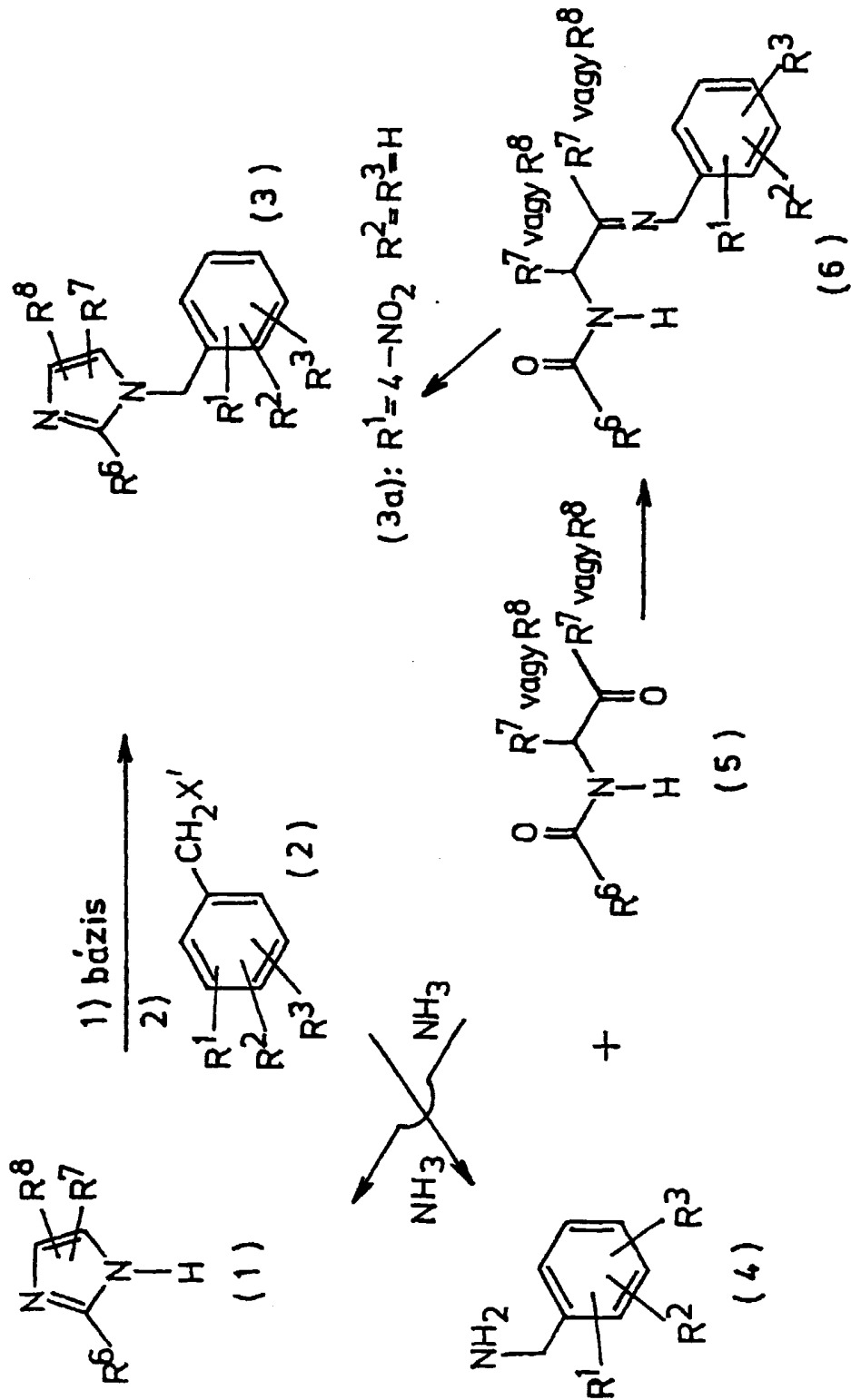
(ee)



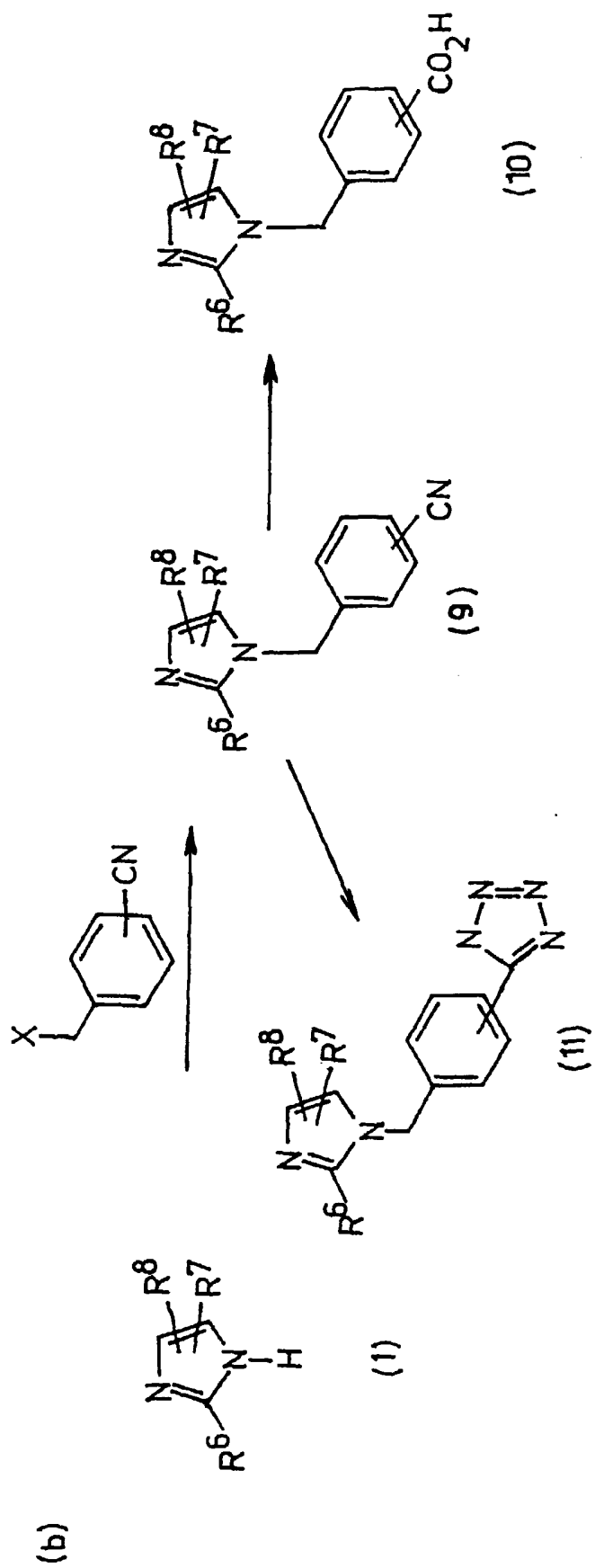
(ff)

# 1. reakcióvázlat

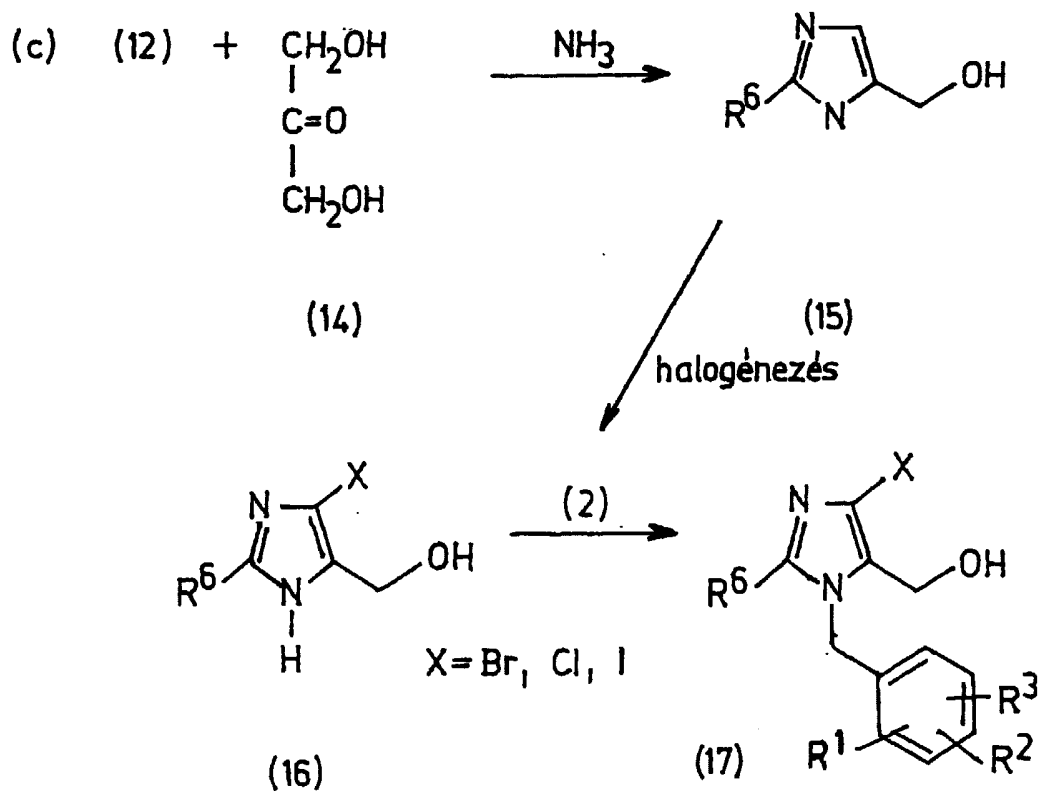
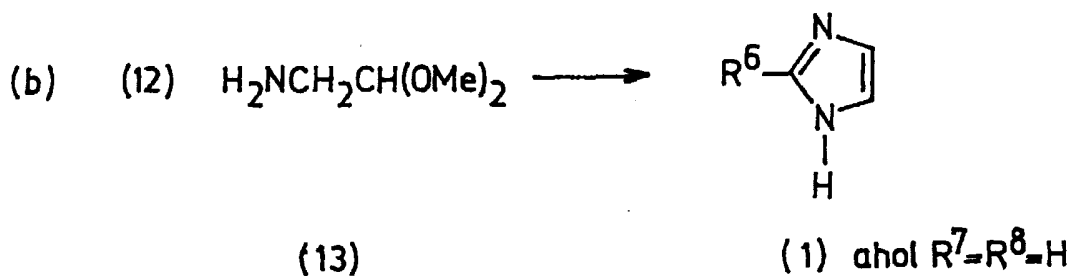
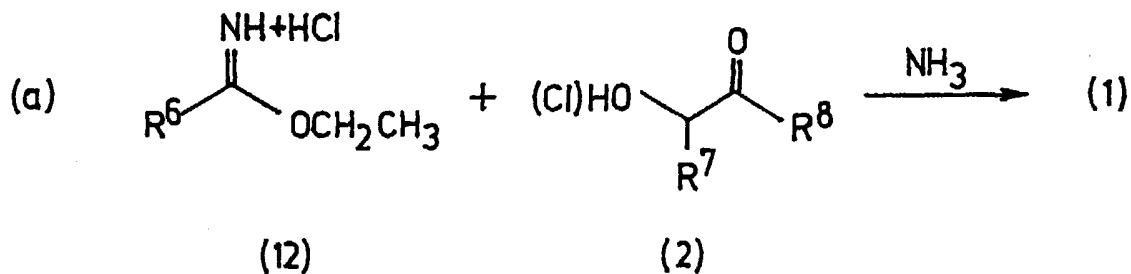
a.)



1. reakcióvázlat folytatása



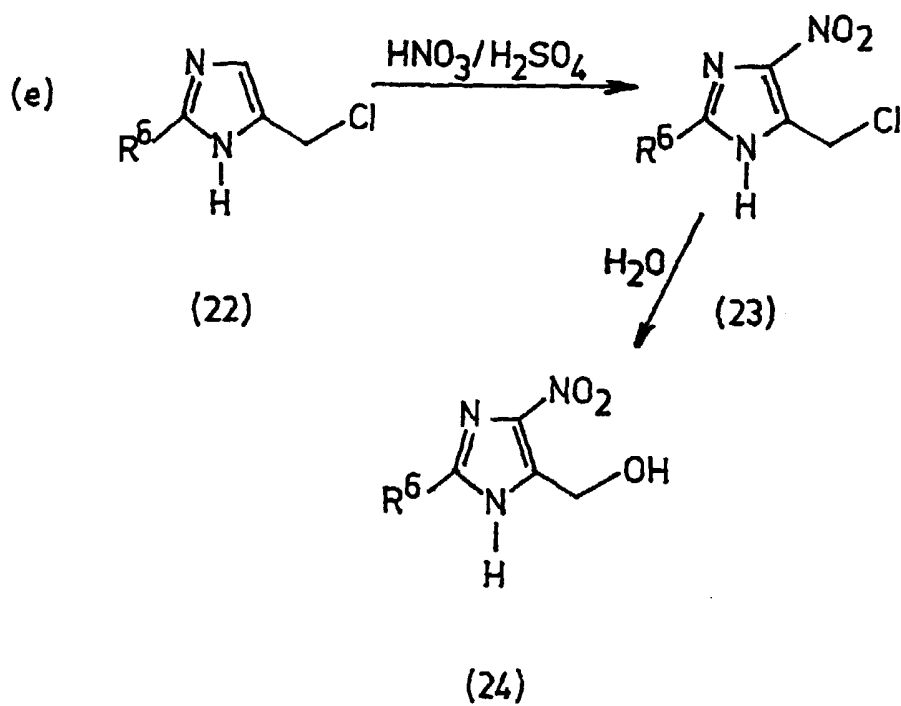
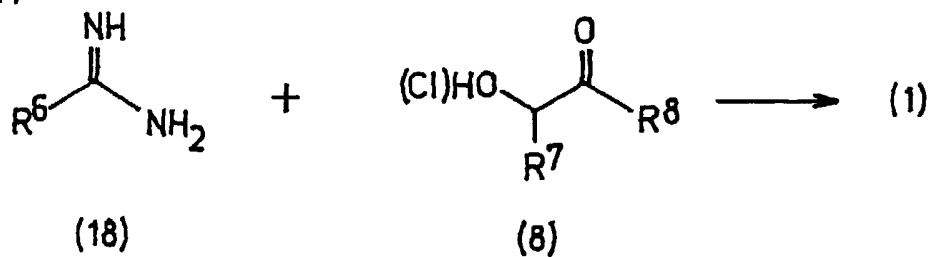
## 2. reakcióvázlat



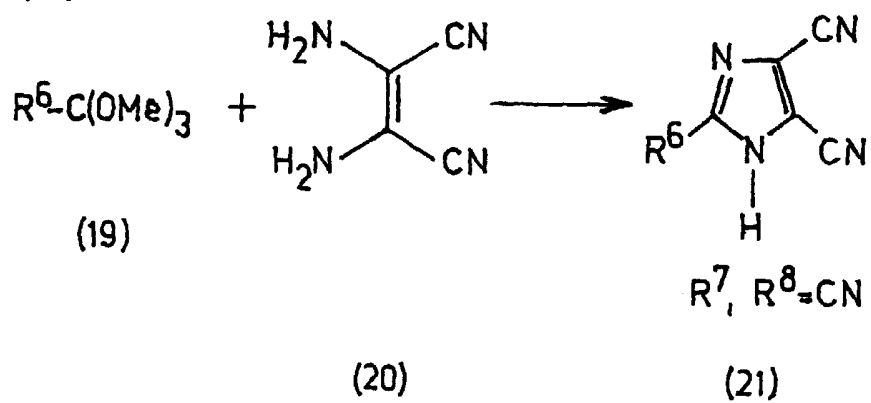


## 2. reakcióvázlat folytatása

(d)

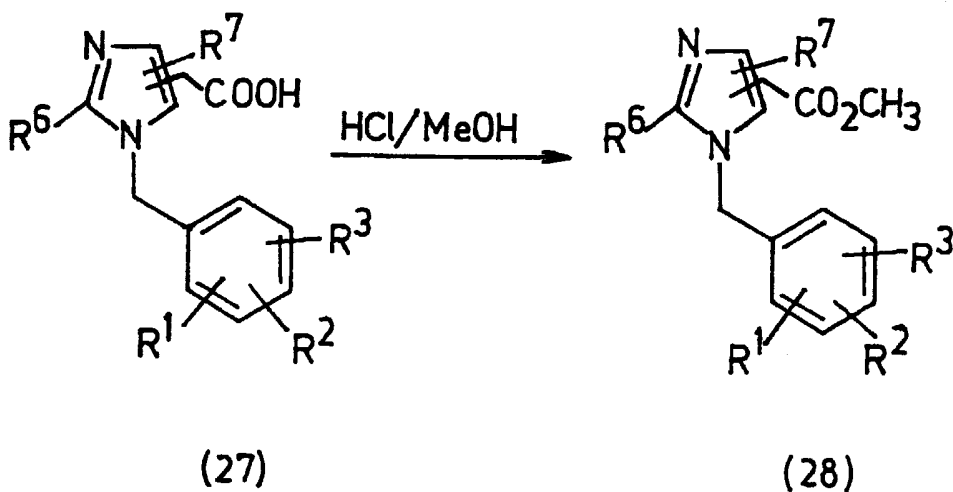
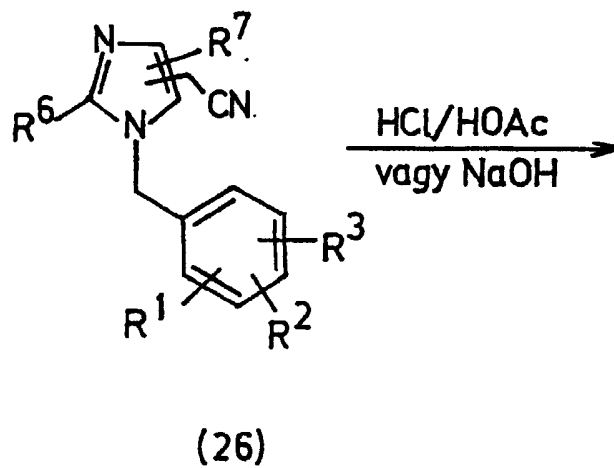
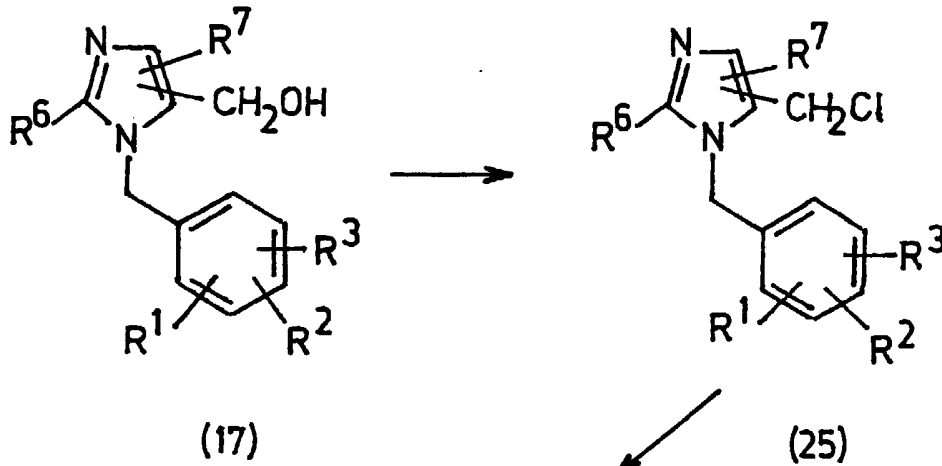


(f)

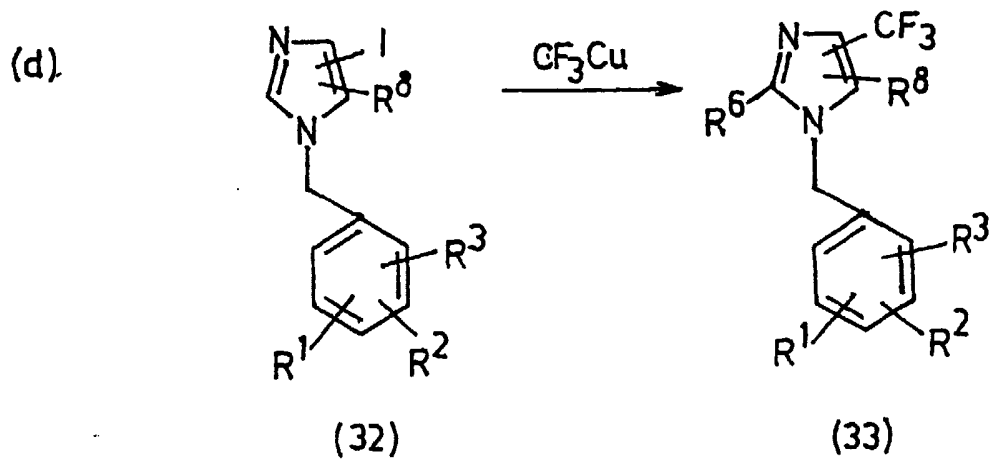
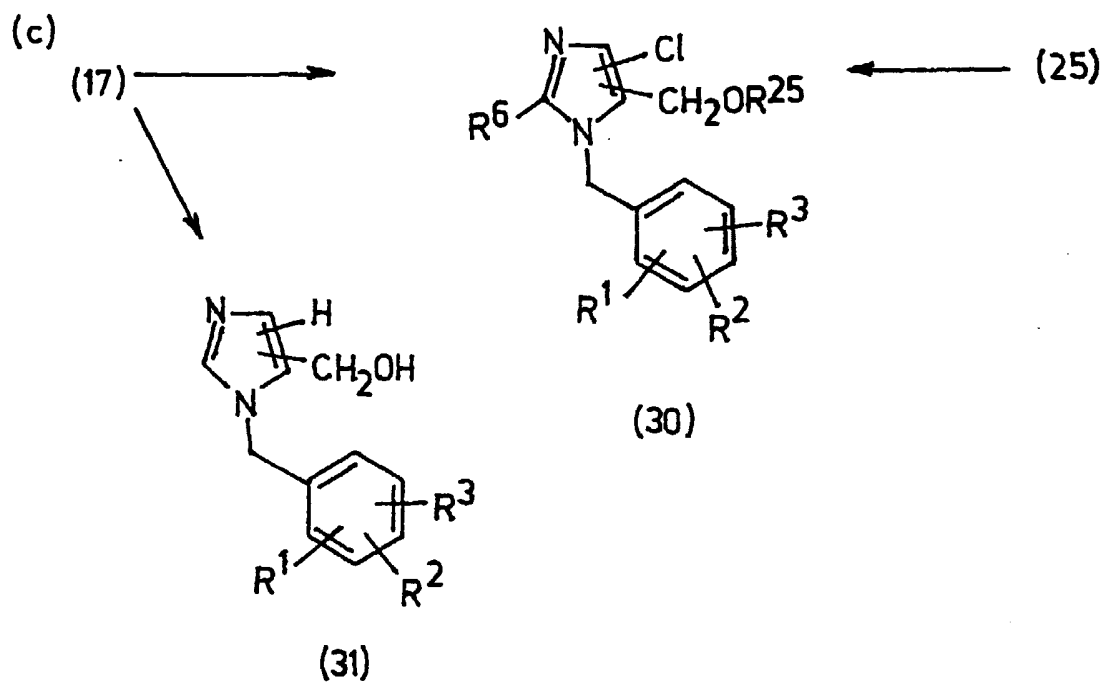
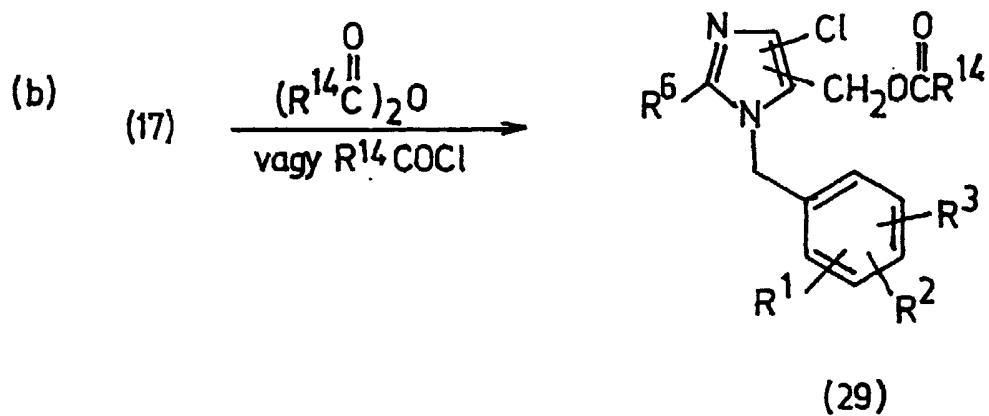


### 3. reakcióvázlat

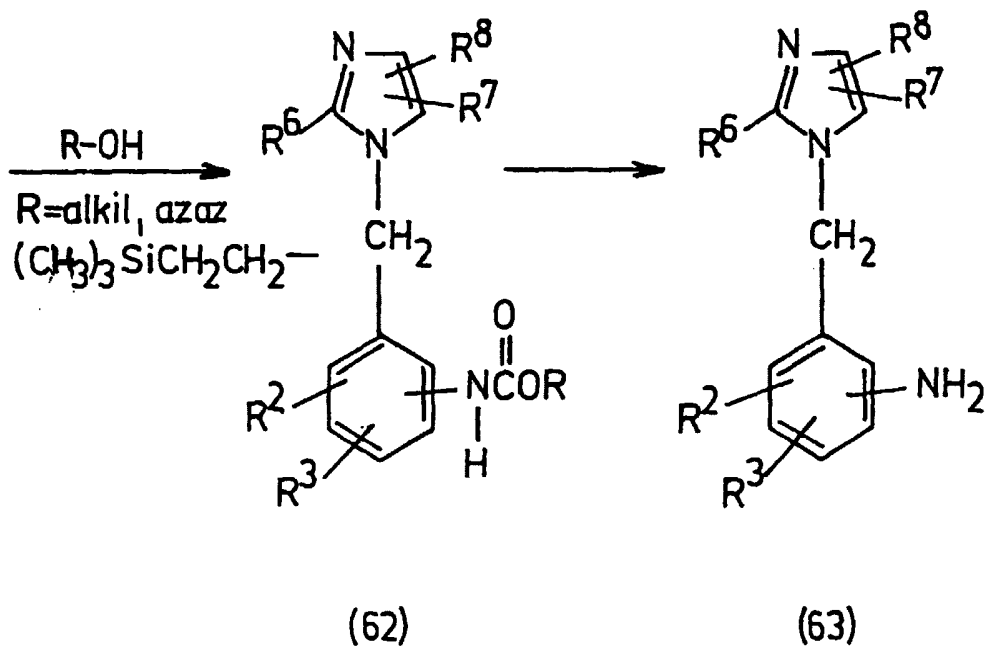
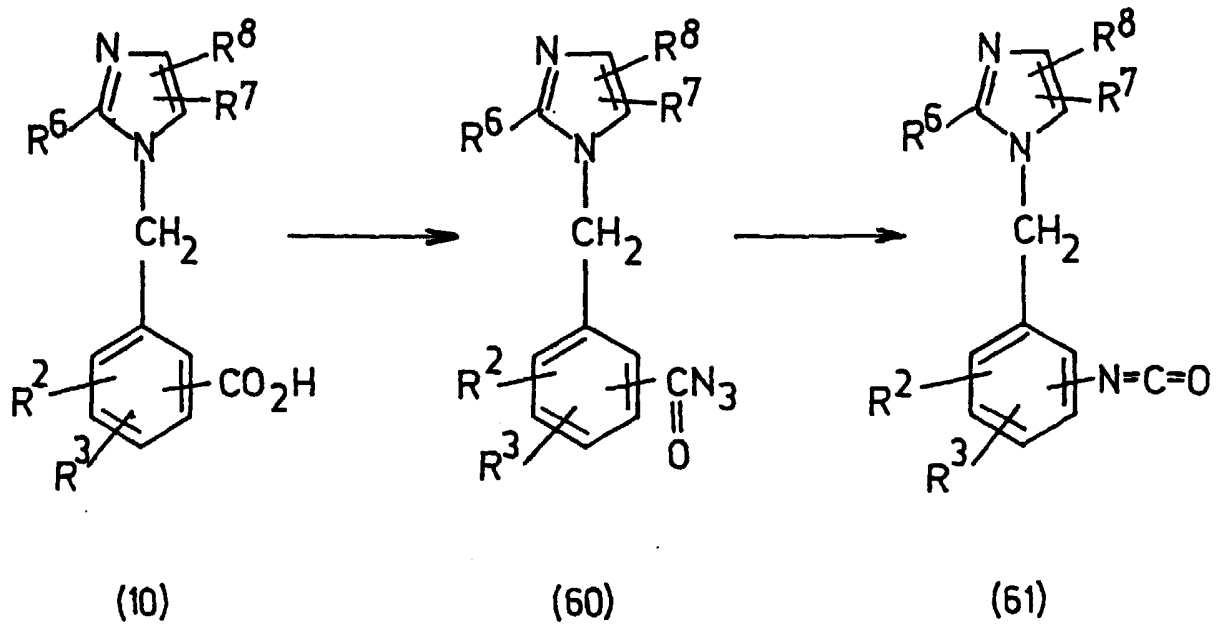
(a)



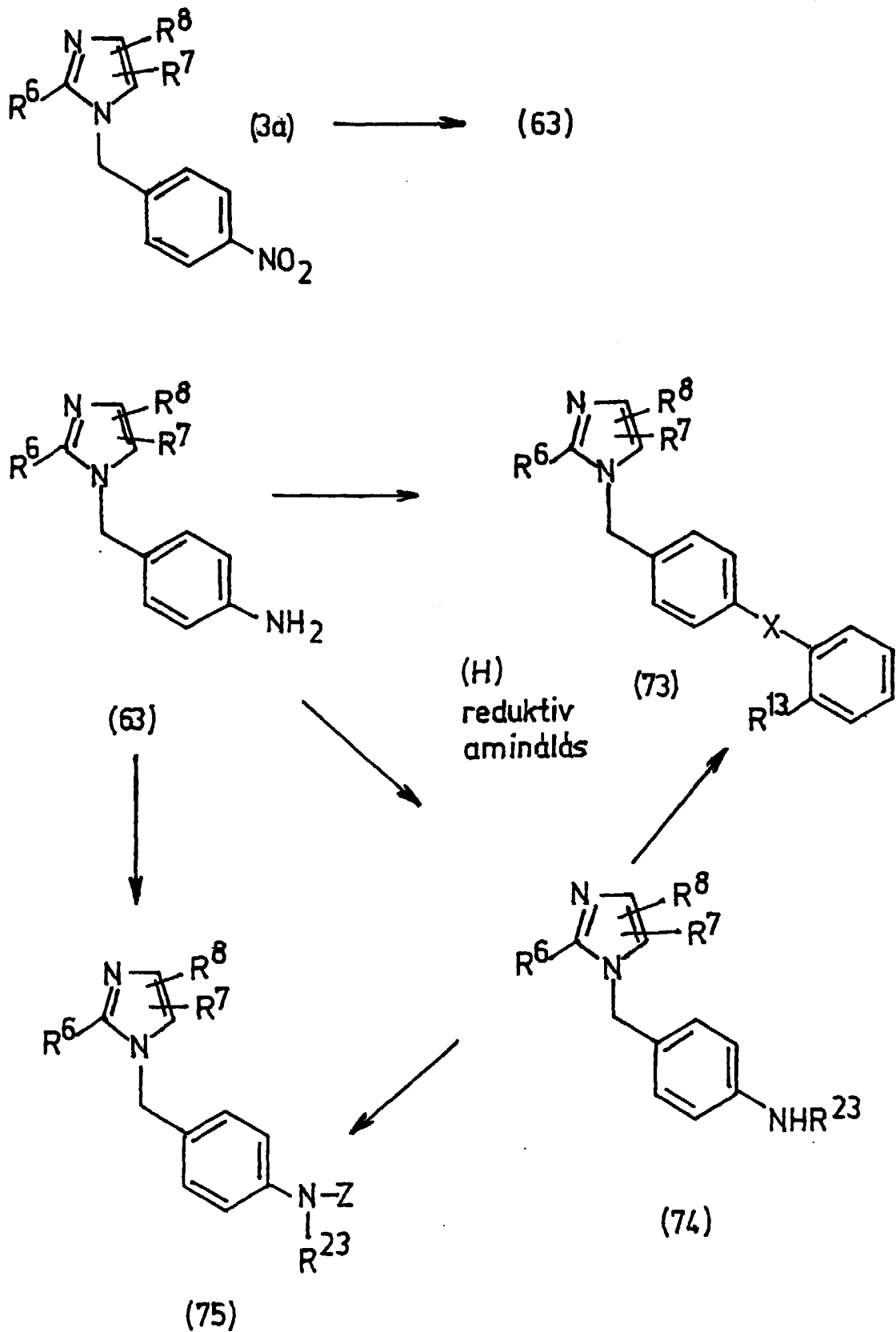
### 3. reakcióvázlat folytatása



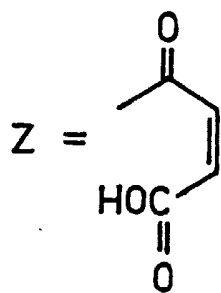
### 9. reakcióvázlat



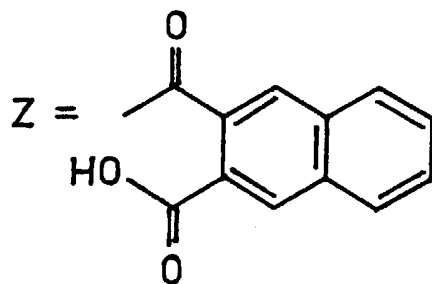
13. reakcióvázlat



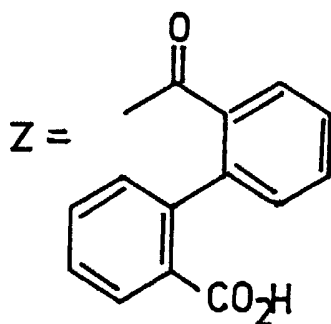
### 13. reakcióvázlat folytatása



(76)

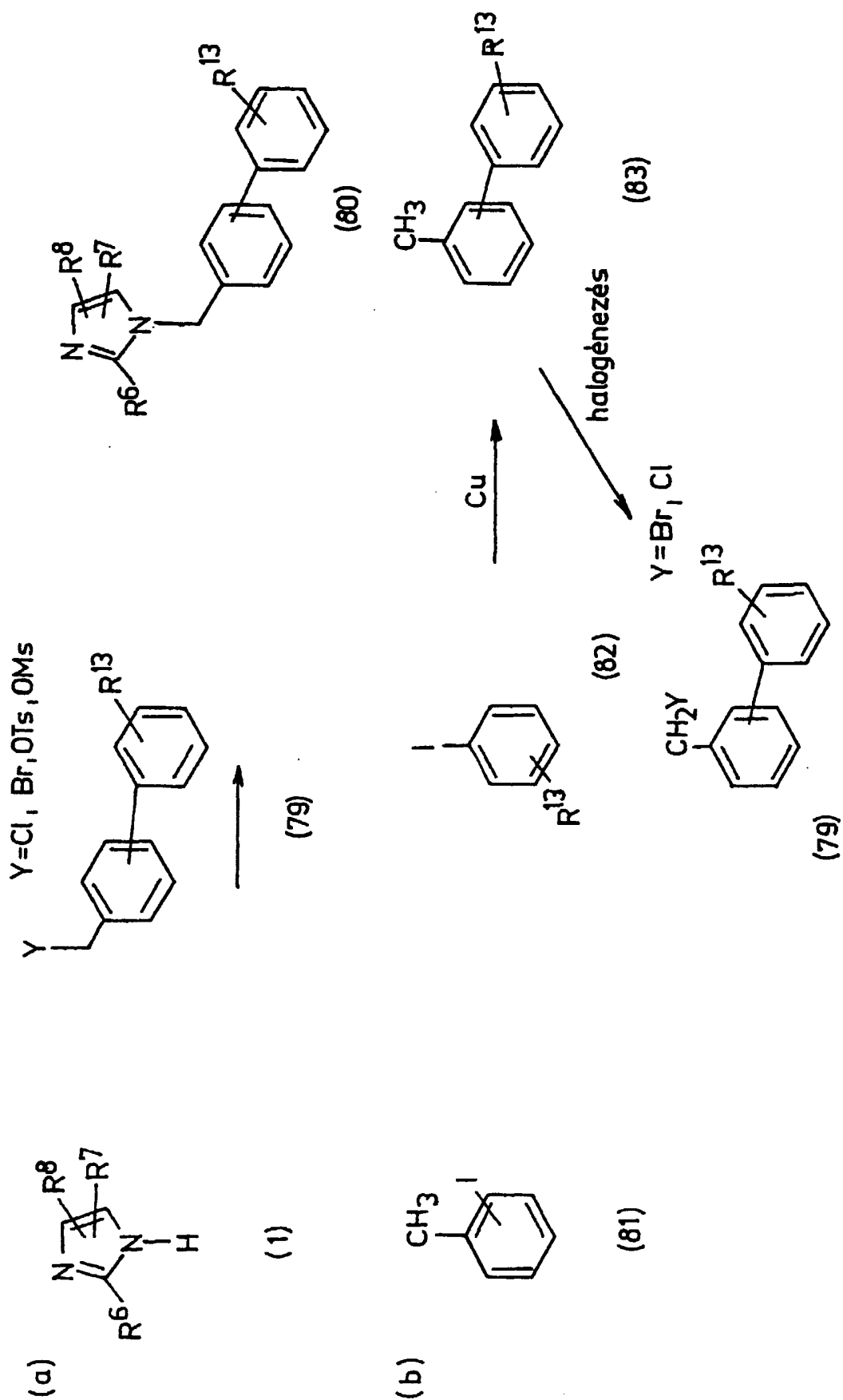


(77)



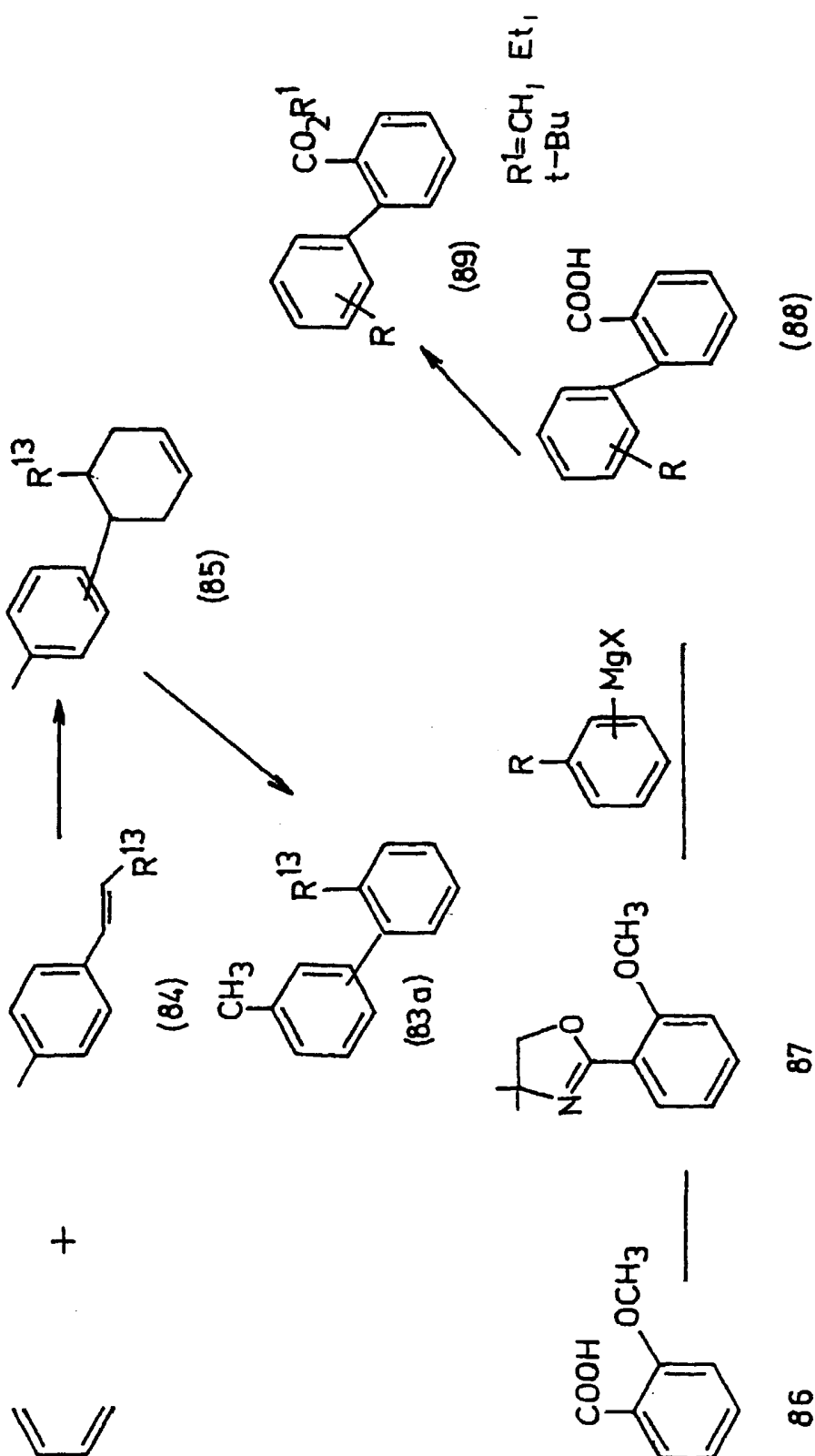
(78)

14. reakcióvázlat

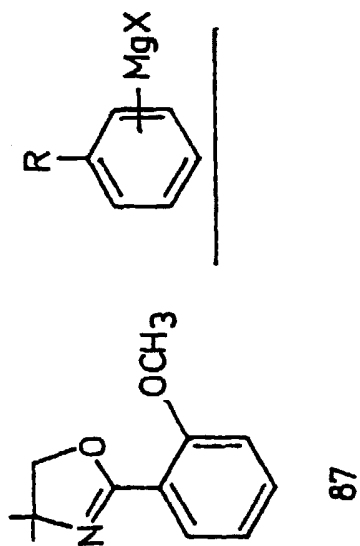


14. reakcióvázlat folytatása

(c)



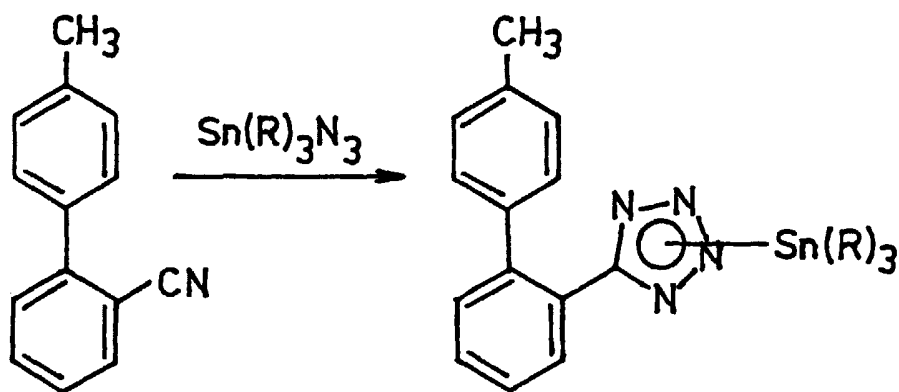
(d)





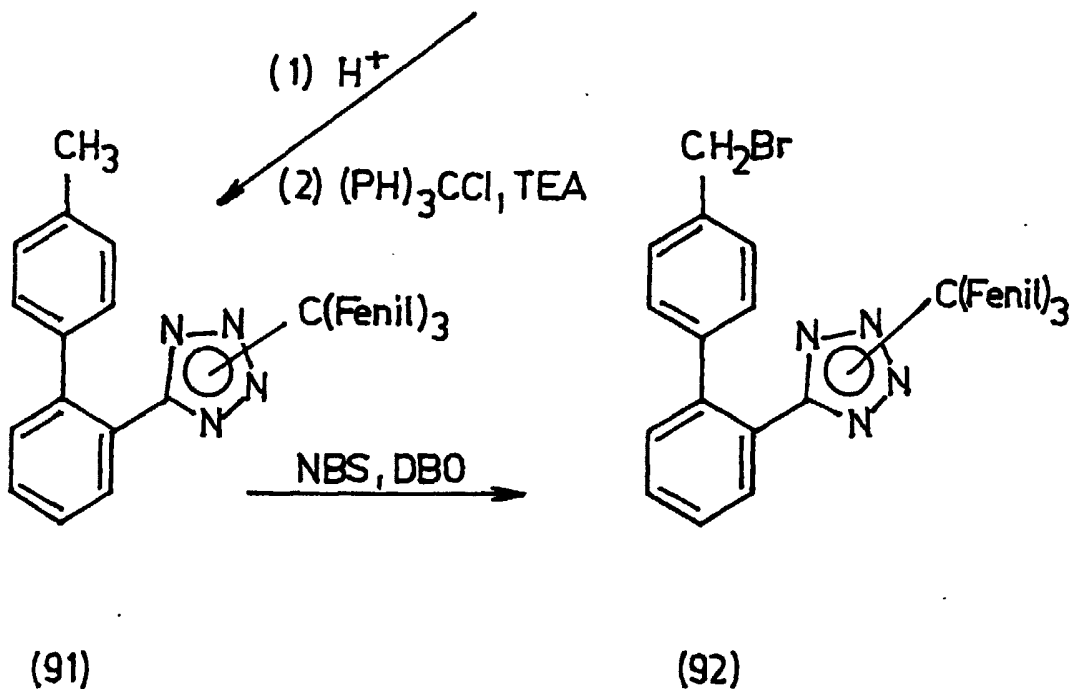
### 15. reakcióvázlat

(a)



(83)  $\text{R}^3 = \text{CN}$

(90)  $\text{R} = \text{C}_{1-6}$ -alkil, vagy fenil

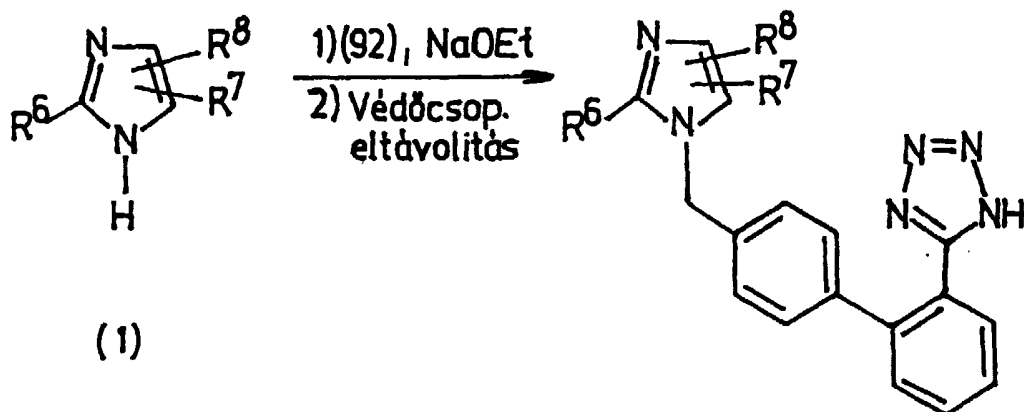


(91)

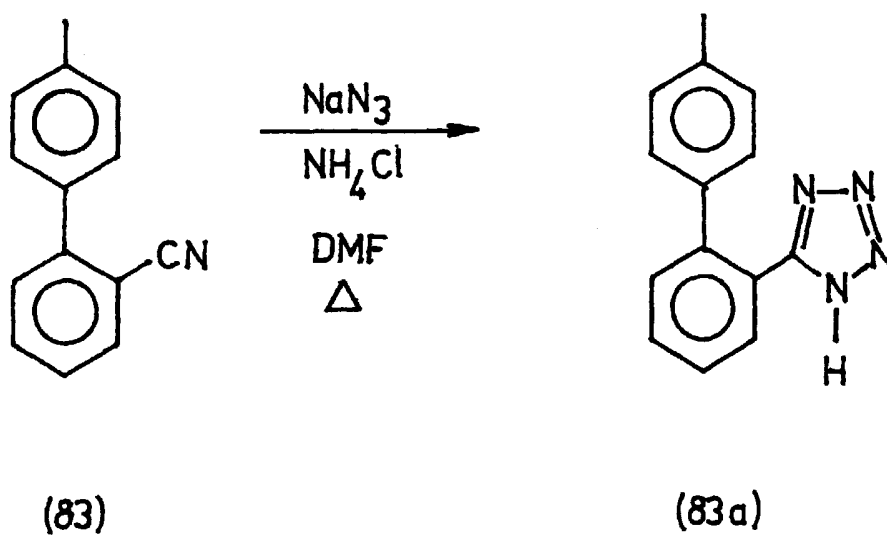
(92)

### 15. reakcióvázlat folytatása

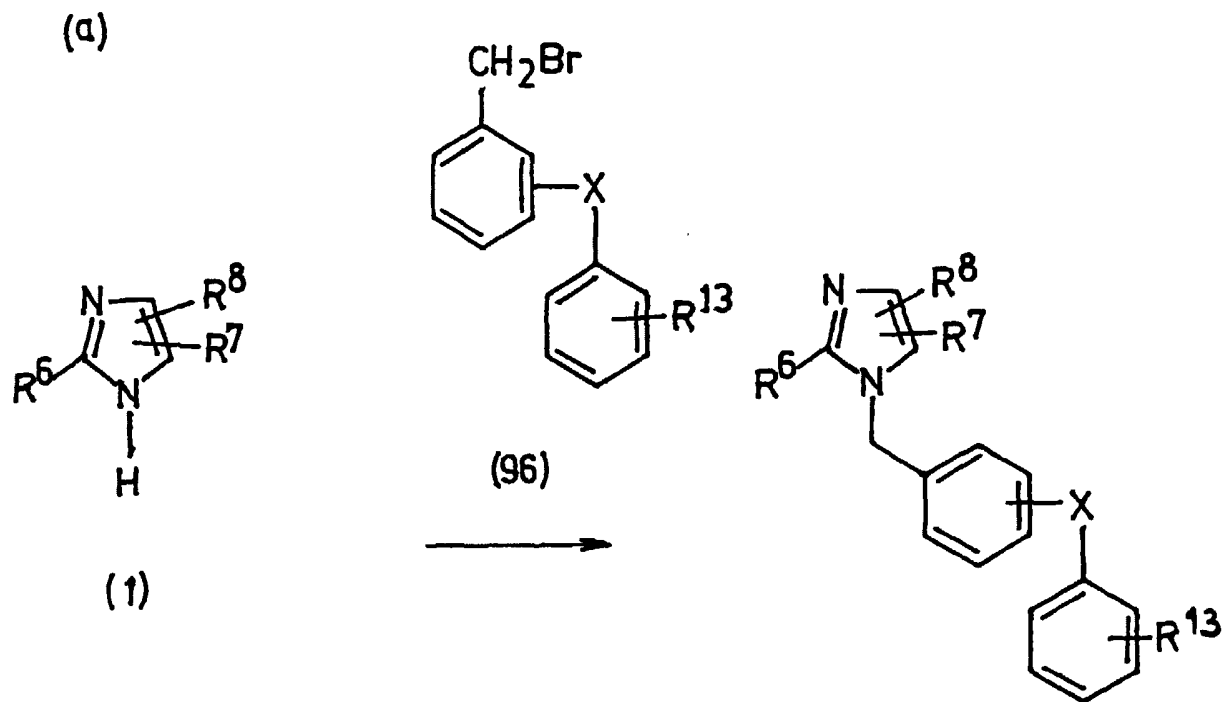
(b)



(c)

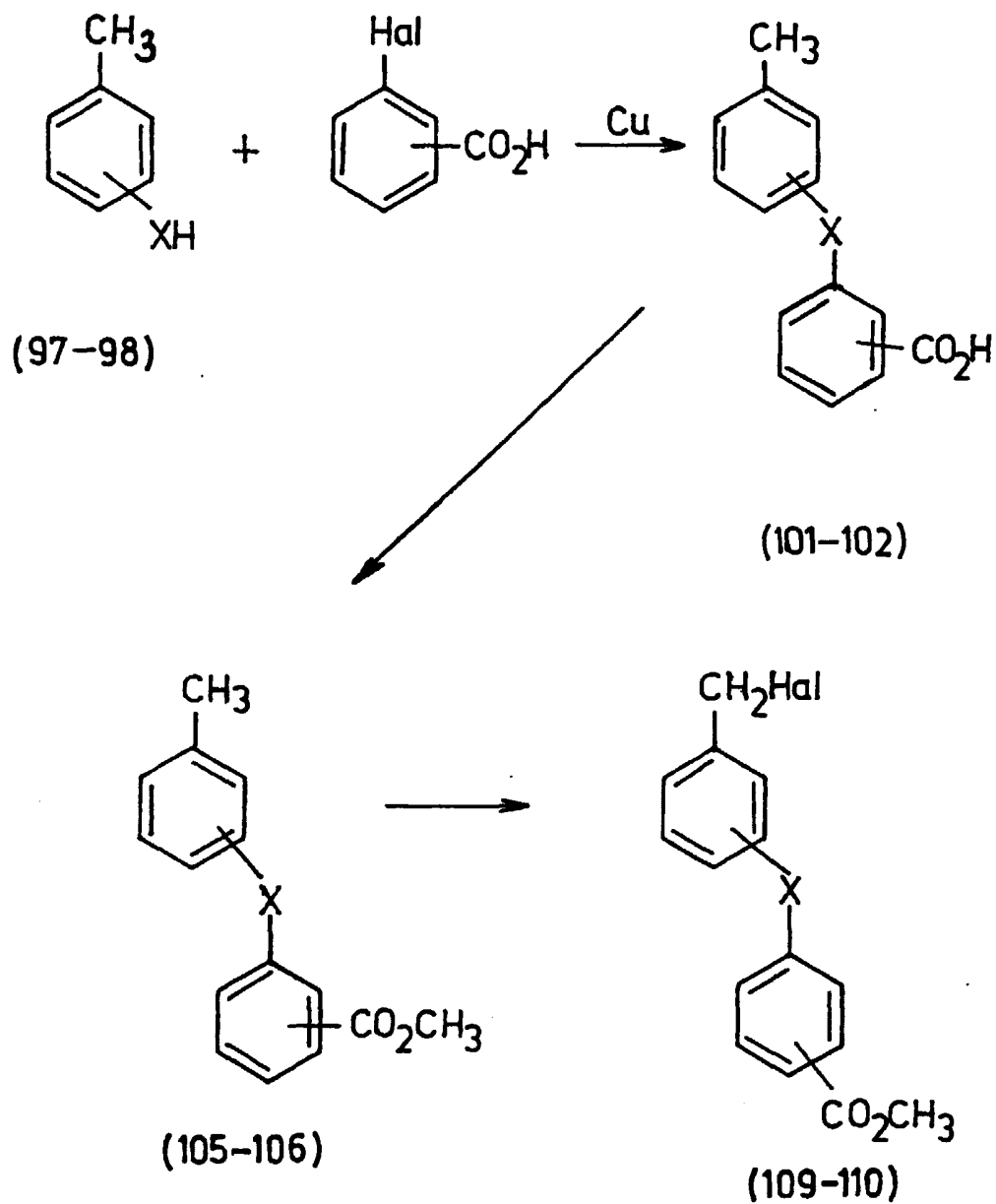


## 16. reakcióvázlat



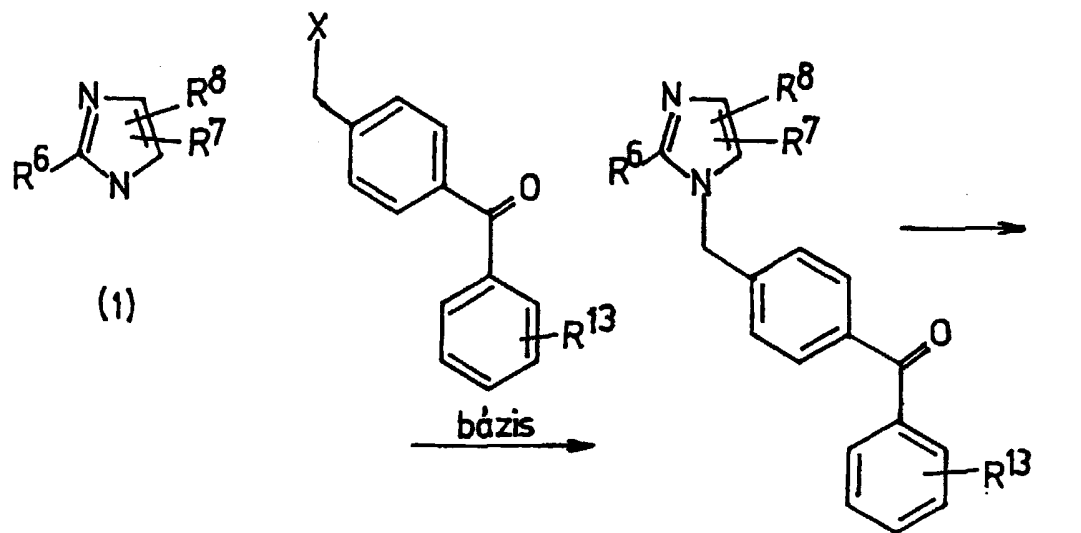
### 16. reakcióvázlat folytatása

(b)

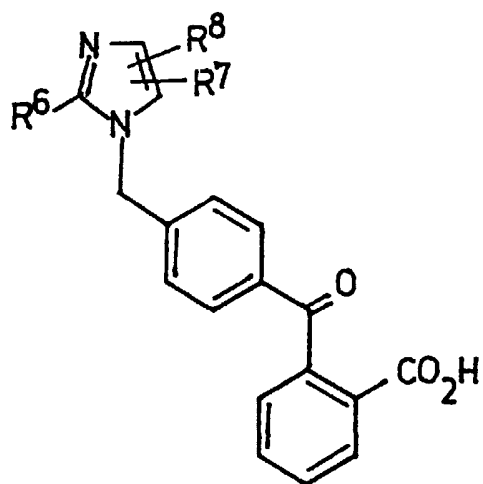


97, 101, 105, 109 : X=O  
98, 102, 106, 110 : X=S

17. reakcióvázlat



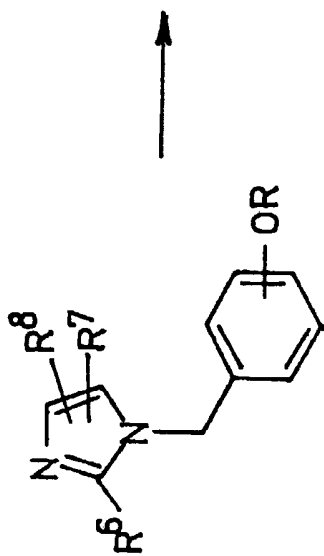
113 :  $R^{13} = 2\text{-CO}_2\text{CH}_3$



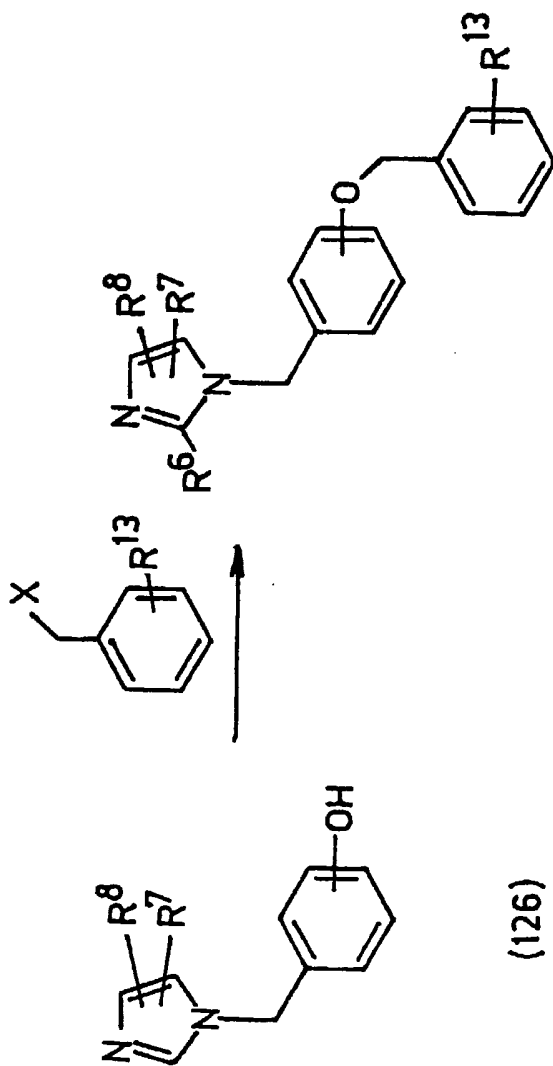
(116)

114 :  $R^{13} = 2\text{-CO}_2\text{CH}_3$ , X = halogén  
115 :  $R^{13} = 2\text{-CO}_2\text{CH}_3$ , X = H

19. reakcióvázlat



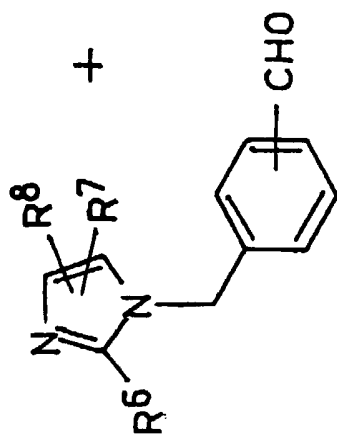
124 :  $R = CH_2Ph$   
125 :  $R = CH_3$



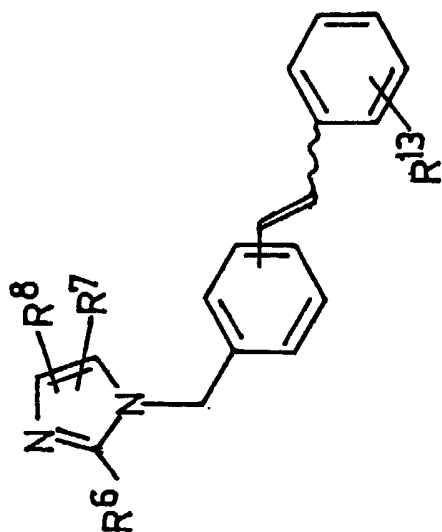
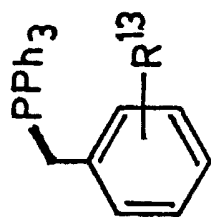
(126)

(127)

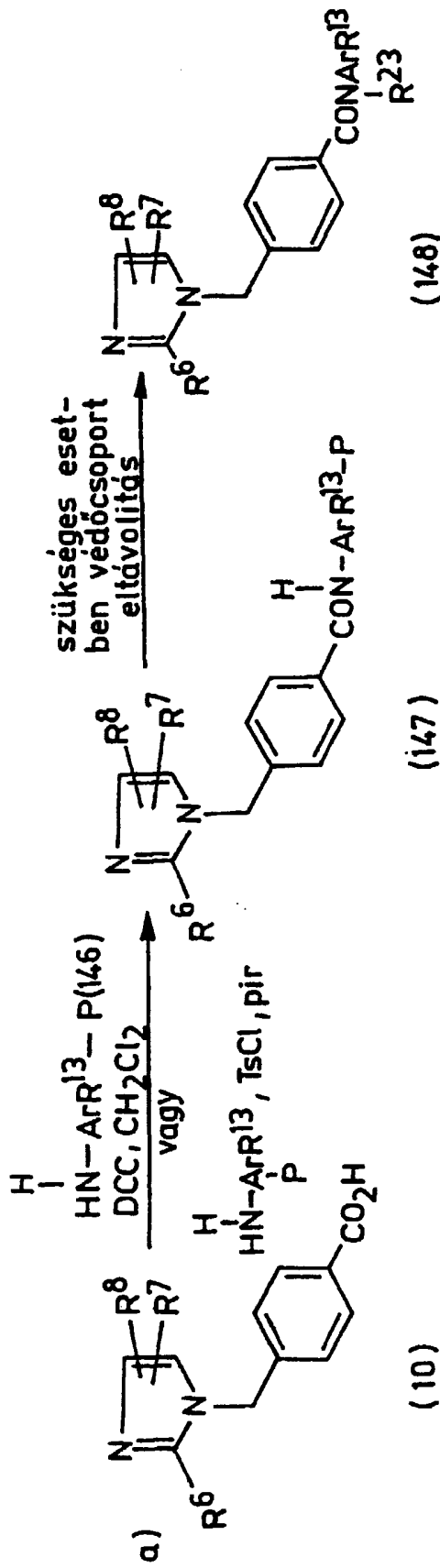
20. reakcióvázlat



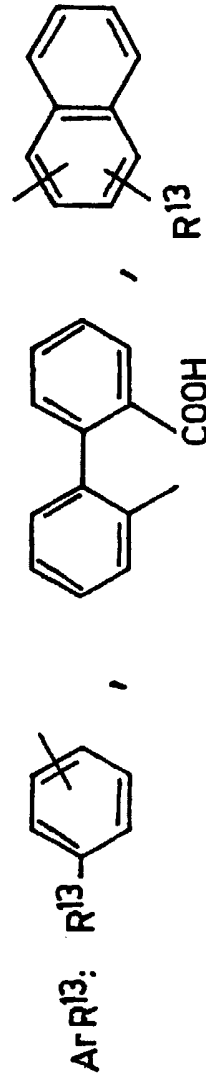
+



22. reakcióvázlat

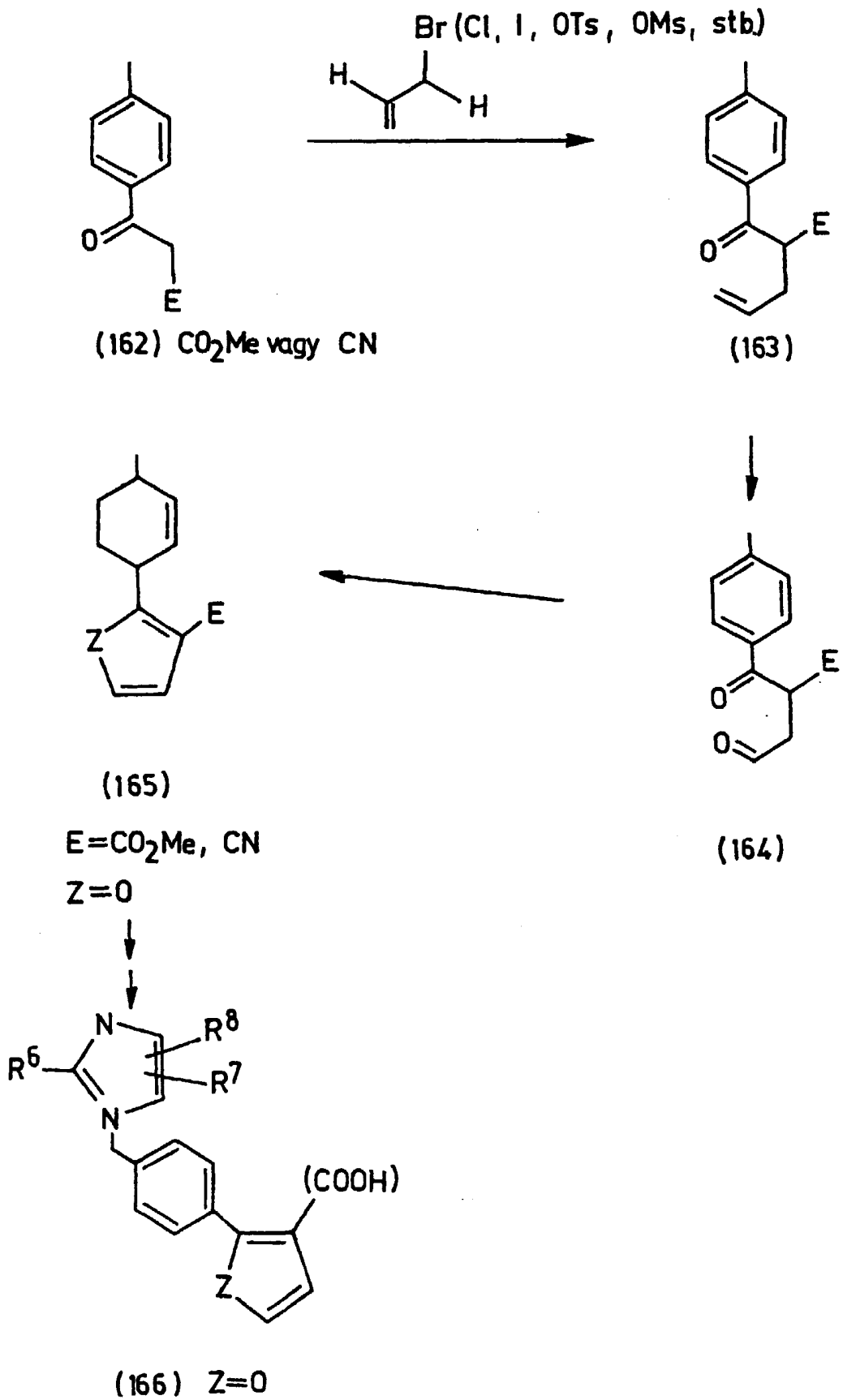


P = védőcsoport ( ha szükséges )



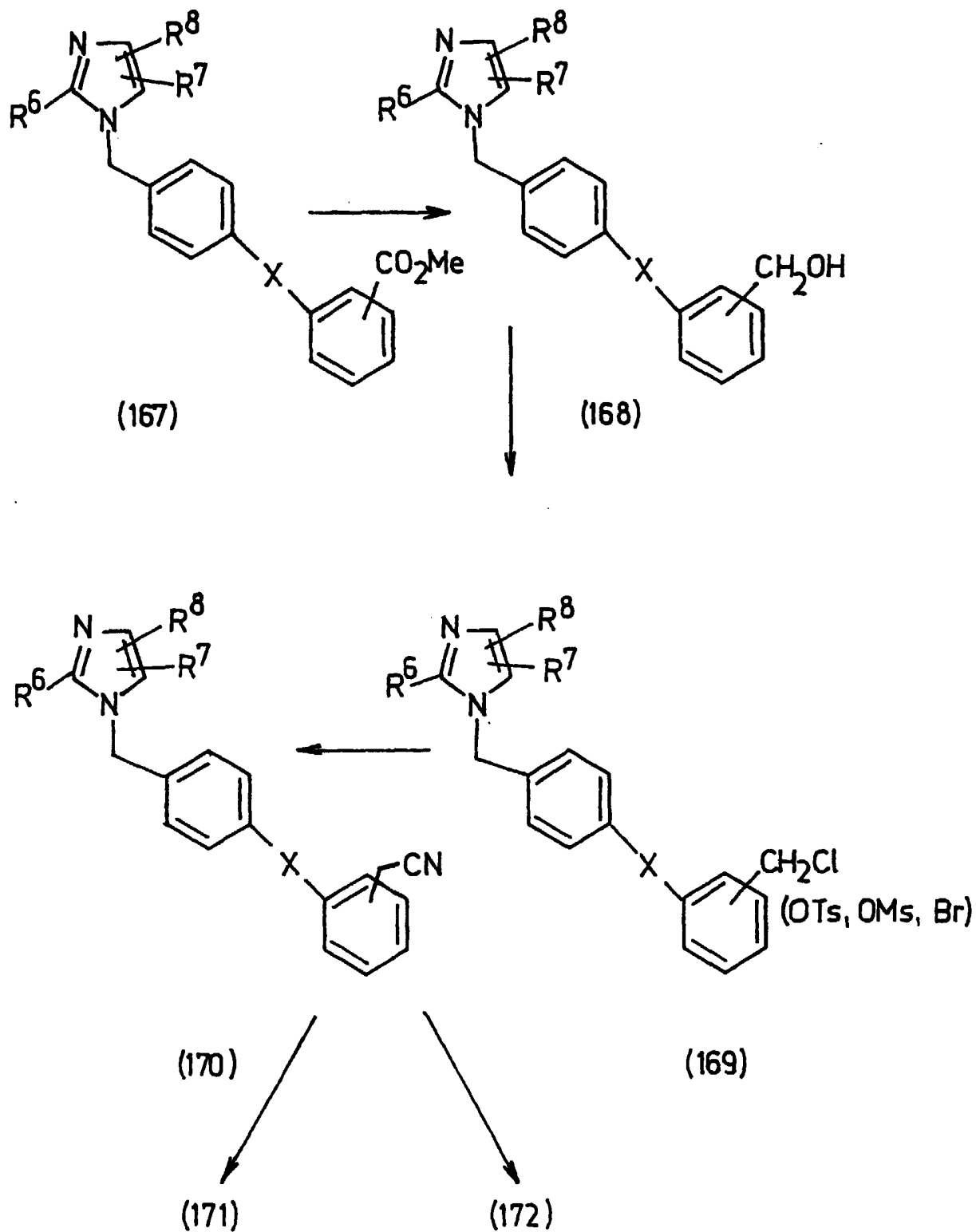


24. reakcióvázlat

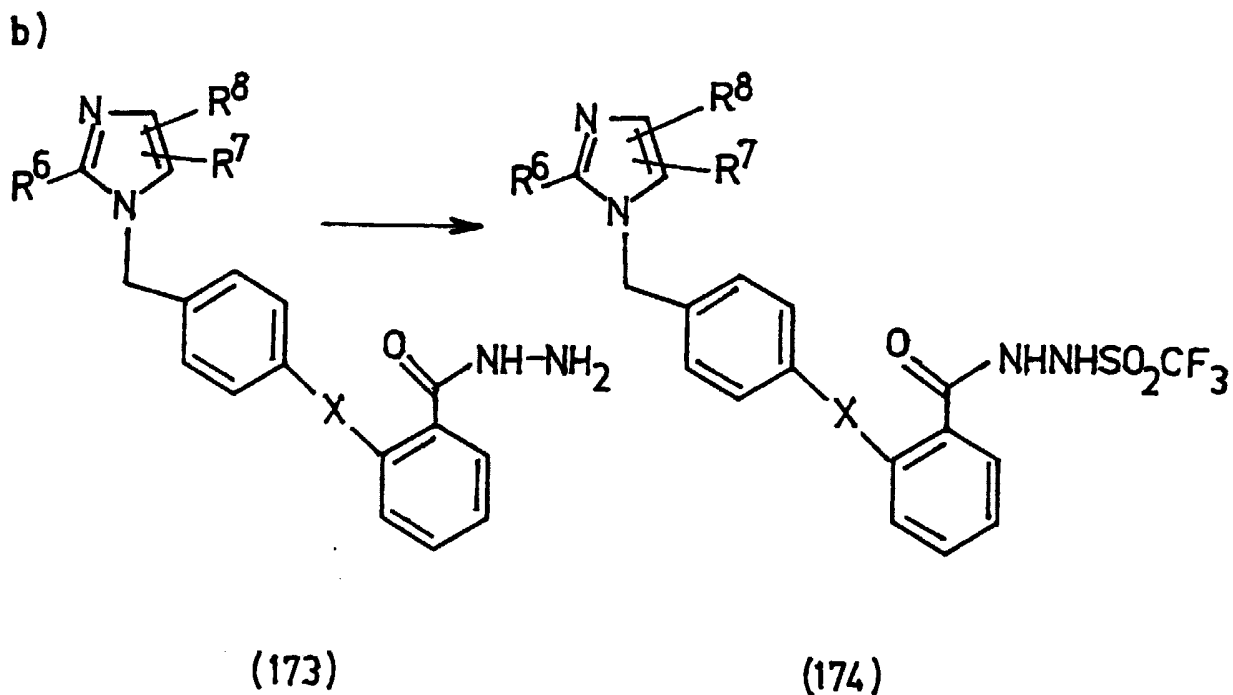
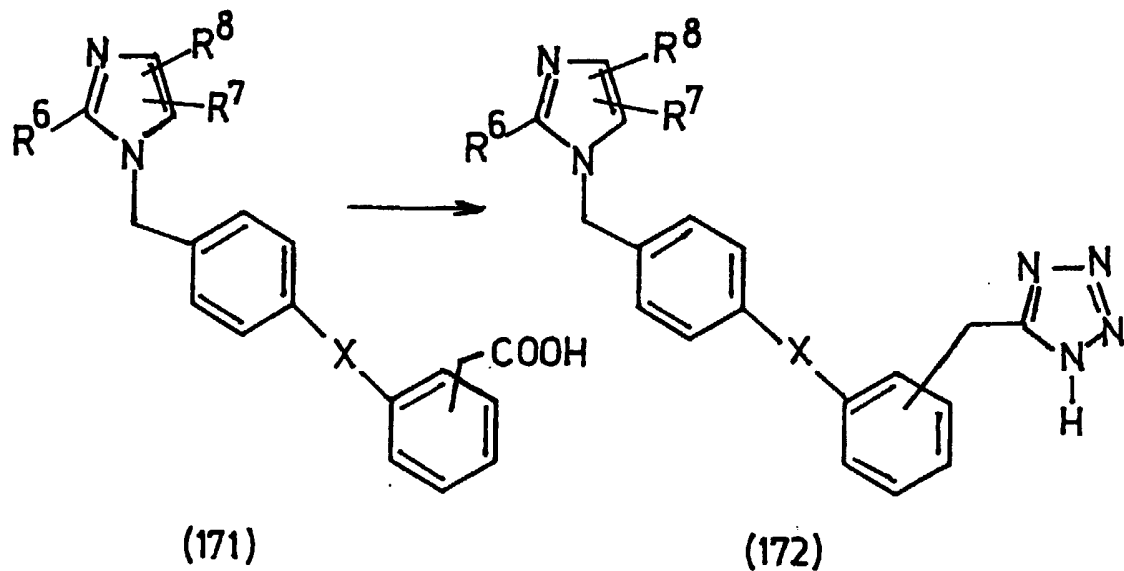


25. reakcióvázlat

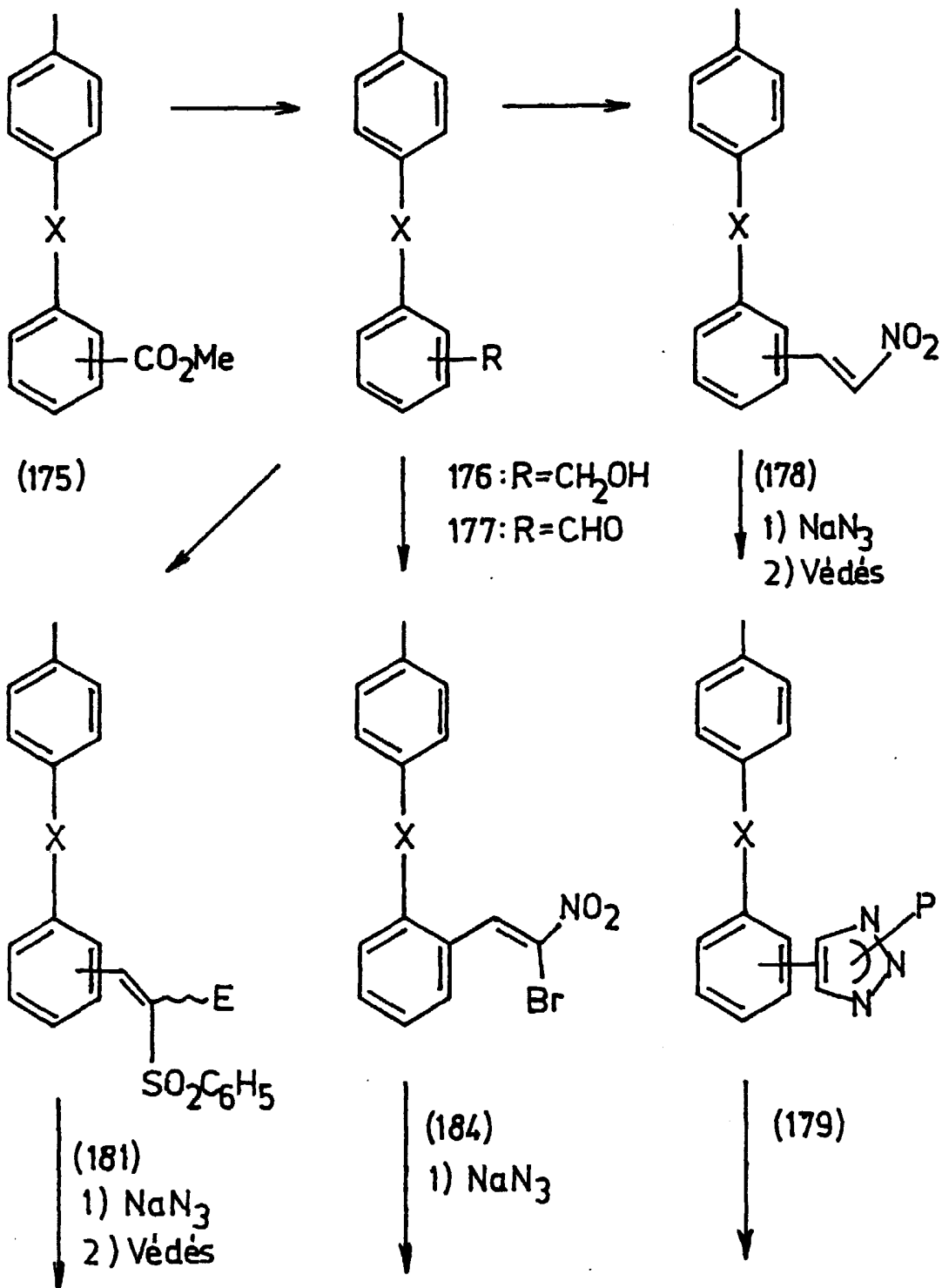
a)

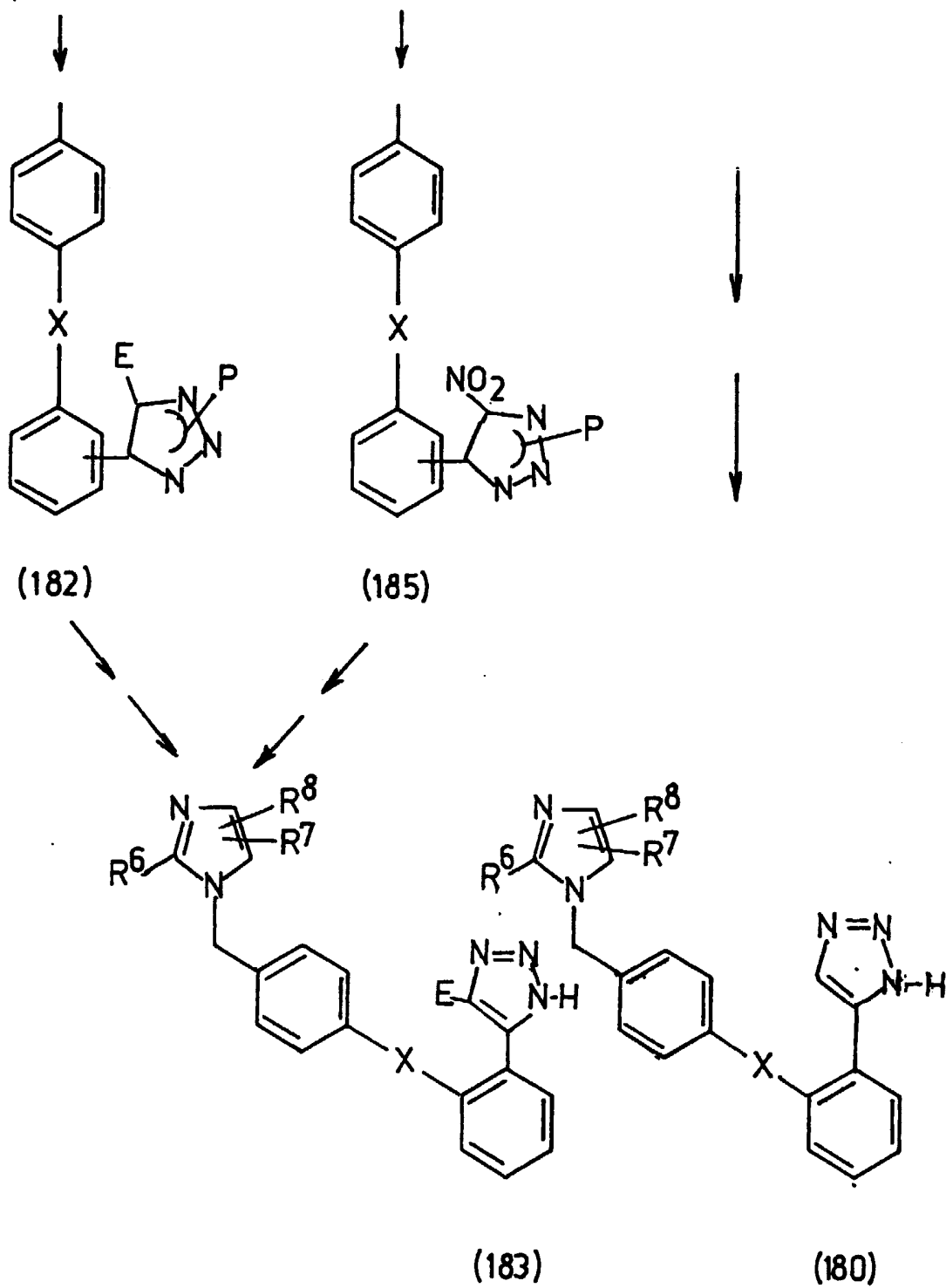


## 25. reakcióvázlat folytatása



## 26. reakcióvázlat

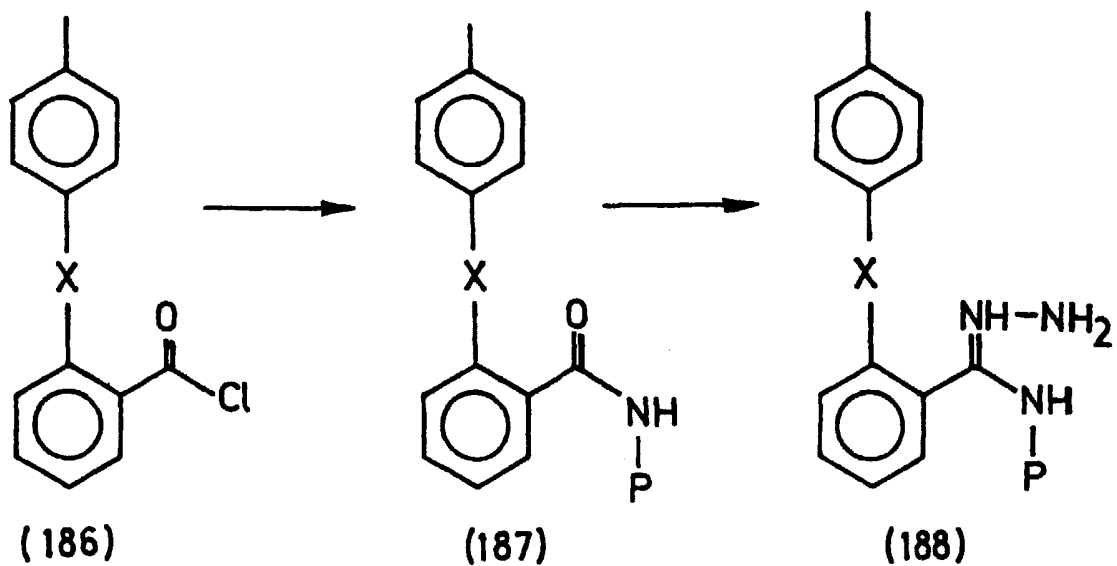




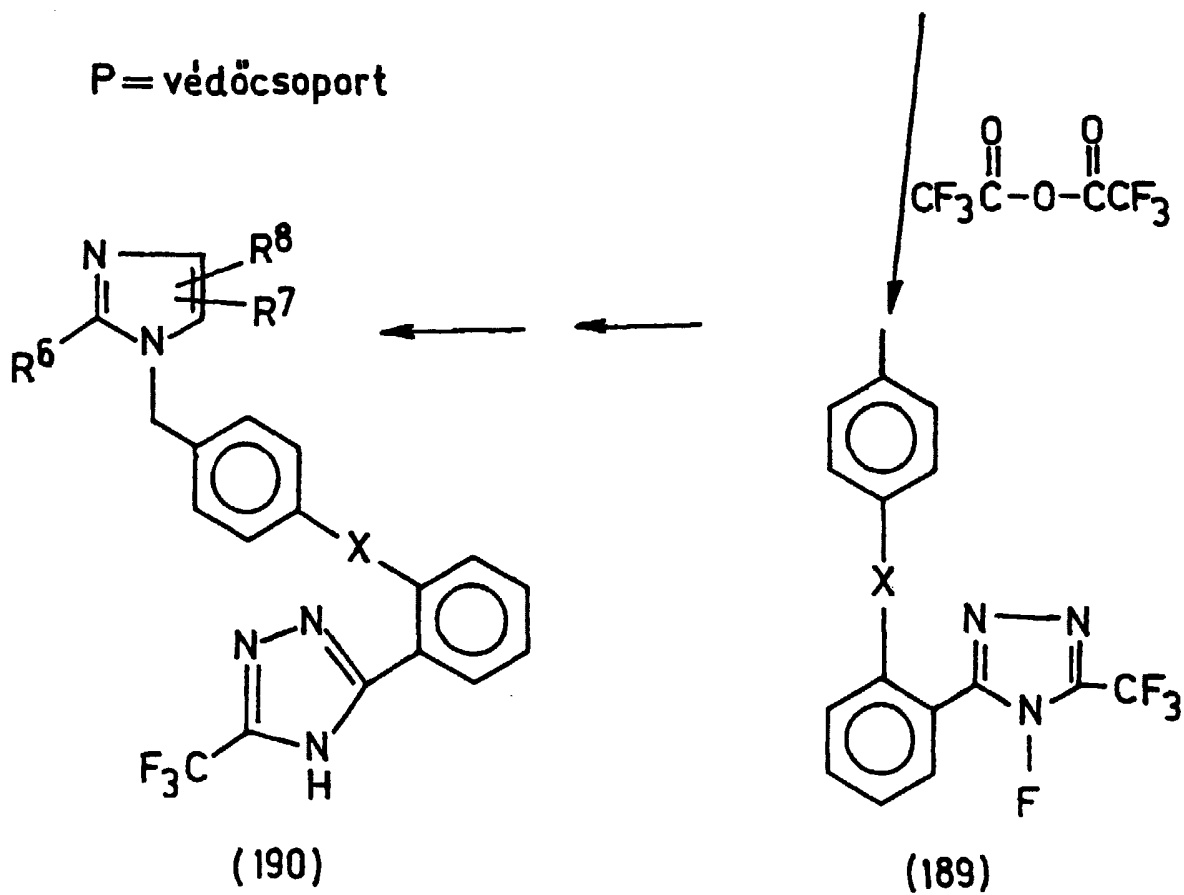
$E = \text{CO}_2\text{R}^{11}, \text{CN}, \text{NO}_2$

P = védőcsoport

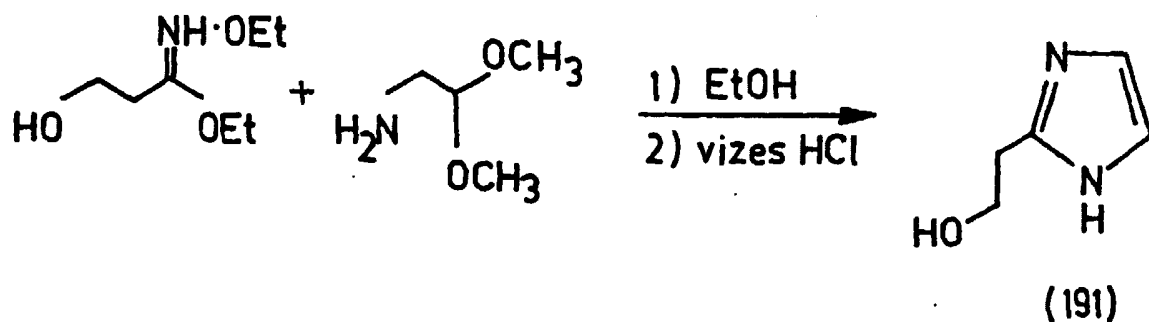
### 27. reakcióvázlat



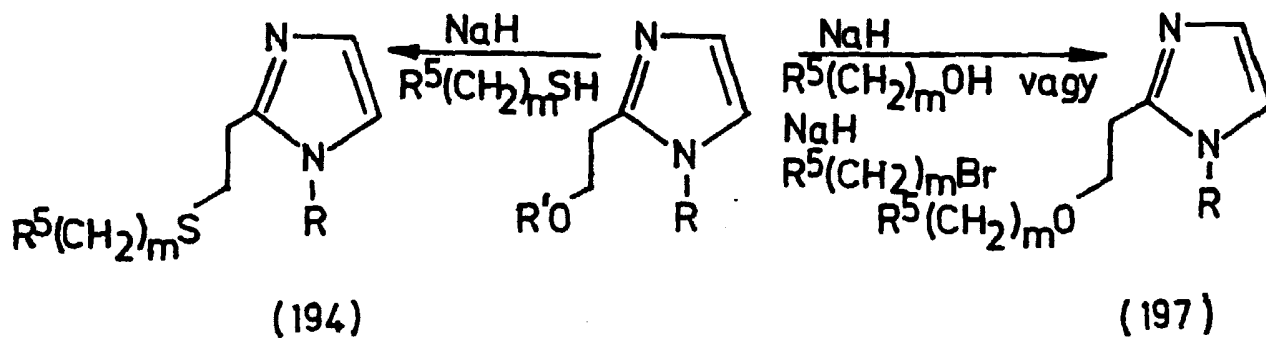
P = védőcsoport



28. reakcióvázlat

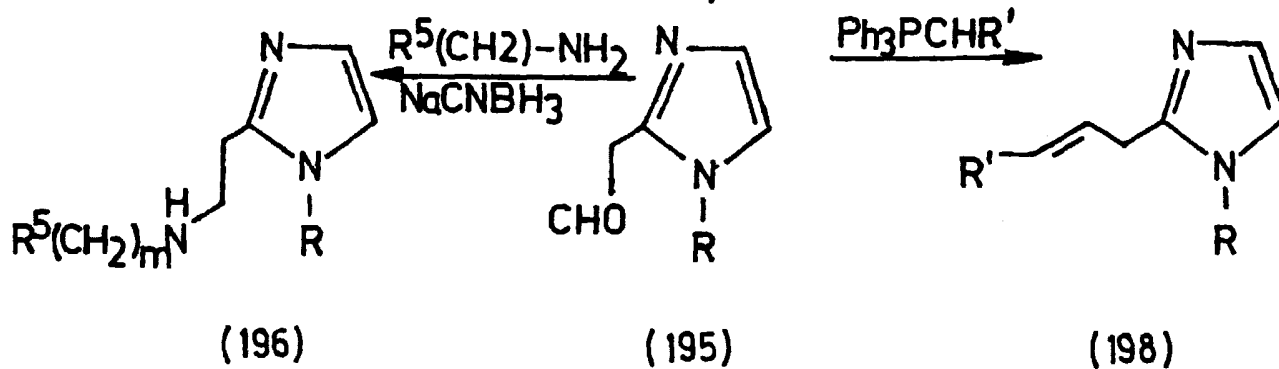


1) védés  
 2) TsCl

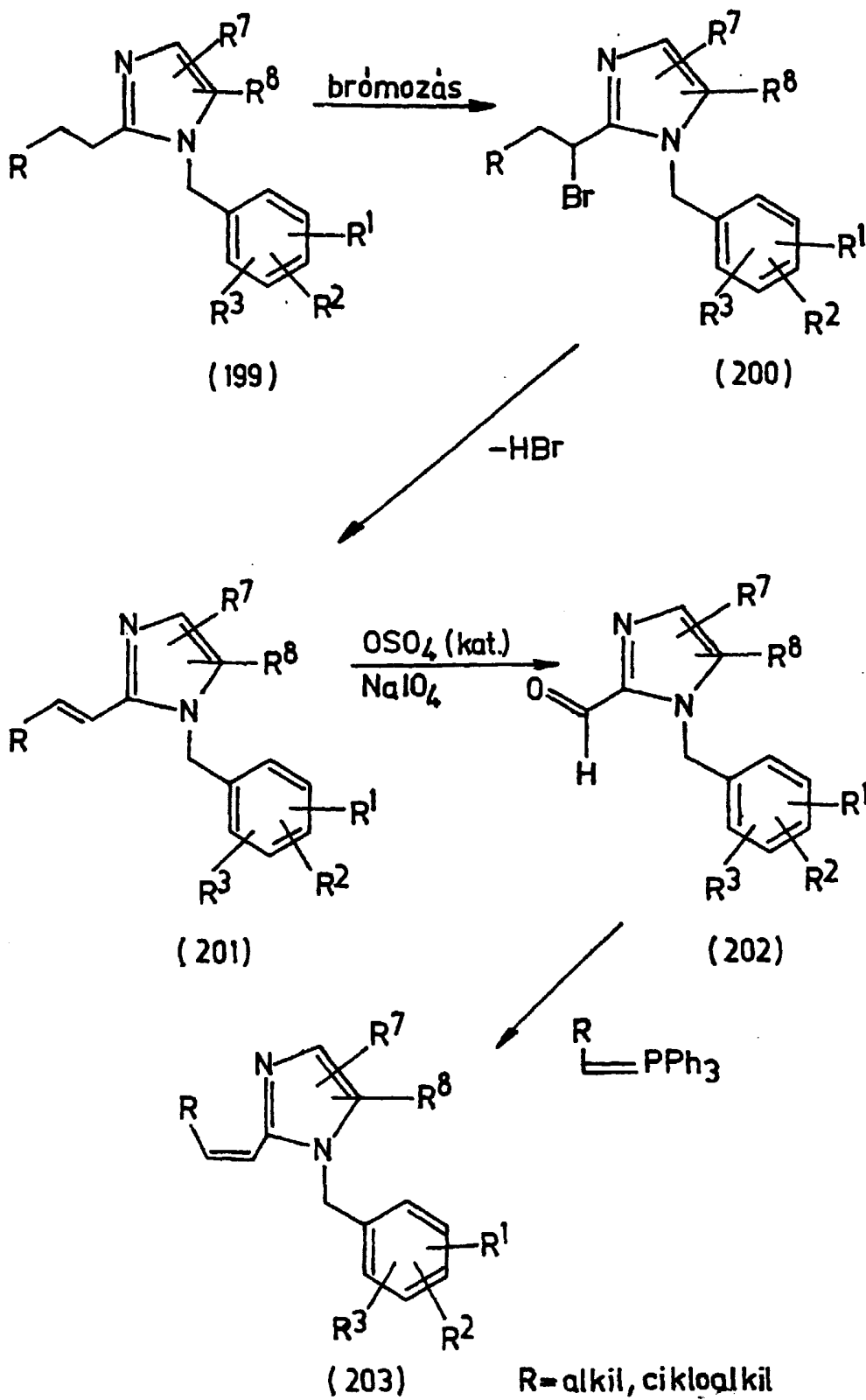


$R = CPh_3, SO_2Ph, CH_3\overset{|}{C}HOC_2H_5$   
 (192);  $R' = H$  (193);  $R' = Ts$

PDC

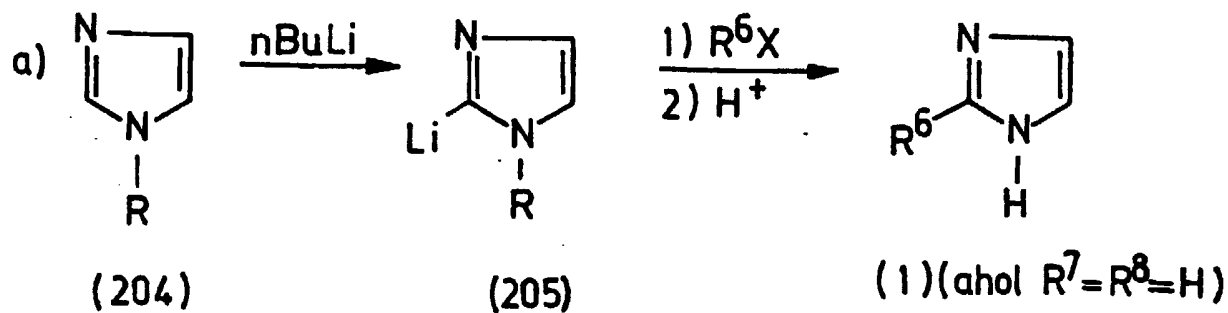


### 29. reakcióvázlat

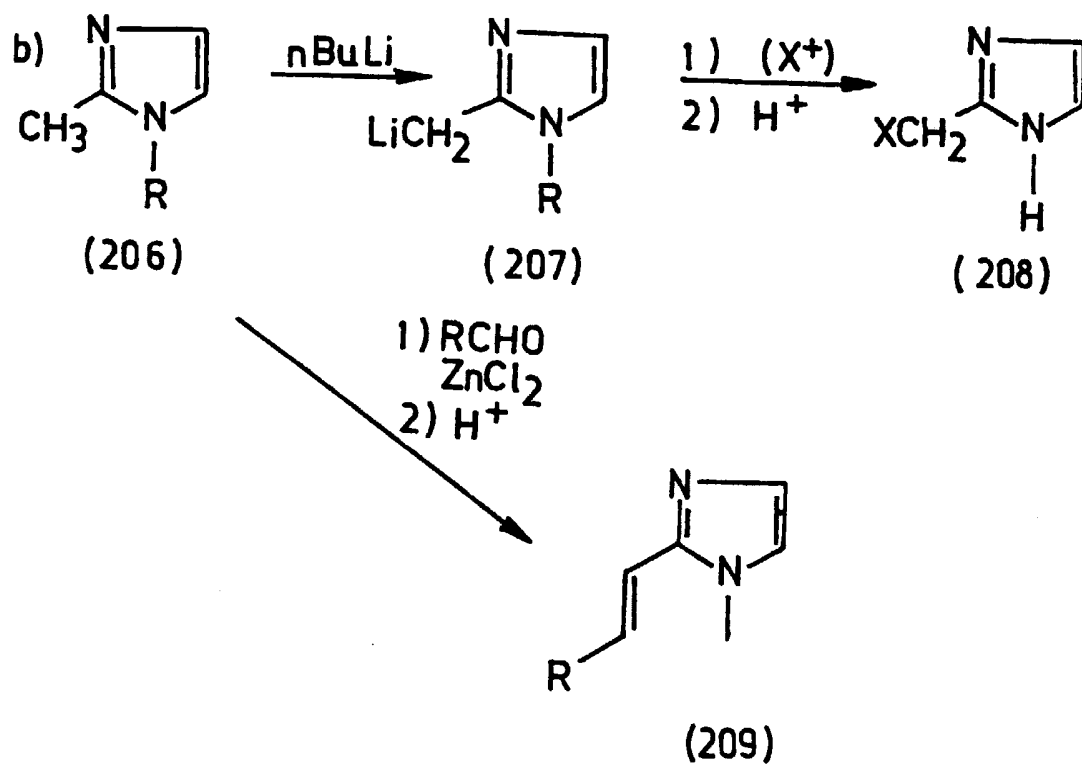




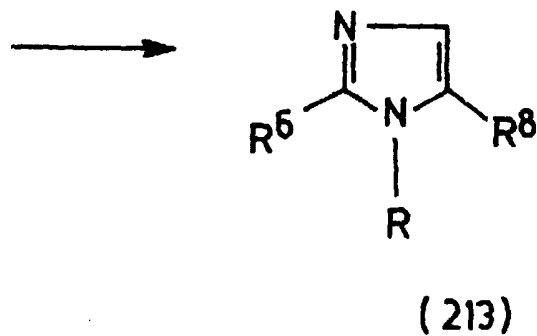
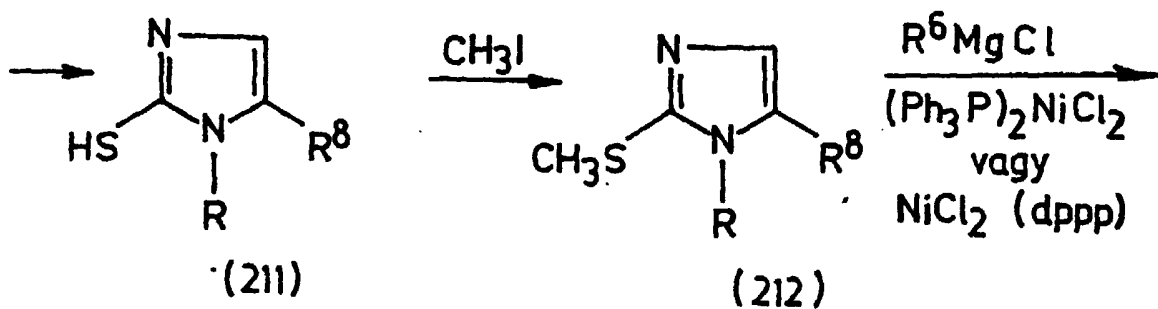
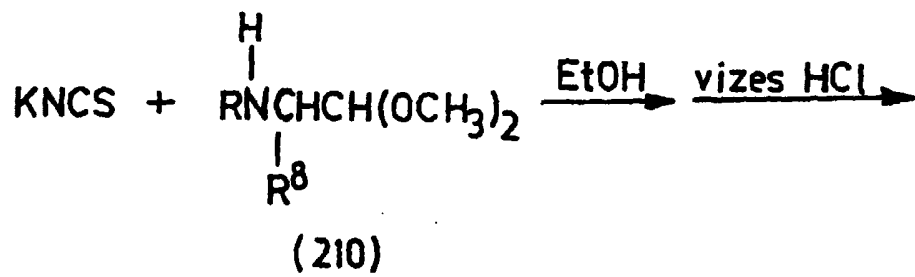
### 30. reakcióvázlat



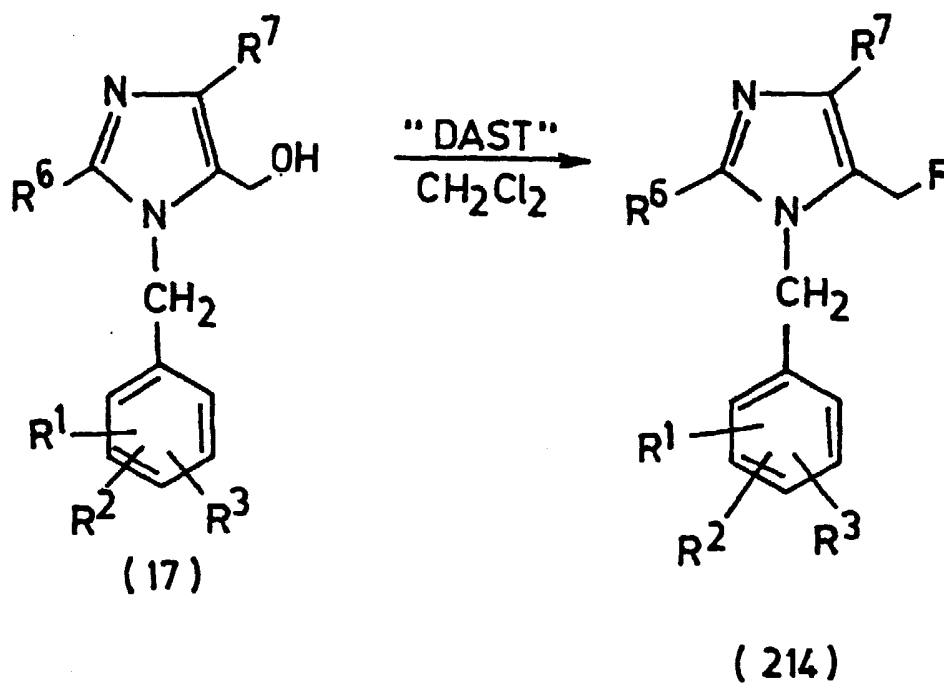
$\text{R} = \text{CPh}_3, \text{SO}_2\text{Ph}$



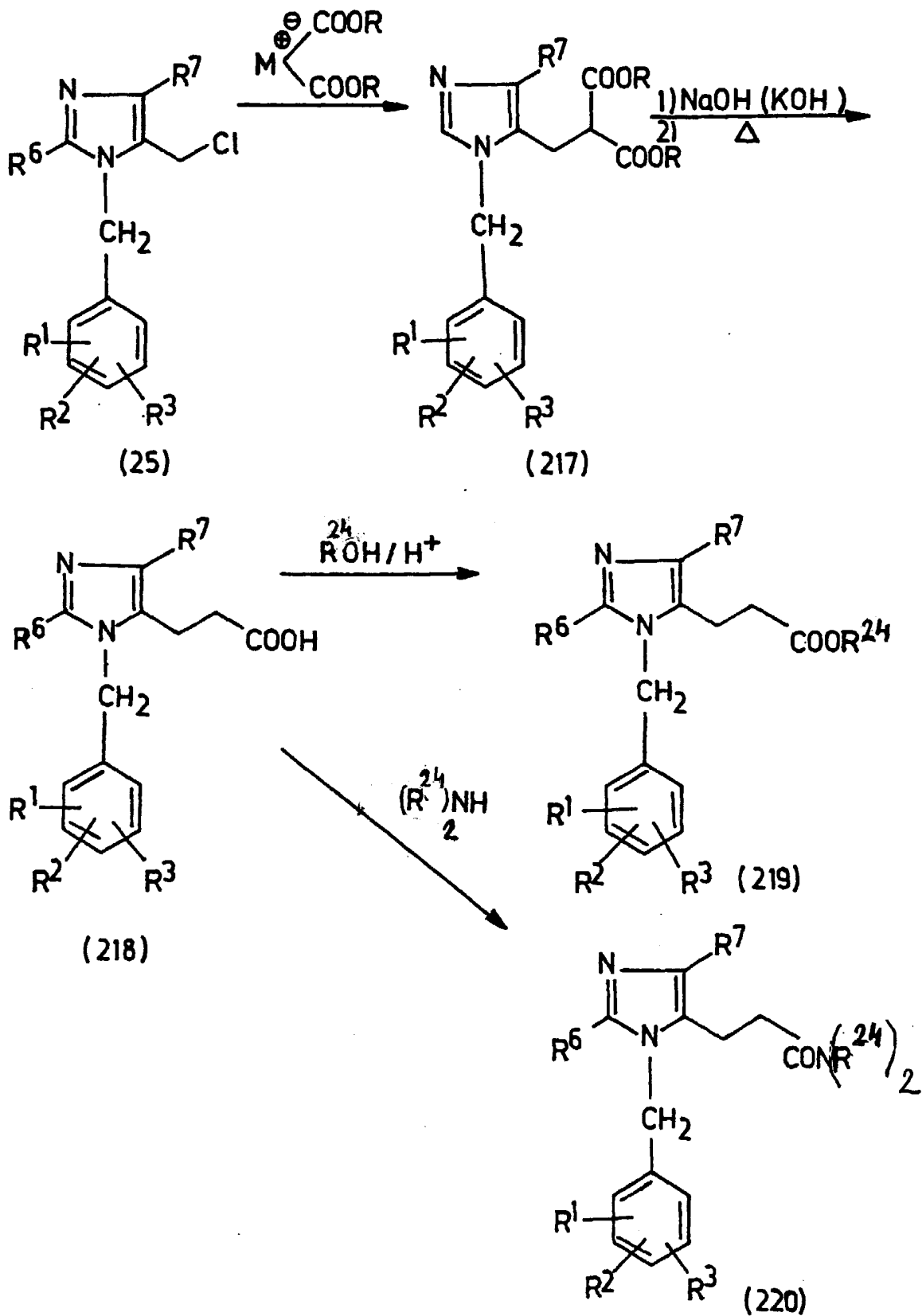
### 31. reakcióvázlat



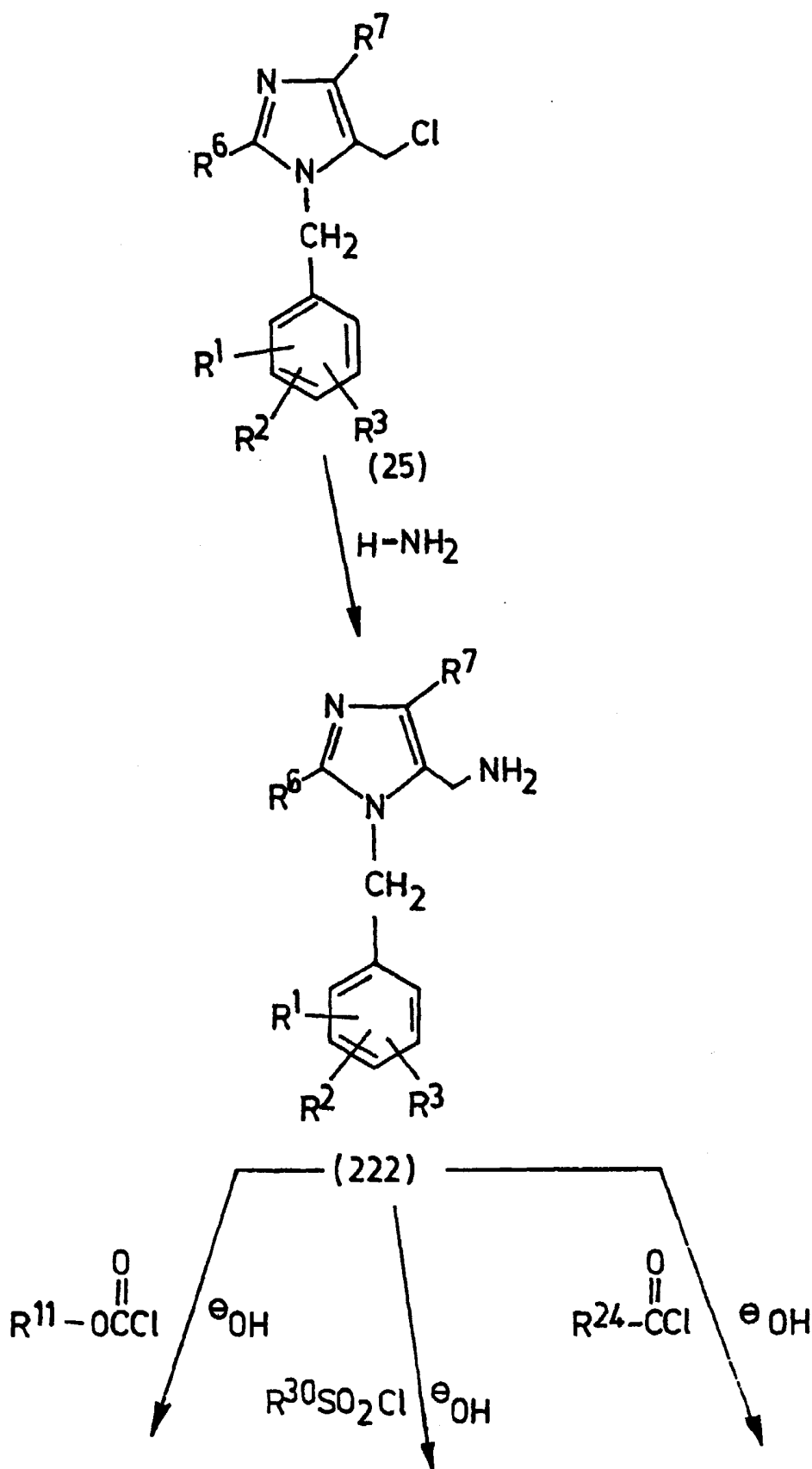
32. reakcióvázlat



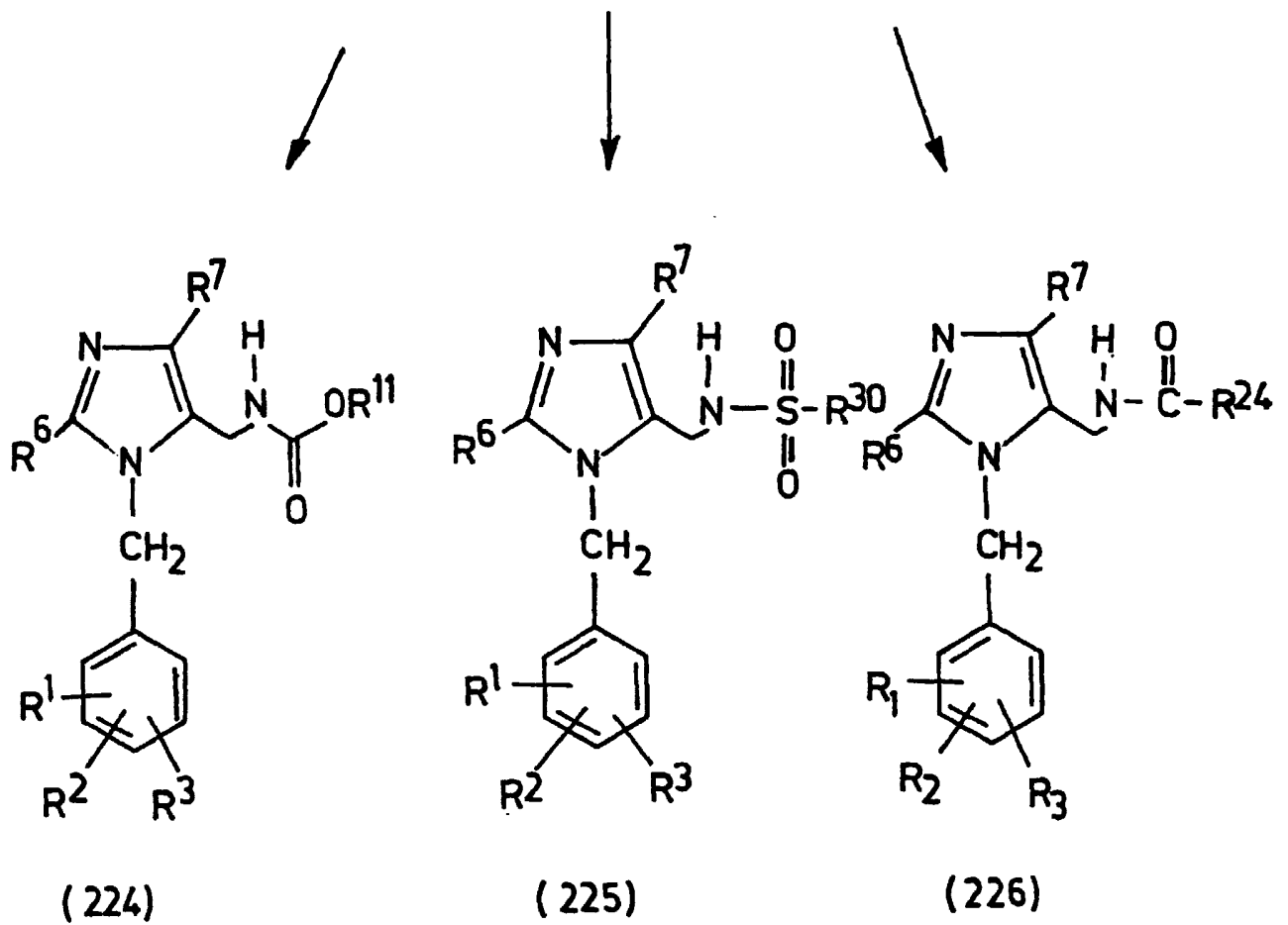
33. reakcióvázlat



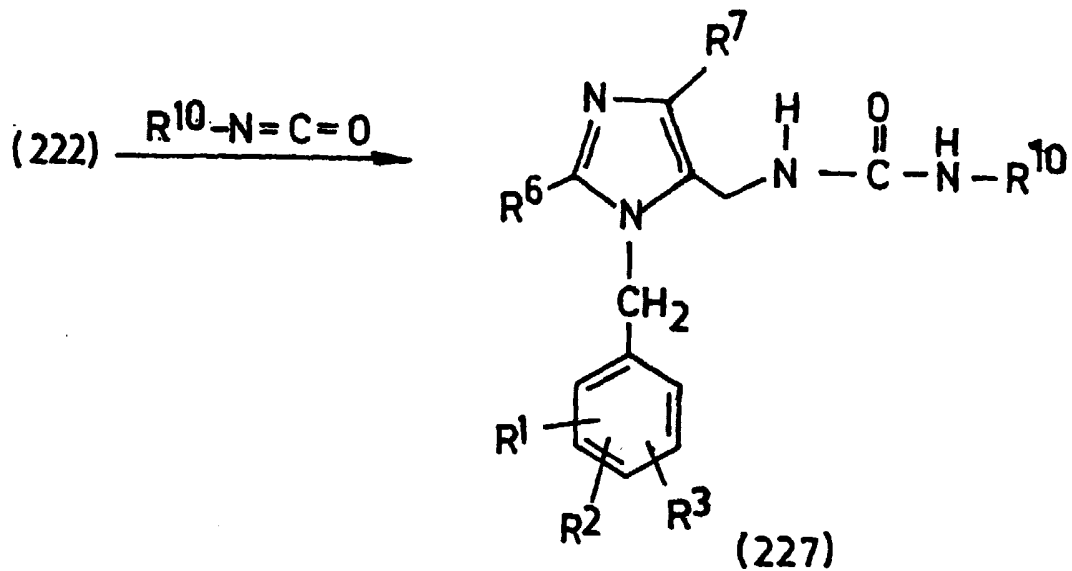
### 34. reakcióvázlat



### 34. reakcióvázlat folytatása



### 34. reakcióvázlat folytatása



### 35. reakcióvázlat

