



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

И ПАТЕНТУ

(21) 3979907/23-04

(22) 22.11.85

(31) 8429578

(32) 23.11.84

(33) GB

(46) 15.09.88. Бюл. № 34

(71) Фармос-Ихтюмя Ой (FI)

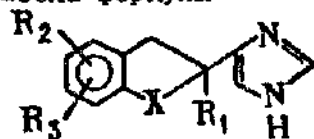
(72) Арто Йоханнес Карьялайнен,
Раймо Эйнари Виртанен, Арья Леена
Карьялайнен, Кауко Ойва Антеро Курке-
ла (FI)

(53) 547.781.785.07(088.8)

(56) Эльдерфиц Р. Гетероциклические
соединения, т. 5. М., Изд. III, 1954,
с. 177.

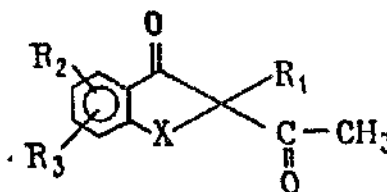
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ ПРО-
ИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА ИЛИ ИХ НЕТОКСИЧНЫХ
АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ С КИСЛОТАМИ

(57) Изобретение относится к гетеро-
циклическим соединениям, в частности
к получению замещенных производных
имидазола формулы



где R_1 - водород или низший алкил
 $C_1 - C_4$;

X - $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или $-O-$, $R_2 - H$,
 CH_3 , или Hal , $R_3 - H$, CH_3 ,
или их нетоксичных аддитивных солей
с кислотами. Цель - разработка нового
способа получения новых соединений.
Получение их ведут из соединения фор-
мулы



где R_1 , R_2 , R_3 имеют указанные значе-
ния,

галогенированием и последующим
взаимодействием полученного соедине-
ния с формамидом. Полученное соеди-
нение подвергают либо гидрогенизации
в присутствии в качестве катализато-
ра Pd/C , либо взаимодействию с $NaBH_4$
с последующим гидрированием с по-
мощью Pd/C . 3 табл.

Изобретение относится к способу получения новых 4(5)-замещенных производных имидазола и его неядовитых солей, которые являются новыми эффективными и селективными антагонистами κ -рецепторов.

Цель изобретения — получение новых соединений, обладающих более высокой активностью, чем структурный аналог.

В приведенных ниже примерах значения химических сдвигов в ^1H и ^{13}C ЯМР-спектрах определены на приборе Брюккер WB 80 DC с применением в качестве внутреннего стандарта триметилсилана, от которого и велся отсчет представленных химических сдвигов (δ , ч. на млн). Соединения, показанные как основания, исследовали в дейтерированном метаноле, дейтерированном ацетоне или дейтерированном хлороформе, в то время как значения для соединений, указанных как хлоргидраты, определяли в окиси дейтерия или дейтерированном метаноле. Масс-спектры получали на приборе Kratos MS 80 Autoscan.

Пример 1. 1. Получение 4(5)-(2,3-дигидро-2-этил-1-окси-1H-инден-2-ил) имидазола.

а). Получение 4(5)-(2,3-дигидро-2-этил-1-оксо-1H-инден-2-ил) имидазола.

2-Ацетил-1-инданон (62,2 г) (Liebig's Ann. Chem, 1906, 347, 112) алкилируют этилбромидом (41,9 г) в ацетоне (370 мл) в присутствии карбоната натрия (18,9 г) с образованием 2-ацетил-2-этил-1-инданона (выход 39,4 г). Ацетил бромруют бромом (39,4 г) в метаноле (390 мл) и подвергают конденсации до имидазола путем нагревания в формамиде (195 мл), нагревают при 170–180°C 4 ч. Затем реакционную смесь самопроизвольно охлаждают до комнатной температуры и переносят в охлажденную льдом разбавленную соляную кислоту. Смесь дважды промывают толуолом, водный слой подщелачивают добавлением аммиака и несколько раз экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические растворы сушат над безводным сульфатом магния и испаряют. Температура плавления полученного продукта реакции в виде основания составляет 126–127°C (из этилацетата). Выход 25,6 г.

в). Получение 4(5)-(2,3-дигидро-2-этил-1-окси-1H-инден-2-ил) имидазола.

Карбонильную группу оксо-инден-имидазола (14,5 г), полученного в стадии а), восстанавливают до спиртовой группы с помощью борогидрида натрия (1,21 г) в этаноле (100 мл). Продукт реакции является смесью цис-транс-стереоизомеров, очистку которых осуществляют с помощью жидкостной хроматографии.

Цис-изомер в виде хлоргидрата (т. пл. 184–185°C): ^1H ЯМР (80 МГц, MeOH - d_4): 0,73 (3H, триплет); 1,86 (2H, мультиплет); 3,36 (2H, мультиплет); 3,61 (3H, синглет); 5,15 (1H, синглет); 7,06 (1H, дублет); 7,2–7,4 (4H, мультиплет), 8,68 (1H, дублет).

Транс-изомер в виде хлоргидрата: ^1H ЯМР (80 МГц, MeOH - d_4): 0,80 (3H, триплет); 1,84 (2H, мультиплет); 3,15 (2H, мультиплет); 3,24 (3H, синглет); 5,15 (1H, синглет); 6,87 (1H, дублет); 7,2–7,4 (4H, мультиплет); 8,54 (1H, дублет).

1.2. Получение 4(5)-(2,3-дигидро-2-этил-1H-инден-2-ил) имидазола (соединение 9).

Оксопроизводное, полученное в примере 1.1 на стадии а или оксипроизводное (12,0 г), полученное на стадии в, гидрируют в 2N растворе хлористоводородной кислоты в присутствии 10%-ного палладия на угле при 70°C. После прекращения поглощения водорода реакционную смесь отфильтровывают и подщелачивают. Продукт реакции экстрагируют хлористым метиленом, экстракт промывают водой, высушивают и выпаривают досуха. Остаток (7,7 г), который является продуктом реакции в виде основания, превращают в хлоргидрат в этилацетате с помощью сухого хлористого водорода. Т. пл. 211–215°C.

^1H ЯМР (8 МГц, CDCl_3 , основание): 0,78 (т. 3H); 1,88 (к. 2H); 3,17 (к., 4H); 6,75 (с., 1H); 7,13 (с., 4H); 7,53 (с., 1H); 10,01 (с., 1H).

Используя методику примера 1 были получены следующие соединения.

Пример 2. 4(5)-(2,3-Дигидро-1H-инден-2-ил) имидазол (соединение 1).

Сырой продукт 4(5)-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил) имидазола очищают

вытеснительной хроматографией (система растворителей: хлористый метилен-метанол 9,5:0,5). Полученный 4(5)-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил) имидазол превращают в его хлоргидрат путем растворения основания в этилацетате и пропускания в раствор сухого хлористого водорода. Добавляя сухой эфир, осаждают хлоргидрат.

Хлоргидрат 4(5)-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил) имидазола.

Мс: 184 (100 М⁺); 183 (71, М-Н); 169 (89, М-СН₃); 156 (32); 150(10); 147(12); 142(17); 141(10); 139(18); 129(20); 128(24); 127(15); 119(12); 116(23); 115(36); 111(10); 91(25); 77(8); 69(20).

¹H ЯМР (80 МГц, MeOH - d₄): 2,93-3,83 5H, м, Н₂¹, Н² и Н³, 7,08-7,27 (4H, м., ароматика); 7,35 (1H, дд, им-5,4); 8,83 (1H, д₄, I 1,37 Гц, им-2).

¹³C ЯМР (2, МГц, MeOH - d₄): 36,8 (ОФР, д., С₂); 39,71 (2 т., С₄ и С₃); 115,96 (д., им-5(4)); 125,32 (2 д., ароматика); 127,86 (2д., ароматика); 134,85 (д., им-2); 138,76 (с., им-4(5)); 142,42 (2с., С₈ и С₉).

Пример 3. 4(5)-Дигидробензфуран-2-ил-имидазол (соединение 2).

Кристаллизуют из смеси толуол-изопропанол и затем в смеси изопропанол-эфир превращают в его хлоргидрат. Получено 1,3 г продукта с т.пл. 177-178°C.

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

Пример 4. 4(5)-(2,3-Дигидро-5-метил-1H-инден-2-ил)имидазол (соединение 4). Т.пл. (HCl) 171-175°C.

¹H ЯМР (80 МГц, CDCl₃, основание): 2,3 (с., 3H); 2,8-3,8 (м., 5H); 6,78 (с., 1H); 7-7,1 (м., 3H); 7,5 (с., 1H), 9,9 (с., 1H).

Пример 5. 4(5)-(2,3-Дигидро-2-этил-5-метил-1H-инден-2-ил)имидазол (соединение 10).

Т.пл. 54-57°C (основание).

Мс: 226(40%); 211(12%); 197(100%); 182(7%); 128(12%); 98(17%); 84(15%).

Пример 6. 4(5)-(1,2,3,4-Тетрагидронафт-2-ил)имидазол (соединение 11).

Сырой 4(5)-(1,2,3,4-тетрагидронафт-2-ил)имидазол в виде основания очищают вытеснительной хроматогра-

фией (система растворителей: хлористый метилен-метанол 9,5:0,5). Т.пл. хлоргидрата 4(5)-(1,2,3,4-тетрагидронафт-2-ил)имидазола 168-177°C.

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

¹H ЯМР (80 МГц, MeOH - d₄): δ 1,66-2,46 (2H, м., -CH₂CH₂CH₂); 2,86-3,13 (5H, м., 2хА CH₂ и -CH₂CHCH₂); 7,12 (4H, с., ароматика); 7,34 (1H, м., им-5(4)); 8,85 (1H, д., ⁴I 1,54 Гц, им-2).

¹³C ЯМР (20 МГц, MeOH - d₄): δ 29,23 (ОФР, т.) 29,63 (т.); 32,53 (д.); 35,5 (т.); 115,84 (д.), 126,89 (д.); 127,19 (д.); 129,92 (2д.); 134,7 (д.); 135,43 (с.); 136,52 (с.); 139,45 (с.).

Пример 7. 4(5)-(2,5-Дигидро-2-метил-1H-инден-2-ил)имидазол (соединение 8).

Очисткой сырого основания вытеснительной хроматографией (хлористый метилен-метанол 9,75:0,25) получают чистый продукт. Т.пл. основания 167-170°C.

4(5)-(2,3-Дигидро-2-метил-1H-инден-2-ил)имидазол, основание.

Мс: 198 (44, М⁺); 197 (13, М-Н); 183 (100, М-СН₃); 129(14); 128(18); 115(22); 91(28); 77(11).

¹H ЯМР (80 МГц, CDCl₃): δ 1,48 (3H, с., СН₃) АВ кватер: δ_A 298, δ_B 3,32, I_{AB} 15,39 Гц (4H, 2хСН₂); 6,78 (1H, с., им-5(4)); 7,16 (4H, с., ароматика); 7,54 (1H, с., им-2); 8,74 (1H, с., >NH).

Пример 8. 4(5)-(5-Бром-2,3-дигидробензфуран-2-ил) имидазол (соединение 3).

Сырой продукт растворяют в теплой воде, нерастворимое вещество отфильтровывают, фильтрат подщелачивают гидроокисью натрия и выпавший осадок отфильтровывают. Полученный продукт превращают в смеси изопропанол-эфир в его хлоргидрат, т. пл. 187-188°C.

Фармакологическая активность предлагаемых соединений определялась следующими методами.

α₂-Антагонизм in vitro.

α₂-Антагонизм выявляли с помощью изолированных, стимулируемых электричеством выводов сосудов мышей (Mars-hali и др. - Br. I. Pharmac., 1978, 62, 147, 151). В такой модели α₂-аго-

нист (детомидин) блокирует стимули-
руемое электричеством мышечное сокра-
щение, и действие α_2 -антагониста вид-
но при его введении перед введением
агониста и определением значения PA_2 .
Известные α_2 -антагонисты, такие, как
идозоксан и синтелабосоединение ис-
пользовали в качестве контрольных
соединений (гВ. пат. 2068376 и пат.
EZ № 2542 738 соответственно).

Для получения информации о селек-
тивности по отношению к α_1 - и α_2 -ре-
цепторам антагониста выявляли его
способность ингибировать или стимули-
ровать α_1 -рецепторы с помощью изоли-
рованной заднепроходной мышцы крысы.
Контрольными соединениями в этом
случае являлись фенилэфрин - извест-
ный α_1 -агонист и празосин - извест-
ный α_1 -антагонист. Для определения
 α_1 -антагонизма фенилэфрином вызывали
сокращение мышцы и вышеуказанным
способом определяли значение PA_2 изу-
чаемого соединения. Действие α_1 -аго-
ниста выражается в значениях D_2 (от-
рицательный логарифм молярной концен-
трации соединения, вызывающего 50%
максимального сокращения).

Полученные результаты приведены
в табл. 1.

Центральный α_2 -блокирующий эффект
испытуемых соединений *in vivo* выяв-
ляется использованием двух методик.
Как известно, α_2 -антагонисты вызыва-
ют сокращение зрачка (Mydriasis) у
крыс и этот эффект передается через
 α_2 -рецепторы центральной нервной
системы. Анестезированной крысе вну-
тривенно вводят стандартную дозу де-
томидина. Затем внутривенно вводят
увеличенные дозы испытуемого антаго-
ниста и выявляют изменение в сокра-
щении зрачка, вызванное детомидином.
Определяют значение ED_{50} , т.е. дозы,
вызывающей 50% изменения.

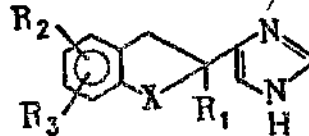
Полученные результаты приведены
в табл. 2.

α_2 -Антагонизм в центральной нерв-
ной системе выявляли исходя из спо-
собности антагониста ингибировать
вызванное детомидином успокоение у
мышей, что проводили измерением уве-
личения времени сна (действие барби-
турата), вызванного детомидином. Дей-
ствие детомидина, как известно, пере-
дается путем активизации α_2 -рецепто-
ра. Действие антагониста может быть

выявлено его введением перед введе-
нием детомидина (150 мг/кг в. б.).
Полученные результаты приведены в
табл. 3.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения замещенных про-
изводных имидазола общей формулы



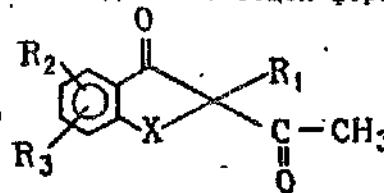
где R_1 - водород или низший C_1 - C_4 ал-
кил,

X - $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или $-O-$;

R_2 - H, CH_3 или NaI,

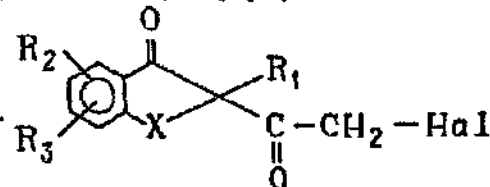
R_3 - H, CH_3 ,

или их нетоксичных аддитивных солей
с кислотами, отличающийся я
тем, что соединение общей формулы

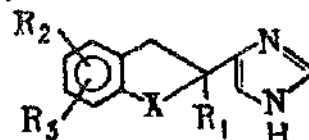


где X , R_1 - R_3 имеют указанные значе-
ния,

подвергают галогенированию и после-
дующему взаимодействию полученного
соединения общей формулы III

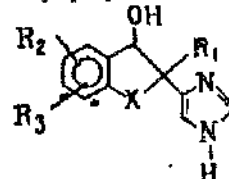


где X , R_1 - R_3 имеют указанные значения
с формамидом, получая соединение об-
щей формулы IV



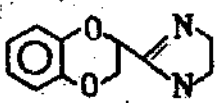
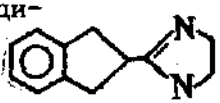
где X , R_1 - R_3 имеют указанные значе-
ния,

которое либо подвергают гидрогениза-
ции в присутствии в качестве катали-
затора Pd/C с образованием соединения
общей формулы I, либо подвергают
взаимодействию с $NaBH_4$ с образованием
соединения формулы V



где X, R, -R, имеют указанные значения с последующим его гидрированием с помощью Pd/C.

Т а б л и ц а 1

Соединение	α_2 -Антагонизм (pA ₂ относительно детомидина), вы- воды сосудов мышей	α_1 -Антагонизм (pA ₂ относи- тельно фенил- эфрина), задне- проходная мышь крыс	α_1 -Анта- гонизм, задне- проход- ная мышь крыс
1	8,0	-	6,5
2	7,5	-	5,5
3	6,2	-	4,5
4	7,7	-	6,5
8	8,1	-	5,5
9	8,3	-	-
10	6,6	-	-
11	7,7	-	6,0
Идазоксан	 7,8	5,3	-
Синтезлабосоеди- нение	 7,2 35	6,5	-

α_2 -Антагонизм in vivo.

Т а б л и ц а 2

Соединение	ED ₅₀ , мг/кг в.в.
1	3
2	70
3	320
4	20
8	3
9	6
Идазоксан синтезлабосое- динение	100

Т а б л и ц а 3

Доза, мг/кг	Действие, \pm % от контроля, соединения	
	1	2
0,1	-20	-5
0,3	-60	-30
1	-100	-60
3	Не измерялось	-70
10	-"-	-85

Редактор И.Рыбченко	Составитель Г.Жукова Техред М.Ходанич	Корректор И.Муска
Заказ 4699/58	Тираж 370	Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4