



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 233/60  
C 07 D 403/12  
A 61 K 31/415

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

**646 154**

⑳ Gesuchsnummer: 420/80

㉓ Inhaber:  
Pfizer Corporation, Colon (PA)

㉔ Anmeldungsdatum: 18.01.1980

㉖ Priorität(en): 19.01.1979 GB 7902114

㉗ Erfinder:  
Cross, Peter Edward, Canterbury/Kent (GB)  
Dickinson, Roger Peter, River/Dover/Kent (GB)

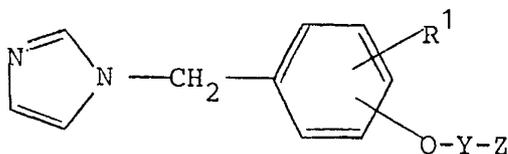
㉘ Patent erteilt: 15.11.1984

㉚ Patentschrift  
veröffentlicht: 15.11.1984

㉛ Vertreter:  
Dr. A.R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich

⑤④ Imidazol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und solche Derivate enthaltende Arzneimittel.

⑤⑦ N-Benzyl-imidazole der Formel

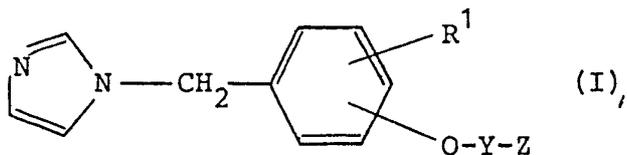


mit im Patentanspruch 1 definierten  $R^1$ , Y und Z, und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze vermögen die Wirkung des Enzyms Thromboxansynthetase selektiv zu hemmen, ohne die Wirkung der Enzyme Prostacyclinsynthetase oder Cyclooxygenase wesentlich zu hemmen.

Sie sind somit brauchbar zur Behandlung von ischämischer Herzerkrankung, Schlaganfall, vorübergehendem ischämischem Anfall, Thrombose, Migräne und Gefäßkomplikationen bei Diabetes.

## PATENTANSPRÜCHE

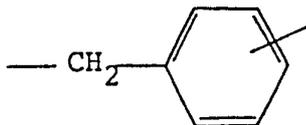
## 1. N-Benzylimidazole der Formel (I)



worin

R<sup>1</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Niederalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Niederalkoxy oder Halogen,

Y für (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, mit n eine ganze Zahl von 1 bis 4 oder für eine Gruppe der Formel



und

Z für COOR<sup>2</sup>, CONHR<sup>3</sup>, CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, CN oder Tetrazolyl, mit R<sup>2</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Niederalkyl,

R<sup>3</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Niederalkyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Niederalkanoyl und

R<sup>4</sup> jeweils C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Niederalkyl oder zwei Gruppen R<sup>4</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, stehen, und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze.

2. Verbindung nach Patentanspruch 1, in der R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Methyl ist.

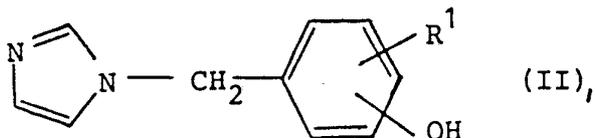
3. Verbindung nach Patentanspruch 1 oder 2, in der Z COOH oder CONH<sub>2</sub> ist.

4. Verbindung nach einem der Patentansprüche 1, 2 oder 3, worin Y Methylen ist.

5. Verbindung nach einem der Patentansprüche 1, 2 oder 3, worin Y Benzyl ist.

6. 4-(1-Imidazolylmethyl)-phenoxyessigsäure-Hydrochlorid als Verbindung gemäss Patentanspruch 1.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein Phenol der Formel



worin R<sup>1</sup> wie zuvor definiert ist, mit einem Alkalimetallhydrid umgesetzt und ein Halogenid der Formel

Hal-Y-Z,

worin Y und Z wie zuvor definiert sind und Hal Chlor, Brom oder Jod bedeutet, zugesetzt wird.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen Z COOH ist und R<sup>1</sup> und Y wie im Anspruch 1 definiert sind, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren des Anspruchs 7 eine Verbindung der Formel I, in der Z COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Niederalkyl) ist, herstellt und anschliessend diese Verbindung hydrolysiert.

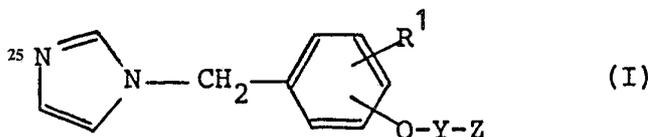
9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen Z CONH<sub>2</sub> ist und R<sup>1</sup> und Y wie im Anspruch 1 definiert sind, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren des Anspruchs 7 eine Verbindung der Formel I, in der Z COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Niederalkyl) ist, herstellt und anschliessend diese Verbindung mit Ammoniak umsetzt.

10. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäss Patentanspruch 1 oder deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze.

5

Die Erfindung bezieht sich auf bestimmte Imidazol-Derivate und insbesondere auf eine Reihe von N-Benzyl-imidazolen, die am Phenylring mit sauren oder polaren Gruppierungen substituiert sind, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und solche Derivate enthaltende Arzneimittel. Solche Verbindungen vermögen die Wirkung des Enzyms Thromboxansynthetase selektiv zu hemmen, ohne die Wirkung der Enzyme Prostacyclinsynthetase oder Cyclooxygenase wesentlich zu hemmen. Die Verbindungen sind daher beispielsweise bei der Behandlung von Thrombose, ischämischer Herzerkrankung, Schlaganfall, vorübergehendem ischämischem Anfall, Migräne und Gefässkomplikationen von Diabetes brauchbar.

Erfindungsgemäss werden Verbindungen der allgemeinen Formel

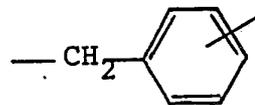


30 worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Niederalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Niederalkoxy oder Halogen,

Y (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, wobei n eine ganze Zahl von 1 bis 4, oder eine Gruppe der Formel

35



40

Z CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, CONHR<sup>3</sup>, CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, CN oder Tetrazolyl,

R<sup>2</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Niederalkyl,

R<sup>3</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Niederalkyl oder

C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Niederalkanoyl,

45

R<sup>4</sup> jeweils C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Niederalkyl ist oder zwei Gruppen R<sup>4</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe bilden, und deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze zur Verfügung stehen.

50

Die Erfindung führt auch zu einer Hemmung der Wirkung des Enzyms Thromboxansynthetase in einem Tier, den Menschen eingeschlossen, ohne die Wirkung der Enzyme Prostacyclinsynthetase oder Cyclooxygenase wesentlich zu hemmen, wozu dem Tier eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder ihres pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines Arzneimittels, das eine solche Verbindung oder Salz zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger enthält, verabreicht wird.

60

Die Erfindung liefert ferner eine Verbindung der Formel (I) oder ihr pharmazeutisch annehmbares Salz. Zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger ist die Verbindung zur Behandlung eines Tieres, den Menschen eingeschlossen, zur Hemmung der Wirkung des Enzyms Thromboxansynthetase, ohne die Wirkung der Enzyme Prostacyclinsynthetase oder Cyclooxygenase wesentlich zu hemmen, anwendbar.

65

Zur Erfindung gehört ferner ein Arzneimittel mit einer

Verbindung der Formel (I) oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz hiervon.

Pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze der erfindungsgemässen Verbindungen sind Salze mit Säuren, die pharmazeutisch annehmbare Anionen aufweisen, z.B. das Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat oder Bisulfat, Phosphat oder saure Phosphat, Acetat, Maleat, Fumarat, Lactat, Tartrat, Citrat, Glukonat, Succinat und p-Toluolsulfonat.

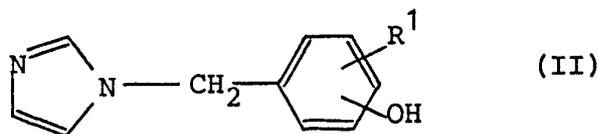
In der vorliegenden Beschreibung bezeichnet «Halogen» Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Alkyl- und Alkoxygruppen mit drei oder mehr Kohlenstoffatomen und Alkanoylgruppen mit vier Kohlenstoffatomen können geradkettig oder verzweigt sein.

Bevorzugte Verbindungen gemäss der Erfindung sind solche, in denen R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Methyl und Z eine COOH- oder CONH<sub>2</sub>-Gruppe ist. Bei einer bevorzugten Gruppe von Verbindungen ist Y eine C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylkette, insbesondere eine Methylengruppe. Bei einer weiteren bevorzugten Gruppe von Verbindungen ist Y eine Benzylgruppe, insbesondere eine 4-substituierte Benzylgruppe.

Zu besonders bevorzugten Verbindungen gehören:

2-(1-Imidazolylmethyl)-4-methyl-phenoxyessigsäure  
 4-[2-(1-Imidazolylmethyl)-4-methyl-phenoxy]butyramid  
 4-[2-(1-Imidazolylmethyl)-4-methyl-phenoxy]benzoesäure  
 4-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäure  
 4-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyacetamid und  
 3-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäure.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können nach einer Reihe verschiedener Wege hergestellt werden. Bei einem erfindungsgemässen Verfahren können die Verbindungen der Formel (I) aus einem Phenol der Formel



worin R<sup>1</sup> wie zuvor definiert ist, zuerst durch Umsetzen mit einem Alkalimetallhydrid und dann durch Umsetzen mit einem Halogenid der Formel

Hal-Y-Z

(III) 45 Formel (II) sind im allgemeinen bekannte Verbindungen, die nach herkömmlichen Techniken erhältlich sind. So können sie aus einem Phenol der Formel

worin Y und Z wie zuvor definiert sind und Hal Chlor, Brom oder Jod bedeutet, hergestellt werden.

Die Reaktion erfolgt bequemerweise durch Zugabe eines Äquivalents des Alkalimetallhydrids, z.B. von Natriumhydrid, zu einer Lösung des Phenols (II) in einem trockenen inerten organischen Lösungsmittel, z.B. N,N-Dimethylformamid. Das Hydrid wird bequemerweise in Form einer Dispersion in einem Mineralöl eingesetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur gerührt, und die erste Reaktion ist im allgemeinen innerhalb einer oder zwei Stunden abgeschlossen. Ist die Umsetzung jedoch langsam, kann das Reaktionsgemisch erwärmt werden, z.B. weitere 30 bis 60 min auf 100°C, um sicherzustellen, dass alles Natriumhydrid reagiert und die Wasserstoffentwicklung aufgehört hat.

Die Lösung wird gekühlt und das Halogenid (III) zugeetzt, vorzugsweise in einer Menge von 1 Äquivalent oder in geringem Überschuss (z.B. 10%). Die Umsetzung kann bei Raumtemperatur bis zu Ende ablaufen, zuweilen ist es aber vorteilhaft, das Reaktionsgemisch, z.B. auf 100°C, zur Beschleunigung der Umsetzung zu erwärmen. Die Zeit, die die Umsetzung praktisch bis zu ihrem Abschluss braucht, hängt natürlich von den genauen Bedingungen und der ange-

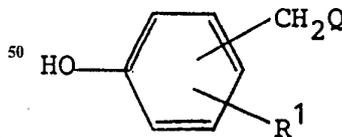
wandten Temperatur sowie der Natur der Reaktionskomponenten ab.

Es wurde jedoch gefunden, dass selbst mit den weniger reaktiven Verbindungen eine Zeit von 9 h bei 100°C im allgemeinen ausreicht, um zu gewährleisten, dass die Reaktion praktisch beendet ist. Das Reaktionsprodukt wird in herkömmlicher Weise aufgearbeitet, z.B. durch Entfernen des Lösungsmittels unter Vakuum oder durch Eingiessen des Reaktionsgemischs in Wasser zur Ausfällung des Produkts. Das Rohprodukt wird durch Solvensextraktion und Waschen gereinigt und kann, wenn gewünscht, durch Kristallation oder chromatographisch noch weiter gereinigt werden.

Natürlich können bestimmte Gruppen Z durch chemische Umwandlungsreaktionen erhalten werden, und diese Möglichkeiten werden dem Fachmann bekannt sein. So können z.B. die Verbindungen der Formel (I), bei denen Z eine Carboxylgruppe ist, durch Hydrolyse der entsprechenden Ester erhalten werden, bei denen Z eine COOR<sup>2</sup>-Gruppe und R<sup>2</sup> eine Niederalkylgruppe ist. Andererseits liefert die Behandlung der Ester mit Ammoniak die Amide, bei denen Z CONH<sub>2</sub> ist. Die Amide können andererseits durch Hydrolyse der Verbindung der Formel (I) hergestellt werden, in der Z eine Cyangruppe ist, und zwar unter Verwendung von konzentrierter Salzsäure oder im Falle aromatischer Nitrile von alkalischem Wasserstoffperoxid. Saure Hydrolyse der Nitrile kann auch angewandt werden, um die entsprechenden Säuren zu liefern, bei denen Z eine Carboxylgruppe ist. Die Säuren können ferner nach herkömmlichen Methoden in eine Reihe von Derivaten überführt werden, so erfolgt die Bildung des Säurechlorids z.B. durch Reaktion mit Thionylchlorid, und die anschliessende Umsetzung mit Ammoniak oder einem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Niederalkylamin liefert Verbindungen, bei denen Z CONHR<sup>3</sup> und R<sup>3</sup> Wasserstoff bzw. Niederalkyl ist, oder andererseits liefert die Umsetzung des Säurechlorids mit einem Diniederalkylamin oder mit Pyrrolidin oder Piperidin Verbindungen, in denen Z CON(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub> ist.

Die Säure wiederum kann mit N,N-Carboxyldiimidazol und das Addukt mit einem Niederalkylamin oder -amid zu den N-substituierten Amidprodukten umgesetzt werden.

Verbindungen, in denen Z Tetrazolyl ist, werden aus dem Cyanderivat durch Umsetzen mit Natriumazid und Ammoniumchlorid hergestellt. All diese Reaktionen sind recht herkömmlich, und Bedingungen für ihre Durchführung sind dem Fachmann geläufig. Die Ausgangsmaterialien der Formel (II) sind im allgemeinen bekannte Verbindungen, die nach herkömmlichen Techniken erhältlich sind. So können sie aus einem Phenol der Formel



worin R<sup>1</sup> wie zuvor definiert und Q eine austretende Gruppe, z.B. eine Dimethylaminogruppe oder ein Halogenatom ist, durch Umsetzen mit Imidazol oder im Falle der m-Hydroxybenzylimidazole durch Umsetzen mit dem Natriumsalz aus der Reaktion von Imidazol mit Natriumhydrid, hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (I) haben sich als die Wirkung des Enzyms Thromboxansynthetase selektiv hemmend erwiesen, ohne die Wirkung der Enzyme Prostacyclinsynthetase oder Cyclooxygenase wesentlich zu beeinträchtigen.

So sind die Verbindungen von Wert bei der Behandlung einer Reihe von klinischen Zuständen, die sich durch ein Prostacyclin/Thromboxan A<sub>2</sub>-Ungleichgewicht auszeichnen. Aus den später folgenden Gründen können zu diesen

Zuständen Thrombose, ischämische Herzerkrankung, Schlaganfall, vorübergehender ischämischer Anfall, Migräne und die Gefäßkomplikationen der Diabetes gehören.

Forschungsarbeiten haben ergeben, dass in den meisten Geweben das Hauptprodukt des Arachidonsäurestoffwechsels die beiden instabilen Substanzen Thromboxan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) oder Prostacyclin sind (PGI<sub>2</sub>) (Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1975, 72, 2994; Nature, 1976, 263, 663; Prostaglandins, 1976, 12, 897). In den meisten Fällen sind die Prostaglandine PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> und PGD<sub>2</sub> bei diesem Biosyntheseweg vergleichsweise geringe Nebenprodukte. Das Auffinden von Thromboxan A<sub>2</sub> und Prostacyclin hat das Verständnis von Gefäßhomöostasen beträchtlich gesteigert, Prostacyclin z. B. ist ein stark gefässerweiterndes Mittel und hemmt die Blutplättchenaggregation, und es ist in dieser letzteren Hinsicht die stärkste endogene Substanz, die bisher aufgefunden wurde. Das Enzym Prostacyclinsynthetase befindet sich in der Endothelschicht der Gefäße und wird durch Endoperoxide zugeführt, die durch Blutplättchen freigesetzt werden, die mit der Gefäßwand in Kontakt kommen. Das so produzierte Prostacyclin ist wichtig zur Verhinderung der Blutplättchenabscheidung an den Gefäßwänden (Prostaglandins, 1976, 12, 685; Science, 1976, 17; Nature, 1978, 273, 765).

Thromboxan A<sub>2</sub> wird durch das Enzym Thromboxansynthetase aufgebaut, das beispielsweise in den Blutplättchen vorkommt. Thromboxan A<sub>2</sub> ist eine stark gefäßverengend wirkende und die Aggregation fördernde Substanz.

Damit stehen seine Wirkungen in direktem Gegensatz zu denen des Prostacyclins. Wenn aus irgendeinem Grunde die Bildung von Prostacyclin durch die Gefäße beeinträchtigt wird, dann werden die durch die Blutplättchen, die mit der Gefäßwand in Berührung kommen, produzierten Endoperoxide in Thromboxan, aber nicht wirksam in Prostacyclin überführt (Lancet, 1977, 18; Prostaglandins, 1978, 13, 3). Eine Änderung des Prostacyclin/Thromboxan-Gleichgewichts zugunsten der letzteren Substanz könnte zu einer Aggregation der Blutplättchen, Gefäßverkrampfung (Lancet, 1977, 479; Science, 1976, 1135; Amer. J. Cardiology, 1978, 41, 787) und zu erhöhter Suszeptibilität zu Athrombose (Lancet (i) 1977, 1216) führen. Bekannt ist auch, dass bei experimenteller Atherosklerose die Prostacyclinbildung unterdrückt und die Thromboxan A<sub>2</sub>-Bildung verstärkt ist (Prostaglandins, 1977, 14, 1025 und 1035). So wurde Thromboxan A<sub>2</sub> als Verursacher mit verschiedenen Anginaformen, Herzinfarkt, plötzlichem Herztod und Schlaganfall in Zusammenhang gebracht (Thromb. Haemostas. 1977, 38, 132). Untersuchungen an Kaninchen haben gezeigt, dass für diese Zustände typische EKG-Änderungen hervorgerufen wurden, wenn frisch hergestelltes Thromboxan A<sub>2</sub> direkt in das Tierherz injiziert wurde (Biochem. aspects of Prostaglandins and Thromboxanes, N. Kharasch und J. Fried, Academic Press 1977, S. 189). Diese Technik wird als einzigartiges Tiermodell der Herzinfälle von Koronarpatienten angesehen und wurde dazu herangezogen, zu zeigen, dass die Verabreichung einer Verbindung, von der man annimmt, dass sie den Einflüssen von Thromboxan A<sub>2</sub> entgegenwirkt, die Kaninchen vor den nachteiligen Folgen der Thromboxan A<sub>2</sub>-Injektion schützt.

Ein weiterer Bereich, wo ein PGI<sub>2</sub>/TxA<sub>2</sub>-Ungleichgewicht als beitragender Faktor angesehen wird, ist der der Migräne.

Der Migränekopfschmerz ist mit Änderungen beim intra- und extracerebralen Blutfluss verbunden, insbesondere mit einer dem Kopfschmerz vorangehenden Herabsetzung des cerebralen Blutflusses, gefolgt von einer Dilatation in beiden Gefäßbereichen während der Kopfschmerzphase.

Bevor sich der Kopfschmerz entwickelt, sind die Blutgehalte an 5-Hydroxytryptamin erhöht, und dies lässt das Auftreten von in vivo-Aggregation und ein Freisetzen des in den

Blutplättchen gespeicherten Amins aus diesen vermuten. Bekanntlich neigen die Blutplättchen von Migränpatienten mehr zur Aggregation als die normaler Personen (J. Clin. Pathol. 1971, 24, 250; J. Headache, 1977, 17, 101). Weiter wurde jetzt postuliert, dass nicht nur eine Anomalität der Plättchenfunktion ein Hauptfaktor bei der Pathogenese von Migräneanfällen, sondern tatsächlich deren Grundursache ist (Lancet (i), 1978, 501). So könnte ein Wirkstoff, der die Plättchenfunktion selektiv im Sinne einer Thromboxan A<sub>2</sub>-Bildung hemmenden Funktion modifiziert, bei der Migränetherapie eine erhebliche Wohlthat darstellen.

Anomalitäten des Plättchenverhaltens wurden bei Patienten mit Diabetes mellitus (Metabolism, 1979, 28, 394; Lancet (i) 1978, 235) beschrieben. Diabetes-Patienten sind bekanntlich teilweise empfänglich für Mikrogefäßkomplikationen, Atherosklerose und Thrombose, und Plättchen-Hyperreaktivität ist als Ursache einer solchen Angiopathie vermutet worden. Plättchen von Diabetikern produzieren erhöhte Mengen an TxB<sub>2</sub> und Malondialdehyd (Symposium «Diabetes and Thrombosis – Implications for Therapy», Leeds U.K., April 1979). Auch wurde gezeigt, dass in Ratten mit experimenteller Diabetes die vaskuläre Prostacyclin-Produktion beeinträchtigt und die TxA<sub>2</sub>-Synthese aus den Plättchen gesteigert ist (IV International Prostaglandin Conference, Washington, D.C., Mai 1979).

So wird das Ungleichgewicht zwischen Prostacyclin und TxA<sub>2</sub> als für die Mikrogefäßkomplikationen bei Diabetes verantwortlich angesehen. Ein TxA<sub>2</sub>-Synthetase-Inhibitor könnte daher klinische Brauchbarkeit bei der Vermeidung dieser Gefäßkomplikationen finden.

Aspirin und die meisten anderen entzündungshemmenden Nichtsteroid-Wirkstoffe hemmen das Enzym Cyclooxygenase. Die Wirkung besteht darin, die Produktion der PGG<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>-Endoperoxide zu drosseln und dadurch sowohl die Prostacyclin- als auch die Thromboxan A<sub>2</sub>-Werte zu senken. Aspirin und ähnliche Wirkstoffe sind auf ihre Schlaganfall und Herzinfarkt verhindernde Wirkung klinisch untersucht worden (New England and J. Med. 1978, 299, 53; B.M.J., 1978, 1188; Stroke, 1977, 8, 301).

Wenngleich einige ermutigende Ergebnisse mit diesen Wirkstoffen erzielt worden sind, wäre eine Verbindung, die die Thromboxan A<sub>2</sub>-Bildung spezifisch hemmen und dabei die Biosynthese von Prostacyclin unangetastet lassen würde, unter diesen klinischen Bedingungen wertvoller (Lancet, (ii), 1978, 780).

Der Einfluss der Verbindungen der Formel (I) auf das Enzym Thromboxansynthetase und Prostacyclinsynthetase und die Cyclooxygenase wurde durch die folgenden in vitro-Enzymtests gemessen:

#### 1. Cyclooxygenase

Schafbock-Samenbläschen-Mikrosomen (Biochemistry, 1971, 10, 2372) werden mit Arachidonsäure (100 µMol, 1 min, 22°) zur Bildung von PGH<sub>2</sub> inkubiert, und Teilmengen des Reaktionsgemischs werden in einen Strom von Krebs-Bicarbonat bei 37°C [ein Gemisch von Antagonisten (Nature 1978, 218, 1135) und Indomethacin (Brit. J. Pharmacol., 1972, 45, 451) enthaltend], das einen spiralig geschnittenen Kaninchen-Aortastreifen (Nature, 1969, 223, 29) überfließt, eingespritzt. Das Enzymhemmvermögen einer Verbindung wird durch Vergleich der Zunahmen der durch PGH<sub>2</sub> hervorgerufenen isometrischen Spannung in Abwesenheit der Testverbindung und nach Vorinkubation des Enzyms mit der Testverbindung für 5 min gemessen.

#### 2. Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>)-Synthetase

Schweineaorta-Mikrosomen (Nature, 1976, 263, 663) werden (30 s, 22°C) mit PGH<sub>2</sub>, wie unter 1) erzeugt, inkubiert,

und Teilmengen wie unter 1) biotestet. Die PGI<sub>2</sub>-Produktion wird indirekt durch Messen der Abnahme der PGH<sub>2</sub>-induzierten Spannung ermittelt (PGI<sub>2</sub> selbst kontrahiert die Aorta nicht). Diese Abnahme kann vollständig unterbunden werden, indem das Enzym mit dem selektiven PGI<sub>2</sub>-Synthetase-Inhibitor, 15-Hydroperoxy-arachidonsäure (Prostaglandins, 1976, 12, 715) vorinkubiert wird. Die Testverbindung wird dann mit dem Enzym 5 min vorinkubiert, und die Fähigkeit zur Verhinderung der Herabsetzung der Spannung wird gemessen.

### 3. Thromboxan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>)-Synthetase

Mit Indomethacin vorbehandelte menschliche Blutplättchen-Mikrosomen (Science 1976, 193, 163) werden (2 min, 0°C) mit PGH<sub>2</sub> (wie unter 1) produziert) inkubiert, und Teilmengen des Reaktionsgemischs über zwei Kaninchen-aorta-Spiralen laufen gelassen, die durch eine Verzögerungsschleife (2 min) getrennt sind. Letztere ist erforderlich, um den selektiven Zerfall des instabileren Thromboxan A<sub>2</sub> zu ermöglichen (Proc. Nat. Acad. Sci., 1975, 72, 2994), wodurch die getrennte Messung erhöhter isometrischer Spannung durch das gebildete TxA<sub>2</sub> und das restliche PGH<sub>2</sub> möglich wird. Die Testverbindung wird mit dem Enzym 5 min vorinkubiert, und ihr Thromboxan-Synthetase-Hemmvermögen wird gemessen als Senkung der TxA<sub>2</sub>-Komponente der isometrischen Spannung.

So getestete erfindungsgemässe Verbindungen haben sich als das Enzym Thromboxan-Synthetase selektiv hemmend erwiesen. Die Ergebnisse dieser Tests sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben, die die molare Konzentration jeder Verbindung angibt, die eine 50%ige Änderung der Wirkung des jeweiligen Enzyms auf die isometrische Spannung auslöst, d. h. eine 50%ige Hemmung der Enzymwirkung.

Beispiel	Molare Konzentration, die 50% Hemmung auslöst gegenüber		
	1) Thromboxan-synthetase	2) Cyclooxygenase	3) Prostacyclinsynthetase
2	$8,2 \times 10^{-9}$	$> 10^{-4}$	$> 10^{-4}$
4	$2,4 \times 10^{-9}$	$> 10^{-4}$	
5	$4,7 \times 10^{-8}$	$> 10^{-4}$	
7	$1,0 \times 10^{-11}$		
8	$4,6 \times 10^{-8}$		$> 10^{-4}$
24	$4,5 \times 10^{-9}$		

Die in der Tabelle aufgeführten Ergebnisse zeigen, dass alle getesteten Verbindungen eine 50%ige Hemmung des Enzyms Thromboxansynthetase bei einer molaren Konzentration von  $1,0 \times 10^{-5}$  oder weniger und einige eine 50%ige Hemmung bei Konzentrationen von  $10^{-8}$  oder weniger auslösten.

Von den Verbindungen, die auf Cyclooxygenase-Hemmung getestet wurden, löste keine eine 50%ige Hemmung bei einer molaren Konzentration von  $10^{-4}$  oder weniger aus, ihr Enzymhemmvermögen war dabei wenigstens 2100fach geringer als ihr Vermögen zur Hemmung des Enzyms Thromboxansynthetase.

Von den Verbindungen, die auf Prostacyclinsynthetase-Hemmung getestet wurden, löste keine eine 50%ige Hemmung bei einer molaren Konzentration unter dem 2000fachen des Wertes aus, bei dem sie 50%ige Hemmung des Enzyms Thromboxansynthetase auslösten, d. h. sie waren alle wenigstens 2000fach stärkere Thromboxansynthetase-Inhibitoren als Prostacyclinsynthetase-Inhibitoren.

Zusätzlich zu dem Vorstehenden wurde ein in vitro-Test

zur Messung der Hemmung der Aggregation von menschlichen Blutplättchen beschrieben, und dies mag eine Vorhersage der klinischen antithrombotischen Wirksamkeit sein (Lancet (ii), 1974, 1223; J. Exp. Med., 1967, 126, 171). Sowohl klinisch wirksame Mengen an Aspirin als auch Sulfinpyrazon zeigen Hemmwirkung in vitro gegenüber einer Reihe von Aggregation auslösenden Mitteln bei diesem Test.

Eine Anzahl von in vivo-Tiertests ist auch zur Ermittlung möglicher antithrombotischer Wirkstoffe beschrieben worden.

Intravenöse Injektion von Arachidonsäure verursacht den Tod bei Kaninchen durch Verklumpung der Plättchen und Embolisation in den Lungen. Wieder schützen sowohl das klinisch wirksame Aspirin (Agents and Actions, 1977, 1, 481), als auch Sulfinpyrazon (Pharmacology, 1976, 14, 522) das Kaninchen vor dem tödlichen Einfluss der Injektion. Für Sulfinpyrazon wurde auch nachgewiesen, dass es die Plättchenaggregation in einer Schleife der Unterleibaorta von Ratten in vivo ausserhalb des Körpers verhindert (Thromb. Diathes. Haem., 1973, 30, 138).

Die Verbindungen können oral in Form von Tabletten oder Kapseln mit einer Dosierungseinheit der Verbindung zusammen mit Excipientien wie Maisstärke, Calciumcarbonat, Dicalciumphosphat, Alginsäure, Laktose, Magnesiumstearat, «Primogel» oder Talkum verabreicht werden. Die Tabletten werden in typischer Weise durch Granulieren der Bestandteile miteinander und Pressen des erhaltenen Gemischs zu Tabletten der gewünschten Grösse hergestellt. Kapseln werden typischerweise durch Granulieren der Bestandteile miteinander und Einfüllen in harte Gelatine-kapseln geeigneter Grösse zur Aufnahme der Bestandteile hergestellt.

Die Verbindungen können auch parenteral verabreicht werden, z. B. durch intramuskuläre, intravenöse oder subkutane Injektion. Für die parenterale Verabreichung werden sie am besten in Form einer sterilen wässrigen Lösung verwendet, die andere gelöste Stoffe, wie Tonikum und pH-Einsteller, enthalten kann. Die Verbindungen können in destilliertes Wasser gegeben und der pH auf 3 bis 6 mit einer Säure wie Zitronensäure, Milchsäure oder Salzsäure, eingestellt werden. Es können genügend gelöste Stoffe, wie Dextrose oder Salzlösung, zugesetzt werden, um die Lösung isotonisch zu machen. Die erhaltene Lösung kann dann sterilisiert oder in sterile Glasfläschchen geeigneter Grösse zur Aufnahme des gewünschten Lösungsvolumens gefüllt werden. Die erfindungsgemässen Verbindungen können auch durch Infusion einer parenteralen Zusammenstellung, wie oben beschrieben, in eine Vene verabreicht werden.

Für orale Verabreichung an menschliche Patienten wird die Tagesdosis einer erfindungsgemässen Verbindung 0,1 bis 20 mg/kg für einen typischen Erwachsenen (70 kg) liegen, für parenterale Verabreichung bei 0,01 bis 0,5 mg/kg/Tag für einen typischen erwachsenen Patienten. So werden Tabletten oder Kapseln im allgemeinen 5 bis 150 mg der aktiven Verbindung für bis zu dreimalige orale Verabreichung pro Tag enthalten. Dosierungseinheiten für parenterale Verabreichung werden 0,5 bis 35 mg der aktiven Verbindung enthalten. Eine typische Ampulle könnte eine 10 ml-Ampulle mit 5 mg der aktiven Verbindung in 6 bis 10 ml Lösung sein.

Natürlich wird der Arzt in jedem Falle die tatsächliche Dosismenge bestimmen, die für einen Einzelnen am geeignetsten ist, und sie wird mit dem Alter, dem Gewicht und der Reaktion des Patienten darauf variieren. Die obigen Dosierungen sind beispielhaft für den Durchschnittspatienten, es wird natürlich Einzelfälle geben, wo höhere oder niedrigere Dosisbereiche von Vorteil sind.

Die Herstellung der neuen erfindungsgemässen Verbindungen wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht.

*Beispiel 1*

## A) 1-(2-Hydroxy-5-methyl)benzylimidazol

Eine Lösung von 4,95 g 2-Dimethylaminomethyl-4-methylphenol und 2,04 g Imidazol in 30 ml Xylol wurde 3 h auf Rückfluss erwärmt und dann abkühlen gelassen. Der Feststoff wurde abfiltriert und aus Äthylacetat umkristallisiert und lieferte 4,36 g 1-(2-Hydroxy-5-methyl)benzylimidazol, Schmp. 166–167°C; gef.: C 70,19, H 6,50, N 14,94; ber. für C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O: C 70,19, H 6,43, N 14,89%.

## B) 2-(1-Imidazolylmethyl)-4-methyl-phenoxyessigsäure-äthylester

5,64 g (2-Hydroxy-5-methyl)benzylimidazol wurden in 50 ml trockenem N,N-Dimethylformamid gelöst, und 1,50 g Natriumhydrid (50%ige Dispersion in Mineralöl) wurde zugesetzt. Das Gemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt, dann wurden 5,04 g Bromessigsäureäthylester über 10 min zugesetzt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 2 h gerührt und konnte dann über Nacht stehen, bevor es in Wasser gegossen wurde. Das erhaltene Gemisch wurde mit Chloroform (zweimal 150 ml) extrahiert, und die vereinigten Chloroformextrakte wurden gut mit Wasser gewaschen und (über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und das Gemisch mit Benzin (Siedepunkt 60–80°C) verrieben, um 5,3 g eines Feststoffs zu liefern, der zweimal aus Äthylacetat/Benzin (Sdp. 60–80°C) umkristallisiert wurde, um 2-(1-Imidazolylmethyl)-4-methyl-phenoxyessigsäureäthylester, Schmp. 86–88°C, zu ergeben; gef.: C 65,36, H 6,63, N 10,15; ber. für C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C 65,67, H 6,61, N 10,21%.

*Beispiel 2*

## 2-(1-Imidazolylmethyl)-4-methyl-phenoxyessigsäure-Hydrochlorid-Hemihydrat

Ein Gemisch von 1,0 g 2-(1-Imidazolylmethyl)-4-methyl-phenoxyessigsäureäthylester und 10 ml 2,5 n Natronlauge wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und eingedampft. Der Rückstand wurde mit siedendem Äthanol (zweimal 50 ml) extrahiert und die Extrakte zu einem Feststoff eingedampft, der aus Äthanol/Äther kristallisiert wurde, um 0,50 g 2-(1-Imidazolylmethyl)-4-methyl-phenoxyessigsäure-Hydrochlorid-Hemihydrat zu ergeben, Schmp. 198–201°C; gef.: C 53,69, H 5,26, N 9,45; ber. für C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·HCl·½H<sub>2</sub>O: C 53,52, H 5,53, N 9,60%.

*Beispiel 3*

## 4-[2-(1-Imidazolylmethyl)-4-methyl-phenoxy]buttersäure-äthylester-Hydrochlorid

Diese Verbindung wurde wie in Beispiel 1B beschrieben unter Verwendung von Äthyl-4-brombutyrat anstelle von Bromacetat und einer katalytischen Menge Kaliumjodid hergestellt. Das Hydrochlorid hatte einen Schmelzpunkt von 101–103°C (aus Äthylacetat); gef.: C 59,87, H 6,84, N 8,17; ber. für C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·HCl: C 60,35, H 6,79, N 8,27%.

*Beispiel 4*

4-[2-(1-Imidazolylmethyl)-4-methyl-phenoxy]butyramid  
Ein Gemisch aus 1,0 g 4-[2-(1-Imidazolylmethyl)-4-methyl-phenoxy]buttersäureäthylester und Ammoniaklösung mit einem spezifischen Gewicht von 0,880 wurde 6 h gerührt und dann weitere 36 h stehen gelassen. Der Feststoff wurde abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert, um 0,30 g 4-[2-(1-Imidazolylmethyl)-4-methyl-phenoxy]butyramid zu liefern, Schmp. 114–116°C; gef.: C 65,31, H 7,23, N 15,13; ber. für C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C 65,91, H 7,01, N 15,37%.

*Beispiel 5*

## 4-[2-(1-Imidazolylmethyl)-4-methyl-phenoxy]benzoesäure

Die Behandlung von (2-Hydroxy-5-methyl)benzylimidazol 5 mit Äthyl(4-brommethyl)benzoat nach der Methode des Beispiels 1B ergab 4-[2-(1-Imidazolylmethyl)-4-phenoxy]benzoesäureäthylester. Eine Lösung von 4,17 g des Esters in 40 ml Äthanol wurde mit einer Lösung von 2,0 g Natriumhydroxid in 80 ml Wasser behandelt. Die Lösung wurde 1 h auf Rückfluss erwärmt und konnte dann 18 h bei Raumtemperatur stehen. Sie wurde auf etwa das halbe Volumen eingengt und mit Essigsäure gerade eben angesäuert. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert, um 2,33 g 4-[2-(1-Imidazolylmethyl)-4-methyl-phenoxy]benzoesäure zu ergeben, Schmp. 220–221°C; gef.: C 70,34, H 5,57, N 8,59; ber. für C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C 70,78, H 5,63, N 8,69%.

*Beispiel 6*

## 4-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäure-äthylester-Fumarat

Natriumhydrid (3,17 g einer 50%igen Suspension in Mineralöl) wurde in Portionen zu einem gerührten Gemisch von 11,50 g 1-(4-Hydroxybenzyl)imidazol in 100 ml trockenem N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur gegeben. Das Gemisch wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt und dann 30 min auf 100°C erwärmt. Es wurde dann gekühlt, und 11,04 g Bromessigsäureäthylester wurden unter Rühren zuge-  
tropft.

Das erhaltene Gemisch wurde auf einem Dampfbad 9 h erwärmt und dann in Wasser gegossen. Das Gemisch wurde mit Chloroform extrahiert, und die vereinigten Chloroformextrakte wurden gut mit Wasser gewaschen und (über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) getrocknet. Verdampfen des Lösungsmittels lieferte ein Öl, das an Kieselgel chromatographiert wurde. Eluieren mit Chloroform ergab zuerst etwas Verunreinigung und Mineralöl, dann reines Produkt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und zu einem Öl (13,90 g) eingedampft. Ein Teil wurde in Äther gelöst, und die Lösung wurde mit einem Überschuss ätherischer Fumarsäurelösung behandelt. Der Feststoff wurde abfiltriert und aus Äthylacetat kristallisiert, um 4-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäureäthylester-Fumarat, Schmp. 99–101°C, zu ergeben; gef.: C 57,16, H 5,29, N 7,40; ber. für C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>:  
C 57,44, H 5,36, N 7,44%.

*Beispiel 7*

## 4-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäure-Hydrochlorid

Eine Lösung von 6,0 g 4-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäureäthylester in konzentrierter Salzsäure (10 ml) wurde 8 h auf 100°C erwärmt und dann zu einem Öl eingengt, das sich beim Verreiben mit Äthylacetat verfestigte. Der Feststoff wurde zweimal aus wässrigem Acetonitril kristallisiert und lieferte 4,84 g 4-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäure-Hydrochlorid, Schmp. 107–110°C; gef.: C 50,24, H 5,31, N 9,83; ber. für C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·HCl·H<sub>2</sub>O: C 50,28, H 5,23, N 9,77%.

*Beispiel 8*

## 4-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyacetamid

Eine Lösung von 2,0 g 4-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäureäthylester in 10 ml Äthanol und konzentriertem wässrigem Ammoniak (spezifisches Gewicht 0,880) wurde 2 h auf Rückfluss erwärmt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde aus einem Gemisch aus Methanol und 2-Butanon kristallisiert und lieferte 1,31 g 4-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyacetamid, Schmp. 173–174°C; gef.: C 62,42, H 5,76, N 17,40; ber. für C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C 62,32, H 5,67, N 18,17%.

*Beispiel 9*

## N-Methyl-4-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyacetamid

Eine Lösung von 1,02 g 4-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäureäthylester in 33%igem äthanolischem Methylamin konnte 24 h stehen. Die Lösung wurde eingedampft, und der Rückstand wurde aus Äthylacetat/Benzin kristallisiert, um 0,61 g N-Methyl-4-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyacetamid zu ergeben, Schmp. 124–125°C; gef.: C 63,44, H 6,21, N 17,25; ber. für C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C 63,66, H 6,16, N 17,13%.

*Beispiel 10*

## 1-[4-(Tetrazol-5-ylmethoxy)benzyl]imidazol

A. Natriumhydrid (1,92 g einer 50%igen Mineralöldispersion) wurde portionsweise zu einer Lösung von 7,08 g 1-(4-Hydroxybenzyl)imidazol in 100 ml trockenem N,N-Dimethylformamid bei 0°C gegeben, und das erhaltene Gemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde auf 0°C gekühlt, und 2,96 g Chloracetonitril wurden unter Rühren über 2 min zugegeben.

Das Gemisch konnte über Nacht stehen und wurde dann eingedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform gelöst, und das Gemisch wurde filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Eluieren mit Chloroform ergab anfangs Mineralöl und Verunreinigung, dann reines Produkt. Weiteres Reinprodukt wurde beim Wechsel des Elutionsmittels auf Chloroform/Methanol (9:1) erhalten. Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingedampft und lieferten 5,2 g 4-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyacetamid als Öl.

B. 2,13 g des Nitrils, 3,25 g Natriumazid und 2,67 g Ammoniumchlorid wurden auf einem Dampfbad 4 h in N,N-Dimethylformamid erwärmt. Die Lösung wurde dann zur Trockne eingeeengt, und einige wenige ml Wasser wurden dem Rückstand zugesetzt. Der Feststoff wurde filtriert und aus Äthanol kristallisiert, um 0,88 g 1-[4-(Tetrazol-5-ylmethoxy)benzyl]imidazol zu ergeben, Schmp. 189–191°C; gef.: C 56,04, H 4,73, N 33,05; ber. für C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>O: C 56,24, H 4,72, N 32,80%.

*Beispiel 11*

## A. 1-(4-Hydroxy-3-methoxy)benzylimidazol

Ein Gemisch von 20,4 g Imidazol und 46,25 g 4-Hydroxy-3-methoxybenzylalkohol wurde 2 h auf 160°C erwärmt. Das erhaltene Gemisch wurde gekühlt und das Produkt zweimal aus Äthanol/Benzin umkristallisiert, um 48,7 g 1-(4-Hydroxy-3-methoxy)benzylimidazol zu ergeben, Schmp. 159–160°C; gef.: C 64,73, H 5,98, N 13,70; ber. für C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C 64,69, H 5,90, N 13,67%.

## B. 4-(1-Imidazolylmethyl)-2-methoxyphenoxyessigsäureäthylester

Natriumhydrid (3,8 g 50%iger Mineralöldispersion) wurde portionsweise zu einer gerührten Lösung von 14,3 g 1-(4-Hydroxy-3-methoxy)benzylimidazol in 150 ml trockenem N,N-Dimethylformamid bei 0°C gegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 1 h gerührt und dann auf 0°C gekühlt. 11,69 g Bromessigsäureäthylester wurden über 5 min unter Rühren zugesetzt, und das Gemisch wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Einige wenige ml Wasser wurden zur Zersetzung überschüssigen Natriumhydrids zugesetzt, und das Gemisch wurde eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert. Elution mit Chloroform lieferte Mineralöl und etwas Verunreinigung. Elution mit Chloroform/Äthanol (20:1) lieferte einen Feststoff, der aus Äthylacetat/Benzin kristallisiert wurde, um 9,02 g 4-(1-Imidazolylmethyl)-2-methoxyphenoxyessigsäureäthylester zu ergeben, Schmp. 91°C; gef.: C 61,94, H 6,26, N 9,69; ber. für C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C 62,05, H 6,25, N 9,65%.

*Beispiel 12*

## 4-(1-Imidazolylmethyl)-2-methoxyphenoxyacetamid

Behandeln von 4-(1-Imidazolylmethyl)-2-methoxyphenoxyessigsäureäthylester mit Ammoniak, wie in Beispiel 8 beschrieben, lieferte 4-(1-Imidazolylmethyl)-2-methoxyphenoxyacetamid, Schmp. 124–125°C (aus Chloroform/Benzin); gef.: C 59,39, H 5,83, N 16,07; ber. für C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C 59,75, H 5,78, N 16,08%.

*Beispiel 13*

## 2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäurethylester

Behandeln von 2-(1-Imidazolylmethyl)phenol mit Natriumhydrid in trockenem N,N-Dimethylformamid, dann mit Bromessigsäureäthylester, wie in Beispiel 11B beschrieben, lieferte 2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäureäthylester als Öl, das ohne weitere Charakterisierung verwendet wurde.

*Beispiel 14*

## 2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäure

2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäureäthylester (1 g) wurde auf einem Dampfbad 30 min in einer Lösung von 0,5 g Kaliumhydroxid in 10 ml Wasser erwärmt, und die Lösung konnte 18 h bei Raumtemperatur stehen. Die Lösung wurde dann auf ein kleines Volumen eingedampft und mit Essigsäure auf pH 5 angesäuert. Der Feststoff wurde abfiltriert und aus Wasser kristallisiert, um 0,26 g 2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäure zu ergeben, Schmp. 213–214°C; gef.: C 61,83, H 5,24, N 12,34; ber. für C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C 62,05, H 5,21, N 12,06%.

*Beispiel 15*

## A. 1-(5-Chlor-2-hydroxy)benzylimidazol

Eine Lösung von 30,0 g 4-Chlor-2-dimethylaminomethylphenol und 11,75 g Imidazol in 200 ml Xylol wurde 3,5 h auf Rückfluss erwärmt. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand mit etwas Äthylacetat verrieben, um die Kristallisation einzuleiten. Das Produkt wurde aus Äthylacetat/Benzin kristallisiert, um 15,91 g 1-(5-Chlor-2-hydroxy)benzylimidazol zu liefern, Schmp. 142–144°C; gef.: C 57,33, H 4,36, N 13,45; ber. für C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O: C 57,56, H 4,35, N 13,43%.

## B. 4-Chlor-2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäureäthylester

Behandeln von 1-(5-Chlor-2-hydroxy)benzylimidazol mit Natriumhydrid in trockenem N,N-Dimethylformamid und anschliessend mit Bromessigsäureäthylester, wie in Beispiel 11B beschrieben, lieferte 4-Chlor-2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäureäthylester, Schmp. 108–110°C (aus Äthylacetat/Benzin); gef.: C 56,80, H 4,83, N 9,16; ber. für C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C 57,06, H 5,06, N 9,51%.

*Beispiel 16*

## 4-Chlor-2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäure

Hydrolyse von 4-Chlor-2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäureäthylester nach der Methode des Beispiels 14 lieferte 4-Chlor-2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäure, Schmp. 222–224°C (aus Wasser); gef.: C 53,95, H 4,10, N 10,52; ber. für C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C 54,04, H 4,16, N 10,50%.

*Beispiel 17*

## 4-Chlor-2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyacetamid

Behandeln von 4-Chlor-2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäureäthylester mit Ammoniak, wie in Beispiel 8 beschrieben, lieferte 4-Chlor-2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyacetamid, Schmp. 162–164°C (aus Isopropanol/Benzin); gef.: C 53,91, H 4,51, N 15,79; ber. für C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C 54,23, H 4,57, N 15,81%.

*Beispiel 18*

4-[2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxy]buttersäureäthylester

Behandeln von 1-(2-Hydroxybenzyl)imidazol mit Natriumhydrid und dann mit Äthyl-4-brombutyrat, wie in Beispiel 3 beschrieben, lieferte 4-[2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxy]-buttersäureäthylester als Öl.

Ein Teil des Produkts wurde in einem kleinen Volumen Äthanol gelöst und die Lösung mit einem Überschuss gesättigter Oxalsäurelösung in Diäthyläther behandelt. Der Feststoff wurde abfiltriert und aus Äthylacetat/Benzin kristallisiert, um 4-[2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxy]buttersäureäthylester-Oxalat zu liefern, Schmp. 76–81°C; gef.: C 56,76, H 5,88, N 7,43; ber. für C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C 57,13, H 5,86, N 7,41%.

*Beispiel 19*

4-[2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxy]buttersäure

Hydrolyse von 4-[2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxy]buttersäureäthylester nach der Methode des Beispiels 14 lieferte 4-[2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxy]buttersäure, Schmp. 150–152°C (aus Wasser); gef.: C 64,27, H 6,29, N 10,71; ber. für C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C 64,59, H 6,19, N 10,76%.

*Beispiel 20*

4-[2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxy]benzonnitril

Behandeln von 2-(1-Imidazolylmethyl)phenol mit Natriumhydrid und 4-Brommethylbenzonnitril in trockenem N,N-Dimethylformamid nach der Methode des Beispiels 1B lieferte 4-[2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxy]benzonnitril, Schmp. 116–118°C (aus Äthylacetat/Benzin); gef.: C 74,64, H 5,16, N 14,65; ber. für C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O: C 74,68, H 5,22, N 14,52%.

*Beispiel 21*

4-[2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxy]benzamid

1,0 g 4-[2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxy]benzonnitril wurde in 10 ml Äthanol gelöst, und 5 ml 30%iges Wasserstoffperoxid wurde zugesetzt, dann 5 ml 6 n Natriumhydroxidlösung. Das Gemisch wurde 1,75 h auf 50°C erwärmt und dann auf ein geringes Volumen eingengt. Der Feststoff wurde abfiltriert und aus Äthanol/Benzin kristallisiert, um 0,60 g 4-[2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyäthyl]benzamid zu liefern, Schmp. 209–211°C; gef.: C 69,97, H 5,70, N 13,28; ber. für C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C 70,34, H 5,57, N 13,67%.

*Beispiel 22*

5-[4-(2-Imidazol-1-ylmethyl)phenoxy]methyl]phenyltetrazol

Behandeln von 4-[2-(1-Imidazolylmethyl)phenoxy]methyl]benzonnitril mit Natriumazid und Ammoniumchlorid, wie in Beispiel 10 beschrieben, lieferte 5-[4-(2-Imidazol-1-ylmethyl)phenoxy]methyl]phenyltetrazol, Schmp. 232–234°C (aus Methanol/Äthylacetat); gef.: C 64,74, H 4,84, N 25,69; ber. für C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O: C 65,06, H 4,82, N 25,30%.

*Beispiel 23*

A. 1-(2-Hydroxybenzyl)imidazol-Hydrobromid

Eine Lösung von 18,1 g 1-(3-Methoxybenzyl)imidazol in 150 ml 48%iger Salzsäure wurde 2 h auf Rückfluss erwärmt und dann zu einem dicken Öl eingengt. Verreiben mit Diäthyläther lieferte einen Feststoff, der aus Isopropanol kristallisiert wurde, um 19,25 g 1-(3-Hydroxybenzyl)imidazol-Hydrobromid zu liefern, Schmp. 126–128°C; gef.: C 46,46, H 4,27, N 11,17; ber. für C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O · HBr: C 47,07, H 4,35, N 10,98%.

B. 3-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäureäthylester-Fumarat

Natriumhydrid (3,2 g 50%iger Mineralöldispersion) wurde portionsweise zu einer gerührten Lösung von 8,0 g 1-(3-Hydroxybenzyl)imidazol-Hydrobromid in trockenem N,N-Dimethylformamid bei 0°C gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde das Gemisch kurz auf 100°C erwärmt und auf Raumtemperatur gekühlt. 5,50 g Bromessigsäureäthylester wurden über 2 min unter Rühren zugesetzt, und das erhaltene Gemisch wurde 1,5 h auf 100°C erwärmt und dann eingengt. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Chloroform verteilt und die wässrige Schicht abgetrennt.

Die Chloroformschicht wurde (über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) getrocknet und eingedampft, um ein Öl zu ergeben, das an Kieselgel chromatographiert wurde. Eluieren mit Chloroform ergab zuerst Mineralöl und etwas Verunreinigung, dann Reinprodukt. Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen ergab ein Öl (5,80 g).

Ein Teil des Öls wurde in einer kleinen Menge Äthanol gelöst, und ein Überschuss einer Diäthylätherlösung von Fumarsäure wurde zugegeben. Der Feststoff wurde abfiltriert und aus Äthylacetat kristallisiert, um 3-(1-Imidazolylmethyl)-phenoxyessigsäureäthylester-fumarat zu liefern, Schmp. 85–86°C; gef.: C 57,50, H 5,35, N 7,39; ber. für C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C 57,44, H 5,36, N 7,44%.

*Beispiel 24*

3-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäure-Hydrochlorid

Die Hydrolyse der freien Base 3-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäureäthylester mit konzentrierter Salzsäure nach der Methode des Beispiels 7 lieferte 3-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäure-Hydrochlorid, Schmp. 179–181°C (aus wässrigem Acetonitril); gef.: C 53,23, H 4,84, N 10,65; ber. für C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HCl: C 53,64, H 4,88, N 10,43%.

*Beispiel 25*

1 g 4-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäure-Hydrochlorid wurde in 900 ml destilliertes Wasser gegeben und der pH mit Salzsäure auf 5 eingestellt. Natriumchlorid (18 g) wurde zugesetzt, und die Lösung, wurde auf 2 l aufgefüllt. Die fertige Lösung wurde durch Filtrieren durch ein bakterienfestes Filter unter aseptischen Bedingungen in 10 ml-Glasflaschen sterilisiert, entsprechend dem Sterilitätstest des Anhangs 121 der British Pharmacopoea 1973.

*Beispiel 26*

Aus den folgenden Bestandteilen wurden Kapseln zusammengestellt:

	mg/Kapsel
4-(1-Imidazolylmethyl)phenoxyessigsäure · HCl	20
Laktose	250
Maisstärke	75
Magnesiumstearat	5
	350 mg

Die Bestandteile werden gründlich vermischt, granuliert und dann in harte Gelatine kapseln der gewünschten Grösse gefüllt.