

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 934–940 (1983)

Nichtsteroidale Entzündungshemmer, 16. Mitt.¹⁾

4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-cycloalkylthio-imidazole mit antiphlogistischer Wirkung

Ulrich Niedballa*, Walter Klose und Irmgard Böttcher

Aus den Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin/Bergkamen, Müllerstraße 170–178, D-1000 Berlin 65

Eingegangen am 11. Oktober 1982

Es wird die Synthese von 4 neuen 4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-cycloalkylthio-imidazolen (cyclopropyl-cyclohexyl) beschrieben. Ihre antiinflammatorische Wirksamkeit und Magenverträglichkeit wurde tierexperimentell untersucht. Von den dargestellten Verbindungen zeigte das Cyclopropyl-derivat **7** die stärkste entzündungshemmende Aktivität.

Nonsteroidal Antiinflammatory Agents, XVI:

4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-2-(cycloalkylthio)imidazoles with Antiinflammatory Activity

Synthesis and antiinflammatory activities of four new 4,5-bis-(4-methoxyphenyl)-2-(cycloalkylthio)imidazoles (cyclopropyl-, butyl-, pentyl and -hexyl) are described. The cyclopropyl derivative **7** was the most active compound in this series.

Klassische nichtsteroidale Entzündungshemmer sind chemisch durch acide Gruppen, wie Carbonsäuregruppen oder Enolstrukturen charakterisiert. Sie sind antiinflammatorisch, antinocizeptiv und antipyretisch wirksam. Ihr Einsatz als symptomatische Therapeutika rheumatischer Erkrankungen wird jedoch häufig durch Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt (Ulcerogenität) limitiert. Sowohl ihre Wirkungen als auch ihre Nebenwirkungen sind auf die Hemmung der Prostaglandin-Synthese als gemeinsamen Mechanismus zurückzuführen²⁾.

Unter nichtaciden Verbindungen wurden zwar ebenfalls vielversprechende Ansätze für die Rheumatherapie gefunden; bisher erwiesen sich solche Wirkstoffe jedoch spätestens in der Klinik als zu wenig wirksam oder als so unverträglich, daß ihre Anwendung mit großen Risiken verbunden ist. Dennoch hofft man weiterhin, gerade in nichtsauren Substanzklassen Antiarthritica zu finden, die sich – eventuell auch über neuartige Wirkungsmechanismen – durch erhöhte therapeutische Qualitäten oder verminderte Nebenwirkungen auszeichnen³⁾.

Bei der Suche nach neuen nichtaciden nichtsteroidalen Entzündungshemmern wurden in den letzten Jahren Imidazolverbindungen intensiv bearbeitet. Häufig wurden Imidazole mit Arylsubstituenten in Position 4 und 5, sowie Thioestern in Position 2, wie etwa die Verbindungen **1**¹⁾, **2**⁵⁾, **3**⁶⁾ und **4**⁶⁾ als pharmakologisch interessant beschrieben.

Ausgangspunkt für neue synthetische Ansätze war das Flumizol^R (**1**). Diese Verbindung ist tierexperimentell außerordentlich stark entzündungshemmend wirksam, zeigt jedoch gleichzeitig eine sehr geringe gastrointestinale Verträglichkeit. Da sich sowohl das 4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-imidazol und auch das 2-Methylderivat als inflammatorisch unwirksam erwiesen, lag der Schluß nahe, daß die Natur des Substituenten in 2-Position

Die Synthese des Cyclopropylthioethers **7** erfolgte durch Umsetzen von **5** mit in situ erzeugtem Diazocyclopropan⁹⁾ oder durch Sulfonylierung¹⁰⁾ von Cyclopropyllithium¹¹⁾ mit dem Disulfid **6**. Durch Oxidation von **7** mit 3-Chlorperbenzoesäure wurden die Sulfinylverbindung **8** und die Sulfonylverbindung **9** ohne Schwierigkeiten hergestellt.

Die Darstellung des Cyclobutylthioethers **10** analog **7** durch Alkylierung von **5** mit Diazocyclobutan¹²⁾ gelang zwar, allerdings ließ sich der als Nebenprodukt entstehende Cyclopropylmethylthioether nur sehr schwer abtrennen. Es war daher überraschend, daß sich **5** in glatter Reaktion mit Cyclobutylbromid zu **10** umsetzen ließ. Die Alkylierung von **5** mit Cyclopentyl- sowie Cyclohexylbromid zu **11** bzw. **12** gelang ebenfalls problemlos.

Pharmakologie

Die hergestellten Verbindungen wurden im Carrageenin-Ödem-Test¹³⁾ und im Adjuvans-Arthritis-Test¹⁴⁾ an Ratten nach oraler Gabe untersucht. Die Wirksamkeit im Carrageenin-Ödem-Test ist in % Hemmung des 3 h-Pfotenödems nach oraler Gabe von 15 und 75 mg/kg Prüfsubstanz (Applikation 1 h vor Carrageenin-Injektion) angegeben. Im Adjuvans-Arthritis-Test ist die proz. Ödemhemmung angegeben, die durch viermalige orale Applikation von 10 mg/kg Prüfsubstanz vom 11.–14. Tag nach der intraplantaren Adjuvans-Injektion erzielt wurde. Die wirksamste Verbindung wurde außerdem durch einen Test auf akute Ulcerogenität an der Ratte¹⁵⁾ charakterisiert. 3 Std. nach oraler Applikation wurden Anzahl und Fläche von Magenepithelläsionen erfaßt. Als Vergleichssubstanzen dienten Indometacin und Flumizol.

Tab. 1: Entzündungshemmende Aktivität der neuen 2-Cycloalkylthio-imidazole

Wirkstoff	Carrageenin-Ödem-Test [% Hemmung]		Adjuvans-Arthritis-Test
	15 mg/kg	75 mg/kg	[% Hemmung] 4 x 10 mg/kg
7	51	64	35
10	25	45	22
11	0	59	16
12	27	48	14
Flumizol	45 ⁺	59 ⁺⁺	35
Indometacin	27 ⁺	56 ⁺⁺	40 ⁺⁺⁺

⁺: 0.8 mg/kg ⁺⁺: 2.5 mg/kg ⁺⁺⁺: 4 x 2 mg/kg

Von den bisher untersuchten 4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-cycloalkylthio-imidazolen erwies sich die Cyclopropylverbindung **7** eindeutig als am stärksten antiinflammatorisch wirksam, wobei die antiödematöse Wirkung im Carrageenin-Ödem-Test besonders auffiel. Im Adjuvans-Arthritis-Test war die Verbindung bereits mit 10 mg/kg wirksam.

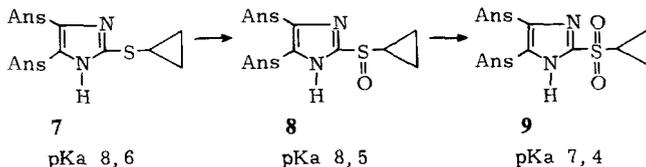
Tab. 2: Akute Magenulcerogenität an der Ratte

Wirkstoff	Dosis		Ulcerata	
	[mg/kg p.o.]		Anzahl	Fläche [mm ²]
7	10		0.8	0.4
	100		3.0	1.9
	200		5.2	3.7
Flumizol	0.8		3.7	1.9
	2.5		14.2	7.6
Indometacin	2.5		4.4	2.3
	8.0		17.8	12.2

Bei der weiteren Charakterisierung zeigte Verbindung **7** im akuten Magenulcerations-test nur eine schwache Ulcerogenität. Selbst nach einer Dosierung von 100 mg/kg wurden weniger Magenepithelläsionen festgestellt als nach Indometacin in einer Dosierung von 2,5 mg/kg. Wird die Dosis weiter erhöht, steigt beim Indometacin die Ulcerogenität sprunghaft an, während bei Verbindung **7** nur ein mäßiger Anstieg erfolgt; ihr therapeutischer Index ist erheblich größer als der des Indometacins.

Beim Vergleich mit Flumizol fiel auf, daß die Verbindung **7** im Adjuvans-Arthritis-Test etwa gleich gut wirksam war, daß sie aber erst in sehr hohen Dosierungen, die weit über der antiinflammatorisch wirksamen Dosis lagen, Ulcerogenität zeigte.

Es ist nicht auszuschließen, daß Verbindung **7** ein Prodrug ist und rasch über die Sulfinylverbindung **8** in die Sulfonylverbindung **9** umgewandelt wird:



Mit der Oxidation erfolgt eine Acidifizierung, die nach Ansicht verschiedener Autoren¹⁶⁻¹⁸⁾ Voraussetzung für die Wirksamkeit nichtsteroidaler Entzündungshemmer ist. Die Sulfonylverbindung zeigte mit einer Hemmung von 45 % bei einer Dosis von 15 mg/kg im Carrageenin-Ödem-Test vergleichbare Aktivität wie der Thioether. Bemerkenswerterweise war die Sulfinylverbindung in diesem Test mit einer Hemmung von 23 % bei der gleichen Dosis deutlich weniger antiphlogistisch wirksam. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, daß in dem Racemat nur ein Antipode biologisch aktiv ist; eine Eigenschaft, die auch für andere Sulfinylverbindungen beschrieben wurde¹⁹⁾.

Die 2-Cycloalkylthio-imidazole sind wie klassische Entzündungshemmer Hemmstoffe der Prostaglandinsynthese auf der Stufe der Cyclooxygenase. Dies wurde für die Verbindungen **7**, **8** und **9** an Zymosan stimulierten murinen Makrophagen²⁰⁾ nachgewiesen. Es wurden IC₅₀-Werte von 10⁻⁶-10⁻⁷ M für die Imidazolderivate und ein IC₅₀-Wert von 10⁻⁶ M für Indometacin ermittelt.

Zusätzlich ist denkbar, daß diese Verbindungen auch $O_2^{\cdot-}$ -Radikalfängereigenschaften besitzen. Kuehl und Mitarb.^{21,22)} konnten für $O_2^{\cdot-}$ -Radikalfänger am Beispiel des MK 447 (2-Aminomethyl-4-tert.-butyl-6-iodphenol) eine beschleunigte Umwandlung von PGG_2 zu PGH_2 und eine erhöhte Prostaglandinsynthese in vitro, sowie fehlende Ulcerogenität in vivo nachweisen. Sollte dieser Mechanismus auch für die 2-Cycloalkylthio-imidazole in vivo Relevanz besitzen, könnte er die besonders gute Magenverträglichkeit dieser Verbindungen erklären.

Die hier beschriebenen Ergebnisse sind die Basis für weitere synthetische Arbeiten in der Klasse der 2-Cycloalkylthioimidazole mit dem Ziel, Verbindungen mit noch besserer antinflammatorischer Wirksamkeit und gastrointestinaler Verträglichkeit zu entwickeln.

Wir danken Herrn Dr. G. Hoyer für die Aufnahme der Spektren, Herrn Dr. W. Repenthin für die Bestimmung der pKa-Werte, Herrn H. Steinitz für die Ausführung der Elementaranalysen und Herrn Dr. M. Töpert für die Bestimmung der Werte für die PG-Synthesehemmung.

Experimenteller Teil

Schmp.: Apparat nach Dr. Tottoli, uncorr. Spektren: Dep. Spektrometrie und Quantenchemie, Schering AG. Elementaranalysen: Fachgruppe Elementaranalyse, Schering AG.

Bis[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-imidazolyl]-disulfid (6)

Zu einer Lösung von 9.42 g (30 mmol) **5** in 600 ml Dioxan/Dichlormethan 3:1 werden unter Rühren 3.40 ml (33 mmol) 30-proz. H_2O_2 getropft. Man läßt 4 h bei Raumtemp. rühren, engt die Lösung i. Vak. auf 100 ml ein und läßt das Disulfid aus der Lösung kristallisieren. Ausb.: 7.0 g (75 %), Schmp. 249°. $C_{34}H_{30}N_4O_4S_2$ (622.8) Ber. C 65.6 H 4.86 N 9.0 S 10.3 Gef. C 65.5 H 5.00 N 8.9 S 10.2.

4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-cyclopropylthio-imidazol (7)

Zu einer Lösung von 7.18 g (11.5 mmol) **6** in 100 ml absol. HMPT werden 968 mg (24.2 mmol) Natriumhydrid (60 %, in Spindelöl) gegeben. Man läßt 30 min bei Raumtemp. rühren, versetzt dann mit 2.63 g (24.2 mmol) Trimethylchlorsilan in 20 ml HMPT und läßt weitere 3 h bei Raumtemp. rühren. Dann deckt man mit Argon ab und tropft eine etherische Cyclopropyllithiumlösung¹¹⁾, bereitet aus 830 mg (119.6 mmol) Lithium, 6.98 g (57.7 mmol) Bromcyclopropan und 50 ml absol. Ether, zu. Nach beendeter Zugabe läßt man 4 h bei 50° nachrühren. Die erkaltete Lösung wird in 1 l Eiswasser gegossen. Nach Neutralisation mit HCl wird die Lösung mit Essigester extrahiert. Die organische Lösung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird an 250 g Kieselgel mit Hexan/Essigester 1:1 chromatographiert. Das Produkt wird beim Abziehen des Lösungsmittels als Schaum erhalten, der aus Ether kristallisiert. Ausb.: 1.14 g (28 %), Schmp. 137°. $C_{20}H_{20}N_2O_2S$ (352.5) Ber. C 68.2 H 5.72 N 8.0 S 9.1 Gef. C 68.0 H 5.86 N 7.9 S 9.2.

4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-cyclopropylthio-imidazol (7)

In 120 ml einer Natriumethylatlösung, in der 230 mg (10 mmol) Natrium enthalten sind, werden 3.12 g (10 mmol) **5** unter Rühren und Abdeckung mit Argon gelöst. Dann wird die Lösung von 1.94 g (15 mmol) N-Nitrosocyclopropylharnstoff⁹⁾ in 30 ml absol. Ethanol unter Rühren zugetropft. Man läßt 1 h nachrühren, gießt die Lösung in 600 ml Wasser, stellt mit HCl neutral und nimmt den Niederschlag in Essigester auf. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird i. Vak. zur Trockne eingengt. Der

Rückstand wird an 250 g Kieselgel mit Essigester/Hexan 1:1 chromatographiert. Die Verbindung kristallisiert aus Ether. Ausb.: 1.69 g (48 %), Schmp. 137°. $C_{20}H_{20}N_2O_2S$ (352.5) Ber. C 68.2 H 5.72 N 8.0 S 9.1 Gef. C 68.2 H 5.60 N 8.0 S 9.0.

4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(cyclopropylsulfinyl)-imidazol (8)

Zu einer Lösung von 1.762 g (5 mmol) **7** in 200 ml Dichlormethan werden 1.082 g (5.05 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure (80 %) in 100 ml Dichlormethan getropft. Man läßt 2 h nachrühren, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknet die organische Lösung über Na_2SO_4 und engt sie i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Ether kristallisiert. Ausb.: 1.41 g (77 %), Schmp. 180°. $C_{20}H_{20}N_2O_3S$ (368.5) Ber. C 65.2 H 5.47 N 7.6 S 8.7 Gef. C 65.1 H 5.58 N 7.7 S 8.6.

4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(cyclopropylsulfonyl)-imidazol (9)

Zu einer Lösung von 1.762 g (5 mmol) **7** in 200 ml Dichlormethan werden 2.164 g (11 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure (80 %) in 200 ml Dichlormethan getropft. Man läßt 2 h nachrühren, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknet die organische Lösung über Natriumsulfat und engt sie i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Essigester/Hexan kristallisiert. Ausb.: 1.52 g (79 %), Schmp. 178–179°. $C_{20}H_{20}N_2O_4S$ (384.5) Ber. C 62.5 H 5.24 N 7.3 S 8.3 Gef. C 62.5 H 5.36 N 7.2 S 8.4.

4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-cyclobutylthio-imidazol (10)

In 80 ml einer Natriumethylatlösung, in der 180 mg (7.83 mmol) Natrium enthalten sind, werden 3.12 g (10 mmol) **5** unter Rühren und Abdeckung mit Argon gelöst. Dann werden 1.0 g (7.41 mmol) Cyclobutylbromid zugegeben, und die Lösung wird 8 h zu gelindem Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man in 600 ml Eiswasser, nimmt den Niederschlag in Essigester auf, trocknet die Lösung über Natriumsulfat und engt sie zur Trockne ein. Der Rückstand wird an 250 g Al_2O_3 neutral, Akt. II, chromatographiert. Mit Cyclohexan/Essigester 3:2 wird ein gelbliches Öl eluiert, das beim Stehen kristallisiert. Aus Ether/Pentan erhält man farblose Nadeln. Ausb.: 1.65 g (61 %), Schmp. 140–141°. $C_{21}H_{22}N_2O_2S$ (366.50) Ber. C 68.8 H 6.05 N 7.6 S 8.8 Gef. C 68.9 H 6.12 N 7.7 S 8.8.

4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-cyclopentyl-imidazol (11)

6.25 g (20 mmol) **5** und 4.37 g (25 mmol) Cyclopentylbromid (98 %) werden in 150 ml absol. Ethanol 12 h unter Argon am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man in 700 ml kalte Natriumhydrogencarbonatlösung, nimmt den amorphen Feststoff in Dichlormethan auf, trocknet die Lösung über Na_2SO_4 und engt sie i. Vak. zur Trockne ein. Der verbleibende Schaum wird aus Ether/Hexan kristallisiert und umkristallisiert. Ausb.: 6.08 g (80 %), Schmp. 169–170°. $C_{22}H_{24}N_2O_2S$ (380.5) Ber. C 69.4 H 6.36 N 7.4 S 8.4 Gef. C 69.2 H 6.52 N 7.5 S 8.2.

4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-cyclohexyl-imidazol (12)

6.25 g (20 mmol) **5** und 0.60 g (20 mmol) Natriumhydrid (80 %, in Öl) werden in 150 ml trockenem DMF gelöst. Nach Zugabe von 4.08 g (25 mmol) Cyclohexylbromid wird 7 d unter Argonabdeckung auf 80° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird in 700 ml Eiswasser gegossen. Das ausgeschiedene Öl wird in Dichlormethan aufgenommen, die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingengt, und der Rückstand wird durch Chromatographie an 250 g Kieselgel gereinigt. Das Produkt wird mit Diisopropylether eluiert, aus dem es auch kristallisiert. Ausb.: 6.0 g (76 %), Schmp. 162°. $C_{23}H_{26}N_2O_2S$ (394.5) Ber. C 70.0 H 6.64 N 7.1 S 8.1 Gef. C 70.2 H 6.75 N 7.1 S 8.0.

Literatur

- 1 15. Mitt.: H. Biere, I. Böttcher, R. Russe und W. Seelen, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **18**, 255 (1983).
- 2 S.H. Ferreira und J.R. Vane, Mode of Action of Antiinflammatory Agents which are Prostaglandin-Synthetase inhibitors, in *Antiinflammatory Drugs, Handbook of Experimental Pharmacology*, J.R. Vane, S.H. Ferreira, Eds., Vol. 50, II, S. 348, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1979.
- 3 T.Y. Shen, Nonacidic Antiarthritic Agents and the Search for New Classes of Agents, in, *Antiinflammatory Agents, Medicinal Chemistry*, R.A. Scherrer, M.W. Whitehouse, Eds., Vol. 13, I, S. 179, Academic Press, New York-San Francisco-London 1974.
- 4 Pfizer Inc., New York, N.Y. (V.St.A.), (Erf. J.G. Lombardino) D.O.S. 2155558 (29. Jun. 1972); C.A. 77, 101607y (1972); J.G. Lombardino und E.H. Wiseman, *J. Med. Chem.* **17**, 1182 (1974).
- 5 E.I. du Pont de Nemours and Co., Wilmington, Del. (V.St.A.), (Erf. S.C. Cherkofsky und T.R. Sharpe) U.S. 4,215,135 (29. Juli 1980); C.A. 94, 47331q.
- 6 E.I. du Pont de Nemours and Co., Wilmington, Del. (V.St.A.) (Erf. S.C. Cherkofsky und T.R. Sharpe) D.O.S. 2635876 (3. März 1977); C.A. 87, 5974b (1977); Ciba-Geigy AG, Basel (CH), (Erf. P. G. Ferrini und R. Göschke) E.P. 04648 (30. März 1979); C. A. 92, 76510 m (1980); Schering AG, Berlin/Bergkamen (DE), (Erf. U. Niedballa und I. Böttcher) E.P. 05545 (17. Mai 1979); C.A. 92, 146771y (1980).
- 7 H. Kimoto und L.A. Cohen, *J. Org. Chem.* **45**, 3831 (1980).
- 8 R. Anschütz und K. Schwickerat, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **284**, 24 (1895).
- 9 W. Kirmse, O. Schnurr und H. Jendralla, *Chem. Ber.* **112**, 2120 (1979).
- 10 B.M. Trost, *Chem. Rev.* **78**, 364 (1978); P.A. Zoretic et al., *J. Org. Chem.* **43**, 1379 (1978).
- 11 D. Seyferth und H.M. Cohen, *J. Organometal. Chem.* **1**, 15 (1963).
- 12 D.E. Applequist und D.E. McGreer, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 1965 (1960).
- 13 C.A. Winter, E.A. Risley und G.W. Nuss, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **111**, 544 (1962).
- 14 B. B. Newbold, *Br. J. Pharmacol.* **21**, 127 (1963).
- 15 Y.H. Lee, K.W. Mollison und W.D. Cheng, *Arch. Int. Pharmacodyn.* **192**, 370 (1971).
- 16 P. Graf, M. Glatt und K. Brune, *Experientia* **31**, 951 (1975).
- 17 P. Gund und T.Y. Shen, *J. Med. Chem.* **20**, 1146 (1976).
- 18 J.-P. Henichart et al., *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **12**, 285 (1977).
- 19 Th. Wieland, *Chemie Unserer Zeit* **13**, 56 (1979).
- 20 R.J. Bonney et al., *Biochem. J.* **176**, 433 (1978).
- 21 F.A. Kuehl Jr. et al., *Nature (London)* **265**, 170 (1977).
- 22 F.A. Kuehl Jr. et al., *Inflammation* **2**, 285 (1977).

[Ph 676]