



NORGE

(12) UTLEGNINGSSKRIFT

(19) NO

(11) 173331

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 D 233/64, 403/10

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	891760	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	27.04.89	(85) Videreføringssdag	
(24) Løpedag	27.04.89	(30) Prioritet	28.04.88, GB, 8810067
(41) Alm. tilgj.	30.10.89		
(44) Utlegningsdato	23.08.93		

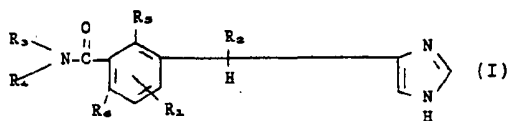
(71) Patentsøker UCB, 326, avenue Louise, B-1050 Brussel, BE
(72) Oppfinner Eric Cossement, Brussel, BE
Jean-Pierre Geerts, Leglise, BE
Jean Gobert, Brussel, BE
Philippe Michel, Brussel, BE
Ernst Wülfert, Brussel, BE
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk virksomme substituerte 1-(1H-imidazol-4-yl)-alkylbenzamider og deres ikke- toksiske, for farmasøytiske formål akseptable syreaddisjonsalter

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Nye, terapeutisk virksomme substituerte 1-(1H-imidazol-4-yl)-alkylbenzamider, deri innbefattet optisk aktive isomerer og racemiske blandinger, med den generelle formel:



hvor R₁ og R₂, som kan være like eller ulike, betegner hydrogen eller alkyl, R₃ betegner hydrogen, alkyl eller hydroxyalkyl, amino eller hydroxyl, R₄ betegner hydrogen eller alkyl, eller R₃ og R₄ sammen med nitrogenatomet til hvilket de

er bundet, betegner et heterosyklisk radikal valgt blant pyrrolidino-, piperidino- og morfolinoradikaler, og R₅ og R₆, som kan være like eller ulike, betegner hydrogen, hydroxyl, alkyl eller alkoxy, idet minst ett av symbolene R₅ og R₆ er forskjellig fra hydrogen, og samtlige alkyl- og alkoxyradikaler har 1-4 carbonatomer,

og de ikke-toksiske i farmasøytisk henseende aksepterbare syreaddisjonsalter av disse forbindelser.

Forbindelsene oppviser anti- ischaemisk og α₂-adrenoceptoragonistisk aktivitet. Fremstillingen av forbindelsene er beskrevet.

Den foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av nye, terapeutisk aktive, substituerte 1-(1H-imidazol-4-yl)-alkyl-benzamider og ikke-toksiske, i farmasøytisk henseende
5 aksepterbare syreaddisjonssalter derav.

I europeisk patentskrift nr. 24 829 beskrives 4-benzyl-1H-imidazoler, hvis benzylgruppe inneholder i fenylringen diverse substituenten valgt blant hydrogen, klor, brom, fluor, methyl, ethyl, methoxy, amino, hydroxy og nitro. Disse
10 forbindelser oppviser antihypertensive, ulcusmotvirkende, diuretiske, sedative, analgetiske, anti-inflammatoriske og beroligende egenskaper.

I europeisk patentskrift nr. 58 047 beskrives lignende 4-(fenylalkyl)-1H-imidazoler, hvor imidlertid alkylradikalet i fenylalkylgruppen inneholder 1-6 carbonatomer. I
15 de fleste av forbindelsene er dessuten imidazolringen substituert med et alkylradikal med 1-7 carbonatomer, en fenylgruppe eller et substituert eller usubstituert benzylradikal. Disse forbindelser oppviser antithrombotiske, antihypertensive,
20 antimikrobielle og antifungale egenskaper.

Også i europeisk patentskrift nr. 72 615 beskrives lignende 4-benzyl-1H-imidazoler, men i disse er benzylgruppen substituert i α -stilling med et alkylradikal. Benzylgruppen inneholder i fenylringen diverste substituenten valgt blant
25 hydrogen, halogener, methyl, ethyl, hydroxy og methoxy, og en methylenedioxybro mellom to nabocarbonatomer. De farmakologiske forsøk som er beskrevet i dette sistnevnte patentskrift, viser at forbindelsene har antihypertensive, antithrombotiske og diuretiske egenskaper.

I norsk patentskrift nr. 169.960 (tilsvarende US patentskrift nr. 4.814.343) beskrives substituerte 1H-imidazoler, blant hvilke de mest representative er 2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-alkyl]-benzenmethanoler. Disse 1H-imidazoler oppviser hjerte-, hjerne- og vev-antiischaemiske egen-
35 skaper.

Det er nu, i henhold til oppfinnelsen, blitt syntetisert nye substituerte 1H-imidazoler som ikke bare oppviser utmerkede hjerte-, hjerne- og vev-antiischaemiske egenskaper, men som også har agonistiske egenskaper overfor α_2 -adrenerge

reseptorer.

De nye forbindelser er substituerte 1-(1H-imidazol-4-yl)-alkyl-benzamider, deri innbefattet optisk aktive isomerer og racemiske blandinger, med den generelle formel:



10 hvor

R_1 og R_2 uavhengig av hverandre betegner hydrogen eller alkyl,

15 R_3 betegner hydrogen, alkyl eller hydroxyalkyl, amino eller hydroxyl,

R_4 betegner hydrogen eller alkyl, eller

R_3 og R_4 sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet betegner et pyrrolidinradikal, og

20 R_5 og R_6 uavhengig av hverandre betegner hydrogen, hydroxyl, alkyl eller alkoxy, idet minst ett av symbolene R_5 og R_6 er forskjellig fra hydrogen,

idet samtlige alkyl- og alkoxyradikaler har 1-4 carbonatomer, og ikke-toksiske, for farmasøytiske formål aksepterbare syreaddisjonssalter av disse forbindelser.

25 Disse nye forbindelser kan i kraft av sine egenskaper benyttes blant annet for å forhindre og behandle forstyrrelser frembragt av ischaemiae generelt. Blant disse forstyrrelser er angor det kliniske uttrykk for en akutt myocardial ischaemia som er følgen av en forbigående ubalanse mellom det myocardiale
30 diale oxygenbehov og oxygentilførselen via hjertesirkulasjonen, hvilken ulikevekt i meget alvorlige tilfeller kan føre til myocardialt infarkt. Av denne grunn er de nye forbindelser særlig anvendelige for behandling av angina pectoris og av myocardialt infarkt. Forbindelsenes anti-ischaemiske egenskaper
35 på det cerebrale nivå gjør dem anvendelige for å forhindre og behandle funksjonelle og neurologiske forstyrrelser som oppstår som følge av tilfeldige cerebrovaskulære skader av en hvilken som helst opprinnelse (thrombose eller infarkt), uten at de imidlertid oppviser sedative egenskaper.

Dessuten har diverse eksperimentelle observasjoner, som f.eks. målinger av forflytningen av tritium-merket clonidin ($[^3\text{H}]$ -clonidin), utført med preparater av α -adrenerge reseptorer, og farmakologiske forsøk utført på isolerte organer, ført til den konklusjon at de nye forbindelser oppviser en sterk agonistisk virkning på α_2 -adrenerge reseptorer. Denne aktivitet inhiberes av α -yohimbin, hvilket tillater klassifisering av de nye forbindelser blant α_2 -adrenoseptor-agonistene. Disse egenskaper vises også gjennom den korreksjon av økningen i det plasmatiske eller urinære catecholamin-nivå som skyldes visse patologiske situasjoner som er frembragt i de farmakologiske modeller.

Følgelig oppviser de nye forbindelser gunstige terapeutiske virkninger ved behandling av forstyrrelser som gir opphav til, eller skyldes, en unormal økning av catecholamin-nivåene, som f.eks. pheochromocytoma, overbelastning av hjertet, svekket regulering av den vaskulære reaktivitet (Raynauds sykdom, migrene eller krampe i koronararteriene), astma og andre atopiske forstyrrelser, glaucoma, nasal congestion, hodepine, spenningstilstander, stress, angst og andre psykiatriske forstyrrelser som f.eks. manier, depresjoner og hukommelsessvikt (H.J. Motulsky og P.A. Insel, N. Engl. J. Med. 307, (1982), 18-29; A. Denaro et al., Acta Psychiatr. Scand. 320, (1985, Suppl. 72), 20-25). De samme α_2 -adrenoseptor-agonistiske egenskaper gjør det mulig å benytte disse forbindelser for behandling av forstyrrelser som er forbundet med mage- og tarmhypersekresjoner (J.D. DiJoseph et al., Life Sci. 35, (1984), 1031-1042), og for behandling av de tilbaketrekningssyndromer som er forbundet med toxicomania, enten disse er forårsaket av alkohol eller er en følge av misbruk av tobakk eller opiatsubstanser (G. Lagrue, Rev. Prat. Médecine générale, 1987, nr. 9 av 23. november, 15-17).

Visse gunstige virkninger av de nye forbindelser, som er forbundet med disse α_2 -adrenoseptor-agonistiske egenskaper, kan også forventes ved behandling av forstyrrelser av metabolismen av lipider og glucosider (M.C. Houston et al., Clin. Res. 35, (1987, nr. 1), 17A).

Videre har det vist seg at disse forbindelser oppviser en ikke ubetydelig diuretisk, anti-inflammatorisk og hypoten-

siv aktivitet.

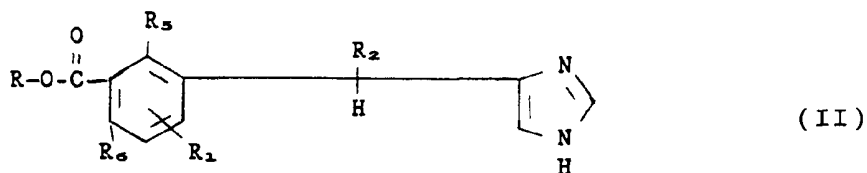
Fortrukne forbindelser blant de nye forbindelser innbefatter:

- 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzamid og hydrokloridet derav,
- 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-benzamid og hydrokloridet derav,
- 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-N-methylbenzamid og hydrokloridet derav,
- 2,6-dihydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzamid og hydrokloridet derav,
- 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-6-methylbenzamid og hydrokloridet derav,
- 2-hydroxy-5-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzamid,
- 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzohydrazid,
- (+)-2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-benzamid og hydrokloridet derav.

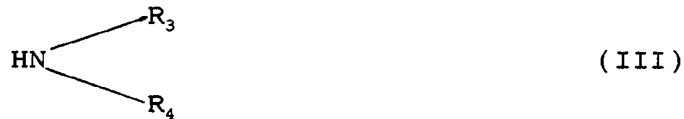
Når 1-(1H-imidazol-4-yl)-alkyl-benzamidene fås i form av den frie base, kan de om ønskes overføres til deres ikke-toksiske, i farmasøytisk henseende aksepterbare syreaddisjonsalter. Eksempler på farmasøytisk akseptable syrer som kan nevnes, er uorganiske syrer som f.eks. saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, salpetersyre og fosforsyre, og organiske syrer, som f.eks. eddiksyre, citronsyre, vinsyre, benzoesyre, salicylsyre og maleinsyre.

De nye substituerte 1-(1H-imidazol-4-yl)-alkylbenzamider og deres syreaddisjonsalter fremstilles ved at

a) et alkyl-1-(1H-imidazol-4-yl)-alkylbenzoat med den generelle formel:



hvor R_1 , R_2 , R_5 og R_6 er som ovenfor angitt og R_7 betegner alkyl med 1-4 carbonatomer, omsettes med en nitrogenforbindelse med den generelle formel:

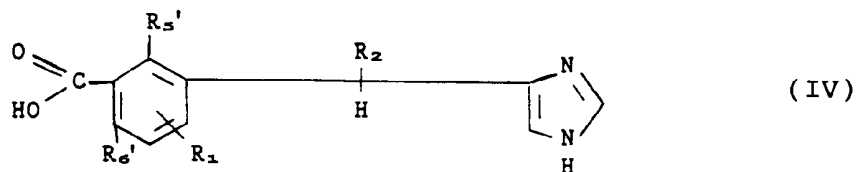


5

hvor R_3 og R_4 er som ovenfor angitt, eller

b) for fremstilling av substituerte 1-(1H-imidazol-4-yl)-alkylbenzamider med den generelle formel I, hvor R_1 - R_4 er som ovenfor angitt, og R_5 og R_6 uavhengig av hverandre er hydrogen eller et alkyl- eller alkoxyradikal med 1-4 carbonatomer, idet minst én av R_5 og R_6 er annet enn hydrogen, en 1-(1H-imidazol-4-yl)-alkylbenzoesyre med den generelle formel:

15



hvor R_1 og R_2 er som ovenfor angitt, og R_5' og R_6' uavhengig av hverandre er hydrogen eller et alkyl- eller alkoxyradikal med 1-4 carbonatomer, idet minst én av R_5' og R_6' er annet enn hydrogen, omsettes med en nitrogenforbindelse med den generelle formel:

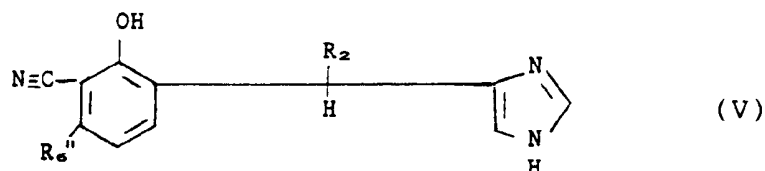
25



hvor R_3 og R_4 er som ovenfor angitt, eller

c) for fremstilling av substituerte 1-(1H-imidazol-4-yl)-alkylbenzamider med den i krav 1 angitte formel I, hvor R_1 , R_3 og R_4 alle er hydrogen, R_5 er hydroxyl og R_6 er hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, et 2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-alkyl]-benzonitril med den generelle formel:

35



hvor R_2 er som ovenfor angitt og R_6 er hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, hydrolyseres i et surt medium, og det substituerte 1-(1H-imidazol-4-yl)-alkylbenzamid fremstilt i henhold til punkt a), b) eller c) ovenfor eventuelt
5 overføres til et ikke-toksisk, for farmasøytiske formål aksepterbart syreaddisjonssalt.

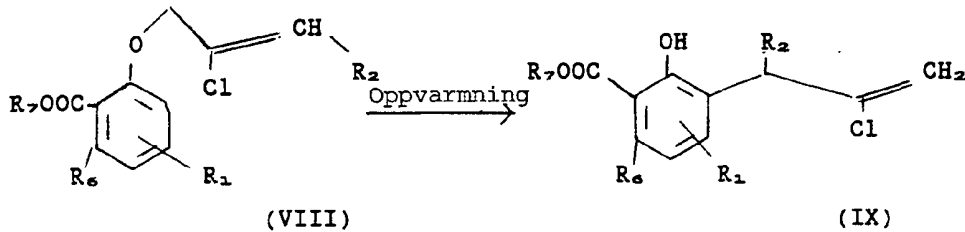
Omsetningen med nitrogenforbindelsen med formel III under punkt a) ovenfor utføres vanligvis under normalt trykk eller under et høyere trykk i en autoklav, enten i et alkohollisk oppløsningsmiddel, f.eks. methanol eller ethanol, eller i
10 et stort overskudd av den som utgangsmateriale benyttede nitrogenforbindelse, ved en temperatur mellom romtemperatur og tilbakeløpstemperaturen, og om nødvendig i nærvær av natrium-methoxyd som en katalysator.

15 For utførelse av metoden ifølge punkt b) ovenfor blir den som utgangsmateriale benyttede syre med formel IV aktivert på forhånd, på i og for seg kjent måte, ved hjelp av et konvensjonelt reagens som f.eks. et alkylhalogenformiat, fortrinnsvis ethylklorformiat. Denne reaksjon utføres vanligvis
20 ved en temperatur på ca. 0°C , i et inert oppløsningsmiddel som f.eks. diklormethan eller acetonitril, og i nærvær av en hjelpebase, som f.eks. triethylamin.

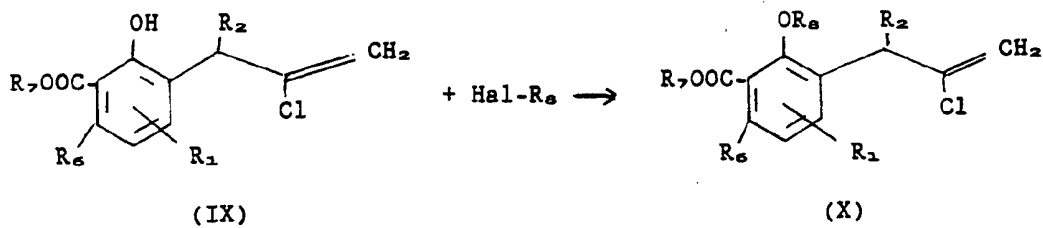
Hydrolysen som foretas ved metoden ifølge punkt c) ovenfor, utføres vanligvis med en ca. 80 vol% vandig svovelsyreoppløsning, ved en temperatur på fra 60 til 75°C , i noen
25 timer. Alternativt kan denne hydrolyse også utføres i vannfri methylalkohol innholdende spor av vann, gjennom hvilken det bobles en strøm av gassformig hydrogenklorid. Det som mellomprodukt dannede imidat, som dannes in situ, blir ikke isolert
30 og overføres straks til amidet ved oppvarming.

De ikke-toksiske, i farmasøytisk henseende aksepterbare syreaddisjonssalter kan fremstilles fra 1-(1H-imidazol-4-yl)-alkyl-benzamidene med formel I ved hjelp av i og for seg kjente metoder.

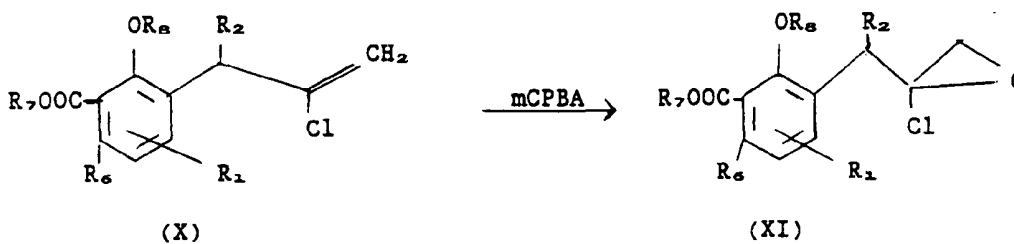
35 Forbindelsene med formel I i hvilke R_2 er et alkylradikal, hvilke derfor kan foreligge som en racemisk blanding, kan separeres i sine optiske enantiomerer ved hjelp av konvensjonelle metoder, enten ved fraksjonert krystallisasjon av de diastereoisomere salter erholdt ved tilsetning av en optisk



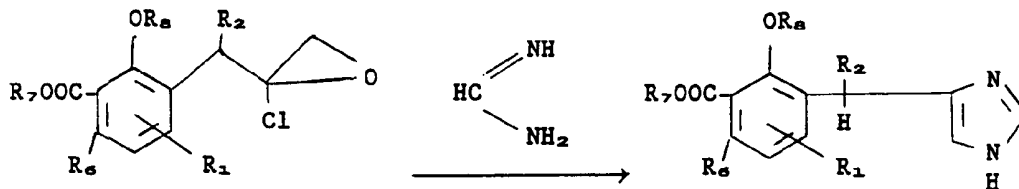
10 (3) alkylering av alkyl-3-(2-klor-2-propenyl)-2-hydroxybenzoat med formel IX med et R_8 -halogenid, i henhold til ligningen



20 (4) oxydasjon av alkyl-3-(2-klor-2-propenyl)-2-(R_8 -oxy)-benzoatet med formel X med m-klorperbenzoesyre (mCPBA) i kloroform ved tilbakeløpstemperaturen i flere timer, i henhold til ligningen



30 (5) omsetning av epoxyesteren med formel XI, i nærvær av en base og ved temperatur ca. 60°C , med formamidinacetat, hvilket fører til dannelselse av alkyl-1-(1H-imidazol-4-yl)-alkyl-benzoat med formel II, i henhold til ligningen:



(XI)

(II) med $R_5 = OR_8 = C_1-C_4$ -alkoxy,
 $R_6 = H, C_1-C_4$ -alkyl eller
 C_1-C_4 -alkoxy.

10

i hvilke ovenstående formler R_1 og R_2 hver betegner hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, R_6 er som ovenfor angitt, R_7 er alkyl med 1-4 carbonatomer, fortrinnsvis methyl eller ethyl, R_8 er alkyl med 1-4 carbonatomer og Hal er halogen, fortrinnsvis klor eller brom.

15

(c) når R_5 betegner en hydroxylgruppe og R_6 er hydrogen, et C_1-C_4 -alkylradikal eller et C_1-C_4 -alkoxyradikal, benyttes en variant av den ovenfor beskrevne metode (b). I denne variant utføres kun trinnene (1), (2), (4) og (5) av metode (b), mens alkyleringen med et R_8 -halogenid i trinn (3) utelates. Således blir forbindelsen med formel IX som fåes i trinn (2), direkte underkastet oksidasjon med m-klorperbenzoesyren.

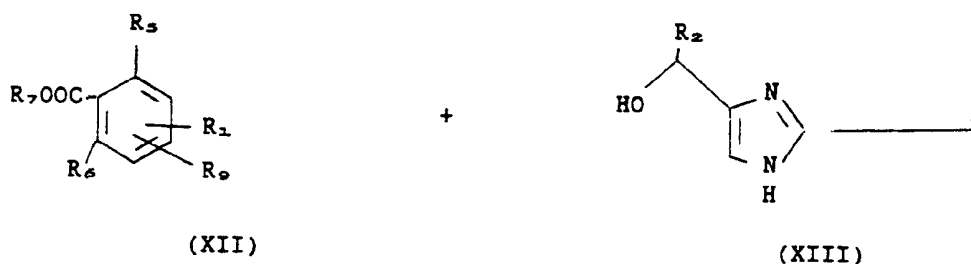
20

Disse samme estere kan også fremstilles fra et alkyl-2-oxo-cyclohexancarboxylat og et 4-(1-kloralkyl)-1H-imidazol i henhold til den flertrinns prosess som er beskrevet i det ovennevnte norske patentskrift nr. 169.960 (se det nedenstående eksempel 1.13).

25

30

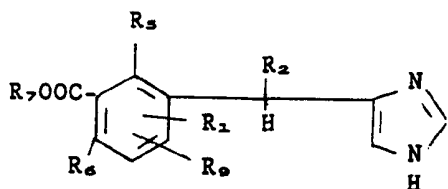
(d) Et alkylbenzoat med formel XII omsettes med en 1H-imidazol-4-methanol med formel XIII i henhold til ligningen



35

(XII)

(XIII)

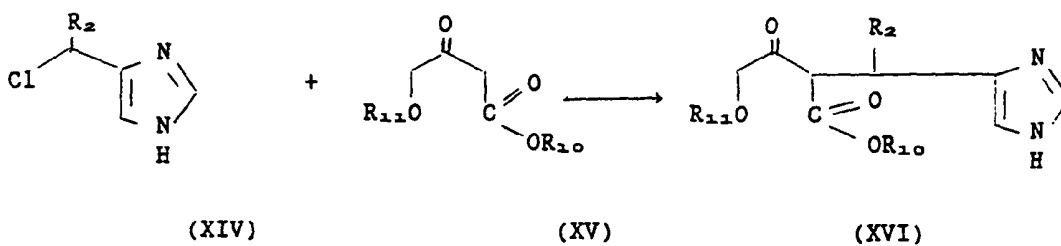


(II) eventuelt halogenert ved R₉.

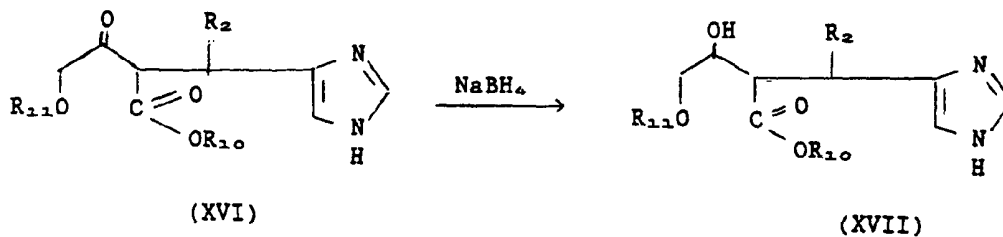
I disse formler er R₁, R₂, R₅ og R₆ som ovenfor angitt, mens R₇ er alkyl med 1-4 carbonatomer og R₉ betegner hydrogen eller et halogenatom, som f.eks. brom. Friedel-Crafts-reaksjonen utføres vanligvis i en uorganisk syre, som f.eks. konsentrert svovelsyre eller polyfosforsyre, eller i en organisk syre, som f.eks. maursyre, eller i en blanding av de ovennevnte syrer, i flere timer ved temperatur mellom 20 og 100 °C. Denne fremgangsmåte gir ikke alltid bare én enkelt forbindelse. Av og til fåes en blanding av posisjonsisomerene alkyl-3-[(1H-imidazol-4-yl)-alkyl]-benzoat og alkyl-5-[(1H-imidazol-4-yl)-alkyl]-benzoat, fra hvilken de to isomerer kan skilles ut og renses ved kromatografering. Erfaringen viser imidlertid at den kromatografiske separasjon enkelte ganger kan utføres enklere med syrene enn med esterene. Dette er grunnen til at den erholdte blanding av de isomere estere, om nødvendig, først underkastes hydrolyse, hvorved det fåes en blanding av de tilsvarende isomere syrer, som så separeres ved kromatografering. Disse syrer blir så forestret på ny, slik at man får de ønskede estere med formel II.

- Når R₉ betegner et halogenatom i de således erholdte alkyl-1-(1H-imidazol-4-yl)-alkyl-benzoater, elimineres dette halogenatom under et ekstra hydrogenolysetrinn, hvorved man får de tilsvarende forbindelser med formel II.
- (e) Når R₁ er hydrogen, R₅ er hydroxyl og R₆ er hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, kan det også benyttes en flertrinnsprosess som omfatter:
- (1) omsetning, i nærvær av natriumethoxyd, av et 4-(1-

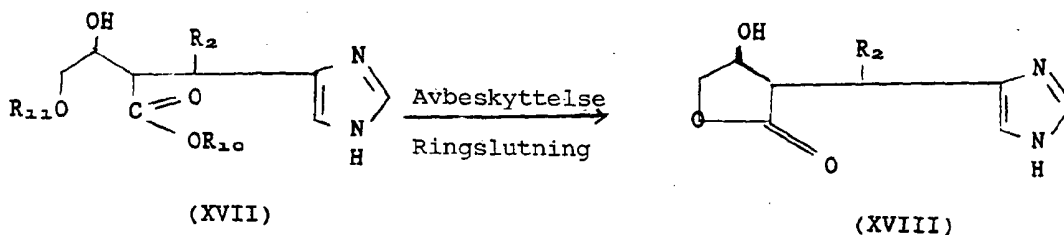
kloralkyl)-1H-imidazol med formel XIV med to ekvi-
valenter av et alkyl-(fortrinnsvis ethyl)-4-hydroxy-
3-oxo-butanoat med formel XV, hvis hydroxylfunksjon
er beskyttet, hvorved det fåes et alkyl-4-hydroxy-
[1-(1H-imidazol-4-yl)-alkyl]-3-oxo-butanoat med
formel XVI, i henhold til ligningen



15 (2) reduksjon av beta-ketoester med formel XVI til beta-
hydroxyesteren med formel XVII med natriumborhydrid,
i henhold til ligningen

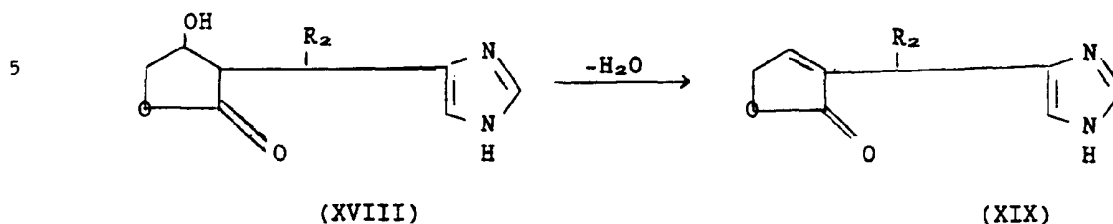


25 (3) samtidig avbeskyttelse og lingslutning, ved hjelp
av kjente metoder, av beta-hydroxyesteren med formel
XVII til et 4-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-alkyl]-
dihydro-2(3H)-furanon med formel XVIII, i henhold
til ligningen



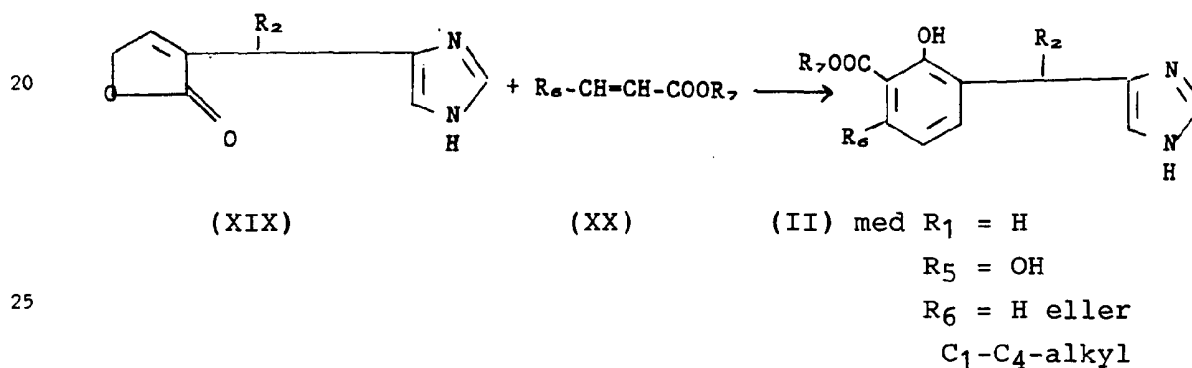
35 (4) termisk dehydratisering av 4-hydroxy-3-[1-(1H-
imidazol-4-yl)-alkyl]-dihydro-2(3H)-furanon med
formel XVIII ved oppvarming ved høy temperatur og
under redusert trykk til et 3-[1-(1H-imidazol-4-

yl)-alkyl-2(5H)-furanon med formel XIX, i henhold til ligningen



10 hvilken dehydratisering også kan utføres ved oppvarmning i et høyt kokende inert oppløsningsmiddel, som f.eks. ethylenglycol,

(5) utførelse av en sykloaddisjonsreaksjon mellom 3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-alkyl]-2(5H)-furanon med formel XIX og et alkylacrylat med formel XX, hvilket resulterer i alkyl-1-(1H-imidazol-4-yl)-alkyl-benzoat med formel II, i henhold til ligningen



30 Denne Diels-Alder-reaksjon utføres særlig i nærvær av triethylamin og trimethylklorosilan, hvorved 2(5H)-furanonet med formel XIX overføres til det tilsvarende 2-trimethylsilyloxyfuran (dien). Når reaksjonen mellom dette silylerte mellomprodukt og alkylacrylatet er fullført, blir det primære addukt (et oxanorbornen) hydrolysert og aromatisert til alkylhydroxybenzoatet med formel II ved å behandles i konsentrert saltsyre eller hydrobromsyre i flere minutter.

I disse formler betegner R_2 hydrogen eller alkyl

med 1-4 carbonatomer, mens R_6 er som ovenfor angitt, R_7 og R_{10} betegner alkyl med 1-4 carbonatomer, fortrinnsvis methyl eller ethyl, og R_{11} betegner en konvensjonell beskyttende gruppe valgt blant methyl, tert-butyl, benzyl og benzoyl, idet benzoyl foretrekkes.

5

4-(1-kloralkyl)-1H-imidazolene med formel XIV kan fremstilles fra de tilsvarende 1H-imidazol-4-methanoler ved klorering i henhold til kjente metoder (J.L. Kelley et al., J. Med. Chem. 40 (1977), 721-723).

10

Alkyl-4-hydroxy-3-oxo-butanoatene med formel XV, hvis hydroxylfunksjon er beskyttet av R_{11} -radikalet, kan fremstilles fra de tilsvarende alkyl-4-klor-3-oxo-butanoater i henhold til metoden beskrevet av T. Meul et al., Chimia, 41, (1987), 73-76.

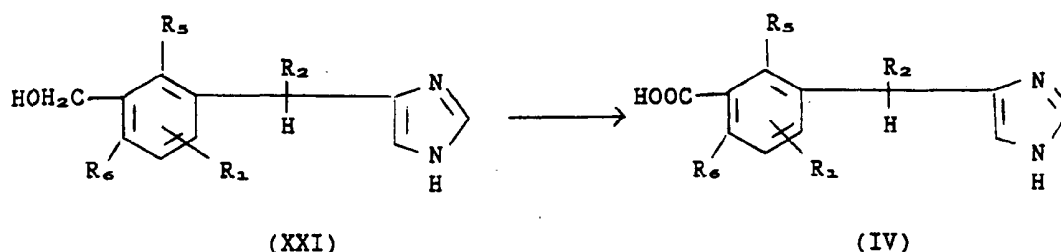
15

1-(1H-imidazol-4-yl)-alkyl-benzoesyrene med formel IV som benyttes som utgangsmaterialer, enten for fremstilling av alkyl-1-(1H-imidazol-4-yl)-alkyl-benzoatene med formel II etter metode (a) ovenfor eller for fremstilling av forbindelsene med formel I, kan fås ved den ene eller den andre av de følgende metoder:

20

- (1) Oxydasjon av de tilsvarende 1-(1H-imidazol-4-yl)-alkyl-benzenmethanoler med formel XXI, i henhold til ligningen

25



30

I disse formler har R_1 , R_2 , R_5 og R_6 de ovenfor angitte betydninger. Denne oxydasjonsreaksjon utføres ved oppvarming av den som utgangsmateriale benyttede alkohol ved 170-190°C i flere timer, i smeltet kaliumhydroxyd. Syren isoleres etter at reaksjonsblandingen er blitt oppløst i vann og etter surgjøring av den vandige oppløsning av kaliumsaltet av syren.

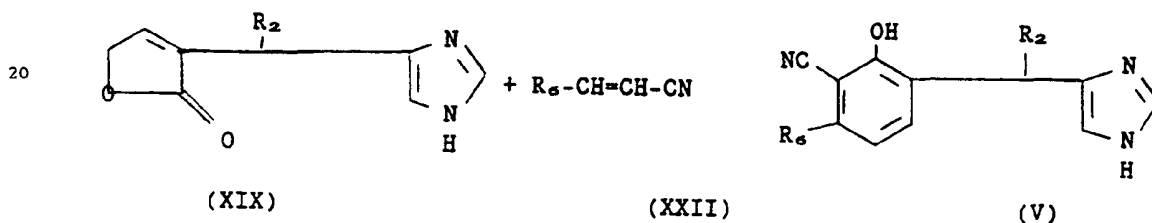
35

Fremstillingen av alkoholene med formel XXI som

benyttes som utgangsmaterialer ved denne reaksjon, er beskrevet i det ovennevnte norske patentskrift nr. 169.960.

- (2) Hydrolyse, ved bruk av konvensjonelle metoder, av de tilsvarende estere fremstilt etter en av de ovenfor beskrevne metoder (b), (c), (d) og (e). Når det startes med en blanding av de isomere estere fremstilt i henhold til metode (d), blir blandingen av de resulterende isomere syrer underkastet kromatografering for å skille ut de enkelte syrer.

De som utgangsmaterialer benyttede 2-hydroxy-[1-(1H-imidazol-4-yl)-alkyl]-benzonitriler med formel V kan fremstilles ved at man begynner med trinnene (1)-(4) av metode (e) benyttet for fremstilling av esterne med formel II og beskrevet ovenfor, hvorved man får 3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-alkyl]-2(5H)-furanonet med formel XIX, som så omsettes videre med et acrylnitril med formel XXII, i henhold til ligningen



25 Denne sykloaddisjonsreaksjon utføres under de betingelser som er angitt ovenfor i forbindelse med trinn (5) av metode (e).

I disse formler representerer hver av R₂ og R₆ hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer.

30 Som allerede nevnt har de substituerte 1-(1H-imidazol-4-yl)-alkyl-benzamider med formel I og deres ikke-toksiske, i farmasøytisk henseende aksepterbare syreaddisjonssalter verdifulle farmakologiske egenskaper. Spesielt har det vist seg at de oppviser utmerkede hjerte- og hjerne-anti-ischaemiske egenskaper og likeledes α₂-adrenoseptor-agonistiske egenskaper.

De farmakologiske tester som er beskrevet nedenfor, viser disse forskjellige egenskaper.

De følgende forbindelser blant de nye forbindelser er blitt underkastet farmakologiske undersøkelser:

- 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzamid-hydroklorid (forbindelse A),
 - 2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-benzamid-hydroklorid (forbindelse B),
 - 5 - 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-N-methylbenzamid-hydroklorid (forbindelse C),
 - 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzohydrazid (forbindelse D),
 - 10 - 2-hydroxy-N-(2-hydroxyethyl)-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzamid-hydroklorid (forbindelse E),
 - 3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-2-methoxybenzamid-hydroklorid (forbindelse F),
 - 2-hydroxy-5-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzamid (forbindelse G),
 - 15 - 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-N,N-dimethylbenzamid (forbindelse H),
 - 2,6-dihydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzamid-hydroklorid (forbindelse I),
 - 20 - 5-tert-butyl-2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzamid (forbindelse J),
 - 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-6-methylbenzamid-hydroklorid (forbindelse K),
 - 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-methylbenzamid (forbindelse L),
 - 25 - N,2-dihydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzamid-hydroklorid (forbindelse M),
 - 2,6-dihydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-benzamid-hydroklorid (forbindelse N),
 - 30 - 6-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-2-methylbenzamid-hydroklorid (forbindelse O),
 - (+)-2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-benzamid-hydroklorid (forbindelse P).
- 35 1. Hjerte-anti-ischaemisk aktivitet.
- a) Kunstig frembragt akutt koronar insuffisiens hos hund i våken tilstand.

Hos en våken hund (hensiktsmessig utstyrt med en pneumatisk tillukker rundt den nedre nedadstigende kransarterie og med intracardiale elektroder) foretas tillukking av kronarterien i seks minutter ved hjelp av den pneumatiske tillukker. På grunn av reduksjonen i oxygentilførselen som følger av dette forårsaker forårsaker tillukkingen myocardial ischaemia som i et elektrokardiogram gir seg uttrykk i en reproducerbar og kvantifiserbar heving av ST-segmentet. Anti-ischaemisk virkning hos en forbindelse resulterer i en reduksjon av graden av heving av ST-segmentet. (P.R. Maroko og E. Braunwald, *Circulation*, 53, (1976, Suppl. I), 162-168; S.E. Epstein et al., *Circulation*, 53, (1976, Suppl. I), 191-197).

Tabell I viser - for forbindelsene som ble underkastet testen - den dose (DE₂₀ i µmol/kg) som, når den administreres intravenøst til grupper à ti dyr, gir en midlere reduksjon av hevingen av ST-segmentet på minst 20% for hele gruppen av dyr. Som en referanse forbindelse benyttes 1-(isopropylamino)-3-(1-nafthyl-oxyl)-2-propanol (eller propranolol).

Tabell I

<u>Testforbindelse</u>	<u>DE₂₀ (i µmol/kg)</u>
A	0,03/
B	0,02
C	0,3
D	3
E	< 3
F	< 3
G	< 1
I	0,32
K	0,32
propranolol	2

Av denne tabell vil det sees at de nye forbindelser oppviser en vesentlig anti-ischaemisk aktivitet.

b) Forsøk med kraftanstrengelser på et belte som beveger seg.

I denne test benyttes en gruppe på minst fire hunder (utstyrt med intracardiale elektroder) som har en organisk forsnevring på nivå med en kransarterie. Denne forsnevring forårsaker ulikevekt mellom behovet for oxygen og tilførselen av oxygen når det er nødvendig for dyret å gjøre en anstrengelse. Denne ulikevekt gir seg uttrykk i elektrokardiogrammet ved en økning i ST-segmentet.

Under forsøket løper hunden med en hastighet på 12 km/h på et rullende belte som heller 15°. Denne maksimale anstrengelse påtvinges dyret i ett minutt. Under forsøket registreres økningen i ST-segmentet, sammen med den naturlige økning av pulsraten. Forsøket gjentas minst fire ganger, og middelerverdien av de fundne verdier taes som referanse (100%) for gruppen av dyr. Dyrene tillates deretter å hvile i minst 24 timer, før de underkastes et nytt tilsvarende forsøk under innflytelse av forbindelsen som skal testes. Forbindelsen som skal undersøkes, administreres langsomt (i løpet av ett minutt) ved intravenøs injeksjon fem minutter før det nye anstrengelsesforsøk. Under forsøkets forløp registreres variasjonene i de samme parametere. Tabell II viser den midlere reduksjon som ble iaktatt for ST-segmentet (i %) ved den angitte dose ($\mu\text{mol/kg}$) og for pulsraten (i slag pr. minutt), i forhold til referanseverdiene oppnådd i det første forsøk.

Tabell II

Maksimal anstrengelse ved 12 km/h i ett minutt

Forbindelse	dose ($\mu\text{mol/kg}$)	reduksjon av ST-segment (i %)	reduksjon av pulsraten (i slag pr.min.)
A	0,018	74	3
C	0,32	50	1
propranolol	1,0	74	35

Av denne tabell vil det sees at de nye forbindelser oppviser en god anti-ischaemisk aktivitet, som tilkjennegitt ved en stor reduksjon i ST-segmentet, hvilket også finnes for propranolol, men kun for en meget større dose. I motsetning til propranolol, som samtidig forårsaker en stor reduksjon i hjerterytmen under forsøket, hvilket ikke er ønskelig og vanskeliggjør opprettholdelse av anstrengelsene, virker de nye forbindelser ikke hindrende på den naturlige økning i pulsraten under anstrengelsene. De tillater således en riktig tilpasning av pulsraten til anstrengelsene, samtidig som de motvirker ischaemia.

2. Cerebral anti-ischaemisk aktivitet.

a) Generell og permanent cerebral ischaemia hos rotter.

Wistar hanrotter (200-250 g) bedøves ved inhalering av halothan (1-5%) inneholdt i en blanding av N₂O og O₂ (70:30). De to vanlige carotidarterier avsnøres samtidig nær passasjen mellom den interne carotid og den eksterne carotid ved bruk av metoden beskrevet av M. Le Poncin-Lafitte et al., J. Pharmacol. (Paris), 14, (1983), 99-102.

Forbindelsen som skal testes, administreres intraperitonealt en første gang 30 minutter før avsnøringene foretas og deretter 30 minutter og 270 minutter etter at avsnøringen er foretatt. På den neste dag og på dagen etter denne bedømmes det nevrologiske underskudd hos de overlevende dyr etter metoden beskrevet av C. Capdeville et al., J. Pharmacol. (Paris), 15, (1984), 231-237, og av B. Kolb et al., Neurobehav. Toxicol. Teratol. 7, (1985), 71-78.

De sensorimotoriske funksjoner som taes i betraktning under denne bedømmelse, er den spontane motilitet, griperefleksen, plasseringsreaksjoner både visuelt og ved tap av støtte, potebøyningsrefleksen, utrettingsrefleksen og halehengningstesten. Det høyest mulige poenttall for et dyr som ikke har en ischaemia, er 17. Tabell III gir for forbindelse A, administrert

intraperitonealt i en dose på 0,76 µg/kg (2,3 nmol),
 middelverdien for de nevrologiske poengtall som ble
 bestemt for hele gruppen av overlevende dyr i
 kontrollgruppen og den behandlede gruppe, registrert
 5 to dager etter at avsnøringene ble foretatt. Den
 statistiske signifikans (P) for den differanse som
 ble funnet mellom disse middelverdier, ble bedømt
 ved hjelp av Mann-Whitney-testen.

10 Tabell III

Nevrologiske poengtall etter to dager

Kontroll (n = 16)	12
A (n = 15)	15
(P)	(0,005)

n = antall overlevende dyr

20 Det sees av denne tabell at forbindelse A, i en meget
 liten dose, i vesentlig grad reduserer, hos de
 behandlede dyr, det nevrologiske underskudd som er
 forårsaket av ischaemia.

- b) Unilateral, multifocal cerebral ischaemia hos rotter.
 Hos våkne, 8-9 måneder gamle Sprague-Dawley SPF
 25 rotter forårsakes en permanent, unilateral cerebral
 ischaemia (eller embolisering) ved innføring av 2000
 mikrokuler (anskaffet fra 3M, St. Paul, USA; diameter
 58±2 µm) i den høyre carotidstrøm (A.M. Bralet et
 al., Stroke, 10, (1979), 34-38; M. Le Poncin-Lafitte
 30 et al., Pathol. Biol. (Paris), 30, (1982), 289-293)
 etter permanent avsnøring av den høyre pterygo-
 palatararterie (Y. Kiyota et al., Pharmacol. Biochem.
 Behav. 24, (1986), 687-692).

35 Forbindelsen som skal undersøkes, administreres for
 første gang 30 minutter før og for andre gang 30
 minutter etter embolisering, mens kontrolldyrene
 bare gies en fysiologisk saltoppløsning. Dyrene får
 så lov til å hvile. Etter at de har hvilt i seks

dager undersøkes de overlevende dyr med henblikk på:

- 1) gjenværende nevrologisk underskudd, ut fra en undersøkelse av dyrenes positur og fotskifte (Test A, maksimalt poengtall: 4 poeng). Ved denne test bedømmes:
 - a) unormal plassering av bakpotene (S. Irwin, *Psychopharmacologia* (Berlin), 13, (1968), 222-257),
 - b) motsidig helling av kroppen under bevegelse,
 - c) samsidig sammenbøyning i lengderetningen, og
 - d) unormalt fotskifte (B. Kolb et al., loc.cit.).
- 2) De sensorimotoriske funksjoner (spontan motilitet, griperefleks, plasseringsreaksjoner både visuelt og ved tap av støtte (Test B, maksimalt antall poeng: 10); (C. Capdeville et al., loc.cit.).
- 3) Den lateraliserte sensorimotoriske respons (på den kontralaterale side) (Test C, maksimalt poengtall: 3 poeng). Denne bedømmes ved at man kombinerer målingene av den visuelle plasseringsrefleks, hodeorienteringsrefleks mot en lateral sensorisk stimulus og fotsålehudrefleks (C. Capdeville et al., loc.cit.; J.F. Marshall et al., *Science* (Washington), 174, (1971), 523-525).
- 4) Taktil ekstinksjon på den venstre side (Test D, maksimalt poengtall: 300 poeng). I motsetning til de ovennevnte tester, ved hvilke underskuddet eller mangelen er mindre jo høyere poengtallet er, er her mangelen eller underskuddet mer utpreget når poengtallet nærmer seg 300 (T. Schallert et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.* 16, (1982), 455-462).

På den syvende rekonvalesensdag måles også ødemet som er tilstede i diverse ipsilaterale cerebrale strukturer (M. Le Poncin-Lafitte et al., loc.cit.).

Tabell IV angir resultatene oppnådd ved tester A-D for forbindelse A, adminstrert intraperitonealt i en dose på 0,76 µg/kg (3,2 nmol/kg), dvs. middelveidien for de nevro-

logiske poengtall bestemt for hele gruppen av overlevende dyr fra kontrollgruppen og fra den behandlede gruppe etter seks dagers rekonvalesens. Tabellen angir også den midlere variasjon (i g) i kroppsvekten, målt på den syvende dag av rekonvalesenstiden.

Den statistiske signifikans (P) av differansen mellom middelverdiene beregnet for kontrolldyrene og for de behandlede dyr bestemmes ved hjelp av Mann-Whitney-testen. Tabell IV viser at forbindelse A i vesentlig grad reduserer de nevrologiske mangler og adferdsmangler som forårsakes av ischaemia og forbedrer vektutviklingen for de behandlede dyr.

Tabell IV

Midlere nevrologiske poengtall seks dager etter embolisering

Gruppe	n (*)	test A	test B	test C	test D	vektvariasjoner (i g)
--------	-------	--------	--------	--------	--------	-----------------------

Kontroll	18	1,0	7,3	1,0	243	-5,7
----------	----	-----	-----	-----	-----	------

Beh.dyr.	17	2,0	8,0	2,0	96	+0,8
----------	----	-----	-----	-----	----	------

(P)		(<0,01)	(<0,05)	(<0,005)	(<0,05)	(<0,05)
-----	--	---------	---------	----------	---------	---------

(*): n angir antall overlevende dyr i hver gruppe.

Tabell V angir vannmengden (som en midlere prosentmengde) som tilbakeholdes i diverse ipsilaterale cerebrale strukturer hos kontrolldyrene og hos de behandlede dyr som overlever på den syvende dag etter emboliseringen. De oppnådde resultater viser at behandling med forbindelse A i betydelig grad reduserer det ipsilaterale ødem i de forskjellige cerebrale strukturer som ble undersøkt.

Tabell V

Vannmengde i forskjellige ipsilaterale cerebrale strukturer
(midlere mengde i %)

5

Gruppe	n(*)	Hippocampus	Corpus striatum	Diencephalon	Hjernebark
Kontroll	18	80,20	81,57	77,04	81,33
Beh.dyr.	17	79,79	80,05	76,32	80,36
(P)		(<0,05)	(<0,005)	(<0,05)	(<0,01)

10

(*): n angir antall overlevende dyr i hver gruppe.

15

3. α_2 -adrenergisk, agonistiske egenskaper.

20

- a) Forsøk med konkurrerende binding med en radioligand. Formålet med forsøk med konkurrerende binding er å måle de nye forbindelsers affinitet for α_2 -adrenoceptorer. Disse konvensjonelle eksperimenter er basert på konkurranse med hensyn til binding til α_2 -adrener- giske receptorer, mellom på den ene side den testede forbindelse og på den annen side en radioligand som, i dette spesielle tilfelle hvor det benyttes α_2 - adrener giske receptorer, er [³H]-clonidin, som er kjent for å være en spesifikk α_2 -adrenergisk agonist. Metoden som benyttes, er den ifølge D.C. U'Prichard et al., Mol. Pharmacol. 13, (1977), 454-473. Forskyvningskurvene for binding av [³H]-clonidin ble bestemt for ni konsentrasjoner av forbindelse A, som strakte seg fra 10⁻⁴ til 10⁻¹⁰ mol/l, og ved bruk av tre forskjellige preparater av rottehjernemembraner. Prøvene ble inkubert i 30 minutter og deretter filtrert under redusert trykk ved bruk av et Whatman GF/B filter. Filtrene vaskes tre ganger med 5 ml tris-HCl-buffer (pH 7,5 ved 0°C) og tørres deretter i ett minutt. Radioaktiviteten måles i et Econofluor- medium (-NEN Corp.). Det benyttede [³H]-clonidin (25,5 Ci/mmol) fåes fra Amersham.

35

Forbindelsens A affinitet til α_2 -adrenergiske
receptorer ble beregnet fra fortrenningskurvene for
[³H]-clonidin. Den uttrykkes ved den konsentrasjon
(IC₅₀ i mol/l) av forbindelse A som er nødvendig for
5 å oppnå 50% inhibering av bindingen av radioliganden
til receptorene. De oppnådde resultater viser at
forbindelsen A har en betydelig affinitet til de α_2 -
adrenergiske receptorer:

$$10 \quad IC_{50} = 8,90 \pm 0,72 \times 10^{-9} \text{ mol/l}$$

- b) Stimulering av isolerte forkammere fra marsvin.
Frigjøring av noradrenalin ved nerveendene formidles
ved hjelp av en feedback-regulerende mekanisme
15 gjennom de presynaptiske α_2 -adrenergiske receptorer.
Denne mekanisme er blitt påvist i hjerteforkammere
fra marsvin av M.J. Rand et al., "Central action
drugs in blood pressure regulation", 1975, 94-132.
utg. D.S. Davies, J.L. Reid, Pitman, London.
- 20 Elektrisk stimulering av isolerte hjerteforkammere
fra marsvin frembringer en frigjøring av noradrenalin
som resulterer i en økning i takten av hjerteslagene
(tachycardia). Denne tachycardia inhiberes av en α_2 -
agonist, som f.eks. clonidin, i en grad som avhenger
25 av dosen av den benyttede agonist. Virkningen av α_2 -
agonisten kan begrenses når det er tilstede en α_2 -
spesifikk antagonist som f.eks. α -yohimbin.
Aktiviteten in vitro av de nye forbindelser på de
presynaptiske α_2 -adrenergiske receptorer er blitt
30 undersøkt på isolerte hjerteforkammere fra marsvin
som er blitt stimulert elektrisk i henhold til
metoden beskrevet av I.C. Medgett et al., Naunyn-
Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 304, (1978), 215-
221. Forbindelsen som skal undersøkes, testes i økende
35 konsentrasjoner som strekker seg fra 10^{-10} til 10^3
mol/l. Den konsentrasjon (IC₃₀ i mol/l) som forårsaker
en 30% reduksjon i den maksimale tachycardia som
oppnås innledningsvis under den elektriske stimulering

av hjerteforkammeret i fravær av forbindelsen som skal testes, bestemmes.

Tabell VI viser IC₃₀-konsentrasjonene (i mol/l) som ble oppnådd for de nye forbindelser og for clonidin.

Tabell VI

Reduksjon i tachycardia

Forbindelse	n(*)	IC ₃₀ (i mol/l)
A	7	9 x 10 ⁻¹⁰
B	6	7,5 x 10 ⁻¹⁰
C	3	1,3 x 10 ⁻⁷
D	5	2,2 x 10 ⁻⁷
F	8	7 x 10 ⁻⁸
clonidin	6	3,2 x 10 ⁻⁹

(*) n = antall tester.

Denne tabell viser at de nye forbindelser, anvendt i meget små konsentrasjoner, motvirker tachycardia frembragt ved elektrisk stimulering.

I nærvær av α -yohimbin i en konsentrasjon på 10⁻⁶ mol/l er derimot den konsentrasjon av forbindelse A som er nødvendig for å oppnå en 30% reduksjon i tachycardia, større enn 10⁻⁷ mol/l. Disse resultater viser klart at de nye forbindelser virker gjennom en spesifikk mekanisme via en α_2 -agonistvirkning.

c) Stimulering av ileum fra marsvin.

Langsgående muskelstrimler festet til en isometrisk spenningsmåler opphenges i Tyrodes oppløsning og strekkes under en spenning på 1 g (G.M. Drew, Brit. J. Pharmacol. 64, (1978), 293-300; M. Andrejak et al., Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 314, (1980), 83-87).

Elektrisk stimulering av de parasympatiske nerver som er forbundet med ileumfragmentene, forårsaker kontraksjon av muskelen. Denne kontraksjon reduseres

i nærvær av en presynaptisk α_2 -agonist, og graden i hvilken kontraksjonen reduseres, avhenger av konsentrasjonen av den benyttede agonist. Denne virkning motvirkes ved samtidig tilstedeværelse av en α_2 -agonist, som f.eks. α -yohimbin.

Forbindelsene som skulle undersøkes, ble testet ved økende konsentrasjoner som strakte seg fra 10^{-10} til 10^{-3} mol/l.

Den konsentrasjon (IC_{50} i mol/l) som reduserer intensiteten av kontraksjonen av muskelen med 50%, bestemmes.

Tabell VII viser IC_{50} -konsentrasjonene (i mol/l) som ble oppnådd for de nye forbindelser. Disse resultater viser at disse forbindelser er meget aktive i meget lav konsentrasjon.

Tabell VII

Inhibering av kontraksjonen av ileum fra marsvin

<u>Forbindelse</u>	<u>n(*)</u>	<u>IC_{50} (i mol/l)</u>
A	5	7×10^{-9}
B	6	3×10^{-9}
E	3	6×10^{-5}
F	4	7×10^{-5}
I	7	3×10^{-7}
J	4	3×10^{-5}
L	6	3×10^{-8}
M	5	4×10^{-7}
P	6	2×10^{-9}
clonidin	4	2×10^{-8}

(*) n = antall tester.

I nærvær av α -yohimbin i en konsentrasjon på 10^{-6} mol/l blir den konsentrasjon av f.eks. forbindelse A eller forbindelse B som kreves for å redusere intensiteten av muskelkontraksjonene med 50%, høyere, og den blir høyere enn 10^{-6} mol/l, hvilket bekrefter

at de nye forbindelser virkelig virker på de presynaptiske α_2 -adrenergiske receptorers nivå.

4. Diuretisk aktivitet.

Den diuretiske aktivitet av de nye forbindelser ble bestemt ved bruk av beagle-hunder (seks hanhunder og seks hunhunder) ved hjelp av en 6-veis tilfeldig tverrundersøkelse.

Forbindelsene som skal undersøkes, administreres intravenøst i økende doser på 2, 6,5, 20, 65 og 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$. I det første tre timer etter injeksjonen måles volumet av urin som utsondres. Tabell VIII gir for forbindelse A den midlere relative økning i % av det utsondrede volum urin, sammenlignet med gruppen av dyr som ikke er blitt gitt forbindelsen.

Resultatene viser at den minste aktive dose som forårsaker en statistisk signifikant økning ($P < 0,05$) i urinutsondringen, er $\leq 6,5 \mu\text{g}/\text{kg}$ for hanhunder, mens dosen for hunhunder er $\leq 2 \mu\text{g}/\text{kg}$.

Tabell VIII

Midlere relativ økning i urinutsondringen (i %)

Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Hanhunder (n=6)	Hunhunder (n=6)
2	25	74 *
6,5	122 *	291 **
20	383 **	531 **
65	345 **	804 **
200	412 **	988 **
Variasjonsanalyse:	* $P < 0,05$	
	** $P < 0,01$	

n = antall dyr

5. Toksisitet

Toksisiteten av de nye forbindelser ble bestemt på NMRI-hanmus ved hjelp av Irwins test (S. Irwin, Psychopharmaco-

logia, 13, (1968), 222-257).

Progressive doser av testforbindelsen administreres intraperitonealt til grupper à tre mus, inntil den dødelige dose er nådd (den dose som forårsaker at to av tre dyr dør i løpet av 48 timer).

Den nedenstående tabell IX angir den dødelige dose i mg/kg som ble funnet for de nye forbindelser. Det vil sees av denne tabell at de nye forbindelser ikke er særlig toksiske.

Tabell IX
Toksisitet

	<u>Forbindelse</u>	<u>Dødelig dose</u> <u>(i mg/kg)</u>
15	A	760
	B	267
	C	267
	D	232
	E	893
20	F	802
	G	651
	H	245
	I	> 270
	K	> 268
25	L	231
	M	> 288
	N	284
	O	>268
	P	294

De farmasøytiske preparater som inneholder de nye forbindelser, kan administreres oralt, parenteralt eller rectalt. Prosentandelen av den aktive forbindelse i de farmasøytiske preparater kan variere innenfor vide grenser, avhengig av pasienten og administreringsmåten og spesielt avhengig av hyppigheten av administreringen. Den daglige dose kan variere innenfor vide grenser og kan f.eks. være fra 3 til 350 µg aktiv forbindelse én

eller to ganger pr. dag ved intravenøs injeksjon eller fra 50 µg til 5 mg aktiv forbindelse én eller to ganger pr. dag ved oral administrering.

De følgende eksempler I, II og III illustrerer fremstillingen av mellomprodukter, mens de etterfølgende eksempler 1-3 illustrerer fremstillingen av de nye substituerte 1-(1H-imidazol-4-yl)-alkyl-benzamider. I eksemplene ble de kjernemagnetiske resonansspektre (NMR) bestemt ved hjelp av et Bruker apparat ved 250 MHz, ved bruk av tetramethylsilan som intern referanse. De kjemiske skiftninger er angitt i delta (ppm). Bokstavene s, d, dd, t, q og m angir hhv. en singlett, en dublett, en dobbel dublett, en triplett, en kvartett og en multiplett.

Eksempel I Fremstilling av de som utgangsmaterialer benyttede alkyl-1-(1H-imidazol-4-yl)-alkylbenzoater med formel II

A. Ved forestring av de tilsvarende syrer (metode (a))

1. Ethyl-2-hydroxy-5-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoat-hydroklorid.

En suspensjon av 3,1 g (12,2 mmol) 2-hydroxy-5-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoesyre-hydroklorid (fremstilt som beskrevet nedenfor i eksempel II.C.) i 150 ml absolutt ethanol mettes ved 0°C med en strøm av gassformig hydrogenklorid. Blandingen oppvarmes så langsomt til tilbakeløpstemperaturen, som holdes i ti timer. Deretter avdrives oppløsningsmidlet inntil estereren utfelles. Esteren frafiltreres, vaskes med diethylether og tørres. Det erholdes 2,3 g ethyl-2-hydroxy-5-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoat-hydroklorid. Utbytte = 68%. Smeltepunkt = 195-198°C.

NMR (DMSO): delta 1,34(3H,t), 4,03(2H,s), 4,37(2H,q), 6,95(1H,d), 7,40(1H,s), 7,49(1H,dd), 8,70(1H,d), 9,12(1H,s), 10,6(1H,s).

2. Ethyl-2-hydroxy-3-[(1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl)-benzoat.

Denne forbindelse fremstilles som beskrevet under punkt 1. ovenfor, idet det imidlertid startes med 2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-benzoesyre (fremstilt som beskrevet nedenfor i eksempel II.A.2.). Etter fullført reaksjon nøytraliseres reaksjonsmediet ved tilsetning av en konsentrert ammoniakopløsning, hvoretter mineralsaltene frafiltreres og filtratet inndampes under redusert trykk. Det erholdte residuum renses ved kromatografering på silikagel (elueringsmiddel diklormethan-methanol i volumforholdet 8:2). Ethyl-2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-benzoat fåes i et utbytte = på 35%. Det tilsvarende hydroklorid smelter ved 168°C (ethanol-ether).

Analyse for $C_{14}H_{16}N_2O_3 \cdot HCl$ i %:

Beregnet: C 56,66 H 5,40 N 9,44

Funnet: 56,58 5,50 9,21

3. Ethyl-2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-pentyl]-benzoat 1,18 g (3,8 mmol) 2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-pentyl]-benzoesyrehydroklorid (fremstilt som beskrevet nedenfor i eksempel II.A.3) oppløst i 15 ml triethylorthoformiat oppvarmes i nærvær av 1,2 g vannfritt montmorillonitt "K10" til tilbakeløpstemperaturen. Deretter blir blandingen filtrert og inndampet under redusert trykk. Det erholdte residuum renses ved kromatografering på 150 g silika (elueringsmiddel: diklormethan-methanol-ammoniak i volumforholdet 95:5:0,5). Det erholdes 0,213 g ethyl-2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-pentyl]-benzoat.

NMR (DMSO): δ 0,81(3H,t), 1,0-1,29(2H,m),

1,34(3H,t), 1,77-2,0(2H,m), 4,31-

4,41(3H,t+q), 6,77(1H,s), 6,86(1H,t),

7,46-7,50(2H,d+s), 7,63(1H,d).

Det erholdte produkt anvendes som sådant, uten ytterligere rensning, for fremstilling av det tilsvarende benzamid (eksempel 1.15.).

4. Methyl-2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoat.

Denne forbindelse fremstilles som beskrevet under punkt 2. ovenfor, idet det startes med 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoesyrehydroklorid (fremstilt som beskrevet nedenfor i eksempel II.A.1.) og fra methanol. Smeltepunkt = 153-154°C.

NMR (DMSO): delta 3,87(2H,m), 3,91(3H,s), 6,77(1H,s), 6,87(1H,t), 7,45(1H,dd), 7,58(1H,s), 7,69(1H,dd), 10(1H,s).

10 B. Via Claisen-omdannelse (metoder (b) og (c)).

1. Methyl-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-2-methoxybenzoat.

1.a. Methyl-2-(2-klor-2-propenyloxy)-benzoat.

En suspensjon av 304 g (2 mol) methyl-2-hydroxybenzoat, 25 g kaliumjodid, 69 g (0,5 mol) kaliumcarbonat og 69 g (0,625 mol) 2,3-diklorpropen i 3 liter tørt aceton oppvarmes ved tilbakeløpstemperaturen i ti timer. Etter 2,5 timers, 5 timers og 7,5 timers reaksjonstid tilsettes (hver gang) 69 g kaliumcarbonat og 69 g 2,3-diklorpropen. Deretter filtreres suspensjonen, og filtratet inndampes under redusert trykk. Residuet taes opp i ethylacetat, og oppløsningen vaskes suksessivt med en mett vandig oppløsning av natriumthiosulfat, vann og til slutt en mett vandig oppløsning av natriumklorid. Den organiske fase tørres over natriumsulfat og destilleres under redusert trykk. Det erholdes 394 g methyl-2-(2-klor-2-propenyloxy)-benzoat.

30 Utbytte = 87%. Kokepunkt = 119°C/1,3 mbar.

1.b. Methyl-3-(2-klor-2-propenyl)-2-hydroxybenzoat.

274,1 g (1,21 mol) methyl-2-(2-klor-2-propenyloxy)-benzoat, anbragt i en to liters rundkolbe, avgasses omhyggelig med argon. Det foretas så oppvarmning så raskt som mulig til 260°C. Ved denne temperatur finner det plutselig sted en eksoterm reaksjon. Temperaturen stiger av seg selv til 293°C, og det finner sted kokning (med

tilbakekjøling) og sortfarving av reaksjonsblanding. Etter avkjøling til omgivelsenes temperatur destilleres produktet under redusert trykk. Det erholdes 241,1 g ethyl-3-(2-klor-2-propenyl)-2-hydroxybenzoat.

Utbytte = 88%. Kokepunkt = 109-110°C/1,3 mbar.

NMR (CDCl₃): delta 3,71(2H,s), 3,95(3H,s),
5,17(1H,m), 5,28(1H,m), 6,90(1H,t),
7,48(1H,dd), 7,85(1H,dd),
11,22(1H,s).

1.c. Methyl-3-(2-klor-2-propenyl)-2-methoxybenzoat.

Uten å overskride 10°C settes 8,81 g (306 mmol) natriumhydrid i porsjoner til en oppløsning av 57,7 g (255 mmol) methyl-3-(2-klor-2-propenyl)-2-hydroxybenzoat i 500 ml vannfritt dimethylformamid. Blandingen oppvarmes ved 40°C i 15 minutter. En oppløsning av 43,45 g (306 mmol) methyljodid i 50 ml toluen tilsettes deretter, og blandingens temperatur holdes ved 40°C i tre timer. Reaksjonsblandingens helles forsiktig over i 5 l vann og ekstraheres flere ganger med ethylacetat. Den organiske fase inndampes til et volum på 500 ml og vaskes deretter suksessivt med vann og med en mett vandig oppløsning av natriumklorid. Oppløsningen tørres over natriumsulfat, og oppløsningsmidlet avdrives under redusert trykk. Residuet renses ved kromatografi på silikagel (elueringsmiddel: diklor-methan-hexan i volumforholdet 50:50). Det erholdes 49,2 g methyl-3-(2-klor-2-propenyl)-2-methoxybenzoat.

Utbytte = 60%. Kokepunkt = 107-110°C/0,5 mbar (olje).

NMR (CDCl₃): delta 3,73(2H,s), 3,82(3H,s),
3,92(3H,s), 5,14(1H,m), 5,32(1H,m),
7,15(1H,t), 7,47(1H,dd),
7,81(1H,dd).

1.d. Methyl-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-2-methoxy-

benzoat.

En oppløsning av 45,5 g (189 mmol) methyl-3-(2-klor-2-propenyl)-2-methoxybenzoat og 81,5 g (378 mmol) m-klorperbenzoesyre i 300 ml tørr kloroform oppvarmes ved tilbakeløpstemperaturen i 150 minutter. Den kjøles til 0°C, og den derved dannede utfelning frafiltreres. Filtratet vaskes suksessivt med en mett vandig oppløsning av natriumthiosulfat og med en mett vandig oppløsning av natriumbicarbonat. Oppløsningen tørres over natriumsulfat, og oppløsningsmidlet avdrives under redusert trykk uten å overskride 30°C.

Det erholdte residuum oppslemmes i 300 ml vannfri methanol, og suspensjonen blandes med 111,3 g (1,32 mol) finmalt natriumbicarbonat. Blandingen oppvarmes til tilbakeløpstemperaturen. 137,6 g (1,32 mol) formamidinacetat settes i porsjoner, med én porsjon i timen, til blandingen. Etter 5,5 timers koking ved tilbakeløpstemperaturen fjernes methanol under redusert trykk. Residuet taes opp i 500 ml vann, og det ekstraheres med ethylacetat. Den organiske fase tørres over natriumsulfat og inndampes under redusert trykk. Residuet renses ved kromatografering på silikagel (elueringsmiddel: diklormethan-ethanol-ammoniakk i volumforholdet 92,3:7:0,7). Der erholdes 13,8 g methyl-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-2-methoxybenzoat.

Utbytte = 30%.

NMR (DMSO): delta 3,73(3H,s), 3,83(3H,s),
3,89(2H,s), 6,78(1H,s), 7,11(1H,t),
7,24-7,73(3H,m).

Det erholdte produkt anvendes som sådant, uten ytterligere rensning, for fremstilling av den tilsvarende syre (eksempel II.B.1.).

De følgende forbindelser ble fremstilt i henhold til

metoden beskrevet under metoden B.1. ovenfor.

2. Methyl-2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoat.

Denne forbindelse fremstilles fra methyl-3-(2-klor-2-propenyl)-2-hydroxybenzoat i et utbytte på 35,4%,

idet man imidlertid selvfølgelig utelater den methylering med methyljodid som er beskrevet under punkt B.1.c.

Smeltepunkt = 153-154°C.

Forbindelsen er identisk med den fremstilt i eksempel I.A.4.

3. Methyl-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-2-n-propoxybenzoat.

Utbytte = 20% (olje).

Råproduktet anvendes som sådant for fremstilling av den tilsvarende syre (eksempel II.B.2.).

C. Ved Friedel-Crafts reaksjon (metode (d)).

1. Methyl-5-tert-butyl-2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoat-hydroklorid.

50 g 1H-imidazol-4-methanol-hydroklorid omsettes med 60 g methyl-5-tert-butyl-2-hydroxybenzoat i 150 ml konsentrert svovelsyre ved 20°C i 21 timer. Reaksjonsblandingen spaltes så forsiktig på is. Det faste produkt frafiltreres, renses ved kromatografering og overføres deretter til dets hydroklorid. Det erholdes 1,1 g methyl-5-tert-butyl-2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoat-hydroklorid.

Utbytte = 2,8%. Smeltepunkt = 185-186°C.

NMR (DMSO): delta 1,3(9H,s), 3,45(3H,s), 4,1(2H,s), 7,3(1H,s), 7,75(2H,m), 9,0(1H,s), 10,5-13,0(3H).

2. Methyl-2,6-dihydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoat.

95,84 g (0,57 mol) methyl-2,6-dihydroxybenzoat, 190 ml maursyre og 51,14 g (0,38 mol) 1H-imidazol-4-methanol-hydroklorid blandes sammen. Blandingen oppvarmes ved tilbakeløpstemperaturen, og den azeotrope blanding av maursyre og vann destilleres i 15 minutter.

Deretter opprettholdes tilbakeløpstemperaturen i 17 timer. Reaksjonsblandingen helles over i vann. Overskudd av methyl-2,6-dihydroxybenzoat ekstraheres med toluen, hvorefter den vandige fase nøytraliseres til pH 7-8 ved tilsetning av en mettett vandig oppløsning av natriumhydroxyd. Den ekstraheres så med diklormethan. De organiske faser tørres over natriumsulfat, og oppløsningsmidlet avdampes under redusert trykk. Residuet renses ved kromatografering på silikagel (elueringsmiddel: diklormethan-methanol-ammoniakk i volumforholdet 94:6:0,6). Det erholdes 14,8 g methyl-2,6-dihydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoat. Produktet er forurenset med spor- mengder av oppløsningsmidler. Utbytte = 13%.

NMR (DMSO): delta 3,72(2H,s), 3,81(3H,s), 6,33(1H,d), 6,86(1H,s), 7,06(1H,d), 7,73(1H,s), 9,5-10,2(3H).

På grunn av dets ustabilitet benyttet det således erholdte produkt som sådant, uten ytterligere rensning, for fremstilling av det tilsvarende benzamid (eksempel 1.9.).

De følgende forbindelser fremstilles i henhold til metoden beskrevet under punkt C.2. ovenfor.

3. Methyl-2,6-dihydroxy-3-[(1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl)-benzoat.

Denne forbindelse fremstilles fra α -methyl-1H-imidazol-4-methanol-hydroklorid. Tilbakeløpstemperaturen opprettholdes i 19 timer. Residuet som til slutt fåes, renses ved kromatografering på silikagel (elueringsmiddel: diklormethan-methanol-ammoniakk i volumforholdet 95:5:0,5). Utbytte = 43%.

NMR (CDCl₃): delta 1,52(3H,d), 4,0(3H,s), 4,48(1H,q), 6,40(1H,d), 6,79(1H,s), 7,14(1H,d), 7,47(1H,s), 10,0(3H).

Produktet som fåes, anvendes som sådant, uten ytterligere rensning, for fremstilling av det tilsvarende benzamid (eksempel 1.10.).

4. Ethyl-6-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-2-methylbenzoat og ethyl-2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-6-methylbenzoat.

De to forbindelser fremstilles samtidig fra en blanding av 80,8 g (0,448 mol) ethyl-2-hydroxy-6-methylbenzoat, 225 ml maursyre og 51,5 g (0,382 mol) 1H-imidazol-4-methanol-hydroklorid, som oppvarmes ved tilbakeløps-temperaturen i 53 timer. De erholdte produkter separeres og renses ved kromatografering på silikagel (elueringsmiddel: diklormethan-methanol-ammoniakk i volumforholdet 94:6:0,5). Det erholdes 7,2 g ethyl-6-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-2-methylbenzoat. Utbytte = 7,2%. Smeltepunkt = 42-45°C.

NMR (CDCl₃): delta 1,36(3H,t), 2,34(3H,s), 3,83(2H,s), 4,37(2H,q), 6,52(1H,s), 6,70(1H,d), 7,08(1H,d), 7,45(1H,s), 10,0(2H).

Samtidig fåes 2,8 g ethyl-2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-6-methylbenzoat. Utbytte = 2,8%. Smeltepunkt = 101-103°C.

NMR (CDCl₃): delta 1,40(3H,t), 2,47(3H,s), 3,88(2H,s), 4,39(2H,q), 6,62(1H,d), 6,76(1H,s), 7,12(1H,d), 7,43(1H,s), 10,0(2H).

5. Methyl-2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-methylbenzoat-hydrobromid.

5.a. Methyl-5-brom-2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-methylbenzoat tilsettes i porsjoner, ved omgivelsenes temperatur, til en oppløsning av 87 g (0,355 mol) methyl-5-brom-2-hydroxy-4-methylbenzoat (T.M. Cresp et al., J.Chem.Soc. Perkin I, (1973), 340) i 900 ml konsentrert svovelsyre. Blandingen omrøres i 234 timer. Reaksjonsblandingen helles deretter forsiktig over på is, og den vandige fase nøytraliseres til pH 8 ved tilsetning av en mettett vandig oppløsning av natriumhydroxyd. Det foretas så ekstraksjon med ethylacetat. Det organiske skikt inndampes under redusert trykk, og residuet renses ved kromatografering på 1,4 kg silika

(elueringsmiddel: diklormethan og methanol i volumforholdet 9:1). Det erholdte produkt kromatograferes ytterligere én gang på 400 g silika (elueringsmiddel: diklormethan-methanol-ammoniakk i volumforholdet 95:5:0,5). Det erholdes 2,4 g methyl-5-brom-2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-methylbenzoat, som er tilstrekkelig rent til å kunne benyttes som sådant i det følgende trinn.

NMR (DMSO): delta 2,43(3H,s), 3,90(3H,s),
3,96(2H,s), 6,62(1H,s), 7,51((1H,s),
7,87(1H,s).

5.b. Methyl-2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-methylbenzoat-hydrobromid.

2,38 g (7,2 mmol) methyl-5-brom-2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-methylbenzoat oppløst i 70 ml methanol underkastes hydrogenolyse ved romtemperatur i nærvær av 0,7 g 10%-ig palladium på carbon under et hydrogentrykk på 4,2 bar. Katalysatoren frafiltreres, og oppløsningsmidlet avdampes under redusert trykk. Det erholdes 1,82 g methyl-2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-methylbenzoat-hydrobromid. Utbytte = 76%.

NMR (DMSO): delta 2,34(3H,s), 3,91(3H,s),
4,02(2H,s), 6,87(1H,s), 7,13(1H,s),
7,68(1H,d), 8,86(1H,s).

Det således erholdte produkt anvendes som sådant, uten ytterligere rensning, for fremstilling av det tilsvarende benzamid (eksempel 1.14.).

Eksempel II Fremstilling av de som utgangsmaterialer benyttede 1-(1H-imidazol-4-yl)-alkyl-benzoesyre med formel IV.

A. Ved oksidasjon av de tilsvarende 1-(1H-imidazol-4-yl)-alkyl-benzenmethanoler.

1. 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoesyre (hydroklorid).

1 g 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzen-
methanol (fremstilt etter metoden beskrevet i eksempel
6.1 i det ovennevnte US patentskrift nr. 4.814.343)
oppvarmes ved 180°C i 2,5 timer under grundig omrøring,
i nærvær av 7,5 g kaliumhydroxyd. Reaksjonsblandingen
avkjøles deretter og oppløses i 10 ml vann. Den
vandige oppløsning surgjøres til pH 3-4 ved tilsetning
av konsentrert saltsyre. Utfelningen som dannes,
fracfiltreres, og tørres, og ekstraheres deretter med
kokende isopropylalkohol. Isopropylalkoholen elimineres
deretter under redusert trykk, og det erholdte
krystallinske residuum omkrystalliseres i 5 ml av en
1N vandig saltsyreoppløsning. Det erholdes 0,74 g 2-
hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoesyre-
hydroklorid.

Utbytte = 58%. Smeltepunkt = 257°C (spaltes).

NMR (DMSO): delta 4,08(2H,s), 6,09(1H,t), 7,37(1H,d),
7,52(1H,dd), 7,79(1H,dd), 9,05(1H,d).

Analyse for $C_{11}H_{10}N_2O_3 \cdot HCl$ i %:

Beregnet: C 51,87 H 4,32 N 11,0

Funnet: 51,68 4,03 10,61

Denne forbindelse anvendes som utgangsmateriale i
eksempel I.A.4. Den følgende forbindelse ble fremstilt
på samme måte.

1. 2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-benzoesyre.

Denne forbindelse, som benyttes som utgangsmateriale
i eksempel I.A.2., fremstilles fra 2-hydroxy-3-[1-
(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-benzenmethanol i et utbytte
på 50%.

Den frie syre fåes ved nøytralisering av hydrokloridet
og omkrystallisering fra vann. Smeltepunkt = 278-280°C.

Analyse for $C_{12}H_{12}N_2O_3$ i %:

Beregnet: C 62,06 H 5,17 N 12,07

Funnet: 62,05 5,37 11,72

2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-benzen-
methanolen som benyttes som utgangsmateriale, frem-
stilles etter fremgangsmåten beskrevet i eksempel
6.5. i det ovennevnte US patentskrift nr. 4.814.343.

3. 2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-pentyl]-benzoesyre (hydroklorid).

3,86 g (14,8 mmol) 2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-pentyl]-benzenmethanol (fremstilt i henhold til metoden beskrevet i eksempel 6.6. i det ovennevnte US patentskrift nr. 4.814.343) oppvarmes ved 170°C i fem timer i nærvær av 22 g kaliumhydroxyd. Reaksjonsmediet avkjøles deretter og oppløses i 100 ml vann. Det uoppløselige materiale frafiltreres, og filtratet surgjøres til pH 10 ved tilsetning av konsentrert saltsyre. Saltene som skiller seg ut, frafiltreres, og filtratet surgjøres til slutt til pH 1. Derved utskilles 2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-pentyl]-benzoesyre-hydrokloridet. Det omkrystalliseres fra 100 ml isopropylalkohol. Det erholdes 1,44 g produkt. Smeltepunkt = 239-251°C.

NMR (DMSO): delta 0,83(3H,t), 1,17-1,32(4H,m), 1,94-2,07(2H,m), 4,43(1H,t), 6,79(1H,t), 7,33(1H,d), 7,47(1H,s), 7,69(1H,d), 8,84(1H,s).

Denne forbindelse benyttes som utgangsmateriale i eksempel I.A.3.

B. Ved hydrolyse av de tilsvarende estere fremstilt via Claisen-omdannelse.

1. 3-[1(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-2-methoxybenzoesyre.

4,3 g (17,5 mmol) methyl 3-[1(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-2-methoxybenzoat (fremstilt i eksempel I.B.1.) oppløst i 20 ml methanol og 21 ml av en 1N vandig oppløsning av natriumhydroxyd kokes med tilbakeløpskjøling i tre timer. Methanolen avdampes under redusert trykk, og den vandige oppløsning surgjøres til pH 5 ved tilsetning av 21 ml av en 1N vandig saltsyreoppløsning. Utfelningen som dannes, frafiltreres, filtratet inndampes til det halve volum, og den nye utfelning som kommer til synes, frafiltreres også. De to produktporasjoner vaskes med hexan og tørres under redusert trykk. Det erholdes 3,16 g praktisk talt ren 3-[1(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-2-methoxybenzoesyre. Utbytte = 78%.

NMR (DMSO + CF₃COOH): delta 3,78(3H,s), 4,07(2H,s),
6,96-7,82(4H,m), 8,91(1H,s).

Det erholdte produkt benyttes som sådant for fremstilling av det tilsvarende benzamid (eksempel 2.1).

Den følgende forbindelse ble fremstilt på samme måte.

2. 3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-2-n-propoxybenzoesyre.

Denne forbindelse fremstilles fra methyl-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-2-n-propoxybenzoat (fremstilt i eksempel I.B.3.). Det erholdte produkt benyttes som sådant for fremstilling av det tilsvarende benzamid (eksempel 2.2).

C. Ved hydrolyse av esterne erholdt ved Friedel-Crafts-reaksjon.

2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoesyre og 2-hydroxy-5-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoesyre (hydroklorid).

181 g (1,35 mol) 1H-imidazol-4-methanol-hydroklorid settes porsjonsvis til en blanding av 156 ml (1,2 mol) methyl-2-hydroxybenzoat og 675 g polyfosforsyre oppvarmet til 80°C. Reaksjonsblandingen holdes godt omrørt ved denne temperatur i 288 timer. Blandingen spaltes så over is og ekstraheres to ganger med toluen. Den vandige fase alkaliseres til pH 9,5 ved tilsetning av 790 ml av en mettet vandig natriumhydroxydoppløsning. Mineralsaltene som utfelles, frafiltreres og vaskes med methanol. Den methanoliske vaskeoppløsning settes til den vandige fase, og den resulterende blanding konsentreres under partiell eliminering av methanolen. Oppløsningen blir så alkalisert til pH 10,3 ved tilsetning av en 10N vandig oppløsning av natriumhydroxyd og oppvarmes ved 100°C i 1,5 timer for å forsåpe estrene. Den vandige oppløsning nøytraliseres til pH 7,5 ved tilsetning av 10N saltsyre og filtreres gjennom "Norit" (aktivert carbon), hvoretter filtratet inndampes under redusert trykk. Residuet tæs opp tre ganger etter hverandre i en blanding av toluen og ethanol og tørres ved azeotrop destillasjon. Det oppløses så partielt i varm methanol, og de uoppløselige mineralsalter frafiltreres. Filtratet inndampes under

reduisert trykk, residuet oppløses på ny i et minimum av vann, og det foretas så rensning gjennom en søyle av "Amberlite IR93" (søylens høyde = 60 cm; diameter 8 cm; ekvivalens 2,64 mol). Overskudd av 1H-imidazol-4-methanol elueres med vann, sammen med dens polymerer (eluatets pH varierer fra 11,2 til 7,3). Elueringen fortsettes deretter med en 4% vandig oppløsning av saltsyre.

Det sure eluat (9 l) innstilles på pH 7,7 ved tilsetning av en mettet vandig natriumhydroxydoppløsning og inndampes deretter under redusert trykk. Residuet som derved fåes, tørres enda en gang ved azeotrop destillasjon med en blanding av toluen og ethanol og taes deretter opp i 1,6 l acetonitril. Det foretas så filtrering. Residuet på filteret (129 g) kromatograferes på silika (800 g, 15 µm) etter først å være blitt avsatt på 300 g silika (0,2-0,5 mm) (elueringsmiddel: ethylacetat-ethanol i volumforholdet 75:25). Det erholdes derved 5,99 g 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoesyre. Smeltepunkt 245-252°C (vann).

Analyse for $C_{11}H_{10}N_2O_3$ i %

Beregnet: C 60,56 H 4,59 N 12,04

Funnet: 60,32 4,69 12,41

Samtidig fåes 31 g 2-hydroxy-5-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoesyre. Dens hydroklorid, som anvendes som utgangsmateriale i eksempel I.A.1., smelter ved 254-258°C (methanol-diethylether).

Analyse for $C_{11}H_{10}N_2O_3 \cdot HCl$ i %

Beregnet: C 51,87 H 4,32 N 11,0 Cl⁻ 13,40

Funnet: 51,65 4,24 10,45 13,73

Eksempel 3 Fremstilling av de som utgangsmaterialer benyttede 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-alkyl]-benzonitriler med formel V.

1. 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzonitril.

1.a. Ethyl-4-benzyloxy-2-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-3-oxo-butanoat.

182 g (0,77 mol) ethyl-4-benzyloxy-3-oxo-butanoat tilsettes alt på én gang, ved en temperatur på 10°C,

til en oppløsning av 16,9 g (0,735 mol) natrium i 590 ml absolutt ethanol. Blandingen omrøres i 45 minutter ved romtemperatur og kjøles deretter til +45°C. En oppløsning av 53,6 g (0,35 mol) 4-klor-methyl-1H-imidazol-hydroklorid i 300 ml absolutt ethanol tilsettes, alt på én gang. Blandingen tillates å vende tilbake til romtemperaturen og omrøres i én time. Deretter inndampes suspensjonen til tørrhet. Residuet taes opp i 35 ml av en oppløsning av konsentrert saltsyre i 900 ml vann og ekstraheres så flere ganger med diethylether. Den vandige fase nøytraliseres med en oppløsning av 18 g natriumhydroxyd i 200 ml vann og ekstraheres så flere ganger med ethylacetat. De organiske faser vaskes suksessivt med vann og med en mettend vandig natriumkloridoppløsning. Det foretas tørring over natriumsulfat og inndampning under redusert trykk. Det fåes 107 g praktisk talt rent ethyl-4-benzyloxy-2-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-3-oxo-butanoat. Utbytte = 97%. NMR (DMSO): delta 1,11(3H,t), 2,98(2H,m), 4,05(2H,q), 4,08(1H,m), 4,25(2H,dd), 4,47(2H,s), 6,75(1H,s), 7,25-7,39(5H,m), 7,47(1H,d).

1.b. Ethyl-4-benzyloxy-3-hydroxy-2-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-butanoat.

En iskald oppløsning av 6,03 g (0,16 mol) natriumborhydrid i 25 ml vann tilsettes i én porsjon til en oppløsning av 101,2 g (0,32 mol) ethyl-4-benzyloxy-2-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-3-oxo-butanoat i 600 ml ethanol som på forhånd er kjølt til +20°C. Blandingen tillates å vende tilbake til romtemperaturen og omrøres i én time. Deretter tilsettes 25 ml aceton. Oppløsningen inndampes til tørrhet, og residuet taes opp i 500 ml vann. Det ekstraheres flere ganger med ethylacetat. De organiske faser vaskes med vann og med mettend vandig natriumkloridoppløsning. De tørres så over natriumsulfat, og oppløsningsmidlet avdampes under redusert trykk. Residuet renses ved kromatografering på silikagel (eluerings-

middel: diklormethan-methanol-ammoniakk i volumforholdet 93,5:6:0,5).

Det fåes 95,8 g ethyl-4-benzyloxy-3-hydroxy-2-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-butanoat (blanding av diastereoisomerer). Utbytte = 94%.

NMR (CDCl₃): delta 1,15 og 1,16(3H,2t), 2,90-3,05(3H,m), 3,51-3,58(2H,m), 3,96-4,11(3H,2q + 1m), 4,51 og 4,53(2H,2s), 6,73 og 6,75(1H,2s), 7,25-7,36(5H,m).

1.c. 4-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-dihydro-2-(3H)-furanon-hydroklorid.

93,9 g (0,295 mol) ethyl-4-benzyloxy-3-hydroxy-2-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-butanoat oppløst i 500 ml absolutt ethanol og 65 ml av en 6,8N ethanolisk saltsyreoppløsning underkastes hydrogenolyse i nærvær av 5 g 10%-ig palladium på carbon under et hydrogentrykk på 3,5 bar. Katalysatoren frafiltreres deretter, og oppløsningsmidlet elimineres ved 65°C under redusert trykk. Det fåes 67,1 g 4-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-dihydro-2(3H)-furanon-hydroklorid (blanding av diastereoisomerer). Utbyttet er praktisk talt kvantitativt. Det erholdte produkt anvendes som sådant i det følgende trinn.

1.d. 3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-2(5H)-furanon.

67,1 g (0,295 mol) 4-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-dihydro-2(3H)-furanon-hydroklorid oppvarmes ved 160°C i 75 minutter under et trykk på 0,0013 mbar, hvorefter det avkjøles og taes opp i 125 ml absolutt ethanol. Det foretas nøytralisering ved tilsetning av 70 ml av en 5N ethanolisk ammoniakkoppløsning. Suspensjonen filtreres, og oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk. Residuet renses ved kromatografering på silikagel (elueringsmiddel: diklormethan-methanol-ammoniakk i volumforholdet 91,5:8:0,5).

Etter omkrystallisering fra acetonitril fåes 27,5 g 3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-2(5H)-furanon. Utbytte = 53% (beregnet for trinn 1.c. og trinn 1.d. sammen). Smeltepunkt 123°C.

NMR (CDCl₃): delta 3,63(2H,q), 4,79(2H,q), 6,90(1H,d),
7,25(1H,kvintett), 7,52(1H,d).

1.e. 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzonitril.

63 ml (0,45 mol) vannfritt triethylamin og 57 ml
(0,45 mol) trimethylklorosilan settes suksessivt til
en suspensjon av 24,6 g (0,15 mol) 3-[(1H-imidazol-
4-yl)-methyl]-2(5H)-furanon i 225 ml vannfritt
acrylnitril. Blandingen kokes med tilbakeløpskjøling
(72-74°C) i fire timer. Den inndampes deretter under
reduisert trykk. Residuet behandles med 75 ml kon-
sentrert hydrobromsyre, som tilsettes i én porsjon,
og blandingen holdes ved 80°C i to minutter. Opp-
løsningen helles deretter over på is, fortynnes ved
tilsetning av 300 ml ethylacetat og 300 ml vann og
nøytraliseres deretter med fast natriumbicarbonat.
Det foretas filtrering over "Celite" (diatomejord),
og filtratet ekstraheres flere ganger med ethylacetat.
De organiske faser vaskes med vann og med mettet
vandig natriumkloridoppløsning, hvorefter de tørres
over natriumsulfat og inndampes under redusert
trykk. Residuet som fåes, tritureres i diethylether.
Det fåes 22,8 g 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-
methyl]-benzonitril. Utbytte 76%.

NMR (DMSO): delta 3,90(2H,s), 6,88(1H,t), 7,06(1H,s),
7,41(1H,dd), 7,47(1H,dd), 7,99(1H,d).

Dets hydroklorid smelter ved 245°C.

2. 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-benzonitril.

2.a. Ethyl-4-benzyloxy-2-[(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-3-
oxo-butanoat.

Denne forbindelse fremstilles som beskrevet under
punkt 1.a. ovenfor, fra ethyl-4-benzyloxy-3-oxo-
butanoat og 4-(1-klorethyl)-1H-imidazol. Utbytte =
68% (blanding av diastereoisomerer).

NMR (DMSO): delta 1,10 og 1,22(3H,2t), 1,33 og
1,36(3H,2d), 3,60-3,72(1H,m), 3,93-
4,20(3H,m), 4,47 og 4,55(1H,2s), 6,70 og
6,74(1H,2s), 7,26-7,35(5H,m), 7,41 og
7,45(1H,s+d).

2.b. Ethyl-4-benzyloxy-3-hydroxy-2-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-butanoat.

Denne forbindelse fremstilles som beskrevet under punkt 1.b. ovenfor, ved reduksjon av ethyl-4-benzyloxy-2-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-3-oxo-butanoat. Utbytte = 91% (blanding av diastereoisomerer).

Massespekteret: 332 (M⁺), 314, 287, 211, 171, 135, 95, 91.

2.c. 4-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-dihydro-2(3H)-furanon-hydroklorid.

Forbindelsen fremstilles som beskrevet under punkt 1.c. ovenfor, ved hydrogenolyse av ethyl-4-benzyloxy-3-hydroxy-2-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-butanoat. Utbyttet er praktisk talt kvantitativt. Det fåes en blanding av diastereoisomerer som anvendes som sådan i det følgende trinn.

2.d. 3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-2(5H)-furanon.

75,1 g (0,32 mol) 4-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-dihydro-2(3H)-furanon-hydroklorid i 30 ml ethylenglycol oppvarmes ved 170°C i én time under et trykk på 13,3 mbar. Oppløsningsmidlet fjernes deretter under et trykk på 0,0013 mbar. Residuet taes opp i 300 ml absolutt ethanol og nøytraliseres ved tilsetning av 63,2 ml av en 5N ethanolisk ammoniakkoppløsning. Suspensjonen filtreres, og oppløsningsmidlet avdampes under redusert trykk. Residuet renses ved kromatografering på silikagel (elueringsmiddel: diklormethan-methanol-ammoniak i volumforholdet 91,5:8:0,5). Etter omkrystallisering fra acetonitril fåes 41,9 g 3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-2(5)-furanon. Utbytte = 74% (beregnet på trinn 2.c. og 2.d. sammen). Smeltepunkt = 127-129°C.

NMR (DMSO): delta 1,40(3H,d), 3,72(1H,q), 4,84(2H,t), 6,80(1H,t), 7,35(1H,q), 7,51(1H,s).

2.e. 2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-benzonitril.

56 ml (0,4 mol) vannfritt triethylamin og 50,7 ml (0,4 mol) trimethylklorosilan tilsettes suksessivt

til en suspensjon av 17,8 g (0,1 mol) 3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-2(5H)-furanon i 150 ml vannfritt acrylnitril. Blandingen kokes med tilbakeløpskjøling i 3,5 timer. Reaksjonsblandingen inndampes deretter under redusert trykk. Residuet behandles straks med 50 ml konsentrert saltsyre og holdes ved 80°C i to minutter. Oppløsningen helles deretter over på is, nøytraliseres med en mettet vandig natriumbicarbonat-oppløsning og ekstraheres flere ganger med ethylacetat. De organiske faser vaskes med vann og med en mettet vandig oppløsning av natriumklorid, hvorefter de tørres over natriumsulfat og inndampes under redusert trykk. Residuet renses ved kromatografering på silikagel (elueringsmiddel: diklormethan-methanol-ammoniakk i volumforholdet 93,5:6:0,5). Det erholdes 17,6 g praktisk talt rent 2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-benzonitril. Utbytte = 83%. Smeltepunkt = 172°C.

NMR (DMSO): delta 1,52(3H,d), 4,21(1H,q), 6,86(1H,t), 7,02(1H,s), 7,41(1H,dd), 7,44(1H,dd), 7,85(1H,s).

Eksempel 1 Fremstilling av 1-(1H-imidazol-4-yl)-alkylbenzamidene med formel I ved omsetning av esterne med formel II med en nitrogenforbindelse med formel III.

1. 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzamid-hydroklorid.

En strøm av ammoniakk-gass, tørret over kaliumhydroxyd, føres inn i en oppløsning av 18,1 g (78 mmol) methyl-2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoat (fremstilt i eksempel 1.B.2. og i eksempel I.A.4.) i 400 ml vannfri methanol, idet denne behandling varer én natt. Blandingen kokes så med tilbakeløpskjøling i to timer. Reaksjonsblandingen inndampes deretter under redusert trykk, og residuet renses ved kromatografering på silikagel (elueringsmiddel: diklormethan-methanol-ammoniakk i volumforholdet 89,5:10:0,5). Det fåes 16,6 g 2-hydroxy-3-[(1H-

imidazol-4-yl)-methyl)-benzamid. Utbytte = 98%. Smeltepunkt 197,6°C.

Analyse for $C_{11}H_{11}N_3O_2$ i %:

Beregnet: C 60,83 H 5,07 N 19,35

Funnet: 60,91 5,06 19,32

Behandlet i ethanol med 1,2 ekvivalenter saltsyre gir amidet et hydroklorid i et utbytte på 73%.

Smeltepunkt = 287,8°C.

Analyse for $C_{11}H_{11}N_3O_2 \cdot HCl$ i %:

Beregnet: C 52,07 H 4,73 N 16,57 Cl^- 14,00

Funnet: 52,04 4,76 16,54 13,94

2. 2-hydroxy-5-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl)-benzamid.

Denne forbindelse fremstilles som beskrevet under punkt 1. ovenfor, idet det startes med ethyl-2-hydroxy-5-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl)-benzoat-hydroklorid (fremstilt i eksempel I.A.1.). Reaksjonsblandingen omrøres i tre dager ved romtemperatur. Reaksjonsproduktet renses ved kromatografering på silikagel (elueringsmiddel: diklormethan-methanol i volumforholdet 85:15). Smeltepunkt = 180-185°C (isopropylalkohol).

Analyse for $C_{11}H_{11}N_3O_2$ i %:

Beregnet: C 60,83 H 5,07 N 19,35

Funnet: 60,71 5,25 19,01

3. 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl)-N-methylbenzamid-hydroklorid.

6,96 g (30 mmol) methyl-2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl)-benzoat (fremstilt i eksempel I.B.2.) og 60 ml methylamin oppløst i 350 ml ethanol oppvarmes ved 75°C i tre timer i en autoklav. Blandingen inndampes under redusert trykk. Residuet taes opp i vann og ekstraheres tre ganger med ethylacetat. Den organiske fase tørres over natriumsulfat, og oppløsningsmidlet avdampes under redusert trykk. Residuet renses ved kromatografering på silikagel (elueringsmiddel: diklormethan-methanol-ammoniakk i volumforholdet 91,5:8,0:0,5). Etter at oppløsningsmidlet er blitt avdampet krystalliseres det erholdte produkt fra ethylacetat. Det erholdes 4,95 g 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl)-N-methylbenzamid. Utbytte =

71%.

Behandlet i en blanding av ethanol og ether med 1,2 ekvivalenter saltsyre gir amidet 4,7 g hydroklorid.

Utbytte = 59%. Smeltepunkt 233,9°C.

Analyse for $C_{12}H_{13}N_3O_2 \cdot HCl$ i %:

Beregnet: C 53,83 H 5,23 N 15,70

Funnet: 53,74 5,17 15,55

4. 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzohydrazid.

En blanding av 10 g (43,1 mmol) methyl-2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoat (fremstilt i eksempel 1.B.2.) og 4,31 g (86,2 mmol) hydrazinhydrat, oppløst i 100 ml methanol, kokes med tilbakeløpskjøling i 13 timer.

2,15 g (43,1 mmol) hydrazinhydrat tilsettes på ny, og blandingen kokes med tilbakeløpskjøling i ytterligere 24

timer. Blandingens inndampes deretter under redusert trykk. Residuet tas opp i 100 ml vann (pH = 8). Oppløsningen mettes med natriumklorid og ekstraheres med ethylacetat. Den organiske fase tørres over natriumsulfat,

og oppløsningsmidlet inndampes under redusert trykk.

Residuet krystalliseres fra ethanol. Det erholdes 6,1 g 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzohydrazid, som lar seg omkrystallisere fra methanol. Utbytte = 61%. Smeltepunkt 189,7°C.

Analyse for $C_{11}H_{12}N_4O_2$ i %:

Beregnet: C 56,88 H 5,21 N 24,13

Funnet: 56,91 5,24 24,00

5. 2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-benzamid-hydroklorid.

En oppløsning av 2 g ethyl-2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-benzoat (fremstilt i eksempel I.A.2) i 50 ml methanol, gjennom hvilken det føres en strøm av gassformig ammoniakk, omrøres i 90 timer ved romtemperatur og i nærvær av en katalytisk mengde på 20 mg natriummethoxyd.

Methanolen avdampes deretter, og residuet renses ved kromatografering på silikagel (elueringsmiddel: diklor-methan-methanol-ammoniakk i volumforholdet 8,5:1:0,5).

Det således erholdte produkt overføres til hydrokloridet i en oppløsning av saltsyre i ethanol i nærvær av diethyl-

ether. Det erholdes 1,2 g 2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-benzamid-hydroklorid. Utbytte = 68%. Smeltepunkt = 240-243°C.

Analyse for $C_{12}H_{13}N_3O_2 \cdot HCl$ i %:

Beregnet: C 53,83 H 4,86 N 15,70 Cl^- 13,27

Funnet: 54,0 4,88 15,73 13,17

Etter rensning ved kromatografering på silika spaltes amidet i sine to enantiomerer ved kromatografering på en chiralfase av α -glycoprotein (elueringsmiddel: isopropyl-alkohol-fosfatbuffer 0,02M, pH 7 i volumforholdet 1:99). Hver av enantiomerene av amidet overføres så til det tilsvarende hydroklorid i henhold til den ovenfor beskrevne metode. Derved fåes i nesten like mengder:

a) hydratisert (+)-2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-benzamid-hydroklorid. Smp.: 107,8°C (vann)

$[\alpha]_D^{25} = + 82,04^\circ$ (c = 1, methanol).

NMR (DMSO): delta 1,57(3H,d), 3,30(5H,m), 4,56(1H,q),
6,83(1H,t), 7,23(1H,dd), 7,40(1H,s),
7,82(1H,dd), 7,92(1H,m), 8,51(1H,m),
8,98(1H,d), 13,5-14,5(2H,m).

b) hydratisert (-)-2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-benzamid-hydroklorid. Smp.: 107,4°C (vann)

$[\alpha]_D^{25} = - 79,13^\circ$ (c = 1, methanol).

NMR-spekteret er identisk med spekteret for den andre isomer.

6. 2-hydroxy-5-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-N-methylbenzamid.

Denne forbindelse fremstilles i henhold til metoden beskrevet under punkt 3. ovenfor, idet man starter med ethyl-2-hydroxy-5-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoat-hydroklorid (fremstilt i eksempel I.A.1.) og methylamin. Basen frigjøres på forhånd fra hydrokloridet med et svakt overskudd (1,2 ekvivalenter) av natriummethoxyd. Produktet som fåes etter avdampning av oppløsningsmidlet, renses ved kromatografering på silikagel (elueringsmiddel: diklormethan-ethanol-ammoniakk i volumforholdet 97,5:12:0,5). Utbytte = 67% (etter omkrystallisering fra

ethanol). Smeltepunkt = 219,5°C.

Analyse for $C_{12}H_{13}N_3O_2$ i %:

Beregnet: C 62,32 H 5,67 N 18,7

Funnet: 62,23 5,65 18,06

5 NMR (DMSO): delta 2,80(3H,d), 3,27(1H,s), 3,76(2H,s),
6,67(1H,s), 6,80(1H,d), 7,23(1H,dd), 7,49(1H,s),
7,87(1H,d), 8,80(1H,s), 11,8(1H,s).

7. 1-[2-hydroxy-5-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoyl]-
pyrrolidin.

10 En oppløsning av 300 mg ethyl-2-hydroxy-5-(1H-imidazol-
4-yl)-methyl-benzoat-hydroklorid (fremstilt i eksempel
I.A.1. i 5 ml pyrrolidin kokes med tilbakeløpskjøling i
30 minutter. Overskudd av amin fjernes under redusert
trykk, og residuet renses ved kromatografering på silika
15 (elueringsmiddel: diklormethan-ethanol-ammoniakk i volum-
forholdet 88,5:11:0,5). Det fåes 120 mg 1-[2-hydroxy-5-
[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoyl]-pyrrolidin. Smelte-
punkt 96-98°C. Utbytte = 36%.

20 NMR (DMSO): delta 1,81(4H,s), 3,35(4H,s), 3,74(2H,s),
6,70(1H,s), 6,78(1H,d), 7,04(1H,d), 7,08(1H,dd),
7,50(1H,s), 9,85(1H,s), 11,8(1H,s).

8. 5-tert-butyl-2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-
benzamid.

25 Denne forbindelse fremstilles som angitt under punkt 2
ovenfor, idet det startes med methyl-5-tert-butyl-2-
hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoat-hydroklorid
(fremstilt i eksempel I.C.1.). Utbytte = 22,7%. Smeltepunkt
209-211°C (tetrahydrofuran).

Analyse for $C_{15}H_{19}N_3O_2$ i %

30 Beregnet: C 65,91 H 7,00 N 15,37

Funnet: 65,42 7,06 15,14

9. 2,6-dihydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzamid-
hydroklorid.

35 Denne forbindelse fremstilles som beskrevet under punkt 1
ovenfor, idet det startes med methyl-2,6-dihydroxy-3-
[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoat (fremstilt i eksempel
I.C.2.). En strøm av gassformig ammoniakk bobles i tre
timer gjennom oppløsningen, som holdes ved romtemperatur.

Deretter inndampes oppløsningen. Residuet omkrystalliseres fra dioxan. Utbytte = 81%. Ved å behandles i ethanol med 1,2 ekvivalenter saltsyre overføres amidet til hydrokloridet i et utbytte på 73%. Smeltepunkt 290,3°C (spaltes).

Analyse for $C_{11}H_{11}N_3O_3 \cdot HCl$ i %:

Beregnet:	C 48,99	H 4,49	N 15,58	Cl ⁻ 14,00
Funnet:	48,79	4,43	15,44	13,16

10. 2,6-dihydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-benzamid-hydroklorid.

Denne forbindelse fremstilles som beskrevet under punkt 9. ovenfor, idet det startes med methyl-2,6-dihydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-benzoat (fremstilt i eksempel I.C.3.). Residuet omkrystalliseres fra toluen. Utbytte = 85%.

Ved at amidet behandles i en blanding av ethanol og diethylether med 1,1 ekvivalenter saltsyre overføres det til hydrokloridet. Utbytte = 77% (etter omkrystallisering fra vann). Smeltepunkt 288,8°C (spaltes).

Analyse for $C_{12}H_{13}N_3O_3 \cdot HCl$ i %:

Beregnet:	C 50,80	H 4,97	N 14,81	Cl ⁻ 12,50
Funnet:	50,68	4,92	14,67	12,09

11. 6-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-2-methylbenzamid-hydroklorid.

En oppløsning av 6,1 g (23,4 mmol) ethyl-6-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-2-methylbenzoat (fremstilt i eksempel I.C.4.) i 400 ml flytende ammoniakk oppvarmes i 72 timer ved 60°C i en autoklav. Blandingen inndampes deretter under redusert trykk, og residuet renses ved kromatografering på silikagel (elueringsmiddel: ethyl-acetat-ethanol-ammoniakk i volumforholdet 80:20:0,5). Det erholdes 3,3 g 6-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-2-methylbenzamid. Utbytte = 61%.

Ved behandling av amidet i ethanol med 1,1 ekvivalenter saltsyre overføres det til hydrokloridet. Utbytte = 66% (etter omkrystallisering fra vann). Smeltepunkt 262,8°C.

Analyse for $C_{12}H_{13}N_3O_2 \cdot HCl$ i %:

Beregnet:	C 53,84	H 5,27	N 15,70	Cl ⁻ 12,50
-----------	---------	--------	---------	-----------------------

Funnet: 54,22 5,29 15,74 13,12

12. 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-6-methylbenzamid-hydroklorid.

Denne forbindelse fremstilles som beskrevet under punkt 11. ovenfor, idet det startes med 2 g (7,68 mmol) ethyl-2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-6-methylbenzoat (fremstilt i eksempel I.C.4.) og med 12 ml flytende ammoniakk. Blandingen oppvarmes ved 60°C i 24 timer og inndampes deretter under redusert trykk. Det urene amid behandles, utenå renses, med 1,1 ekvivalenter saltsyre i en blanding av ethanol og diethylether. Hydrokloridet omkrystalliseres fra tetrahydrofuran. Utbytte = 49%. Smeltepunkt 164,8°C (blanding av amorfe og krystallinske produkter).

Analyse for $C_{12}H_{13}N_3O_2 \cdot HCl$ i %:

Beregnet: C 53,84 H 5,27 N 15,70 Cl^- 12,50

Funnet: 52,55 5,30 15,65 13,92

13. N,2-dihydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-2-methylbenzamid-hydroklorid-monohydrat.

En oppløsning av 5 g (125 mmol) natriumhydroxyd i 15 ml vann dryppes til en blanding av 4,1 g (25 mmol) hydroxylaminsulfat og 25 g knust is. Etter at temperaturen er vendt tilbake til 0°C tilsettes 0,5 g natriumsulfitt og deretter 6,15 g (25 mmol) ethyl-2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoat. Etter at alt er gått i oppløsning nøytraliseres reaksjonsblandingen med 20,8 ml av en 6N vandig saltsyreoppløsning. Den hvite utfelning som skiller seg ut, frafiltreres, vaskes med vann og renses ved kromatografering på silikagel (elueringsmiddel: diklormethan-methanol-eddiksyre-vann i volumforholdet 76:20:2:2). Acetatet som fåes etter avdampning av oppløsningsmidlene, taes opp i 30 ml vann som er tilsatt 5 ml konsentrert saltsyre. N,2-dihydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzamid-hydrokloridet faller ut i form av monohydratet. Det erholdes 4,8 g rent produkt. Utbytte = 55%. Smeltepunkt = 240°C (spaltes).

Analyse for $C_{11}H_{11}N_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ i %:

Beregnet: C 45,92 H 4,90 N 14,61 Cl^- 12,32

Funnet: 46,33 4,63 14,69 12,57

Ethyl-2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzoatet som benyttes som utgangsmateriale, fremstilles i henhold til metoden beskrevet i eksempel 7 i det ovennevnte US patentskrift nr. 4.814.343.

14. 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-methylbenzamid. Denne forbindelse fremstilles som angitt under punkt 2. ovenfor, idet det startes med methyl-2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-4-methylbenzoat-hydrobromid (fremstilt i eksempel I.C.5.) Reaksjonsproduktet renses ved kromatografering på silikagel (elueringsmiddel: diklormethan-methanol-ammoniakk i volumforholdet 95:5:0,5). Utbytte = 44%. Smeltepunkt 172-178°C (diethyl-ether).

Analyse for $C_{12}H_{13}N_3O_2$ i %:

Beregnet: C 62,33 H 5,62 N 18,18

Funnet: 62,42 5,61 18,08

15. 2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-pentyl]-benzamid-hydroklorid.

Denne forbindelse fremstilles som angitt under punkt 5. ovenfor, idet det startes med ethyl-2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-pentyl]-benzoat (fremstilt i eksempel I.A.3.). Residuet som fås etter avdampning av oppløsningsmidlet, oppløses i en 2,5N ethanolisk saltsyreoppløsning. 2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-pentyl]-benzamid-hydrokloridet skilles ut etter tilsetning av diethylether. Utbytte = 50%.

NMR (DMSO): delta 0,83(3H,t), 1,08-1,34(4H,m), 3,3-3,5(2H,m), 4,44(1H,t), 6,82(1H,t), 7,37-7,40(2H,s+d), 7,82(1H,d), 8,97(1H,s).

De følgende forbindelser ble fremstilt på samme måte:

16. 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-N,N-dimethylbenzamid.

Smeltepunkt = 208°C.

Analyse for $C_{13}H_{16}N_3O_2$ i %:

Beregnet: C 63,67 H 6,12 N 17,14

Funnet: 63,58 6,06 17,09

17. 2-hydroxy-N-(2-hydroxyethyl)-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzamid-hydroklorid.

Smeltepunkt = 200,6°C.

Analyse for $C_{13}H_{15}N_3O_3 \cdot HCl$ i %:

Beregnet: C 52,44 H 5,38 N 14,12

Funnet: 52,49 5,36 13,98

Eksempel 2 Fremstilling av 1-(1H-imidazol-4-yl)-alkylbenzamidene med formel I ved omsetning av syrene med formel IV med en nitrogenforbindelse med formel III.

1. 3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-2-methoxybenzamid-hydroklorid.

En suspensjon av 3,1 g (13,4 mmol) 3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-2-methoxybenzoesyre (fremstilt i eksempel II.B.1.) og 4,06 g (40,2 mmol) triethylamin i 30 ml tørt diklormethan kjøles til 0°C. 4,36 g (40,2 mmol) ethylklorformiat oppløst i 10 ml tørt diklormethan tilsettes så. Etter denne tilsetning omrøres blandingen i ytterligere 30 minutter ved 0°C og deretter i ytterligere 30 minutter ved romtemperatur. En strøm av gassformig ammoniakk, tørret over kaliumhydroxyd, ledes så én natt gjennom reaksjonsblandingen. Blandingens kokes deretter med tilbakeløpskjøling i 30 minutter, hvorefter oppløsningsmidlet avdampes under redusert trykk og residuet renses ved kromatografering på silikagel (elueringsmiddel: diklormethan-methanol-ammoniakk i volumforholdet 98:10:1). Det erholdes 2,9 g 3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-2-methoxybenzamid, som krystalliserer fra acetonitril. Utbytte = 95%.

Ved behandling av amidet med 1,2 ekvivalenter saltsyre i ethanol overføres det til hydrokloridet. Smeltepunkt 160,5°C (isopropylalkohol).

Analyse for $C_{12}H_{13}N_3O_2 \cdot HCl$ i %:

Beregnet: C 53,84 H 5,27 N 15,73

Funnet: 53,94 5,30 15,81

Den følgende forbindelse ble fremstilt på samme måte:

2. 3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-2-n-propoxybenzamid.

Denne forbindelse fremstilles fra 3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-2-n-propoxybenzoesyre (fremstilt i eksempel II.B.2.) og fåes i et utbytte på 52%. Smeltepunkt 161°C.

Analyse for C₁₄H₁₇N₃O₂ i %:

Beregnet: C 64,86 H 6,56 N 16,22

Funnet: 64,93 6,60 16,14

Eksempel 3 Fremstilling av 1-(1H-imidazol-4-yl)-alkylbenzamidene med formel I ved hydrolyse av 2-hydroxy-3-[(1-(1H-imidazol-4-yl)-alkyl)-benzonnitrilene med formel V.

1. 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzamid.

13,1 g (66 mmol) 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzonnitril (fremstilt i eksempel III.1) omrøres i 50 ml av en 80 vol% vandig oppløsning av svovelsyre, inntil alt er gått i oppløsning. Blandingen oppvarmes deretter ved 65°C i tre timer. Reaksjonsblandingen helles over på is og nøytraliseres med natriumbicarbonat. Den filtreres deretter, og filtratet ekstraheres flere ganger med ethylacetat. De organiske faser vaskes med en mett vandig natriumkloridoppløsning, tørres over natriumsulfat og inndampes under redusert trykk. Residuet renses ved kromatografering på silikagel (elueringsmiddel: diklor-methan-methanol-ammoniakk i volumforholdet 84:15:1). Det fåes 9,8 g 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzamid. Denne forbindelse er identisk med forbindelsen erholdt i eksempel 1.1. Utbytte = 68%.

2. 2-hydroxy-3-[(1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl)-benzamid.

En suspensjon av 1,07 g (5 mmol) 2-hydroxy-3-[(1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl)-benzonnitril (fremstilt i eksempel 3.2.) i 4 ml av en 80 vol% vandig oppløsning av svovelsyre omrøres ved 65°C i tre timer. Reaksjonsblandingen helles deretter over på is, nøytraliseres med natriumbicarbonat og ekstraheres flere ganger med ethylacetat. De organiske faser tørres over natriumsulfat, og oppløsningsmidlet avdampes under redusert trykk. Residuet taes opp i 50 ml av en 6N vandig saltsyreoppløsning og nøytraliseres med 1N vandig natriumhydroxydoppløsning. Utfelningen som

skilles ut, frafiltreres, vaskes med vann og med di-
ethylether og tørres under redusert trykk. Det erholdes
0,7 g praktisk talt rent 2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-
yl)-ethyl]-benzamid. Utbytte = 70%.

Hydrokloridet av den erholdte forbindelse er identisk
med det som ble fremstilt i eksempel 1.5.

3. 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzamid-hydro-
klorid.

2. g 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzonitril
(fremstilt i eksempel III.1.) og 4 ml vann settes til
40 ml methanol som på forhånd er blitt mettet ved $\pm 10^{\circ}\text{C}$
med en strøm av gassformig hydroklorid. Blandingen om-
røres ved romtemperatur i 24 timer. Oppløsningen kon-
sentreres deretter under redusert trykk, og residuet
oppvarmes ved 75°C i tre timer. Residuet omkrystal-
liseres deretter to ganger fra vann. Det erholdes 1,5 g
2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzamid-hydro-
klorid, som er identisk med forbindelsen fremstilt i
eksempel 1.1. Utbytte = 59%.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk
virksomme substituerte 1-(1H-imidazol-4-yl)-alkyl-benzamider,
deri innbefattet optisk aktive isomerer og racemiske blandin-
ger, med den generelle formel:



hvor

- R₁ og R₂ uavhengig av hverandre betegner hydrogen eller
alkyl,
R₃ betegner hydrogen, alkyl eller hydroxyalkyl, amino
eller hydroxyl,
R₄ betegner hydrogen eller alkyl, eller

R_3 og R_4 sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet betegner et pyrrolidinradikal, og

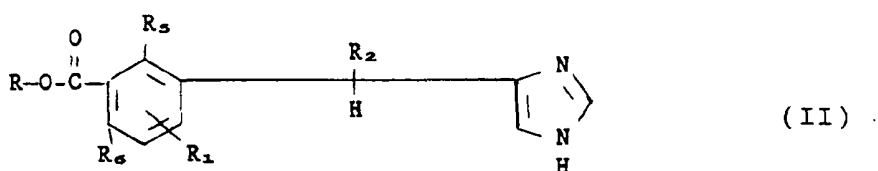
R_5 og R_6 uavhengig av hverandre betegner hydrogen, hydroxyl, alkyl eller alkoxy, idet minst ett av symbolene R_5

5 og R_6 er forskjellig fra hydrogen,

idet samtlige alkyl- og alkoxyradikaler har 1-4 carbonatomer, og ikke-toksiske, for farmasøytiske formål aksepterbare syreaddisjonsalter av disse forbindelser,

karakterisert ved at

10 a) et alkyl-1-(1H-imidazol-4-yl)-alkylbenzoat med den generelle formel:



hvor R_1 , R_2 , R_5 og R_6 er som ovenfor angitt og R_7 betegner alkyl med 1-4 carbonatomer, omsettes med en nitrogenforbindelse med

20 den generelle formel:



25

hvor R_3 og R_4 er som ovenfor angitt, eller

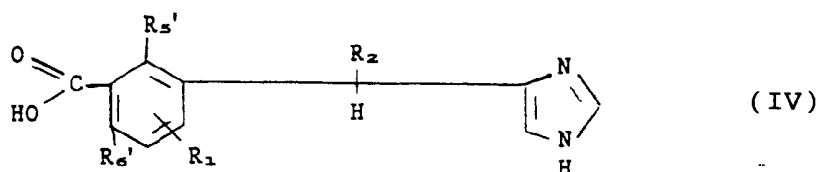
b) for fremstilling av substituerte 1-(1H-imidazol-4-yl)-alkylbenzamider med den generelle formel I, hvor R_1 - R_4 er

30 som ovenfor angitt, og R_5 og R_6 uavhengig av hverandre er hydrogen eller et alkyl- eller alkoxyradikal med 1-4 carbonatomer,

idet minst én av R_5 og R_6 er annet enn hydrogen,

en 1-(1H-imidazol-4-yl)-alkylbenzoesyre med den generelle formel:

35

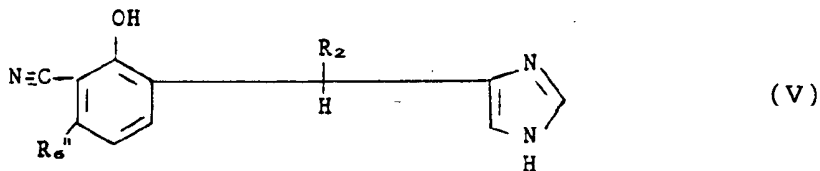


hvor R_1 og R_2 er som ovenfor angitt, og R_5' og R_6' uavhengig av hverandre er hydrogen eller et alkyl- eller alkoxyradikal med 1-4 carbonatomer, idet minst én av R_5' og R_6' er annet enn hydrogen, omsettes med en nitrogenforbindelse med den generelle formel:



10 hvor R_3 og R_4 er som ovenfor angitt, eller

c) for fremstilling av substituerte 1-(1H-imidazol-4-yl)-alkylbenzamider med den i krav 1 angitte formel I, hvor R_1 , R_3 og R_4 alle er hydrogen, R_5 er hydroxyl og R_6 er hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, et 2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-alkyl]-benzonitril med den generelle formel:



hvor R_2 er som ovenfor angitt og R_6'' er hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, hydrolyseres i et surt medium, og det substituerte 1-(1H-imidazol-4-yl)-alkylbenzamid fremstilt i henhold til punkt a), b) eller c) ovenfor eventuelt overføres til et ikke-toksisk, for farmasøytiske formål aksepterbart syreaddisjons-salt.

2. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzamid og ikke-toksiske, i farmasøytisk henseende aksepterbare syreaddisjons-salter derav, karakterisert ved at de tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

3. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-benzamid og ikke-toksiske, i farmasøytisk henseende aksepterbare syreaddisjons-salter derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d at de tilsvarende utgangs-
materialer anvendes.

4. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling
5 av 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-N-methylbenzamid og
ikke-toksiske, i farmasøytisk henseende aksepterbare syreaddi-
sjonssalter derav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at de tilsvarende utgangs-
materialer anvendes.

10

5. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling
av 2,6-dihydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzamid og
ikke-toksiske, i farmasøytisk henseende aksepterbare syreaddi-
sjonssalter derav,
15 k a r a k t e r i s e r t v e d at de tilsvarende ut-
gangsmaterialer anvendes.

6. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling
av 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-6-methylbenzamid og
20 ikke-toksiske, i farmasøytisk henseende aksepterbare syreaddi-
sjonssalter derav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at de tilsvarende utgangs-
materialer anvendes.

25 7. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling
av 2-hydroxy-5-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzamid og ikke-
toksiske, i farmasøytisk henseende aksepterbare syreaddisjons-
salter derav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at de tilsvarende utgangs-
30 materialer anvendes.

8. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling
av 2-hydroxy-3-[(1H-imidazol-4-yl)-methyl]-benzohydrazid og
ikke-toksiske, i farmasøytisk henseende aksepterbare syreaddi-
35 sjonssalter derav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at de tilsvarende utgangs-
materialer anvendes.

9. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling
av (+)-2-hydroxy-3-[1-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-benzamid og
ikke-toksiske, i farmasøytisk henseende aksepterbare syreaddi-
sjonssalter derav,
5 k a r a k t e r i s e r t v e d at de tilsvarende utgangs-
materialer anvendes.

10

15

20

25

30

35