



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 233/64

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



**PATENTSCHRIFT** A5

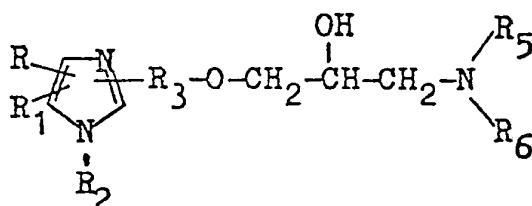
(11)

**626 069**

|                                    |                                              |                 |                                      |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------|
| (21) Gesuchsnummer:                | 321/80                                       | (73) Inhaber:   | Merck & Co., Inc., Rahway/NJ (US)    |
| (62) Teilgesuch von:               | 2453/76                                      |                 |                                      |
| (22) Anmeldungsdatum:              | 27.02.1976                                   |                 |                                      |
| (30) Priorität(en):                | 03.03.1975 US 554372<br>17.12.1975 US 641420 | (72) Erfinder:  | John James Baldwin, Lansdale/PA (US) |
| (24) Patent erteilt:               | 30.10.1981                                   |                 |                                      |
| (45) Patentschrift veröffentlicht: | 30.10.1981                                   | (74) Vertreter: | E. Blum & Co., Zürich                |

**(54) Verfahren zur Herstellung von neuen substituierten Imidazolen.**

(57) Es werden neue Imidazole der Formel

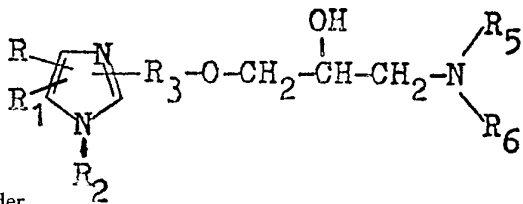


worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, hergestellt. Die Verbindungen werden erhalten, indem man ein ein 2,3-Epoxypropoxysubstituenten aufweisendes Imidazol mit einem die Reste R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> enthaltenden Amin umsetzt. Die neuen Verbindungen können in die entsprechenden Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze umgewandelt werden.

Die neuen Verbindungen können als antihypertonsche Mittel und als Mittel mit einer  $\beta$ -Rezeptoren-blokkierenden Wirkung verwendet werden.

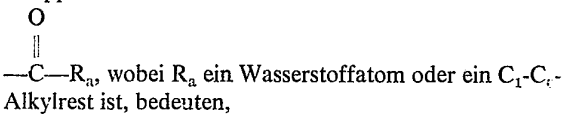
## PATENTANSPRÜCHE

## 1. Verfahren zur Herstellung von neuen Imidazolen der Formel



in der

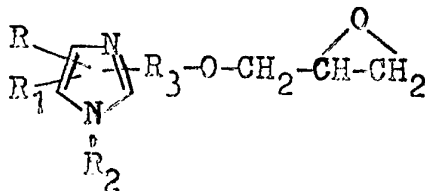
R und R<sub>1</sub> unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, einen C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylrest, einen substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylrest mit 1 bis 3 Substituenten, einen Cycloalkylrest bis zu 10 C-Atomen, einen Arylrest, einen substituierten Arylrest mit 1 bis 5 Substituenten, einen heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine Carboxylgruppe oder davon abgeleitete Gruppe oder einen Rest



R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylrest oder einen Cycloalkylrest bis zu 10 C-Atomen,

R<sub>3</sub> einen Arylrest mit 6 Ringatomen, von denen 0 bis 2 Heteroatome darstellen, einen substituierten Arylrest mit 1 bis 4 Substituenten, einen kondensierten Arylrest mit 9 oder 10 Ringatomen, von denen 0 bis 2 Heteroatome sind, oder einen substituierten kondensierten Arylrest mit 1 bis 4 Substituenten darstellt und

R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> entweder unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, einen Cycloalkylrest bis zu 10 C-Atomen oder einen substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest bedeuten oder unter Bildung eines 5- oder 6gliedrigen N-alicyclischen Ringes verknüpft sind, sowie Säureadditionssalze dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Epoxid der Formel



mit einem Amin der Formel HNR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> zur Umsetzung bringt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in entsprechende Säureadditionssalze überführt.

2. Verwendung der nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 erhaltenen Verbindungen, worin R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> nicht H sind, zur Herstellung der entsprechenden quaternären Ammoniumsalze durch Quaternisierung.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Imidazolen, die eine antihypertonische und  $\beta$ -Rezeptoren-blockierende Wirkung aufweisen.

Es existieren bereits verschiedene Antihypertonika für die Human- und Veterinärmedizin. So besitzen bestimmte Trifluormethylimidazole bekanntlich eine beträchtliche antihypertonische Wirkung. Diese Imidazole sind in der US-PS 3 786 061 beschrieben.

Ferner ist eine Klasse von  $\beta$ -Rezeptoren-Blockern bekannt welche auf die Herz-, Gefäss- und Lungenfunktion einwirken und sich als milde Antihypertonika eignen. Diese

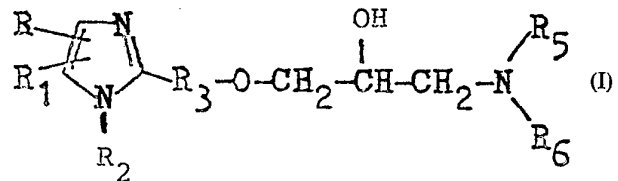
Arzneistoffe besitzen speziell die Fähigkeit, die Herzfrequenz zu senken, der Vasodepression entgegenzuwirken und die Bronchodilatation zu unterdrücken.  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker ( $\beta$ -adrenerge Blocker), ihre chemische Struktur und Wirkung sind in «Clinical Pharmacology and Therapeutics» 10 (1969), Seiten 292 bis 306 beschrieben. Verschiedene  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker sind ferner in den US-PSen 3 048 387, 3 337 628, 3 655 663, 3 794 650, 3 832 470, 3 836 666, 3 850 945, 3 850 946, 3 850 947 und 3 852 291 sowie in der GB-PS 1 194 548 beschrieben.

Wenn ein Antihypertonikum seine Wirkung hauptsächlich über eine Gefässerweiterung entfaltet, kann es unerwünschte Nebeneffekte, wie eine beträchtlich erhöhte Herzfrequenz (Tachykardie), verursachen.

Nunmehr wurde ein Verfahren zur Herstellung neuer Imidazole gefunden, deren Kennzeichen ein aminosubstituierter Propoxyarylsubstituent ist. Diese Imidazole weisen eine unerwartete antihypertonische und  $\beta$ -Rezeptoren-blockierende Wirkung auf.

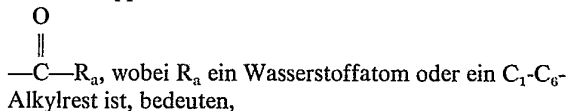
Die Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung neuer Imidazole mit einem aminosubstituierten Propoxyarylsubstituenten sowie Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

Die neuen Verbindungen weisen die folgende Formel auf



in der

R und R<sub>1</sub> unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, einen C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylrest, einen substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylrest mit 1 bis 3 Substituenten, einen Cycloalkylrest bis zu 10 C-Atomen, einen Arylrest, einen substituierten Arylrest mit 1 bis 5 Substituenten, einen heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine Carboxylgruppe oder davon abgeleitete Gruppe oder einen Rest

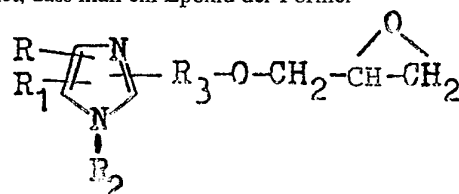


R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylrest oder einen Cycloalkylrest bis zu 10 C-Atomen,

R<sub>3</sub> einen Arylrest mit 6 Ringatomen, von denen 0 bis 2 Heteroatome darstellen, einen substituierten Arylrest mit 1 bis 4 Substituenten, einen kondensierten Arylrest mit 9 oder 10 Ringatomen, von denen 0 bis 2 Heteroatome sind, oder einen substituierten kondensierten Arylrest mit 1 bis 4 Substituenten darstellt und

R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> entweder unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, einen Cycloalkylrest bis zu 10 C-Atomen oder einen substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest bedeuten oder unter Bildung eines 5- oder 6gliedrigen N-alicyclischen Ringes verknüpft sind.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man ein Epoxid der Formel

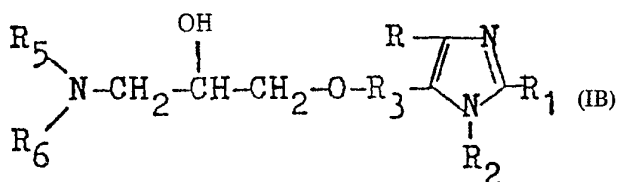
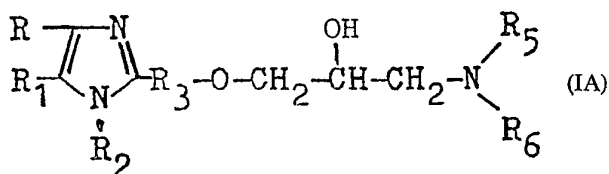


mit einem Amin der Formel



zur Umsetzung bringt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in entsprechende Säureadditionssalze überführt.

Bevorzugt werden die Verbindungen der Formeln IA und IB



Die Alkylreste R und R<sub>1</sub> sind unsubstituierte, substituierte Alkyl- oder Cycloalkylreste, wobei die Alkylreste linear oder verzweigt sein können. Die Alkylreste weisen bis zu 10 C-Atome auf und besitzen vorzugsweise bis zu 8 Kohlenstoffatome, insbesondere 1 bis 6 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele für als Reste R und R<sub>1</sub> geeignete unsubstituierte Alkylreste sind die Methyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl-, Cyclopentyl-, 2-Methyl-n-butyl-, Decyl- und 2-Äthyl-n-hexylgruppe. Als Reste R und R<sub>1</sub> substituierte Alkylreste besitzen 1 bis 3 Substituenten, wie Halogenatome, Hydroxyl- oder Phenylgruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyreste, Halogenalkylreste, wie Trichlormethylgruppen, oder Bromhexyl-, 2-Methoxyäthyl-, Hydroxypropyl-, Dijodäthyl-, Trifluormethyl-, Benzyl- oder Chlordecylgruppen.

Als Reste R und R<sub>1</sub> eignen sich ferner Arylreste mit bis zu 10 Ringkohlenstoffatomen. Diese Arylreste umfassen vorzugsweise monocyclische und kondensierte Arylreste; sie sind unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 5 Substituenten. Beispiele für diese Substituenten sind Alkylreste (vorzugsweise C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylreste), Alkoxyreste (vorzugsweise C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyreste), Cyanogruppen, Halogenatome, Nitro-, Amino-, Carboxyl-, Hydroxyl-, Carbonyl-, Mercapto-, Sulfamoyl- und Phenylgruppen sowie Thioalkylreste. Spezielle Beispiele für als Reste R und R<sub>1</sub> geeignete Arylreste sind die Phenyl-, Chlorphenyl-, Dibromphenyl-, Fluorphenyl-, Toluyl-, Xylyl-, Hexylphenyl-, Dodecylphenyl-, tert.-Butylphenyl-, Methoxyphenyl-, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>-O-Phenyl-, HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, Carboxyphenyl-, H—C(=O)—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, Sulfamoylphenyl-, N,N-Dime-



thylsulfamoylphenyl-, Naphthyl-, Indanyl-, Chlornaphthyl-, Trichlorphenyl-, HO-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, Pentafluorphenyl-, Tetralin-, Cyanphenyl-, Chlorhydroxyphenyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-S-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

und -SH-Gruppe.

Die als Reste R und R<sub>1</sub> geeigneten heterocyclischen Reste weisen 5 oder 6 Ringatome auf, von denen insbesondere 1 bis 3, vorzugsweise 1 oder 2, Heteroatome darstellen; geeignet ist ferner die Chinolylgruppe. Die heterocyclischen Reste können substituiert oder unsubstituiert sein. Bei den Heteroatomen handelt es sich um Sauerstoff-, Schwefel- und Stick-

stoffatome. Spezielle Beispiele für als Reste R und R<sub>1</sub> geeignete heterocyclische Reste sind die Pyridyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyridazinylgruppe, substituierte Pyridylgruppen, wie die Dimethylpyridyl-, Methylpyridyl-, Chlorpyridyl-, Dichlorpyridyl-, Diäthylpyridyl-, Trimethylpyridyl-, Methyläthylpyridyl-, Äthylpyridyl- oder Brompyridylgruppe, analog substituierte Pyrazinyl-, Pyrimidinyl- und Pyridazinylgruppen, sowie die Pyridyl-N-oxid-, Methylpyridyl-N-oxid-, Furyl- und Thienylgruppe.

Weitere Reste R und R<sub>1</sub> sind die Cyanogruppe, Carboxylgruppe und davon abgeleitete Reste, wie —C(=O)—O—C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>—



Alkylreste, —C(=O)—NH<sub>2</sub> oder N-Mono-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl- oder N,N-Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylcarbamoylreste, ferner Halogenatome, vorzugsweise Br, Cl und F, sowie —C(=O)—R<sub>a</sub>, wobei R<sub>a</sub> ein



Wasserstoffatom oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest bedeutet u. dgl. Vorzugsweise ist mindestens einer der Reste R und R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom.

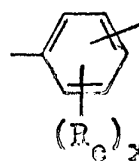
Die als Reste R<sub>2</sub> geeigneten Alkylreste besitzen bis zu 10 Kohlenstoffatome und sind unsubstituiert oder monohydroxysubstituiert. Sie umfassen sowohl verzweigt- als auch geradkettige Alkylreste. Die bevorzugten Alkylreste R<sub>2</sub> weisen 1 bis 6 Kohlenstoffatome, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatome, auf. Spezielle Beispiele für geeignete, gegebenenfalls substituierte Alkylreste R<sub>2</sub> sind die Methyl-, Äthyl-, Decyl-, tert.-Butyl-, Isopropyl-, 2,2,4-Trimethyl-n-butyl-, 2-Hydroxyäthyl-, 3-Hydroxypropyl- und 2-Hydroxybutylgruppe. Die als Reste R<sub>2</sub> geeigneten Alkenylreste besitzen 3 bis 6 Kohlenstoffatome; spezielle Beispiele dafür sind die Allylgruppe und —CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH=CH<sub>2</sub>.

Bevorzugt werden jene Verbindungen, bei denen R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom darstellt.

R<sub>3</sub> stellt einen Arylrest dar. Die Arylreste umfassen monocyclische (mit 6 Ringatomen) und kondensierte (mit 9 oder 10 Ringatomen) Reste, welche bis zu 2 Ringstickstoffatome aufweisen und substituiert oder unsubstituiert sein können. Die heterocyclischen Reste R<sub>3</sub> können 1 oder 2 Stickstoffatome aufweisen. Beispiele für geeignete heterocyclische Reste sind die 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl- und 4-Pyridylgruppe, Halogenpyridylgruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylpyridylgruppen, die Pyridyl-N-oxid-, Cyanpyridyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- und Chinolylgruppe. Als heterocyclische Reste R<sub>3</sub> bevorzugt werden die Pyridylgruppe, substituierte Pyridylgruppen, wie die Chlorpyridyl-, Methyläthylpyridyl-, Methylpyridyl-, 2-Chlor-4-methylpyridyl-, Brompyridyl-, 2,4,6-Trimethylpyridyl- oder Dimethylpyridylgruppe, sowie die N-Oxidgruppen, wie die Pyridyl-N-oxid- oder Methylpyridyl-N-oxidgruppe.

Beispiele für als Reste R<sub>3</sub> geeignete carbocyclische Arylreste sind die gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe und kondensierte Reste, wie die Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl- oder Indanylgruppe.

Bevorzugte carbocyclische Arylreste R<sub>3</sub> sind jene mit der Formel II

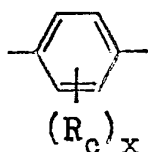


(II)

in der x 0, 1, 2, 3 oder 4 ist und die Reste R<sub>c</sub> jeweils einen linearen oder verzweigten Alkylrest (vorzugsweise einen C<sub>1</sub>-

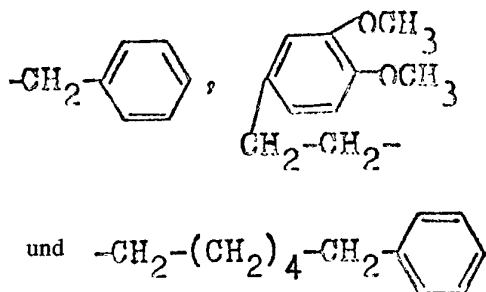
-C<sub>4</sub>-Alkylrest), einen C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylrest, ein Halogenatom, einen Alkoxyrest, vorzugsweise einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest, eine Hydroxyl-, Nitro-, Cyan- oder Carbamoylgruppe oder einen N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder N,N-Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbamoylrest bedeuten kann. Bevorzugte carbocyclische Arylreste der allgemeinen Formel II sind z.B. die Phenyl-, Tetrahydronaphthyl-, Fluorphenyl-, Dibromphenyl-, Trichlorphenyl-, Jodphenyl-, Hydroxyphenyl-, Toluyl-, Kresyl-, Nitrophenyl-, Carboxyphenyl-, Methoxyphenyl-, Cyclohexylphenyl-, Aminophenyl-, Dimethylchlorphenyl-, Butoxyphenyl-, Dichlorphenyl-, Cyanphenyl-, Nitrophenyl-, Tetramethylphenyl-, Dimethylphenyl-, Carbamoylphenyl- und N,N-Dimethylcarbamoylphenylgruppe.

Als Reste R<sub>3</sub> besonders bevorzugt werden die carbocyclischen Reste der allgemeinen Formel IIA

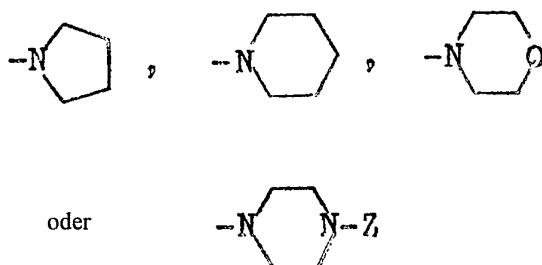


Speziell als Reste R<sub>3</sub> bevorzugt werden jene carbocyclischen Reste der allgemeinen Formel IIA, bei denen x 0, 1, 2 oder 3 ist. Von diesen werden wiederum jene noch mehr bevorzugt, bei denen x 0, 1 oder 2 ist, insbesondere die p-Phenylengruppe.

Die Reste R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> stellen Wasserstoffatome oder Alkylreste dar. Die Alkylreste weisen 1 bis 6 C-Atome auf und können linear, verzweigt sowie substituiert oder unsubstituiert sein. Spezielle Beispiele für geeignete Alkylreste sowie auch Cycloalkylreste sind die Methyl-, n-Hexyl-, Isopropyl-, 2,2,4-Trimethyl-n-butyl-, Cyclopropyl-, Cyclohexyl-, Chlorbutyl- und tert.-Butylgruppe sowie die Gruppen



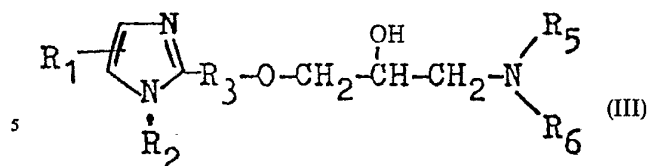
Die Reste R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> können auch unter Bildung eines 5- oder 6gliedrigen N-alicyclischen Rings, wie eines Rings der Formeln



(wobei Z ein Wasserstoffatom oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylrest ist), verknüpft sein.

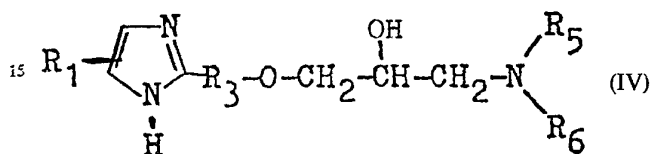
Es ist bevorzugt, dass einer der Reste R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom darstellt, während der andere dieser Reste ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, vorzugsweise ein verzweigter C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, ist.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen die allgemeine Formel III (R=H)



Eine weitere Klasse von bevorzugten Verbindungen sind jene, bei denen sowohl R als auch R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom darstellen.

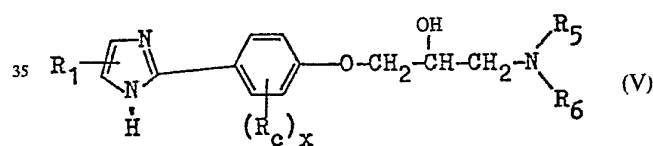
Diese Verbindungen besitzen die allgemeine Formel IV



Wenn R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom darstellt, sind die 4- und 5-Stellung im Imidazol einander im wesentlichen gleichwertig.

Besonders bevorzugt werden jene Verbindungen der allgemeinen Formel IV, bei denen R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, einen Trihalogenalkylrest (vorzugsweise -CF<sub>3</sub>) oder eine Cyano-, Methyl-, Phenyl- oder substituierte Phenylgruppe mit 1 bis 5 Substituenten (vorzugsweise Halogenatomen, wie Cl, Br oder F) oder einen heterocyclischen Rest, wie eine Thienyl-, Furyl-, Methylpvidyl-, Pyridyl- oder Pyridyl-N-oxidgruppe, darstellt.

Weitere besonders bevorzugte Verbindungen sind jene mit der allgemeinen Formel V



in der R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Phenyl-, Pentafluorphenyl-, p-Chlorphenyl-, p-Fluorphenyl-, p-Methoxyphenyl-, 2-Thienyl-, Trifluormethyl- oder Pyridylgruppe bedeutet, x 0, 1, 2 oder 3 ist und die Reste R<sub>5</sub> jeweils ein Halogenatom (vorzugsweise ein Chloratom), eine Cyano- oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylrest (vorzugsweise eine Methylgruppe), bedeuten.

Bei besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel V ist lediglich einer der Reste R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, vorzugsweise ein cyclischer oder verzweigter C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, wie eine tert.-Butyl-, Cyclopropyl-, 1-Methyl-3-phenylpropyl- oder 1-Methyl-2-phenyläthylgruppe.

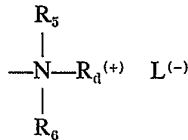
Besonders bevorzugt werden ferner jene Verbindungen der allgemeinen Formel V, bei denen R<sub>1</sub> eine Trifluormethylgruppe, einer der Reste R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom und der andere dieser Reste einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, vorzugsweise einen cyclischen Rest oder einen verzweigten C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, speziell eine tert.-Butylgruppe, bedeuten.

Die neuen Verbindungen umfassen alle optisch isomeren Formen. Anders ausgedrückt, die erfindungsgemässen Verbindungen schliessen die optischen Isomeren enthaltende Mischungen, wie racemische Gemische, sowie die einzelnen optischen Isomeren ein.

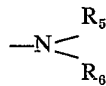
Zu den erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen gehören auch die nicht-toxischen, pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze der vorgenannten Imidazole. Die Säureadditionssalze werden gewöhnlich dadurch hergestellt, dass man das Imidazol mit der entsprechenden Menge einer geeigneten organischen oder anorganischen Säure umsetzt. Beispiele für geeignete orga-

nische Säuren sind Carbonsäuren, wie Malein-, Wein-, Essig-, Embon- bzw. Pamo-, Oxal-, Propion-, Salicyl-, Bernstein-, Citronen-, Äpfel- oder Isethionsäure, für geeignete anorganische Säuren Halogenwasserstoffsäuren, wie HCl, HBr oder HI, Schwefelsäure und Phosphorsäure.

Das Kennzeichen der quaternären Salze ist die nachstehende Gruppierung



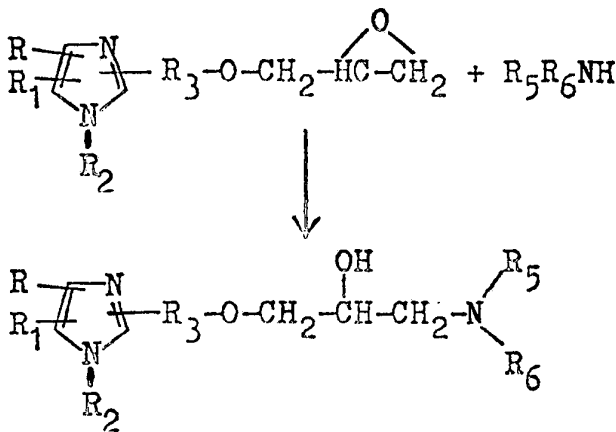
in der  $R_5$  und  $R_6$  jeweils einen  $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest bedeuten,  $R_4$  einen  $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest darstellt und  $L$  das Anion einer nicht-toxischen Säure, vorzugsweise ein Halogenion (z.B. ein Jodion), ist. Diese Salze können nach einer beliebigen geeigneten Methode hergestellt werden, beispielsweise durch Umsetzung eines beliebigen erfindungsgemäss erhaltenen, die tertiäre Amingruppe



aufweisenden Imidazols mit einem Alkylhalogenid (vorzugsweise dem Jodid, wie Äthyl- oder Methyljodid) in einem geeigneten Lösungsmittel (wie Methanol, Äthanol oder Dimethylformamid). Die Umsetzung wird im allgemeinen bei Raumtemperatur vorgenommen. Man kann das quaternäre Salz direkt durch Abtrennung des Lösungsmittels erhalten.

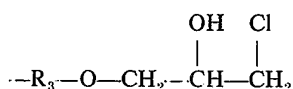
Die Synthese der neuen Verbindungen kann nach einer beliebigen zweckmässigen Methode erfolgen.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist nachfolgend schematisch dargestellt:

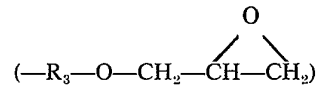


Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in Lösung, wobei überschüssiges Amin als Lösungsmittel dient. Man kann jedoch auch andere Lösungsmittel, wie Triäthylamin, Pyridin oder Tetrahydrofuran, verwenden. Man arbeitet zweckmässig bei der Rückflusstemperatur. Die Reaktionstemperatur kann jedoch im Bereich von Raumtemperatur bis zu Temperaturen oberhalb des Rückflusses liegen. Man kann die Umsetzung bei Atmosphärendruck durchführen, nach Bedarf jedoch auch Überdruck anwenden.

Der Epoxysubstituent des Ausgangsproduktes kann aus einer Verbindung, die den Substituenten



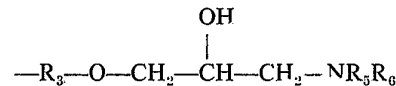
aufweist, hergestellt werden. Man arbeitet gewöhnlich mit einer geeigneten starken Base (wie KOH, Kaliumbutylat oder NaOH) in einem Lösungsmittel (wie Methanol) zur Umsetzung, um den Substituenten in den Epoxysubstituenten



umzuwandeln. Das Epoxyderivat wird hierauf in der vorstehend beschriebenen Weise in das gewünschte Amin-Endprodukt übergeführt.

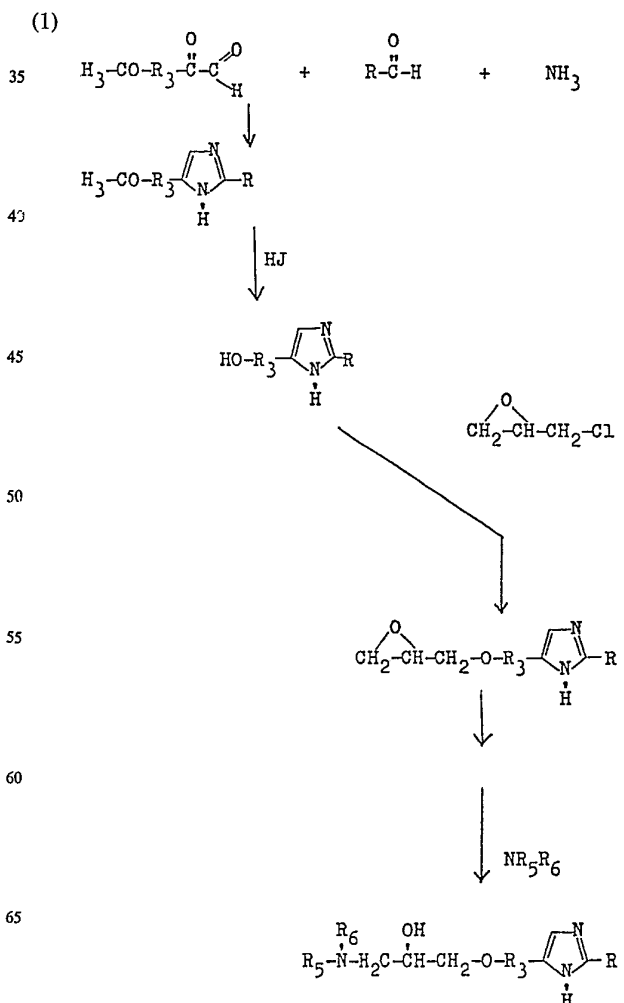
Die erfindungsgemäss erhaltenen Imidazole umfassen alle optisch isomeren Formen, d.h. Mischungen der Isomeren (z.B. Racemate) sowie die einzelnen optischen Isomeren. Letztere werden üblicherweise gemäss der optischen Drehung, welche sie verursachen, durch (−) und (+), (L) und (D) oder eine Kombination dieser Zeichen und Buchstaben gekennzeichnet. Man kann die optischen Isomeren auch nach ihrer absoluten räumlichen Konfiguration mit den Symbolen (S) (für «sinister») und (R) (für «rectus») bezeichnen.

Die Verbindungen der Formel I, bei denen sich der Substituent



in der 4-Stellung des Imidazolrings befindet, können nach der durch das folgende Reaktionsschema veranschaulichten

Methode hergestellt werden, in welchem auch die Herstellung der Ausgangsprodukte angegeben ist:



Wie das Reaktionsschema zeigt, kann ein Alkoxyarylacetal mit einem Aldehyd in Gegenwart von Ammoniak umgesetzt werden. Das Ammoniak kann in flüssiger Form eingesetzt werden; in diesem Falle liegt die Reaktionstemperatur im Bereich von etwa  $-33$  bis etwa  $70^{\circ}\text{C}$ , wobei die Umsetzung unter Druck durchgeführt wird, wenn die Temperatur dies erfordert. Das Ammoniak kann jedoch auch als wässrige Lösung (d.h. Ammoniumhydroxid) eingesetzt werden; in diesem Falle liegt die Reaktionstemperatur im Bereich von etwa dem Gefrierpunkt des Reaktionsgemisches bis etwa  $100^{\circ}\text{C}$ . Bei Verwendung von wässrigem Ammoniak arbeitet man zweckmässig bei Raumtemperatur. Nötigenfalls kann man auch andere, mit Wasser mischbare Lösungsmittel, wie niedere Alkanole (z.B. Methanol) oder Dimethylformamid, verwenden. Die Ätherspaltung in Stufe (2) kann mit Hilfe beliebiger geeigneter Methoden und Reagentien, wie von wässriger Jodwasserstoff- oder Bromwasserstoffsäure oder  $\text{AlCl}_3$  in einem Kohlenwasserstofflösungsmittel (z.B. Hexan oder Benzol), vorgenommen werden.

Die erfahrungsgemäss erhaltenen Verbindungen wirken (1) als Antihypertonika, d.h. sie entfalten bei hypertensischen Warmblütern eine sofortige blutdrucksenkende Wirkung, sowie (2) als  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker. Viele dieser Imidazole stellen ferner wirksame Vasodilatoren dar.

Die antihypertensive Wirkung wird z.B. dadurch bestimmt, dass man die neuen Verbindungen spontan hypertensischen Ratten (SH-Ratten) oral oder intraperitoneal verabfolgt und die Auswirkung auf den Blutdruck misst. Es wurde gefunden, dass typische Imidazole, welche im allgemeinen in Form der Salze (z.B. der Hydrochloride) verabfolgt wurden, den Blutdruck der SH-Ratten herabsetzen.

Die  $\beta$ -Rezeptoren-Blockwirkung ( $\beta$ -Hemmung) der neuen Verbindungen wird z.B. dadurch bestimmt, dass man die Fähigkeit typischer Verbindungen zur Blockierung der durch Isoproterenol verursachten Tachykardie, Vasodepression und Bronchodilatation an Warmblütern misst. Für diesen Test werden die Imidazole (im allgemeinen in Form von Säureadditionssalzen) intravenös verabreicht. Es zeigte sich, dass typische Imidazole ausser der vorgenannten, sofort einsetzenden antihypertonischen Wirkung die Fähigkeit zur  $\beta$ -Hemmung besitzen.

Nachstehend sind typische Verbindungen angeführt, welche aufgrund von Tests als Antihypertonika und  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker wirken. Sofern es nicht anders angegeben ist, handelt es sich bei diesen Verbindungen um Racemate.

| Nr. | Verbindung |
|-----|------------|
| 1   |            |
| 2   |            |
| 3   |            |
| 4   |            |

6

| Nr.   | Verbindung                                                                              |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 5   |                                                                                         |
| 10 6  |                                                                                         |
|       | (S)-Isomeres                                                                            |
| 15 7  |                                                                                         |
| 20 8  |                                                                                         |
| 25 9  |                                                                                         |
| 30 10 |                                                                                         |
| 35 11 |                                                                                         |
| 40 12 |                                                                                         |
| 45 13 |                                                                                         |
| 50 14 |                                                                                         |
| 55 15 |                                                                                         |
| 60 16 |                                                                                         |
| 65 17 |                                                                                         |
| 18    | 2-[4-(3-tert.-Butyl-2-hydroxypropoxy)-phenyl]-4-(3-pyridyl)-imidazol                    |
| 19    | 1-Methyl-2-[4-(3-tert.-butyl-2-hydroxypropoxy)-phenyl]-4-(und 5)-trifluormethylimidazol |

Beim Test der  $\beta$ -blockierenden Wirkung der neuen Verbindungen wurde festgestellt, dass viele dieser Verbindungen eine bestimmte Kardioselektivität aufweisen. Dies bedeutet, dass die betreffenden Verbindungen eine stärkere Wirkung zur Herabsetzung der durch Isoproterenol stimulierten Herzfrequenz als zur Blockierung der Isoproterenoleffekte auf die Bronchien besitzen. Anders ausgedrückt, zur Blockierung der durch Isoproterenol stimulierten Erhöhung der Herzfrequenz ist eine geringere Menge der betreffenden Verbindungen erforderlich als zur Blockierung der Isoproterenolbedingten Entspannung der Bronchien. Der Kardioselektivitätsfaktor kann als das Verhältnis von  $ED_{50}$  für den Lungeneffekt ( $\beta_2$ ) :  $ED_{50}$  für den Herzeffekt ( $\beta_1$ ) ausgedrückt werden. Wenn das Verhältnis  $\beta_2$  :  $\beta_1$  mehr als 1 : 1 beträgt, ist die betreffende Verbindung als kardioselektiv wirkend anzusehen. Die vorgenannten getesteten Verbindungen mit den Nummern 1 bis 11 sind Beispiele für Verbindungen mit Verhältnissen  $\beta_2$  :  $\beta_1$  von mehr als 1 : 1.

Die Fähigkeit der neuen Verbindungen zur Senkung des Blutdrucks bei SH-Ratten lässt erwarten, dass sich die Verbindungen und ihre Salze für die Behandlung von essentialem Bluthochdruck in der Humanmedizin eignen.

Die  $\beta$ -Rezeptoren-Hemmwirkung der neuen Verbindungen lässt darauf schliessen, dass die Verbindungen auch in der Humanmedizin zur Behandlung von z.B. Angina pectoris oder bestimmten Arrhythmien geeignet sind, welche bekanntlich auf eine Therapie mit  $\beta$ -Rezeptoren-Blockern ansprechen. Die kardioselektive Natur einiger erfindungsgemässer Verbindungen bietet ferner den Vorteil, die Hemmung ausschliesslich auf  $\beta_1$ -Rezeptoren (d.h. die die Herzfrequenz regelnden Rezeptoren) zu beschränken.

Bei der Anwendung als Antihypertonika und/oder  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker können die neuen Verbindungen oral oder parenteral (d.h. intravenös, intraperitoneal u.a.) und in einer beliebigen geeigneten Form verabfolgt werden. Man kann die Verbindungen zu

- a) für die orale Verabreichung geeigneten Präparaten, z.B. Tabletten, zusammen mit anderen herkömmlichen Hilfsstoffen, wie Talk, pflanzlichen Ölen, Polyolen, Benzylalkoholsorten, Gummen bzw. Polysacchariden, Gelatine, Stärkearten und anderen Trägern, gelöst oder dispergiert bzw. emulgiert in einem geeigneten flüssigen Medium oder in einem geeigneten Verkapselungsmaterial verkapselt,
- b) für die parenterale Verabreichung geeigneten Präparaten, z.B. gelöst oder dispergiert in einem geeigneten flüssigen Medium oder emulgiert, oder
- c) als Aerosol formulieren. Das Verhältnis der aktiven Verbindung zu den Hilfsstoffen (d.h. Trägern, Verdünnungsmitteln u.a.) ist unterschiedlich und wird durch die Verabreichungsform bestimmt. Unabhängig von der verwendeten Verabreichungsform soll die verabfolgte Menge der erfindungsgemässen Verbindung dazu ausreichen
- a) den Blutdruck des an Hypertonie leidenden Patienten zu senken und/oder
- b) das angestrebte Ausmass an  $\beta$ -Hemmung beim Patienten zu bewirken.

Im allgemeinen verwendet man Dosen dieser Verbindungen von etwa 0,01 bis etwa 50 mg/kg Körpergewicht/Tag, vorzugsweise von etwa 0,1 bis etwa 10 mg/kg Körpergewicht/Tag. Abhängig von der erforderlichen Gesamttagesdosis und der Einheitsdosis verwendet man Einzel- oder Mehrfachdosen.

Die nachstehenden Beispiele erläutern die Herstellung typischer neuer Imidazole. Sämtliche Teil- und Prozentangaben beziehen sich auf das Gewicht, sofern es nicht anders angegeben ist.

### Beispiel 1

#### A. Herstellung von 3-(3-Chlor-2-hydroxypropoxy)-benzaldehyd

Ein Gemisch von 24,4 g m-Hydroxybenzaldehyd, 55,2 g Epichlorhydrin und 0,4 ml Pyridin wird 5 Std. auf 100°C erhitzt und anschliessend am Dampfbad bei einem Druck von 20 mm Hg eingedampft. Man nimmt den öltartigen Rückstand in 200 ml Chloroform auf, fügt 50 ml konzentrierte Salzsäure hinzu und rührt das Gemisch 30 Min. bei Raumtemperatur. Dann trennt man die Chloroformschicht ab, wäscht sie mit Wasser und dampft das Chloroform am Dampfbad bei einem Druck von 20 mm Hg ab. Durch Destillation des öltartigen Rückstands erhält man 28,9 g 3-(3-Chlor-2-hydroxypropoxy)-benzaldehyd in Form eines gelbbraunen Öls. Kp. 166°C/0,25 mm Hg.

#### B. Herstellung von 2-[3-(3-Chlor-2-hydroxypropoxy)-phenyl]-4-trifluormethylimidazol

Man versetzt eine Lösung von 11,6 g Natriumacetat-trihydrat in 40 ml Wasser mit 11,6 g Trifluordibromaceton und erhitzt die erhaltene Lösung 30 Min. auf 100°C. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur giesst man die Lösung in einem Schuss in eine Lösung von 9,45 g 3-(3-Chlor-2-hydroxypropoxy)-benzaldehyd in 100 ml Methanol und 50 ml wässrigem Ammoniak ein. Die erhaltene trübe Lösung wird 5 Std. bei Raumtemperatur stengelassen. Anschliessend dampft man das Methanol bei einem Druck von 20 mm Hg am Dampfbad ab. Es scheidet sich ein Öl ab, welches anschliessend kristallisiert. Man dekantiert den Überstand, reibt den Rückstand mit Benzol an und filtriert. Dabei erhält man 6,97 g eines Feststoffs, den man aus Toluol umkristallisiert und anschliessend in warmem Wasser suspendiert. Zur Lösung fügt man Acetonitril hinzu. Nach dem Abkühlen erhält man 2-[3-(3-Chlor-2-hydroxypropoxy)-phenyl]-4-trifluormethylimidazol in Form eines weissen Feststoffs vom Fp. 181 bis 183°C.

#### C. Herstellung von 2-[3-(2,3-Epoxypropoxy)-phenyl]-4-trifluormethylimidazol

Man versetzt eine Lösung von 3,8 g 2-[3-(3-Chlor-2-hydroxypropoxy)-phenyl]-4-trifluormethylimidazol in 150 ml Methanol mit 3 g gepulvertem Kaliumhydroxid und rührt das Gemisch 4 Std. bei Raumtemperatur. Anschliessend fügt man 2,75 ml Eisessig hinzu, dampft das Gemisch bei einem Druck von 20 mm Hg am Dampfbad ein, verrührt den Rückstand mit Wasser, filtriert ihn ab und kristallisiert ihn aus Xylol um. Dabei erhält man 2,5 g 2-[3-(2,3-Epoxypropoxy)-phenyl]-4-trifluormethylimidazol vom Fp. 145 bis 146,5°C.

#### D. Herstellung von 2-[3-(3-Isopropylamino-2-hydroxypropoxy)-phenyl]-4-trifluormethylimidazol

Eine Lösung von 0,9 g 2-[3-(2,3-Epoxypropoxy)-phenyl]-4-trifluormethylimidazol in 10 ml Isopropylamin wird 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Anschliessend destilliert man das überschüssige Isopropylamin am Dampfbad bei Atmosphärendruck ab. Der Rückstand wird mit 5 ml Nitromethan angerieben und der erhaltene Feststoff abfiltriert. Nach Umkristallisation aus Nitromethan erhält man 0,65 g 2-[3-(3-Isopropylamino-2-hydroxypropoxy)-phenyl]-4-trifluormethylimidazol vom Fp. 162,5 bis 163,5°C.

### Beispiel 2

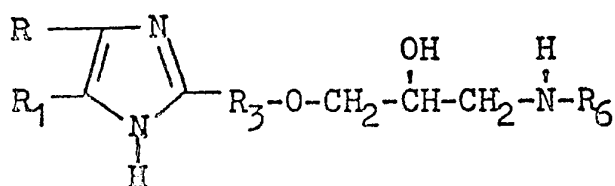
#### Herstellung von 2-[4-(3-Isopropylamino-2-hydroxypropoxy)-phenyl]-4-trifluormethylimidazol

Eine Lösung von 1 g 2-[4-(2,3-Epoxypropoxy)-phenyl]-4-trifluormethylimidazol in 10 ml Isopropylamin wird 7 Std.

unter Rückfluss gekocht und anschliessend 16 Std. bei Raumtemperatur stengelassen. Danach destilliert man das überschüssige Isopropylamin bei Atmosphärendruck ab und reibt den Rückstand mit Nitromethan an. Dabei bildet sich ein Feststoff, den man abfiltriert und aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 0,6 g 2-[4-(3-Isopropylamino-2-hydroxypropoxy)-phenyl]-4-trifluormethylimidazol vom Fp. 173 bis 173,5°C.

In Tabelle I sind weitere Imidazole der Formel I angeführt, welche im wesentlichen nach den in den Beispielen 1 und 2 beschriebenen Methoden hergestellt werden. Man verwendet analoge Reaktionskomponenten, um die betreffenden Imidazole zu erhalten.

TABELLE I

*Hergestellte Imidazole der Formel*

| Beispiel<br>Nr. | Methode<br>von Beispiel<br>Nr. | Substituenten der Imidazole |                  |                |                | Fp., °C       |
|-----------------|--------------------------------|-----------------------------|------------------|----------------|----------------|---------------|
|                 |                                | R                           | R <sub>1</sub>   | R <sub>3</sub> | R <sub>6</sub> |               |
| 3               | 1                              | H                           | -CF <sub>3</sub> |                | tert.-Butyl    | 207 bis 210   |
| 4               | 2                              | H                           | -CF <sub>3</sub> |                | tert.-Butyl    | 139 bis 141   |
| 5               | 2                              | H                           | -CF <sub>3</sub> |                |                | 159 bis 170   |
| 6               | 2                              | H                           | -CF <sub>3</sub> |                | n-Propyl       | 153 bis 155   |
| 7               | 2                              | H                           | -CF <sub>3</sub> |                |                | 120 bis 133   |
| 8               | 2                              | H                           | -CF <sub>3</sub> |                | Cyclopropyl    | 163,5 bis 165 |

Die nachstehenden Beispiele erläutern die Herstellung anderer neuer Imidazole. Sämtliche Teil- und Prozentangaben beziehen sich auf das Gewicht, sofern es nicht anders angegeben ist.

#### Beispiel 9

##### A. Herstellung von 2-[4-(3-Chlor-2-hydroxypropoxy)-phenyl]-4-trifluormethylimidazol

Man versetzt eine Lösung von 5,8 g Natriumacetat-tri-hydrat in 20 ml Wasser mit 5,8 g Trifluordibromaceton und erhitzt das erhaltene Gemisch 30 Min. am Dampfbad. Nach dem Abkühlen wird die Lösung in eine Lösung von 4,2 g p-(3-Chlor-2-hydroxypropoxy)-benzaldehyd in 100 ml Methanol und 25 ml konzentriertem wässrigem Ammoniak eingetragen. Man lässt den Ansatz 4,5 Std. bei Raumtemperatur stehen und destilliert das Methanol anschließend am Dampfbad bei 20 mm Hg ab. Dabei scheidet sich ein Feststoff ab, der abfiltriert wird. Nach Umkristallisation aus Nitromethan erhält man 1,65 g 2-[4-(3-Chlor-2-hydroxypropoxy)-phenyl]-4-trifluormethylimidazol vom Fp. 181 bis 183°C.

##### B. Herstellung von 2-[4-(2,3-Epoxypropoxy)-phenyl]-4-trifluormethylimidazol

Man versetzt eine Lösung von 1,92 g 2-[p-(3-Chlor-2-hydroxypropoxy)-phenyl]-4-trifluormethylimidazol in 100 ml Methanol mit 1,5 g zerkleinertem Kaliumhydroxid, rührt das Gemisch 3 Std. bei Raumtemperatur, neutralisiert es mit Essigsäure und dampft es bei einem Druck von 20 mm Hg am Dampfbad ein. Der Rückstand wird mit 25 ml Wasser angerieben. Dann filtriert man und kristallisiert das Produkt um, indem man es in Benzol löst und bis zum Trübwerden der

Lösung Hexan zusetzt. Man erhält 1,2 g 2-[4-(2,3-Epoxypropoxy)-phenyl]-4-trifluormethylimidazol vom Fp. 152 bis 153,5°C.

##### 5 C. Herstellung von 2-[4-(3-tert.-Butylamino-2-hydroxypropoxy)-phenyl]-4-trifluormethylimidazol

Eine Lösung von 2,5 g 2-[4-(2,3-Epoxypropoxy)-phenyl]-trifluormethylimidazol in 20 ml tert.-Butylamin wird 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Anschließend destilliert man das überschüssige tert.-Butylamin bei Atmosphärendruck am Dampfbad ab. Der Rückstand wird mit 5 ml Nitromethan angerieben und der erhaltene Feststoff abfiltriert. Nach Umkristallisation aus Acetonitril erhält man 1,2 g 2-[4-(3-tert.-Butylamino-2-hydroxypropoxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-  
15 imidazol vom Fp. 185,5 bis 186,5°C.

#### Beispiel 10

##### 20 2-[4-(3-Dimethylamino-2-hydroxypropoxy)-phenyl]-4-trifluormethylimidazol

Eine Lösung von 2-[4-(2,3-Epoxypropoxy)-phenyl]-4-trifluormethylimidazol in 15 ml Triäthylamin wird mit 1,1 Äquivalenten Dimethylamin versetzt. Man kocht die erhaltene  
25 Lösung so lange unter Rückfluss, bis ein dünnschichtchromatographischer Test das Ende der Reaktion anzeigt. Dann wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand umkristallisiert. Man erhält 2-[4-(3-Dimethylamino-2-hydroxypropoxy)-phenyl]-4-trifluormethylimidazol.  
30 Nach den in den Beispielen 1 bis 10 beschriebenen Methoden können leicht andere analoge Imidazole, welche ebenfalls unter die Erfindung fallen, hergestellt werden.