



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5404/85

(22) Indleveringsdag: 22 nov 1985

(41) Alm. tilgængelig: 24 maj 1986

(44) Fremlagt: 07 sep 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 23 nov 1984 GB 8429578

(51) Int.Cl.5

C 07 D 233/58

C 07 D 233/64

C 07 D 405/04

//C 07 D 405/04,

C 07 D 233:00,

C 07 D 307:00)

(71) Ansøger: *Orion-yhtymäe Oy; Orionintie 1; PL 65; SF-02101 Espoo, FI

(72) Opfinder: Arto Johannes *Karjalainen; FI, Raimo Einari *Virtanen; FI, Arja Leena *Karjalainen; FI, Kauko Oiva Antero *Kurkela; FI

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Substituerede imidazolderivater og fremgangsmåder til fremstilling deraf

(56) Fremdragne publikationer

EP off.g.skrift nr. 125937

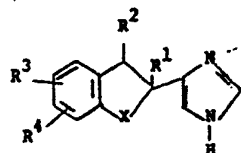
Andre publikationer: J. Med Chem. 1984, 27(5), 570-576

(57) Sammendrag:

5404-85

Substituerede imidazolderivater samt fremgangsmåde til fremstilling deraf og forbindelsernes anvendelse

Imidazolforbindelser med formlen



I

hvor X er $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ eller $-\text{O}-$, R^1 er H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, OCH_3 eller OCH_2CH_3 , R^2 er H, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 eller OH, R^3 er H, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 eller Hal og R^4 er H, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 eller Hal, og deres ugiftige syreadditionssalte udviser værdifuld farmakologisk aktivitet og er især nyttige som selektive α_2 -receptorantagonister. Forbindelser kan fremstilles ved forskellige fremgangsmåder.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 4(5)-substituerede imidazolderivater eller ugiftige syre-additionssalte deraf samt fremgangsmåder til fremstilling deraf.

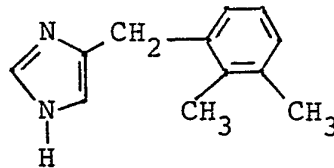
5 Imidazolderivaterne ifølge opfindelsen er nye, kraftigt virkende selektive α_2 -receptorantagonister med den i krav 1 almene formel I, hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og X har de sammesteds angivne betydninger.

10 Forbindelserne med formel I danner syreadditionssalte både med organiske og uorganiske syrer. De kan således danne mange farmaceutisk nyttige syreadditionssalte som fx klorider, bromider, sulfater, nitrater, fosfater, sulfonater, formiater, tartrater, maleater, citrater, benzoater, salicylater og askorbater.

15 Adrenerge receptorer er fysiologisk aktive bindingssteder som er specifikke for noradrenalin og adrenalin og befinder sig på overfladen af cellemembranen. Adrenoceptorer i det sympatiske nervesystem er klassificeret i to forskellige undertyper, α - og β -receptorer som begge yderligere
20 kan inddeles i to undergrupper, nemlig α_1 og α_2 samt β_1 og β_2 . Blandt disse receptortyper er β_1 , β_2 og α_1 hovedsagelig lokaliseret postsynaptisk på overfladen af fx glatte muskler og formidler således kontraktion eller relaxation af glatte muskler, mens α_2 -receptorer hovedsagelig
25 befinder sig præsynaptisk på enderne af noradrenerge nerver. Hvis α_2 -receptorer stimuleres af noradrenalin under fysiologiske betingelser blokeres noradrenalin-frigivelse, dvs. at dette er et negativt feed-back fænomen.

30 Bortset fra noradrenalin kan dette negative feed-back fænomen induceres af visse syntetiske α_2 -agonister som detomidin (forbindelse A) og nogle af dets nære derivater. De primære farmakodynamiske virkninger af detomidin, fx sedation, har også vist sig at skyldes forbindelsens evne til at stimulere α_2 -receptorer (Virtanen et al.,
35 Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, suppl. 1983, side 308).

Det har således vist sig, at forbindelser med den almene formel I har værdifulde egenskaber som antagonist til sedativer og analgetika som bruges i veterinærmedicinen. Sådanne veterinærmediciner er fx detomidin (forbindelse A) og nære derivater deraf.



Forbindelse A
(detomidin)

Forbindelse A er angivet fx i europæisk patentansøgning nr. 24829.

Detomidin bruges i veterinærmedicinen, navnlig ved behandling af heste og kvæg (farmakologisk tvang) hvorved dyret sederes før undersøgelse, behandling og vanskelige medicinske operationer. Selv et lille kirurgisk indgreb kan ikke udføres uden anvendelse af et sedativt middel.

Når den behandling som udføres under detomidinets indvirkning er afsluttet, er det af praktiske grunde ønskeligt at afbryde virkningen og holde den nede ved hjælp af en specifik antagonist eller antidot. Dyret kan derefter straks transporteres bort fra operationsstedet, hvorved man undgår behovet for kostbare opvågningsrum. Dyrets evne til at kontrollere sine bevægelser og koordinering efter opvågningen forbedres.

Når dyr behandles i kolde omgivelser er dette absolut nødvendigt fordi dyret ellers vil blive ved at ligge stille i for lang tid. På grund af opvågningsmidlet kan fodringen af kvæg begynde hurtigere end ellers. En afbrydelse af fodringen fremkalder forstyrrelser i produktionen.

Anvendelse af et opvågningsmiddel i forbindelse med brug af detomidin sparer tid for dyrlægen såvel som for dyrets ejer. Antidotet muliggør anvendelse af højere doser detomidin end ellers, hvilket bevirker en kraftigere anal-

getisk virkning. Sikkerheden af behandlingen af store dyr forøges herved. Uden noget opvågningsmiddel kan detomidin ikke bruges i visse tilfælde eftersom det ofte ikke er muligt at vente indtil dyret er kommet sig af indvirkningen af detomidin.

5 Det kan også forudses at en selektiv α_2 -antagonist kan være nyttig ved nogle sygdomme som antages at stå i forbindelse med mangel på noradrenalin til rådighed i de postsynaptiske adrenoceptorer i det centrale og/eller perifer

10 navesystem. Sådanne sygdomme er bl.a. endogen depression og astma.

Glukosestofskiftet og lipidstofskiftet reguleres af en inhiberende mekanisme som involverer α_2 -receptorer. α_2 -antagonister kan således være væsentlige til behandling af stofskiftesygdomme som diabetes og fedme.

15 Præsynaptiske α_2 -receptorer tager også del i blodpladeaggregering. Det er påvist at α_2 -agonister aktiverer og antagonist inhiberer blodpladeaggregering hos mennesker (Grant & Schutter, Nature 1979, 277, 659). α_2 -Antagonister kan således være klinisk nyttige ved patogene til-

20 stande som indebærer forøget aggregering, fx migræne. De akutte virkninger af ergotamin, en klassisk forbindelse mod migræne, antages at skyldes dets α_1 -agonist-virkning. Således kan forbindelser der både har α_2 -receptorers antagonist-virkninger og postsynaptiske β_1 -receptorers agonist-

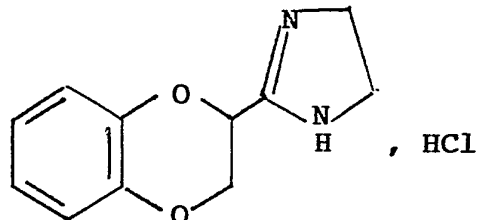
25 virkninger er store fordele ved akut og forebyggende behandling af migræne.

30

35

Fra J. Med. Chem. 1984, 27, 570-576, kendes der α -adrenoceptor-antagonister som er 2-substituerede imidazoliner, fx en selektiv α_2 -antagonist betegnet idazoxan, der har formelen

5



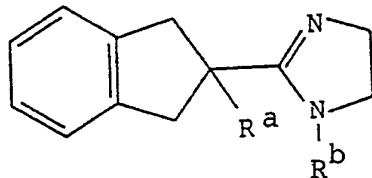
B

10

Den pågældende afhandling beskæftiger sig iøvrigt med virkningen af ændringer af 1,4-benzodioxan-ringsystemet (bl.a. til at være fem- eller syv-leddet).

Fra EP-offentliggørelsesskrift nr. 125.937 kendes der imidazolforbindelser der er substitueret i stilling 2 med en indenylgruppe og har den almene formel

20



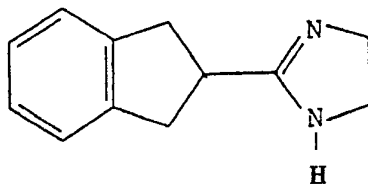
C

hvor R^a kan være fx hydrogen eller alkyl og R^b er hydrogen eller metyl. Det kan oplyses i skriftet at forbindelserne har en stærk og selektiv virkning in vitro som antagonister til α -receptorer.

Der er således væsentlige strukturforskelle mellem de fra de to publikationer kendte forbindelser og forbindelserne ifølge opfindelsen. Førstnævnte er 2-substituerede imidazoliner, ud fra hvis egenskaber det ikke er tilladeligt at drage slutninger om virkningerne af de 4-substituerede imidazoler ifølge opfindelsen. Det er for det første betydningsfuldt for imidazolderivater af de her omhandlede grundtyper om de er 2- eller 4-substituerede: således udviser forbindelse I i omstående oversigt over særligt værdifulde α_2 -antagonister udmærket α_2 -receptorantagonisme mens den tilsva-

rende 2-substituerede forbindelse med formlen

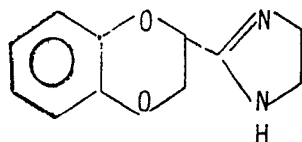
5



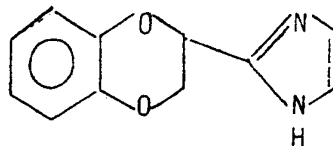
er ineffektiv.

10 I det hele er imidazoliner og imidazoler kemisk væsensforskellige strukturer. Imidazol er en aromatisk, plan struktur, mens imidazolin er en ikke-aromatisk heterocyklisk forbindelse hvis stereokemiske egenskaber afviger væsentligt fra imidazols også i andre henseender end de elektroniske
15 effekter. Imidazol- og imidazolinderivater udviser ikke ens α_2 -antagonistisk aktivitet. Det kan ses af følgende sammenligning:

20

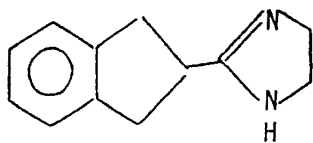


(idazoxan)
effektiv

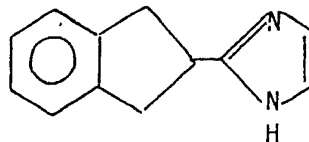


ineffektiv

25



nogen effekt



ineffektiv

30

Forbindelsen fra EP-patentet er også afprøvet ved de senere i beskrivelsen angivne metoder og der blev opnået følgende resultater:

35

	pA ₂
	—
α ₁ -antagonisme	6,5
α ₂ -antagonisme	7,2

5

Forbindelserne ifølge opfindelsen er således meget mere effektive, se omstændige tabel 1.

De bedste forbindelser ifølge Chapleo et al.'s ovennævnte afhandling i J. Med. Chem. 1984, 27, 570-576 er
 10 nr. 13 og 14 (s. 573) og har et 3-5 gange højere α₁/α₂ selektivitetsforhold end idazoxan. Forbindelse nr. XV ifølge opfindelsen (se omstændige tabel 1), i det følgende betegnet atipamezol (foreslået INN-navn) har 200 gange højere α₁/α₂-forhold end idazoxan og er dermed med sikkerhed bedre end
 15 Chapleos forbindelser nr. 13 og 14.

Sammenligningen mellem atipamezol og idazoxan er foretaget ved følgende teknik:

Der anvendtes Sprague-Dawley-rotter med en vægt på 150-250 g. De isolerede vas deferens-præparater blev monteret under en spænding på 0,5 g i 10 ml store organblade indeholdende en modificeret Krabs-opløsning med følgende sammensætning udtrykt i mM: NaCl 118, KCl 4,7, MgCl₂ 1,2, CaCl₂ 2,5, KH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 25,0 og glukose 11,0. Når der brugtes den prostaticke del af vas deferens indeholdt opløsningen
 25 ikke MgCl₂, men indeholdt 1 μm propranolol og 20 nM desipramin for at blokere henholdsvis β-adrenoceptorer og neuronal optagelse. Opløsningen med pH 7,4 holdtes på 37°C og ækvilibreredes end 5% Co₂ i O₂. Isometrisk muskelkontraktion blev målt med en Grass FT.03 kraftforskydningstransducer
 30 forbundet med en Grass 7D Polygraph.

De præsynaptiske alfa-2 adrenoceptorblokerings effekter blev undersøgt i feltstimuleret prostatick del af vas deferens (se Michel & Whiting 1981). Der sattes medetomidin eller clonidin til vævsbadet efter at rykningsreaktionen på
 35 elektrisk stimulering (2 ms, 0,2 Hz, 70V) var blevet konstant. Der anvendtes et kumulativt doseringsprogram med 0,5 og 10 trin (intervaller på 2 minutter mellem tilsætninger-

ne). Den inhiberende virkning af hver af koncentrationerne af α -2 agonisterne på rykningsreaktionerne blev udtrykt som procentuel ændring. Atipamezol og idazoxan blev tilsat 5 minutter for regenerering af en dosisresponskurve for α -2 agonisterne. Agonist-dosisforholdene blev bestemt ud fra de koncentrationer der bevirkede 50% inhibering af rykningsreaktionerne i nærværelse eller fravær af en antagonist. pH_2 -værdier og hældninger blev derefter beregnet som beskrevet af Arunlakshana & Schild (1959), Br. J. Pharmac. 14, 48-58.

10 α -1 adrenoceptor-blokeringsvirkninger blev undersøgt i de epididymale dele af rottens vas deferens mod fenylefrin (Michel & Whiting 1981, Br. J. Pharmac. 74, 256 P). Efter at der var opnået to successive og sammenlignelige dosis-responskurver til fenylefrin blev der tilsat atipamezol eller 15 referensforbindelser til badet 5 minutter før retablering af fenylefrin-dosisresponskurven. Parametrene for lægemidlet blev som beskrevet ovenfor.

Resultaterne fremgår af nedenstående tabel:

20 Alfa-1 og alfa-2 blokeringsvirkninger af atipamezol og idazoxan i transversalt todelt præparat af rottens vas deferens. Middelværdier \pm S.E.M. fra mindst fire forsøg.

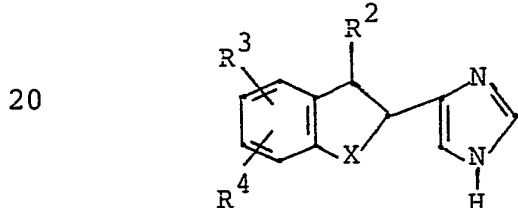
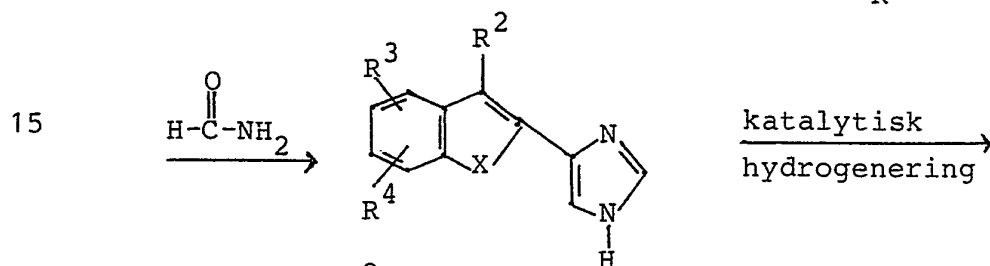
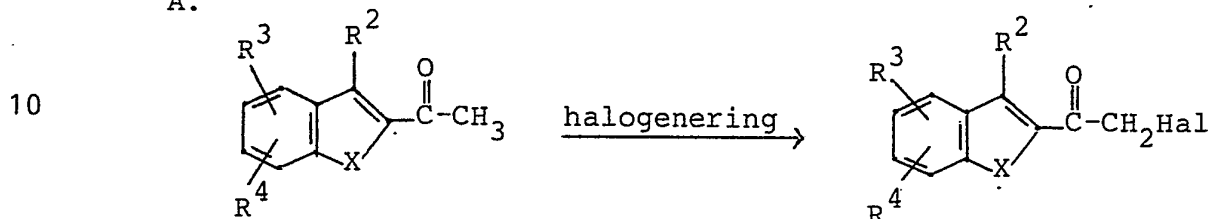
25	Prostatisk del(α)		Epididymal del(α)	α -2/ α -1	
Antagonist	pA_2 mod		pA_2 mod	forhold 1)	
	medetomidin	clonidin	fenylefrin		
30	Atipamezol	8,7 \pm 0,2	8,6 \pm 0,1	5,0 \pm 0,1	5012
	Idazoxan	7,7 \pm 0,1	7,6 \pm 0,3	6,3 \pm 0,2	25

35 1) antilog (pA_2 mod medetomidin - pA_2 mod fenylefrin)

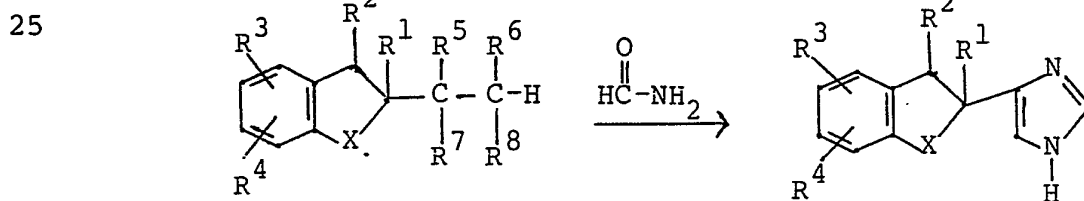
Opfindelsen angår endvidere fremgangsmåder til fremstilling af forbindelser med formel I, hvilke fremgangsmåder er ejendommelige ved det i krav 6-10's kendetegnende dele angivne.

5 Forbindelserne med formel I kan fremstilles i henhold til følgende processer:

A.



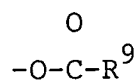
B.



30

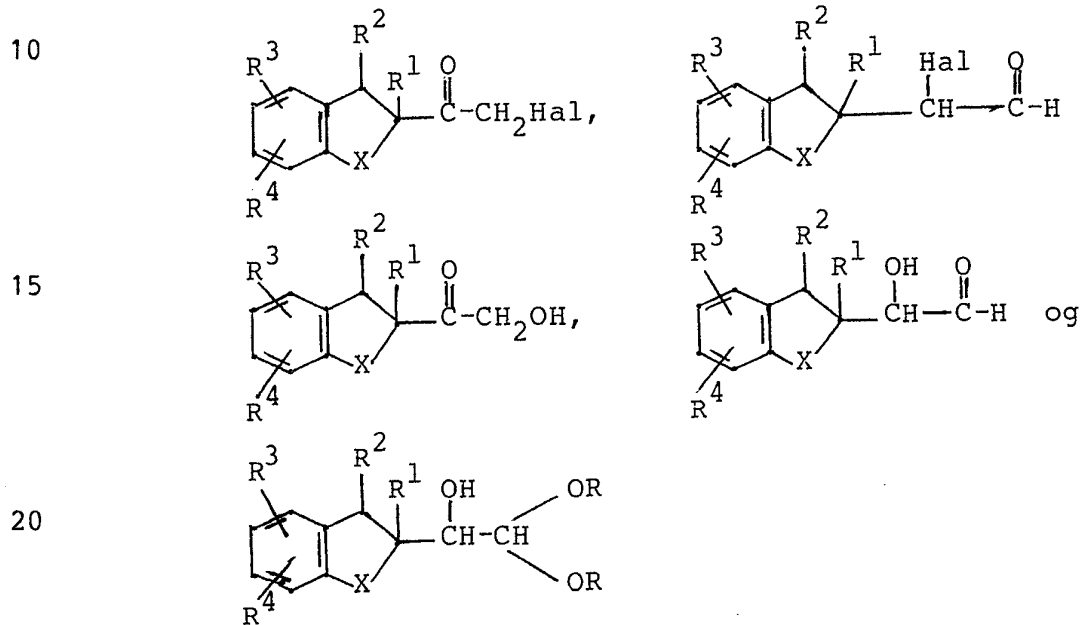
hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og X har de i krav 1 angivne betydninger og Hal betyder Cl eller Br, og R^5 , R^6 , R^7 og R^8 kan være udvalgt blandt følgende atomer og atomgrupper: hydrogen, hydroxy, haløgen, amino, -O-alkyl med 1-7 kulfstofatomer eller

35

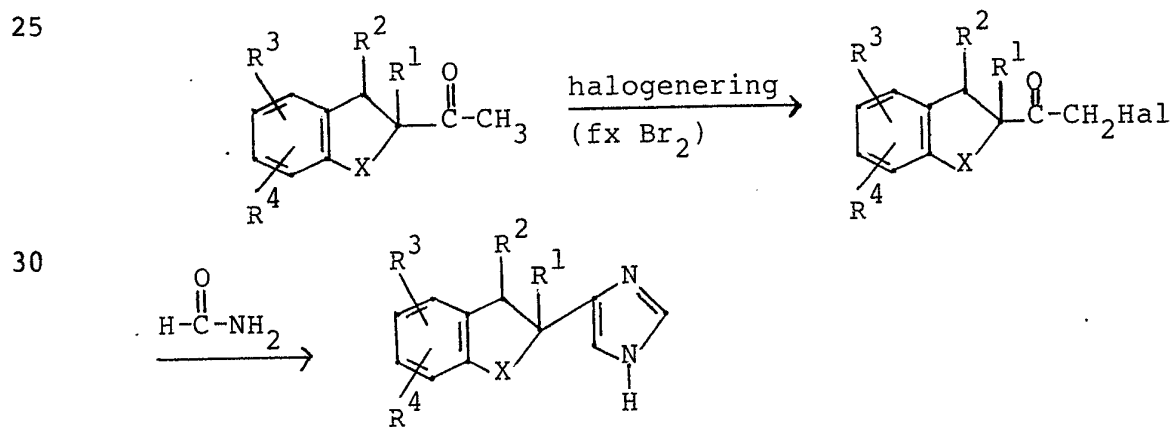


(hvor R^9 er en alkylgruppe med 1-7 kulstofatomer eller en arylgruppe med 6-10 kulstofatomer), og hvor R^5 og R^7 kan være forenet til en ketogruppe, eller R^6 og R^8 kan være forenet til dannelse af en ketogruppe.

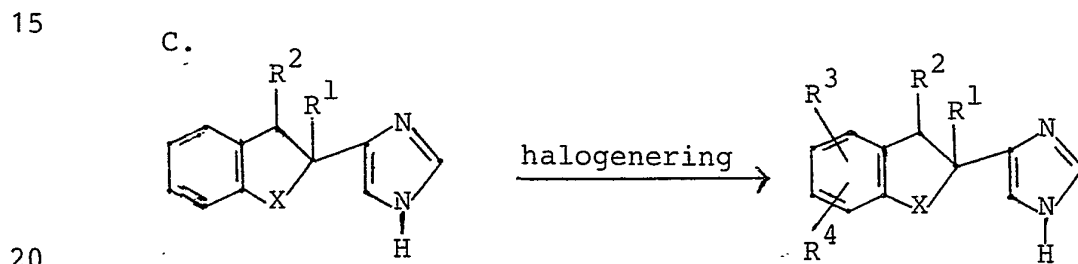
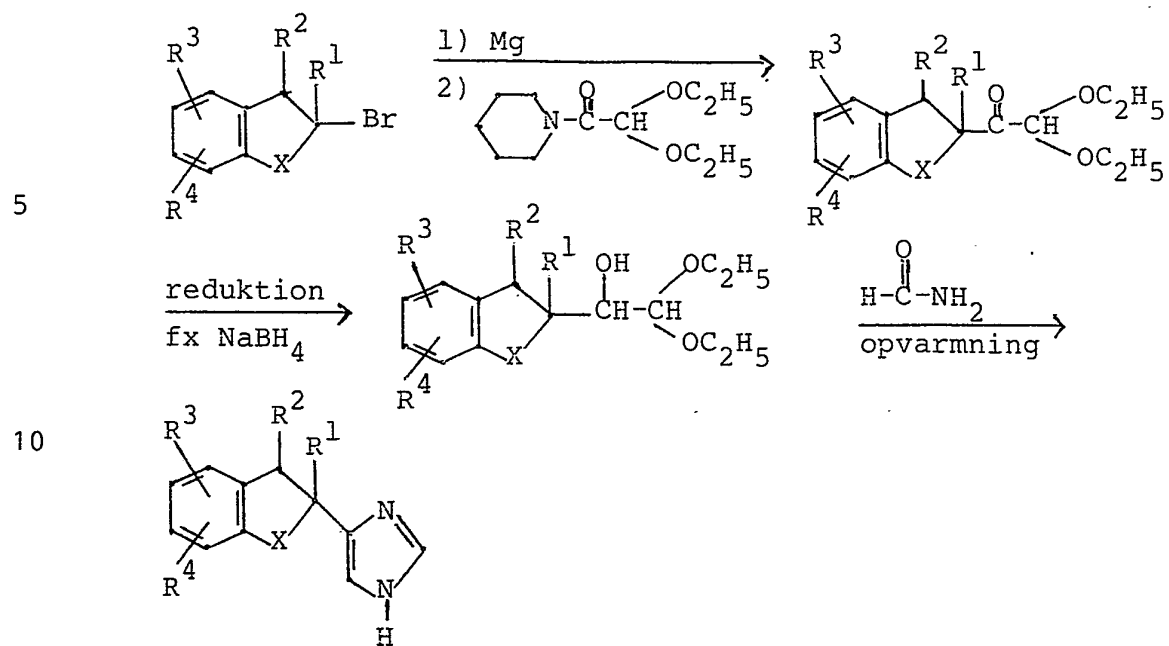
I proces B kan fx følgende forbindelser bruges som udgangsmaterialer:



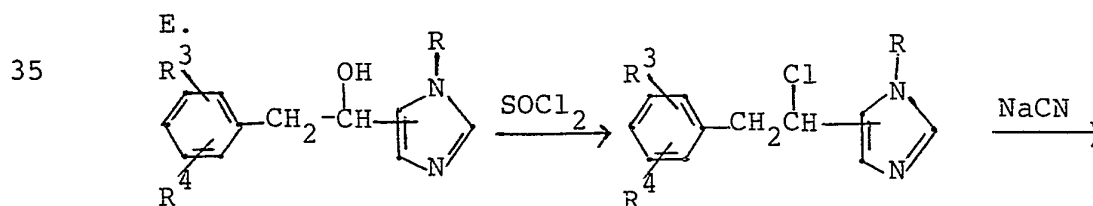
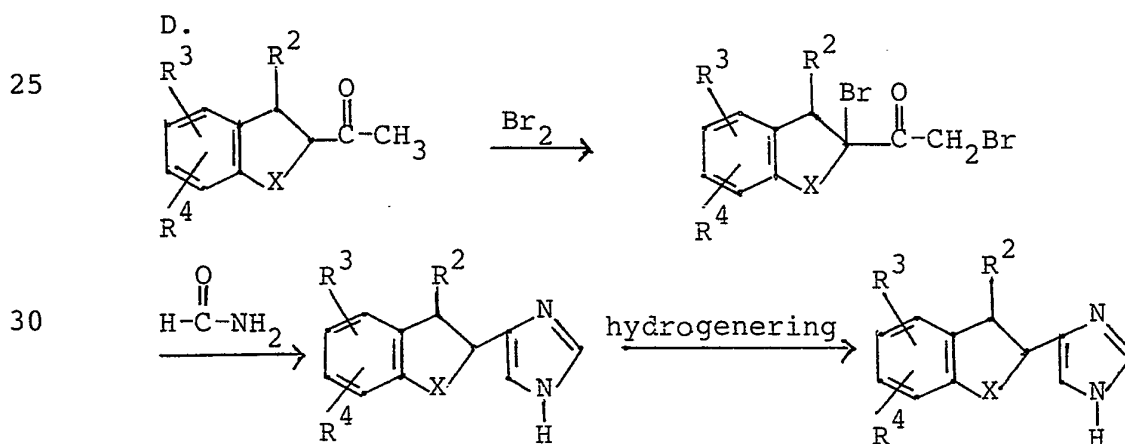
En særlig hensigtsmæssig måde til gennemførelse af proces B er følgende (B1):

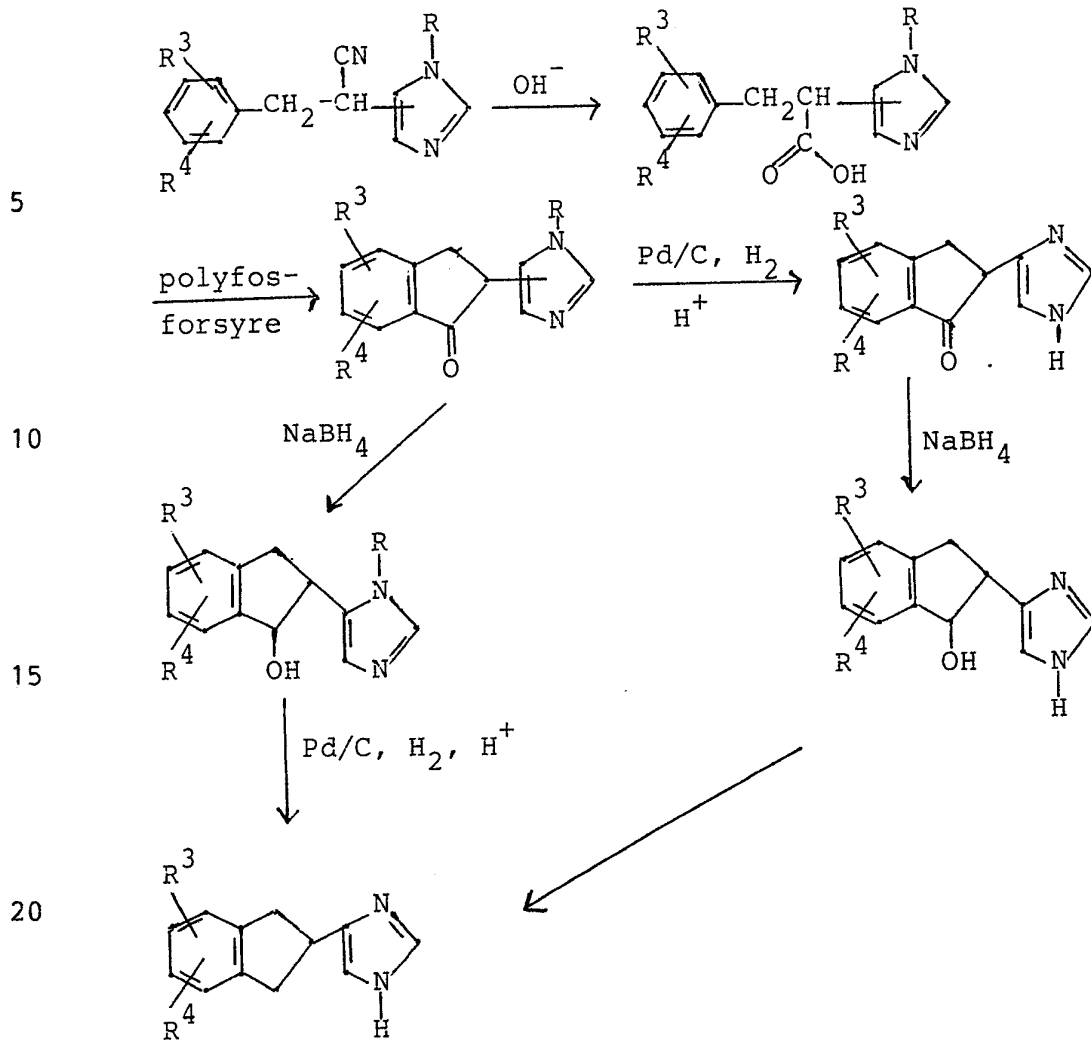


En anden fordelagtig variant af proces B er B2:



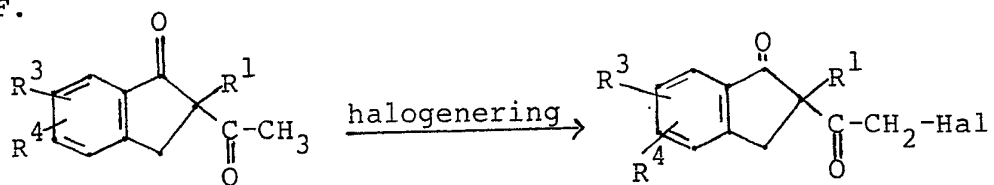
hvor R^3 er et halogenatom og R^4 hydrogen, eller både R^3 og R^4 er halogenatomer.

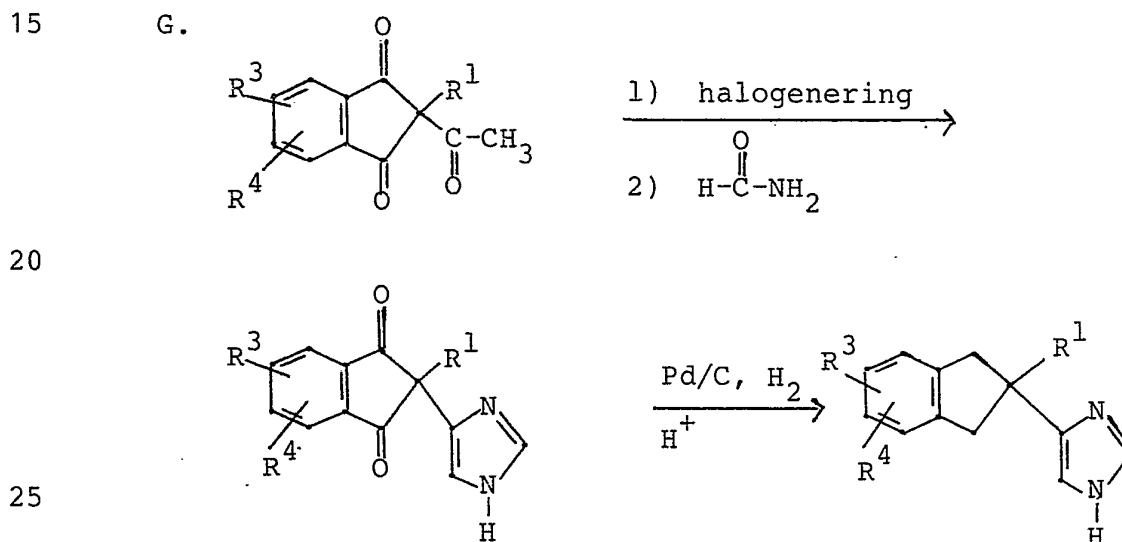
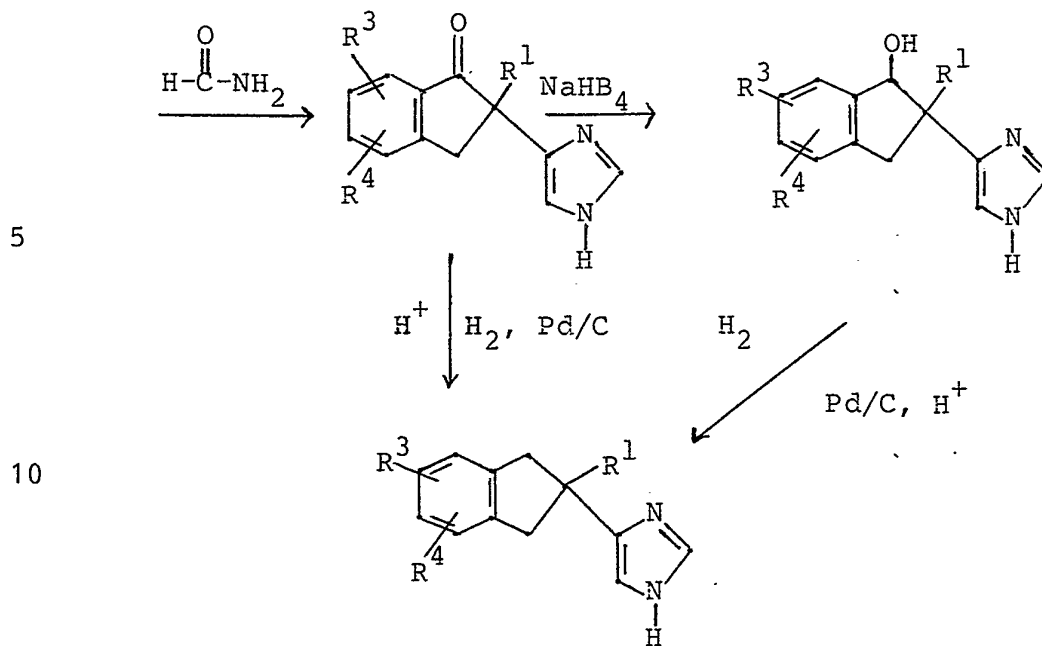




25 hvor R er en benzylgruppe.

25 F.





I proces A kan halogeneringstrinnet udføres ved om-
sætning med fx brom i metylenklorid eller diætylæter ved
omrøring ved ca. 10°C.

I andet trin opvarmes det halogenerede produkt og
formamid ved 130-200°C i 3-8 timer.

Den katalytiske hydrogenering udføres i en sur vand/
ætanol-blanding ved ca. 70°C og normalt eller forhøjet tryk,
fx under anvendelse af Pd/C som katalysator.

I proces B1 udføres første og andet trin på samme
måde som tilsvarende trin i proces A.

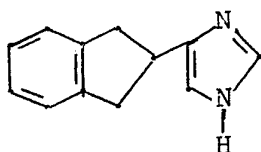
Grignard-reaktionen i proces B2 udføres fx i tetra-
hydrofuran eller diætylæter ved stuetemperatur.

Reduktionstrinnet udføres med fx natriumborhydrid i ætanol ved stuetemperatur. Reaktionen med formamid udføres som i proces A og B1, nemlig ved opvarmning til 130-200°C i 3-8 timer.

5 Proces C. Halogeneringen udføres fx med brom i surt vand ved ca. 10°C.

Følgende forbindelser er særligt værdifulde som α_2 -antagonister:

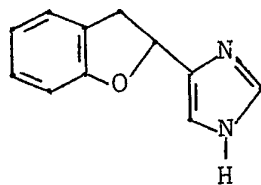
10



Forbindelse I

4(5)-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-imidazol

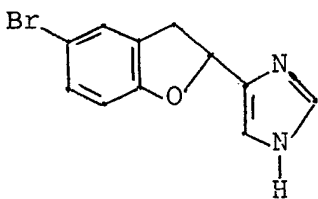
15



Forbindelse II

4(5)-(2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-imidazol

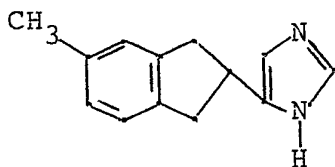
20



Forbindelse III

4(5)-(5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-imidazol

25

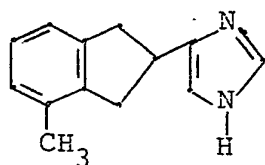


Forbindelse IV

4(5)-(2,3-dihydro-5-metyl-1H-inden-2-yl)-imidazol

30

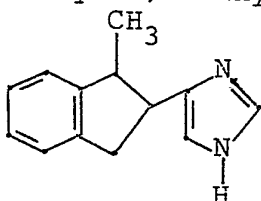
35



5

Forbindelse V

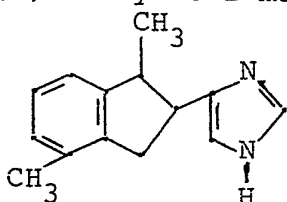
4(5)-(4-metyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-imidazol



10

Forbindelse VI

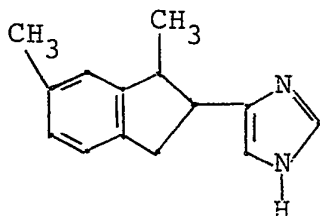
4(5)-(2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-2-yl)-imidazol



15

Forbindelse VII

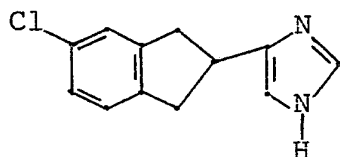
4(5)-(2,3-dihydro-1,4-dimetyl-1H-inden-2-yl)-imidazol



20

Forbindelse VIII

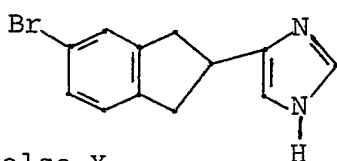
4(5)-(2,3-dihydro-1,6-dimetyl-1H-inden-2-yl)-imidazol



30

Forbindelse IX

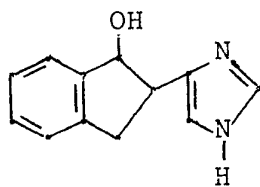
4(5)-(5-klor-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-imidazol, smp. 195-197°C



35

Forbindelse X

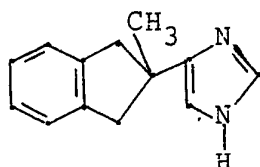
4(5)-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-imidazol, smp. 253-255°C



5

Forbindelse XI

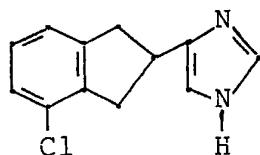
4(5)-(2,3-dihydro-1-hydroxy-1H-inden-2-yl)-imidazol



10

Forbindelse XII

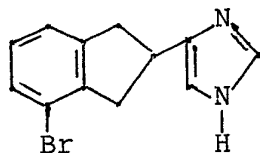
4(5)-(2,3-dihydro-2-metyl-1H-inden-2-yl)-imidazol



15

Forbindelse XIII

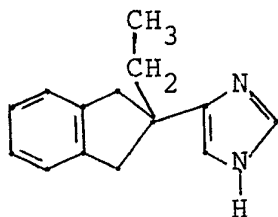
4(5)-(4-klor-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-imidazol



20

Forbindelse XIV

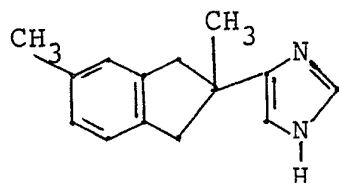
4(5)-(4-brom-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-imidazol



30

Forbindelse XV

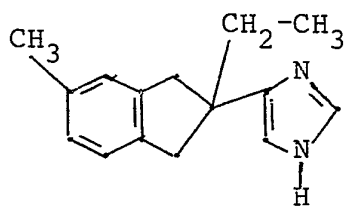
4(5)-(2,3-dihydro-2-ætyl-1H-inden-2-yl)-imidazol



35

Forbindelse XVI

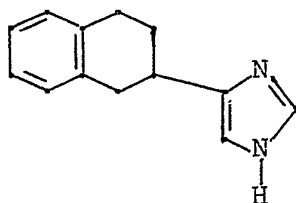
4(5)-(2,3-dihydro-2,5-dimetyl-1H-inden-2-yl)-imidazol



5

Forbindelse XVII

4(5)-(2,3-dihydro-2-ethyl-5-metyl-1H-inden-2-yl)-imidazol



10

Forbindelse XVIII

4(5)-(1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-imidazol

15

Den farmakologiske virkning af forbindelserne ifølge opfindelsen bestemtes på følgende måde:

1. α_2 -Antagonisme in vitro

20

α_2 -Antagonisme bestemtes ved hjælp af et isoleret, elektrisk stimuleret deferens-præparat fra mus (Marshall et al., Br. J. Pharmac. 62, 147, 151, 1978). I denne model blokerer α_2 -agonisten (detomidin) elektrisk stimulerede muskelkontraktioner og virkningen af α_2 -antagonisten ses ved indgift af den forud for agonisten og ved at bestemme dens pA_2 -værdi. Kendte α_2 -antagonister som yohimbin og rauwolscin brugtes som referencestoffer.

25

30

35

For også at opnå oplysning om antagonistens selektivitet mellem α_1 - og α_2 -receptorer bestemtes dens evne til at inhibere eller stimulere α_1 -receptorer ved hjælp af isoleret anococcygeus-muskel (fra rotte). Referencestoffet var i dette tilfælde fenylefrin en kendt α_1 -agonist, og prazosin, en kendt α_1 -antagonist. For at bestemme α -antagonisme blev muskelkontraktion induceret ved af fenylefrin og pA_2 -værdien af den undersøgte forbindelse bestemtes som beskrevet ovenfor. α_1 -Agonistvirkning angives som den pD_2 -værdi (den negative logaritme til den molære koncentration

af den forbindelse som fremkalder 50% af den maximale kontraktion). Eksempler på resultaterne er anført i nedenstående tabel 1.

5

Tabel 1

	α_2 -antagonisme ($\bar{p}A_2$, med detomidin) muse- vas deferens	α_1 -antagonisme ($\bar{p}A_2$, med fenylefrin) rotte-anococcygeus	α_1 -agonisme ($\bar{p}D_2$) rotte- anococcygeus	
10	Forb. I	8,8	-	6,5
	Forb. II	7,5	-	5,5
	Forb. III	6,2	-	4,5
	Forb. IV	7,7	-	6,5
	Forb. VI	8,7	-	6,5
15	Forb. VII	7,6	-	6,0
	Forb. VIII	7,6	5,9	-
	Forb. XII	8,1	-	5,5
	Forb. XV	8,3	-	-
	Forb. XVII	6,6	-	-
20	Forb. XVIII	7,7	-	6,0
	Yohimbin	8,1	6,6	-
	Rauwolscin	8,1	6,3	-
	Prazosin	<5	9,0	-
	Fenylefrin	-	-	6,5

25

2. α_2 -Antagonisme in vivo

30

35

Den centrale α_2 -blokerende virkning af de til undersøgelse værende stoffer ved betingelser in vivo blev studeret ved anvendelse af to metoder. For det første er det kendt at α_2 -agonister hos rotter inducerer udvidelse af pupillen (mydriasis), hvilken virkning overføres via α_2 -receptorer i centralnervesystemet. En standarddosis af detomidin blev indgivet intravenøst i anæsteserede rotter. Derefter blev stigende doser af den til undersøgelse værende antagonist injiceret intravenøst og reverseringen af den detomidin-inducerede mydriase blev fulgt. ED_{50} -værdien for antagonist, dvs. den dosis som frembringer 50% rever-

sering, bestemtes. Eksempler på resultater af denne prøve er vist i tabel 2.

Tabel 2

	<u>Forbindelse</u>	<u>ED₅₀ (µg/kg i.v.)</u>
5	I	3
	II	70
	III	320
	IV	20
10	VI	100
	VII	100
	VIII	100
	XII	3
	XV	6
15	Yohimbin	200
	Fentolamin	1000
	Prazosin	>1000

For det andet undersøgtes α_2 -antagonisme i centralnervesystemet ved at man fulgte antagonismens evne til at inhibere detomidin-induceret sedering hos mus. Dette skete ved måling af forøgelsen af barbiturat-sovetid induceret af detomidin. Denne virkning af detomidin vides at være fremkaldt af α_2 -receptor-aktivisering. Antagonisten kan studeres ved at man indgiver den forud for detomidin. Resultaterne for udvalgte forbindelser er vist i tabel 3.

Tabel 3

Virkning af forskellige antagonister (\pm procent af kontroller) på potentiering af barbiturat-sovetid hos mus, induceret af detomidin (150 µg/kg i.p.).

	Dosis mg/kg	Forbindelse I	Forbindelse II	Yohimbin	Prazosin
	0,1	-20	-5	0	0
35	0,3	-60	-30	-18	0
	1	-100	-60	-64	0
	3	ikke målt	-70	-70	+16
	10	ikke målt	-85	-100	+18

I de følgende eksempler, hvor ^1H og ^{13}C NMR-spektrum-skifter er vist, bestemtes NMR-spektrene med et Bruker WB 80 DS apparat under anvendelse af en intern tetrametylsilan-standard, ud fra hvilke de viste kemiske skifter (δ , ppm) er anført. Bogstaverne s, d, t og m anvendes til at angive henholdsvis en singlet, dublet, triplet og multiplet. I samme forbindelse er også antallet af hydrogenatomer angivet. De forbindelser som er angivet som baser er afprøvet i deuteriummetanol, deuteriumacetone eller deuteriumkloroform, mens værdier for forbindelser som er angivet som hydroklorider bestemtes i deuteriumoxyd eller deuteriummetanol. Massespektrene bestemtes med et Kratos MS 80 Autoconsole apparat.


Eksempel 1

4(5)-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)-imidazol

Den 1-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-ætanon, der bruges som udgangsmateriale, kan vindes som angivet i publikationen af G.L.B. Carlson, F.H. Quina, B.M. Zarnegar og D.G. Whitten i J. Am. Chem. Soc. 97 (1975), 347.

a) 2-Brom-1-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-ætanon

6,8 g brom sættes langsomt til en omrørt opløsning af 6,8 g 1-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-ætanon i 200 ml tørt æter men stemperaturen holdes på $+10^\circ\text{C}$. Hastigheden af bromtilsætningen kontrolleredes på en sådan måde at den farve der skyldes en tilsat portion brom er forsvundet før der tilsættes en ny portion. Når tilsætningen er fuldført vaskes den æteriske opløsning fire gange med 3M natriumkarbonatopløsning og vaskes derefter tre gange med vand. Den æteriske opløsning tørres over vandfrit magniumsulfat. Efter fjernelse af opløsningsmidlet vindes fast 2-brom-1-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-ætanon.

MS (m/z , % relativ intensitet): 240 og 238 (8 og 12), M^+), 159 (47, M-Br), 145 (31, M- CH_2Br), 117 (73, M- COCH_2Br), 116 (78), 115 (100,  7^+)

b) 4(5)-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)-imidazol

En blanding af 9,4 g 2-brom-1-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-ætanon og 140 ml formamid opvarmes til 170-180°C i 4 timer. Derefter får reaktionsblandingen lov til at afkøle til omgivelsernes temperatur og udhældes i iskold fortyndet saltsyreopløsning. Blandingen vaskes to gange med toluen. Derefter gøres det vandige lag alkalisk med ammoniak og ekstraheres flere gange med ætylacetat. De forenede organiske lag tørres over vandfrit magniumsulfat og indampes til tørhed under nedsat tryk. Den olieagtige remanens, der indeholder råproduktet af 4(5)-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-imidazol renses ved flash-kromatografering (opløsningsmiddelsystem: metylenklorid/metanol 9,5:0,5). Den på denne måde vundne 4(5)-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-imidazol omdannes til hydrokloridsaltet deraf. Basen opløses i ætylacetat. Der tilsættes tørt hydrogenklorid i ætylacetat. Hydrokloridet udfældes med tør æter.

4(5)-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)-imidazol-hydroklorid har følgende egenskaber:

MS: 184 (100 M⁺), 183 (71, M-H), 169 (89, M-CH₃), 156 (32), 150 (10), 147 (12), 142 (17), 141 (10), 139 (18), 129 (20), 128 (24), 127 (15), 119 (12), 116 (23), 115 (36), 111 (10), 91 (25), 77 (8), 69 (20).

¹H NMR (80 MHz, MeOH-d₄): 2,93-3,83 (5H, m, H₂¹, H² og H₂³), 7,08-7,27 (4H, m, aromatisk), 7,35 (1H, dd, im-5(4)), 8,83 (1H, d, ⁴J 1,37 Hz, im-2).

¹³C NMR (20 MHz, MeOH-d₄): 36,80 (OFR d, C₂), 39,71 (2t, C₁ og C₃), 115,96 (d, im-5(4)), 125,32 (2d, aromatisk), 127,86 (2d, aromatisk), 134,85 (d, im-2), 138,76 (s, im-4(5)), 142,42 (2s, C₈ og C₉).

Eksempel 2

4(5)-(2,3-Dihydrobenzofuran-2-yl)-imidazola) 1-(Benzofuran-2-yl)-2-bromætanon

20 g benzofuran-2-yl-metylketon opløses i 100 ml metylenklorid og der tilsættes 3,2 ml brom i metylenklorid

ved 5-10°C. Derefter omrøres reaktionsblandingen ved +15°C i 2 timer. Så vaskes den med vand, med fortyndet natriumbikarbonatopløsning og på ny med vand. Den organiske fase tørres og inddampes til tørhed til frembringelse af rå 1-(benzofuran-2-yl)-2-bromætanon.

b) 4(5)-(Benzofuran-2-yl)-imidazol

12,1 g af råproduktet fra trin a) og 60 ml formamid forenes og opvarmes til 170°C i 5 timer. Reaktionsblandingen udhældes i vand og der tilsættes koncentreret saltsyre for at gøre blandingen sur. Derefter vaskes den med metylenklorid og den vandige fase gøres alkalisk med natriumhydroxyd. Produktet ekstraheres over i metylenklorid og derefter vaskes der med vand, tørres over natriumsulfat og inddampes til tørhed. Remanensen bestående af råprodukt omdannes til hydrokloridsaltet i ætylacetat. Smp. 229-235°C.

¹H NMR (80 MHz, D₂O): 4,96 (2H, s), 6,77 (1H, s), 7,16-7,49 (6H, m), 8,46 (1H, s).

c) 4(5)-(2,3-Dihydrobenzofuran-2-yl)-imidazol

5 g af produktet fra trin b) opløses i 60 ml vand og 30 ml ætanol og der tilsættes 9 ml koncentreret saltsyre. Derefter hydrogeneres reaktionsblandingen ved 60°C med 10% palladium på kul som katalysator indtil der ikke konsumeres mere hydrogen.

Derefter frafiltreres katalysatoren og ætanol afdestilleres. Den vandige opløsning vaskes med metylenklorid og gøres alkalisk med natriumhydroxyd. Produktet ekstraheres med toluen. Toluenet vaskes med vand og afdampes. Remanensen krystalliseres fra toluen/isopropanol og omdannes derefter til hydrokloridsaltet med isopropanol/æter. Udbyttet er 1,3 g, smp. 177-178°C.

MS: 186 (46%), 185 (13%), 170 (15%), 169 (100%), 159 (5%), 158 (8%), 157 (7%), 146 (16%), 142 (43%), 131 (11%), 130 (20%), 103 (10%).

Eksempel 3

4(5)-(5-Brom-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-imidazol

0,6 g 4(5)-(2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-imidazol
 og 8 ml vand forenes. Der tilsættes koncentreret saltsyre
 5 indtil opløsningen er sur. Ved ca. 10°C tilsættes der drå-
 bevis 0,52 g brom og blandingen omrøres ved denne tempera-
 tur i yderligere 1/2 time. Det udfældede produkt frafiltre-
 res og vaskes med vand. Råproduktet opløses i varmt vand
 og det uopløste materiale frafiltreres. Filtratet gøres
 10 alkalisk med natriumhydroxyd og bundfaldet frafiltreres.
 Produktet omdannes til hydrokloridsaltet i isopropanol/æter.
 Udbyttet af 4-(5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-imidazol-
 hydroklorid er 0,4 g, smp. 202-204°C. Basens smp. er 187-
 15 188°C.

Eksempel 4

Cis-4(5)-(2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-2-yl)-imidazol

Cis-2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-2-karboxylsyre,
 20 der bruges som udgangsmateriale, kan vindes i henhold til
 litteraturen (fx R.S. Shadbolt, J. Chem. Soc. (C), 1970,
 920).

a) Cis-2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-2-karboxylsyreklorid

25 52,6 g cis-2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-2-karboxyl-
 syre omdannes til syrekloridet ved behandling med 130 ml
 tionylchlorid. Overskydende tionylchlorid afdestilleres og
 syrekloridet destilleres og har kp. 86-89°C/0,45 mm Hg.
 Udbyttet er 47,9 g, 83%.

b) Cis-1-(2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-2-yl)-ætanon

Cis-1-(2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-2-yl)-ætanon
 fremstilles ved behandling af cis-2,3-dihydro-1-metyl-1H-
 35 inden-2-karboxylsyreklorid med ætoxymagnesiummalonsyreætyl-
 ester i tør æter og derpå ved behandling med svovlsyre i
 henhold til G.A. Reynolds og C.B. Hauser, Org. Synth. 30,
 1957, 70. Udbyttet er 92%.

Cis-1-(2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-2-yl)-ætanon
har følgende konstanter:

MS: 174 (31, M^+), 159 (71, M- CH_3), 131 (38, M-COCH₃),
130 (100), 129 (27), 128 (21), 116 (24), 115 (54), 91 (33),
5 43 (16, $\overset{+}{C}OCH_3$).


¹H NMR (80 MHz, CDCl₃): 1,36 (3H, d, J 6,67 Hz,
>CHCH₃), 2,24 (3H, s, COCH₃), 2,79-3,64 (4H, m, H¹, H² og
H₂³ af indanringen), 7,17 (4H, s, aromatisk).

¹³C NMR (20 MHz, CDCl₃), δ : 19,60, 28,99, 34,80,
10 41,58, 61,05, 123,17, 124,13, 126,65, 126,71, 140,48, 146,38,
208,99.

c) 2-Brom-1-(2-brom-2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-2-yl)-
ætanon -----

15 Brom i metylenklorid sættes langsomt til en omrørt
opløsning af 34,8 g cis-1-(2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-
2-yl)-ætanon i 835 ml metylenklorid mens temperaturen hol-
des på +10°C. Reaktionen følges ved GLC. De første produk-
ter er isomererne af 1-(2-brom-2,3-dihydro-1-metyl-1H-in-
20 den-2-yl)-ætanon og cis-2-brom-1-(2,3-dihydro-1-metyl-1H-
inden-2-yl)-ætanon. Når den tilsatte mængde brom er ca.
0,3 mol er kun slutproduktet, 2-brom-1-(2-brom-2,3-dihydro-
1-metyl-1H-inden-2-yl)-ætanon synligt i kromatogrammet og
monobromprodukterne kan ikke længer ses i kromatogrammet.
25 Metylenkloridopløsningen vaskes med vand, derpå flere gange
med fortyndet NaHCO₃-opløsning og til slut med vand. Opløs-
ningsmidlet tørres med Na₂SO₄ og inddampes til tørhed.

30 2-Brom-1-(2-brom-2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-2-yl)-
ætanon har følgende konstanter:

MS af isomer a: 334, 332, 330 (0,5, 1, 0,5, M^+),
253 og 251 (65 og 68, M-Br), 211 og 209 (1 og 1, M-COCH₂Br),
172 (11), 157 (28), 148 (26), 131 (15), 130 (80), 129 (93),
128 (79), 127 (30), 123 (22), 121 (23), 115 (100,  T^+),
35 102 (10), 95 (14), 93 (14), 77 (11).

MS af isomer b: M^+ usynligt, 253 (65), 251 (69),
209 (1), 211 (1), 172 (17), 157 (38), 143 (28), 131 (14),

130 (69), 129 (100), 128 (85), 127 (35), 123 (18), 121 (18),
115 (95), 102 (11), 95 (13), 93 (14), 77 (12).

Cis-2-brom-1-(2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-2-yl)-
ætanon:

5

Hvis produkterne isoleres når der er blevet tilsat
0,2 mol brom (i stedet for 0,3 mol) vindes følgende blan-
ding af produkter: 1-(2-brom-2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-
2-yl)-ætanon, cis-2-brom-1-(2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-
2-yl)-ætanon og 2-brom-1-(2-brom-2,3-dihydro-1-metyl-1H-
inden-2-yl)-ætanon. Der kan også ses en lille mængde af
udgangsforbindelsen i kromatogrammet.

10

MS: M^{+} usynlig, 173 (100, M-Br), 155 (12), 145 (26),
143 (10), 131 (31, M-COCH₂Br), 130 (16), 129 (29), 128 (26),
127 (14), 116 (29), 115 (59), 91 (28).

15

d) 4(5)-(1-Metyl-inden-2-yl)-imidazol

34,0 g 2-brom-1-(2-brom-2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-
2-yl)-ætanon og 520 ml formamid forenes og blandingen opvar-
mes under omrøring til 170°C i ca. 3 timer. Reaktionsblan-
dingen afkøles og udhældes derefter i vand, syrnes med salt-
syre og vaskes med metylenklorid. Derpå gøres det vandige
lag alkalisk med natriumhydroxyd og blandingen ekstraheres
med ætylacetat. De organiske ekstrakter vaskes med vand
og tørres og inddampes til tørhed. Remanensen, der består
af råproduktet, omdannes til hydrokloridsaltet i ætylacetat.
Efter omkrystallisation af hydrokloridet fra isopropanol/
ætanol andrager udbyttet af produktet 11,4 g, 48%. Smp.
265-268°C.

20

25

30

Hydrokloridsaltet af 4(5)-(1-metyl-inden-2-yl)-imida-
zol har følgende konstanter:

MS: 196 (100, M^{+}), 195 (44, M-H), 181 (30, M-CH₃),
168 (10), 167 (10), 141 (12), 139 (9), 127 (12), 115 (10),
98 (8), 97 (9).

35

¹H NMR (80 MHz, MeOH-d₄), δ: 2,34 (3H, t, ⁵J 2,22
Hz, CH₃), 3,75 (2H, q, ⁵J 2,22 Hz, >CH₂), 7,16-7,55 (4H,

m, aromatisk), 7,71 (1H, d, im-5(4)), 8,97 (1H, d, 4J 1,37 Hz, im-2).

^{13}C NMR (20 MHz, MeOH- d_4), δ : 12,10 (OFR q), 40,16 (t), 116,81 (d), 120,75 (d), 124,56 (d), 126,04 (s), 127,19 (d), 127,74 (d), 131,49 (s), 134,79 (d), 141,06 (s), 143,30 (s), 146,63 (s).

e) 4(5)-(2,3-Dihydro-1-metyl-1H-inden-2-yl)-imidazol

3,3 g af råproduktet af 4(5)-(1-metyl-inden-2-yl)-imidazol opløses i en opløsning i 40 ml vand af 20 ml ætanol og 6 ml koncentreret saltsyre. Derefter tilsættes der 0,33 g 10% Pd/C og blandingen omrøres kraftigt under en hydrogenatmosfære ved ca. 60°C indtil der ikke konsumeres mere hydrogen. Reaktionsblandingen filtreres derefter og filtratet inddampes til et mindre rumfang. Den sure opløsning vaskes med metylenklorid. Derefter gøres den vandige fase alkalisk og ekstraheres med metylenklorid. De organiske ekstrakter tørres og inddampes til tørhed. Den rå cis-4(5)-(2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-2-yl)-imidazol renses ved omdannelse til hydrokloridsaltet i acetone/ætylacetat. Hydrokloridets smp. er 192-194°C.

Hydrokloridsaltet af cis-4(5)-(2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-2-yl)-imidazol har følgende konstanter:

MS: 198 (100, M^+), 197 (27, M-H), 183 (78, M- CH_3), 170 (14), 169 (43), 156 (17), 154 (18), 142 (11), 130 (36), 129 (24), 128 (27), 127 (15), 117 (14), 116 (12), 115 (44), 91 (25), 82 (17), 81 (30), 77 (11).

1H NMR (80 MHz, MeOH- d_4), δ : 0,94 (3H, d, 3J 7,01 Hz, CH_3), 3,23-4,03 (4H, m, H^1 , H^2 og H^3), 7,19-7,25 (5H, m, aromatisk og im - 5(4)), 8,85 (1H, d, 4J 1,37 Hz, im-2).

^{13}C NMR (20 MHz, DMSO- d_6), δ : 16,34 (OFR q), 34,41 (t), 39,23 (d), 41,95 (d), 115,73 (d), 123,66 (d), 124,08 (d), 126,50 (2d), 133,28 (d), 133,77 (s), 140,49 (s), 147,00 (s).

Eksempel 5

Cis-4(5)-(2,3-dihydro-1,6-dimetyl-1H-inden-2-yl)-imidazola) α -Acetyl-4-metylbenzenpropansyreætylester

5 Udgangsmaterialet, α -acetyl-4-metylbenzenpropansyreætylester kan fremstilles fx som angivet i en afhandling af L. Borowiecki og A. Kazubski (Pol. J. Chem. 52, 1978, 1447). Udbytte 60%, kp. 120-150°C/0,15 mm Hg.

10 α -Acetyl-4-metylbenzenpropansyreætylester har følgende konstanter:

¹H NMR (80 MHz, CDCl₃), δ : 1,20 (3H, t, J 7,18 Hz, CH₂CH₃), 2,17 (3H, s, CH₃CO eller ArCH₃), 2,29 (3H, s, ArCH₃ eller CH₃CO), 3,11 (2H, forvrænget d, J_{ab} 7,58 Hz, >CHCH₂-), 3,74 (1H, forvrænget t, J_{ab} 7,58 Hz, >CHCH₂-), 4,14 (2H, q, J 7,18 Hz, CH₂CH₃), 7,06 (4H, s, aromatisk).
¹³C NMR (20 MHz, CDCl₃), δ : 13,91, 20,88, 29,35, 33,56, 61,23, 61,35, 128,49 (2), 129,10 (2), 134,97, 136,00, 169,00, 202,15.

20

b) 1,6-Dimetyllinden-2-karboxylsyre

1,6-Dimetyllinden-2-karboxylsyre kan fremstilles ved behandling af α -acetyl-4-metylbenzenpropansyreætylester med svovlsyre (R.S. Shadbolt, J. Chem. Soc. (C), 1970, 920).
 25 Efter omkrystallisation fra ætanol har forbindelsen smp. 174-182°C. Udbytte 59%.

30

1,6-Dimetyl-inden-2-karboxylsyre har følgende konstanter:

¹H NMR (80 MHz, DMSO-d₆), δ : 2,38 (3H, s, ArCH₃), 2,46 (3H, t, ⁵J 2,39 Hz, = C-CH₃), 3,53 (2H, q, ⁵J 2,39 Hz, CH₂), 6,68 (1H, bred s, COOH), 7,11-7,44 (3H, m, aromatisk).

35

¹³C NMR (20 MHz, DMSO-d₆), δ : 11,95 (OFR q), 20,97 (q), 38,14 (t), 121,33 (d), 123,51 (d), 128,20 (d), 130,59 (s), 135,59 (s), 140,07 (s), 145,06 (s), 149,60 (s), 166,49 (s).

c) 1,6-Dimetyllinden-2-karboxylsyreklorid

37,3 g 1,6-dimetyllinden-2-karboxylsyre omdannes til syrekloridet ved behandling med 580 ml tionylchlorid. Over-
skydende tionylchlorid afdestilleres. Udbytte 40,5 g, 99%.

5

d) 1-(1,6-Dimetyllinden-2-yl)-ætanon

1-(1,6-Dimetyllinden-2-yl)-ætanon fremstilles på samme måde som cis-1-(2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-2-yl)-ætanon i eksempel 4b. Der bruges en blanding af tøræter og tetra-
hydrofuran som opløsningsmiddel. Udbytte 84%.

10

1-(1,6-Dimetylinden-2-yl)-ætanon har konstanterne:

MS: 186 (68, M^+), 171 (35, $M-CH_3$), 144 (39), 143 (100, $M-COCH_3$), 142 (13), 141 (32), 129 (17), 128 (71), 127 (16), 115 (26), 43 (77, $\overset{+}{C}OCH_3$).

15

1H NMR (80 MHz, $CDCl_3$), δ : 2,41 (3H, s, $ArCH_3$ eller $COCH_3$), 2,42 (3H, s, $COCH_3$ eller $ArCH_3$), 2,51 (3H, t, 5J 2,39 Hz, = C^1-CH_3), 3,61 (2H, q, 5J 2,39 Hz, CH_2), 7,11-7,41 (3H, m, aromatisk).

20

^{13}C NMR (20 MHz, $CDCl_3$), δ : 12,85 (OFR q), 21,39 (q), 30,02 (q), 38,80 (t), 122,02 (d), 123,62 (d), 129,01 (d), 136,36 (s), 137,82 (s), 140,24 (s), 145,60 (s), 149,87 (s), 196,49 (s).

25

e) 2-Brom-1-(1,6-dimetyl-1H-inden-2-yl)-ætanon

2,80 g brom sættes til 3,00 g 1-(1,6-dimetyllinden-2-yl)-ætanon i 30 ml tør æter mens temperaturen holdes på $+10^\circ C$. Blandingen ekstraheres med vand, flere gange med fortyndet $NaHCO_3$ -opløsning, på ny med vand, tørres og ind-
dampes under nedsat tryk til frembringelse af 2,54 g (59%) af det i underoverskriften angivne produkt.

30

2-Brom-1-(1,6-dimetyl-1H-inden-2-yl)-ætanon har konstanterne:

35

MS: 266 og 264 (13 og 13, M^+), 185 (4, $M-Br$), 171 (100, $M-CH_2Br$), 157 (13), 143 (49, $M-COCH_2Br$), 142 (18), 141 (32), 128 (27), 115 (18).

f) 4(5)-(1,6-Dimetyl-1H-inden-2-yl)-imidazol

4(5)-(1,6-Dimetyl-1H-inden-2-yl)-imidazol fremstilles ved omsætning af 14,3 g 2-brom-1-(1,6-dimetyl-1H-inden-2-yl)-ætanon med 130 ml formamid som beskrevet foran i eksempel 4d. Den rå base renses ved flash-kromatografering (opløsningsmiddelsystem metylenklorid/metanol 9,5:0,5). Den herved vundne 4(5)-(1,6-dimetyl-1H-inden-2-yl)-imidazol omdannes til hydrokloridsaltet. Basen opløses i ætylacetat. Efter tilsætning af tørt hydrogenklorid i ætylacetat udfældes hydrokloridsaltet.

Basen 4(5)-(1,6-dimetyl-1H-inden-2-yl)-imidazol har konstanterne:

^1H NMR (80 MHz, MeOH- d_4), δ : 2,28 (3H, t, ^5J 2,05 Hz, $=\text{C}^1\text{-CH}_3$), 2,38 (3H, s, ArCH_3), 3,64 (2H, q, ^5J 2,05 Hz, CH_2), 6,91-7,33 (4H, m, aromatisk og im-5(4)), 7,73 (1H, d, ^4J 0,86 Hz, im-2).

Hydrokloridsaltet af 4(5)-(1,6-dimetyl-1H-inden-2-yl)-imidazol har konstanterne:

^1H NMR (80 MHz, MeOH- d_4), δ : 2,33 (3H, t, ^5J 2,22 Hz, $=\text{C}^1\text{-CH}_3$), 2,41 (3H, s, ArCH_3), 3,71 (2H, q, ^5J 2,22 Hz, CH_2), 7,05-7,43 (3H, m, aromatisk), 7,70 (1H, d, im-5(4)), 8,96 (1H, d, ^4J 1,37 Hz, im-2).

g) Cis-4(5)-(2,3-dihydro-1,6-dimetyl-1H-inden-2-yl)-imidazol

0,55 g af hydrokloridsaltet af 4(5)-(1,6-dimetyl-1H-inden-2-yl)-imidazol opløses i en blanding af 6 ml vand, 3 ml ætanol og 4 ml koncentreret saltsyre. Hydrogeneringen udføres som beskrevet i eksempel 4 e. Cis-4(5)-(2,3-dihydro-1,6-dimetyl-1H-inden-2-yl)-imidazol omdannes til hydrokloridsaltet i ætylacetat. Hydrokloridets smp. er 192-196°C.

Hydrokloridsaltet af cis-4(5)-(2,3-dihydro-1,6-dimetyl-1H-inden-2-yl)-imidazol har konstanterne:

MS: 212 (100, M⁺), 211 (25, M-H), 197 (73, M-CH₃), 183 (41), 170 (14), 168 (14), 144 (25), 141 (10), 131 (22), 129 (19), 128 (20), 115 (14), 98 (12), 91 (15).

¹H NMR (80 MHz, MeOH-d₄), δ: 0,93 (3H, d, J 7,01 Hz, >CHCH₃), 2,31 (3H, s, ArCH₃), 3,16-4,00 (4H, m, H¹, H² og H₂³), 6,96-7,12 (3H, m, aromatisk), 7,24 (1H, bred s, im-5(4)), 8,85 (1H, d, ⁴J 1,37 Hz, im-2).

¹³C NMR (20 MHz, MeOH-d₄), δ: 16,49 (OFR q), 21,39 (q) 36,17 (t), 41,83 (d), 43,98 (d), 117,17 (d), 125,14 (d), 125,38 (d), 128,74 (d), 134,63 (d), 136,55 (s), 137,82 (s), 138,70 (s), 148,14 (s).

Eksempel 6

Cis-4(5)-(2,3-dihydro-1,4-dimetyl-1H-inden-2-yl)-imidazol

Metode A:

a) α-Acetyl-2-metylbenzenpropansyreætylester

Udgangsmaterialet, α-acetyl-2-metylbenzenpropansyreætylester kan fremstilles fx som angivet af L. Borowiecki og A. Kazubski (Pol. J. Chem. 52, 1978, 1447). Udbytte 64%, kp. 142-152°C/1,5 mm Hg.

α-Acetyl-2-metylbenzenpropansyreætylester har NMR som følger:

¹H NMR (80 MHz, CDCl₃), δ: 1,19 (3H, t, J 7,18 Hz, CH₂CH₃), 2,18 (3H, s, CH₃CO eller ArCH₃), 2,32 (3H, s, ArCH₃ eller CH₃CO), 3,17 (2H, forvrænget d, J_{ab} 7,58 Hz, >CHCH₂-), 3,76 (1H, forvrænget t, J_{ab} 7,58 Hz, >CHCH₂-), 4,14 (2H, q, J 7,18 Hz, CH₂CH₃), 7,10 (4H, s, aromatisk).

b) 1,4-Dimetyllinden-2-karboxylsyre

1,4-Dimetyllinden-2-karboxylsyre kan fremstilles ved behandling af α-acetyl-2-metylbenzenpropansyreætylester med svovlsyre (R.S. Shadbolt, J. Chem. Soc. (C), 1970, 920). Efter omkrystallisation fra ætanol er smp. 190-193°C. Udbytte 61%.

1,4-Dimetyllinden-2-karboxylsyre har konstanterne:

^1H NMR (80 MHz, DMSO- d_6), δ : 2,33 (3H, s, ArCH $_3$), 2,46 (3H, t, ^5J 2,39 Hz = C 1 -CH $_3$), 3,48 (2H, q, ^5J 2,39 Hz, CH $_2$), 7,09-7,42 (4H, m, aromatisk og -COOH).

5 ^{13}C NMR (20 MHz, DMSO- d_6), δ : 12,04 (OFR q), 17,86 (q), 37,44 (t), 118,51 (d), 126,68 (d), 128,26 (d), 130,11 (s), 132,71 (s), 141,67 (s), 144,42 (s), 149,81 (s), 166,43 (s).

10 c) 1,4-Dimetyllinden-2-karboxylsyreklorid

1,4-Dimetyllinden-2-karboxylsyre omdannes til syrekloridet deraf ved behandling med tionylklorid. Udbytte 100%.

15 d) 1-(1,4-Dimetyllinden-2-yl)-ætanon

1-(1,4-Dimetyllinden-2-yl)-ætanon fremstilles på samme måde som 1-(1,6-dimetyllinden-2-yl)-ætanon i eksempel 5d. Udbytte 75%.

20 1-(1,4-Dimetyllinden-2-yl)-ætanon har konstanterne:

MS: 186 (60, M $^{+\cdot}$), 171 (29, M-CH $_3$), 144 (33), 143 (100, M-COCH $_3$), 141 (27), 129 (18), 128 (66), 127 (15), 115 (28), 43 (60, COCH $_3$).

25 ^1H NMR (80 MHz, CDCl $_3$), δ : 2,38 (3H, s, ArCH $_3$ eller COCH $_3$), 2,46 (3H, s, COCH $_3$ eller ArCH $_3$), 2,53 (3H, t, ^5J 2,39 Hz, =C 1 -CH $_3$), 3,55 (2H, q, ^5J 2,39 Hz, CH $_2$), 7,10-7,46 (3H, m, aromatisk).

30 ^{13}C NMR (20 MHz, CDCl $_3$), δ : 13,13 (OFR q), 18,33 (q), 30,14 (q), 38,13 (t), 119,23 (d), 127,13 (d), 129,10 (d), 133,25 (s), 137,55 (s), 141,84 (s), 145,14 (s), 150,17 (s), 196,46 (s).

e) 2-Brom-1-(1,4-dimetyllinden-2-yl)-ætanon

35 2-Brom-1-(1,4-dimetyllinden-2-yl)-ætanon fremstilles på samme måde som 2-brom-1-(1,6-dimetyllinden-2-yl)-ætanon i eksempel 5e. Udbytte 45%.

2-Brom-1-(1,4-dimetyllinden-2-yl)-ætanon har konstanterne:

MS: 266 og 264 (14 og 15, M^+), 185 (3, M-Br), 171 (100, M- CH_2Br), 157 (13), 143 (M- $COCH_2Br$), 142 (18), 141 (33), 128 (32), 115 (21).

5 f) 4(5)-(1,4-Dimetyllinden-2-yl)-imidazol

4(5)-(1,4-Dimetyllinden-2-yl)-imidazol fremstilles ved omsætning af 8,7 g 2-brom-1-(1,4-dimetyllinden-2-yl)-ætanon med 330 ml formamid som beskrevet foran i eksempel 4d. Produktet som base ekstraheres med metylenklorid. Ud-
10 byttet af baseproduktet er 3,0 g, 44%.

g) Cis-4(5)-(2,3-dihydro-1,4-dimetyl-1H-inden-2-yl)-imida-
zol-----

3,0 g af råproduktet af 4(5)-(1,4-dimetyllinden-2-yl)-
15 imidazol opløses i en opløsning i 35 ml vand af 18 ml æta-
nol og 17,4 ml koncentreret saltsyre. Derefter tilsættes
der 0,30 g 10% Pd/C og blandingen omrøres under en hydro-
genatmosfære ved ca. 60°C indtil der ikke konsumeres mere
20 hydrogen. Oparbejdning af reaktionsblandingen sker som be-
skrevet i eksempel 4e. Det rå imidazolderivat renses ved
flash-kromatografering (opløsningsmiddelsystem metylenklo-
rid/metanol 9,5/0,5). Cis-4(5)-(2,3-dihydro-1,4-dimetyl-
1H-inden-2-yl)-imidazol omdannes til hydrokloridsaltet i
25 isopropanol/ætylacetat og der tilsættes æter for at udfælde
saltet der har smp. 135-140°C.

Hydrokloridsaltet af cis-4(5)-(2,3-dihydro-1,4-dime-
tyl-1H-inden-2-yl)-imidazol har konstanterne:

30 MS: 212 (100, M^+), 211 (30, M- CH_3), 197 (80), 184
(13), 183 (34), 182 (11), 170 (13), 168 (16), 144 (35),
143 (10), 141 (11), 131 (14), 129 (15), 128 (12), 127 (10),
115 (17), 98 (16), 91 (15).

1H NMR (80 MHz, MeOH- d_4), δ : 0,92 (3H, d, 3J 6,84
35 Hz, $CH_3CH<$), 2,31 (3H, s, $ArCH_3$), 3,14-4,01 (4H, m, H^1 ,
 H^2 og H^3), 6,98-7,09 (3H, m, aromatisk), 7,28 (1H, bred
s, im-5(4)), 8,83 (1H, d, 4J 1,37 Hz, im-2).

^{13}C NMR (20 MHz, MeOH- d_4), δ : 16,79 (OFR q), 19,06

(q), 34,95 (t), 41,13 (d), 44,16 (d), 117,20 (d), 122,14 (d), 128,25 (d), 128,77 (d), 134,67 (d), 134,88 (s), 136,49 (s), 140,30 (s), 147,87 (s).

5 Metode B:

a) Cis-2,3-dihydro-1,4-dimetyl-1H-inden-2-karboxylsyre

35,5 g 1,4-dimetyllinden-2-karboxylsyre hydrogeneres i ætanol/vand (700 ml/70 ml) over 10% palladium på kul ved omgivelsernes temperatur. Efter filtrering afdampes ætanol. Der tilsættes vand og den udfældede cis-2,3-dihydro-1,4-dimetyl-1H-inden-2-karboxylsyre filtreres. Udbytte 10 33,3 g, 93%. Smp. 132-135°C.

15 Cis-2,3-dihydro-1,4-dimetyl-1H-inden-2-karboxylsyre har konstanterne:

^1H NMR (80 MHz, DMSO- d_6), δ : 1,08 (3H, d, J 6,78 Hz, CH_3CH), 2,20 (3H, s, ArCH_3), 2,70-3,67 (4H, m, H^1 , H^2 og H_2^3), 6,88-7,08 (3H, m, aromatisk), 12,15 (1H, bred s, -COOH).

20 ^{13}C NMR (20 MHz, DMSO- d_6), δ : 16,95 (OFR q), 18,49 (q), 31,39 (t), 41,01 (d), 47,43 (d), 120,60 (d), 126,44 (d), 127,14 (d), 133,01 (s), 139,64 (s), 146,45 (s), 174,33 (s).

25 b) Cis-2,3-dihydro-1,4-dimetyl-1H-inden-2-karboxylsyreklorid

Cis-2,3-dihydro-1,4-dimetyl-1H-inden-2-karboxylsyre omdannes til syrekloridet ved behandling med tionylchlorid. Udbytte 92%.

30 Cis-2,3-dihydro-1,4-dimetyl-1H-inden-2-karboxylsyreklorid har konstanterne:

^1H NMR (80 MHz, CDCl_3), δ : 1,44 (3H, d, J 6,67 Hz, CH_3CH), 2,25 (3H, s, ArCH_3), 2,84-4,02 (4H, m, H^1 , H^2 , H_2^3), 6,92-7,11 (3H, m, aromatisk).

35

c) Cis-1-(2,3-dihydro-1,4-dimetyl-1H-inden-2-yl)-ætanon

1-(2,3-Dihydro-1,4-dimetyl-1H-inden-2-yl)-ætanon fremstilles på samme måde som 1-(2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-2-yl)-ætanon i eksempel 4b. Kp. 181-182°C/1 mm Hg. Udbytte 55%.

Cis-1-(2,3-dihydro-1,4-dimetyl-1H-inden-2-yl)-ætanon:

^1H NMR (80 MHz, CDCl_3), δ : 1,37 (3H, d, ^3J 6,65 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}<$), 2,26 (6H, 2s, COCH_3 og ArCH_3), 2,85-3,72 (4H, m, H^1 , H^2 og H_2^3 af indanringen), 6,88-7,16 (3H, m, aromatisk).

^{13}C NMR (20 MHz, CDCl_3), δ : 18,82 (OFR q), 19,91 (q), 28,99 (q), 33,44 (t), 41,85 (d), 60,65 (d), 120,56 (d), 127,04 (d), 127,56 (d), 133,55 (s), 139,30 (s), 146,17 (s), 209,14 (s).

d) 2-Brom-1-(2-brom-2,3-dihydro-1,4-dimetyl-1H-inden-2-yl)-ætanon

Bromering af 11,78 g cis-1-(2,3-dihydro-1,4-dimetyl-1H-inden-2-yl)-ætanon udføres med 10,00 g brom/40 ml metylenklorid i 120 ml metylenklorid som i tilfælde af 1-(1,6-dimetyllinden-2-yl)-ætanon i eksempel 5e. Oparbejdning af reaktionsblandingen giver en lysegul olie der indeholder to isomerer (a og b) af 2-brom-1-(2-brom-2,3-dihydro-1,4-dimetyl-1H-inden-2-yl)-ætanon.

2-Brom-1-(2-brom-2,3-dihydro-1,4-dimetyl-1H-inden-2-yl)-ætanon har konstanterne:

MS af isomer a: 348, 346, 344 (0,3, 0,5, 0,1, M^+), 267 og 265 (77 og 77, M-Br), 186 (10), 171 (18), 157 (18), 144 (64), 143 (74), 141 (23), 129 (74), 128 (100), 127 (29), 123 (16), 121 (16), 115 (24), 43 (13).

MS af isomer B: 348, 346, 344 (alle usynlige, M^+), 267 og 265 (71 og 78, M-Br), 186 (18), 185 (16), 171 (38), 157 (24), 144 (52), 143 (91), 141 (32), 129 (73), 128 (100), 127 (30), 123 (12), 121 (13), 115 (36), 43 (15).

e) 4(5)-(1,4-Dimetyllinden-2-yl)-imidazol

4(5)-(1,4-Dimetyllinden-2-yl)-imidazol fremstilles ud fra 2-brom-1-(2-brom-2,3-dihydro-1,4-dimetyl-1H-inden-2-yl)-ætanon og formamid på den måde som er beskrevet for
 5 2-brom-1-(2-brom-2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-2-yl)-ætanon i eksempel 4d.

f) Cis-4(5)-(2,3-dihydro-1,4-dimetyl-1H-inden-2-yl)-imidazol

Cis-4(5)-(2,3-Dihydro-1,4-dimetyl-1H-inden-2-yl)-imidazol vindes på lignende måde som beskrevet under metode Ag).

Eksempel 7

4(5)-(2,3-Dihydro-2-metyl-1H-inden-2-yl)-imidazola) 2,3-Dihydro-2-metyl-1H-inden-2-karboxylsyre

2,3-Dihydro-2-metyl-1H-inden-2-karboxylsyre kan fremstilles fx ved den metode der er angivet af C.F. Huebner, E.M. Donoghue, P.L. Strachan, P. Beak og E. Wenkert i J. Org. Chem. 27, 1962, 4465, eller ved omsætning af litium-N-isopropylcyklohexylamid og metyljodid (M.V. Rathke og A. Lindert, J. Am. Chem. Soc. 93, 1971, 2318) med 2,3-dihydro-1H-inden-2-karboxylsyremetylester (fremstillet ved metylering af 2,3-dihydro-1H-inden-2-karboxylsyre i nærværelse af svovlsyre) efterfulgt af hydrolyse.

2,3-Dihydro-2-metyl-1H-inden-2-karboxylsyre har konstanterne:

¹H NMR (80 MHz, CDCl₃), δ: 1,40 (3H, s, CH₃), AB kvartet: γA 2,84, γB 3,52, J_{AB}, 15,73 Hz (4H, 2 x CH₂), 7,17 (4H, s, aromatisk), ca. 9,3 (1H, bred s, COOH).

¹³C NMR (20 MHz, CDCl₃), δ: 24,84 (OFR q, CH₃), 43,94 (2 t, C₁ og C₃), 49,48 (s, C₂), 124,62 (2 d, aromatisk), 126,62 (2 d, aromatisk), 141,06 (2 s, C₈ og C₉), 183,65 (s, CO).

b) 2,3-Dihydro-2-metyl-1H-inden-2-karboxylsyreklorid

En omrørt blanding af 6,70 g 2,3-dihydro-2-metyl-1H-inden-2-karboxylsyre og 70 ml tionylchlorid opvarmes under tilbagesvaling i 14 timer. Overskydende tionylchlorid fjernes og syrekloridet destilleres. Udbytte 5,35 g, 72%,
 5 kp. 93-98°C/3 mm Hg.

2,3-Dihydro-2-metyl-1H-inden-2-karboxylsyreklorid har konstanterne:

10 ^1H NMR (80 MHz, CDCl_3), δ : 1,51 (3H, s, CH_3), AB kvartet: γA 2,91, γB 3,60, J_{AB} 15,90 Hz (4H, 2 x CH_2), 7,19 (4H, s, aromatisk).

c) 1-(2,3-Dihydro-2-metyl-1H-inden-2-yl)-ætanon

15 1-(2,3-Dihydro-2-metyl-1H-inden-2-yl)-ætanon fremstilles ud fra 2,3-dihydro-2-metyl-1H-inden-2-karboxylsyreklorid på den måde som er beskrevet i eksempel 4b. Udbytte 75%.

20 1-(2,3-Dihydro-2-metyl-1H-inden-2-yl)-ætanon:

^1H NMR (80 MHz, CDCl_3), δ : 1,32 (3H, s, >CCH_3), 2,20 (3H, s, COCH_3), AB kvartet: γA 2,76, γB 3,39, J_{AB} 15.73 Hz (4H, 2 x CH_2), 7,17 (4H, s, aromatisk).

d) 2-Brom-1-(2,3-dihydro-2-metyl-1H-inden-2-yl)-ætanon

3,69 g 1-(2,3-dihydro-2-metyl-1H-inden-2-yl)-ætanon i 40 ml metylenchlorid omrøres og afkøles til 10°C under dråbevis tilsætning af 2,82 g brom i 10 ml metylenchlorid. Oparbejdning af den resulterende opløsning giver 2-brom-1-(2,3-dihydro-2-metyl-1H-inden-2-yl)-ætanon med konstanterne:

35 MS: 254 og 252 (2 og 2, M^+), 239 og 237 (0,5 og 0,5, M-CH_3), 173 (100, M-Br), 159 (39, $\text{M-CH}_2\text{Br}$), 155 (13), 145 (30), 143 (10), 131 (97, $\text{M-COCH}_2\text{Br}$), 130 (30), 129 (40), 128 (34), 127 (19), 116 (29), 115 (69), 91 (50), 77 (12), 63 (10), 43 (22).

e) 4(5)-(2,3-Dihydro-2-metyl-1H-inden-2-yl)-imidazol

4(5)-(2,3-Dihydro-2-metyl-1H-inden-2-yl)-imidazol fremstilles ved omsætning af 2,04 g 2-brom-1-(2,3-dihydro-2-metyl-1H-inden-2-yl)-ætanon med 60 ml formamid som beskrevet i eksempel 6, metode Af). Rensning af den rå base ved flash-kromatografering (metylenklorid/metanol 9,75:0,25) gav ren 4(5)-(2,3-dihydro-2-metyl-1H-inden-2-yl)-imidazol hvor basen har smp. 167-170°C og følgende konstanter:

MS: 198 (44, M⁺), 197 (13, M-H), 183 (100, M-CH₃), 129 (14), 128 (18), 115 (22), 91 (28), 77 (11).

¹H NMR (80 MHz, CDCl₃), δ: 1,48 (3H, s, CH₃), AB kvartet: δ_A 2,98, δ_B 3,32, J_{AB} 15,39 Hz (4H, 2 x CH₂), 6,78 (1H, s, im-5(4)), 7,16 (4H, s, aromatisk), 7,54 (1H, s, im-2), 8,74 (1H, s, >NH).

Eksempel 8

4(5)-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)-imidazola) 2-Brom-1-(2-brom-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-ætanon

Fremgangsmåden i eksempel 1a) gentages med den forskel at mængden af brom fordobles. Efter fjernelse af opløsningsmidlet bruges råproduktet som sådan i trin b).

b) 4(5)-(1H-Inden-2-yl)-imidazol

Fremgangsmåden i eksempel 1b) gentages. Produktet omkrystalliseres fra metylenklorid.

c) 4(5)-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)-imidazol

Fremgangsmåden i eksempel 2c) gentages med den forskel at der bruges 4(5)-(1H-inden-2-yl)-imidazol i stedet for 4(5)-(2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-imidazol. Når hydrogenoptagelsen hører op filtreres reaktionsblandingen og filtratet gøres alkalisk med natriumhydroxyd. Den fraskilte olie ekstraheres med metylenklorid. De forenede ekstrakter vaskes med vand, tørres over Na₂SO₄ og indampes til tørhed. Råproduktet renses ved omdannelse til hydrokloridet i ætylacetat. Smp. 184-191°C.

Eksempel 9

4(5)-(2,3-Dihydro-5-metyl-1H-inden-2-yl)-imidazol

5 Fremgangsmåden i eksempel 8 gentages med den forskel at der i stedet for 1-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-ætanon bruges 1-(2,3-dihydro-5-metyl-1H-inden-2-yl)-ætanon. Smp. af hydrokloridet: 171-175°C.

10 ¹H NMR (80 MHz, CDCl₃, som base): 2,3 (s, 3H), 2,8-3,8 (m, 5H), 6,8 (s, 1H), 7,0-7,1 (m, 3H), 7,5 (s, 1H), 9,9 (s, 1H).

Eksempel 10

4(5)-(2,3-Dihydro-2-ætyl-5-metyl-1H-inden-2-yl)-imidazol

15 Fremgangsmåden i eksempel 1 gentages med den forskel at der i stedet for 1-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-ætanon bruges 1-(2,3-dihydro-2-ætyl-5-metyl-1H-inden-2-yl)-ætanon. Smp. 54-57°C som base.

20 MS: 226 (40%), 211 (12%), 197 (100%), 182 (7%), 128 (12%), 98 (17%), 84 (15%).

Eksempel 11

4(5)-(2,3-Dihydro-2-ætyl-1H-inden-2-yl)-imidazol

25 Denne forbindelse fremstilles ifølge fremgangsmåden i eksempel 7 under anvendelse af 2,3-dihydro-1H-inden-2-karboxylsyremetylester og ætylbromid som udgangsmaterialer. Hydrokloridets smp.: 211-215°C.

30 ¹H NMR (80 MHz, CDCl₃, som base): 0,78 (t, 3H), 1,88 (q, 2H), 3,17 (q, 4H), 6,75 (s, 1H), 7,13 (s, 4H), 7,53 (s, 1H), 10,01 (s, 1H).

Eksempel 12

4(5)-(2,3-Dihydro-2,5-dimetyl-1H-inden-2-yl)-imidazol

35 Fremgangsmåden i eksempel 1 gentages med den forskel at der i stedet for 1-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-ætanon anvendes 1-(2,3-dihydro-2,5-dimetyl-1H-inden-2-yl)-ætanon. Smp. 148-151°C som base.

^1H NMR (80 MHz, CDCl_3 , som hydroklorid): 1,51 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), AB kvartet δ_A 3,04, δ_B 3,24 J_{AB} 15,45 Hz (4H, 2 x CH_2), 6,87-6,99 (m, 4H), 9,04 (s, 1H), 14 (bredt bånd, 2H).

5

Eksempel 13

4(5)-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)-imidazola) 2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl-glyoxal-dietylacetal

10

0,73 g af magniumspåner dækkes med 90 ml tør dietyl-
æter. Til denne blanding sættes der så 6 g 2-bromindan i
20 ml tør dietylæter med en sådan hastighed at der opret-
holdes svag kogning. Når magniumspånerne har reageret
afkøles opløsningen indeholdende Grignard-reagenset til
15 stuetemperatur. Derefter tilsættes reaktionsblandingen drå-
bevis i løbet af en periode på 3 timer til en til $0-5^\circ\text{C}$
afkølet opløsning af 6,4 g diætoxyeddikesyre-piperidinyl-
amid i 20 ml tør dietylæter. Når tilsætningen er fuldført
omrøres reaktionsblandingen i 2 timer ved ca. 5°C . Derefter
20 udhældes blandingen i 50 ml kold 2% svovlsyreopløsning.
Opløsningen ekstraheres med æter og de forenede æterekstrak-
ter vaskes med vand og inddampes til tørhed til frembrin-
gelse af en remanens af et råprodukt som bruges uden rens-
ning i trin b).

25

b) 1,1-Diætoxy-2-hydroxy-2-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-ætan

30

4 g rå 2,3-dihydro-1H-inden-2-yl-glyoxal-dietylacetal
opløses i 20 ml ætanol og der tilsættes 3,8 g natrium-
borhydrid i små portioner ved en temperatur under 30°C .
Når tilsætningen er fuldført omrøres blandingen natten over
ved stuetemperatur. Der afdestilleres ca. 15 ml ætanol og
tilsættes 30 ml vand. Opløsningen ekstraheres med metylen-
klorid. De forenede metylenkloridekstrakter vaskes med vand,
tørres med natriumsulfat og inddampes til tørhed. Udbyttet
35 er ca. 4 g af en olie som bruges direkte i trin c).

c) 4(5)-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)-imidazol

4 g af olien fra det foregående trin og 15 ml formamid forenes og omrøres ved 150°C mens der føres ammoniakgas ind i opløsningen i 6 timer. Blandingen afkøles ved stuetemperatur og der tilsættes 40 ml vand. Der tilsættes koncentreret saltsyre under afkøling indtil pH er 3,4.

Opløsningen vaskes med toluen og afkøles og pH reguleres til 10-12 med 20% natriumhydroxydopløsning. Blandingen ekstraheres med metylenklorid og de forenede metylenkloridekstrakter ekstraheres med 10% eddikesyreopløsning. De forenede eddikesyreekstrakter gøres alkaliske til pH 10-12 med 20% natriumhydroxydopløsning. Produktet ekstraheres med kloroform og de forenede kloroformekstrakter vaskes med vand og tørres med natriumsulfat. Opløsningen indampes til tørhed til frembringelse af det ønskede produkt som base.

Hydrokloridet fremstilles ved opløsning af basen i ætylacetat og tilsætning af HCl-ætylacetat indtil pH er ca. 4. Blandingen afkøles og filtreres og filterkagen vaskes med en ringe mængde ætylacetat. Smp. 185-193°C.

Eksempel 14

4(5)-(1,2,3,4-Tetrahydronaft-2-yl)-imidazol

Udgangsmaterialet, 1-(1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-ætanon kan fremstilles ud fra 1,2,3,4-tetrahydro-2-naftoesyreklorid fx ved den fremgangsmåde der er angivet af M.S. Newman og J.R. Mangham i J. Am. Chem. Soc. 71 (1949), 3342 eller som beskrevet i nærværende beskrivelse for mange kloriders vedkommende til frembringelse af acetylderivater.

a) Blanding af 2-brom-1-(1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-ætanon og 2-brom-1-(2-brom-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-ætanon

Bromering af 3,00 g 1-(1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-ætanon i metylenklorid med 2,75 g brom/10 ml metylenklorid ved den normale fremgangsmåde der fx er beskrevet i eksempel 5 giver en blanding af 2-brom-1-(1,2,3,4-tetrahydronaft-

2-yl)-ætanon og 2-brom-1-(2-brom-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-ætanon.

2-Brom-1-(1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-ætanon:

5 MS: 254 og 252 (14 og 14, M^{+}), 173 (54, M-Br), 159 (21, M-CH₂Br), 150 (11), 145 (25), 131 (46, M-COCH₂Br), 130 (23), 129 (100), 128 (27), 127 (12), 116 (12), 115 (26), 91 (16).

10 2-Brom-1-(2-brom-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-ætanon:

MS: 334, 332 og 330 (usynlig, M^{+}), 253 og 251 (96 og 100, M-Br), 172 (32, M-Br-Br), 157 (11), 153 (14), 130 (25, M-Br-COCH₂Br), 129 (81), 128 (56), 127 (22), 115 (20).

15 b) 4(5)-(1,2,3,4-Tetrahydronaft-2-yl)-imidazol

Blandingen af 2-brom-1-(1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-ætanon og 2-brom-1-(2-brom-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-ætanon opvarmes med formamid som beskrevet i eksempel 4d, hvorved der vindes en blanding af 4(5)-(1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-imidazol og sandsynligvis både 4(5)-(1,4-dihydronaft-2-yl)-imidazol og 4(5)-(3,4-dihydronaft-2-yl)-imidazol. Denne blanding hydratiseres direkte ved ca. 70°C som beskrevet i eksempel 4e, hvorved der vindes rå 4(5)-(1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-imidazol. Produktet som base renses ved flash-kromatografering (opløsningsmiddelsystem metylenklorid/metanol 9,5:0,5). Hydrokloridsaltet af 4(5)-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-imidazol har smp. 168-177°C og følgende konstanter:

30 MS: 198 (100, M^{+}), 197 (64), 183 (31), 170 (22), 169 (30), 130 (22), 129 (18), 128 (23), 117 (16), 116 (10), 115 (30), 104 (77), 103 (23), 98 (12), 95 (12), 94 (12), 91 (16), 82 (30), 81 (15).

35 ¹H NMR (80 MHz, MeOH-d₄), δ: 1,66-2,46 (2H, m, -CH₂CH₂CH), 2,86-3,13 (5H, m, 2 x ArCH₂ og -CH₂CHCH₂), 7,11 (4H, s, aromatisk), 7,34 (1H, m, im-5(4)), 8,85 (1H, d, ⁴J 1,54 Hz, im-2).

^{13}C NMR (20 MHz, MeOH- d_4), δ : 29,23 (OFR t), 29,63 (t), 32,53 (d), 35,50 (t), 115,84 (d), 126,89 (d), 127,19 (d), 129,92 (2 d), 134,70 (d), 135,43 (s), 136,52 (s), 139,45 (s).

5

Eksempel 15

4(5)-(2-Ætyl-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-imidazol

a) 2-Ætyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftoesyremetylester

10

1,2,3,4-Tetrahydro-2-naftoesyremetylester (fremstillet ved metylering af 1,2,3,4-tetrahydro-2-naftoesyre) omdannes til 2-ætyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftoesyremetylester ved den fremgangsmåde der er angivet af M.V. Rathke og A. Lindert i J. Am. Chem. Soc. 93 (1971), 2318. Kp. 90-95°C/0,3 mm Hg. Udbytte 88%.

15

1,2,3,4-Tetrahydro-2-naftoesyremetylester har konstanter:

20

^1H NMR (80 MHz, CDCl_3), δ : 0,88 (3H, t, J 7,69 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,53-3,34 (8H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ og metylenprotonerne af ringen), 3,64 (3H, s, COOCH_3), 7,07 (4H, s, aromatisk).

^{13}C NMR (20 MHz, CDCl_3), δ : 8,77 (OFR q), 26,26 (t), 30,23 (t), 31,05 (t), 36,83 (t), 46,09 (s), 51,51 (q), 125,62 (2d), 128,52 (d), 129,07 (d), 134,91 (s), 135,37 (s), 176,66 (s).

25

b) 2-Ætyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftoesyre

30

En blanding af 32,3 g 2-ætyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftoesyremetylester, 32,3 g natriumhydroxyd, 450 ml ætanol og 323 ml vand tilbagesvales i 8 timer. Ætanol afdestilleres hovedsagelig i vakuum og remanensen fortyndes med vand og vaskes med æter. Den vandige opløsning giver ved syrning med saltsyre den ønskede 2-ætyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftoesyre. Produktet filtreres. Udbytte 22,2 g, 73% og følgende konstanter:

35

^1H NMR (80 MHz, CDCl_3), δ : 0,83 (3H, t, J 7,69 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,55-3,33 (8H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ og metylenprotonerne af

ringen), 7,07 (3H, s, aromatisk), 11,45 (1H, bred s, -COOH).

¹³C NMR (20 MHz, CDCl₃), δ: 8,75 (OFR q), 26,19 (t), 29,94 (t), 30,91 (t), 36,54 (t), 45,89 (s), 125,75 (2d), 128,63 (d), 129,14 (d), 134,68 (s), 135,35 (s), 183,06 (s).

c) 2-Ætyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftoesyreklorid

En blanding af 22,0 g 2-ætyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftoesyre og tionylklorid koges i 5 dage. Syrekloridet destilleres. Kp. 110-115°C/0,2 mm Hg, udbytte 21,6 g, 90%.

2-Ætyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftoesyreklorid:

¹H NMR (80 MHz, CDCl₃), δ: 0,97 (3H, t, J 7,69 Hz, -CH₂CH₃), 1,67-3,38 (8H, m, -CH₂CH₃ og metylenprotonerne af ringen), 7,10 (4H, s, aromatisk).

¹³C NMR (20 MHz, CDCl₃), δ: 8,36 (OFR q), 26,00 (t), 30,70 (t), 30,79 (t), 37,11 (t), 56,67 (s), 126,05 (d), 126,24 (d), 128,66 (d), 129,08 (d), 133,38 (s), 134,65 (s), 178,46 (s).

d) 1-(2-Ætyl-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-ætanon

2-Ætyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftoesyreklorid omdannes til 1-(2-ætyl-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-ætanon ved den fremgangsmåde der er beskrevet fx i eksempel 4b.

e) 2-Brom-1-(2-ætyl-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-ætanon

Bromering af 1-(2-ætyl-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-ætanon ved den fremgangsmåde der er beskrevet i eksempel 7d giver 2-brom-1-(2-ætyl-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-ætanon med følgende værdier for MS: 282 og 280 (4 og 4, M⁺), 253 og 251 (8 og 8, M-CH₂CH₃), 201 (20, M-Br), 187 (28, M-CH₂Br), 159 (22, M-COCH₂), 157 (12), 145 (30), 131 (10), 130 (12), 129 (50), 128 (32), 127 (14), 117 (100), 115 (30), 91 (21), 77 (10), 43 (24).

f) 4(5)-(2-Ætyl-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-imidazol

2-Brom-1-(2-ætyl-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-ætanon omdannes til 4(5)-(2-ætyl-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-imidazol ved den fremgangsmåde der er beskrevet i eksempel 7e. Hydrokloridsaltet har smp. 148-156°C og i øvrigt konstanterne:

MS: 226 (63, M⁺), 211 (17, M-CH₃), 198 (25), 197 (100, M-CH₂CH₃), 195 (17), 129 (15), 128 (12), 115 (13), 104 (20), 98 (14), 82 (19), 81 (30), 69 (11).

¹H NMR (80 MHz, MeOH-d₄), δ: 0,79 (3H, t, J 7,52 Hz, -CH₂CH₃), 1,63-3,34 (8H, m, -CH₂CH₃ og metylenprotonerne af ringen), 7,02-7,14 (5H, m, aromatisk og im-4), 8,74 (1H, d, ⁴J 1,37 Hz, im-2).

¹³C NMR (20 MHz, MeOH-d₄), δ: 8,48 (OFR q), 26,70 (t), 33,30 (t), 34,00 (t), 38,54 (s), 39,48 (t), 117,91 (d), 126,99 (d), 127,11 (d), 129,66 (d), 130,14 (d), 135,02 (s), 135,20 (d), 136,20 (s), 140,40 (s).

Eksempel 16

4(5)-(2,3-Dihydro-2-ætyl-1-metyl-1H-inden-2-yl)-imidazola) Cis-2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-2-karboxylsyremetyl-ester

Cis-2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-2-karboxylsyremetyl-ester fremstilles ud fra cis-2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-2-karboxylsyre (se eksempel 4) ved standardmetoden under anvendelse af metanol og koncentreret svovlsyre. Udbytte 91%.

Cis-2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-2-karboxylsyremetyl-ester har NMR-værdier som følger:

¹H NMR (80 MHz, CDCl₃), δ: 1,14 (3H, d, J 6,84 Hz, CHCH₃), 2,76-3,66 (4H, m, H¹, H² og H₂³ af indanringen), 3,72 (3H, s, -COOCH₃), 7,17 (4H, s, aromatisk).

¹³C NMR (20 MHz, CDCl₃), δ: 17,01 (OFR q), 33,21 (t), 41,93 (d), 48,53 (d), 51,37 (q), 123,481 (d), 124,45 (d), 126,66 (d), 126,81 (d), 140,92 (s), 146,76 (s), 173,98 (s).

b) 2,3-Dihydro-2-ætyl-1-metyl-1H-inden-2-karboxylsyre-
metylester-----

2,3-Dihydro-2-ætyl-1-metyl-1H-inden-2-karboxylsyre-
 metylester fremstilles ved den fremgangsmåde der er angivet af M.V. Bathke og A. Lindert i J. Am. Chem. Soc. 93
 (1971), 2318. Kp. 90-95°C/0,3 mm Hg, udbytte 51%. Produktet er sandsynligvis en blanding af to isomerer, hvor cis er hovedisomeren og trans den mindre væsentlige isomer.

2,3-Dihydro-2-ætyl-1-metyl-1H-inden-2-karboxylsyre-
 metylester, cis-isomer:

^1H NMR (80 MHz, CDCl_3), δ : 0,86 (3H, t, J 7,18 Hz $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,122 (3H, d, J 7,18 Hz, $>\text{CHCH}_3$), 1,25-2,18 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,10 (1H, q, J 7,18 Hz, $>\text{CHCH}_3$), AB kvartet: D_A 2,82, D_B 3,52, J_{AB} 16,41 Hz (2H, H_2^3 af indanringen), 3,70 (3H, s, COOCH_3), 7,15 (4H, s, aromatisk).
 ^{13}C NMR (20 MHz, CDCl_3), δ : 9,84 (OFR q), 17,53 (q), 30,76 (t), 36,99 (t), 49,77 (d), 51,28 (q), 59,27 (s), 123,60 (d), 124,60 (d), 126,45 (d), 126,63 (d), 140,74 (s), 146,52 (s), 175,52 (s).

c) 2,3-Dihydro-2-ætyl-1-metyl-1H-inden-2-karboxylsyre

Denne forbindelse syntetiseret ved den fremgangsmåde der er beskrevet i eksempel 15b. Udbytte 97%.

Cis-isomeren af 2,3-dihydro-2-ætyl-1-metyl-1H-inden-2-karboxylsyre har NMR-værdier som følger:

^1H NMR (80 MHz, CDCl_3), δ : 0,93 (3H, t, J 7,18 Hz $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,23 (3H, d, J 7,18 Hz, $>\text{CHCH}_3$), 1,32-2,23 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,13 (1H, q, J 7,18 Hz, $>\text{CHCH}_3$), AB kvartet: D_A 2,83, D_B 3,49, J_{AB} 16,21 Hz (2H, H_2^3 af indanringen), 7,15 (4H, s, aromatisk), 10,70 (1H, bred s, $-\text{COOH}$).
 ^{13}C NMR (20 MHz, CDCl_3), δ : 9,81 (OFR q), 17,26 (q), 30,64 (t), 36,90 (t), 49,59 (d), 59,12 (s), 123,57 (d), 124,57 (d), 126,54 (d), 126,72 (d), 140,59 (s), 146,25 (s), 181,70 (s).

d) 2,3-Dihydro-2-etyl-1-metyl-1H-inden-2-karboxylsyre-
klorid-----

2,3-Dihydro-2-etyl-1-metyl-1H-inden-2-karboxylsyre-
klorid fremstilles ved standardmetoden ved hjælp af tionyl-
5 klorid og har kp. 105°C/0,3 mm Hg. Udbytte 94%.

Cis-isomereren af 2,3-dihydro-2-etyl-1-metyl-1H-inden-
2-karboxylsyreklorid har NMR-værdierne:

¹H NMR (80 MHz, CDCl₃), δ: 0,95 (3H, t, J 7,18 Hz,
10 -CH₂CH₃), 1,28 (3H, d, J 7,01 Hz, >CHCH₃), 1,40-2,31 (2H,
m, -CH₂CH₃), 3,18 (1H, q, J 7,01 Hz, >CHCH₃), AB kvartet:
D_A 2,92, D_B 3,50, J_{AB} 16,24 Hz (2H, H₂³ af indanringen),
7,17 (4H, s, aromatisk).

¹³C NMR (20 MHz, CDCl₃), δ: 9,38 (OFR q), 17,86
15 (q), 30,88 (t), 36,60 (T), 49,74 (d), 68,75 (s), 123,75
(d), 124,87 (d), 127,02 (2d), 139,07 (s), 145,61 (s),
177,21 (s).

e) 1-(2,3-Dihydro-2-etyl-1-metyl-1H-inden-2-yl)-ætanon

20 Denne forbindelse syntetiseres ved den metode der
er beskrevet i eksempel 4b. Udbytte 69%.

Cis-isomereren af 1-(2,3-dihydro-2-etyl-1-metyl-1H-
25 inden-2-yl)-ætanon har NMR-værdierne:

¹H NMR (80 MHz, CDCl₃), δ: 0,81 (3H, t, J 7,18 Hz
-CH₂CH₃), 1,06 (3H, d, J 7,18 Hz, >CHCH₃), ca. 1,2-2,2
(2H, m, -CH₂CH₃), 2,10 (3H, s, COCH₃), 3,10 (1H, q, J
7,18 Hz, >CHCH₃), AB kvartet: D_A 2,75, D_B 3,45, J_{AB} 16,41
30 Hz (2H, H₂³ af indanringen), 7,15 (4H, s, aromatisk).

¹³C NMR (20 MHz, CDCl₃), δ: 9,60 (OFR q), 17,35
(q), 27,55 (q), 29,82 (t), 35,33 (t), 49,04 (d), 64,93
(s), 123,60 (d), 124,87 (d), 126,60 (d), 126,75 (d), 140,80
(s), 146,67 (s), 210,85 (s).

f) 2-Brom-1-(2,3-dihydro-2-etyl-1-metyl-1H-inden-2-yl)-
ætanon-----

2-Brom-1-(2,3-dihydro-2-etyl-1-metyl-1H-inden-2-

yl)-ætanon fremstilles ud fra 21,6 g 1-(2,3-dihydro-2-ætyl-1-metyl-1H-inden-2-yl)-ætanon ved behandling med 17,6 g brom i 300 ml metylenklorid. Udbytte 65%.

5 g) 4(5)-(2,3-Dihydro-2-ætyl-1-metyl-1H-inden-2-yl)-imidazol-----

Den i eksempel 1b beskrevne fremgangsmåde bruges til syntetisering af 4(5)-(2,3-dihydro-2-ætyl-1-metyl-1H-inden-2-yl)-imidazol. Udbytte 28%. Den vundne base omdannes til hydrokloridsaltet deraf i tør æter. Hydrokloridsaltet omkrystalliseres fra ætylacetat/petroleumsæter. Produktet er en blanding af to isomerer, 85% cis og 15% trans. Hydrokloridsaltets smp. er 154-158°C.

15 85/15-Blandingen af cis-trans-isomeren af hydrokloridsaltet af 4(5)-(2,3-dihydro-2-ætyl-1-metyl-1H-inden-2-yl)-imidazol har følgende værdier for MS og NMR.

MS: 226 (30, M⁺), 211 (15, M-CH₃), 197 (100, M-CH₂CH₃), 182 (10), 129 (10), 128(10), 115 (10), 91 (12).
 1H NMR (80 MHz, MeOH-d₄), δ: 0,79 (3H, forvrænget t, ³J 7,35 Hz -CH₂CH₃), 0,95 (3H, d, ³J 7,18 Hz, >CHCH₃, cis-isomeren), 1,28 (d, J 7,18 Hz, >CHCH₃, trans-isomeren), 1,47-2,27 (2H, m, -CH₂CH₃), 2,99-3,48 (3H, m, H¹ og H₂³ protoner af indanringen), 7,14-7,31 (5H, m, aromatisk og im-4(5)), 8,90 (1H, d, ⁴J 1,54 Hz, im-5).

25 Cis-isomeren ¹³C NMR (MeOH-d₄), δ: 9,72 (OFR q), 16,47 (q), 31,91 (t), 40,69 (t), 51,31 (d), 52,49 (s), 118,24 (d), 124,75 (d), 125,48 (d), 128,02 (2d), 135,08 (d), 138,83 (s), 141,10 (s), 147,70 (s).

30 Eksempel 17

4(5)-(2,3-Dihydro-2-n-propyl-1H-inden-2-yl)-imidazol

35 4(5)-(2,3-Dihydro-2-n-propyl-1H-inden-2-yl)-imidazol fremstilles ved den fremgangsmåde der er beskrevet i eksempel 7 ved hjælp af 2,3-dihydro-1H-inden-2-karboxylsyremetylester og n-propylbromid som udgangsmaterialer. Hydrokloridsaltets smp. er 169-171°C og det har i øvrigt følgende analyseværdier:

MS: 226 (25, M^+), 197 (17, $M-CH_2CH_3$), 183 (100, $M-CH_2CH_2CH_3$), 115 (13), 91 (17).

1H NMR (80 MHz, $MeOH-d_4$), δ : 0,79-1,31 (5H, m, 0,88 forvrænget t, CH_2CH_3), 1,79-1,99 (2H, m, $CH_2CH_2CH_3$), AB kvartet: $D_A = D_B$ 3,23, J_{AB} 16,4 Hz (4H, H_2^1 og H_2^3 af indanringen), 7,05-7,25 (4H, m, aromatisk), 7,31 (1H, d, 4J 1,4 Hz, im-5(4)), 8,82 (1H, d, im-2, 4J 1,4 Hz).

Eksempel 18

4(5)-(2,3-Dihydro-2-n-butyl-1H-inden-2-yl)-imidazol

4(5)-(2,3-Dihydro-2-n-butyl-1H-inden-2-yl)-imidazol fremstilles i henhold til den i eksempel 7 beskrevne fremgangsmåde ved hjælp af 2,3-dihydro-1H-inden-2-karboxylsyremetylester og n-butylbromid som udgangsmaterialer. Hydrokloridsaltets smp. er 129-132°C og det har i øvrigt følgende analyseværdier:

MS: 240 (22, M^+), 197 (12, $M-CH_2CH_2CH_3$), 183 (100, $M-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 170 (24), 141 (23), 129 (10), 128 (10), 115 (15), 97 (11), 91 (17), 81 (16), 77 (38), 69 (16), 57 (18), 55 (17), 51 (10).

1H NMR (80 MHz, $MeOH-d_4$), δ : 0,86 (3H, forvrænget t, CH_3), 1,00-1,50 (4H, m, $CH_2CH_2CH_3$), 1,81-2,00 (2H, m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), AB kvartet: $D_A = D_B$ 3,23, J_{AB} 16,4 Hz (4H, H_2^1 og H_2^3 protoner af indanringen), 7,05-7,25 (4H, m, aromatisk), 7,31 (1H, d, 4J 1,4 Hz, im-5(4)), 8,81 (1H, d, 4J 1,4 Hz, im-2).

Eksempel 19

4(5)-(2,3-Dihydro-2-etyl-1-hydroxy-1H-inden-2-yl)-imidazol

a) 4(5)-(2,3-Dihydro-2-etyl-1-oxo-1H-inden-2-yl)-imidazol

2-Acetyl-1-indanon (Liebigs Ann. Chem. 347 (1906) 112) alkyleres med etylbromid i acetone i nærværelse af natriumkarbonat til 2-acetyl-2-etyl-1-indanon. Acetyl bromeres med brom i metanol og kondenseres til imidazol ved opvarmning i formamid som beskrevet i tidligere eksempler. Produktets smp. som base er 126-127°C (fra etylacetat).

b) 4(5)-(2,3-Dihydro-2-ætyl-1-hydroxy-1H-inden-2-yl)-imidazol-----

5 Karbonylgruppen i oxoindenimidazolforbindelsen fra trin a) reduceres til den tilsvarende alkoholgruppe med natriumborhydrid i ætanol. Produktet er en blanding af cis-trans-stereoisomerer hvis rensning gennemføres ved væskrokromatografering.

10 Cis-isomereren som hydroklorid har smp. 184-185°C og NMR-værdier som følger:

¹H NMR (80 MHz, MeOH-d₄): 0,73 (3H, t), 1,86 (2H, m), 3,36 (2H, m), 3,61 (3H, s), 5,15 (1H, s), 7,06 (1H, d), 7,2-7,4 (4H, m), 8,69 (1H, d).

15 Trans-isomereren som hydroklorid har NMR-værdierne:

¹H NMR (80 MHz, MeOH-d₄): 0,80 (3H, t), 1,84 (2H, m), 3,15 (2H, m), 3,24 (3H, s), 5,15 (1H, s), 6,87 (1H, d), 7,2-7,4 (4H, m), 8,54 (1H, d).

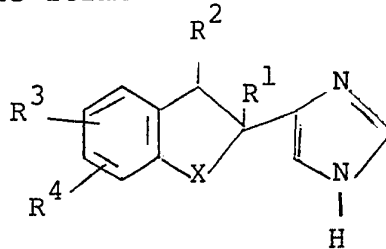
20 Eksempel 20

4(5)-(2,3-Dihydro-2-ætyl-1H-inden-2-yl)-imidazol

25 Det i eksempel 19, (trin a) fremstillede oxoderivat eller hydroxyderivat (trin b) hydrogeneres i 2N saltsyre i nærværelse af 10% palladium på kul ved 70°C. Når hydrogenuoptagelsen ophører filtreres reaktionsblandingen og gøres alkalisk. Produktet ekstraheres med metylenklorid hvorpå der vaskes med vand, tørres og indampes til tørhed. Fra remanensen, der er det ønskede produkt som base, fremstilles hydrokloridet i ætylacetat med tørt hydrogenklorid
30 og smp. 211-215°C.

P a t e n t k r a v

1. Substituerede imidazoler, kendetegnet ved at de har den almene formel



I

eller udgøres af ugiftige syreadditionssalte deraf, i hvilken formel

X er CH_2 , CH_2CH_2 eller O,

R^1 er H eller en alkylgruppe,

R^2 er H, CH_3 , CH_2CH_3 eller OH,

R^3 er H, CH_3 , CH_2CH_3 eller halogen

R^4 er H, CH_3 , CH_2CH_3 eller halogen

2. Substitueret imidazol ifølge krav 1, kendetegnet ved at R^1 er hydrogen, CH_3 eller CH_2CH_3

3. Substitueret imidazol ifølge krav 1, kendetegnet ved at R^1 hydrogen, CH_3 eller CH_2CH_3 og X er CH_2 .

4. Substitueret imidazol ifølge krav 1, kendetegnet ved at R^1 er hydrogen, CH_3 eller CH_2CH_3 , X er CH_2 og R^2 , R^3 og R^4 alle er hydrogen.

5. Imidazolforbindelse ifølge krav 1, kendetegnet ved at den er 4(5)-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-imidazol,

4(5)-(2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-imidazol,

4(5)-(5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-imidazol,

4(5)-(2,3-dihydro-2-etyl-5-metyl-1H-inden-2-yl)-imidazol,

4(5)-(2-etyl-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-imidazol,

4(5)-(2,3-dihydro-2-etyl-1-metyl-1H-inden-2-yl)-imidazol,

4(5)-(2,3-dihydro-2-n-propyl-1H-inden-2-yl)-imidazol,

4(5)-(2,3-dihydro-5-metyl-1H-inden-2-yl)-imidazol,

4(5)-(2,3-dihydro-1-metyl-1H-inden-2-yl)-imidazol,

4(5)-(2,3-dihydro-1,4-dimetyl-1H-inden-2-yl)-imidazol,

4(5)-(2,3-dihydro-1,6-dimetyl-1H-inden-2-yl)-imidazol,

4(5)-(5-klor-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-imidazol,

4(5)-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-imidazol,

5 4(5)-(2,3-dihydro-2-metyl-1H-inden-2-yl)-imidazol,

4(5)-(2,3-dihydro-2-etyl-1H-inden-2-yl)-imidazol,

4(5)-(2,3-dihydro-2-n-butyl-1H-inden-2-yl)-imidazol,

4(5)-(2,3-dihydro-2,5-dimetyl-1H-inden-2-yl)-imidazol,

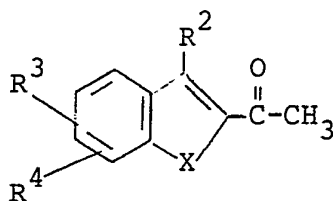
4(5)-(1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-imidazol, eller

10 4(5)-(2,3-dihydro-2-etyl-1-hydroxy-1H-inden-2-yl)-imidazol.

6. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelsen ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at man

(a) halogenerer en forbindelse med formlen

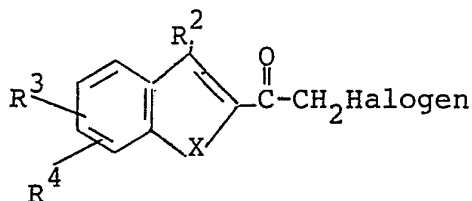
15



20

hvor X, R², R³ og R⁴ har de i krav 1 angivne betydninger, til dannelse af en forbindelse med formlen

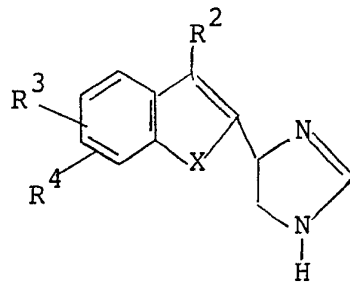
25



hvor halogen er Cl eller Br, hvilken forbindelse

30

(b) derpå omsættes med formamid til dannelse af en forbindelse med formlen



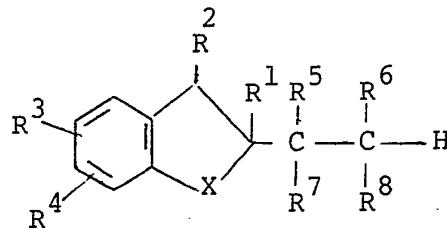
5

10

(c) der hydrogeneres katalytisk til dannelsen af en forbindelse med formel I, hvor R^1 er hydrogen og X, R^3 og R^4 har de i krav 1 angivne betydninger og R^2 er hydrogen, metyl eller ætyl.

7. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse ifølge krav 1, kendt tegnet ved at man omsætter en forbindelse med den almene formel

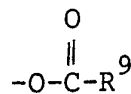
15



20

hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og X har de i krav 1 angivne betydninger, og R^5 , R^6 , R^7 og R^8 er udvalgt blandt hydrogen, hydroxy, halogen, amino, -O-alkyl med 1-7 kulstofatomer eller

25

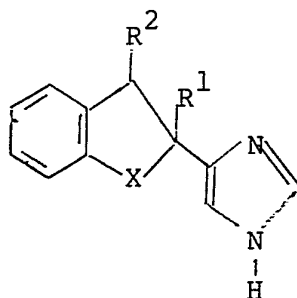


30

(hvor R^9 er en alkylgruppe med 1-7 kulstofatomer eller en arylgruppe med 6-10 kulstofatomer), i det dog R^5 og R^7 kan være forenet til dannelsen af en ketogruppe eller R^6 og R^8 kan være forenet til dannelsen af en ketogruppe, med formamid.

8. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse ifølge krav 1, kendt tegnet ved, at man halogenerer en forbindelse med formlen

35

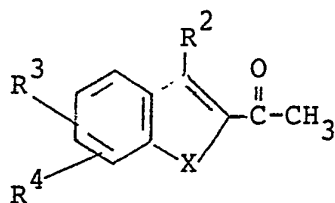


5

til dannelse af en forbindelse som defineret i krav 1, hvor R^3 er et halogenatom og R^4 et hydrogenatom eller både R^3 og R^4 er halogenatomer.

10

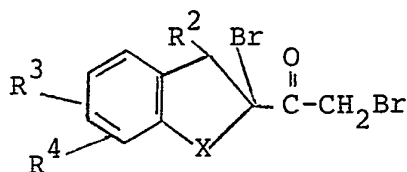
9. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse ifølge krav 1, hvori R^1 er H, kendt tegnet ved at man bromerer en forbindelse med formlen



15

hvor R^2 er hydrogen, metyl eller ætyl og R^3 , R^4 og X har de i krav 1 angivne betydninger, til dannelse af en forbindelse med formlen

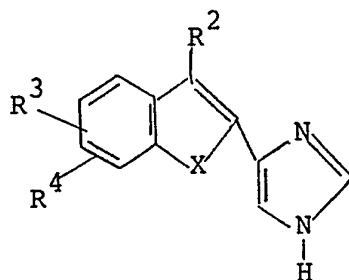
20



25

der derpå omsættes med formamid til dannelse af en forbindelse med formlen

30

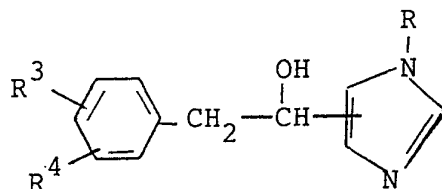


35

som hydrogeneres til den ønskede forbindelse med formel I, hvor $R^1 = H$.

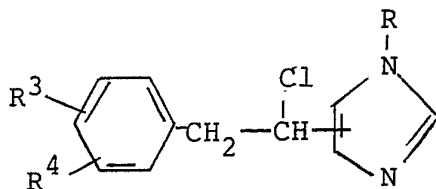
10. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse ifølge krav 1, kendt tegnet ved at man omsætter en forbindelse med formlen

5



hvor R er en benzylgruppe og R³ og R⁴ har de i krav 1 angivne betydninger, med tionylklorid til dannelselse af en forbindelse med formlen

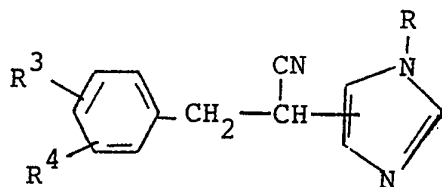
10



15

der omsættes med natriumcyanid til dannelselse af en forbindelse med formlen

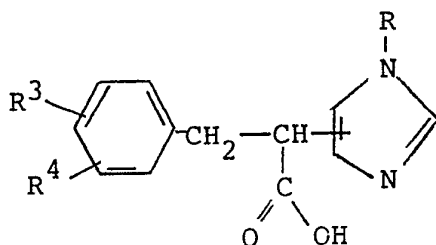
20



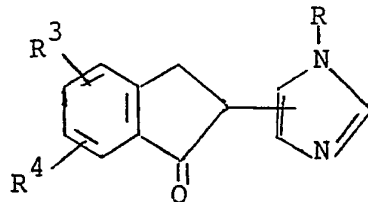
25

som hydrolyseres i alkalisk opløsning til dannelselse af en forbindelse med formlen

30



der derefter omsættes med polyfosforsyre til dannelselse af forbindelsen

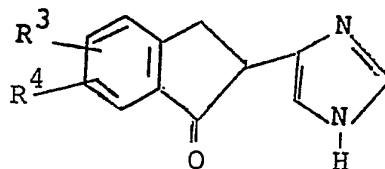


5

der

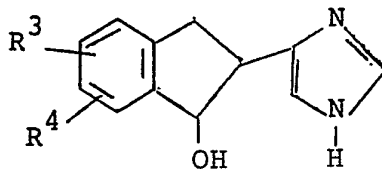
enten hydrogeneres med palladium på en kulstofkatalysator til en forbindelse

10



15

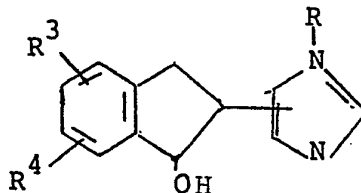
der reduceres med NaBH_4 til en forbindelse med formlen



20

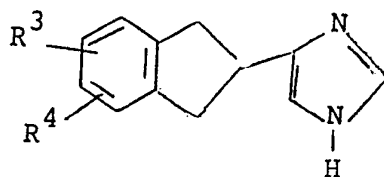
der derefter omsættes med Pd/C til slutproduktet med den nedenfor viste formel Ia, eller reduceres med NaBH_4 til dannelse af en forbindelse med formlen

25



30

hvor R er en benzylgruppe, der derpå hydrogeneres med palladium på kul til en forbindelse med formel Ia:



Ia

som derefter om ønsket omdannes til et farmaceutisk acceptabel syreadditionssalt.