



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP



(21) Patentansøgning nr.: 3418/82

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 233/64

(22) Indleveringsdag: 30 jul 1982

(41) Alm. tilgængelig: 01 feb 1983

(44) Fremlagt: 06 aug 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 31 jul 1981 IT 23270/81

(71) Ansøger: *ZAMBON S.P.A.; via Cappuccini 40; 36100 Vicenza, IT

(72) Opfinder: Angelo *Carenzi; IT, Dario *Chiarino; IT, Davide Della *Bella; IT, Viviana *Frigeni; IT, Carlo *Veneziani; IT

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af substituerede methylimidazolforbindelser

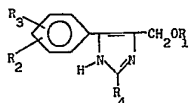
(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 4119781

(57) Sammendrag:

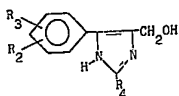
3418-82

Imidazolforbindelser med formelen



(I)

hvor R_1 er valgt blandt alkyl-, cycloalkyl-, eventuelt substituerede aryl-, arylalkyl-, heterocyclyl-, og alkylheterocyclylgrupper, acyl og aroyl, R_2 og R_3 er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen, halogen, hydroxyl, alkyl, alkylthio, alkylsulfonyl, eller R_2 og R_3 sammen er en aromatisk ring kondenseret med phenyl, R_4 er hydrogen eller eventuelt substitueret aryl, fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formelen

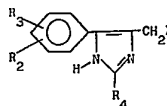


(II)

hvor R_2 , R_3 og R_4 er som ovenfor, eller et reaktionsdygtigt derivat heraf, med en forbindelse med formelen HOR_1 , hvor R_1 er som ovenfor, eller et reaktionsdygtigt derivat heraf, hvorefter den fremstillede forbindelse eventuelt, dersom det er et salt, behandles med en base, hvorved forbindelsen I fås, der derefter eventuelt kan behandles med en farmaceutisk acceptabel syre.

Forbindelserne er lægemidler med antipyretisk, analgetisk og antiinflammatorisk virkning.

Forbindelserne med formelen



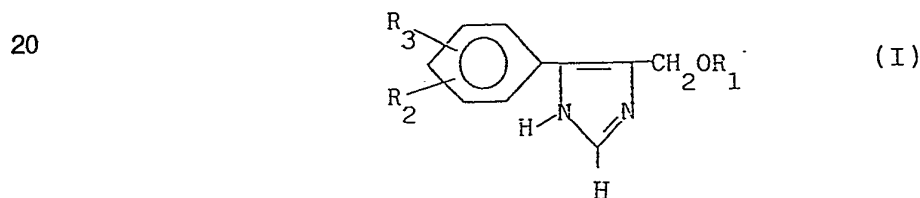
hvor X er hydroxyl eller halogen, og R_2 , R_3 og R_4 er som ovenfor, er mellemprodukter herfor.

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte imidazolforbindelser, der er lægemidler med analgetisk, antiinflammatorisk og antipyretisk virkning.

5 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 1 angivne.

10 Fra US-patentskrift nr. 4119781 kendes en fremgangsmåde til fremstilling af substituerede imidazolforbindelser, der er mellemprodukter ved fremstillingen af histamin H_2 -antagonister.

15 Det har nu overraskende vist sig at de substituerede methylimidazolforbindelser ifølge opfindelsen er værdifulde lægemidler med ovennævnte farmakologiske virkninger. Opfindelsen angår således en analogifremgangsmåde til fremstilling af substituerede methylimidazolforbindelser med formelen



25

hvor R_1 betegner methyl, ethyl eller phenyl;

R_2 og R_3 er ens eller forskellige og betegner hydrogen eller chlor,

30

og deres farmaceutisk acceptable syreadditionssalte.

Typiske eksempler på forbindelser med den almene formel I er:

35

4-ethoxymethyl-5-phenyl-imidazol,

4-ethoxymethyl-5-(3-chlorphenyl)-imidazol,

5 4-ethoxymethyl-5-(2-chlorphenyl)-imidazol,

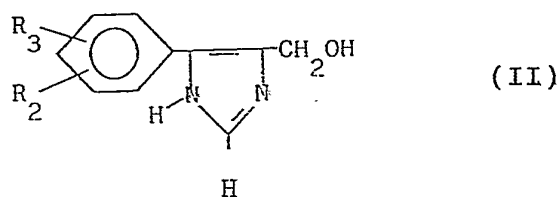
4-ethoxymethyl-5-(4-chlorphenyl)-imidazol, og

4-methoxymethyl-5-(4-chlorphenyl)-imidazol.

10

Forbindelserne med formlen I kan fremstilles ud fra de
tilsvarende alkoholer med formlen

15



20

(hvor R_2 og R_3 har ovennævnte betydninger).

Typiske eksempler på forbindelserne med den almene formel
II er:

25

4-hydroxymethyl-5-phenyl-imidazol,

4-hydroxymethyl-5-(3-chlorphenyl)-imidazol, og

30

4-hydroxymethyl-5-(2-chlorphenyl)-imidazol.

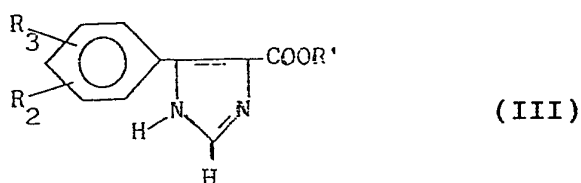
35

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen omfatter generelt om-
sætning af en forbindelse med formlen II eller et reak-
tivt derivat deraf med en forbindelse med formlen $HO-R_1$,
hvor R_1 har ovennævnte betydninger, eller med et reakti-
onsdygtigt derivat heraf, hvorved opnås en forbindelse
med formlen I eller et farmaceutisk acceptabelt syre-

additionssalt heraf, og eventuelt behandling af det fremstillede salt med en base til fremstilling af forbindelsen med formlen I, der herefter kan behandles med en farmaceutisk acceptabel syre til fremstilling af et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt.

De hidtil ukendte alkoholer med formel II kan fremstilles ved at reducere forbindelserne med formlen

10



15

hvor R' betegner hydrogen eller alkyl, og R_2 , og R_3 har ovennævnte betydninger.

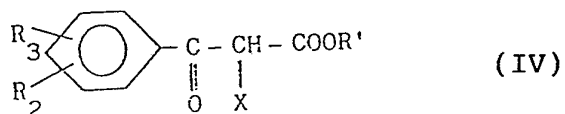
Typiske eksempler på forbindelserne med formlen III er f.eks.

4-carbethoxy-5-phenyl-imidazol og

4-carbethoxy-5-(4-chlorphenyl)-imidazol.

Endelig kan forbindelserne med formlen III, fås ved at kondensere forbindelserne med formlen

30

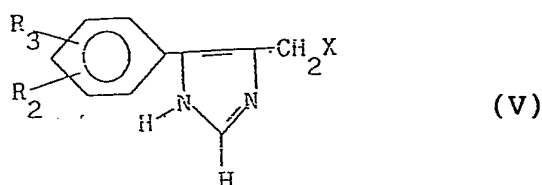


35

hvor X betegner halogen, R_2 og R_3 har ovennævnte betyd-

ninger, og R' betegner alkyl, med formamid i nærværelse af myresyre ved en temperatur mellem 130 og 160 °C.

Fremstillingen af forbindelserne med formel I, hvori R₁ betegner det ovennævnte, kan udføres ved at behandle en alkohol med formlen II med et passende halogenerende middel, som f.eks. en halogensyre, thionylchlorid eller thionylbromid, hvorved opnås forbindelserne med formlen



hvori X betegner halogen, og R₂, og R₃ har ovennævnte betydninger.

Halogeneringen udføres fortrinsvis ved reaktionsblandings kogepunktstemperatur og i nærværelse af et overskud af det halogenerende middel.

De fremstillede forbindelser med formlen V omsættes herefter med en forbindelse med formlen R₁OH eller R₁OM (hvori R₁ har ovennævnte betydninger, og M betegner et metal, fortrinsvis natrium), hvorved de tilsvarende ethere opnås. Dersom der er anvendt en forbindelse med formlen R₁OM, udføres omsætningen i nærværelse af et passende opløsningsmiddel og ved en temperatur mellem -15 °C og reaktionsblandings kogepunktstemperatur. For hver mol af forbindelsen med formlen V tilsættes fra 1 til 2 mol af forbindelsen R₁OM.

Alternativt kan en forbindelse med formlen V omsættes under tilbagesvaling med et overskud af en forbindelse R₁OH.

Etherne med formlen I kan også fremstilles ved omsætning af en alkohol med formlen II med en forbindelse med formlen R_1OH i nærværelse af et passende kondenserende middel som f.eks. p-toluensulfonsyre.

5

Reduktion af forbindelserne med formlen III til alkoholerne med formlen II kan udføres med et passende reducerende middel som f.eks. lithiualuminiumhydrid, natriumborhydrid og lithiumborhydrid. Dette trin udføres fortrinsvis i nærværelse af et inert opløsningsmiddel som f.eks. tetrahydrofuran, benzen, toluen og dioxan og ved en temperatur mellem 40 °C og reaktionsblandingsens kogepunktstemperatur.

15

Blandt de organiske og uorganiske salte kan nævnes hydrochloridet, hydrobromidet, sulfatet, phosphatet, methansulfonatet, aarylsulfonatet, maleatet, fumaratet, citratet, tartratet og benzoatet.

20

Den antipyretiske, analgetiske og antiinflammatoriske virkning af forbindelserne med formel I er blevet bedømt i adskillige farmakologiske forsøg.

25

Resultaterne angivet nedenfor er blevet opnået ved at afprøve 4-ethoxymethyl-5-(4-chlorphenyl)-imidazol og 4-phenoxyethyl-5-(4-chlorphenyl)-imidazol (der i det efterfølgende for kortheds skyld betegnes som henholdsvis Z 1327 og Z 1356), og de er illustrative for den farmakologiske profil for alle forbindelser med formlen I.

30

Den antipyretiske virkning er blevet efterprøvet hos rotter ved hjælp af forsøg med hæmning af gærinduceret hypertermi: ED_{50} af Z 1327 og af Z 1356 er henholdsvis 65 og 30 mg/kg/pr. os og 30 og 25 mg/kg/intraperitonealt.

35

Den analgetiske virkning er efterprøvet hos mus ved forsøg med hæmning af eddikesyreinduceret strækning: ED_{50}

for Z 1327 er 79 mg/kg/pr. os, medens ED₅₀ for Z 1356 er 55 mg/kg/pr. os.

5 Endelig er den antiinflammatoriske virkning blevet efterprøvet hos rotter ved forsøg med carrageenininduceret ødem: ED₅₀ for Z 1327 er 130 mg/kg/pr. os og 30 mg/kg/intraperitonealt, medens ED₅₀ for Z 1356 er 100 mg/kg/pr. os og 25 mg/kg/intreperitonealt.

10 Forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen har således vist sig meget lidt toksiske overfor mus; således er LD₅₀ for begge ovennævnte forbindelser efter peroral administrering højere end 1000 mg/kg, medens den ved intraperitoneal administrering er 400 mg/kg.

15 Yderligere blev følgende forbindelser ligeledes undersøgt:

4-methoxymethyl-5-(4-chlorphenyl)-imidazol
20 antipyretisk virkning - ED₅₀ = 100 mg/kg/os; analgetisk virkning - ED₅₀ = 90 mg/kg/os; LD₅₀ > 1000 mg/kg/os.

4-methoxymethyl-5-phenyl-imidazol
25 antipyretisk virkning - ED₅₀ = 80 mg/kg/os; analgetisk virkning - ED₅₀ = 77 mg/kg/os; LD₅₀ > 1000 mg/kg/os.

4-methoxymethyl-5-phenyl-imidazol
30 antipyretisk virkning - ED₅₀ = 50 mg/kg/os; analgetisk virkning - ED₅₀ = 105 mg/kg/os; LD₅₀ > 1000 mg/kg/os.

35 Farmaceutiske præparater, der omfatter forbindelserne med formel I eller salte heraf som de aktive bestanddele kan fremstilles på almindelig måde, idet præparaterne kan indeholde den aktive bestanddel sammen med et organisk eller uorganisk fast eller flydende farmaceutisk hjælpestof, der er velegnet til topisk, peroral, parenteral eller rectal administrering. De farmaceutiske præparater

kan være i fast form som f.eks. tabletter, drageer, kapsler, pulvere, granuler, suppositorier eller lignende eller i flydende form som opløsninger, suspensioner, emulsioner eller i halvfast former som f.eks. cremer og salver.

De kan også fremstilles på en sådan måde, at der opnås en retarderet frigørelse af lægemidlet.

Præparaterne kan indeholde sædvanlige bærematerialer og omfatte hjælpemidler som f.eks. konserveringsmidler, stabilisatorer, befugtnings- eller emulgeringsmidler, salte til at regulere det osmotiske tryk, pufre, farvestoffer eller smagskorrigerende midler. De fremstilles ved velkendte metoder og kan yderligere indeholde andre aktive forbindelser.

Alle de i eksemplerne beskrevne forbindelser er karakteriseret ved hjælp af NMR.

Det er ikke altid nødvendigt at isolere og rense mellemprodukterne, således som beskrevet i de følgende eksempler. I de fleste tilfælde kan de anvendes i de efterfølgende trin ved fremgangsmåden uden yderligere adskillelse eller rensning.

Følgende eksempler er angivet for at illustrere den foreliggende opfindelse nærmere.

30 EKSEMPEL 1

4-carbethoxy-5-phenyl-imidazol

22,7 g (0,1 mol) ethyl-2-chlor-3-oxo-3-phenylpropanoat sættes dråbevis til en forholdsvis kraftig og hurtigt omrørt opløsning af 2,3 g (0,049 mol) myresyre og 7,5 ml vand i 39,8 ml (0,883 mol) formamid opvarmet ved 135-140

°C.

Efter tilsætningen er afsluttet, opvarmes reaktionsblandingen med tilbagesvaling i 2,5 timer, hvorefter den afkøles til ca. 0 °C og filtreres; bundfaldet vaskes omhyggeligt med vand, indtil der ikke mere kan afsløres chloridioner i vaskevandet, hvorefter der tørres ved 50-60 °C.

Der fås et udbytte på 11,7 g (54,1%) af den rå forbindelse, der omkrystalliseres to gange med 96% ethanol, hvorved fås 8,4 g ren 4-carbethoxy-5-phenyl-imidazol (udbytte 38,8%) med smp. 226-228 °C.

EKSEMPEL 2

15

4-hydroxymethyl-5-phenyl-imidazolhydrochlorid

293,5 g (1,357 mol) 4-carbethoxy-5-phenyl-phenylimidazol sættes portionsvis til en suspension af 103 g (2,714 mol) LiAlH₄ i 4500 ml tetrahydrofuran afkølet i vandbad.

Reaktionsblandingen opvarmes med tilbagesvaling i 4,5 timer, hvorefter der afkøles i et isvandbad, og overskudet af hydrid dekomponeres forsigtigt med 110 ml vand, 110 ml 15% vandig NaOH og 330 ml vand.

Den fremstillede suspension filtreres, og det faste materiale på filteret ekstraheres 2-3 gange med varm methanol under centrifugering hver gang. Methanolekstrakterne slås sammen med det tidligere nævnte tetrahydrofuranfiltrat og inddampes. Remanensen optages i vand og eddikesyre ved pH ca. 4 og opvarmes i et vandbad, indtil opløsningen er fuldstændig. Herefter affarves reaktionsblandingen med aktivt kul, der filtreres, og filtratet indstilles til basisk reaktion med en koncentreret vandig opløsning af NH₄OH.

Den fremstillede blanding afkøles og filtreres, og bundfaldet vaskes grundigt med vand og tørres, hvorved fås 213 g (90,2%) 4-hydroxymethyl-5-phenylimidazol med smp. 174-175 °C (dek.).

5

Ud fra den således fremstillede forbindelse og ved almindelige metoder kan hydrochloridet fremstilles (smp. 190-192 °C, omkrystallisation med ethanol).

10

På lignende måde kan følgende forbindelse fremstilles: 4-hydroxymethyl-5-(4-chlorphenyl)-imidazolhydrochlorid; (smp. 165-168 °C (dek.))

EKSEMPEL 3

15

4-ethoxymethyl-5-phenyl-imidazolhydrochlorid

20

30 g (0,172 mol) 4-hydroxymethyl-5-phenyl-imidazol opløses i 79 ml 47% vandig hydrogenbromidsyre; opløsningen omrøres kraftigt og opvarmes med tilbagesvaling i 5 timer.

Suspensionen afkøles i et isvandbad i en time under omrøring, hvorefter der filtreres.

25

Bundfaldet vaskes med acetone og ethylether, og der tørres under vacuum ved stuetemperatur.

30

Der fås 48 g (udbytte 87,6%) 4-brommethyl-5-phenylimidazol hydrobromid.

35

En opløsning af 15 g (0,047 mol) af denne forbindelse i 500 ml vandfrit ethanol afkøles til ca. 0 °C, og der tilsættes dråbevis under omrøring en opløsning af natriumethylat fremstillet udfra 1,1 g (0,0472 mol) natrium og 50 ml vandfrit ethanol.

Reaktionsblandingen opvarmes 1,5 time med tilbagesvaling, hvorefter der inddampes. Remanensen opløses i vand der er gjort svagt sur med saltsyre.

5 Efter affarvning af opløsningen med aktivt kul og indstilling til basisk reaktion med en koncentreret vandig opløsning af NH_4OH ekstraheres den flere gange med ethylether, derefter en gang med ethylacetat og endelig til slut en gang med chloroform.

10 De samlede organiske ekstrakter fortyndes med ethylether, affarves og inddampes.

15 Remanensen tilsættes 100 ml pentan og blandingen opvarmes til kogepunktstemperatur. Det faste materiale frafiltreres og tørres under vacuum ved $50\text{ }^\circ\text{C}$, hvorved fås 6 g (udbytte 62,9%) af titelforbindelsen, der opløses i 25 ml vandfrit ethanol og syrnes med en mættet ethanolisk opløsning af saltsyre.

20 Opløsningen henstår gennem lang tid ved ca. $0\text{ }^\circ\text{C}$, hvorved fås et bundfald, der frafiltreres, vaskes med acetone og tørres under vacuum ved $60\text{ }^\circ\text{C}$, hvorved opnås 4,2 g (udbytte 37,3%) 4-ethoxymethyl-5-phenyl-imidazolhydrochlorid
25 med smp. $176\text{-}178\text{ }^\circ\text{C}$ (dek.).

EKSEMPEL 4

4-ethoxymethyl-5-(4-chlorphenyl)-imidazolhydrochlorid

30 12,25 g (0,05 mol) 4-hydroxymethyl-5-(4-chlorphenyl)-imidazolhydrochlorid sættes til omrørt thionylchlorid (30 ml). Opløsningen opvarmes til kogepunktstemperatur og omrøres yderligere to timer. Efter afkøling til ca. $0\text{ }^\circ\text{C}$
35 omtrent 30 minutter, filtreres reaktionsblandingen; det faste materiale på filteret vaskes med ethylether, og tørres i vacuum, hvorved fås 12,7 g (udbytte 96,6%) 4-

chlormethyl-5-(4-chlorphenyl)-imidazolhydrochlorid.

65 g (0,247 mol) af denne forbindelse opløses i 780 ml vandfrit ethanol, og den således fremstillede opløsning opvarmes med tilbagesvaling og omrøres i 24 timer, hvorefter der inddampes til tørhed til opnåelse af 66,3 g af en remanens, der udkrystalliserer med isopropanol.

Der fås 58,9 g ren forbindelse med smp. 175-177 °C (dek.); udbytte 87,4%.

EKSEMPEL 5

Bis-[(5-phenyl-imidazol-4-yl)-methyl]-etherdihydrochlorid

26 g (0,1468 mol) p-toluensulfonsyremonohydrat i 1500 ml toluen dehydratiseres ved destillation.

Den fremstillede opløsning afkøles og tilsættes på en gang 20,1 g (0,1144 mol) 4-hydroxymethyl-5-phenylimidazol og 700 ml toluen, hvorefter der atter opvarmes til kogepunktstemperatur. Reaktionsblandingen destilleres og omrøres yderligere fire timer, medens toluen langsomt tilsættes for at holde blandingens rumfang konstant. Herefter destilleres blandingen yderligere 1,5 timer uden tilsætning af toluen, og der udskiller en fast forbindelse. Suspensionen fortyndes med ether og rystes med en mængde vandig opløsning af natriumhydroxid, der er tilstrækkelig til at neutralisere p-toluensulfonsyre.

Det vandige lag bortkastes, medens det organiske lag dekanteres. Den faste remanens opløses i 10% saltsyre. Det organiske lag ekstraheres en eller to gange med 10% saltsyre.

De forenede vandige ekstrakter affarves med aktivt kul og indstilles til basisk reaktion med en fortyndet vandig

opløsning af NH_4OH . Det således fremstillede bundfald filtreres, vaskes flere gange med vand, lufttørres og opløses i 700 ml methanol, hvorefter der affarves med aktivt kul og filtreres. Inddampning af methanoloopløsningen giver 16,7 g af en fast forbindelse (udbytte 88,4%).

Denne forbindelse opslømmes i 50 ml vandfrit ethanol, der neutraliseres med en passende mængde mættet ethanolisk opløsning af saltsyre (10-11 ml) og omkrystalliseres med ethanol, hvorved fås 12,3 g bis-[(5-phenylimidazol-4-yl)methyl]-etherdihydrochlorid, der omkrystalliseres med 96% ethanol, hvorved den rene forbindelse fås med smp. 215-220 °C (dek.).

EKSEMPEL 6

4-phenoxyethyl-5-(4-chlorphenyl)-imidazolhydrochlorid

En opløsning af 15,2 g (0,16 mol) phenol i 50 ml ethanol sættes til en opløsning af natriumethylat i ethanol fremstillet ud fra 3,7 g (0,16 mol) natrium og 300 ml ethanol. Reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 2,5 timer, hvorefter der afkøles til -18 °C/-15 °C.

En opløsning af 21,1 g (0,08 mol) 4-chlormethyl-5-(4-chlorphenyl)-imidazolhydrochlorid i 500 ml ethanol tilsættes dråbevis under omrøring, idet temperaturen holdes ved ca. -10 °C. Herefter henstår reaktionsblandingen natten over ved stuetemperatur, hvorefter der filtreres, og filtratet inddampes under reduceret tryk. Den fremstillede remanens udrystes med ether og med en passende mængde saltsyre til opnåelse af en opløsning. Det vandige lag fraskilles, og der vaskes atter med ether, hvorefter der gøres basisk med en koncentreret opløsning af NH_4OH og afkøles.

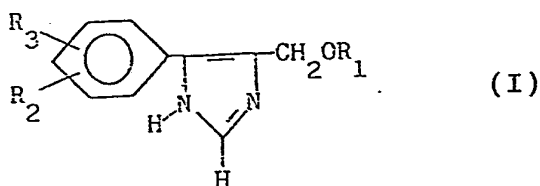
Suspensionen ekstraheres flere gange med ethylether; de forenede etherekstrakter vaskes med vand, tørres over MgSO_4 , affarves med aktivt kul, filtreres og inddampes. Remanensen udkrystalliseres med 100 ml af en blanding af isopropanol/hexan (24/100 rumfang/rumfang) efter afkøling til ca. 0 °C fås 13,2 g (udbytte 57,9%) af den fri base; hydrochloridet heraf fremstilles ved at inddampe den alkoholiske opløsning af basen til tørhed, idet den er stærkt syrnet med en ethanolisk opløsning af saltsyre.

To omkrystallisationer med vand giver 10,4 (udbytte 40,5%) 4-phenoxyethyl-5-(4-chlorphenyl)-imidazolhydrochlorid, smp. 167-168 °C.

P a t e n t k r a v :

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af substituerede
5 metylimidazolforbindelser med formlen

10



hvor R_1 betegner methyl, ethyl eller phenyl,

15

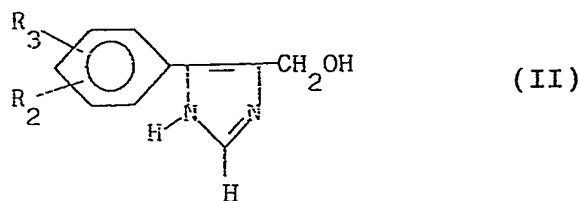
R_2 og R_3 er ens eller forskellige og betegner hydrogen
eller chlor,

eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte heraf,

20

k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med formlen

25



hvor R_2 og R_3 har ovennævnte betydninger, eller et reak-
30 tionsdygtigt derivat heraf omsættes med en forbindelse
med formlen HO-R_1 , hvor R_1 har ovennævnte betydninger,
eller et reaktionsdygtigt derivat heraf, hvorved der fås
en imidazolforbindelse med formlen I eller et farmaceu-
tisk acceptabelt syreadditionssalt heraf, og at det
35 fremstillede salt eventuelt behandles med en base til
opnåelse af en forbindelse med formlen I, der herefter
eventuelt kan behandles med en farmaceutisk acceptabel

syre til fremstilling af et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt.

5 2. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at omsætningen af forbindelsen med formlen II
med en forbindelse med formlen HOR_1 udføres i nærværelse
af et kondenserende middel.

10 3. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at det reaktionsdygtige derivat af forbindel-
sen med formlen II er et halogenid.

15 4. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at det reaktionsdygtige derivat af forbindel-
sen med formlen HO-R_1 , hvori R_1 er methyl, ethyl eller
phenyl, er et metalsalt.

20

25

30

35