(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**

(11) **DE 3504678 A1**

(21) Aktenzeichen: P 35 04 678.3
(22) Anmeldetag: 12. 2. 85
(43) Offenlegungstag: 14. 8. 86

(51) Int. Cl. 4:
C 07 D 409/04
C 07 D 401/04
C 07 D 403/04
C 07 D 405/00
C 07 D 233/66
A 61 K 31/415
A 61 K 31/44
A 61 K 31/495

Benutzeneigentum

DE 3504678 A1

(71) Anmelder:

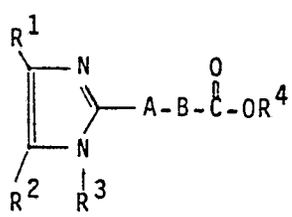
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

(72) Erfinder:

Hilboll, Gerd, Dr.; Lautenschläger, Hans-Heiner, Dr., 5024 Pulheim, DE; Rücker, Werner, Dr., 5030 Hürth, DE; Borbe, Harald O., Dr., 5000 Köln, DE

(54) Neue Imidazolyl-oxyalkansäuren und -thioalkansäuren, ihre Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft neue Imidazolyl-oxyalkansäuren und -thioalkansäuren der Formel I



sowie deren Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung.

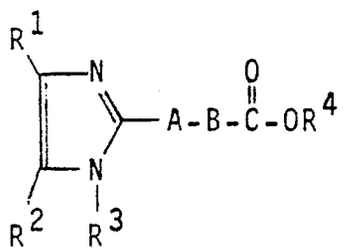
DE 3504678 A1

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

Titel: Neue Imidazolyl-oxyalkansäuren und -thioalkansäuren, ihre Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Patentansprüche

1. Imidazol-2-yloxyalkansäuren und -thioalkansäuren und ihre Derivate der Formel I,



I

in der
R^1, R^2, R^3 gleich oder verschieden sind und Phenyl, durch Chlor, Fluor, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Dimethylamino substituiertes Phenyl, Furyl, Thienyl,

ORIGINAL INSPECTED

Pyridyl, Pyrazinyl bedeuten, wobei mindestens einer der Reste R^1, R^2, R^3 für Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazinyl steht und

A ein zweibindiges Sauerstoff- oder Schwefelatom,

B $-(CH_2)_m - \overset{R^5}{\underset{R^6}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}} - (CH_2)_n -$ oder $-(CH_2)_o -$,

die Summe aus

m + n eine ganze Zahl von 0 - 9,

o eine ganze Zahl von 3 - 10,

R^4 Wasserstoff, Natrium, Kalium oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen,

R^5 C_{1-10}-Alkyl und

R^6 Wasserstoff oder C_{1-10}-Alkyl

bedeuten.

2. Imidazol-2-yloxyalkansäuren und deren Derivate der Formel I, in der A für ein zweibindiges Sauerstoffatom steht, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, B, m, n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und o eine ganze Zahl von 1 - 10 bedeutet.

3. Imidazol-2-ylthioalkansäuren und deren Derivate der Formel I, in der A für ein zweibindiges Schwefelatom steht, B, m, n, R^4, R^5, R^6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

BAD ORIGINAL

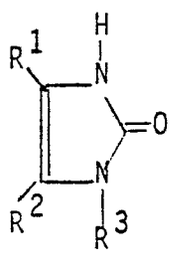
R^1, R^2 gleich oder verschieden sind und Phenyl, durch Chlor, Fluor, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Dimethylamino substituiertes Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazinyl,

R^3 Phenyl, durch Chlor, Fluor, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Dimethylamino substituiertes Phenyl, Furyl, Thienyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrazinyl bedeuten,

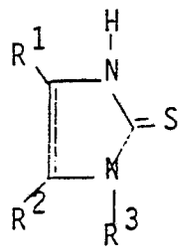
wobei mindestens einer der Reste R^1, R^2, R^3 für Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazinyl steht und

o eine ganze Zahl von 1 - 10 bedeutet.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 4-Imidazolin-2-on der Formel II bzw. ein 4-Imidazolin-2-thion der Formel III,



II



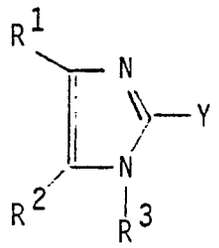
III

wobei R^1, R^2, R^3 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, in einem geeigneten indifferenten organischen Lösungsmittel unter Zusatz von Alkali-hydrid, -alkoholat oder einer anderen geeigneten Hilfsbase mit einem Alkylierungsmittel der Formel IV umsetzt,

$$X - B - \overset{O}{\overset{\|}{C}} - OR^4 \qquad IV$$

wobei B die in Formel I angegebene Bedeutung hat, R^4 eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und X für Chlor, Brom, Jod, Tosyloxy oder eine andere geeignete Abgangsgruppe steht, wobei die so erhaltenen Ester der Formel I (R^4 = Alkyl) in an sich bekannter Weise in die Säuren der Formel I (R^4 = H) und diese in die Alkalisalze der Formel I (R^4 = Natrium, Kalium) überführt werden können.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Ausgangsverbindungen der Formel II mit Halogenüberträgern in die 2-Halogenimidazole der Formel V überführt,



V

in der R^1, R^2, R^3 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Y ein Chlor- oder Bromatom ist, und diese nachfolgend mit einem Alkoholat bzw. Thiolat der Formel VI,

$$R^7 - A - B - \overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C} - OR^4 \qquad \text{VI}$$

in der A und B die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, R^7 ein Alkalimetallion und R^4 ein Alkalimetallion oder für A = Schwefel auch einen C_{1-6}-Alkylrest darstellen, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel zu den Alkalisalzen der Formel I (R^4 = Natrium,

Kalium) bzw. zu den C_{1-6}-Alkylestern der Formel I (bei A = Schwefel) umsetzt und diese, falls erforderlich, in die Säuren der Formel I (R^4 = H) oder die Alkylester der Formel I (R^4 = Alkyl) überführt.

6. Pharmazeutische Präparate, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 - 3 als Wirkstoff im Gemisch mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen enthalten.

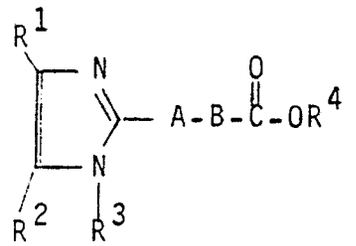
Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

Titel: Neue Imidazolyl-oxyalkansäuren und -thioalkansäuren, ihre Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Imidazolyl-oxyalkansäuren und -thioalkansäuren mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Wirkstoff in Arzneimitteln. Sie können insbesondere zur Behandlung von atherosklerotischen, thromboembolischen, entzündlichen und allgemein mit dem Lipidstoffwechsel zusammenhängenden Krankheiten eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel I,



I

in der R^1, R^2, R^3 gleich oder verschieden sind und Phenyl, durch Chlor, Fluor, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Dimethylamino substituiertes Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl oder Pyrazinyl bedeuten, wobei mindestens einer der Reste R^1, R^2 oder R^3 für eines der genannten heterocyclischen Ringsysteme steht. A stellt ein zweibindiges Sauerstoff- oder Schwefelatom und B eine

$$-(CH_2)_m-\overset{R^5}{\underset{R^6}{C}}-(CH_2)_n- \quad \text{oder} \quad -(CH_2)_o\text{-Gruppe dar,}$$

wobei die Summe m + n eine ganze Zahl von 0 bis 9 und o eine ganze Zahl von 3-10 ist. R^4 steht für Wasserstoff, Natrium, Kalium oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen, R^5 bedeutet C_{1-10}-Alkyl und R^6 kann Wasserstoff oder eine C_{1-10}-Alkylgruppe sein.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch die Imidazol-2-yloxyalkansäuren bzw. deren Derivate der Formel I (A = Sauerstoff), wenn R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, B, m und n die oben genannten Bedeutungen haben und o gleich 1 oder 2 ist.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Imidazol-2-ylthioalkansäuren bzw. ihre Derivate der Formel I (A = Schwefel), worin B, m, n, R^4, R^5, R^6 die oben genannten Bedeutungen haben, R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und Phenyl, durch Chlor, Fluor, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Dimethylamino substituiertes Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazinyl und R^3 Phenyl,

durch Chlor, Fluor, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Dimethylamino substituiertes Phenyl, Furyl, Thienyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrazinyl bedeuten, wobei mindestens einer der Reste R^1, R^2 oder R^3 für eines der genannten heterocyclischen Ringsysteme steht und o gleich 1 oder 2 ist.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind beispielsweise

4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-yloxyessigsäure
3-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-propionsäure
4-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-buttersäure
5-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-pentansäure
6-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-hexansäure
7-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-heptansäure
8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-octansäure
9-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-nonansäure
10-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-decansäure
11-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-undecansäure
4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxyessigsäure
3-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-propionsäure
4-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-buttersäure
5-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-pentansäure
6-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-hexansäure
7-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-heptansäure
8-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-octansäure
9-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-nonansäure

10-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-decansäure
11-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-undecansäure
4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxyessigsäure
3-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-propionsäure
4-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-buttersäure
5-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-pentansäure
6-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-hexansäure
7-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-heptansäure
8-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-octansäure
9-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-nonansäure
10-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-decansäure
11-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-undecansäure
1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-imidazol-2-yloxyessigsäure
3-[1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-propionsäure
4-[1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-buttersäure
5-[1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-pentansäure
6-[1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-hexansäure
7-[1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-heptansäure
8-[1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
9-[1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-nonansäure

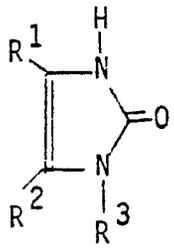
10-[1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-decansäure
11-[1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-undecansäure
1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxyessigsäure
3-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-propionsäure
4-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-buttersäure
5-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-pentansäure
6-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-hexansäure
7-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-heptansäure
8-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
9-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-nonansäure
10-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-decansäure
11-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-undecansäure
1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-imidazol-2-yloxyessigsäure
3-[1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-propionsäure
4-[1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-buttersäure
5-[1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-pentansäure
6-[1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-hexansäure
7-[1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-heptansäure
8-[1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
9-[1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-nonansäure
10-[1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-decansäure
11-[1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-undecansäure

8-[1,4-Diphenyl-5-(2-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
8-[1,4-Diphenyl-5-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
8-[1,4-Diphenyl-5-(4-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
8-[1,4-Diphenyl-5-(2-thienyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
8-[1,4-Diphenyl-5-(3-thienyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
8-[1,5-Diphenyl-4-(2-thienyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
8-[1,5-Diphenyl-4-(3-thienyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
8-[4,5-Diphenyl-1-(2-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
8-[4,5-Diphenyl-1-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
8-[4,5-Diphenyl-1-(4-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
8-[4,5-Diphenyl-1-(2-pyrazinyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
8-[1,4-Bis-(3-pyridyl)-5-phenyl-imidazol-2-yloxy]-octansäure
8-[5-Phenyl-1-(2-pyrazinyl)-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-(2-pyrazinyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-(4-chlorphenyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
8-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-(2-fluorphenyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
8-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-(4-methylphenyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-(4-trifluormethylphenyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
8-[4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-1-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
8-[4,5-Bis-(4-methylphenyl)-1-(2-pyrazinyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
8-[4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
8-[1-(4-Fluorphenyl)-5-phenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
8-[1-(4-Chlorphenyl)-5-phenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure

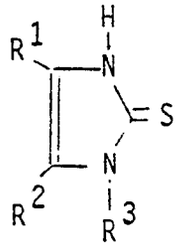
2-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-propionsäure
2-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-2-methyl-propionsäure
2-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-decansäure
8-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-2-methyl-octansäure
8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-2-methyl-octansäure
8-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-2-methyloctansäure
8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-2,2-dimethyloctansäure
8-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-2-methyl-octansäure
10-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-undecansäure
8-[4,5-Diphenyl-1-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-2-methyl-octansäure
4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-ylthioessigsäure
3-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-ylthio]-propionsäure
4-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-ylthio]-buttersäure
5-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-ylthio]-pentansäure
6-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-ylthio]-hexansäure
7-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-ylthio]-heptansäure
8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-ylthio]-octansäure
9-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-ylthio]-nonansäure
10-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-ylthio]-decansäure
11-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-ylthio]-undecansäure

8-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenylimidazol-2-ylthio]-octansäure
8-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenylimidazol-2-ylthio]-octansäure
8-[1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-imidazol-2-ylthio]-octansäure
8-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylthio]-octansäure
8-[1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-imidazol-2-ylthio]-octansäure
8-[4,5-Diphenyl-1-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylthio]-octansäure
8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-(2-pyrazinyl)-imidazol-2-ylthio]-octansäure
2-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenyl-imidazol-2-ylthio]-2-methyl-propionsäure
2-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-ylthio]-2-methyl-propionsäure
2-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-ylthio]-2-methyl-propionsäure
2-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylthio]-2-methyl-propionsäure
2-[4,5-Diphenyl-1-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylthio]-2-methyl-propionsäure
2-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-(2-pyrazinyl)-imidazol-2-ylthio]-2-methyl-propionsäure
2-[5-(4-Dimethylaminophenyl)-1-(4-fluorphenyl)-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylthio]-2-methyl-propionsäure
2-[5-(4-Dimethylaminophenyl)-1-phenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylthio]-2-methyl-propionsäure
2-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylthio]-2-methyl-propionsäure
sowie deren Natrium- und Kaliumsalze und deren Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl- und Isopropylester.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden z.B. dadurch hergestellt, daß man ein 4-Imidazolin-2-on der Formel II bzw. ein 4-Imidazol-2-thion der Formel III,



II



III

worin R^1, R^2, R^3 die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Tetramethylharnstoff, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrothiophen-1,1-dioxid, Alkoholen, wie Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Isopropanol, tert.Butanol, durch Zusatz einer Hilfsbase, wie z.B. Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Kalium-tert-butylat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Lithium-organischer Verbindungen in das entsprechende Alkalisalz überführt und dieses mit einem Alkylierungsmittel der Formel IV umsetzt,

$$X - B - \overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C} - OR^4 \qquad \text{IV}$$

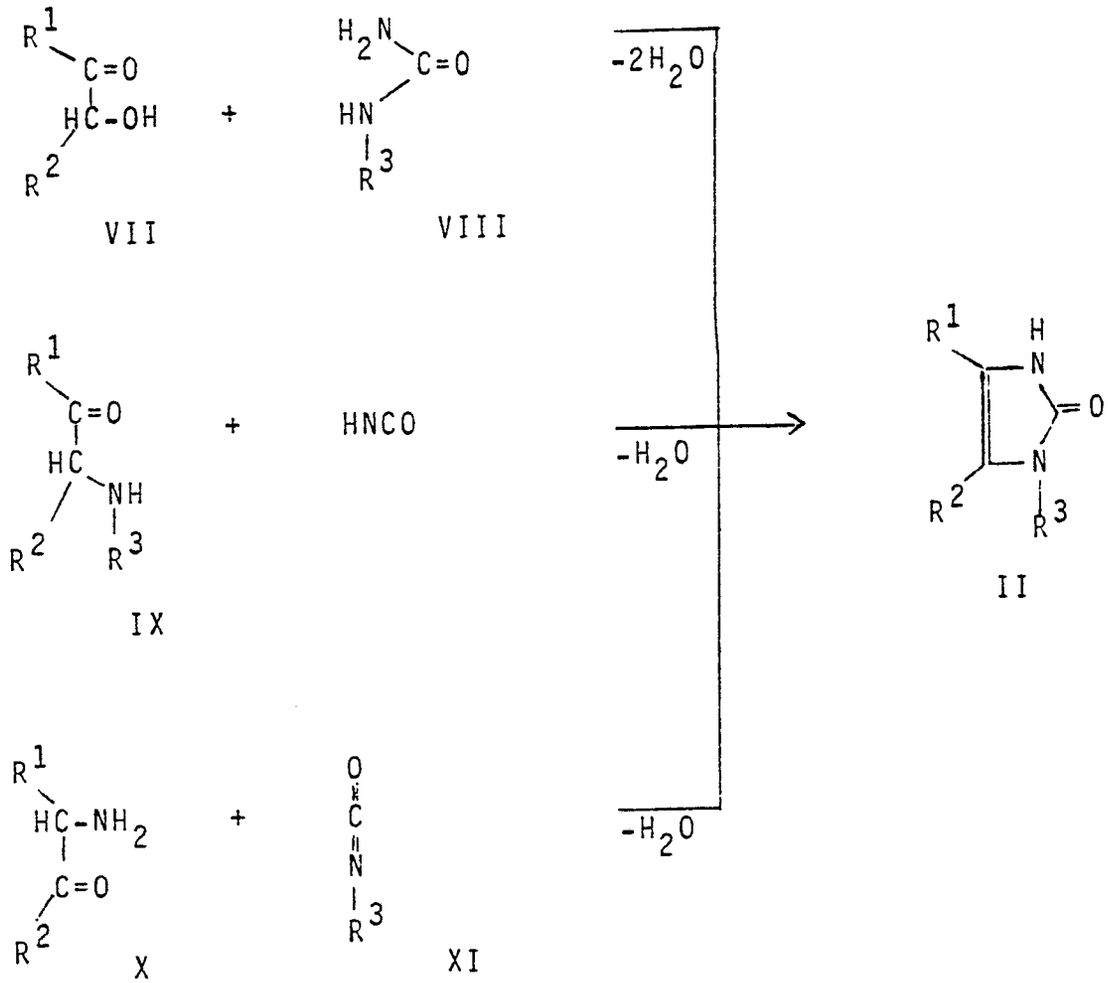
worin B und R^4 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und X für Chlor, Brom, Jod, Tosyloxy oder eine andere geeignete Abgangsgruppe steht. Die erhaltenen Ether der Formel I (A bedeutet Sauerstoff) werden z.B. durch Säulenchromatographie oder Umkristallisation von den infolge der konkurrierenden N-Alkylierung von II entstandenen Isomeren getrennt. So erhaltene Ester der Formel I (R^4 = Alkyl) können in an sich bekannter Weise durch Verseifung in die Säuren der Formel I (R^4 = H) und diese in die Alkalisalze der Formel I (R^4 = Natrium, Kalium) überführt werden. Wenn gewünscht, können die Säuren der Formel I nach bekannten

Verfahren durch Veresterung bzw. die Alkalisalze der Formel I durch Alkylierung wiederum in Ester der Formel I umgewandelt werden.

Als Alkylierungsmittel der Formel IV kommen z.B. folgende Halogencarbonsäuren, deren C_{1-6}-Alkylester sowie Tosyloxycarbonsäureester in Frage:
Chloressigsäure, Bromessigsäure, Jodessigsäure, 2-Chlorpropionsäure, 2-Brompropionsäure, 3-Chlorpropionsäure, 2-Chlor-2-methylpropionsäure, 2-Brom-2-methylpropionsäure, 4-Chlorbuttersäure, 4-Brombuttersäure, 2-Chlorbuttersäure, 2-Brombuttersäure, 3-Chlorbuttersäure, 2-Chlorpentansäure, 2-Brompentansäure, 3-Chlorpentansäure, 5-Chlorpentansäure, 5-Brompentansäure, 5-Jodpentansäure, 2-Chlorhexansäure, 2-Bromhexansäure, 2-Brom-2-methylhexansäure, 2-Chlor-2-methylhexansäure, 6-Chlorhexansäure, 6-Bromhexansäure, 6-Jodhexansäure, 7-Chlorheptansäure, 7-Bromheptansäure, 7-Jodheptansäure, 2-Chloroctansäure, 2-Bromoctansäure, 8-Chloroctansäure, 8-Bromoctansäure, 8-Jodoctansäure, 8-Tosyloxyoctansäure, 8-Chlor-2-methyloctansäure, 8-Brom-2-methyloctansäure, 8-Chlor-2,2-dimethyloctansäure, 8-Brom-2,2-dimethyloctansäure, 9-Chlornonansäure, 9-Bromnonansäure, 9-Jodnonansäure, 2-Chlornonansäure, 2-Bromnonansäure, 8-Chlornonansäure, 8-Bromnonansäure, 10-Chlordecansäure, 10-Bromdecansäure, 2-Bromdecansäure, 9-Bromdecansäure, 10-Brom-2-methyldecansäure, 11-Chlorundecansäure, 11-Bromundecansäure, 10-Bromundecansäure, 2-Bromundecansäure.

Die als Ausgangsverbindungen dienenden 4-Imidazolin-2-one der Formel II werden nach oder analog bekannten Verfahren hergestellt, so z.B. durch Kondensation der α-Hydroxyketone der Formel VII mit den Harnstoffen der Formel VIII, durch Umsetzung der N-substituierten α-Aminoketone der Formel IX mit Isocyansäure oder deren Salzen oder durch Umsetzung von α-Aminoketonen der Formel X mit den Isocyanaten der Formel XI,

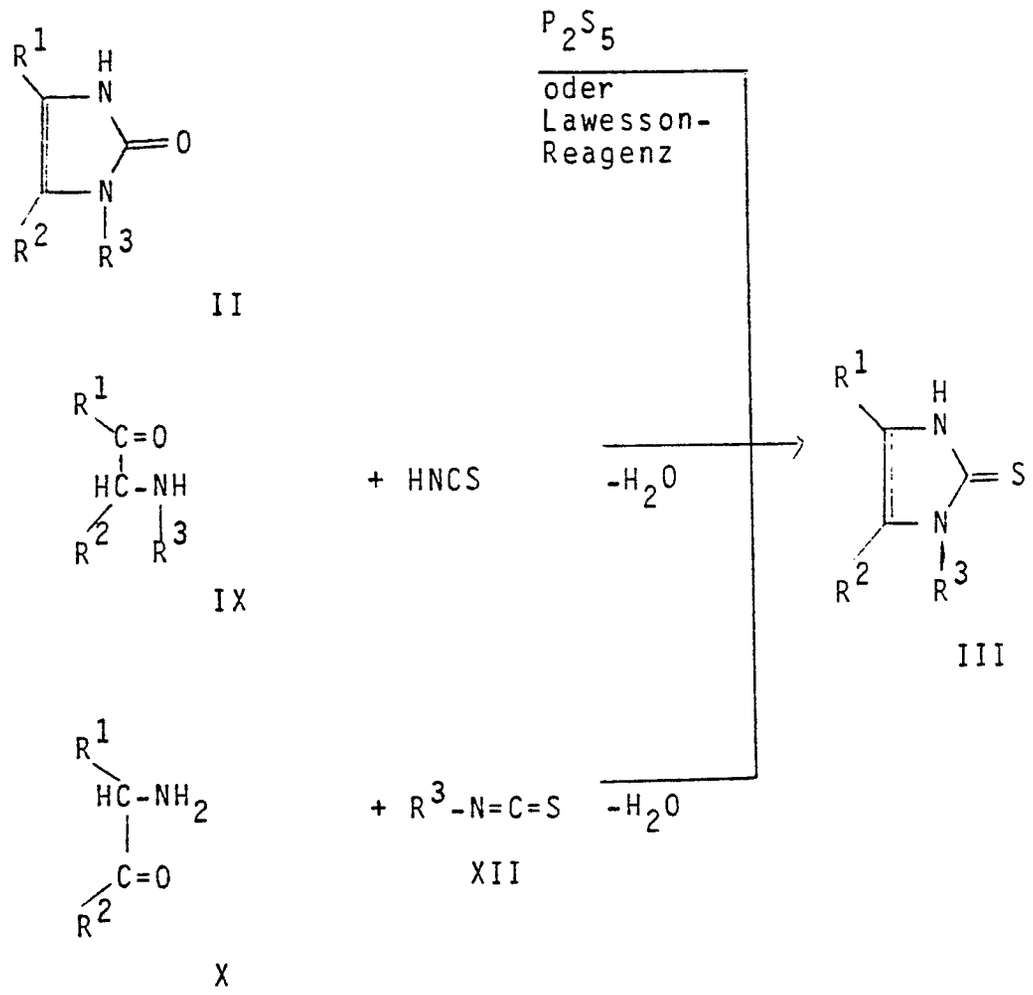
(R^1, R^2 und R^3 haben die in Formel I angegebene Bedeutung).



Als Ausgangsverbindungen der Formel II kommen z.B. in Frage:

4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-on
4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-on
4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-on
1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
1,4-Diphenyl-5-(2-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
1,4-Diphenyl-5-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
1,4-Diphenyl-5-(4-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
1,4-Diphenyl-5-(2-thienyl)-4-imidazolin-2-on
1,4-Diphenyl-5-(3-thienyl)-4-imidazolin-2-on
1,5-Diphenyl-4-(2-thienyl)-4-imidazolin-2-on
1,5-Diphenyl-4-(3-thienyl)-4-imidazolin-2-on
4,5-Diphenyl-1-(2-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
4,5-Diphenyl-1-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
4,5-Diphenyl-1-(4-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
4,5-Diphenyl-1-(2-pyrazinyl)-4-imidazolin-2-on
1,4-Bis-(3-pyridyl)-5-phenyl-4-imidazolin-2-on
5-Phenyl-1-(2-pyrazinyl)-4-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
4,5-Bis-(2-furyl)-1-(2-pyrazinyl)-4-imidazolin-2-on
4,5-Bis-(2-furyl)-1-(4-chlorphenyl)-4-imidazolin-2-on
4,5-Bis-(2-thienyl)-1-(2-fluorphenyl)-4-imidazolin-2-on
4,5-Bis-(3-thienyl)-1-(4-methylphenyl)-4-imidazolin-2-on
4,5-Bis-(2-furyl)-1-(4-trifluormethylphenyl)-4-imidazolin-2-on
4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-1-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-(2-pyrazinyl)-4-imidazolin-2-on
4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
1-(4-Fluorphenyl)-5-phenyl-4-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
1-(4-Chlorphenyl)-5-phenyl-4-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-on.

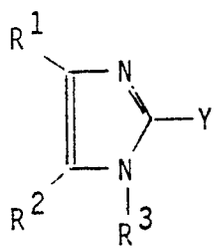
Die als Ausgangsverbindungen eingesetzten 4-Imidazolin-2-thione der Formel III werden nach oder analog bekannten Verfahren hergestellt, so z.B. durch Umsetzung der 4-Imidazolin-2-one der Formel II mit P_2S_5 oder Lawesson-Reagenz, durch Kondensation der N-substituierten α-Aminoketone der Formel IX mit Isothiocyansäure oder deren Salzen oder durch Reaktion der α-Aminoketone der Formel X mit Isothiocyanaten der Formel XII (R^1, R^2 und R^3 haben die in Formel I angegebenen Bedeutungen).



Als Ausgangsverbindungen der Formel III kommen z.B. die den Ausgangsverbindungen II entsprechenden Schwefelverbindungen, insbesondere aber folgende 4-Imidazolin-2-thione in Frage:

4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-thion
4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-thion
4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-thion
1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-4-imidazolin-2-thion
1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-thion
1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-4-imidazolin-2-thion
4,5-Diphenyl-1-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-thion
4,5-Bis-(2-furyl)-1-(2-pyrazinyl)-4-imidazolin-2-thion
5-(4-Dimethylaminophenyl)-1-(4-fluorphenyl)-4-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-thion
5-(4-Dimethylaminophenyl)-1-phenyl-4-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-thion
4,5-Bis-(2-furyl)-1-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-thion.

Die Verbindungen der Formel I können auch hergestellt werden, indem man die 4-Imidazolin-2-one der Formel II mit Halogenierungsmitteln, wie z.B. Phosphorylchlorid, Phosphorylbromid, Phosphorpentachlorid oder Phosphorpentabromid in die 2-Halogenimidazole der Formel V überführt,



V

in der R^1, R^2 und R^3 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Y ein Chlor- oder Bromatom ist, und diese Zwischenverbindungen der Formel V nachfolgend mit einem Alkoholat oder Thiolat der Formel VI

$$R^7 - A - B - \overset{O}{\overset{\|}{C}} - OR^4 \qquad \text{VI}$$

in der A, B und R^4 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und R^7 ein Alkalimetall darstellt, in geeigneten Lösungsmitteln wie z.B. acyclischen und cyclischen Ethern, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Alkohol, Wasser oder deren Mischungen untereinander zu den Alkalisalzen der Formel I (R^4 = Natrium, Kalium) bzw. bei A = Schwefel zu den Alkalisalzen oder Estern der Formel I umsetzt, wobei die Alkalialkoholate bzw. -thiolate auch in situ aus der entsprechenden Hydroxy- bzw. Mercaptoverbindung hergestellt werden können. Die Reaktion kann auch unter Zusatz von Phasentransferkatalysatoren, wie z.B. Kronenethern durchgeführt werden. Falls erforderlich, können die so erhaltenen Alkalisalze der Formel I nach bekannten Verfahren in die Säuren der Formel I (R^4 = H) oder in die Alkylester der Formel I (R^4 = Alkyl) überführt werden.

Als Ausgangsverbindungen der Formel VI können die Dialkalisalze von Hydroxysäuren (A = Sauerstoff) und Mercaptosäuren (A = Schwefel) eingesetzt werden, z.B. Hydroxyessigsäure, 4-Hydroxybuttersäure, 3-Hydroxy-2,2-dimethylpropionsäure, 5-Hydroxypentansäure, 6-Hydroxyhexansäure, 7-Hydroxyheptansäure, 8-Hydroxyoctansäure, 8-Hydroxy-2-methyloctansäure, 8-Hydroxy-2,2-dimethyloctansäure, 9-Hydroxynonansäure, 10-Hydroxydecansäure, 11-Hydroxyundecansäure sowie die analogen Mercaptosäuren.

Ebenso können die Alkalisalze der analogen Mercaptosäure-C_{1-6}-Alkylester eingesetzt werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Präparate, welche die neuen Imidazolyl-oxyalkansäuren und -thioalkansäuren bzw. -ester in Form ihrer freien Verbindungen oder als Salze mit pharmakologisch verträglichen Basen oder Säuren enthalten.
Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparaten han-

delt es sich um solche zur enteralen wie oralen oder rektalen sowie parenteralen Verabreichung, welche die pharmazeutischen 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, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Granulate, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen. Die Dosierung der Substanzen liegt üblicherweise zwischen 10 und 1000 mg pro Tag, vorzugsweise zwischen 30 und 300 mg pro Tag und kann in einer Dosis oder mehreren Teildosen, vorzugsweise zwei bis drei Teildosen pro Tag verabreicht werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert. Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi-Schmelzpunktbestimmungsapparat gemessen und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät Nicolet Nic-3600 und die Massenspektren mit dem Gerät Varian MAT-311 A (70 eV) aufgenommen.

BAD ORIGINAL

Beispiel 1

8-[4,5-Bis(2-furyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-octansäure.

a) 4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-on.
Eine Mischung aus 245 g 2,2'-Furoin, 174 g Phenylharnstoff und 1,6 l Dimethylsulfoxid wird unter Argon-Atmosphäre 24 Stunden bei einer Badtemperatur von 140 °C gerührt. Nach Abkühlen wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Chloroform bei 50 °C ausgerührt, der Feststoff in der Wärme abgesaugt und getrocknet.
Ausbeute: 110 g Schmp. 250 °C
IR (in KBr): 1684, 1595 cm^{-1}
MS [m/e]: 292 (M^+, 100 %), 263 (14 %), 170 (11 %), 77 (22 %).

b) 8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-octansäureethylester.
14,9 g 55-%ige Natriumhydrid-MIneralölsuspension werden mit n-Pentan gewaschen und zu 490 ml Dimethylformamid gegeben. Danach werden portionsweise 94,8 g Imidazolinon aus Beisp. 1a) hinzugefügt. Die Mischung wird unter Rühren in einer Stunde auf Rückflußtemperatur gebracht. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung werden bei Rückflußtemperatur 70,5 g 8-Chloroctansäureethylester in einer Stunde zugetropft. Die Mischung wird weitere 2 Stunden auf dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit 1 l Ethylacetat bei 60 °C ausgerührt, heiß abgesaugt und das Filtrat eingeengt. Das zurückbleibende Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel // Ethylacetat / n-Hexan) gereinigt.
Ausbeute: 27,5 g Schmp. 52 - 54 °C
IR (in KBr): 1730 cm^{-1}
MS [m/e]: 462 (M^+, 61 %), 417 (9 %), 293 (25 %), 292 (100 %), 263 (7 %), 170 (9 %), 95 (13 %).

c) 8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-octansäure.

Zu einer Lösung von 24,5 g Ester aus Beisp. 1b) in 200 ml Ethanol wird eine ethanolische Lösung von 6,4 g Natriumhydroxid zugetropft und die erhaltene Mischung 20 Stunden bei 20 °C gerührt. Anschließend wird durch Zugabe 1-molarer Essigsäure neutralisiert, mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel // Ethylacetat) gereinigt.

Ausbeute: 12,9 g Schmp. 90 - 92 °C

IR (in KBr): 1720 cm^{-1}

MS [m/e]: 434 (M^+, 39 %), 292 (100 %), 263 (10 %), 170 (11 %), 95 (12 %), 77 (14 %).

Beispiel 2

6-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-hexansäureethylester.

Analog Beispiel 1 b) wird die Reaktion durchgeführt mit 25 g Imidazolinon aus Beisp. 1a), 3,7 g 55-%iger Natriumhydrid-Suspension, 125 ml Dimethylformamid und 15,4 g 6-Chlorhexansäureethylester.

Ausbeute: 3,4 g Schmp. 52 - 54 °C

IR (in KBr): 1728 cm^{-1}

MS [m/e]: 434 (M^+, 72 %), 389 (8 %), 292 (100 %), 263 (10 %), 170 (17 %), 143 (83 %).

Beispiel 3

2-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-decansäureethylester.

a) 2,2'-Thenoin

Eine Mischung aus 560 g frisch destilliertem Thiophen-

2-aldehyd, 67 g 3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazoliumchlorid, 1,5 l Ethanol und 152 g Triethylamin wird unter Argon-Atmosphäre 24 Stunden bei Rückfluß-Temperatur gerührt. Nach Abkühlen wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Argon-Atmosphäre mit Chloroform und Wasser geschüttelt. Die Chloroformphase wird eingeengt und der Rückstand aus 1 l Ethanol umkristallisiert. Der Feststoff wird in Argon-Atmosphäre abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 300 g Schmp. 98 - 101 °C

b) 4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-on.

Eine Mischung aus 253 g 2,2'-Thenoin, 154 g Phenylharnstoff und 1,5 l Essigsäure wird 3 Stunden unter Argon-Atmosphäre bei Rückflußtemperatur gerührt. Anschließend wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit 500 ml Dioxan bei 60 °C ausgerührt und heiß filtriert. Der Feststoff wird mit Ethanol und n-Hexan gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 115 g Schmp. ab 280 °C Zers.

IR (in KBr): 1684 cm^{-1}

MS [m/e]: 324 (M^+, 100 %), 280 (1 %), 205 (1 %), 186 (27 %), 145 (12 %), 110 (12 %), 77 (25 %).

c) 2-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-decansäureethylester.

Analog Beispiel 1 b) wird die Reaktion durchgeführt mit 35 g Imidazolinon aus Beisp. 3 b), 4,7 g 55 %iger Natriumhydrid-Suspension, 175 ml Dimethylformamid und 30 g 2-Bromdecansäureethylester.

Ausbeute. 18 g Schmp. 43 - 45 °C

IR (in KBr): 1753 cm^{-1}

MS [m/e]: 522 (M^+, 70 %), 325 (29 %), 324 (93 %), 323 (100 %), 281 (12 %), 220 (8 %), 186 (32 %), 111 (30 %).

Beispiel 4

4-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-buttersäureethylester.

a) 3,3'-Thenoin.
Analog Beispiel 3 a) wird die Reaktion durchgeführt mit 112 g Thiophen-3-aldehyd, 14,3 g 3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-thiazoliumchlorid, 300 ml Ethanol und 30,3 g Triethylamin; Reaktionszeit 7 Stunden.
Ausbeute: 50 g Schmp. 116 - 117 °C

b) 4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-on
Eine Mischung aus 195 g 3,3'-Thenoin, 118 g Phenylharnstoff, 1,1 l Essigsäure und 56 ml 65-%iger Bromwasserstoffsäure wird unter Argon-Atmosphäre 2 Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt. Nach Abkühlen wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 1 l Ethanol 10 Minuten bei 70 °C gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet.
Ausbeute: 98 g Schmp. ab 285 °C Zers.
IR (in KBr): 1678 cm^{-1}
MS [m/e]: 324 (M^+, 100 %), 279 (6 %), 205 (2 %), 186 (17 %), 145 (5 %), 110 (6 %), 77 (17 %).

c) 4-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-buttersäureethylester.
Analog Beispiel 1 b) wird die Reaktion durchgeführt mit 20 g Imidazolinon aus Beisp. 4 b), 2,7 g 55 %iger Natriumhydrid-Suspension, 100 ml Dimethylformamid und 9,3 g 4-Chlorbuttersäureethylester.
Ausbeute: 1,6 g Schmp. 77 - 79 °C
IR (in KBr): 1725 cm^{-1}
MS [m/e]: 438 (M^+, 14 %), 393 (5 %), 352 (4 %), 324 (23 %), 186 (10 %), 115 (100 %), 87 (51 %), 77 (17 %).

Beispiel 5

2-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-2-methyl-propionsäureethylester.

Analog Beispiel 1 b) wird die Reaktion durchgeführt mit 20 g Imidazolinon aus Beisp. 4 b), 2,7 g 55 %iger Natriumhydrid-Suspension, 100 ml Dimethylformamid und 12,1 g 2-Brom-2-methyl-propionsäureethylester.

Ausbeute: 1 g Schmp. 167 - 168 °C

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

MS [m/e]: 438 (M^+, 44 %), 326 (14 %), 325 (32 %), 324 (100 %), 281 (4 %), 220 (7 %), 186 (15 %), 111 (11 %), 77 (23 %).

Beispiel 6

8-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-octansäure.

a) 2-Chlor-4,5-bis-(2-thienyl)-1-phenyl-imidazol

62 g Imidazolinon aus Beisp. 3 b) werden in 190 ml Phosphorylchlorid eingetragen. Anschließend wird die Mischung 6 Stunden bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen wird die Mischung in Eiswasser eingerührt. Der Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel / Chloroform) gereinigt.

Ausbeute: 43 g Schmp. 201 °C

MS [m/e]: 345 (10 %), 344 (45 %), 343 (26 %), 342 (M^+, 100 %), 306 (8 %), 198 (9 %), 171 (12 %), 130 (8 %), 95 (11 %), 77 (22 %).

b) 8-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-octansäure.

Zu einer Mischung aus 19,8 g 8-Hydroxyoctansäure-Kaliumsalz und 200 ml Dimethylformamid werden bei 60 °C 5,3 g einer 55-%igen Natriumhydrid-Mineralölsuspension zugegeben. Diese Mischung wird 2 Stunden bei 130 °C gerührt. Danach werden bei Rückflußtemperatur 34,2 g 2-Chlorimidazol aus Beisp. 6 a) portionsweise zugegeben. Nach weiterem 3-stündigem Rühren bei Rückflußtemperatur wird abgekühlt und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wird mit einer Mischung aus 250 ml Chloroform und 250 ml Ether ausgerührt. Der Feststoff wird abgesaugt, in 500 ml 1-molare Essigsäure gegeben und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wird mit Wasser gewaschen, eingeengt, der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel / Chloroform) gereinigt.

Ausbeute: 8 g Schmp. 110 - 112 °C

IR (in KBr): 1713 cm^{-1}

MS [m/e]: 466 (M^+, 4 %), 326 (13 %), 325 (24 %), 324 (100 %), 186 (26 %), 145 (11 %), 110 (11 %), 77 (26 %).

Beispiel 7

8-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-octansäure.

a) 2-Chlor-4,5-bis-(3-thienyl)-1-phenyl-imidazol.

29 g Imidazolinon aus Beisp. 4 b) werden in 90 ml Phosphorylchlorid eingetragen. Die Mischung wird anschließend 4 Stunden bei 100 °C gerührt und nach Abkühlen in Eiswasser eingerührt. Das Rohprodukt wird mit Chloroform extrahiert, die Chloroformphase getrocknet, einge-

engt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel / Chloroform) gereinigt.
Ausbeute: 15,5 g Schmp. 152 - 154 °C
MS [m/e]: 342 (M^+, 100 %), 311 (11 %), 309 (25 %), 306 (17 %), 297 (11 %), 274 (7 %), 190 (11 %) 171 (16 %), 77 (31 %).

b) 8-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-octansäure.
Analog Beispiel 6 b) wird die Reaktion durchgeführt mit 34 g 2-Chlorimidazol aus Beisp. 7 a), 19,8 g 8-Hydroxyoctansäure-Kaliumsalz, 5,3 g 55-%iger Natriumhydrid-Suspension in Mineralöl und 200 ml Dimethylformamid.
Ausbeute: 7 g Schmp. 102 - 105 °C
IR (in KBr): 1714 cm^{-1}
MS [m/e]: 466 (M^+, 4 %), 326 (13 %), 325 (23 %), 324 (100 %), 279 (10 %), 186 (20 %), 145 (15 %), 110 (15 %), 77 (33 %).

Beispiel 8

8-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure

a) α-Anilinobenzyl-3-pyridyl-keton.
Eine Mischung aus 68 g Anilin, 131 g Natriumhydrogencarbonat und 2 l Ethanol wird auf 50 °C erwärmt. Unter Rühren werden danach portionsweise innerhalb 2 Stunden 270 g α-Brombenzyl-3-pyridyl-keton-hydrobromid zugegeben. Die Reaktionstemperatur wird weitere 4 Stunden bei 50 °C gehalten. Anschließend wird bis auf ein Restvolumen von 400 ml eingeengt. Der beim Abkühlen ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und zwischen Wasser und Chloroform verteilt. Die Chloroformphase wird eingeengt

und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.
Ausbeute: 110 g Schmp. 159 - 162 °C
IR (in KBr): 3340, 1682 cm^{-1}
MS [m/e]: 288 (M^+, 6 %), 182 (100 %), 104 (24 %), 77 (80 %).

b) 1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-on.
Eine Mischung aus 17,2 g Aminoketon aus Beisp. 8 a) und 60 ml Essigsäure wird auf 80 °C erwärmt. Während einer Stunde werden 9,6 g Kaliumcyanat portionsweise unter Rühren zugegeben. Anschließend wird eine weitere Stunde bei 90 - 100 °C gerührt. Nach Abkühlen wird der ausgefallene Farbstoff abgesaugt, mit wenig Essigsäure und anschließend mit Wasser gewaschen und getrocknet.
Ausbeute: 16,5 g Schmp. 327 - 330 °C (Zers.)
IR (in KBr): 1643 cm^{-1}
MS [m/e]: 313 (M^+, 100 %), 269 (4,6 %), 180 (21 %), 77 (29 %).

c) 2-Chlor-1,5-diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol.
Analog Beispiel 6 a) werden 20 g Imidazolinon aus Beisp. 8 b) mit 100 ml Phosphorylchlorid umgesetzt. Nach Abkühlen wird die Mischung in 1,2 l Eiwasser eingerührt und durch Zugabe von Natronlauge auf pH 6,5 eingestellt. Der dabei ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, getrocknet und durch Säulenchromatographie (Kieselgel / Chloroform) gereinigt.
Ausbeute: 14,5 g Schmp. 186 - 188 °C
IR (in KBr): 1596 cm^{-1}
MS [m/e]: 331 (M^+, 100 %), 295 (31 %), 192 (6 %), 166 (9 %), 139 (4 %), 89 (6 %), 77 (27 %).

BAD ORIGINAL

d) 8-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure.

Analog Beispiel 6 b) wird die Umsetzung durchgeführt mit 20 g 2-Chlorimidazol aus Beisp. 8 c), 13,6 g 8-Hydroxy- octansäure-Kaliumsalz, 3,7 g einer 55 %igen Natriumhydrid-Mineralöl-Suspension und 500 ml Dimethylformamid. Zur Aufarbeitung wird bis zur Trockne eingeengt, der Rückstand mit Chloroform ausgerührt, abgesaugt, der Feststoff in Wasser aufgeschlämmt und nach Neutralisation der Mischung durch Essigsäure mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wird getrocknet, eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel / Chloroform) gereinigt.

Ausbeute: 7,1 g Schmp. 163 - 165 °C

IR (in KBr): 1711, 1595 cm^{-1}

MS [m/e]: 455 (M^+, 19 %), 313 (100 %), 269 (4 %), 180 (19 %), 104 (5 %), 77 (27 %).

Beispiel 9

8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-(2-pyrazinyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäureethylester.

a) 1,2-Bis-(2-furyl)-2-[(2-pyrazinyl)-amino]-ethanon.

In eine auf 165 °C vorgeheizte Apparatur werden unter Stickstoffatmosphäre 150 g 2,2'-Furoin gegeben. Zu der Schmelze werden anschließend 74,2 g 2-Aminopyrazin und 0,5 g 4-Toluolsulfonsäure gegeben. Die Mischung wird 12 Stunden bei 165 °C gerührt. Nach Abkühlen auf 70 °C wird die Mischung in 1,5 l Ethylacetat eingerührt. Ausgefallener Feststoff wird abgesaugt, das Filtrat eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel // Hexan / Ethylacetat) gereinigt.

Ausbeute: 54,3 g Schmp. 122 - 125 °C

IR (in KBr): 3248, 1679 cm^{-1}

MS [m/e]: 269 (M^+, 5 %), 174 (100 %), 106 (32 %), 95 (26 %), 79 (42 %).

b) 4,5-Bis-(2-furyl)-1-(2-pyrazinyl)-4-imidazolin-2-on.
Analog Beispiel 8 b) wird die Reaktion durchgeführt mit 23 g Aminoketon aus Beisp. 9 a) und 35 g Kaliumcyanat.
Ausbeute: 8,9 g Schmp. 248 - 251 °C (Zers.)
IR (in KBr): 1700 cm^{-1}
MS [m/e]: 294 (M^+, 100 %), 265 (8 %), 252 (8 %), 237 (27 %), 222 (7 %), 209 (8 %), 172 (3 %), 94 (8 %), 79 (12 %).

c) 8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-(2-pyrazinyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäureethylester.
Analog Beispiel 1 b) wird die Reaktion durchgeführt mit 1,47 g Imidazolinon aus Beisp. 9 a), 0,23 g einer 55 %igen Natriumhydrid-Mineralöl-Suspension, 1,32 g 8-Bromoctansäureethylester und 50 ml Dimethylformamid.
Ausbeute: 0,1 g Schmp. 87 - 89 °C
IR (in KBr): 1733, 1647 cm^{-1}
MS [m/e]: 464 (M^+, 97 %), 419 (14 %), 294 (100 %), 265 (6 %), 252 (60 %).

Beispiel 10

8-[4,5-Diphenyl-1-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure.

a) 1,2-Diphenyl-2-(3-pyridylamino)-ethanon.
Eine Mischung aus 113 g Benzoin und 50 g 3-Amino-pyridin wird 12 Stunden auf 130 °C erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird mehrfach mit Ethanol gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.
Ausbeute: 102 g Schmp. 150 °C

b) 4,5-Diphenyl-1-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-on.
Eine Mischung aus 92 g 1,2-Diphenyl-2-(3-pyridylamino)-ethanon, 26 g Kaliumcyanat und 400 ml Eisessig wird langsam auf Rückflußtemperatur erhitzt und weiteres

BAD ORIGINAL

Kaliumcyanat in fester Form zugegeben, bis sich die Ausgangssubstanz vollständig umgesetzt hat. Danach wird das Reaktionsprodukt mit 20 %iger Natronlauge auf pH 9 bis 10 eingestellt, das ausgefallene 4-Imidazolin-2-on abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 90 g Schmp. 310 -314 °C

IR (in KBr): 1688 cm^{-1}

MS [m/e]: 313 (M^+, 100 %), 284 (1,6 %), 269 (6 %), 181 (21 %).

c) 2-Chlor-4,5-diphenyl-1-(3-pyridyl)-imidazol.

Eine Mischung aus 21 g 4,5-Diphenyl-1-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-on und 200 ml Pyridin wird tropfenweise mit 41 g Phosphorylchlorid versetzt. Nach 16-stündigem Erhitzen unter Rückfluß wird die Reaktionslösung abgekühlt und auf Eis gegeben. Die wäßrige Phase wird mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel / Chloroform) gereinigt.

Ausbeute. 11 g Schmp. 180 °C

MS [m/e]: 331 (M^+, 100 %), 295 (13 %).

d) 8-[4,5-Diphenyl-1-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure.

0,6 g 8-Hydroxyoctansäure-Kaliumsalz werden in 30 ml Sulfolan suspendiert und 0,1 g 80 %ige Natriumhydrid-Mineralöl-Suspension hinzugefügt. Die Mischung wird bis zum Ende der Wasserstoffentwicklung auf 100 °C erhitzt, 1 g 2-Chlor-4,5-diphenyl-1-(3-pyridyl)-imidazol eingetragen und die Temperatur auf 200 °C erhöht. Nach 4-stündigem Rühren wird abgekühlt, mit verdünnter Essigsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wird mit Wasser gewaschen, das

BAD ORIGINAL

Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Wasser verrührt. Der ungelöste Feststoff wird mit Ethylacetat extrahiert und der nach Abdampfen des Ethylacetats resultierende Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,6 g Schmp. 183 °C

IR (in KBr): 1716 cm^{-1}

MS [m/e]: 455 (M^+, 27 %), 313 (100 %), 181 (18 %).

Beispiel 11

2-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylthio]-2-methyl propionsäure.

a) 1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-thion.

Zu einer Mischung aus 33 g Aminoketon aus Beisp. 8 a) und 300 ml Essigsäure werden bei 50 °C 11,2 g Kaliumthiocyanat gegeben. Anschließend wird 1 Stunde bei 110 °C gerührt. Der nach Abkühlen ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 33 g Schmp. ab 280 °C (Zers.)

IR (in KBr): 1596 cm^{-1}

MS [m/e]: 329 (M^+, 100 %), 295 (5 %), 269 (8 %), 116 (7 %), 77 (26 %).

b) 2-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylthio]-2-methyl-propionsäureethylester.

2,9 g einer 80 %igen Natriumhydrid-Mineralöl-Suspension werden mit n-Pentan gewaschen und zu 300 ml Dimethylformamid gegeben. Danach werden portionsweise 32 g Imidazolin-thion aus Beisp. 11 a) hinzugefügt und die Mischung kurz auf Rückflußtemperatur gebracht. Nach Abkühlen auf 60 °C werden 18,9 g 2-Brom-2-methylpropionsäureethylester zugegeben. Danach wird 3 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen wird eingeengt, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt, die organische Phase getrocknet, eingeengt und der Rück-

BAD ORIGINAL

stand durch Säulenchromatographie (Kieselgel / Dichlormethan) gereinigt.
Ausbeute: 29 g Schmp. 151 - 152 °C
IR (in KBr): 1728 cm^{-1}
MS [m/e]: 443 (M^+, 59 %), 329 (100 %), 296 (4 %), 270 (45 %), 180 (9 %), 77 (48 %).

c) 2-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylthio]-2-methyl-propionsäure.
Eine Mischung aus 29 g Ester aus Beisp. 11 b), 8 g Natriumhydroxid und 300 ml Ethanol wird 2 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen wird das ausgefallene Natriumsalz abgesaugt, getrocknet und durch Ausrühren mit 500 ml 1-molarer Essigsäure in die freie Säure überführt, die abgesaugt und getrocknet wird.
Ausbeute: 25,4 g Schmp. 205 °C
IR (in KBr): 1708 cm^{-1}
MS [m/e]: 415 (M^+, 30 %), 371 (7 %), 338 (27 %), 329 (100 %), 296 (13 %), 270 (60 %), 262 (84 %), 253 (57 %), 180 (22 %), 116 (12 %), 77 (79 %).

Beispiel 12

8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-octansäure-Natriumsalz.
12 g Säure aus Beispiel 1 c) werden zu einer Lösung von 1,1 g Natriumhydroxid in 150 ml Ethanol gegeben. Die erhaltene Lösung wird eingeengt und der Rückstand getrocknet.
IR (in KBr): 1597 cm^{-1}

Analog Beispiel 12 wurden hergestellt:

8-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-octansäure-Natriumsalz.

BAD ORIGINAL

Aus 7,9 g Säure aus Beispiel 6 b) und 0,68 g Natriumhydroxid.
IR (in KBr): 1558 cm^{-1}

8-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-octansäure-Natriumsalz.
Aus 6,8 g Säure aus Beispiel 7 b) und 0,58 g Natriumhydroxid.
IR (in KBr): 1558 cm^{-1}

8-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure-Natriumsalz.
Aus 9,6 g Säure aus Beispiel 8 d) und 0,85 g Natriumhydroxid.
IR (in KBr): 1592, 1564 cm^{-1}

8-[4,5-Diphenyl-1-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure-Natriumsalz.
Aus 0,46 g Säure aus Beispiel 10 d) und 0,04 g Natriumhydroxid.
IR (in KBr): 1560 cm^{-1}

2-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylthio]-2-methyl-propionsäure-Natriumsalz.
Aus 25 g Säure aus Beispiel 11 c) und 2,4 g Natriumhydroxid.
IR (in KBr): 1589 cm^{-1}

ORIGINAL INSPECTED