

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningskrift nr. 127348

Int. Cl. C 07 d 19/36 Kl. 12p-9

Patentsøknad nr. 2694/70 Inngitt 9.7.1970

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 12.1.1971

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 12.6.1973

Prioritet begjært fra: 10.7.1969 Tyskland,
nr. P 19 35 685

Schering Aktiengesellschaft, Berlin und Bergkamen,
Müllerstrasse 170-172, 1 Berlin 65 og
Waldstrasse 14, 4619 Bergkamen, Tyskland.

Oppfinnere: Clemens Rufer, Cimbernstr. 6, 1 Berlin 38,
Rudolf Albrecht, Südenstr. 57, 1 Berlin 41,
Hans-Joachim Kessler, Angerbürger Allé 44a,
1 Berlin 19, og Eberhard Schröder, Lagardestr.
41a, 1 Berlin 38, Tyskland.

Fullmektig:

Fullmektig: Tandbergs Patentkontor A-S

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye antimikrobielt virksomme
imidazoler.

Nitro-imidazolers virksomhet mot trichomonader er kjent siden oppfinnelsen av antibiotikumet Azamycin (2-nitro-imidazol, S. Nakamura og H. Umezawa, J. Antibiotics (Tokio), 2A 66 (1955)). Disse og andre 2-nitro-imidazoler viser seg imidlertid som relativt uforenlige (G.C. Lancini, F. Iazzari, R. Pallanea, Il. Farmaco Ed. Sc. 21, 278 (1966)). Først fra 5-nitro-imidazolene utgår det i beste fall et større antall syntetiserte forbindelser (C. Cosar, Arzneimittel-forschung 16, 23 (1966)) som handelspreparatet "Metronidazol" (5-nitro-2-methyl-1-(2-hydroxyethyl)-imidazol, se også det franske patentskrift 1.212.028).

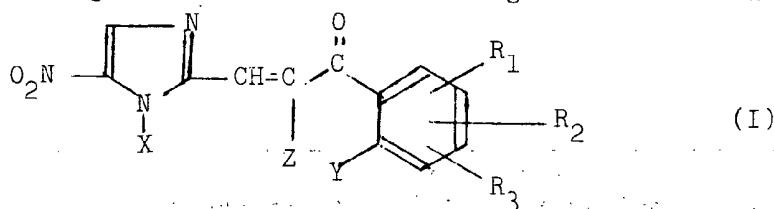
Det er nå funnet at kondensasjonsproduktet av 1-substituerte 5-nitro-2-imidazolylaldehyd med ketoner som inneholder aktive

127348

methylengrupper har en sterkere aktivitet mot *Trichomonas vaginalis* enn "Metronidazol".

Over dette besitter de også antibakteriell og antifungal virksomhet og er aktive mot protozer.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av forbindelser med den generelle formel



hvor X er en mettet eller umettet hydrocarbonrest med 1-5 carbonatomer, en 2-hydroxyethylgruppe, en 2-benzoyloxyethylgruppe eller en acyloxyethylgruppe med 1 - 5 carbonatomer i acylresten, Y og Z er i fellesskap en ringdannende $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-SO-CH_2-$, $-SO_2-CH_2-$, $-CH_2-SO-$, $-CH_2-SO_2-$ -bro, men er fortrinnsvis i fellesskap en ringdannende $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-$ eller CHA-bro (med A i betydningen av $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_6H_5$) eller hydrogenatom.

R_1 og R_2 er et hydrogenatom, en alkylrest med 1 - 5 carbonatomer, halogen, en hydroxylgruppe, en acyloxygruppe med 1 - 5 carbonatomer, eller en alkoxygruppe med 1 - 5 carbonatomer og R_3 er hydrogen, en alkylrest med 1 - 5 carbonatomer, en hydroxylgruppe, en alkoxygruppe med 1 - 5 carbonatomer, en halogenalkoxygruppe med 1 - 5 carbonatomer, en hydroxyalkoxygruppe med 1 - 5 carbonatomer, en alkoxyalkoxygruppe med 1 - 5 carbonatomer i hver alkoxygruppe, en alkanoyloxyalkoxygruppe med tilsammen 2 - 10 carbonatomer, en aroyloxyalkoxygruppe med tilsammen 7 - 15 carbonatomer, en sulfonyloxyalkoxygruppe med tilsammen 2 - 15 carbonatomer, en alkanoyloxygruppe med 1 - 5 carbonatomer, en aroyloxygruppe med 1 - 10 carbonatomer, en sulfonyloxygruppe med 1 - 10 carbonatomer, en aminogruppe, en mono- eller dialkylaminogruppe med 1 - 5 carbonatomer i hver alkylgruppe, en aminogruppe substituert med alifatiske carbonsyrer med 1 - 4 carbonatomer, eller med alifatiske eller aromatiske sulfonsyrer med 1 - 10 carbonatomer, en amino-alkoxy-,

monoalkylaminoalkoxy- eller dialkylaminoalkoxygruppe med 2 - 5 carbonatomer i alkoxygruppen og 1 - 5 carbonatomer i hver alkylgruppe, eller en heterocyklisk aminoalkoxygruppe med 2 - 5 carbonatomer i alkoxyresten og 4 - 14 carbonatomer med 1 - 3 ringer i den heterocykliske del, som i tillegg til nitrogenatomet også kan inneholde et ytterligere N-, S- eller O-atom, og som kan være substituert med en alkylgruppe med 1 - 4 carbonatomer, og syreaddisjonssalter såvel som kvartære ammoniumsalter.

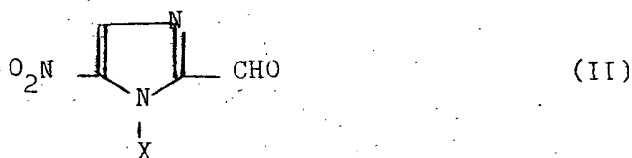
Til forestring av hydroxylgruppen i R_3 kommer fortrinnsvis methyl-, ethyl-, butyl-, allyl- eller benzylrester i betraktning. Alkylresten kan enten være substituert med halogen, hydroxy-, alkoxy-, acyloxy- eller tosyloxygrupper.

Til forestring av hydroxylgruppen i R_3 kommer alifatiske og aromatiske carbonsyrer eller sulfonsyrer som f.eks. eddiksyre, smørsyre, benzoesyre, kanelisyre, methansulfonsyre, p-toluensulfonsyre, butanolsulfonsyre i betraktning.

Til forsølting av aminogruppen kan det anvendes f.eks. saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, melkesyre, eddiksyre, propionsyre, sitronsyre, benzoesyre, bernsteinsyre, heptagluconsyre. Saltdannelse kan derigjennom også oppstå ved at det tertiære salt overføres med et alkylhalogenid, dialkylsulfat eller alkylsulfonat i et kvartært salt.

De nye forbindelser fremstilles ved en analogifremgangsmåte ved hvilken,

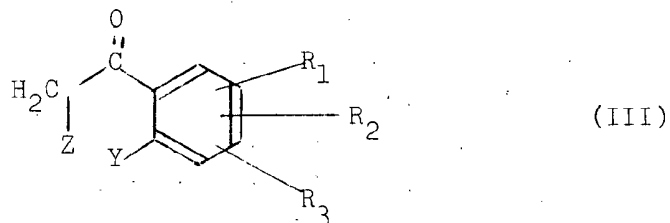
a) et aldehyd med den generelle formel



hvor X har den ovenfor beskrevne betydning, eller et funksjonelt derivat av aldehydet, omsettes med en forbindelse med den generelle formel

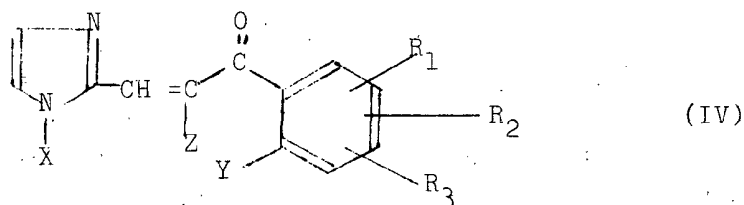
127348

- 4 -



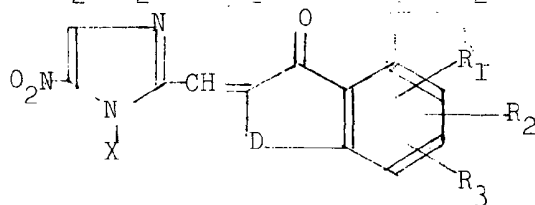
hvor Y og Z, $R_1 - R_3$ har den ovenfor beskrevne betydning, og at en fri hydroxyl - henholdsvis aminogruppe acyleres eller sulfoneres, eller at det acylerte henholdsvis sulfonylerte produkt forsåpes, eller at en hydroxylgruppe byttes med et halogenatom, eller at sulfonyloxy- eller halogenforbindelser omsettes med primære eller sekundære aminer, og at eventuelt aminoforbindelsene i deres salter overføres med organiske eller uorganiske syrer, med alkylhalogenider, dialkylsulfater, eller alkylsulfonater,

b) forbindelser med den generelle formel



hvor X, Y og Z og $R_1 - R_3$ har den ovenfor beskrevne betydning, nitreres, eller

c) om Y og Z i sluttproduktet sammen utgjør en ringdannende -SO-, -SO₂-, -SO-CH₂-, -SO₂-CH₂-, -CH₂-SO- eller -CH₂-SO₂-bro, en forbindelse av generell formel



hvor X og $R_1 - R_3$ har den ovenfor beskrevne betydning og D angir gruppen -S-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, oxyderes.

Frengangs måten merket a) blir gjennomført ved romtemperatur eller forhøyet temperatur i surt miljø, fortrinnsvis i anhydri-

det av en alifatisk carbonsyre med 1 - 5 carbonatomer eller i iseddik i nærvær av konsentrert svovelsyre. Kondensasjonen kan også gjennomføres i HCl-holdig ethanol, i maursyre, i ortofosforsyre og i piperidin/iseddik. En opptredende acylering av hydroxylgrupper eller aminogrupeer under omsetningen, kan ved forsåpning føres tilbake igjen, på den annen side kan fremstillingen av acylerte produkter slik inntreffe, ved at man foretar kondensasjonen i nærvær av anhydridet til den for acyleringen ønskede syre, såfremt denne er alifatisk og inneholder 1 - 6 carbonatomer, eller ved at man omsetter fri hydroxyl henholdsvis aminogrupeer med de tilsvarende syreklorid- eller -anhydrid. Aminoalkoxygruppen i R_3 kan også fremstilles ved omsetning av tilsvarende tosyloxy- eller halogenforbindelse med de tilsvarende aminer, hvor disse halogenforbindelser fortrinnsvis blir fremstilt fra de tilsvarende hydroxylforbindelser med halogeneringsmidler som f.eks. thionylklorid eller -bromid.

Saltdannelsen til de aminogruppe-inneholdende forbindelser kan likeledes bli foretatt senere.

Som funksjonelle derivater av aldehydet skal diacetatet fortrinnsvis nevnes.

Nitreringen ifølge b) kan foregå etter kjente metoder som f.eks. med salpetersyre i konsentrert svovelsyre eller med $BF_3-N_2O_4$ -kompleks. Fremgangsmåten b) er i alminnelighet underlegen i forhold til fremgangsmåten a). Oxydasjonen av svovelatomene ifølge c) til sulfoxyd eller sulfon kan eksempelvis utføres med vannstoffperoxyd eller organisk persyre.

De nye forbindelser viser gode antibakterielle og antifungale virkninger og er særlig virksomme mot protozoer og under disse spesielt mot *Trichomonas vaginalis*. Tabell I viser den overlegne virkning de nye substansene har mot *Trichomonas vaginalis* ved hjelp av et typisk eksempel. Som sammenligningssubstans benyttet man det kjente handelsprodukt "Metronidazol" mot Trichomoniasis (beskrevet i det franske patentskrift 1.212.028, publisert 21.3. 1960. Angående virksamheten til disse forbindelser og tallrike andre 5-nitro-imidazoler, av hvilke ingen var aktiv, se C. Cosar, *Arzneimittelforschung* 16, 23 (1966)).

127348

Tabell I

Forbindelse	Minimal stoppkonsentrasjon i γ /ml mot <i>Trichomonas vaginalis</i>
6,7-dimethoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-5-benzofuranon	0,024
6-hydroxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-tetralon	0,024
6-acetoxo-5-methoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon	0,012
5-acetoxo-2-(5-nitro-1-allyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon	0,024
4,5-dimethoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon	0,049
2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-4-thiachromanon	0,012
4'-(2-acetoxyethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-acetofenon	0,049
Metronidazol (i egen test)	1,56

Forbindelsene ble påført mus ved oral påføring av 1 g/kg. De nye forbindelser kan leveres i de vanlige farmasøytiske orale applikasjonsformer som piller, tabletter, kapsler, dragéer, safter osv.

Tablettene inneholder eksemplvis 0,1 til 0,5 g virkestoff og 0,1 til 5 g av et farmakologisk indifferent hjelpestoff. Som hjelpestoff for tabletten benyttes eksemplvis: melkesukker, stivelse, talkum, gelatin, magnesiumstearat osv.

For lokal anvendelse kommer pudder, oppløsninger, suspensjoner, aerosoler og vaginaltabletter i betraktning og for parenteral applikasjon vandige og oljeaktige oppløsninger eller suspensjoner.

Eksempel 1

405 mg (2,5 mmol) 5-methoxy-1-indanon, 388 mg (2,5 mmol) 5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd og 350 mg vannfritt natriumacetat fikk henstå i 2,5 ml eddiksyreanhydrid i 90 minutter ved 70° C. Etter avkjøling til 5° C, avsugning og vasking med vann og digererering i kokende ethanol fikk man 235 mg (32 % av det teoretiske) 5-methoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon. Smeltepunkt 256 - 258° C.

Beregnet C 60,19 vekt%, H 4,38 vekt%, N 14,04 vekt%

Funnet C 60,44 vekt%, H 4,22 vekt%, N 13,94 vekt%

Eksempel 2

81 mg (0,5 mmol) 5-methoxy-1-indanon og 78 mg (0,5 mmol) 5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd ble i 2 ml 75 %-ig vandig ethanol kokt med 0,05 ml konsentrert saltsyre i 3 timer. Etter avkjøling til 20° C og opparbeidelse som i eksempel 1, fikk man 10 mg (6,8 % av det teoretiske) 5-methoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon.

Eksempel 3

81 mg (0,5 mmol) 5-methoxy-1-indanon og 78 mg (0,5 mmol) 5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd ble kokt i 1 time i 1 ml maur-syre. Etter avkjøling til 20° C og opparbeidelse som beskrevet i eksempel 1, fikk man 15 mg (10 % av det teoretiske) 5-methoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon.

Eksempel 4

81 mg (0,5 mmol) 5-methoxy-1-indanon og 78 mg (0,5 mmol) 5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd fikk henstå i 3,5 ml benzen med 11 mikroliter piperidin og 9 mikroliter iseddik i 2 dager ved 20° C, deretter ble det avsuget og som i eksempel 1 beskrevet opparbeidet. Det ble opparbeidet 7 mg (5 % av det teoretiske) 5-methoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon.

Eksempel 5

388 mg (2,5 mmol) 5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd og 350 mg vannfritt natriumacetat fikk henstå i 2,5 ml eddiksyreanhydrid i 90 minutter ved 100° C. Det ble kjølt, avsuget og vasket med 5 ml vann. Etter omkrystallisasjon fikk man 125 mg (19 % av det teoretiske) 5-nitro-1-methyl-2-diacetoxymethyl-imidazol. Smeltepunkt 144 - 146° C.

81 mg (0,5 mmol) 5-methoxy-1-indanon og 128 mg (0,5 mmol) 5-nitro-1-methyl-2-diacetoxymethyl-imidazol og 70 mg vannfritt natriumacetat ble omsatt i 0,5 ml eddiksyreanhydrid som beskrevet i eksempel 1, og opparbeidet. Det ble opparbeidet 240 mg (33 % av det teoretiske) 5-methoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon.

Eksempel 6

330 mg indanon ble som beskrevet i eksempel 1 omsatt og opparbeidet. Man fikk 322 mg (48 % av det teoretiske) 2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon. Smeltepunkt 250 - 254° C.

127348

8

Beregnet C 62,44 vekt%, H 4,12 vekt%, N 15,60 vekt%

Funnet C 62,27 vekt%, H 4,39 vekt%, N 15,80 vekt%

Eksempel 7

440 mg 5-ethoxy-1-indanon, 388 mg 5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd og 350 mg vannfritt natriumacetat fikk henstå i 2,5 ml eddiksyreanhydrid i 90 minutter ved en temperatur på 100° C. Etter avkjøling til 5° C, avsugning og vasking med vann og digererer- ing med tetrahydrofuran ble det opparbeidet 182 mg (23 % av det teoretiske) 5-ethoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon. Smeltepunkt 261 - 265° C.

Beregnet C 61,33 vekt%, H 4,83 vekt%, N 13,41 vekt%

Funnet C 61,76 vekt%, H 4,86 vekt%, N 13,54 vekt%

Eksempel 8

510 mg 5-butoxy-2-indanon ble som beskrevet i eksempel 7 omsatt og opparbeidet. Det ble opparbeidet 259 mg (30 % av det teoretiske) 5-butoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon. Smeltepunkt 243 - 246° C.

Beregnet C 63,32 vekt%, H 5,62 vekt%, N 12,31 vekt%

Funnet C 63,87 vekt%, H 5,95 vekt%, N 12,69 vekt%

Eksempel 9

370 mg 5-hydroxy-1-indanon ble som beskrevet i eksempel 7 omsatt. Råproduktet ble omkrystallisert fra dimethylformamid. Det ble opparbeidet 324 mg (40 % av det teoretiske) 5-acetoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon. Smeltepunkt 244 - 248° C.

Beregnet C 58,71 vekt%, H 4,01 vekt%, N 12,84 vekt%

Funnet C 59,02 vekt%, H 4,20 vekt%, N 13,04 vekt%

Eksempel 10

370 mg 4-hydroxy-1-indanon ble som beskrevet i eksempel 7 omsatt. Råproduktet ble digerert med metanol. Det ble opparbeidet 540 mg (67 % av det teoretiske) 4-acetoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon. Smeltepunkt 241 - 243° C.

Beregnet C 58,71 vekt%, H 4,01 vekt%, N 12,84 vekt%

Funnet C 58,70 vekt%, H 3,95 vekt%, N 13,03 vekt%

Eksempel 11

540 mg (1,65 mmol) 4-acetoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imida-

zoly-methylen)-indanon ble kokt i 2 timer i 13,5 ml ethanol med 6,8 ml konsentrert saltsyre. Blandingen ble avkjølt, avsuget og omkrystallisert fra dimethylformamid. Man fikk 276 mg (59 % av det teoretiske) 4-hydroxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon. Smeltepunkt 285 - 287° C.

Beregnet C 58,94 vekt%, H 3,89 vekt%, N 14,73 vekt%

Funnet C 59,17 vekt%, H 4,00 vekt%, N 14,77 vekt%

Eksempel 12

480 mg 4,5-dimethoxy-1-indanon ble som beskrevet i eksempel 7 omsatt og opparbeidet. Det ble opparbeidet 425 mg (52 % av det teoretiske) 4,5-dimethoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon. Smeltepunkt 228 - 230° C.

Beregnet C 58,36 vekt% H 4,60 vekt%, N 12,76 vekt%

Funnet C 58,37 vekt% H 4,42 vekt%, N 12,71 vekt%

Eksempel 13

365 mg 6-methyl-1-indanon ble som beskrevet i eksempel 7 omsatt. Råproduktet ble omkrystallisert fra en blanding av acetonitril-kloroform-tetrahydrofuran 25:30:10. Man fikk 133 mg (19 % av det teoretiske) 6-methyl-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon. Smeltepunkt 249 - 252° C.

Beregnet C 63,59 vekt%, H 4,63 vekt%, N 14,83 vekt%

Funnet C 64,13 vekt%, H 4,68 vekt%, N 14,90 vekt%

Eksempel 14

455 mg 5-methoxy-6-hydroxy-1-indanon ble som beskrevet i eksempel 7 omsatt. Råproduktet ble digrerert med methanol og omkrystallisert fra dimethylformamid. Man opparbeidet 260 mg (30 % av det teoretiske) 5-methoxy-6-acetoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon. Smeltepunkt 248 - 252° C.

Beregnet C 57,14 vekt%, H 4,24 vekt%, N 11,76 vekt%

Funnet C 57,45 vekt%, H 4,17 vekt%, N 11,78 vekt%

Eksempel 15

590 mg 5-methoxy-6-acetoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon ble som beskrevet i eksempel 11 omsatt og opparbeidet. Man fikk 396 mg (76 % av det teoretiske) 5-methoxy-6-hydroxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon. Smeltepunkt 290° C.

Beregnet C 57,14 vekt%, H 4,16 vekt%, N 13,33 vekt%

Funnet C 57,76 vekt%, H 4,25 vekt%, N 13,46 vekt%

Eksempel 16

415 mg 6-klor-1-indanon ble som beskrevet i eksempel 7 omsatt. Råproduktet ble digerert med acetonitril. Man fikk 431 mg (57 % av det teoretiske) 6-klor-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon. Smeltepunkt 258 - 259° C.

Beregnet C 55,36 vekt%, H 3,34 vekt%, N 13,83 vekt%

Funnet C 54,76 vekt%, H 3,35 vekt%, N 14,12 vekt%

Eksempel 17

540 mg 5-acetoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon ble som beskrevet i eksempel 11 omsatt og opparbeidet. Man fikk 420 mg (90 % av det teoretiske) 5-hydroxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon. Smeltepunkt 292° C.

Beregnet C 58,94 vekt%, H 3,89 vekt%.

Funnet C 58,38 vekt%, H 4,19 vekt%

Eksempel 18

370 mg 7-hydroxy-1-indanon ble som beskrevet i eksempel 7 omsatt. Råproduktet ble omkrystallisert fra en blanding av acetonitril og kloroform i forholdet 1:1. Man fikk 180 mg (22 % av det teoretiske) 7-acetoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon. Smeltepunkt 225 - 229° C.

Beregnet C 58,94 vekt%, H 3,89 vekt%

Funnet C 58,38 vekt%, H 4,19 vekt%

Eksempel 19

485 mg 7-acetoxy-1-indanon ble som beskrevet i eksempel 7 omsatt. Råproduktet ble digerert med methanol. Man fikk 80 mg (10 % av det teoretiske) 7-acetoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon.

Eksempel 20

550 mg 5-(2-ethoxy-ethoxy)-1-indanon ble som beskrevet i eksempel 7 omsatt og opparbeidet. Man fikk 100 mg (11 % av det teoretiske) 5-(2-ethoxy-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon. Smeltepunkt 220 - 222° C.

Beregnet C 60,49 vekt%, H 5,36 vekt%, N 11,76 vekt%

Funnet C 59,91 vekt%, H 5,50 vekt%, N 11,56 vekt%

Eksempel 21

365 mg 3-methyl-1-indanon ble som beskrevet i eksempel 7 omsatt og opparbeidet. Man fikk 100 mg (14 % av det teoretiske) 3-methyl-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon. Smeltepunkt 215 - 216° C.

Beregnet C 63,62 vekt%, H 4,63 vekt%, N 14,83 vekt%

Funnet C 63,83 vekt%, H 4,62 vekt%, N 14,94 vekt%

Eksempel 22

375 mg 6-hydroxy-3-benzofuranon ble omsatt som beskrevet i eksempel 1. Råproduktet ble omkrystallisert fra en blanding av methanol og kloroform i forholdet 1:1 og tilsluttende fra dimethylformamid. Man fikk 270 mg (33 % av det teoretiske) 6-acetoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-3-benzofuranon. Smeltepunkt 258 - 259° C.

Beregnet C 54,71 vekt%, H 3,37 vekt%, N 12,76 vekt%

Funnet C 54,22 vekt%, H 3,40 vekt%, N 12,78 vekt%

Eksempel 23

542 mg 6-acetoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-3-benzofuranon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 11. Man erholdt 207 mg (44 % av det teoretiske) 6-hydroxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-3-benzofuranon. Smeltepunkt større enn 290° C.

Beregnet C 54,36 vekt%, H 3,16 vekt%, N 14,63 vekt%

Funnet C 53,86 vekt%, H 3,38 vekt%, N 14,70 vekt%

Eksempel 24

350 mg thioindoxyl ble omsatt som beskrevet i eksempel 7. Råproduktet ble digerert med dimethylformamid. Man fikk 132 mg (18 % av det teoretiske) 2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-thioindoxyl. Smeltepunkt 283 - 288° C.

Beregnet C 54,36 vekt%, H 3,16 vekt%, N 14,62 vekt%, S 11,16 vekt%

Funnet C 54,56 vekt%, H 3,47 vekt%, N 14,30 vekt%, S 11,50 vekt%

Eksempel 25

541 mg 7-acetoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon ble omsatt som beskrevet i eksempel 11. Råproduktet ble digerert med ethanol. Det ble opparbeidet 271 mg (97 % av det teoretiske) 7-hydroxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-

127348

12

indanon. Smeltepunkt 265 - 268° C.

Beregnet C 58,94 vekt%, H 3,89 vekt%, N 14,73 vekt%

Funnet C 59,32 vekt%, H 3,85 vekt%, N 14,69 vekt%

Eksempel 26

365 mg 4-methyl-1-indanon ble omsatt som beskrevet i eksempel 7. Etter digererer i varm dimethylformamid ble det opparbeidet 213 mg (30 % av det teoretiske) 4-methyl-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon. Smeltepunkt 254 - 255° C.

Beregnet C 63,59 vekt%, H 4,63 vekt%, N 14,83 vekt%

Funnet C 63,73 vekt%, H 4,80 vekt%, N 14,58 vekt%

Eksempel 27

435 mg 6-isopropyl-1-indanon ble omsatt og omarbeidet som beskrevet i eksempel 26. Det ble opparbeidet 242 mg 6-isopropyl-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon (31 % av det teoretiske). Smeltepunkt 243/50 - 255° C.

Beregnet C 65,59 vekt%, H 5,51 vekt%, N 13,50 vekt%

Funnet C 65,50 vekt%, H 5,67 vekt%, N 13,46 vekt%

Eksempel 28

407 mg 4-methoxy-1-indanon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 26. Man fikk 209 mg 4-methoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon (28 % av det teoretiske). Smeltepunkt 259 - 264° C.

Beregnet C 60,19 vekt%, H 4,38 vekt%, N 14,04 vekt%

Funnet C 60,00 vekt%, H 4,50 vekt%, N 13,93 vekt%

Eksempel 29

470 mg 5-allyloxy-1-indanon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 26. Det ble opparbeidet 176 mg 5-allyloxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon (22 % av det teoretiske). Smeltepunkt 256 - 260° C.

Beregnet C 62,76 vekt%, H 4,65 vekt%, N 12,92 vekt%

Funnet C 62,89 vekt%, H 4,61 vekt%, N 12,95 vekt%

Eksempel 30

594 mg 5-benzoxo-1-indanon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 26. Man fikk 159 mg 5-benzoxo-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon (17 % av det teoretiske). Smeltepunkt 256 - 260° C.

Beregnet C 67,20 vekt%, H 4,57 vekt%, N 11,21 vekt%

Funnet C 67,25 vekt%, H 4,86 vekt%, N 11,20 vekt%

Eksempel 31

415 mg 4-klor-1-indanon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 26. Det ble opparbeidet 166 mg 4-klor-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon (22 % av det teoretiske). Smeltepunkt 239/44 - 249° C.

Beregnet C 55,36 vekt%, H 3,34 vekt%, N 13,83 vekt%

Funnet C 55,29 vekt%, H 3,24 vekt%, N 13,84 vekt%

Eksempel 32

480 mg 5,6-dimethoxy-1-indanon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 26. Det ble opparbeidet 180 mg 5,6-dimethoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon (22 % av det teoretiske). Smeltepunkt 258 - 266° C.

Beregnet C 58,36 vekt%, H 4,60 vekt%, N 12,76 vekt%

Funnet C 58,10 vekt%, H 4,70 vekt%, N 13,00 vekt%

Eksempel 33

455 mg 5-hydroxy-6-methoxy-indanon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 26. Man fikk 118 mg 6-methoxy-5-acetox-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon (13 % av det teoretiske). Smeltepunkt 258 - 259° C.

Beregnet C 57,14 vekt%, H 4,24 vekt%, N 11,76 vekt%

Funnet C 57,00 vekt%, H 4,64 vekt%, N 11,78 vekt%

Eksempel 34

590 mg 6-methoxy-5-acetox-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon ble omsatt som beskrevet i eksempel 11. Etter avsugning fikk man 475 mg 5-hydroxy-6-methoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon (91 % av det teoretiske). Smeltepunkt større enn 290° C.

Beregnet C 63,59 vekt%, H 4,63 vekt%, N 14,83 vekt%

Funnet C 63,73 vekt%, H 4,80 vekt%, N 14,58 vekt%

Eksempel 35

455 mg 4-klor-7-hydroxy-1-indanon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 26. Det ble opparbeidet 292 mg 4-klor-7-acetox-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon (32 % av det teoretiske). Smeltepunkt 241 - 242° C.

127348

14

Beregnet C 53,12 vekt%, H 3,35 vekt%, N 11,62 vekt%

Funnet C 52,64 vekt%, H 3,36 vekt%, N 11,78 vekt%

Eksempel 36

600 mg 4-klor-7-acetox-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon ble omsatt som beskrevet i eksempel 11. Etter avsugning erholdt man 530 mg 4-klor-7-hydroxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon (99 % av det teoretiske). Smeltepunkt 266 - 267° C.

Beregnet C 52,59 vekt%, H 3,16 vekt%, N 13,14 vekt%

Funnet C 52,80 vekt%, H 3,17 vekt%, N 13,20 vekt%

Eksempel 37

518 mg 3-fenyl-1-indanon, 388 mg 5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd og 350 mg vannfritt natriumacetat i 250 ml eddiksyreanhydrid fikk henstå i 8 timer ved en temperatur av 100° C. Etter avkjøling til 5° C, avsugning og vasking med vann og omkrystallisasjon fra dimethylformamid ble det opparbeidet 222 mg 3-fenyl-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon (26 % av det teoretiske). Smeltepunkt 184 - 186° C.

Beregnet C 69,75 vekt%, H 4,10 vekt%, N 12,21 vekt%

Funnet C 69,00 vekt%, H 4,74 vekt%, N 12,01 vekt%

Eksempel 38

485 mg 6,7-dimethoxy-3-benzofuranon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 26. Man fikk 231 mg 6,7-dimethoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-3-benzofuranon (28 % av det teoretiske). Smeltepunkt 253/8 - 261° C.

Beregnet C 54,38 vekt%, H 3,96 vekt%, N 12,69 vekt%

Funnet C 54,16 vekt%, H 4,00 vekt%, N 12,50 vekt%

Eksempel 39

370 mg 4-chromanon ble omsatt som beskrevet i eksempel 7. Etter digerer- ing i varmt dimethylformamid og omkrystallisasjon fra tetrahydrofuran fikk man 10 mg 3-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-4-chromanon (1,4 % av det teoretiske). Smeltepunkt 215 - 218° C.

Beregnet C 58,94 vekt%, H 3,89 vekt%, N 14,73 vekt%

Funnet C 58,70 vekt%, H 4,00 vekt%, N 14,48 vekt%

Eksempel 40

410 mg 7-hydroxy-4-chromanon ble omsatt som beskrevet i

eksempel 7. Etter tilsetning av 5 ml vann ble blandingen kjølt til 5° C, bunnfallet avsuget og omkrystallisert fra dimetylformamid/vann. Man fikk 78 mg 7-acetox-3-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-4-chromanon (9,2 % av det teoretiske). Smeltepunkt 202 - 203° C.

Beregnet C 55,65 vekt%, H 4,38 vekt%, N 12,17 vekt%

Funnet C 56,75 vekt%, H 3,89 vekt%, N 12,31 vekt%

Eksempel 41

388 mg (2,5 mmol) 5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd og 440 mg (2,5 mmol) 6-methoxy-1-tetralon ble oppvarmet i 2,55 ml iseddik og 0,055 ml 95 %-ig svovelsyre i 6 timer ved 100° C. Etter avkjøling ble blandingen omsatt med methanol og avsuget. Det ble erholdt 154 mg 6-methoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-tetralon (20 % av det teoretiske). Smeltepunkt 215° C.

Beregnet C 61,33 vekt%, H 4,83 vekt%, N 13,41 vekt%

Funnet C 61,45 vekt%, H 5,20 vekt%, N 13,27 vekt%

Eksempel 42

415 mg 5-klor-1-indanon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 26. Man fikk 20 mg 5-klor-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon (2 % av det teoretiske). Smeltepunkt 266/74 - 276° C.

Beregnet C 55,36 vekt%, H 3,34 vekt%, N 13,83 vekt%

Funnet C 55,44 vekt%, H 3,31 vekt%, N 13,75 vekt%

Eksempel 43

570 mg (2 mmol) 5-hydroxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon ble omrørt med 660 mg (4 mmol) kaneltsyreklorid i 8 ml pyridin i 1 time ved 20° C. Etter fortynning med 5 ml ethanol, avsugning av bunnfallet og omkrystallisasjon fra dimetylformamid ble det opparbeidet 632 mg 5-cinnamoyloxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon (76 % av det teoretiske). Smeltepunkt 252 - 254° C.

Beregnet C 66,50 vekt%, H 4,13 vekt%, N 10,12 vekt%

Funnet C 66,20 vekt%, H 4,46 vekt%, N 10,20 vekt%

Eksempel 44

485 mg (2,5 mmol) 7-methoxy-4-thiachromanon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 41. Man fikk 70 mg 7-

methoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-4-thiachromanon (8,5 % av det teoretiske). Smeltepunkt 192/193 - 198° C.

Beregnet N 12,69 vekt%, S 9,68 vekt%

Funnet N 12,56 vekt%, S 9,34 vekt%

Eksempel 45

508 mg (2,5 mmol) 6-acetylamino-1-tetralon ble omsatt som beskrevet i eksempel 41, men ble bare varmet i 5 timer, og opparbeidet som angitt i eksempel 41. Man fikk 253 mg 6-acetylamino-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-tetralon (30 % av det teoretiske). Smeltepunkt 227- 228° C.

Beregnet C 60,00 vekt%, H 4,74 vekt%, N 16,46 vekt%

Funnet C 59,91 vekt%, H 4,96 vekt%, N 16,00 vekt%

Eksempel 46

600 mg (2,5 mmol) 6-methansulfonyloxy-1-tetralon ble omsatt som beskrevet i eksempel 41, men ble oppvarmet i bare 7 timer, og opparbeidet som der angitt. Man fikk 250 mg 6-methansulfonyl-oxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-tetralon (27 % av det teoretiske). Smeltepunkt 183 - 185° C.

Beregnet N 11,14 vekt%, S 8,50 vekt%

Funnet N 11,18 vekt%, S 8,78 vekt%

Eksempel 47

405 (2,5 mmol) 6-hydroxy-1-tetralon ble omsatt som beskrevet i eksempel 41, men oppvarmet bare i 3 timer og opparbeidet som angitt i eksempel 41. Man fikk 105 mg 6-hydroxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-tetralon (14 % av det teoretiske). Smeltepunkt 238 - 240° C.

Beregnet C 60,19 vekt%, H 4,38 vekt%, N 14,04 vekt%

Funnet C 60,19 vekt%, H 4,75 vekt%, N 13,76 vekt%

Eksempel 48

365 mg (2,5 mmol) 1-tetralon ble omsatt som beskrevet i eksempel 41, men oppvarmet bare i 2 ½ time, og opparbeidet som angitt i eksempel 41. Man fikk 30 mg 2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-tetralon (4,2 % av det teoretiske). Smeltepunkt 193 - 195° C.

Beregnet C 63,59 vekt%, H 4,63 vekt%, N 14,83 vekt%

Funnet C 64,01 vekt%, H 4,97 vekt%, N 14,48 vekt%

Eksempel 49

11 g (78 mmol) 5-nitro-1-ethyl-imidazol ble oppvarmet med 11,7 g paraformaldehyd i 57 ml dimethylsulfoxyd i 48 timer ved 110° C i et lukket rør. Etter avdestillering av den flyktige andel ved 1 mm kvikksølv og 100° C badtemperatur ble residuet omkrystallisert to ganger fra benzen. Man fikk 5,1 g 5-nitro-1-ethyl-2-hydroxy-imidazol (38 % av det teoretiske). Smeltepunkt 101 - 102° C.

3,42 g (20 mmol) av denne forbindelse ble kokt i 113 ml benzen med 15 g bly-IV-acetat i 8 timer. Kjøling, filtrering, nøytralvasking og tørking av benzenoppløsningen ga etter inndampning i vakuum 2,37 g 5-nitro-1-ethyl-2-imidazolyl-aldehyd (70 % av det teoretiske) som olje.

424 mg (2,5 mmol) av denne forbindelse ble omsatt med 370 ml (2,5 mmol) 5-hydroxy-1-indanon som beskrevet i eksempel 7. Råproduktet ble digerert med varm ethanol. Man fikk 145 mg 5-acetox-2-(5-nitro-1-ethyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon (17 % av det teoretiske). Smeltepunkt 225 - 227° C.

Beregnet C 59,82 vekt%, H 4,43 vekt%, N 12,32 vekt%

Funnet C 59,50 vekt%, H 4,30 vekt%, N 12,38 vekt%

Eksempel 50

3,66 (20 mmol) 5-nitro-1-allyl-2-hydroxymethyl-imidazol ble behandlet med bly-IV-acetat og opparbeidet som beskrevet i eksempel 49. Man fikk 2,70 g 5-nitro-1-allyl-2-imidazolyl-aldehyd (74 % av det teoretiske) som olje.

443 mg (2,5 mmol) av denne forbindelse ble omsatt med 370 mg (2,5 mmol) 5-hydroxy-1-indanon som beskrevet i eksempel 7. Råproduktet ble omkrystallisert fra ethanol. Man opparbeidet 18 mg 5-acetox-2-(5-nitro-1-allyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon (2 % av det teoretiske). Smeltepunkt 188 - 191° C.

Beregnet C 61,19 vekt%, H 4,28 vekt%, N 11,89 vekt%

Funnet C 61,62 vekt%, H 4,00 vekt%, N 12,23 vekt%

Eksempel 51

300 mg (2,5 mmol) acetofenon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 41. Utbytte: 335 mg (52 % av det teoretiske) 2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-acetofenon med smeltepunkt 202° C.

Beregnet C 60,70 vekt%, H 4,31 vekt%, N 16,34 vekt%

Funnet C 60,47 vekt%, H 4,27 vekt%, N 16,33 vekt%

Eksempel 52

340 mg (2,5 mmol) 4'-hydroxy-acetofenon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 41. Utbytte: 270 mg (40 % av det teoretiske) 4'-hydroxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-acetofenon med smeltepunkt større enn 290° C.

Beregnet C 57,15 vekt%, H 4,06 vekt%, N 15,38 vekt%

Funnet C 56,76 vekt%, H 4,26 vekt%, N 15,61 vekt%

Eksempel 53

450 mg (2,5 mmol) 4'-(2-hydroxy-ethoxy)-acetofenon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 41. Utbytte: 406 mg (45 % av det teoretiske) 4'-(2-acetoxy-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-acetofenon. Smeltepunkt 163° C.

Beregnet C 56,82 vekt%, H 4,77 vekt%, N 11,70 vekt%

Funnet C 57,10 vekt%, H 5,18 vekt%, N 11,68 vekt%

Eksempel 54

405 mg 7-methoxy-1-indanon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 10. Man fikk 191 mg (26 % av det teoretiske) 7-methoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon. Smeltepunkt 273 - 282° C.

Beregnet C 60,19 vekt%, H 4,38 vekt%, N 14,04 vekt%

Funnet C 59,63 vekt%, H 4,57 vekt%, N 13,81 vekt%

Eksempel 55

570 mg 5-hydroxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon ble i 10 ml pyridin omsatt med 764 mg p-toluensulfoklorid. Etter 1 time ved 20° C og 1 time ved 100° C ble blandingen tilsatt ethanol, kjølt og avsuget. Det ble opparbeidet 707 mg (64 % av det teoretiske) 5-p-toluensulfonyloxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon. Smeltepunkt 221,5 - 224° C.

Beregnet N 9,56 vekt%, S 7,30 vekt%

Funnet N 9,88 vekt%, S 7,10 vekt%

Eksempel 56

4,8 g 5-nitro-1-(2-benzoyloxy-ethyl)-imidazol ble oppvarmet med 2,76 g paraformaldehyd i 16,8 ml dimetylsulfoxyd i 48 timer ved 110° C i et lukket rør. Inndamping i vakuum og omkrystallisering

sjon fra benzen ga 2,77 g (52 % av det teoretiske) 5-nitro-2-hydroxymethyl-1-(2-benzoyloxy-ethyl)-imidazol med smeltepunkt 136 - 139° C.

5,84 g av denne forbindelse ble behandlet med bly-IV-acetat og opparbeidet som beskrevet i eksempel 49. Man fikk 3,95 g (68 % av det teoretiske) 5-nitro-1-(2-benzoyloxy-ethyl)-2-imidazolyl-aldehyd med smeltepunkt 113 - 114° C.

772 mg av denne forbindelse ble omsatt med 370 mg 5-hydroxy-1-indanon som beskrevet i eksempel 10 (hvor man riktignok varmet i 4 timer) og opparbeidet. Man erholdt 306 mg (27 % av det teoretiske) 5-acetoxy-2-(5-nitro-1-(2-benzoyloxy-ethyl)-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon. Smeltepunkt 186,5 - 187,5° C.

Beregnet C 62,47 vekt%, H 4,15 vekt%, N 9,12 vekt%

Funnet C 62,75 vekt%, H 4,11 vekt%, N 9,34 vekt%

Eksempel 57

410 mg 4-thiachromanon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 41. Man fikk 122 mg (12 % av det teoretiske) 3-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-4-thiachromanon x 1 H₂SO₄ med smeltepunkt 189/190 - 93° C.

Beregnet C 42,10 vekt%, H 3,28 vekt%, N 10,53 vekt%, S 16,04 vekt%

Funnet C 42,54 vekt%, H 3,53 vekt%, N 10,42 vekt%, S 15,69 vekt%

H₂SO₄ - fri forbindelser: smeltepunkt 176 - 178° C.

Beregnet N 13,95 vekt%, S 10,64 vekt%

Funnet N 13,47 vekt%, S 10,44 vekt%

Eksempel 58

555 mg 5-hydroxy-6,7-dimethoxy-1-tetralon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 41. Det ble opparbeidet 116 mg (13 % av det teoretiske) 5-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-tetralon. Smeltepunkt 246 - 248° C.

Beregnet C 56,82 vekt%, H 4,77 vekt%, N 11,70 vekt%

Funnet C 56,79 vekt%, H 4,99 vekt%, N 11,36 vekt%

Eksempel 59

570 mg 7-klor-4,6-dimethoxy-3-benzofuranon ble omsatt som beskrevet i eksempel 10 (derved ble det riktignok oppvarmet til 100° C. i 2 ½ time) og opparbeidet. Man fikk 353 mg (39 % av det teoretiske) 7-klor-4,6-dimethoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-3-benzofuranon. Smeltepunkt større enn 295° C.

127348

20

Beregnet N 11,49 vekt%, Cl 9,70 vekt%

Funnet B 11,32 vekt%, Cl 9,63 vekt%

Eksempel 60

473 mg 5-acetylamino-1-indanon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 57. Man fikk 193 mg (24 % av det teoretiske) 5-acetylamino-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon. Smeltepunkt 275 - 285° C.

Beregnet C 58,89 vekt%, H 4,33 vekt%, N 17,17 vekt%

Funnet C 58,66 vekt%, H 4,63 vekt%, N 17,28 vekt%

Eksempel 61

340 mg (1 mmol) 6-acetylamino-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-tetralon ble kokt i 8 ml ethanol og 4 ml konsentrert saltsyre i 2 timer. Kjøling og avsugning ga 169 mg (56 % av det teoretiske) 6-amino-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-tetralon. Smeltepunkt større enn 295° C.

Beregnet C 60,39 vekt%, H 4,74 vekt%, N 18,78 vekt%

Funnet C 60,20 vekt%, H 5,06 vekt%, N 19,22 vekt%

Eksempel 62

403 mg 6-amino-1-tetralon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 41. Man fikk 115 mg (15 % av det teoretiske) 6-amino-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-tetralon. Smeltepunkt større enn 295° C.

Eksempel 63

435 mg 5,7-dimethyl-1-tetralon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 41. Man fikk 179 mg (23 % av det teoretiske) 5,7-dimethyl-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-tetralon. Smeltepunkt 228 - 229° C.

Beregnet C 65,59 vekt%, H 5,51 vekt%, N 13,50 vekt%

Funnet C 65,51 vekt%, H 5,73 vekt%, N 13,46 vekt%

Eksempel 64

568 mg 4-brom-7-hydroxy-1-indanon ble omsatt som beskrevet i eksempel 57. Omkrystallisasjon av det med vann digererte produkt fra acetonitril ga 318 mg (32 % av det teoretiske) 4-brom-7-acetoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon. Smeltepunkt 248 - 251° C.

127348

Beregnet N 10,35 vekt%, Br 19,67 vekt%

Funnet N 10,32 vekt%, Br 19,96 vekt%

Eksempel 65

690 mg natrium; 4,44 g 5-hydroxy-1-indanon og 7,5 g 2-bromethanol ble kokt med spatelspiss kaliumjodid i 40 ml alkohol i 48 timer. Etter avdamping av oppløsningsmidlene i vakuum ble residuet ristet med 50 ml vann og 50 ml eddikester. Det derved fremkomne bunnfall ble avsuget og omkrystallisert fra eddikester. Man fikk 900 mg (16 % av det teoretiske) 5-(2-hydroxy-ethoxy)-1-indanon med smeltepunkt 121/122 - 127° C.

480 mg 5-(2-hydroxy-ethoxy)-1-indanon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 57. Man fikk 145 mg (16 % av det teoretiske) 5-(2-acetoxymethyl-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon. Smeltepunkt 212/215 - 216° C.

Beregnet C 58,22 vekt%, H 4,62 vekt%, N 11,32 vekt%

Funnet C 57,33 vekt%, H 4,65 vekt%, N 11,77 vekt%

Eksempel 66

490 mg 5-klor-4,6-dimethyl-3-benzofuranon ble omsatt som beskrevet i eksempel 57. Omkrystallisering av det med vann digererte produkt fra tetrahydrofuran ga 65 mg (8 % av det teoretiske) 5-klor-4,6-dimethyl-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-3-benzofuranon. Smeltepunkt 265 - 271° C.

Beregnet N 12,59 vekt%, Cl 10,63 vekt%

Funnet N 12,14 vekt%, Cl 10,61 vekt%

Eksempel 67

4,0 g 5-nitro-1-butyl-2-hydroxymethyl-imidazol ble behandlet med bly-IV-acetat og opparbeidet som beskrevet i eksempel 49. Man fikk 3,03 g (76 % av det teoretiske) 5-nitro-1-butyl-2-imidazolyl-aldehyd som olje.

497 mg av denne forbindelse ble omsatt med 370 mg 5-hydroxy-1-indanon som beskrevet i eksempel 7. Omkrystallisering av det med vann digererte produkt fra ethanol/butanol ga 130 mg (14 % av det teoretiske) 5-acetoxymethyl-2-(5-nitro-1-butyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon. Smeltepunkt 185 - 187° C.

Beregnet C 61,74 vekt%, H 5,18 vekt%, N 11,38 vekt%

Funnet C 61,80 vekt%, H 5,46 vekt%, N 10,81 vekt%

Eksempel 68

455 mg thioindoxyl-1,1-dioxyd ble omsatt som beskrevet i eksempel 7. Kjøling av tilsatsen, avfiltrering av natriumacetat og tilsetning til filtratet med vann ga et bunnfall, som ble utkrystallisert fra acetonitril. Man fikk 33 mg (4 % av det teoretiske) 2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-thioindoxyl-1,1-dioxyd. Smeltepunkt 288°C .

Beregnet N 13,15 vekt%, S 10,04 vekt%

Funnet N 12,83 vekt%, S 9,75 vekt%

Eksempel 69

574 mg (2 mmol) 2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-thioindoxyl ble i 50 ml iseddik tilsatt 0,5 ml 30 %-ig hydrogenperoxyd (i 10 ml iseddik). Etter 16 timers omrøring ved 20°C ble ytterligere 0,5 ml 30 %-ig hydrogenperoxyd tilsatt. Etter 8 timers omrøring ved 20°C ble blandingen filtrert, filtratet inndampet i vakuum og residuet digerert med methanol. Man fikk 108 mg (18 % av det teoretiske) 2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-thioindoxyl-1-oxyd. Smeltepunkt 256°C .

Beregnet N 13,85 vekt%, S 10,56 vekt%

Funnet N 14,06 vekt%, S 10,69 vekt%

Eksempel 70

638 mg 5-(2-dimethylamino-ethoxy)-1-indanon, hydroklorid ble omsatt som beskrevet i eksempel 7. Etter tilsetning av vann til reaksjonsoppløsningen ble denne ekstrahert med kloroform. Den inndampede kloroformekstrakt ble gjenvunnet i methanol og tilsatt ether. Etter filtrering ble filtratet inndampet til tørrhet og residuet oppløst i 25 ml 2n saltsyre. Etter vasking av saltsyrefasen med ether og eddikester ble den gjort alkalisk med 2n natronlut og ekstrahert med kloroform. Residuet av den inndampede kloroformekstrakt ble behandlet med methanol og ether. Ved avsugning fikk man 4,7 mg (0,5 % av det teoretiske) 5-(2-dimethylamino-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon med smeltepunkt $223 - 225^{\circ}\text{C}$.

Strukturen ble bevist ved massespektra, hvilke intensive topper var synlige ved 356 (M) og 58 ($\text{CH}_2 = \overset{(+)}{\text{N}} (\text{CH}_3)_2$).

Eksempel 71

662 mg 5-methoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-

methylen)-4-thiachromanon ble i 50 ml iseddik tilsatt 0,5 ml 30 %-ig hydrogenperoxyd. Etter 24 timers omrøring ved 20° C ble ytterligere 0,5 ml 30 %-ig hydrogenperoxyd og etter 24 timer ved 20° C ytterligere 0,5 ml hydrogenperoxyd tilsatt. Etter 72 timer ved 20° C ble blandingen filtrert og bunnfallet omkrystallisert fra acetoni-rii. Man fikk 259 mg (30 % av det teoretiske) 5-methoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-4-thiachromanon-1-oxyd. Smeltepunkt 241/42 - 245° C.

Beregnet N 12,10 vekt%, S 9,23 vekt%

Funnet N 12,05 vekt%, S 9,33 vekt%

Eksempel 72

5,95 g (36,8 mmol) 6-amino-1-tetralon i 200 ml vann ble samtidig og dråpevis tilsatt 12 ml dimethylsulfat og 6,75 ml 50 %-ig natronlut ved 80° C. Etter kjøling ble det avsuget og bunnfallet ble finmalt med ether. Det etterske filtrat ga etter inndampning 3 g substans, som ble kromatografert over en kiselgelsøyle (150 g) med petrolether/eddikester. Man fikk først 473 mg 6-dimethylamino-1-tetralon med smeltepunkt 56 - 67° C og deretter 1,21 g 6-methylamino-1-tetralon med smeltepunkt 93 - 94° C.

473 mg 6-dimethylamino-1-tetralon ble omsatt som beskrevet i eksempel 41. Man fikk 207 mg (25 % av det teoretiske) 6-dimethylamino-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-tetralon med smeltepunkt 239/46 - 49° C.

Beregnet C 62,57 vekt%, H 5,57 vekt%, N 17,17 vekt%

Funnet C 62,50 vekt%, H 5,73 vekt%, N 16,98 vekt%

Eksempel 73

46 mg natrium ble oppløst i 10 ml alkohol og 220 mg (2 mmol) 1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd såvel som 324 mg (2 mmol) 5-methoxy-1-indanon ble tilsatt. Etter ½ times omrøring under nitrogen ble oppløsningen overført til 20 ml vann, og krystallene ble avsuget. Utbytte: 258 mg (50 % av det teoretiske) 5-methoxy-2-(1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon med smeltepunkt 258 - 259° C. 300 mg av denne forbindelse ble i 1,6 ml salpetersyre (d=1,4) ved 4° C omsatt med 1,6 ml konsentrert svovelsyre. Blandingen ble kokt med tilbakesløp i 2 timer, avkjølt til 20° C og overført til isvann. Avsugning ga en substansblanding, fra hvilken man ved preparativ tynnsskikt-kromatografi fikk 40 mg 5-methoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon med smeltepunkt 256 - 259° C (11 %

av det teoretiske).

Eksempel 74

370 mg (2,5 mmol) 5-hydroxy-1-indanon ble behandlet og opparbeidet som beskrevet i eksempel 41. Utbytte: 450 mg 5-hydroxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon (63 % av det teoretiske) med smeltepunkt 292° C.

Eksempel 75

5,4 g (14,5 mmol) 5-(2-acetoxy-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon ble kokt i 120 ml ethanol og 59 ml konsentrert saltsyre i 2 timer. Etter avkjøling ble blandingen avsuget. Utbytte: 3,1 g (65 % av det teoretiske) 5-(2-hydroxy-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon med smeltepunkt 258° C.

Beregnet C 58,36 vekt%, H 4,60 vekt%, N 12,76 vekt%

Funnet C 58,05 vekt%, H 4,85 vekt%, N 12,29 vekt%

Eksempel 76

625 mg (1,92 mmol) 5-acetylamino-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon ble kokt i 15,3 ml ethanol og 7,7 ml konsentrert saltsyre i 2 timer. Avkjøling, avsugning og digererering i varmt vann og deretter varm ethanol ga 454 mg (83 % av det teoretiske) 5-amino-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon med smeltepunkt 292° C.

Beregnet C 59,14 vekt%, H 4,27 vekt%, N 19,71 vekt%

Funnet C 59,14 vekt%, H 4,38 vekt%, N 19,47 vekt%

Eksempel 77

300 mg (2,5 mmol) acetofenon ble omsatt som beskrevet i eksempel 7. Det ble etter avkjøling tilsatt natriumacetat og filtratet tilsatt 5 ml vann. Avsugning ga 53 mg (8 % av det teoretiske) 2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-acetofenon med smeltepunkt 202° C.

Eksempel 78

415 mg (2,5 mmol) 5,6-dihydroxy-1-indanon ble behandlet og opparbeidet som beskrevet i eksempel 41. Omkrystallisasjon fra dimethylformamid-methanol ga 250 mg (33 % av det teoretiske) 5,6-dihydroxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon med smeltepunkt over 290° C.

Beregnet C 55,81 vekt%, H 3,88 vekt%, N 13,95 vekt%

Funnet C 55,38 vekt%, H 4,05 vekt%, N 13,77 vekt%

Eksempel 79

520 mg (2,5 mmol) 4-fluor-7-klor-3-methyl-1-indanon ble behandlet som beskrevet i eksempel 7, men fikk henstå i 2 $\frac{1}{2}$ time ved 100° C. Etter avkjøling ble blandingen tilsatt methanol, krystallene ble avsuget, digerert i varmt vann og omkrystallisert fra acetonitril. Utbytte: 103 mg (12 % av det teoretiske) 4-fluor-7-klor-3-methyl-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon med smeltepunkt 225° C.

Beregnet C 53,67 vekt%, H 3,31 vekt%, N 12,52 vekt%, Cl 10,56 vekt%

Funnet C 53,86 vekt%, H 3,65 vekt%, N 12,62 vekt%, Cl 10,30 vekt%

Eksempel 80

375 mg (2,5 mmol) 6-hydroxy-3-benzofuranon ble behandlet og opparbeidet som beskrevet i eksempel 41. Utbytte: 127 mg (18 % av det teoretiske) 6-hydroxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl)-3-benzofuranon med smeltepunkt over 290° C.

Eksempel 81

2,07 g natrium ble oppløst i 120 ml ethanol og 14,6 g (90 mmol) 6-hydroxy-1-tetralon, 22,5 g 2-brom-ethanol og 0,4 g kaliumjodid ble tilsatt. Etter 48 timers kokning under nitrogen ble blandingen inndampet til tørrhet i vakuum, tilsatt 200 ml vann og ekstrahert med eddikester. Eddikesteroppløsningen ble vasket med 1N saltsyre og vann, tørket, filtrert og inndampet til tørrhet. Rivning av residuet med ether ga 14,7 g (79 % av det teoretiske) 6-(2-hydroxy-ethoxy)-1-tetralon med smeltepunkt 89 - 91° C.

Beregnet C 69,89 vekt%, H 6,85 vekt%

Funnet C 69,62 vekt%, H 7,00 vekt%

515 mg (2,5 mmol) av denne forbindelse ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 41. Omkrystallisasjon fra dimethylformamid ga 215 mg (22 % av det teoretiske) 6-(2-acetoxy-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-tetralon med smeltepunkt 168° C.

Beregnet C 59,21 vekt%, H 4,97 vekt%, N 10,91 vekt%

Funnet C 59,68 vekt%, H 5,08 vekt%, N 10,69 vekt%

Eksempel 82

438 mg (2,5 mmol) 6-methylamino-1-tetralon ble behandlet

som beskrevet i eksempel 41. Etter avsetning og tilsetning av methanol fikk man et krystallisat, hvilket ble vraket. Filtratet ga etter 16 timer ved 4° C et annet krystallisat, som ble filtrert i benzen/acetone 2:1 over 1 g kiselgel. Inndamping i vakuum og omkrystallisasjon av residuet fra isopropanol ga 50 mg (6 % av det teoretiske) 6-methylamino-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-tetralon med smeltepunkt 235° C.

Beregnet N 17,94 vekt%

Funnet N 17,89 vekt%

Eksempel 83

388 mg (2,5 mmol) 7-hydroxy-4-chromanon ble behandlet og opparbeidet som beskrevet i eksempel 41. Utbytte: 40 mg (5 % av det teoretiske) 7-hydroxy-3-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-4-chromanon med smeltepunkt over 290° C.

Beregnet C 55,81 vekt%, H 3,68 vekt%, N 13,95 vekt%

Funnet C 55,79 vekt%, H 3,68 vekt%, N 13,55 vekt%

Eksempel 84

410 mg (2,5 mmol) 4-isothiachromanon ble behandlet og opparbeidet som beskrevet i eksempel 41. Utbytte: 156 mg (21 % av det teoretiske) 3-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-4-isothiachromanon med smeltepunkt 210° C.

Beregnet N 13,95 vekt%, S 10,75 vekt%

Funnet N 13,48 vekt%, S 10,79 vekt%

Eksempel 85

2 g (8,8 mmol) 5-nitro-1-(2-acetoxy-ethyl)-2-imidazolyl-aldehyd og 1,43 g (8,8 mmol) 5-methoxy-1-indanon fikk henstå i 8,8 ml eddiksyreanhydrid med 1,23 g vannfritt natriumacetat i 8 timer ved 100° C. Kjøling, avsugning og digrererering av bunnfallet i varmt vann ga 0,84 g (26 % av det teoretiske) 5-methoxy-2-(5-nitro-1-(2-acetoxy-ethyl)-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon med smeltepunkt 190° C.

Beregnet C 58,22 vekt%, H 4,62 vekt%, N 11,32 vekt%

Funnet C 57,84 vekt%, H 4,59 vekt%, N 11,43 vekt%

Eksempel 86

500 mg (1,35 mmol) 5-methoxy-2-(5-nitro-1-(2-acetoxy-ethyl)-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon ble kokt i 10,8 ml etha-

nol og 5,4 ml konsentrert saltsyre i 2 timer. Kjøling, tilsetning med 5 ml vann og avsugning ga 388 mg (87 % av det teoretiske) 5-methoxy-2-(5-nitro-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon med smeltepunkt 229° C.

Beregnet C 58,36 vekt%, H 4,60 vekt%, N 12,76 vekt%

Funnet C 57,72 vekt%, H 4,83 vekt%, N 12,94 vekt%

Eksempel 87

264 mg (2 mmol) 1-indanon ble med 1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd som beskrevet i eksempel 73 omsatt til 325 mg (72 % av det teoretiske) 2-(1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon med smeltepunkt 193 - 195° C. 300 mg av denne forbindelse ble nitrert som beskrevet i eksempel 73. Utbytte etter preparativ tynnskiktkromatografi: 17 mg 2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon (4 % av det teoretiske) med smeltepunkt 250 - 251° C.

Eksempel 88

440 mg 7-hydroxy-3,4-dimethyl-1-indanon (2,5 mmol) ble behandlet og opparbeidet som beskrevet i eksempel 41. Omkrystallisasjon fra dimethylformamid ga 33 mg (5 % av det teoretiske) 7-hydroxy-3,4-dimethyl-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon med smeltepunkt 193 - 195° C. Strukturen ble bevist ved massespektrum (f.eks. ligger molekyltoppen ved 313).

Eksempel 89

3,76 g (9,76 mmol) 6-(2-acetoxyethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-tetralon ble kokt i 78 ml alkohol og 39 ml konsentrert saltsyre i 2 timer. Etter avkjøling ble blandingen overført i 234 ml vann og bunnfallet avsuget. Utbytte: 2,79 g (83 % av det teoretiske) 6-(2-hydroxyethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-tetralon med smeltepunkt 229 - 232°C.

Beregnet C 59,47 vekt%, H 5,00 vekt%, N 12,24 vekt%

Funnet C 59,88 vekt%, H 5,27 vekt%, N 12,30 vekt%

Eksempel 90

343 mg (1 mmol) 6-(2-hydroxy-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-tetralon ble under svak oppvarming oppløst i 4 ml pyridin. Etter tilsetning av 191 mg (1 mmol) p-toluolsulfoklorid ble blandingen omrørt i 3 timer ved romtemperatur, overført i 20 ml ethanol og avsuget. Utbytte: 424 mg (85 % av det teoretiske) 6-(2-p-toluolsulfonyloxy-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imida-

zoly-methylen)-1-tetralon. Smeltepunkt 193 - 196° C.

Beregnet N 8,45 vekt%, S 6,45 vekt%

Funnet N 9,04 vekt%, S 6,12 vekt%

Eksempel 91

10 g (0,07 mol) dimethylaminoethylchlorid-hydroklorid og 2,8 g (0,07 mol) NaOH ble oppløst i 20 ml vann, ekstrahert med benzen og benzenoppløsningen ble tørket i 48 timer under omrøring over K_2CO_3 .

1,2 g (0,052 mol) natrium ble oppløst i 50 ml ethanol, deretter fulgte tilsetning av 8,1 g (0,05 mol) 6-hydroxy-1-tetralon. Til denne reaksjonsoppløsning ble den friske fremstilte oppløsning av dimethylaminoethylchlorid og et spatelspiss kaliumjodid tilsatt. Blandingen ble omrørt under tilbakesløp i 20 timer, deretter avdekantert av utfallende NaCl, oppløsningen ble inndampet, residuet gjenfunnet i H_2O og ekstrahert med eddikester. Den organiske fase ble tørket over Na_2SO_4 og inndampet. Det oljeaktige residuum ble oppløst i ether og tilsatt etheriske HCl. Det utfellende faste produkt ble avsuget og omkrystallisert fra isopropanol. Utbytte: 7,4 g (55 % av det teoretiske) 6-(2-dimethylamino-ethoxy)-1-tetralon-hydroklorid. Smeltepunkt 173 - 174° C.

Beregnet N 5,19 vekt%, Cl 13,13 vekt%

Funnet N 5,20 vekt%, Cl 13,19 vekt%

673 mg (2,5 mmol) 6-(2-dimethylamino-ethoxy)-1-tetralon, hydroklorid, ble omsatt som beskrevet i eksempel 41. Opparbeidelsen fulgte ved innføring i 10 ml vann, inndampning av reaksjonsoppløsningen i vakuum til tørrhet. Residuet ble revet med methanol/ether og avsuget. Utbytte: 280 mg (24 % av det teoretiske) 6-(2-dimethylamino-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-tetralon som sulfat. Smeltepunkt 196/200 - 204° C.

Beregnet N 11,96 vekt%, S 6,85 vekt%

Funnet N 11,49 vekt%, S 7,05 vekt%

Eksempel 92

658 mg (2 mmol) 5-(2-hydroxy-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon ble kokt med tilbakesløp i 2 ml thionylchlorid i 1 time. Reaksjonsblandingen ble kjølt, og inndampet i vakuum til tørrhet. Residuet ble omkrystallisert fra dimethylformamid. Utbytte: 416 mg (60 % av det teoretiske) 5-(2-klor-

ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon.

Smeltepunkt 238/242 - 246° C.

Beregnet N 12,09 vekt%, Cl 10,2 vekt%

Funnet N 11,73 vekt%, Cl 9,35 vekt%

Eksempel 93

718 mg (2 mmol) 4'-(2-acetoxy-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-acetofenon ble kokt i 16 ml ethanol og 8 ml konsentrert saltsyre i 2 timer under tilbakesløp. Under kokingen oppløste substansene seg til fordel for et nytt bunnfall. Det ble avkjølt og avsuget. Utbytte: 599 mg (85 % av det teoretiske) 4'-(2-hydroxy-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-acetofenon-hydroklorid. Smeltepunkt 204/207 - 210° C.

Beregnet N 11,9 vekt%, Cl 9,96 vekt%

Funnet N 11,8 vekt%, Cl 9,89 vekt%

Eksempel 94

353 mg (1 mmol) 4'-(2-hydroxy-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-acetofenon-hydroklorid ble omsatt som beskrevet i eksempel 90. Opparbeidelsen fulgte ved innføring i 10 ml isvann og avsugning av det krystalline produkt. Utbytte: 402 mg (85 % av det teoretiske) 4'-(2-p-toluolsulfonyloxy-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-acetofenon. Smeltepunkt 144 - 146° C.

Beregnet N 8,91 vekt%, S 6,80 vekt%

Funnet N 8,98 vekt%, S 6,71 vekt%

Eksempel 95

942 mg (2 mmol) 4'-(2-p-toluolsulfonyloxy-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-acetofenon ble oppløst i 4 ml absolutt dioxan og etter tilsetning av 0,2 ml (2,3 mmol) morfolin oppvarmet i 2 timer ved 100° C. Reaksjonsblandingen ble inndampet i vakuum til tørrhet. Residuet ble gjenvunnet i 10 ml eddikester og 5 ml vann. Vannfasen ble fraskilt og eddikesterfasen vasket én gang med 2 ml vann, tørket over MgSO₄ og inndampet. Residuet ble omkrystallisert fra eddikester. Utbytte: 436 mg (56 % av det teoretiske) 4'-(2-morfolino-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-acetofenon. Smeltepunkt 160 - 161,5° C.

Beregnet C 59,06 vekt%, H 5,75 vekt%, N 14,50 vekt%

Funnet C 58,71 vekt%, H 5,76 vekt%, N 14,16 vekt%

127348

30

Oppløst i methanol og tilsetning av etherisk saltsyre ble forbindelsens hydroklorid utfelt. Smeltepunkt 201/205 - 206° C.

Eksempel 96

339 (2,5 mmol) 4'-amino-acetofenon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 41. Råproduktet ble omkrystallisert fra acetonitril. Utbytte: 130 mg (17 % av det teoretiske) 4'-acetylamino-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-acetofenon. Smeltepunkt 222 - 225° C.

Beregnet C 57,4 vekt%, H 4,49 vekt%, N 17,85 vekt%

Funnet C 56,9 vekt%, H 4,96 vekt%, N 18,42 vekt%

Eksempel 97

1,39 (4,42 mmol) 4'-acetylamino-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-acetofenon ble kokt i 35,4 ml ethanol og 17,7 ml konsentrert saltsyre i 2 timer ved tilbaketilbake. Blandingen ble kjølt og avsuget. Utbytte: 684 mg (52% av det teoretiske) 4'-amino-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-acetofenon-hydroklorid. Smeltepunkt 210° C deformering.

Beregnet N 18,15 vekt%, Cl 11,48 vekt%

Funnet N 17,60 vekt%, Cl 10,44 vekt%

Eksempel 98

375 mg (2,5 mmol) 4'-methyl-3'-hydroxy-acetofenon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 41. Utbytte: 387 mg (54% av det teoretiske) 4'-methyl-3'-hydroxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-acetofenon. Smeltepunkt større enn 290° C.

Beregnet C 58,53 vekt%, H 4,57 vekt%, N 14,62 vekt%

Funnet C 58,22 vekt%, H 4,83 vekt%, N 14,48 vekt%

Eksempel 99

380 mg (2,5 mmol) 3',4'-dihydroxy-acetofenon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 41. Utbytte: 464 mg (64 % av det teoretiske) 3', 4'-dihydroxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-acetofenon. Smeltepunkt større enn 290° C.

Beregnet C 53,98 vekt%, H 3,84 vekt%, N 14,53 vekt%

Funnet C 53,87 vekt%, H 4,15 vekt%, N 14,08 vekt%

Eksempel 100

450 mg (2,5 mmol) 2',4'-dimethoxy-acetofenon ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 41. Utbytte: 219 mg (27 % av det teoretiske) 2',4'-dimethoxy-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolylmethylen)-acetofenon. Smeltepunkt 124 - 126° C.

Beregnet C 56,79 vekt%, H 4,77 vekt%, N 13,25 vekt%

Funnet C 57,30 vekt%, H 5,16 vekt%, N 12,76 vekt%

Eksempel 101

471 mg (1 mmol) 4'-(2-p-toluolsulfonyloxy-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-acetofenon ble oppløst i 2 ml absolutt dioxan og tilsetning av 142 mg (2 mmol) pyrrolidin oppvarmet i 2 timer til 100° C. Reaksjonsblandingen ble inndampet i vakuum til tørrhet og residuet ble gjenvunnet i 10 ml eddikester og 10 ml vann. Vannfasen ble fraskilt, eddikesterfasen vasket en gang med 5 ml H₂O, tørket over MgSO₄ og inndampet. Residuet ble omkrySTALLISERT fra isopropanol/vann, oppløst i metanol og utfelt med etherisk saltsyre. Utbytte: 105 mg (27% av det teoretiske) 4'-(2-pyrrolidino-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-acetofenon-dihydroklorid. Smeltepunkt 200 - 202° C.

Beregnet N 12,64 vekt%, Cl 16,00 vekt%

Funnet N 12,19 vekt%, Cl 15,58 vekt%

127348

Eksempel 102

11,5 g (70 mmol) diethylaminoethylchlorid-hydroklorid og 2,8 g (70 mmol) NaOH ble oppløst i 20 ml vann, ekstrahert med benzen, og benzenoppløsningen ble tørket under omrøring i 48 timer over kaliumcarbonat. 1,2 g (52 mmol) natrium ble oppløst i 50 ml ethanol, deretter fulgte tilsetning av 7,4 g (50 mmol) 5-hydroxy-1-indanon. Til denne reaksjonsblanding ble en frisk fremstilt oppløsning av diethylaminoethylchlorid og en spatelspiss kaliumjodid tilsatt. Blandingen ble omrørt i 24 timer under tilbakesløp, deretter ble reaksjonsblandingen inndampet i vakuum til tørrhet, residuene gjenvunnet i vann og ekstrahert med eddikester. Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat og inndampet. Det oljeaktige residuum ble oppløst i ether og tilsatt etherisk HCl. Det utfelte faste produkt ble avsuget. Utbytte: 8,66 g 5-(2-diethylamino-ethoxy)-1-indanon-hydroklorid (61 % av det teoretiske). Smeltepunkt 173 - 175° C.

567 mg (2 mmol) 5-(2-diethylamino-ethoxy)-1-indanon-hydroklorid og 310 mg (2 mmol) 5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd ble omrørt i 2,04 ml iseddik og 0,121 ml (2,2 mmol) konsentrert svovelsyre i 6 timer ved 100° C. Reaksjonsblandingen ble inndampet i vakuum til tørrhet, det faste residuum revet med methanol og det krystallinske faste produkt avsuget. Utbytte: 334 mg 5-(2-diethylamino-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon-sulfat (35 % av det teoretiske). Smeltepunkt 194 - 196,5° C.

Eksempel 103

9,6 g (50 mmol) 5-(2-hydroxy-ethoxy)-1-indanon og 9,5 g (50 mmol) p-toluolsulfoklorid ble omrørt i 100 ml pyridin i 1 ½ timer ved romtemperatur. Blandingen ble overført i 500 ml isvann og det krystallinske faste produkt avsuget. Utbytte: 12,2 g 5-(2-p-toluolsulfonyloxy-ethoxy)-1-indanon (70 % av det teoretiske), smeltepunkt 94° C.

6,92 g (20 mmol) 5-(2-p-toluolsulfonyloxy-ethoxy)-1-indanon og 5,68 g (80 mmol) pyrrolidin ble kokt i 200 ml ethanol i 3 timer ved tilbakesløp. Etter inndampning i vakuum til tørrhet ble det gjenvunnet i vann og 2n NaOH og ekstrahert med eddikester. Den organiske fase ble tørket over MgSO₄ og inndampet. Det oljeaktige residuum ble oppløst i ether og tilsatt etherisk HCl. Det utfelte faste produkt ble avsuget. Utbytte: 2,5 g 5-(2-pyrrolidino-

ethoxy)-1-indanon-hydroklorid (45 % av det teoretiske).

2,5 g (8,9 mmol) 5-(2-pyrrolidino-ethoxy)-1-indanon-hydroklorid og 1,38 g (8,9 mmol) 5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd ble som beskrevet i eksempel 105 omsatt og opparbeidet. Utbytte: 0,75 g 5-(2-pyrrolidino-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon-sulfat (18 % av det teoretiske). Smeltepunkt 224 - 225° C.

Eksempel 104

1,38 g (4 mmol) 5-(2-p-toluolsulfonyloxy-ethoxy)-1-indanon og 1,36 g (16 mmol) piperidin ble omsatt og opparbeidet i 40 ml ethanol som beskrevet i eksempel 103. Utbytte: 0,96 g 5-(2-piperidino-ethoxy)-1-indanon-hydroklorid (81 % av det teoretiske). Smeltepunkt 188 - 190° C.

387 mg (3 mmol) 5-(2-piperidino-ethoxy)-1-indanon-hydroklorid og 465 mg (3 mmol) 5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 105. Utbytte: 340 mg 5-(2-piperidino-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon-sulfat (23 % av det teoretiske). Smeltepunkt 224 - 226° C.

Eksempel 105

1,38 g (4 mmol) 5-(2-p-toluolsulfonyloxy-ethoxy)-1-indanon og 1,6 g (16 mmol) 1-methyl-piperazin ble i 40 ml ethanol omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 103. Utbytte: 1,17 g 5-(2-(4-methyl-piperazino)-ethoxy)-1-indanon-hydroklorid (94 % av det teoretiske), smeltepunkt 234 - 236° C.

1,09 g (3,5 mmol) 5-(2-(4-methyl-piperazino)-ethoxy)-1-indanon-hydroklorid og 0,543 g (3,5 mmol) 5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 102. Utbytte: 0,55 g 5-(2-(4-methyl-piperazino)-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon-sulfat (31 % av det teoretiske). Smeltepunkt 206 - 209° C.

Eksempel 106

1,73 g (5 mmol) 5-(2-p-toluolsulfonyloxy-ethoxy)-1-indanon og 1,75 g (20 mmol) morfolin ble i 30 ml ethanol omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 103. Utbytte: 1,18 g 5-(2-morfolino-ethoxy)-1-indanon-hydroklorid (77 % av det teoretiske). Smeltepunkt 218 - 222° C.

1,1 g (3,7 mmol) 5-(2-morfolin-ethoxy)-1-indanon-hydroklorid og 0,574 g (3,7 mmol) 5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 102. Utbytte: 0,51 g 5-(2-morfolino-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon-sulfat (27 % av det teoretiske). Smeltepunkt 249 - 252° C.

Eksempel 107

1,38 g (4 mmol) 5-(2-p-toluolsulfonyloxy-ethoxy)-1-indanon og 1,58 g (16 mmol) perhydroazepin ble i 40 ml ethanol omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 103. Utbytte: 0,67 g 5-(2-(1-perhydroazepinyl)-ethoxy)-1-indanon-hydroklorid (54 % av det teoretiske). Smeltepunkt 177 - 179° C.

618 mg (2 mmol) 5-(2-(1-perhydroazepinyl)-ethoxy)-1-indanon-hydroklorid og 310 mg (2 mmol) 5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 105. Utbytte: 210 mg 5-(2-(1-perhydroazepinyl)-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon-sulfat (21 % av det teoretiske). Smeltepunkt 212 - 214° C.

Eksempel 108

4,92 g (33,3 mmol) 4-hydroxy-1-indanon ble omsatt og opparbeidet med dimethylaminoethylklorid som beskrevet i eksempel 102. Utbytte: 4,4 g 4-(2-dimethylamino-ethoxy)-1-indanon-hydroklorid (52 % av det teoretiske). Smeltepunkt 184 - 186° C.

637 mg (2,5 mmol) 4-(2-dimethylamino-ethoxy)-1-indanon-hydroklorid og 388 mg (2,5 mmol) 5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 105. Utbytte: 750 mg 4-(2-dimethylamino-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon-sulfat (66 % av det teoretiske). Smeltepunkt 225 - 227° C.

Eksempel 109

5,44 g (37 mmol) 5-amino-1-indanon i 25 ml vann ble ved 80° C samtidig og dråpevis tilsatt 36 ml dimethylsulfat og 15,5 g NaOH i 60 ml vann. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen ekstrahert med eddikester. Den organiske fase ble tørket over MgSO₄ og inndampet. Etter omkrystallisasjon av residuet fra 50 %-ig vandig methanol fikk man 1,2 g 5-dimethylamino-1-indanon (19 % av det teoretiske). Smeltepunkt 105 - 107° C.

438 mg (2,5 mmol) 5-dimethylamino-1-indanon og 388 mg (2,5 mmol) 5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd ble omsatt som beskrevet i eksempel 7. Råproduktet ble digerert med methanol. Man fikk 128 mg 5-dimethylamino-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon (16 % av det teoretiske). Smeltepunkt større enn 290° C.

Eksempel 110

19,27 g (93,5 mmol) 6-(2-hydroxy-ethoxy)-1-tetralon ble med 19,5 g (102,85 mmol) p-toluolsulfoklorid omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 103. Utbytte: 28,6 g 6-(2-p-toluolsulfonyloxy-ethoxy)-1-tetralon (85 % av det teoretiske). Smeltepunkt 106 - 108° C.

3,6 g (10 mmol) 6-(2-p-toluolsulfonyloxy-ethoxy)-1-tetralon og 3,48 g (40 mmol) morfolin ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 103. Utbytte: 1,73 g 6-(2-morfolino-ethoxy)-1-tetralon-hydroklorid (56 % av det teoretiske). Smeltepunkt 194 - 196° C.

1,87 g (6 mmol) 6-(2-morfolino-ethoxy)-1-tetralon-hydroklorid og 0,93 g (6 mmol) 5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd ble omrørt i 6,12 mg iseddik og 0,363 ml (6,6 mmol) konsentrert svovelsyre i 6 timer ved 100° C. Etter avkjøling ble blandingen tilsatt methanol og avsuget. Man fikk 1,04 g 6-(2-morfolino-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-tetralon-sulfat (34 % av det teoretiske). Smeltepunkt 223 - 224° C.

Eksempel 111

3,6 g (10 mmol) 6-(2-p-toluolsulfonyloxy-ethoxy)-1-tetralon og 2,84 g (40 mmol) pyrrolidin ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 103. Utbytte: 2,28 g 6-(2-pyrrolidino-ethoxy)-1-tetralon-hydroklorid (77 % av det teoretiske). Smeltepunkt 200 - 203° C.

591 mg (2 mmol) 6-(2-pyrrolidino-ethoxy)-1-tetralon-hydroklorid og 310 mg (2 mmol) 5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 105. Utbytte: 216 mg 6-(2-pyrrolidino-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-tetralon-sulfat (22 % av det teoretiske). Smeltepunkt 198 - 200° C.

Eksempel 112

473 mg (2,5 mmol) 5-acetamino-1-indanon og 423 mg (2,5 mmol) 5-nitro-1-ethyl-2-imidazolylaldehyd ble omsatt som beskrevet i eksempel 7. Råproduktet ble digerert med methanol. Man fikk 206 mg 5-acetamino-2-(5-nitro-1-ethyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon (24 % av det teoretiske). Smeltepunkt 268 - 269° C.

Eksempel 113

680 mg (2 mmol) 5-acetamino-2-(5-nitro-1-ethyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon ble omsatt som beskrevet i eksempel 76. Man fikk 550 mg 5-amino-2-(5-nitro-1-ethyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon (92 % av det teoretiske). Smeltepunkt 290° C.

Eksempel 114

4,73 g (25 mmol) 5-acetamino-1-indanon og 4,92 g (26 mmol) 5-nitro-1-butyl-2-imidazolyl-aldehyd ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 112. Utbytte: 2,19 g 5-acetamino-2-(5-nitro-1-butyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon (24 % av det teoretiske). Smeltepunkt 240 - 242° C.

Eksempel 115

736 mg (2 mmol) 5-acetamino-2-(5-nitro-1-butyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon ble omsatt som beskrevet i eksempel 76. Utbytte: 444 mg 5-amino-2-(5-nitro-1-butyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon-hydroklorid (68 % av det teoretiske). Smeltepunkt 222° C.

Eksempel 116

4,73 g (25 mmol) 5-acetamino-1-indanon og 5,68 g (25 mmol) 5-nitro-1-(2-acetoxy-ethyl)-2-imidazolyl-aldehyd ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 112. Utbytte: 2,27 g 5-acetamino-2-/5-nitro-1-(2-acetoxy-ethyl)-2-imidazolyl-methylen/-1-indanon (23 % av det teoretiske). Smeltepunkt 227 - 228° C.

Eksempel 117

290 mg (0,73 mmol) 5-acetamino-2-/5-nitro-1-(2-acetoxy-ethyl)-2-imidazolyl-methylen/-1-indanon ble omsatt som beskrevet i eksempel 76. Utbytte: 166 mg 5-amino-2-/5-nitro-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-imidazolyl-methylen/-1-indanon (73 % av det teoretiske). Smeltepunkt 290 - 292° C.

Eksempel 118

353 mg (1 mmol) 4'-(2-hydroxy-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-

2-imidazolyl-methylen)-acetofenon-hydroklorid ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 92. Utbytte: 280 mg 4'-(2-klor-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-acetofenon (83 % av det teoretiske). Smeltepunkt 130 - 132° C.

Eksempel 119

264 mg (0,55 mmol) 4'-(2-p-toluolsulfonyloxy-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-acetofenon ble med 0,11 ml (1,26 mmol) morfolin omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 101. Utbytte: 236 mg 4'-(2-morfolino-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-acetofenon-hydroklorid (97 % av det teoretiske, smeltepunkt 186 - 190° C.

Eksempel 120

1,8 g (10 mmol) 4'-(2-hydroxy-ethoxy)-acetofenon og 1,9 g (10 mmol) p-toluolsulfoklorid ble i 20 ml pyridin omrørt i 2 timer ved romtemperatur, overført i 100 ml vann og det krystallinske faste produkt ble avsuget. Utbytte: 2,1 g 4'-(2-p-toluolsulfonyloxy-ethoxy)-acetofenon (61 % av det teoretiske). Smeltepunkt 82 - 84° C.

1,67 g (5 mmol) 4'-(2-p-toluolsulfonyloxy-ethoxy)-acetofenon og 1,42 g (20 mmol) pyrrolidin ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 103. Utbytte: 0,7 g 4'-(2-pyrrolidino-ethoxy)-acetofenon-hydroklorid (82 % av det teoretiske). Smeltepunkt 128 - 130° C.

674 mg (2,5 mmol) 4'-(2-pyrrolidino-ethoxy)-acetofenon-hydroklorid og 388 mg (2,5 mmol) 5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 102. Utbytte: 503 mg 4'-(2-pyrrolidino-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-acetofenonsulfat (43 % av det teoretiske). Smeltepunkt 182 - 184° C.

Eksempel 121

6,8 g (50 mmol) 4'-hydroxy-acetofenon ble omsatt og opparbeidet med dimethylaminoethylklorid som beskrevet i eksempel 102. Utbytte: 4,3 g 4'-(2-dimethylamino-ethoxy)-acetofenon-hydroklorid (35 % av det teoretiske). Smeltepunkt 162 - 163° C.

608 mg (2,5 mmol) 4'-(2-dimethylamino-ethoxy)-acetofenon-hydroklorid og 388 mg (2,5 mmol) 5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 110. Utbytte: 497 mg 4'-(2-dimethylamino-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-

imidazolyl-methylen)-acetofenon-sulfat (45 % av det teoretiske).
Smeltepunkt 183 - 185° C.

Eksempel 122

5, g (37 mmol) 4'-amino-acetofenon i 25 ml vann ble ved 80° C dråpevis og samtidig tilsatt 12 ml dimethylsulfat og 5,15 g NaOH i 20 ml vann. Etter kjøling ble blandingen avsuget og bunnfallet omkrystallisert fra 70 %-ig vandig methanol. Man fikk 4,2 g 4'-dimethylamino-acetofenon (70 % av det teoretiske). Smeltepunkt 102 - 103° C.

408 mg (2,5 mmol) 4'-dimethylamino-acetofenon og 388 mg (2,5 mmol) 5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 41. Utbytte: 250 mg 4'-dimethylamino-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-acetofenon (33 % av det teoretiske). Smeltepunkt 237 - 238° C.

Eksempel 123

147 mg (1 mmol) 5-amino-1-indanon og 228 mg (1,2 mmol) p-toluolsulfoklorid ble i 2 ml pyridin kokt i 1 ½ timer under tilbake-løp. Etter avkjøling ble blandingen overført til 10 ml vann og det krystallinske faste produkt avsuget. Utbytte: 287 mg 5-p-toluol-sulfonylamino-1-indanon og 103 mg (0,67 mmol) 5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd ble omsatt og opparbeidet som beskrevet i eksempel 7. Utbytte: 220 mg 5-p-toluolsulfonylamino-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon (75 % av det teoretiske). Smeltepunkt 274 - 275° C.

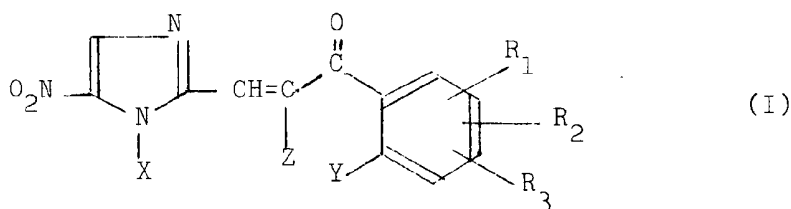
Eksempel 124

637 mg (2,5 mmol) 5-(2-dimethylamino-ethoxy)-1-indanon-hydroklorid og 388 mg (2,5 mmol) 5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-aldehyd ble omrørt i 2,55 ml iseddik og 0,151 ml (2,75 mmol) konsentrert svovelsyre i 6 timer ved 100° C. Etter avkjøling ble blandingen tilsatt methanol og avsuget. Man fikk 379 mg 5-(2-dimethylamino-ethoxy)-2-(5-nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen)-1-indanon-sulfat (33 % av det teoretiske). Smeltepunkt 208 - 210° C.

Beregnet C 47,57 vekt%, H 4,88 vekt%, N 12,32 vekt%, S 7,06 vekt%
Funnet C 47,46 vekt%, H 5,00 vekt%, N 12,50 vekt%, S 6,91 vekt%

P a t e n t k r a v

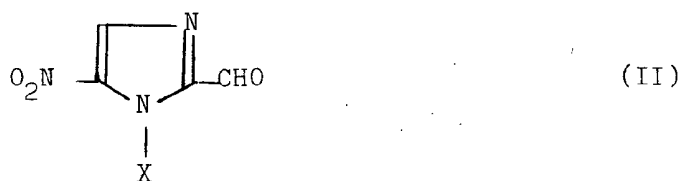
Analogifremgangsmåte ved fremstilling av antimikrobielt virksomme imidazoler med den generelle formel I



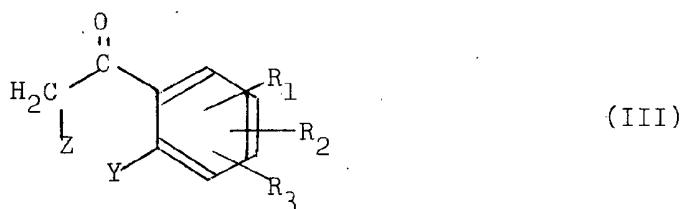
hvor X er en mettet eller umettet hydrocarbonrest med 1 - 5 carbonatomer, en 2-hydroxyethylgruppe, en 2-benzoyloxyethylgruppe eller en alkyl-COOCH₂CH₂-gruppe med 1 - 5 carbonatomer i alkylresten, Y og Z samtidig en ringdannende -O-CH₂-, -CH₂-O-, -SO-CH₂-, -SO₂-CH₂-, -CH₂-SO-, -CH₂-SO₂-bro, men fortrinnsvis samtidig en ringdannende -CH₂-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S-CH₂-, CH₂-S-, -CH₂-CH₂ eller CHA-bro (med A i betydning av -CH₃, -C₂H₅, -C₆H₅) eller hydrogenatom, R₁ og R₂ er et hydrogenatom, en alkylrest med 1 - 5 carbonatomer, halogen, en hydroxylgruppe, en acyloxygruppe med 1 - 5 carbonatomer eller en alkoxygruppe med 1 - 5 carbonatomer og R₃ er hydrogen, en alkylrest med 1 - 5 carbonatomer, en hydroxylgruppe, en alkoxygruppe med 1 - 5 carbonatomer, en halogenalkoxygruppe med 1 - 5 carbonatomer, en hydroxyalkoxygruppe med 1 - 5 carbonatomer, en alkoxyalkoxygruppe med 1 - 5 carbonatomer i hver alkoxygruppe, en alkanoyloxyalkoxygruppe med tilsammen 2-10 carbonatomer, en aroyloxyalkoxygruppe med tilsammen 7-15 carbonatomer, en sulfonyloxyalkoxygruppe med tilsammen 2 - 15 carbonatomer, en alkanoyloxygruppe med 1 - 5 carbonatomer, en aroyloxygruppe med 1 - 10 carbonatomer, en sulfonyloxygruppe med 1 - 10 carbonatomer, en aminogruppe, en mono- eller dialkylamino-gruppe med 1 - 5 carbonatomer i hver alkylgruppe, en aminogruppe substituert med alifatiske carbonsyrer med 1 - 4 carbonatomer, eller med alifatiske eller aromatiske sulfonsyrer med 1 - 10 carbonatomer, en amino- alkoxy-, monoalkylaminoalkoxy- eller dialkylaminoalkoxy-gruppe med 2 - 5 carbonatomer i alkoxygruppen og 1 - 5 carbonatomer i hver alkylgruppe, eller en heterocyklisk aminoalkoxygruppe med 2 - 5 carbonatomer i alkoxyresten og 4 - 14 carbonatomer med 1 - 3 ringer i den heterocykliske del, som i tillegg til nitrogenatomet også kan inneholde et ytterligere N-, S- eller O-atom, og som kan

være substituert med en alkylgruppe med 1 - 4 carbonatomer, og syreaddisjonssalter såvel som kvartære ammoniumsalter, karakterisert ved at

a) et aldehyd med den generelle formel

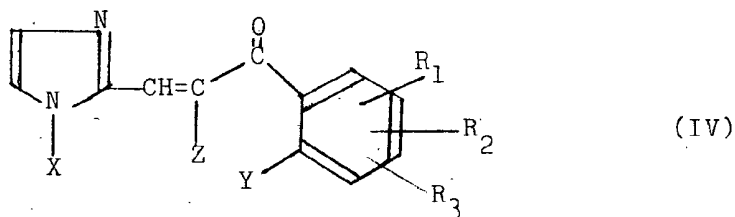


hvor X har den ovenfor beskrevne betydning, eller et funksjonelt derivat av aldehydet, omsettes med en forbindelse med den generelle formel



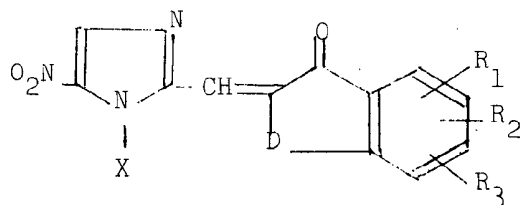
hvor Y og Z, $R_1 - R_3$ har den ovenfor beskrevne betydning, og at eventuelt en fri hydroxyl- henholdsvis aminogruppe acyleres eller sulfonyleres, eller at det acylerte henholdsvis sulfonylerte produkt forsåpes, eller at en hydroxylgruppe byttes mot et halogenatom, eller at sulfonyloxy- eller halogenforbindelser omsettes med primære eller sekundære aminoforbindelser, og at eventuelt aminoforbindelsene i deres salter overføres med organiske eller uorganiske syrer, med alkylhalogenider, dialkylsulfater eller alkylsulfonater, eller

b) forbindelser med den generelle formel



hvor X, Y og Z og $R_1 - R_3$ har den ovenfor beskrevne betydning, nitrerer, eller

c) om Y og Z i sluttproduktet sammen utgjör en ringdannende $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO-CH_2-$, $-SO_2-CH_2-$, $-CH_2-SO-$ eller $-CH_2-SO_2-$ bro, en forbindelse med den generelle formel



hvor X og $R_1 - R_3$ har den ovenfor beskrevne betydning, og hvor D angir gruppen $-S-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$, oxyderes.

Anførte publikasjoner: -