



УКРАЇНА

(19) UA (11) 49847 (13) C2

(51) 6 C07D233/54, A61K31/415

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ІМІДАЗОЛУ, ЩО МАЮТЬ СПОРІДНЕНІСТЬ ДО АКТИВНОСТІ А2-РЕЦЕПТОРІВ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

1

2

(21) 98031588

(22) 02 10 1996

(24) 15 10 2002

(46) 15 11 2000, Бюл. № 6, 2000 р

(86) PCT/FI96/00518, 02 10 1996

(31) 9520150 5

(32) 03 10 1995

(33) GB

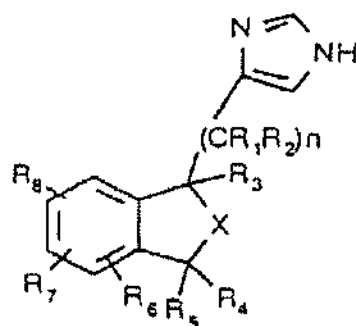
(72) Кар'ялайнен Арто, FI, Хухтала Пааво, FI, Са-
вола Юха-Матті, FI, Вурстер Зігфрід, DE, Елоран-
та Майре, FI, Хілліля Мааріт, FI, Сакслунд Раймо,
FI, Коккрофт Віктор, GB, Кар'ялайнен Ар'я, FI

(73) ОРІОН КОРПОРЕЙШН, FI

(56) EP, 0183492, 04 06 1986

(57) 1 Похідне імідазолу, яке є сполукою формули

I



, (I)

де

n означає 0 або 1

R1 означає гідроген або C1-C4-алкіл

R2 означає гідроген або R2 і R3 разом утворюють подвійний зв'язок

R3 означає гідроген або C1-C4-алкіл, або R2 і R3 разом утворюють подвійний зв'язок

R4 означає гідроген, C1-C4-алкіл, гідроксильну групу або C1-C4-алкоксильну групу

R5 означає гідроген або C1-C4-алкіл, або R4 і R5 разом із атомом карбону, з яким вони з'єднані, утворюють карбонільну групу

R6, R7 і R8 однакові або різні й позначають незалежно гідроген, C1-C4-алкіл або C2-C4-алкеніл, C3-C7-циклоалкіл, гідроксильну групу, C1-C4-алкоксильну групу, C1-C4-гідроксильний алкіл, тіол, C1-C4-алкілтіогрупу, C1-C4-алкілтіол, галоген, трифлуорометил, нитрогрупу або необов'язково заміщену аміногрупу

X означає -CHR9- (CHR10)m-

m означає 0 або 1, та

R9 і R10 однакові або різні й означають незалежно гідроген або C1-C4-алкіл,

або їх фармацевтично придатні естер або сіль

2 Похідне за п. 1, що відрізняється тим, що n=m=0

3 Похідне за п. 1 або 2, що відрізняється тим, що кожен із R6, R7 і R8 є гідроген

4 Похідне за п. 1 або 2, що відрізняється тим, що R6 є C1-C4-алкіл у положенні 4 чи 6 кільця індану, а R7 і R8 є гідроген

5 Похідне за п. 1 або 2, що відрізняється тим, що R6 є C1-C4-алкоксильна група в положенні 7 кільця індану, а R7 і R8 є гідроген

6 Похідне за п. 1, що відрізняється тим, що n=0 і m=1, і R3-R10 усі є гідроген

7 Похідне за п. 1, що відрізняється тим, що n=1 і m=0

8 Похідне за п. 7, що відрізняється тим, що R1 є метил або етил

9 Похідне за п. 7 або 8, що відрізняється тим, що кожен із R6, R7 і R8 є гідроген

10 Похідне за п. 7 або 8, що відрізняється тим, що R6 є гідроксильна група в положенні 4 або 6 кільця індану, а R7 і R8 є гідроген

11 Похідне за п. 7 або 8, що відрізняється тим, що R6 є гідроксильна група в положенні 5 кільця індану, R7 є гідроксильна група або C1-C4-алкіл або C1-C4-гідроксильний алкіл у положенні 6 кільця індану, R8 є гідроген

12 Похідне за п. 1, що відрізняється тим, що n=m=1

13 Похідне за п. 12, що відрізняється тим, що R5-R8 усі є гідроген

14 Похідне за п. 12, що відрізняється тим, що R6 є гідроксильна група в положенні 7 кільця 1,2,3,4-тетрагідронафталіну, а R7 і R8 є гідроген

15 Похідне за будь-яким із пп. 1-14, що відрізняється тим, що його використовують як лікарський засіб

16 Фармацевтично придатна композиція, що містить похідне за будь-яким із пп. 1-14 і фармацевтично придатний носій

17 Похідне за будь-яким із пп. 1-14, що відрізняється тим, що його використовують у лікуванні організму людини або тварини

(13) C2

(11) 49847

(19) UA

18 Похідне, визначене за будь-яким із пп 1-14, для використання у лікуванні гіпертензії, глаукоми, хронічного та гострого болю, мігрені, діареї, застуди (нежиті), ішемії, звикання до хімічних речовин, тривоги, особливо передопераційної тривоги, і різних неврологічних, м'язово-кістякових, психічних і пов'язаних з пізнавальною здатністю порушень або як допоміжний засіб при анестезії

19 Похідне за будь-яким із пп 1-14, що відрізняється тим, що його використовують у виробництві лікарського засобу для застосування у лікуванні гіпертензії, глаукоми, хронічного та гострого болю, мігрені, діареї, застуди (нежиті), ішемії, звикання до хімічних речовин, тривоги, особливо передопераційної тривоги і різних неврологічних, м'язово-

кістякових, психічних і пов'язаних з пізнавальною здатністю порушень

20 Похідне, за будь-яким із пп 1-14, що відрізняється тим, що його використовують у виробництві лікарського засобу для застосування як допоміжного засобу при анестезії

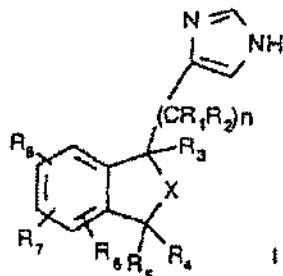
21 Спосіб лікування гіпертензії, глаукоми, хронічного та гострого болю, мігрені, діареї, застуди (нежиті), ішемії, звикання до хімічних речовин, тривоги, особливо передопераційної тривоги і різних неврологічних, м'язово-кістякових, психічних і пов'язаних із пізнавальною здатністю порушень шляхом введення суб'єкту, що потребує такого лікування, ефективної кількості похідного за будь-яким із пп 1-14

Даний винахід відноситься до заміщених 4(5)-(1-інданіл, 1-інданілметил та 1-інданіл метил-ен)імідазолам і 4(5)-[1-(1,2,3,4-тетрагідронафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафтилметил і 1,2,3,4-тетрагідронафтилметил-ен)імідазолам та до їх ізомерів, фармацевтичне придатних солей і естерів. Він відноситься також до способу їх отримання, застосування і до вміщуючих їх фармацевтичних композицій

Сполуки згідно з винаходом мають спорідненість відносно альфа2-рецепторів, причому більшість з них є дуже вибірковими альфа2-агоністами. Тому їх можна застосовувати у лікуванні гіпертензії, глаукоми, мігрені, діареї, ішемії, звикання до хімічних речовин (таких як тютюн і наркотики) і різних неврологічних, м'язово-скелетних, психічних і пов'язаних з пізнавальною здатністю порушень, а також в якості седативних і анальгезуючих агентів, назальних протизастійних засобів і допоміжних засобів при анестезії

Gregory G B, et al описують в J Org Chem, (1990), 55, 1479 - 1483 нову стадію синтезу для похідних 1-фенілакіл-1-(4-імідазоліл)-1,2,3, 4-тетрагідронафталіну, які можна застосовувати як неопептидні антагоністи рецептора ангіотензину II

Похідні імідазола згідно з винаходом являють собою або сполуки формули 1



в який n означає 0 або 1,

R₁ означає гідроген або C₁-C₄-алкіл,

R₂ означає гідроген, або R₂ і R₃ разом утворюють подвійний зв'язок,

R₃ означає гідроген, або C₁-C₄-алкіл або R₂ і R₃ разом утворюють подвійний зв'язок,

R₄ означає гідроген, C₁-C₄-алкіл, гідрокси- або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R₅ означає гідроген або C₁-C₄-алкіл, або R₄ і R₅ разом з атомом карбону, з яким вони сполучені, утворюють карбонільну групу,

R₆, R₇ і R₈ однакові або різні і означають незалежно гідроген, C₁-C₄-алкіл або C₂-C₄-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, гідрокси групу, C₁-C₄- алкоксигрупу, C₁-C₄-гідроксіалкіл, тиол, C₁-C₄-алкілтіогрупу, C₁-C₄-алкілтіол, галоген, трифлуорметил, нітрогрупу або неов'язково заміщену аміногрупу,

X означає -CHR₁₀-(CHR₁₁)_m

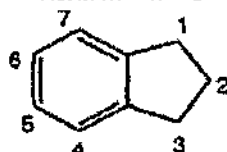
m означає 0 або 1, а

R₉ і R₁₀ однакові чи різні і означають незалежно гідроген або C₁-C₄-алкіл, або їх фармацевтичне придатний естер або сіль

Терміни, що тут використано, мають такі значення

Галоген являє собою хлор, бром або флуор, краще, хлор або флуор. Групи C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси- і C₂-C₄-алкеніл і т.п. можуть бути групами з розгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом. C₃-C₇-циклоалкіл являє собою насичену циклічну вуглеводневу групу, що має переважно 3-5 атомів карбону. Неов'язково заміщена аміногрупа являє собою аміногрупу, яка є незаміщеною або заміщена C₁-C₄-алкілом

Копії m = n = 0



R₃, бажано, гідроген,

R₄, бажано, гідроген, гідрокси- або C₁-C₄-алкоксигрупу, така, як етоксигрупа,

R₅, бажано, є гідрогеном або R₄ і R₅ разом з атомом карбону, з яким вони сполучені, утворюють карбонільну групу,

R₆ бажано – гідроген, C₁-C₄-алкіл, такий як метил, етил, трет-бутил, гідроксильна група або така C₁-C₄-алкоксигрупа, як метоксигрупа. Наприклад, R₆ може бути таким C₁-C₄-алкілом у положенні 4, 5 або 6, як 4-метил, 4-трет-бутил, 5-метил, 6-метил, 6-етил, 6-трет-бутил, 6-ізобутил, гідроксил в положенні 5 або положенні 7, або таким C₁-C₄-алкоксипом у положенні 5, 6 або 7, як 5-, 6- або 7-

метоксил. Бажаніше R_6 є гідрогеном, 4-метилом, 6-метилом або 7-метоксилом

R_7 , бажано, є гідрогеном, C_1 - C_4 -алкілом, таким як, наприклад, метил або трет-бутил, гідроксильною групою або C_1 - C_4 -алкоксилем, наприклад, метоксилом. Наприклад, R_7 може бути таким C_1 - C_4 -алкілом в положенні 5, 6 або 7, як 5-метил, 7-метил, 6-трет-бутил, 7-гідроксил або 7-метоксил. Бажаніше, R_7 - гідроген

R_8 , бажано є гідрогеном, гідрокси групою або таким C_1 - C_4 -алкоксилем, як метоксил. Наприклад, R_8 може бути 6-гідроксилом або 7-гідроксилом, таким C_1 - C_4 -алкоксилем в положенні 6, як 6-метоксил,

R_9 , бажано, є гідрогеном або метилом

Коли $n = 1$ і $m = 0$

R_1 , бажано, є гідрогеном, метилом або етилом,

R_2 , R_3 і R_9 , бажано - гідроген,

R_4 і R_5 , бажано, є гідрогеном або метилом

R_6 , бажано, є гідрогеном, C_1 - C_4 -алкілом, таким як метил або трет-бутил, гідроксилом, C_1 - C_4 -алкоксилем, таким як метоксил, або C_1 - C_4 -гідроксіалкілом, таким як гідрокс метил, або галогеном. Наприклад, R_6 може бути C_1 - C_4 -алкілом в положенні 4 або 5, таким як 4- або 5-метил, або 4- або 5-трет-бутил, 4-, 5-, 6- або 7-гідроксилом, C_1 - C_4 -алкоксилем у положенні 5, 6 або 7, таким як 5-, 6- або 7-метоксил, або C_1 - C_4 -гідроксіалкілом у положенні 5, таким як 5-гідроксиметил. R_6 може бути галогеном в положенні 5 або 6, таким як 5- чи 6-флуор, або 5- чи 6-бром. Бажаніше R_6 є 4-, 5- або 6-гідроксильною групою

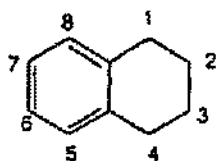
R_7 , бажано, переважно є гідрогеном, C_1 - C_4 -алкілом, гідроксильною групою, C_1 - C_4 -алкоксилем, C_1 - C_4 -гідроксіалкілом або галогеном. Наприклад, R_7 може бути C_1 - C_4 -алкілом в положенні 5, 6 або 7, таким як 5- або 7-метил або 5- або 6-трет-бутил, 5- або 6-гідроксид або C_1 - C_4 -алкоксид в положенні 6, таким як 6-метоксид, C_1 - C_4 -гідроксіалкілом в положенні 6, таким як 6-гідроксиметил, або галогеном в положенні 5, таким як 5-бром

Бажаніше R_7 є гідрогеном, 6-трет-бутилом, 6-гідроксид або 6-гідроксиметилом

R_8 , бажано, є гідрогеном, C_1 - C_4 -алкілом, гідроксильною чи C_1 - C_4 -алкоксильною групою або галогеном, наприклад, C_1 - C_4 -алкілом в положенні 7, таким як 7-метил або 7-трет-бутил, 6- або 7-гідроксидом або C_1 - C_4 -алкоксидом у положенні 6, таким як 6-метоксид, або галогеном в положенні 7, таким як 7-бром

Особливо бажано, коли R_6 є гідроксильною групою у положенні 4 або 6 кільця індану, а R_7 і R_8 є гідрогеном або R_6 є гідроксильною групою у положенні 5 кільця індану, а R_7 є гідроксильною групою, C_1 - C_4 -алкілом або C_1 - C_4 -гідроксіалкілом у положенні 6 кільця індану, таким як 6-трет-бутил або 6-гідроксиметил, а R_8 є гідрогеном

Коли $n = m = 1$



R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_9 і R_{10} , бажано, є гідрогеном, R_4 , бажано, є гідрогеном або C_1 - C_4 -алкілом,

таким як, наприклад, метил

R_6 , бажано, знаходиться в положенні 5, 6 або 7

R_6 , бажано, є гідрогеном, гідроксильною групою, C_1 - C_4 -алкоксилем, наприклад, метоксилом, або галогеном. Наприклад, R_6 може бути 5-, 6- або 7-метоксилом, 6- або 7-гідроксидом або галогеном в положенні 6, таким як 6-бром

R_7 , бажано, знаходиться в положенні 7

R_7 , бажано, є гідрогеном або C_1 - C_4 -алкілом, таким як, наприклад, 1-трет-бутил, або 7-гідроксидом

R_8 , бажано, знаходиться в положенні 8

R_8 , бажано, є гідрогеном або галогеном, таким як 8-бром

Коли $n = 0$ і $m = 1$

R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_9 і R_{10} , бажано, є гідрогеном

R_6 , бажано, є гідрогеном або галогеном, наприклад, хлором. R_6 може бути галогеном в положенні 5, таким як, наприклад, 5-хлор

Даний винахід включає в свої рамки всі можливі ізомери і стереоізомери, зокрема, Z і E (цис- і транс-ізомери) і енантіомери

Сполуки формули (1) утворюють солі приєднання кислот як з органічними, так і з неорганічними кислотами. Типовими солями приєднання кислот є хлориди, броміди, сульфати, нітрати, фосфати, сульфонати, формиати, тартрати, малеати, цитрати, бензоати, саліцилати, аскорбати. Крім того, сполуки, в яких один або кілька R_4 - R_8 являють собою гідроксигрупу, утворюють естери і солі з лужними і лужноземельними металами. Типові естери включають нижчі алкілові естери, такі як метиловий, етиловий і пропіловий естери

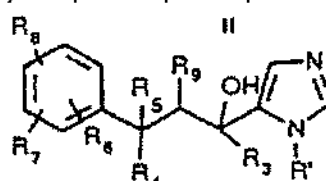
Сполуки згідно з винаходом можуть бути отримані за допомогою наступних способів (Потрібно визначити, що у нижченаведених формулах, коли імідазольна група є захищеною, захисна група R' (бензил або тритил) може бути приєднана до будь-якого з двох атомів азоту імідазольного кільця. Відповідно до цього, використання 1-бензил-5-імідазолкарбальдегіда як вихідної речовини призводить до 1,5-заміщених похідних, тоді як у разі використання тритила заміщення має місце в основному в 1,4-положенні)

Синтез 4(5)-(1-інданіл)імідазолів і відповідних 4(5)-[1-(1,2,3,4-тетрагідронафтил)]імідазолів

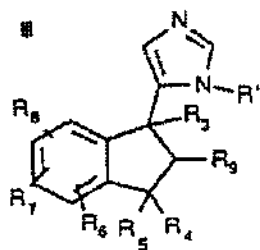
Спосіб а

Сполуки формули 1, де $n = 0$, а $m = 0$ або 1, можуть бути отримані каталізуємою кислотою циклізацією захищених або незахищених 4(5)-(1-гідрокси-3-фенілпропіл-або 1-гідрокси-4-фенілбутил)імідазолів формул II і II' відповідно

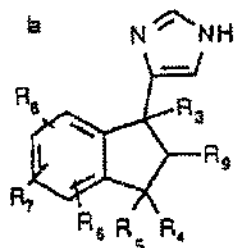
Таким чином, 4(5)-(1-інданіл)імідазоли можуть бути отримані циклізацією сполук формули II



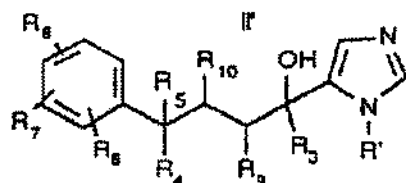
де R_3 - R_9 мають дані вище зазначення, а R' є захисною групою, у присутності кислоти з утворенням сполук формули III



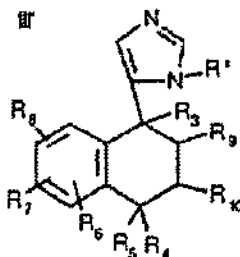
де заступники мають дані вище зазначення, і видаленням захисної групи R' з отриманням сполук формули Ia



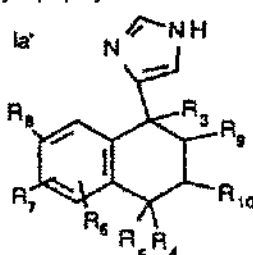
Відповідні 4(5)-[1-(1,2,3,4-тетрагідронафтил)]-імідазоли можуть бути отримані циклізацією сполуки II'



де R_3 - R_{10} мають дані вище зазначення, а R' є захисною групою, у присутності кислоти з утворенням сполук формули III'

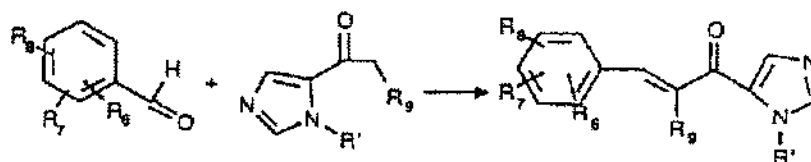


де заступники мають дані вище зазначення, і видаленням захисної групи R' з отриманням сполук формули Ia'



де заступники мають дані вище зазначення. Захисна група R' може бути, наприклад, бензилом або тритилом. Коли R' є тритилом, його можна видалити за допомогою кислоти, а коли захисна група є бензилом, його можна видалити каталітичним підруванням. Кислотою, що використовують у реакції циклізації, може бути, наприклад, поліфосфатна (ПФК) або метансульфонова кислота.

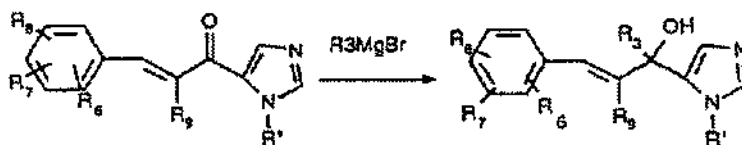
Вихідні матеріали (сполуки формул II і II', відповідно) можуть бути синтезовані за допомогою різних способів. Один з них полягає в отриманні α,β -ненасичених кетонів через альдольну конденсацію, при реакції імідазоліалкілкетону з відповідним образом заміщеним бензальдегідом у присутності основи.



Супутнє відновлення карбонілу і подальше каталітичне підрування дають насичені спирти, що використовують у циклізації. Відновлення карбонільної групи можна провести, наприклад, з використанням боропідриду натрію. Якщо імідазоліний залишок заміщено бензильною групою, вона також може бути видалена каталітичним підруванням.

Для здійснення заміщення в положенні 1 кіль-

ця індана або 1,2,3,4-тетрагідронафталіна можна провести реакцію 1,2-приєднання проміжного кетону з нуклеофілом перед підруванням. Це зручно виконувати за допомогою реакції Гріньяра, яку проводять додаванням до реакційної суміші алкіл-магнійгалогеніду, наприклад, броміду, отриманого з алкіл галогеніду і магнію.

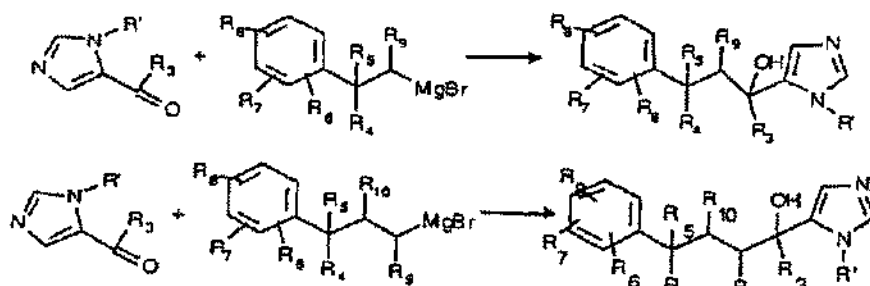


Іншим придатним способом для отримання спиртів, необхідних як вихідних матеріалів при циклізації, є використання реакції Гріньяра при

отриманні 4(5)-(1-гідроксифенілалкіл)імідазолів. У цьому випадку 4(5)-імідазолкарбальдегід або -кетон уводять у взаємодію з реактивом Гріньяра,

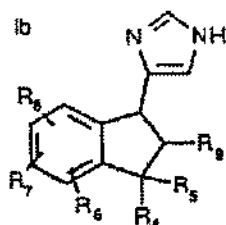
отриманим з відповідним образом заміщеного фе-

нілалкілгалогеніду і магнію



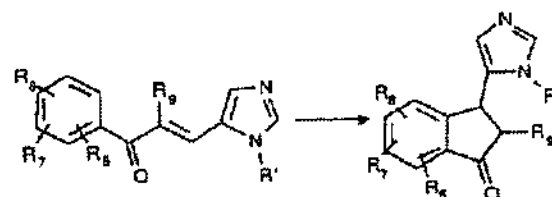
Спосіб 6

Для отримання заміщення в положенні 3 групи індану можна використати таку операцію отримують проміжну сполуку формули ІВ, яка є також активною, в якій R_4 і R_5 разом утворюють карбонільну групу



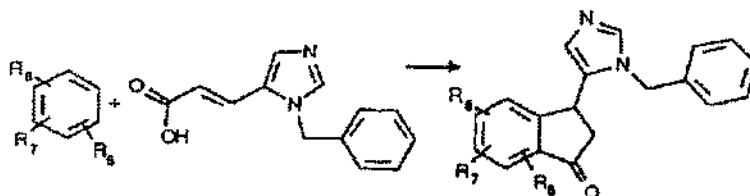
Існують різні способи отримання цієї проміжної сполуки

По-перше, її можна отримати за допомогою каталізуємої кислотою циклізації 1-арил-3[4(5)-імідазоліл]- α,β -ненасичених-1-пропанонів



α,β -ненасичений кетон, що використано як вихідний матеріал у вищезазначеній реакції, можна отримати альдольною конденсацією заміщеного чи незаміщеного 4(5)-імідазолкарбальдеду та потрібним чином заміщеного фенілалкілкетона

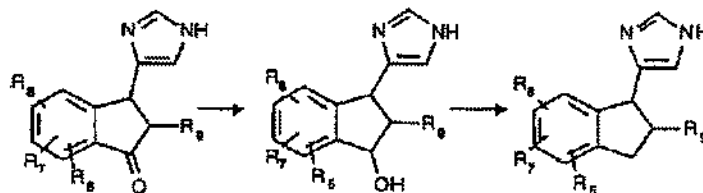
По-друге, його можна отримати за допомогою конденсації бензил-заміщеної уроканінової кислоти з відповідним образом заміщеним бензолом



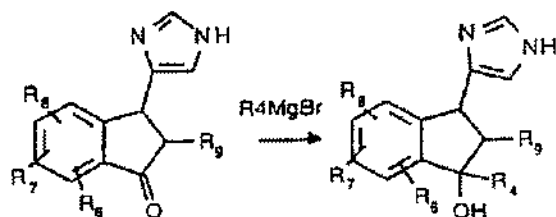
Бензильний захист видаляють гідруванням, як описано раніше

Кетонну групу можна потім модифікувати додатково різними способами, її можна відновити до

відповідного спирту борогідридом натрію або каталітичним гідруванням, після чого спирт може бути гідрован

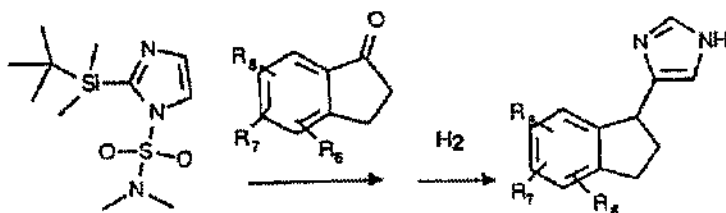


Кетонну групу можна також модифікувати за допомогою реакції Гріньяра



Ці сполуки можуть бути потім перетворені у сполуки формули I, де $n = m = 0$, R_4 є алкілом, а R_5 є гідрогеном, каталітичним гідруванням, як описано вище

Сполуки формули Ib, в яких R_4 являє собою алкоксил, а R_5 являє собою гідроген, можуть бути



Синтез 4(5)-(індан-1-ілметил)імідазолів і 4(5)-(індан-1-ілметил)імідазолів і відповідних тетрагідронафтильних похідних

Спосіб г

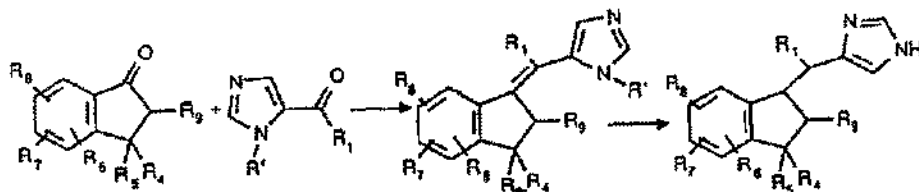
Отримання 4(5)-(індан-1-ілметил)- і індан-1-ілметил)імідазола і відповідної тетрагідронафтильної структури може бути виконано за допомо-

отримані з відповідного спирту у концентрованій соляній кислоті

Спосіб в

Наступний спосіб синтезу 4(5)-(1-інданіл)імідазолів формули I полягає у використанні літійованого імідазола в реакції ароматичного електрофільного заміщення з 1-інданом (імідазолом, який біс-захищено згідно зі способом, описаним Kudzma et al, in Synthesis, (1991), p 1021) Захист може бути видалено обробкою кислотою, яка індукує одночасну втрату води. Подвійний зв'язок відновлюють каталітичним гідруванням, як описано вище

гою так званої реакції McMurry, в якій імідазолкарбальдегід або -кетон взаємодіє з 1-інданом. Ця реакція каталізується титаном низької валентності. Після конденсації може слідувати гідрування подвійного зв'язку і одночасне елімінування захисної групи в імідазольному кільці



Сполуки згідно з винаходом можна вводити ентерально, місцеве або парентерально. Парентеральне введення використовують, наприклад, коли сполуки надають у якості седативних або транквілізуючих агентів у зв'язку з різними клінічними операціями і для анагезії або посилення анестезії

Сполуки згідно з винаходом можуть бути приготувані окремо або разом з іншим активним інгредієнтом та/або фармацевтичне придатним розріджувачем або носієм у вигляді фармацевтичних форм з різними одиничними дозами, наприклад, таблеток, капсул, розчинів, емульсій, порошків тощо, за допомогою загальноприйнятих способів. Фармацевтичні носії, які застосовують, вибирають з огляду на передбачуваний спосіб введення. Так, тверді носії включають лактозу, сахарозу, желатин і агар, тоді як рідкі носії звичайно включають воду, сироп, арахісове і оливкове масло. Кількість активного інгредієнту варіює від 0,01 до 75 мас % в залежності від типу лікарської форми

Відповідна пероральна доза для сполук згідно з винаходом залежить від декількох таких чинників, як конкретна сполука, яку вводять, вигляд, вік і

стан і спосіб підлягаючого лікуванню суб'єкта, стан і спосіб введення. Відповідно, доза для парентерального введення звичайно дорівнює від 0,5 мг/кг до 10 мг/кг на добу, а доза для перорального введення - від 5 мг/кг до 100 мг/кг для дорослої особи чоловічої статі

Запропоновано також сполуку згідно з винаходом або її естер чи сіль для використання в способі лікування людини або тварини

Запропоновано також сполуку згідно з винаходом або її естер чи сіль для використання в лікуванні гіпертензії, глаукоми, хронічного і гострого болю, мігрені, діареї, простуди (нежиті), ішемії, звикання до хімічних речовин, тривоги, особливо доопераційної тривоги, і різних неврологічних м'язово-скелетних, психічних і пов'язаних з пізнавальною здатністю порушень, або як допоміжної добавки для анестезії. Запропоновано також використання сполуки згідно з винаходом або її естеру чи солі при приготуванні лікарського засобу для лікування гіпертензії, глаукоми, хронічного і гострого болю, мігрені, діареї, простуди (нежиті), ішемії, звикання до хімічних речовин, тривоги, особливо доопераційної тривоги, і різних невроло-

гічних м'язово-скелетних, психічних і пов'язаних з пізнавальною здатністю порушень або як допоміжної добавки при анестезії

Крім того, винахід відноситься до способу лікування гіпертензії, глаукоми, хронічного і гострого болю, мігрені, діареї, простуди (нежиті), ішемії, звикання до хімічних речовин, тривоги, особливо доопераційної тривоги, і різних неврологічних м'язово-скелетних, психічних і пов'язаних з пізнавальною здатністю порушень шляхом введення суб'єкту, потребуючому такого лікування, ефективної кількості сполуки даного винаходу або її фармацевтичне придатного естеру чи солі

Результати випробувань

1 Альфа2-агонізм в щурячій моделі сім'явидного протоку пацюка

Альфа2-агонізм визначали із застосуванням виділених, електрично стимульованих частин простати препарата сім'явидного протоку пацюка (Virtanen et al Arch Int Phar-macodyn et Ther, 297 (1989), pp 190 - 204) У цій моделі альфа2-агоніст здатний інгібувати м'язові скорочення, що електрично індукуються активацією пресинаптичних альфа2-адренорецепторів і зменшенням, таким чином, секреції на моторному трансмітері Відомий альфа2-агоніст дексметомідин використали як еталонну речовину Результати показані в таблиці 1, де альфа2-агоністический ефект представлено у вигляді величини pD_2 (негативне логарифма молярної концентрації сполуки, що дає 50% від максимальне інгібування) Були перевірені такі сполуки

- 1 Гідрохлорид 4-(4-метиліндан-1-іл)-1Н-імідазола
- 2 Гідрохлорид 3-(1Н-імідазол-4-ілметил)-індан-5-ола
- 3 Гідрохлорид 4-[1-(індан-1-іл)-етил]-1Н-імідазола
- 4 Гідрохлорид 8-(1Н-імідазол-4-ілметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ола
- 5 Дексметомідин (еталонна сполука)

Таблиця 1

Альфа2-агонізм in vitro

Сполуки	Величина pD_2
1	$8,1 \pm 0,2$
2	$8,5 \pm 0,1$
3	$8,9 \pm 0,3$
4	$7,0 \pm 0,1$
5	$8,4 \pm 0,1$

2 Тести зв'язування

Спорідненість по відношенню до α_2 -адренорецепторів і α_1 -адренорецепторів оцінювали визначенням витіснення $1 \text{ нМ } ^3\text{H-RX821002}$ (α_2) або $0,1 \text{ нМ } ^3\text{H-празосину}$ (α_1) з α -адренорецепторів у мембранах неокортексу пацюка Для цієї мети мембрани інкубували з різними концентраціями сполук, які тестують, що знаходяться в діапазоні концентрацій п'яти порядків величин Неспецифічне зв'язування визначали з 10 мкМ фентоламіном Мембрани використовували при концентрації білка 2 мг/мл в загальному об'ємі 250 мкл Буфер для інкубації складався з 50 мМ Трис- HCl , $\text{pH } 7,7$ Після

30 хвилин інкубації при 25°C проби фільтрували через фільтр зі скляного волокна і фільтри тричі промивали по 4 мл охолодженого льодом буфера для промивки, що складається з 10 мМ Трис- HCl , $\text{pH } 7,7$ Потім фільтри сушили, просочували сцинтиляційною сумішшю і підраховували в сцинтиляційному лічильнику Експериментальні дані аналізували з використанням комерційної комп'ютерної програми неперервних найменших квадратів LIGAND

Кожну сполуку випробовували, щонайменше, у трьох незалежних експериментах на її спорідненість до α_2 або α_1 -адренорецепторів неокортексу пацюка Результати наведено у Таблиці 2

Таблиця 2

Спорідненість до α_2 або α_1 -адренорецепторів неокортексу пацюка

Сполуки	pK_{α_2}	pK_{α_1}	α_2 -селективність проти α_1 -селективності
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

Наступні приклади ілюструють отримання сполук згідно з винаходом

Приклад 1 4-(6-Трет-бутиліндан-1-іл)-1Н-імідазол

а) 3-(4-Трет-бутилфеніл)-1-(1Н-імідазол-4-іл)-пропан-1-ол

Розчин 4-трет-бутилбензальдегіду ($5,7 \text{ г}$), 1-(3-бензил-3Н-імідазол-4-іл)етанолу ($7,0 \text{ г}$) і 48% гідроксид натрію ($2,0 \text{ мл}$) у метанолі (60 мл) нагрівають при $60 - 65^\circ\text{C}$ протягом 11 годин Потім реакційну суміш охолоджують на льодяній бані Отриманий осад відфільтровують і твердий проміжний продукт 1-(3-бензил-3Н-імідазол-4-іл)-3-(4-трет-бутилфеніл)-пропан-1-он промивають метанолом Вихід $10,0 \text{ г}$

Проміжний продукт розчиняють в суміші етанолу (170 мл) і концентрованої соляної кислоти (3 мл) Реакційну суміш підігрівають при $50 - 60^\circ\text{C}$ з палладієм на вугіллі як каталізатором до припинення споживання водню Суміш фільтрують і фільтрат випаровують досуха Залишок розчиняють у воді і підігрівають гідроксидом натрію Потім продукт екстрагують метилехлоридом, який промивають водою, сушать сульфатом натрію і випаровують досуха Продукт перетворюють в його гідрохлоридну сіль в етилацетаті з застосуванням сухого хлороводню Вихід $6,8 \text{ г}$

^1H ЯМР (як соль HCl , MeOH-d_4) $1,29$ (с, 9H), $2,06-2,13$ (м, 2H), $2,62-2,78$ (м, 2H), $4,77$ (т, 1H), $7,13$ (м, 2H), $7,30$ (м, 2H), $7,40$ (с, 1H), $8,79$ (с, 1H)

б) 4-(6-Трет-бутиліндан-1-іл)-1Н-імідазол

Суміш 3-(4-трет-бутилфеніл)-1-(1Н-імідазол-4-іл)-пропан-1-ола ($2,0 \text{ г}$) і метансульфонової кислоти (30 мл) нагрівають при 60°C протягом 5 хвилин Потім реакцію гасять вилиттям суміші у воду з льодом Кислий розчин підігрівають розчином під-

роксида амонію і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають водою, сушать сульфатом натрію і випаровують досуха при зниженому тиску. Неочищений продукт очищають флеш-хроматографією, з елюванням сумішшю метиленхлорид-метанол. Продукт кристалізують з етилацетату. Вихід 220мг.

^1H ЯМР (MeOH-d_4) 1.24 (с, 9H), 2.07-2.20 (м, 1H), 2.43-2.54 (м, 1H), 2.81-3.01 (м, 2H), 4.35 (т, 1H), 6.74 (с, 1H), 7.09 (с, 1H), 7.14-7.21 (м, 2H), 7.60 (с, 1H).

Тим же способом отримували наступні сполуки

4-(Індан-1-іл)-1H-імідазол

^1H ЯМР (CDCl_3) 2.08-2.19 (м, 1H), 2.41-2.51 (м, 1H), 2.80-2.95 (м, 2H), 4.37 (т, 1H), 6.65 (с, 1H), 7.07-7.21 (м, 4H), 7.25 (с, 1H).

4-(4-метиліндан-1-іл)-1H-імідазол Т пл. гідрохлориду 153 - 156°C

^1H ЯМР (як сіль HCl , MeOH-d_4) 2.08-2.20 (м, 1H), 2.30 (с, 3H), 2.58-2.69 (м, 1H), 2.87-3.10 (м, 2H), 4.59 (т, 1H), 6.89 (д, $J=7.0$ Гц, 1H), 7.05-7.13 (м, 2H), 7.30 (с, 1H), 8.83 (с, 1H).

4-(6-Метиліндан-1-іл)-1H-імідазол

^1H ЯМР (як сіль HCl , MeOH-d_4) 2.07-2.20 (м, 1H), 2.28 (с, 3H), 2.55-2.66 (м, 1H), 2.89-3.08 (м, 2H), 4.53 (т, 1H), 6.88 (с, 1H), 7.06 (д, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.19 (д, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.30 (с, 1H), 8.79 (с, 1H).

4-(6-етиліндан-1-іл)-1H-імідазол

^1H ЯМР (як сіль HCl , MeOH-d_4) 1.17 (т, 3H), 2.08-2.21 (м, 1H), 2.55-2.67 (м, 3H), 2.90-3.10 (м, 2H), 4.56 (т, 1H), 6.91 (с, 1H), 7.08 (д, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.22 (д, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.32 (с, 1H), 8.85 (с, 1H).

4-(4,5-Диметиліндан-1-іл)-1H-імідазол Т пл. гідрохлориду 161 - 164°C

^1H ЯМР (як сіль HCl , MeOH-d_4) 2.06-2.18 (м, 1H), 2.22 (с, 3H), 2.26 (с, 3H), 2.56-2.68 (м, 1H), 2.87-3.11 (м, 2H), 4.55 (т, 1H), 6.78 (д, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.99 (д, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.27 (с, 1H), 8.80 (с, 1H).

4-(5,7-Диметиліндан-1-іл)-1H-імідазол

^1H ЯМР (COCl_2) 2.07 (с, 3H), 2.07-2.22 (м, 1H), 2.31 (с, 3H), 2.40-2.53 (м, 1H), 2.77-2.87 (м, 1H), 2.94-3.05 (м, 1H), 4.44 (м, 1H), 6.55 (с, 1H), 6.80 (с, 1H), 6.94 (с, 1H), 7.53 (с, 1H).

4-(2,4-Диметиліндан-1-іл)-1H-імідазол

^1H ЯМР (CDCl_3) 1.23 (д, 3H), 2.28 (с, 3H), 2.46-2.55 (м, 2H), 3.05-3.16 (м, 1H), 3.92 (д, 1H), 6.81-6.83 (м, 2H), 6.95-7.09 (м, 2H), 7.56 (с, 1H).

4-(5-Метоксіндан-1-іл)-1H-імідазол Т пл. 180 - 184 °C

^1H ЯМР ($\text{COCl}_2+\text{MeOH-d}_4$) 2.09-2.19 (м, 1H), 2.48-2.59 (м, 1H), 2.87-2.98 (м, 2H), 3.79 (с, 3H), 4.35 (т, 1H), 6.69-6.73 (м, 2H), 6.82 (д, $J=2.0$ Гц, 1H), 7.03 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.53 (с, 1H).

4-(7-Метоксіндан-1-іл)-1H-імідазол

^1H ЯМР (CDCl_3) 2.20-2.50 (м, 2H), 2.83-2.98 (м, 2H), 3.82 (с, 3H), 4.50-4.54 (м, 1H), 6.66-6.72 (м, 2H), 6.86 (д, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.16 (т, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.43 (с, 1H).

4-(5,7-Диметоксіндан-1-іл)-1H-імідазол

^1H ЯМР (як сіль HCl , MeOH-d_4) 2.09-2.20 (м, 1H), 2.52-2.65 (м, 1H), 2.87-3.11 (м, 2H), 3.69 (с, 1H), 3.78 (с, 1H), 4.49-4.54 (м, 1H), 6.37 (с, 1H), 6.50 (с, 1H), 7.08 (с, 1H), 8.73 (с, 1H).

Приклад 2 4-(1-Метиліндан-1-іл)-1H-імідазол

а) 2-(3-Бензил-3H-імідазол-4-іл)-4-фенілбутан-

2-ол

1.0г магнієвих стружок заливають 5мл сухого тетрагідрофурану. До цієї суміші додають 7.8г (2-брометил)бензолу в 30мл сухого тетрагідрофурану при такій швидкості, що підтримується рівна реакція. Потім суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури додають по краплях 3.0г 1-(3-бензил-3H-імідазол-4-іл)-етанолу в 20мл тетрагідрофурану до реактиву Грін'єра і реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1 години. Охолоджену реакційну суміш виливають в холодний розбавлений розчин соляної кислоти. Обробка цієї суміші дає неочищений продукт, який перекристалізують з етилацетату. Вихід 3.3г.

^1H ЯМР (як сіль HCl , MeOH-d_4) 1.67 (с, 3H), 2.01-2.08 (м, 2H), 2.37-2.48 (м, 1H), 2.57-2.71 (м, 1H), 5.75 (д, 2H), 6.97-7.42 (м, 10H), 7.50 (с, 1H), 8.75 (с, 1H).

б) 2-(1H-імідазол-4-іл)-4-фенілбутан-2-ол

3.3г 2-(3-бензил-3H-імідазол-4-іл)-4-

фенілбутан-2-ол розчиняють в 100мл етанолу. Реакційний розчин підрують при 50°C з 10% палладієм на вугіллі як катализатором протягом 4,5 годин. Обробка цієї реакційної суміші дає неочищений продукт, який перекристалізують з етилацетату. Вихід 2.0мг.

^1H ЯМР (MeOH-d_4) 1.56 (с, 3H), 2.01-2.13 (м, 2H), 2.37-2.47 (м, 1H), 2.53-2.64 (м, 1H), 6.96 (с, 1H), 7.07-7.13 (м, 3H), 7.18-7.23 (м, 2H), 7.61 (с, 1H).

в) 4-(1-Метиліндан-1-іл)-1H-імідазол

Суміш 2-(1H-імідазол-2-іл)-4-фенілбутан-2-ола (0.5г) і метансульфонової кислоти (12мл) нагрівають при 100°C протягом 35 хвилин. Охолоджену реакційну суміш виливають у воду і підпнують розчином гідроксиду натрію. Продукт екстрагують етилацетатом, який промивають водою, сушать сульфатом натрію і випаровують при зниженому тиску. Продукт перетворюють в його гідрохлоридну сіль в етилацетаті з використанням сухого хлороводню. Вихід 387мг, т пл. 164 - 171°C.

^1H ЯМР (як сіль HCl , MeOH-d_4) 1.67 (с, 3H), 2.21-2.30 (м, 1H), 2.40-2.50 (м, 1H), 2.96-3.11 (м, 2H), 7.06-7.33 (м, 5H), 8.84 (с, 1H).

Приклад 3 4-(5-хлор-1,2,3,4-тетрагідронафталин-1-іл)-1H-імідазол

а) 4-(2-Хлорфеніл)-1-(1H-імідазол-4-іл)-бутан-1-ол

3.3г магнієвої стружки заливають 40мл сухого тетрагідрофурану. До цієї суміші додають 32.0г 1-(3-бромпропіл)-2-хлорбензолу (отриманого згідно Ваддаг, F G et al., J Chem Soc, 1959, 1027) в 100мл сухого тетрагідрофурану з такою швидкістю, щоб підтримувати рівну реакцію. Коли магнієві стружки прореагували, розчин охолоджують до кімнатної температури. Потім додають по краплях 4.3г імідазол-4-карбальдеїду в 40мл сухого тетрагідрофурану до реактиву Грін'єра і реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1 години. Охолоджену реакційну суміш виливають в холодний розбавлений розчин соляної кислоти. Тетрагідрофуран відганяють при зниженому тиску і залишок охолоджують. Отриманий залишок фільтрують і промивають водою. Неочищений продукт перекристалізують з етанолу.

Вихід 8,0м Т пл гідрохлоридної солі 152 - 154°C

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 65-1 91 (м, 4H), 2 80 (т, 2H), 4 82, (т, 1H), 7 14-7 35 (м, 4H), 7 40 (с, 1H), 8 83 (с, 1H)

б) 4-(5-Хлор-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)-1H-імідазол

Суміш гідрохлориду 4-(2-хлорфеніл)-1-(1H-імідазол-4-іл)-буган-1-ола (1,0г) і метансульфонової кислоти (15мл) нагрівають при 100°C протягом 2 годин. Охолоджену реакційну суміш виливають у воду і підлучують розчином гідроксиду натрію. Продукт екстрагують етилацетатом, який промивають водою, сушать сульфатом натрію і випаровують при зниженому тиску. Неочищений продукт перекристалізують з етилацетату. Вихід 0,4г, т пл, 165 - 169°C

¹H ЯМР (CDCl₃) 1 74-1 83 (м, 2H), 1 95-2 15 (м, 2H), 2 70-2 91 (м, 2H), 4 19 (т, 1H), 6 49 (с, 1H), 6 96-7 05 (м, 2H), 7 21-7 24 (м, 1H), 7 54 (с, 1H)

Приклад 4 4-(1,2,3,4-Тетрагідронафталін)-1H-імідазол

4-(5-Хлор-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)-1H-імідазол (300мг) розчиняють в етанолі (15мл). Реакційний розчин підрують при 50°C з 10% паладієм на вугіллі як катализатором протягом 8 годин. Суміш фільтрують для видалення катализатора і фільтрат випаровують при зниженому тиску. Записок розчиняють у воді і підлучують розчином гідроксиду натрію. Продукт екстрагують метиленхлоридом, який промивають водою, сушать сульфатом натрію і випаровують при зниженому тиску. Неочищений продукт перекристалізують з етилацетату. Вихід 169мг, т пл 105 - 110°C

¹H ЯМР (COCl₂) 1 70-1 85 (м, 2H), 2 05-2 11 (м, 2H), 2 78-2 86 (м, 2H), 4 21 (т, 1H), 6 59 (с, 1H), 7 04-7 14 (м, 4H), 7 52 (с, 1H)

Приклад 5 3-(1H-імідазол-4-іл)-5-ізобутиліндан-1-ол

а) 3-(3-Бензил-3H-імідазол-4-іл)-1-(4-ізобутилфеніл)-пропен-1-он

Розчин 4-ізобутилацетофенону (2,0г), 3-бензил-3H-імідазол-4-карбальдегіду (2,1г) і 48% гідроксиду натрію (0,65мл) у метанолі (20мл) нагрівають при 55 - 60°C протягом 6 годин. Потім реакційну суміш охолоджують на льодяній бані. Отриманий осад фільтрують і промивають метанолом. Вихід 2,5 г

¹H ЯМР (CDCl₃) 0 91 (д, 6H), 1 85-1 95 (м, 1H), 2 54 (д, 2H), 5 28 (с, 2H), 7 12-7 14 (м, 2H), 7 23 (д, J=8 2 Гц, 2H), 7 30-7 41 (м, 4H), 7 60-7 68 (м, 3H), 7 80 (д, J=8 2 Гц, 2H)

б) 3-(3-Бензил-3H-імідазол-4-іл)-5-ізобутиліндан-1-он

Суміш 3-(3-бензил-3H-імідазол-4-іл)-1-(4-ізобутилфеніл)-пропен-1-она (2,4г) і метансульфонової кислоти (40мл) нагрівають при 120°C протягом 40 хвилин. Обробка цієї реакційної суміші дає неочищений продукт, який очищають флеш-хроматографією з елюванням розчином метиленхлорид-метанол. Вихід 0,5 г

¹H ЯМР (CDCl₃) 0 89 (д, 6H), 1 81-1 91 (м, 1H), 2 34 (дд, J=18 8 Гц, J=4 0 Гц, 1H), 2 51 (д, 2H), 2 80 (дц, J=18 8 Гц, J=7 9 Гц, 1H), 4 44-4 48 (м, 1H), 5 03-5 16 (м, 2H), 6 64 (с, 1H), 7 05-7 08 (м, 2H), 7 13 (с, 1H), 7 22 (д, J=7 8 Гц, 1H), 7 26-7 39 (м, 3H), 7 57 (с, 1H), 7 68 (д, J=7 8 Гц, 1H)

в) 3-(1H-імідазол-4-іл)-5-ізобутиліндан-1-ол

3-(3-Бензил-3H-імідазол-4-іл)-5-ізобутиліндан-1-он розчиняють в етанолі (15мл). Реакційний розчин підрують при 50°C з 10% паладієм на вугіллі як катализатором до припинення споживання водню. Суміш фільтрують для видалення катализатора і фільтрат випаровують при зниженому тиску. Неочищений продукт містить цис- і транс-ізомери. Ізомери очищають флеш-хроматографією.

¹H ЯМР (цис-ізомер, CDCl₃) 0 85 (д, 6H), 1 74-1 84 (м, 1H), 2 15-2 20 (м, 1H), 2 40 (д, 2H), 2 69-2 79 (м, 1H), 4 33 (д, 1H), 5 16 (д, 1H), 6 91 (с, 1H), 6 93 (с, 1H), 7 02 (д, J=7 7 Гц, 1H), 7 39 (д, J=7 7 Гц, 1H), 7 42 (с, 1H)

¹H ЯМР (транс-ізомер, CDCl₃) 0 85 (д, 6H), 1 74-1 84 (м, 1H), 2 35-2 46 (м, 4H), 4 60 (т, 1H), 5 26 (т, 1H), 6 65 (с, 1H), 6 95 (с, 1H), 7 04 (д, J=7 7 Гц, 1H), 7 33 (д, J=7 7 Гц, 1H), 7 46 (с, 1H)

Приклад 6 3-(1H-імідазол-4-іл)-5-метокси-6,7-диметиліндан-1-он

а) 3-(3-Бензил-3H-імідазол-4-іл)-5-метокси-6,7-диметиліндан-1-он

Суміш 2,3-диметиланізола (2,0г), 3-(3-бензил-3H-імідазол-4-іл)-акрилової кислоти (3,4г) і метансульфонової кислоти (60мл) нагрівають при 90 - 95°C протягом 45 хвилин. Охолоджену реакційну суміш виливають у воду і підлучують розчином гідроксиду натрію. Продукт екстрагують етилацетатом, який промивають водою, сушать сульфатом натрію і випаровують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищають флеш-хроматографією з елюванням розчином метиленхлорид-метанол. Вихід 1,1г

¹H ЯМР (CDCl₃) 2 13 (с, 3H), 2 35 (дд, J=18 5 Гц, J=4 1 Гц, 1H), 2 61 (с, 3H), 2 81 (дд, J=18 5 Гц, J=8 2 Гц, 1H), 3 76 (с, 3H), 4 34-4 38 (м, 1H), 5 05 (с, 2H), 6 52 (с, 1H), 6 72 (с, 1H), 7 00-7 05 (м, 2H), 7 29-7 36 (м, 3H), 7 56 (с, 1H)

б) 3-(1H-імідазол-4-іл)-5-метокси-6,7-диметиліндан-1-он

3-(3-Бензил-3H-імідазол-4-іл)-5-метокси-6,7-диметиліндан-1-он (1,1г) розчиняють в етанолі (90мл). Реакційний розчин підрують при 50 - 55°C з 10% паладієм на вугіллі як катализатором протягом 7 годин. Суміш фільтрують для видалення катализатора і фільтрат випаровують при зниженому тиску. Продукт перетворюють в його гідрохлоридну сіль в етилацетаті з використанням сухого хлороводню. Вихід 0,6г, т пл 258 - 261°C

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 2 16 (с, 3H), 2 62 (с, 3H), 2 68 (дд, J=18 7 Гц, J=4 0 Гц, 1H), 3 18 (дд, J=18 7 Гц, J=8 3 Гц, 1H), 3 87 (с, 3H), 4 77-4 81 (м, 1H), 6 81 (с, 1H), 7 43 (с, 1H), 8 85 (с, 1H)

За допомогою того ж способу отримували наступну сполуку

3-(1H-імідазол-4-іл)-5-метокси-4,7-диметиліндан-1-он

¹H ЯМР (CDCl₃) 1 96 (с, 3H), 2 64 (дд, J=18 6 Гц, J=2 1 Гц, 1H), 2 65 (с, 3H), 3 13 (дд, J=18 6 Гц, J=8 4 Гц, 1H), 3 90 (с, 3H), 4 57-4 61 (м, 1H), 6 47 (с, 1H), 6 68 (с, 1H), 7 50 (с, 1H)

Приклад 7 3-(1H-імідазол-4-іл)-5-метокси-6,7-диметиліндан-1-он

3-(1H-імідазол-4-іл)-5-метокси-6,7-диметиліндан-1-он (0,53г) розчиняють в етанолі (30мл) і додають 0,3г борогідриду натрію. Суміш

перемішують при 35 - 40°C протягом 7 годин. Потім приблизно 20мл етанолу відганяють і додають 30мл води. Розчин екстрагують етилацетатом. Об'єднані етилацетатні екстракти промивають водою, сушать сульфатом натрію і випаровують при зниженому тиску. Продукт є сумішшю цис- і транс-ізомерів (приблизно 85 : 15). Кристалізація продукту з етилацетату дає цис-ізомер, т.пл. 184 - 189°C.

¹H ЯМР (цис-ізомер, CDCl₃) 2.09-2.14 (м, 1H), 2.11 (с, 3H), 2.38 (с, 3H), 2.69-2.77 (м, 1H), 3.73 (с, 3H), 4.31 (д, 1H), 5.26 (д, 1H), 6.48 (с, 1H), 6.90 (с, 1H), 7.43 (с, 1H).

Приклад 8 4-(6-Метокси-4,5-диметиліндан-4-іл)-1H-імідазол

3-(1H-імідазол-4-іл)-5-метокси-6,7-диметиліндан-1-ол (0,29г) розчиняють у суміші етанолу (30мл) і концентрованої соляної кислоти (0,2мл). Розчин підігрівають при 50 - 55°C з 10% палладієм на вугіллі як каталізатором до припинення споживання водню. Суміш фільтрують і фільтрат випаровують досуха. Залишок кристалізують з суміші етилацетату і етанолу. Т.пл. 174 - 177°C.

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 2.05-2.17 (м, 1H), 2.11 (с, 3H), 2.21 (с, 3H), 2.54-2.66 (м, 1H), 2.82-3.05 (м, 2H), 3.71 (с, 3H), 4.55 (т, 1H), 6.50 (с, 1H), 7.27 (с, 1H), 8.79 (с, 1H).

За допомогою того ж способу отримували наступну сполуку

4-(6-Ізобутиліндан-1-іл)-1H-імідазол

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 0.86 (д, 6H), 1.73-1.83 (м, 1H), 2.11-2.18 (м, 1H), 2.42 (д, 2H), 2.58-2.65 (м, 1H), 2.97-3.31 (м, 2H), 4.56 (т, 1H), 6.85 (с, 1H), 7.04 (д, J=7.6 Гц, 1H), 7.22 (д, J=7.6 Гц, 1H), 7.30 (с, 1H), 8.83 (с, 1H).

Приклад 9 3-(1H-імідазол-4-іл)-6,7-диметиліндан-5-ол

Суміш гідрохлориду 4-(6-метокси-4,5-диметиліндан-1-іл)-1H-імідазолу (0,29г) і бромоводневої кислоти (15мл) нагрівають при перемішуванні із зворотним холодильником протягом 40 хвилин. Охолоджену реакційну суміш виливають у воду і підключають розчином гідроксиду амонію. Продукт екстрагують етилацетатом, який промивають водою, сушать сульфатом натрію і випаровують досуха. Неочищений продукт очищають флеш-хроматографією і кристалізують з етилацетату. Т.пл. 198 - 202°C.

¹H ЯМР (COCl₂+MeOH-d₄) 2.02-2.13 (м, 1H), 2.13 (с, 3H), 2.18 (с, 3H), 2.43-2.54 (м, 1H), 2.71-2.82 (м, 1H), 2.86-2.96 (м, 1H), 4.33 (т, 1H), 6.49 (с, 1H), 6.75 (с, 1H), 7.50 (с, 1H).

За допомогою того ж способу отримували наступні сполуки

5-Гідрокси-3-(1H-імідазол-4-іл)-6,7-диметиліндан-1-он

¹H ЯМР (MeOH-d₄) 2.12 (с, 3H), 2.58 (с, 3H), 2.67 (дд, J=18.4 Гц, J=4.1 Гц, 1H), 3.02 (дд, J=18.4 Гц, J=8.0 Гц, 1H), 4.43-4.47 (м, 1H), 6.59 (с, 1H), 6.90 (с, 1H), 7.62 (с, 1H).

1-(1H-імідазол-4-іл)-індан-5-ол Т.пл. 210-220°C

¹H ЯМР (MeOH-d₄) 2.04-2.17 (м, 1H), 2.41-2.52 (м, 1H), 2.77-2.97 (м, 2H), 4.27 (т, 1H), 6.55 (дд, J=8.1 Гц, J=2.3 Гц, 1H), 6.67 (д, J=2.3 Гц, 1H), 6.70 (с, 1H), 6.84 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.57 (с, 1H).

3-(1H-імідазол-4-іл)-індан-4-ол Т.пл. 142 - 145°C

¹H ЯМР (COCl₂+MeOH-d₄) 2.13-2.26 (м, 1H), 2.49-2.60 (м, 1H), 2.89-3.08 (м, 2H), 4.54 (т, 1H), 6.71-6.76 (м, 3H), 7.06 (т, J=7.6 Гц, 1H), 7.55 (с, 1H).

3-(1H-імідазол-4-іл)-індан-4,6-діол

¹H ЯМР (MeOH-d₄) 2.10-2.21 (м, 1H), 2.39-2.51 (м, 1H), 2.71-2.95 (м, 2H), 4.34-4.39 (м, 1H), 6.10 (д, J=1.9 Гц, 1H), 6.20 (д, J=1.9 Гц, 1H), 6.84 (с, 1H), 7.59 (с, 1H).

Приклад 10 4-(3-Етоксид-6-метокси-4,5-диметиліндан-1-іл)-1H-імідазол (цис-ізомер)

3-(1H-імідазол-4-іл)-5-метокси-6,7-диметиліндан-1-ол (цис-ізомер, 0,1г) розчиняють в суміші етанолу (20мл) і концентрованої соляної кислоти (2мл). Розчин перемішують при 25°C протягом 1 години. Обробка цієї реакційної суміші дає неочищений продукт, який очищають флеш-хроматографією з використанням суміші метиленхлорид-метанол в якості елюенту.

¹H ЯМР (CDCl₃) 1.31 (т, J=7.0 Гц, 3H), 2.12 (с, 3H), 2.20-2.25 (м, 1H), 2.32 (с, 3H), 2.51-2.60 (м, 1H), 3.72 (к, J=7.0 Гц, 2H), 3.73 (с, 3H), 4.40 (д, 1H), 4.96 (д, 1H), 6.52 (с, 1H), 6.93 (с, 1H), 7.41 (с, 1H).

Приклад 11 4-(Індан-1-іл)-1H-імідазол

а) 4-(3H-інден-1-іл)-1H-імідазол

До розчину 1-(N,N-диметилсульфаміл)-1H-імідазола (1,9г, отриманого згідно Chadwick, D J and Ngochindo, R L, J Chem Soc, Perkin Trans, 1984, 481) в сухому тетрагідрофурані (90мл) при -70°C в атмосфері азоту при перемішуванні додають по краплях 2,5М бутиллітій у гексані (5,1мл). Через 30 хвилин додають трет-бутилдиметилсилілхлорид (2,0г) в сухому тетрагідрофурані (5мл) і суміші дають нагрітись до 25°C. Через 1,5 години суміш знову охолоджують до -70°C і обробляють 2,5М бутиллітєм в гексані (5,3мл). Після 30 хвилин додають 1-інданон (2,1г) у сухому тетрагідрофурані (5мл) і суміші дають нагрітись до кімнатної температури. Потім реакційну суміш гасять насиченим розчином MgCO₃ (2мл) і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в метиленхлориді і промивають водою, сушать сульфатом натрію і випаровують досуха при зниженому тиску. Біс-захищену проміжну сполуку нагрівають зі зворотним холодильником з 2Н соляною кислотою (200мл) протягом 2 годин. Охолоджений розчин підключають розчином гідроксиду амонію і екстрагують метиленхлоридом. Органічний шар промивають водою, сушать сульфатом натрію і розчинник видаляють при зниженому тиску. Неочищений продукт очищають флеш-хроматографією з використанням суміші метиленхлорид-метанол в якості елюенту. Продукт перетворюють в гідрохлоридну сіль в розчині етилацетат/етанол, т.пл. 232 - 240°C.

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 3.66 (д, 2H), 7.07 (т, 1H), 7.31-7.43 (м, 2H), 7.59 (д, 1H), 7.68 (д, 1H), 8.03 (с, 1H), 9.06 (с, 1H).

б) 4-(Індан-1-іл)-1H-імідазол

Гідрохлорид 4-(3H-інден-1-іл)-1H-імідазола (80мг) розчиняють в етанолі (6мл). Реакційний розчин підігрівають при 40 - 50°C з 10% палладієм на вугіллі як каталізатором до припинення споживання водню. Обробка цієї реакційної суміші дає неочищений продукт, який очищають флеш-

хроматографією з використанням суміші метиленхлорид-метанол в якості елюенту

¹H ЯМР (COCl₂) 2 08-2 19 (м, 1H), 2 41-2 51 (м, 1H), 2 80-2 95 (м, 2H), 4 37 (т, 1H), 6 65 (с, 1H), 7 07-7 21 (м, 4H), 7 25 (с, 1H)

За допомогою того ж способу отримували наступну сполуку 4-(6-Метоксиінданан-1-іл)-1H-імідазол

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 2 08-2 20 (м, 1H), 2 56-2 67 (м, 1H), 2 80-2 97 (м, 2H), 3 72 (с, 3H), 4 53 (т, 1H), 6 71 (д, J=1 9 Гц, 1H), 6 75 (дд, J=8 3 Гц, J=1 9 Гц, 1H), 6 92 (с, 1H), 7 15 (д, J=8 3 Гц, 1H), 8 82 (с, 1H)

Приклад 12 4-(Індан-1-іл)-1H-імідазол

Тетрахлорид титану (17,2г) при перемішуванні додають по краплях до суспензії порошкоподібного цинку (11,9г у тетрагідрофурані (100мл) при охолодженні льодом в атмосфері азоту Суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1 години Після охолодження до кімнатної температури в суміш додають 1-інданон (2,0г) і 3-бензил-3H-імідазол-4-карбальдегід (4,2г) у тетрагідрофурані (30мл) Суміш нагрівають зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 3 годин

Охолоджену реакційну суміш підлучують розбавленим розчином гідроксиду натрію Суспензію фільтрують і фільтрат випаровують досуха при зниженому тиску Залишок, що містить неочищений проміжний продукт 1-бензил-5-(індан-1-ілденметил)-1 H-імідазол, очищають флеш-хроматографією

Очищений проміжний продукт (0,8г) розчиняють в суміші етанолу (30мл), води (2мл) і концентрованої соляної кислоти (0,5мл) Реакційну суміш підрують при 50 - 60°C з 10% паладієм на вугіллі як каталізатором до припинення споживання водню Суміш фільтрують і фільтрат випаровують досуха Залишок розчиняють у воді і підлучують гідроксидом натрію Потім продукт екстрагують метиленхлоридом, який промивають водою, сушать сульфатом натрію і випаровують досуха Продукт перетворюють у гідрохлорид в етилацетаті з використанням сухого хлороводню Вихід 0,5г, т пл 182 - 183°C

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 74-1 81 (м, 1H), 2 22-2 29 (м, 1H), 2 80-2 95 (м, 3H), 3 17 (дд, J=15 1 Гц, J=5 7 Гц, 1H), 3 48-3 53 (м, 1H), 7 12-7 23 (м, 4H), 7 26 (с, 1H), 8 79 (с, 1H)

За допомогою того ж способу отримували наступні сполуки 4-(6-Метоксиінданан-1-ілметил)-1H-імідазол Т пл гідрохлориду 197 - 200°C

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 72-1 84 (м, 1H), 2 19-2 31 (м, 1H), 2 70-2 89 (м, 3H), 3 16 (дд, J=14 9 Гц, J=5 5 Гц, 1H), 3 42-3 51 (м, 1H), 3 74 (с, 3H), 6 68 (д, J=2 2 Гц, 1H), 6 74 (дд, J=8 2 Гц, J=2 2 Гц, 1H), 7 10 (д, J=8 2 Гц, 1H), 7 27 (с, 1H), 8 82 (с, 1H)

Охолоджену реакційну суміш підлучують розбавленим розчином гідроксиду натрію Суспензію фільтрують і фільтрат випаровують досуха при зниженому тиску Залишок, що містить неочищений проміжний продукт 1-бензил-5-(індан-1-ілденметил)-1H-імідазол, очищають флеш-хроматографією

Очищений проміжний продукт (0,8г) розчиня-

ють в суміші етанолу (30мл), води (2мл) і концентрованої соляної кислоти (0,5мл) Реакційну суміш підрують при 50 - 60°C з 10% паладієм на вугіллі як каталізатором до припинення споживання водню Суміш фільтрують і фільтрат випаровують досуха Залишок розчиняють у воді і підлучують гідроксидом натрію Потім продукт екстрагують метиленхлоридом, який промивають водою, сушать сульфатом натрію і випаровують досуха Продукт перетворюють у гідрохлорид в етилацетаті з використанням сухої соляної кислоти Вихід 0,5г, т пл 182 - 183°C

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 74-1 81 (м, 1H), 2 22-2 29 (м, 1H), 2 80-2 95 (м, 3H), 3 17 (дд, J=15 1 Гц, J=5 7 Гц, 1H), 3 48-3 53 (м, 1H), 7 12-7 23 (м, 4H), 7 26 (с, 1H), 8 79 (с, 1H)

За допомогою того ж способу отримували наступні сполуки

4-(6- Метоксиінданан-1-ілметил)-1H-імідазол Т пл гідрохлориду 197 - 200°C

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 72-1 84 (м, 1H), 2 19-2 31 (м, 1H), 2 70-2 89 (м, 3H), 3 16 (дд, J=14 9 Гц, J=5 5 Гц, 1H), 3 42-3 51 (м, 1H), 3 74 (с, 3H), 6 68 (д, J=2 2 Гц, 1H), 6 74 (дд, J=8 2 Гц, J=2 2 Гц, 1H), 7 10 (д, J=8 2 Гц, 1H), 7 27 (с, 1H), 8 82 (с, 1H)

4-(5-Метоксиінданан-1-ілметил)-1H-імідазол Т пл гідрохлориду 204 - 206°C

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 71-1 83 (м, 1H), 2 19-2 31 (м, 1H), 2 75-2 94 (м, 3H), 3 13 (дд, J=15 0 Гц, J=5 5 Гц, 1H), 3 40-3 49 (м, 1H), 3 75 (с, 3H), 6 70 (дд, J=8 3 Гц, J=2 2 Гц, 1H), 6 78 (д, J=2 2 Гц, 1H), 7 00 (д, J=8 3 Гц, 1H), 7 26 (с, 1H), 8 82 (с, 1H)

4-(5,6- Диметоксиінданан)-1H Т пл гідрохлориду 193 - 197°C

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 72-1 84 (м, 1H), 2 20-2 32 (м, 1H), 2 75-2 88 (м, 3H), 3 15 (дд, J=15 1 Гц, J=5 2 Гц, 1H), 3 41-3 50 (м, 1H), 3 77 (с, 3H), 3 79 (с, 3H), 6 73 (с, 1H), 6 84 (с, 1H), 7 26 (с, 1H), 8 82 (с, 1H)

4-(6-Метокси-4,5-диметилінданан-1-ілметил)-1H-імідазол Т пл гідрохлориду 194 - 197°C

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 70-1 81 (м, 1H), 2 09 (с, 3H), 2 15 (с, 3H), 2 17-2 29 (м, 1H), 2 69-2 89 (м, 3H), 3 14 (дд, J=15 1 Гц, J=5 7 Гц, 1H), 3 42-3 50 (м, 1H), 3 74 (с, 3H), 6 54 (с, 1H), 7 24 (с, 1H), 8 81 (с, 1H)

4-(6-Метокси-4,7-диметилінданан-1-ілметил)-1 H-імідазол Т пл гідрохлориду 168 - 175°C

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 88-1 94 (м, 1H) 2 07 (с, 3H) 2 09-2 18 (м, 1H), 2 19 (с, 3H), 2 69-2 77 (м, 3H) 2 90 (дд, J=15 2 Гц, J=4 7 Гц, 1H), 3 51-3 57 (м, 1H), 3 77 (с, 3H) 6 60 (с, 1H), 7 21 (с, 1H), 8 80 (с, 1H)

4-(6-Метокси-5-метилінданан-1-ілметил)-1H-імідазол Т пл гідрохлориду 183 - 186°C

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 71-1 82 (м, 1H), 2 13 (с, 3H), 2 16-2 29 (м, 1H), 2 70-2 89 (м, 3H), 3 16 (дд, J=15 0 Гц, J=5 4 Гц, 1H), 3 42-3 50 (м, 1H), 3 76 (с, 3H), 6 65 (с, 1H), 6 95 (с, 1H), 7 26 (с, 1H), 8 82 (с, 1H)

4-(6-Флуорінданан-1-ілметил)-1H-імідазол Т пл гідрохлориду 215 - 222°C

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 76-1 88 (м, 1H), 2 23-2 35 (м, 1H), 2 76-2 92 (м, 3H), 3 18 (дд,

$J=15.3$ Гц, $J=5.3$ Гц, 1H), 3.46-3.56 (м, 1H), 6.86-6.92 (м, 2H), 7.17-7.20 (м, 1H), 7.31 (с, 1H), 8.83 (с, 1H)

4-(5-флуориндан-1-ілметил)-1H-імідазол Т пл гідрохлориду 185 - 189°C

^1H ЯМР (як сіль HCl, MeOH- d_4) 1.76-1.88 (м, 1H), 2.23-2.35 (м, 1H), 2.79-2.98 (м, 3H), 3.16 (дц, $J=15.3$ Гц, $J=5.3$ Гц, 1H), 3.43-3.53 (м, 1H), 6.83-6.96 (м, 2H), 7.08-7.13 (м, 1H), 7.29 (с, 1H), 8.82 (с, 1H)

4-(4-Метоксіндан-1-ілметил)-1H-імідазол Т пл гідрохлориду 202 - 210°C

^1H ЯМР (як сіль HCl, MeOH- d_4) 1.73-1.82 (м, 1H), 2.18-2.30 (м, 1H), 2.72-2.89 (м, 3H), 3.14 (дц, $J=15.0$ Гц, $J=5.5$ Гц, 1H), 3.48-3.56 (м, 1H), 3.80 (с, 3H), 6.72-6.78 (м, 2H), 7.14 (т, 1H), 7.24 (с, 1H), 8.79 (с, 1H)

4-(6-Метокси-7-метиліндан-1-ілметил)-1H-імідазол Т пл гідрохлориду 152 - 158°C

^1H ЯМР (як сіль HCl, MeOH- d_4) 1.86-1.93 (м, 1H), 2.11 (с, 3H), 2.12-2.20 (м, 1H), 2.68-2.96 (м, 4H), 3.52-3.59 (м, 1H), 3.79 (с, 3H), 6.75 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.99 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.22 (с, 1H), 8.79 (с, 1H)

4-(7-Метоксіндан-1-ілметил)-1H-імідазол

^1H ЯМР (як сіль HCl, MeOH- d_4) 1.82-1.90 (м, 1H), 2.09-2.19 (м, 1H), 2.72-2.91 (м, 3H), 3.14 (дц, $J=14.9$ Гц, $J=4.8$ Гц, 1H), 3.59-3.74 (м, 1H), 3.76 (с, 3H), 6.72-6.80 (м, 2H), 6.96 (с, 1H), 7.31 (т, 1H), 8.38 (с, 1H)

4-(5,6-Диметокси-3,3-диметиліндан-1-ілметил)-1H-імідазол

^1H ЯМР (CDCl_3) 1.12 (с, 3H), 1.28 (с, 3H), 1.63 (дц, $J=12.5$ Гц, $J=8.3$ Гц, 1H), 2.09 (дц, $J=12.5$ Гц, $J=7.5$ Гц, 1H), 2.72 (дц, $J=14.6$ Гц, $J=9.0$ Гц, 1H), 3.16 (дц, $J=14.6$ Гц, $J=5.5$ Гц, 1H), 3.47-3.52 (м, 1H), 3.78 (с, 3H), 3.86 (с, 3H), 6.61 (с, 1H), 6.66 (с, 1H), 6.82 (с, 1H), 7.58 (с, 1H)

4-(5-Трет-бутиліндан-1-ілметил)-1H-імідазол

^1H ЯМР (CDCl_3) 1.32 (с, 9H), 1.71-1.83 (м, 1H), 2.19-2.30 (м, 1H), 2.73-2.87 (м, 3H), 3.08 (дц, $J=14.7$ Гц, $J=5.6$ Гц, 1H), 3.44-3.53 (м, 1H), 6.81 (с, 1H), 7.09 (д, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.20 (дц, $J=7.8$ Гц, $J=1.5$ Гц, 1H), 7.26 (д, $J=1.5$ Гц, 1H), 7.55 (с, 1H)

4-(6-Метокси-3,3-диметиліндан-1-ілметил)-1H-імідазол

^1H ЯМР (CDCl_3) 1.11 (с, 3H), 1.27 (с, 3H), 1.63 (дц, $J=12.5$ Гц, $J=8.9$ Гц, 1H), 2.06 (дц, $J=12.5$ Гц, $J=7.5$ Гц, 1H), 2.72 (дц, $J=14.7$ Гц, $J=9.0$ Гц, 1H), 3.19 (дц, $J=14.7$ Гц, $J=5.4$ Гц, 1H), 3.47-3.55 (м, 1H), 3.74 (с, 3H), 6.67 (д, $J=2.2$ Гц, 1H), 6.74 (дц, $J=8.2$ Гц, $J=2.2$ Гц, 1H), 6.83 (с, 1H), 7.03 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.58 (с, 1H)

Приклад 13 4-[1-(індан-1-іл)-етил]-1H-імідазол

Процедуру прикладу 12 повторюють, за винятком того, що замість 3-бензил-3H-імідазолкарбальдегду використовують 1-(3-бензил-3H-імідазол-4-іл)-етанон. Продукт містить два діастереомера ад і бс (78% ад і 22% бс)

^1H ЯМР (як сіль HCl, MeOH- d_4) 1.23 (д, $J=7.1$ Гц, -CH $_3$, бс діастереомер), 1.38 (д, $J=7.1$ Гц, -CH $_3$, ад діастереомер), 1.81-2.32 (м, 2H), 2.70-2.87 (м, 2H), 3.29-3.39 (м, 1H), 3.47-3.57 (м, 1H), 6.98-7.30 (м, 5H), 8.77 (с, 1H, ад діастереомер), 8.84 (с, 1H, бс діастереомер)

За допомогою того ж способу отримували на-

ступне заміщене похідне 4-[1-(6-метоксіндан-1-іл)-етил]-1H-імідазол

Реакційна суміш містить два діастереомера ад і бс, які розділяють флеш-хроматографією з елюванням розчином метиленхлорид-метанол

^1H ЯМР (ад діастереомер як сіль HCl, MeOH- d_4) 1.37 (д, $J=7.1$ Гц, 3H), 1.83-1.94 (м, 1H), 2.20-2.33 (м, 1H), 2.58-2.77 (м, 2H), 3.30-3.39 (м, 1H), 3.43-3.49 (м, 1H), 3.74 (с, 3H), 6.83 (д, $J=2.4$ Гц, 1H), 6.73 (дц, $J=8.2$ Гц, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.05 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.13 (с, 1H), 8.74 (с, 1H)

^1H ЯМР (бс діастереомер як сіль HCl, MeOH- d_4) 1.23 (д, $J=7.1$ Гц, 3H), 1.90-2.01 (м, 1H), 2.05-2.16 (м, 1H), 2.70-81 (м, 2H), 3.29-3.39 (м, 1H), 3.43-3.54 (м, 1H), 3.72 (с, 3H), 6.54 (д, $J=2.4$ Гц, 1H), 6.73 (дц, $J=8.2$ Гц, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.11 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.32 (с, 1H), 8.84 (с, 1H)

Приклад 14 4-(5-Трет-бутил-6-метоксіндан-1-ілметил)-1H-імідазол

Сірчану кислоту (0,5мл) додають до суміші гідрохлориду 4-(6-метоксіндан-1-ілметил)-1H-імідазола (50мг) і трет-бутанола (2мл). Суміш перемішують при 35 - 40°C протягом 10 годин. Потім реакційну суміш виливають у воду і підлужують гідроксидом натрію. Продукт екстрагують метиленхлоридом, який промивають водою, сушать сульфатом натрію і випаровують досуха. Залишок, що складається з неочищеного продукту, перетворюють у гідрохлорид в етилацетаті. Вихід 23мг, т пл 174 - 184°C

^1H ЯМР (як сіль HCl, MeOH- d_4) 1.33 (с, 9H), 1.71-1.83 (м, 1H), 2.19-2.31 (м, 1H), 2.73-2.89 (м, 3H), 3.15 (дц, $J=15.0$ Гц, $J=5.1$ Гц, 1H), 3.40-3.50 (м, 1H), 3.77 (с, 3H), 6.69 (с, 1H), 7.11 (с, 1H), 7.27 (с, 1H), 8.81 (с, 1H)

За допомогою того ж способу отримують наступну сполуку 4-(6-трет-бутил-5-метоксіндан-1-ілметил)-1H-імідазол

^1H ЯМР (як сіль HCl, MeOH- d_4) 1.30 (с, 9H), 1.73-1.84 (м, 1H), 2.21-2.33 (м, 1H), 2.75-2.94 (м, 3H), 3.05 (дц, $J=14.9$ Гц, $J=8.3$ Гц, 1H), 3.35-3.45 (м, 1H), 3.80 (с, 3H), 6.83 (с, 1H), 6.86 (с, 1H), 7.23 (с, 1H), 8.81 (с, 1H)

5,7-Ди-трет-бутил-1H-імідазол-4-ілметиліндан-4-ол

^1H ЯМР (як сіль HCl, MeOH- d_4) 1.39 (с, 9H), 1.41 (с, 9H), 1.87-1.93 (м, 1H), 2.01-2.06 (м, 1H), 2.66-2.75 (м, 3H), 2.89-2.95 (м, 1H), 3.82-3.89 (м, 1H), 7.15 (с, 1H), 7.33 (с, 1H), 8.77 (с, 1H)

6-трет-Бутил-1-(1H-імідазол-4-іл)-індан-5-ол

^1H ЯМР (як сіль HCl, MeOH- d_4) 1.32 (с, 9H), 2.06-2.15 (м, 1H), 2.52-2.63 (м, 1H), 2.82-3.02 (м, 2H), 4.46 (т, 1H), 6.69 (с, 1H), 6.88 (с, 1H), 7.25 (с, 1H), 8.79 (с, 1H)

4-(6-трет-Бутил-4-метиліндан-1-іл)-1H-імідазол Т пл гідрохлориду 235 - 242°C

^1H ЯМР (як сіль HCl, MeOH- d_4) 1.25 (с, 9H), 2.09-2.19 (м, 1H), 2.57-2.67 (м, 1H), 2.84-3.07 (м, 2H), 4.55 (т, 1H), 6.91 (с, 1H), 7.12 (с, 1H), 7.25 (с, 1H), 8.74 (с, 1H)

5,7-Ди-трет-бутил-3-(1H-імідазол-4-іл)-індан-4-ол Т пл гідрохлориду 216 - 222°C

^1H ЯМР (як сіль HCl, MeOH- d_4) 1.35 (с, 9H), 1.39 (с, 9H), 2.11-2.18 (м, 1H), 2.44-2.52 (м, 1H), 3.06-3.16 (м, 2H), 4.59-4.63 (м, 1H), 6.78 (с, 1H), 7.23 (с, 1H), 8.75 (с, 1H)

Приклад 15 3-(1H-імідазол-4-ілметил)-індан-5-ол

Суміш гідрохлориду 4-(6-метоксиіндан-1-ілметил)-1H-імідазолу (140мг) і 48% бромоводневої кислоти (7мл) нагрівають при перемішуванні із зворотним холодильником протягом 45 хвилин. Охолоджену реакційну суміш виливають у воду і підпалюють розчином гідроксиду амонію. Продукт екстрагують етилацетатом, який промивають водою, сушать сульфатом натрію і випаровують досуха. Неочищений продукт перетворюють в його гідрохлоридну сіль в етилацетаті. Тпл 206 - 208°C

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 70-1 81 (м, 1H), 2 18-2 29 (м, 1H), 2 70-2 88 (м, 3H), 3 12 (дц, J=15 3 Гц, J=5 8 Гц, 1H), 3 38-3 46 (м, 1H), 6 53 (д, J=2 2 Гц, 1H), 6 60 (дд, J=8 1 Гц, J=2 2 Гц, 1H), 7 01 (д, J=8 1 Гц, 1H), 7 27 (с, 1H), 8 81 (с, 1H)

За допомогою того ж способу отримували наступні сполуки

1-(1H-імідазол-4-ілметил)-індан-5-ол Тпл гідрохлориду 159- 1 61°C

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 69-1 80 (м, 1H), 2 17-2 29 (м, 1H), 2 71-2 89 (м, 3H), 3 11 (дд, J=14 8 Гц, J=5 7 Гц, 1H), 3 35-3 45 (м, 1H), 6 57 (дд, J=8 1 Гц, J=2 2 Гц, 1H), 6 64 (д, J=2 2 Гц, 1H), 6 89 (д, J=8 1 Гц, 1H), 7 24 (с, 1H), 8 79 (с, 1H)

1-(1H-імідазол-4-ілметил)-індан-5,6-діол

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 67-1 78 (м, 1H), 2 15-2 27 (м, 1H), 2 65-2 85 (м, 3H), 3 05 (дд, J=15 1 Гц, J=5 8 Гц, 1H), 3 30-3 40 (м, 1H), 6 51 (с, 1H), 6 63 (с, 1H), 7 24 (с, 1H), 8 80 (с, 1H)

6-трет-Бутил-3-(1H-імідазол-4-ілметил)-індан-5-ол

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 35 (с, 9H), 1 69-1 79 (м, 1H), 2 18-2 28 (м, 1H), 2 69-2 86 (м, 3H), 3 08 (дд, J=15 0 Гц, J=6 0 Гц, 1H), 3 35-3 43 (м, 1H), 6 46 (с, 1H), 7 04 (с, 1H), 7 26 (с, 1H), 8 81 (с, 1H)

6-трет-Бутил-1-(1H-імідазол-4-ілметил)-індан-5-ол Тпл гідрохлориду 229 - 230°C

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 32 (с, 9H), 1 72-1 81 (м, 1H), 2 18-2 29 (м, 1H), 2 72-2 87 (м, 3H), 3 03 (дд, J=15 1 Гц, J=6 5 Гц, 1H), 3 32-3 40 (м, 1H), 6 59 (с, 1H), 6 79 (с, 1H), 7 23 (с, 1H), 8 81 (с, 1H)

3-(1H-імідазол-4-ілметил)-6,7-диметиліндан-5-ол Тпл гідрохлориду 229 - 238°C

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 66-1 78 (м, 1H), 2 08 (с, 3H), 2 13 (с, 3H), 2 14-2 26 (м, 1H), 2 66-2 85 (м, 3H), 3 06 (дд, J=15 1 Гц, J=5 8 Гц, 1H), 3 35-3 43 (м, 1H), 6 39 (с, 1H), 7 22 (с, 1H), 8 79 (с, 1H)

3-(1H-імідазол-4-ілметил)-4,7-диметиліндан-5-ол

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 85-1 93 (м, 1H), 2 07 (с, 3H), 2 11 (с, 3H), 2 11-2 20 (м, 1H), 2 65-2 77 (м, 3H), 2 90 (дд, J=15 1 Гц, J=4 6 Гц, 1H), 3 49-3 57 (м, 1H), 6 47 (с, 1H), 7 19 (с, 1H), 8 79 (с, 1H)

3-[1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-індан-5-ол (суміш двох діастереомерів ад і бс)

¹H ЯМР (основа, CDCl₃+MeOH-d₄) 1 12 (д, J=7 0 Гц, -CH₃, ад діастереомер), 1 22 (д, J=7 1 Гц, -CH₃, бс діастереомер)

3-(1H-імідазол-4-ілметил)-6-метиліндан-5-ол

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 68-1 79 (м, 1H), 2 13 (с, 3H), 2 15-2 27 (м, 1H), 2 68-2 86 (м, 3H), 3 08 (дц, J=15 3 Гц, J=5 8 Гц, 1H), 3 36-3 43 (м, 1H), 6 49 (с, 1H), 6 90 (с, 1H), 7 25 (с, 1H), 8 81 (с, 1H)

1-(1H-імідазол-4-ілметил)-індан-4-ол Тпл гідрохлориду 199 - 205°C

¹H ЯМР (MeOH-d₄) 1 68-1 80 (м, 1H), 2 10-2 22 (м, 1H), 2 60-2 86 (м, 3H), 3 00 (дд, J=14 6 Гц, J=5 3 Гц, 1H), 3 38-3 48 (м, 1H), 6 56 (д, J=7 8 Гц, 1H), 6 62 (д, J=7 8 Гц, 1H), 6 71 (с, 1H), 6 94 (т, J=7 8 Гц, 1H), 7 56 (с, 1H)

3-(1H-імідазол-4-ілметил)-індан-4-ол

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 78-1 87 (м, 1H), 2 12-2 22 (м, 1H), 2 78-2 92 (м, 3H), 3 24 (дд, J=15 3 Гц, J=5 3 Гц, 1H), 3 59-3 65 (м, 1H), 6 56 (д, J=7 7 Гц, 1H), 6 68 (д, J=7 7 Гц, 1H), 6 99 (т, J=7 7 Гц, 1H), 7 15 (с, 1H), 8 75 (с, 1H)

3-(1H-імідазол-4-ілметил)-1,1-диметиліндан-5,6-діол

¹H ЯМР (MeOH-d₄) 1 09 (с, 3H), 1 24 (с, 3H), 1 54 (дд, J=12 4 Гц, J=8 5 Гц, 1H), 1 98 (дд, J=12 4 Гц, J=7 4 Гц, 1H), 2 60 (дд, J=14 5 Гц, J=9 0 Гц, 1H), 3 07 (дд, J=14 5 Гц, J=5 5 Гц, 1H), 3 36-3 41 (м, 1H), 6 54 (с, 2H), 6 79 (с, 1H), 7 85 (с, 1H)

3-(1H-імідазол-4-ілметил)-1,1-диметиліндан-5-ол

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 14 (с, 3H), 1 29 (с, 3H), 1 59 (дд, J=12 5 Гц, J=8 8 Гц, 1H), 2 06 (дд, J=12 5 Гц, J=7 5 Гц, 1H), 2 80 (дд, J=15 1 Гц, J=9 3 Гц, 1H), 3 27 (дд, J=15 1 Гц, J=5 2 Гц, 1H), 3 45-3 55 (м, 1H), 6 56 (д, J=2 0 Гц, 1H), 6 65 (дд, J=8 1 Гц, J=2 0 Гц, 1H), 6 96 (д, J=8 1 Гц, 1H), 7 32 (с, 1H), 8 83 (с, 1H)

Приклад 16 4-(1,2,3,4-Тетрагідронафталін-1-ілметил)-1H-імідазол

Процедуру прикладу 12 повторюють, за винятком того, що замість 1-інданона використовують 1-тетралон. Тпл гідрохлоридної солі 185 - 188°C

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 59-1 93 (м, 4H), 2 70-2 80 (м, 2H), 2 96 (дд, J=14 8 Гц, J=9 5 Гц, 1H), 3 08-3 22 (м, 2H), 7 08-7 14 (м, 4H), 7 25 (с, 1H), 8 81 (с, 1H)

За допомогою того ж способу отримували наступні сполуки

4-(6-Метокси-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-ілметил)-1H-імідазол

Тпл гідрохлориду 210 - 218°C

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 58-1 64 (м, 1H), 1 71-1 86 (м, 3H), 2 50-2 60 (м, 1H), 2 66-2 74 (м, 1H), 2 96 (дд, J=14 8 Гц, J=9 5 Гц, 1H), 3 05-3 18 (м, 2H), 3 79 (с, 3H), 6 73-6 77 (м, 2H), 7 09 (т, 1H), 7 25 (с, 1H), 8 81 (с, 1H)

4-(6-Метокси-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-ілметил)-1H-імідазол

Тпл гідрохлориду 184 - 191°C

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 58-1 88 (м, 4H), 2 70-2 76 (м, 2H), 2 93 (дд, J=14 5 Гц, J=9 2 Гц, 1H), 3 04-3 32 (м, 2H), 3 74 (с, 3H), 6 63 (д, J=2 5 Гц, 1H), 6 69 (дд, 8 4 Гц, J=2 5 Гц, 1H), 7 03 (д, J=8 4 Гц, 1H), 7 24 (с, 1H), 8 81 (с, 1H)

4-(7-Метокси-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-ілметил)-1H-імідазол Тпл гідрохлориду 180 - 183°C

¹H ЯМР (як основа, CDCl₃) 1 59-1 82 (м, 4H), 2 64-2 68 (м, 2H), 2 85 (дд, J=14 6 Гц, J=9 3 Гц, 1H),

3 01 (дд, J=14 6 Гц, J=4 8 Гц, 1H), 3 12-3 17 (м, 1H), 3 72 (с, 3H), 6 68-6 71 (м, 2H), 6 78 (с, 1H), 6 97-7 00 (м, 1H), 7 58 (с, 1H)

4-(4-Метил-1,2,3,4-тетрагідронафталин-1-ілметил)-1H-імідазол

Продукт являє собою суміш двох ізомерів ad і be (85% ad і 15% bc)

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 25 (d, J=7 0 Гц, -CH₃, bc ізомер), 1 30 (d, J=7 0 Гц, -CH₃, ad ізомер), 1 50-2 10 (м, 4H), 2 80-3 04 (м, 2H), 3 10-3 20 (м, 2H), 7 10-7 26 (м, 5H), 8 83 (с, 1H)

Приклад 17 4-(7-грег-Бутил-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідронафталин-1-ілметил)-1H-імідазол

Сірчану кислоту (0,75мл) додають до суміші гідрохлориду

4-(6-метокси-1,2,3,4-тетрагідронафталин-1-ілметил)-1H-імідазола (75мг) і трет-бутанола (3мл) Суміш перемішують при 35 - 40°C протягом 15 годин Реакційну суміш виливають у воду і підлучують гідроксидом натрію Продукт екстрагують метиленхлоридом, який промивають водою, сушать сульфатом натрію і випаровують досуха Залишок, що складається з неочищеного продукту, перетворюють у гідрохлоридну сіль в етилацетаті Вихід 40мг

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1-28 (с, 9H), 1 65-1 95 (м, 4H), 2 70-2 80 (м, 2H), 2 87-3 10 (м, 3), 3 78 (с, 3H), 6 63 (с, 1H), 6 79 (с, 1H), 7 22 (с, 1H), 8 81 (с, 1H)

Приклад 18 5-(1H-імідазол-4-ілметил)-5 6 7 8-тетрагідро-нафталин-2-ол

Суміш 4-(6-метокси-1,2,3,4-тетрагідронафталин-1-ілметил)-1H-імідазола (220мг) і 48% бромоводневої кислоти (11мл) нагрівають при перемішуванні зі зворотним холодильником протягом 1 години Охолоджену реакційну суміш виливають у воду і підлучують розчином гідроксиду амонію Продукт екстрагують етилацетатом, який промивають водою, сушать сульфатом натрію і випаровують досуха Неочищений продукт перетворюють у гідрохлоридну сіль в етилацетаті Вихід 130мг, т пл 200 - 205°C

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 54-1 90 (м, 4H), 2 62-2 72 (м, 2H), 2 88-3 11 (м, 3H), 6 51 (д, J=2 5 Гц, 1H), 6 56 (дд, J=8 3 Гц, J=2 5 Гц, 1H), 6 94 (д, J=8 3 Гц, 1H), 7 23 (с, 1H), 8 81 (с, 1H)

За допомогою того ж способу отримували наступні сполуки

8-(1H-імідазол-4-ілметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталин-2-ол Т пл гідрохлориду 245 - 251°C

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 53-1 89 (м, 4H), 2 60-2 70 (м, 2H), 2 90-2 99 (м, 1H), 3 05-3 12 (м, 2H), 6 55-6 60 (м, 2H), 6 90 (д, J=8 0 Гц, 1H), 7 24 (с, 1H), 8 80 (с, 1H)

Приклад 19 6-Бром-3-(1H-імідазол-4-ілметил)-індан-5-ол

Бром (130мг, 1екв) додають при перемішуванні по краплях до суспензії гідрохлориду 3-(1H-імідазол-4-ілметил)-індан-5-ола (130мг) в оцтовій кислоті (6мл) Суміш перемішують при 20 - 23°C протягом 3 годин Потім реакційну суміш виливають у воду і підлучують розчином гідроксиду амонію Продукт екстрагують етилацетатом, який промивають водою, сушать сульфатом натрію і випаровують досуха Продукт очищають флеш-хроматографією з використанням суміші метилен-

хлорид-метанол в якості елюенту і потім перетворюють у гідрохлоридну сіль у розчині етилацетат-етанол

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 71-1 83 (м, 1H), 2 18-2 30 (м, 1H), 2 72-2 89 (м, 3H), 3 10 (дд, J=14 9 Гц, J=5 9 Гц, 1H), 3 36-3 46 (м, 1H), 6 65 (с, 1H), 7 29(с, 2H), 8 81 (с, 1H)

Приклад 20 1,3-Дибром-8-(1H-імідазол-4-ілметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталин-2-ол

Бром (190мг, 2екв) додають по краплях при перемішуванні до суспензії гідрохлориду 8-(1H-імідазол-4-ілметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталин-2-ола (150мг) в оцтовій кислоті (5мл) Суміш перемішують при 20 - 23°C протягом 3 годин Потім реакційну суміш виливають у воду і підлучують розчином гідроксиду амонію Продукт екстрагують етилацетатом, який промивають водою, сушать сульфатом натрію і випаровують досуха Продукт очищають флеш-хроматографією з використанням суміші метиленхлорид-метанол в якості елюенту і потім перетворюють у гідрохлоридну сіль у розчині етилацетат-етанол

¹H ЯМР (MeOH-d₄) 1 51-1 93 (м, 4H), 2 56-2 75 (м, 3H), 2 99 (дд, J=14 8 Гц, J=3 2 Гц, 1H), 3 30-3 33 (м 1H), 6 88 (с, 1H) 7 23 (с, 1H), 7 61 (с, 1H)

За допомогою того ж способу отримували наступні сполуки

4,6-Дибром-3-(1H-імідазол-4-ілметил)-індан-5-ол

¹H ЯМР (MeOH-d₄) 1 95-2 16 (м, 2H), 2 58-2 89 (м, 3H), 3 02 (дд, J=14 6 Гц, J=3 5 Гц, 1H), 3 45-3 52 (м, 1H), 6 72 (с, 1H), 7 23 (с, 1H), 7 62 (с, 1H)

5,7-Дибром-1-(1H-імідазол-4-ілметил)-індан-4-ол

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 1 83-2 01 (м, 1H), 2 19-2 33 (м, 1H), 2 80-3 07 (м, 3H), 3 12 (дд, J=15 2 Гц, J=4 9 Гц, 1H), 3 51-3 59 (м 1H), 7 25 (с, 1H), 7 46 (с, 1H), 8 82 (с, 1H)

Приклад 21 6-Гідроксиметил-3-(1H-імідазол-4-ілметил)-індан-5-ол

а) 1-(1H-імідазол-4-ілметил)-6-метоксіндан-5-карбальдегід

Хлорид опова (IV) (1,60г) додають по краплях при перемішуванні до розчину дихлорметилметилового етеру (0,68г) у метиленхлориді (12мл) з охолодженням льодом в атмосфері азоту Розчин перемішують при 0°C протягом 1 години перед додаванням розчину 4-(6-метоксіндан-1-ілметил)-1H-імідазола (0,60г) у метиленхлориді (4мл) Отриманій суміші дають нагрітись до температури навколишнього середовища при перемішуванні протягом 4 годин Потім суміш виливають в холодну воду і підлучують розчином гідроксиду амонію Продукт екстрагують метиленхлоридом, який промивають водою, сушать сульфатом натрію і випаровують досуха Неочищений продукт очищають флеш-хроматографією з використанням суміші метиленхлорид-метанол в якості елюенту

¹H ЯМР (CDCl₃) 1 78-1 90 (м, 1H), 2 21-2 31 (м, 1H), 2 72-2 86 (м, 3H), 3 04 (дд, J=14 5 Гц, J=6 0 Гц, 1H), 3 50-3 61 (м, 1H), 3 85 (с, 3H), 6 75 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 7 61 (с, 1H), 7 86 (с, 1H), 10 40 (с, 1H)

б) 6-Гідрокси-1-(1H-імідазол-4-ілметил)-індан-5-карбальдегід

1,0М розчин трибромиду бору в метиленхлориді (2мл) додають по краплях при перемішуванні

до розчину 1-(1H-імідазол-4-ілметил)-6-метоксіндан-5-карбальдегіду (144мг) в метиленхлориді (10мл) при -70°C в атмосфері азоту. Після цього додавання суміші дають нагрітися до кімнатної температури і перемішують протягом 3 годин. Потім суміш виливають у холодну воду і підلужують розчином гідроксиду амонію. Продукт екстрагують метиленхлоридом, який промивають водою, сушать сульфатом натрію і випаровують досуха. Неочищений продукт очищають флеш-хроматографією з використанням суміші метиленхлорид-метанол в якості елюента і кристалізують з етилацетату.

¹H ЯМР (COCl₂) 1.76-1.88 (м, 1H), 2.20-2.32 (м, 1H), 2.71-2.91 (м, 3H), 3.02 (дд, J=14.7 Гц, J=5.9 Гц, 1H), 3.44-3.54 (м, 1H), 6.73 (с, 1H), 6.76 (с, 1H), 7.36 (с, 1H), 7.54 (с, 1H), 9.81 (с, 1H).

в) 6-Гідроксиметил-3-(1H-імідазол-4-ілметил)-індан-5-ол

Борогидрид натрію (8мг) додають до розчину 6-гідрокси-1-(1H-імідазол-4-ілметил)-індан-5-карбальдегіду (44мг) в етанолі (6мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години і потім виливають у воду. Продукт екстрагують етилацетатом, який промивають водою, сушать сульфатом натрію і випаровують досуха. Неочищений продукт очищають флеш-хроматографією з використанням суміші метиленхлорид-метанол в якості елюента і кристалізують з етилацетату.

¹H ЯМР (CDCl₃+ MeOH-d₄) 1.66-1.77 (м, 1H), 2.12-2.23 (м, 1H), 2.62-2.81 (м, 3H), 2.93 (дд, J=14.7 Гц, J=5.7 Гц, 1H), 3.30-3.40 (м, 1H), 4.68 (с, 2H), 6.58 (с, 1H), 6.70 (с, 1H), 6.97 (с, 1H), 7.49 (с, 1H).

Приклад 22 6-Гідроксиметил-1-(1H-імідазол-4-ілметил)-індан-5-ол

а) 3-(1H-імідазол-4-ілметил)-6-метоксіндан-5-карбальдегід

Хлорид опова (IV) (800мг) додають по краплях при перемішуванні до розчину дихлорметилметилового етеру (343мг) у метиленхлориді (8мл) з охолодженням льодом в атмосфері азоту. Розчин перемішують при 0°C протягом 1 години перед додаванням розчину 4-(5-метоксіндан-1-ілметил)-1H-імідазолу (300мг) у метиленхлориді (4мл). Отримані суміші дають нагрітися до температури навколишнього середовища при перемішуванні протягом 4 годин. Потім суміш виливають у холодну воду і підлужують розчином гідроксиду амонію. Обробка цієї суміші дає неочищений продукт, який очищають флеш-хроматографією і перекристалізують з етилацетату.

¹H ЯМР (CDCl₃) 1.78-1.90 (м, 1H), 2.22-2.33 (м, 1H), 2.73-2.96 (м, 3H), 3.05 (дд, J=14.6 Гц, J=5.5 Гц, 1H), 3.43-3.53 (м, 1H), 3.90 (с, 3H), 6.76 (с, 1H), 6.84 (с, 1H), 7.52 (с, 1H), 7.61 (с, 1H), 10.39 (с, 1H).

б) 6-Гідрокси-3-(1H-імідазол-4-ілметил)-індан-5-карбальдегід

1.0М розчин трибромиду бору у метиленхлориді (3.9мл) додають по краплях при перемішуванні до розчину 3-(1H-імідазол-4-ілметил)-6-метоксіндан-5-карбальдегіду (318мг) в метиленхлориді (15мл) при -70°C в атмосфері азоту. Після

цього додавання суміші дають нагрітися до кімнатної температури і перемішують протягом 3 годин. Потім суміш виливають у холодну воду і підлужують розчином гідроксиду амонію. Обробка суміші дає неочищений продукт, який очищають флеш-хроматографією і перекристалізують з етилацетату.

¹H ЯМР (CDCl₃) 1.77-1.89 (м, 1H), 2.22-2.34 (м, 1H), 2.75-2.90 (м, 3H), 3.01 (дд, J=14.6 Гц, J=6.2 Гц, 1H), 3.47-3.56 (м, 1H), 6.77 (с, 1H), 6.83 (с, 1H), 7.20 (с, 1H), 7.61 (с, 1H), 9.76 (с, 1H).

в) 6-Гідроксиметил-1-(1H-імідазол-4-ілметил)-індан-5-ол

Борогидрид натрію (10мг) додають у розчин 6-гідрокси-3-(1H-імідазол-4-ілметил)-індан-5-карбальдегіду (58мг) в етанолі (10мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години і потім виливають у воду. Обробка суміші дає неочищений продукт, який очищають флеш-хроматографією і перекристалізують з етилацетату.

¹H ЯМР (MeOH-d₄) 1.62-1.72 (м, 1H), 2.08-2.19 (м, 1H), 2.59-2.76 (м, 3H), 2.99 (дд, J=14.4 Гц, J=5.2 Гц, 1H), 3.28-3.38 (м, 1H), 4.59 (с, 2H), 6.62 (с, 1H), 6.73 (с, 1H), 7.01 (с, 1H), 7.58 (с, 1H).

Приклад 23 3-[1-(1H-імідазол-4-іл)-пропіл]-індан-5-он

а) 4-[1-(6-Метоксіндан-1-іл)-пропіл]-1H-імідазол

Повторюють процедуру прикладу 12, за винятком того, що замість 3-бензил-3H-імідазол-4-карбальдегіду використовують 1-(3-бензил-3H-імідазол-4-іл)-пропан-1-он і замість 1-інданона використовують 6-метоксіндан-1-он. Продукт є сумішшю двох діастереомерів (1:1).

¹H ЯМР (як сіль HCl, MeOH-d₄) 0.86 (т, 3H), 0.92 (т, 3H), 1.65-1.95 (м, 4H), 1.98-2.08 (м, 2H), 2.15-2.25 (м, 2H), 2.50-2.73 (м, 4H), 2.96-3.04 (м, 1H), 3.10-3.18 (м, 1H), 3.35-3.50 (м, 2H), 3.69 (с, 3H), 3.78 (с, 3H), 6.38 (д, J=2.3 Гц, 1H), 6.68-6.73 (м, 2H), 6.85 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.03 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.06 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.23 (с, 1H), 7.28 (с, 1H), 8.74 (с, 1H), 8.85 (с, 1H).

б) 3-[1-(1H-імідазол-4-іл)-пропіл]-індан-5-ол

Суміш 4-[1-(6-метоксіндан-1-іл)-пропіл]-1H-імідазолу (174мг) і 48% бромоводневої кислоти (9мл) нагрівають при перемішуванні зі зворотним холодильником протягом 50 хвилин. Охолоджену реакційну суміш виливають у воду і підлужують розчином гідроксиду амонію. Продукт екстрагують етилацетатом, який промивають водою, сушать сульфатом натрію і випаровують досуха. Неочищений продукт очищають флеш-хроматографією з використанням суміші метиленхлорид-метанол в якості елюента. Продукт є сумішшю двох діастереомерів (1:1).

¹H ЯМР (MeOH-d₄) 0.79 (т, 3H), 0.84 (т, 3H), 1.60-2.14 (м, 8H), 2.51-2.63 (м, 4H), 2.78-2.85 (м, 2H), 3.27-3.38 (м, 2H), 6.31 (д, J=2.2 Гц, 1H), 6.51-6.55 (м, 2H), 6.59 (с, 1H), 6.64 (с, 1H), 6.68 (д, J=2.2 Гц, 1H), 6.89 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.92 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.52 (с, 1H), 7.59 (с, 1H).

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)
вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна
(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»
вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна
(044) 216 – 32 – 71