(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**

(11) **DE 3042466 A1**

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

(21) Aktenzeichen: P 30 42 466.9
(22) Anmeldetag: 11. 11. 80
(43) Offenlegungstag: 16. 6. 82

DE 3042466 A1

(71) Anmelder:
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

(72) Erfinder:
Lautenschläger, Hans-Heiner, Dipl.-Chem. Dr., 5000 Köln, DE; Betzing, Hans, Dipl.-Chem. Dr., 5014 Kerpen-Horrem, DE; Stoll, Brigitte, 5024 Pulheim, DE; Probst, Manfred, Dipl.-Chem. Dr., 5020 Frechen, DE

(54) **N-substituierte ω-(2-Oxo-4-imidazolin-l-yl)-alkansäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate**

DE 3042466 A1

BUNDESDRUCKEREI BERLIN 04. 82 230 024/121 14/90

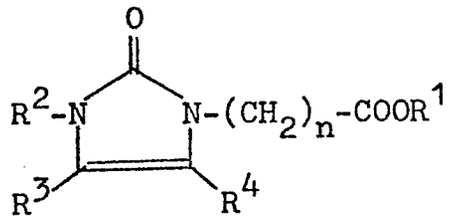
52 486 - BR

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

Titel: N-substituierte ω-(2-Oxo-4-imidazolin-1-yl)-alkansäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

Patentansprüche

1. N-substituierte ω-(2-Oxo-4-imidazolin-1-yl)-alkansäuren und ihre Derivate der allgemeinen Formel I



I

in der

n : eine ganze Zahl von 1 - 10,

R^1 : Wasserstoff, ein Alkaliion oder eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder der Benzylrest,

R^2 : $-(CH_2)_m-R$ mit m = 0,1 oder 2,

R, R^3 und R^4 : die gleich oder voneinander verschieden sind, Wasserstoff (mit Ausnahme von R, wenn m = 0), Phenyl oder durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, CH_3, CH_3O, CF_3 substituiertes Phenyl bedeuten, wobei jedoch zumindest einer der Reste Phenyl oder durch eine oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, CH_3, CH_3O, CF_3 substituiertes Phenyl ist.

ORIGINAL INSPECTED

2. [3-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-essigsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.

3. 7-[3-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-önanthsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.

4. 7-(3-Äthyl-4,5-diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-önanthsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.

5. 8-(3,4-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.

6. 8-[3-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.

7. 8-[2-Oxo-4-phenyl-3-(3-trifluormethyl-phenyl)-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

8. 8 [-3-(4-Methoxyphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl] -caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

9. 8-[3-(4-Methylphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

10. 8-[3-(4-Fluorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

11. 8-[4-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-3-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

12. 8-(3-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

13. 8-(2-Oxo-3,4,5-triphenyl-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

14. 8-[4,5-Bis-(2-fluorphenyl)-3-methyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

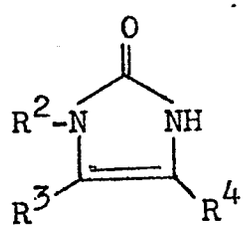
15. 8-(4,5-Diphenyl-3-methyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.

16. 8-(3-Methyl-2-oxo-5-phenyl-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.

17. 9-[3-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-pelargonsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.

18. 11-(3-Äthyl-4,5-diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-undecansäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.

19. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Ansprüchen 1-18, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise ein 4-Imidazolin-2-on der allgemeinen Formel II



II

worin R^2, R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, in einem organischen Lösungsmittel unter Zusatz einer Hilfsbase mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel III

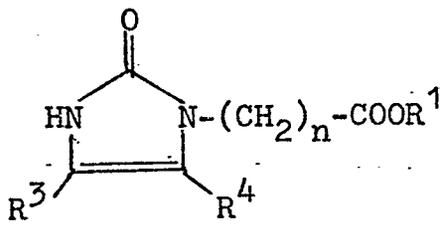
$$X\text{-}(CH_2)_n\text{-}COOR^1 \qquad \text{III}$$

worin n und R^1 die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen und X ein Halogen ist, gegebenenfalls in Gegenwart eines Alkalijodids als Katalysator, umsetzt und, falls erwünscht, einen erhaltenen Ester der allgemeinen Formel I (R^1= Alkyl, Benzyl) in an sich

ORIGINAL INSPECTED

bekannter Weise in die Säure der Formel I (R^1= H) und diese in ein Alkalisalz der Formel I (R^1= Alkali) überführt oder eine erhaltene Säure der allgemeinen Formel I (R^1= H) oder ein Alkalisalz der Formel I (R^1= Alkali) in an sich bekannter Weise in einen Ester der Formel I (R^1= C_{1-6}-Alkyl oder Benzyl) überführt.

20. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Ansprüchen 1-18, dadurch gekennzeichnet, daß man ein ω-(2-Oxo-4-imidazolin-1-yl)-alkansäure, einen Ester oder ein Alkalisalz der Formel IV



IV

worin R^1, R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Alkylierungsmittel der Formel V

$$Y-(CH_2)_m-R \qquad V$$

worin m und R die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben und Y eine übliche Abgangsgruppe ist, umsetzt.

21. Pharmazeutische Präparate, enthaltend eine der in den Ansprüchen 1-18 genannten Verbindungen.

3042466

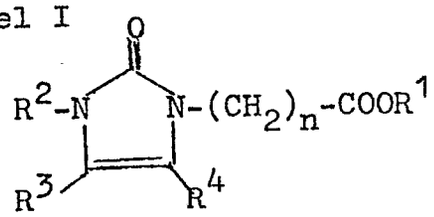
52 486 - BR

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

Titel: N-substituierte ω-(2-Oxo-4-imidazolin-1-yl)-alkansäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

Wie in zwei eigenen älteren, nicht vorveröffentlichten Patentanmeldungen (P 29 34 746.4 und P 29 50 478.7) beschrieben, besitzen 5- und 4,5-substituierte -(2-Oxo-4-imidazolin-1-yl)-alkansäuren sowie deren Salze und Ester wertvolle pharmakologische Eigenschaften, wie antithrombotische, antiarteriosklerotische, entzündungshemmende und analgetische Eigenschaften.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue N-substituierte ω-(2-Oxo-4-imidazolin-1-yl)-alkansäure-Derivate der allgemeinen Formel I



I

in der

n : eine ganze Zahl von 1 - 10, bevorzugt 6 - 8,

R^1 : Wasserstoff, ein Alkaliion oder eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder der Benzylrest,

R^2 : $-(CH_2)_m-R$ mit m = 0,1 oder 2,

R, R^3 und R^4 : die gleich oder voneinander verschieden sind, Wasserstoff (mit Ausnahme von R, wenn m = 0), Phenyl oder durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe

ORIGINAL INSPECTED

Halogen (insbesondere Chlor oder Fluor), CH_3, CH_3O, CF_3 substituiertes Phenyl bedeuten, wobei jedoch zumindest einer der Reste Phenyl oder durch eine oder mehrere gleiche oder verschiedene Gruppen aus der Reihe Halogen, CH_3, CH_3O, CF_3 substituiertes Phenyl ist,

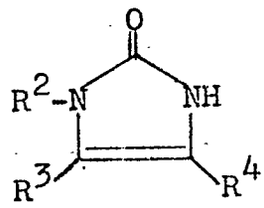
sowie Verfahren zu deren Herstellung.

Die neuen Verbindungen zeigen interessante pharmakologische Eigenschaften, nämlich antithrombotische, antiarteriosklerotische und entzündungshemmende Wirksamkeit. Sie zeigen weiterhin eine ausgezeichnete Magenverträglichkeit und können daher insbesondere zur Behandlung thrombotischer und arteriosklerotischer sowie entzündlicher Krankheiten bei gleichzeitig günstigen gastrointestinalen Eigenschaften verwendet werden. Daneben besitzen die Verbindungen der Formel I eine geringe Toxizität. Auch sind sie in Kombination mit Antikoagulantien, insbesondere mit Heparin und Heparinaten ausgezeichnet wirksam.

Die neuen N-substituierten ω-(2-Oxo-4-imidazolin-1-yl)-alkansäure-Derivate können in Form ihrer freien Säuren oder als Salze mit pharmakologisch verträglichen Basen oder in Form ihrer Ester als Wirkstoff in Arzneimitteln zusammen mit üblichen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden dabei in Dosierungen im Bereich von 0,1 - 100 mg/kg, insbesondere 1 - 50 mg/kg angewandt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man ein 4-Imidazolin-2-on der allgemeinen Formel II



II

worin R^2, R^3 und R^4 die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, das nach den in der heterocyclischen Chemie üblichen Verfahren durch Reaktion von organischen Isocyanaten mit α-Aminoketonen oder Benzoionen mit substituierten Harnstoffen erhalten wird, in einem organischen Lösungsmittel, wie Aceton, Methyläthylketon, Dimethylformamid, unter Zusatz einer Hilfsbase, wie Natriumhydrid, mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel III

$$X\text{-}(CH_2)_n\text{-}COOR^1 \qquad \text{III}$$

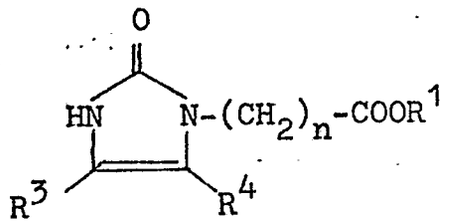
worin n und R^1 die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen und X ein Halogen ist, gegebenenfalls in Gegenwart eines Alkalijodids als Katalysator umgesetzt wird.

Die erhaltenen Ester der Formel I können nach den üblichen Verfahren, z.B. durch Reaktion mit einem Alkalihydroxid in wäßrigem, alkoholischem oder alkoholisch-ätherischem Reaktionsmedium in das entsprechende Alkalisalz der Formel I (R^1= Alkali) und durch nachfolgenden Zusatz einer Mineralsäure in die Säuren der Formel I (R^1= H) überführt werden.

ORIGINAL INSPECTED

Umgekehrt lassen sich aus den Säuren der Formel I (R^1= H) und den Alkalisalzen der Formel I (R^1= Alkali) nach den in der organischen Chemie üblichen Verfahren die Ester der Formel I (R^1= C_{1-6}-Alkyl, Benzyl) herstellen, so z.B. durch Behandeln der Verbindungen der Formel I mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in dem entsprechenden Alkohol oder durch Umsatz der Säuren und Salze der Formel I mit Thionylchlorid und nachfolgende Reaktion mit dem entsprechenden Alkohol.

Die Verbindungen der Formel I können auch hergestellt werden, indem man eine ω-(2-Oxo-4-imidazolin-1-yl)-alkansäure oder ein Derivat hiervon der Formel IV



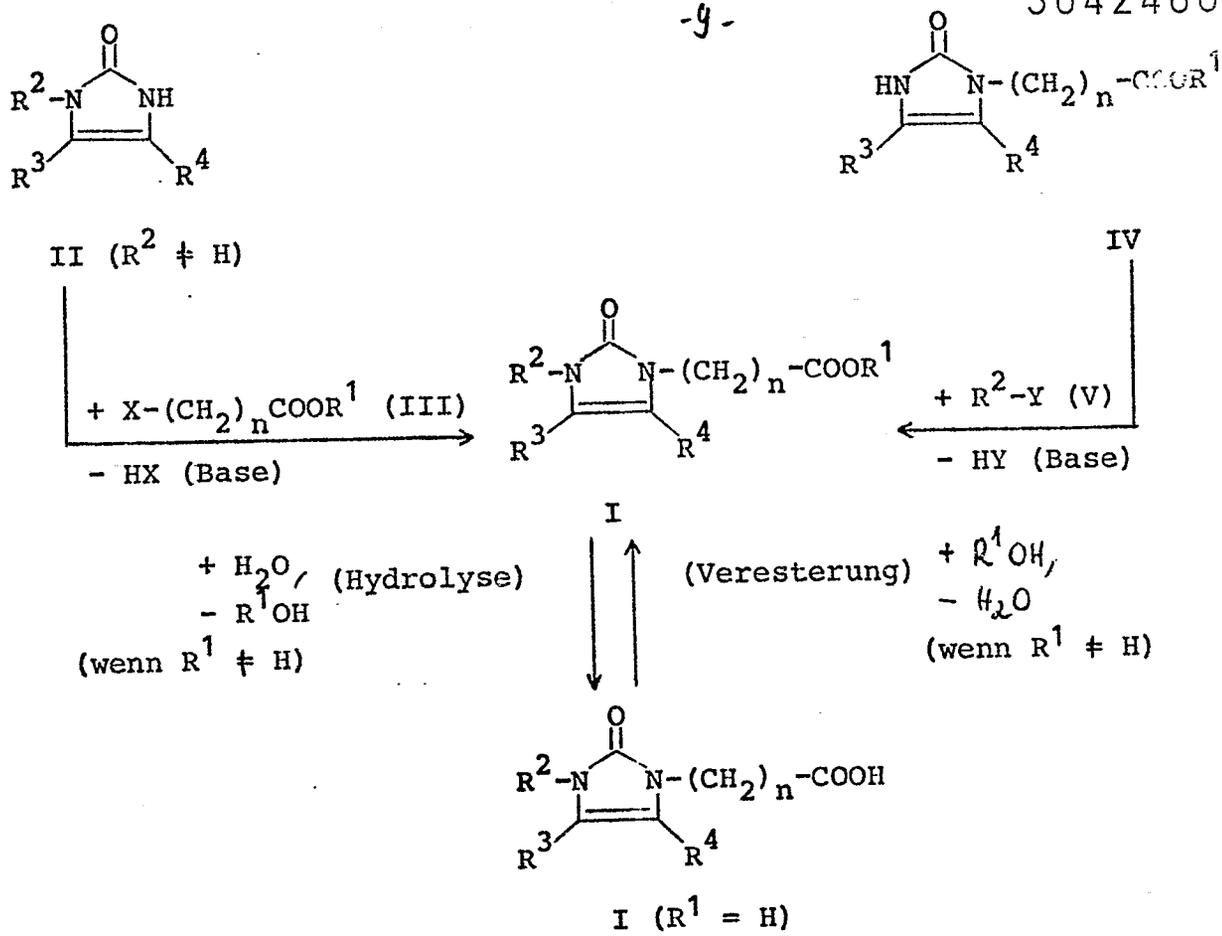
IV

worin R^1, R^3 und R^4 die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, die nach der oder analog der in der Anmeldung P 29 50 478.7 beschriebenen Synthese zugänglich sind, nach den üblichen Verfahren mit einem Alkylierungsmittel der Formel V

$$R^2\text{-}Y \qquad V$$

worin Y die Bedeutung von X in Formel III hat oder Y eine andere übliche günstige Abgangsgruppe, wie z.B. N_2- oder der Rest eines Schwefelsäureesters, insbesondere Schwefelsäureniederalkylesters ist, umsetzt.

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



Als substituierte Phenylreste R^2 (bzw. R), R^3 und R^4 kommen z.B. in Frage:

2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 2,5-Dimethoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl.

Als Alkylierungsmittel der Formel III kommen z.B. die Ester folgender ω-Halogenalkansäuren in Frage:

Chloressigsäure, Bromessigsäure, Jodessigsäure, 3-Chlorpropionsäure, 3-Brompropionsäure, 3-Jodpropionsäure, 4-Chlorbuttersäure, 4-Brombuttersäure, 4-Jodbuttersäure, 5-Chlorvaleriansäure, 5-Bromvaleriansäure, 5-Jodvaleriansäure, 6-Chlorcapronsäure, 6-Bromcapronsäure, 6-Jodcapronsäure, 7-Chlorönanthsäure, 7-Bromönanthsäure, 7-Jodönanthsäure, 8-Chlorcaprylsäure, 8-Bromcaprylsäure, 8-Jodcaprylsäure,

ORIGINAL INSPECTED ORIGINAL INSPECTED

9-Chlorpelargonsäure, 9-Brompelargonsäure, 9-Jodpelargonsäure, 10-Chlorcaprinsäure, 10-Bromcaprinsäure, 10-Jodcaprinsäure, 11-Chlorundecansäure, 11-Bromundecansäure, 11-Jodundecansäure.

Als Beispiele für Alkylierungsmittel der Formel V seien genannt:

Diazomethan, Dimethylsulfat, Chlormethan, Brommethan, Jodmethan, Chloräthan, Bromäthan, Jodäthan, Benzylchlorid, Benzylbromid, Benzyljodid, Phenyläthylchlorid, Phenyläthylbromid, Phenyläthyljodid sowie die dem Rest R entsprechenden am Arylrest substituierten Benzylhalogenide und Phenyläthylhalogenide.

Bei den Alkoholen R^1OH handelt es sich vorzugsweise um solche mit geradkettigem oder sekundär-verzweigtkettigem gesättigtem Kohlenwasserstoffrest mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen wie z.B. Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, Pentanol, Hexanol sowie um Benzylalkohole.

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 Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit einem BÜCHI 510-Schmelzpunktbestimmungsapparat gemessen und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät PERKIN ELMER 257 und die Massenspektren mit dem Gerät VARIAN MAT-311 A (70 eV) aufgenommen.

Beispiel 1

Darstellung von [3-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-essigsäureäthylester.

1,5 g Natriumhydrid (80 %ige Mineralölsuspension) werden mit n-Pentan gewaschen und in eine Mischung von 13,5g 1-(4-Chlorphenyl)-5-phenyl-4-imidazolin-2-on in 100 ml absol. Dimethylformamid (DMF) gegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur und gegen Ende der Wasserstoffentwicklung bei 60°C gerührt. Danach werden 6,2g Chloressigsäureäthylester und 1,5g Natriumjodid (NaJ) hinzugefügt und die Mischung 8 Stunden auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit Wasser verdünnt, ausgeäthert, die Ätherphase mit Wasser,mit 5%iger $NaHCO_3$-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen. Die ätherische Lösung wird über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$) gereinigt.

Ausbeute: 14,5g mit Schmelzpunkt 96-97°C

IR (in KBr): 1755 und 1700 cm^{-1}

Beispiel 2

Darstellung von 7-[3-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-önanthsäureäthylester.

Aus 1,35g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 12,2g 1-(4-Chlorphenyl)-5-phenyl-4-imidazolin-2-on, 100 ml DMF, 8,7g 7-Chlorönanthsäureäthylester und 1,35g NaJ analog Beispiel 1.

Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Hexan/Essigsäureäthylester.

Ausbeute: 15,7g (Öl)

IR (Film): 1735 und 1700 cm^{-1}

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 3

Darstellung von 7-(3-Äthyl-4,5-diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-önanthsäureäthylester.

Aus 2,1g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 18,5g 1-Äthyl-4,5-diphenyl-4-imidazolin-2-on, 140 ml DMF, 13,5g 7-Chlorönanthsäureäthylester und 2,1g NaJ analog Beispiel 1.
Ausbeute: 14,5g (Öl)
IR (Film): 1735 und 1690 cm^{-1}

Beispiel 4

Darstellung von 8-(3,4-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäuremethylester.

Aus 2,34g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 18,5g 1,5-Diphenyl-4-imidazolin-2-on, 160 ml DMF, 18,5g 8-Bromcaprylsäuremethylester und 2,34g NaJ analog zu Beispiel 1.
Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Hexan/Essigsäureäthylester.
Ausbeute: 14g mit Schmelzpunkt 45-47°C
IR (Film): 1740 und 1695 cm^{-1}

Beispiel 5

Darstellung von 8-[3-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester.

Aus 2,4g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 21,6g 1-(4-Chlorphenyl)-5-phenyl-4-imidazolin-2-on, 160 ml DMF, 19,0g 8-Bromcaprylsäuremethylester und 2,4g NaJ analog Beispiel 1.
Ausbeute: 33g (Öl)
IR (Film): 1740 und 1700 cm^{-1}

Beispiel 6

Darstellung von 8-[2-Oxo-4-phenyl-3-(3-trifluormethylphenyl)-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester.

Aus 1,41g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 14,3g 5-Phenyl-1-(3-trifluormethyl-phenyl)-4-imidazolin-2-on, 100ml DMF, 11,1g 8-Bromcaprylsäuremethylester und 1,41g NaJ analog Beispiel 1.

Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Hexan/Essigsäureäthylester.
Ausbeute: 7,0g (Öl)
IR (Film): 1740 und 1700 cm^{-1}

Beispiel 7

Darstellung von 8-[3-(4-Methoxyphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester.

Aus 2,4g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 21,3g 1-(4-Methoxyphenyl)-5-phenyl-4-imidazolin-2-on, 160 ml DMF, 19g 8-Bromcaprylsäuremethylester und 2,4g NaJ analog Beispiel 1.
Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Hexan/Essigsäureäthylester.
Ausbeute: 18,9g (Öl)
IR (Film): 1740 und 1695 cm^{-1}

Beispiel 8

Darstellung von 8-[3-(4-Methylphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester.

Aus 2,25g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 18,7g 1-(4-Methylphenyl)-5-phenyl-4-imidazolin-2-on, 150 ml DMF, 17,8g 8-Bromcaprylsäuremethylester und 2,25g NaJ analog Beispiel 1.
Ausbeute: 18,4g (Öl)
IR (Film): 1740 und 1695 cm^{-1}

Beispiel 9

Darstellung von 8-[3-(4-Fluorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl] -caprylsäuremethylester.

Aus 2,16g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 18,3g 1-(4-Fluorphenyl)-5-phenyl-4-imidazolin-2-on, 150ml DMF, 17,1g 8-Bromcaprylsäuremethylester und 2,16g NaJ analog Beispiel 1.
Ausbeute: 16,7g (Öl)
IR (Film): 1740 und 1700 cm^{-1}

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 10

Darstellung von 8-[4-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-3-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester.

Aus 1,05g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 9,5g 5-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-4-imdiazolin-2-on, 70 ml DMF, 8,3g 8-Bromcaprylsäuremethylester und 1,05g NaJ analog Beispiel 1.
Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Hexan/Essigsäureäthylester.
Ausbeute: 8,3g mit Schmelzpunkt 83-84°C
IR (in KBr): 1740 und 1690 cm^{-1}

Beispiel 11

Darstellung von 8-(3-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäuremethylester.

Aus 1,8g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 15g 1-Benzyl-5-phenyl-4-imidazolin-2-on, 120 ml DMF, 14,2g 8-Bromcaprylsäuremethylester und 1,8g NaJ analog Beispiel 1.
Ausbeute: 18,8g (Öl)
IR (Film): 1735 und 1685 cm^{-1}

Beispiel 12

Darstellung von 8-(2-Oxo-3,4,5-triphenyl-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäuremethylester.

Aus 1,2g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 12g 1,4,5-Triphenyl-4-imidazolin-2-on, 80ml DMF, 9,5g 8-Brom-caprylsäuremethylester und 1,2g NaJ analog Beispiel 1.
Ausbeute: 12,9g (Öl)
IR (Film): 1740 und 1700 cm^{-1}

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 13

Darstellung von 8-[4,5-Bis-(2-fluorphenyl)-3-methyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester.

Aus 0,63 NaH (80%ige Mineralölsuspension), 5,9g 4,5-Bis-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4-imidazolin-2-on, 40ml DMF, 5,0g 8-Brom-caprylsäuremethylester und 0,63g NaJ analog Beispiel 1.
Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Hexan/Essigsäureäthylester.
Ausbeute: 5,3g (Öl)
IR (Film): 1740 und 1695 cm^{-1}

Beispiel 14

Darstellung von 8-(4,5-Diphenyl-3-methyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäuremethylester.

Aus 2,4g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 20g 4,5-Diphenyl-1-methyl-4-imidazolin-2-on, 160ml DMF, 19g 8-Brom-caprylsäuremethylester und 2,4g NaJ analog Beispiel 1.
Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Hexan/Essigsäureäthylester,
Ausbeute: 17,5g (Öl)
IR (Film): 1740 und 1690 cm^{-1}

Beispiel 15

Darstellung von 9-[3-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-pelargonsäuremethylester.

Aus 1,35g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 12,2g 1-(4-Chlorphenyl) 5-phenyl-4-imidazolin-2-on, 90ml DMF, 11,3g 9-Brom-nonansäuremethylester und 1,35 NaJ analog Beispiel 1.
Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Hexan/Essigsäureäthylester.
Ausbeute: 5,4g mit Schmelzpunkt 54-56°C
IR (in KBr): 1740 und 1690 cm^{-1}

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 16

Darstellung von 11-(3-Äthyl-4,5-diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-undecansäuremethylester.

Aus 0,45g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 4g 1-Äthyl-4,5-diphenyl-4-imidazolin-2-on, 30ml DMF, 4,2g 11-Bromundecansäuremethylester und 0,45g NaJ analog Beispiel 1.
Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Hexan/Essigsäureäthylester.
Ausbeute: 1,5g (Öl)
IR (Film): 1740 und 1690 cm^{-1}

Beispiel 17

Darstellung von 8-(3-Methyl-2-oxo-5-phenyl-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure.

3,2g 8-(2-Oxo-5-phenyl-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure-Natriumsalz (Darstellung siehe P 29 34 746.4) werden zusammen mit 2,8g gepulvertem Kaliumhydroxid in 20 ml Aceton aufgeschlämmt, die Mischung zum Rückfluß erhitzt und durch Zusatz von einigen Tropfen Wasser in eine homogene Lösung überführt. Dann werden in der Siedehitze 2,8g Methyljodid hinzugefügt, die Mischung 30 Minuten unter Rückfluß gekocht und nach dem Abkühlen mit soviel Wasser versetzt, daß eventuell ausgefallene Feststoffe in Lösung gehen. Die Lösung wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, angesäuert und mit Wasser verdünnt bis die rohe Säure ausölt. Das Öl wird in wenig Chloroform aufgenommen, die Chloroformphase mehrfach mit Wasser gewaschen und schließlich mit 5%iger Natronlauge extrahiert. Der Natronlaugeextrakt wird mit Chloroform gewaschen, die wässrige Lösung mit verdünnter Salzsäure angesäuert und die ausgeölt Säure abgetrennt. Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol).
Ausbeute: 2,6g (Öl)
MS. [m/e]: 316 (100%), 187 (29%), 174 (65%), 159 (4,8%) 105 (7,7%)

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 18

Darstellung von [3-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-essigsäure.

13,6g [3-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-essigsäureäthylester und 1,52g Natriumhydroxid werden in 80 ml Äthanol gelöst und die Mischung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Alkohol wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die wässrige Lösung wird mit Äther ausgeschüttelt, die wässrige Phase mit verdünnter Salzsäure angesäuert und die ausgeschiedene Säure abgetrennt und getrocknet.

Ausbeute: 6,0g mit Schmelzpunkt 214-215°C

MS [m/e] : 328 (100%), 284 (30%), 269 (2,5%), 214 (14%)

Beispiel 19

Darstellung von 7-[3-(4-Chlorphenyl-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-önanthsäure.

Aus 13,5g 7-[3-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-önanthsäureäthylester, 1,28g NaOH in 60 ml Äthanol analog Beispiel 18.

Ausbeute: 10,0g mit Schmelzpunkt 141°C

MS [m/e] : 398 (100%), 284 (17%), 270 (27%), 214 (22%)

Beispiel 20

Darstellung von 7-(3-Äthyl-4,5-diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-önanthsäure.

Aus 12,3g 7-(3-Äthyl-4,5-diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-önanthsäureäthylester, 1,16g NaOH in 60 ml Äthanol analog Beispiel 18. Zusätzliche Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$).

Ausbeute: 4,2g mit Schmelzpunkt 111-112°C

MS [m/e] : 392 (100%), 277 (8%), 264 (18%), 104 (6%).

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 21

Darstellung von 8-(3,4-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure.

Aus 8,2g 8-(3,4-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäuremethylester, 0,84g NaOH in 20ml Äthanol analog Beispiel 18.
Zusätzliche Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel/ $CHCl_3$).
Ausbeute: 1,4g mit Schmelzpunkt 108°C
MS [m/e] : 378 (100%), 249 (20%), 236 (26%), 180 (24%)

Beispiel 22

Darstellung von 8-[3-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure.

Aus 20g 8-[3-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester, 1,88g NaOH in 100 ml Methanol analog Beispiel 18.
Zusätzliche Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel// Hexan/Essigsäureäthylester).
Ausbeute: 8,5g mit Schmelzpunkt 100-101°C
MS [m/e]: 412 (100%), 284 (11%), 270 (18%), 214 (16%)

Beispiel 23

Darstellung von 8-[2-Oxo-4-phenyl-3-(3-trifluormethyl-phenyl)-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure.

Aus 6,9g 8-[2-Oxo-4-phenyl-3-(3-trifluormethyl-phenyl)-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester, 0,66g NaOH in 30ml Methanol analog Beispiel 18.
Zusätzliche Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$).
Ausbeute: 4,55 g mit Schmelzpunkt 113-114°C
MS [m/e] : 446 (100%), 318 (10%), 304 (21%), 248 (14%)

Beispiel 24

Darstellung von 8-[3-(4-Methoxyphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure.

Aus 18,8g 8-[3-(4-Methoxyphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester, 2,12g NaOH in 100 ml Methanol analog Beispiel 18.
Zusätzliche Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel/ $CHCl_3$)
Ausbeute: 6,6g mit Schmelzpunkt 110°C
MS [m/e] : 408 (100%), 279 (14%), 266 (18%), 210 (26%)

Beispiel 25

Darstellung von 8-[3-(4-Methylphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure.

Aus 18,1g 8-[3-(4-Methylphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester, 1,8g NaOH in 90 ml Methanol analog Beispiel 18.
Zusätzliche Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel/ $CHCl_3$).
Ausbeute: 6,6g mit Schmelzpunkt 110-101°C
MS [m/e] : 392 (100%), 264 (11%), 250 (14%), 194 (12%)

Beispiel 26

Darstellung von 8-[3-(4-Fluorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure.

Aus 16,4g 8-[3-(4-Fluorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester, 1,6g NaOH in 80 ml Methanol analog Beispiel 18.
Zusätzliche Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel/ $CHCl_3$).
Ausbeute: 3,6g mit Schmelzpunkt 110°C
MS [m/e] : 396 (100%), 268 (11%), 254 (18%), 198 (16%)

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 27

Darstellung von 8-[4-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure.

Aus 6,1g 8-[4-(4-Chorphenyl)-2-oxo-3-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester, 0,56 NaOH in 30 ml Methanol analog Beispiel 18. Die Substanz wird abschließend mit wenig Äther aufgekocht, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 3,6g mit Schmelzpunkt 156-157°C

MS [m/e] : 412 (100%), 284 (14%), 270 (23%), 214 (16%)

Beispiel 28

Darstellung von 8-(3-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure.

Aus 20,3g 8-(3-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäuremethylester, 2,4g NaOH in 50 ml Methanol analog Beispiel 18. Zusätzliche Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel/ $CHCl_3$).

Ausbeute: 9,5g mit Schmelzpunkt 95°C

MS [m/e] : 392 (82%), 173 (13%), 159 (10%), 91 (100%)

Beispiel 29

Darstellung von 8-(2-Oxo-3,4,5-triphenyl-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure.

Aus 7,5g 8-(2-Oxo-3,4,5-triphenyl-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäuremethylester, 0,64 NaOH in 30 ml Methanol analog Beispiel 18. Zusätzliche Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel/ $CHCl_3$).

Ausbeute: 3,5g mit Schmelzpunkt 142-143°C

MS [m/e] : 454 (100%), 325 (14%), 312 (23%), 180 (11%)

Beispiel 30

Darstellung von 8-[4,5-Bis(2-fluorphenyl)-3-methyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure.

Aus 5,2g 8-[4,5-Bis-(2-fluorphenyl)-3-methyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester, 0,53g NaOH in 25ml Methanol analog Beispiel 18. Umkristallisation aus Äther/Hexan.
Ausbeute: 3,9g mit Schmelzpunkt 130-131°C
MS [m/e] : 428 (100%), 299 (24%), 286 (53%)

Beispiel 31

Darstellung von 8-(4,5-Diphenyl-3-methyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure.

Aus 17,5g 8-(4,5-Diphenyl-3-methyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäuremethylester, 2,1g NaOH in 100 ml Methanol analog Beispiel 18.

Zusätzliche Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$).
Ausbeute: 10,2g mit Schmelzpunkt 112-114°C
MS [m/e] : 392 (100%), 263 (10%), 250 (33%)

Beispiel 32

Darstellung von 9-[3-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-pelargonsäure.

Aus 4,4g 9-[3-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-pelargonsäuremethylester, 0,4g NaOH in 20ml Methanol analog Beispiel 18.
Zusätzliche Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$).
Ausbeute: 2,8g mit Schmelzpunkt 143-144°C
MS [m/e] : 426 (100%), 284 (11%), 270 (20%), 214 (17%)

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 33

Darstellung von [3-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-essigsäure-Natriumsalz.

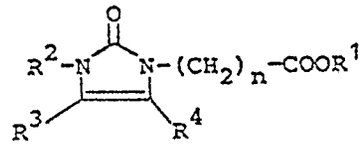
5g [3-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-essigsäure werden in Äthanol gelöst, die Lösung mit der äquivalenten Menge alkoholischer Natronlauge versetzt und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der feste Rückstand wird gepulvert.

Ausbeute: quantitativ

IR (in KBr): 1675 und 1600 cm^{-1}

Analog dem Beispiel 33 werden die Beispiele 34 - 47 (siehe Tabelle 1) durchgeführt.

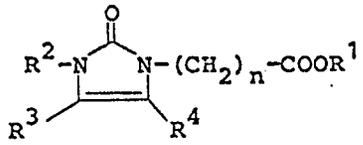
Tabelle 1: Natriumsalze der N-substituierten ω-(2-Oxo-4-imidazolin-1-yl)-alkansäuren



Beispiel Nr.	R^1	R^2	R^3	R^4	n	IR-Banden in KBr in cm^{-1}	Edukt
34	Na	Cl-⬡-	⬡-	H	6	1690, 1570	7-[3-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-önanthsäure
35	Na	C_2H_5	⬡-	⬡-	6	1690, 1575	7-(3-Äthyl-4,5-diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-önanthsäure
36	Na	⬡-	⬡-	H	7	1690, 1570	8-(3,4-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure
37	Na	Cl-⬡-	⬡-	H	7	1690, 1570	8-[3-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure
38	Na	CF_3-⬡-	⬡-	H	7	1695, 1570	8-[2-Oxo-4-phenyl-3-(3-trifluormethylphenyl)-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure
39	Na	CH_3O-⬡-	⬡-	H	7	1690, 1570	8-[3-(4-Methoxyphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure
40	Na	CH_3-⬡-	⬡-	H	7	1690, 1570	8-[3-(4-Methylphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure
41	Na	F-⬡-	⬡-	H	7	1690, 1570	8-[3-(4-Fluorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure
42	Na	⬡-	Cl-⬡-	H	7	1685, 1565	8-[4-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-3-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure
43	Na	⬡-CH_2-	⬡-	H	7	1690, 1570	8-(3-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure

ORIGINAL INSPECTED

Tabelle 1 (Fortsetzung):



Beispiel Nr.	R^1	R^2	R^3	R^4	n	IR-Banden in KBr in cm^{-1}	Edukt
44	Na				7	1700, 1565	8-(2-Oxo-3,4,5-triphenyl-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure
45	Na	CH_3-			7	1690, 1570	8-[4,5-Bis-(2-fluorphenyl)-3-methyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure
46	Na	CH_3-			7	1690, 1570	8-(4,5-Diphenyl-3-methyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure
47	Na	Cl-		H	8	1695, 1570	9-[3-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-pelargonsäure

Beispiel 48

Darstellung von [3-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-essigsäurehexylester.

1g [3-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-phenyl-4-imidazolin-1-yl]-essigsäure wird in wenig trockenem Chloroform gelöst, 0,7g Thionylchlorid hinzugefügt und die Mischung 2 h bei ca. 50°C gerührt. Die Mischung wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit wenig Chloroform aufgenommen und die Lösung mit 0,31g Hexanol versetzt. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die $CHCl_3$-Lösung mit $NaHCO_3$-Lösung und Wasser ausgeschüttelt und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet. Die $CHCl_3$-Lösung wird eingeengt, restliches Hexanol im Hochvakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$) gereinigt.

Ausbeute: 0,5g (Öl)

IR (Film): 1750 und 1710 cm^{-1}

Beispiel 49

Darstellung von 8-(4,5-Diphenyl-3-methyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäurebenzylester.

Aus 1,5g 8-(4,5-Diphenyl-3-methyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure, 0,55g Thionylchlorid und 0,37g Benzylalkohol analog Beispiel 48.

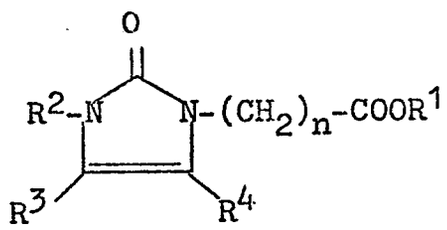
Ausbeute: 1,4g (Öl)

IR (Film): 1740 und 1700 cm^{-1}

ORIGINAL INSPECTED

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue N-substituierte ω-(2-Oxo-4-imidazolin-1-yl)-alkansäuren sowie Salze und Ester von ihnen mit der allgemeinen Formel I



I ,

Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.