

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 31 30 250 A 1**

⑤1 Int. Cl. 3:
C 07 D 409/06
A 61 K 31/415
A 61 K 31/38

⑳ Aktenzeichen: P 31 30 250.5
㉑ Anmeldetag: 31. 7. 81
㉒ Offenlegungstag: 17. 2. 83

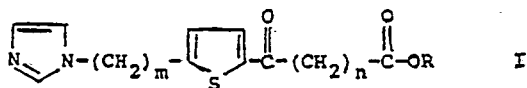
㉑ Anmelder:
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

㉒ Erfinder:
Hilboll, Gerd, Dipl.-Chem. Dr., 5000 Köln, DE;
Lautenschläger, Hans-Heiner, Dipl.-Chem. Dr., 5024
Pulheim, DE; Friehe, Hugo, Dr., 5042 Erftstadt, DE;
Zierenberg, Ottfried, Dipl.-Chem. Dr., 5000 Köln, DE

Deutsches Patentamt

⑤4 ω -[5-[ω' -(1-Imidazolyl)-alkyl]-thien-2-yl]- ω -oxo-alkancarbonsäuren und deren Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

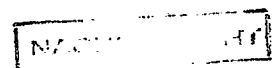
Die vorliegende Erfindung betrifft neue ω -[5-[ω' -(1-Imidazolyl)-alkyl]-thien-2-yl]- ω -oxo-alkancarbonsäuren, deren Salze und Ester der allgemeinen Formel I



sowie die Säureadditionssalze der Säuren und Ester, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.
(31 30 250)

DE 31 30 250 A 1

DE 31 30 250 A 1

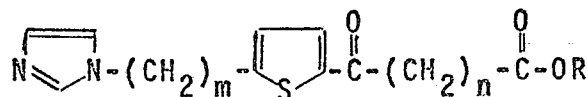


Anmelder: A. Nattermann & Cie GmbH
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

Titel : ω -{5-[ω '-(1-Imidazolyl)-alkyl]-thien-2-yl}-
 ω -oxo-alkancarbonsäuren und deren Derivate,
Verfahren zu ihrer Herstellung und diese ent-
haltende pharmazeutische Präparate

Patentansprüche

1. ω -{5-[ω '-(1-Imidazolyl)-alkyl]-thien-2-yl}- ω -oxo-alkan-
carbonsäuren und ihre Derivate der allgemeinen Formel I



in der

m : eine ganze Zahl von 1-12,

n : eine ganze Zahl von 0-10,,

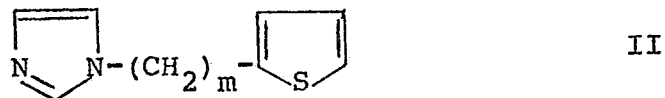
R : Wasserstoff, Alkaliion bzw. einen geradkettigen oder
verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1-6 Kohlenstoff-
atomen bedeuten,

sowie die Säureadditionssalze dieser Säuren und Ester mit
anorganischen oder organischen Säuren.

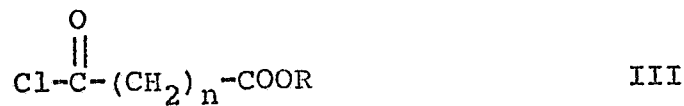
2. 4-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-4-oxo-buttersäure und
deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie
die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
3. 4-{5-[2-(1-Imidazolyl)-ethyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure
und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester
sowie die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
4. 4-{5-[3-(1-Imidazolyl)-propyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure
und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie
die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.

5. 4-{5-[4-(1-Imidazolyl)-butyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
6. 4-{5-[5-(1-Imidazolyl)-pentyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
7. 2-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-glyoxylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
8. 3-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-3-oxo-propionsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
9. 5-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-5-oxo-pentansäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
10. 6-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-6-oxo-hexansäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
11. 8-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-8-oxo-octansäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
12. 9-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-9-oxo-nonansäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
13. 12-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-12-oxo-dodecansäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.

14. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1-13, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 1-(ω -Thien-2-ylalkyl)-imidazol der Formel II



wobei m die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt, mit einem Dicarbonsäureesterchlorid der Formel III



worin n die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt und R Methyl oder Ethyl ist, gegebenenfalls unter Zusatz eines organischen Lösungsmittels unter Verwendung eines Friedel-Crafts-Katalysators umgesetzt und, falls erwünscht, einen so erhaltenen Ester der Formel I in an sich bekannter Weise in eine Säure der Formel I (R=H) und diese in ein Alkalisalz der Formel I (R=Alkali) überführt oder eine Säure der Formel I (R=H) bzw. ein Alkalisalz der Formel I (R=Alkali) in an sich bekannter Weise in einen Ester der Formel I (R=C₁₋₆-Alkyl) umwandelt, oder eine Säure oder einen Ester der Formel I (R=H oder C₁₋₆-Alkyl) unter bekannten Bedingungen in ein Säureadditionssalz umwandelt.

15. Arzneimittelzubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Verbindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz dieser Verbindung gemäß den Ansprüchen 1-13 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten Verdünnungsmittel oder Trägermaterial enthalten.

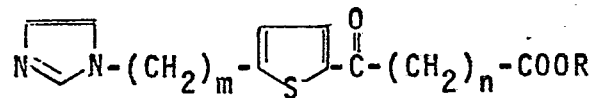
R52846

NATTERMANN & CO. PATENT ANWÄLTE
KÖLN

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

Titel: : ω -{5-[ω' -(1-Imidazolyl)-alkyl]-thien-2-yl}- ω -oxo-alkancarbonsäuren und deren Derivate,
Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

Die vorliegende Erfindung betrifft neue ω -{5-[ω' -(1-Imidazolyl)-alkyl]-thien-2-yl}- ω -oxo-alkancarbonsäuren, deren Salze und Ester sowie deren Säureadditionssalze, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Wirkstoff in Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von entzündlichen und thromboembolischen Erkrankungen. Die erfindungsgemäßen ω -{5-[ω' -(1-Imidazolyl)-alkyl]-thien-2-yl}- ω -oxo-alkancarbonsäuren, Salze und Ester entsprechen der Formel I



worin m: eine ganze Zahl von 1-12, insbesondere 1-5,

n: eine ganze Zahl von 0-10,

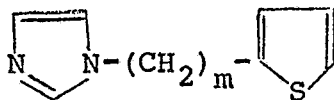
R: Wasserstoff, ein Alkaliion, insbesondere Natriumion bzw. eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit 1-6 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl oder Ethyl;

umfaßt sind auch die Säureadditionssalze der Säuren und Ester der Formel I.

Säureadditionssalze sind insbesondere pharmazeutisch verwendbare, untoxische Säureadditionssalze mit anorganischen Säuren, z.B. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure

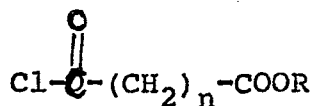
oder Phosphorsäure, oder mit organischen Säuren, wie entsprechende Carbonsäuren, z.B. Essigsäure, Propionsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Glykolsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen 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. darüberhinaus eine stark 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 werden die als Ausgangsverbindungen benötigten 1-(ω -Thien-2-ylalkyl)-imidazole der Formel II



II

worin m die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat, durch Alkylierung von Imidazol mit dem entsprechenden ω -Halogenalkylthiophen, gegebenenfalls unter Zusatz eines organischen Lösungsmittels, wie z.B. Dimethylformamid, unter möglicher Verwendung einer Hilfsbase, wie z.B. Natriumhydrid, hergestellt (DE-OS 29 33 649). Die 1-(ω -Thien-2-ylalkyl)-imidazole der Formel II werden nach den dem Fachmann geläufigen Verfahren (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 7/2a, S. 257 ff) mit Dicarbonsäureesterchloriden der Formel III



III

nachträglich
geändert

worin n und R die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, gegebenenfalls unter Zusatz eines organischen Lösungsmittels, wie z.B. 1,2-Dichlorethan, Chlorbenzol, Nitrobenzol, Schwefelkohlenstoff, unter Verwendung eines Friedel-Crafts-Katalysators, wie z.B. Aluminiumchlorid, Zinntetrachlorid, bei Temperaturen zwischen -20°C und $+100^{\circ}\text{C}$ zu den ω -[5-(ω -(1-Imidazolyl)-alkyl]-thien-2-yl]- ω -oxo-alkan-carbonsäurederivaten der Formel I umgesetzt, wobei die Hydrolyse des Produkt-Katalysator-Komplexes vorzugsweise in Gegenwart eines Komplexbildners, wie z.B. Ethylendiamintetraessigsäure, durchgeführt wird.

Als 1-(ω -Thien-2-ylalkyl)-imidazole der Formel II können z.B. eingesetzt werden:

1-(Thien-2-ylmethyl)-imidazol, 1-[2-(Thien-2-yl)-ethyl]-imidazol, 1-[3-(Thien-2-yl)-propyl]-imidazol, 1-[4-(Thien-2-yl)-butyl]-imidazol, 1-[5-(Thien-2-yl)-pentyl]-imidazol, 1-[6-(Thien-2-yl)-hexyl]-imidazol, 1-[7-(Thien-2-yl)-heptyl]-imidazol, 1-[8-(Thien-2-yl)-octyl]-imidazol, 1-[9-(Thien-2-yl)-nonyl]-imidazol, 1-[10-(Thien-2-yl)-decyl]-imidazol, 1-[11-(Thien-2-yl)-undecyl]-imidazol, 1-[12-(Thien-2-yl)-dodecyl]-imidazol.

nachträglich
geändert

Bei den Dicarbonsäureesterchloriden der Formel ~~II~~ ^{III} handelt es sich z.B. um Oxalsäureethylesterchlorid, Oxalsäuremethylesterchlorid, Malonsäureethylesterchlorid, Malonsäuremethylesterchlorid, Bernsteinsäureethylesterchlorid, Bernsteinsäuremethylesterchlorid, Glutarsäureethylesterchlorid, Glutarsäuremethylesterchlorid, Adipinsäureethylesterchlorid, Adipinsäuremethylesterchlorid, Heptandisäureethylesterchlorid, Heptandisäuremethylesterchlorid, Octandisäureethylesterchlorid, Octandisäuremethylesterchlorid, Nonandisäureethylesterchlorid, Nonandisäuremethylesterchlorid, Decandisäureethylesterchlorid, Decandisäuremethylesterchlorid, Undecandisäureethylesterchlorid.

A-
7.

NA. RECHT

56

3130250

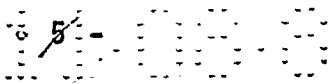
rid, Undecandisäuremethylesterchlorid, Dodecandisäureethyl-
esterchlorid, Dodecandisäuremethylesterchlorid.

Ester der Formel I ($R=C_{1-6}$ -Alkyl) können nach den üblichen
Methoden der organischen Chemie in die Säuren der Formel I
($R=H$) oder deren Alkalisalze I ($R=Alkali$) überführt werden.

Umgekehrt lassen sich nach den üblichen Verfahren Ester der
Formel I ($R=C_{1-6}$ -Alkyl) aus den Säuren ($R=H$) oder deren Al-
kalisalzen I ($R=Alkali$) synthetisieren (~~s. Formelschema 2~~).

Literatur zu den genannten Verfahren siehe z.B. Weygand/
Hilgetag, Organisch-Chemische Experimentierkunst, Barth-
Verlag Leipzig 1970. Die Säureadditionssalze der Verbindun-
gen I ($R=H, Alkyl$) mit X =anorganischer oder organischer Säure-
rest (~~s. Formelschema 2~~) lassen sich durch Mischen oder
zugrunde liegenden Imidazolylverbindungen mit den entsprechen-
den Säuren in wässrigen, wässrig-organischen, z.B. Alkohol-
Wasser, oder organischen Medien, wie z.B. Alkoholen, Alkohol-
Ether-Mischungen oder Ether-Petroether-Mischungen bei Tem-
peraturen zwischen 0° und $100^{\circ}C$ herstellen.

nachträglich
geändert



3130250
NACHRICHT

8.

Bei den zur Veresterung verwendeten Alkoholen handelt es sich vorzugsweise um solche mit geradkettigem oder sekundär-zweigtkettigem, gesättigtem 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, welche 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 Verbindung liegt üblicherweise zwischen 1-500 mg pro Dosis, vorzugsweise zwischen 5-150 mg je Dosis 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 °C 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.

Beispiel 1

2-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-glyoxylsäureethylester.

Zu einer Suspension von 109,7g Aluminiumchlorid in 300 ml 1,2-Dichlorethan werden unter Eiskühlung eine Mischung von 35,1g Oxalsäureethylesterchlorid in 50 ml 1,2-Dichlorethan und anschließend eine Lösung von 41g 1-(Thien-2-ylmethyl)-imidazol in 150 ml 1,2-Dichlorethan zugetropft. Danach wird die Reaktionsmischung 3 Stunden bei 20°C und noch 1 Stunde bei 40°C gerührt, anschließend in eine Mischung von 307g Ethylendiamintetraessigsäure und 800g Eis eingerührt und durch Zugabe von verdünnter Natronlauge auf ca. pH 8 eingestellt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel/Chloroform)

Ausbeute: 5,8g (Ø1)

IR (Film): 1730, 1660 cm⁻¹

MS [m/e]: 264 (M⁺, 30%), 197 (12%), 191 (100%),
169 (9%), 124 (20%), 96 (29%)

Beispiel 2

3-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-3-oxo-propionsäureethyl-
ester.

Zu einer Suspension von 24,3g Aluminiumchlorid in 160 ml 1,2-Dichlorethan werden unter Eiskühlung 9,2g Malonsäureethylesterchlorid und anschließend eine Lösung von 10g 1-(Thien-2-ylmethyl)-imidazol in 80 ml 1,2-Dichlorethan zugetropft. Danach wird die Mischung 3 Stunden bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung in eine Mischung aus 68g Ethylendiamintetraessigsäure und 300g Eis eingerührt und durch Zugabe von verdünnter Natronlauge auf ca. pH 8 eingestellt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel//Chloroform/Methanol).

Ausbeute: 4g (Ø1)

IR (Film): 1735, 1660 cm⁻¹

MS [m/e]: 278 (M⁺, 25%), 233 (1%), 211 (93%),
165 (20%), 139 (43%)

Beispiel 3

4-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-4-oxo-buttersäuremethylester.

Zu einer Suspension von 53,5g Aluminiumchlorid in 240 ml 1,2-Dichlorethan werden unter Eiskühlung 19,5g Bernsteinsäuremethylesterchlorid und anschließend eine Lösung von 20g 1-(Thien-2-yl-methyl)-imidazol in 200 ml 1,2-Dichlorethan zugetropft. Danach wird die Mischung 3 Stunden bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung in eine Mischung aus 147g Ethylendiamintetraessigsäure und 500g Eis eingerührt und durch Zugabe von verdünnter Natronlauge auf ca.pH .8 eingestellt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Durch Ausrühren des Rückstandes mit Hexan werden farblose Kristalle erhalten.

Ausbeute: 26,3g, Fp 69⁰-70⁰C

IR (in KBr): 1720, 1655 cm⁻¹

MS [m/e]: 278 (M⁺, 32%), 247 (17%), 211 (100%)

Beispiel 4

5-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-5-oxo-pentansäureethylester.

Zu einer Suspension von 12,7g Aluminiumchlorid in 75 ml 1,2-Dichlorethan werden unter Eiskühlung 5,2g Glutarsäureethylesterchlorid und anschließend eine Lösung von 6g 1-(Thien-2-ylmethyl)-imidazol in 150ml 1,2-Dichlorethan zugetropft. Danach wird 3 Stunden bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung in eine Mischung aus 35g Ethylendiamintetraessigsäure und 200g Eis eingerührt und durch Zugabe von verdünnter Natronlauge auf ca.pH:8 eingestellt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel//Chloroform/Methanol).

Ausbeute: 5,5g, Fp 64⁰-65⁰C

IR (in KBr): 1710, 1655 cm⁻¹

MS [m/e]: 306 (M⁺, 18%), 261 (31%), 239 (100%),
194 (25%), 191 (19%), 165 (22%),
95 (56%)

Beispiel 5

6-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-6-oxo-hexansäuremethylester.

Zu einer Suspension von 16,2g Aluminiumchlorid in 80 ml 1,2-Dichlorethan werden unter Eiskühlung 6,6g Adipinsäuremethylesterchlorid und anschließend eine Lösung von 6g 1-(Thien-2-ylmethyl)-imidazol in 150 ml 1,2-Dichlorethan zugetropft. Danach wird 3 Stunden bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung in eine Mischung aus 45g Ethylendiamintetraessigsäure und 200g Eis eingerührt und durch Zugabe von verdünnter Natronlauge auf pH 8 eingestellt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, eingeeengt und der Rückstand mit Hexan ausgerührt.

Ausbeute: 9,9g, Fp 73°-74°C

IR (in KBr): 1730, 1660 cm⁻¹

MS [m/e]: 306 (M⁺, 13%), 275 (19%), 239 (100%),
206 (72%), 139 (70%)

Beispiel 6

8-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-8-oxo-octansäureethylester.

Zu einer Suspension von 24,3g Aluminiumchlorid in 200 ml Dichlorethan wird unter Eiskühlung eine Mischung aus 13,5g Octandisäureethylesterchlorid mit 50 ml 1,2-Dichlorethan und anschließend eine Lösung von 10g 1-(1-Thien-2-ylmethyl)-imidazol in 100ml 1,2-Dichlorethan zugetropft. Danach wird 3 Stunden bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung in eine Mischung aus 68g Ethylendiamintetraessigsäure und 300g Eis eingerührt und durch Zugabe von verdünnter Natronlauge auf pH 8 eingestellt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt. (Kieselgel//Chloroform/Methanol).

Ausbeute: 12g, Fp 38°-40°C

IR (in KBr): 1730, 1650 cm⁻¹

MS [m/e]: 348 (M⁺, 20%), 303 (19%), 280 (10%),
206 (31%), 191 (36%), 139 (100%), 125(44%),
96 (20%)

Beispiel 7

9-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-9-oxo-nonansäureethyl-
ester.

Zu einer Suspension von 24,3g Aluminiumchlorid in 200 ml 1,2-Dichlorethan wird unter Eiskühlung eine Mischung aus 14,3g Nonandisäureethylesterchlorid mit 50 ml 1,2-Dichlorethan und anschließend eine Lösung von 10g 1-(Thien-2-ylmethyl)-imidazol in 100 ml 1,2-Dichlorethan zugetropft. Danach wird 3 Stunden bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung in eine Mischung aus 68g Ethylendiamintetraessigsäure und 300 g Eis eingerührt und durch Zugabe von verdünnter Natronlauge auf ca. pH.8 eingestellt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel/Chloroform/Methanol).

Ausbeute: 15,6g, Fp. 47⁰-49⁰C

IR (in KBr): 1730, 1660 cm⁻¹

MS [m/e]: 362 (M⁺, 41%), 317 (18%), 294 (9%),
251 (8%), 206 (35%), 191 (17%),
139 (100%), 125 (54%), 97 (35%)

Beispiel 8

12-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-12-oxo-dodecansäure-
ethylester.

Zu einer Suspension von 24,3g Aluminiumchlorid in 200 ml 1,2-Dichlorethan wird unter Eiskühlung eine Mischung aus 16,8g Dodecandisäureethylesterchlorid mit 50 ml 1,2-Dichlorethan und anschließend eine Lösung von 10g 1-(Thien-2-ylmethyl)-imidazol in 100 ml 1,2-Dichlorethan zugetropft. Danach wird 3 Stunden bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung in eine Mischung aus 68g Ethylendiamintetraessigsäure und 300g Eis eingerührt und durch Zugabe von verdünnter Natronlauge auf ca. pH.8 eingestellt. Die Phasen werden ge-

- 10 -
13.

3130250

NACHTRÄGLICH
GEÄNDERT

62

trennt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel/Chloroform).

Ausbeute: 13,6g, Fp. $63^\circ-65^\circ\text{C}$

IR (in KBr): 1730, 1660 cm^{-1}

MS /m/e/: 404 (M^+ , 49%), 359 (17%), 336 (10%),
317 (9%), 206 (24%), 139 (100%),
125 (48%), 97 (57%), 69 (67%)

Beispiel 9

4-{5-[2-(1-Imidazolyl)-ethyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäuremethylester.

nachträglich
geändert

Zu einer Suspension von 12,9³g Aluminiumchlorid in 50 ml 1,2-Dichlorethan werden unter Eiskühlung 4,2g Bernsteinsäuremethylesterchlorid und anschließend eine Lösung von 5g 1-[2-(Thien-2-yl)-ethyl]-imidazol in 100 ml 1,2-Dichlorethan zugetropft. Danach wird die Mischung 3 Stunden bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung in eine Mischung aus 35g Ethylendiamintetraessigsäure und 200g Eis eingerührt und durch Zugabe von verdünnter Natronlauge auf ca. pH 8 eingestellt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Durch Ausrühren des Rückstandes mit Hexan werden farblose Kristalle erhalten.

Ausbeute: 6,6g, Fp $68^\circ-70^\circ\text{C}$

IR (in KBr): 1730, 1655 cm^{-1}

nachträglich
geändert

MS [m/e]: 292 (M^+ , 86%), 261 (28%), 233 (52), 224 (10%),
211 (100%), 205 (40%), 137 (36%), 81 (29%).

Analog den Beispielen 1-9 werden hergestellt:

10. 4-{5-[2-(1-Imidazolyl)-ethyl]-thien-2-yl}-4-oxo-butter-säuremethylester,
11. 4-{5-[3-(1-Imidazolyl)-propyl]-thien-2-yl}-4-oxo-butter-säuremethylester,
12. 4-{5-[4-(1-Imidazolyl)-butyl]-thien-2-yl}-4-oxo-butter-säuremethylester,
13. 4-{5-[5-(1-Imidazolyl)-pentyl]-thien-2-yl}-4-oxo-butter-säuremethylester,
14. 4-{5-[6-(1-Imidazolyl)-hexyl]-thien-2-yl}-4-oxo-butter-säuremethylester,
15. 4-{5-[7-(1-Imidazolyl)-heptyl]-thien-2-yl}-4-oxo-butter-säuremethylester,
16. 4-{5-[8-(1-Imidazolyl)-octyl]-thien-2-yl}-4-oxo-butter-säuremethylester,
17. 4-{5-[9-(1-Imidazolyl)-nonyl]-thien-2-yl}-4-oxo-butter-säuremethylester,
18. 4-{5-[10-(1-Imidazolyl)-decyl]-thien-2-yl}-4-oxo-butter-säuremethylester,
19. 4-{5-[11-(1-Imidazolyl)-undecyl]-thien-2-yl}-4-oxo-butter-säuremethylester,
20. 4-{5-[12-(1-Imidazolyl)-dodecyl]-thien-2-yl}-4-oxo-butter-säuremethylester.

Beispiel 21

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

Eine Mischung aus 4,17g 4-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-4-oxo-buttersäuremethylester, 0,8g Natriumhydroxid und 20 ml Methanol wird 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die Lösung wird mehrmals mit Chloroform extrahiert, die Chloroform-Lösungen verworfen. Die wässrige Lösung wird mit verdünnter Salzsäure auf ca.pH 7 eingestellt und bis zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel//Chloroform/Methanol). Ausbeute: 1,4g, Fp. 203-205⁰C (Z)

IR (in KBr): 1700, 1660 cm⁻¹

MS [m/e]: 264 (M⁺, 1,5%), 220 (6%), 197 (100%),
192 (27%), 151 (40%), 124 (26%), 97 (41%)

Beispiel 22

5-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-5-oxo-pentansäure.

Eine Mischung aus 3,06g 5-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-5-oxo-pentansäureethylester, 0,5g Natriumhydroxid und 100 ml Ethanol wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die Lösung wird mehrfach mit Chloroform extrahiert, die Chloroform-Lösungen verworfen. Die wässrige Phase wird mit verdünnter Salzsäure auf ca.pH 6 eingestellt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 2,3g, Fp 198⁰C

IR (in KBr): 1710, 1655 cm⁻¹

MS [m/e]: 278 (M⁺, 1,3%), 260 (2%), 211 (100%),
206 (11%), 193 (11%), 191 (11%), 166 (24%),
151 (8%), 123 (28%), 97 (43%)

Beispiel 23

6-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-6-oxo-hexansäure.

Eine Mischung aus 2g 6-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-6-oxo-hexansäuremethylester, 0,3g Natriumhydroxid und 150 ml Methanol wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die Lösung wird mehrfach mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösungen verworfen. Die wässrige Phase wird mit verdünnter Salzsäure auf ca.pH 6 eingestellt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 0,36g, Fp. 159⁰-161⁰C

IR (in KBr): 1700, 1655 cm⁻¹

MS [m/e]: 292 (M⁺, 0,6%), 274 (4%), 225 (100%),
180 (13%), 152 (42%), 139 (37%),
124 (15%), 97 (59%)

Beispiel 24

8-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-8-oxo-octansäure.

Eine Mischung aus 8g 8-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-8-oxo-octansäureethylester, 1,2g Natriumhydroxid und 200 ml Ethanol wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die Lösung wird mehrfach mit Chloroform extrahiert, die Chloroform-Lösungen verworfen. Die wässrige Phase wird mit verdünnter Salzsäure auf ca.pH 6 eingestellt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 2,5g, Fp. 132⁰-134⁰C

IR (in KBr): 1690, 1660 cm⁻¹

MS [m/e]: 320 (M⁺, 0,9%), 276 (5%), 253 (59%),
208 (47%), 139 (100%), 97 (77%),
69 (47%)

Beispiel 25

17.

9-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-9-oxo-nonansäure.

Eine Mischung aus 7,7g 9-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-9-oxo-nonansäureethylester, 1g Natriumhydroxid und 50 ml Ethanol wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die Lösung wird mehrmals mit Chloroform extrahiert, die Chloroform-Lösungen verworfen. Die wässrige Lösung wird mit verdünnter Salzsäure auf ca. pH 6 eingestellt und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) und anschließendes Umkristallisieren aus Wasser gereinigt.

Ausbeute: 1g, Fp. 131°C

IR (in KBr): 1695, 1660 cm^{-1}

MS $[\text{m/e}]$: 334 (M^+ , 1,6%), 267 (52%), 222 (46%),
206 (27%), 191 (16%), 139 (100%),
97 (60%), 69 (43%)

Beispiel 26

12-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-12-oxo-dodecansäure.

Eine Mischung aus 4g 12-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-12-oxo-dodecansäureethylester, 0,48g Natriumhydroxid und 200 ml Ethanol wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die Lösung wird mehrmals mit Chloroform extrahiert, die Chloroform-Lösungen verworfen. Die wässrige Lösung wird mit verdünnter Salzsäure auf ca. pH 6 eingestellt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 3,2g, Fp. 134°C - 136°C

IR (in KBr): 1690, 1660 cm^{-1}

MS $[\text{m/e}]$: 376 (M^+ , 5%), 332 (19%), 317 (5%),
309 (11%), 264 (47%), 236 (17%),
219 (11%), 206 (29%), 191 (16%), 139 (100%)

Beispiel 27:

4-{5-[2-(1-Imidazolyl)-ethyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure.

Eine Mischung aus 6g 4-{5-[2-(1-Imidazolyl)-ethyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäuremethylester, 1g Natriumhydroxid und 80 ml Methanol wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die Lösung wird mehrmals mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösungen verworfen. Die wässrige Lösung wird auf ca. pH 6 eingestellt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 1,5g, Fp. 147°C

IR (in KBr): 1705, 1660 cm⁻¹

Analog den Beispielen 20-26 werden hergestellt:

28. 2-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-glyoxylsäure,
29. 3-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-3-oxo-propionsäure,
30. 4-{5-[3-(1-Imidazolyl)-propyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure,
31. 4-{5-[4-(1-Imidazolyl)-butyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure,
32. 4-{5-[5-(1-Imidazolyl)-pentyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure,
33. 4-{5-[6-(1-Imidazolyl)-hexyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure,
34. 4-{5-[7-(1-Imidazolyl)-heptyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure,
35. 4-{5-[8-(1-Imidazolyl)-octyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure,
36. 4-{5-[9-(1-Imidazolyl)-nonyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure,
37. 4-{5-[10-(1-Imidazolyl)-decyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure,
38. 4-{5-[11-(1-Imidazolyl)-undecyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure,
39. 4-{5-[12-(1-Imidazolyl)-dodecyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure,

Beispiel 40

4-/5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl/-4-oxo-buttersäure-Natriumsalz.

500 mg 4-/5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl/-4-oxo-buttersäure werden in 20 ml Ethanol gelöst und die Lösung mit der äquivalenten Menge 0,1 M-Natronlauge auf pH 7 eingestellt. Anschließend wird die Lösung bis zur Trockne eingeeengt und der Rückstand getrocknet.

Ausbeute: 310 mg

IR (in KBr): 1660, 1570 cm^{-1}

20
Analog dem Beispiel 39 werden aus den entsprechenden Säuren folgende Natriumsalze hergestellt:

41. 2-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-glyoxylsäure-Natriumsalz,
42. 3-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-3-oxo-propionsäure-Natriumsalz,
43. 4-{5-[2-(1-Imidazolyl)-ethyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure-Natriumsalz,
44. 4-{5-[3-(1-Imidazolyl)-propyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure-Natriumsalz,
45. 4-{5-[4-(1-Imidazolyl)-butyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure-Natriumsalz,
46. 4-{5-[5-(1-Imidazolyl)-pentyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure-Natriumsalz,
47. 4-{5-[6-(1-Imidazolyl)-hexyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure-Natriumsalz,
48. 4-{5-[7-(1-Imidazolyl)-heptyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure-Natriumsalz,
49. 4-{5-[8-(1-Imidazolyl)-octyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure-Natriumsalz,
50. 4-{5-[9-(1-Imidazolyl)-nonyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure-Natriumsalz,
51. 4-{5-[10-(1-Imidazolyl)-decyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure-Natriumsalz,
52. 4-{5-[11-(1-Imidazolyl)-undecyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure-Natriumsalz,
53. 4-{5-[12-(1-Imidazolyl)-dodecyl]-thien-2-yl}-4-oxo-buttersäure-Natriumsalz,
54. 5-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-5-oxo-pentansäure-Natriumsalz,
55. 6-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-6-oxo-hexansäure-Natriumsalz,
56. 8-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-8-oxo-octansäure-Natriumsalz,
57. 9-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-9-oxo-nonansäure-Natriumsalz,
58. 12-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-12-oxo-dodecansäure-Natriumsalz,

Beispiel 59

9-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-9-oxo-nonansäure-
ethylester-Fumarsäure-Additionssalz.

Eine Lösung von 1g 9-[5-(1-Imidazolylmethyl)-thien-2-yl]-9-oxo-
nonansäureethylester in 5ml Ethanol wird mit 320 mg Fumar-
säure versetzt. Die Mischung wird 30 Minuten bei Raumtempera-
tur gerührt. Zu dieser Lösung werden anschließend ca. 150 ml
Ether zugegeben, das ausgefallene Salz abgesaugt und getrock-
net.

Ausbeute: 985 mg, Fp. 84-85°C

IR (in KBr): 1730, 1660 cm^{-1}

Analog Beispiel 59 lassen sich beispielsweise Oxalate, Succinate, Malonate usw. sowie anorganische Salze, wie Hydrochlorid, Hydrosulfate usw. herstellen.