



NORGE

(19) [NO]

[B] (12) UTELEGNINGSSKRIFT (11) NR. 151966

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 233/68

(21) Patentsøknad nr. 803388
(22) Inngivelsesdag 11.11.80
(24) Lopedag 11.11.80
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 13.05.81
(44) Utlegningsdag 01.04.85

(71)(73) Soker/Patenthaver TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.,
27, Doshomachi 2-chome,
Higashi-ku, Osaka,
Japan.

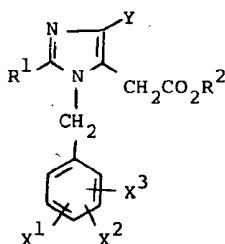
(72) Oppfinner YOSHIYASU FURUKAWA,
Toyonaka, Osaka,
SHOJI KISHIMOTO,
Takarazuka, Hyogo,
KOHEI NISHIKAWA,
Nishikyo-ku, Kyoto,
Japan.

(74) Fullmektig Siv.ing. Lars Brevig,
Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 12.11.79, Japan,
nr. 146728/79.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV
TERAPEUTISK VIRKSOMME IMIDAZOL-5-EDDIKSYRE-
DERIVATER.

(57) Sammendrag Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer nye
imidazol-5-eddiksyrederivater med følgende formel:

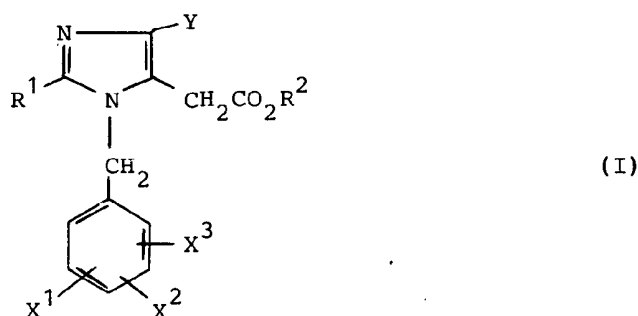


hvor

R^1 er laverealkyl, cykloalkyl eller fenyyl som kan være substituert med fra 1-3 halogen, nitro, amino, mono(laverealkyl)amino, di(laverealkyl)amino, laverealkyl, laverealkoksyl, benzyloksyl eller/og hydroksyl; X^1 , X^2 og X^3 er hver hydrogen, halogen, nitro, amino, laverealkyl, laverealkoksyl, benzyloksyl eller hydroksyl; Y er halogen og R^2 er hydrogen eller laverealkyl; forutsatt at X^1 er halogen, laverealkyl, laverealkoksyl, benzyloksyl eller hydroksyl når R^1 er usubstituert eller substituert fenyyl med bare et halogen, di(laverealkyl)amino, laverealkyl eller laverealkoksyl, samt salter av disse forbindelser. Nevnte forbindelser og salter har aktivitet mot for høyt blodtrykk.

(56) Anførte publikasjoner Ingen

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av nye imidazol-5-eddiksyrederivater med terapeutisk aktivitet og med formelen:



hvor R^1 er laverealkyl, cyklolaverealkyl eller fenyl som kan
 15 være substituert med 1-3 halogenatomer, nitro, amino, mono(lavere-
 alkyl)amino, di(laverealkyl)amino, laverealkyl, laverealkoksyl,
 benzyloksyl eller/og hydroksyl; X^1 , X^2 og X^3 er hver hydrogen,
 halogen, nitro, amino, laverealkyl, laverealkoksyl, benzyl-
 oksyl eller hydroksyl; Y er halogen og R^2 er hydrogen eller
 20 laverealkyl, forutsatt at X^1 er halogen, laverealkyl, lavere-
 alkoksyl, benzyloksyl eller hydroksyl når R^1 er usubstituert
 eller substituert fenyl bare med et halogenatom, di(lavere-
 alkyl)amino, laverealkyl eller laverealkoksyl, samt farmasøy-
 25 tisk akseptable salter derav, som har antagonistisk effekt på
 angiotensin II og aktivitet mot for høyt blodtrykk, og følge-
 lig kan brukes som et middel mot for høyt blodtrykk.

I nevnte formel (I) kan den laverealkylgruppen
 som R^1 enten være rett eller forgrenet, og kan f.eks. være
 metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl,
 30 pentyl, isopentyl, heksyl og heptyl, og de med 1-6 karbon-
 atomer er spesielt foretrukne; cykloalkyl som R^1 innbefatter
 cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl etc., og
 igjen er de spesielt foretrukket som har 4-6 karbonatomer; og
 som fenyl kan R^1 ha som substituent i flere stillinger,
 35 dvs. fra 1 til 3, enten de samme eller forskjellige, og som
 eksempler kan nevnes halogen, nitro, amino, mono(laverealkyl)-
 amino, di(laverealkyl)amino, laverealkyl, laverealkoksyl,

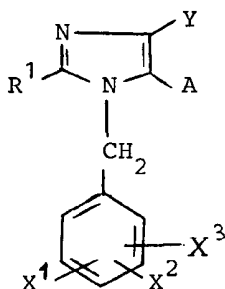
benzyloksyl eller/og hydroksyl. Som halogenatomet er det foretrukket å bruke klor og brom, mens den laverealkylgruppen i nevnte mono(laverealkyl)amino, di(laverealkyl)amino, laverealkyl og laverealkoksyl er fortrinnsvis den samme som nevnt ovenfor i forbindelse med eksemplifiseringen av gruppen R^1 .

Halogen som X^1 , X^2 og X^3 er fortrinnsvis klor og brom, mens nevnte laverealkyl og laverealkyl i nevnte laverealkoksylgruppe kan enten være rett eller forgrenet, og spesielt foretrukket er de med 1-4 karbonatomer.

Halogen som Y er fortrinnsvis klor og brom, og klor er mest foretrukket.

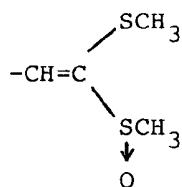
Av forbindelser med formel (I) er de å foretrekke hvor R^1 er en laverealkylgruppe med 1-6 karbonater, fenyl med bare en nitro-, amino- eller hydroksylsubstituent, eller fenyl med 2 eller 3 av halogen, laverealkyl, laverealkoksyl, mono(laverealkyl)amino, di(laverealkyl)amino, amino, nitro, benzyliksyl eller/og hydroksyl.

Forbindelsene med formel (I) fremstilles ifølge oppfinnelsen ved at man solvolyserer en forbindelse med formel (II):

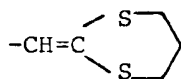


(II)

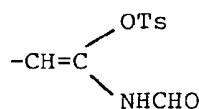
hvor R^1 , X^1 , X^2 og X^3 er som definert ovenfor, og A er cyano-metyl eller β , β -disubstituert vinyl betegnet med en av følgende formler: (IIIa), (IIIb) og (IIIc).



(IIIa)



(IIIb)



Ts: tosyl

(IIIc)

5

10

Som en solvolyse kan man enten bruke hydrolyse eller alkoholyse. Hydrolyse vil gi en forbindelse med formel (I) hvor R^2 er hydrogen, mens en alkoholyse vil gi en forbindelse hvor R^2 er laverealkyl.

15

Hydrolysen av forbindelsen med formel (II) hvor A er cyanometyl vil normalt bli utført i nærvær av en syre eller alkali. Som eksempler på nevnte syrer kan det nevnes mineralsyrer såsom svovelsyre og saltsyre. Konsentrasjonen av en slik mineralsyre i reaksjonssystemet er fortrinnsvis 40-60% for svovelsyre, og 10-30% for saltsyre, og i tilfeller hvor forbindelsen med formel (I) er mindre oppløselig i disse syrer, 30-50% eddiksyre som kan tilsettes sammen med de andre syrene. Eksempler på nevnte alkali innbefatter alkalimetallhydroksyder såsom natriumhydroksyd og kaliumhydroksyd, og som oppløsningsmiddel kan man med fordel bruke vandig metanol, vandig etanol, etc. Hydrolyseaksjonen skjer normalt under oppvarming, fortrinnsvis ved temperatur på 50-160°C i tidsrom fra 2 til 12 timer. Forbindelsen med formel (I) hvor R^2 er hydrogen, slik den fremstilles på denne måten, kan avledes gjennom en forestring til forbindelse med formel (I) som har en laverealkylgruppe som R^2 . Forestringen kan f.eks. utføres ved å oppvarme forbindelsen hvor R^2 er hydrogen i et oppløsningsmiddel inneholdende alkoholen som tilsvarende den ønskede alkylgruppen, i nærvær av en syrekatalysator (f.eks. svovelsyre, hydrogenklorid, metansulfonsyre, etc.).

25

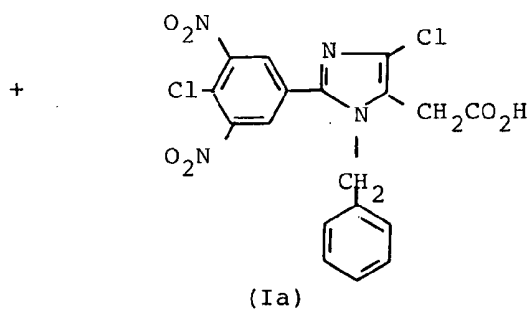
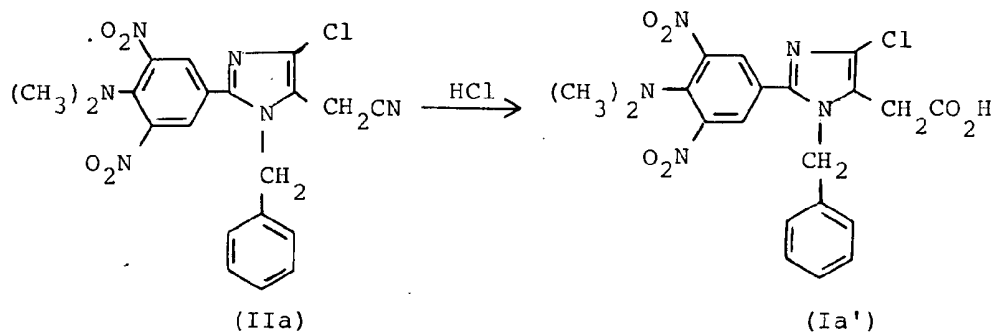
30

35

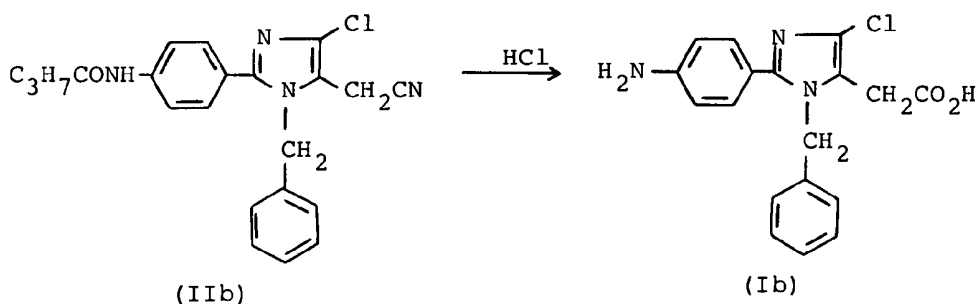
Alkoholysen av forbindelsen med formel (II) hvor A er cyanometyl vil normalt bli utført ved å oppvarme forbindelsen i absolutt eller vandig alkohol som tilsvarende den laverealkylgruppen R^2 , under tilsetning av en syre, eller

ytterligere hydrolyse hvis dette er nødvendig, av den iminoeter som fremstilles som et mellomprodukt. Som foretrukne eksempler på slike syrer kan nevnes uorganiske syrer såsom p-toluensulfonsyre, og disse blir fortrinnsvis brukt i et mengdeforhold på fra 1 til 10 mol i forhold til antall mol av forbindelsen med formel (II). Reaksjonen utføres fortrinnsvis under oppvarming ved 50-100°C i 1-10 timer. Den resulterende forbindelsen med formel (I) hvor R² er laverealkyl kan også avledes gjennom hydrolyse til en forbindelse med formel (I) hvor R² er hydrogen. Hydrolysen utføres fortrinnsvis ved oppvarming og ved hjelp av en alkali såsom natriumhydroksyd og kaliumhydroksyd, og i et oppløsningsmiddel såsom vandig metanol og vandig etanol ved temperaturer på 20-100°C i 5-20 timer. Som solvolysen for forbindelser med formel (II) hvor A er β,β-disubstituert vinyl, kan man enten bruke hydrolyse eller alkoholyse. Under hydrolysen vil man bruke saltsyre, svovelsyre med 10-40% styrke, eller p-toluensyre i et molforhold fra 0,5 til 10 i forhold til forbindelsen med formel (III) og i tilfeller hvor forbindelsen med formel (II) er mindre oppløselig i disse oppløsningsmidler, så kan man samtidig tilsette eddiksyre eller 1,2-dimetoksyetan i mengder på 30-50%. Alkoholysen utføres normalt lett ved å føre hydrogenklorid gjennom en løsning av forbindelsen med formel (II) ved en temperatur på 0-30°C, og i en alkohol som tilsvarer den laverealkylgruppen R².

Under solvolysen av forbindelsen med formel (II) kan substituentene på den substituerte fenylgruppen som R¹, i visse tilfeller bli forandret. Således vil en hydrolyse i saltsyre av forbindelsen med formel (IIa) hvor R¹ er 4-dimetylamino-3,5-dinitrofenyl gi en forbindelse (Ia) hvor nitril omdannes til karboksyl, og hvor dimetylamino forandres til klor.



Hvis man går ut fra en forbindelse med formel (IIb) hvor R^1 er en 4-acylamino-fenylgruppe, så vil man videre få fremstilt en forbindelse med formel (Ib) med en 4-aminofenyl-gruppe gjennom en hydrolyse med saltsyre slik det er nevnt ovenfor.



Fra den resulterende forbindelsen (I) hvor nitro og/eller benzyloksylgruppen er tilstede på fenylgruppen som

R^1 , og/eller som X^1 , X^2 og X^3 , kan man fremstille forbindelser med formel (I) som har en aminogruppe og/eller en hydroksylgruppe gjennom reduksjon av nevnte grupper. Som eksempler på en reduksjonsmetode kan man nevne de fremgangsmåter som normalt brukes såsom tinn-saltsyre, jern-saltsyre, sink-eddiksyre og katalytisk reduksjon, og det er foretrukket å bruke som katalysator for den katalytiske reduksjonen fra 5-10% palladium på karbon, Raney-nikkel, platina etc.

Fra den resulterende forbindelsen med formel (I) hvor det er benzyloksyl eller laverealkoksyl på fenylgruppen som R^1 og/eller som X^1 , X^2 og X^3 , kan man fremstille forbindelsen (I) med en hydroksylgruppe gjennom en hydrolyse av slike grupper. Det foretrukket å utføre hydrolysen ved en oppvarming med koking under tilbakeløp i etanol mettet med saltsyre eller ved hjelp av 30-50% hydrobromsyre i 2-6 timer.

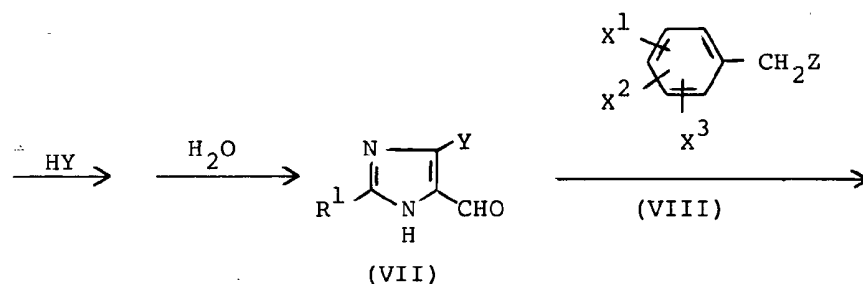
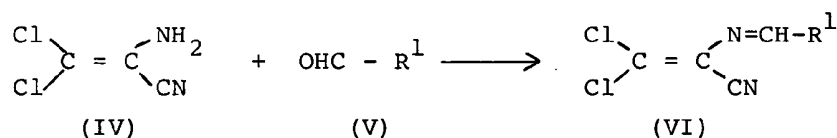
Forbindelsen (I) fremstilt på denne måten kan lett isoleres fra reaksjonsblandingen på vanlig kjent måte ved forskjellige separasjon og rensingsmetoder såsom fortynning med vann, ekstraksjon, konsentrasjon, nøytralisering og omkrystallisering. Disse forbindelser (I) kan fremstilles ved hjelp av fremgangsmåter som i seg selv er kjente, som fysiologisk akseptable salter med syrer eller baser. Som eksempler på egnede salter kan nevnes syreaddisjonssalter med uorganiske syrer (f.eks. saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre etc.), og med organiske syrer (f.eks. eddiksyre, propionsyre, maleinsyre, ravsyre, eplesyre etc.), foruten salter med baser såsom ammoniumsalt og salter dannet med alkalimetaller og jordalkalimetaller (f.eks. natrium, kalium, kalsium etc.).

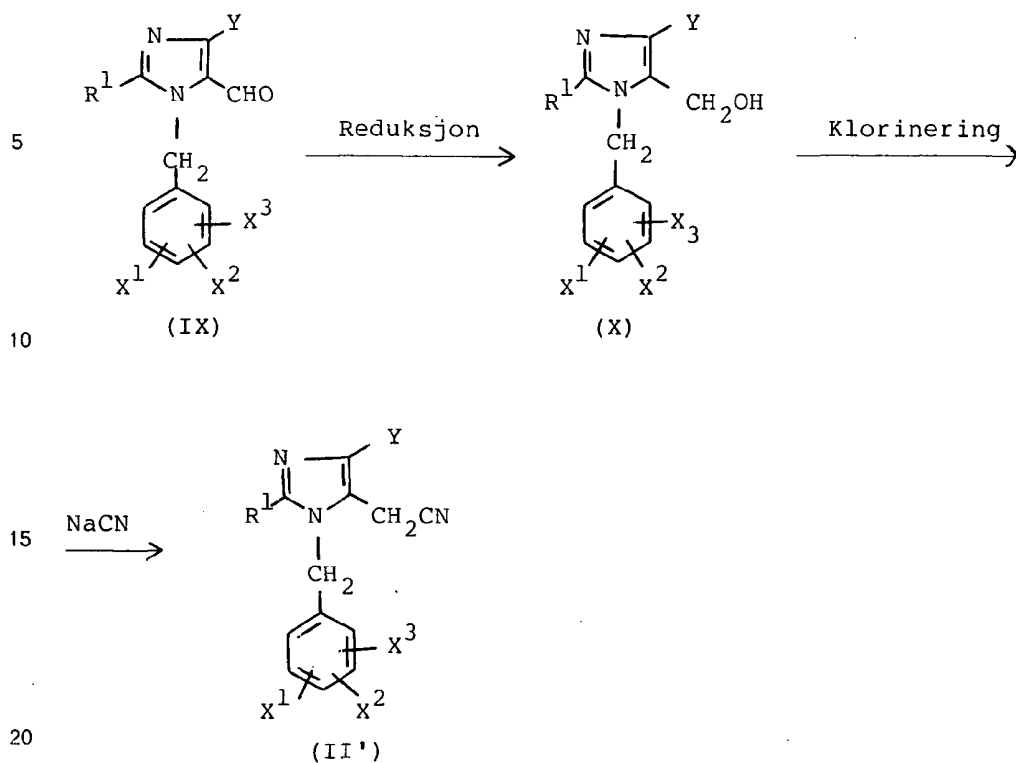
Forbindelser (I) fremstilt på denne måten så vel som deres salter har lav toksisitet og vil nedsette de blodåresammentrekkende og blodtrykksforhøyende virkninger man har av angiotensin II, og forbindelsene har utmerket blodtrykkssenkende aktivitet hos dyr, da spesielt pattedyr, (f.eks. hunder, kaniner, rotter, mennesker etc.), og kan følgelig brukes som et middel for behandling av for høyt

blodtrykk. Ved bruk av forbindelsene kan forbindelsen eller dens salter slik disse er nevnt ovenfor, brukes oralt eller parenteralt, enten som sådanne eller i form av et pulver, granulater, tabletter, kapsler, injeksjonsoppløsninger etc.,

og disse kan fremstilles ved hjelp av blanding mellom den aktive ingrediens og et egnet farmasøytisk akseptabelt for-
tynningsmiddel eller bærestoff. Skjønt den mengde av for-
bindelsen som tilføres vil være avhengig av den lidelse som skal behandles, symptomer, tilførselsmåte, pasientens almen-
tilstand etc., så er det foretrukket at forbindelsen til-
føres i en daglig dose på 10-100 mg for oral tilførsel og i
mengder på 5-50 mg for intravenøs injeksjon, 2-3 ganger i
døgnet når man behandler voksne pasienter for høyt blod-
trykk.

Utgangsforbindelsene (II) hvor A er cyanometyl og som kan brukes i foreliggende oppfinnelse, kan f.eks. frem-
stilles slik det er beskrevet i japansk patentsøknad nr.
057912/78 (US patent nr. 4.207.324), gjennom den syntesevei
som er gitt nedenfor:





hvor R^1 , X^1 , X^2 , X^3 og Y er som definert ovenfor, og Z er halogen.

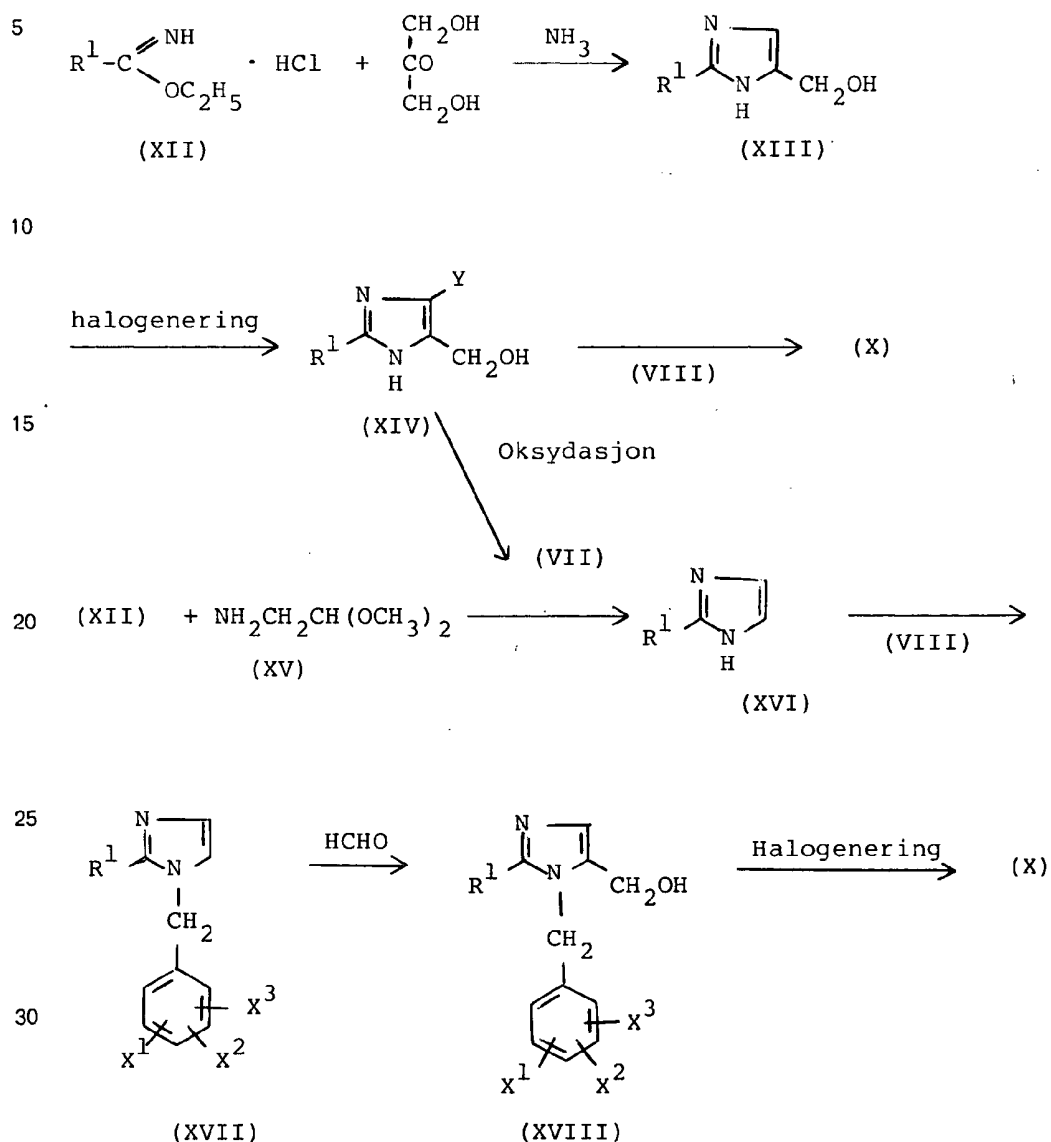
25 Når utgangsforbindingene med formel (II) på den annen side er forbindelser hvor gruppen A er β, β -disubstituert vinyl, så kan disse fremstilles fra det tilsvarende aldehyd (IX), ved hjelp av følgende reagenser og ved hjelp av de fremgangsmåter som er nevnt nedenfor:

30 Forbindelse (II) formaldehyd-dimetyltioacetal
 hvor A er (IIIa): S-oksyd ved FAMSO-metoden
 [Tetrahedron Letters, 1383 (1972)]

Forbindelse (II) 1,3-ditian ved hjelp av ditian-metoden
 hvor A er (IIIb): [J. Med. Chem., 15, 1297 (1972)]

35 Forbindelse (II) p-toluensulfonylmetylisocyanid ved hjelp
 hvor A er (IIIc): av TOSMIC-metoden [Ang. Chem. Int. Ed.,
 11, 311 (1972)]

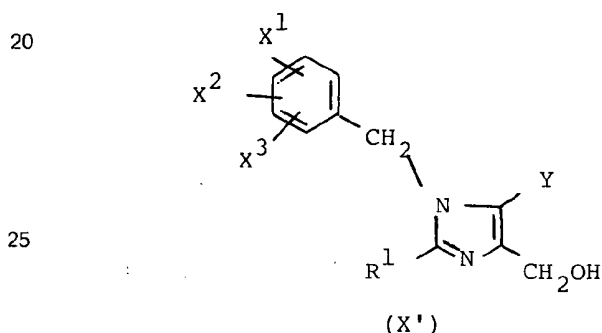
I tillegg til dette kan mellomproduktet (X) også fremstilles ved hjelp av den syntesevei som er angitt nedenfor.



hvor hver av symbolene i formlene er som definert tidligere.

Forbindelsen med formel (XIII) kan f.eks. fremstilles ved den fremgangsmåte som er beskrevet i "Archiv der

Pharmazie", 307, 470 (1974). Halogeneringen av forbindelsen med formel (XIII) utføres fortrinnsvis ved en reaksjon med fra 1-2 ekvivalenter av N-halogensuccinimid i et oppløsningsmiddel såsom dioksan og metylcellosolve ved temperaturer på 40-100°C i 1-10 timer. En reaksjon mellom forbindelsen (XIV) fremstilt på denne måten med benzylhalogenid kan utføres i et oppløsningsmiddel i nærvær av en syreakseptor. Eksempler på sistnevnte innbefatter kaliumkarbonat, natriumkarbonat, natriumhydrid, natriummetylat og natriumetylat, og i de sistnevnte tre tilfellene, så er det anbefalt at man på forhånd behandler forbindelsen med formel (XIV) slik at man får fremstilt natriumsaltene. Som foretrukne eksempler på oppløsningsmidler kan nevnes dimetylformamid og dimetylsulfoksyd. Reaksjonen utføres fortrinnsvis under omrøring ved temperaturer på 20-100°C i 1-10 timer. I reaksjonen vil man normalt få fremstilt en isomer som kan betegnes (X') i tillegg til forbindelsen med formel (X).

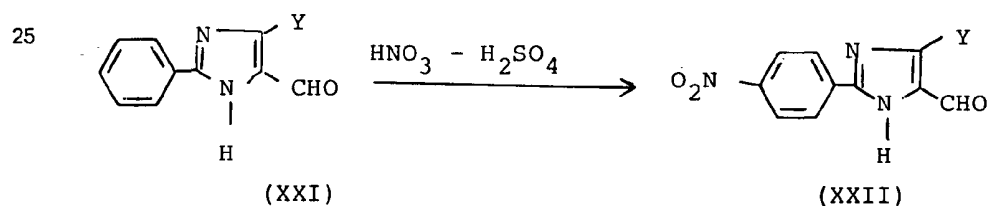
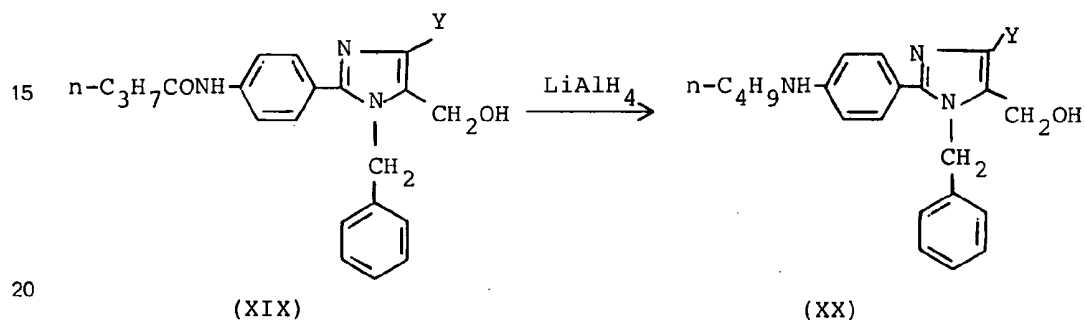


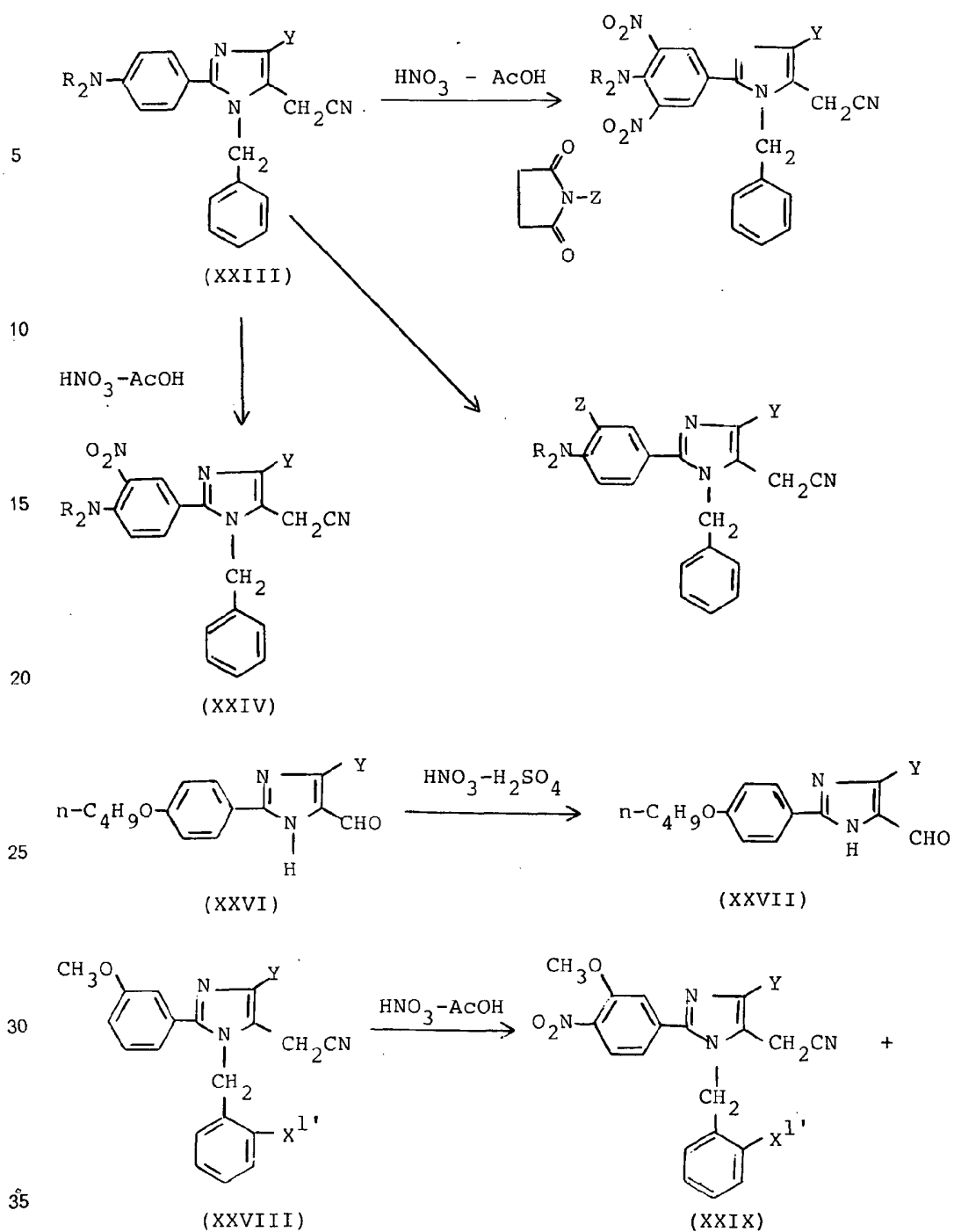
En separasjon av (X) fra (X') utføres på vanlig kjent måte, f.eks. ved omkrystallisering og kromatografi. Oksydasjon av forbindelsen med formel (XIV) til forbindelsen med formel (VII) utføres i tetrahydrofuran ved hjelp av vannfri kromsyre-silisiumdioksydgel.

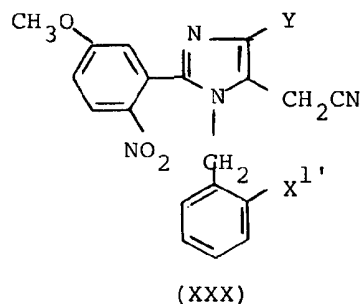
Forbindelsen med formel (XVI) kan f.eks. fremstilles ved den fremgangsmåte som er beskrevet i "The Journal of Chemical Society", 4225 (1957), mens forbindelsen med formel (XVIII) kan fremstilles f.eks. slik det er beskrevet i

"Recueil", 91, 1385 (1972). Forbindelsen med formel (XVIII) fremstilt på den måten kan videre avledes til en forbindelse med formel (X) på samme måte som beskrevet for halogeneringsreaksjonen av forbindelsen med formel (XIII).

5 I de forskjellige synteseveier som er nevnt ovenfor, så trenger ikke gruppene R^1 , X^1 , X^2 og X^3 nødvendigvis være de samme i utgangsforbindelsen som i sluttforbindelsen, men de kan selvsagt hvis dette er ønskelig, forandres til
10 passende grupper ved hjelp av kjente reaksjoner under forskjellige mellomtrinn. Dette er spesielt eksemplifisert i de synteser som er vist nedenfor.







10 hvor Y er som definert ovenfor, R er laverealkyl; og $X^{1'}$ er halogen eller nitro.

Foreliggende oppfinnelse er illustrert av de følgende eksempler, eksperimenteksempler og referanseeksempler,

15 Eksempel 1

7 g 1-benzyl-4-klor-5-cyanometyl-2-(4-nitrofenyl)-imidazol ble kokt i 60 ml 6N saltsyre i 4 timer. Reaksjons-
 20 oppløsningen ble fortynnet med 150 ml vann, og bunnfallet ble oppløst ved oppvarming i 50 ml 90% etanol. Vann ble forsiktig tilsatt inntil man fikk en uklarhet, hvorefter man avkjølte oppløsningen. Man fikk 5,6 g 1-benzyl-4-klor-2-(4-nitrofenyl)imidazol-5-eddiksyre avsatt som gule prisme-
 25 formede krystaller, smeltepunkt 180-183°C.

Elementæranalyse for $C_{18}H_{14}N_3O_4Cl$

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Beregnet	58,15	3,79	11,30	9,54
30 Funnet	58,29	3,77	11,11	9,77

Eksempel 2

1,9 g 1-(2-klor-5-nitrobenzyl)-4-klor-5-cyanometyl-2-fenylimidazol ble kokt i en blandet oppløsning av
 12 ml konsentrert saltsyre og 12 ml iseddik i 3 timer.
 35 Oppløsningen ble så konsentrert til tørrhet under redusert trykk, og 50 ml vann ble så tilsatt residuet, noe som resulterte i dannelsen av et fargeløst pulver. Dette ble oppløst i 30 ml oppvarmet etanol, hvorefter 30 ml vann ble

tilsatt. Ved avkjøling fikk man utfelt 1,7 g 1-(2-klor-5-nitrobenzyl)-4-klor-2-fenylimidazol-5-eddiksyre som fargeløse, prismeformede krystaller som har smeltepunkt 200-205°C.

Elementæranalyse for $C_{18}H_{13}N_3O_4Cl_2$

5		C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
	Beregnet	53,22	3,23	10,34	17,44
	Funnet	53,32	3,03	10,44	17,44

Eksempel 3

10 3,8 g 1-(2,4-diklorbenzyl)-4-klor-2-fenyl-5-cyanometylimidazol ble kokt i 40 ml 6N saltsyre i 11 timer. Etter avkjøling ble de utfelte krystaller omkrystallisert fra acetonitril, hvorved man fikk 3,5 g 1-(2,4-diklorbenzyl)-4-klor-2-fenylimidazol-5-eddiksyre-hydroklorid som fargeløse, 15 nålformede krystaller, smeltepunkt 209-211°C.

Elementæranalyse for $C_{18}H_{13}N_2O_2Cl_3 \cdot HCl \cdot H_2O$

		C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
	Beregnet	48,02	3,58	6,22	31,50
20	Funnet	48,14	3,50	6,29	31,26

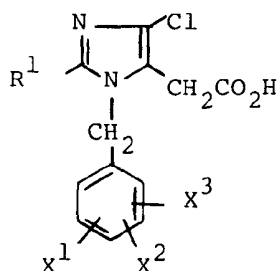
Eksemplene 4 - 35

Ved hjelp av de fremgangsmåter som er beskrevet i eksemplene 1, 2 og 3, fikk man fremstilt de forbindelser som er angitt nedenfor.

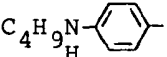
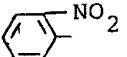
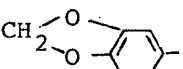
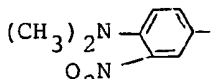
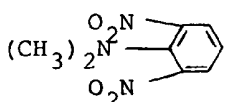
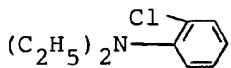
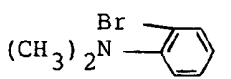
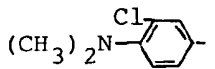
25

Tabell 1

30

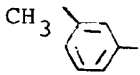
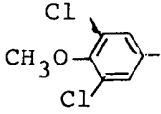
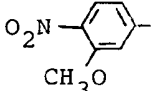


35

Eksempel nr.	R ¹	X ¹	X ²	X ³	Smeltepunkt (°C)
5		4-CH ₃	H	H	100-105
		2-CH ₃	H	H	211-212
		4-Cl	H	H	203-205 (dekomponering)
		2-Cl	H	H	198-200 (dekomponering)
		2-Cl	H	6-Cl	185-186
10		2-Cl	H	6-F	210-214
		2-Cl	5-NH ₂	H	210-215 (dekomponering)
		2-Br	H	H	229-230 (dekomponering)
20		H	H	H	131-135
		H	H	H	207-210 (hydroklorid)
		H	H	H	175-177
25		H	H	H	187-190
		H	H	H	190-192
30		H	H	H	165-170
		H	H	H	202-204
35		H	H	H	205-207

151966

16

Eksempel nr.	R ¹	X ¹	X ²	X ³	Smeltepunkt (°C)
5	20. 	2-Cl	H	H	147-148
	21. 	2-NO ₂	H	H	240-243 (dekomponering) (kaliumsalt)
10	22. 	2-NO ₂	H	H	102-105
	23. 	H	H	H	189-191
	24. C ₂ H ₅ -	H	H	H	197-199
	25. i-C ₃ H ₇ -	H	H	H	181-182
15	26. n-C ₄ H ₉ -	H	H	H	151-152
	27. n-C ₄ H ₉ -	2-Cl	H	H	172-173
	28. n-C ₄ H ₉ -	2-NO ₂	H	H	188-190
	29. n-C ₃ H ₇ -	H	H	H	189-191
20	30. t-C ₄ H ₉ -	H	H	H	202-204
	31. n-C ₅ H ₁₁ -	H	H	H	110-112
	32. n-C ₅ H ₁₁	2-Cl	H	H	137-139
	33. n-C ₆ H ₁₃ -	2-Cl	H	H	157-159
25	34. 	H	H	H	164-165
	35. 	H	H	H	117-119

30

Eksempel 36

1,7 g 4-klor-1-(3-metoksybenzyl)-2-fenyl-5-cyanometylimidazol ble kokt i en blandet oppløsning av 20 ml etanol og 10 ml 1N natriumhydroksydoppløsning i 2 timer. Opp-

35 løsningsen ble så fordampet til tørrhet under redusert trykk, og residuet ble oppløst i 50 ml vann. Etter vasking med 50 ml kloroform tilsatte man 10 ml 1N saltsyre til vannlaget,

hvorved man fikk et bunnfall. Dette ble så oppløst i 20 ml 90% etanol og vann ble langsomt tilsatt, hvorved man fikk utfelt 1,3 g 4-klor-1-(3-metoksybenzyl)-2-fenylimidazol-5-eddiksyre som fargeløse, nålformede krystaller, smeltepunkt 135-138°C.

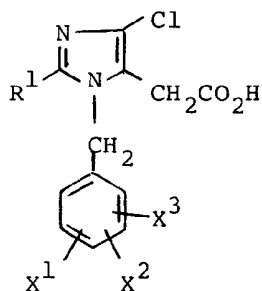
Elementæranalyse for $C_{19}H_{17}N_2O_3Cl$

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Beregnet	63,95	4,80	7,85	9,93
Funnet	64,22	4,72	7,89	9,91

Eksempel 37-49

Ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 36 fikk man fremstilt de følgende forbindelser.

Tabell 2



Eksempel nr.	R¹	X¹	X²	X³	Smeltepunkt (°C)
37		2-CH₃O	H	H	189-190
38		4-CH₃O	H	H	205-210 (decomp.)
39		4-C₂H₅O	H	H	210-212
40		4-n-C₄H₉O	H	H	153-156
41		4-C₆H₅CH₂O	H	H	209-211
42		3-CH₃O	H	4-CH₃O	207-208 (decomp.)
43		3-CH₃	H	4-CH₃O	199-200 (decomp.)

Eksempel nr.	R ¹	X ¹	X ²	X ³	Smeltepunkt (°C)
5 44		H	H	H	230-232
45		H	H	H	199-200
10 46		H	H	H	203-205
47		3-CH ₃ O	4-CH ₃ O	5-CH ₃ O	161-162
15 48	n-C ₄ H ₉ -	H	4-n-C ₄ H ₉ O	H	102-103
49		H	H	H	159-161

20

Eksempel 50

I 100 ml metanol oppløste man 1,8 g 4-klor-1-(4-metylbenzyl)-2-fenylimidazol-5-eddiksyre, hvoretter man tilsatte 0,5 ml konsentrert svovelsyre og kokte oppløsningen i 2 timer. Oppløsningen ble så fordampet til tørrhet under redusert trykk, og man tilsatte 50 ml etylacetat og 50 ml av en 10% vandig natriumbikarbonatoppløsning, hvoretter man ristet det hele. Etylacetatlaget, etter vasking med vann, ble fordampet til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i en mindre mengde metanol og etter henstand fikk man utfelt 1,5 g metyl-4-klor-1-(4-metylbenzyl)-2-fenylimidazol-5-acetat som fargeløse, prismeformede krystaller, smeltepunkt 92-95°C.

Elementæranalyse for C₂₀H₁₉N₂O₂Cl

35

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Beregnet	67,70	5,39	7,89	9,99
Funnet	67,34	5,56	7,71	9,61

Eksempel 51

1 g 1-benzyl-2-n-butyl-4-klor-5-cyano-metyl-
imidazol ble oppvarmet i 20 ml etanol inneholdende 1 g
hydrogenklorid i et lukket rør ved 100°C i 2 timer. 0,5 ml
5 vann ble tilsatt reaksjonsoppløsningen som så ble kokt i
1 time og deretter fordampet til tørrhet under redusert
trykk. Residuet ble oppløst i 50 ml etylacetat, og etter
vasking med vandig natriumbikarbonat, ble etylacetatlaget
fordampet til tørrhet og kromatografert på en kolonne av
10 30 g silisiumdioksydgel. Kolonnen ble eluert med benzen-
etylacetat (4:1), og hovedfraksjonene ble fordampet til
tørrhet. Residuet ble oppløst i 1 ml etanol mettet med
hydrogenklorid, og utkrystallisering ble utført ved å til-
sette petroleter. Etter ytterligere tilsetning av etyl-
15 acetat for å få en fullstendig utkrystallisert tilstand,
fikk man 300 mg etyl-1-benzyl-2-n-butyl-4-klorimidazol-5-
acetat-hydroklorid, smeltepunkt 101-103°C.

Elementæranalyse for $C_{18}H_{23}N_2O_2Cl \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$

	C (%)	H (%)	N (%)
20 Beregnet	56,85	6,62	7,36
Funnet	57,02	6,42	7,40

Eksempel 52

I 5 ml tetrahydrofuran oppløste man 1,5 g
25 4-klor-1-(2-fluorbenzyl)-2-fenyl-5-formylimidazol og opp-
løsningen ble rørt og kokt under tilbakesløp. Man tilsatte
deretter 1 ml formaldehyd-dimetyltioacetal S-oksyd og 1 ml
av en 35% metanoloppløsning av benzyltrimetylammonium-
hydrid og dette var oppløst i 3 ml tetrahydrofuran og det
30 hele ble tilsatt dråpevis i løpet av 2 timer. Deretter ble
oppløsningen kokt ytterligere 5 timer og så fordampet til
tørrhet under redusert trykk. 50 ml kloroform og vann ble
tilsatt residuet, det hele ristet og deretter fordampet
man kloroformlaget til tørrhet, hvorved man fikk et harpiks-
35 aktig materiale av 1-metylsulfinyl-1-metyltio-2-[4-klor-1-
(2-fluorbenzyl)-2-fenylimidazol-5-yl]etylen. 5 ml konsen-
trert saltsyre og 5 ml iseddik ble tilsatt residuet, og
oppvarmet til 100°C i 5 timer. Oppløsningen ble så fordampet

under redusert trykk, og man tilsatte 50 ml kloroform og 50 ml av en 10% vandig natriumkarbonatoppløsning og ristet det hele. Vannlaget ble surgjort ved å tilsette konsentrert saltsyre og deretter ekstrahert med 50 ml kloroform. Etter 5 fordampning av kloroformlaget til tørrhet under redusert trykk, så utførte man en omkrystallisering av residuet fra vandig etanol og fikk 410 mg 4-klor-1-(2-fluorbenzyl)-2-fenylimidazol-5-eddiksyre som fargeløse, prismeformede krystaller, smeltepunkt 144-146°C.

10 Elementæranalyse for $C_{18}H_{14}N_2O_2ClF$

	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet	62,71	4,09	8,12
Funnet	62,74	4,33	7,87

15 Eksempel 53

I 30 ml tetrahydrofuran oppløste man 4,5 g 4-klor-1-(2-metylbenzyl)-2-fenyl-5-formylimidazol, og oppløsningen ble rørt og kokt under tilbakesløp. 6 ml formaldehyd-dimetyltioacetal S-oksyd og 6 ml av en 35% metanoloppløsning av benzyltrimetylammoniumhydrid ble oppløst i 20 30 ml tetrahydrofuran, og det hele ble tilsatt dråpevis til ovennevnte oppløsning i løpet av 12 timer. Oppløsningen ble så kokt i ytterligere 18 timer og fordampet til tørrhet under redusert trykk. 200 ml av både kloroform og vann ble 25 tilsatt residuet som så ble ristet og blandet, hvorefter man fordampet kloroformlaget til tørrhet og fikk et harpiksaktig materiale av 1-metylsulfinyl-1-metyltio-2-[4-klor-1-(2-metylbenzyl)-2-fenylimidazol-5-yl]etylen. Dette ble oppløst i 100 ml etanol mettet med hydrogenklorid og så hennett ved romtemperatur i 40 timer. Oppløsningen ble fordampet til tørrhet under redusert trykk, og residuet ble kromatografert på en kolonne av 80 g silisiumdioksydgel og eluert med kloroform. Hovedfraksjonene ble oppsamlet og fordampet til tørrhet under redusert trykk. Omkrystallisering av residuet fra metanol ga 1,5 g metyl-4-klor-1-(2-metylbenzyl)-2-fenylimidazol-5-acetat, smeltepunkt 102-105°C. 35

Elementæranalyse for $C_{20}H_{19}N_2O_2Cl$

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Beregnet	67,70	5,39	7,89	9,99
Funnet	67,29	5,71	7,52	9,58

Eksempel 54

1,4 g 1-benzyl-4-klor-2-(4-dimetylamino-3,5-dinitrofenyl)-5-cyanometylimidazol ble rørt i 30 ml konsentrert saltsyre ved 70°C i 40 timer. De utfelte gule krystallene ble frafiltrert, vasket to ganger med konsentrert saltsyre og tilstrekkelig med vann, og deretter omkrystallisert to ganger fra 70% etanol, hvorved man fikk 0,9 g 1-benzyl-4-klor-2-(4-klor-3,5-dinitrofenyl)imidazol-5-eddiksyre som gul-oransje, nålformede krystaller, smeltepunkt 100-105°C.

Elementæranalyse for $C_{18}H_{12}N_4O_6Cl_2 \cdot C_2H_5OH$

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Beregnet	48,25	3,65	11,26	14,24
Funnet	48,28	3,56	11,36	14,15

Eksempel 55

1,7 g 1-benzyl-4-klor-2-(4-n-butyrylamino-5-cyanometylimidazol ble rørt i en blandet oppløsning av 9 ml konsentrert saltsyre, 9 ml vann og 9 ml iseddik ved 120°C i 5 timer. Reaksjonsoppløsningen ble så fordampet til tørrhet under redusert trykk, og residuet ble oppløst i 20 ml vann, fulgt av en justering til pH 4 med natriumbikarbonat. Det utfelte bunnfallet ble omkrystallisert fra 80% etanol, hvorved man fikk 1,3 g 1-benzyl-4-klor-2-(4-aminofenyl)imidazol-5-eddiksyre som fargeløse, nålformede krystaller, smeltepunkt 120-122°C.

Elementæranalyse for $C_{18}H_{16}N_3O_2Cl \cdot H_2O$

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Beregnet	60,09	5,04	11,66	9,85
Funnet	60,00	5,05	11,76	9,66

Eksempel 56

I 100 ml 80% etanol oppløste man 1,8 g 1-benzyl-

151966

22

4-klor-2-(2-nitrofenyl)imidazol-5-eddiksyre, og denne ble så hydrogenert i nærvær av 0,3 g 10% palladium på karbon. Katalysatoren ble frafiltrert, og filtratet ble etter tilsetning av 5 ml 1N saltsyre fordampet til tørrhet under redusert trykk, hvorved man fikk 1,3 g 1-benzyl-4-klor-2-(2-aminofenyl)imidazol-5-eddiksyre-hydroklorid som fargeløst pulver, smeltepunkt 115-120°C.

Elementæranalyse for $C_{18}H_{16}N_3O_2Cl \cdot HCl$

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Beregnet	57,15	4,53	11,11	18,74
Funnet	56,85	4,66	10,97	18,66

Eksempel 57

2,8 g 1-benzyl-4-klor-2-(4-benzyloksy-3-metoksyfenyl)-5-cyanometylimidazol ble kokt i en blandet oppløsning av 45 ml 6N saltsyre og 10 ml iseddik i 3½ time. Oppløsningen ble så fordampet til tørrhet under redusert trykk, og residuet ble oppløst i 30 ml vann. Oppløsningen ble så surgjort til pH 3 med natriumbikarbonat og man fikk utfelt 2 g 1-benzyl-4-klor-2-(4-hydroksy-3-metoksyfenyl)imidazol-5-eddiksyre som fargeløse, prismeformede krystaller, og disse ble frafiltrert, smeltepunkt 179-181°C.

Elementæranalyse for $C_{19}H_{17}N_2O_4Cl$

	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet	61,21	4,60	7,51
Funnet	61,06	4,51	7,56

Eksempel 58

1 g 1-benzyl-4-klor-2-(4-n-butoksyfenyl)imidazol-5-eddiksyre ble kokt i 14 ml 48% hydrobromsyre i 2 timer, hvorefter man tilsatte 15 ml vann og hensatte oppløsningen, hvorved man fikk utfelt krystaller. Omkrystallisering av krystallene fra vandig etanol ga 0,5 g 1-benzyl-4-klor-2-(4-hydroksyfenyl)imidazol-5-eddiksyre som fargeløse, prismeformede krystaller, smeltepunkt 140-145°C.

Elementæranalyse for $C_{18}H_{15}N_2O_3Cl$

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Beregnet	63,10	4,38	8,17	10,34
Funnet	62,76	4,61	8,01	9,77

Eksempel 59

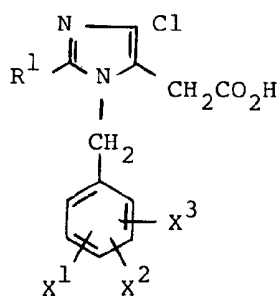
1 g 1-benzyl-4-klor-2-(3-metoksyfenyl)imidazol-5-eddiksyre ble kokt i 14 ml 48% hydrobromsyre i 2 timer. Reaksjonsoppløsningen ble fordampet til tørrhet, og når vann ble tilsatt residuet fikk man utskilt et hvitt pulver. Dette ble oppløst i 10 ml varm etanol, hvorefter vann langsomt ble tilsatt oppløsningen inntil man fikk en turbiditet. Etter henstand fikk man 0,8 g 1-benzyl-4-klor-2-(3-hydroksyfenyl)imidazol-5-eddiksyre som fargeløse, prismeformede krystaller, smeltepunkt 220-222°C.

Elementæranalyse for $C_{18}H_{15}N_2O_3Cl$

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Beregnet	63,10	4,38	8,17	10,34
Funnet	63,19	4,20	8,04	10,18

Eksemplene 60-62

Man fikk fremstilt de følgende forbindelser ved hjelp av de fremgangsmåter, som er beskrevet i eksemplene 58 og 59.

Tabell 3

Eksempel nr.	R ¹	X ¹	X ²	X ³	Smeltepunkt (°C)
60		H	H	H	175-178
61		H	H	H	153-155
62		H	H	H	197-199

Eksempel 63

1,3 g 1-(4-benzyloksybenzyl)-4-klor-2-fenyl-
imidazol-5-eddiksyre ble kokt i 50 ml etanol mettet med
hydrogenklorid i 7 timer. Oppløsningen ble fordampet til
5 tørrhet under redusert trykk, og man tilsatte 50 ml av
både en 50% vandig natriumkarbonatoppløsning og etylacetat,
og hele blandingen ble så ristet. Etylacetatlaget ble
vasket og fordampet til tørrhet under redusert trykk. Om-
krystallisering av residuet fra 10 ml acetonitril ga 140
10 mg 1-(4-hydroksybenzyl)-4-klor-2-fenylimidazol-5-eddiksyre
som fargeløse krystaller, smeltepunkt 196-199°C.

Elementæranalyse for $C_{20}H_{19}N_2O_3Cl$

	C (%)	H (%)	N (%)
15 Beregnet	64,77	5,16	7,56
Funnet	64,95	5,28	7,31

Eksempel 64

I 5 ml etanol oppløste man 680 mg 4-klor-2-fenyl-
1-(4-metylbenzyl)imidazol-5-eddiksyre, hvoretter man til-
20 satte en oppløsning av 80 mg natriumhydroksyd i 1 ml vann.
Den blandede oppløsning ble fordampet til tørrhet under
reduisert trykk, hvoretter residuet ble oppløst i 5 ml etanol.
Ved tilsetning av 30 ml eter fikk man 0,5 g av natriumsåltet
av ovennevnte forbindelse som et fargeløst, krystallinsk
25 pulver, smeltepunkt 287-290°C.

Eksempel 65

En oppløsning av 6 g 1,3-ditian i 66 ml tetra-
hydrofuran ble dråpevis tilsatt n-butyllitium i 30 ml
heksan (1,6M) under en nitrogenatmosfære og avkjøling til
30 -25°C i løpet av 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble
rørt i 2 timer ved -15°C og ble så under isavkjøling til-
satt 13,6 g 1-benzyl-4-klor-5-formyl-2-(4-nitrofenyl)imida-
zol i 215 ml tetrahydrofuran i løpet av 1 time, og ble så
rørt i 20 timer under isavkjøling. Reaksjonsblandingen ble
35 så fordampet til tørrhet under redusert trykk, og residuet
ble tilsatt 200 ml kloroform og så vasket med 5% saltsyre,
vann og mettet vandig natriumkloridoppløsning i den angitte
rekkefølge. Oppløsningen ble tørket over natriumsulfat og

fordampet til tørrhet under redusert trykk, hvoretter residuet ble oppløst i 200 ml benzen og så kokt under tilbake-
løp i ½ time etter tilsetning av 1,6 g p-toluensulfonsyre
idet man brukte en vannfelle for å oppsamle det resulter-
5 ende vann. Reaksjonsblandingen ble vasket med 5% natrium-
bikarbonat, vann og en mettet vandig natriumkloridoppløs-
ning i den angitte rekkefølgen, hvoretter det hele ble for-
dampet til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende
residuum (20 g) av 2-[1-benzyl-4-klor-2-(4-nitrofenyl)imida-
10 zol-5-yl-metyliden]-1,3-ditian ble kokt under tilbakeløp i
2 timer i 210 ml eddiksyreanhydrid og 70 ml konsentrert
saltsyre, hvoretter det hele ble konsentrert til tørrhet
under redusert trykk. Residuet ble oppløst i 200 ml kloro-
form og vasket med vann og så ekstrahert to ganger med
15 200 ml 1N NaOH.

Det samlede ekstrakt ble vasket med kloroform
og justert til pH 2 med saltsyre og så ekstrahert to ganger
med 100 ml kloroform. Kloroformlaget ble vasket med vann
og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet
20 ble omkrystallisert to ganger fra 80% etanol, hvorved man
fikk 1,2 g 1-benzyl-4-klor-2-(4-nitrofenyl)-imidazol-5-
eddiksyre som gule prismeaktige krystaller, smeltepunkt
180-183°C.

Eksempel 66

25 I 30 ml t-butanol oppløste man 975 mg kalium
og konsentrerte det hele til tørrhet under redusert trykk.
Det resulterende residuum ble oppløst i 25 ml DMSO og 0,5
ml t-butanol. Oppløsningen ble så tilsatt en DMSO-oppløs-
ning av 2-92 g p-toluensulfonylmetylisocyanid og 1,7 g
30 1-(4-klorbenzyl)-4-klor-5-formyl-2-fenylimidazol ble så
innrørt under isavkjøling i løpet av en time, og deretter
ble det hele rørt i 18 timer ved romtemperatur. Reaksjons-
blandingen ble helt over i 150 ml vann og ekstrahert tre
ganger med 100 ml porsjoner av eter. Det samlede eterlag
35 ble vasket med vann og konsentrert til tørrhet under redu-
sert trykk, og residuet ble kromatografert på 60 g silisium-
dioksydgel og eluert med kloroform. Hovedfraksjonen ble
konsentrert til tørrhet under redusert trykk, og residuet
(0,3 g) av 1-formylamino-1-p-toluensulfonyl-2-[1-(4-klor-

benzyl)-4-klor-2-fenylimidazol-5-yl)etylen ble kokt under tilbakeløp i 2 ml iseddik og 2 ml konsentrert saltsyre i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble så konsentrert til tørrhet under redusert trykk og residuet ble omkrystallisert
 5 fra 5 ml 60% etanol, hvorved man fikk 0,2 g 1-(4-klor-benzyl)-4-klor-2-fenylimidazol-5-eddiksyre som fargeløse nåler, smeltepunkt 203-205°C (dekomponering).

Eksempel 67

3,8 g 4-klor-1-(3-metyl-4-metoksybenzyl)-2-fenylimidazol-5-eddiksyre ble oppløst i 10,8 ml 1N natriumhydroksyd under oppvarming, og oppløsningen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i 20 ml aceton og behandlet med eter hvorved man fikk utfelt
 15 nåler. Smeltepunkt 272-274°C (dekomponering).

Elementæranalyse for $C_{20}H_{18}N_2O_3ClNa$

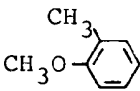
	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet	61,15	4,62	7,13
20 Funnet	60,87	4,84	7,25

Eksempelene 68-74

Ved hjelp av de fremgangsmåter som er beskrevet i eksemplene 1-67 fikk man fremstilt de følgende forbindelser.

25 Tabell 3-II

Eksempel nr.	R ¹	X ¹	X ²	X ³	Smeltepunkt (°C)
68		2-C ₂ H ₅ O	H	H	188-189
30 69		4-C ₂ H ₅ O	3-CH ₃	H	188-189
70	n-C ₄ H ₉ -	4-CH ₃ O	3-CH ₃	H	142-143
35 71	n-C ₄ H ₉ -	2-C ₂ H ₅ O	H	H	160-162
72	n-C ₆ H ₁₃ -	4-n-C ₄ H ₉ O	H	H	137-139

Eksempel nr.	R ¹	X ¹	X ²	X ³	Smeltepunkt (°C)
73	n-C ₆ H ₁₃ -	4-CH ₃ O	3-CH ₃	H	98-101 (ammonium-salt)
74		4-CH ₃ O	3-CH ₃	H	220-222

Fremstilling av utgangsforbindelser:

Referanseeksempel 1

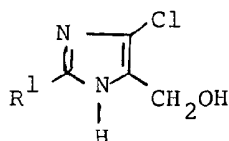
5,2 g 2-fenyl-5-hydroksymetylimidazol og 4,43 g N-klorsuccinimid ble tilsatt en blanding av 40 ml metylcellosolve og 60 ml dioksan og rørt ved 50°C i 8 timer. 50 ml eter ble tilsatt oppløsningen, og de utfelte krystaller ble omkrystallisert fra 100 ml etanol, hvorved man fikk 4,6 g 2-fenyl-4-klor-5-hydroksymetylimidazol som fargeløse, prismeformede krystaller, smeltepunkt 190-195°C (dekomponering).

Elementæranalyse for C₁₀H₉N₂OCl

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Beregnet	57,52	4,35	13,42	16,98
Funnet	57,89	4,30	13,39	16,98

Referanseeksempler 2 - 9

Ved hjelp av den fremgangsmåte som er beskrevet i referanseeksempel 1, fremstilte man følgende forbindelser.

Tabell 4

Referanse- eksempel nr.	R ¹	Smeltepunkt (°C)
2	n-C ₄ H ₉ -	147-148
3	n-C ₄ H ₉ O- 	190-191
4	CH ₃ - 	209-211
5	CH ₃ O- 	191-193
6	Cl- 	209-211
7	t-C ₄ H ₉ -	170-174
8	n-C ₃ H ₇ -	172-175
9		185-186

Referanseeksempel 10

1 g 2-fenyl-4-klor-5-hydroksymetylimidazol sammen med 0,7 ml p-metylbenzylbromid og 3 g kaliumkarbonat ble rørt i 10 ml dimetylformamid ved 30°C i 2 døgn. Reaksjonsoppløsningen ble helt over i 100 ml vann, og bunnfallet ble kromatografert på en kolonne av 30 g silisiumdioksydgel og kolonnen ble så eluert med kloroform. De først eluerte fraksjoner ble oppsamlet, og en omkrystallisering fra vandig metanol ga 0,5 g 2-fenyl-4-klor-5-hydroksymetyl-1-(4-metyl-

benzyl)imidazol som fargeløse, nåleformede krystaller, smeltepunkt 173-175°C.

Referanseeksempel 11

- 0,7 g natrium ble oppløst i 15 ml metanol, og
 5 oppløsningen ble slått sammen med 30 ml av en metanoloppløs-
 ning av 5,6 g 2-cyklopentyl-4-klor-5-hydroksymetylimidazol.
 Den blandede oppløsning ble fordampet til tørrhet under
 redusert trykk, og residuet ble oppløst i 20 ml dimetyl-
 formamid, hvorefter man tilsatte 3,9 g benzylklorid og
 10 rørte det hele ved temperaturer fra 40-45°C i 3 timer.
 Oppløsningen ble så helt over i 300 ml vann og ekstrahert
 med 200 ml porsjoner av etylacetat. Etylacetatlaget ble
 fordampet til tørrhet under redusert trykk, og residuet ble
 15 kromatografert på en kolonne av 200 g silisiumdioksydgel og
 eluert med etylacetat - benzen (1:3). Den først eluerte
 fraksjonen ble oppsamlet og fordampet til tørrhet under
 redusert trykk. Residuet ble oppløst i eter, hvorved man
 fikk utfelt krystaller, disse ble tilsatt petroleter og
 så frafiltrert, hvorefter man fikk 2 g 2-cyklopentyl-4-
 20 klor-5-hydroksymetyl-1-benzylimidazol som blekt gule,
 prismeformede krystaller, smeltepunkt 102-103°C.

Elementæranalyse for $C_{16}H_{19}N_2OCl$

		C (%)	H (%)	N (%)
25	Beregnet	66,09	6,59	9,63
	Funnet	66,37	6,55	9,59

Referanseeksempel 12

- 5,8 g 1-benzyl-2-cykloheksyl-5-hydroksymetyl-
 imidazol og 3,2 g N-klorsuccinimid ble rørt i 58 ml metyl-
 30 cellosolve i 1 time ved 40°C. Reaksjonsoppløsningen ble
 helt over i 500 ml vann og ekstrahert med to porsjoner av
 200 ml eter. Eterlaget ble fordampet til tørrhet under
 redusert trykk, og residuet ble kromatografert på en kolonne
 av 200 g silisiumdioksydgel og eluert med etylacetat - benzen
 35 (1:4). De forønskede fraksjoner ble oppsamlet og fordampet
 til tørrhet, og en omkrystallisering av residuet fra eter
 ga 1,6 g 1-benzyl-4-klor-2-cykloheksyl-5-hydroksymetylimi-

151966

30

dazol som fargeløse, nålformede krystaller, smeltepunkt
160-161°C.

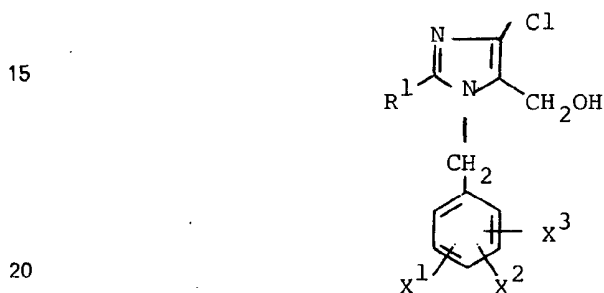
Elementæranalyse for $C_{17}H_{21}N_2OCl$

		C (%)	H (%)	N (%)
5	Beregnet	66,99	6,95	9,19
	Funnet	66,90	6,87	9,25

Referanseeksemplene 13 - 23

Ved hjelp av de fremgangsmåter som er beskrevet
10 i referanseeksemplene 10, 11 og 12, ble følgende forbindelser fremstilt:

Tabell 5



Referanse- eks. nr.	R¹	X¹	X²	X³	Smeltep. (°C)
25 13	t-C₄H₉	H	H	H	160-163
14	n-C₃H₇	H	H	H	105-106
15	n-C₄H₉	H	H	H	65-67
16	n-C₄H₉	2-Cl	H	H	101-103
30 17	n-C₄H₉	2-NO₂	H	H	107-108
18	i-C₃H₇	H	H	H	80-82
19	n-C₅H₁₁	H	H	H	69-70
20	CH₃	H	H	H	167-168
35 21	C₂H₅	H	H	H	95-97
22	n-C₅H₁₁	2-Cl	H	H	112-114
23	n-C₆H₁₃	2-Cl	H	H	96-98

Referanseeksempel 24

I 50 ml tetrahydrofuran oppløste man 2,1 g 1-benzyl-2-(4-n-butyrylamino-fenyl)-4-klor-5-hydroksymetyl-imidazol. 300 mg litiumaluminiumhydrid ble tilsatt oppløs-
 5 ningen, og så ble denne kokt i 4 timer. Fremgangsmåten ble gjentatt to ganger. 1 ml vann og 1,8 ml 6N saltsyre ble tilsatt oppløsningen, denne ble så ristet, hvoretter uopp-
 løselige stoffer ble frafiltrert. Filtratet ble fordampet til tørrhet under redusert trykk, og residuet ble oppløst i
 10 20 ml metanol, hvoretter man tilsatte vann litt etter litt. Totalt fikk man 1,5 g 1-benzyl-2-(4-n-butylamino-fenyl)-4-klor-5-hydroksymetyl-imidazol som fargeløse, nålformede krystaller, smeltepunkt 161-163°C.

Elementæranalyse for $C_{21}H_{24}N_3OCl$

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Beregnet	68,75	6,59	11,44	9,67
Funnet	68,45	6,59	11,26	9,32

Referanseeksempel 25

10 g 4-klor-5-formyl-2-fenylimidazol ble litt
 etter litt tilsatt en blanding av 25 ml rykende salpeter-
 syre (tetthet 1,52) og 25 ml konsentrert svovelsyre. Etter
 tilsetning ble blandingen rørt ved romtemperatur i en time
 og deretter helt over i 400 ml isvann. Omkrystallisering
 25 av bunnfallet fra 100 ml dimetylformamid ga 9 g 4-klor-5-
 formyl-2-(4-nitrofenyl)imidazol som svakt gule, nålformede
 krystaller, smeltepunkt ikke lavere enn 300°C.

Elementæranalyse for $C_{10}H_6N_3O_3Cl$

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Beregnet	47,73	2,40	16,70	14,08
Funnet	47,44	2,57	16,90	13,91

Referanseeksempel 26

I 35 ml iseddik oppløste man 3,5 g 1-benzyl-4-
 35 klor-5-cyanometyl-2-(4-dimetylaminofenyl)imidazol, hvoretter
 man dråpevis under avkjøling ved hjelp av vann tilsatte opp-
 løsningen 1 ml rykende salpetersyre (spesifikk tetthet 1,52).

Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 1 time og så helt over i 500 ml isvann. Bunnfallet ble kromatografert på en kolonne av 60 g silisiumdioksydgel og deretter ble kolonnen eluert med kloroform. De forønskede fraksjoner ble oppsamlet og konsentrert til ca. 5 ml. En tilsetning av 10 ml etanol ga 1,7 g 1-benzyl-4-klor-5-cyanometyl-2-(4-dimetylamino-3,5-dinitrofenyl)imidazol som gule prismeformede krystaller, smeltepunkt 173-175°C.

Elementæranalyse for $C_{20}H_{17}N_6O_4Cl$

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Beregnet	54,45	3,89	19,04	8,05
Funnet	54,17	3,87	19,31	8,25

Referanseeksempel 27

2 g 1-benzyl-4-klor-5-cyanometyl-2-(4-dimetylamino-3,5-dinitrofenyl)imidazol og 1 g N-klorosuccinimid ble utrørt i 30 ml dioksan ved 50°C i 2 timer. Reaksjonsoppløsningen ble fordampet til tørrhet under redusert trykk, og residuet ble oppløst i 100 ml kloroform og så vasket to ganger med vann og så igjen fordampet til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble omkrystallisert to ganger fra 20 ml metanol, hvorved man fikk 1,4 g 1-benzyl-4-klor-5-cyanometyl-2-(4-dimetylamino-3-klorfenyl)imidazol som svakt gule, nålformede krystaller, smeltepunkt 142-143°C.

Elementæranalyse for $C_{20}H_{19}N_3O_2Cl_2$

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Beregnet	59,42	4,73	10,38	17,54
Funnet	59,64	4,61	10,37	17,43

Referanseeksempel 28

I 40 ml kloroform suspenderte man 8,2 g 1-benzyl-4-klor-2-(4-nitrofenyl)-5-hydroksymetylimidazol, hvorefter 3,7 ml tionylklorid ble dråpevis tilsatt suspensjonen. Etter henstand ved romtemperatur i 2 timer ble oppløsningen fordampet til tørrhet under redusert trykk. 50 ml toluen ble tilsatt residuet og det hele ble fordampet til tørrhet igjen. Residuet ble oppløst i 80 ml kloroform og avkjølt med is. 7 g natriumcyanid og 0,8 g tetrabutylammonium-

bromid ble oppløst i 25 ml isvann, og denne oppløsningen ble så tilsatt kloroformoppløsningen, og det hele ble kraftig rørt ved 0°C i 2 timer og så ved romtemperatur i 5 timer.

- 5 Kloroformlaget ble vasket med 50 ml vann og kromatografert på en kolonne av 80 g silisiumdioksydgel, hvoretter kolonnen ble eluert med kloroform. De forønskede fraksjoner ble oppsamlet og fordampet til tørrhet under redusert trykk, hvoretter residuet ble oppløst i 50 ml metanol og så avkjølt. Man fikk utfelt 7 g l-benzyl-4-klor-2-(4-nitrofenyl)-5-cyanometylimidazol som svakt gule, nålformede krystaller, 10 smeltepunkt 125-128°C.

Elementæranalyse for $C_{18}H_{13}N_4O_2Cl$

		C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
15	Beregnet	61,29	3,71	15,87	10,05
	Funnet	61,14	3,65	15,74	9,95

Referanseeksempel 29

- I 18 ml kloroform oppløste man 1,8 g l-benzyl-4-klor-2-cyklopentyl-5-hydroksymetylimidazol, hvoretter man 20 dråpevis tilsatte oppløsningen 2,2 ml tionylklorid og rørte det hele ved romtemperatur i en time. Reaksjonsoppløsningen ble fordampet til tørrhet under redusert trykk, og 20 ml benzen ble tilsatt residuet for å avdestillere oppløsningsmidlet. Fremgangsmåten ble gjentatt to ganger. Residuet 25 ble oppløst i 10 ml dimetylsulfoksyd, og oppløsningen ble dråpevis tilsatt en suspensjon av 1,8 g tørt natriumcyanid i 10 ml dimetylsulfoksyd ved romtemperatur og under røring. Etter tilsetning ble oppløsningen kraftig rørt ved romtemperatur i en time, hvoretter man tilsatte 200 ml vann og 30 ekstraherte det hele med 200 ml porsjoner av etylacetat. Etylacetatlaget ble fordampet til tørrhet under redusert trykk, og residuet ble kromatografert på en kolonne av 70 g silisiumdioksydgel og deretter eluert med benzen - aceton (20:1). De forønskede fraksjoner ble oppsamlet og fordampet 35 til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i 50 ml eter, hvoretter man tilsatte 1,5 ml 20% hydrogenklorid - etanol. Man fikk utfelt 1,5 g l-benzyl-4-

151966

34

klor-2-cyklopentyl-5-cyanometylimidazol-hydroklorid som
fargeløse, plateformede krystaller, smeltepunkt 124-132°C.

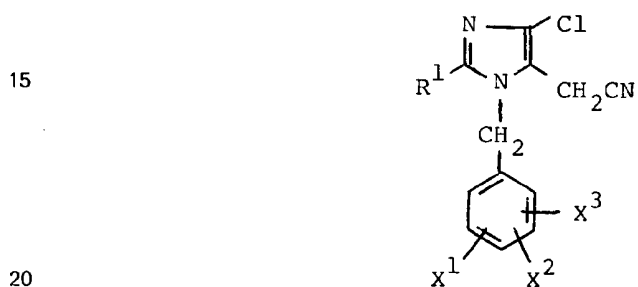
Elementæranalyse for $C_{17}H_{18}N_3Cl \cdot HCl$

		C (%)	H (%)	N (%)
5	Beregnet	60,72	5,69	12,50
	Funnet	60,67	5,70	12,35

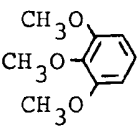
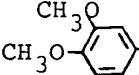
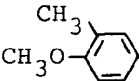
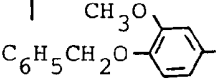
Referanseeksemplene 30 til 65

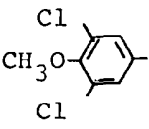
Ved hjælp af de fremgangsmåter som er beskrevet
i referanseeksemplene 28 og 29, ble følgende forbindelser
fremstilt:

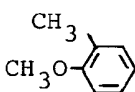
Tabell 6



Referanse- eks. nr.	R ¹	X ¹	X ²	X ³	Smelte- punkt (°C)
30		2-Cl	H	5-NO ₂	150-151
25 31		4-CH ₂	H	H	146-148
32		2-CH ₃ O	H	H	112-113
33		3-CH ₃ O	H	H	65-70
30 34		4-CH ₃ O	H	H	89-90
35		4-C ₂ H ₅ O	H	H	108-110
36		4-n-C ₄ H ₉ O	H	H	80-81
35 37		4-C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	H	152-155
38		3-CH ₃ O	H	4-CH ₃ O	113-114

Referanse- eks. nr.	R ¹	X ¹	X ²	X ³	Smelte- punkt (°C)
5		3-CH ₃	H	4-CH ₃ O	137-138
		3-CH ₃ O	4-CH ₃ O	5-CH ₃ O	124-125
		4-Cl	H	H	155-156
		2-Cl	H	H	163-164
		2-Cl	4-Cl	H	172-173
10		2-Cl	6-Cl	H	189-190
		2-Br	H	H	153
		H	H	H	157-159
20		H	H	H	100-101
		H	H	H	147-149
		H	H	H	110-112
30		H	H	H	94-96
	CH ₃	H	H	H	114-115
	C ₂ H ₅	H	H	H	70-71
35	i-C ₃ H ₇	H	H	H	130-131
	n-C ₄ H ₉	H	H	H	122-123 (hydro- klorid)

	Referanse- eks. nr.	R ¹	x ¹	x ²	x ³	Smelte- punkt (°C)
5	55	n-C ₄ H ₉	2-Cl	H	H	117-118 (hydro- klorid)
	56	n-C ₄ H ₉	2-NO ₂	H	H	82-84
	57	n-C ₃ H ₇	H	H	H	129-133 (hydro- klorid)
10	58	t-C ₄ H ₉	H	H	H	140-145 (hydro- klorid)
	59	n-C ₅ H ₁₁	H	H	H	120-123 (hydro- klorid)
15	60	n-C ₅ H ₁₁	2-Cl	H	H	118-120
	61	n-C ₆ H ₁₃	2-Cl	H	H	126-128
	62		H	H	H	117-118
20	63	n-C ₃ H ₇ CONH- 	H	H	H	152-154
	64		H	H	H	188-190
25	65	n-C ₄ H ₉	4-n-C ₄ H ₉ O	H	H	120-122 (hydro- klorid)
	66		2-C ₂ H ₅ O	H	H	110-112
	67		4-C ₂ H ₅ O	3-CH ₃	H	117-119
30	68	n-C ₄ H ₉ -	4-CH ₃ O	3-CH ₃	H	olje IR(Nujol): 2240 cm ⁻¹ (CN)
35	69	n-C ₄ H ₉ -	2-C ₂ H ₅ O	H	H	olje IR(Nujol): 2240 cm ⁻¹ (CN)
	70	n-C ₆ H ₁₃ -	4-n-C ₄ H ₉ O	H	H	105-110 (hydro- klorid)

Referanse- eks. nr.	R ¹	X ¹	X ²	X ³	Smelte- punkt (°C)
71	n-C ₆ H ₁₃ -	4-CH ₃ O	3-CH ₃	H	126-127 (hydro- klorid)
72		4-CH ₃ O	3-CH ₃	H	85-90

10 Eksperimenteksempel 1

- Antagonistisk effekt av forbindelser (I)
ifølge foreliggende oppfinnelse mot angiotensin II (i det
etterfølgende kort betegnet som "A II") (med aortablodåren
fra kaniner) -

15 Blodåreprepareringen og reaksjonen ble utført
ved hjelp av den fremgangsmåte, som er beskrevet i "European
Journal of Pharmacology", 18, 316 (1972). Nevnte A II ble
brukt i en konsentrasjon på 4×10^{-9} M, og hemmingsstyrken
ble beregnet ut fra den etterfølgende ligning, hvor man tok
20 hensyn til forandringer i den isometriske spenningen i det
blodkar som ble frembragt ved hjelp av A II, samt den man
fant etter behandling med prøveforbindelsen i 15 minutter
henholdsvis.

$$25 \quad \text{Hemmingsstyrke (\%)} = \frac{T_1 - T_2}{T_1} \times 100$$

hvor;

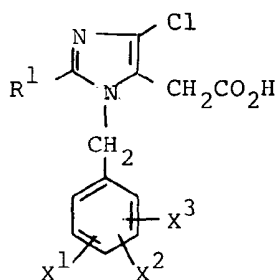
T_1 = forandring i isometrisk spenning i blodkaret som
frembringes av A II uten prøveforbindelsen (g)

30 T_2 = forandring i spenning som finnes etter behandling
med prøveforbindelsen (g)

Resultatene er vist i tabell 7.

Tabell 7

5



10

15

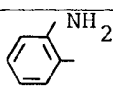
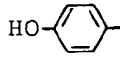
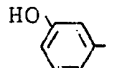
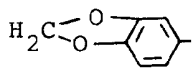
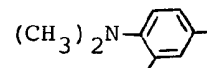
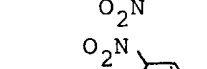
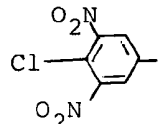
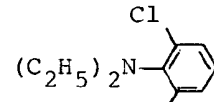
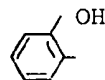
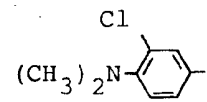
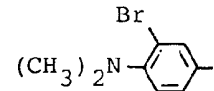
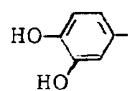
20

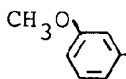
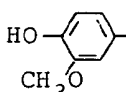
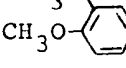
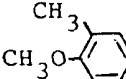
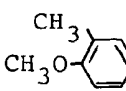
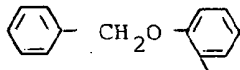
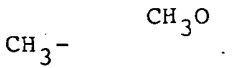
25

30

35

Forbindelse				Konsen- trasjon av aktiv forbin- delse (M)	Hem- ming (%)
R ¹	X ¹	X ²	X ³		
	4-CH ₃	H	H	10 ⁻⁵	80
	2-CH ₃	H	H	10 ⁻⁵	58
	4-Cl	H	H	10 ⁻⁵	25
	2-Cl	H	H	10 ⁻⁵	90
	2-Cl	4-Cl	H	10 ⁻⁵	30
	2-Cl	H	6-Cl	10 ⁻⁶	34
	2-Cl	H	6-F	10 ⁻⁶	64
	2-Cl	5-NO ₂	H	10 ⁻⁶	34
	2-Br	H	H	10 ⁻⁶	60
	2-F	H	H	10 ⁻⁶	23
	H	H	H	10 ⁻⁵	63
	H	H	H	10 ⁻⁵	35
	H	H	H	10 ⁻⁵	50

Forbindelse				Konsen- trasjon av aktiv forbin- delse (M)	Hem- ming (%)
R ¹	X ¹	X ²	X ³		
5 	H	H	H	10 ⁻⁵	30
	H	H	H	10 ⁻⁵	32
10 	H	H	H	10 ⁻⁵	18
	H	H	H	10 ⁻⁵	51
15 	H	H	H	10 ⁻⁵	73
	H	H	H	10 ⁻⁵	86
20 	H	H	H	10 ⁻⁶	82
25 	H	H	H	10 ⁻⁶	25
	H	H	H	10 ⁻⁵	55
30 	H	H	H	10 ⁻⁶	33
35 	H	H	H	10 ⁻⁶	18
	H	H	H	10 ⁻⁶	34

Forbindelse				Konsen- trasjon av aktiv forbin- delse (M)	Hem- ming (%)	
R ¹	x ¹	x ²	x ³			
5		2-Cl	H	H	10 ⁻⁶	23
		H	H	H	10 ⁻⁶	16
10		2-CH ₃ O	H	H	10 ⁻⁶	42
		3-CH ₃ O	H	H	10 ⁻⁵	73
		4-CH ₃ O	H	H	10 ⁻⁵	61
15		4-C ₂ H ₅ O	H	H	10 ⁻⁶	43
		2-C ₂ H ₅ O	H	H	10 ⁻⁶	41
		4-C ₄ H ₉ O	H	H	10 ⁻⁶	56
20		4-C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	H	10 ⁻⁵	19
		3-CH ₃ O	H	4-CH ₃ O	10 ⁻⁶	38
		3-CH ₃	H	4-CH ₃ O	10 ⁻⁶	80
25		3-CH ₃	H	4-C ₂ H ₅ O	10 ⁻⁶	81
		H	H	H	10 ⁻⁶	18
30		H	H	H	10 ⁻⁶	32
		3-CH ₃	4-CH ₃ O	H	10 ⁻⁶	54
35		H	H	H	10 ⁻⁶	18
		H	H	H	10 ⁻⁵	38

Forbindelse				Konsen- trasjon av aktiv forbin- delse (M)	Hem- ming (%)
R ¹	X ¹	X ²	X ³		
5 C ₂ H ₅ -	H	H	H	10 ⁻⁶	36
i-C ₃ H ₇ -	H	H	H	10 ⁻⁶	41
n-C ₄ H ₉ -	H	H	H	10 ⁻⁶	55
10 n-C ₄ H ₉ -	2-Cl	H	H	10 ⁻⁷	75
n-C ₄ H ₉ -	2-NO ₂	H	H	10 ⁻⁸	30
n-C ₄ H ₉ -	3-CH ₃	4-CH ₃ O	H	10 ⁻⁶	99
n-C ₄ H ₉ -	2-C ₂ H ₅ O	H	H	10 ⁻⁶	53
15 n-C ₃ H ₇ -	H	H	H	10 ⁻⁶	22
t-C ₄ H ₉ -	H	H	H	10 ⁻⁶	10
n-C ₅ H ₁₁ -	H	H	H	10 ⁻⁶	65
n-C ₅ H ₁₁ -	2-Cl	H	H	10 ⁻⁷	57
20 n-C ₆ H ₁₃ -	2-Cl	H	H	10 ⁻⁷	84
n-C ₆ H ₁₃ -	4-n-C ₄ H ₉ O	H	H	10 ⁻⁶	100
n-C ₆ H ₁₃	3-CH ₃	4-CH ₃ O	H	10 ⁻⁶	100
25 	H	H	H	10 ⁻⁶	34
	H	H	H	10 ⁻⁶	18
n-C ₄ H ₉ -	4-n-C ₄ H ₉ O	H	H	10 ⁻⁶	85

Eksperimenteksempel 2

- Hemmende aktivitet for forbindelser (I) ifølge foreliggende oppfinnelse mot angiotensin II-indusert forhøyning av blodtrykket i rotter -

Hannlige SD-rotter som veide fra 250 til 350 g ble under bedøvning med pentobarbital-natrium (50 mg/kg,

intraperitonealt), operert for kannulering i luftrøret, samt i halspulsåren og i lårarteriene. For å holde rotten under bedøvelse ble pentobarbital oppløst i fysiologisk saltoppløsning og denne ble så tilført rottene ved kontinuerlig intravenøs infusjon (350 µg/kg/min.). Ca. en time etter operasjonen da blodtrykket var blitt stabilt, ble A II tilført kontinuerlig intravenøst i en mengde på 20 ng/kg/min. 30 til 60 minutter senere oppnådde man igjen stabilt blodtrykk. Forhøyelsen av blodtrykket etter infusjonen av A II sammenlignet med den man hadde før infusjonen, var $45,5 \pm 2,1$ mm Hg (for 75 tilfeller). Deretter ble en prøveforbindelse (oppløst i 500 µl fysiologisk saltoppløsning pr. 100 g kroppsvekt) tilført intravenøst, hvorefter man målte blodtrykket etter 10, 30 og 90 minutter. Hemmingsstyrken for en forbindelse ble beregnet ut fra følgende ligning:

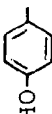
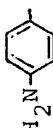
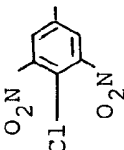
$$\text{Hemmingsstyrke (\%)} = \frac{P_f}{P_e} \times 100$$

hvor;

Pf = fall i blodtrykk etter tilførsel av prøveforbindelsen (mm Hg)

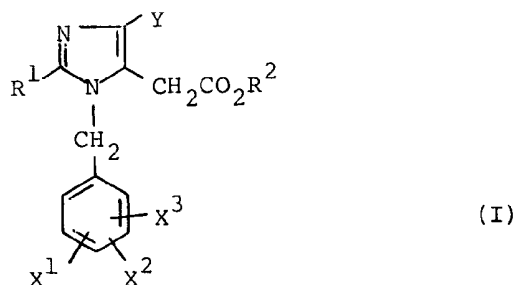
Pe = forhøyelse av blodtrykket på grunn av A II (mm Hg)

Resultatene er vist i tabell 8.

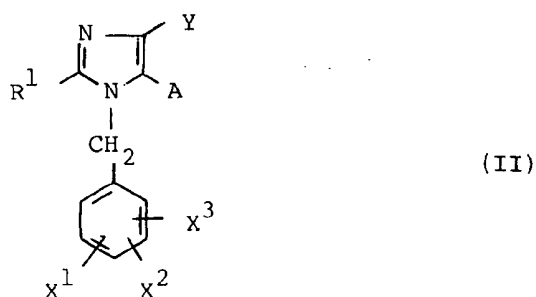
Forbindelse				Doser (mg/kg)tilfeller	Hemming (%), etter			
R ¹	X ¹	X ²	X ³		10 min.	30 min.	90 min.	
	H	H	H	0,3 0,5	3 4	10,7±1,8 14,8±1,8	24,3±2,3 36,0±3,0	11,7±6,0 35,0±3,9
	H	H	H	0,5	3	17,7±1,2	45,3±2,4	37,0±8,6
	2-Cl	H	H	1,0	4	11,8±1,8	36,5±4,5	32,3±7,0
n-C ₄ H ₉	H	H	H	0,1 0,3	3 1	19,6±1,5 25	64,3±15,3 94	60,0±21,5 94
	H	H	H	0,1 0,3	4 2	22,5±3,2 18	55±7,5 72	55±7,5 72
	4-n-C ₄ H ₉ O	H	H	3,0 0,03	1 2	20 17	40 46,5	0 40
n-C ₄ H ₉ -	2-Cl	H	H	0,1	1	38	100	86
	3-CH ₃	4-CH ₃ O	H	0,5	4	33±15	60±18	62±7

P a t e n t k r a v

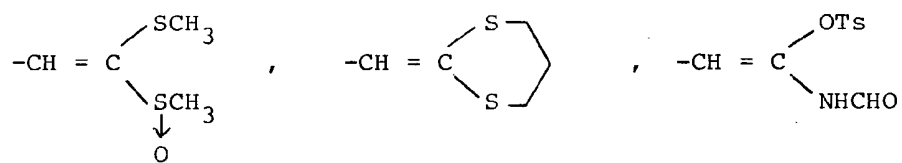
Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk virksomme imidazol-5-eddiksyrederivater med formelen:



hvor R^1 er laverealkyl, cyklolaverealkyl eller fenyl som kan være substituert med 1-3 av gruppene halogen, nitro, amino, mono(laverealkyl)amino, di(laverealkyl)amino, laverealkyl, laverealkoksyl, benzyloksyl eller/og hydroksyl; X^1 , X^2 og X^3 er er hver hydrogen, halogen, nitro, amino, laverealkyl, laverealkoksyl, benzyloksyl eller hydroksyl; Y er halogen, og R^2 er hydrogen eller laverealkyl; forutsatt at X^1 er halogen, laverealkyl, laverealkoksyl, benzyloksyl eller hydroksyl når R^1 er usubstituert eller substituert fenyl med bare en halogen, di(laverealkyl)amino, laverealkyl eller laverealkoksyl, og farmasøytisk akseptable salter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at man solvolyserer en forbindelse med formelen:



hvor R^1 , X^1 , X^2 , X^3 og Y er som definert ovenfor, og A er cyanometyl eller beta, beta-substituert vinyl med en av de følgende formler:



10

og, om ønsket, omdannelse av en således erholdt forbindelse
til et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15

20

25

30

35