

(11) Patent numeris: **4460** (51) Int. Cl.⁶: **C07D 233/54**
A61K 31/415

(21) Paraiškos numeris: **98-057**

(22) Paraiškos padavimo data: **1998 04 22**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1998 09 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1999 02 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/FI96/00518**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1996 10 02**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1998 04 22**

(31, 32, 33) Prioritetas: **9520150.5, 1995 10 03, GB**

(72) Išradėjas:

Arto Karjalainen, FI
Paavo Huhtala, FI
Juha-Matti Savola, FI
Siegfried Wurster, FI
Marie Eloranta, FI
Maarit Hillilä, FI
Raimo Saxlund, FI
Victor Cockcroft, FI
Arja Karjalainen, FI

(73) Patent savininkas:

ORION CORPORATION, Orionintie 1, FIN-02200 Espoo, FI

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A. Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Imidazolo dariniai, giminiai alfa2 receptoriams

(57) Referatas:

Išradime pateikiami I formulės imidazolo dariniai, kurioje n yra 0 arba 1, R_1 yra vandenilis arba C_1 - C_4 -alkilas, R_2 yra vandenilis arba R_2 ir R_3 kartu sudaro dvigubą jungtį, R_3 yra vandenilis arba C_1 - C_4 -alkilas arba R_2 ir R_3 kartu sudaro dvigubą jungtį, R_4 yra vandenilis, C_1 - C_4 -alkilas, hidroksilas arba C_1 - C_4 -alkoksi, R_5 yra vandenilis arba C_1 - C_4 -alkilas arba R_4 ir R_5 kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro karbonilo grupę, R_6 , R_7 ir R_8 kiekvienas yra toks pat arba skirtingas ir nepriklausomai yra vandenilis, C_1 - C_4 -alkilas arba C_2 - C_4 -alkenilas, C_3 - C_7 -cikloalkilas, hidroksilas, C_1 - C_4 -alkoksi, C_1 - C_4 -hidroksialkilas, tiolas, C_{1-4} -alkiltio, C_{1-4} -alkiltiolis, halogenas, trifluormetilas, nitrogrupė arba pasirinktinai pakeistas aminas, X yra $-CHR_9-(CHR_{10})_m-$, m yra 0 arba 1, ir R_9 ir R_{10} kiekvienas yra toks pat arba skirtingas ir nepriklausomai yra vandenilis arba C_1 - C_4 -alkilas; arba farmaciškai priimtini jų esteriai arba druskos, jų gavimo būdas, panaudojimas ir farmacinės kompozicijos, turinčios šių junginių. Junginiai yra giminingi alfa2 receptoriams ir gali būti naudojami gydant hipertenziją, glaukomą, chronišką arba aštrų skausmą, migreną, viduriavimą, peršalimą, išemiją, palinkimą į chemines medžiagas, baimę, ypač priešoperacinę baimę ir įvairius neurologinius, raumenų, psichiatrinius ir pažinimo sutrikimus arba kaip pagalbinės priemonės anestezijai.

5

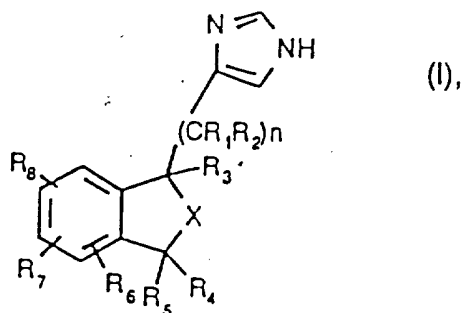
Šis išradimas pateikia pakeistus 4(5)-(1-indanil ir 1-indanilmetil ir 1-indanilmetilen)imidazolus ir 4(5)-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftil ir 1,2,3,4-tetrahidronaftilmetil ir 1,2,3,4-tetrahidronaftilmetilen)]imidazolus ir jų izomerus, farmaciškai tinkamas druskas ir esterius. Jis taip pat pateikia jų gavimą, panaudojimą ir farmacines kompozicijas, turinčias šių junginių.

Šio išradimo junginiai yra giminingi alfa2 receptoriams, dauguma jų yra labai selektyvūs alfa2 agonistams. Atitinkami junginiai vartojami gydyti hipertenziją, glaukomą, migreną, viduriavimą, išemiją, narkomaniją (tokią kaip tabakas arba narkotikai) ir įvairius neurologinius, raumenų, psichiatrinius ir pažinimo sutrikimus, o taip pat ir kaip sedatyviniai ir analgetiniai agentai, nosies kraujavimą stabdantys ir kaip anestetijos pagalbinės priemonės.

Gregory G. B. ir kt., J. Org. Chem. (1990), 55, 1479-1483 aprašo 1-fenilalkil-1-4-(imidazolil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno darinių, kurie yra naudingi kaip angiotenzino II receptoriaus nepeptidiniai antagonistai, naują sintezę.

Išradime pateikiami imidazolo dariniai yra I formulės junginiai

25



30

kurioje

n yra 0 arba 1;

R_1 yra vandenilis arba C_1 - C_4 -alkilas;

R_2 yra vandenilis arba R_2 ir R_3 kartu sudaro dvigubą jungtį;

R_3 yra vandenilis arba C_1 - C_4 -alkilas arba R_2 ir R_3 kartu sudaro dvigubą jungtį;

R_4 yra vandenilis, C_1 - C_4 -alkilas, hidroksilas arba C_1 - C_4 -alkoksi;

R_5 yra vandenilis arba C_1 - C_4 -alkilas arba R_4 ir R_5 kartu su anglies atomu prie kurio jie yra prijungti sudaro karbonilo grupę;

R_6 , R_7 ir R_8 kiekvienas yra toks pat arba skirtingas ir nepriklausomai yra vandenilis, C_1 - C_4 -alkilas arba C_2 - C_4 -alkenilas, C_3 - C_7 -cikloalkilas, hidroksilas, C_1 - C_4 -alkoksi, C_1 - C_4 -hidroksialkilas, tiolas, C_{1-4} -alkiltio, C_{1-4} -alkiltiolis, halogenas, trifluormetilas, nitro arba pasirinktinai pakeistas aminos;

X yra $-CHR_9-(CHR_{10})_m-$;

m yra 0 arba 1; ir

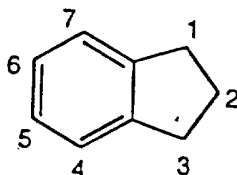
R_9 ir R_{10} kiekvienas yra toks pat arba skirtingas ir nepriklausomai yra vandenilis arba C_1 - C_4 -alkilas;

arba farmaciškai priimtinas jų esteris arba druska.

Čia naudojami terminai turi tokias reikšmes:

Halogenas yra, pavyzdžiui, chloras, bromas arba fluoras, geriau, kai yra chloras arba fluoras. C_1 - C_4 -alkilas, C_1 - C_4 -alkoksi ir C_2 - C_4 -alkenilas ir kitos grupės gali būti tiesios arba šakotos grandinės. C_3 - C_7 -cikloalkilas yra sotaus ciklinio angliavandenilio grupė, dažniausiai turinti 3-5 anglies atomus. Pasirinktinai pakeista aminogrupė yra aminogrupė, kuri yra pakeista arba nepakeista C_1 - C_4 -alkilo grupe.

Kai $m=n=0$



Geriau, kai R_3 yra vandenilis;

Geriau, kai R_4 yra vandenilis, hidroksilas arba C_1 - C_4 -alkoksi, toks kaip etoksi;

Geriau, kai R_5 yra vandenilis, arba R_4 ir R_5 kartu su anglies atomu prie kurio jie yra prijungti sudaro karbonilo grupę;

Geriau, kai R_6 yra vandenilis, C_1 - C_4 -alkilas, toks kaip metilas, etilas, t-butilas, hidroksilas arba C_1 - C_4 -alkoksi, toks kaip metoksi. Pavyzdžiui, R_6 gali būti C_1 - C_4 -alkilas 4, 5 arba 6 padėtyje, toks kaip 4-metil, 6-metil arba 7-metoksi;

Geriau, kai R_7 yra vandenilis, C_1 - C_4 -alkilas, toks kaip, pavyzdžiui, metilas arba t-butilas, hidroksilas arba C_1 - C_4 -alkoksi, pavyzdžiui, metoksi. Pavyzdžiui, R_7 gali būti C_1 - C_4 -alkilas 5, 6 arba 7-padėtyje, toks kaip 5-metil, 7-metil, 6-t-butil, 7-hidroksi arba 7-metoksi.

10 Labiau pageidautina, kad R_7 būtų vandenilis.

Geriau, kai R_8 yra vandenilis, hidroksilas arba C_1 - C_4 -alkoksi, toks kaip metoksi. Pavyzdžiui, R_8 gali būti 6-hidroksi arba 7-hidroksi, C_1 - C_4 -alkoksi 6 padėtyje, toks kaip 6-metoksi.

Pageidautina, kad R_9 būtų vandenilis arba metilas.

15

Kai $n=1$ ir $m=0$

Geriau, kai R_1 yra vandenilis, metilas arba etilas;

Geriau, kai R_2 , R_3 ir R_9 yra vandenilis;

Geriau, kai R_4 ir R_5 yra vandenilis arba metilas;

20 Geriau, kai R_6 yra vandenilis, C_1 - C_4 -alkilas, toks kaip metilas arba t-butilas, hidroksilas, C_1 - C_4 -alkoksi, toks kaip metoksi arba C_1 - C_4 -hidroksialkilas, toks kaip hidroksimetilas, arba halogenas. Pavyzdžiui, R_6 gali būti C_1 - C_4 -alkilas 4 arba 5 padėtyje, toks kaip 4-arba 5-metil arba 4-, 5-, 6- arba 7-hidroksi, C_1 - C_4 -alkoksi 5, 6, arba 7 padėtyje, toks kaip 5-, 6- arba 7-metoksi arba C_1 - C_4 -hidroksialkilas 5 padėtyje, toks kaip 5-hidroksimetil. R_6 gali būti halogenas 5 arba 6 padėtyje, toks kaip 5- arba 6-fluor arba 5- arba 6-brom.

25

Labiau pageidautina, kai R_6 yra 4-, 5- arba 6-hidroksilas.

Geriau, kai R_7 yra vandenilis, C_1 - C_4 -alkilas, hidroksilas, C_1 - C_4 -alkoksi, C_1 - C_4 -hidroksialkilas arba halogenas. Pavyzdžiui, R_7 gali būti C_1 - C_4 -alkilas 5, 6 arba 7 padėtyje, toks kaip 5- arba 7-metil arba 5- arba 6-t-butil, 5- arba 6-hidroksi, arba

30

C₁-C₄-alkoksi 6 padėtyje, toks kaip 6-metoksi, C₁-C₄-hidroksialkilas 6 padėtyje, toks kaip 6-hidroksimetil arba halogenas 5 padėtyje, toks kaip 5-brom.

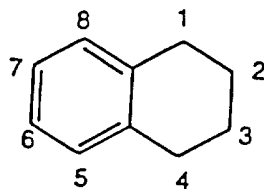
Labiau pageidautina, kad R₇ būtų vandenilis, 6-t-butil, 6-hidroksi arba 6-hidroksimetil.

5 Geriau, kai R₈ yra vandenilis, C₁-C₄-alkilas, hidroksilas, C₁-C₄-alkoksi, arba halogenas, pavyzdžiui, C₁-C₄-alkilas 7 padėtyje, toks kaip 7-metil arba 7-t-butil, 6- arba 7-hidroksi arba C₁-C₄-alkoksi 6 padėtyje, toks kaip 6-metoksi arba halogenas 7 padėtyje, toks kaip 7-brom.

Ypač pageidautina, kai R₆ yra hidroksilas indano žiedo 4 arba 6 padėtyje ir R₇ ir R₈ yra vandenilis arba R₆ yra hidroksilas indano žiedo 5 padėtyje ir R₇ yra hidroksilas arba C₁-C₄-alkilas arba C₁-C₄-hidroksialkilas indano žiedo 6 padėtyje, toks kaip 6-t-butil arba 6-hidroksimetil ir R₈ yra vandenilis.

Kai $n = m = 1$

15



20

Geriau, kai R₁, R₂, R₃, R₅, R₉ ir R₁₀, yra vandenilis.

Geriau, kai R₄ yra vandenilis arba C₁-C₄-alkilas, toks kaip, pavyzdžiui, metilas.

Geriau, kai R₆ yra vandenilis, hidroksilas, C₁-C₄-alkoksi, pavyzdžiui, metoksi, arba halogenas. Pavyzdžiui, R₆ gali būti 5-, 6- arba 7-metoksi, 6- arba 7-hidroksi arba halogenas 6 padėtyje, toks kaip 6-brom.

25

Geriau, kai R₇ yra 7 padėtyje.

Geriau, kai R₇ yra vandenilis arba C₁-C₄-alkilas, toks kaip, pavyzdžiui, 7-t-butil arba 7-hidroksi.

30

Geriau, kai R₈ yra 8 padėtyje.

Geriau, kai R₈ yra vandenilis arba halogenas, toks kaip 8-brom.

Kai $n = 0$ ir $m = 1$

Geriau, kai $R_3, R_4, R_5, R_7, R_8, R_9$ ir R_{10} yra vandenilis.

Geriau, kai R_6 yra vandenilis arba halogenas, pavyzdžiui, chloras. R_6 gali būti vandenilis 5 padėtyje, toks kaip, pavyzdžiui, 5-chlor.

5 Išradimas apima visus galimus izomerus ir stereoizomerus, ypatingai Z ir E (cis ir trans izomerus) ir enantiomerus.

(I) formulės junginiai sudaro adityviasias druskas su abiem - tiek organinėmis, tiek ir neorganinėmis rūgštimis. Tipiškoms rūgščių adityviosiomis druskomis yra chloridai, bromidai, sulfatai, nitratai, fosfatai, sulfonatai, formiatai, tartratai, maleatai, citratai, benzoatai, salicilatai, askorbatai. Be to, junginiai, 10 kuriuose vienas arba daugiau nuo R_4 iki R_8 radikalų yra hidroksilo grupė, tai jie sudaro esterius ir druskas su šarminiais metalais ir žemės šarminiais metalais. Tipiški esteriai apima žemesniųjų alkilų esterius, tokius kaip metilo, etilo ir propilo esterius.

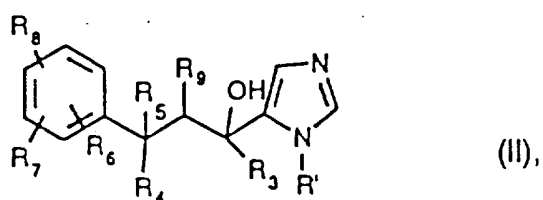
15 Šio išradimo junginiai gali būti susintetinti naudojant sekančius metodus. (Pažymima, kad žemiau pateiktose formulėse, kai imidazolo grupė yra apsaugota, apsauginė grupė R' (benzilo arba tritilo) gali būti prijungta prie imidazolo žiedo prie bet kurio iš dviejų azoto atomų. Atitinkamai, naudojant kaip pradinį junginį 1-benzil-5-imidazolkarbaldehidą, gaunami 1,5-pakeisti junginiai, tuo tarpu, kai 20 naudojamas tritilas, tai gaunamas 1,4-pakeitimas.

4(5)-(1-Indanil)imidazolų ir atitinkamų 4(5)-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)imidazolų sintezė

Būdas a

25 (I) formulės junginiai, kurioje $n=0$ ir $m=0$ arba 1 gali būti susintetinti apsaugotų arba neapsaugotų atitinkamų formulių II ir II' 4(5)-(1-hidroksi-3-fenilpropil arba 1-hidroksi-4-fenilbutil)imidazolų rūgštine katalitine ciklizacija.

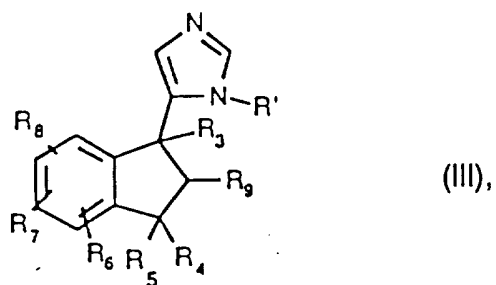
Atitinkamai, 4(5)-(1-indanil)imidazolai gali būti gauti ciklizuojant II formulės junginį



5

kurioje radikalai nuo R_3 iki R_9 yra nurodyti aukščiau ir R' yra apsauginė grupė, dalyvaujant rūgščiai, susidaro III formulės junginys

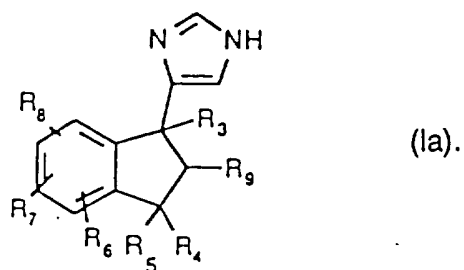
10



15

kurioje pakaitai yra nurodyti aukščiau, ir pašalinus apsauginę grupę R' , susidaro Ia formulės junginys.

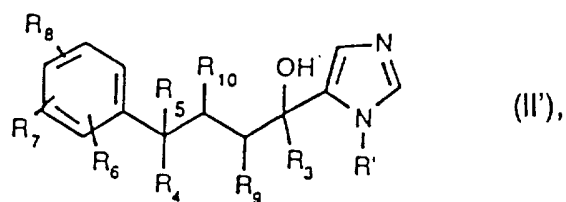
20



25

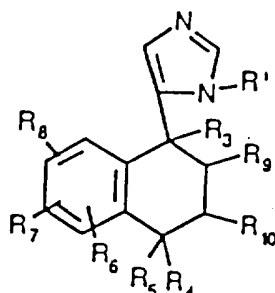
Atitinkami 4(5)-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)]imidazolai gali būti susintetinti ciklizuojant II' formulės junginius

30



kurioje radikalai nuo R_3 iki R_{10} yra tokie, kokie apibėžti aukščiau ir R' yra apsauginė grupė, dalyvaujant rūgščiai, susidaro III' formulės junginiai

5

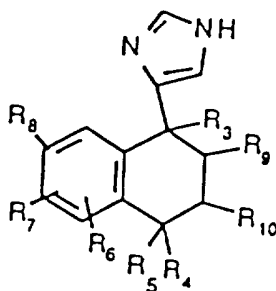


(III'),

10

kurioje pakaitai yra apibrėžti aukščiau, ir pašalinus apsauginę grupę R' , susidaro Ia' formulės junginiai

15



(Ia'),

kurioje pakaitai yra apibrėžti aukščiau.

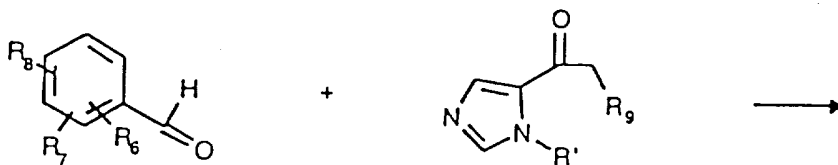
20

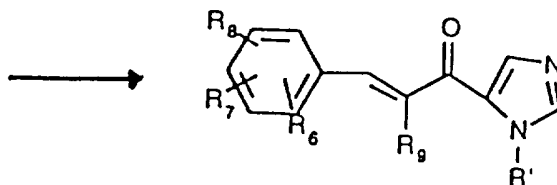
Apsauginė grupė R' gali būti, pavyzdžiui, benzilas arba tritilas. Kai R' yra tritilas, tai ji gali būti pašalinta naudojant rūgštį, ir, kai ji yra benzilas, tada - katalitiniu hidrinimu. Rūgštis, naudojama ciklizacijai, gali būti, pavyzdžiui, polifosfato rūgštis (PPA) arba metansulfonrūgštis.

25

Pradinės medžiagos (formulių II ir II' atitinkami junginiai) gali būti sintezuojami naudojant skirtingus metodus. Vienas iš jų - pagaminti aldoline kondensacija α,β -nesočius ketonus, leidžiant imidazolo alkilketonui reaguoti su atitinkamai pakeistu benzaldehidu, dalyvaujant bazei:

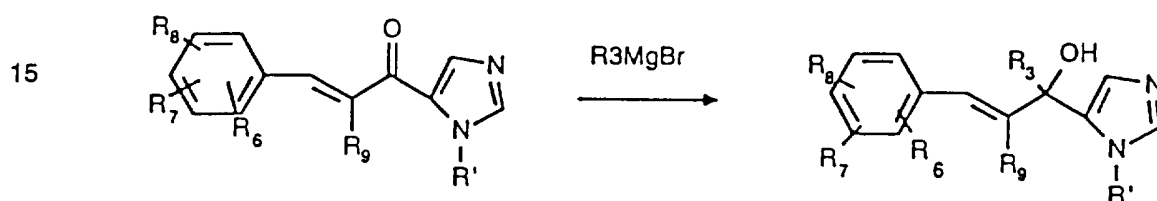
30



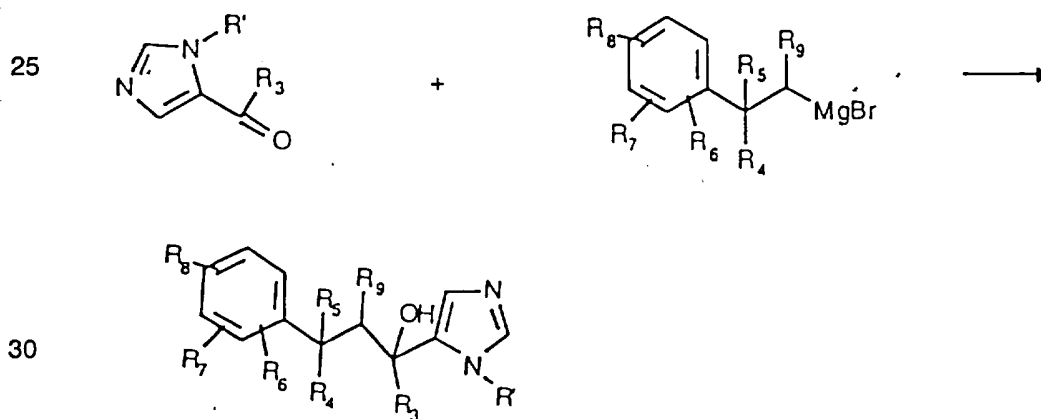


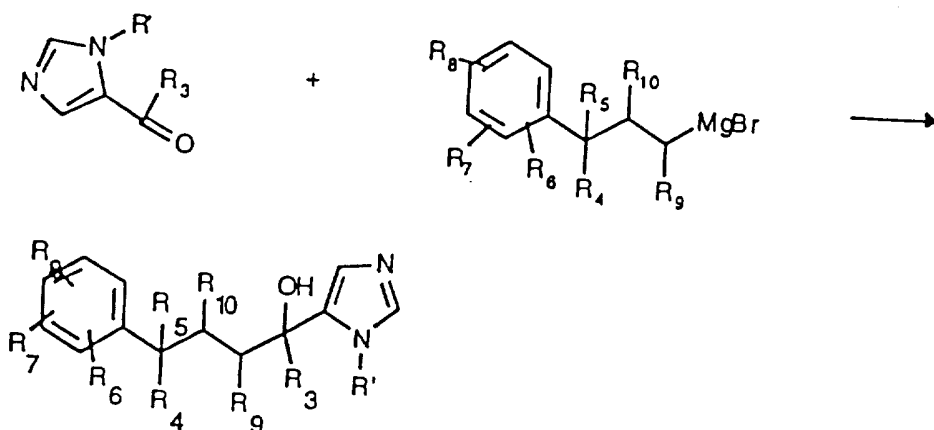
Po to einanti karbonilo redukcija ir katalitinis hidrinimas duoda sočius
 5 alkoholius, naudojamus ciklizacijoje. Karbonilo grupės redukcija gali būti įvykdyta, pavyzdžiui, naudojant natrio boraną. Jeigu imidazolo liekana pakeista benzilo grupe, tai ji taip pat gali būti pašalinta katalitiniu hidrinimu.

Vykiant pakaitų reakciją į indano 1 padėtį arba į 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno
 žiedą, prieš hidrinimą galima vykdyti tarpinio ketono 1,2- jungimosi reakciją su
 10 nukleofilu. Tai patogiai įvykdoma naudojant Grignard'o reakciją, kuri įvyksta pridedant į reakcijos mišinį alkilmagnio halogenido, pavyzdžiui, bromido, pagaminto iš alkilhalogenido ir magnio:



Kitas tinkamas būdas gauti atitinkamus alkoholius, reikalingus kaip
 20 pradinės medžiagos ciklizacijai, yra Grignard'o reakcijos panaudojimas pagaminti 4(5)-(1-hidroksifenilalkil)imidazolus. Joje 4(5)-imidazolo karbaldehidui arba ketonui leidžiama reaguoti su Grignard'o reagentu, gautu iš atitinkamai pakeisto fenilalkilhalogenido ir magnio:

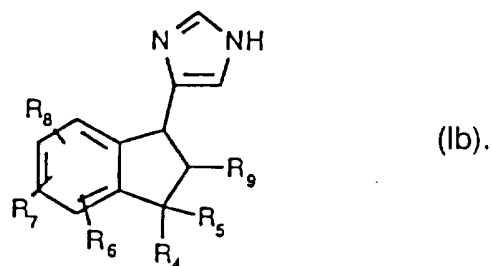




Būdas b

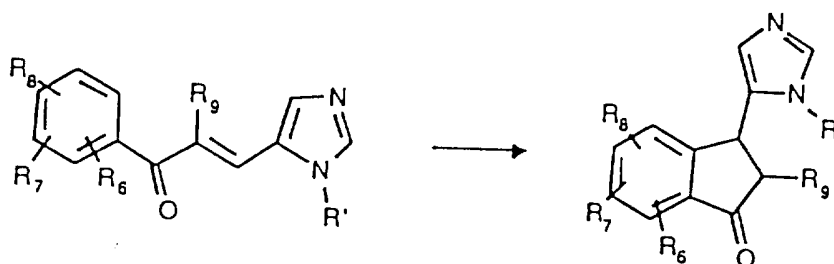
Norint įvykdyti indano grupėje pakeitimą 3 padėtyje, reikia atlikti šias procedūras:

pagaminamas Ib formulės tarpinis produktas, kuris taip pat yra aktyvus junginys, kurioje R_4 ir R_5 drauge sudaro karbonilo grupę.



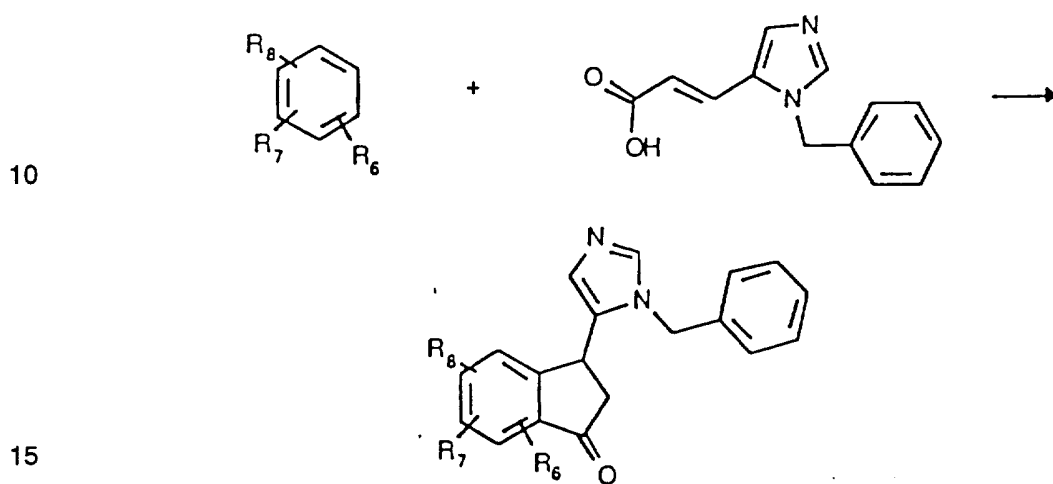
Šio tarpinio junginio gamybai yra naudojami skirtingi būdai.

Pirmiausiai, jis gali būti pagamintas naudojant 1-aryl-3-[4(5)-imidazolil]- α,β -nesočių -1-propanonų rūgštinę katalitinę ciklizaciją:



α,β -Nesotus ketonas, naudojamas kaip pradinė medžiaga aukščiau minėtoje reakcijoje, gali būti gaunamas iš pakeisto arba nepakeisto 4(5)-imidazolo karbaldehido ir iš atitinkamai pakeisto fenilalkilketono, baze katalitinos aldolinės kondensacijos būdu.

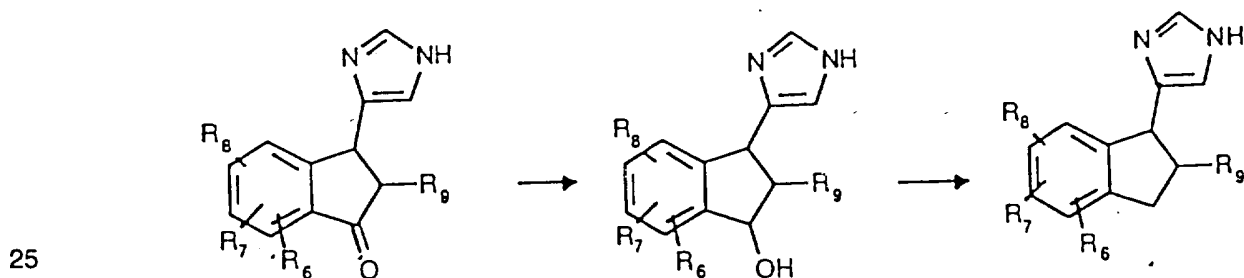
5 Antra, jis gali būti gaunamas kondensuojant benzilu apsaugotą urokano rūgštį su atitinkamai pakeistu benzeno:



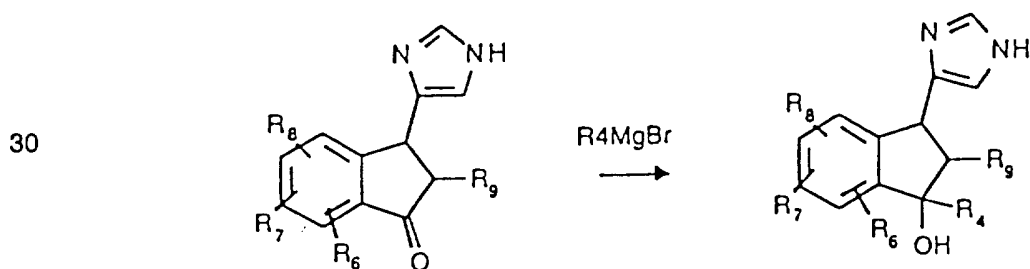
Benzilo apsauga pašalinama hidrinant kaip aprašyta anksčiau.

Ketono grupė toliau gali būti modifikuojama naudojant skirtingus metodus. Ji gali redukuojama iki atitinkamo alkoholio naudojant natrio boraną arba katalitiškai hidrinant, o po to alkoholis gali būti hidrinamas:

20



Ketono grupę taip pat galima modifikuoti naudojant Grignard'o reakciją:

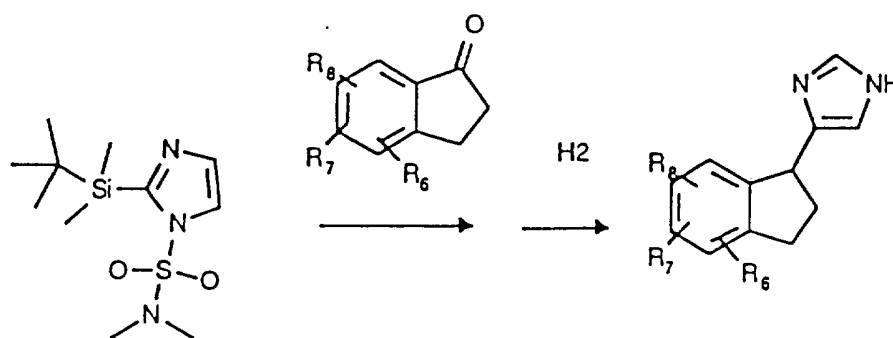


Šie junginiai gali būti toliau transformuojami katalitiniu hidrinimu kaip aprašyta aukščiau į I formulės junginius, kurioje $n=m=0$, R_4 yra alkilas ir R_5 yra vandenilis.

Ib formulės junginiai, kurioje R_4 yra alkoksigrupė ir R_5 yra vandenilis, gali būti gauti iš atitinkamų alkoholių koncentruotoje druskos rūštyje.

Būdas c

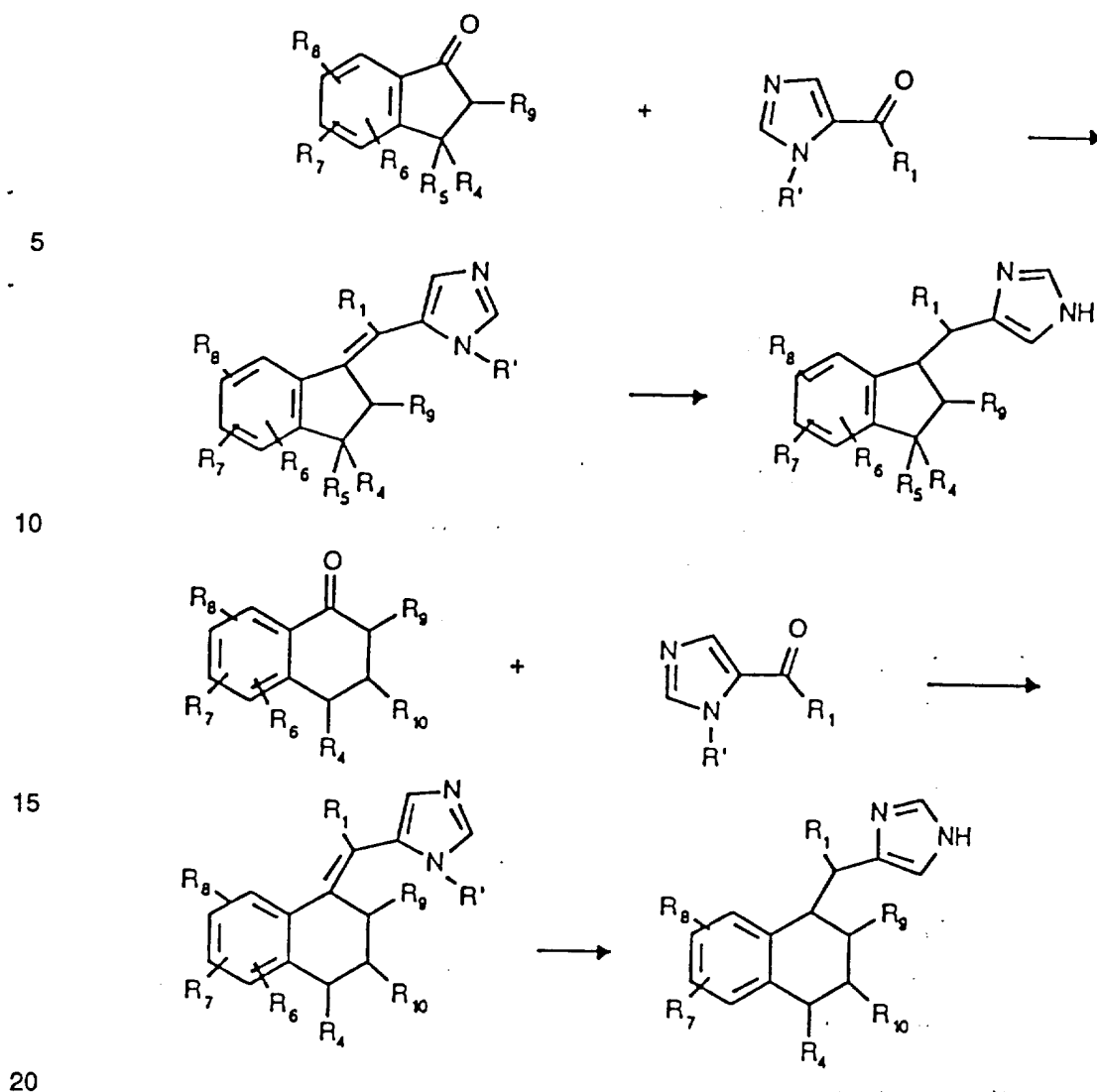
I formulės 4(5)-(1-indanil)imidazolų kiti sintezės būdai yra panaudoti ličiu paveiktą imidazolą aromatinio elektrofilinio pakeitimo reakcijoje su 1-indanonu (imidazolas, yra bis-pakeistas pagal būdą, aprašytą Kudzma ir kt., Synthesis, (1991), p. 1021). Apsauga gali būti nuimta paveikus rūgštimi, kuri tuo pačiu metu iššaukia vandens praradimą. Gviguba jungtis redukuojama katalitiniu hidrinimu, kaip aprašyta aukščiau.



4(5)-(Indan-1-ilmetil)imidazolų ir 4(5)-(indan-1-ilmetilen)imidazolų darinių sintezė

Būdas d

4(5)-(Indan-1-ilmetil ir indan-1-ilmetilen)imidazolo ir atitinkamų tetrahidronaftilo skeleto sintezė gali būti įgyvendinta naudojant taip vadinamą McMurry reakciją, kurioje imidazolo karbaldehidai arba ketonai reaguoja su 1-indanonu. Po kondensacijos gali būti vykdomas dvigubos jungties hidrinimas ir tuo pačiu metu imidazolo žiede apsauginės grupės eliminacija.



Išradimo junginiai gali būti skiriami enteraliai, vietiškai arba parenteraliai. Parenteraliai skiriama, pavyzdžiui, kai junginiai yra vartojami kaip sedatyviniai arba analgetiniai agentai įvairiose klinikinėse operacijose ir iššaukia analgeziją arba padeda anestezijai.

25 Išradimo junginiai gali būti dedami vieni arba drauge su kitais aktyviais ingredientais ir/arba farmaciškai priimtinais skiedikliais arba nešikliais į skirtingas dozuotas vaisto formas, t.y. tabletes, kapsules, tirpalus, emulsijas, miltelius ir t. t., naudojant įprastines technikas. Naudojami farmaciniai nešikliai yra parenkami pagal mintyse suplanuotą skyrimo būdą. Taip, kietieji nešikliai gali būti laktozė, sacharozė, želatinas arba agaras, tuo tarpu kaip skystieji nešikliai paprastai būna

30

vanduo, sirupas, žemės riešutų aliejus ir alyvų aliejus. Aktyvaus ingrediento kiekis kinta nuo 0,01 iki 75 masės %, priklausomai nuo dozuoto vieneto tipo.

5 Išradimo junginių atitinkamos per burną vartojamos dozės priklauso nuo eilės faktorių, tokių kaip skiriamas junginys, gydomo subjekto amžius ir lytis, gydymo sąlygos ir vartojimo būdas. Atitinkamai, tipiškos parenterliai vartojamos dozės yra nuo 0,5 µg/kg iki 10 mg/kg per dieną ir per burną vartijamos dozės suaugusioms moterims yra nuo 5 µg/kg iki 100 mg/kg.

10 Išradimas taip pat apima išradimo junginius arba jų esterius arba druskas, skirtus panaudoti efektyviais kiekiais gydyti žmogaus arba gyvūno kūną nuo hipertenzijos, glaukomos, chroniško arba aštraus skausmo, migrenos, viduriavimo, persišaldymo, išemijos, pripratimo prie cheminių medžiagų, nerimo, ypatingai priešoperacinio nerimo ir įvairius neurologinius, raumenų, psichiatrinius ir pažinimo sutrikimus arba panaudojami kaip anestezijos pagalbinės priemonės.

15 Išradimas taip pat apima išradimo junginių, arba jų esterių arba druskų panaudojimą gamybai vaistų, skirtų gydyti hipertenziją, glaukomą, chronišką arba aštrų skausmą, migreną, viduriavimą, persišaldymą, išemiją, pripratimą prie cheminių medžiagų, nerimą, ypatingai priešoperacinį nerimą ir įvairius neurologinius, raumenų, psichiatrinius ir pažinimo sutrikimus arba kaip anestezijos pagalbines priemones.

20

Tyrimų rezultatai

1. Alfa2 agonizmo žiurkėse *vas deferens* modelis

25 Alfa2 agonizmas buvo nustatytas *vas deferens* preparuotos, izoliuotos, elektriškai stimuliuotos žiurkės priešinės liaukos dalies pagalba (Virtanen ir kt., Arch. Int. Pharmacodyn. et Ther., 297 (1989), pp. 190-204). Šiame modelyje alfa2 agonistas gali inhibuoti elektriškai indukuotą raumenų vienkartinį susitraukimą, aktyvuodamas priešsinaptinį alfa2 adrenoceptorių ir taip sumažindamas sekreciją ant judamojo mediatoriaus. Žinomas alfa2 agonistas deksmedetomidinas buvo
30 panaudotas kaip suliginimo medžiaga. Rezultatai parodyti 1 lentelėje, kurioje alfa2 agonisto efektas yra pateiktas kaip pD₂-reikšmė (junginio, rodančio 50

procentų maksimalios inhibicijos moliarinės koncentracijos neigiamas logaritmas).

Buvo ištirti šie junginiai:

1. 4-(4-Metilindan-1-il)-1H-imidazolo hidrochloridas
2. 3-(1H-Imidazol-4-ilmetil)indan-5-olio hidrochloridas
3. 4-[1-(Indan-1-il)etil]-1H-imidazolo hidrochloridas
4. 8-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-olio hidrochloridas
5. deksmedetomidinas (sulyginimo junginys)

1 lentelė. Alfa2 agonizmas *in vitro*

Junginys	pD ₂ -reikšmė
1	8,1 ± 0,2
2	8,5 ± 0,1
3	8,9 ± 0,3
4	7,0 ± 0,1
5.	8,4 ± 0,1

2. Surišimo tyrimai

Giminiškumas α_2 -adrenoreceptoriams ir α_1 -adrenoreceptoriams buvo įvertintas nustatant 1nM ^3H -RX821002 (α_2) arba 0,1 nM ^3H -prazosino (α_1) pakeitimą žiurkių α -adrenoreceptorių neokortikinėse membranose. Dėl to membranos buvo inkubuotos tiriamųjų junginių skirtingomis koncentracijomis, padidinant koncentraciją iki 5 kartų. Nespecifiniai ryšiai buvo nustatyti su 10 μM fentolaminu. Membranos buvo naudojamos esant baltymo koncentracijai 2 mg/ml, esant bendram kiekiui 250 μl . Inkubacijos buferis susideda iš 50 mM TRIS-HCl, pH 7,7. Po 30 minučių inkubacijos 25 °C temperatūroje pavyzdžiai buvo perfiltruoti per stiklo pluošto filtrus, o filtrai perplauti tris kartus su 4 ml atšaldyto buferio, susidedančio iš 10 mM TRIS-HCl, pH 7,7. Po to filtrai išdžiovinami, impregnuojami scintiliaciniu mišiniu ir išmatuoti scintiliaciniu skaitikliu.

Eksperimentiniai duomenys analizuojami naudojant komercinę nelinejinių mažiausių kvadratų kompiuterinę programą LIGAND.

Kiekvienas junginys buvo ištirtas mažiausiai trijuose nepriklausomuose eksperimentuose nustatant jų afiniškumą tyrimuose su žiurkėmis neokortikaliniais α_2 - arba α_1 -adrenoreceptoriams. Rezultatai yra pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. Afiniškumas tyrimuose su žiurkėmis neokortikaliniais α_2 - arba α_1 -adrenoreceptoriams

Junginys	pKi α_2	pKi α_1	α_2 vs α_1 selektyvumas
1	8,44	7,31	14
2	8,70	6,61	126
3	8,35	6,21	142
4	7,39	6,85	3
5	8,42	6,48	90

Sekantys pavyzdžiai iliustruoja, kaip šio išradimo junginiai gali būti susintetinti.

1PAVYZDYS

4-(6-tret-Butilindan-1-il)-1H-imidazolas

a) 3-(4-tret-Butilfenil)-1-(1H-imidazol-4-il)-propan-1-olis

Tirpalas, kuriame yra 4-trėt-butilbenzaldehydo (5,7 g), 1-(3-benzil-3H)-imidazol-4-il)-etanono (7,0 g) ir 48 % natrio hidroksido (2,0 ml) metanolyje (60 ml), šildomas 11 valandų 60-65 °C temperatūroje. Po to reakcijos mišinys atšaldomas ledo vonioje. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, o kieta tarpinė medžiaga 1-(3-benzil-3H-imidazol-4-il)-3-(4-tret-butilfenil)-propen-1-onas perskalaujamas metanoliu. Išėiga yra 10,0 g.

Tarpinis junginys ištirpinamas etanolio (170 ml) ir koncentruotos druskos rūgšties (3 ml) mišinyje. Reakcijos mišinys hidrinamas 50-60 °C temperatūroje 10 % paladžiu ant anglies kaip katalizatoriumi iki vandenilis nebebus suvartojamas. Mišinys perfiltruojamas, o filtratas išgarinamas iki sausumo. Liekana ištirpinama vandenyje ir pašarminama natrio hidroksidu. Po to produktas išekstrahuojamas metileno chloridu, kuris praplaunamas vandeniu, išdžiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas iki sausumo. Produktas paverčiamas etilo acetate jo hidrochlorido druska, naudojant vandenilio chloridą. Išėiga yra 6,8 g.

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,29 (s, 9H), 2,06-2,13 (m, 2H), 2,62-2,78 (m, 2H), 4,77 (t, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 8,79 (s, 1H).

b) 4-(6-tret-Butilindan-1-il)-1H-imidazolas

Mišinys, susidedantis iš 3-(4-butilfenil)-1-(1H-imidazol-4-il)-propan-1-olio (2,0 g) ir metansulfonrūgšties (30 ml), šildomas 5 minutes 60 °C temperatūroje. Reakcija nutraukiama išpilant reakcijos turinį į ledinį vandenį. Rūgštus tirpalas pašarminamas amonio hidroksido tirpalu ir ekstrahuojamas etilo acetatu. Sujungti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu, džiovinami natrio sulfatu ir išgarinami iki sausumo sumažinatame slėgyje. Nevalytas produktas gryninamas sparčiąja chromatografija eliuuojant metileno chloridu-metanoliu kaip eliuentu.

Produktas iškristalinamas iš etilo acetato. Išėiga yra 220 mg.

¹H BMR (MeOH-d₄): 1,24 (s, 9H), 2,07-2,20 (m, 1H), 2,43-2,54 (m, 1H), 2,81-3,01 (m, 2H), 4,35 (t, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,14-7,21 (m, 2H), 7,60 (s, 1H).

Pagal tą pačią metodiką, susintetinti tokie junginiai:

4-(Indan-1-il)-1H-imidazolas

¹H BMR (CDCl₃): 2,08-2,19 (m, 1H), 2,41-2,51 (m, 1H), 2,80-2,95 (m, 2H), 4,37 (t, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,07-7,21 (m, 4H), 7,25 (s, 1H);

4-(4-Metilindan-1-il)-1H-imidazolas. Hidrochlorido lyd. t. 153-156 °C.

^1H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d_4): 2,08-2,20 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,58-2,69 (m, 1H), 2,87-3,10 (m, 2H), 4,59 (t, 1H), 6,89 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,05-7,13 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 8,83 (s, 1H);

5 4-(6-Metilindan-1-il)-1H-imidazolas

^1H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d_4): 2,07-2,20 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,55-2,66 (m, 1H), 2,89-3,08 (m, 2H), 4,53 (t, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,79 (s, 1H);

10 4-(6-Etilindan-1-il)-1H-imidazolas

^1H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d_4): 1,17 (t, 3H), 2,08-2,21 (m, 1H), 2,55-2,67 (m, 3H), 2,90-3,10 (m, 2H), 4,56 (t, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 8,85 (s, 1H);

15 4-(4,5-Dimetilindan-1-il)-1H-imidazolas. Hidrochlorido lyd. t. 161-164 °C.

^1H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d_4): 2,06-2,18 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,56-2,68 (m, 1H), 2,87-3,11 (m, 2H), 4,55 (t, 1H), 6,78 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 8,80 (s, 1H);

20 4-(5,7-Dimetilindan-1-il)-1H-imidazolas

^1H BMR (CDCl_3): 2,07 (s, 3H), 2,07-2,22 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,40-2,53 (m, 1H), 2,77-2,87 (m, 1H), 2,94-3,05 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,53 (s, 1H);

25 4-(2,4-Dimetilindan-1-il)-1H-imidazolas

^1H BMR (CDCl_3): 1,23 (d, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,46-2,55 (m, 2H), 3,05-3,16 (m, 1H), 3,92 (d, 1H), 6,81-6,83 (m, 2H), 6,95-7,09 (m, 2H), 7,56 (s, 1H);

4-(5-Metoksiindan-1-il)-1H-imidazolas. Lyd t. 180-184 °C.

^1H BMR ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$): 2,09-2,19 (m, 1H), 2,48-2,59 (m, 1H), 2,87-2,98 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,35 (t, 1H), 6,69-6,73 (m, 2H), 6,82 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H);

5 4-(7-Metoksiindan-1-il)-1H-imidazolas

^1H BMR (CDCl_3): 2,20-2,50 (m, 2H), 2,83-2,98 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,50-4,54 (m, 1H), 6,66-6,72 (m, 2H), 6,86 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H);

10 4-(5,7-Dimetoksiindan-1-il)-1H-imidazolas

^1H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d_4): 2,09-2,20 (m, 1H), 2,52-2,65 (m, 1H), 2,87-3,11 (m, 2H), 3,69 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 4,49-4,54 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 8,73 (s, 1H).

15 2 PAVYZDYS

4-(1-Metilindan-1-il)-1H imidazolas

a) 2-(3-Benzil-3H-imidazol-4-il)-4-fenilbutan-2-olis

Ant 1,0 g magnio drožlių užpilama 5 ml sauso tetrahidrofurano. Į šį mišinį dedama 7,8 g (2-brometil)benzeno, ištirpinto 30 ml sauso tetrahidrofurano tokiu greičiu, kad vyktų rami reakcija. Po to mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 1 valandą. Atšaldžius iki kambario temperatūros, į Grignard'o reagentą sulašinama 3,0g 1-(3-benzil-3H-imidazol-4-il)-etanono 20-tyje ml tetrahidrofurano ir po to reakcijos mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu dar 1 valandą. Atšaldytas reakcijos mišinys išpilamas į šaltą praskiestą vandenilio chlorido rūgšties tirpalą. Apdorotas mišinys duoda nevalytą produktą, kuris perkristalizuojamas iš etilo acetato. Išėiga yra 3,3 g.

^1H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d_4): 1,67 (s, 3H), 2,01-2,08 (m, 2H), 2,37-2,48 (m, 1H), 2,57-2,71 (m, 1H), 5,75 (dd, 2H), 6,97-7,42 (m, 10H), 7,50 (s, 1H), 8,75 (s, 1H);

30

b) 2-(1H-Imidazol-4-il)-4-fenilbutan-2-olis

3,3 g 2-(3-benzil-3H-imidazol-4-il)-4-fenilbutan-2-olio ištirpinama 100 ml etanolio. Reakcijos tirpalas hidrinamas 50 °C temperatūroje 4,5 valandos, dalyvaujant kaip katalizatoriui 10 % paladžiui ant anglies. Apdorotas reakcijos mišinys duoda nevalytą produktą, kuris perkristalizuojamas iš etilo acetato. Išeiga yra 2,0 g.

¹H BMR (MeOH-d₄): 1,56 (s, 3H), 2,01-2,13 (m, 2H), 2,37-2,47 (m, 1H), 2,53-2,64 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,07-7,13 (m, 3H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,61 (s, 1H);

c) 4-(1-Metilindan-1-il)-1H-imidazolas

Mišinys, susidedantis iš 2-(1H-imidazol-2-il)-4-fenilbutan-2-olio (0,5 g) ir metansulfonrūgšties (12 ml), šildomas 100 °C temperatūroje 35 minutes. Atšaldytas reakcijos mišinys išpilamas į vandenį ir pašarminamas natrio hidroksido tirpalu. Produktas ekstrahuojamas etilo acetatu, kuris plaunamas vandeniu, džiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas iki sausumo sumažintame slėgyje. Produktas paverčiamas į jo hidrochlorido druską etilo acetate, naudojant sausą vandenilio chloridą. Išeiga yra 387 mg, lyd. t. 164-171 °C.

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,67 (s, 3H), 2,21-2,30 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,96-3,11 (m, 2H), 7,06-7,33 (m, 5H), 8,84 (s, 1H).

3 PAVYZDYS

4-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1H-imidazolas

a) 4-(2-Chlorfenil)-1-(1H-imidazol-4-il)-butan-1-olis

Ant 3,3 g magnio drožlių užpilama 40 ml sauso tetrahidrofurano. Į mišinį pridedama 32,0 g 1-(3-brompropil)-2-chlorbenzeno (pagaminto pagal Baddar, F. G. ir kt., J. Chem. Soc., 1959, p. 1027, metodiką) 100;te ml sauso tetrahidrofurano tokiu greičiu, kad reakcija vyktų ramiai. Kai magnio drožlės sureaguoja, tirpalas atšaldomas iki kambario temperatūros. Tada į Grignard'o reagentą sulašinama 4,3 g imidazol-4-karbaldehido 40 -tyje ml sauso tetrahidrofurano ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 1 valandą. Atšaldytas reakcijos mišinys išpilamas į šaltą atskiestą vandenilio chlorido rūgšties tirpalą. Tetrahidrofuranas nudistiliuojamas sumažintame slėgyje ir liekana atšaldoma. Susidarę nuosėdos

nufiltruojamos ir perplaunamos vandeniu. Nevalytas produktas perkristalizuojamas iš etanolio. Išėiga sudaro 8,0 g. Hidrochlorido lyd. t. yra 152-154 °C.

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,65-1,91 (m, 4H), 2,80 (t, 2H), 4,82 (t, 1H), 7,14-7,35 (m, 4H), 7,40 (s, 1H), 8,83 (s, 1H);

b) 4-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1H-imidazolas

Mišinys, susidedantis iš 4-(2-chlorfenil)-(1H-imidazol-4-il)-butan-1-olio hidrochlorido (1,0 g) ir metansulfonrūgšties (15 ml), šildomas 100 °C temperatūroje 2 valandas. Atšaldytas reakcijos mišinys išpilamas į vandenį ir pašarminamas natrio hidroksido tirpalu. Produktas ekstrahuojamas etilo acetatu, kuris plaunamas vandeniu, džiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas sumažintame slėgyje. Produktas perkristalinamas iš etilo acetato. Išėiga yra 0,4 g, lyd. t. 165-169 °C.

¹H BMR (CDCl₃): 1,74-1,83 (m, 2H), 1,95-2,15 (m, 2H), 2,70-2,91 (m, 2H), 4,19 (t, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,96-7,05 (m, 2H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,54 (s, 1H).

4 PAVYZDYS

4-(1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-il)-1H-imidazolas

4-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1H-imidazolas (300 mg) ištirpinamas etanolyje (15 ml). Reakcijos tirpalas hidrinamas 50 °C temperatūroje 8 valandas, dalyvaujant kaip katalizatoriui 10 % paladžiui ant anglies. Mišinys nufiltruojamas nuo katalizatoriaus, filtratas nugarinamas sumažintame slėgyje. Liekana ištirpinama vandenyje ir pašarminama natrio hidroksido tirpalu. Produktas ekstrahuojamas metileno chloridu, kuris plaunamas vandeniu, džiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas sumažintame slėgyje. Nevalytas produktas perkristalizuojamas iš etilo acetato. Išėiga yra 169 mg, lyd. t. 105-110 °C.

¹H BMR (CDCl₃): 1,70-1,85 (m, 2H), 2,05-2,11 (m, 2H), 2,78-2,86 (m, 2H), 4,21 (t, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,04-7,14 (m, 4H), 7,52 (s, 1H).

5 PAVYZDYS

3-(1H-Imidazol-4-il)-5-izobutilindan-1-olis

a) 3-(3-Benzil-3H-imidazol-4-il)-1-(4-izobutilfenil)-propen-1-onas

Tirpalas, kuriame yra 4-izobutilacetofenono (2,0 g), 3-benzil-3H-imidazol-4-karbaldehido (2,1 g) ir 48 % natrio hidroksido (0,65 ml) metanolyje (20ml),
5 šildomas 55-60 °C temperatūroje 6 valandas. Po to reakcijos mišinys atšaldomas
ledo vonioje. Susidarę nuosėdos nufiltruojamos ir perskalaujamos metanolio.
Išėiga yra 2,5 g.

¹H BMR (CDCl₃): 0,91 (d, 6H), 1,85-1,95 (m, 1H), 2,54 (d, 2H), 5,28 (s, 2H),
7,12-7,14 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,30-7,41 (m, 4H), 7,60-7,68 (m, 3H),
10 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 2H);

b) 3-(3-Benzil-3H-imidazol-4-il)-5-izobutilindan-1-onas

Mišinys, susidedantis iš 3-(3-benzil-3H-imidazol-4-il)-1-(4-izobutilfenil)-
propen-1-olio (2,4 g) ir metansulfonrūgšties (40 ml), šildomas 120 °C
15 temperatūroje 40 minučių. Apdorojus reakcijos mišinį, gaunamas nevalytas
produktas, kuris gryninamas sparčiąja chromatografija, eliuuojant metileno
chlorido-metanolio tirpalu. Išėiga yra 0,5 g.

¹H BMR (CDCl₃): 0,89 (d, 6H), 1,81-1,91 (m, 1H), 2,34 (dd, J = 18,8 Hz, J =
4,0 Hz 1H), 2,51 (d, 2H), 2,80 (dd, J = 18,8 Hz, J = 7,9 Hz, 1H), 4,44-4,48 (m, 1H),
20 5,03-5,16 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,05-7,08 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz,
1H), 7,26-7,39 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H);

c) 3-(1H-Imidazol-4-il)-5-izobutilindan-1-olis

3-(3-Benzil-3H-imidazol-4-il)-5-izobutilindan-1-onas (0,5 g) ištirpinamas
25 etanolyje (15 ml). Reakcijos tirpalas hidrinamas 50 °C temperatūroje iki kol
nebebus sunaudojama daugiau vandenilio, dalyvaujant kaip katalizatoriui 10 %
paladžiu ant anglies. Mišinys nufiltruojamas nuo katalizatoriaus, filtratas
nugarinamas sumažintame slėgyje. Nevalytas produktas susideda iš cis- ir trans-
izomerų. Izomerai gryninami sparčiąja chromatografija.

¹H BMR (cis-izomeras, CDCl₃): 0,85 (d, 6H), 1,74-1,84 (m, 1H), 2,15-2,20 (m, 1H), 2,40 (d, 2H), 2,69-2,79 (m, 1H), 4,33 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H);

¹H BMR (trans-izomeras, CDCl₃): 0,85 (d, 6H), 1,74-1,84 (m, 1H), 2,35-2,46 (m, 4H), 4,60 (t, 1H), 5,26 (t, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H).

6 PAVYZDYS

3-(1H-Imidazol-4-il)-5-metoksi-6,7-dimetilindan-1-onas

10 a) 3-(3-Benzil-3H-imidazol-4-il)-5-metoksi-6,7-dimetilindan-1-onas

Mišinys, susidedantis iš 2,3-dimetilanizolo (2,0 g), 3-(3-benzil-3H-imidazol-4-il)-akrilo rūgšties (3,4 g) ir metansulfonrūgšties (60 ml), šildomas 90-95 °C temperatūroje 45 minutes. Atšaldytas reakcijos mišinys išpilamas į vandenį ir pašarminamas natrio hidroksido tirpalu. Produktas ekstrahuojamas etilo acetatu, 15 kuris plaunamas vandeniu, džiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas sumažintame slėgyje. Nevalytas produktas gryninamas sparčiąja chromatografija, eliuuojant metileno chlorido-metanolio tirpalu. Išėiga yra 1,1 g.

¹H BMR (CDCl₃): 2,13 (s, 3H), 2,35 (dd, J = 18,5 Hz, J = 4,1 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,81 (dd, J = 18,5 Hz, J = 8,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,34-4,38 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 3H), 7,56 (s, 1H);

b) 3-(1H-Imidazol-4-il)-5-metoksi-6,7-dimetilindan-1-onas

3-(3-Benzil-3H-imidazol-4-il)-5-metoksi-6,7-dimetilindan-1-onas (1,1 g) ištirpinamas etanolyje (90 ml). Reakcijos tirpalas hidrinamas 50-55 °C 25 temperatūroje 7 valandas, dalyvaujant kaip katalizatoriui 10 % paladžio ant anglies. Mišinys nufiltruojamas nuo katalizatoriaus, filtratas nugarinamas sumažintame slėgyje. Produktas paverčiamas jo hidrochlorido druska etilo acetate, naudojant sausą vandenilio chloridą. Išėiga yra 0,6 g, lyd. t. yra 258-261 °C.

^1H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d_4): 2,16 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,68 (dd, $J = 18,7$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,18 (dd, $J = 18,7$ Hz, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,77-4,81 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,85 (s, 1H).

5 Pagal tą pačią metodiką gauntas toks junginys:

3-(1H-Imidazol-4-il)-5-metoksi-4,7-dimetilindan-1-onas

^1H BMR (CDCl_3): 1,96 (s, 3H), 2,64 (dd, $J = 18,6$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 3,13 (dd, $J = 18,6$ Hz, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,57-4,61 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,50 (s, 1H).

10

7 PAVYZDYS

3-(1H-Imidazol-4-il)-5-metoksi-6,7-dimetilindan-1-olis

3-(1H-Imidazol-4-il)-5-metoksi-6,7-dimetilindan-1-onas (0,53 g) ištirpinamas etanolyje (30 ml) ir pridedama 0,3 g natrio borano. Mišinys maišomas 35-40 °C temperatūroje 7 valandas. Apie 20 ml etanolio yra nudistiliuojama ir pridedama 30 ml vandens. Tirpalas išekstrahuojamas etilo acetatu. Sujungti etilo acetato ekstraktai plaunami vandeniu, džiovinami natrio sulfatu ir išgarinami sumažintame slėgyje. Produktas yra cis- ir trans-izomerų mišinys (apie 85:15). Kristalinant iš etilo acetato gaunamas cis-izomeras, lyd. t. 184-189 °C.

20 ^1H BMR (cis-izomeras, CDCl_3): 2,09-2,14 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,69-2,77 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,31 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,43 (s, 1H).

8 PAVYZDYS

25 4-(6-Metoksi-4,5-dimetilindan-1-il)-1H-imidazolas

3-(1H-Imidazol-4-il)-5-metoksi-6,7-dimetilindan-1-olis (0,29 g) ištirpinamas metanolio (30 ml) ir koncentruoto vandenilio chlorido (0,2 ml) mišinyje. Reakcijos tirpalas hidrinamas 50-55 °C temperatūroje iki kol nebebus suvartojamas vandenilis, dalyvaujant kaip katalizatoriui 10 % paladžiui ant anglies. Mišinys perfiltruojamas, o filtratas išgarinamas iki sausumo. Liekana perkristalinama iš etilo acetato ir etanolio mišnio. Hidrochlorido druskos lyd. t. yra 174-177 °C.

30

^1H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d_4): 2,05-2,17 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,54-2,66 (m, 1H), 2,82-3,05 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,55 (t, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 8,79 (s, 1H).

5 Pagal tą pačią metodiką susintetintas toks junginys:

4-(6-Izobutilindan-1-il)-1H-imidazolas

^1H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d_4): 0,86 (d, 6H), 1,73-1,83 (m, 1H), 2,11-2,18 (m, 1H), 2,42 (d, 2H), 2,58-2,65 (m, 1H), 2,97-3,31 (m, 2H), 4,56 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,83 (s, 1H).

9 PAVYZDYS

3-(1H-Imidazol-4-il)-6,7-dimetilindan-5-olis

15 Mišinys, susidedantis iš 4-(6-metoksi-4,5-dimetilindan-1-il)-1H-imidazolo hidroklorido (0,29 g) ir vandenilio bromido rūgšties (15 ml), maišomas ir šildomas su grįžtamuju šaldytuvu 40 minučių. Atšaldytas reakcijos mišinys išpilamas į vandenį ir pašarminamas amonio hidroksido tirpalu. Produktas išsekstrahuojamas etilo acetatu, po to plaunamas vandeniu, džiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas iki sausumo. Nevalytas produktas gryninamas sparčiąja 20 chromatografija ir iškristalinamas iš etilo acetato. Lyd. t. 198-202 °C.

^1H BMR ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$): 2,02-2,13 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,43-2,54 (m, 1H), 2,71-2,82 (m, 1H), 2,86-2,96 (m, 1H), 4,33 (t, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,50 (s, 1H).

25 Pagal tą pačią metodiką gauti tokie junginiai:

5-Hidroksi-3-(1H-imidazol-4-il)-6,7-dimetilindan-1-onas

^1H BMR (MeOH-d_4): 2,12 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,67 (dd, $J = 18,4$ Hz, $J = 4,1$ Hz, 1H), 3,02 (dd, $J = 18,4$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,43-4,47 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 30 6,90 (s, 1H), 7,62 (s, 1H);

1-(1H-imidazol-4-il)-indan-5-olis. Lyd t. 210-220 °C.

¹H BMR (MeOH-d₄): 2,04-2,17 (m, 1H), 2,41-2,52 (m, 1H), 2,77-2,97 (m, 2H), 4,27 (t, 1H), 6,55 (dd, J = 8,1 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz 1H), 7,57 (s, 1H);

5

3-(1H-imidazol-4-il)-indan-4-olis. Lyd t. 142-145 °C.

¹H BMR (CDCl₃ + MeOH-d₄): 2,13-2,26 (m, 1H), 2,49-2,60 (m, 1H), 2,89-3,08 (m, 2H), 4,54 (t, 1H), 6,71-6,76 (m, 3H), 7,06 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H);

10

3-(1H-imidazol-4-il)-indan-4,6-diolis

¹H BMR (MeOH-d₄): 2,10-2,21 (m, 1H), 2,39-2,51 (m, 1H), 2,71-2,95 (m, 2H), 4,34-4,39 (m, 1H), 6,10 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,59 (s, 1H).

15

10 PAVYZDYS

4-(3-Etoksi-6-metoksi-4,5-dimetilindan-1-il)-1H-imidazolas (cis-izomeras)

3-(1H-imidazol-4-il)-5-metoksi-6,7-dimetilindan-1-olis (cis-izomeras, 0,1 g) ištirpinamas etanolio (20 ml) ir koncentruotos vandenilio chlorido rūgšties (2 ml) mišinyje. Tirpalas maišomas 1 valandą 25 °C temperatūroje. Apdorojus reakcijos mišinį, gaunamas nevalytas produktas, kuris gryninamas sparčiąja chromatografija, naudojant metileno chloridą-metanolį kaip eliuentą.

20

¹H BMR (CDCl₃): 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,20-2,25 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,51-2,60 (m, 1H), 3,72 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,40 (d, 1H), 4,96 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,41 (s, 1H).

25

11 PAVYZDYS

4-(Indanil-1-il)-1H-imidazolas

a) 4-(3H-Inden-1-il)-1H-imidazolas

I maišomą tirpalą, susidedantį iš 1-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-imidazolo (1,9 g, (susintetinto pagal Chadwick, D. J. ir Nagochindo, R. I., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1984, 481 metodiką) sausame tetrahydrofurane (90 ml) - 70 °C

30

temperatūroje azoto atmosferoje, sulašinama 2,5 M butililčio heksane (5,1 ml). Po 30 minučių pridėjama tret-butildimetilsililo chlorido (2,0 g) sausame tetrahidrofurane (5 ml) ir mišinys paliekamas stovėti, kol įšils iki 25 °C. Po 1,5 valandos mišinys vėl atšaldomas iki - 70 °C temperatūros ir paveikiamas 2,5 M butililčiu heksane (5,3 ml). Po 30 minučių į šį mišinį įdedamas 1-indanonas (2,1 g) sausame tetrahidrofurane (5 ml), ir mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Tada reakcijos mišinys užgesinamas sočiu Na₂CO₃ tirpalu (2 ml), ir tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje. Liekana ištirpinama metileno chloride ir perplaunama vandeniu, išdžiovinama natrio sulfatu ir išgarinama iki sausumo sumažintame slėgyje. Di-apsaugotas tarpinis junginys virinamas su 2 N vandenilio chlorido rūgštimi su grįžtamuoju šaldytuvu 2 valandas. Atšaldytas tirpalas pašarminamas amonio hidroksido tirpalu ir išekstrahuojamas metileno chloridu. Organinis sluoksnis perplaunamas vandeniu, išdžiovinamas natrio sulfatu ir tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje. Nevalytas produktas gryninamas sparčiąja chromatografija, naudojant metileno chloridą-metanolį kaip eliuentą. Produktas paverčiamas hidrochloridu etilo acetato-etanolio tirpale, lyd. t. 232-240 °C.

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 3,66 (d, 2H), 7,07 (t, 1H), 7,31-7,43 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 9,06 (s, 1H);

20

b) 4-(Indan-1-il)-1H-imidazolas

4-(3H-Inden-1il)-1H-imidazolo hidrochloridas (80 mg) ištirpinamas etanolyje (6 ml). Reakcijos tirpalas hidrinamas 40-50 °C temperatūroje iki kol nebesinaudos vandenilis, dalyvaujant kaip katakizatoriui 10 % paladžiui ant anglies. Apdorojus reakcijos mišinį, gaunamas nevalytas produktas kuris gryninamas sparčiąja chromatografija, naudojant metileno chloridą-metanolį kaip eliuentą.

25

¹H BMR (CDCl₃): 2,08-2,19 (m, 1H), 2,41-2,51 (m, 1H), 2,80-2,95 (m, 2H), 4,37 (t, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,07-7,21 (m, 4H), 7,25 (s, 1H).

30

Pagal šią metodiką gautas toks junginys:

4-(6-Metoksiindan-1-il)-1H-imidazolas

^1H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d_4): 2,08-2,20 (m, 1H), 2,56-2,67 (m, 1H), 2,80-2,97 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,53 (t, 1H), 6,71 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,75 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,82 (s, 1H).

5 12 PAVYZDYS

4-(Indan-1-ilmetil)-1H-imidazolas

Titano tetrachloridas (17,2 g) sulašinamas azoto atmosferoje į maišomą cinko miltelių (11,9 g) tetrahidrofurane (100 ml) suspensiją, šaldomą ledu. Mišinys šildomas su grįžtamuoju šaldytuvu 1 valandą. Į atšaldytą iki kambario temperatūros mišinį sudedamai 1-indanonas (2,0 g) ir 3-benzil-3H-imidazol-4-karbaldehidą (4,2 g) tetrahidrofurane (30 ml). Mišinys maišant virinamas 3 valandas. Atšaldytas reakcijos mišinys pašarminamas praskiestu natrio hidroksido tirpalu. Dumblinga medžiaga nufiltruojama, o filtratas išgarinamas iki sausumo sumažintame slėgyje. Liekana, kuri yra nevalytas tarpinis junginys 1-benzil-5-(indan-1-ilidenmetil)-1H-imidazolas gryninamas sparčiąja chromatografija.

Išgrynintas tarpinis junginys (0,8 g) ištirpinamas etanolio (30 ml), vandens (2 ml) ir koncentruotos vandenilio chlorido rūgšties (0,5 ml) mišinyje. Reakcijos mišinys hidrinamas 50-60 °C temperatūroje iki kol nebesinaudos vandenilis, dalyvaujant kaip katakizatoriui 10 % paladžiu ant anglies. Mišinys perfiltruojamas, o filtratas išgarinamas iki sausumo. Liekana ištirpinama vandenyje ir pašarminama natrio hidroksidu. Produktas išekstrahuojamas metileno chloridu, kuris perplaunamas vandeniu, išdžiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas iki sausumo. Produktas paverčiamas jo hidrochlorido druska etilo acetate naudojant sausą vandenilio chloridą. Išeiga yra 0,5 g, lyd. t. 182-183 °C.

25 ^1H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d_4): 1,74-1,81 (m, 1H), 2,22-2,29 (m, 1H), 2,80-2,95 (m, 3H), 3,17 (dd, $J = 15,1$ Hz, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,48-3,53 (m, 1H), 7,12-7,23 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 8,79 (s, 1H).

Pagal tą pačią metodiką susintetinti tokie junginiai:

30 4-(6-Metoksiindan-1-ilmetil)-1H-imidazolas. Hidrochlorido lyd. t. 197-200 °C.

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,72-1,84 (m, 1H), 2,19-2,31 (m, 1H), 2,70-2,89 (m, 3H), 3,16 (dd, J = 14,9 Hz, J = 5,5 Hz, 1H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 6,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 8,2 Hz, J = 2,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 8,82 (s, 1H);

5

4-(5-Metoksiindan-1-ilmetil)-1H-imidazolas. Hidrochlorido lyd. t. 204-206 °C.

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,71-1,83 (m, 1H), 2,19-2,31 (m, 1H), 2,75-2,94 (m, 3H), 3,13 (dd, J = 15,0 Hz, J = 5,5 Hz, 1H), 3,40-3,49 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 6,70 (dd, J = 8,3 Hz, J = 2,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 8,82 (s, 1H);

10

4-(5,6-Dimetoksiindan-1-ilmetil)-1H-imidazolas. Hidrochlorido lyd. t. 193-197 °C.

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,72-1,84 (m, 1H), 2,20-2,32 (m, 1H), 2,75-2,88 (m, 3H), 3,15 (dd, J = 15,1 Hz, J = 5,2 Hz, 1H), 3,41-3,50 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 8,82 (s, 1H);

15

4-(6-Metoksi-4,5-dimetilindan-1-ilmetil)-1H-imidazolas. Hidrochlorido lyd. t. 194-197 °C.

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,70-1,81 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,17-2,29 (m, 3H), 2,69-2,89 (m, 3H), 3,14 (dd, J = 15,1 Hz, J = 5,7 Hz, 1H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 6,54 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 8,81 (s, 1H);

20

4-(6-Metoksi-4,7-dimetilindan-1-ilmetil)-1H-imidazolas. Hidrochlorido lyd. t. 168-175 °C.

25

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,88-1,94 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,09-2,18 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,69-2,77 (m, 3H), 2,90 (dd, J = 15,2 Hz, J = 4,7 Hz, 1H), 3,51-3,57 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 6,50 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 8,80 (s, 1H);

30

4-(6-Metoksi-5-metilindan-1-ilmetil)-1H-imidazolas. Hidrochlorido lyd. t. 183-186 °C.

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,71-1,82 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,18-2,29 (m, 1H), 2,70-2,89 (m, 3H), 3,16 (dd, J = 15,0 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 8,82 (s, 1H);

5 4-(6-Fluorindan-1-ilmetil)-1H-imidazolas. Hidrochlorido lyd. t. 215-222 °C.

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,76-1,88 (m, 1H), 2,23-2,35 (m, 1H), 2,76-2,92 (m, 3H), 3,18 (dd, J = 15,3 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 3,46-3,56 (m, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 8,83 (s, 1H);

10 4-(5-Fluorindan-1-ilmetil)-1H-imidazolas. Hidrochlorido lyd. t. 185-189 °C.

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,76-1,88 (m, 1H), 2,23-2,35 (m, 1H), 2,79-2,98 (m, 3H), 3,16 (dd, J = 15,3 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 3,43-3,53 (m, 1H), 6,83-6,96 (m, 2H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 8,82 (s, 1H);

15 4-(4-Metoksiindan-1-ilmetil)-1H-imidazolas. Hidrochlorido lyd. t. 202-210 °C.

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,73-1,82 (m, 1H), 2,18-2,30 (m, 1H), 2,72-2,89 (m, 3H), 3,14 (dd, J = 15,0 Hz, J = 5,5 Hz, 1H), 3,48-3,56 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,72-6,78 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 8,79 (s, 1H);

20 4-(6-Metoksi-7-metilindan-1-ilmetil)-1H-imidazolas. Hidrochlorido lyd. t. 152-158 °C.

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,86-1,93 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,12-2,20 (m, 1H), 2,68-2,96 (m, 3H), 3,52-3,59 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 8,79 (s, 1H);

25

4-(7-Metoksiindan-1-ilmetil)-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,82-1,90 (m, 1H), 2,09-2,19 (m, 1H), 2,72-2,91 (m, 3H), 3,14 (dd, J = 14,9 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 3,59-3,74 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 6,72-6,80 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,13 (t, 1H), 8,38 (s, 1H);

30

4-(5,6-Dimetoksi-3,3-dimetilindan-1-ilmetil)-1H-imidazolas

LT 4460 B

^1H BMR (CDCl_3): 1,12 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,63 (dd, $J = 12,5$ Hz, $J = 8,3$ Hz, 1H), 2,09 (dd, $J = 12,5$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,72 (dd, $J = 14,6$ Hz, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,16 (dd, $J = 14,6$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,47-3,52 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,61 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,58 (s, 1H);

5

4-(5-tret-Butilindan-1-ilmetil)-1H-imidazolas

^1H BMR (CDCl_3): 1,32 (s, 9H), 1,71- 1,83 (m, 1H), 2,19-2,30 (m, 1H), 2,73-2,87 (m, 3H), 3,08 (dd, $J = 14,7$ Hz, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,44-3,53 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H);

10

4-(6-Metoksi-3,3-dimetilindan-1-ilmetil)-1H-imidazolas

^1H BMR (CDCl_3): 1,11 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,63 (dd, $J = 12,5$ Hz, $J = 8,9$ Hz, 1H), 2,06 (dd, $J = 12,5$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,72 (dd, $J = 14,7$ Hz, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,19 (dd, $J = 14,7$ Hz, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,47-3,55 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 6,67 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 8,2$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H) 7,58 (s, 1H);

15

13 PAVYZDYS

20 4-[1-Indan-1-il]-1H-imidazolas

Kartojama 12 pavyzdžio metodika, tik 1-(3-benzil-3H-imidazol-4-il)-etanonas naudojamas vietoje 3-benzil-3H-imidazol-4-karbaldehido. Produktas susideda iš dviejų diastereomerų ad ir bc (78 % ad ir 22 % bc).

25

^1H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d_4): 1,23 (d, $J = 7,1$ Hz, $-\text{CH}_3$, bc diastereomeras), 1,38 (d, $J = 7,1$ Hz, ad diastereomeras) 1,81-2,32 (m, 2H), 2,70-2,87 (m, 2H), 3,29-3,39 (m, 1H), 3,47-3,57 (m, 1H), 6,98-7,30 (m, 5H), 8,77 (s, 1H, diastereomeras), 8,84 (s, 1H, bc diastereomeras);

Pagal tą pačią metodiką susintetintas toks pakeistas darinys:

30

4-[1-(6-Metoksiindan-1-il)-etil]-1H-imidazolas.

Reakcijos mišinys susideda iš dviejų diastereomerų ad ir bc, kurie atskiriami sparčiąja chromatografija, eliuuojant metileno chlorido - metanolio tirpalu.

¹H BMR (ad diastereomeras, kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,37 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,83-1,94 (m, 1H), 2,20-2,33 (m, 1H), 2,58-2,77 (m, 2H), 3,30-3,39 (m, 1H), 3,43-3,49 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,2 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 8,74 (s, 1H);

¹H BMR (bc diastereomeras, kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,23 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,90-2,01 (m, 1H), 2,05-2,16 (m, 1H), 2,70-2,81 (m, 2H), 3,29-3,39 (m, 1H), 3,43-3,54 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 6,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,2 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 8,84 (s, 1H).

14 PAVYZDYS

4-(5-tret-Butil-6-metoksiindan-1-ilmetil)-1H-imidazolas

Į mišinį, susidedantį iš 4-(6-metoksiindan-1-ilmetil)-1H-imidazolo hidrochlorido (50 mg) ir tret-butanolio (2 ml), įpilama sulfato rūgšties (0,5 ml). Mišinys maišomas 35-40 °C temperatūroje 10 valandų. Po to reakcijos mišinys išpilamas į vandenį ir pašarminamas natrio hidroksidu. Produktas išsekstrahuojamas metileno chloridu, kuris plaunamas vandeniu, džiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas iki sausumo. Nuosėdos, susidedančios iš nevalyto produkto, paverčiamos etilo acetate į jo hidrochloridą. Išėiga yra 23 mg, lyd. t. 174-184 °C.

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,33 (s, 9H), 1,71- 1,83 (m, 1H), 2,19- 2,31 (m, 1H), 2,73-2,89 (m, 3H), 3,15 (dd, J = 15,0 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 6,69 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).

Pagal tą pačią metodiką susintetinti tokie junginiai:

4-(6-tret-Butil-5-metoksiindan-1-ilmetil)-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,30 (s, 9H), 1,73- 1,84 (m, 1H), 2,21- 2,33 (m, 1H), 2,75-2,94 (m, 3H), 3,05 (dd, J = 14,9 Hz, J = 6,3 Hz, 1H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,23 s, 1H), 8,81 (s, 1H);

5,7-Di-tret-Butil-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-indan-4-olis

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,39 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 1,87-1,93 (m, 1H), 2,01-2,06 (m, 1H), 2,66-2,75 (m, 3H), 2,89-2,95 (m, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,77 (s, 1H);

5

6-tret-Butil-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-indan-5-olis

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,32 (s, 9H), 2,06-2,15 (m, 1H), 2,52-2,63 (m, 1H), 2,82-3,02 (m, 2H), 4,46 (t, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 8,79 (s, 1H);

10

4-(6-tret-Butil-4-metilindan-1-il)-1H-imidazolas. Hidrochlorido lyd. t. 235-242 °C.

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,25 (s, 9H), 2,09-2,19 (m, 1H), 2,57-2,67 (m, 1H), 2,84-3,07 (m, 2H), 4,55 (t, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 8,74 (s, 1H);

15

5,7-Di-tret-butil-3-(1H-imidazol-4-il)-indan-4-olis. Hidrochlorido lyd. t. 216-222 °C.

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,35 (s, 9H), 1,39 (s, 9H), 2,11-2,18 (m, 1H), 2,44-2,52 (m, 1H), 3,06-3,16 (m, 2H), 4,59-4,63 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 8,75 (s, 1H).

20

15 PAVYZDYS

3-(1H-imidazol-4-ilmetil)-indan-5-olis

25

Mišinys, susidedantis iš 4-(6-metoksiindan-1-ilmetil)-1H-imidazolo hidrochlorido (140 mg) ir 48 % vandenilio bromido rūgšties (7 ml) maišant virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 45 minutes. Atšaldytas reakcijos mišinys išpilamas į vandenį ir pašarminamas amonio hidroksido tirpalu. Produktas išekstrahuojamas etilo acetatu, kuris plaunamas vandeniu, džiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas iki sausumo. Nevalytas produktas, paverčiamas etilo acetate į jo hidrochloridą. Lyd t. 206-208 °C.

30

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,70-1,81 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 1H), 2,70-2,88 (m, 3H), 3,12 (dd, J = 15,3 Hz, J = 5,8 Hz, 1H), 3,38-3,46 (m, 1H), 6,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,1 Hz, J = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz 1H), 7,27 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).

5

Pagal tą pačią metodiką susintetinti tokie junginiai:

1-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-indan-5-olis. Hidrochlorido lyd. t. 159-161 °C.

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,69-1,80 (m, 1H), 2,17-2,29 (m, 1H), 2,71-2,89 (m, 3H), 3,11 (dd, J = 14,8 Hz, J = 5,7 Hz, 1H), 3,35-3,45 (m, 1H), 6,57 (dd, J = 8,1 Hz, J = 2,2 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz 1H), 7,24 (s, 1H), 8,79 (s, 1H);

10

1-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-indan-5,6-diolis

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,67-1,78 (m, 1H), 2,15-2,27 (m, 1H), 2,65-2,85 (m, 3H), 3,05 (dd, J = 15,1 Hz, J = 5,8 Hz, 1H), 3,30-3,40 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 8,80 (s, 1H);

15

6-tret-Butil-3-(1H-imidazol-4-ilmetil)-indan-5-olis

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,35 (s, 9H), 1,69-1,79 (m, 1H), 2,18-2,28 (m, 1H), 2,69-2,86 (m, 3H), 3,08 (dd, J = 15,0 Hz, J = 6,0 Hz, 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 8,81 (s, 1H);

20

6-tret-Butil-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-indan-5-olis. Hidrochlorido lyd. t. 229-230 °C.

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,32 (s, 9H), 1,72-1,81 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 1H), 2,72-2,87 (m, 3H), 3,03 (dd, J = 15,1 Hz, J = 6,5 Hz, 1H), 3,32-3,40 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 8,81 (s, 1H);

25

3-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-6,7-dimetilindan-5-olis. Hidrochlorido lyd. t. 229-

30 238 °C.

^1H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d_4): 1,66-1,78 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,14-2,26 (m, 1H), 2,66-2,85 (m, 3H), 3,06 (dd, $J = 15,1$ Hz, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 8,79 (s, 1H);

5 3-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-4,7-dimetilindan-5-olis

^1H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d_4): 1,85-1,93 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,11-2,20 (m, 1H), 2,65-2,77 (m, 3H), 2,90 (dd, $J = 15,1$ Hz, $J = 4,6$ Hz, 1H), 3,49-3,57 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 8,79 (s, 1H);

10 3-[1-(1H-Imidazol-4-il)-etil]-indan-5-olis (mišinys dviejų diastereomerų - ad ir bc)

^1H BMR (bazė, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$): 1,12 (d, $J = 7,0$ Hz, $-\text{CH}_3$, ad diastereomeras), 1,22 (d, $J = 7,1$ Hz, $-\text{CH}_3$, bc diastereomeras);

15 3-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-6-dimetilindan-5-olis

^1H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d_4): 1,68-1,79 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,15-2,27 (m, 1H), 2,68-2,86 (m, 3H), 3,08 (dd, $J = 15,3$ Hz, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,36-3,43 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 8,81 (s, 1H);

20 1-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-indan-4-olis. Lyd. t. 199-205 °C.

^1H BMR (MeOH-d_4): 1,68-1,80 (m, 1H), 2,10-2,22 (m, 1H), 2,60-2,86 (m, 3H), 3,00 (dd, $J = 14,6$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,38-3,48 (m, 1H), 6,56 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,94 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H);

25 3-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-indan-4-olis

^1H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d_4): 1,78-1,87 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 1H), 2,78-2,92 (m, 3H), 3,24 (dd, $J = 15,3$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,59-3,65 (m, 1H), 6,56 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,99 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 8,75 (s, 1H);

30

3-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-1,1-dimetilindan-5,6-diolis

^1H BMR (MeOH- d_4): 1,09 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,54 (dd, $J = 12,4$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 1,98 (dd, $J = 12,4$ Hz, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,60 (dd, $J = 14,5$ Hz, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,07 (dd, $J = 14,5$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,36-3,41 (m, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,65 (s, 1H);

5

3-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-1,1-dimetilindan-5-olis

^1H BMR (kaip HCl druska, MeOH- d_4): 1,14 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,59 (dd, $J = 12,5$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,06 (dd, $J = 12,5$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,80 (dd, $J = 15,1$ Hz, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,27 (dd, $J = 15,1$ Hz, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,45-3,55 (m, 1H), 6,56 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,65 (dd, 8,1 Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 8,83 (s, 1H);

10

16 PAVYZDYS

4-(1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-ilmetil)-1H-imidazolas

15 Pakartojama 12 pavyzdžio metodika, tik 1-tetralonas naudojamas vietoje 1-indanono. Hidrochlorido lyd. t. yra 185-188 °C.

^1H BMR (kaip HCl druska, MeOH- d_4): 1,59-1,93 (m, 4H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,96 (dd, $J = 14,8$ Hz, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,08-3,22 (m, 2H), 7,08-7,14 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).

20

Pagal tą pačią metodiką susintetinti tokie junginiai:

4-(5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)-1H-imidazolas.

Hidrochlorido lyd. t. 210-218 °C.

^1H BMR (kaip HCl druska, MeOH- d_4): 1,58-1,64 (m, 1H), 1,71-1,86 (m, 3H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,66-2,74 (m, 1H), 2,96 (dd, $J = 14,8$ Hz, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,05-3,18 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,73-6,77 (m, 2H), 7,09 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 8,81 (s, 1H);

25

4-(6-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)-1H-imidazolas.

Hidrochlorido lyd. t. 184-191 °C.

30 ^1H BMR (kaip HCl druska, MeOH- d_4): 1,58-1,88 (m, 4H), 2,70-2,76 (m, 2H), 2,93 (dd, $J = 14,5$ Hz, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,04-3,32 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 6,63 (d, $J =$

2,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 8,81 (s, 1H);

4-(7-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)-1H-imidazolas.

5 Hidrochlorido lyd. t. 180-183 °C.

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3): 1,59-1,82 (m, 4H), 2,64-2,68 (m, 2H), 2,85 (dd, $J = 14,6$ Hz, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,01 (dd, $J = 14,6$ Hz, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,12-3,17 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 6,68-6,71 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,97-7,00 (m, 1H), 7,56 (s, 1H);

10 4-(4-Metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)-1H-imidazolas

Produktas yra dviejų izomerų ad ir bc mišinys (85 % ad ir 15 % bc).

^1H BMR(kaip HCl druska, MeOH-d_4): 1,25 (d, $J = 7,0$ Hz, $-\text{CH}_3$, bc izomeras), 1,30 (d, $J = 7,0$ Hz, $-\text{CH}_3$, ad izomeras), 1,50-2,10 (m, 4H), 2,80-3,04 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 7,10-7,26 (m, 5H), 8,83 (s, 1H).

15

17 PAVYZDYS

4-(7-tret-Butil-6-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)-1H-imidazolas

Į mišinį, susidedantį iš 4-(6-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)-1H-imidazolo hidrochlorido (75 mg) ir tret-butanolio (3 ml), įpilama sulfato rūgšties (0,75 ml). Mišinys maišomas 35-40 °C temperatūroje 15 valandų. Po to reakcijos mišinys išpilamas į vandenį ir pašarminamas natrio hidroksidu. Produktas išsekstrahuojamas metileno chloridu, kuris plaunamas vandeniu, džiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas iki sausumo. Nuosėdos, susidedančios iš nevalyto produkto, paverčiamos etilo acetate į jo hidrochloridą. Išėiga yra 40 mg.

25

^1H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d_4): 1,28 (s, 9H), 1,65-1,95 (m, 4H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,87-3,10 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,63 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).

18 PAVYZDYS

30 5-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-olis

Mišinys, susidedantis iš 4-(6-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)-1H-imidazolo (220 mg) ir 48 % vandenilio bromido rūgšties (11 ml) maišant virinamas su grįžtamuju šaldytuvu 1 valandą. Atšaldytas reakcijos mišinys išpilamas į vandenį ir pašarminamas amonio hidroksido tirpalu. Produktas
5 išekstrahuojamas etilo acetatu, kuris plaunamas vandeniu, džiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas iki sausumo. Nevalytas produktas, paverčiamas etilo acetate į jo hidrochloridą. Išeiga yra 130 mg, lyd t. 200-205 °C.

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,54-1,90 (m, 4H), 2,62-2,72 (m, 2H), 2,88-3,11 (m, 3H), 6,51 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,3 Hz, J = 2,5 Hz, 1H),
10 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).

Pagal tą pačią metodiką buvo susintetintas toks junginys:

8-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-olis. Hidrochlorido lyd.
t. 245-251 °C.

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,53-1,89 (m, 4H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,90-2,99 (m, 1H), 3,05-3,12 (m, 2H), 6,55-6,60 (m, 2H), 6,90 (dd, J = 8,0 Hz, 1H),
15 7,24 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

19 PAVYZDYS

20 6-Brom-3-(1H-imidazol-4-ilmetil)-indan-5-olis

Į suspensiją, susidedančią iš 3-(1H-imidazol-4-ilmetil)indan-5-olio hidrochlorido (130 mg) acto rūgštyje (6 ml), sulašinamas bromas (130 mg). Mišinys maišomas 20-23 °C temperatūroje 3 valandas. Po to reakcijos mišinys išpilamas į vandenį ir pašarminamas amonio hidroksido tirpalu. Produktas
25 išekstrahuojamas etilo acetatu, kuris plaunamas vandeniu, džiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas iki sausumo. Produktas gryninamas sparčiąja chromatografija, naudojant metileno chloridą-metanolį kaip eliuentą ir po to paverčiamas į hidrochloridą etilo acetato-etanolio tirpale.

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄): 1,71-1,83 (m, 1H), 2,18-2,30 (m, 1H), 2,72-2,89 (m, 3H), 3,10 (dd, J = 14,9 Hz, J = 5,9 Hz, 1H), 3,36-3,46 (m, 1H), 6,65(s,
30 1H), 7,29 (s, 2H), 8,81 (s, 1H).

20 PAVYZDYS

1,3-Dibrom-8-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-olis

Į suspensiją, susidedančią iš 8-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-5-olio hidrochlorido (150 mg) acto rūgštyje (5 ml), sulašinamas bromas (190 mg, 2 ekv.). Mišinys maišomas 20-23 °C temperatūroje 3 valandas. Po to reakcijos mišinys išpilamas į vandenį ir pašarminamas amonio hidroksido tirpalu. Produktas išekstrahuojamas etilo acetatu, kuris plaunamas vandeniu, džiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas iki sausumo. Produktas gryninamas sparčiąja chromatografija, naudojant metileno chloridą-metanolį kaip eliuentą ir po to paverčiamas į hidrochloridą etilo acetato-etanolio tirpale.

^1H BMR (MeOH- d_4): 1,51-1,93 (m, 4H), 2,56-2,75 (m, 3H), 2,99 (dd, J = 14,8 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 3,30-3,33 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,61 (s, 1H).

15 Pagal šią metodiką susintetinti tokie junginiai:

4,6-Dibrom-3-(1H-imidazol-4-ilmetil)-indan-5-olis

^1H BMR (MeOH- d_4): 1,95-2,16 (m, 2H), 2,58-2,89 (m, 3H), 3,02 (dd, J = 14,6 Hz, J = 3,5 Hz, 1H), 3,45-3,52 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,62 (s, 1H);

20 5,7-Dibrom-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-indan-4-olis

^1H BMR (kaip HCl druska, MeOH- d_4): 1,93-2,01 (m, 1H), 2,19-2,33 (m, 1H), 2,80-3,07 (m, 3H), 3,12 (dd, J = 15,2 Hz, J = 4,9 Hz, 1H), 3,51-3,59 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,82 (s, 1H).

25 21 PAVYZDYS

6-Hidroksimetil-3-(1H-imidazol-4-ilmetil)-indan-5-olis

a) 1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-6-metoksiindan-5-karbaldehidus

Į maišomą ir ledu šaldomą tirpalą, susidedantį iš dichlormetilmetilo eterio (0,68 g) metileno chloride (12 ml), azoto atmosferoje sulašinamas alavo (IV) chloridas (1,60 g). Tirpalas maišomas 0 °C temperatūroje 1 valandą, po to sudedamas 4-(6-metoksiindan-1-ilmetil)-1H-imidazolo (0,60 g) tirpalas metileno

chloride (4 ml). Susidaręs mišinys paliekamas įšilti iki kambario temperatūros, o po to maišomas dar 4 valandas. Po to reakcijos mišinys išpilamas į vandenį ir pašarminamas amonio hidroksido tirpalu. Produktas išekstrahuojamas metileno chloridu, kuris plaunamas vandeniu, džiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas iki sausumo. Produktas gryninamas sparčiąja chromatografija, naudojant metileno chloridą-metanolį kaip eliuentą.

^1H BMR (CDCl_3): 1,78-1,90 (m, 1H), 2,21-2,31 (m, 1H), 2,72-2,86 (m, 3H), 3,04 (dd, $J = 14,5$ Hz, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,50-3,61 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 10,40 (s, 1H);

b) 6-Hidroksi-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-indan-5-karbaldehidas

Į maišomą tirpalą, susidedantį iš 1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-6-metoksiindan-5-karbaldehido (144 mg) metileno chloride (10 ml) -70 °C temperatūroje azoto atmosferoje sulašinamas boro tribromido 1,0 M tirpalas metileno chloride (2 ml). Susidaręs mišinys paliekamas įšilti iki kambario temperatūros, o po to maišomas dar 3 valandas. Po to reakcijos mišinys išpilamas į vandenį ir pašarminamas amonio hidroksido tirpalu. Produktas išekstrahuojamas metileno chloridu, kuris plaunamas vandeniu, džiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas iki sausumo. Produktas gryninamas sparčiąja chromatografija, naudojant metileno chloridą-metanolį kaip eliuentą ir perkristalinamas iš etilo acetato.

^1H BMR (CDCl_3): 1,76-1,88 (m, 1H), 2,20-2,32 (m, 1H), 2,71-2,91 (m, 3H), 3,02 (dd, $J = 14,7$ Hz, $J = 5,9$ Hz, 1H), 3,44-3,54 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 9,81 (s, 1H);

c) 6-Hidroksimetil-3-(1H-imidazol-4-ilmetil)-indan-5-olis

Į tirpalą, susidedantį iš 6-hidroksi-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-indan-5-karbaldehido (44 mg) etanolyje (6 ml), sudedamas natrio boranas (8 mg). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 valandą ir po to išpilamas į vandenį. Produktas išekstrahuojamas etilo acetatu, kuris plaunamas vandeniu, džiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas iki sausumo. Produktas gryninamas

sparčiąja chromatografija, naudojant metileno chloridą-metanolį kaip eliuentą ir perkristalinamas iš etilo acetato.

^1H BMR ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$): 1,66-1,77 (m, 1H), 2,12-2,23 (m, 1H), 2,62-2,81 (m, 3H), 2,93 (dd, $J = 14,7$ Hz, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,30-3,40 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,49 (s, 1H).

22 PAVYZDYS

6-Hidroksimetil-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-indan-5-olis

a) 3-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-6-metoksiindan-5-karbaldehidas

Į maišomą ir ledu šaldomą tirpalą, susidedantį iš dichlormetilmetilo eterio (343 mg) metileno chloride (8 ml), azoto atmosferoje sulašinamas alavo(IV) chloridas (800 mg). Tirpalas maišomas 0 °C temperatūroje 1 valandą iki sudedamas 4-(5-metoksiindan-1-ilmetil)-1H-imidazolo (300 mg) tirpalas metileno chloride (4 ml). Susidaręs mišinys paliekamas įšilti iki kambario temperatūros, o po to maišomas dar 4 valandas. Po to reakcijos mišinys išpilamas į vandenį ir pašarminamas amonio hidroksido tirpalu. Mišinį apdorojus, gautas nevalytas produktas gryninamas sparčiąja chromatografija ir perkristalinamas iš etilo acetato.

^1H BMR (CDCl_3): 1,78-1,90 (m, 1H), 2,22-2,33 (m, 1H), 2,73-2,96 (m, 3H), 3,05 (dd, $J = 14,6$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,43-3,53 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 10,39 (s, 1H);

b) 6-Hidroksi-3-(1H-imidazol-4-ilmetil)-indan-5-karbaldehidas

Į maišomą tirpalą, susidedantį iš 3-(1H-imidazol-4-ilmetil)-6-metoksiindan-5-karbaldehido (318 mg) metileno chloride (15 ml) -70 °C temperatūroje azoto atmosferoje sulašinamas boro tribromido 1,0 M tirpalas metileno chloride (3,9 ml). Susidaręs mišinys paliekamas įšilti iki kambario temperatūros, o po to maišomas dar 3 valandas. Po to reakcijos mišinys išpilamas į vandenį ir pašarminamas amonio hidroksido tirpalu. Apdorojus reakcijos mišinį, gautas nevalytas produktas gryninamas sparčiąja chromatografija, ir perkristalinamas iš etilo acetato.

^1H BMR (CDCl_3): 1,77-1,89 (m, 1H), 2,22-2,34 (m, 1H), 2,75-2,90 (m, 3H), 3,01 (dd, $J = 14,6$ Hz, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,47-3,56 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 9,76 (s, 1H);

5 c) c) 6-Hidroksimetil-3-(1H-imidazol-4-ilmetil)-indan-5-olis

I tirpalą, susidedantį iš 6-hidroksi-3-(1H-imidazol-4-ilmetil)-indan-5-karbaldehido (58 mg) etanolyje (10 ml), sudedamas natrio boranas (10 mg). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 valandą ir po to išpilamas į vandenį. Apdorojus reakcijos mišinį, gautas produktas gryninamas sparčiąja
10 chromatografija ir perkristalinamas iš etilo acetato.

^1H BMR ($\text{MeOH}-d_4$): 1,62-1,72 (m, 1H), 2,08-2,19 (m, 1H), 2,59-2,76 (m, 3H), 2,99 (dd, $J = 14,4$ Hz, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,28-3,38 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,58 (s, 1H).

15 23 PAVYZDYS

3-[1-(1H-Imidazol-4-il)propil]-indan-5-olis

a) 4-[1-(6-Metosiindan-1-il)-propil]-1H-imidazolas

Pakartojama 12 pavyzdžio metodika, tik 1-(3-benzil-3H-imidazol-4-il)-propan-1-onas naudojamas vietoje 3-benzil-3H-imidazol-4-karbaldehido ir 6-metoksiindan-1-onas naudojamas vietoje 1-indanono. Gautas produktas yra
20 dviejų diastereomerų (1:1) mišinys.

^1H BMR (kaip HCl druska, $\text{MeOH}-d_4$): 0,86 (t, 3H), 0,92 (t, 3H), 1,65-1,95 (m, 4H), 1,98-2,08 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,50-2,73 (m, 4H), 2,96-3,04 (m, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 3,35-3,50 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,38 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,68-6,73 (m, 2H), 6,86 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H),
25 7,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,85 (s, 1H);

b) 3-[1-(1H-Imidazol-4-il)propil]-indan-5-olis

4-[1-(6-metosiindan-1-il)-propil]-1H-imidazolo (174 mg) ir 48 % vandenilio bromido rūgštis (9 ml) maišant virinami su grįžtamuoju šaldytuvu 50 minučių. Atšaldytas reakcijos mišinys išpilamas į vandenį ir pašarminamas amonio

30

hidroksido tirpalu. Produktas išekstrahuojamas etilo acetatu, kuris plaunamas vandeniu, džiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas iki sausumo. Nevalytas produktas gryninamas sparčiąja chromatografija, naudojant metileno chloridą-metanolį kaip eliuentą. Gautas produktas yra dviejų diastereomerų (1:1) mišinys.

¹H BMR (MeOH-d₄): 0,79 (t, 3H), 0,84 (t, 3H), 1,60-2,14 (m, 8H), 2,51-2,63 (m, 2H), 2,78- 2,85 (m, 2H), 3,27-3,38 (m, 2H), 6,31 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,51-6,55 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,59 (s, 1H).

10

15

20

25

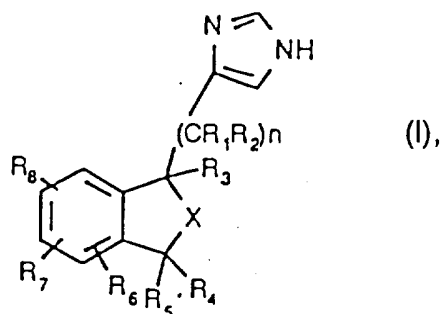
30

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Imidazolo darinys, kuris yra I formulės junginys:

5

10



kurioje

n yra 0 arba 1;

R_1 yra vandenilis arba C_1 - C_4 -alkilas;

15

R_2 yra vandenilis arba R_2 ir R_3 kartu sudaro dvigubą jungtį;

R_3 yra vandenilis arba C_1 - C_4 -alkilas arba R_2 ir R_3 kartu sudaro dvigubą jungtį;

R_4 yra vandenilis, C_1 - C_4 -alkilas, hidroksilas arba C_1 - C_4 -alkoksi;

20

R_5 yra vandenilis arba C_1 - C_4 -alkilas arba R_4 ir R_5 kartu su anglies atomu prie kurio jie yra prijungti sudaro karbonilo grupę;

R_6 , R_7 ir R_8 kiekvienas yra toks pat arba skirtingas ir nepriklausomai yra vandenilis, C_1 - C_4 -alkilas arba C_2 - C_4 -alkenilas, C_3 - C_7 -cikloalkilas, hidroksilas, C_1 - C_4 -alkoksi, C_1 - C_4 -hidroksialkilas, tiolas, C_{1-4} -alkiltio, C_{1-4} -alkiltiolis, halogenas, trifluormetilas, nitro arba pasirinktinai pakeistas aminos;

25

X yra $-CHR_9-(CHR_{10})_m-$;

m yra 0 arba 1; ir

R_9 ir R_{10} kiekvienas yra toks pat arba skirtingas ir nepriklausomai yra vandenilis arba C_1 - C_4 -alkilas;

arba farmaciškai priimtinas jų esteris arba druska.

30

2. Darinys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad $n = m = 0$.

3. Darinys pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_6 , R_7 ir R_8 kiekvienas yra vandenilis.

4. Darinys pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_6 yra C_1 - C_4 -alkilas indano žiedo 4 arba 6 padėtyje, o R_7 ir R_8 yra vandenilis.

5 5. Darinys pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_6 yra C_1 - C_4 -alkoksi indano žiedo 7 padėtyje, o R_7 ir R_8 yra vandenilis.

6. Darinys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad $n = 0$ ir $m = 1$, o radikalai nuo R_3 iki R_{10} yra vandenilis.

7. Darinys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad $n = 1$ ir $m = 0$.

10 8. Darinys pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 yra metilas arba etilas.

9. Darinys pagal 7 arba 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_6 , R_7 ir R_8 kiekvienas yra vandenilis.

15 10. Darinys pagal 7 arba 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_6 yra hidroksilas indano žiedo 4 arba 6 padėtyje, o R_7 ir R_8 yra vandenilis.

11. Darinys pagal 7 arba 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_6 yra hidroksilas indano žiedo 5 padėtyje, o R_7 yra hidroksilas arba C_1 - C_4 -alkilas, arba C_1 - C_4 -hidroksialkilas indano žiedo 6 padėtyje ir R_8 yra vandenilis.

12. Darinys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad $n = m = 1$.

20 13. Darinys pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad visi radikalai nuo R_5 iki R_8 yra vandenilis.

14. Darinys pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_6 yra hidroksilas 1,2,3,4-tetrahidronaftilo žiedo 7 padėtyje, o R_7 ir R_8 yra vandenilis.

25 15. Darinio pagal bet kurį vieną iš 1-14 punktų panaudojimas kaip medikamento.

16. Darinys pagal bet kurį vieną iš 1-14 punktų, skirtas panaudoti žmogaus arba gyvūno gydymui.

30 17. Darinys pagal bet kurį vieną iš 1-14 punktų, skirtas panaudoti hipertenzijos, glaukomos, chroniško arba ūmaus skausmo, migrenos, viduriavimo, peršalimo, išemijos, palinkimo į chemines medžiagas, baimės,

ypatigai nuo priešoperacinės baimės ir įvairių neurologinių, raumenų, psichiatrinių ir pažinimo sutrikimų gydymui arba kaip anestezijos pagalbinė priemonė.

5 18. Darinys pagal bet kurį vieną iš 1-14 punktų, skirtas panaudoti medikamentų, hipertenzijos, glaukomos, chroniško arba ūmaus skausmo, migrenos, viduriavimo, peršalimo, išemijos, palinkimo į chemines medžiagas, baimės, ypatigai nuo priešoperacinės baimės ir įvairių neurologinių, raumenų, psichiatrinių ir pažinimo sutrikimų gydymui, gamyboje.

19. Darinio pagal bet kurį vieną iš 1-14 punktų panaudojimas kaip pagalbinės priemonės anestzijai.

10 20. Farmaciškai priimtina kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš darinio pagal bet kurį vieną iš 1-14 punktų ir farmaciškai priimtino nešiklio.

15 21. Farmacinė kompozicija pagal 20 punktą, skirta panaudoti hipertenzijos, glaukomos, chroniško arba ūmaus skausmo, migrenos, viduriavimo, peršalimo, išemijos, palinkimo į chemines medžiagas, baimės, ypatigai nuo priešoperacinės baimės ir įvairių neurologinių, raumenų, psichiatrinių ir pažinimo sutrikimų gydymui.

20

25

30