

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET  
TAASTRUP



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 155794 B

(21) Patentansøgning nr.: 3385/80

(51) Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 D 233/64

(22) Indleveringsdag: 06 aug 1980

(41) Alm. tilgængelig: 08 feb 1981

(44) Fremlagt: 16 maj 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 07 aug 1979 US 064575

(71) Ansøger: \*FARMOS-YHTYMAE OY; Box 425; SF-20101 Turku 10, FI

(72) Opfinder: Arto Johannes \*Karjalainen; FI, Kauko Oiva Antero \*Kurkela; FI

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 4-benzylsubstituerede imidazolderivater eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf

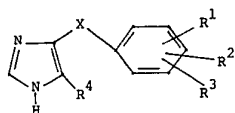
(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

C<sub>1-7</sub> alkyl eller C<sub>6-10</sub> aryl, eller syreadditionssalte deraf, der ved forskellige analogifremgangsmåder. Forbindelserne og deres ugiftige syreadditionssalte har værdifuld farmakologisk aktivitet og er navnlig nyttige til behandling af pattedyr, navnlig som antihypertensive eller anti-mavesårsmidler. Desuden har forbindelserne en eller flere af følgende egenskaber: diuretiske, sedative, analgetiske, antiinflammatoriske og tranquiliserende.

3385-80

Fremstilling af 4-benzyl- og 4-benzoylsubstituerede imidazolderivater med den almene formel



I  
hvor R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup>, der kan være ens eller forskellige, hver er hydrogen, klor, brom, fluor, metyl, ætyl, metoxy, amino, hydroxy eller nitro, R<sup>4</sup> er hydrogen eller C<sub>1-7</sub> alkyl, X er

-C(=O)- eller -CH(R<sup>5</sup>)-, R<sup>5</sup> er hydrogen, hydroxy eller OR<sup>6</sup> og R<sup>6</sup> er

DK 155794 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 4-benzyl-substituerede imidazolderivatér med den i patentkravets indledning viste almene formel I, hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og X har de sammensteds angivne betydninger, eller ugiftige, farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf. Disse forbindelser og de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf har alle antihypertensiv virkning.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i patentkravets kendetegnende del anførte.

Der kendes en række forbindelser med antihypertensive egenskaber. Alt efter deres farmakologiske mekanisme kan disse forbindelser inddeles på følgende måde:

1. Diuretika, fx tienilsyre (US-patentskrift 3.758.606), metolazon (US-patentskrift 3.360.518) og bumetadin (US-patentskrift 3.634.583).
2. Forbindelser der stimulerer central  $\alpha$ -adrenerge receptorer, fx clonidin (US-patentskrift 3.202.660), imidazolderivatér (Jen et al, J. Med. Chem. 18 (1975), 90), guanabenz (tysk offentliggørelsesskrift 1.802.364), BS 100-141 (fransk patentskrift 1.584.670), tiamenidin (tysk offentliggørelsesskrift 1.941.761), guanazodin (britisk patentskrift 1.216.096) og guanethidin (US-patentskrift 2.928.829).
3.  $\alpha$ -Adrenerge blokeringsmidler, fx prazosin (US-patentskrift 3.511.836).
4.  $\beta$ -Adrenerge blokeringsmidler, fx propranolol (US-patentskrift 3.337.628) og metoprolol (tysk patentskrift 2.106.209).
5. Dopamin- $\beta$ -hydroxylase-inhibitorer, fx bupicomid (tysk offentliggørelsesskrift 2.217.084).
6. Norepinephrin-opbrugende lægemidler, fx MJ 10459-2 (Mathier et al, J. Med. Chem. 16 (1973), 901).
7. Inhibitorer af renin-angiotensin-systemet, fx saralasin (tysk patentskrift 2.127.393).
8. Perifere vasodilatorer, fx minoxidil (US-patentskrift 3.644.364).

På området kendes der også anti-mavesårsmidler som fx  $H_2$ -antihistaminet cimetidin (US-patentskrift 3.876.647), timo-

prazol (US-patentskrift 4.045.563) og CP-26154 anticholinerge forbindelser og prostaglandinderivater (Langman, Drugs 141 (1977), 105-115).

Der er tidligere beskrevet nogle benzyimidazolderivater, nemlig 4-(5)-benzyl-5(4)-metylimidazol og 5(4)-ætyl-4(5)-benzyimidazol. Disse to forbindelser fremgår af fransk patentskrift nr. 2.122.395, men i henhold til forsøg foretaget i relation til den foreliggende opfindelse har de ingen antihypertensiv aktivitet. Fx har i disse forsøg forbindelsen 4-benzyl-5-metylimidazol ingen virkning på blodtrykket hos rotter i nogen dosis; tværtimod stiger blodtrykket ved en dosis på 1 mg/kg intravenøst hos rotter.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser med formel I er baser som danner syreadditionssalte med både organiske og uorganiske syrer. De kan således danne mange farmaceutisk nyttige syreadditionssalte såsom klorider, bromider, sulfater, nitrater, fosfater, sulfonater, formiater, tartrater, maleater, citrater, benzoater, salicylater og askorbater.

Når man anvender den i patentkravet angivne grignardreaktion a), kan fenylmagniumhalogenidderivatet fx være et fenylmagniumbromidderivat som fremstilles ved omsætning af det tilsvarende brombenzenderivat med magnium. Passende opløsningsmidler for reaktionen er bl.a. en række forskellige ætere, fortrinsvis tetrahydrofuran. Fenylmagniumhalogenidderivatet fremstilles på sædvanlig måde ved tilsætning af brombenzenderivatet i et passende opløsningsmiddel, fx tetrahydrofuran, dråbevis til magniumspåner der er dækket med tetrahydrofuran, idet tilsætningen sker ved reaktionsblandings kogepunkt. Når magniumspånerne har reageret afkøles blandingen en smule og 4-imidazolderivatet tilsættes i fast form i små portioner. Efter tilsætningen tilbagesvales reaktionsblandingen indtil al 4-imidazolen har reageret. Reaktionstiden varierer mellem 1 og 5 timer. Ved reaktionen bruges der mindst to ækvivalenter fenylmagniumhalogenid pr. ækvivalent 4-imidazolaldehyd fordi sidstnævnte forbindelse indeholder aktivt hydrogen der binder en del af Grignard-reagenset.

Når man til fremstilling af forbindelser I, hvor X er  $-\text{CH}_2-$ , anvender reaktion c), udføres reduktionen fortrinsvis under sure betingelser, i nærværelse af en katalysator og under hydrogenatmosfære. Som eksempler på egne-  
5 de opløsningsmidler kan nævnes vand, alkoholer såsom ætanol og eddikesyre. Opløsningen syrnes ved tilsætning af en passende syre, fx saltsyre. Egnede katalysatorer er bl.a. platinoxid, palladium på kul og Raney-nikkel. Reaktionen udføres hensigtsmæssigt ved en temperatur på  $25-70^{\circ}\text{C}$  under god omrøring, men  
10 reaktionsbetingelserne vil dog naturligvis afhænge af arten af det ønskede derivat.

Forbindelser med formel I, hvor X er  $-\text{CHOH}$ , kan fordelagtigt fremstilles ved reduktion af tilsvarende forbindelser med formel I, men hvor X er  $>\text{C}=\text{O}$ , jfr. reaktion b).  
15 Reduktionen udføres hensigtsmæssigt med  $\text{NaBH}_4$  i alkohol eller vand ved lav temperatur.

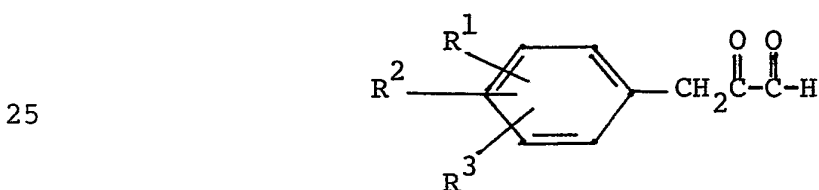
Fremstilling af forbindelser med den almene formel I, hvor X betegner  $-\text{CH}_2-$  kan ske ved reaktion d) omsætning af en forbindelse VII med et benzenderivat med den almene  
20 formel VIII, hvor  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  og Hal har de i kravet angivne betydninger. Typisk forløber alkyleringen ved at man bringer imidazolen, fx 4-klormetylimidazol, i kontakt med benzen-derivatet under omrøring ved forhøjet temperatur. Egnede opløsningsmidler der anvendes ved denne reaktion er bl.a.  
25 alkoholer og aromatiske kulbrinter såsom xylen. Imidazolderivatet kan bruges i form af et syreadditionssalt, fx hydrokloridet, i hvilket tilfælde der tilsættes en ækvivalent mængde af en passende base såsom natriumkarbonat. Hvis benzenet er en base, fx 2,6-dikloranilin, bruges der to ækvi-  
30 valenter deraf pr. ækvivalent imidazolderivat.

Ved anvendelse af reaktion e), udføres omsætningen fortrinsvis ved kogning af benzenderivatet i formamid, og reaktionstiden varierer med de særlige materialer der anvendes. Reaktions-tider er typisk fra 30 minutter til 22 timer.

35 Hydrolyse i henhold til reaktion f) udføres fortrinsvis ved kogning af udgangsmaterialet, i et N-acetyleret imidazolderivat, i en vandig opløsning af en uorganisk syre indtil reaktionen er fuldført.

Hydrogenering af et udgangsmateriale med formel XI eller XII i henhold til reaktion g) udføres hensigtsmæssigt i nærværelse af en passende katalysator og under hydrogenatmosfære under omrøring. Egnede katalysatorer er bl.a. platin-  
 5 oxyd, palladium-på-kul og Raney-nikkel. Reaktionstemperaturen varierer med det anvendte udgangsmateriale og typiske temperaturer er 25-70°C.

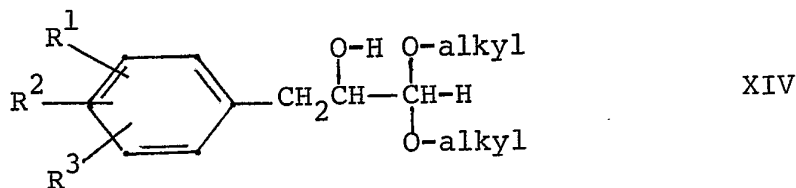
Valg af reagens i reaktion h) blandt de anførte til reaktion med et udgangsmateriale XIII varierer med det anvendte udgangsmateriale. Hvis fx udgangsmaterialet er en  
 10 halogenketon eller et halogenaldehyd, hvor R<sup>8</sup> og R<sup>10</sup> tilsammen danner en ketogruppe, R<sup>9</sup> er brom og R<sup>11</sup> er hydrogen, eller R<sup>9</sup> og R<sup>11</sup> tilsammen danner en ketogruppe, R<sup>8</sup> er brom og R<sup>10</sup> = hydrogen, så foretrækkes det at omsætte udgangsmaterialet med formamid for at vinde 4-benzylimidazolderivatet. Det foretrækkes ligeledes at bruge formamid som reagens i tilfælde hvor der i stedet for bromatomet i det foran nævnte udgangsmateriale er en hydroxylgruppe. I så tilfælde bruges formamid i overskud der delvis fungerer som  
 15 opløsningsmiddel. Generelt gennemføres reaktionen ved formamidets kogepunkt og i en periode på 1-5 timer. Hvis udgangsmaterialet er et glyoxalderivat med den almene formel:



hvor R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> har de i patentkravets indledning angivne betydninger,  
 30 så tages den ammoniak, der behøves til syntese af imidazolringen, hensigtsmæssigt fra ammoniumacetat mens det nødvendige formalin tages fra hexametylentetramin. Der bruges to ækvivalenter af disse reagenser pr. ækvivalent glyoxalderivat. Egnede opløsningsmidler er fx dimetylformamid og formamid. Typisk er reaktionstemperaturen reaktionsblandingsens kogepunkt, og  
 35 reaktionstiden er sædvanligvis 1-3 timer. Det er også muligt at omsætte glyoxalderivatet direkte med ammoniak og formalde-

hyd, eller med formamid, men udbyttet af ønsket produkt er i almindelighed lavere.

Et overraskende træk ved foran nævnte reaktion er den kendsgerning at et hydroxyacetal-udgangsmateriale med form-  
len



hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og O-alkyl er som anført i kravet (reaktion h), reagerer meget let med formamid til dannelse af de tilsvarende imidazoler.

Som variation af den ovenfor beskrevne proces kan et udgangsmateriale med den almene formel XIII behandles med et passende reagens, navnlig formamid, under mildere betingelser end de ovenfor diskuterede, hvilket muliggør isolation af oxazolmellemprodukter med den i reaktion i) viste formel XV eller XVI, hvor  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  har de i kravets indledning angivne betydninger, der derefter kan omsættes videre med formamid til dannelse af den tilsvarende forbindelse med den almene formel I. Ved denne variation udføres den første formamidbehandling ved lav temperatur (80-120°C i afhængighed af det anvendte udgangsmateriale) til dannelse af en oxazol med formel XV eller XVI som derefter let kan omsættes med formamid, typisk ved ca. 180°C, i ca. 4 timer til dannelse af den ønskede forbindelse med formel I.

Udgangsmaterialerne med den almene formel XIII kan fremstilles ved kendte metoder. Der henvises til eksemplerne 29 (a), (b) og (c) samt 30(a), som indgår til beskrivelse af metoder der har været anvendt til fremstilling af forskellige udgangsmaterialer med formlen III.

Som nævnt foran har forbindelser med den almene formel I og deres ugiftige, farmaceutisk acceptable syreadditionssalte værdifulde farmakologiske egenskaber og har vist sig at have ypperlige antihypertensive, anti-ulcer-, diuretiske, sedative, analgetiske, antiinflammatoriske og tranquiliserende aktiviteter

hos pattedyr.

Indgift af isomere forbindelser med den almene formel I eller deres ugiftige, farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller blandinger deraf kan ske parenteralt, intravenøst eller oralt. Typisk er en effektiv mængde af vedkommende forbindelse kombineret med en passende farmaceutisk bærer. Med udtrykket "effektiv mængde" menes her mængder som giver den ønskede virkning uden at fremkalde uønskede bivirkninger. Den præcise mængde der bruges i en given situation afhænger af mange faktorer såsom indgiftsmåden, pattedyrarten og den tilstand mod hvilken derivatet indgives, og naturligvis af forbindelsens struktur. Et af de kraftigst virkende antihypertensive forbindelser blandt de omhandlede er 4-(2',6'-dimetylbenzyl)-imidazol, hvis dagsdosis i almindelighed ligger omkring 0,01-0,05 mg/kg legemsvægt.

De farmaceutiske bærere der typisk anvendes til de omhandlede forbindelser kan være faste eller flydende og udvælges i almindelighed i afhængighed af den planlagte indgiftsmåde. Således er eksempler på faste bærestoffer laktose, sakkarose, gelatine og agar mens eksempler på flydende bærere er vand, sirup, jordnøddeolie og olivenolie. Andre egnede bærestoffer er velkendte for den sagkyndige. Kombinationen af forbindelsen og bærestoffet kan oparbejdes til forskellige præparatformer, fx tabletter, kapsler, suppositorier, opløsninger, emulsioner og pulvere.

De omhandlede imidazolderivaters antihypertensive egenskaber er undersøgt på følgende måde. Rotter med normal vægt og af stammen Sprague-Dawley blev først anæsteseret med uretan. Derefter blev lårarterien ved hjælp af et polyætylenrør forbundet med en blodtryks-transducer. Testforbindelsen blev derefter injiceret i lårvenen og blodtrykket og pulsen blev registreret.

Ved en anden test for antihypertensive egenskaber anvendes der uanæsteserede, spontant hypertensive rotter (SHR) af stammen Okamoto-Aoki. Testforbindelsen blev indgivet oralt med et rør til maven. Blodtrykket målttes fra halen ved hjælp af en indirekte blodfri metode.

Nogle af forbindelserne har andre virkninger, afprøvet som følger:

Den præventive virkning af de omhandlede forbindelser med den almene formel I på dannelse af mavesår er afprøvet på følgende måde. Hunrotter af stammen Sprague-Dawley, ca. 10 uger gamle og med en vægt på 200-250 g hver, fastede natten over.

5 Rotterne inddeltes i to grupper. Rotterne i den ene gruppe fik kun 20 mg/kg indomethacin peroralt, mens rotterne i den anden gruppe fik testforbindelsen indgivet intraperitonealt samtidig med indgiften af indomethacin. Rotterne dræbtes efter 4 timer og anti-mavesårsvirkningen bedømtes ved optælling af mavesårene

10 og sammenligning af antallet deraf hos de rotter der fik testforbindelsen med antallet af mavesår der var induceret med indomethacin.

Den diuretiske virkning undersøgtes hos rotter ved opsamling af urin i løbet af 0-5 timer efter intraperitoneal

15 indgift af forbindelserne. Før prøven fastede dyrene natten over og fik 10 ml vand oralt straks inden injektionen.

Forbindelsernes sedative virkning bedømtes ved følgende forsøg:

- 1) Sovetiden hos 1-5 dage gamle hanekyllinger undersøgtes

20 efter indgift af testforbindelsen intramuskulært hos to dyr pr. dosisstørrelse (Delbarre & Schmitt, Eur J Pharmacol 22:355, 1973)

- 2) Potentiering af den af barbiturat fremkaldte sovetid undersøgtes hos mus. Testforbindelsen blev indgivet intraperitonealt 30 minutter før pentobarbital (60 mg/kg intraperitonealt).

25

- 3) Spontan mobilitet hos mus og rotter målt med et "Animex"-aktivitetsmåleapparat. Testforbindelsen blev indgivet intraperitonealt 30 minutter før måleperioden på to minutter.

Den analgetiske virkning blev prøvet på følgende måde:

30 Vridningsforsøg: Testforbindelserne eller fysiologisk saltopløsning blev indgivet oralt til rotter og 45 minutter senere blev der intraperitonealt indgivet 1 ml 1% eddikesyre. Antallet af vridninger opnoteredes i den følgende 25 minutters periode (Koster et al, Fed. Proc. 18:412, 1959).

35 Varmpladeforsøg: Testforbindelsen eller en fysiologisk saltopløsning blev indgivet intraperitonealt til hanmus og 30 minutter senere blev tiden på en 55°C varm plade opnoteret. Re-

sultaterne blev udtrykt og sammenlignet med resultaterne med saltvandsopløsningen.

Den antiinflammatoriske aktivitet bestemtes ved inhibering af carrageenaninduceret ødem hos rotter, fremkaldt af testforbindelsen (C.A. Winter et al, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111:544, 1962).

Den tranquiliserende virkning blev bestemt på følgende måde: Irwins forsøg med rotter (S. Irwin, Psychopharmacologia 13:222, 1968). Især iagttages den sedative og cataleptiske aktivitet og effekt på muskeltonus.

Tranquiliserende (dæmpende) virkning på køer: Testforbindelsen blev indgivet intramuskulært til kvæg, mest til kvinder med en vægt på 150-200 kg. Dyrene blev iagttaget i 3 timer, navnlig med hensyn til vitalfunktionerne, reaktion på smerte og håndtering, muskeltonus, eventuel søvn etc.

Den mest hensigtsmæssigt tranquiliserede tilstand hos et dyr omfatter evnen til at bevare den opretstående stilling og koordinering med minimale afværgelsesreaktioner på smertefulde stimuli og håndteringer.

Den akutte toxicitet blev bestemt på hunnus af stammen NMRI med en alder på ca. 7 måneder og vægt på 30-40 g. Testforbindelsen blev indgivet intravenøst.

I det følgende gives der nogle eksempler på forbindelsernes farmakologiske egenskaber.

Således viste 4-(2',6'-dimetylbenzyl)-imidazol, der har en LD<sub>50</sub>-værdi på 40 mg/kg intravenøst, ved blodtryksundersøgelsen med anæsteserede rotter med normal vægt som beskrevet ovenfor at bevirke en registrerbar nedsættelse af blodtrykket selv med en dosis på 1 µg/kg intravenøst.

Med en dosis på 3 µg/kg intravenøst var blodtryksnedsættelsen ganske klar med en dosis på 10 µg/kg intravenøst var nedsættelsen af blodtrykket gennemsnitligt 30% og nedgangen i pulshyppigheden gennemsnitligt 12%. Virkningens varighed var mindst 50 minutter (efter hvilket tidsrum bestemmelsen blev afbrudt). Da LD<sub>50</sub> er 40 mg/kg intravenøst hos mus kan det sluttes at den terapeutiske index er meget høj. Når den antihypertensive virkning af forbindelsen blev bestemt med vågne SHR-

rotter, viste det sig at nedgangen i blodtrykket var ca. 20% med en dosis på 100 µg/kg oralt og 25% med en dosis på 300 µg/kg oralt 4 timer efter indgiften. Når forbindelsens anti-mavesårs-  
virkning blev bestemt på den ovenfor beskrevne måde viste det  
5 sig at en dosis på 5 µg/kg intraperitonealt fuldstændigt for-  
hindrede dannelsen af ulcere.

For forbindelsen 4-(2'-metylbenzyl)-imidazol der har en LD<sub>50</sub> på 25 mg/kg intravenøst hos mus, fandtes følgende resulta-  
ter ved de ovennævnte prøver: Nedsættelse af blodtrykket med en  
10 dosis på 0,5 mg/kg intravenøst på 10% 30 minutter efter indgif-  
ten; fuldstændig forhindring af dannelse af ulcere ved en dosis  
på 5 µg/kg intraperitonealt.

Forbindelsen 4-[α-(2',6'-dimetylfenyl)]-hydroxymetylimi-  
dazol, der har en LD<sub>50</sub> på 125 mg/kg intravenøst hos mus, gav føl-  
15 gende resultater i ovennævnte prøver: Nedsættelse af blodtrykket  
med en dosis på 300 µg/kg intravenøst var konstaterbar; med en  
dosis på 3 mg/kg oralt med vågne SHR-rotter var nedgangen 20%  
3 timer efter indgiften. Med en dosis på 5 mg/kg forhindrede  
forbindelsen fuldstændig dannelse af ulcere mens forhindringen  
20 var partiel ved en dosis på 0,5 mg/kg.

Når 5-metyl-4-(2',6'-dimetylbenzyl)-imidazol, der har en LD<sub>50</sub> på 27 mg/kg intravenøst hos mus, blev prøvet som ovenfor  
konstateredes der antihypertensiv virkning. En dosis på 0,5  
mg/kg forhindrede delvis dannelse af ulcere og en dosis på  
25 5 mg/kg forhindrede dem fuldstændigt.

En oversigt over forbindelsernes farmakologiske egen-  
skaber fremgår af følgende tabeller.

30

35

## Eksempler på forbindelser med antihypertensiv virkning.

	Blodtrykksnedsættende virkning ved, mg/kg	Pulsfrekvens dosis, mg/kg nedsættelse	i.v. øgning
4-(2',6'-dimetylbenzyl)-imidazol	0,003-0,1	0,003	-
4-(2',3'-dimetylbenzyl)-imidazol	0,01-0,1	0,01-1	3-10
4-(2'-metylbenzyl)-imidazol	0,01-0,1	0,1-1	-
4-(2',6'-diklorbenzyl)-imidazol	0,03-0,1	0,03-0,1	-
4-[ $\alpha$ -(2',6'-dimetylphenyl)]-hydroxymetylimidazol	0,1-3	0,1	-
4-[ $\alpha$ -(2'-metoxyphenyl)]-hydroxymetylimidazol	0,3-1	1	-
4-(2,5-dimetylbenzyl)-imidazol	0,003-1,0	0,003-1,0	
4-[ $\alpha$ -(2,6-diklorphenyl)]-hydroxymetylimidazol	0,1-3	0,1-3	
4-[ $\alpha$ -(2,3-dimetylphenyl)]-hydroxymetylimidazol	0,1-1,0	0,1-1,0	

Eksempler på forbindelser med høj terapeutisk index ved behandling af ulcerøse tilstande.

	Dosis, mg/kg		TI x
	LD <sub>50</sub>	ED <sub>50</sub>	
4-(2',6'-dimetylbenzyl)-imidazol	40	0,005	8000
4-(2',3'-dimetylbenzyl)-imidazol	35	0,005	7000
4-(2',4'-dimetylbenzyl)-imidazol	65	0,03	2167
4-(2'-ætylbenzyl)-imidazol	34	0,005	6800
4-(2'-metylbenzyl)-imidazol	25	0,005	5000
4-(3'-metylbenzyl)-imidazol	38	0,02	1900
4-(2',4',6'-trimetylbenzyl)-imidazol	63	0,03	2100
4-(2'-klorbenzyl)-imidazol	65	0,03	2167
4-(2',6'-diklorbenzyl)-imidazol	48	0,03	1600

x Terapeutisk index

Eksempler på forbindelser med diuretisk virkning.

	Dosis, mg/kg	Diuretisk virkning, 2,5 h	5 h
4-[ $\alpha$ -(2',3'-dimethylfeny1)]-hydroxymetylimidazol	10,0 0,6 0,15	411 160 145	280
4-[ $\alpha$ -(2',6'-dimethylfeny1)]-hydroxymetylimidazol	30,0 0,5	121 150	66
4-[ $\alpha$ -(2'-ætylfeny1)]-hydroxymetylimidazol	30,0	234	211
4-[ $\alpha$ -(2'-metoxyfeny1)]-hydroxymetylimidazol	30,0	158	68
4-(2',4'-dimety1benzy1)-imidazol	30,0	228	181
4-(2',3'-dimety1benzy1)-imidazol	0,05	150	
4-(2',6'-dimety1benzy1)-imidazol	0,05	150	
4-(2'-mety1benzy1)-imidazol	30,0 0,05	128 100	49

Eksempler på forbindelser med sedativ virkning.

		Dosis, mg		
		0,3-1,0	3-10	30-60
5	4-(2',4'-dimetylbenzyl)-imidazol	++		
	4-(2',3'-dimetylbenzyl)-imidazol	++		
	4-(3'-metylbenzyl)-imidazol		+	
	4-(2',4',6'-trimetylbenzyl)-imidazol	++		
	4-(2'-ætylbenzyl)-imidazol	++		
10	4-(3'-metoxybenzyl)-imidazol		+	
	4-(2'-klorbenzyl)-imidazol	++		
	4-[ $\alpha$ -(2',3'-dimetylphenyl)]-hydroxymetylimidazol	++		
15	4-[ $\alpha$ -(2'-metoxyphenyl)]-hydroxymetyl- imidazol			++

20

25

30

35

Eksempler på forbindelser med analgetisk virkning.

	Analgetisk aktivitet	
	Metode dosis, mg/kg	Stigning i HP-tid (%) W-antal (%) x)
4-(3'-metylbenzyl)-imidazol	W 30	0
	HP 0,6	200
4-(2',3'-dimetylbenzyl)-imidazol	W 100	0
	HP 1,5	200
4-(2',4'-dimetylbenzyl)-imidazol	HP 1,5	200
4-(2'-metylbenzyl)-imidazol	HP 1,5	200
4-(2'-klorbenzyl)-imidazol	HP 1,5	200
4-[ $\alpha$ -(2',4'-dimetylfenyl)]-hydroxymetylimidazol	W 100	1,3
	HP 1,5	-
4-[ $\alpha$ -(2',3'-dimetylfenyl)]-hydroxymetylimidazol	W 100	0
	HP 1,5	400
4-[ $\alpha$ -(2'-ætylfenyl)]-hydroxymetylimidazol	W 100	0
	HP 1,5	300
4-[ $\alpha$ -(2'-metoxyfenyl)]-hydroxymetylimidazol	W 100	2,5
4-[ $\alpha$ -(3'-metoxyfenyl)]-hydroxymetylimidazol	W 100	0
4-[ $\alpha$ -(4'-metoxyfenyl)]-hydroxymetylimidazol	W 100	1,9
	HP 1,5	-

x) HP = varmpfadetest W = vridningstest

Eksempler på forbindelser med antiinflammatorisk virkning (dosis 100 mg/kg oralt).

	Antiinflammatorisk aktivitet inhibering af carra- geenaninduceret ødem (%)	
4-(2',4'-dimetylbenzyl)-imidazol	76	++
4-(3'-metylbenzyl)-imidazol	61	+
4-[α-(2',3'-dimetylfenyl)]-hydroxymetylimidazol	52	+
4-[α-(2-ætylfenyl)]-hydroxymetylimidazol	73	++
4-[α-(2'-metoxyfenyl)]-hydroxymetylimidazol	69	++
4-[α-(3'-metoxyfenyl)]-hydroxymetylimidazol	71	++

Eksempler på forbindelser med tranquilliserende virkning.

	Aktivitet hos rotter			Aktivitet hos køer			
	dosis mg/kg	nedsæt- telse af bevægelig- hed	tab af muskul- tonus	cata- lepsi	dosis mg/kg	tab af afvær- gelse	tab af muskul- tonus
4-(2',3'-dimetylbenzyl)-imidazol	1,0	+	+	-	0,1	++	-
4-(2'-klorbenzyl)-imidazol	0,25	+	-	+	0,1	+	-
4-(2',4',6'-trimetylbenzyl)- imidazol	1,0	++	-	+	0,1	+	+
4-(2',6'-dimetylbenzyl)-imidazol	1,0	++	+	-	0,05	++	+
4-(3'-metylbenzyl)-imidazol	1,0	+	-	-	0,1	+	-

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal i det følgende belyses nærmere ved nogle eksempler. Når  $^1\text{H}$ -NMR-spektrum-ændringer er angivet i disse eksempler, blev NMR-spektrene bestemt med et Perkin Elmer R 24 apparat med en extern tetrametylsilan-standard hvorfra de viste kemiske skifter ( $\delta$ , ppm) er anført. Bogstaverne s, d, t og m betyder henholdsvis singlet, dublet, triplet og multiplet. I samme forbindelse er antallet af hydrogenatomer også angivet. De forbindelser der er anført som baser er bestemt i deuteriummetanol, deuteriumacetone eller deuteriumkloroform, mens værdierne for forbindelser der er anført som hydroklorider bestemtes i deuteriumoxyd.

Massespektrene bestemtes med et Perkin Elmer RMU-apparat med direkte indgangssystem. Den anvendte temperatur var den laveste temperatur der behøvedes til fordampning af forbindelsen som base. I eksemplerne er de kraftigste og de vigtigste fragment-ioner, set fra et strukturelt synspunkt, anført som m/e-værdier. I parentes er anført intensiteten af fragmentationen i relation til hovedtoppen.

Den ifølge eksempel A fremstillede forbindelse ligger uden for definitionen i patentkravet på forbindelsen med formel I.

#### Eksempel A (paradigme)

#### 25 4-[ $\alpha$ -(2'-Metylfenyl)]-hydroxymetylimidazol

4,8 g tørre magniumspåner dækkedes med 100 ml tørt tetrahydrofuran (THF). Blandingen opvarmes til kogning og der tilsættes dråbevis en opløsning af 2-bromtoluen i 50 ml tørt tetrahydrofuran med en sådan hastighed at der opretholdes forsigtig tilbagesvaling. Efter at tilsætningen er fuldført tilbagesvales reaktionsblandingen i yderligere 30 minutter. Reaktionsblandingen afkøles ved  $50^{\circ}\text{C}$  og der tilsættes langsomt 9,6 g 4-imidazolaldehyd i småportioner. Efter at tilsætningen er fuldført tilbagesvales blandingen i 4 timer. Derefter afkøles reaktionsblandingen og udhældes i 100 ml koldt vand indeholdende 20 ml koncentreret saltsyre. En del af tetrahydrofuranet afdestilleres for at give et mindre rumfang og tetrahydrofuran udskiftes med vand. Blandingen vaskes med 2 x 50 ml kloroform. Det vandige

lag alkaliseres med natriumhydroxydopløsning (pH ca. 8). Det dannede bundfald vaskes med vand og tørres. Råproduktet omkrySTALLISERES fra en blanding af vand og ætanol til et produkt med smp. 163-164°C.

5 NMR: 1,9 (s, 3 H), 4,85 (s, 2 H), 5,7 (s, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 6,85 (m, 3 H), 7,3 (m, 2 H).  
MS: 188 (37%), 171 (14%), 170 (98%), 169 (100%), 155 (12%), 143 (28%), 142 (19%), 116 (19%), 115 (29%), 97 (21%), 95 (27%), 91 (21%), 69 (26%).

10

#### Eksempel 1

#### 4-[ $\alpha$ -(2',6'-Dimetylfenyl)]-hydroxymetylimidazol

15 Fremgangsmåden i eksempel A blev gentaget med den forskel at der bruges 1-brom-2,6-dimetylbenzen i stedet for 2-bromtoluen. Efter omkrystallisation fra ætanol har produktet smp. 166-167°C.

20 NMR: 2,0 (s, 6 H), 4,7 (s, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 6,3 (s, 1 H), 6,7 (s, 3 H), 7,25 (s, 1 H).  
MS: 202 (60%), 187 (14%), 184 (100%), 183 (96%), 169 (38%), 157 (18%), 156 (25%), 134 (16%), 133 (20%), 115 (18%), 105 (18%), 97 (32%), 95 (40%), 91 (24%), 77 (16%), 69 (50%).

#### Eksempel 2

#### 25 4-[ $\alpha$ -(3'-Metylfenyl)]-hydroxymetylimidazol

Fremgangsmåden i eksempel A gentages med den forskel at der bruges 3-bromtoluen. Produktet smelter ved 120-122°C.

30 NMR: 1,85 (s, 3 H), 4,15 (s, 2 H), 5,3 (s, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 6,75 (m, 4 H), 7,2 (s, 1 H).  
MS: 188 (100%), 187 (29%), 171 (21%), 170 (30%), 144 (17%), 143 (40%), 115 (16%), 97 (63%), 96 (67%), 95 (73%), 91 (33%), 69 (49%), 68 (51%).

35

## Eksempel 3

4-[ $\alpha$ -(4'-Metylfenyl)]-hydroxymetylimidazol

Fremgangsmåden i eksempel A gentages med den forskel at der bruges 4-bromtoluen. Efter omkrystallisation fra en blanding af vand og ætanol har produktet smp. ved 116-119°C.

5

NMR: 2,25 (s, 3H), 5,6 (s, 2H), 5,75 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,2 m, 5H).

MS: 188 (100%), 171 (36%), 170 (50%), 155 (14%), 143 (48%), 97 (49%), 96 (88%), 95 (98%), 91 (43%), 69 (56%), 68 (68%).

10

## Eksempel 4

4-[ $\alpha$ -(2',4'-Dimetylfenyl)]-hydroxymetylimidazol

Fremgangsmåden i eksempel A gentages med den forskel at der bruges 1-brom-2,4-dimetylbenzen. Det derved vundne råprodukt omkrystalliseres fra en blanding af vand og ætanol og giver et produkt med smp. 115-120°C.

15

NMR: 2,0 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 5,8 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,8 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,4 (s, 1H).

20

MS: 202 (62%), 185 (25%), 184 (100%), 183 (73%), 169 (39%), 157 (23%), 156 (24%), 133 (13%), 130 (13%), 115 (15%), 105 (11%), 97 (12%), 95 (44%), 91 (26%), 77 (14%), 69 (33%).

## Eksempel 5

4-[ $\alpha$ -(2',3'-Dimetylfenyl)]-hydroxymetylimidazol

Fremgangsmåden i eksempel A gentages med den forskel at der bruges 1-brom-2,3-dimetylbenzen. Produktets smp. efter omkrystallisation fra vand/ætanol er 140-142°C.

25

30

NMR: 1,75 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 5,65 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,85 (m, 3H), 7,2 (s, 1H).

35

## Eksempel 6

4-[ $\alpha$ -(3',4'-Dimetylfenyl)]-hydroxymetylimidazol

Fremgangsmåden i eksempel A gentages med den forskel at der bruges 1-brom-3,4-dimetylbenzen.

5 NMR: 1,85 (s, 6H), 4,8 (s, 2H), 5,4 (s, 1H), 6,6 (m, 4H), 7,2 (s, 1H).

## Eksempel 7

4-[ $\alpha$ -(2'-Metoxyfenyl)]-hydroxymetylimidazol

10 Fremgangsmåden i eksempel A gentages med den forskel at der bruges 1-brom-2-metoxybenzen. Produktet omdannes til hydrokloridet i isopropanol. Hydrokloridets smp. er 166-168°C.

NMR (HCl-salt): 3,65 (s, 3H), 4,7 (s, 3H), 6,1 (1H), 7,1 (m, 5H), 8,5 (s, 1H).

## Eksempel 8

4-[ $\alpha$ -(3'-Metoxyfenyl)]-hydroxymetylimidazol

15 Fremgangsmåden i eksempel A gentages med den forskel at der bruges 1-brom-3-metoxybenzen. Efter omkrystallisation fra en blanding af vand og ætanol har produktet smp. 96-97°C.

20 NMR: 3,75 (s, 3H), 5,1 (s, 2H), 5,75 (s, 1H), 7,0 (m, 5H), 7,55 (s, 1H).

## Eksempel 9

4-[ $\alpha$ -(4'-Metoxyfenyl)]-hydroxymetylimidazol

25 Fremgangsmåden i eksempel A gentages med den forskel at der bruges 1-brom-4-metoxybenzen. Produktet smelter ved 127-129°C.

NMR: 3,7 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 5,75 (s, 1H), 7,1 (m, 5H), 7,55 (s, 1H).

## Eksempel 10

4-[ $\alpha$ -(4'-Klorfenyl)]-hydroxymetylimidazol

30 Fremgangsmåden i eksempel A gentages med den forskel at der bruges 1-brom-4-klorbenzen. Efter omkrystallisation fra vand/ætanol smelter produktet ved 159-160°C.

NMR: 4,75 (s, 2H), 5,45 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 7,0 (s, 4H),  
7,25 (s, 1H).

Eksempel 11  
-----

4-[ $\alpha$ -(2'-~~Æ~~tylphenyl)]-hydroxymetylimidazol

5 Fremgangsmåden i eksempel A gentages med den forskel at  
der bruges 1-brom-2-~~æ~~tylbenzen. Efter omkrystallisation fra  
vand/~~æ~~tanol smelter produktet ved 139-142<sup>o</sup>C.

NMR: 1,1 (t, 3H), 2,65 (q, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,05 (s, 1H),  
6,65 (s, 1H), 17,3 (m, 4H), 7,55 (s, 1H).

10 Eksempel 12  
-----

4-[ $\alpha$ -(2',4',6'-Trimetylphenyl)]-hydroxymetylimidazol

Fremgangsmåden i eksempel A gentages med den forskel at  
der bruges brommesitylen. Efter omkrystallisation fra vand/~~æ~~ta-  
nol smelter produktet ved 186-188<sup>o</sup>C.

15 NMR: 1,95 (s, 9H), 4,6 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 6,3 (s, 1H),  
6,5 (s, 2H), 7,25 (s, 1H).

Eksempel 13  
-----

5-Metyl-4-[ $\alpha$ -(2',6'-dimetylphenyl)]-hydroxymetylimidazol

20 Fremgangsmåden i eksempel A gentages med den forskel at  
der bruges 1-brom-2,6-dimetylbenzen i stedet for 2-bromtoluen  
og 5-metyl-4-imidazolaldehyd i stedet for 4-imidazolaldehyd.  
Den frie bases smp. efter omkrystallisation fra vand/~~æ~~tanol er  
277-278<sup>o</sup>C. Hydrokloridets smp. er over 300<sup>o</sup>C.

25 NMR: (HCl-salt) 1,7 (s, 3H), 2,2 (s, 6H), 4,75 (s, 3H), 6,4  
(s, 1H), 7,1 (s, 3H), 8,65 (s, 1H).

Eksempel 14  
-----

5-Metyl-4-( $\alpha$ -fenyl)-hydroxymetylimidazol

30 Fremgangsmåden i eksempel 13 gentages med den forskel  
at der bruges brombenzen i stedet for 1-brom-2,6-dimetylbenzen.  
Efter omkrystallisation fra vand/~~æ~~tanol smelter produktet ved  
140-143<sup>o</sup>C.

NMR: 1,75 (s, 3H), 4,9 (s, 2H), 5,55 (s, 1H), 7,0 (m, 6H).

Eksempel 15

4-(2'-Metylbenzyl)-imidazol

5 5,9 g 4-[ $\alpha$ -(2'-metylfenyl)]-hydroxymetylimidazol opløses  
i 40 ml 4N HCl. Der tilsættes ca. 60 mg 10% palladium på kul  
(Pd/C) og blandingen omrøres kraftigt under hydrogenatmosfære  
ved ca. 60°C indtil der ikke forbruges mere hydrogen (ca. 4 ti-  
mer). Derefter filtreres reaktionsblandingen og vaskes to gan-  
ge med 10 ml store portioner af kloroform. Den vandige fase gø-  
10 res alkalisk (pH ca. 9) med natriumhydroxydopløsning og ekstra-  
heres med 3 x 10 ml kloroform. De forenede kloroformekstrakter  
vaskes med 10 ml vand, tørres over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> og inddampes til tør-  
hed. Råproduktet renses ved omdannelse til hydrokloridet i ace-  
tone. Hydrokloridets smp. er 133-135°C.  
15 NMR (HCl-salt): 2,1 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,9  
(s, 1H), 7,1 (s, 4H), 8,5 (s, 1H).  
MS: 172 (100%), 171 (40%), 157 (30%), 144 (21%), 130 (17%),  
128 (14%), 115 (13%), 104 (33%), 81 (17%).

Eksempel 16

20 4-(2',6'-Dimetylbenzyl)-imidazol

10 g 4-[ $\alpha$ -(2',6'-dimetylfenyl)]-hydroxymetyl-1H-imida-  
zol opløses i 100 ml eddikesyre. Der tilsættes 100 ml 10% Pd/C  
og reaktionsblandingen omrøres kraftigt i hydrogenatmosfære  
ved ca. 60°C indtil reaktionen er fuldført. Derefter filtreres  
25 blandingen og destilleres til et mindre rumfang. Der tilsættes  
70 ml vand og blandingen vaskes derpå to gange med 20 ml store  
portioner af kloroform. Den vandige fase alkaliseres med na-  
triumhydroxydopløsning og ekstraheres med 3 x 40 ml kloroform.  
De forenede kloroformekstrakter vaskes med 10 ml vand og tørres  
30 over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Opløsningen inddampes til tørhed. Råproduktet kry-  
stalliseres fra ætylacetat og giver et produkt med smp. 126-  
128°C. Det tilsvarende hydroklorid, fremstillet i ætylacetat,  
smelter ved 207-210°C.

NMR (HCl-salt): 1,95 (s, 6H), 3,8 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,8 (s, 3H), 8,55 (s, 1H).

MS: 186 (100%), 185 (37%), 171 (41%), 158 (12%), 144 (15%), 143 (11%), 142 (18%), 118 (42%), 91 (11%), 81 (21%).

5 Eksempel 17  
-----

4-(3'-Metylbenzyl)-imidazol

Fremgangsmåden i eksempel 15 gentages med den forskel at der bruges 4-[ $\alpha$ -(3'-metylfenyl)]-hydroxymetylimidazol i stedet for 4-[ $\alpha$ -(2'-metylfenyl)]-hydroxymetylimidazol. Det tilsvarende hydroklorid fremstilles derefter i ætylacetat og har smp. 127-130°C.

10 NMR (HCl-salt): 2,25 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 7,15 (m, 5H), 8,55 (s, 1H).

Eksempel 18  
-----

15 4-(4'-Metylbenzyl)-imidazol

Fremgangsmåden i eksempel 16 gentages med den forskel at der bruges 4-[ $\alpha$ -(4'-metylfenyl)]-hydroxymetylimidazol i stedet for 4-[ $\alpha$ -(2',6'-dimetylfenyl)]-hydroxymetylimidazol. Hydrokloridetsaltet smelter ved 161-164°C.

20 NMR (HCl-salt): 2,1 (s, 3H), 3,8 (s, 2H), 4,8 (s, 2H), 7,0 (s, 5H), 8,45 (s, 1H).

Eksempel 19  
-----

4-(2',4'-Dimetylbenzyl)-imidazol

25 Fremgangsmåden i eksempel 15 gentages med den forskel at der bruges 4-[ $\alpha$ -(2',4'-dimetylfenyl)]-hydroxymetylimidazol.

Efter omkrystallisation fra ætylacetat/isopropanol fremstilles det tilsvarende hydroklorid i ætylacetat og har smp. 151-153°C.

NMR (HCl-salt): 2,25 (s, 6H), 4,05 (s, 2H), 4,9 (s, 2H), 7,0 (s, 3H), 7,15 (s, 1H), 8,85 (s, 1H).

## Eksempel 20

-----

4-(2',3'-Dimetylbenzyl)-imidazol

5 Fremgangsmåden i eksempel 15 gentages med den forskel at der bruges 4-[ $\alpha$ -(2',3'-dimetylphenyl)]-hydroxymetylimidazol. Efter omkrystallisation fra acetone smelter produktet ved 114-116°C.

NMR: 1,6 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 4,1 (s, 1H), 6,0 (s, 1H), 6,4 (m, 3H), 7,0 (s, 1H).

## Eksempel 21

-----

10 4-(3',4'-Dimetylbenzyl)-imidazol

Fremgangsmåden i eksempel 15 gentages med den forskel at der bruges 4-[ $\alpha$ -(3',4'-dimetylphenyl)]-hydroxymetylimidazol. Hydrokloridets smp. er 158-163°C.

15 NMR (HCl-salt): 1,95 (s, 6H), 3,75 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,85 (s, 3H), 6,95 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).

## Eksempel 22

-----

4-(2'-Ætylbenzyl)-imidazol

20 Fremgangsmåden i eksempel 15 gentages med den forskel at der bruges 4-[ $\alpha$ -(2'-ætylphenyl)]-hydroxymetylimidazol. Efter omkrystallisation fra n-butylacetat har produktet smp. 104-106°C.

NMR (HCl-salt): 1,3 (t, 3H), 2,83 (q, 2H), 4,3 (s, 2H), 5,5 (s, 2H), 7,35 (s, 5H), 9,05 (s, 1H).

## Eksempel 23

-----

25 4-(2',4',6'-Trimetylbenzyl)-imidazol

Fremgangsmåden i eksempel 15 gentages med den forskel at der bruges 4-(2',4',6'-trimetylphenyl)]-hydroxymetylimidazol. Hydrokloridets smp. er 167-170°C.

NMR (HCl-salt): 1,95 (s, 9H), 3,85 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 8,6 (s, 1H).

Eksempel 24  
-----4-(2'-Metoxybenzyl)-imidazol

5 Fremgangsmåden i eksempel 15 gentages med den forskel at der bruges 4-[ $\alpha$ -(2'-metoxyfenyl)]-hydroxymetylimidazol.

NMR (HCl-salt): 3,55 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 4,65 (s, 1H), 6,8 (s, 5H), 8,3 (s, 1H).

Eksempel 25  
-----10 4-(3'-Metoxybenzyl)-imidazol

Fremgangsmåden i eksempel 15 gentages med den forskel at der bruges 4-[ $\alpha$ -(3'-metoxyfenyl)]-hydroxymetylimidazol. Hydrokloridets smp. er 151-153°C.

15 NMR (HCl-salt): 3,55 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 4,6 (m, 2H), 6,65 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 8,4 (s, 1H).

Eksempel 26  
-----20 4-(4'-Metoxybenzyl)-imidazol

Fremgangsmåden i eksempel 15 gentages med den forskel at der bruges 4-[ $\alpha$ -(4'-metoxyfenyl)]-hydroxymetylimidazol.

NMR: 3,5 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 6,85 (m, 5H), 7,3 (s, 1H), 12,2 (s, 1H).

25

Eksempel 27  
-----30 5-Metyl-4-(2',6'-dimetylbenzyl)-imidazol

35 6 g 5-metyl-4-[ $\alpha$ -(2',6'-dimetylphenyl)]-ætoxymetylimidazol opløses i 50 ml eddikesyre. Der tilsættes ca. 60 mg 10% palladium på kul og blandingen omrøres kraftigt i hydrogenatmosfære ved ca. 60°C i så lang tid som der konsumeres hydrogen (ca. 6 timer). Derefter afkøles blandingen og filtreres. Filtratet destilleres til et mindre rumfang og der tilsættes 50 ml vand. Den resulterende opløsning gøres alkalisk med natriumhydroxyopløsning under afkøling. Det herved dannede bundfald filtreres og vaskes med vand. Produktet smelter ved 142-145°C.

NMR: 1,5 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 3,6 (s, 2H), 4,1 (s, 1H), 6,7 (s, 3H), 7,0 (s, 1H).

MS: 200 (99%), 199 (12%), 185 (44%), 172 (6%), 118 (100%), 95 (19%).

5

Eksempel 28

4-(2',4',6'-Trimetylbenzyl)-imidazol

3,0 g 4-klormetylimidazol-hydroklorid suspenderes i  
20 ml mesitylen. Der tilsættes 5 ml dimetylformamid og reakti-  
10 onsblandingen tilbagesvales i 12 timer og afkøles derefter.  
Der tilsættes 30 ml vand, lagene adskilles og den vandige fase  
vaskes med kloroform. Den vandige opløsning gøres derefter al-  
kalisk med natriumkarbonatopløsning og ekstraheres med kloro-  
15 form. De forenede kloroformekstrakter vaskes med vand og ind-  
dampes til tørhed. Remanensen, der er rå 4-(2',4',6'-trimetyl-  
benzyl)-imidazol, omdannes til hydrokloridet ved behandling  
med koncentreret saltsyre. Hydrokloridsaltet smelter ved 166-  
169°C.

20

Eksempel 29

a) 2,6-Diklorbenzylglyoxal-dietylacetal

2,4 g magniumspåner dækkes med 100 ml tør dietylæter.  
Til den dannede blanding sættes dråbevis en opløsning af 24 g  
25 2,6-diklorbenzylbromid i 50 ml tørt dietylæter med en sådan  
hastighed at der opretholdes jævn reaktion. Når tilsætningen  
er fuldført tilbagesvales reaktionsblandingen i yderligere 1  
time og afkøles derpå til stuetemperatur. Reaktionsblandingen  
sættes derefter dråbevis i løbet af en periode på 2 timer til  
30 en til 0-5°C afkølet opløsning af 21,5 g diætoxyeddikesyre-pi-  
peridinylamid i 100 ml dietylæter. Når tilsætningen er fuld-  
ført omrøres reaktionsblandingen i yderligere 1 time ved 5°C.  
Derefter udhældes blandingen i kold svovlsyre (400 ml vand  
indeholdende 30 ml koncentreret svovlsyre). Æterlaget fraskil-

35

les og inddampes til tørhed. Remanensen, der består af rå 2,6-diklorbenzylglyoxal-dietylacetal, destilleres under nedsat tryk (130-140°C/1 mm Hg) og bruges i nedenstående eksempel 38 (b) og 39 (a).

5

b) 1,1-Diætoxy-2-hydroxy-3-(2',6'-diklorfenyl)-propan

29,1 g 2,6-diklorbenzylglyoxal-dietylacetal opløses i 200 ml ætanol og til opløsningen sættes der derefter i små portioner ved stuetemperatur 1,9 g natriumborhydrid. Efter at til-

10 sætningen er fuldført omrøres blandingen ved stuetemperatur i yderligere 4 timer. Der tilsættes 200 ml vand og opløsningen ekstraheres med ætylacetat. De forenede ætylacetatekstrakter vaskes med vand og inddampes til tørhed. Reamensen, der består af rå 1,1-diætoxy-2-hydroxy-3-(2',6'-diklorfenyl)-propan, bruges i trin (c) og (e) i nærværende eksempel.

15

c) 1-(2',6'-Diklorfenyl)-3-hydroxy-2-propanon

10 g 1,1-diætoxy-2-hydroxy-3-(2',6'-diklorfenyl)-propan opløses i 40 ml ætanol, der tilsættes 20 ml koncentreret salt-

20 syre og blandingen tilbagesvales i 4 timer og inddampes derefter til tørhed. Der tilsættes 10 ml toluen og opløsningen inddampes igen til tørhed for at fjerne vandet. Remanensen, rå 1-(2',6'-diklorfenyl)-3-hydroxy-2-propanon, bruges i nedenstående eksempel 38 (d). Efter omkrystallisation fra diisopropylæter smelter

25 produktet ved 111-114°C.

d) 4-(2',6'-Diklorbenzyl)-imidazol

9,0 g 1-(2',6'-diklorfenyl)-3-hydroxy-2-propanon og 20 ml formamid forenes. Blandingens opvarmes til 180°C i 4 timer

30 og afkøles derefter og fortyndes med 50 ml vand. pH reguleres med saltsyre til 3-4 og reaktionsblandingen vaskes med 3 x 50 ml kloroform. Det vandige lag gøres derpå alkalisk med natriumhydroxyd (pH 8-9) og blandingen ekstraheres med 3 x 50 ml kloroform. De forenede kloroformekstrakter vaskes med vand og ind-

35 dampes til tørhed. Remanensen, der består af råproduktet, omdannes til hydrokloridet i ætylacetat/isopropanol. Hydrokloridet smelter ved 244-248°C. Basen, der frigøres fra hydroklori-

det i vand med natriumhydroxyd, smelter ved 142-145°C.

NMR (HCl-salt): 4,15 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 7,0 (s, 1H), 7,2 (m, 3H), 8,55 (s, 1H).

MS: 228 (10%), 226 (16%), 193 (30%), 192 (13%), 191 (100%),  
 166 (12%), 164 (37%), 156 (15%), 81 (15%).

e) 4-(2',6'-Diklorbenzyl)-imidazol

5,0 g 1,1-diætoxy-2-hydroxy-3-(2',6'-diklorfenyl)-propan og 15 ml formamid forenes og blandingen opvarmes under omrøring til 180°C i 4 timer. Overskydende formamid fjernes ved destillation og reaktionsblandingen fortyndes med vand. pH reguleres med saltsyre til 3-4. Den efterfølgende behandling er som beskrevet i eksempel 38(d). Hydrokloridet smelter ved 244-248°C.

Eksempel 30  
 -----

a) 2,6-Diklorbenzylglyoxal

En blanding af 10 g 2,6-diklorbenzylglyoxal-dietylacetal, 40 ml ætanol og 20 ml koncentreret saltsyre tilbagesvales i 4 timer og inddampes derefter til tørhed. Remanensen, der er en gul olie, består af rå 2,6-diklorbenzylglyoxal og bruges i nedenstående trin (b) i nærværende eksempel.

b) 4-(2',6'-Diklorbenzyl)-oxazol

21,7 g rå 2,6-diklorbenzylglyoxal opløses i 50 ml formamid. Der tilsættes 7,0 g hexametylentetramin og 30,8 g ammoniumacetat og reaktionsblandingen omrøres ved 100°C i 2 timer og inddampes derefter til tørhed i vakuum. Der tilsættes 200 ml vand og den vandige fase pH-værdi reguleres under omrøring til 2-3 med koncentreret saltsyre. Opløsningen vaskes med 3 x 50 ml toluen. Den vandige opløsning gøres alkalisk med natriumhydroxyd (pH 8-9) og ekstraheres derefter 3 gange med kloroform (1 x 100 ml og 2 x 50 ml). De forenede kloroformekstrakter vaskes med vand, tørres med natriumsulfat og inddampes til tørhed. Remanensen, der består af rå produkt, bruges i nedenstående trin (c).

c) 4-(2',6'-Diklorbenzyl)-imidazol

En blanding af 10 g 4-(2',6'-diklorbenzyl)-oxazol og 30 ml formamid omrøres ved 180°C i 4 timer. Blandingen afkøles og fortyndes med vand. Reaktionsproduktet isoleres derefter på samme måde som beskrevet i eksempel 38(d).

## Eksempel 31

4-(2'-Klorbenzyl)-imidazol

Fremgangsmåden i eksempel 29(e) gentages med den forskel at der bruges 1,1-diætoxy-2-hydroxy-3-(2'-klorfenyl)-propan i stedet for 1,1-diætoxy-2-hydroxy-3-(2',6'-diklorfenyl)-propan. Produktet smelter ved 168-171°C.

NMR (HCl-salt): 4,05 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,25 (s, 4H), 8,55 (s, 1H).

## Eksempel 32

4-(2'-Metylbenzyl)-imidazol

En blanding af 1,7 g 1-(2'-metylfenyl)-3-klor-2,3-epoxypropan og 10 ml formamid tilbagesvales i 22 timer. Overskydende formamid afdestilleres og der tilsættes 20 ml vand. Blandingen ekstraheres med 3 x 10 ml kloroform og den vandige fase gøres alkalisk med natriumhydroxyd. Den alkaliske opløsning ekstraheres derefter med 3 x 10 ml kloroform og de forenede kloroform-ekstrakter vaskes med vand, tørres med natriumsulfat og indampes til tørhed. Remanensen, der er rå 4-(2'-metylbenzyl)-imidazol, omdannes til hydrokloridet i acetone ved tilsætning af en ætylacetatopløsning indeholdende tørt hydrogenklorid. Hydrokloridets smp. er 131-134°C.

NMR (HCl-salt): 2,1 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,1 (s, 4H), 8,5 (s, 1H).

## Eksempel 33

4-(2',3'-Dimetylbenzyl)-imidazol

En blanding af 7,6 g 4-(2',3'-dimetylbenzyl)-N-acetyl-  
imidazol og 30 ml 6N saltsyre tilbagesvales under omrøring i  
5 4 timer. Blandingen destilleres til et mindre rumfang og der  
tilsættes 50 ml vand. pH reguleres med natriumhydroxyd til 8-9.  
Blandingen afkøles derefter og filtreres og filterkagen vaskes  
med vand og tørres. Produktet smelter ved 110-115°C.  
NMR: 1,6 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 4,1 (s, 1H), 6,0  
10 (s, 1H), 6,4 (m, 3H), 7,0 (s, 1H).

## Eksempel 34

4-(2'-Metylbenzyl)-imidazol

15 10 g 4-[ $\alpha$ -(2'-metylphenyl)]-klormetylimidazol opløses i  
50 ml ætanol. Der tilsættes 0,1 g 10% palladium på kul og re-  
aktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur under hydrogenat-  
mosfære indtil der ikke konsumeres mere hydrogen. Derefter fil-  
treres blandingen og filtratet inddampes til tørhed. Der sæt-  
20 tes 50 ml vand til remanensen og den resulterende opløsning  
gøres alkalisk (pH 8-9) med natriumhydroxyd. Opløsningen eks-  
traheres med kloroform og kloroformekstrakterne vaskes med  
vand og inddampes til tørhed. Remanensen opløses i acetone.  
Der tilsættes HCl og ætylacetat hvorved hydrokloridet fremkom-  
25 mer; det har smp. 132-133°C.

## Eksempel 35

4-(2'-Metylbenzyl)-imidazol

30 12,3 g N-benzyl-4-(2'-metylbenzyl)-imidazol opløses i  
100 ml ætanol. Der tilsættes 0,3 g 10% palladium på kul og  
reaktionsblandingen omrøres kraftigt ved 70°C under hydrogen-  
atmosfære indtil hydrogenoptagelsen hører op. Blandingen afkø-  
les og koncentrerer. Efterfølgende behandling som beskrevet i  
eksempel 43 giver det i overskriften angivne produkt.

## Eksempel 36

4-(2',3'-dimetylbenzyl)-imidazol

Man blander 24,1 g 1-brom-3-(2,3-dimetylphenyl)-2-propanon og 100 ml formamid. Blandingen koges i 5 timer hvorefter der alkyleres og tilsættes 300 ml vand. Blandingen surgøres med saltsyre og der tilsættes 200 ml ætylacetat, hvorpå der filtreres og den organiske fase fraskilles. Den vandige fase vaskes yderligere med 100 ml ætylacetat. Den vandige fase pH forhøjes til ca. 10 med NaOH. Produktet udkrystalliseres fra metylenklorid der vaskes med vand, tørres med natriumsulfat og inddampes. Inddampningsresten, der er råproduktet i baseform, opløses i en ringe mængde isopropanol. Der tilsættes HCl/ætylacetat og blandingen afkøles, hvorefter den filtreres. Herved vindes 7,4 g 4-(2',3'-dimetylbenzyl)-imidazol-hydroklorid med smp. 154-158°C.

20

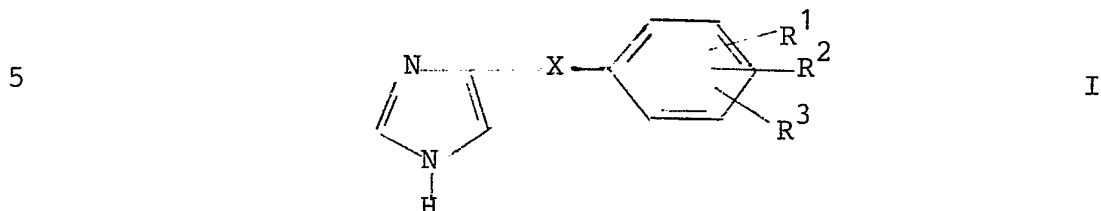
25

30

35

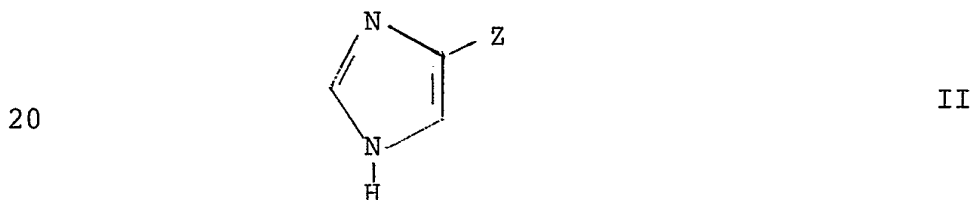
## P a t e n t k r a v

-----  
 Analogifremgangsmåde til fremstilling af 4-benzyl-  
 imidazolderivater med den almene formel

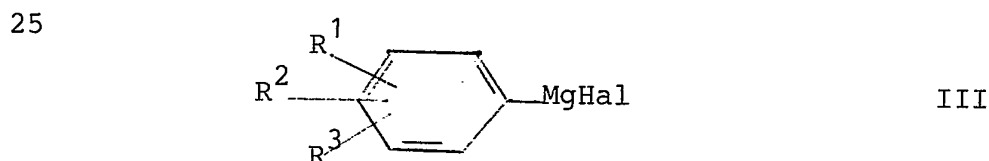


10 hvor  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$ , der kan være ens eller forskellige,  
 hver betegner hydrogen, klor, brom, fluor, metyl, ætyl  
 eller metoxy, og X betegner gruppen  $-CH_2-$  eller  $-CHOH-$ ,  
 dog således at  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  ikke samtidig kan være hy-  
 drogen, og hvis to af  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  er hydrogen og den  
 tredje 2-metyl, så kan X ikke være  $-CHOH-$ ,  
 15 eller ugiftige, farmaceutisk acceptable syreadditionssal-  
 te deraf, k e n d e t e g n e t ved at man

a) omsætter et imidazolderivat med den almene formel



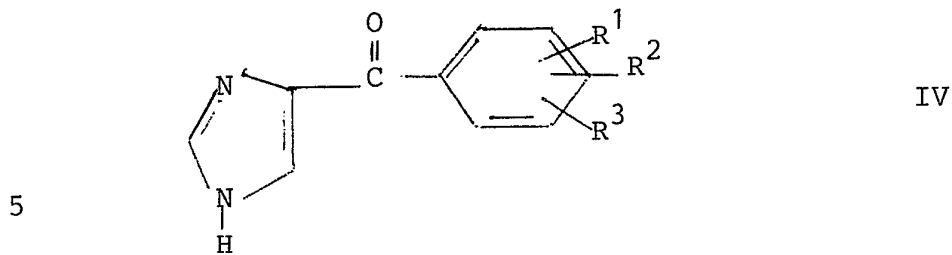
hvor Z betegner  $-CHO$ , med mindst to ækvivalenter af et  
 fenylmagniumhalogenid med den almene formel



30 hvor  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  har de ovenfor angivne betydninger og  
 Hal er et halogenatom, til dannelselse af en forbindelse med  
 formel I hvor X er  $-CHOH-$ , hvilken forbindelse der om øn-  
 sket hydrogeneres katalytisk til en forbindelse med for-  
 mel I hvor X er  $-CH_2-$ , eller

b) reducerer en forbindelse med den almene formel

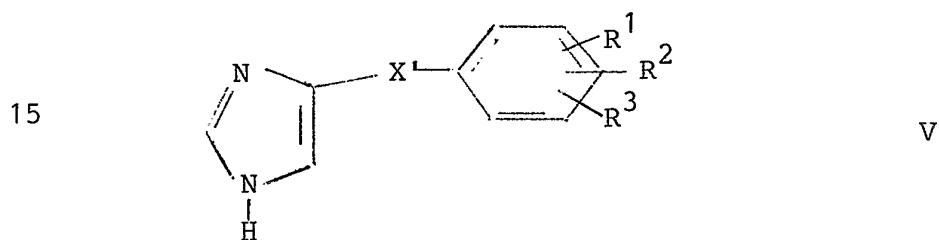
35



10 hvor  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  har de ovenfor angivne betydninger, til dannelse af en forbindelse med den almene formel I, hvor X betegner  $\text{OH}$ , eller



c) reducerer en forbindelse med den almene formel

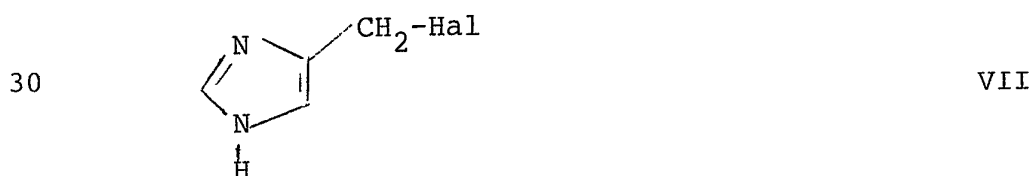


20 hvor  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  har de ovenfor angivne betydninger

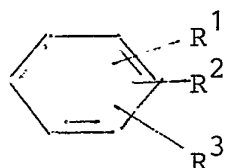
og  $X'$  betegner  $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{OR}^6 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$  hvor  $R^6$  er en  $\text{C}_{1-7}$  alkylgruppe, eller  $X'$  er  $\begin{array}{c} | \\ -\text{CH}- \end{array}$  hvor  $R^7$  er en fra  $\text{OR}^6$  forskellig hydro-

25 genolyserbar gruppe, til dannelse af en forbindelse med den almene formel I hvor X betegner  $-\text{CH}_2-$ , eller

d) omsætter en 4-halogenmetylimidazol med den almene formel



35 hvor Hal betegner et halogenatom, med et benzenderivat med den almene formel

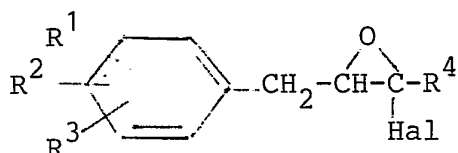


VIII

5

hvor  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  har de ovenfor angivne betydninger, til dannelse af en forbindelse med den almene formel I, hvor X betegner  $-\text{CH}_2-$ , eller

10 e) omsætter formamid med en forbindelse med den almene formel



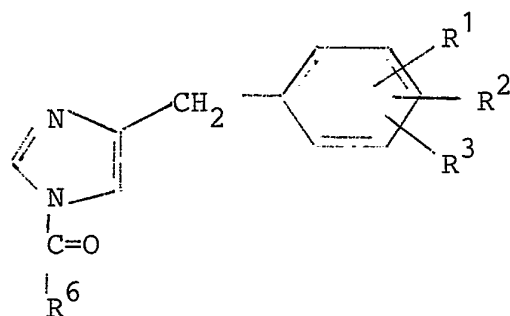
IX

15

hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og Hal har de ovenfor angivne betydninger, til dannelse af en forbindelse med den almene formel I hvor X betegner  $-\text{CH}_2-$ , eller

20

f) hydrolyserer en forbindelse med den almene formel



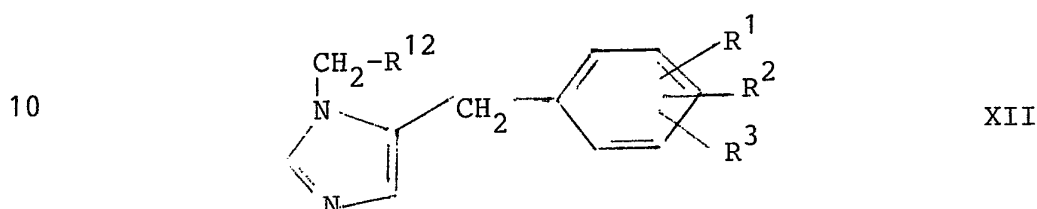
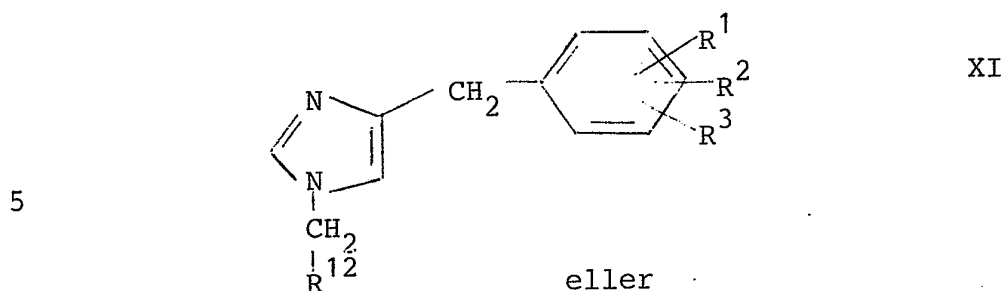
X

25

30 hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^6$  har de foran angivne betydninger, til dannelse af en forbindelse med den almene formel I, hvor X betegner  $-\text{CH}_2-$ , eller

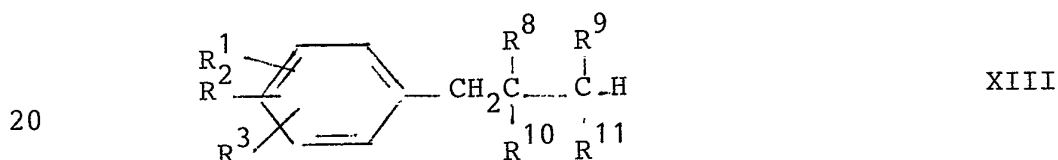
g) hydrogenolyserer en forbindelse med formelen

35



hvor  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  har de ovenfor angivne betydninger og  $R^{12}$  er en arylgruppe, til dannelselse af en forbindelse med den almene formel I, hvor X betegner  $-\text{CH}_2-$ , eller

15 h) omsætter et udgangsmateriale med den almene formel



hvor  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  har de foran angivne betydninger, og hvor  $R^8$  og  $R^{10}$  kan være forenet til en ketogruppe og/eller  $R^9$  og  $R^{11}$  kan være forenet til en ketogruppe og de

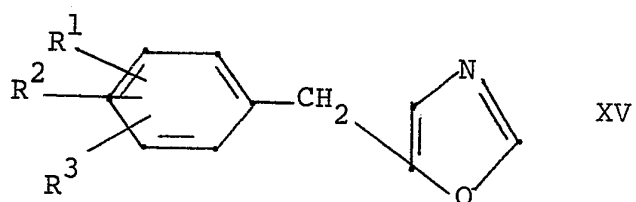
25 øvrige af  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  og  $R^{11}$ , der kan være ens eller forskellige og hver betegne et hydrogen- eller halogenatom eller en hydroxy- eller O-alkylgruppe med 1-7 kulstofatomer, med  $\text{NH}_3 + \text{CH}_2\text{O}$  (eller en kilde til ammoniak og formaldehyd), ammoniumformiat eller formamid til dannelselse af den tilsvarende imidazol med den almene formel

30 I, hvor X betegner  $-\text{CH}_2-$ , eller

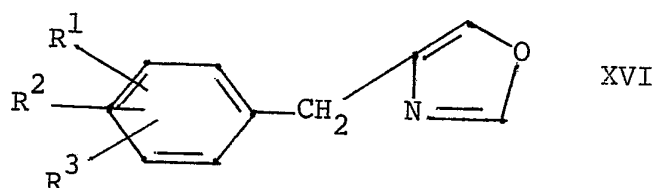
i) omsætter formamid med en oxazol med den almene formel

5

eller



10



hvor  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  har de ovenfor angivne betydninger,  
til dannelsen af den tilsvarende imidazol med den almene  
formel I,

15

hvorpå man om ønsket omdanner den vundne forbindelse I  
til et ugiftigt, farmaceutisk acceptabelt syreadditions-  
salt deraf.

20

25

30

35