

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 29 34 746 A 1**

⑥ Int. Cl. 3:
C 07 D 233/70
A 61 K 31/415

⑳ Aktenzeichen: P 29 34 746.4-44
㉑ Anmeldetag: 28. 8. 79
㉒ Offenlegungstag: 19. 3. 81

Behördenvermerk

㉓ Anmelder:
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

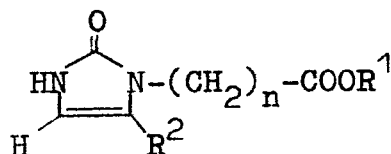
㉔ Erfinder:
Lautenschläger, Dipl.-Chem. Dr., Hans-Heiner, 5000 Köln, DE;
Betzing, Dipl.-Chem. Dr., Hans, 5014 Kerpen-Horrem, DE;
Stoll, Brigitte, 5000 Köln, DE

DE 29 34 746 A 1

⑤4 **Oxoimidazolinkansäuren, deren Salze und Ester sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel**

Patentansprüche

1. ω -(2-Oxo-4-imidazolin-1-yl)-alkansäuren, deren Salze und Ester der allgemeinen Formel I:




I

in der

n : eine ganze Zahl von 1 bis 8,

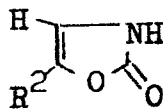
R^1 : H, Alkaliion bzw. eine geradkettige oder verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,

R^2 : einen unsubstituierten oder substituierten aromatischen Rest  oder Naphthyl bedeuten; die Substituenten X und

Y können entweder gleich oder voneinander verschieden sein und H, Halogen oder Alkoxy bedeuten.

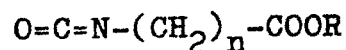
2. 8-(2-Oxo-5-phenyl-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
3. 7-(2-Oxo-5-phenyl-4-imidazolin-1-yl)-önanthsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
4. (2-Oxo-5-phenyl-4-imidazolin-1-yl)-essigsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.

5. 5-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-imidazolin-1-yl-essigsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
6. 7-[5-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-önanthsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
7. 6-(2-Oxo-5-phenyl-4-imidazolin-1-yl)-capronsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
8. 9-(2-Oxo-5-phenyl-4-imidazolin-1-yl)-pelargonsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
9. 7-[5-(4-Methoxyphenyl)-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-önanth-säure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
10. 7-[5-(3-Brom-4-methoxyphenyl)-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-önanthsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
11. 8-[5-(1-Naphthyl)-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
12. Verfahren zur Herstellung der ω -(2-Oxo-4-imidazolin-1-yl)-alkansäuren gemäß Anspruch 1-11, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



II

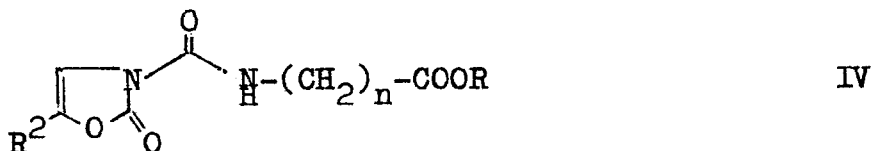
in der R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt, mit einem ω -Alkoxy-carbonylalkylisocyanat der Formel III



III

worin n die in Formel I angegebene Bedeutung hat und R

eine Methyl- oder Äthylgruppe ist, in einem aprotischen organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Zusatz eines basischen Katalysators, zum Zwischenprodukt der allgemeinen Formel IV umgesetzt



in der R^2 und n die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und R eine niedermolekulare Alkylgruppe darstellt, worauf dieses mit Säure behandelt wird.

13. Verfahren zur Herstellung der ω -(2-Oxo-4-imidazolin-1-yl)-alkansäuren I, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel IV durch Einwirken von Eisessig und HBr in die Säuren I ($R^1=H$) umwandelt.
14. Verfahren zur Herstellung der Alkalisalze der Säuren I ($R^1=H$), dadurch gekennzeichnet, daß die Säuren I ($R^1=H$) in geeigneten Lösungsmitteln mit den entsprechenden Basen oder kohlensauren Salzen umgesetzt werden.
15. Verfahren zur Herstellung der Ester der Säuren I ($R^1=H$), dadurch gekennzeichnet, daß die Säuren I ($R^1=H$) in Gegenwart saurer Katalysatoren mit Alkoholen der allgemeinen Formel R^1OH umgesetzt werden, R^1 besitzt dabei die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung.
16. Arzneimittelzubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eine Verbindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz dieser Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 - 11 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten Verdünnungsmittel oder Trägermaterial enthalten.
17. Arzneimittelzubereitungen gemäß Anspruch 16, die zusätzlich ein Antikoagulans, insbesondere Heparin, ein Heparinsalz oder ein Cumarinderivat enthalten.

2934746

PATENTANWÄLTE
WUESTHOFF - v. PECHMANN - BEHRENS - GOETZ

PROFESSIONAL REPRESENTATIVES BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE
MANDATAIRES AGRÉÉS PRÈS L'OFFICE EUROPÉEN DES BREVETS

DR.-ING. FRANZ WUESTHOFF
DR. PHIL. FREDA WUESTHOFF (1927-1956)
DIPL.-ING. GERHARD FULS (1952-1972)
DIPL.-CHEM. DR. E. FREIHERR VON PECHMANN
DR.-ING. DIETER BEHRENS
DIPL.-ING.; DIPL.-WIRTSCH.-ING. RUFERT GÖTZ

D-8000 MÜNCHEN 90
SCHWEIGERSTRASSE 2

TELEFON: (089) 66 20 51

TELEGRAMM: PROTECTPATENT

TELEX: 524070

1A-52 719

P a t e n t a n m e l d u n g

Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

Titel: Oxoimidazolinalkansäuren, deren Salze und Ester
sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und diese
enthaltende Arzneimittel

130012/0068

PATENTANWÄLTE
WUESTHOFF-v. PECHMANN-BEHRENS-GOETZ

PROFESSIONAL REPRESENTATIVES BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE
 MANDATAIRES AGRÉÉS PRÈS L'OFFICE EUROPÉEN DES BREVETS

DR.-ING. FRANZ WUESTHOFF
 DR. PHIL. FREDA WUESTHOFF (1927-1956)
 DIPL.-ING. GERHARD PULS (1952-1971)
 DIPL.-CHEM. DR. E. FREIHERR VON PECHMANN
 DR.-ING. DIETER BEHRENS
 DIPL.-ING.; DIPL.-WIRTSCH.-ING. RUPERT GOETZ

- / -

D-8000 MÜNCHEN 90
 SCHWEIGERSTRASSE 2

TELEFON: (089) 66 20 51
 TELEGRAMM: PROTECTPATENT
 TELEX: 524 070

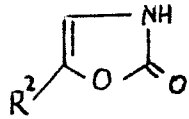
1A-52 719
 A. Nattermann & Cie

B e s c h r e i b u n g

Die Erfindung betrifft neue Imidazolinderivate der im Hauptanspruch angegebenen Formel, die sich durch eine starke antithrombotische Aktivität auszeichnen und auch als antiarteriosklerotische Arzneimittel sich eignen, wobei sie auch noch analgetische Wirkungen zeigen.

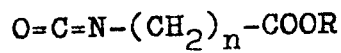
Die Erfindung betrifft ferner ein besonders geeignetes Verfahren zur Herstellung der neuen arylsubstituierten ω -(2-Oxo-4-imidazolyl)-alkansäuren der allgemeinen Formel (I), das in der Weise gekennzeichnet ist, daß man Oxazolinone der allgemeinen Formel

6



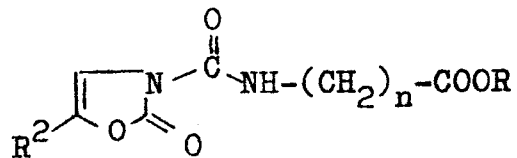
II

worin R^2 die obenangegebene Bedeutung besitzt, in einem aprotischen organischen Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid, Aceton oder Benzol, gegebenenfalls unter Zusatz eines Katalysators wie Triäthylamin, Pyridin, Alkalicarbonat oder Alkalicyanat mit ω -Alkyloxycarbonylalkylisocyanaten der allgemeinen Formel



III

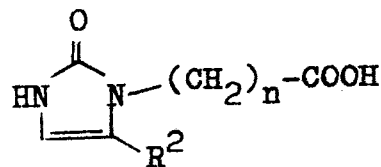
worin n die in Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt und R eine Methyl- oder Äthylgruppe ist, zu N -(ω -Alkyloxocarbonylalkyl)-2-oxo-4-oxazolin-3-carboxamiden der Formel



IV

worin n , R und R^2 die in den Formeln (I) und (III) angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt.

Die Verbindungen der Formel IV werden in einem sauren Medium wie z.B. Eisessig/HCl oder Eisessig/HBr unter Hydrolyse und Kohlendioxidabspaltung in die Verbindungen der Formel (Ia)

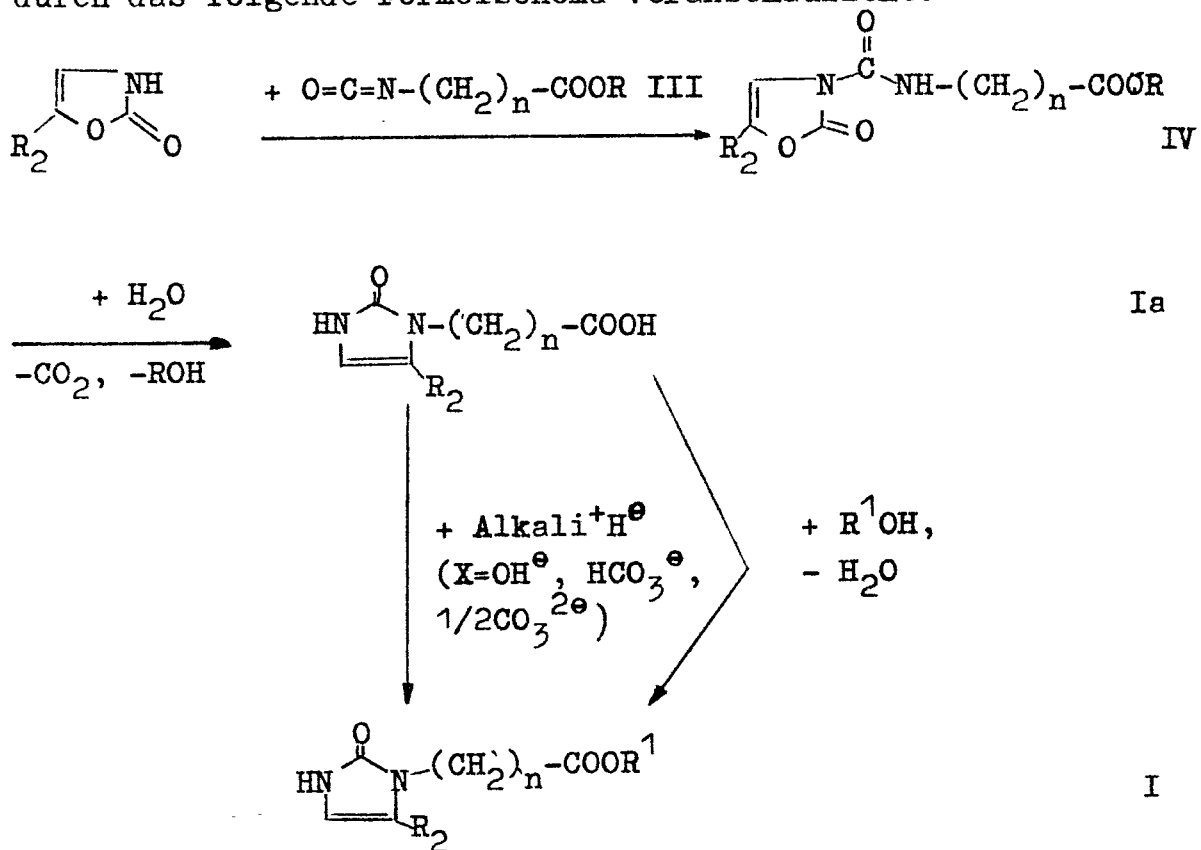


Ia

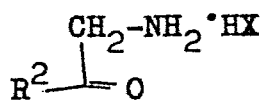
umgewandelt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia), die identisch sind mit Verbindungen der Formel (I), wenn $R^1=H$ ist, können nach den üblichen Verfahren durch Reaktion mit Alkalihydroxiden oder Alkalicarbonaten in ihre Alkalisalze oder durch Behandlung mit Alkoholen in Gegenwart eines sauren Katalysators in ihre Ester überführt werden.

Die Herstellung der Imidazolinone der Formel (I) wird durch das folgende Formelschema veranschaulicht:



Die Imidazolinone der Formel (I) können auch durch Umsetzung der Salze der Aminoketone der allgemeinen Formel (V)



V

worin R^2 die obenangegebene Bedeutung besitzt und $X=Cl, Br, HSO_4^{\ominus}$ ist, mit ω -Alkyloxycarbonylalkylisocyanaten (III) in einem aprotischen organischen Lösungsmittel, wie z.B. Benzol, Aceton, Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 0° und $100^{\circ}C$ unter Zusatz einer organischen Base, wie z.B. Triäthylamin oder Pyridin hergestellt werden, wobei die Umsetzung am Schluß durch Ansäuern und Erhitzen der Reaktionsmischung vervollständigt wird.

Die neuen Imidazolinone der Formel (I) zeigen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, wie antithrombotische, antiarteriosklerotische und analgetische Wirksamkeit. Sie zeigen weiterhin eine ausgezeichnete Magenverträglichkeit und können daher insbesondere zur Behandlung thrombotischer und arteriosklerotischer Krankheiten bei gleichzeitig günstigen gastrointestinalen Eigenschaften verwendet werden.

Für die medikamentöse Thromboseprophylaxe wurden bisher vor allem Antikoagulantien eingesetzt. Die Antikoagulantien verhindern bei ausreichend hoher Dosierung die Fibrinbildung und somit die Entstehung eines Gerinnungsthrombus, können jedoch nicht die initiale Aggregation der Thrombozyten, d.h. die Bildung des Plättchen-Thrombus beeinflussen.

Nachdem die Bedeutung der Thrombozyten für die Thrombogenese in letzter Zeit bekannt wurde, gewinnen aggregationshemmende Substanzen, wie z.B. Acetylsalicylsäure, als Antithrombotica immer mehr an Bedeutung.

Acetylsalicylsäure zeigt jedoch eine Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen. So hat es nicht an Versuchen gefehlt, neue Inhibitoren für die Thrombozytenaggregation zu finden, die eine gute antithrombotische Wirkung zeigen und eine wesentlich bessere Magenverträglichkeit als Acetylsalicylsäure aufweisen.

Es wurde nun gefunden, daß die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I einen starken thrombozytenaggregationshemmenden Effekt sowie adhäsionshemmende Wirkung bei geringer Toxizität

DL ₅₀	Maus / i.v.	922 mg/kg	(7 Tage)
DL ₅₀	Maus / p.o.	2002 mg/kg	(7 Tage)

und ausgezeichnete Magenverträglichkeit besitzen.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch vorteilhaft mit anderen Wirkstoffen, wie z.B. Antikoagulantien, insbesondere Heparin, Heparinaten und Cumarinderivaten, kombiniert werden. Insbesondere bei der Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen ist es wünschenswert, die Thrombozytenaggregationshemmung sowie die Gerinnungshemmung des Blutes zu beeinflussen. Auch hier zeigen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Antikoagulantien, insbesondere mit Heparin und Heparinaten als ausgezeichnet wirksam, wie die nachfolgenden Untersuchungen zeigen.

Die Prüfung der Plättchenaggregation der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach der Collagen-induzierten Aggregation nach Born. Nature 4832/927, 29 (1962). Der thrombozytenaggregationshemmende Effekt der Substanzen wurde in vitro am plättchenreichen Human-Plasma untersucht. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Prozentuale Hemmung der Collagen-induzierten Aggregation in vitro durch Substanzen der in Tabelle 3 angegebenen Beispiele bzw. deren Kombinationen mit Heparin bei einer Endkonzentration von 0,3 bzw. 0,6 μ mol Substanz pro ml plättchenreichen Humanplasmas ist aus den nachfolgenden Beispielen zu entnehmen.

Substanzen aus den Beispielen der Tabelle 3	% Hemmung gegenüber der Kontrolle
1c	80 % (0,3 μ mol 1c/ml)
2c	46 % (0,3 μ mol 2c/ml)
5c	63 % (0,3 μ mol 5c/ml)
Kombination 1c + Heparin *	85 % (0,3 μ mol 1c/ml; Heparin 200 IE/ml)
1c + Heparin *	82 % (0,6 μ mol 1c/ml; Heparin 200 IE/ml)

* Natriumheparinat

Die neuen Verbindungen der Formel (I) können z.B. auf oralem Weg, durch Injektion oder rektal in geeigneten pharmazeutischen Formulierungen, die fest oder flüssig in Form von Suspensionen oder Lösungen vorliegen, verabreicht werden. Beispiele für derartige Formulierungen sind Tabletten, Pulver, Kapseln, Granulate, Pastillen, Ampullen, Sirupe und Suppositorien.

Die obengenannten Formulierungen können außerdem weitere Wirkstoffe, insbesondere Antikoagulantien, z.B. Heparin, Heparinsalze und Cumarinderivate, enthalten.

Die wirksame Menge der Verbindungen der Formel (I) kann frei, entsprechend der gewünschten Dosierung geändert werden, beträgt jedoch üblicherweise etwa 0,1 bis 80 %, bezogen auf die vereinigte Menge von Träger oder Verdünnungsmittel und der Verbindung der Formel (I). Ganz allgemein kann jede gewünschte Konzentration für die erforderliche Verabfolgung in Dosierungen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht je Tag angewandt werden.

Träger oder Verdünnungsmittel können pharmazeutisch verträgliche Flüssigkeiten oder Feststoffe sein, und der Ausdruck Träger umfaßt im Rahmen dieser Erfindung auch Adjuvantien. Beispiele für flüssige Träger sind destilliertes Wasser zur Injektion, isotonische Natriumchloridlösung, Ringer-Lösung, Locke-Lösung, Äthylen-

glykol, Polyäthylenglykol, Äthylalkohol, Propylenglykol, Glycerin und pflanzliche Öle. Die festen Träger umfassen beispielsweise Natriumchlorid, Glucose, Lactose, Stärke, Saccharose, Cetylalkohol, Kakaobutter und Magnesiumstearat.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert:

Beispiel 1

a) Darstellung von N-(Äthyloxycarbonylheptyl)-2-oxo-5-phenyl-4-oxazolin-3-ylcarboxamid.

16,1 g (0,1 mol) 5-Phenyl-4-oxazolin-2-on werden in 100 ml absol. DMF gelöst und 25,6 g (0,12 mol) Äthyloxycarbonylheptylisocyanat hinzugefügt. Die Mischung wird 24 h bei 50 - 60°C gerührt, mit Wasser versetzt, der entstandene ölig-kristalline Niederschlag abgetrennt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. bei RT getrocknet. Das Rohprodukt wird aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 27 g (72 %) mit Schmp. 97-99°C.

Analog wurden die anderen in Tabelle 1 enthaltenen Beispiele 2a - 10a durchgeführt, wobei, wie angegeben, einige Carboxamide als Rohprodukte weiterverarbeitet wurden.

b) Darstellung von 8-(2-Oxo-5-phenyl-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure.

37,4 g (0,1 mol) N-Äthyloxycarbonylheptyl-2-oxo-5-phenyl-4-oxazolin-3-ylcarboxamid werden mit einer Mischung aus 800 ml Eisessig und 80 ml 63proz. Bromwasserstoffsäure übergossen und die Mischung 2 h unter Rückfluß erhitzt, i. Vak. weitgehendst eingedampft und der Rückstand mit Wasser verrührt. Das ausgefallene Rohprodukt wird abgetrennt und mit wenig Wasser gewaschen. Nach der Trocknung wird die Verbindung säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel//CHCl₃/Methanol).

Ausbeute 18,1 g (60 %) mit Schmp. 83 - 85°C.

Analog wurden die anderen in Tabelle 2 enthaltenen Beispiele 2b - 10b durchgeführt.

c) Darstellung des 8-(2-Oxo-5-phenyl-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure-Natriumsalzes.

Eine Mischung aus 30,2 g (0,1 mol) 8-(2-Oxo-5-phenyl-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure und 8,4 g (0,1 mol) wasserfreiem Natriumhydrogencarbonat wird mit 25proz. Alkohol versetzt und unter leichtem Erwärmen bis zur vollständigen Auflösung gerührt. Die Lösung wird i.Vak. zur Trockene eingengt und der feste Rückstand gepulvert.

Ausbeute 32,4 g (100 %).

Analog wurden die anderen in Tabelle 3 enthaltenen Beispiele 2c - 10c durchgeführt.

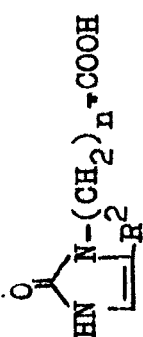







Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung weiter erläutern. Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit einem Elektrothermal-Schmelzpunktbestimmungs-Apparat gemessen und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät Perkin-Elmer 257, die NMR-Spektren mit den 60 MHz- und 80 MHz-Geräten der Fa. Bruker (innerer Standard: Tetramethylsilan, außer bei D₂O-Aufnahmen: 3-Trimethylsilylpropionsäure-Natriumsalz) und die Massenspektren mit dem Gerät Varian MAT-311A (70 eV) aufgenommen. Bei den angegebenen ¹H-NMR-Daten gelten folgende Abkürzungen:

lsm : Lösungsmittel
DMF : Dimethylformamid
DMSO: Dimethylsulfoxid
s : Singulett
d : Dublett
t : Triplet
q : Quartett
m : Multiplett
mc : Multiplett zentriert bei

Tabelle 1: N-(ω -Alkoxycarbonylalkyl)-2-oxo-4-oxazolin-3-carboxamide IV durch Umsetzung von 4-Oxazolin-2-onen II mit ω -Alkoxycarbonylalkylisocyanaten III

Beispiel Nr.	IV		Schmelzpunkt in [°C]	IR-Daten in [cm ⁻¹]
	n	R		
1a	7	C ₂ H ₅	97-99	in KBr : 3340, 3140, 1765, 1734, 1700, 1545
2a	6	C ₂ H ₅	92-95	in KBr : 3340, 3140, 1760, 1735, 1712, 1550
3a	1	C ₂ H ₅	180-182	in KBr : 3320, 3140, 1772, 1740, 1715, 1530
4a	1	C ₂ H ₅	211-215	in KBr : 3330, 3140, 1780, 1740, 1710, 1530
5a	6	C ₂ H ₅	119-121	in KBr : 3340, 3140, 1762, 1735, 1708, 1540
6a	5	C ₂ H ₅	nicht bestimmt	in CCl ₄ : 3350, 3170, 1775, 1735, 1725 (Schulter), 1535
7a	8	C ₂ H ₅	nicht bestimmt	in KBr : 3340, 3140, 1755, 1735, 1705, 1540
8a	6	C ₂ H ₅	nicht bestimmt	Film: : 3350, 3150, 1760, 1735, 1705, 1540
9a	6	C ₂ H ₅	nicht bestimmt	in KBr : 3350, 3150, 1755, 1735, 1710, 1540
10a	7	CH ₃	nicht bestimmt	Film : 3330, 3150, 1765, 1730, 1705, 1535


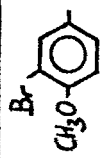
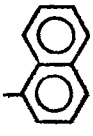
Tabelle 2: Darstellung von ω -(2-Oxo-4-imidazol-1-yl)-alkansäuren I aus
 N-(ω -Alkoxy-carbonylalkyl)-2-oxo-4-oxazol-3-carboxamiden IV

Beispiel Nr.	 $Ia = I (R^1 = H)$	Schmelzpunkt in [°C]	IR-Frequenzen der Carbonylgruppen in [cm ⁻¹]	MS-Daten in [m/e]
1b	7 	83 - 85	1725, 1660 (KBr)	302 (M ⁺ , 55%), 285 (M ⁺ -OH, 38%), 243 (M ⁺ -CH ₂ COOH, 15%), 173 (37%), 160 (100%), 145 (9%)
2b	6 	132-137	1720, 1655 (KBr)	288 (M ⁺ , 38%), 271 (M ⁺ -OH, 38%), 229 (M ⁺ -CH ₂ COOH, 20%), 173 (39%), 160 (100%), 145 (10%)
3b	1 	255-258	1722, 1620 (KBr)	218 (M ⁺ , 100%), 174 (M ⁺ -CO ₂ , 23%), 173 (M ⁺ -COOH, 67%), 160 (12%), 145 (24%)
4b	1 	272-275	1728, 1645 (KBr)	252 (M ⁺ , 100%), 208 (M ⁺ -CO ₂ , 31%), 207 (M ⁺ -COOH, 71%), 194 (3%), 179 (30%)
5b	6 	156-160	1710, 1660 (KBr)	322 (M ⁺ , 81%), 305 (M ⁺ -OH, 32%), 263 (M ⁺ -CH ₂ COOH, 18%), 207 (31%), 194 (100%), 179 (11%)
6b	5 	143-145	1725, 1660 (KBr)	274 (M ⁺ , 100%), 257 (M ⁺ -OH, 42%), 215 (M ⁺ -CH ₂ COOH, 25%), 173 (42%), 160 (96%), 145 (11%)
7b	8 	103-107	1725, 1660 (KBr)	316 (M ⁺ , 76%), 299 (M ⁺ -OH, 35%), 257 (M ⁺ -CH ₂ COOH, 11%), 173 (38%), 160 (100%), 145 (10%)



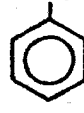

130012/0068

2934746

Tabelle 2 (Fortsetzung)





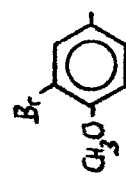
8b	6		170-172	1715, 1660 (KBr)	318 (M ⁺ , 100%), 301 (M ⁺ -OH, 29%), 259 (M ⁺ -CH ₂ COOH, 11%), 203 (41%), 190 (83%), 2175 (35%)
9b	6		187-189	1715, 1660 (KBr)	396 (M ⁺ , 100%), 379 (M ⁺ -OH, 28%), 337 (M ⁺ -CH ₂ COOH, 14%), 281 (23%), 268 (66%), 253 (34%)
10b	7		01	1700, 1660 (Film)	352 (M ⁺ , 100%), 335 (M ⁺ -OH, 36%), 293 (M ⁺ -CH ₂ COOH, 13%), 223 (46%), 210 (68%), 2195 (3%)

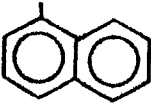
alkensäuren I (R¹=H)

Beispiel Nr.	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HN} \text{---} \text{N} \text{---} (\text{CH}_2)_n \text{---} \text{COOR}^1 \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{R}^2 \\ \text{I (R}^1 \text{=Na)} \end{array} $	n	R ²	¹ H-NMR-Daten der Natriumsalze I (R ¹ -Na, Lösungsmittel: D ₂ O) oder - sofern I (R ¹ -Na) nicht vermessen wurde - die Daten der freien Säuren I (R ¹ =H, mit Angabe des Lösungsmittels). δ-Werte in [ppm].	IR-Frequenzen der Carbonylgruppen in [cm ⁻¹]
1c		7		0,8-1,8 (m, 10H [CH ₂]), 2,16 (t, J=7Hz, 2 H [CH ₂]), 3,57 (mc, breit, 2 H [CH ₂]), 6,33 (s, 1H, [Heterocycclus-CH]), 7,20 (s, 5H [Aromat]).	1675, 1565 (KBr)
2c		6		<u>Freie Säure (s.Beispiel 2b), Lsm.: DMF-d₇:</u> 0,4-1,33 (m, 8H [CH ₂]), 1,70 (t, J=7 Hz, 2 H [CH ₂]), 3,27 (t, J=6Hz, 2H [CH ₂]), 6,13 (s, 1H [Heterocycclus-CH]), 6,97 (s, 5H [Aromat]), 9,87 (s, breit, 1H, austauschbar mit D ₂ O).	1675, 1560 (KBr)
3c		1		<u>Freie Säure (s.Beispiel 3b), Lsm.: DMSO-d₆:</u> 4,40 (s, 2H [CH ₂]), 6,60 (s, 1H [Heterocycclus-CH]), 7,43 (s, 5H [Aromat]), 10,10 (s, breit, 1H, austauschbar mit D ₂ O).	1720, 1615 (KBr)
4c		1		4,19 (s, 2H [CH ₂]), 6,57 (s, 1H [Heterocycclus-CH]), 7,37 (mc, 4H [Aromat]).	1710, 1605 (KBr)

130012/0068

Tabelle 3 (Fortsetzung)

5c	6		<p>Freie Säure (s. Beispiel 5b), Lsm.: DMF-d₇:</p> <p>1,27 (mc, 8H [CH₂]), 2,22 (t, J=7Hz, 2H [CH₂]), 3,73 (t, J=7Hz, 2H [CH₂]), 6,67 (s, 1H [Heterocycclus-CH]), 7,50 (mc, 4H [Aromat]), 10,30 (s, breit, 1H, austauschbar mit D₂O).</p>	1680, 1560 (KBr)
6c	5		<p>1,30 (mc, 6H [CH₂]), 2,04 (t, J=7Hz, 2H [CH₂]), 3,61 (t, J=6Hz, 2H [CH₂]), 6,36 (s, 1H [Heterocycclus-CH]), 7,35 (s, 5H [Aromat]),</p>	1680, 1580 (KBr)
7c	8		<p>0,66-1,69 (m, 12H [CH₂]), 2,11 (t, J=7Hz, 2H [CH₂]), 3,64 (mc, breit, 2H [CH₂]), 6,33 (s, 1H [Heterocycclus-CH]), 7,24 (s, 5H [Aromat]).</p>	1675, 1560 (KBr)
8c	6		<p>Freie Säure (s. Beispiel 8b), Lsm.: DMSO-d₆:</p> <p>1,22 (mc, 8H [CH₂]), 2,14 (t, J=7Hz, 2H [CH₂]), 3,38 (mc, breit, 2H [CH₂]), 3,75 (s, 3H [CH₃]), 5,09 (s, 1H [Heterocycclus-CH]), 6,88-7,22 (m, 4H [Aromat]), 10,90 (s, breit, 1H, austauschbar mit D₂O).</p>	1675, 1560 (KBr)
9c	6		<p>Freie Säure (s. Beispiel 9b), Lsm.: DMSO-d₆:</p> <p>1,20 (mc, 8H [CH₂]), 2,13 (t, J=6Hz, 2H [CH₂]), 3,63 (t, breit, 2H [CH₂]), 3,90 (s, 3H [CH₃]), 6,50 (s, 1H [Heterocycclus-CH]), 7,0-7,7 (m, 3H [Aromat]), 10,23 (s, breit, 1H, austauschbar mit D₂O).</p>	1675, 1560 (KBr)

10c	7		0,3-1,5 (m, 10H [CH ₂]), 2,00 (t, J=7,5 Hz, 2H [CH ₂]), 3,22 (mc, breit 2H [CH ₂]), 6,08 (s, 1H [Heterocycclus-CH]), 6,83-7,61 (m, 7H [Aromat]).	1675, 1517 (KBr)
-----	---	---	--	------------------

Beispiel 11

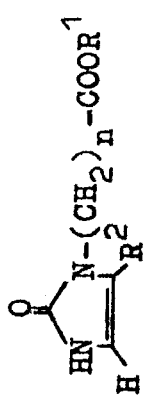




Darstellung des 8-(2-Oxo-5-phenyl-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäuremethylesters.

15,1 g (0,05 mol) 8-(2-Oxo-5-phenyl-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure werden mit 10 ml Methanol versetzt und in die Mischung Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Unter weiterer HCl-Einleitung wird 2 h unter Rückfluß erhitzt, die Mischung i. Vak. eingeengt und in Chloroform aufgenommen. Die Chloroformlösung wird mehrmals mit Na_2CO_3 -Lösung, dann mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der ölige Rückstand i. Vak. getrocknet.

Ausbeute 15,3 g (97%), farbloses Öl.

Analog wurden die anderen in Tabelle 4 enthaltenen Beispiele 12-14 durchgeführt, wobei die Reaktionsmischung bei Beispiel 14 nicht unter Rückfluß, sondern auf ca. 100°C erhitzt wurde und der ölige Rückstand zusätzlich säulenchromatographisch (Kieselgel// CHCl_3 /Methanol) gereinigt wurde.

alkansäuren I a

Bei- spiel Nr.	 I			IR-Frequenzen der Carbonyl- Gruppen in [cm ⁻¹]	MS-Daten in [m/z]
	n	R ¹	R ²		
11	7	CH ₃		1735, 1680 Film	316 (M ⁺ , 96%), 299 (M ⁺ -OH, 56%), 285 (M ⁺ -CH ₃ O, 18%), 160 (100%)
12	7	C ₂ H ₅		1730, 1680 Film	330 (M ⁺ , 93%), 313 (M ⁺ -OH, 53%), 285 (M ⁺ -C ₂ H ₅ O, 30%), 160 (100%)
13	7	CH(CH ₃) ₂		1730, 1680 Film	344 (M ⁺ , 96%), 327 (M ⁺ -OH, 27%), 302 (M ⁺ -C ₃ H ₇ O, 29%), 285 (M ⁺ -C ₃ H ₇ O, 70%), 160 (100%)
14	7	n-C ₆ H ₁₃		1730, 1680 Film	386 (M ⁺ , 100%), 369 (M ⁺ -OH, 40%), 285 (M ⁺ -C ₆ H ₁₃ O, 29%), 160 (57%)

Nachdruck
 ist
 gestattet

Die nachstehenden Beispiele betreffen Mischungen von Verbindungen der Formel I mit in der Pharmazie üblichen Träger- oder Hilfsstoffen, welche als Arzneimittel verwendet werden können:

Beispiel 15: Tabletten

Ein Gemisch, bestehend aus 50 g des Natriumsalzes der 8-(2-Oxo-5-phenyl-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure, 50 g Lactose, 16 g Maisstärke, 2 g Cellulosepulver und 2 g Magnesiumstearat, wird in üblicher Weise zu Tabletten gepreßt, derart, daß jede Tablette 250 mg des Wirkstoffes enthält.

Beispiel 16: Dragees

Analog Beispiel 15 werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug, bestehend aus Zucker, Maisstärke, Talk und Tragant, überzogen werden.

Beispiel 17: Ampullen

Man löst 100 g des Natriumsalzes der 8-(2-Oxo-5-phenyl-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure in einem Gemisch aus 9,5 l zweifach destilliertem Wasser und 0,5 l Äthylenglykol, filtriert steril und füllt unter sterilen Bedingungen je 10 ml der erhaltenen Lösung in Ampullen, welche anschließend abgeschmolzen werden.

Analog sind Tabletten, Dragees und Ampullen erhältlich, die einen oder mehrere Wirkstoffe der Formel I mit oder ohne Zusatz eines Antikoagulans enthalten (Beispiele 18, 19).

Beispiel 18:

5 ml einer Injektionslösung enthalten 20 000 IE (ca. 122-162 ~~mg~~ IE/mg) ^{Natriumheparinat} Na- bzw. Ca-Heparin und 1 g 8-(2-Oxo-5-phenyl-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure-Natrium Salz

nachträglich
geändert

Beispiel 19:

5 ml einer Injektionslösung enthalten 10 000 IE (ca. 122 - 162 ~~mg~~ IE/mg) ^{Natriumheparinat} Na- bzw. Ca-Heparin und 2 g 8-(2-Oxo-5-phenyl-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure-Natrium Salz

nachträglich
geändert