

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①2 Offenlegungsschrift
①1 DE 32 28 271 A 1

②1 Aktenzeichen: P 32 28 271.0
②2 Anmeldetag: 29. 7. 82
④3 Offenlegungstag: 2. 2. 84

⑤1 Int. Cl. 3:
C 07 D 233/70
C 07 D 233/60
C 07 D 233/58
C 07 D 233/64

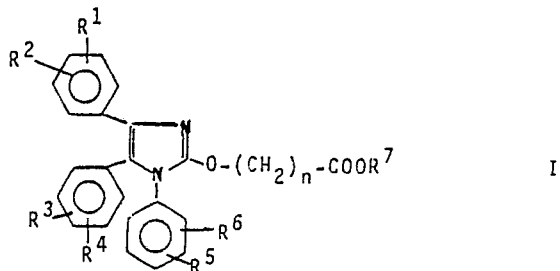
DE 32 28 271 A 1

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

⑦2 Erfinder:
Lautenschläger, Hans Heiner, Dipl.-Chem. Dr.;
Welter, André, Dipl.-Chem. Dr., 5024 Pulheim, DE;
Hilboll, Gerd, Dipl.-Chem. Dr.; Winkelmann,
Johannes, Dr., 5000 Köln, DE; Prop, Gerrit,
Dipl.-Chem. Dr., 5024 Pulheim, DE; Brekle, Axel,
Dipl.-Chem. Dr., 5024 Frechen, DE; Zierenberg,
Ottfried, Dipl.-Chem. Dr., 5000 Köln, DE

⑤4 Triphenylimidazolyloxyalkansäuren und ihre Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

Die Erfindung betrifft neue Triphenylimidazolyloxyalkansäuren der allgemeinen Formel I



sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester,
Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.
(32 28 271)

DE 32 28 271 A 1

1

5

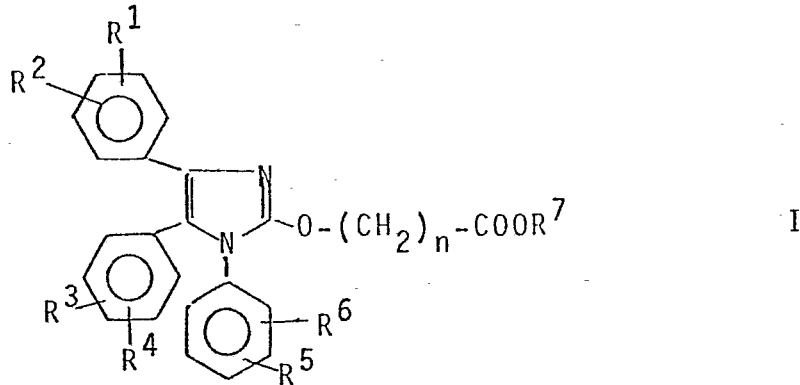
10

15 Patentansprüche

1. ω -(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-alkansäuren und ihre Derivate der allgemeinen Formel I

20

25



30 worin

n eine ganze Zahl von 1-10 ist,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 : gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkyloxy, Trifluormethyl bedeuten.

35

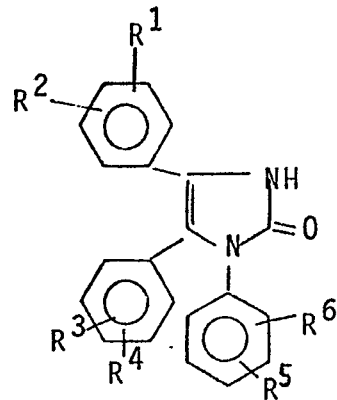
- 1 R⁷ Wasserstoff, ein Alkaliion oder eine geradkettige bzw. verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder einen Benzylrest bedeutet.
- 5 2. 1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxyessigsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
3. 4-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-buttersäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
- 10 4. 5-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-valeriansäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
5. 6-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-capronsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
- 15 6. 7-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-önanthsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
7. 8-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
- 20 8. 8- [4,5-Diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-imidazol-2-yloxy] -caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
- 25 9. 8- [1-(4-Chorphenyl)-4,5-diphenylimidazol-2-yloxy] -caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
- 30 10. 8- [4,5-Diphenyl-1-(4-methylphenyl)-imidazol-2-yloxy] -caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
- 35 11. 8- [4,5-Diphenyl-1-(2-fluorphenyl)-imidazol-2-yloxy] caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.

- 1 12. 8- [4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
- 5 13. 8- [4,5-Bis-(4-fluorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
- 10 14. 8- [4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
- 15 15. 8- [1,4,5-Tris-(4-chlorphenyl)-imidazol-2-yloxy]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
- 20 16. 8- [1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
- 25 17. 9-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-pelargonsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
- 30 18. 10-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-caprinsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
- 35 19. 11-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-undecansäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
20. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1-19, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 4-Imidazolin-2-on der allgemeinen Formel II

1

5

10



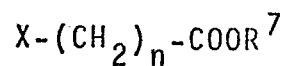
II

15

20

wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, in einem geeigneten organischen Lösungsmittel unter Zusatz einer Hilfsbase bzw. nach Überführung in ein geeignetes Salz mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel III umgesetzt,

25



30

35

wobei n und R^7 die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen und X ein Halogen- oder Tosylrest ist. Die so erhaltenen Ester der allgemeinen Formel I ($R^7 = \text{Alkyl, Benzyl}$) können in an sich bekannter Weise in die Säuren der Formel I ($R^7 = \text{H}$) und diese in die Alkalisalze der Formel I ($R^7 = \text{Alkali}$) überführt oder die erhaltenen Säuren der allgemeinen Formel I ($R^7 = \text{H}$) oder die Alkalisalze der Formel I ($R^7 = \text{Alkali}$) in an sich bekannter Weise in die Ester der Formel I ($R^7 = \text{Alkyl, Benzyl}$) überführt werden.

- 1 21. Pharmazeutische Präparate, dadurch gekennzeichnet,
daß sie eine Verbindung der Formel I gemäß den An-
sprüchen 1-19 als Wirkstoff im Gemisch mit üblichen
pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen enthalten.

5

10

15

20

25

30

35

1

5

10

Anmelder:

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

15

Titel:

Triphenylimidazolyloxyalkansäuren
und ihre Derivate, Verfahren zu
ihrer Herstellung und diese ent-
haltende pharmazeutische Präparate.

20

25

30

35

1

5

10

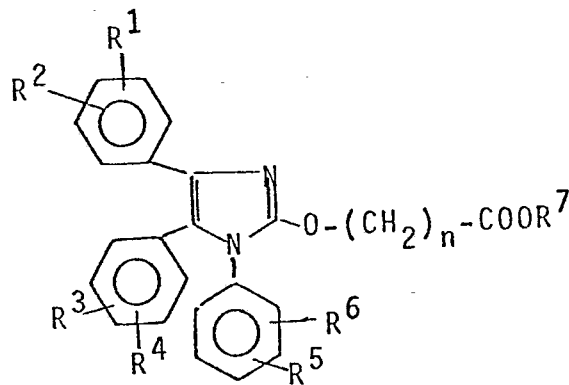
15 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Triphenylimidazolyloxyalkansäuren und ihre Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Wirkstoff in Arzneimitteln.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel I

25



30

35

1 worin n eine ganze Zahl von 1-10 bedeutet, während R¹,
R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ gleich oder verschieden sein können
und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Alkyl,
Alkoxy, Trifluormethyl oder 2 Reste zusammen Methylendioxy
5 darstellen, wobei neben Wasserstoff als Reste Methyl, Ethyl,
n- oder Iso-propyl, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy, Ethoxy
besonders in Betracht kommen. R⁷ bedeutet Wasserstoff, ein
Alkaliion oder eine gradkettige bzw. verzweigte Alkylgruppe
mit 1-6 Kohlenstoffatomen wie z.B. Methyl, Ethyl, Propyl,
Isopropyl, Butyl, Isobutyl, oder einen Benzylrest, wobei
10 die Reste Methyl bzw. Ethyl als Alkylreste bevorzugt sind.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind beispielsweise:

- 1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxyessigsäure,
15 4-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-buttersäure,
5-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-valeriansäure,
6-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-capronsäure,
7-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-önanthsäure,
8-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsäure,
20 8-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsäuremethylester,
8-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsäureethylester,
8- [4,5-Diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-imidazol-2-yloxy]-
caprylsäure,
8- [1-(4-Chlorphenyl)-4,5-diphenylimidazol-2-yloxy] -
25 caprylsäure,
8- [4,5-Diphenyl-1-(4-methylphenyl)-imidazol-2-yloxy] -
caprylsäure,
8- [4,5-Diphenyl-1-(2-fluorphenyl)-imidazol-2-yloxy] -
caprylsäure,
30 8- [4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy] -
caprylsäure,
8- [4,5-Bis-(4-fluorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy] -
caprylsäure,
8- [4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy] -
35 caprylsäure,
8- [1,4,5-Tris-(4-chlorphenyl)-imidazol-2-yloxy] -capryl-
säure,

8-9

1 8- [1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy]-
caprylsäure,

9-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy, -pelargonsäure,

10-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-caprinsäure,

5 11-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-undecansäure.

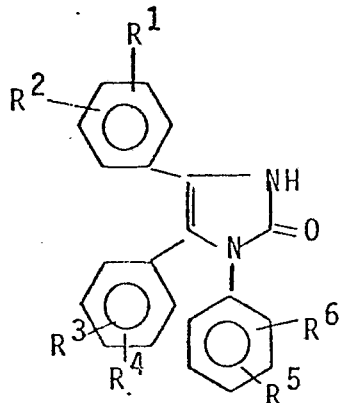
Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen interessante
pharmakologische Eigenschaften, insbesondere antithrombo-
tische, entzündungshemmende, antiatherosklerotische und
lipidsenkende Wirksamkeit bei ausgezeichneter Verträglich-
10 keit. Sie können dementsprechend insbesondere zur Behand-
lung von thromboembolischen, entzündlichen, atherosklero-
tischen und mit dem Lipidstoffwechsel zusammenhängenden
Krankheiten eingesetzt werden. Daneben besitzen die Ver-
bindungen der Formel I den vorteil einer geringen Toxizi-
15 tät.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verfahren zur Her-
stellung sowie pharmazeutische Zubereitungen dieser Ver-
bindungen und ihre Verwendung als Arzneimittel.
20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden dadurch herge-
stellt, daß man ein 4-Imidazolin-2-on der allgemeinen For-
mel II

25

30

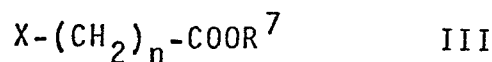


II

35

BAD ORIGINAL

1 worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ die in Formel I angegebenen
Bedeutungen besitzen, in einem indifferenten organischen
Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid, N,N-Dimethylacet-
amid durch Zusatz einer Hilfsbase wie z.B. Natriumhydrid,
5 Kaliumhydrid oder Lithium organischer Verbindungen in das
entsprechende Alkalisalz überführt und dieses mit einem
Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel III



10 worin n und R⁷ die in Formel I angegebenen Bedeutungen
besitzen und X ein Halogen oder ein Tosylrest ist. Die
erhaltenen Ester werden z.B. durch Säulenchromatographie
oder Umkristallisation von den infolge N-Alkylierung von
II entstehenden Isomeren getrennt.

15 Die Ausgangsverbindungen der Formel II werden nach oder
analog den bekannten Verfahren hergestellt, z.B. Org. Synth.
Coll. Vol. II, 231

H. Ahlbrecht und H. Hanisch, *Synthesis* 1973, 109

H.G. Aurich, *Liebigs Ann. Chem.* 732, 195 (1970)

20 B. Krieg u. H. Lautenschläger, *Liebigs Ann. Chem.* 1976,
208

B. Krieg und H. Lautenschläger, *Liebigs Ann. Chem.* 1976,
1471

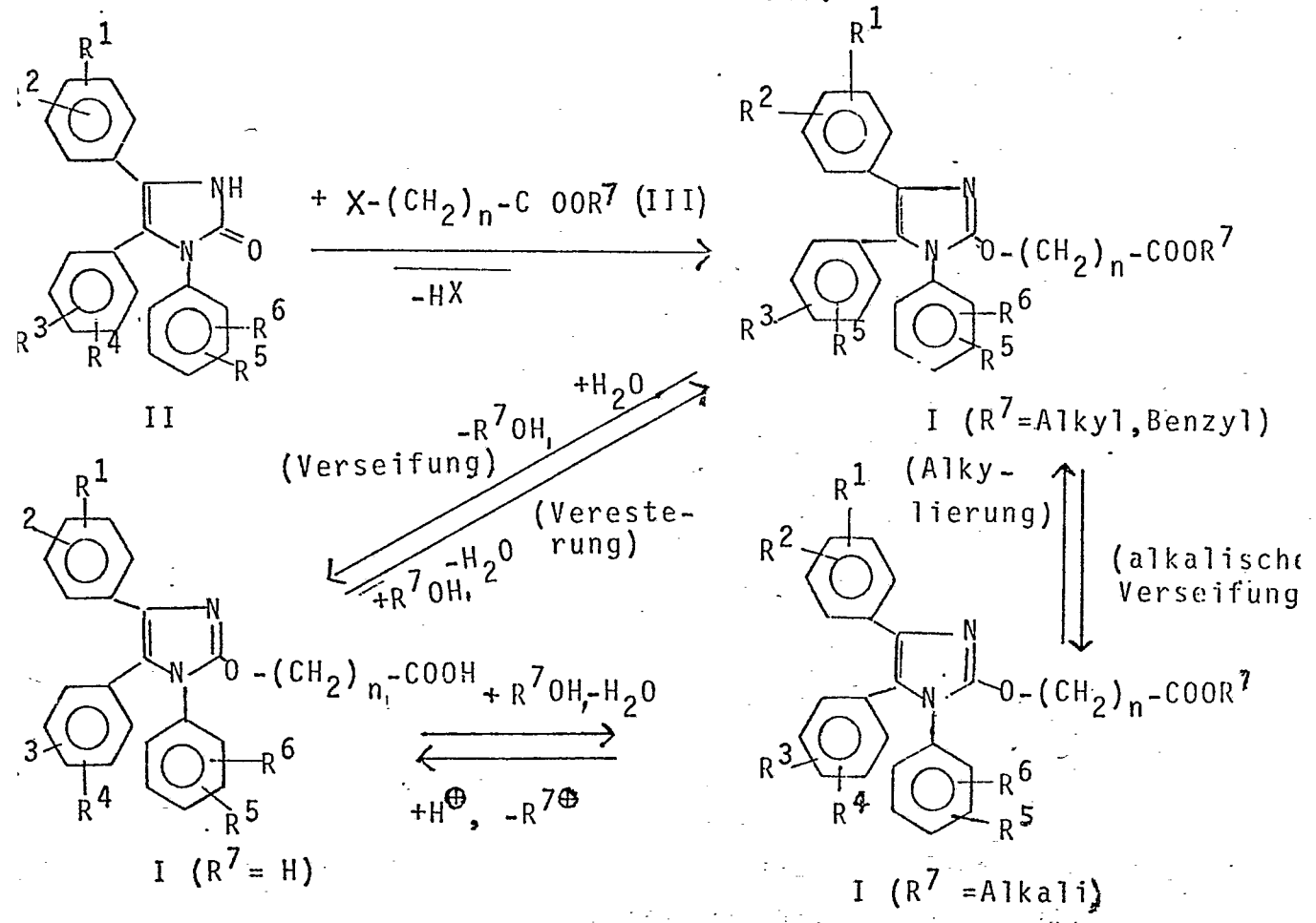
Y.A. Baskakov et al., USSR-Pat. 389096 C.A. 79, 126502
25 (1973)

Die erhaltenen Ester der Formel I können nach den üblichen
Verfahren, z.B. durch Reaktion mit einem Alkalihydroxid
in wässrigen, wässrig-organischen oder organischen Reak-
tionsmedien, wie z.B. Wasser, Alkoholen oder Ethern oder
30 deren Mischungen, in das entsprechende Alkalisalz der Formel
I und durch nachfolgenden Zusatz einer Mineralsäure in die
Säuren der Formel I überführt werden.

Umgekehrt lassen sich aus den Säuren der Formel I und den
Alkalisalzen der Formel I nach den in der organischen Che-
35 mie üblichen Verfahren die Ester der Formel I herstellen,
so z.B. durch Behandeln der Säuren mit den entsprechenden

1 Alkoholen unter Zusatz eines Kondensationsmittels wie Di-
cyclohexylcarbodiimid, z.B. durch Umesterung mit Ameisen-
säure- oder Essigsäureestern oder durch Alkylieren der Al-
kalisalze der Formel I mit den entsprechenden Alkylhalo-
5 geniden, Alkylsulfaten usw. in indifferenten Lösungsmit-
teln.

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



Als mit den Resten R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ substituierte
Phenylradikale kommen in den Verbindungen I z.B. in Frage:
5 Phenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl,
2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 2-Methoxyphe-
nyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 2-Ethoxyphenyl,
3-Ethoxyphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Methylphenyl,
3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 2-Trifluormethylphenyl,
5 3-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 2,3-Difluor-
phenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,5-Difluorphenyl, 2,6-Difluor-

1 phenyl, 3,4-Difluorphenyl, 3,5-Difluorphenyl, 2,3-Dichlor-
phenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2,6-Difluor-
phenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-Dimetho-
xyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 2,5-Dimethoxyphenyl, 2,6-Di-
methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl,
5 2,3-Dimethylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl,
2,6-Dimethylphenyl, 3,4-Dimethylphenyl, 3,5-Dimethylphenyl,
3,4-Methlyendioxyphenyl.

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

Chloressigsäure, Bromessigsäure, Jodessigsäure, 3-Chlor-
propionsäure, 3-Brompropionsäure, 3-Jodpropionsäure,
4-Chlorbuttersäure, 4-Brombuttersäure, 4-Jodbuttersäure,
5-Chlorvaleriansäure, 5-Bromvaleriansäure, 5-Jodvalerian-
15 säure, 6-Chlorcapronsäure, 6-Bromcapronsäure, 6-Jodcapron-
säure, 7-Chlorönanthsäure, 7-Bromönanthsäure, 7-Jodönanth-
säure, 8-Chlorcaprylsäure, 8-Bromcaprylsäure, 8-Jodcapryl-
säure, 9-Chlorpelargonsäure, 9-Brompelargonsäure, 9-Jod-
pelargonsäure, 10-Chlorcaprinsäure, 10-Bromcaprinsäure,
20 10-Jodcaprinsäure, 11-Chlorundecansäure, 11-Bromundecan-
säure, 11-Jodundecansäure. Bei den Alkoholen R^7OH handelt
es sich vorzugsweise um solche mit geradkettigem oder se-
kündär- verzweigt-kettigem gesättigten Kohlenwasserstoffrest
mit 1-6 Kohlenstoffatomen wie z.B. Methanol, Ethanol, Propa-
25 nol, Isopropanol, Butanol, Pentanol, Hexanol sowie um Ben-
zylalkohol.

Als Beispiele für Alkylierungsmittel zur Überführung der
Alkalisalze I in die entsprechenden Ester seien genannt:
30 Diazomethan, Dimethylsulfat, Chlormethan, Brommethan, Jod-
methan, Chlorethan, Bromethan, Jodethan, Benzylchlorid,
Benzylbromid.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische
35 Präparate, welche die neuen Triphenylimidazolyloxyalkan-
säurederivate in Form ihrer freien Säuren oder als Salze
mit pharmakologisch verträglichen Basen oder in Form ihrer
Ester enthalten. Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen

~~12~~ 13 -

1 Präparaten handelt es sich um solche zur enteralen wie
oralen oder rektalen sowie parenteralen Verabreichung, wel-
che die pharmazeutischen Wirkstoffe allein oder zusammen
mit einem üblichen, pharmazeutisch anwendbaren Trägerma-
5 terial enthalten. Vorteilhafterweise liegt die pharmazeu-
tische Zubereitung des Wirkstoffes in Form von Einzeldosen
vor, die auf die gewünschte Verabreichung abgestimmt sind,
wie z.B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Gra-
nulate, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen. Die Dosie-
10 rung der Verbindungen liegt üblicherweise zwischen 1-1000
mg pro Dosis, vorzugsweise zwischen 10-100 mg je Dosis und
kann ein- oder mehrmals, bevorzugt zwei- bis dreimal
täglich, verabreicht werden.

15 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
20 korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät Nicolet
NIC-3600 und die Massenspektren mit dem Gerät Varian MAT-
311A (70 eV) aufgenommen.

25

30

35

BAD ORIGINAL

1 Beispiel 1

Darstellung von 8-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-
caprylsäuremethylester.

5 18 g 80 %ige Natriumhydrid-Mineralölsuspension werden mit
n-Pentan gewaschen und zu einer Mischung aus 189 g 1,4,5-
Triphenyl-4-imidazolin-2-on in 1200 ml trockenem Dimethyl-
formamid hinzugefügt. Die Mischung wird erst bei Raum-
temperatur, dann unter Rückfluß bis zum Ende der Wasser-
10 stoffentwicklung gerührt. Bei Rückflußtemperatur werden
142 g 8-Bromooctansäure-methylester zugetropft. Die Mi-
schung wird ca. 3 Stunden bei dieser Temperatur weiterer-
hitzt, nach dem Abkühlen mit Wasser verdünnt und mit Chlo-
roform extrahiert. Die Chloroformlösung wird nacheinander
15 mit Wasser, 5 %iger Natriumhydrogencarbonatlösung und
Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im
Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchroma-
tographie (Kieselgel//Hexan/Essigsäureethylester) gerei-
nigt.

20 Ausbeute: 58 g mit Fp. 85 °C
IR (in KBr): 1740 cm⁻¹

Beispiel 2

25 Darstellung von 4-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-but-
tersäureethylester analog Beispiel 1 aus:

36,5 g 35 %ige Kaliumhydrid-Mineralölsuspension,
100 g 1,4,5-Triphenyl-4-imidazolin-2-on,
850 ml Dimethylformamid,
30 48 g 4-Chlorbuttersäureethylester.

Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel//
Hexan/Essigsäureethylester)

Ausbeute: 23,8 g mit Fp. 107-109 °C
35 IR (in KBr): 1740 cm⁻¹

Beispiel 3

1

Darstellung von 5-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-valeriansäureethylester analog Beispiel 1 aus:

5

9,6 g 80 %ige Natriumhydrid-Mineralölsuspension,
100 g 1,4,5-Triphenyl-4-imidazolin-2-on,
500 ml Dimethylformamid,
67 g 5-Bromvaleriansäureethylester.

Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/
Essigsäureethylester)

10

Ausbeute: 19,6 g mit Fp. 84 °C
IR (in KBr): 1724 cm⁻¹

Beispiel 4

15

Darstellung von 6-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-
capronsäureethylester analog Beispiel 1 aus:

20

33,9 g 35 %ige Kaliumhydrid-Mineralölsuspension,
93 g 1,4,5-Triphenyl-4-imidazolin-2-on,
850 ml Dimethylformamid,
66,9 g 6-Bromcapronsäureethylester.

Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/
Essigsäureethylester)

25

Ausbeute: 28,6 g mit Fp. 102-103 °C
IR (in KBr): 1726 cm⁻¹

Beispiel 5

30

Darstellung von 7-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-
önanthsäureethylester analog Beispiel 1 aus:

35

3,7 g 35 %ige Kaliumhydrid-Mineralölsuspension,
10 g 1,4,5-Triphenyl-4-imidazolin-2-on,
300 ml Dimethylformamid,
7,6 g 7-Chlorönanthsäureethylester.

Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/
Essigsäureethylester)

1 Ausbeute: 4,3 g mit Fp. 78-81 °C
IR (in KBr): 1727 cm⁻¹

5 Beispiel 6

Darstellung von 8- [4,5-Diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-imidazol-2-yloxy] -caprylsäuremethylester analog Beispiel 1 aus:

- 10 17,6 g 35 %ige Kaliumhydrid-Mineralölsuspension,
- 53 g 4,5-Diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-4-imidazolin-2-on,
- 300 ml Dimethylformamid,
- 37 g 8-Bromcaprylsäuremethylester.

15 Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/Essigsäureethylester)

Ausbeute: 25 g mit Fp. 68-70 °C
IR (in KBr): 1732 cm⁻¹

20 Beispiel 7

Darstellung von 8- [1-(4-Chlorphenyl)-4,5-diphenylimidazol-2-yloxy] -caprylsäuremethylester analog Beispiel 1 aus:

- 25 18,8 g 35 %ige Kaliumhydrid-Mineralölsuspension,
- 57 g 1-(4-Chlorphenyl)-4,5-diphenyl-4-imidazolin-2-on,
- 300 ml Dimethylformamid,
- 39 g 8-Bromcaprylsäuremethylester.

30 Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/Essigsäureethylester)

Ausbeute: 17,2 g mit Fp. 89-91 °C
IR (in KBr): 1734 cm⁻¹

1 Beispiel 8

Darstellung von 8- [4,5-Diphenyl-1-(4-methylphenyl)-imidazol-2-yloxy] -caprylsäuremethylester analog Beispiel 1 aus:

- 5 26 g 35 %ige Kaliumhydrid-Mineralölsuspension,
54 g 4,5-Diphenyl-1-(4-methylphenyl)-4-imidazolin-2-on,
400 ml Dimethylformamid,
72 g 8-Bromcaprylsäuremethylester.

10 Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/Essigsäureethylester)

Ausbeute: 11 g mit Fp. 108-110°C
IR (in KBr): 1746 cm⁻¹

15 Beispiel 9

Darstellung von 8- [4,5-Diphenyl-1-(2-fluorphenyl)-imidazol-2-yloxy] -caprylsäuremethylester analog Beispiel 1 aus:

- 20 6,8 g 80 %ige Natriumhydrid-Mineralölsuspension,
74 g 4,5-Diphenyl-1-(2-fluorphenyl)-4-imidazolin-2-on,
500 ml Dimethylformamid,
53 g 8-Bromcaprylsäuremethylester.

25 Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/Essigsäureethylester)

Ausbeute: 21 g mit Fp. 78 °C
IR (in KBr): 1736 cm⁻¹

30

Beispiel 10

35 Darstellung von 8- [4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy] -caprylsäuremethylester analog Beispiel 1 aus:

- 5,6 g 80 %ige Natriumhydrid-Mineralölsuspension,
70 g 4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-on,
BAD ORIGINAL

- 1 500 ml Dimethylformamid,
44 g 8-Bromcaprylsäuremethylester.
Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/
Essigsäureethylester)
Ausbeute: 14,7 g mit Fp. 92-95 °C
5 IR (in KBr): 1738 cm⁻¹

Beispiel 11

- 10 Darstellung von 8- [4,5-Bis-(4-fluorphenyl)-1-phenyl-imi-
dazol-2-yloxy] -caprylsäuremethylester analog Beispiel 1
aus:
19,8 g 35 %ige Kaliumhydrid-Mineralölsuspension,
60 g 4,5-Bis-(4-fluorphenyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-on,
15 700 ml Dimethylformamid,
41 g 8-Bromcaprylsäuremethylester.
Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/
Essigsäureethylester)
Ausbeute: 18,6 g mit Fp. 126-128 °C
20 IR (in KBr): 1740 cm⁻¹

Beispiel 12

- 25 Darstellung von 8- [4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-
imidazol-2-yloxy] -caprylsäuremethylester analog Beispiel
1 aus:
41,5 g 35 %ige Kaliumhydrid-Mineralölsuspension,
135 g 4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-
30 on,
800 ml Dimethylformamid,
86 g 8-Bromcaprylsäuremethylester.
Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/
Essigsäureethylester)
35 Ausbeute: 19 g mit Fp. 70-72 °C.
IR (in KBr): 1738 cm⁻¹

18 - /9 -

1 Beispiel 13

Darstellung von 8- [1,4,5-Tris-(4-chlorphenyl)-imidazol-2-yloxy]-caprylsäuremethylester analog Beispiel 1 aus:

- 5 31 g 35 %ige Kaliumhydrid-Mineralölsuspension,
 104 g 1,4,5-Tris-(4-chlorphenyl)-imidazolin-2-on,
 600 ml Dimethylformamid,
 65 g 8-Bromcaprylsäuremethylester.

Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/
 Essigsäureethylester)

- 10 Ausbeute: 12,8 g Fp. 94-96 °C
 IR (in KBr): 1739 cm^{-1}

15 Beispiel 14

Darstellung von 11-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-
 undecansäuremethylester analog Beispiel 1 aus:

- 36,3 g 35 %ige Kaliumhydrid-Mineralölsuspension,
 99 g 1,4,5-Triphenyl-4-imidazolin-2-on,
 20 800 ml Dimethylformamid,
 88 g 11-Bromundecansäuremethylester

Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/
 Essigsäureethylester)

- 25 Ausbeute: 35 g mit Fp. 79-80 °C.
 IR (in KBr): 1740 cm^{-1}

Analog den Beispielen 1-14 werden hergestellt:

- 30 1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxyessigsäureethylester,
 3-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-propionsäureethylester,
 8- [1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy]-
 caprylsäuremethylester,
 9-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-pelargonsäuremethylester,
 35 10-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-caprinsäureethylester,
 8-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsäureethylester.

1 Beispiel 15

Darstellung von 8-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsäure.

5 171 g 8-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsäuremethylester und 44 g Natriumhydroxid werden in 1000 ml Methanol gelöst und die Mischung bei Raumtemperatur ca. 24 Stunden gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Die wässrige
10 Lösung wird mit Ether gewaschen, mit verdünnter Salzsäure angesäuert, die ausgefallene Säure abgetrennt und getrocknet.

Ausbeute: 151 g mit Fp. 165 °C

MS [m/e] : 454 (19 %), 312 (100 %), 180 (17 %)

15

Beispiel 16

Darstellung von 4-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-buttersäure analog Beispiel 15 aus:

20 19,3 g 4-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-buttersäuremethylester,

3,6 g Natriumhydroxid

in 500 ml Dioxan und 50 ml Wasser

Ausbeute: 19 g mit Fp. 142 °C

25 MS [m/e] : 398 (0,8 %), 312 (38 %)

Beispiel 17

30 Darstellung von 5-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-valeriansäure analog Beispiel 15 aus:

28 g 5-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-valeriansäureethylester,

7,5 g Natriumhydroxid

35 in 400 ml Dioxan und 70 ml Wasser

Ausbeute: 26,1 g mit Fp. 140 °C

MS [m/e] : 412 (2,6 %), 312 (33 %)

1 Beispiel 18

Darstellung von 6-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-
capronsäure analog Beispiel 15 aus:

5 28,5 g 6-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-capronsäure-
ethylester,

7,5 g Natriumhydroxid

in 400 ml Dioxan und 70 ml Wasser

Ausbeute: 26,1 g mit Fp. 140-145 °C

10 MS [m/e] : 426 (0,9 %), 312 (100 %), 180 (29 %)

Beispiel 19

15 Darstellung von 7-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-
önanthsäure analog Beispiel 15 aus:

2 g 7-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-önanthsäureethyl-
ester,

0,6 g Natriumhydroxid

in 150 ml Ethanol

20 Ausbeute: 1,5 g mit Fp. 149 °C

MS [m/e] : 440 (5 %), 312 (100 %), 180 (32 %)

Beispiel 20

25

Darstellung von 8-[4,5-Diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-imidazol-2-yloxy]-caprylsäure analog Beispiel 15 aus:

25 g 8-[4,5-Diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-imidazol-
2-yloxy]-caprylsäuremethylester,

30

8 g Natriumhydroxid

in 250 ml Methanol.

Ausbeute: 20 g mit Fp. 132-133 °C

MS [m/e] : 484 (2,9 %), 342 (100 %), 210 (18 %)

35

1 Beispiel 21

Darstellung von 8- [1-(4-Chlorphenyl)-4,5-diphenylimidazol-2-yloxy] -caprylsäure analog Beispiel 15 aus:

5 17,1 g 8- [1-(4-Chlorphenyl)-4,5-diphenylimidazol-2-yloxy]-caprylsäuremethylester,

4 g Natriumhydroxid

in 350 ml Dioxan und 50 ml Wasser.

Ausbeute: 14,5 g mit Fp. 118-120 °C

10 MS [m/e] : 488 (3,6 %), 346 (100 %), 310 (7 %),
214 (18 %)

Beispiel 22

15 Darstellung von 8- [4,5-Diphenyl-1-(4-methylphenyl)-imidazol-2-yloxy] -caprylsäure analog Beispiel 15 aus:

5,5 g 8- [4,5-Diphenyl-1-(4-methylphenyl)-imidazol-2-yloxy] -caprylsäuremethylester,

0,9 g Natriumhydroxid

20 in 100 ml Dioxan und 10 ml Wasser.

Ausbeute: 2,8 g mit Fp. 124 °C

MS [m/e] : 468 (25 %), 326 (100 %), 312 (19 %)

25 Beispiel 23

Darstellung von 8- [4,5-Diphenyl-1-(2-fluorphenyl)-imidazol-2-yloxy] -caprylsäure analog Beispiel 15 aus:

30 10 g 8- [4,5-Diphenyl-1-(2-fluorphenyl)-imidazol-2-yloxy]-caprylsäuremethylester,

1,7 g Natriumhydroxid

in 200 ml Dioxan und 40 ml Wasser

Ausbeute: 8,2 g mit Fp. 81 °C

35

1 Beispiel 24

Darstellung von 8- [4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-
imidazol-2-yloxy]-caprylsäure analog Beispiel 15 aus:

5 14,6 g 8- [4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-
yloxy] -caprylsäuremethylester,

2,5 g Natriumhydroxid

in 300 ml Dioxan und 40 ml Wasser.

Ausbeute: 12,5 g mit Fp. 143-145 °C

10 MS [m/e] : 522 (0,7 %), 380 (100 %), 214 (24 %)

Beispiel 25

15 Darstellung von 8- [4,5-Bis-(4-fluorphenyl)-1-phenyl-imi-
dazol-2-yloxy] -caprylsäure analog Beispiel 15 aus:

18,5 g 8- [4,5-Bis-(4-fluorphenyl)-1-phenyl-imidazol-
2-yloxy] -caprylsäuremethylester,

3 g Natriumhydroxid

in 400 ml Dioxan und 40 ml Wasser.

20 Ausbeute: 14,5 g mit Fp. 155 °C

MS [m/e] : 490 (13 %), 348 (100 %), 305 (4,2 %),
198 (18 %)

25 Beispiel 26

Darstellung von 8- [4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-
imidazol-2-yloxy] -caprylsäure analog Beispiel 15 aus:

30 8,44 g 8- [4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-imidazol-
2-yloxy] -caprylsäuremethylester,

1,27 g Natriumhydroxid

in 100 ml Dioxan und 10 ml Wasser.

Ausbeute: 5 g mit Fp. 147-149 °C

35 MS [m/e] : 514 (0,8 %), 372 (100 %), 357 (38 %)

1 Beispiel 27

Darstellung von 8- [1,4,5-Tris-(4-chlorphenyl)-imidazol-2-yloxy] -caprylsäure analog Beispiel 15 aus:

5 12,8 g 8- [1,4,5-Tris-(4-chlorphenyl)-imidazol-2-yloxy] caprylsäuremethylester,

3,6 g Natriumhydroxid

in 450 ml Dioxan und 40 ml Wasser.

Ausbeute: 9,6 g mit Fp. 133-135 °C

10 MS [m/e] : 416 /M⁺-142, (100 %)/, 378 (7 %)
248 (13 %), 138 (11 %), 111 (19 %)

Beispiel 28

15 Darstellung von 11-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-undecansäure analog Beispiel 15 aus:

33 g 11-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-undecansäuremethylester,

20 6 g Natriumhydroxid

in 800 ml Ethanol.

Ausbeute: 28 g mit Fp. 107 °C

MS [m/e] : 496 (1 %), 312 (100 %), 180 (32 %)

Analog den Beispielen 15-28 werden hergestellt:

25 1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxyessigsäure,

3-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-propionsäure,

8- [1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy] -caprylsäure,

30 9-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-pelargonsäure,

10-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-caprinsäure.

Beispiel 29

35 Darstellung von 8-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsäure-Natriumsalz.

-24 - 25

1 8-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsäure wird in Ethanol gelöst, die Lösung mit der äquivalenten Menge ethanolischer Natronlauge versetzt, die Mischung im Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand pulverisiert.

5 Ausbeute: quantitativ

IR (in KBr): 1553 cm^{-1}

Analog dem Beispiel 29 werden folgende Natriumsalze hergestellt:

10

Beispiel 30

1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxyessigsäure-Natrium-
salz

15 IR (in KBr): 1615 cm^{-1}

Beispiel 31

20 3-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-propionsäure-Natrium-
salz

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

Beispiel 32

25

4-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-buttersäure-Natrium-
salz

IR (in KBr): 1552 cm^{-1}

30 Beispiel 33

5-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-valeriansäure-Natrium-
salz

35 IR (in KBr): 1554 cm^{-1}

BAD ORIGINAL

1 Beispiel 34

6-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-capronsäure-Natriumsalz
IR (in KBr): 1553 cm^{-1}

5

Beispiel 35

7-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-önanthsäure-Natriumsalz
IR (in KBr): 1551 cm^{-1}

10

Beispiel 36

8- [4,5-Diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-imidazol-2-yloxy]
15 caprylsäure-Natriumsalz
IR (in KBr): 1551 cm^{-1}

Beispiel 37

8- [1-(4-Chlorphenyl)-4,5-diphenylimidazol-2-yloxy]-
20 caprylsäure-Natriumsalz
IR (in KBr): 1555 cm^{-1}

25

Beispiel 38

8- [4,5-Diphenyl-1-(4-methylphenyl)-imidazol-2-yloxy]
30 caprylsäure-Natriumsalz
IR (in KBr): 1553 cm^{-1}

Beispiel 39

8- [4,5-Diphenyl-1-(2-fluorphenyl)-imidazol-2-yloxy]
35 caprylsäure-Natriumsalz
IR (in KBr): 1555 cm^{-1}

1 Beispiel 40

8- [4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-
caprylsäure-Natriumsalz

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

Beispiel 41

10 8- [4,5-Bis-(4-fluorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-
caprylsäure-Natriumsalz

IR (in KBr): 1556 cm^{-1}

Beispiel 42

15

8- [4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-
caprylsäure-Natriumsalz

IR (in KBr): 1553 cm^{-1}

20

Beispiel 43

8- [1,4,5-Tris-(4-chlorphenyl)-imidazol-2-yloxy] -capryl-
säure-Natriumsalz

25 IR (in KBr): 1563 cm^{-1}

Beispiel 44

30 8- [1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy]-
caprylsäure-Natriumsalz

IR (in KBr): 1555 cm^{-1}

35

BAD ORIGINAL

1 Beispiel 45

9-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-pelargonsäure-Natrium-
salz

5 IR (in KBr): 1558 cm^{-1}

Beispiel 46

10 10-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-caprinsäure-Natrium-
salz

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

Beispiel 47

15

11-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-undecansäure-Natrium-
salz

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

20

Beispiel 48

Darstellung des 8-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-capryl-
säurehexylesters.

25

4,8 g 8-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsäure-
Natriumsalz, 1,2 g 1-Chlorhexan, 0,2 g Natriumjodid in
20 ml Dimethylformamid werden 8 Stunden auf 80 °C erhitzt.
Nach dem Abkühlen wird mit Wasser verdünnt und mit Chloro-
form extrahiert. Die Chloroformlösung wird nacheinander
30 mit Wasser, 5 %iger Natriumhydrogencarbonatlösung und
Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im
Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchroma-
tographie (Kieselgel//Hexan/Essigsäureethylester) gereinigt.
Ausbeute: 4,1 g mit Fp. 92 °C

35

IR (im KBr): 1726 cm^{-1}

Beispiel 49

1

Darstellung des 8-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsäurebenzylesters analog Beispiel 49 aus:

5

4,8 g 8-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsäure-Natriumsalz,

1,3 g Benzylchlorid, 0,2 g Natriumjodid in 20 ml Dimethylformamid.

Ausbeute: 4,6 g mit Fp. 95 °C

IR (in KBr): 1731 cm^{-1}

10

15

20

25

30

35