

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 **Offenlegungsschrift**
11 **DE 31 30 254 A 1**

51 Int. Cl. 3:
C 07 D 233/60

21 Aktenzeichen:
22 Anmeldetag:
43 Offenlegungstag:

P 31 30 254.8
31. 7. 81
17. 2. 83

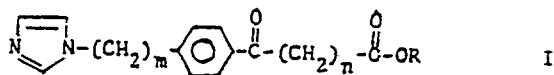
71 Anmelder:
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

72 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

Erfindungsvorzug

54 ω -{4-[ω' -(1-Imidazolyl)-alkyl]-phenyl}- ω -oxo-alkancarbonsäuren und deren Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.

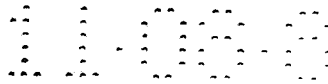
Die vorliegende Erfindung betrifft neue ω -{4-[ω' -(1-Imidazolyl)-alkyl]-phenyl}- ω -oxo-alkancarbonsäuren, deren Salze und Ester der allgemeinen Formel I



sowie der Säureadditionssalze dieser Säuren und Ester, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate. (31 30 254)

DE 31 30 254 A 1

DE 31 30 254 A 1

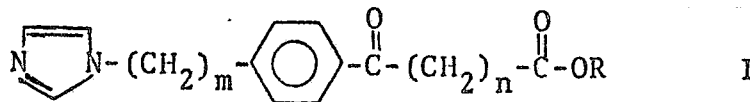


Anmelder: A. Nattermann & Cie GmbH
Nattermannallee 1
5000 Köln 30

Titel : ω -{4-[ω' -(1-Imidazolyl)-alkyl]-phenyl}- ω -oxo-
alkancarbonsäuren und deren Derivate, Verfahren
zu ihrer Herstellung und diese enthaltende
pharmazeutische Präparate

Patentansprüche

- ① ω -{4-[ω' -(1-Imidazolyl)-alkyl]-phenyl}- ω -oxo-alkancarbonsäuren 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, ein geradkettiger oder verzweigter Kohlenwasserstoffrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen

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

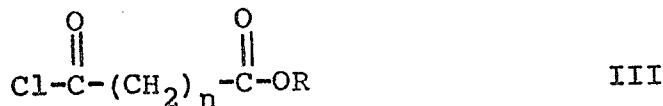
2. 4-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-4-oxo-buttersäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.

3. 4- $\{4-\sqrt{2}-(1\text{-Imidazolyl})\text{-ethyl}\}$ -phenyl-4-oxo-buttersäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
4. 4- $\{4-\sqrt{3}-(1\text{-Imidazolyl})\text{-propyl}\}$ -phenyl-4-oxo-buttersäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
5. 4- $\{4-\sqrt{4}-(1\text{-Imidazolyl})\text{-butyl}\}$ -phenyl-4-oxo-buttersäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
6. 4- $\{4-\sqrt{5}-(1\text{-Imidazolyl})\text{-pentyl}\}$ -phenyl-4-oxo-buttersäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
7. 2- $\sqrt{4}-(1\text{-Imidazolylmethyl})\text{-phenyl}$ -glyoxylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
8. 3- $\sqrt{4}-(1\text{-Imidazolylmethyl})\text{-phenyl}$ -3-oxo-propionsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
9. 5- $\sqrt{4}-(1\text{-Imidazolylmethyl})\text{-phenyl}$ -5-oxo-pentansäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
10. 6- $\sqrt{4}-(1\text{-Imidazolylmethyl})\text{-phenyl}$ -6-oxo-hexansäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
11. 7- $\sqrt{4}-(1\text{-Imidazolylmethyl})\text{-phenyl}$ -7-oxo-heptansäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.

12. 8- ω -(1-Imidazolylmethyl)-phenyl- ω -8-oxo-octansäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
13. 9- ω -(1-Imidazolylmethyl)-phenyl- ω -9-oxo-nonansäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
14. 10- ω -(1-Imidazolylmethyl)-phenyl- ω -10-oxo-decansäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
15. 12- ω -(1-Imidazolylmethyl)-phenyl- ω -12-oxo-dodecansäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester sowie die Säureadditionssalze dieser Säure und Ester.
16. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1-15, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 1-(ω -Phenylalkyl)-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

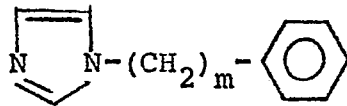
Alkalisalz der Formel I (R=Alkali) überführt oder eine Säure der Formel I (R=H) bzw. ein Alkalisalz der Formel I (R=Alkali) in an sich bekannter Weise in einen Ester der Formel I (R=C₁₋₆-Alkyl) umwandelt oder eine Säure oder einen Ester der Formel I (R=H oder C₁₋₆-Alkyl) in an sich bekannter Weise in ein Säureadditionssalz derselben umsetzt.

17. Arzneimittelzubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1-15 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten Verdünnungsmittel oder Trägermaterial enthalten.

- 2 - 100 - 11
6.

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 anti-rheumatische 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 -Phenylalkyl)-imidazole der Formel II



II

worin m eine ganze Zahl von 1-12 ist, durch Alkylierung von Imidazol mit dem entsprechenden ω -Halogenalkylbenzol 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 -Phenylalkyl)-imidazole der Formel II werden nach den dem Fachmann geläufigen Verfahren (Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie, Bd. 7/2a, S. 257 ff) mit Dicarbonsäureesterchloriden der Formel III



worin n eine ganze Zahl von 0-10 und R eine Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen ist, 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 -(1-Imidazolylalkylphenyl)- ω -oxo-alkancarbonsäurederivaten der Formel I umgesetzt, wobei die Hydrolyse des Produkt-Katalysator-Komplexes vorzugsweise in Gegenwart eines Komplexbildners, wie z.B. Ethylendiamintetraessigsäure, durchgeführt wird.

-A-10001
8.

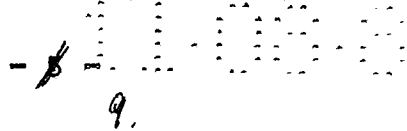
3

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

1-Benzyl-imidazol, 1-(2-Phenylethyl)-imidazol,
1-(3-Phenylpropyl)-imidazol, 1-(4-Phenylbutyl)-imidazol,
1-(5-Phenylpentyl)-imidazol, 1-(6-Phenylhexyl)-imidazol,
1-(7-Phenylheptyl)-imidazol, 1-(8-Phenylloctyl)-imidazol,
1-(9-Phenylnonyl)-imidazol, 6-(10-Phenyldecyl)-imidazol,
1-(11-Phenylundecyl)-imidazol, 1-(12-Phenyldodecyl)-imidazol.

Bei den Dicarbonsäureesterchloriden der Formel III handelt es sich um:

Oxalsäureethylesterchlorid, Oxalsäuremethylesterchlorid,
Malonsäureethylesterchlorid, Malonsäuremethylesterchlorid,
Bernsteinsäureethylesterchlorid, Bernsteinsäuremethylesterchlorid,
Glutarsäureethylesterchlorid, Glutarsäuremethylesterchlorid,
Adipinsäureethylesterchlorid, Adipinsäuremethylesterchlorid,
Heptandisäureethylesterchlorid, Heptandisäuremethylesterchlorid,
Octandisäureethylesterchlorid, Octandisäuremethylesterchlorid,
Nonandisäureethylesterchlorid, Nonandisäuremethylesterchlorid,
Decandisäureethylesterchlorid, Decandisäuremethylesterchlorid,
Undecandisäureethylesterchlorid, Undecandisäuremethylesterchlorid,
Dodecandisäureethylesterchlorid, 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 überführt werden. Umgekehrt lassen sich nach den gängigen Verfahren Ester der Formel I ($R = C_{1-6}$ -Alkyl) aus Säuren der Formel I ($R = H$) oder deren Alkalisalzen der Formel I ($R = \text{Alkali}$) synthetisieren (vgl. z.B. in Weigand/Hilgetag, Organisch-Chemische Experimentierkunst, Barth-Verlag Leipzig 1970).

Die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I ($R = H, \text{Alkyl}$) mit $X = \text{anorganischer oder organischer Säurerest}$ lassen sich durch Mischen der zugrundeliegenden Imidazolylverbindungen mit den entsprechenden Säuren in wäßrigen, wäßrig-organischen (z.B. Alkohol-Wasser oder organischen Medien, wie z.B. Alkoholen, Alkohol-Ether-Mischungen oder Ether-Petrolether-Mischungen bei Temperaturen zwischen 0° und 100°C herstellen.

Bei den zur Veresterung verwendeten Alkoholen handelt es sich vorzugsweise um solche mit geradkettigen oder sekundärverzweigt-kettigen, 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 paränteralen 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 Verbindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert. Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi 510-Schmelzpunktbestimmungsapparat gemessen und sind mit $^{\circ}\text{C}$ angegeben und nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät Perkin Elmer 257 und die Massenspektren mit dem Gerät Varian MAT-311-A (70 eV) aufgenommen.

- 11 -

Beispiel 1

4-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-4-oxo-buttersäuremethyl-
ester

Zu einer Suspension von 39,9 g Aluminiumchlorid in 200 ml 1,2-Dichlorethan werden unter Eiskühlung 19,7g Bernsteinsäuremethylesterchlorid und anschließend eine Lösung von 20g 1-Benzylimidazol in 1,2-Dichlorethan zugetropft. Danach wird 3 Stunden auf 100°C erwärmt, die Reaktionsmischung nach dem Abkühlen auf eine Mischung aus Eis und 112g Ethylendiamintetraessigsäure gegossen und durch Zugabe von verdünnter Natronlauge auf ca. pH 8 eingestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt. (Kieselgel//Chloroform/Methanol)

Ausbeute: 9,5g, Fp, 72⁰-73⁰ C

IR (Film) 1735 und 1685 cm⁻¹

MS [m/e] : 272 (M⁺, 78%), 241 (35%), 205 (32%)
185 (100 %), 117 (25%), 90 (28%)

Beispiel 2

4-{4-[2-(1-Imidazolyl)-ethyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäuremethyl-
ester

Zu einer Suspension von 45,9g Aluminiumchlorid in 250 ml 1,2-Dichlorethan werden unter Eiskühlung 22,4g Bernsteinsäuremethylesterchlorid und anschließend eine Lösung von 25g 1-(2-Phenylethyl)-imidazol in 1,2-Dichlorethan zugetropft. Danach wird 3 Stunden auf 100°C erwärmt, die Reaktionsmischung nach dem Abkühlen auf eine Mischung aus Eis und 128g Ethylendiamintetraessigsäure gegossen und durch Zugabe von verdünnter Natronlauge auf ca. pH 8 eingestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrock-

- 8 -
12.

net und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel//Chloroform/Methanol).

Ausbeute: 12g, Fp. 73°C

IR (in KBr): 1730 und 1680 cm⁻¹

MS /m/e/: 286 (M⁺, 41%), 255 (18%), 199 (100%),
131 (22%), 81 (51%)

Beispiel 3

4-{4-[3-(1-Imidazolyl)-propyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure-ethylester.

Zu einer Suspension von 61g Aluminiumchlorid in 300 ml 1,2-Dichlorethan werden unter Eiskühlung 20,9g Bernsteinsäuremethylesterchlorid und anschließend eine Lösung von 28,5g 1-(3-Phenylpropyl)-imidazol in 300 ml 1,2-Dichlorethan zugetropft. Danach wird 3 Stunden bei 85°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung in eine Mischung aus 171g Ethylendiamintetraessigsäure und 600g Eis eingerührt und durch Zugabe von verdünnter Natronlauge auf ca. pH 8 gebracht. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt. (Kieselgel/Chloroform).

Ausbeute: 16,4g, Fp. 40°C

IR (in KBr): 1730, 1680 cm⁻¹

MS /m/e/: 314 (M⁺, 19%), 269 (21%), 241 (17%),
213 (97%), 186 (21%), 145 (24%),
82 (100%)

- 10 -
14.

Über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeignet. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt. (Kieselgel/Chloroform)

Ausbeute: 30,8g, Fp. 45° - 47°C

IR (in KBr): 1735, 1680 cm^{-1}

MS [m/e] : 328 (M^+ , 26%), 297 (16%), 269 (35%),
241 (57%), 173 (56%), 110 (100%)

Analog den Beispielen 1-5 werden hergestellt:

6. 4-{4-[6-(1-Imidazolyl)-hexyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäuremethylester.
7. 4-{4-[7-(1-Imidazolyl)-heptyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäuremethylester.
8. 4-{4-[8-(1-Imidazolyl)-octyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäuremethylester.
9. 4-{4-[9-(1-Imidazolyl)-nonyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäuremethylester.
10. 4-{4-[10-(1-Imidazolyl)-decyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäuremethylester.
11. 4-{4-[11-(1-Imidazolyl)-undecyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäuremethylester.
12. 4-{4-[12-(1-Imidazolyl)-dodecyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäuremethylester.
13. 2-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-glyoxylsäuremethylester.
14. 3-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-3-oxo-propionsäuremethylester.
15. 5-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-5-oxo-pentansäuremethylester.
16. 6-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-6-oxo-hexansäuremethylester.

- 14 -

15.

17. 7-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-7-oxo-heptansäure-ethylester.
18. 8-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-8-oxo-octansäuremethylester.
19. 9-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-9-oxo-nonansäuremethylester.
20. 10-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-10-oxo-decansäure-ethylester.
21. 12-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-12-oxo-dodecansäure-methylester.

- 12 -

16.

Beispiel 22

4-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-4-oxo-buttersäure

0,5g 4-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-4-oxo-buttersäure-methylester werden in 5 ml Methanol gelöst und 0,1g Natriumhydroxid, gelöst in wenig Methanol, hinzugefügt. Die Mischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die Lösung wird mehrmals mit Chloroform extrahiert, die Chloroformphase verworfen. Die wäßrige Lösung wird mit verdünnter Salzsäure auf ca. pH 6 eingestellt und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.

Ausbeute: 250 mg, Fp. 187⁰-189⁰CIR (in KBr): 1710, 1680 cm⁻¹MS [m/e] : 258 (M⁺, 22%), 191 (51%), 185 (68%)
117 (44%), 90 (57%)Beispiel 23

4-{4-[2-(1-Imidazolyl)-ethyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure

0,5g 4-{4-[2-(1-Imidazolyl)-ethyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure-methylester werden in 5 ml Methanol gelöst und 0,12g Natriumhydroxid, gelöst in wenig Methanol, hinzugefügt. Die Mischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die Lösung wird mehrfach mit Chloroform extrahiert, die Chloroformphase verworfen. Die wäßrige Lösung wird mit verdünnter Salzsäure auf pH 6 eingestellt und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.

Ausbeute: 270 mg, Fp. 178⁰-180⁰CMS [m/e]: 272 (M⁺, 0,4%), 228 (15%), 199 (40%)
172 (76%), 131 (39%), 81 (100%)

Beispiel 24

4-{4-[3-(1-Imidazolyl)-propyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure.

6,6g 4-{4-[3-(1-Imidazolyl)-propyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäureethylester werden in 100 ml Ethanol gelöst und 1,24g Natriumhydroxid, gelöst in wenig Ethanol, hinzugefügt. Die Mischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die Lösung wird mehrmals mit Chloroform extrahiert, die Chloroformphase verworfen. Die wäßrige Lösung wird mit verdünnter Salzsäure auf ca. pH 6 eingestellt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 2,6g, Fp. 157⁰-159⁰C

IR (in KBr): 1710, 1680 cm⁻¹

MS [m/e] : 287 (M⁺-1, 0,5%), 268 (4%), 242 (25%),
214 (48%), 213 (56%), 186 (100%)
145 (31%), 82 (87%)

Beispiel 25

4-{4-[4-(1-Imidazolyl)-butyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure.

15g 4-{4-[4-(1-Imidazolyl)-butyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäuremethylester werden in 180 ml Methanol gelöst und 2,3g Natriumhydroxid, gelöst in wenig Methanol, hinzugefügt. Die Mischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die Lösung wird mehrfach mit Chloroform extrahiert, die Chloroformphase verworfen. Die wäßrige Lösung wird mit verdünnter Salzsäure auf ca. pH 6 eingestellt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 8,8g, Fp. 165⁰-166⁰C

IR (in KBr): 1710, 1680 cm⁻¹

MS [m/e] : 299 (M⁺-1, 0,5%), 282 (4%), 256 (13%),
227 (35%), 200 (100%), 131 (18%),
96 (28%), 82 (28%), 69 (33%)

- 14 -

18.

Beispiel 26

4-{4-[5-(1-Imidazolyl)-pentyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure.

Eine Mischung aus 15g 4-{4-[5-(1-Imidazolyl)-pentyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäuremethylester, 2,7g Natriumhydroxid und 300 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 Chloroformphase verworfen. Die wässrige Phase wird mit verdünnter Salzsäure auf pH 6 eingestellt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 9,5g, Fp 131⁰-133⁰C

IR (in KBr): 1700, 1680 cm⁻¹

MS [m/e]: 313 (M⁺-1, 0,9%), 296 (2%), 270 (19%),
242 (39%), 214 (100%), 173 (29%),
82 (66%), 69 (55%)

Analog den Beispielen 22-26 werden hergestellt:

27. 4-{4-[6-(1-Imidazolyl)-hexyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure,
28. 4-{4-[7-(1-Imidazolyl)-heptyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure,
29. 4-{4-[8-(1-Imidazolyl)-octal]-phenyl}-4-oxo-buttersäure,
30. 4-{4-[9-(1-Imidazolyl)-nonyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure,
31. 3-{4-[10-(1-Imidazolyl)-decyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure,
32. 4-{4-[11-(1-Imidazolyl)-undecyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure,
33. 4-{4-[12-(1-Imidazolyl)-dodecyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure,
34. 2-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-glyoxylsäure,
35. 3-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-3-oxo-propionsäure,
36. 5-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-5-oxo-pentansäure,
37. 6-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-6-oxo-hexansäure,
38. 7-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-7-oxo-heptansäure,
39. 8-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-8-oxo-octansäure,
40. 9-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-9-oxo-nonansäure,
41. 10-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-10-oxo-decansäure,
42. 12-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-12-oxo-dodecansäure,

- 15 -

19.

Beispiel 43

4-{4-[5-(1-Imidazolyl)-pentyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure-hexylester.

Eine Mischung aus 3,14 g 4-{4-[5-(1-Imidazolyl)-pentyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure und 1,62 g N,N'-Carbonyldiimidazol in 100 ml Tetrahydrofuran wird 2 Stunden bei 40°C gerührt. Anschließend werden 1 g n-Hexanol zugegeben und die Mischung weitere 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Die Chloroformlösung wird mit verdünnter Salzsäure geschüttelt, die Mischung durch Zugabe von verdünnter Natronlauge alkalisch gemacht und wiederum geschüttelt. Nach Phasentrennung wird die Chloroformphase mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel/Chloroform) gereinigt.

Ausbeute: 1,5g farbloses Öl

IR (Film): 1730, 1680 cm⁻¹

MS /m/e/: 398 (M⁺, 41%), 383 (7%), 369 (16%),
355 (1%), 341 (6%), 297 (24%), 269 (55%),
241 (100%), 214 (73%), 173 (24%),
110 (85%)

Beispiel 44

4-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-4-oxo-buttersäure-Natrium-salz.

500 mg 4-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-4-oxo-buttersäure werden in 20 ml Ethanol gelöst und mit der äquimolaren Menge 0,1 N-Natronlauge auf ca. pH 7 eingestellt. Anschließend wird die Lösung bis zur Trockne eingeengt und der Rückstand getrocknet.

Ausbeute: 310 mg

IR (in KBr): 1660, 1570 cm⁻¹

- 16 -

 20

Analog Beispiel 44 werden folgende Natriumsalze hergestellt:

45. 4-{4-[2-(1-Imidazolyl)-ethyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure-Natriumsalz.
46. 4-{4-[3-(1-Imidazolyl)-propyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure-Natriumsalz.
47. 4-{4-[4-(1-Imidazolyl)-butyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure-Natriumsalz.
48. 4-{4-[5-(1-Imidazolyl)-pentyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure-Natriumsalz.
49. 4-{4-[6-(1-Imidazolyl)-hexyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure-Natriumsalz.
50. 4-{4-[7-(1-Imidazolyl)-heptyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure-Natriumsalz.
51. 4-{4-[8-(1-Imidazolyl)-octyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure-Natriumsalz.
52. 4-{4-[9-(1-Imidazolyl)-nonyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure-Natriumsalz.
53. 4-{4-[10-(1-Imidazolyl)-decyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure-Natriumsalz.
54. 4-{4-[11-(1-Imidazolyl)-undecyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure-Natriumsalz.
55. 4-{4-[12-(1-Imidazolyl)-dodecyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäure-Natriumsalz.
56. 2-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-glyoxylsäure-Natriumsalz.
57. 3-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-3-oxo-propionsäure-Natriumsalz.
58. 5-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-5-oxo-pentansäure-Natriumsalz.
59. 6-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-6-oxo-hexansäure-Natriumsalz.

- 17 -
21.

60. 7-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-7-oxo-heptansäure-Natriumsalz.
61. 8-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-8-oxo-octansäure-Natriumsalz.
62. 9-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-9-oxo-nonansäure-Natriumsalz.
63. 10-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-10-oxo-decansäure-Natriumsalz.
64. 12-[4-(1-Imidazolylmethyl)-phenyl]-12-oxo-dodecansäure-Natriumsalz.

Beispiel 65

4-{4-[4-(1-Imidazolyl)-butyl]-phenyl}4-oxo-buttersäuremethylester-Fumarsäure-Additionssalz.

Eine Lösung von 0,5 g 4-{4-[4-(1-Imidazolyl)-butyl]-phenyl}-4-oxo-buttersäuremethylester in 5 ml Ethanol wird mit 185 mg Fumarsäure versetzt. Die Mischung wird 30 Minuten bei 50°C gerührt, im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit Ether versetzt, das ausgefallene Salz abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 563 mg, Fp. 116°-118°C

Analog Beispiel 65 lassen sich Acetate, Oxalate, Succinate, Malonate usw. sowie anorganische Salze, wie Hydrochloride, Hydrobromide, Hydrosulfate usw. herstellen.