

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 157861 B

- (21) Patentansøgning nr.: 0571/81
 (22) Indleveringsdag: 11 feb 1981
 (41) Alm. tilgængelig: 14 aug 1981
 (44) Fremlagt: 26 feb 1990
 (86) International ansøgning nr.: -
 (30) Prioritet: 13 feb 1980 GB 8004748

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 233/64
C 07 D 233/58

- (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

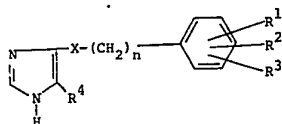
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 4-substituerede fenylalkylimidazolderivater eller ugiftige, farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf

(56) Fremdragne publikationer

571-01

(57) Sammendrag:

Fremstilling af hidtil ukendte imidazolforbindelser med formlen



hvor R¹, R² og R³ er hydrogen, klor, brom, fluor, metyl, ætyl, metoxy, amino, hydroxy eller nitro, R⁴ er hydrogen eller C₁₋₇ alkyl, X er CO eller CHR⁵ (R⁵ = H eller OH) og n er 1-4, eller syreadditionssalte deraf, ved forskellige fremgangsmåder. Forbindelserne har lav toxicitet og har stærke antihypertensive egenskaber. Desuden har nogle af dem diuretisk, β-blokerende og/eller antitrombotisk aktivitet.

DK 157861 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte, antihypertensivt virksomme 4-substituerede fenylalkylimidazolderivater med den i patentkravets indledning viste almene formel I, hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og n har de sammesteds angivne betydninger, eller ugiftige, farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i patentkravets kendetegnende del angivne.

På grund af at forbindelserne har antihypertensiv virkning kan de bruges som lægemidler mod forhøjet blodtryk. Nogle af forbindelserne har tillige diuretisk, β -blokerende og/eller antitrombotisk effekt.

Kendte forbindelser med antihypertensive egenskaber kan alt efter deres farmakologiske mekanismer grupperes som følger:

1. Diuretika, fx tienilsyre (US patentskrift 3.758.606), metolazon (US patentskrift 3.360.518) og bumetadin (US patentskrift 3.634.583).
2. Stoffer der stimulerer de centrale α -adrenerge receptorer, fx klonidin (US patentskrift 3.202.660), imidazolderivater (Jen et al, J.Med.Chem. 18 (1975), 90), guanabenz (DE offentliggørelsesskrift 1.802.364), BS 100-141 (FR patentskrift 1.584.670), tiamenidin (DE offentliggørelsesskrift 1.941.761), guanazodin (GB patentskrift 1.216.096) og guanetidin (US patentskrift 2.928.829).
3. α -Adrenerge blokeringsmidler, fx prazosin (US patentskrift 3.511.836).
4. β -Adrenerge blokeringsmidler, fx propranolol (US patentskrift 3.337.628) og metoprolol (DE patentskrift 2.106.209).
5. Dopamin- β -hydroxylase-inhibitorer, fx bupikomid (DE offentliggørelsesskrift 2.217.084).
6. Norepinefrin-udtømmende lægemidler, fx MJ 10459-2 (Mathier et al, J.Med.Chem. 16, 1973, 901).
7. Inhibitorer af renin-angiotensin systemet, fx saralasin (DE patentskrift 2.127.393) og kaptopril (Svensk Farm. Tidsk. 83 (1979), 71).

8. Perifere vasodilatorer, fx minoxidil (US patentskrift 3.644.364).

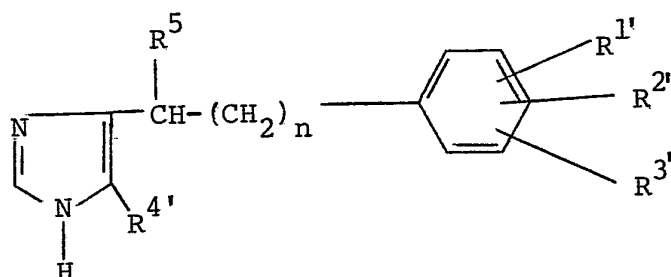
Blandt 4-substituerede arylalkylimidazolderivater, der er beslægtede med de ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelser, har kun 4-[2-(fenyl)-ætyl]-imidazol (C.A. 56:14256a, C.A. 60:14495e) og 4-[2-(3',4'-dimetoxyfenyl)-ætyl]-5-metylimidazol (C.A. 74:142135z) tidligere været beskrevet. Denne tidligere teknik angiver imidlertid ikke nogen farmaceutisk anvendelse for disse forbindelser.

Forbindelserne med formel I kan danne syreadditionssalte både med organiske og uorganiske syrer. De kan således danne mange farmaceutisk nyttige syreadditionssalte som fx hydroklorider, hydrobromider, sulfater, nitrater, fosfater, sulfonater, formiater, tartrater, maleater, citrater, benzoater, salicylater og ascorbater.

De omhandlede forbindelser og deres syreadditionssalte kan bruges til fremstilling af farmaceutiske præparater indeholdende mindst én forbindelse med den almene formel I eller et ugiftigt, farmaceutisk acceptabelt salt deraf sammen med en forenelig, farmaceutisk acceptabel bærer.

De omhandlede forbindelser har vist sig at have glimrende antihypertensive egenskaber. Præliminære forsøg har vist at de også har andre værdifulde farmakologiske egenskaber, fx β -blokerende, antithrombotisk og diuretisk aktivitet.

Omend alle forbindelserne med formel I har den antihypertensive aktivitet, er visse grupper blandt disse forbindelser særlig foretrukne. En sådan foretrukne gruppe kan gengives ved strukturformlen



II

35

hvor R^5 og n har de i kravindledningen angivne betydninger, $R^{1'}$, $R^{2'}$ og $R^{3'}$ hver betegner hydrogen, klor, metyl eller ætyl og $R^{4'}$ hydrogen eller metyl. Særlig foretrukne anti-hypertensive forbindelser er de forbindelser med formel II, hvor $R^{4'}$ er et hydrogenatom.

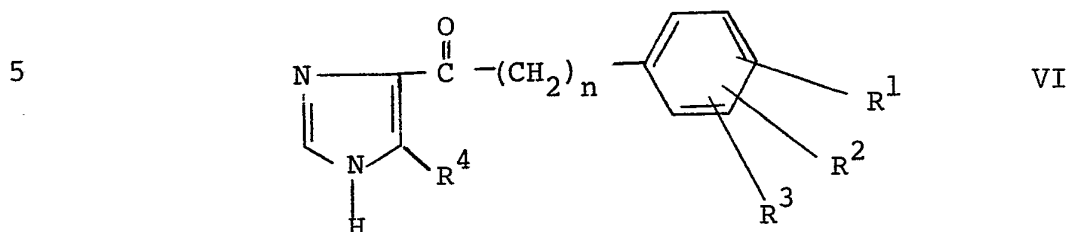
β -blokerende aktivitet har særlig vist sig at findes hos forbindelser med den almene formel II, hvor R^5 er en hydroxygruppe, $R^{1'}$, $R^{2'}$ og $R^{3'}$ har de angivne betydninger og $R^{4'}$ er metyl.

Diuretisk aktivitet har særlig vist sig hos forbindelser med den almene formel II, hvor R^5 er en hydroxygruppe, $R^{1'}$, $R^{2'}$ og $R^{3'}$ har de angivne betydninger og $R^{4'}$ er et hydrogenatom.

Det indledende trin i kravets reaktion a), omsætning af en forbindelse III med en forbindelse IV, fører ikke blot til det ventede produkt hvor R^5 er en hydroxygruppe, men under betingelser som beskrives nedenfor også det til det tilsvarende produkt indeholdende en karbonylgruppe i stedet for $-\text{CHR}^5-$.

Arylalkylmagniumhalogenidderivatet kan fx være et arylalkylmagniumbromidderivat som fremstilles ved omsætning af det tilsvarende arylalkylbromidderivat med magnium. Egnede opløsningsmidler for reaktionen er forskellige ætere, fortrinsvis tetrahydrofuran. Arylalkylmagniumhalogenidderivatet fremstilles på den sædvanlige måde ved at man tilsætter arylalkylmagniumhalogenidderivatet i et passende opløsningsmiddel, fx tetrahydrofuran, dråbevis til magniumspåner dækket med tetrahydrofuran, ved reaktionsblandings kogepunkt. Når magniumspånerne har reageret afkøles blandingens svagt og 4-imidazol-derivatet tilsættes i fast form i små portioner. Efter tilsætningen tilbagesvales reaktionsblandingen indtil alt 4-imidazol-derivatet har reageret. Reaktionstiden varierer mellem 1 time og 5 timer. Ved reaktionen bruges der mindst to ækvivalenter arylalkylmagniumhalogenid pr. ækvivalent 4-imidazolaldehyd eftersom sidstnævnte forbindelse indeholder aktivt hydrogen der binder en del af Grignard-reagenset.

Ved den foran beskrevne Grignard-reaktion dannes der som nævnt tillige en forbindelse med den almene formel



10 hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og n har de foran angivne betydninger. Den mængde af forbindelse med den almene formel VI, der kan isoleres fra reaktionsblandingen, afhænger af derivatets struktur, reaktionstiden og den anvendte mængde Grignard-reagens. Når der således omsættes 1 1/2 ækvivalent af et

15 længerekædet Grignard-reagens med aldehydderivatet under forholdsvis kortere reaktionstider end sædvanligt, fra ca. en halv til to timer, kan den dannede mængde af forbindelsen med formel VI være så høj som 50% af de isolerede produkter.

20 Forbindelser med formel VI er udgangsmaterialer for reaktion b), og reduktionen udføres ved de sædvanlige metoder, fx ved hjælp af natriumborhydrid i ætanol.

25 En ved reaktion a) vundet forbindelse med den almene formel I, hvor R^5 er hydroxy kan i et næste trin om ønsket dehydratiseres til en forbindelse med den almene formel V, der derpå hydrogeneres til en forbindelse med den almene formel I, hvor R^5 er hydrogen.

30 Dehydratiseringen udføres fortrinsvis ved tilbagesvaling i sur opløsning, fx koncentreret saltsyre. I næste trin udføres hydrogeneringen hensigtsmæssigt ved stuetemperatur med god omrøring i den foran nævnte sure opløsning i nærværelse af en katalysator i en hydrogen atmosfære. Egne katalysatorer er fx platinoxid, palladium-på-kul eller Raney-nikkel.

35 Reaktion c) udføres fortrinsvis ved at man koger benzenderivatet VII kraftigt i formamid, hvorved reaktionstiden varierer med det givne anvendte materiale. Reaktionstiden er typisk fra 30 minutter til 8 timer.

Hydrolyse i henhold til reaktion d) af en forbindelse VIII udføres fortrinsvis ved kogning af udgangsmaterialet, det N-acylerede imidazolderivat, i en vandig opløsning af en uorganisk syre indtil reaktionen er fuldført.

5 Hydrogenering ifølge reaktion e) af en af de isomere forbindelser IX og X udføres hensigtsmæssigt i nærværelse af en passende katalysator og under hydrogenatmosfære, med omrøring eller ved anvendelse af metallisk natrium i flydende ammoniak.

10 Eksempler på egnede katalysatorer er platinoxid, palladium-på-kul og Raney-nikkel. Reaktionstemperaturen varierer med det særligt anvendte udgangsmateriale, og typiske temperaturer er 25-70°C.

Udgangsmaterialet med formel XI for den i kravet som reaktion f) betegnede fremgangsmådevariant, kan med fordel 15 være et sådant hvor R⁸ og R¹⁰ tilsammen er en keto-gruppe, R⁹ er brom og R¹¹ hydrogen, eller hvor R⁹ og R¹¹ tilsammen er en ketogruppe, R⁸ er brom og R¹⁰ hydrogen. Det kan også være fordelagtigt at bruge et sådant udgangsmateriale, hvor der i stedet for bromatomet er en hydroxylgruppe, 20 aminogruppe eller acetylgruppe. I disse tilfælde bruges formamid i overskud og virker til dels som opløsningsmiddel. Generelt forløber reaktionen ved formamidets kogepunkt i et tidsrum fra ca. 1 til ca. 5 timer.

25 Udgangsmaterialerne med formel XI kan fremstilles ved kendte fremgangsmåder. Der henvises til omstående eksempler 33(a) og (b) til beskrivelse af eksempelvis fremgangsmåder der har været anvendt til fremstilling af forskellige udgangsmaterialer med formel XI.

30 Som nævnt foran har forbindelserne med den almene formel I og deres ugiftige, farmaceutisk acceptable syreaditonssalte værdifulde farmakologiske egenskaber og har vist sig at have glimrende antihypertensiv virkning hos pattedyr. Denne aktivitet gør disse imidazolderivater særdeles værdifulde til behandling af forhøjet blodtryk.

35 Indledende forsøg har vist at forbindelserne også har andre farmakologiske egenskaber, fx β -blokerende, antitrombotiske og diuretiske egenskaber.

Indgift af forbindelser med den almene formel I eller deres ugiftige, farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller blandinger deraf kan ske parenteralt, intravenøst eller oralt. Typisk kombineres en effektiv mængde af derivatet med et passende farmaceutisk bærestof. Ved betegnelsen "effektiv mængde" menes her sådanne mængder der giver den ønskede virkning i legemet uden at fremkalde ugunstige bivirkninger. Den præcise mængde der anvendes i en given situation afhænger af mange faktorer såsom indgiftmåde, pattedyrart, den tilstand af hensyn til hvilken derivatet indgives osv., og også af derivatets specielle struktur.

En af de kraftigst virkende antihypertensive forbindelser med den almene formel I er 4-[2-(2',6'-dimetylfenyl)-ætyl]-imidazol, og den daglige dosis heraf andrager i almindelighed ved oral indgift fra ca. 0,3-0,7 mg pr. kg. legemsvægt.

De farmaceutiske bærestoffer der typisk anvendes sammen med de omhandlede derivater kan være faste eller flydende og udvælges i almindelighed under hensyn til den påtænkte indgiftmåde. Som eksempler på faste bærestoffer kan nævnes laktose, sakkarose, gelatine og agar, medens eksempler på flydende bærestoffer er vand, saft, jordnøddeolie og olivenolie. Andre egnede bærestoffer er velkendte for fagfolk med hensyn til farmaceutiske præparater. Kombinationen af derivatet og bærestoffet kan oparbejdes til mange forskellige acceptable former såsom tablet, kapsler, suppositorier, opløsninger, emulsioner og pulvere.

De omhandlede imidazolderivaters antihypertensive egenskaber er bedømt nærmere på følgende måde. Rotter af stammen Sprague-Dawley med normal vægt blev først anæsteseret med uretan. Derefter blev lårarterien ved hjælp af polyætylenrør forbundet med en blodtryksmåler. Teststoffet blev injiceret i lårvenen og blodtrykket og pulsfrekvensen registreret ved hjælp af et dertil indrettet registreringsapparat.

Ved en anden prøve på antihypertensive egenskaber anvendtes uanæsteseret, spontant hypertensive rotter (SHR)

af stammen Vistar. Det til afprøvning værende derivat blev indgivet oralt til maven ved hjælp af et rør. Blodtrykket målt på halen ved hjælp af en indirekte, blodfri metode.

5 Ved yderligere forsøg brugtes 3 måneder gamle, spontant hypertensive hanrotter til at teste de antihypertensive egenskaber i en periode på 4 uger. Testderivatet blev indgivet dagligt til hver rotte i drikkevandet, og blodtrykket i halen målt ved en standard-elektrisk metode.

10 Ved yderligere forsøg studeredes den antihypertensive virkning hos hunde. Ved disse forsøg blev enkeltdoser indgivet intravenøst og blodtrykket målt intraarterielt og intravenøst.

15 Den β -blokerende aktivitet målt in vitro på følgende måde: Forkammeret fra et marsvin isoleredes. Forbindelsens inhiberende aktivitet mod isoprenalin-induceret kronotropisk og inotropisk virkning på det isolerede forkammer målt. Den antitrombotiske aktivitet undersøgtes in vitro. Forbindelsernes inhiberende aktivitet mod ADP- og kollagen-induceret aggregering af trombocytter målt. Ved dette forsøg
20 brugtes der trombocytter fra en ko. Til 1,2 ml plasma indeholdende 250.000 trombocytter/mm³ sattes der 50 μ l af en opløsning af den til afprøvning værende forbindelse. Efter 10 minutters inkubering tilsattes der enten ADP eller kollagen. Aggregeringen af trombocytterne bestemtes turbidimetrisk ved $\lambda = 605$ nm.

25 Den akutte toxicitet bestemtes på hunnus af stammen NMRI med en alder på ca. 7 måneder og en vægt på 30-40 g. Indgiften af testforbindelsen skete intravenøst.

30 Således viste 4-[2-(2',6'-dimetylfenyl)-etyl]-imidazol, der har en LD₅₀ på 60 mg/kg intravenøst, sig ved blodtryksundersøgelsen på anæsteserede rotter med normal vægt, som beskrevet foran, at bevirke en registrerbar nedsættelse af blodtrykket med en dosis på 30 μ g/kg intravenøst.

35 Med en dosis på 100 μ g/kg intravenøst var blodtryks-sænkningen ganske klar og med en dosis på 300 μ g/kg intravenøst var nedsættelsen af blodtrykket gennemsnitligt 20%, medens nedsættelsen af pulsfrekvensen gennemsnitligt var 15%. Virkningens varighed var mindst 60 minutter (efter hvilken periode

bestemmelsen blev afbrudt). Da LD₅₀ er 60 mg/kg intravenøst hos mus, ses det at den terapeutiske indeks er meget høj. Når forbindelsens antihypertensive virkning bestemtes med vågne SHR-rotter viste det sig at nedgangen i blodtrykket på ca. 15% med en dosis på 3 mg/kg oralt og 20% ved en dosis på 5 mg/kg oralt en time efter indgiften. I forsøget for antihypertensive egenskaber over en periode på 4 uger med spontant hypertensive rotter viste det sig at der med en dagsdosis på 250 µg/kg oralt opnåedes en signifikant nedsættelse af blodtrykket. Ved toksikologiske forsøg udført samtidigt viste det sig at en dosis på 10 mg/kg om dagen af forbindelsen ikke gav nogen toksiske symptomer. Af disse forsøg kan det således ses at forbindelsens terapeutiske indeks er meget højt.

Desuden viste nedsættelsen af blodtrykket ved det udførte forsøg sig at være jævn og langvarig. I forsøgene med hunde viste det sig at en dosis på 30 µg/kg intravenøst gav en 20% langvarig nedsættelse af blodtrykket.

Forbindelsen 4-[2-(2'-metylfenyl)-ætyl]-imidazol, hvis LD₅₀ er 50 mg/kg intravenøst hos mus, gav en blodtryksnedsættelse på 25%, målt en time efter indgiften af en dosis på 10 mg/kg oralt. Varigheden af virkningen var langvarig, mindst 6 timer (hvorefter blodtryksmålingen blev afbrudt).

Forbindelsen 4-[2-(2',6'-diklorfenyl)-ætyl]-imidazol, hvis LD₅₀ er 50 mg/kg intravenøst hos mus, gav en nedsættelse af blodtrykket på 30%, målt 30 minutter efter indgiften af en dosis på 0,4 mg/kg intravenøst.

For forbindelsen 4-[3-(2',6'-dimetylfenyl)-propyl]-imidazol, hvis LD₅₀ er 25mg/kg intravenøst hos mus, opnåedes følgende resultater ved de forannævnte forsøg: nedsættelse af blodtrykket med 13% ved en dosis på 100 µg/kg intravenøst, målt 30 minutter efter indgiften; nedsættelse af blodtrykket med 18% ved en dosis på 10 mg/kg oralt, en time efter indgiften. Virkningens varighed var langvarig, i sidstnævnte tilfælde fx mindst 6 timer.

Forbindelsen 4-[4-(2',6'-dimetylfenyl)-butyl]-imidazol, med en LD₅₀ på 135 mg/kg intravenøst hos mus, nedsatte blodtrykket ca. 10% ved en dosis på 10 mg/kg oralt, målt en time efter indgiften.

For forbindelsen 4-[2-(2'-klorfenyl)-hydroxyetyl]-imidazol, med en LD₅₀ på 110 mg/kg intravenøst hos mus, var blodtryksnedsættelsen 30%, målt 30 minutter efter intravenøs indgift af en dosis på 0,7 mg/kg.

5 For forbindelsen 4-[2-(2',6'-dimetylfenyl)-hydroxyetyl]-imidazol, hvis LD₅₀ er 130 mg/kg intravenøst hos mus, var blodtryksnedsættelsen 25%, målt 30 minutter efter intravenøs indgift af en dosis på 0,1 mg/kg.

10 Forbindelsen 4-[2-(2',3'-dimetylfenyl)-etyl]-imidazol, hvis LD₅₀ var 45 mg/kg intravenøst hos mus, bevirkede en blodtryksnedsættelse på 20%, målt 30 minutter efter intravenøs indgift af en dosis på 1 mg/kg. En pulsfrekvensnedsættelse på 20% opnåedes 30 minutter efter intravenøs indgift af 3 mg/kg.

15 Forbindelsen 4-[2-(2',6'-dietylfenyl)-etyl]-imidazol, der har en LD₅₀ på 60 mg/kg intravenøst hos mus, bevirkede en blodtryksnedsættelse allerede ved intravenøs indgift af en dosis på 0,03-0,1 mg/kg. En blodtryksnedsættelse på 20% målt 30 minutter efter intravenøs indgift af en dosis på 1-3 mg/kg.

20 Ved testen på aktivitet for β -blokering bevirkede forbindelsen 4-[2-(2',6'-diklorfenyl)-1-hydroxyetyl]-5-metylimidazol ved en koncentration på 1 μ g/ml en inhibering på 68% af isoprenalin induceret kronotropeffekt og en inhibering på 59% af isoprenalin induceret inotrop effekt. Forbindelsen
25 var β_1 -selektiv. LD₅₀ var 75 mg/kg hos mus.

Ved prøven på antitrombotisk aktivitet inhiberede hver af forbindelserne 4-[2-(2',6'-dimetylfenyl)-etyl]-5-metylimidazol, 4-[2-(2',6'-diklorfenyl)-1-hydroxyetyl]-5-metylimidazol og 4-[2-(2',6'-dietylfenyl)-etyl]-imidazol den
30 kollagen-inducerede aggregering af trombocytter fuldstændigt og den ADP-inducerede aggregering tydeligt.

Forbindelsen 4-[2-(2',6'-dimetylfenyl)-1-hydroxyetyl]-imidazol gav hos rotter en diuretisk effekt på 161% (5 timer efter indgiften) ved en dosis på 4 mg/kg ved intraperitoneal
35 injektion. Før forsøget havde rotterne fastet natten over og fået 10 ml vand oralt umiddelbart før injektionen. Denne forbindelse har vist sig virksom også ved diureseforsøg med hunde.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal i det følgende belyses ved nogle udførelseseksempler. Hvor der i disse er angivet ^1H -NMR-spektrumskifter, blev NMR-spektrene bestemt med et "Perkin-Elmer R 24" apparat under anvendelse af en ydre tetrametylsilanstandard ud fra hvilken de viste kemiske skifter (δ , ppm) er anført. Bogstaverne s, d, t og m anvendes til angivelse af henholdsvis singlet, doublet, triplet og multiplet. I samme sammenhæng er antallet af hydrogenatomer også angivet. De forbindelser som er anført som baser er afprøvet i deuteriummetanol, deuteriumacetone eller deuteriumkloroform, medens værdierne for de forbindelser som er anført som hydroklorider blev bestemt i deuteriumoxyd. De viste ^{13}C -NMR-spektre bestemtes med et "Jeol FX-100" apparat.

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

Eksempel 1

4-[3-(2',6'-dimetylfenyl)-1-hydroxypropyl]-imidazol

4,8 g tørre magnesiumspåner dækkes med 100 ml tørt tetrahydrofuran (THF). Blandingen opvarmes til kogning og tilsættes dråbevis en opløsning af 42,6 g 2-(2',6'-dimetylfenyl)-1-brommetan i 100 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 til 50°C og der tilsættes 7,0 g 4-imidazolaldehyd langsomt i små portioner. Efter at tilsætningen er fuldført tilbagesvales blandingen i 5 timer. Derpå afkøles reaktionsblandingen og udhældes i 200 ml koldt vand indeholdende 20 ml koncentreret saltsyre. En del af tetrahydrofuranet afdestilleres for at give et mindre rumfang, og tetrahydrofuranet erstattes med vand. Blandingen vaskes med 2 x 50

ml kloroform. Det vandige lag gøres alkalisk med natriumhydroxydopløsning (pH ca. 8). Det derved dannede bundfald vaskes med vand og sættes til 100 ml 4N NaOH opløsning hvorpå blandingen omrøres kraftigt i 1 time. Bundfaldet frafilteres, vaskes nogle
 5 gange med vand og tørres. Råproduktet omkrystalliseres fra en blanding af vand og ætanol og giver 10,1 g produkt med smp. 157-158°C.

¹H-NMR: 2,3 (m, 2H), 2,6 (s, 6H), 3,0 (m, 2H), 5,15 (t, 1H),
 5,45 (s, 2H), 7,25 (s, 3H), 7,35 (s, 1H), 8,0 (s, 1H)
 10 MS: 230 (21%), 212 (20%), 197 (13%), 133 (11%), 124 (7%),
 119 (18%), 118 (23%), 117 (18%), 115 (11%), 111 (98%),
 98 (100%), 97 (69%), 95 (8%), 93 (7%), 91 (21%), 82 (27%),
 81 (10%)

15 Eksempel 2

a) 4-[3-(2',6'-dimetylfenyl)-1-oxopropyl]-imidazol

Den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde følges med den forskel at der bruges 9,6 g 4-imidazolaldehyd. Bundfaldet
 20 med pH ca. 8 sættes til 4N natriumhydroxydopløsning og blandingen omrøres kraftigt i en time og filtreres. Filtratet neutraliseres med saltsyre og bundfaldet filtreres. Filterkagen vaskes med vand og tørres. Udbyttet af råproduktet er 9,5 g og det smelter ved 132-148°C. Produktet omdannes til hydrokloridet
 25 deraf i ætylacetat. Smeltepunktet er 172-178°C.

¹H-NMR (HCl-salt): 2,35 (s, 6H), 3,1 (s, 4H), 4,55 (s, 2H),
 7,0 (s, 3H), 8,15 (s, 1H), 8,55 (s, 1H)

b) 4-[3-(2',6'-dimetylfenyl)-1-hydroxypropyl]-imidazol

2,3 g 4-[3-(2',6'-dimetylfenyl)-1-oxopropyl]-imidazol
 30 opløses i 20 ml ætanol. Der tilsættes 1,0 g natriumborhydrid under omrøring ved stuetemperatur. Efter tilsætningen omrøres blandingen i 4 timer ved stuetemperatur og indampes derpå til tørhed. Der tilsættes 30 ml vand til remanensen og den resulterende blanding omrøres og afkøles. Bundfaldet filtreres og
 35 vaskes med vand. Udbyttet er 2,1 g 4-[3-(2',6'-dimetylfenyl)-1-hydroxypropyl]-imidazol.

I eksemplerne 3-26 gentages fremgangsmåden i eksempel 1 med den forskel at der i stedet for 2-(2',6'-dimetylfenyl)-1-brommetan bruges den tilsvarende (substitueret fenyl)-1-bromalkan og i eksemplerne 12, 13, 15, 17, 18, 19 og 26 bruges 5-metyl-4-imidazolaldehyd i stedet for 4-imidazolaldehyd.

Eksempel 3

4-[3-(2',4'-dimetylfenyl)-1-hydroxypropyl]-imidazol

10 Smp. 70-74°C (fra vand/ætanol)

¹H-NMR: 2,0 (m, 2H), 2,2 (s, 6H), 2,6 (m, 2H), 4,5 (t, 1H),
5,2 (s, 2H), 6,9 (m, 4H), 7,6 (s, 1H)

Eksempel 4

4-(1-hydroxy-3-fenylpropyl)-imidazol

15 Smp. 144-146°C (fra vand). Hydrokloridets smp. 153-155°C (fra isopropanol).

¹H-NMR: 2,25 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 4,75 (t, 1H), 5,15 (s, 2H)
20 7,0 (s, 1H), 7,25 (s, 5H), 7,65 (s, 1H)

MS: 202 (8%), 181 (13%), 183 (6%), 169 (3%), 156 (3%),
115 (4%), 111 (10%), 98 (100%), 97 (76%), 91 (16%),
82 (7%)

Eksempel 5

4-[3-(2',2'-dimetylfenyl)-1-hydroxypropyl]-imidazol

Smp. 130-134°C.

¹H-NMR (HCl): 2,1 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,7 (m, 2H),
30 4,85 (t, 1H), 5,1 (s, 2H), 6,95 (s, 3H), 7,4 (s, 1H),
8,7 (s, 1H)

Eksempel 6

4-[3-(3'-metylfenyl)-1-hydroxypropyl]-imidazol

35 Smp. 104-106°C.

¹H-NMR: 2,15 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,6 (m, 2H), 4,7 (t, 1H),
5,1 (s, 2H), 7,0 (m, 5H), 7,6 (s, 1H).

Eksempel 7

4-[3-(4'-metylfenyl)-1-hydroxypropyl]-imidazol

Smp. 120-124°C.

5 $^1\text{H-NMR}$: 2,2 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 4,75 (t, 1H),
5,15 (s, 2H), 7,05 (m, 5H), 7,65 (s, 1H)

Eksempel 8

4-[3-(2'-metylfenyl)-1-hydroxypropyl]-imidazolSmp. af hydrokloridet 164-166°C (fra isopropanol-etyl-
acetat).

10 $^1\text{H-NMR}$ (HCl-salt): 1,9 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,55 (m, 2H),
4,6 (s, 3H), 4,8 (t, 1H), 7,0 (s, 4H), 7,2
15 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

Eksempel 9

4-[5-(2',6'-dimetylfenyl)-1-hydroxypentyl]-imidazol

Smp. 129-134°C.

20 $^1\text{H-NMR}$ (trifluoreddikesyre tilsættes): 1,2-1,9 (m, 6H), 2,5
(s, 6H), 4,3 (t, 1H), 5,5 (s, 2H), 6,8 (s, 3H), 7,35
(s, 1H), 8,65 (s, 1H)

Eksempel 10

4-[2-(2'-klorfenyl)-1-hydroxyetyl]-imidazol

Smp. af hydrokloridet 164-167°C.

25 $^1\text{H-NMR}$ (trifluoreddikesyre tilsættes): 3,85 (d, 2H), 5,1 (t,
30 1H), 5,5 (2H), 7,0 (s, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,65 (s,
1H)

Eksempel 11

4-[2-(2',6'-diklorfenyl)-1-hydroxyætyl]-imidazol

Smp. 138-141°C. Smp. af hydroklorid 201-203°C (fra vand).

5 ¹H-NMR (HCl-salt): 3,4 (d, 2H), 4,8 (s, 3H), 5,2 (t, 1H),
7,2 (s, 1H), 7,3 (s, 3H), 8,75 (s, 1H)

Eksempel 12

4-[2-(2'-klorfenyl)-1-hydroxyætyl]-5-metyl-imidazol

10 ¹H-NMR (HCl-salt): 1,65 (s, 3H), 3,05 (d, 2H), 4,6 (s, 3H),
5,0 (t 1H), 7,0 (m, 4H), 8,4 (s, 1H)

Eksempel 13

4-[2-(2',6'-diklorfenyl)-1-hydroxyætyl]-5-metyl-imidazol

Smp. af hydroklorid 193-195°C (fra vand)

15 ¹H-NMR: 1,5 (s, 3H), 3,3 (d, 2H), 4,3 (s, 2H), 5,1 (t, 1H),
20 7,0 (s, 3H), 8,4 (s, 1H)

Eksempel 14

4-[2-(3'-metylphenyl)-1-hydroxyætyl]-imidazol

Smp. af hydroklorid 142-145°C.

25 ¹H-NMR (HCl-salt): 2,2 (s, 3H), 3,05 (d, 2H), 4,65 (s, 3H),
5,05 (t, 1H), 6,9-7,2 (m, 5H), 8,55 (s, 1H)

Eksempel 15

4-[3-(2',6'-dimetylphenyl)-1-hydroxypropyl]-5-metyl-imidazol

Smp. af hydroklorid 166-168°C.

30 ¹H-NMR (HCl-salt): 2,1 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 4,8 (s, 3H),
35 6,8 (s, 3H), 8,6 (s, 1H)

Eksempel 16

4-[2-(2',6'-dimetylfenyl)-1-hydroxyætyl]-imidazol

Smp. af hydroklorid 179-181°C.

5 ¹H-NMR: 2,2 (s, 6H), 3,2 (d, 2H), 4,7 (s, 3H), 5,05 (t, 1H),
7,1 (s, 3H), 7,2 (s, 1H), 8,6 (s, 1H).

Eksempel 17

10 4-(3-fenyl)-1-hydroxypropyl)-5-metyl-imidazol

Smp. af basen 134-136°C

Eksempel 18

15 4-[2-(2',3'-dimetylfenyl)-1-hydroxyætyl]-5-metyl-imidazol

Smp. af basen 167-171°C, smp. af hydrokloridet 173-175°C.

Eksempel 19

20 4-(2-fenyl-1-hydroxyætyl)-5-metyl-imidazol

Smp. af basen 111-120°C. Smp. af hydrokloridet 154-156°C.

25 Eksempel 20

4-[3-(2',4',6'-trimetylfenyl)-1-hydroxypropyl]-imidazol

Smp. af hydrokloridet 153-155°C (fra isopropanol).

30 Eksempel 21

4-[2-(4'-metylfenyl)-1-hydroxyætyl]-imidazol

Smp. af basen 152-154°C (fra isopropanol).

35 Eksempel 22

4-[3-(4'-ætylfenyl)-1-hydroxypropyl]-imidazol

Smp. af hydrokloridet 124-129°C (fra ætylacetat).

Eksempel 23

4-(2-fenyl-1-hydroxyetyl)-imidazol

Smp. af basen 155-157°C (fra isopropanol).

5

Eksempel 24

4-[4-(2',6'-diklorfenyl)-1-hydroxybutyl]-imidazol

Smp. af basen 53-55°C.

10

Eksempel 25

4-[2-(2'-metylfenyl)-1-hydroxyetyl]-imidazol

Smp. af basen 149-151°C (fra isopropanol). Smp. af hydrokloridet 176-178°C (fra ætanol).

15

Eksempel 26

4-[2-(2',6'-dimetylfenyl)-1-hydroxyetyl]-5-metyl-imidazol

Smp. af hydrokloridet 177-179°C.

20

Eksempel 27

4-[3-(2',6'-dimetylfenyl)-propyl]-imidazol

5 g 4-[3-(2',6'-dimetylfenyl)-1-hydroxypropyl]-imidazol tilbagesvales i 5 timer i 50 ml koncentreret saltsyre. Opløsningen, der indeholder 4-[3-(2',6'-dimetylfenyl)-1-propenyl]-imidazol, afkøles, der sættes 0,2 g 10% palladium-på-kul til opløsningen og reaktionsblandingen omrøres kraftigt i hydrogenatmosfære ved stuetemperatur i så lang tid som der optages hydrogen. Blandingen filtreres derefter og filtratet destilleres til tørhed. Der tilsættes 50 ml vand og opløsningen ekstraheres med kloroform. Kloroformekstrakten vaskes med vand og derefter med ca. 5% natriumhydroxydopløsning og til slut med vand, hvorpå den inddampes til tørhed. Råproduktet opløses i toluen og der tilsættes HCl/etylacetat for af udfælde produktet som hydrokloridet deraf. Udbytte

35

3,8 g (82%), smp. 185-187°C (fra vand).

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

MS: 214 (18%), 133 (7%), 119 (13%), 117 (7%), 115 (6%),
105 (5%), 95 (90%), 91 (13%), 82 (100%), 81 (91%).

I eksemplerne 28-32 blev fremgangsmåden i eksempel
27 gentaget med den forskel at der i stedet for 4-[3-(2',6'-
dimetylfenyl)-1-hydroxypropyl]-imidazol i eksemplerne 28-31
bruges den tilsvarende 4-[(substitueret fenyl)-1-hydroxyalkyl]-
imidazol og i eksempel 32 bruges 4-[2-(2',6'-dimetylfenyl)-1-
hydroxyetyl]-5-metyl-imidazol.

Eksempel 28

4-[3-(2',4'-dimetylfenyl)-propyl]-imidazol

¹H-NMR: 1,9 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (m, 4H),
6,7-7,05, (m, 4H), 7,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H)

Eksempel 29

4-[3-(3'-metylfenyl)-propyl]-imidazol

¹H-NMR: 2,0 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,55 (m, 4H), 6,75 (s, 1H),
7,0 (m, 4H), 7,5 (s, 1H), 11,7 (s, 1H)

Eksempel 30

4-[3-(2',3'-dimetylfenyl)-propyl]-imidazol

¹H-NMR: 2,0 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,6 (m, 4H),
6,8-7,1 (m, 4H), 7,5 (s, 1H), 13 (s, 1H)

Eksempel 31

4-[5-(2',6'-dimetylfenyl)-pentyl]-imidazol

¹H-NMR: 1,45 (m, 6H), 2,2 (s, 6H), 2,55 (m, 4H), 6,7 (s, 1H),
6,9 (s, 3H), 7,9 (s, 1H), 11,8 (s, 1H)

Eksempel 32

4-[2-(2',6'-dimetylfenyl)-ætyl]-5-metyl-imidazol

Smp. af hydrokloridet 244-247°C.

¹H-NMR: 1,99 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,88 (t, 4H), 4,99 (s,
5 2H), 7,04 (s, 3H), 8,62 (s, 1H)

Eksempel 33

4-[2-(2',6'-dimetylfenyl)-ætyl]-imidazola) 2-(2',6'-dimetylfenyl)-ætylglyoxal-diætylacetal

9 g magnesiumspåner dækkes med 400 ml tør
10 tetrahydrofuran og blandingen opvarmes til kogning.
Til blandingen sættes der derefter 2-(2',6'-dimetyl-
fenyl)-1-bromætan med en sådan hastighed at der op-
retholdes forsigtig kogning. Når magnesiumspånerne har
reageret afkøles opløsningen indeholdende Grignard-
15 reagenset til stuetemperatur. Reaktionsblandingen
tilsættes derefter dråbevis i løbet af en periode
på 3 timer til en afkølet (0-5°C) opløsning af 80,8 g
diætoxyeddikesyre-piperidinyamid i 200 ml tørt
tetrahydrofuran. Efter at tilsætningen er fuldført
20 omrøres reaktionsblandingen i 2 timer ved ca. 5°C.
Blandingens udhældes derpå i 1000 ml kold 2% svovl-
syreopløsning. Opløsningen ekstraheres med toluen og
de forenede toluenekstrakter vaskes med vand og ind-
dampes til tørhed til frembringelse af en remanens
25 på ca. 95 g. Remanensen destilleres under nedsat
tryk. Den første fraktion, der destillerer under
120°C/0,6 mmHg, kasseres og resten, ca. 66 g, er rå
2-(2',6'-dimetylfenyl)-ætylglyoxal-diætylacetal der
bruges uden rensning i trin b).

30 b) 1,1-diætoxy-2-hydroxy-4-(2',6'-dimetylfenyl)-butan

66 g rå 2-(2',6'-dimetylfenyl)-ætylglyoxal-
diætylacetal opløses i 250 ml ætanol og der tilsæt-
tes 5,0 g natriumborhydrid i små portioner ved en
temperatur under 30°C. Efter at tilsætningen er fuld-
35 ført omrøres blandingen natten over ved stuetemperatur.

Der afdestilleres ca. 100 ml ætanol og tilsættes 300 ml vand. Opløsningen ekstraheres med kloroform. De forenede kloroformekstrakter vaskes med vand, tørres med natriumsulfat og inddampes til tørhed. Udbyttet er ca. 60 g lyst rødligbrun olie som bruges direkte i trin c).

c) 4-[2-(2',6'-dimetylfenyl)-ætyl]-imidazol

6,0 g af olien fra det foregående trin og 150 ml formamid forenes og omrøres ved 150°C medens der indledes ammoniakgas i opløsningen i 6 timer. Blandingen afkøles ved stuetemperatur og der tilsættes 400 ml vand. Der tilsættes koncentreret saltsyre under afkøling indtil pH er 3-4.

Opløsningen vaskes med toluen og afkøles og pH reguleres til 10-12 ved 20% natriumhydroxydopløsning. Blandingen ekstraheres med kloroform og de forenede kloroformekstrakter ekstraheres med 10% eddikesyreopløsning. De forenede eddikesyreekstrakter gøres alkaliske (pH 10-12) med 20% natriumhydroxydopløsning under afkøling. Produktet ekstraheres med kloroform og de forenede kloroformekstrakter vaskes med vand og tørres med natriumsulfat. Opløsningen inddampes til tørhed og giver ca. 24 g 4-[2-(2',6'-dimetylfenyl)-ætyl]-imidazolbase.

Hydrokloridet fremstilles ved opløsning af basen i ætylacetat og tilsætning af HCl/isopropanol indtil pH er ca. 4. Blandingen afkøles og filtreres og filterkagen vaskes med en ringe mængde ætylacetat. Efter omkrystallisation fra en ringe mængde isopropanol er smp. 201-204°C. Basen frigøres fra hydrokloridet og har smp. 117-118°C.

¹H-NMR (HCl-salt): 1,9 (s, 6H), 2,6 (s, 4H), 4,95 (s, 2H), 6,6 (s, 3H), 6,95 (s, 1H), 8,5 (s, 1H).

¹³H-NMR (HCl-salt): 19,86 (q), 24,20 (t), 29,12 (t), 116,19 (d), 127,32 (d), 129,02 (d), 133,48 (d), 133,89 (s), 137,52 (s), 137,70 (s)

I eksemplerne 34-37 gentages eksempel 33 med den forskel at der i stedet for 2-(2',6'-dimetylfenyl)-1-brommetan bruges vedkommende (substitueret fenyl)-1-bromalkan.

Eksempel 34

5 4-[2-(2'-metylfenyl)-ætyl]-imidazol

Smp. af hydrokloridet 179-183°C (fra isopropanol)

¹H-NMR: 2,2 (s, 3H), 2,8 (s, 4H), 4,75 (s, 2H), 6,95 (s, 1H),
7,0 (s, 4H), 8,45 (s, 1H)

10 MS: 186 (75%), 185 (17%), 171 (22%), 157 (6%), 142 (6%),
115 (4%), 105 (47%), 104 (8%), 103 (5%), 95 (10%), 91
(4%), 82 (12%), 81 (100%)

Eksempel 35

4-[2-(3'-metylfenyl)-ætyl]-imidazol

Smp. 78-81°C.

15 ¹H-NMR (HCl-salt): 2,0 (s, 3H), 2,65 (s, 4H), 4,65 (s, 2H),
6,8 (m, 5H), 8,45 (s, 1H)

Eksempel 36

4-[2-(2',3'-dimetylfenyl)-ætyl]-imidazol

Smp. 146-148°C (193-197°C som hydroklorid)

20 ¹H-NMR (HCl-salt): 2,0 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,75 (s, 4H),
4,7 (s, 2H), 6,75 (s, 3H), 6,91 (s, 1H), 8,5 (s,
1H)

Eksempel 37

4-[4-(2',6'-dimetylfenyl)-butyl]-imidazol

25 Smp. af hydrokloridet 154-162°C (fra ætylacetat-
isopropanol)

¹H-NMR (HCl-salt): 1,2 (m, 4H), 1,9 (s, 6H), 2,2 (m, 4H),
4,65 (s, 2H), 6,55 (s, 4H), 8,4 (s, 1H)

¹³C-NMR (HCl-salt): 20,33 (q), 24,67 (f), 28,89 (t), 29,00 (t),

29,77 (t), 115,37 (d), 126,21 (d), 128,73 (d), 133,59 (d),
134,30 (s), 136,52 (s), 139,80 (s)

Eksempel 38

4-[2-(2',6'-dimetylfenyl)-etyl]-imidazol

5 En blanding af 13,0 g 1-(2',6'-dimetylfenyl)-4-
klor-3,4-epoxybutan og 30 ml formamid tilbagesvales i 30 timer.
Overskuddet af formamid afdestilleres og der tilsættes 20 ml
vand. Blandingen gøres derefter alkalisk med natriumhydroxyd
og ekstraheres med toluen. De forenede toluenekstrakter vas-
10 kes med vand og derpå med fortyndet saltsyre. De forenede
saltsyreekstrakter gøres alkaliske med natriumhydroxyd og blan-
dingen ekstraheres med toluen. Toluenekstrakterne vaskes med
vand og inddampes til tørhed. Remanensen, der er rå 4-[2-(2',
6'-dimetylfenyl)-etyl]-imidazol, omdannes til hydrokloridet
15 i etylacetat ved tilsætning af en isopropanolopløsning inde-
holdende tør hydrogenklorid. Hydrokloridets smp. er 198-202°C.

Eksempel 39

4-[2-(2',3'-dimetylfenyl)-etyl]-imidazol

20 En blanding af 10,0 g 4-[(2',3'-dimetylfenyl)-etyl]-
N-acetylimidazol og 50 ml 6N saltsyre tilbagesvales under om-
røring i 6 timer. Blandingen destilleres til et mindre rumfang
og der tilsættes 50 ml vand. pH reguleres med natriumhydroxyd
til 8-9. Bundfaldet filtreres og vaskes med vand. Produktet
smelter ved 146°C.

25 Eksempel 40

4-[3-(2',6'-dimetylfenyl)-propyl]-imidazol

30 10 g 4-[1-klor-3-(2',6'-dimetylfenyl)-propyl]-
imidazol opløses i 80 ml etanol. Der tilsættes 0,1 g 10% pal-
ladium på kul og reaktionsblandingen omrøres ved stuetempera-
tur under hydrogen atmosfære indtil der ikke optages mere hy-
drogen. Blandingen filtreres derefter og filtratet inddampes
til tørhed. Remanensen opløses i 30 ml koncentreret saltsyre

og opløsningen afkøles. Bundfaldet filtreres og vaskes med en ringe mængde koldt vand. Produktet vindes i form af hydrokloridet deraf og smelter ved 185-187°C.

Eksempel 41

5 4-[2-(2',3'-dimetylfenyl)-ætyl]-imidazol

10 10 g 4-[2-(2',3'-dimetylfenyl)-ætyl]-N-benzylimidazol opløses i 200 ml ætanol. Der tilsættes 0,2 g 10% palladium-på-kul og reaktionsblandingen omrøres kraftigt ved 70°C under hydrogenatmosfære indtil hydrogenoptagelsen hører op. Blandingen afkøles og filtreres. Filtratet inddampes til tørhed. Remanensen opløses i ætylacetat og isopropanol indeholdende tør hydrogenklorid tilsættes indtil opløsningen er svagt sur. Bundfaldet filtreres og vaskes med ætylacetat. Det derved vundne hydroklorid af produktet smelter
15 ved 146-148°C.

I eksemplerne 42-44 gentages fremgangsmåden i eksempel 1 med den forskel at der da i stedet for 2-(2',6'-dimetylfenyl)-1-brommetan bruges den tilsvarende substituerede fenyl-1-bromalkan og i stedet for 4-imidazolaldehyd bruges 5-metyl-4-imidazolaldehyd.
20

Eksempel 42

4-[2-(2',5'-dimetylfenyl)-1-hydroxyætyl]-5-metyl-imidazol

Smp. af hydrokloridet 169-170°C.

Eksempel 43

25 4-[2-(3',4'-dimetylfenyl)-1-hydroxyætyl]-5-metyl-imidazol

Smp. af hydrokloridet 161-163°C.

Eksempel 44

4-[3-(4'-metylfenyl)-1-hydroxypropyl]-5-metyl-imidazol

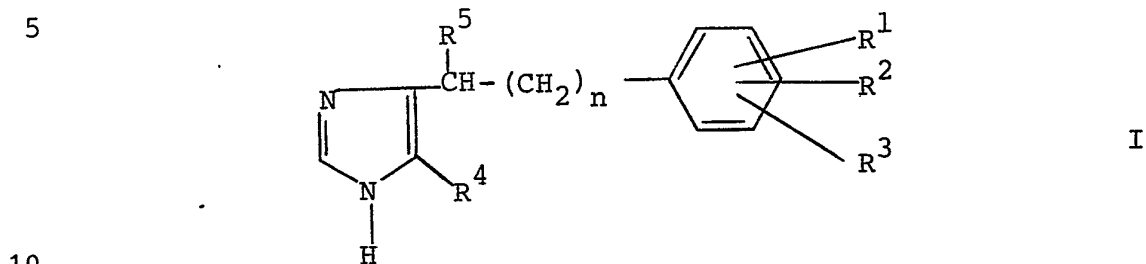
Smp. af hydrokloridet 144-145°C.

Eksempel 45
-----4-[2-(2',5'-dimetylfenyl)-ætyl]-5-metylimidazol

5 Fremgangsmåden i eksempel 27 gentages med den forskel at der i stedet for 4-[3-(2',6'-dimetylfenyl)-1-hydroxypropyl]-imidazol bruges 4-[2-(2',5'-dimetylfenyl)-1-hydroxyætyl]-5-metylimidazol. Hydrokloridets smp. er 190-192°C.

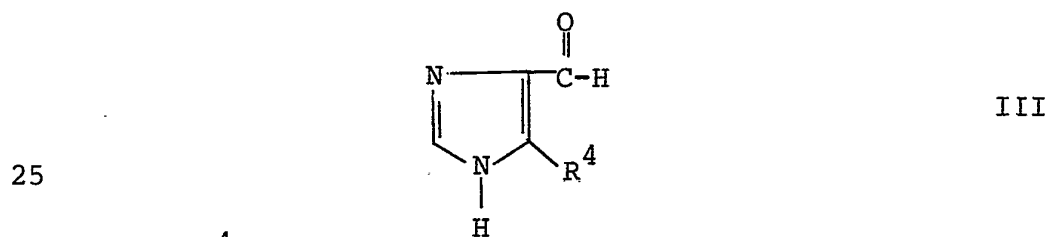
P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 4-substitue-
rede fenylalkylimidazolderivater med den almene formel

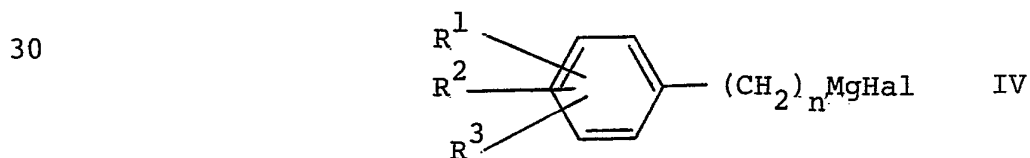


15 hvor R^1 , R^2 og R^3 , der kan være ens eller forskellige, hver betegner hydrogen, klor, brom, fluor, metyl eller ætyl, R^4 betegner hydrogen eller en alkylgruppe med 1 til 7 kulstofatomer, R^5 betegner hydrogen eller en hydroxygruppe, og n er et helt tal 1-4, dog således at når n er 1 og R^5 betegner hydrogen, så er R^1 , R^2 , R^3 og R^4 ikke alle hydrogen, eller ugiftige farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t ved at man

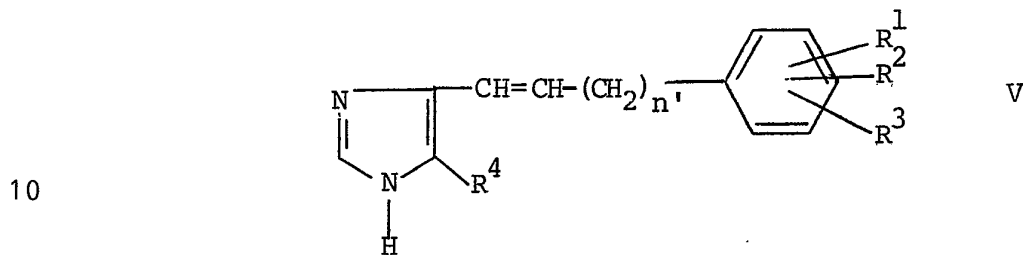
20 a) omsætter et imidazolaldehyd med formlen



hvor R^4 har den ovenfor angivne betydning, med et arylalkylmagniumhalogenid med formlen

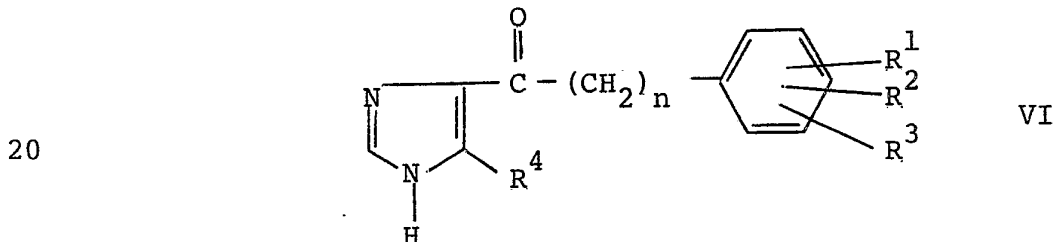


hvor R^1 , R^2 , R^3 og n har de ovenfor angivne betydninger og Hal er et halogenatom, til dannelselse af en forbindelse med den almene formel I, hvor R^5 er hydroxy, fra hvilken man om ønsket spalter vand til dannelselse af en forbindelse med formelen



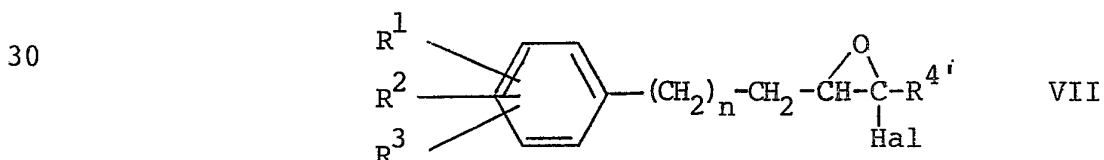
hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de ovenfor angivne betydninger og n' er 0 eller et helt tal 1-3, der derpå hydrogeneres til en forbindelse med formel I, hvor R^5 er hydrogen, eller

b) reducerer en forbindelse med den almene formel



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og n har de ovenfor angivne betydninger, til dannelselse af en forbindelse med formel I, hvor R^5 er hydroxy, eller

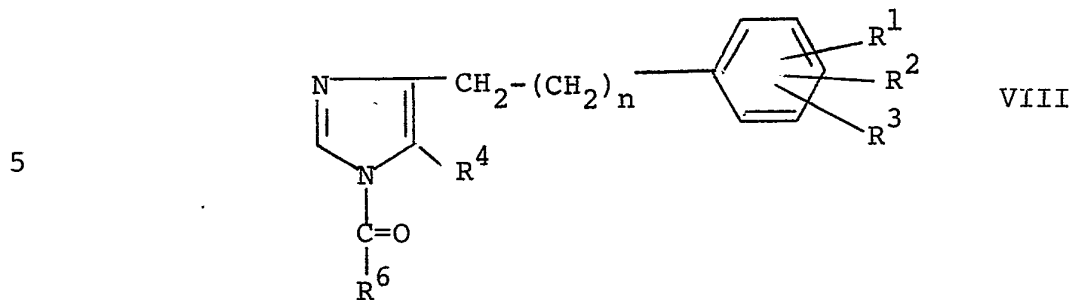
c) omsætter formamid med en forbindelse med formelen



hvor R^1 , R^2 , R^3 , n og Hal har de ovenfor angivne betydninger og $R^{4'}$ betegner hydrogen eller metyl, til dannelselse af en forbindelse med formel I, hvor R^5 er hydrogen, eller

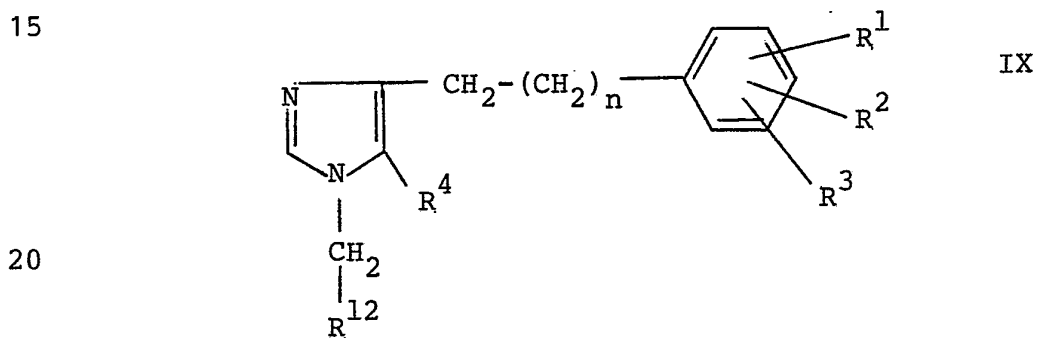
35

d) hydrolyserer en forbindelse med den almene formel

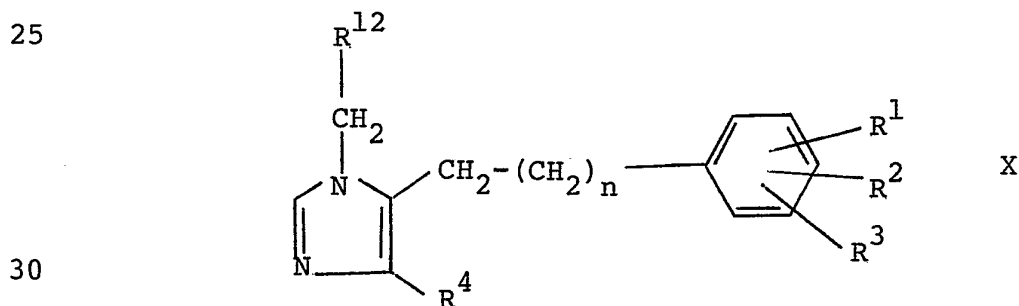


10 hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og n har de ovenfor angivne betydninger og R^6 er en alkylgruppe med 1 til 7 kulstofatomer eller en arylgruppe med 6 til 10 kulstofatomer, til dannelse af en forbindelse med den almene formel I hvor R^5 er hydrogen, eller

e) hydrogenerer en forbindelse med formlen

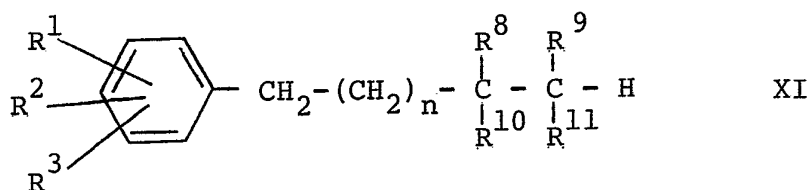


eller



35 hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og n har de ovenfor angivne betydninger, og R^{12} en arylgruppe, til dannelse af en forbindelse med den almene formel I hvor R^5 er hydrogen, eller

f) omsætter et udgangsmateriale med formlen



5

hvor R^1 , R^2 , R^3 og n har de ovenfor angivne betydninger og R^8 , R^9 , R^{10} og R^{11} kan være ens eller forskellige, hver for sig betegner hydrogen, hydroxy, halogen, amino, -O-alkyl med 1 til 7 kulstofatomer eller $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}^6$, hvor R^6 er en alkylgruppe

10

med 1 til 7 kulstofatomer eller en arylgruppe med 6 til 10 kulstofatomer, idet dog R^8 og R^{10} ikke samtidig kan være hydrogen og R^9 og R^{11} ikke samtidig kan være hydrogen, eller hvor R^8 og R^{10} tilsammen danner en ketogruppe eller R^9 og R^{11} tilsammen danner en ketogruppe, med formamid til den tilsvarende imidazol med formel I, hvor R^5 betegner hydrogen og R^4 hydrogen, eller

15

g) hydrogenerer 4-[1-klor-3-(2',6'-dimetylfenyl)-propyl]-imidazol katalytisk ved hjælp af en Pd-katalysator til eliminering af kloratomet,

20

hvorpå man om ønsket omdanner den vundne forbindelse med formel I til et ugiftigt, farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.