

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)

197314

Bejelentés napja: (22) 1987.05.14. (21) (2181/87)

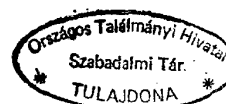
Elsőbbsége: (32) (1986.05.15.)
(1987.02.04.)

(31) (862039) (870462)
(33) FI:

Közzététel napja: (41) (42) 1988.06.28.

Megjelent: (45) 1990.01.10.

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZO₄
C 07 D 233/58
A 61 K 31/415



Feltalálók: (72)
Karjalainen Leena Arja, Karjalainen Johannes Arto,
Oulu, FI

Szabadalmas: (73)
Farnos-Yhtymä
Oy, Turku, FI

(54) ELJÁRÁS 4(5)-SZUBSZTITUÁLT IMIDAZOL- -SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET HATÓANYAGKÉNT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1.

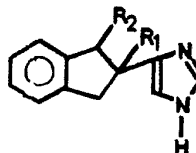
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű 4(5)-szubsztituált imidazol-származékok, valamint nem-toxikus savaddíciós sói előállítására, a képletben

R₁ jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport, 2-4 szénatomos alkenilcsoport vagy 1-4 szénatomos hidroxi-alkil-csoport,

R₂ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilidencsoport.

A találmány szerinti eljárással kapott (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik α_2 -receptor antagonisták.



197314

A találmány tárgya eljárás 4(5)-szubsztituált imidazol-származékok és nem-toxikus sói, valamint ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány tárgya közelebbről eljárás az (I) általános képletű 4(5)-szubsztituált imidazol-származékok és gyógyászati al-kalmazható savaddíciós sói előállítására, a képletben

R₁ jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport, 2-4 szénatomos alkenilcsoport vagy 1-4 szénatomos hidroxil-alkil-csoport,

R₂ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilidencsoport.

Ezek a vegyületek szelektív α_2 -receptor antagonistá hatással rendelkeznek.

Az új hatóanyagok közé tartoznak az (I) általános képletű vegyületek nem-toxikus, gyógyászati al-kalmazható savaddíciós sói is. Az (I) általános képletű vegyületek mind szerves, mind szervetlen savakkal addíciós sókat képeznek. Gyógyászati célokra előnyösen alkalmazható sók a kloridok, bromidok, szulfátok, nitrátok, foszfátok, szulfonátok, formátok, tartarátok, maleátok, citrátok, benzoátok, szalicilátok, aszkorbeátok és hasonlóak.

Az adrenerg receptorok olyan fiziológiailag aktív helyek, amelyek specifikusan megkötik a nor-adrenalin és adrenalin, és a sejtmembrán felületén helyezkednek el. A szimpatikus idegrendszer adrenoreceptorai két fő csoportba oszthatók, az α - és β -receptorok, amelyek további két alcsoportra sorolhatók, ezek az α_1 és α_2 , valamint β_1 és β_2 receptorok. A β_1 , β_2 és α_1 receptorok főleg poszt-szinaptikusan helyezkednek el a sejtek, így a sima izomsejtek felületén és így fejtik ki hatásukat, például a sima izmok kontrakcióját vagy relaxációját. Az α_2 receptorok főként pre-szinaptikusan helyezkednek el a nor-adrenerg idegek végén. Ha fiziológiai körülmények között α_2 receptorokat nor-adrenalin stimulálunk, akkor a nor-adrenalin felszabadulása blokkolódik, vagyis negatív visszacsatolás történik.

A nor-adrenalin mellett ez a negatív visszacsatolás kiváltható bizonyos szintetikus α_2 agonistákkal is, így detomidinnel (A vegyület), valamint ennek közeli származékai-val. A detomidin elsődleges farmakodinamikai hatása, vagyis a nyugtató hatás szintén az α_2 receptor stimuláló hatás eredménye [Virtanen és munkatársai: Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 308 (1983)].

A feltételezések szerint a szelektív α_2 antagonisták felhasználhatók olyan betegségek kezelésére, amelyek kapcsolatban vannak a központi és/vagy perifériás idegrendszer poszt-szinaptikus adrenoreceptorjainak nor-adrenalin ellenességeivel. Ilyen betegségek például az endogén depresszió és az asztma.

A glükóz és lipid metabolizmust az α_2 receptorokkal összefüggő inhibitor mechanizmus szabályozza. Így az α_2 antagonisták felhasználhatók olyan metabolikus betegségek kezelésére, mint a diabétesz és a hízekony-ság.

A preszinaptikus α_2 receptorok részt vesznek a trombocita aggregációban is. Kimutatták, hogy az α_2 agonisták elősegítik és az antagonisták gátolják az emberi trombocita aggregációját [Grant és Schutter: Nature, 277, 659 (1979)]. Így az α_2 antagonisták klinikailag felhasználhatók a fokozott aggregációval járó patogén állapotok kezelésére, ilyen például a migrén. Az ergotamin egy klasszikus migrén elleni szer, akut hatása a α_1 agonista eredménye, így azok a vegyületek, amelyek az α_2 receptorokat antagonizálják és a poszt-szinaptikus α_1 receptorokat agonizálják, előnyösen felhasználhatók a migrén akut és preventív kezelésére.

A találmány értelmében az (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sói az alábbi eljárásokkal állíthatók elő.

A eljárás

Az eljárás során (II) általános képletű 2-(imidazol-4(5)-il)-2-alkil-1-indanont (183 492. számú európai szabadalmi leírás), a képletben

R₁ jelentése alkilcsoport, alkil-magnézium-halogeniddel (III) általános képletű 4(5)-(1,2-dialkil-2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-inden-2-il)-imidazollá alakítunk, a képletben

R₂ jelentése alkilcsoport.

Az eljárás során oldószerként alkalmazható éter, így dietil-éter, dibutil-éter vagy tetrahydrofuran. A reakciót könnyen megvalósíthatjuk szobahőmérsékleten.

A (III) általános képletű vegyületet például kálium-hidrogén-szulfát jelenlétében végzett melegítéssel vagy savas vízben (IV) általános képletű 4(5)-(2-alkil-1-alkenil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-imidazollá dehidratálunk, a képletben

R jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

A (IV) általános képletű vegyület kettős kötésének katalitikus hidrogénezésével R₂ helyén alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet kapunk.

B. eljárás

Az eljárás során (IX') általános képletű kiindulási anyagot 20-50 °C közötti hőmérsékleten éterben, így tetrahydrofuranban alkil-magnézium-halogeniddel (XIII) általános képletű vegyületté alakítjuk, amelyet például kálium-hidrogén-szulfát jelenlétében végzett melegítéssel dehidratálunk. A kapott (XIV) általános képletű vegyület, a képletben

Rs jelentése hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport, hidrogénezéssel (I) általános képletű vegyületté alakítható.

A kiindulási anyag előállításához (V) képletű acetecetsav-etilészter-alkálifémsót, előnyösen nátriumsót (VI) általános képletű α, α' -dibróm-orto-xilollal (VII) általános képletű 2-acetil-2,3-dihidro-1H-indén-2-karbonsav-etilészterre alakítunk.

Alternatív módon alkalmazhatók az acetecetsav egyéb alkilészterei, például metilészter is.

A (VII) általános képletű vegyületet tovább bromozzuk például bróm segítségével oldószer, így metilén-klorid vagy metanol jelenlétében. A reakcióhőmérséklet szobahőmérséklet és +60 °C között változtatható. A (VIII) általános képletű bromozott intermediert feleslegben alkalmazott formamiddal 170-180 °C közötti hőmérsékleten (IX') általános képletű 4(5)-(2,3-dihidro-2-etil-oxi-karbonil-1H-indén-2-il)-imidazolá alakítjuk.

C eljárás

A (XIX) általános képletű acil-származék redukálásával, például nátrium-borohidrid segítségével etanol jelenlétében (XII) általános képletű vegyületet kapunk, amelyet dehidratálunk, például kálium-hidrogén-szulfát jelenlétében végrehajtott melegítéssel. Így 2-helyzetben alkenilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet kapunk, ahol az alkenilcsoport további hidrogénezéssel alkilcsoporttá alakítható.

D eljárás

A (XXV') általános képletű észtert hidrolízissel a megfelelő savvá, és ezt a megfelelő savkloriddá alakítjuk. A savkloridot etoxi-magnézium-malonsav-etilészterrel reagáltatjuk például dibutil-éter jelenlétében, majd a kapott (XXVI) általános képletű intermediert dekarboxilezéssel viszonylag koncentrált sav jelenlétében végzett melegítéssel (XXII) általános képletű vegyületté alakítjuk.

A (XXIII) általános képletű bromozott intermediert feleslegben alkalmazott formamiddal 160-180 °C közötti hőmérsékleten (Ia) általános képletű 4(5)-(2,3-dihidro-2-(1-alkenil)-1H-indén-2-il)-imidazol-származékká alakítjuk, ahol az alkenilcsoport kívánt esetben katalitikus hidrogénezéssel alkilcsoporttá alakítható, így az (Ib) általános képletű vegyületet kapjuk.

Előnyösen alkalmazható α_2 -antagonista hatóanyagok a következő vegyületek: 2-(2,3-dihidro-2-)imidazol-4(5)-il-(1H-indén-2-il)-2-propanol (I vegyület), 4(5)-(2,3-dihidro-2-izopropenil-1H-indén-2-il)-imidazol (II vegyület),

4(5)-(2,3-dihidro-2-izopropil-1H-indén-2-il)-imidazol (III vegyület), 4(5)-(2,3-dihidro-2-vinil-1H-indén-2-il)-imidazol (IV vegyület), 4(5)-(2,3-dihidro-2-metil-1-metilén-1H-indén-2-il)-imidazol (V vegyület), 4(5)-(2,3-dihidro-1-etilidén-2-metil-1H-indén-2-il)-imidazol (VI vegyület).

Az α_2 antagonistá hatást in vitro kísérletben izolált és elektromosan stimulált egér ondóelvezető cső készítményen mutatjuk be [Marshall és munkatársai: Br. J. Pharmac. 62, 147, 151 (1978)]. A vizsgálat során az α_2 agonista (detomidin) blokkolja az elektromosan stimulált izom kontrakcióját és az α_2 antagonistá hatása az agonista előtt történő adagolás előtt keletkezik és PA_2 értékben fejezhető ki. Az eredményeket a következő táblázat tartalmazza:

Hatóanyag	PA_2 értéke
I. vegyület	5,4
II. vegyület	7,0
III. vegyület	6,4
IV. vegyület	7,6.

A vizsgált hatóanyagok in vivo központi α_2 blokkolóhatását két módszerrel vizsgálhatjuk. Először is ismert, hogy patkányokban α_2 agonisták pupilla dilatációt (midriázisz) okoznak, amit a központi idegrendszer α_2 receptorai közvetítenek. Anasztetizált patkánynál intravénásan standard tónusú detomidint adagolunk. Ezután növekvő dózissal vizsgált hatóanyagot injektálunk be intravénásan és a detomidinnal kiváltott midriázisz visszahúzódását figyeljük. Az antagonistá ED_{50} értékét, vagyis az 50%-os visszahúzódást eredményező dózist határozzuk meg. A vizsgálati eredményeket a következő táblázat tartalmazza:

Hatóanyag	ED_{50} ($\mu\text{g}/\text{kg}$ iv)
V. vegyület	30
VI. vegyület	1.

Az új hatóanyagok klinikai dózisa napi 0,1-10 mg/kg orális vagy i.v. adagolás esetén.

1. példa

a) 4(5)-(2,3-Dihidro-2-metil-1-metilén-1H-indén-2-il)-imidazol

45 mmól metil-magnézium-bromidot állítunk elő tetrahydrofuranban, majd 30-40 °C hőmérsékleten 3,0 g 2-(imidazol-4(5)-il)-2-metil-1-indanon tetrahydrofuranos oldatához csepegtetjük. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 2 órán keresztül 40 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd savas vízre öntjük. A kapott elegyet 1 órán keresztül 70 °C hőmérsékleten kevertetve dehidratáljuk. Ezután hűtjük, nátrium-hidroxiddal meglúgosít-

juk és a terméket enyhe melegítés közben metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktum állás közben kristályosodik. Kitermelés: 2,4 g (82%), olvadáspont: 157-164 °C.

b) 4(5)-(2,3-Dihidro-1,2-dimetil-1H-indén-2-il)-imidazol

2,0 g fenti terméket 10 ml etanolban oldunk, amely 2 ml 2n sósavat tartalmaz. Az oldathoz 10% Pd/C katalizátort adunk, és szobahőmérsékleten hidrogén atmoszféra alatt a hidrogénfelvétel befejezéséig kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet szűrjük, nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk és a terméket etil-acetáttal extraháljuk. A termék izopropanol és etil-acetát elegyében hidrokloriddá alakítható. A kapott termék cisz- és transz-izomerek keveréke, és olvadáspontja 175-196 °C.

2. példa

a) Etil-2-acetil-2,3-dihidro-1H-indén-2-karboxilát

3,1 g tetrabutil-ammonium-bromidot és 90 ml 48 tömeg%-os nátrium-hidroxidot elegyítünk, majd 50 g α, α' -dibróm-o-xilol 250 ml toluolban felvett elegyét, és ezután 24,6 g etil-acetecetészter 50 ml toluolban felvett elegyét csepegtetjük hozzá. A csepegtetés közben a reakcióelegy hőmérséklete 45 °C-re melegszik. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 2,5 órán keresztül kevertetjük, majd vízzel hígítjuk és a terméket toluollal extraháljuk. A toluolos fázist vízzel mossuk és forgó vákuumbepárlóban bepároljuk. Kitermelés: 49,2 g.

b) Etil-2-brómacetil-2,3-dihidro-1H-indén-2-karboxilát

43,0 g etil-2-acetil-2,3-dihidro-1H-indén-2-karboxilátot 750 ml metilén-kloridban oldunk és az oldathoz 29,8 g bróm 320 ml metilén-kloridban felvett oldatát csepegtetjük. A bróm szín eltűnése után a reakcióelegyet hígított nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd vízzel mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, majd szárazra pároljuk. Kitermelés: 52,9 g.

c) Etil-2,3-dihidro-2-(imidazol-4(5)-il)-1H-indén-2-karboxilát

44,6 g etil-2-brómacetil-2,3-dihidro-1H-indén-2-karboxilátot és 220 ml formamidot 8 órán keresztül 160 °C hőmérsékleten melegítünk. A reakcióelegyet 200 ml vízre öntjük, az oldatot hígított sósavval megsavanyítjuk,

metilén-kloriddal mossuk és ammóniával meglúgosítjuk. A terméket etilacetáttal extraháljuk, majd vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és szárazra pároljuk. A nyerstelem kitermelése 14,6 g, olvadáspont: 147-149 °C (etilacetátból).

d) 2-(2,3-Dihidro-2)-(imidazol-4(5)-il)-(1H-indén-2-il)-2-propanol

Grignard-reagenst állítunk elő 0,47 g magnéziumforgácsból és metil-bromidból száraz tetrahidrofuranban. 1,0 g etil-2,3-dihidro-2-(imidazol-4(5)-il)-1H-indén-2-karboxilátot száraz tetrahidrofuranban oldunk és az oldathoz 50-60 °C hőmérsékleten hozzácsepegtetjük a Grignard-reagenst. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 2 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Ezután savas-jeges vízre öntjük és a tetrahidrofuran lepároljuk. A vizes oldatot koncentrált ammóniával meglúgosítjuk és a terméket etil-acetáttal extraháljuk. Az etilacetátot magnézium-szulfáton szárítjuk és szárazra pároljuk. A kapott 0,84 g terméket etilacetátbar hidrokloriddá alakítjuk. Olvadáspont: 148-152 °C (izopropanolból).

e) 4(5)-(2,3-Dihidro-2-izopropenil-1H-indén-2-il)-imidazol

0,50 g 2-(2,3-dihidro-2)-imidazol-4(5)-il)-(1H-indén-2-il)-2-propanolt 2,5 g kálium-hidrogén-szulfáttal elegyítünk. A keveréket olajfürdőn 4 órán keresztül 120-140 °C hőmérsékletre melegítjük, miközben egy üvegbottal néhányszor megkeverjük. Ezután a lehűtött reakcióelegyet metanolban szuszpendáljuk. A sötét kiszűrjük és néhányszor forró etanolal mossuk. Az egyesített etanolos oldatokat bepároljuk és a maradékot vízben oldjuk. A vizes oldatot hígított nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk és a terméket metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos oldatot szárítjuk és bepároljuk. A maradék 0,32 g. A termék izopropanol és etilacetát elegyben hidrokloriddá alakítható. Kitermelés: 0,20 g. Olvadáspont: 203-207 °C.

f) 4(5)-(2,3-Dihidro-2-izopropil-1H-indén-2-il)-imidazol

0,15 g 4(5)-2,3-dihidro-2-izopropenil-1H-indén-2-il)-imidazol-hidrokloridot vizes etanolban 10% Pd/C katalizátorral hidrogénezünk. Katalizátort kiszűrjük és az etanolt bepároljuk. A maradékot etilacetátban oldjuk és az oldatot néhány napig állni hagyjuk, miközben a termék hidroklorid formájában kicsapódik. Kitermelés: 0,12 g. Olvadáspont: 227-234 °C.

3. példa

a) 2-Acetil-2,3-dihidro-1H-indén-2-karbonitril

13,2 g nátriumot 220 ml száraz etanolban oldunk. Hozzáadunk 270 ml száraz étert, majd a kapott oldathoz egymás után 85,2 g α, α' -dibróm-o-xilolt, 250 ml száraz étert és 45,6 g acetonitril 160 ml száraz éterben felvett elegyét adagoljuk 1 óra alatt. Az acetonitrilt a 4 152 336. számú USA-beli szabadalmi leírás szerint állítjuk elő. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 2 órán keresztül visszafolytatás közben forraljuk. A lehűtött reakcióelegyet vízre öntjük, az éteres fázist elválasztjuk és a vízes fázist éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres oldatokat vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A nyers-termék kitermelése 73,8 g.

b) 2-Brómacetil-2,3-dihidro-1H-indén-2-karbonitril

32,9 g 2-acetil-2,3-dihidro-1H-indén-2-karbonitrilt 33 ml éterben oldunk. Hozzáadunk 0,17 g alumínium-kloridot, majd szobahőmérsékleten 28,4 g brómot csepegtetünk hozzá és megvárjuk a bróm szín eltűnését. Az éteres oldatot nátrium-karbonát oldattal, majd vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. Így 35,7 g nyers-terméket kapunk.

c) 2,3-Dihidro-2-(imidazol-4(5)-il)-1H-indén-2-karbonitril

27,8 g 2-brómacetil-2,3-dihidro-1H-indén-2-karbonitrilt és 150 ml formamidot 8 órán keresztül 180 °C hőmérsékletre melegítünk. A lehűtött reakcióelegyet hígított sósavra öntjük, majd metilén-kloriddal mossuk és ammóniával meglúgosítjuk. A terméket etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos oldatot vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A termék etilacetátban hidrokloriddá alakítható. Olvadáspont: 228-235 °C.

d) 1-(2,3-Dihidro-2-)imidazol-4(5)-il(-1H-indén-2-il)-etanon

1,2 g magnézium-forgácsot és száraz tetrahydrofuránt elegyítünk, majd a magnézium-forgács eltűnéséig metil-bromidot adagolunk hozzá. Kívánt esetben a reakcióelegyet melegítjük.

2,1 g 2,3-dihidro-2-(imidazol-4(5)-il)-1H-indén-2-karbonitrilt bázis formájában száraz tetrahydrofuránban oldunk, és 40-50 °C hőmérsékleten a fenti Grignard-reagenshez csepegtetünk. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 3 órán keresztül visszafolytatás közben forraljuk, majd 0 °C hőmérsékletre hűtjük és óvatosan 6 mól/liter sósavoldat

tot csepegtetünk hozzá. Ezután a reakcióelegyből a tetrahydrofuránt lepároljuk, a maradékot vízzel hígítjuk és a savas oldatot metilén-kloriddal mossuk. A vízes fázist ammóniával meglúgosítjuk és a terméket metilén-kloriddal extraháljuk. A termék izopropanol és etilacetát elegyében hidrokloriddá alakítható. Olvadáspont: 181-184 °C.

10 e) 1-(2,3-Dihidro-2-)imidazol-4(5)-il(1H-indén-2-il)-etanon

0,11 g 1-(2,3-dihidro-2-)imidazol-4(5)-il(-1H-indén-2-il)-etanont 10 ml száraz etanolban oldunk és szobahőmérsékleten kis részletekben 0,009 g NaBH₄-et adunk hozzá. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 4 órán keresztül 40 °C hőmérsékleten kevertetjük. Az etanol egy részét lepároljuk és a maradékot savas vízre öntjük. A vízes oldatot meglúgosítjuk és a terméket etilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos oldatot szárítjuk és bepároljuk. Kitermelés: 0,06 g.

25 f) 4(5)-(2,3-Dihidro-2-vinil-1H-indén-2-il)-imidazol

1,5 g kálium-hidrogén-szulfátot 0,03 g 1-(2,3-dihidro-2-)imidazol-4(5)-il(1H-indén-2-il)-etanon-hidrokloriddal elegyítünk és az elegyet üvegbottal kevergetve homogenizáljuk. Ezután 3 órán keresztül 120-140 °C hőmérsékletre melegítjük. A lehűtött reakcióelegyet etanolban melegítés közben szuszpendáljuk. A sötét kiszűrjük és néhányszor forró etanollal mossuk. Az egyesített etanolos fázisokat szárazra pároljuk. A maradékot vízzel hígítjuk, az oldatot meglúgosítjuk és a terméket etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos oldatot szárítjuk és szárazra pároljuk.

4. példa

45 a) 1-(2,3-Dihidro-2-vinil-1H-indén-2-il)-etanon

1,9 g tetrabutyl-ammónium-bromidot és 55 ml 48 tömeg%-s nátrium-hidroxid oldatot elegyítünk és hozzáadunk 30,0 g α, α' -dibróm-o-xilolt 185 ml toluolban felvett oldatát. Ezután 9,8 g 4-pentén-2-on 20 ml toluolban felvett oldatát csepegtetjük hozzá. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 100 °C hőmérsékleten kevertetjük, míg a kiindulási anyag gázkromatográfiásan már nem mutatható ki. Ezután a reakcióelegyet hűtjük és vízzel hígítjuk. A terméket toluollal extraháljuk. Az egyesített toluolos fázisokat vízzel mossuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Kitermelés: 20,4 g.

MS: 186 (2, M⁺), 143 (82), 142 (27), 141 (28), 129 (22), 128 (100), 127 (14), 115 (52), 91 (10), 43 (35).

- ^{13}C NMR: (20 MHz, CDCl_3) δ = 26,13 (OFR q), 40,47 (2d), 63,69 (s), 115,49 (t), 124,30 (2d), 126,60 (2d), 140,13 (d), 140,59 (2s), 208,00 (s).
- ^1H -NMR (80 MHz, CDCl_3) δ = 2,19 (3H, s, Me), 3,05 és 3,46 (4H, AB, q, J = 15,6 Hz, az indángyűrű metilénprotonja H-1 és H-3), 5,16 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 0,7$ Hz, $J_{\text{transz}} = 17,6$ Hz, egyik terminális metilénproton), 5,16 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 0,7$ Hz, $J_{\text{cisz}} = 10,3$ Hz, a másik, terminális metilénproton), 6,02 (1H, dd, $J_{\text{cisz}} = 10,3$ Hz, $J_{\text{transz}} = 17,6$ Hz, metil proton), 6,95-7,38 (4H, m, arom.) ppm.
- b) 2-Bróm-1-(2,3-dihidro-2-vinil-1H-indén-2-il)-etanon
- 5,0 g 1-(2,3-dihidro-2-vinil-1H-indén-2-il)-etanont 50 ml metilén-kloridban oldunk és szobahőmérsékleten 4,3 g bróm 45 ml metilén-kloridban felvett oldatát csepegtetjük hozzá. A reakció előrehaladását gázkromatográfiásan ellenőrizzük. Ezután a metilén-kloridos oldatot hígított nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd vízzel mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson pároljuk. MS: 266 és 264 (1 és 1, M⁺), 185 (12), 171 (15), 167 (13), 143 (100), 142 (33), 141 (48), 129 (13), 128 (39), 127 (12), 115 (44).
- c) 4(5)-(2,3-Dihidro-2-vinil-1H-indén-2-il)-imidazol
- 15,0 g 2-bróm-1-(2,3-dihidro-2-vinil-1H-indén-2-il)-etanont és 100 ml formamidot 7 órán keresztül 160 °C hőmérsékleten melegítünk. A lehűtött reakcióelegyet vízre öntjük, majd hígított sósavval megsavanyítjuk és toluollal mossuk. A vizes fázist ammóniával meglúgosítjuk és a terméket metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk és az oldószert lepároljuk. A nyerstermékét oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. A termék etil-acetát és izopropanol elegyben hidrokloriddá alakítható. Olvadáspont: 193-197 °C (hidroklorid só). MS: 210 (100, M⁺), 209 (55), 195 (50), 183 (41), 182 (22), 181 (17), 168 (13), 167 (17), 166 (12), 141 (13), 129 (15), 128 (15), 127 (10), 115 (23), 104 (14), 91 (12), 81 (14).
- HCl-só, ^{13}C NMR (20 MHz, MeOH-d_4) δ = 45,11 (OFR 2t), 50,37 (s), 115,49 (t), 117,06 (d), 125,42 (2d), 127,99 (2d), 135,47 (d), 140,04 (s), 141,68 (2s), 142,83 (d).
- ^1H -NMR (HCl-só) (80 MHz, MeOH-d_4) δ = 3,37 (4H, s, az indángyűrű metilénprotonja H-1 és H-3), 4,99 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 0,5$ Hz, $J_{\text{transz}} = 17,4$ Hz,

egyik terminális metilén proton), 5,17 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 0,5$ Hz, $J_{\text{cisz}} = 10,6$ Hz, a másik terminális metilén proton), 6,19 (1H, dd, $J_{\text{cisz}} = 10,6$ Hz, $J_{\text{transz}} = 17,4$ Hz, metilén proton), 7,07-7,32 (4H, m, arom.), 7,40 (1H, d, $^4J = 1,3$ Hz, im-5(4)), 8,83 (1H, d, $^4J = 1,3$ Hz, im-2).

5. példa

4(5)-(2,3-Dihidro-2-etil-1H-indén-2-il)-imidazol

1,0 g 4(5)-(2,3-dihidro-2-vinil-1H-indén-2-il)-imidazolt 10% Pd/C katalizátorral 10 ml etanolban hidrogénezünk. A hidrogén felvétel befejeződése után a reakcióelegyet szűrjük. A terméket bepárlással izoláljuk.

6. példa

a) Etil-2,3-dihidro-2-vinil-1H-indén-2-karboxilát

0,31 g tetrabutyl-ammónium-bromidot 9 ml 48 tömeg%-os nátrium-hidroxid oldattal elegyítünk, majd 5,0 g α,α' -dibróm-*o*-xilol 15 ml toluolban felvett elegyét adagoljuk hozzá. A reakcióelegyet kevertetjük, majd 2,16 g etil-3-butenóát 15 ml toluolban felvett elegyét csepegtetjük hozzá szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet az adagolás befejezése után lassan 60 °C hőmérsékletre melegítjük, majd 3,5 órán keresztül ezen a hőmérsékleten kevertetjük. Ezután hűtjük, a toluolos fázist elválasztjuk, vízzel mossuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. MS: 216 (17, M⁺), 143 (100), 142 (62), 141 (42), 128 (50), 115 (38).

b) 2,3-Dihidro-2-vinil-1H-indén-2-karbonsav

7,99 g nátrium-hidroxidot 80 ml vízben oldunk és 7,99 g etil-2,3-dihidro-2-vinil-1H-indén-2-karboxilát 110 ml etanolban felvett oldatához csepegtetjük. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 3 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Az etanol feleslegét lepároljuk, a maradékot vízzel elegyítjük és az elegyet éterrel mossuk. A vizes oldatot koncentrált sósavval savanyítjuk, a terméket metilén-kloriddal extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Így hidroklorid só formájában kapjuk a terméket.

^1H -NMR (80 MHz, CDCl_3) δ = 3,10 és 3,56 (4H, AB q, J = 15,8 Hz, az indángyűrű metilén protonja H-1 és H-3), 5,04-5,27 (2H, m, terminális metilén protonok), 6,12 (1H, dd, $J_{\text{cisz}} = 10,6$

Hz, $J_{\text{trans}} = 17,3$ Hz, metin proton), 6,9-7,4 (4H, m, arom.), 9,96 (1H, széles s, -COOH) ppm.

c) 2,3-Dihidro-2-vinil-1H-indén-2-karbonsav-klorid 5

5,09 g 2,3-dihidro-2-vinil-1H-indén-2-karbonsavat és 25 ml tionil-kloridot 10 órán keresztül visszafolytatás közben forralunk. A tionil-klorid feleslegét csökkentett nyomáson kidesztilláljuk, a nyerstermékét további reakcióhoz közvetlenül felhasználjuk.

d) 1-(2,3-Dihidro-2-vinil-1H-indén-2-il)-etanon 15

2,3-dihidro-2-vinil-1H-indén-2-karbonsav-kloridot etoxi-magnézium-malonsav-etilészterrel reagáltatunk dibutil 1-éter jelenlétében, majd kénsavval kezeljük [Reynolds, G.A. és Hauser, C.B.: Org. Synth. 30, 70 (1957)].

e) 2-Bróm-1-(2,3-dihidro-2-vinil-1H-indén-2-il)-etanon és 4(5)-(2,3-dihidro-2-vinil-1H-indén-2-il)-imidazol. A α -cím szerinti vegyületeket a 4. példa b és c pontjában leírt módon állítjuk elő.

7. példa

4(5)-(2,3-Dihidro-1-etilidén-2-metil-1H-indén-2-il)-imidazol 35

0,07 mól etil-magnézium-bromidot 15 ml száraz tetrahidrofuránban veszünk fel, majd 40 °C hőmérsékleten 3,0 g 2-(1H-imidazol-4(5)-il)-2-metil-1-indanon 20 ml tetrahidrofuránhoz felvett oldatához adagoljuk. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 2 órán keresztül 40 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd hűtjük és savas vízre öntjük. A tetrahidrofuránt lepároljuk, a maradékot sósavval elegyítjük és az elegyet 70 °C hőmérsékleten kevertetés közben vízmentesítjük. Ezután hűtjük és meglúgosítjuk. A terméket metilén-kloriddal extraháljuk. Az oldhatatlan csapadékot (a termék egy része) kiszűrjük, a metilén-kloridot bepároljuk, a nyerstermékét metilén-kloridban oldva elválasztjuk a csapadéktól. Kitermelés: 2,1 g. Olvadáspont: 194-202 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3 és kevés MeOH- d_4) $\delta = 1,54$ (3H, s, CH_3), 2,01 (3H, d, $J = 7,4$ Hz, = CHCH_3), 3,00 és 3,37 (4H, AB q, $J = 16,2$ Hz, CH_2), 5,46 (1H, q, $J = 7,4$ Hz, = CHCH_3), 6,81 [1H, d, $^4J = 1,0$ Hz, im-5(4)], 7,15-7,70 (4H, m, arom.), 7,46 (1H, d, $^4J = 1,0$ Hz, im-2) ppm.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű 4(5)-szubsztituált imidazol-származékok, a képletben

R_1 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport, 2-4 szénatomos alkenilcsoport vagy 1-4 szénatomos hidroxi-alkilcsoport, R_2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilidén-csoport, valamint nem toxikus savadéció sói előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) az R_2 helyén alkilcsoportot vagy alkilidén-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításához (II) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport, alkil-magnézium-halogeniddel (III) általános képletű 4(5)-(1,2-dialkil-2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-indén-2-il)-imidazollá alakítunk, a képletben R_1 és R_2 jelentése a fenti, amelyet dehidratálással (IV) általános képletű 4(5)-(2-alkil-1-alkenil-1H-indén-2-il)-imidazollá alakítunk, a képletben R_1 jelentése a fenti, R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport, amelyet kívánt esetben R_2 helyén alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté hidrogénezünk,

b) az R_2 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításához (IX') általános képletű észtert $R_5\text{MgHal}$ általános képletű alkil-magnézium-halogeniddel, a képletben R_5 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, (XIII) általános képletű vegyületté alakítunk, a képletben R_5 jelentése a fenti, amelyet (XIV) általános képletű vegyületté dehidratálunk, a képletben R_5 jelentése a fenti, R_6 jelentése hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport, amelyet kívánt esetben R_1 helyén alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté hidrogénezünk,

c) az R_2 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításához (XIX) általános képletű ketont, a képletben R_5 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, nátrium-borohidriddel (XII) általános képletű vegyületté redukálunk, a képletben R_5 jelentése a fenti, amelyet kívánt esetben R_1 helyén alkenilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté dehidratálunk, ame-

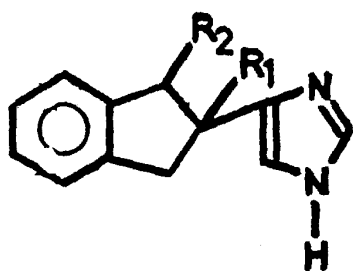
- lyet kívánt esetben R₁ helyén alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté hidrogénezünk,
- d) az R₂ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításához 5
- d) (XXV') általános képletű észtert, a képletben 10.
- R' jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- R'' jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, megfelelő savvá hidrolizálunk, azt megfelelő savkloriddá alakítjuk, azt etoxi-magnézium-malonsav-etilészterrel reagáltatjuk és ezután (XXII) általános képletű ketonná dekarboxilezzük, a képletben 15
- R' jelentése a fenti, azt (XXIII) általános képletű vegyületté bromozzuk, a képletben 20
- R' jelentése a fenti, azt formamiddal (Ia) általános képletű vegyületté alakítjuk, a képletben 25
- R' jelentése a fenti, amelyet kívánt esetben R₁ helyén alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté hidrogénezünk, és bármely fenti módon kapott (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben savaddíciós sóvá alakítjuk. (Elsőbbsége: 1987.02.04.) 30
2. Eljárás (I) általános képletű 4(5)-szubsztituált imidazol-származékok, a képletben
- R₁ jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport, 2-4 szénatomos alkenilcsoport vagy 1-4 szénatomos hidroxil-alkilcsoport, 35
- R₂ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilindencsoport, 40
- valamint nem toxikus savaddíciós sói előállítására, azzal jellemezve, hogy
- a) az R₂ helyén alkilcsoportot vagy alkilindencsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításához (II) általános képletű vegyületek, a képletben 45
- R₁ jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport, alkil-magnézium-halogeniddal (III) általános képletű 4(5)-(1,2-dialkil-2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-indén-2-il)-imidazollá alakítunk, a képletben 50
- R₁ és R₂ jelentése a fenti, amelyet dehidratálással (IV) általános képletű 4(5)-(2-alkil-1-alkenil-1H-indén-2-il)-imidazollá alakítunk, a képletben 55
- R₁ jelentése a fenti,
- R₂ jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport, amelyet kívánt esetben R₂ helyén alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté hidrogénezünk, 60
- b) az R₂ helyén hidrogénatomot tartalmazó

- (I) általános képletű vegyületek előállításához (IX') általános képletű észtert R₅MgHal általános képletű alkil-magnézium-halogeniddal, a képletben 5
- R₅ jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport,
- (XIII) általános képletű vegyületté alakítunk, a képletben
- R₅ jelentése a fenti,
- amelyet (XIV) általános képletű vegyületté dehidratálunk, a képletben
- R₅ jelentése a fenti,
- R₆ jelentése hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport, amelyet kívánt esetben R₁ helyén alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté hidrogénezünk,
- c) az R₂ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításához (XIX) általános képletű ketont, a képletben 20
- R₅ jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport,
- nátrium-borohidriddel (XII) általános képletű vegyületté redukálunk, a képletben 25
- R₅ jelentése a fenti,
- amelyet kívánt esetben R₁ helyén alkenilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté dehidratálunk, amelyet kívánt esetben R₁ helyén alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté hidrogénezünk, és bármely fenti módon kapott (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben savaddíciós sóvá alakítjuk. (Elsőbbsége: 1986. 05. 15.) 30
3. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű 4(5)-szubsztituált imidazol-származékot vagy annak gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóját, a képletben R₁ és R₂ jelentése az 1. igénypontban megadott, gyógyszerészeti hordozóanyaggal és adott esetben gyógyászatilag alkalmazható segédanyaggal keverünk össze és a keveréket adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1987. 02. 04.) 40
4. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 2. igénypont szerint előállított (I) általános képletű 4(5)-szubsztituált imidazol-származékot vagy annak gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóját, a képletben R₁ és R₂ jelentése a 2. igénypontban megadott, gyógyszerészeti hordozóanyaggal és adott esetben gyógyászatilag alkalmazható segédanyaggal keverünk össze és a keveréket adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1986. 05. 15.) 50

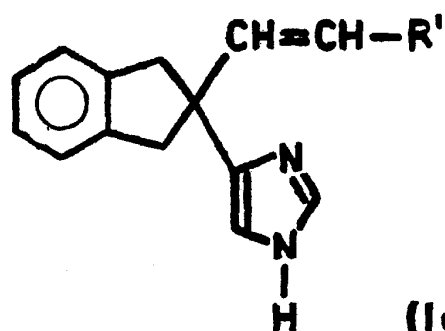
3 lap rajz

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

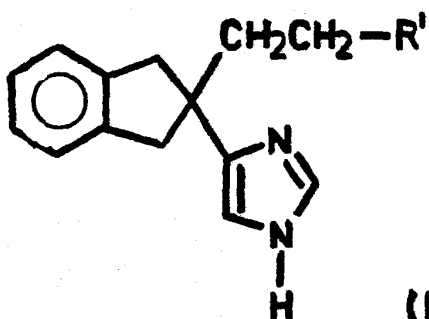
90.2040.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató



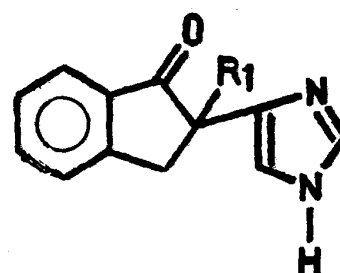
(I)



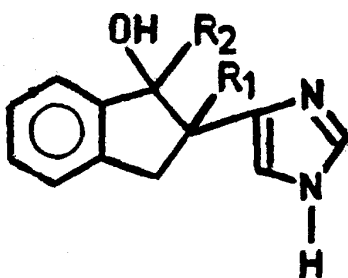
(Ia)



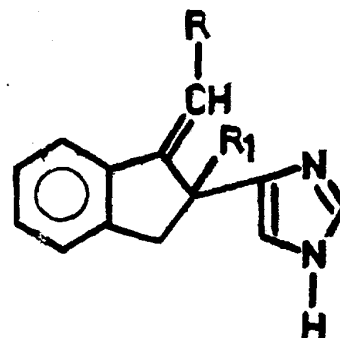
(Ib)



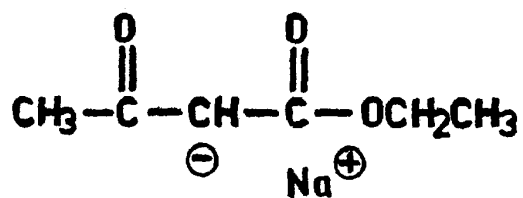
(II)



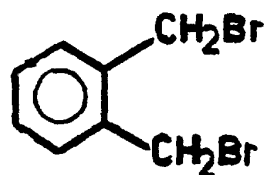
(III)



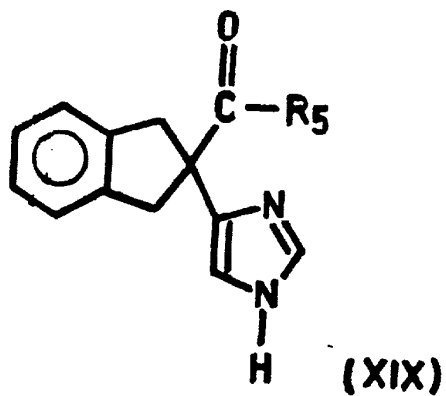
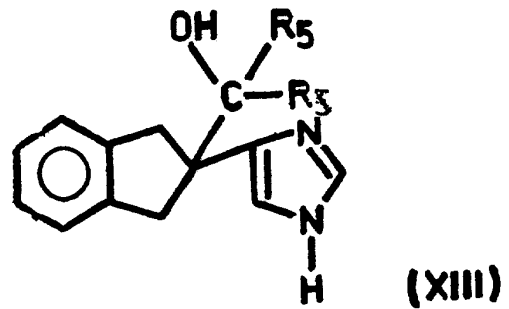
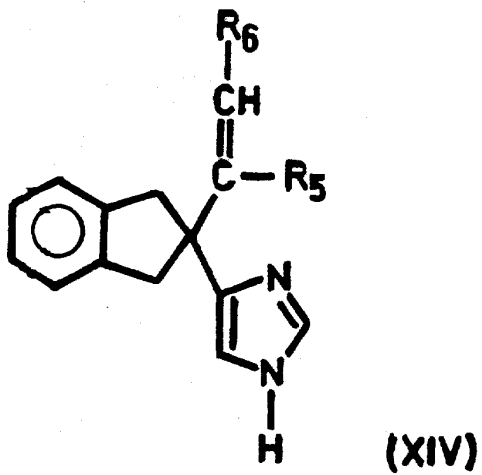
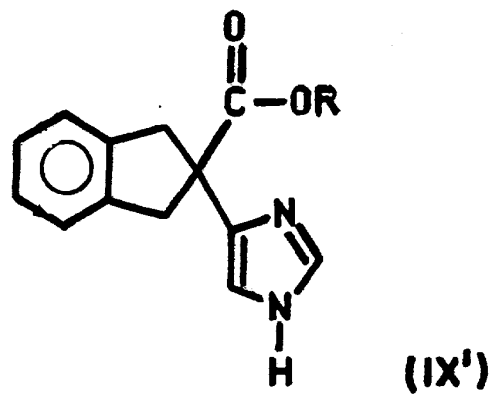
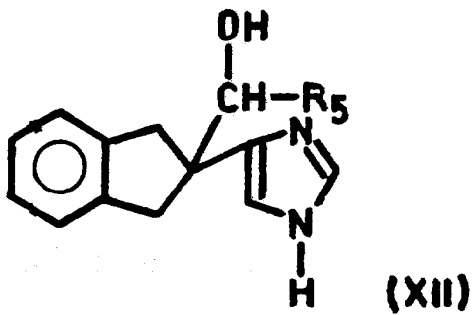
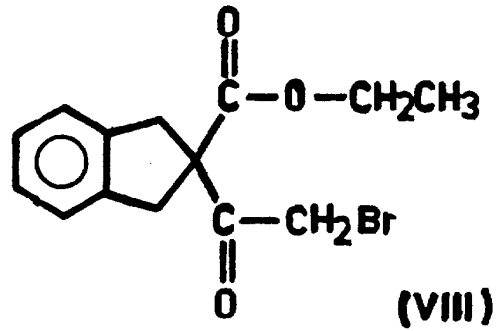
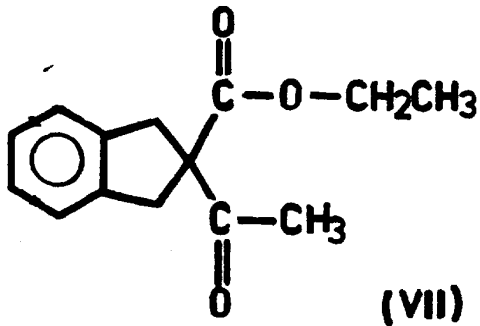
(IV)



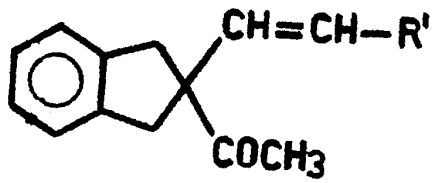
(V)



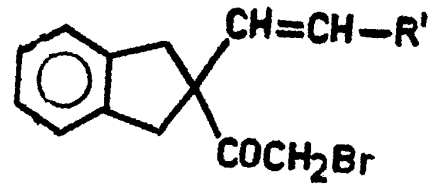
(VI)



197314
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 233/58
A 61 K 31/415

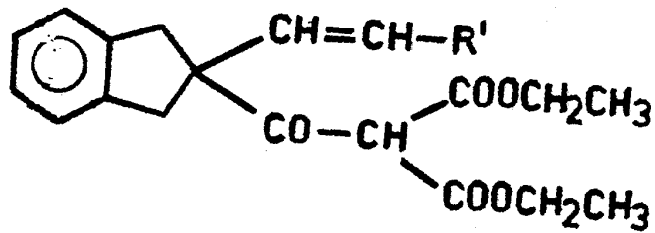


(XXII)

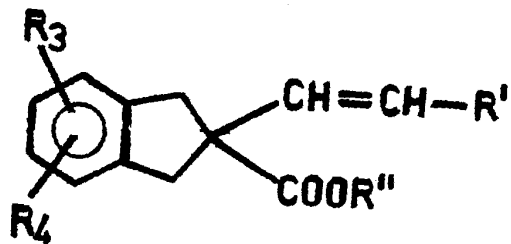


(XXIII)

Farnos-Yhtymä OY



(XXVI)



(XXV')