



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) **DD** (11) **231 353 A5**

4(51) C 07 D 401/08

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 270 849 4
(31) P3345813.8

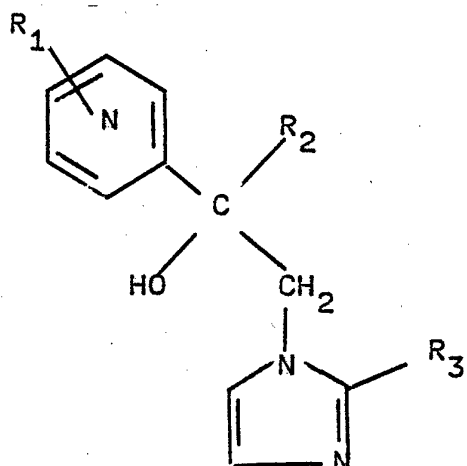
(22) 14. 12. 84
(32) 17. 12. 83

(44) 24. 12. 85
(33) DE

(71) siehe (73)
(72) Walther, Gerhard, Dr.-Chem.; Schneider, Claus, Dr. Dipl.-Chem.; Weber, Karl-Heinz, Dr. Dipl.-Chem.; Böke-Kuhn, Karin, Dr.-Biol.; Bechtel, Wolf D., Dr., DE
(73) BOEHRINGER INGELHEIM KG, 6507 Ingelheim am Rhein, DE

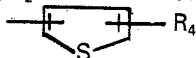
(54) Verfahren zur Herstellung neuer 2-(1-Imidazolyl)-ethanol-Derivate

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-(1-Imidazolyl)-ethanol-Derivaten für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen mit starker antidepressiver, insbesondere thymoleptischer und zentralanregender Wirkung. Erfindungsgemäß werden neue 2-(1-Imidazolyl)-ethanol-Derivate der allgemeinen Formel



(I)

hergestellt, worin beispielsweise bedeuten: R₁ Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1–3 Kohlenstoffatomen oder ein Halogenatom; R₂ einen der Reste



R₃ Wasserstoff oder den Methylrest; R₄ Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1–3 Kohlenstoffatomen oder ein Halogenatom und deren Säureadditionssalze.

Berlin, den 8. 7. 1985

AP C 07 D/270 849/4

64 689/18

Verfahren zur Herstellung neuer 2-(1-Imidazolyl)-ethanol-Derivate

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 2-(1-Imidazolyl)-ethanol-Derivaten mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit antidepressiver, besonders thymoleptischer und zentralanregender Wirkung.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind keine Angaben darüber bekannt, welche Verbindungen bisher für die Behandlung von Depressionen angewandt wurden.

Es sind auch keine Angaben bekannt über Verfahren zur Herstellung von Imidazolyl-ethanol-Derivaten.

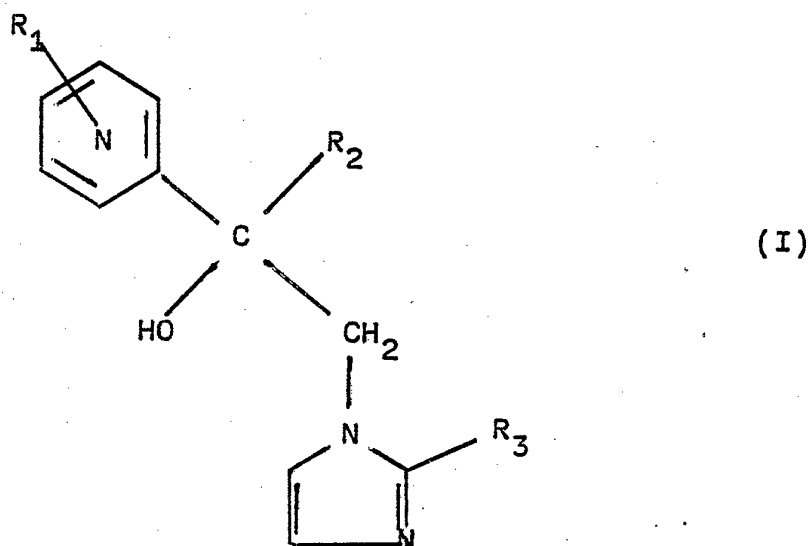
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit starker antidepressiver, insbesondere thymoleptischer und zentralanregender Wirkung.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden neue 2-(1-Imidazolyl)-ethanol-Derivate der allgemeinen Formel

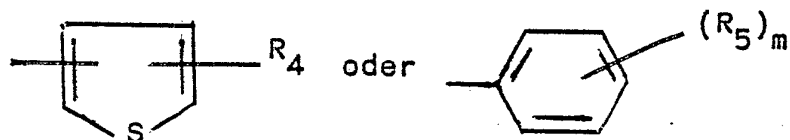


und deren Säureadditionssalze hergestellt.

In dieser Formel bedeuten:

R_1 Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen oder ein Halogenatom;

R_2 einen der Reste



- R₃ Wasserstoff oder den Methylrest;
R₄ Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 - 3 Kohlenstoff-
atomen oder ein Halogenatom;
R₅ Wasserstoff, einen Alkyl- oder Alkoxyrest mit
1 - 3 Kohlenstoffatomen, ein Halogenatom oder den
Trifluormethylrest und
m eine der Zahlen 1 oder 2.

Die Erfindung betrifft ferner die Herstellung der neuen Endprodukte und diese Endprodukte enthaltende Arzneimittel, außerdem Zwischenprodukte der allgemeinen Formel IV.

Da die neuen Stoffe der allgemeinen Formel I ein asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzen, können sie sowohl als Racemate als auch in Form ihrer Enantiomeren vorliegen.

In bevorzugten Endprodukten der allgemeinen Formel I bedeutet R_3 Wasserstoff.

Insbesondere seien genannt die Verbindungen

2-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-1-(2-thienyl)-ethanol,

2-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-1-phenyl-ethanol,

2-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-1-(p-chlor-phenyl)-ethanol,

2-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-1-(p-brom-phenyl)-ethanol

und 2-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-1-(p-tolyl)-ethanol und deren Säureadditionssalze.

Die neuen Stoffe der allgemeinen Formel I und ihre Säureadditionssalze stellen wertvolle Pharmazeutika dar. In einigen spezifischen Tests hat sich herausgestellt, daß sie starke antidepressive Eigenschaften besitzen und insbesondere eine thymoleptische und zentralanregende Wirkung ausüben.

Ein Test zur Bestimmung der antidepressiven Wirkung ist der Tetrabenazin-Antagonismus, die Aufhebung der durch Tetrabenazin verursachten Ptosis. Der Versuch wird an Mäusen durchgeführt, pro Dosis werden 5 Tiere verwendet.

Eine Stunde nach Gabe der Testsubstanz wird den Tieren 40 mg/kg Tetrabenazin verabreicht. Die Beurteilung der Ptosis erfolgt 75 - 120 Minuten nach der Tetrabenazingabe, entsprechend den Angaben von B. Rubin, M.H. Malone et al, J. Pharmacol. Exp. Ther. 120, 125 - 136 (1957).

Bei einem weiteren - biochemischen - Test geht man von der Tatsache aus, daß es bei verschiedenen Depressionsformen in bestimmten Gehirnnarealen zu einer Verarmung an biogenen Aminen, vor allem an Noradrenalin, kommt; die biogenen Amine können dadurch vermehrt werden, daß der Uptake in die Neuronen verhindert wird. Eine geeignete Versuchsanordnung zeigt, daß die neuen Verbindungen vor allem die Wiederaufnahme von Noradrenalin in die Neuronen hemmen.

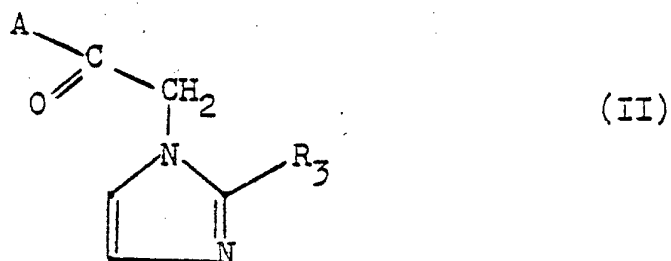
Der Versuch wird, entsprechend den Angaben von A. S. Horn, Mol. Pharmacol. 1971, S. 66 - 80, am homogenisierten isolierten Rattengroßhirn durchgeführt. Eine so erhaltene Synaptosomensuspension wird mit deuteriertem Noradrenalin und verschiedenen Konzentrationen einer Lösung der Testsubstanz in Wasser 10 Minuten bei 37°C inkubiert. Nach Beendigung der Inkubation wird das Medium durch Filtrieren abgetrennt und die Radioaktivität der Synaptosomensuspension gemessen.

Ein Kontrollversuch ohne Testsubstanz läuft zur Bestimmung der Aufnahmemenge der radioaktiven Amine mit.

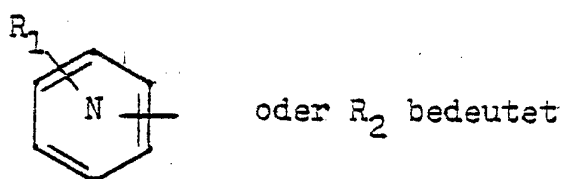
Als IC₅₀ wird diejenige Menge an Testsubstanz in Mol bezeichnet, die ausreicht, um 50 % der Aufnahme (Uptake) zu verhindern.

Die Herstellung der neuen Verbindungen erfolgt in an sich bekannter Weise, z.B.

- a) durch Umsetzung von 2-(1-Imidazolyl)-ethanonen der allgemeinen Formel

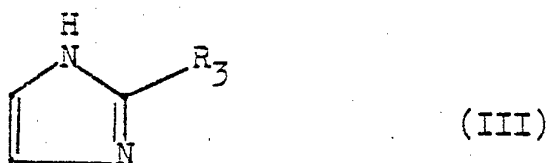


in der
A einen der Reste

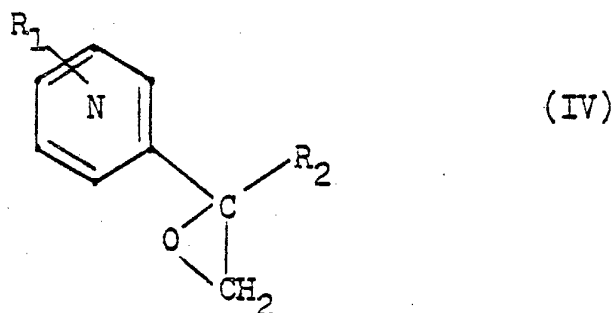


und R_3 die oben angegebene Bedeutung besitzt, sofern A Pyridyl bedeutet, mit metallorganischen Reagenzien, wie einem Phenyl- oder Thienylmagnesiumhalogenid beziehungsweise, sofern A den Rest R_2 bedeutet, einem Pyridylmagnesiumhalogenid, oder einer entsprechenden Lithium-Verbindung, oder

- b) durch Reaktion eines Imidazols der allgemeinen Formel



in der R_3 die oben angegebene Bedeutung hat, mit einem Oxiran der allgemeinen Formel



in der

R_1 und R_2 die oben angegebene Bedeutung besitzen.

Bei Verfahren a) werden auf ein Mol der Verbindung II vorzugsweise zwei bis vier Mole des metallorganischen Reagenz eingesetzt. Als Lösungsmittel kommen alle für eine Grignardreaktion üblichen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische in Frage. Hierzu gehören vorzugsweise Äther, z.B. Diäthyläther, Dimethyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan. Die Reaktionstemperaturen können in einem weiten Bereich variiert werden; kommen Grignardreagenzien zur Anwendung, so arbeitet man bevorzugt bei Temperaturen zwischen 0°C und der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels beziehungsweise Lösungsmittelgemisches. Bei Verwendung von Lithium-Verbindungen arbeitet man bevorzugt zwischen 0°C und -60°C .

Die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel III mit Oxiranan IV gemäß Verfahren b) erfolgt im allgemeinen in Gegenwart eines Alkalialkoholats, vorzugsweise der Methyle oder Ethyle von Natrium oder Kalium und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels. Als Verdünnungsmittel kommen insbesondere inerte organische Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören z.B. Dimethylformamid, Acetonitril, Methylenchlorid oder aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol.

Die Reaktionstemperaturen können in einem großen Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen 10 °C und 150 °C, vorzugsweise zwischen 30 °C und 100 °C.

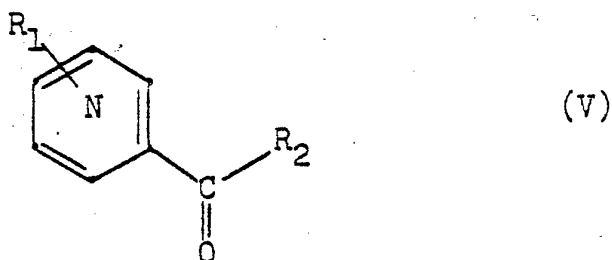
Bei der Durchführung des Verfahrens setzt man auf ein Mol Oxiran der Formel IV vorzugsweise ein bis drei Mol Imidazol beziehungsweise 2-Methylimidazol und ein bis zwei Mol eines Alkalialkoholats ein. Bevorzugt werden die wie nachstehend beschrieben hergestellten Oxirane IV ohne Isolierung mit dem Imidazol beziehungsweise dem 2-Methylimidazol umgesetzt.

Die Isolierung der nach den Verfahren a) und b) erhaltenen Endprodukte der allgemeinen Formel I erfolgt in allgemein üblicher Weise. Sie können gewünschtenfalls nach bekannten Methoden in ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze überführt werden.

Zur Herstellung von Säureadditionssalzen werden insbesondere solche Säuren verwendet, die zur Bildung von therapeutisch verwertbaren Salzen geeignet sind, wie Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Cyclohexylsulfaminsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Ameisensäure, Salicylsäure oder Methan- oder Toluolsulfonsäure und dergleichen.

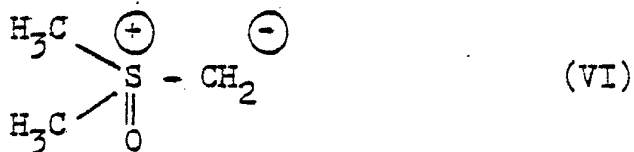
Die Imidazolyl-methyl-arylketone der allgemeinen Formel II sind bekannt beziehungsweise lassen sich in bekannter Weise aus den entsprechenden Arylacylhalogeniden durch Umsetzung mit Imidazol beziehungsweise 2-Methylimidazol in Gegenwart von Verdünnungsmitteln, z. B. Dimethylformamid oder Methylenchlorid, und eines säurebindenden Mittels, insbesondere eines Überschusses an Imidazol, darstellen (vgl. DE-OS 3101895).

Die Oxirane der allgemeinen Formel IV können in an sich bekannter Weise durch Umsetzung eines entsprechenden Ketons der allgemeinen Formel

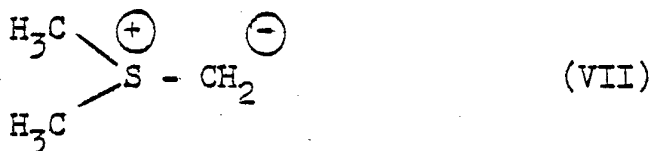


in der

R_1 und R_2 die oben angegebene Bedeutung besitzen, entweder mit Dimethyloxosulfoniummethyld der Formel



oder mit Dimethylsulfoniummethyld der Formel



in Gegenwart eines Verdünnungsmittels, beispielsweise Dimethylsulfoxid, bei Temperaturen zwischen 20°C und 80°C erhalten werden (vgl. hierzu auch E. J. Corey und M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc. 87, 1353 (1965) und Heterocycles 8, 397 (1977)).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in verschiedenen pharmazeutischen Zusammensetzungen angewendet werden.

Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depot-effektes, wie Carboxypolymethylen, Carboxymethyl-cellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z. B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Äthylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z. B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Äthylendiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit mischt und in Gelatine-kapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Ausführungsbeispiel

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie einzuschränken.

Beispiel 12-(1-Imidazolyl)-1-(3-pyridyl)-1-phenyl-ethanol

Eine Suspension von 9,35 g (0,05 Mol) 2-(1-Imidazolyl)-1-(3-pyridyl)-ethanon (Fp. 126 - 127°C) in 120 ml Tetrahydrofuran wird bei 50°C zu einer Phenylmagnesiumbromidlösung, erhalten aus 2,4 g (0,1 Mol) Magnesium und 15,7 g (0,1 Mol) Brombenzol in 80 ml Tetrahydrofuran, zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stunden bei 50°C belassen und nach dem Erkalten mit wäßriger Ammoniumchloridlösung zersetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird in 2n Salzsäure gelöst. Die saure wäßrige Lösung wird mit Äther extrahiert und mit konzentriertem Ammoniak alkalisch gestellt. Beim Ausschütteln mit Methylenchlorid scheiden sich weiße Kristalle ab, die abgesaugt werden. Man erhält 5,3 g (40 % d. Th.) 2-(1-Imidazolyl)-1-(3-pyridyl)-1-phenyl-ethanol (Fp. 185 - 187°C). Die analysenreine Verbindung hat einen Schmelzpunkt von 187 - 188°C (aus Acetonitril).

Analog erhält man:

2-(1-Imidazolyl)-1-(3-pyridyl)-1-(p-tolyl)-ethanol,
Fp. 181 - 182°C (aus Acetonitril);

2-(1-Imidazolyl)-1-(3-pyridyl)-1-(2-thienyl)-ethanol,
Fp. 188 - 188,5°C (aus Acetonitril);

2-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-1-(p-chlor-phenyl)-ethanol, Fp. 194 - 195°C (aus Ethanol).

Beispiel 22-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-1-(2-thienyl)-ethanol

Eine Lösung von 65,2 g (0,4 Mol) 2-Bromthiophen in 100 ml Äther wird bei -5° - 0°C zu einer Lösung von Butyllithium (250 ml 15%ige Lösung in Hexan, $\sim 0,39$ Mol) in 300 ml Äther getropft. Nach einstündigem Rühren wird zu der Reaktionsmischung eine Lösung von 30 g (0,16 Mol) 2-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-ethanon (Fp. $115 - 116^{\circ}\text{C}$) in 300 ml Dioxan portionsweise zugefügt. Man entfernt das Kühlbad und läßt noch zwei Stunden nachreagieren. Die Reaktionsmischung wird anschließend mit wäßriger Ammoniumchloridlösung zersetzt. Die anfallenden Kristalle werden abgesaugt und nach dem Trocknen aus Methanol/Petroläther umkristallisiert. Man erhält 19,2 g (44,2 % d.Th.) 2-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-1-(2-thienyl)-ethanol vom Schmelzpunkt $204 - 205^{\circ}\text{C}$. Die analysenreine Base wird mit einem Äquivalent Salzsäure in das Hydrochlorid überführt. Fp. $219 - 220^{\circ}\text{C}$ (aus Ethanol).

In gleicher Weise wurde hergestellt:

2-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-1-[2-(5-methyl-thienyl)]-ethanol, Fp. $158 - 159^{\circ}\text{C}$ (aus Acetonitril).

Beispiel 32-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-1-[2-(5-chlor-thienyl)]-ethanol

Analog Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung einer ätherischen Lösung von 5-Chlor-thienyl(2)-Lithium [hergestellt aus 11,8 g (0,1 Mol) 2-Chlorthiophen und 62,5 ml einer 1,6 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan bei -50° bis -60°C] und einer Lösung von 9,36 g (0,05 Mol) 2-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-ethanon in 100 ml Dioxan bei -18° bis -25°C 2-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-1-[2-(5-chlorthienyl)]-ethanol vom Schmelzpunkt $167 - 168^{\circ}\text{C}$ (aus Methanol).

Beispiel 42-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-1-phenyl-ethanol

7,2 g Magnesiumspäne werden in 200 ml Äther mit 47,1 g (0,3 Mol) Brombenzol bei 30° bis 35°C zur Reaktion gebracht und anschließend mit einer Lösung von 18,7 g (0,1 Mol) 2-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-ethanon in 200 ml Dioxan tropfenweise versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen mit wäßriger Ammoniumchloridlösung zersetzt. Die anfallenden Kristalle werden abgetrennt und mit verdünnter Salzsäure aufgenommen. Anschließend wird die wäßrige Lösung mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, mit konzentriertem Ammoniak alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 14,7 g (55,4 % d.Th.) 2-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-1-phenyl-ethanol vom Schmelzpunkt $175 - 177^{\circ}\text{C}$.

Die reine Titelverbindung hat nach dem Umkristallisieren aus Alkohol einen Schmelzpunkt von 177 - 178°C.

Analog wurden erhalten:

2-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-1-(p-tolyl)-ethanol,
Fp. 195 - 196°C (aus Ethanol);

2-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-1-(p-methoxy-phenyl)-ethanol, Fp. 154 - 156°C (aus Acetonitril);

2-(1-Imidazolyl)-1-(3-pyridyl)-1-(p-chlorphenyl)-ethanol, Fp. 176 - 178°C (aus Methanol/Äther);

2-(2-Methyl-1-imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-1-(p-chlorphenyl)-ethanol, Fp. 209 - 210°C (aus Ethanol);

2-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-1-(p-bromphenyl)-ethanol, Fp. 193 - 194°C (aus Ethanol).

Beispiel 5

2-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-1-phenyl-ethanol

Eine Lösung von 4,7 g (0,024 Mol) 2-Phenyl-2-(2-pyridyl)-oxiran in 30 ml Dimethylformamid wird zu einer Mischung aus 2,2 g (0,04 Mol) Natriummethylat, 15 ml Methanol und 4,5 g (0,066 Mol) Imidazol getropft. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden auf 80°C erhitzt und anschließend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Die anfallenden Kristalle werden mit Äther suspendiert, abgesaugt und aus Toluol umkristallisiert.

Man erhält 4,8 g (76 % d.Th.) 2-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-1-phenyl-ethanol vom Schmelzpunkt 176 - 178°C (s. auch Beispiel 4).

Das als Ausgangsstoff verwendete 2-Phenyl-2-(2-pyridyl)-oxiran wurde wie folgt erhalten:

Zu einer Suspension von 2,56 g (0,053 Mol) Natriumhydrid (~50%ig in Öl) in 50 ml Dimethylsulfoxid wird unter Rühren eine Lösung von 7,1 g (0,039 Mol) 2-Benzoylpyridin in 100 ml Dimethylsulfoxid getropft. Anschließend werden 12 g (0,06 Mol) Trimethylsulfoniumjodid hinzugefügt. Die erhaltene Reaktionsmischung wird 4 Stunden nachgerührt, vorsichtig mit 300 ml Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingeeengt. Der Rückstand (7,5 g) wird in wenig Chloroform gelöst und auf eine Kieselgelsäule aufgebracht. Nach dem Abtrennen einer Verunreinigung mit Petroläther (40° - 60°C) wird das Hauptreaktionsprodukt mit einem Chloroform-Essigester-gemisch (8:2) eluiert. Man erhält 6 g (78 % d.Th.) 2-Phenyl-2-(2-pyridyl)-oxiran als Öl mit folgenden Kenndaten:

NMR-Daten* 8,60 ppm (1H, m, Pyridyl/6' Pos.);
 7,11 - 7,77 (8H, m, Pyridyl/3',4',5'
 Pos. und Phenyl); 3,53 ppm (1H, d, J=6Hz,
 Oxiran); 3,22 ppm (1H, d, J=6Hz, Oxiran)

Ausgehend von 4-Benzoyl-pyridin erhält man in analoger Weise:

2-Phenyl-2-(4-pyridyl)-oxiran:

NMR-Daten* 8,55 ppm (2H, d, J=6Hz, Pyridyl/2',6'
Pos.); 7,23 ppm (2H, d, J=6Hz, Pyridyl/3',
5' Pos.); 7,36 ppm (5H, s, Phenyl);
3,37 ppm (1H, d, J=6Hz, Oxiran);
3,15 ppm (1H, d, J=6Hz, Oxiran)

Analog wurden hergestellt:

2-(4-Chlorphenyl)-2-(2-pyridyl)-oxiran

2-(4-Bromphenyl)-2-(2-pyridyl)-oxiran

2-(2-Pyridyl)-2-(2-thienyl)-oxiran

2-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(2-pyridyl)-oxiran

2-(4-Methoxyphenyl)-2-(3-pyridyl)-oxiran

2-Phenyl-2-[5-chlor-pyridyl(2)]-oxiran

* Die ^1H -NMR-Spektren wurden mit einem Bruker WH 90-Gerät aufgenommen (s = Singulett, d = Dublett und m = Multiplett).

Meßbedingungen:

^1H -Frequenz: 90 MHz

Temperatur: 25°C; Lösungsmittel: CDCl_3

Spektrale Breite: 1160 Hz = 12,88 ppm

Normierung: Internes Tetramethylsilan = 0 ppm

als Bezugspunkt für die chemischen Verschiebungen (Signalpositionen) im Spektrum.

Beispiel 62-(1-Imidazolyl)-1-(4-pyridyl)-1-phenyl-ethanol-fumarat

Ausgehend von 4,7 g (0,024 Mol) 2-Phenyl-2-(4-pyridyl)-oxiran erhält man analog Beispiel 5 2-(1-Imidazolyl)-1-(4-pyridyl)-1-phenyl-ethanol.

Zur Darstellung des fumarsauren Salzes wird die Base mit einer äquivalenten Menge Fumarsäure unter Erwärmen in Methanol gelöst. Die beim Abkühlen der Lösung anfallenden Kristalle werden aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 6,5 g (71,4 % d. Th.); Fp. 201°C (Zers.).

Für die neuen Verbindungen beziehungsweise ihre Säureadditionssalze wird eine Dosierung von 5 - 50, vorzugsweise 10 - 30 mg pro Dosis, vorgeschlagen.

Formulierungsbeispiele

a) Dragees

1. Drageekern enthält:

Wirkstoff gemäß der Erfindung	25,0 mg
Milchzucker	50,0 mg
Maisstärke	22,0 mg
Gelatine	2,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	100,0 mg

Herstellung:

Die Mischung der Wirksubstanz mit Milchzucker und Maisstärke wird mit einer 10%igen wäßrigen Gelatine-lösung durch ein Sieb mit 1 mm Maschenweite granuliert, bei 40°C getrocknet und nochmals durch ein Sieb getrieben. Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und verpreßt. Die so erhaltenen Kerne werden in üblicher Weise mit einer Hülle überzogen, die mit Hilfe einer wäßrigen Suspension von Zucker, Titandioxyd, Talkum und Gummi arabicum aufgebracht wird. Die fertigen Dragees werden mit Bienenwachs poliert.
Dragee-Endgewicht: 200 mg

b) Tabletten

Wirkstoff gemäß der Erfindung	10,0 mg
Milchzucker	40,0 mg
Maisstärke	44,0 mg
lösliche Stärke	5,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	100,0 mg

Herstellung:

Wirkstoff und Magnesiumstearat werden mit einer wäßrigen Lösung der löslichen Stärke granuliert, das Granulat getrocknet und innig mit Milchzucker und Maisstärke vermischt. Das Gemisch wird sodann zu Tabletten von 100 mg Gewicht verpreßt, die je 10 mg Wirkstoff enthalten.

c) Suppositorien

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff gemäß der Erfindung	10,0 mg
Zäpfchenmasse	1.690,0 mg

Herstellung:

Die feingepulverte Substanz wird mit Hilfe eines Eintauch-Homogenisators in die geschmolzene und auf 40°C abgekühlte Zäpfchenmasse eingerührt. Die Masse wird bei 35°C in leicht vorgekühlte Formen gegossen.

d) Ampullen (Injektionslösungen)

Zusammensetzung:

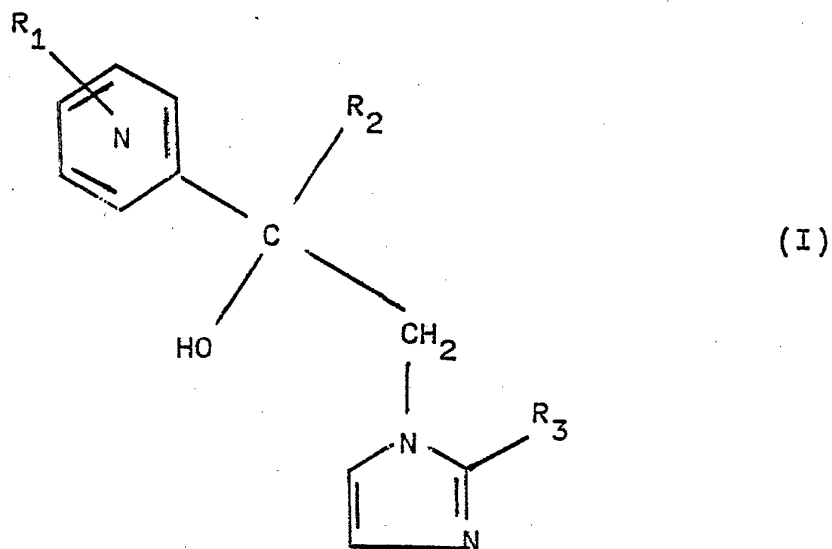
Wirkstoff gemäß der Erfindung	5,0 Gew.-Teile
Natriumpyrosulfit	1,0 Gew.-Teile
Dinatriumsalz der Äthylendiamin-tetraessigsäure	0,5 Gew.-Teile
Natriumchlorid	8,5 Gew.-Teile
doppelt destilliertes Wasser ad	1000,0 Gew.-Teile

Herstellung:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in einer ausreichenden Menge Wasser gelöst und mit der notwendigen Menge Wasser auf die gewünschte Konzentration gebracht. Die Lösung wird filtriert und unter aseptischen Bedingungen in 1 ml Ampullen abgefüllt. Zuletzt werden die Ampullen sterilisiert und verschlossen. Jede Ampulle enthält 5,0 mg Wirkstoff.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung neuer 2-(1-Imidazolyl)-ethanol-Derivate der allgemeinen Formel



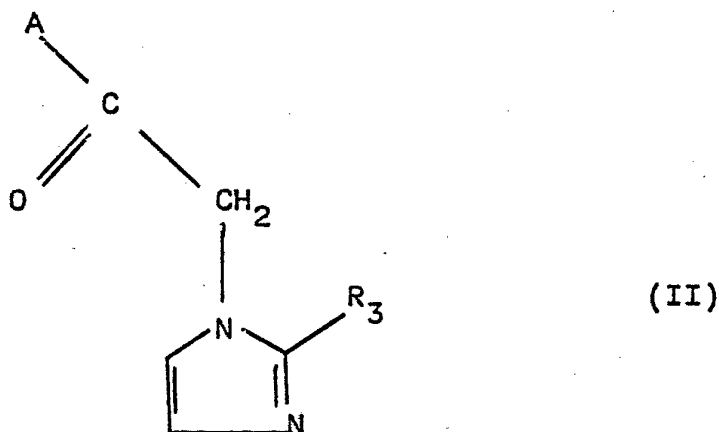
worin

R_1 Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen oder ein Halogenatom,

R_2 einen der Reste

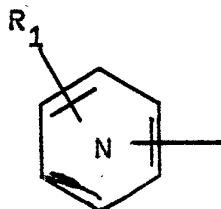


- R_3 Wasserstoff oder den Methylrest,
 R_4 Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 - 3 Kohlenstoff-
 atomen oder ein Halogenatom,
 R_5 Wasserstoff, einen Alkyl- oder Alkoxyrest mit
 1 - 3 Kohlenstoffatomen, ein Halogenatom oder die
 Trifluormethylgruppe und
 m eine der Zahlen 1 oder 2 bedeuten sowie von deren
 physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen,
 wobei gegebenenfalls die auf diese Weise herge-
 stellten Verbindungen oder Salze in inerte Träger-
 stoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet
 werden, gekennzeichnet dadurch, daß man
 a) ein 2-(1-Imidazolyl)-ethanon der allgemeinen
 Formel



worin

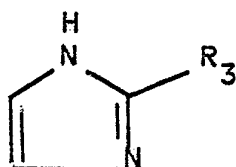
A einen der Reste



oder R_2 bedeutet und

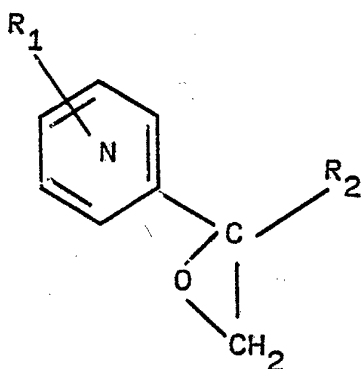
R_3 die angegebene Bedeutung besitzt, sofern A Pyridyl bedeutet, mit metallorganischen Reagenzien, wie einem Phenyl- oder Thienylmagnesiumhalogenid beziehungsweise, sofern A den Rest R_2 bedeutet, einem Pyridylmagnesiumhalogenid oder einer entsprechenden Lithium-Verbindung umgesetzt, oder daß man

b) ein Imidazol der allgemeinen Formel



(III)

worin R_3 die oben angegebene Bedeutung besitzt, mit einem Oxiran der allgemeinen Formel



(IV)

worin

R_1 und R_2 die oben angegebene Bedeutung besitzen, zur Reaktion bringt, und daß man gegebenenfalls

in an sich bekannter Weise ein so erhaltenes Endprodukt der allgemeinen Formel I in ein physiologisch unbedenkliches Säureadditionssalz überführt und gegebenenfalls die auf diese Weise hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I mit üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen zu üblichen pharmazeutischen Anwendungsformen verarbeitet.

2. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Punkt 1 sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze hergestellt werden, worin der Rest R_3 für Wasserstoff steht, während die übrigen Reste die in Punkt 1 angegebene Bedeutung besitzen.
3. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß 2-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-1-(2-thienyl)-ethanol und dessen physiologisch verträgliche Säureadditionssalze hergestellt werden.
4. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß 2-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-1-(2-(5-chlor-thienyl))-ethanol und dessen physiologisch verträgliche Säureadditionssalze hergestellt werden.
5. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß 2-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-1-(p-chlor-phenyl)-ethanol und dessen physiologisch verträgliche Säureadditionssalze hergestellt werden.

6. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß
2-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-1-(p-brom-phenyl)-
ethanol und dessen physiologisch verträgliche Säure-
additionssalze hergestellt werden.
7. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß
2-(1-Imidazolyl)-1-(2-pyridyl)-1-(p-tolyl)-ethanol
und dessen physiologisch verträgliche Säureadditions-
salze hergestellt werden.