(9) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

[®] Offenlegungsschrift [®] DE 3128277 A1

(5) Int. Cl. ³: C 07 D 409/06

A 61 K 31/415



DEUTSCHES
PATENTAMT

21) Aktenzeichen:

2 Anmeldetag:

Offenlegungstag:

P 31 28 277.6

17. 7.81

3. 2.83

(7) Anmelder:

A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

② Erfinder:

Lautenschläger, Hans-Heiner, Dipl.-Chem. Dr., 5024 Pulheim, DE; Hilboll, Gerd, Dipl.-Chem. Dr., 5000 Köln, DE; Friehe, Hugo, Dr., 5042 Erftstadt, DE; Zierenberg, Ottfried, Dipl.-Chem. Dr., 5000 Köln, DE



 $\omega - [5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-y1] - alkancarbonsäuren und deren Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate$

Die vorliegende Erfindung betrifft neue ω -[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-alkancarbonsäuren und Ester der allgemeinen Formel I

$$N$$
-CH₂- S -(CH₂)_n-COOR

die Salze der Säuren sowie die Säureadditionssalze der Säuren und Ester, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate. (31 28 277) Anmelder: A. Nattermann & Cie GmbH
Nattermannallee 1
5000 Köln 30

Titel: ω-/5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl/alkancarbonsäuren und deren Derivate, Verfahren
zu ihrer Herstellung und diese enthaltende
pharmazeutische Präparate

Patentansprüche

ω-/5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl/-alkancarbonsäuren und ihre Derivate der allgemeinen Formel I

in der

- n eine ganze Zahl von 0 10
- R ein Wasserstoffatom, ein Alkaliion oder ein geradkettiger oder verzweigter Kohlenwasserstoffrest mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

sowie die Säureadditionssalze dieser Säuren und Ester.

2. 5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-ylcarbonsäure, deren Alkalisalze, C₁₋₆-Alkylester und pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.

- 3. 5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-ylessigsäure, deren Alkalisalze, C₁₋₆-Alkylester und pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
- 4. 3-/5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl/-propionsäure, deren Alkalisalze, C₁₋₆-Alkylester und pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
- 5. 4-25-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl7-buttersäure, deren Alkalisalze, C₁₋₆-Alkylester und pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
- 6. 6-/5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl/-capronsäure, deren Alkalisalze, C₁₋₆-Alkylester und pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
- 7. 5-\(\int_5\)-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-y\(\frac{1}{2}\)-valerians\(\text{aure}\),
 deren Alkalisalze, C\(\frac{1-6}{1-6}\)-Alkylester und pharmazeutisch
 vertr\(\text{agliche S\(\text{aure}\)}\) additionssalze dieser S\(\text{aure}\) und Ester.
- 8. 7-\(\int_5\)-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-y\(\frac{1}{2}\)-\text{onanthsaure, deren}
 Alkalisalze, C\(\frac{1-6}{1-6}\)-Alkylester und pharmazeutisch vertr\(\text{ag-liche S\text{aure}}\)
 liche S\text{aureadditionssalze dieser S\text{aure und Ester.}}
- 9. 8-/5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl/-caprylsäure, deren Alkalisalze, C₁₋₆-Alkylester und pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
- 10. 9-/5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl/-pelargonsäure, deren Alkalisalze, C₁₋₆-Alkylester und pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
- 11. 10-/5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl/-decansaure, deren Alkalisalze, C₁₋₆-Alkylester und pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.

- 12. 11-/5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl7-undecansäure,
 deren Alkalisalze, C₁₋₆-Alkylester und pharmazeutisch
 verträgliche Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
- 13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 12, dadurch gekennzeichnet, daß man ein ω-(5-Halogenmethyl-thien-2-yl)-alkancarbonsäurederivat der allgemeinen Formel II

worin R und n die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen und Y ein Halogen ist, gegebenenfalls unter Zusatz eines organischen Lösungsmittels und gegebenenfalls in Anwesenheit einer Hilfsbase mit Imidazol umsetzt, und, falls erwünscht, einen erhaltenen Ester der Formel I in an sich bekannter Weise in eine Säure der Formel I und diese in ein Alkalisalz der Formel I überführt oder eine Säure der Formel I oder ein Alkalisalz der Formel I in an sich bekannter Weise in einen Ester der Formel I umwandelt und eine Säure oder einen Ester der Formel I, falls erwünscht, in an sich bekannter Weise durch Umsetzung mit der entsprechenden Säure in ein pharmakologisch annehmbares Salz dieser Verbindungen überführt.

14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß dem Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-Acetyl-5-(1-imidazolylmethyl)-thiophen der Formel III

unter den an sich bekannten Bedingungen der Haloformreaktion umsetzt und die erhaltene Säure der Formel I
und R = H in an sich bekannter Weise in ein Alkalisalz
der Formel I überführt oder eine Säure der Formel I
oder ein Alkalisalz der Formel I in an sich bekannter
Weise in einen Ester der Formel I umwandelt und eine
Säure oder einen Ester der Formel I, falls erwünscht, in
an sich bekannter Weise durch Umsetzung mit der entsprechenden Säure in ein pharmakologisch annehmbares
Salz dieser Verbindungen überführt.

15. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-Acethyl-5-(1-imidazolylmethyl)-thiophen der Formel III

in an sich bekannter Weise mit Bortrifluorid und Bleitetraacetat umsetzt und den erhaltenen Ester der Formel I mit $R = C_{1-6}$ -Alkyl und n = 1, falls erwünscht, in an sich bekannter Weise in die Säure der Formel I und diese in ein Alkalisalz der Formel I überführt und den Ester oder die Säure der Formel I , falls erwünscht, in an sich bekannter Weise durch Umsetzung mit der entsprechenden Säure in ein pharmakologisch annehmbares Salz dieser Verbindungen überführt.

16. Pharmazeutische Präparate, enthaltend eine der in den Ansprüchen 1 - 12 genannten Verbindungen als Wirkstoff. Anmelder: A. Nattermann & Cie GmbH
Nattermannallee 1

5000 Köln 30

Titel: ω-/5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl/alkancarbonsäuren und deren Derivate, Verfahren
zu ihrer Herstellung und diese enthaltende
pharmazeutische Präparate

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 6-/5-(1-Imidazolyl-methyl)-thien-2-yl/-alkancarbonsäuren, deren Salze und Ester sowie die Säureadditionssalze der Säuren und Ester, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie ihre Verwendung als Wirkstoffe in Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von entzündlichen und thromboembolischen Erkrankungen.

Die erfindungsgemäßen ω - $\sqrt{5}$ -(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-y $\overline{1}$ -alkancarbonsäure-Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel I

worin n eine ganze Zahl von 0 - 10, insbesondere 0 - 6, R Wasserstoff, ein Alkaliion, bevorzugt ein Natriumion oder ein geradkettiger oder verzweigter Kohlenwasserstoffrest mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl oder Ethyl, bedeuten, sowie die Säureadditionssalze der Säuren und Ester der Formel I. Säureadditionssalze sind insbesondere pharmazeutisch verwendbare, nicht-toxische Säureadditionssalze mit anorganischen Säuren, z.B. Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit organischen Säuren, wie entsprechende Carbonsäuren, z.B. Essigsäure, Propionsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Glykolsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen wertvolle Eigenschaften, in erster Linie pharmakologische Wirkung,
auf. Sie zeichnen sich durch eine starke Beeinflussung des
Arachidonsäure-Metabolismus, insbesondere durch eine massive
Hemmung der Thromboxansynthetase aus. Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben daher bzw. darüber hinaus eine
starke antithrombotische sowie antiatherosklerotische und
antirheumatische Aktivität. Daneben zeigen die Verbindungen
der allgemeinen Formel I eine günstige Beeinflussung
asthmatischer Beschwerden sowie blutdruckregulierende
Eigenschaften. Sie lassen sich insbesondere zur Behandlung
von entzündlichen, atherosklerotischen bzw. thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere beim Menschen nutzen.

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt.

So können die Verbindungen dadurch hergestellt werden, daß man

a) ein ω -(5-Halogenmethyl-thien-2-yl)-alkancarbonsäure-derivat der allgemeinen Formel II

worin R und n die in Formel I angegebene Bedeutung haben und Y ein Halogen ist, gegebenenfalls unter Zusatz eines organischen Lösungsmittels und gegebenenfalls in Anwesenheit einer Hilfsbase, mit Imidazol umsetzt, oder

b) 2-Acetyl-5-(1-imidazolylmethyl)-thiophen der Formel III

unter den an sich bekannten Bedingungen der Haloformreaktion umsetzt oder

c) 2-Acetyl-5-(1-imidazolylmethyl)-thiophen der Formel III mit Bortrifluorid und Bleitetraacetat umsetzt und den erhaltenen Ester der Formel I mit $R=C_{1-6}$ -Alkyl und n=1 zur Säure der Formel I mit R=H und n=1 verseift und die erhaltene Säure , falls erwünscht, in ein Alkalisalz oder einen C_{1-6} -Alkylester oder ein Säureadditionssalz der Säure oder des Esters umwandelt bzw. einen erhaltenen Ester der Formel I mit $R=C_{1-6}$ -Alkyl in ein Säureadditionssalz desselben umwandelt oder zur freien Säure oder ein Alkalisalz desselben verseift und die freie Säure gegebenenfalls in ein Säureadditionssalz der Säure umwandelt.

Die Verbindungen der Formel II sind teilweise bekannt und können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. So werden die als Ausgangsverbindungen benötigten \dot{w} -(5-Halogenmethyl-thien-2-yl)-alkancarbonsäurederivate der allgemeinen Formel II

worin Y ein Halogen ist und R die in Formel I genannten Bedeutungen hat, vorzugsweise jedoch deren Ester mit $R = C_{1-6}$ -Alkyl, entweder aus den bekannten ω -(2-Thienyl)-alkancarbonsäurederivaten IV

tiber die ω -(5-Formyl-thien-2-yl)-alkancarbonsäurederivate v

durch Vilsmeyer-Formylierung, durch nachfolgende Reduktion zu den ω -(5-Hydroxymethyl-thien-2-yl)-alkancarbonsäure-derivaten VI

(z.B. mit Natriumborhydrid) und durch anschließende Halogenierung (z.B. mit Thionylchlorid) gewonnen oder direkt nach den gängigen Verfahren durch Chlormethylierung (Y = Cl) hergestellt.

Die W-(5-Halogenmethyl-thien-2-yl)-alkancarbonsäurederivate II werden erfindungsgemäß mit Imidazol, gegebenenfalls unter Zusatz eines organischen Lösungsmittels, wie z.B. Dimethylformamid (DMF), unter möglicher Verwendung einer Hilfsbase, wie z.B. Natriumhydrid, bei Temperaturen

3128277

zwischen O-150°C zu den erfindungsgemäßen ω -(5-(1-Imida-zolylmethyl)-thien-2-yl)-alkancarbonsäurederivaten der Formel I umgesetzt.

Verbindungen der Formel I mit n=0 und n=1 können vorteilhafterweise aus dem z.B. aus EP 3560 bekannten 2-Acetyl-5-(1-imidazolylmethyl)-thiophen der Formel III nach dem Fachmann geläufigen Verfahren, wie z.B. der Haloformreaktion (für n=0) oder durch Behandlung mit Bortrifluorid und Bleitetraacetat (vgl. Lit.: B, Myrboh, H.I1a, H.Junjappa, Synthesis 1981, 126) (für n=1) hergestellt.

Ester der Formel I ($R = C_{1-6}$ -Alkyl) können nach den üblichen Methoden in die Säuren der Formel I (R = H) oder deren Alkalisalze I (R = Alkali) überführt werden. Umgekehrt lassen sich nach üblichen Verfahren Ester der Formel I ($R = C_{1-6}$ -Alkyl) aus Säuren der Formel I (R = H) oder deren Alkalisalzen (R = Alkali) erhalten (vgl. z.B. Weygand/Hilgetag, Organisch-Chemische Experimentierkunst, Barth-Verlag Leipzig 1970).

Die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I (R = H,Alkyl) mit X = anorganischem oder organischem Säurerest lassen sich durch Umsetzen der Imidazolverbindungen der Formel I mit den entsprechenden Säuren in wäßrigen, wäßrig-organischen (z.B. Alkohol-Wasser) oder organischen Medien, wie z.B. Alkoholen, Alkohol-Ether-Mischungen oder Äther-Petroläther-Mischungen bei Temperaturen zwischen O und 100°C herstellen.

Bei den den Estern der Formel I

(R = C₁₋₆-Alkyl) zugrunde liegenden

Alkoholen ROH handelt es sich vorzugsweise um solche mit

geradkettigem oder sekundär-verzweigtkettigem, gesättigten

Kohlenwasserstoffrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen, wie z.B.

Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, Pentanol,

Hexanol.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Präparate, welche Verbindungen der Formel I oder pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze dieser Verbindungen enthalten. Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparaten handelt es sich um solche zur enteralen, wie oralen oder rektalen sowie parenteralen Verabreichung, die die pharmakologischen Wirkstoffe allein oder zusammen mit einem üblichen pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten.

Vorteilhafterweise liegt die pharmazeutische Zubereitung des Wirkstoffes in Form von Einzeldosen vor, die auf die gewünschte Verabreichung abgestimmt sind, wie z.B. Tabletten, Dragées, Kapseln, Suppositorien, Granulate, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen.

Die Dosierung der Verbindungen liegt üblicherweise zwischen 10 bis 1000 mg pro Tag, vorzugsweise zwischen 30 bis 500 mg, und kann ein oder mehrmals, bevorzugt zwei- bis dreimal täglich, verabreicht werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert. Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi 510-Schmelzpunktbestimmungsapparat gemessen und sind mit OC angegeben und nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät Perkin Elmer 257 und die Massenspektren mit dem Gerät Varian MAT-311-A (70eV) aufgenommen.

Darstellung von 5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl-carbon-säuremethylester.

- a) Zu einer Lösung von 10 g Natriumhydroxid in 50 ml Wasser werden bei 5- 10°C 12g Brom zugetropft. Anschließend wird in einem Zeitraum von 20 Min. eine Lösung von 5,1g 2-Acetyl-5-(1-imidazolylmethyl)-thiophen - hergestellt durch Acylierung von 1-Thenyl-imidazol mit Acetylchlorid unter Aluminiumchlorid-Katalyse in 1,2-Dichlorethan, Schmp. 82-83°C - in 25 ml Dioxan zugetropft, wobei die Reaktionstemperatur durch Kühlen bei 0°C gehalten wird. Danach wird noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe einer Lösung von 2,5g Natriumdisulfit in 40 ml Wasser wird die sich abscheidende organische Phase abgetrennt und die wässrige Lösung mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die wässrige Lösung wird mit verdünnter Salzsäure auf ca. pH 7 eingestellt, zur Trockne eingeengt und der Rückstand im Exsikkator getrocknet. Der Feststoff wird anschließend auf eine Kieselgel-Säule gegeben und mit Methanol eluiert. Der nach Abziehen des Lösungsmittels erhaltene Feststoff wird mit Aceton ausgerührt, die Aceton-Lösung verworfen. Der zurückgebliebene Feststoff wird mit 100 ml Ethanol ausgekocht. Durch Einengen des Filtrats erhält man 2,5 g schwach verunreinigte 5-(1-Imidazolylmethyl)thien-2-yl-carbonsaure.
- b) Das unter a) erhaltene Rohprodukt wird in 50 ml Methanol gelöst. Nach Sättigen der Lösung mit HCl wird 2 Stunden gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit verdünnter Natronlauge alkalisch gemacht und die Lösung mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird die Chloroformlösung eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel/CHCl₃)

Ausbeute: 1g mit Schmp. 99 - 100°C

IR (in KBr): 1710 cm^{-1}

MS [m/e] : 222 (M⁺, 20%), 191 (4%), 155 (100%) 127 (18%), 96 (10%)

Darstellung von 5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl)-essigsäuremethylester

Eine unter Kühlen hergestellte Mischung aus 7,8g 2-Acetyl-5-(1-imidazolylmethyl)-thiophen, 10 ml Methanol und 22 g Bortrifluorid-Etherat wird unter starkem Rühren und Eiskühlung in einer Portion zu einer Suspension von 17,7g Bleitetraacetat in 100 ml Benzol zugegeben. Anschließend wird eine Stunde bei 10°C und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe einer Lösung von 30g Dinatriumhydrogenphosphat in 500 ml Wasser wird geschüttelt, die Benzolphase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 400 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 200 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Natriumchloridlösung geschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel/CHCl₃).

Ausbeute: 3,1g (01) IR (Film): 1740 cm⁻¹

Beispiel 3

Darstellung von 3-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-propionsäuremethylester

a) 1g 3-(5-Hydroxymethyl-thien-2-yl)-propionsäuremethylester - hergestellt aus 3-(5-Formyl-thien-2-yl)-propionsäuremethylester durch Reduktion mit NaBH₄ - werden in 20 ml absol. Äther gelöst und unter Kühlung mit 0,6g Thionyl-chlorid versetzt. Die Mischung wird 24h bei Raumtemperatur (RT) gerührt, i. Vak. das Lösungsmittel sowie überschüssige SOCl₂ abgezogen und der ölige Rückstand (1g) unter b) weiterverarbeitet.

b) In eine Suspension von 120 mg 80 %igem NaH (Mineralölsuspension) in 20 ml absol. Dimethylformamid (DMF) wird
eine Lösung von 340 mg Imidazol in wenig DMF eingetropft.
Die Mischung wird 0,5 h bei 110°C gerührt und der unter
a) erhaltene ölige Rückstand – gelöst in wenig DMF – zugetropft. Danach wird 1 h bei 110°C temperiert, abgekühlt,
auf Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Die
Chloroformphase wird mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄
getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel/
CHCl₃).

Ausbeute: 0,4g (01) IR (Film): 1735 cm⁻¹

Beispiel 4

Darstellung von 4-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-buttersäureethylester

- a) 23g 4-(5-Hydroxymethyl-thien-2-yl)-buttersäureethylester hergestellt aus 4-(5-Formyl-thien-2-yl)-buttersäureethylester durch Reduktion mit NaBH₄ werden mit 8,3g Pyridin gemischt und unter Kühlung 12,5g Thionylchlorid zugetropft. Die Mischung wird 3 h bei RT gerührt, mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Die Xtherlösung wird mit verdünnter HCl und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Der ölige Rückstand (22,7g) wird unter b) weiterverarbeitet.
- b) In eine Suspension von 2,76g 80%igem NaH (Mineralölsuspension) in 180 ml absol. DMF wird eine Lösung von 6,3g Imidazol in wenig DMF eingetropft. Die Mischung wird 0,5 h bei 110°C gerührt und der unter a) erhaltene ölige Rückstand gelöst in wenig DMF zugetropft. Danach wird 1 h bei 80°C temperiert, abgekühlt, auf Wasser gegossen

und mit Ather extrahiert. Die Atherlösung wird mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungs-mittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel/CHCl₃).

Ausbeute: 12,6g (01)

IR (Film): 1730 cm⁻¹

Beispiel 5

Darstellung von $5-\left[5-(1-\text{Imidazolylmethyl})-\text{thien-2-yl}\right]-$ valeriansäuremethylester

- a) 18,8g 5-(5-Hydroxymethyl-thien-2-yl)-valeriansäuremethylester hergestellt aus 5-(5-Formyl-thien-2-yl)-valeriansäuremethylester durch Reduktion mit NaBH₄ werden mit 7g Pyridin gemischt und unter Kühlung 10,2g Thionylchlorid zugetropft. Die Mischung wird 4h bei RT gerührt, mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wird mit verdünnter HCl und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Der ölige Rückstand (13g) wird unter b) weiterverarbeitet.
- b) In eine Suspension von 1,5g 80% igem NaH (Mineralölsuspension) in 100 ml absol. DMF wird eine Lösung von 3,4g Imidazol in wenig DMF eingetropft. Die Mischung wird 0,5 h bei 110° C gerührt und der unter a) erhaltene ölige Rückstand gelöst in wenig DMF zugetropft. Danach wird 8 h bei 110° C temperiert, abgekühlt, auf Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel//CHCl₃/Methanol)

Ausbeute: 7g (01)

IR (Film): 1735 cm⁻¹

-16-

Beispiel 6

Darstellung von 6-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-capronsäureethylester

- a) 25,6g 6-(5-Hydroxymethyl-thien-2-yl)-capronsäureethylester, hergestellt aus 6-(5-Formyl-thien-2-yl)-capronsäureethylester durch Reduktion mit NaBH₄, werden mit 8,4g Pyridin gemischt und unter Kühlung 12,5g Thionyl-chlorid zugetropft. Die Mischung wird 3 h bei RT gerührt, mit Wasser versetzt und ausgeethert. Die Etherlösung wird mit verdünnter HCL und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Der ölige Rückstand (23,7g) wird unter b) weiterverarbeitet.
- b) In eine Suspension von 2,6g 80%igem NaH (Mineralölsuspension) in 180 ml absol. DMF wird eine Lösung von 5,9 g Imidazol in wenig DMF eingetropft. Die Mischung wird 0,5 h bei 110°C gerührt und der unter a) erhaltene ölige Rückstand gelöst in wenig DMF bei 80°C zugetropft. Danach wird 1 h bei 80°C temperiert, abgekühlt, auf Wasser gegossen und mit Ether extrahiert. Die Etherlösung wird mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel/CHCl₃).

Ausbeute: 14g (01) IR (Film): 1730 cm⁻¹

Beispiel 7

Darstellung von 7-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]- önanthsäureethylester

a) 2,7g 7-(5-Hydroxymethyl-thien-2-yl)-önanthsäureethylester - hergestellt aus 7-(5-Formyl-thien-2-yl)-önanthsäureethylester durch Reduktion mit $NaBH_A$ - werden mit 0,9g Pyridin

gemischt und unter Kühlung 1,2g Thionylchlorid zugetropft. Die Mischung wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Die Atherlösung wird mit verdünnter HCl und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Der ölige Rückstand (2,3g) wird unter b) weiterverarbeitet.

b) In eine Suspension von 2,3g 80%igem NaH (Mineralölsuspension) in 140 ml absol. DMF wird eine Lösung von 5,2g Imidazol in wenig DMF eingetropft. Die Mischung wird 0,5h bei 110°C gerührt und 22,7g nach a) hergestelltes V1 - gelöst in wenig DMF - bei 80°C zugetropft. Danach wird 1 h bei 80° temperiert, abgekühlt, auf Wasser gegossen und mit Ather extrahiert. Die Atherlösung wird mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel/CHCl₃).

Ausbeute: 13,1 g (01)
IR (Film): 1735 cm⁻¹

Analog den Beispielen 3 - 7 werden die folgenden Ester hergestellt (Beispiele 8 - 11):

Beispiel 8

8-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-caprylsäureethylester IR (Film): 1730 cm⁻¹

Beispiel 9

9-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-pelargonsäuremethylester IR (Film): 1730 cm⁻¹

- 18-

Beispiel 10

10-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-decansauremethyl-ester

IR (Film): 1735 cm⁻¹

Beispiel 11

11-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-undecansäureethylester IR (Film): 1730 cm⁻¹

Beispiel 12

Darstellung von 5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl-essigsäure.

Eine Mischung aus 2,3 g 5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl-essigsäuremethylester, 0,48 g Natriumhydroxid und 50 ml Methanol wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die wässrige Lösung wird mit verdünnter Salzsäure auf ca. pH 7 eingestellt, bis zur Trockne eingeengt und der Rückstand in einer Soxhlet-Apparatur mit Aceton extrahiert. Die Reinigung erfolgt durch fraktionierte Kristallisation aus Aceton.

Ausbeute: 1,1 g mit Schmp. 178° C MS m/e : 222 (M⁺, 28%), 155 (100%), 137 (6%), 111 (20%)

Darstellung von 3-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]propionsäure

0,4g 3-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-propionsauremethylester werden in 20 ml Ethanol gelöst und 128 mg Natriumhydroxid - gelöst in wenig Ethanol - hinzugefügt. Die Mischung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die wässrige Lösung wird mehrfach mit Äther ausgeschüttelt, die Atherlösung verworfen. Die wässrige Lösung wird mit verdünnter Salzsäure auf ca. pH 7 eingestellt, bis zur Trockne eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//CHCl₂/Methanol) gereinigt.

Ausbeute: 0,3g mit Schmp. 1530C MS [m/e]: 236 $(M^+, 0,6\%)$, 169 (91%), 123 (100%), 110 (9%)

Beispiel 14

Darstellung von 4-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-buttersäure analog Beispiel 13 aus: 12,4g 4-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-buttersäureethylester, 100 ml Ethanol, 3,6g NaOH.

Ausbeute: 8,1g mit Schmp. 126-127°C MS [m/e] : 183 $(M^+-67, 52\%)$, 123 (100%), 110 (12%),

Beispiel 15

Darstellung von 5-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl] - valeriansäure analog Beispiel 13 aus: 7g 5-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-valeriansäuremethylester, 50 ml Ethanol, 2g NaOH. Ausbeute: 2,6g mit Schmp. 108°C MS [m/e]: 197 $(M^+-67; 100\%)$, 179 (20%), 151 (41 %),

110 (22%), 69 (50%)

Darstellung von 6-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-capronsäure analog Beispiel 13 aus:

8g 6-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-capronsäureethylester,
50 ml Ethanol, 2,1g NaOH.

Ausbeute: 5,2g mit Schmp. $120-121^{\circ}$ C

MS [m/e]: 278 $(M^{+}, 2,5\%)$, 211 (100%), 151 (5%),

111 (37%), 69 (28%)

Beispiel 17

Darstellung von 7-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]önanthsäure analog Beispiel 13 aus:
16g 7-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-önanthsäureethylester, 100 ml Ethanol, 4,0g NaOH.

Ausbeute: 8,6g mit Schmp. 113° C

MS [m/e]: 292 (M⁺, 5%), 225 (100 %), 207 (3 %), 180 (22 %), 151 (4 %), 111 (72 %), 69 (26 %)

Beispiel 18

Darstellung des 5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-ylcarbonsäure-Natriumsalzes

5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-ylearbonsäure wird in Ethanol gelöst und mit der äquivalenten Menge alkoholischer Natronlauge versetzt. Die Mischung wird i. Vak. zur Trockene eingeengt und der feste Rückstand gepulvert.

IR (in KBr): 1560 cm^{-1}

Analog Beispiel 18 werden die folgenden Natriumsalze hergestellt (Beispiele 19 - 24).

Beispiel 19

5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-ylessigsäure-Natriumsalz. IR (in KBr): 1560 cm^{-1}

Beispiel 20

3-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-propionsäure-Natrium-salz.

IR (in KBr): 1565 cm⁻¹

.

Beispiel 21

4-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-buttersäure-Natriumsalz.

IR (in KBr): 1570 cm⁻¹

Beispiel 22

5-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-valeriansäure-Natrium-salz.

IR (in KBr): 1565 cm⁻¹

Beispiel 23

6-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-capronsäure-Natrium-salz

IR (in KBr): 1565 cm⁻¹

Beispiel 24

 $7 - \Big[5 - \big(1 - Imidazoly \, lmethy \, l \, \big) - thien - 2 - y \, l \, \Big] - \ddot{o}nanths \ddot{a}ure - Natrium - salz$

IR (in KBr): 1565 cm⁻¹

Die längerkettigen ω -[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-alkancarbonsäure-Natriumsalze mit n = 7-10 werden ohne Isolierung der zugrundeliegenden Säuren direkt aus den ω -[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-alkancarbonsäure-estern nach dem für die Beispiele 25 - 28 beschriebenen Verfahren gewonnen.

Beispiel 25

18,8g 11-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-undecansäure-ethylester werden in ca. 100 ml Ethanol gelöst und 4,0g Natriumhydroxid - gelöst in wenig Ethanol - hinzugefügt. Die Mischung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die wässrige Lösung wird mehrfach mit Ather ausgeschüttelt, die Atherlösung verworfen. Die wässrige Lösung wird mit verdünnter Salzsäure auf ca. pH 7 eingestellt, die ausgefallene Säure abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die Säure wird in Ethanol gelöst und mit der äquivalenten Menge alkoholischer Natronlauge versetzt. Die Mischung wird i. Vak. zur Trockne eingeengt und der feste Rückstand gepulvert.

Ausbeute: 12,2 g mit IR (in KBr): 1565 cm⁻¹

Analog dem Beispiel 25 werden die folgenden Natriumsalze hergestellt (Beispiele 26 - 28):

Beispiel 26

8-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-caprylsäure-Natrium-salz

IR (in KBr): 1565 cm^{-1}

Beispiel 27

9-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-pelargonsäure-Natrium-salz.

IR (in KBr): 1565 cm^{-1}

10 -[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-decansäure-Natrium-salz

IR (in KBr): 1565 cm⁻¹

Beispiel 29

Darstellung des 4-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-buttersäurehexylesters.

2,5 g 4- $[5-(1-{\rm Imidazolylmethyl})-{\rm thien}-2-{\rm yl}]$ -buttersäure werden mit 40 ml trockenem Chloroform und 3 g Hexanol gemischt und in die Mischung Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Die Mischung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 5%iger Na₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand i.Vak. getrocknet. Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel/CHCl₃).

Ausbeute: 1,1g (01)
IR (Film): 1730 cm⁻¹

Analog dem Beispiel 29 können alle anderen Ester (C_1-C_6) der $\omega-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-alkancarbonsäuren hergestellt werden, wobei der entsprechende Alkohol statt Chloroform auch als Lösungsmittel eingesetzt werden kann. Statt der freien Säuren können auch deren Natriumsalze benutzt werden.$

Beispiel 30

Darstellung des 6-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-capronsäureethylester-Fumarsäuresalzes

0,61g 6-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-capronsäure-Ethylester werden mit 0,23 g Fumarsäure und 4 ml Ethanol gemischt. Die Mischung wird gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist, das Lösungsmittel abgezogen und der ölige Rückstand mit Äther verrührt. Dabei fällt das Fumarat kristallin aus. Es wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet.

· Ausbeute: 0,7g mit Schmp. 86-88°C

Analog Beispiel 30 lassen sich beispielsweise Oxalate, Succinate, Malonate usw. sowie anorganische Salze wie Hydrochloride, Sulfate usw. herstellen.