



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 233/64  
C 07 D 403/06  
C 07 D 413/06  
C 07 D 401/06

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ PATENTSCHRIFT A5

631 168

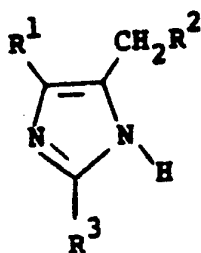
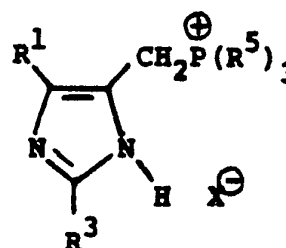
<p>⑲ Gesuchsnummer: 6488/81</p> <p>⑳ Teilgesuch von: 5225/77</p> <p>㉑ Anmeldungsdatum: 27.04.1977</p> <p>⑳ Priorität(en): 22.02.1977 US 771044</p> <p>㉒ Patent erteilt: 30.07.1982</p> <p>④ Patentschrift veröffentlicht: 30.07.1982</p>	<p>㉓ Inhaber: SmithKline Corporation, Philadelphia/PA (US)</p> <p>㉔ Erfinder: Joseph James Lewis, West Chester/PA (US) Robert Lee Webb, West Chester/PA (US)</p> <p>㉕ Vertreter: Kirker &amp; Cie, Genève</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

⑤ Verfahren zum Herstellen von substituierten Imidazolverbindungen.

⑤ Die Imidazolverbindungen der allgemeinen Formel II stellen wertvolle Zwischenprodukte zum Herstellen von pharmakologisch aktiven Verbindungen dar.

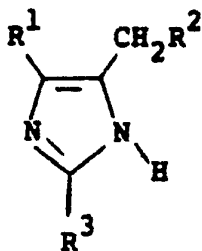
Sie werden gewonnen, indem man eine Verbindung der Formel I in einem organischen Lösungsmittel unter basischen Bedingungen mit einer Verbindung der Formel R<sup>2</sup>-H umsetzt.

Die in den allgemeinen Formeln I und II verwendeten Symbole sind in Anspruch 1 definiert.

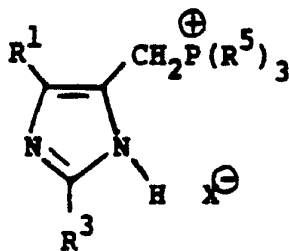


## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung der Formel



worin  $R^1$  Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet,  $R^2$  - $NR^6R^7$  bedeutet, wobei  $R^6$  und  $R^7$  getrennt Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten oder eine solche Bedeutung haben, dass sie zusammen mit dem Stickstoffatom, mit welchem sie verbunden sind, einen Piperidin-, Pyrrolidin- oder Morpholinring bilden, und  $R^3$  Wasserstoff, Niederalkyl, Trifluormethyl, Benzyl, Amino oder - $SR^4$  bedeutet, wobei  $R^4$  Niederalkyl, Phenyl, Benzyl oder Chlorobenzyl bedeutet, das den Schritt umfasst, dass eine Verbindung der Formel



worin  $R^1$  und  $R^2$  die vorstehend genannte Bedeutung haben,  $R^5$  Niederalkyl oder Phenyl und  $X$  Halogen bedeuten, in einem organischen Lösungsmittel unter basischen Bedingungen mit einer Verbindung der Formel  $R^2-H$  in Reaktion gebracht wird, wobei  $R^2$  die vorstehend genannte Bedeutung hat.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei  $R^5$  Phenyl bedeutet.

3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei  $R^3$  - $SR^4$  bedeutet, wobei  $R^4$  Methyl bedeutet.

4. Verfahren nach Anspruch 2, wobei  $R^3$  Wasserstoff bedeutet.

5. Verfahren nach Anspruch 1, wobei zum Herbeiführen der basischen Bedingungen Methoxid oder Natriumhydrid verwendet wird.

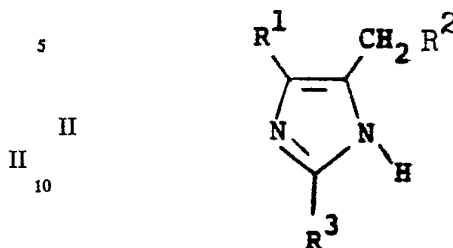
6. Verfahren nach Anspruch 1, wobei als Lösungsmittel Methanol, Äthanol, Propanol, Butanol, Aceton, Acetonitril, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid verwendet wird.

7. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Reaktion im Temperaturbereich von  $25^\circ\text{C}$  bis  $200^\circ\text{C}$  während einer Dauer von 20 Min. bis 24 Stunden durchgeführt wird.

8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei die Reaktion im Temperaturbereich von  $65^\circ\text{C}$  bis  $100^\circ\text{C}$  während einer Dauer von 20 Min. bis 3 Stunden durchgeführt wird.

9. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung der Formel II worin  $R^1$  Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet und  $R^2$  - $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II in der  $R^2$  - $\text{NR}^6\text{R}^7$  bedeutet nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 herstellt und danach die erhaltene Verbindung mit Cysteamin unter sauren Bedingungen umsetzt.

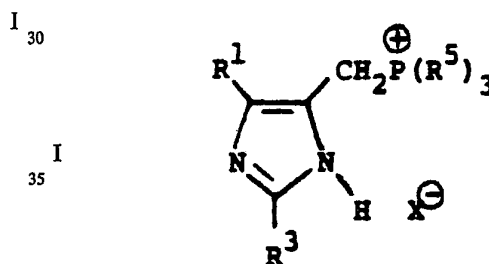
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen von substituierten Imidazolverbindungen der Formel



worin  $R^1$  Wasserstoff oder Niederalkyl, vorzugsweise Methyl, bedeutet,  $R^2$  - $\text{NR}^6\text{R}^7$  bedeutet, wobei  $R^6$  und  $R^7$  getrennt Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten oder eine solche Bedeutung haben, dass sie zusammen mit dem Stickstoffatom, mit welchem sie verbunden sind, einen Piperidin-, Pyrrolidin- oder Morpholinring bilden, und  $R^3$  Wasserstoff, Niederalkyl, Trifluormethyl, Benzyl, Amino oder - $SR^4$  bedeutet, wobei  $R^4$  Niederalkyl, vorzugsweise Methyl, oder Phenyl, Benzyl oder Chlorobenzyl bedeutet.

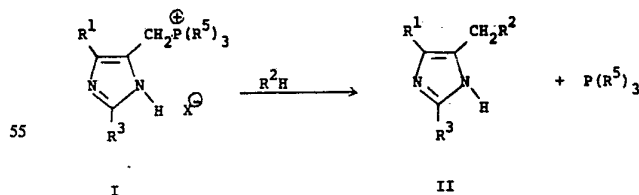
Substituierte Imidazolverbindungen dieser Art sind nützliche Zwischenprodukte zum Herstellen von pharmakologisch aktiven Verbindungen.

Das Verfahren zum Herstellen von substituierten Imidazolverbindungen ist erfindungsgemäss dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel



worin  $R^1$  und  $R^3$  die vorstehend genannte Bedeutung haben,  $R^5$  Niederalkyl oder Phenyl und  $X$  Halo, vorzugsweise Chloro oder Bromo, bedeuten, in einem organischen Lösungsmittel unter basischen Bedingungen mit einer Verbindung der Formel  $R^2-H$  in Reaktion gebracht wird, wobei  $R^2$  die vorstehend genannte Bedeutung hat.

Das beschriebene Verfahren erlaubt die Herstellung von 4-(Thio oder Amino)-methylimidazolen durch Ersetzen der trisubstituierten Phosphoniumgruppe einer 4-(Trisubstituierten Phosphonium)-methylimidazol-Verbindung gemäss der Gleichung



Die Bedeutung des Ausdruckes «Niederalkyl» umfasst in dieser Beschreibung ein bis vier Kohlenstoffatome enthaltende Gruppen.

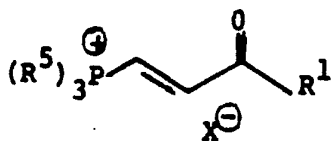
Gemäss dem beschriebenen Verfahren wird eine trisubstituierte Phosphoniumgruppe [ $-\text{P}(\text{R}^5)_3$ ] der Verbindung der Formel I dadurch ersetzt, dass eine Verbindung der Formel I mit  $\text{R}^2\text{H}$  unter basischen Bedingungen, d.h. mit  $\text{R}^2\text{H}$  in Form seines Anions  $\text{R}^{2-}$ , in Reaktion gebracht wird. Das

Anion kann dabei durch eine Reaktion in situ einer Verbindung der Formel  $R^2H$  mit einer starken Base gebildet werden. Ein Beispiel für dabei mit Erfolg verwendbare Basen bilden jene Basen, die das Entfernen des Protons aus einer Verbindung der Formel  $R^2H$  unter Bildung des Anions  $R^{2-}$  erlauben, wobei  $R^2$  die vorstehend genannte Bedeutung hat. Solche Basen, die einen mehr als 12 betragenden pKa aufweisen, sind Alkalimetallalkoxide wie Natriummethoxid oder -äthoxid, oder die Metallhydride, vorzugsweise Natriumhydrid. Wenn  $R^2H$  an sich ausreichend basisch, beispielsweise Piperidin, ist, muss keine weitere Base verwendet werden. Wenn  $R^2H$  sehr leichtflüchtig ist, beispielsweise wenn  $R^6$  und/oder  $R^7$  Wasserstoff bedeuten, wird die Verwendung als  $R^2H$  eines Metalats, beispielsweise von Natrium- oder Lithiummetalat, insbesondere von Natriumamid, bevorzugt. Vorzugsweise wird  $R^2H$  jeweils im Überschuss verwendet.

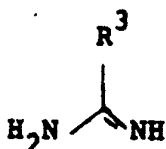
Die Reaktion wird in einem organischen Lösungsmittel durchgeführt, wobei Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Propanol, Butanol, Aceton, Acetonitril, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid bevorzugt werden. Vorzugsweise wird die Reaktion im Temperaturbereich etwa zwischen Zimmertemperatur und der Rückflusstemperatur des verwendeten Lösungsmittels, nämlich im Temperaturbereich zwischen ungefähr  $25^\circ\text{C}$  und ungefähr  $200^\circ\text{C}$ , vorteilhafterweise zwischen ungefähr  $65^\circ\text{C}$  und ungefähr  $100^\circ\text{C}$ , während etwa 20 Min. bis etwa 24 Stunden, vorteilhafterweise während etwa 20 Min. bis etwa 3 Stunden, durchgeführt.

Vorzugsweise wird die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und das Trialkyl- oder Triphenylphosphin-Nebenprodukt durch Filtrieren entfernt. Das Filtrat wird, wenn notwendig, extrahiert, wobei nach Verdampfung die Verbindung der Formel II erhalten wird. Erwünschtenfalls wird die so erhaltene Verbindung der Formel II in die entsprechenden Salze, vorzugsweise in die entsprechenden Hydrochloridsalze, umgewandelt. Diese Salze werden durch Behandlung einer Lösung des Imidazols der Formel II mit einer Säure oder einer sauren Lösung, beispielsweise mit einer Lösung von Chlorwasserstoffsäure in Äther oder in Äthanol, und durch Kristallisieren des Salzes aus einem geeigneten Lösungsmittel erhalten.

Die 4-(Trisubst. Phosphonium)methylimidazol-Verbindungen der Formel I können dadurch erhalten werden, dass ein trisubstituiertes  $\beta$ -Acylvinylphosphoniumhalogenid, vorzugsweise Bromid oder Chlorid, der Formel



worin  $R^1$ ,  $R^5$  und  $X$  die oben definierte Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel



worin  $R^3$  mit Ausnahme von Wasserstoff die vorstehend definierte Bedeutung hat, in Reaktion gebracht wird, gemäss dem von Zbiral in Synthesis 11:775 (1974) sowie von Zbiral und Hugl in Phosphorus 2:29 (1972) beschriebenen Verfahren. Wenn als  $R^3$  Wasserstoff verwendet wird, können die entsprechenden 4-(Trisubst. Phosphonium)methylimidazol-Verbindungen der Formel I dadurch hergestellt werden, dass Trichloracetamidin oder Formamidinsulfinsäure mit einem Triphenyl  $\beta$ -acylvinylphosphoniumhalogenid in Reaktion ge-

bracht wird. Bei Durchführung des Verfahrens mit Formamidinsulfinsäure wird eine Base, vorzugsweise eine nicht nucleophile Base, vorteilhafterweise ein tertiäres Amin, verwendet.

Die nicht vorbekannten trisubstituierten  $\beta$ -Acylvinylphosphoniumhalogenide werden dadurch erhalten, dass ein Halovinylalkylketon, vorzugsweise Chlorvinylmethylketon, mit einem Trialkyl- oder Triphenylphosphin behandelt wird. Wenn als  $R^1$  Wasserstoff verwendet wird, werden die trisubstituierten  $\beta$ -Formylvinylphosphoniumhalogenide durch Oxydation eines  $\beta$ -Haloallylalkohols, vorzugsweise  $\beta$ -Chloroallylalkohols, und durch Behandlung des erhaltenen Produktes mit einem Trialkyl- oder Triphenylphosphin erhalten.

Gemäss dem beschriebenen Verfahren können als Zwischenprodukte zum Herstellen von pharmakologisch aktiven Verbindungen verwendbare Imidazol-Verbindungen kostengünstig hergestellt werden. Ein weiterer Vorteil des beschriebenen Verfahrens besteht darin, dass die trisubstituierten Phosphine der Formel  $P(R^5)_3$ , die während der Reaktion zur Umwandlung der Verbindung der Formel I in jene der Formel II gebildet werden, leicht aus der Reaktionsmischung entfernt und wieder in die Reaktion zurückgeführt oder sonstwie verwendet werden können.

Wenn als  $R^3$  - $SR^4$  verwendet wird, wobei  $R^4$  die oben definierte Bedeutung hat, wird die - $SR^4$ -Gruppe der Verbindung der Formel II entfernt und die so erhaltenen Produkte werden mit Cysteamin behandelt, wobei die 4-(2-Aminoäthyl)thiomethylimidazol-Verbindungen mit Wasserstoff als  $R^3$  erhalten und darauffolgend in die entsprechenden Guanidin- und Thioharnstoffprodukte umgewandelt werden.

Wenn als  $R^3$  Wasserstoff verwendet wird, werden die Verbindungen der Formel II mit Cysteamin behandelt, wobei die 4-(2-Aminoäthyl)thiomethylimidazole erhalten und in die entsprechenden Guanidin- und Thioharnstoffprodukte umgewandelt werden.

Diese aus den Verbindungen der Formel II hergestellten Thioharnstoff- und Cyanoguanidin-Produkte sind in den USA-Patentschriften Nr. 3 950 333 und 3 950 353 beschrieben.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

#### Beispiel 1

0,39 g (0,01 Mol) Natriumamid wurden in 40 ml flüssigem Ammoniak gelöst und 4,11 g (0,01 Mol) [(5-Methylimidazolyl)-4-methyl]triphenylphosphoniumbromid wurden eingegeben. Die erhaltene Suspension wurde bei  $-40^\circ\text{C}$  während einer Stunde umgerührt und dann mit Verdampfung des Ammoniaks allmählich auf Zimmertemperatur erwärmen lassen. Das Triphenylphosphin wurde aus dem Rückstand mit Benzol extrahiert und die verbleibenden Feststoffe wurden in Wasser aufgenommen und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte wurden getrocknet und eingedampft, wobei eine 70% Ausbeute von 4-Aminomethyl-5-methylimidazol erhalten wurde. (Schmelzpunkt des Dihydrochloridsalzes:  $240-242^\circ\text{C}$  unter Zers.)

Dieses Amin wurde mit einem molaren Äquivalent von Cysteamin in Essigsäure rückfluss- sowie mit Chlorwasserstoffsäure behandelt, wobei 4-(2-Aminoäthyl)thiomethyl-5-methylimidazoldihydrochlorid erhalten wurde.

#### Beispiel 2

4,83 g (0,01 Mol) [(5-Methyl-2-methylthioimidazolyl)-4-methyl]triphenylphosphoniumbromid wurden in 20 ml Piperidin bei Zimmertemperatur während 30 Minuten umgerührt, dann während einer Stunde rückflussbehandelt, abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck verdampft und an einer Silicagekolonne unter Ver-

wendung von Chloroform/Methanol als Eluant chromatographiert, wobei 5-Methyl-2-methylthio-4-piperidinomethylimidazol erhalten wurde. Nach Behandlung mit Chlorwasserstoffsäure und darauffolgender Rückflussbehandlung des resultierenden Dihydrochloridsalzes mit einem molaren Äquivalent von Cysteamin in Essigsäure wurde 4-(2-Aminoäthyl)thiomethyl-5-methyl-2-methylthioimidazoldihydrochlorid erhalten.

Gemäss dem gleichen Verfahren, jedoch unter Verwendung von Pyrrolidin statt Piperidin, wurde 5-Methyl-2-methylthio-4-pyrrolidinomethylimidazol erhalten.

Auf ähnliche Weise, jedoch unter Verwendung von Morpholin statt Piperidin, wurde 5-Methyl-2-methylthio-4-morpholinomethylimidazol erhalten. (Schmelzpunkt: 79°C unter Zers.)

Die Umwandlung dieser Pyrrolidin- und Morpholinverbindungen in die entsprechenden Dihydrochloridsalze und die Behandlung mit Cysteamin in Essigsäure ergibt 4-(2-Aminoäthyl)thiomethyl-5-methyl-2-methylthioimidazoldihydrochlorid.

#### Beispiel 3

0,5 g (0,01 Mol) Dimethylamin wurden in 35 ml Tetrahydrofuran gelöst, dann umgerührt und in einem Eisbad unter tropfenweiser Eingabe von 5 ml (0,01 Mol) 2M Butyllithium in Hexan und unter Umrühren abgekühlt. Nach Um-

rühren der Mischung in der Kälte während 15 Min. wurden 3,93 g (0,01 Mol) [(5-Methylimidazolyl)-4-methyl]triphenylphosphoniumchlorid eingegeben und die Lösung wurde auf Zimmertemperatur erwärmen lassen. Nach Umrühren während zwei Stunden bei Zimmertemperatur wurden die Lösungsmittel verdampft und der Rückstand mit 50 ml Wasser behandelt, wobei nach Filtrieren Diphenylphosphin erhalten wurde. Das wässrige Filtrat wurde mit Chloroform extrahiert, getrocknet und eingedampft, wobei 4-(N,N-Dimethylaminomethyl)-5-methylimidazol, das bei 92-94°C schmilzt, erhalten wurde. Dieses Amin wurde dann mit einem molaren Äquivalent von Cysteamin in Essigsäure rückflussbehandelt sowie mit Chlorwasserstoffsäure behandelt, wobei 4-(2-Aminoäthyl)thiomethyl-5-methylimidazoldihydrochlorid erhalten wurde.

Gemäss dem gleichen Verfahren, wobei jedoch statt Dimethylamin Methylamin verwendet wurde, wurde 4-(N-Methylaminomethyl)-5-methylimidazol erhalten. Auf die gleiche Weise jedoch unter Verwendung von Butylamin und Dibutylamin wurde 4-(N-Butylaminomethyl)-5-methylimidazol bzw. 4-(N,N-Dibutylaminomethyl)-5-methylimidazol erhalten. Nach Rückflussbehandlung dieser Zwischenprodukte mit Cysteamin gemäss dem vorstehenden Verfahren sowie nach Behandlung mit Chlorwasserstoffsäure wurde 4-(2-Aminoäthyl)thiomethyl-5-methylimidazoldihydrochlorid erhalten.