


 12

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

 21 Anmeldenummer: 83107048.7


 Int. Cl.<sup>3</sup>: **C 07 D 233/70**  
**A 61 K 31/415**

 22 Anmeldetag: 19.07.83

 30 Priorität: 29.07.82 DE 3228271


 43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
 04.04.84 Patentblatt 84/14

 84 Benannte Vertragsstaaten:  
 AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE


 71 Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH  
 Nattermannallee 1  
 D-5000 Köln 30(DE)


 72 Erfinder: Lautenschläger, Hans Heiner, Dr.  
 Neusser Gasse 50  
 D-5024 Pulheim-Stommeln(DE)


 72 Erfinder: Welter, André, Dr.  
 Reiheweg 11a  
 D-5024 Pulheim(DE)


 72 Erfinder: Hilboll, Gerd, Dr.  
 Dehmelstrasse 36  
 D-5000 Köln 30(DE)

 72 Erfinder: Winkelmann, Johannes, Dr.  
 Frankfurter Strasse 269  
 D-5000 Köln 90(DE)

 72 Erfinder: Prop, Gerrit, Dr.  
 Mohnblumenweg 25  
 D-5024 Pulheim(DE)

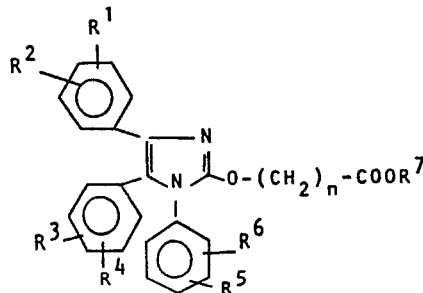
 72 Erfinder: Brekle, Axel, Dr.  
 Gutenbergstrasse 33  
 D-5010 Bergheim(DE)

 72 Erfinder: Zierenberg, Ottfried, Dr.  
 Zum Dammfelde 45  
 D-5000 Köln 40(DE)

 74 Vertreter: Redies, Bernd, Dr. rer. nat. et al,  
 Redies, Redies, Türk & Gille, Patentanwälte  
 Brucknerstrasse 20  
 D-4000 Düsseldorf 13(DE)

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

 57 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.

1

5

10

15 Beschreibung

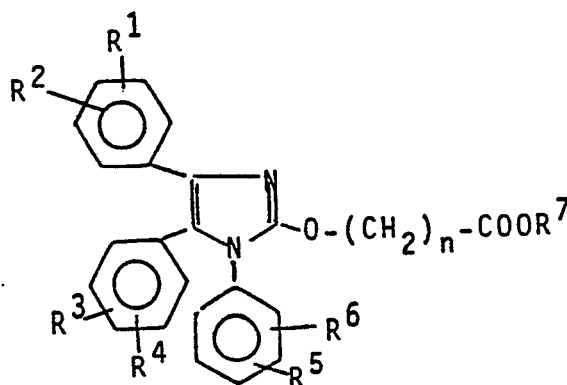
Die vorliegende Erfindung betrifft neue Triphenylimidazolyloxyalkansäuren und ihre Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Wirkstoff in Arzneimitteln.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel I

25

30



35

1 worin n eine ganze Zahl von 1-10 bedeutet, während R<sup>1</sup>,  
 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 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. R<sup>7</sup> 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,

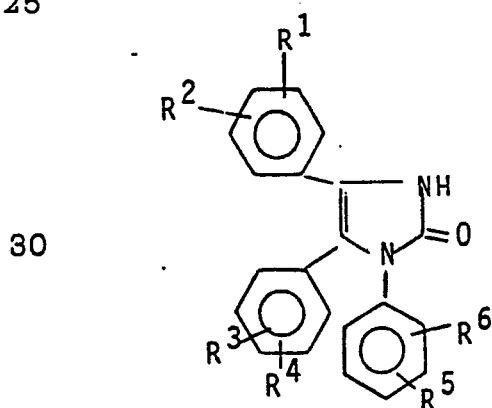
- 1 8- [1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy]-  
 caprylsäure,  
 9-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-pelargonsäure,  
 10-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-caprinsäure,  
 5 11-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-undecansäure.

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



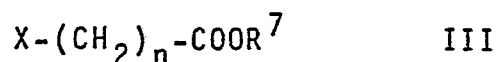
30

II

35

4

1 worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  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,  
 Kaliumhydrid oder Lithium organischer Verbindungen in das  
 5 entsprechende Alkalisalz überführt und dieses mit einem  
 Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel III umgesetzt,



10 worin  $n$  und  $R^7$  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

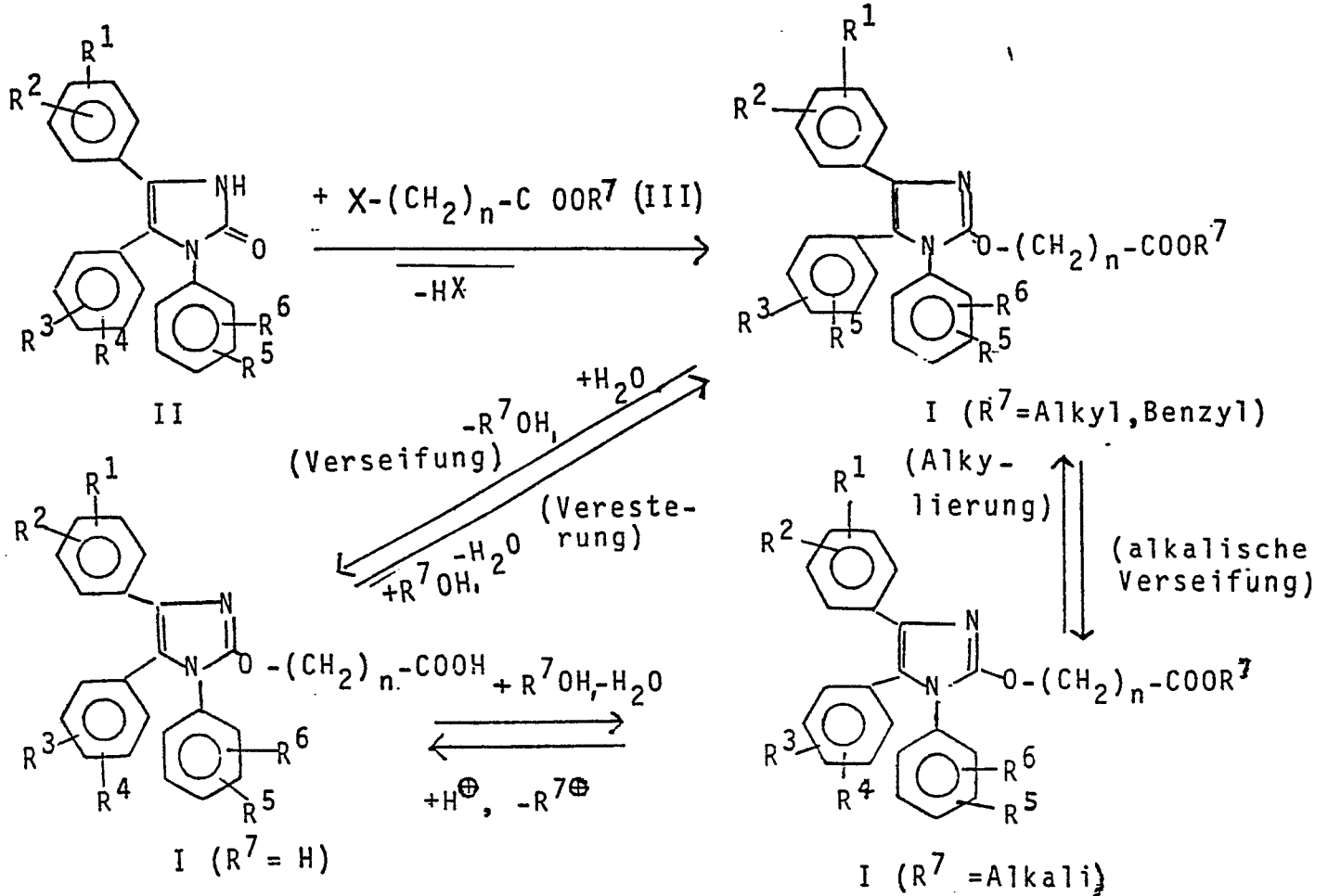
25 (1973)

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 Ameisensäure- oder Essigsäureestern oder durch Alkylieren der Alkalisalze der Formel I mit den entsprechenden Alkylhalogeniden, Alkylsulfaten usw. in indifferenten Lösungsmitteln.

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



- Als mit den Resten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> substituierte Phenylradikale kommen in den Verbindungen I z.B. in Frage:
- 30 Phenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 2-Ethoxyphenyl, 3-Ethoxyphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 2-Trifluormethylphenyl,
- 35 3-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 2,3-Difluorphenyl, 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-Dichlor-  
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-Methyendioxyphenyl.

10 Als Alkylierungsmittel der Formel III kommen z.B. die Ester  
folgender  $\omega$ -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-  
kundär- verzweigtkettigem 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

7

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



Beispiel 1

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<sup>-1</sup>

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<sup>-1</sup>

Beispiel 3

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

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)

Ausbeute: 19,6 g mit Fp. 84 °C

IR (in KBr): 1724  $\text{cm}^{-1}$

Beispiel 4

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

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)

Ausbeute: 28,6 g mit Fp. 102-103 °C

IR (in KBr): 1726  $\text{cm}^{-1}$

Beispiel 5

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

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)

10

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

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<sup>-1</sup>

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<sup>-1</sup>

35

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<sup>-1</sup>

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<sup>-1</sup>

30

Beispiel 10

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

- 35       5,6 g 80 %ige Natriumhydrid-Mineralölsuspension,  
       70 g 4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-on,

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

### 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<sup>-1</sup>

### 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<sup>-1</sup>

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)-4-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  $\text{cm}^{-1}$

15 Beispiel 14

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

- 20 36,3 g 35 %ige Kaliumhydrid-Mineralölsuspension,  
 99 g 1,4,5-Triphenyl-4-imidazolin-2-on,  
 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  $\text{cm}^{-1}$

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 %)

Beispiel 18

1

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)-imidaz-  
ol-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

~~17~~

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<sup>+</sup>-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)-undecan-  
säuremethylester,

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,  
9-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-pelargonsäure,  
30 10-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-caprinsäure.

Beispiel 29

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

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 eingeengt und der Rückstand pulverisiert.

5 Ausbeute: quantitativ

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

Analog dem Beispiel 29 werden folgende Natriumsalze hergestellt:

10

Beispiel 30

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

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

Beispiel 31

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

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

Beispiel 32

25

4-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-buttersäure-Natriumsalz

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

30 Beispiel 33

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

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

1 Beispiel 34

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

5

Beispiel 35

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

Beispiel 36

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

20 Beispiel 37

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

25

Beispiel 38

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

Beispiel 39

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

1 Beispiel 40

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

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

Beispiel 41

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

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

15 Beispiel 42

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

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

20

Beispiel 43

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

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

Beispiel 44

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

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

35

1 Beispiel 45

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

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

Beispiel 46

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

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

15 Beispiel 47

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

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

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  $\text{cm}^{-1}$

1 Beispiel 49

Darstellung des 8-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsäurebenzylesters analog Beispiel 48 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<sup>-1</sup>

10

15

20

25

30

35



1

5

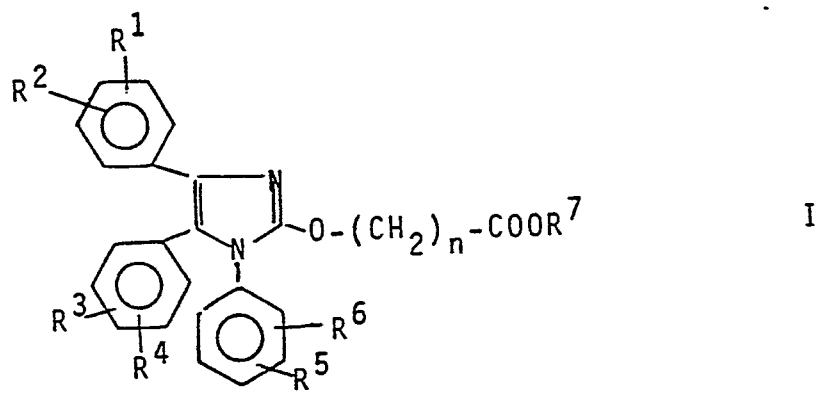
10

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<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>: gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkyloxy, Trifluormethyl bedeuten,

35

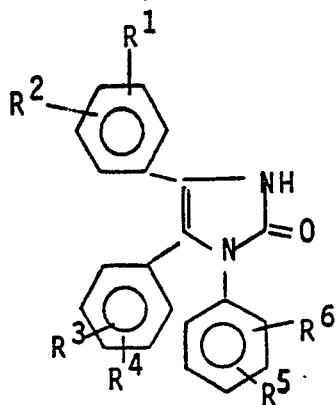
- 1 R<sup>7</sup>: Wasserstoff, ein Alkaliion oder eine geradkettige bzw. verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder einen Benzylrest bedeutet.
- 5 2. 1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxyessigsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
3. 4-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-buttersäure 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-Chlorphenyl)-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.
18. 10-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-caprinsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
19. 11-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-undecansäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
- 30 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

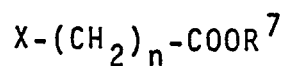


II

15

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 umsetzt,

25



III

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



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 3)
A	EP-A-0 051 829 (NATTERMANN)		C 07 D 233/70 A 61 K 31/415
A	DE-A-2 950 478 (NATTERMANN)		
A	GB-A-2 057 427 (NATTERMANN)		
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 3)
			C 07 D 233/00 A 61 K 31/00
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 05-12-1983	
		Prüfer DE BUYSER I.A.F.	
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet  Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie  A : technologischer Hintergrund  O : mündliche Offenbarung  P : Zwischenliteratur  T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist  D : in der Anmeldung angeführtes Dokument  L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>&amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			