



Государственный комитет  
СССР  
по делам изобретений  
и открытий

# О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К ПАТЕНТУ

(11) 865125

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 25.06.79 (21) 2790705/23-04

(23) Приоритет - (32) 26.07.78

(31) 26094А/78 (33) Италия

(51) М. Кл.<sup>3</sup>

С 07 D 233/54 //  
А 61 К 31/415

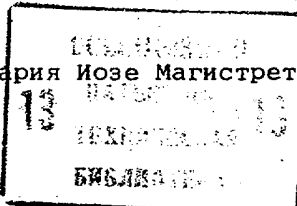
Опубликовано 15.09.81 Бюллетень № 34

(53) УДК 547.781.785.  
.07(088.8)

Дата опубликования описания 15.09.81

(72) Авторы  
изобретения

Иностранцы  
Данте Нарди, Альберто Тайана, Мария Иозе Магистретти  
(Италия)

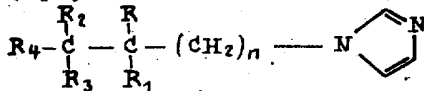


(71) Заявители

Иностранные фирмы  
"Рекордати С.А. и Кемикал энд Фармасьютикал Компани"  
(Швейцария)

### (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

Изобретение относится к способу  
получения новых производных имидазо-  
ла формулы I



где  $R_4$  представляет собой 1,2,3,4-тетрагидро-6-нафтильную группу, 3-дурильную группу, 6-хлор-, 6-бром-, 6-йод-, 6-нитро-, 6-бензил- или 6-метил-3-дурильную группу, 1-или 2-нафтильную группу, хлор-, бром-или йод-замещенную 1-или 2-нафтильную группу, мезитильную группу, фенильную группу, замещенную в 2-, 3-или 4-положении алкильной группой с числом атомов углерода 1-6, алкилтио-группой с числом атомов углерода 1-6 или гидроксильной, амино-, нитро-, ацетиамидо-, фенильной, феноксид-, циклогексильной, фенилтио- или бензилтио-группой, 4-дипенил-группу или 3,4-диоксифенильную группу,

n = 0, 1 или 2

а) каждый из радикалов R и  $R_4$ ,

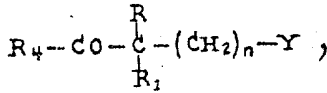
которые могут быть одинаковыми или различными, представляют собой атом водорода, алкильную группу с числом атомов углерода 1-6 или фенильную группу, один из радикалов  $R_2$  и  $R_3$  представляет собой атом водорода, а другой - атом водорода, гидроксильную группу, бензоилокси-группу, алканоилокси-группу с числом атомов углерода 2-7, N-алкилкарбамоилокси-группу, в которой алкильная группа содержит 1-6 атомов углерода, или N,N-диалкилкарбамоилокси-группу, в которой каждая алкильная группа имеет 1-6 атомов углерода, при условии, если  $R_2$  и  $R_3$  - атомы углерода, то R и  $R_4$  - атомы водорода;

б) R и  $R_4$  соответствуют данным в (а) значениям и  $R_2$  и  $R_3$  представляют собой атом кислорода;

в)  $\overset{\overset{R_2}{|}}{C} - \overset{\overset{R_1}{|}}{C} -$  виниленовая группа или их солей, обладающих биологической активностью.

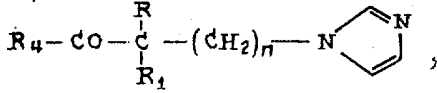
Известна реакция взаимодействия галогенпроизводных с аминами [1]. Цель изобретения - синтез новых соединений, обладающих биологической активностью.

Поставленная цель достигается тем, что согласно способу получения соединений формулы I, заключающемуся во взаимодействии соединения формулы II



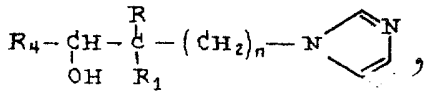
где  $n, R, R_1$  и  $R_4$  имеют указанные значения;

Y - атом хлора или брома, с имидазолом или с его солью с получением соединения общей формулы Iб

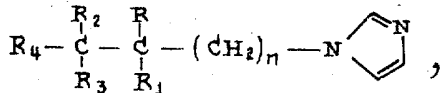


где  $R, R_1, R_4, n$  имеют вышеуказанные значения,

и выделением его в свободном виде или восстановлением соединения формулы Iб борогидридом натрия с получением соединения формулы Iв



и выделением в свободном виде или его этерификацией с образованием соединения формулы Iс



и выделением его в свободном виде или переводом полученных оснований в соли.

Соединения Iб, Iв, и Iс могут быть превращены обычным способом в их фармацевтически приемлимые соли-аддукты кислот. В данном случае могут применяться неорганические либо органическими кислоты, в том числе соляная, серная, азотная, фосфорная, пара-толуол-сульфокислота, щавелевая, уксусная, лимонная, пропионовая, малеиновая, коричная, бензойная и метансульфокислота.

Предлагаемые соединения и их соли обладают значительной противосудорожной активностью в сочетании с низкой токсичностью.

**Пример 1.** 6-Бром-3-хлорацетил-дурол (II:  $R = R_1 = H, R_4 = 6\text{-бром-3-дурил}; n = 0, Y = Cl$ ).

К суспензии 6,66 г безводного треххлористого алюминия в 30 мл безводного хлороформа при перемешивании и  $0-(+5)^\circ C$  добавляют по каплям 5,64 г хлористого хлорацетила. Полученную смесь перемешивают вплоть до образования прозрачного раствора. Затем, поддерживая раствор при  $0-(+5)^\circ C$ , добавляют раствор 10,65 г 3-бром-дурола в 30 мл хлороформа. После этого повышают температуру до  $20-25^\circ C$ , затем смесь выдерживают

в течение 2 ч при  $40-45^\circ C$ . В конце реакции смесь выливают на лед - соляную кислоту и экстрагируют хлороформом. Полученный раствор промывают водой до нейтрального pH, сушат над хлористым кальцием и выпаривают досуха. Сырой продукт, получаемый в результате этих операций, очищают на хроматографической колонке с силикагелем, используя сначала в качестве элюирующего растворителя петролейный эфир, а затем смесь петролейного эфира и бензола.

6-Бром-3-хлорацетил-дурол кристаллизуют из изопропанола, в результате чего получают 8,4 г белого продукта с точкой плавления  $127-138^\circ C$ . Выход 58%.

Найдено, %: C 49,56; H 4,89; Cl 11,96; Br 27,30

$C_{12}H_{14}Br_2ClO$

Вычислено, %: C 49,77; H 4,87; Cl 12,24; Br 27,59.

**Пример 2.** 6-Хлор-3-хлорацетил-дурол (II:  $R = R_1 = H; R_4 = 6\text{-хлор-3-дурил}; n = 0; Y = Cl$ ).

Повторяют методику примера 1, используя 8,43 г 3-хлор-дурола. После кристаллизации из этилового спирта получают 7,3 г 6-хлор-3-хлорацетил-дурола с точкой плавления  $94-96^\circ C$ .

**Пример 3.** 3-(2'-Бром-пропионил)-дурол (II:  $R = CH_3; R_1 = H; R_4 = 3\text{-дурил}; n = 0; Y = Br$ ).

Повторяя методику примера 1, но в качестве исходных реагентов используя 220 мл хлороформа, 32 г треххлористого алюминия, 26,2 мл 2-бром-пропионилбромиды и 26,8 г дурола, получают 42 г целевого соединения, точка плавления продукта  $84-86^\circ C$ . Продукт очищают перегонкой и кристаллизуют из этилового спирта.

**Пример 4.** 3-Хлорацетил-дурол (II:  $R = R_1 = H; R_4 = 3\text{-дурил}; n = 0; Y = Cl$ ).

Аналогично примеру 1, но используя в качестве исходных реагентов 1,33 г треххлористого алюминия, 1,13 г хлорацетилхлорида и 1,34 г дурола, получают 1,78 г 3-хлорацетил-дурола с точкой плавления  $65,5-66^\circ C$ . Продукт очищают перегонкой (точка кипения  $113-117^\circ C$  при 0,4 мм рт.ст.) и кристаллизуют из этилового спирта. Аналогично получают 3-бром-ацетил-дурол с точкой плавления  $53-54^\circ C$ .

**Пример 5.** 3-(2'-Бром-2'-метил-пропионил)-дурол (II:  $R = R_4 = CH_3; R_1 = 3\text{-дурил}; n = 0, Y = Br$ ).

Аналогично примеру 1, но используя в качестве исходных реагентов 16 г треххлористого алюминия, 110 мл хлороформа, 28,72 г 2-бром-2-метил-пропионилбромиды и 13,42 г дурола, получают 19,1 г целевого соединения. После кристаллизации из этилового

спирта продукт имеет точку плавления 108-110°C.

П р и м е р 6. 1-Хлорацетил-4-циклогексил-бензол (II:  $R=R_1=H$ ;  $R_4 =$  пара-циклогексил-фенил;  $n=0$ ;  $Y=Cl$ ).

К смеси 13,3 г треххлористого алюминия и 60 мл сероуглерода при 10-15°C по каплям добавляют смесь 16 г пара-циклогексил-бензола и 11,2 г хлорацетилхлорида. Реакцию проводят в течение 6 ч, затем выдерживают реакционную массу при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь вливают в смесь льда и соляной кислоты и экстрагируют дихлорметаном. Экстракт промывают, сушат и выпаривают растворитель. После перегонки собирают фракции, кипящие при 140-150°C и 0,6 мм рт.ст. Сырой 1-хлорацетил-4-циклогексил-бензол кристаллизуют из этилового спирта - воды и в результате получают 18 г продукта с т.пл. 47-49°C. Выход 75%.

Найдено, %: C 71,23; H 7,15; Cl 14,76

$C_{14}H_{17}ClO$   
Вычислено, %: C 71,03; H 7,24; Cl 14,98.

П р и м е р 7. 4-[3<sup>n</sup> - (N,N-Диметиламино)-пропионил]-дибензилхлоргидрат (III:  $R=R_1=H$ ;  $R_4=4$ -дифенилил;  $n=1$ ).

К раствору 2,43 г хлоргидрата диметиламина в 2,25 г 40%-ного формальдегида добавляют 3 мл уксусного ангидрида. Полученную таким путем смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. После нагрева при 120°C добавляют кипящий раствор 6,72 г 4-ацетил-дибензила в 4 мл уксусного ангидрида. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч и затем испаряют досуха в вакууме. Остаток обрабатывают водой и промывают, и осаждают в виде свободного основания целевое соединение.

Продукт превращают в его хлоргидрат путем обработки хлористым водородом в этаноле и очистки кристаллизацией из изопропанола. Выход 6,65 г (70%). Точка плавления 145-147°C.

Найдено, %: C 71,96; H 7,59; N 4,48; Cl 11,36

$C_{19}H_{23}NO \cdot HCl$   
Вычислено, %: C 71,80; H 7,61; N 4,40; Cl 11,15.

П р и м е р 8. 4-[2<sup>n</sup> - (N,N-Диметиламино)метил]пропионил]-дифенил (III:  $R=CH_3$ ;  $R_1=H$ ;  $R_4=4$ -дифенилил;  $n=1$ ).

При комнатной температуре в течение 30 мин перемешивают смесь, содержащую 16,3 г хлоргидрата диметиламина, 15 мл 40%-ного формальдегида и 20 мл уксусного ангидрида, и подвергают ее бурному кипению. Затем медленно добавляют кипящий раствор 42 г 4-пропионил-дифенила в

30 мл уксусного ангидрида. В конце реакции добавляют воду и затем соляную кислоту вплоть до нейтрального pH, после чего всю массу экстрагируют серным эфиром. Смесь охлаждают при 5-10°C, добавляют 20% карбоната натрия и затем фильтруют. Полученный остаток сушат. Точка плавления продукта 59°C.

Полученное основание, растворенное в метиловом спирте, превращают в хлоргидрат обработкой хлористым водородом (этанолом и, добавляя серный эфир, выделяют его в виде кристаллов). После перекристаллизации продукта из изопропанола получают 39,5 г (65%) целевого соединения с точкой плавления 187°C.

Найдено, %: C 70,96; H 7,43; N 4,57; Cl 11,31

$C_{18}H_{21}NO \cdot HCl$   
Вычислено, %: C 71,16; H 7,30; N 4,61; Cl 11,67.

П р и м е р 9. 2-Бромацетил-дифенил (II:  $R=R_2=H$ ;  $R_4=2$ -дифенилил;  $n=0$ ;  $Y=Br$ ).

К суспензии диметилкадмия, приготовленной из 0,0125 моль йодистого метилмагния, в 7 мл безводного бензола при перемешивании в атмосфере азота по каплям добавляют раствор 2,17 г 2-фенил-бензоилхлорида в 7 мл безводного бензола. После этого смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. В конце реакции всю массу выливают в смесь льда и соляной кислоты и экстрагируют бензолом. Бензольный раствор промывают бикарбонатом натрия и водой до нейтрального pH, сушат над безводным сульфатом натрия и выпаривают досуха. После перегонки получают 1,51 г 2-ацетил-дифенила с точкой кипения 104-105°C при 0,2 мм рт.ст.

К раствору 1,86 г 2-ацетил-дифенила в 10 мл безводного хлороформа при 15-20°C добавляют раствор 1,29 г брома в 1,5 мл безводного хлороформа. Затем раствор перемешивают в течение 15 мин и вливают в воду. Хлороформовый раствор промывают бикарбонатом натрия и водой, сушат над хлористым кальцием и упаривают досуха. В результате получают 2,54 г 2-бромацетил-дифенила. Продукт может применяться для реакции с имидазолом без дополнительной очистки.

П р и м е р 10. 4-(N-Имидазолил-ацетил)-дифенил (I6:  $n=0$ ,  $R=R_1=H$ ,  $R_4=4$ -дифенилил).

К суспензии 6,81 г имидазола в 40 мл 1,2-дихлорэтана при комнатной температуре и перемешивании добавляют медленно 4,6 г 4-бромацетил-дифенила. Получаемый прозрачный раствор выдерживают при комнатной температуре в течение 8 ч, затем выпаривают в вакууме растворитель, оста-

ток промывают 20 мл воды и кристаллизуют из толуола. В результате получают 4,67 г целевого продукта с точкой плавления 195-198°C.

Найдено, %: С 78,01; Н 5,51;  
N 10,51

$C_{17}H_{14}N_2O$   
Вычислено, %: С 77,84; Н 5,38;  
N 10,68.

Используя в качестве исходных реагентов соответственно 4-(3''-хлорпропионил)-дифенил, 4-(2''-хлорпропионил)-дифенил, 1-хлорацетил-4-циклогексил-бензол и 4-(3''-хлорпропионил) дибензил, согласно описанной методике получают следующие соединения:

4-[3''-(N-имидазолил)-пропионил]-дифенил (I6: n=1, R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>4</sub>=4-дифенилил) с точкой плавления 149-151°C;

4-[2''-метил-2''-(N-имидазолил)-пропионил]-дифенил (I6: n = 0, R = R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = 4-дифенилил), точка плавления 167-168°C;

1-(N-имидазолил-ацетил)-4-4-циклогексил-бензол (I6: n = 0, R = R<sub>1</sub> = H, R = 4-циклогексил-фенил), точка плавления 132-3°C;

4-[3''-(N-имидазолил)-пропионил]-дифенил (I6: n = 1, R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>4</sub> = 4-дифенилил), точка плавления 104-105°C.

Пример 11. 3-(N-Имидазолил-ацетил)-дифенил (I6: n = 0, R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>4</sub> = 3-дифенилил).

Аналогично примеру 10, но используя в качестве исходного 2,75 г 3-бромацетилдифенил, получают 1,06 г целевого продукта с точкой плавления 128-129°C. Соединение очищают на хроматографической колонке с силикагелем, используя в качестве элюирующего растворителя диоксан и осуществляя затем кристаллизацию из бензола. Выход 40%.

Пример 12. 1-(N-Имидазолил-ацетил)-нафталинхлоргидрат (I6: n=0; R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>4</sub> = 1-нафтил).

К смеси 2,72 г имидазола в 2 мл диметилформамида, охлажденной до 5°C, добавляют смесь 2,48 г 1-бромацетил-нафталина в 1 мл диметилформамида. Через 3 ч при 5°C смесь выливают в воду и затем выдерживают вплоть до получения маслянистого продукта. Добавляют соляную кислоту, затем серный эфир и экстракт подщелачивают гидроксидом натрия. Смесь вновь экстрагируют этилацетатом, промывают водой и сушат над безводным сульфатом натрия. Маслянистый продукт очищают на хроматографической колонке с насадкой силикагеля, используя в качестве элюирующего растворителя ацетон. Получают 1,44 г целевого продукта, который затем превращают в хлоргидрат путем обработки свободного основания в этиловом спирте га-

зообразным хлористым водородом. Точка плавления 218°C, выход 55%.

Найдено, %: С 65,72; Н 4,78;  
N 10,12; Cl 12,92

$C_{15}H_{12}N_2O \cdot HCl$   
Вычислено, %: С 66,06; Н 4,80,  
N 10,27; Cl 13,00.

Пример 13. 4-(N-Имидазолил-ацетил)-дибензил (I6: n = 0, R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>4</sub> = 4-дибензил).

10 К раствору 3,4 г имидазолила в 5 мл диметилформамида при перемешивании и 0-5°C медленно добавляют 2,58 г 4-хлорацетилдибензила. Реакционную смесь перемешивают в течение нескольких минут, затем выдерживают ее и после этого вливают в воду. Полученный продукт отфильтровывают, очищают на хроматографической колонке с силикагелем (используя в качестве элюирующего растворителя смесь бензола и ацетона) и кристаллизуют из этилацетата. В результате получают 2,24 г целевого продукта с точкой плавления 134-136°C. Выход 77%.

Найдено. %: С 78,60; Н 6,48;  
N 9,55.  
 $C_{19}H_{18}N_2O$   
Вычислено, %: С 78,59; Н 6,25;  
N 9,65.

Пример 14. 4-[2''-(N-Имидазолил)-пропионил]-дифенил (I6: n = 0; R = CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> = H, R<sub>4</sub> = 4-дифенилил).

30 Аналогично примеру 12, но используя 3,4 г имидазола и 2,89 г 4-(3''-бромпропионил)-дифенила, получают 1,55 г целевого соединения в виде свободного основания с т.пл. 113-121°C.

Пример 15. 3-(N-Имидазолил-ацетил)-дуrol (I6: n = 0, R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>4</sub> = 3-дурил).

40 В течение 8 ч при 80°C перемешивают смесь, содержащую 2,55 г 3-бромацетил-дуrolа, который приготовлен из 4,3 мл диметилформамида и 3,40 г имидазола. После окончания реакции смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 25 мл воды. Полученный осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из бензола, в результате чего получают 1,5 г целевого продукта. Точка плавления 176-178°C, выход 62%.

Найдено, %: С 74,46; Н 7,66;  
N 11,65

55  $C_{15}H_{18}N_2O$   
Вычислено, %: С 74,35; Н 7,49;  
N 11,59.

60 Повторяя описанную методику и используя вместо 3-бромацетил-дуrolа, 6-метил-, 6-бром-, 6-хлор- и 6-нитро-3-бромацетил-дуrol, готовят следующие соединения:

3-(N-имидазолил-ацетил)-6-метил-дуrol (I6: n = 0, R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>4</sub> = 6-метил-3-дурил), точка плавления 187-189°C;

3-(N-имидазолил-ацетил)-6-бром-дурол (16: n = 0, R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>4</sub> = 6-бром-3-дурил), точка плавления 201°C с разложением;

3-(N-имидазолил-ацетил)-6-хлор-дурол (16: n = 0, R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>4</sub> = 6-хлор-3-дурил), точка плавления 202-209°C;

3-(N-имидазолил-ацетил)-6-нитро-дурол (16: n = 0, R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>4</sub> = 6-нитро-3-дурил), точка плавления 190-192°C.

Пример 16. 4-[1''-окси-2''-(N-имидазолил)-этил]-дифенил (1a, 1: n = 0, R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>4</sub> = 4-дифенилил).

К перемешиваемой суспензии, содержащей 2,62 г 4-(N-имидазолил-ацетил)-дифенила, который готовят в соответствии с примером 10, в 26 мл метанола, добавляют 0,38 г борогидрида натрия; так, чтобы температура никогда не была выше 35°C. Смесь выдерживают при комнатной температуре 2 ч, затем кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Добавляют 10 мл соляной кислоты и 30 мл воды, и всю массу затем перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из диоксана. В результате получают 2,19 г (83%) целевого соединения с точкой плавления 183-184°C.

Найдено, %: C 77,15; H 5,99;  
N 10,69

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O

Вычислено, %: C 77,25; H 6,10;  
N 10,60.

Целевое соединение получают также путем реакции в формамиде имидазола или его натриевой соли с 4-(1''-окси-2''-хлорэтил)-дифенилом.

Повторяя описанную методику, но используя в качестве исходного 1-(N-имидазолил-ацетил)-4-циклогексил-бензол, приготовленный в соответствии с примером 10, получают 1-[1'-окси-2'- (N-имидазолил)-этил]-4-циклогексил-бензол (1a, 1: n = 0, R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>4</sub> = 4-циклогексил-фенил) (точка плавления 202-203°C).

Пример 17. 4-[1''-окси-2''-(N-имидазолил)-этил]-дифенил (1a, 1: n = 0, R = R<sub>4</sub> = H, R<sub>4</sub> = 4-дифенилил).

При комнатной температуре к раствору 2,90 г 4-(N-имидазолил-ацетил)-дифенила, приготовленному в соответствии с примером 13, в 20 мл метилового спирта добавляют 0,38 г борогидрида натрия.

Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч, затем растворитель выпаривают в вакууме, и к остатку добавляют воду. Продукт, отделенный фильтрованием, кристаллизуют из этанола. В результате получают 2,7 г целевого продукта с т.пл. 165-166°C.

Найдено, %: C 78,34; H 6,91;  
N 9,56

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O

Вычислено, %: C 78,05; H 6,90;  
N 9,58.

5 Пример 18. Повторяя методику примеров 16 и 17 и применяя соответственно 3-(N-имидазолил-ацетил)-6-метил-дурол и 3-(N-имидазолил-ацетил)-6-хлор-дурол, приготовленные в соответствии с примером 15, синтезируют следующие соединения:

3-[1'-окси-2'-(N-имидазолил)-этил]-6-метил-дурол (1a, 1: n = 0, R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>4</sub> = 6-метил-3-дурил), точка плавления 221-222°C;

3-[1'-окси-2'-(N-имидазолил)-этил]-6-хлор-дурол (1a, 1: n = 0, R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>4</sub> = 6-хлор-3-дурил), точка плавления 225-226°C.

20 Пример 19. 4-[1''-(N,N-диэтил-карбамоилокси)-2''-(N-имидазолил)-этил]-дифенилхлоргидрат (1a III: n = 0, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = N,N-диэтилкарбамоилокси; R<sub>4</sub> = 4-дифенилил).

25 К 10,56 г 4-[1''-окси-2''-(N-имидазолил-этил)-дифенила, приготовленного в соответствии с примером 16, в 100 мл диметилформамида медленно добавляют 2,30 г борогидрида натрия в 50%-ной масляной суспензии. Смесь перемешивают при 25-30° в течение 1 ч, затем добавляют 5,44 г N,N-диэтилкарбамоилхлорида. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч, затем вливают в воду и экстрагируют серным эфиром. Продукт, полученный после выпаривания растворителя, очищают на хроматографической колонке с силикагелем, используя в качестве элюирующего раствора смесь бензола и ацетона (3:2).

30 Целевое соединение (11 г) превращают в его хлоргидрат путем подачи хлористого водорода в изопропанол. Точка плавления 215-216°C, выход 76%. Повторяя вышеописанную методику, но используя бензоилхлорид, получают 4-[1''-бензоилокси-2''-(N-имидазолил)-этил]-дифенил и выделяют его в виде бензоата. (1a, III n = 0, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = бензоилокси; R<sub>4</sub> = 4-дифенилил).

40 Целевое соединение (11 г) превращают в его хлоргидрат путем подачи хлористого водорода в изопропанол. Точка плавления 215-216°C, выход 76%. Повторяя вышеописанную методику, но используя бензоилхлорид, получают 4-[1''-бензоилокси-2''-(N-имидазолил)-этил]-дифенил и выделяют его в виде бензоата. (1a, III n = 0, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = бензоилокси; R<sub>4</sub> = 4-дифенилил).

45 Пример 20. 4-[1''-пропионилокси-2''-(N-имидазолил)-этил]-дифенил (1a, III: n = 0, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = пропионилокси, R<sub>4</sub> = 4-дифенилил).

50 Смесь, содержащую 13,2 г 4-[1''-окси-2''-(N-имидазолил)-этил]-дифенил, который готовят в соответствии с примером 16, 50 мл пиридина и 26 мл пропионового ангидрида выдерживают при 80°C в течение 2 ч. После завершения нагревания смесь охлаждают, вливают в воду и после 4-5-часового стояния декантируют воду. Маслянистый остаток, к которому добавляют воду, экстрагируют серным эфиром. Экстракты дважды промывают

5%-ым раствором бикарбоната натрия и однократно водой и затем сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривают, и остаток кристаллизуют из циклогексана. В результате получают 5,5 г целевого соединения. Точка плавления продукта 90-92°C, выход 34%.

Найдено, %: С 74,84; Н 6,54; N 8,93  
C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Вычислено, %: С 74,97; Н 6,29;  
N 8,74.

Повторяя вышеописанную методику и используя вместо пропионового ангидрида уксусный ангидрид и масляный ангидрид, получают соответствен-

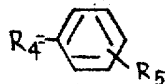
но следующие соединения в виде их хлоргидратов:

5 4-[1<sup>n</sup>-ацетокси-2<sup>n</sup>-(N-имидазолил)-этил]-дифенилхлоргидрат (Ia, III: n=0; R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub>-ацетокси; R<sub>4</sub> = 4-дифенилил) с т. пл. 214-217°C;

10 4-[1<sup>n</sup>-бутирилокси-2<sup>n</sup>-(N-имидазолил)-этил]-дифенилхлоргидрат (Ia, III: n = 0, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub>=4-дифенилил), точка плавления 170°C.

Пример 21. Повторяя методику примеров 10-18 и используя в качестве исходных известные или промежуточные соединения, описанные в примерах 1-9, синтезируют соединения, указанные в табл. 1 и 2.

Т а б л и ц а 1



n	R	R <sub>1</sub>	CR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	R <sub>5</sub>	Температура плавления, °C
1	2	3	4	5	6
0	H	H	CO	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O	126-127
0	H	H	CO	4,t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	144-145
0	H	H	CO	4-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH-   CH <sub>3</sub>	76-79
0	H	H	CO	2-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	118-119
1	H	CH <sub>3</sub>	CO	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	160
0	CH <sub>3</sub>	H	CO	4,C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	190-194 Хлоргидрат
0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CO	4,C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	91-92
0	H	H	CO	4-CH <sub>3</sub> S	170-171
0	H	H	CO	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S	137
0	H	H	CO	4,n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> S	80
0	H	H	CO	4,i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> S	116
0	H	H	CO	4,n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> S	100
0	H	H	CO	4,i-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> S	82-84
0	H	H	CO	2-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S	118
0	H	H	CO	3-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S	94
0	H	H	CO	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S	138-139
0	CH <sub>3</sub>	H	CO	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S	192-193 Хлоргидрат
0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CO	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S	106-107
1	H	H	СНОН	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	144-145
1	H	CH <sub>3</sub>	СНОН	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	153-156
0	CH <sub>3</sub>	H	СНОН	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	116-117
0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	СНОН	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	125-127

Продолжение табл.1

1	2	3	4	5	6	7
1	H	H	CHOH	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	148-149	
0	H	H	CHOH	4-CH <sub>3</sub> S	179-181	
0	H	H	CHOH	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S	140	
0	H	H	CHOH	4,n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> S	142	
0	H	H	CHOH	4,i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> S	140	
0	H	H	CHOH	4,n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	136	
0	H	H	CHOH	4,i-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> S	141	
0	H	H	CHOH	2-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S	102	
0	H	H	CHOH	3-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S	166	Хлоргидрат
0	H	H	CHOH	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S	116-117	
0	CH <sub>3</sub>	H	CHOH	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S	145	
0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CHOH	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S	115	
0	H	H	CHOH	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O	160-162	
0	H	H	CHOH	4,t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	113-115	
0	H	H	CHOH	4-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH- CH <sub>3</sub>	124	
0	H	H	CHOH	2-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	227-230	Хлоргидрат
0	H	H	CHOH	3-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	144-145	Хлоргидрат
0	CH <sub>3</sub>	H	CHOH	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	190-192	
0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CHOH	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	212	
0		- CH = CH -		4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S	108-109	
0	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CO	H	127	Нитрат
0	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CO	4C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	234-235	Хлоргидрат
0	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CO	4C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S	223	"
0	H	H	CO	4C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> S	164	
0	H	H	CO	4OH	249-251	Хлоргидрат
0	H	H	CO	3,4(OH) <sub>2</sub>	253-254	"
0	H	H	CO	4NH <sub>2</sub>	201-207	
0	H	H	CO	4CH <sub>3</sub> CONH	231-233	
0	H	H	CO	4NO <sub>2</sub>	164-168	
0	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CHOH	H	166	
0	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CHOH	4C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	213-216	
0	H	H	CHOH	4-OH	184-185	

Продолжение табл.1

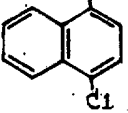
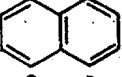
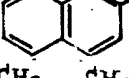
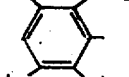
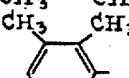
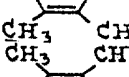
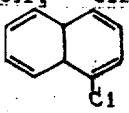
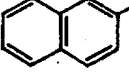
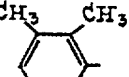
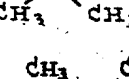
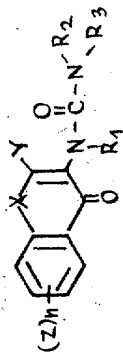
1	2	3	4	5	6	7
0	H	H	CHOH	3,4(OH) <sub>2</sub>	264-267	Хлоргидрат
0	H	H	CHOH	4NH <sub>2</sub>	175-178	
0	H	H	CHOH	4NO <sub>2</sub>	188-189	
0	H	H	CHOH	4-i C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>		
0	H	H	CO		145-147	
0	H	H	CHOH		250	Хлоргидрат
0	H	H	CO		129	
0	CH <sub>3</sub>	H	CO		124	
0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CO		105-106	
1	H	H	CO		126-127	
0	H	H	CHOH		242-243	Хлоргидрат
0	H	H	CHOH		157-158	
0	H	H	CHOH		230-232	
0	H	H	CHOH		228-230	



Таблица 2

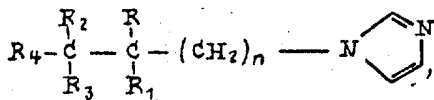


X	Y	Z	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Выход, %	t. пл., °C	Элементный анализ	
								Вычислено, %	Найдено, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	H	Cl (6)	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	88	211	N 10,50	10,20
0	H	CH <sub>3</sub> O (7)	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	61	200	Cl 13,29	13,47
0	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C (6)	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	62	144	N 10,68	10,62
0	H		H					N 9,71	9,52
0	H		H					C 66,65	66,40
0	H		H					H 6,99	6,90
0	H		H					O 16,65	16,67
0	H		H					N 10,29	+10,23
0	H		H					C 66,16	65,70
0	H		H					H 5,92	6,05
0	H		H					O 17,63	17,25
0	H	Cl (6) Cl (8)	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	60	200	N 9,30	8,90
0	H	CH <sub>3</sub> (6)	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	52	143	Cl 23,55	23,90
0	H	CH <sub>3</sub> (6)	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	55	170	N 10,68	10,80
0	H	CH <sub>3</sub> (6)	H					N 11,37	11,45
0	H		H					N 9,79	9,87
0	H		H					N 9,71	9,82



## Формула изобретения

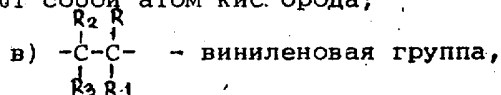
Способ получения производных имидазола формулы



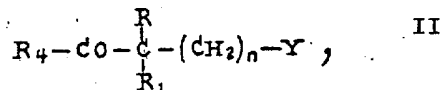
где  $R_4$  представляет собой 1,2,3,4-тетрагидро-6-нафтильную группу, 3-дурильную группу, 6-хлор-, 6-бром-, 6-йод-, 6-нитро-, 6-бензил- или 6-метил-3-дурильную группу, 1- или 2-нафтильную группу, хлор-, бром- или йодозамещенную 1- или 2-нафтильную группу, мезитильную группу, фенильную группу, замещенную в 2-, 3- или 4-положении алкильной группой с числом атомов углерода 1-6, алкилтио-группой с 1-6 атомами углерода или гидроксильной, амино-, нитро-, ацетиамидо-, фенильной, фенокси-, циклогексильной, фенилтио- или бензилтио-группой, 4-дипенилильную группу или 3,4-диоксифенильную группу,  $n = 0, 1$  или  $2$ ,

а) каждый из радикалов  $R$  и  $R_1$ , которые могут одинаковыми или различными, представляют собой атом водорода, алкильную группу с числом атомов углерода 1-6 или фенильную группу, один из  $R_2$  и  $R_3$  представляет собой атом водорода, а другой - атом водорода, гидроксильную группу, бензоилокси-группу, алканоилокси-группу с 2-7 атомами углерода, N-алкилкарбамоилокси-группу, в которой алкильная группа содержит 1-6 атомов углерода или N,N-диалкил-карбамоилокси-группу, в которой каждая алкильная группа содержит 1-6 атомов углерода, при условии, если  $R_2$  и  $R_3$  - атомы углерода, то  $R$  и  $R_1$  - атомы водорода; или

б)  $R$  и  $R_1$  соответствуют данным в (а) значениям и  $R_2$  и  $R_3$  представляют собой атом кислорода;

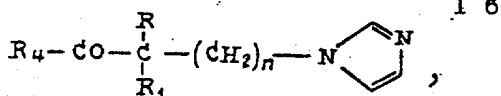


5 или их солей, отличающийся тем, что, проводят взаимодействие соединения формулы



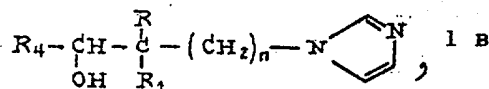
где  $n$ ,  $R$ ,  $R_1$  и  $R_4$  имеют указанные значения;

15  $Y$  - атом хлора или брома, с имидазолом или с его солью с получением соединения общей формулы

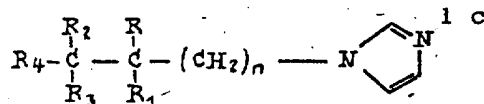


где  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $n$  имеют вышеуказанные значения;

25 выделением его в свободном виде или восстановлением соединения формулы I б борогидридом натрия с получением соединения формулы



и выделением в свободном виде или его интерификацией с образованием соединения формулы



40 и выделением его в свободном виде или переводом полученных оснований в соли.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

15 1. Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы. ч. 1, М., "Мир", 1973, с. 504.

Составитель Г. Жукова  
Техред М. Рейвес

Редактор Т. Веселова

Корректор С. Цомак

Заказ 7842/88

Тираж 446

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР  
по делам изобретений и открытий  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ИПП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4