

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 158723 B

(21) Patentansøgning nr.: 3467/83

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 233/70

(22) Indleveringsdag: 28 jul 1983

(41) Alm. tilgængelig: 30 jan 1984

(44) Fremlagt: 09 jul 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 29 jul 1982 DE 3228271

(71) Ansøger: A. *Nattermann & Cie. G.m.b.H.; Nattermannallee 1; D-5000 Koeln, DE

(72) Opfinder: Hans-Heiner *Lautenschlaeger; DE, Andre *Welter; DE, Gerd *Hilboll; DE, Johannes *Winkelmann; DE, Gerrit *Prop; DE, Axel *Brekke; DE, Ottfried *Zierenberg; DE

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af triphenylimidazol-2-yloxyalkansyrer og derivater deraf

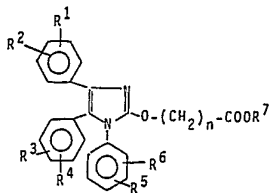
(56) Fremdragne publikationer

EP off.g.skrift nr. 51829

(57) Sammendrag:

3467-83

ω -(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-alkansyrer og derivater deraf
med den almene formel (I):



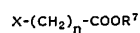
hvor

n er et helt tal fra 1-10,

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, som kan være ens eller forskellige betyder uafhængigt af hinanden hydrogen, halogen, alkyl, alkyloxy, trifluormethyl,

R⁷ betegner hydrogen, en alkalimetalion eller en ligekædet eller for-

grenet alkylgruppe med 1-6 karbonatomer eller en benzylrest, fremstilles ved at man omsætter en 4-imidazolin-2-on (II), i et egnet organisk opløsningsmiddel under tilsætning af en hjælpebase, og efter overføring i et egnet salt, med et alkyleringsmiddel (III):



III

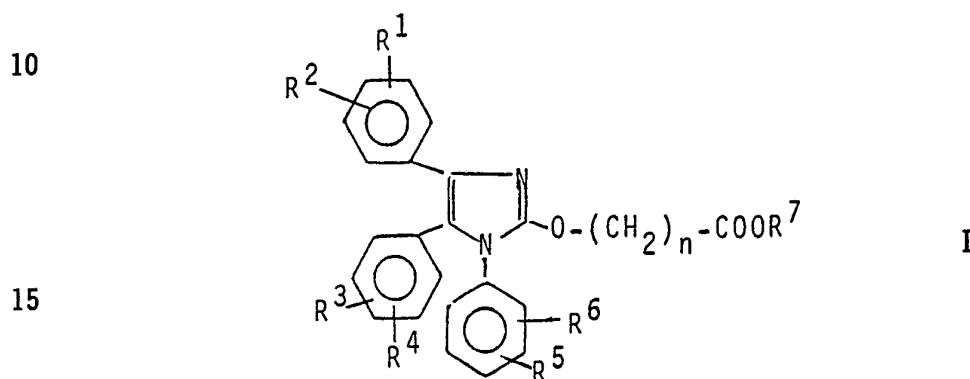
Forbindelserne (I) udviser antitrombotiske, betændelseshæmmende, antiaterosklerotiske og lipidsænkende virkning.

DK 158723 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte triphenylimidazolylloxylalkansyrer og derivater deraf. Fremgangsmåden er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

- 5 Nogle N-substituerede ω -(2-oxo-4-imidazolin-1-yl)alkansyrederiva-
ter med antitrombotiske, betændelseshæmmende og antiarteriosklerotiske
egenskaber er kendte ifølge EP-A-51.829.

De omhandlede forbindelser har den almene formel (I):



- hvor n betyder et heltal fra 1-10, mens R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ,
20 R^6 kan være ens eller forskellige og uafhængigt af hinanden betegner
hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy, trifluormethyl, eller to rester danner
tilsammen methylenedioxy, hvorved som rester foruden hydrogen navnlig
methyl, ethyl, n - eller iso-propyl, fluor, chlor, brom, methoxy, ethoxy
kommer i betragtning. R^7 betyder hydrogen, en alkaliion eller en
25 ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-6 karbonatomer, som for
eksempel methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, eller en
benzylrest, idet methyl og ethyl er de foretrukne alkylgrupper.

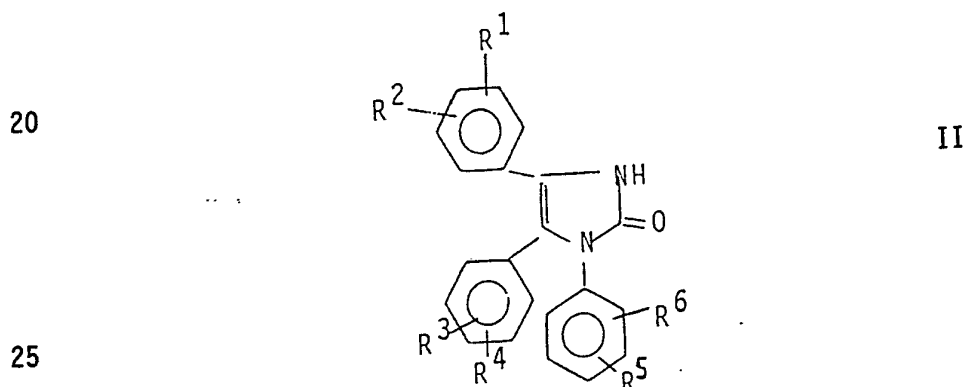
De omhandlede forbindelser er eksempelvis:

- 1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxyeddikesyre, 4-(1,4,5-triphenylimidazol-2-
30 yloxy)-smørsyre, 5-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-valerianesyre, 6-
(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-kapronsyre, 7-(1,4,5-triphenyl-
imidazol-2-yloxy)-ønantsyre, 8-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-capryl-
syre, 8-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsyremethylester, 8-
(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsyreethylester, 8-[4,5-diphenyl-
35 1-(4-methoxyphenyl)-imidazol-2-yloxy]-caprylsyre 8-[1-(4-chlorphenyl)-
4,5-diphenylimidazol-2-yloxy]-caprylsyre, 8-[4,5-diphenyl-1-(4-methyl-
phenyl)-imidazol-2-yloxy]-caprylsyre, 8-[4,5-diphenyl-1-(2-fluorphenyl)-
imidazol-2-yloxy]-caprylsyre, 8-[4,5-bis-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-

imidazol-2-yloxy]-caprylsyre, 8-[4,5-bis-(4-fluorphenyl)-1-phenyl-
imidazol-2-yloxy]-caprylsyre, 8-[4,5-bis-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-
imidazol-2-yloxy]-caprylsyre, 8-[1,4,5-tris-(4-chlorphenyl)-imidazol-2-
yloxy]-caprylsyre, 8-[1-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,5-diphenyl-imidazol-2-
5 yloxy]-caprylsyre, 9-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-pelargonsyre, 10-
(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-kaprinsyre, 11-(1,4,5-triphenyl-
imidazol-2-yloxy)-undecansyre.

De omhandlede forbindelser adskiller sig fra de EP-A-51829 kendte
forbindelser ved at udvise bedre farmakologiske egenskaber, især anti-
10 trombotiske, betændelseshæmmende, antiarteriosklerotiske og lipidsænken-
de virkning under fremragende biokompatibilitet. I overensstemmelse her-
med kan de især anvendes til behandling af tromboemboliske, betændelses-
agtige, arteriosklerotiske og med lipidstofskiftet sammenhængende syg-
domme. Endvidere besidder forbindelserne med formel (I) fordelen ved en
15 ringe toxicitet.

De omhandlede forbindelser fremstilles ved at man omsætter en 4-
imidazolin-2-on med den almene Formel (II):



hvor i R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 har de i formel (I) angivne be-
tydninger, i et egnet, fortrinsvis indifferent organisk opløsningsmiddel
som for eksempel dimethylformamid eller N,N-dimethylacetamid under til-
30 sætning af en hjælpebase som for eksempel natriumhydrid, kaliumhydrid
eller lithium-organiske forbindelser, eventuelt efter overføring i et
egnet salt, som for eksempel det tilsvarende alkalimetalsalt, med et
alkyleringsmiddel med den almene formel (III),



hvor n og R^7 har de i formel (I) angivne betydninger og X betegner
halogen eller en tosylgruppe. De opnåede estere adskilles for eksempel

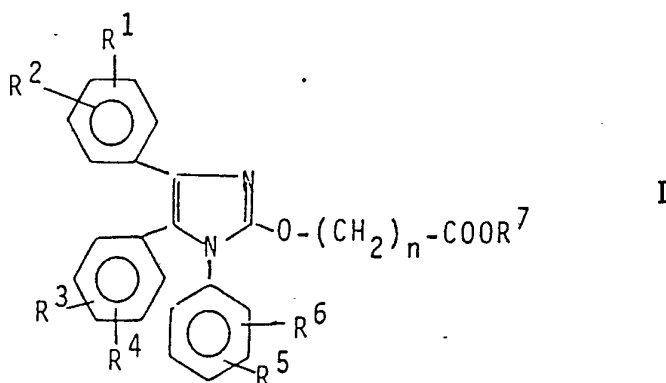
ved søjlekromatografi eller omkrystallisation fra de som følge af N-alkylering af (II) opståede isomere.

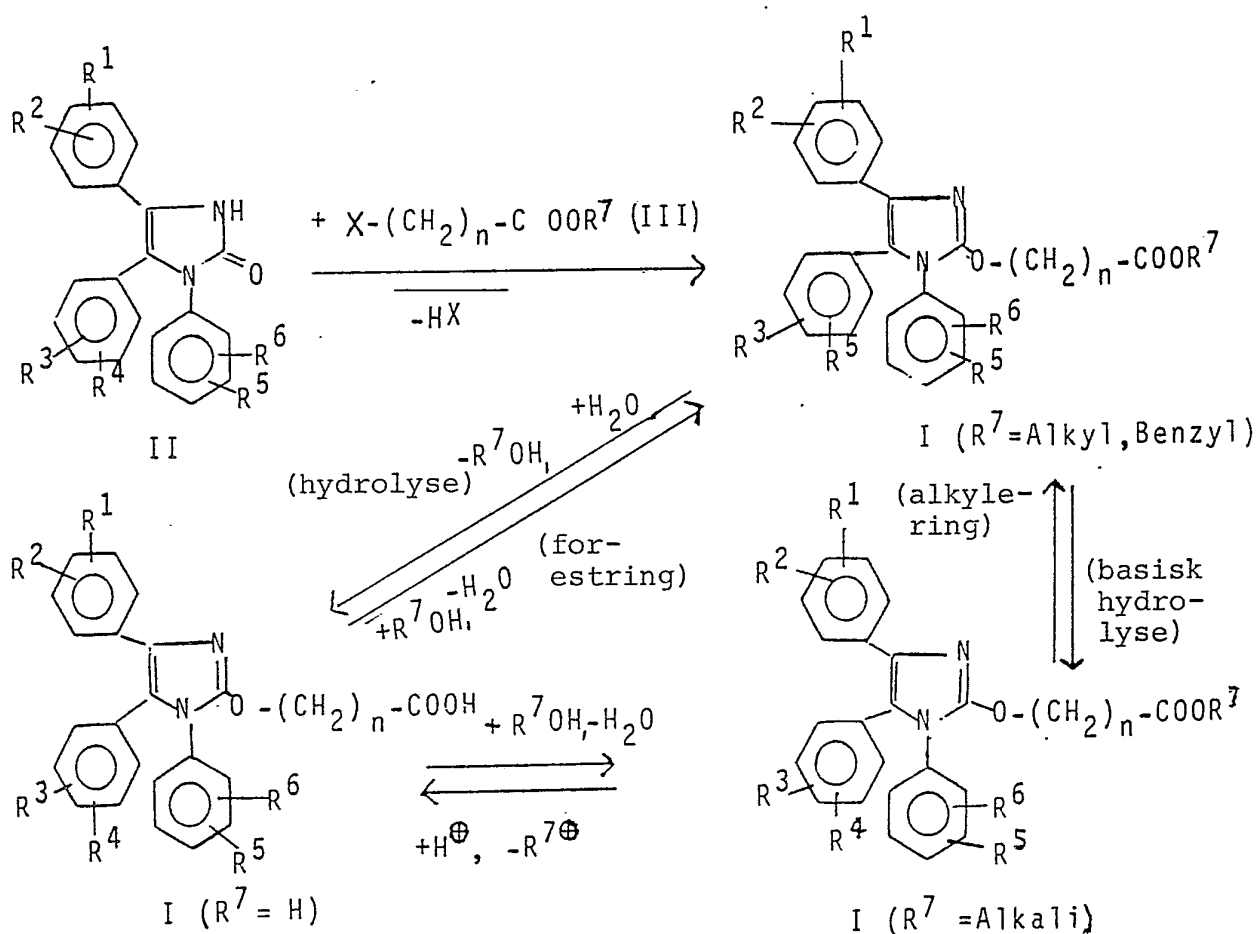
Udgangsforbindelserne med formel (II) fremstilles på i og for sig kendt måde eller analogt hermed, jvf. for eksempel Org. Synth. Coll.,
 5 vol. II, 231, H. Ahlbrecht und H. Hanisch, Synthesis 1973, 109, H.G. Aurich, Liebigs Ann. Chem. 732, 195 (1970), B. Krieg und H. Lautenschläger, Liebigs Ann. Chem. 1976, 208, B. Krieg und H. Lautenschläger, Liebigs Ann. Chem. 1976, 1471, Y.A. Baskakov et al., USSR-Pat. 389096 C.A. 79, 126502 (1973).

10 De opnåede estere med formel (I) kan på konventionel måde, for eksempel ved omsætning med et alkalimetahydroxid i vandige, vandig-organiske eller organiske reaktionsmedier, som for eksempel vand, alkoholer eller ethere eller blandinger deraf, overføres i det tilsvarende alkalimetalsalt af en forbindelse med formel (I) og ved efterfølgende tilsæt-
 15 ning af en mineralsyre i en syre med formel (I).

Omvendt kan man udfra syrerne med formel (I) og alkalimetalsaltene med formel (I) på konventionel organisk-kemisk måde fremstille esterne med formel (I), for eksempel ved behandling af syrerne med de tilsvarende alkoholer under tilsætning af et kondensationsmiddel så som dicyclo-
 20 hexylcarbodiimid, for eksempel ved omforestring med myresyre- eller edikesyreestere eller ved alkylering af alkalimetalsaltene med formel (I) med de tilsvarende alkylhalogenider, alkylsulfater, o.s.v. i indifferente opløsningsmidler.

Fremstillingen af forbindelserne med formel (I) anskueliggøres af
 25 det følgende formelskema:





Som phenylgrupper, der er substitueret med grupperne R¹, R², R³, R⁴, R⁵ og R⁶ i forbindelserne (I), kommer for eksempel på tale: 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, 3-trifluormethylphenyl, 4-trifluormethylphenyl, 2,3-difluorphenyl, 2,4-difluorphenyl, 2,5-difluorphenyl, 2,6-difluorphenyl, 3,4-difluorphenyl, 3,5-difluorphenyl, 2,3-dichlorphenyl, 2,4-dichlorphenyl, 2,5-dichlorphenyl, 2,6-dichlorphenyl, 3,4-dichlorphenyl, 3,5-dichlorphenyl, 2,3-dimethoxyphenyl, 2,4-dimethoxyphenyl, 2,5-dimethoxyphenyl, 2,6-dimethoxyphenyl, 3,4-dimethoxyphenyl, 3,5-dimethoxyphenyl, 2,3-dimethylphenyl, 2,4-dimethylphenyl, 2,5-dimethylphenyl, 2,6-dimethylphenyl, 3,4-dimethylphenyl, 3,5-dimethylphenyl, 3,4-methylenedioxyphenyl.

Som alkyleringsmidler med formel (III) kommer for eksempel esterne af de følgende ω -halogenalkansyrer på tale:

Chloreddikesyre, bromeddikesyre, jodeddikesyre, 3-chlorpropionsyre,

3-jodpropionsyre, 4-chlorsmørsyre, 4-bromsmørsyre, 4-jodsmørsyre, 5-chlorvalerianesyre, 5-bromvalerianesyre, 5-jodvalerianesyre, 6-chlorkapronsyre, 6-bromkapronsyre, 6-jodkapronsyre, 7-chlorønantsyre, 7-bromønantsyre, 7-jodønantsyre, 8-chlorcaprylsyre, 8-bromcaprylsyre, 8-jodcaprylsyre, 9-chlorpelargonsyre, 9-brompelargonsyre, 9-jodpelargonsyre, 10-chlorkaprinsyre, 10-bromkaprinsyre, 10-jodkaprinsyre, 11-chlorundecansyre, 11-bromundecansyre, 11-jodundecansyre. Med hensyn til alkoholerne R^7OH drejer det sig fortrinsvis om sådanne med ligekædet eller sekundær- forgrenet, mættet karbonhydridgruppe med 1-6 karbonatomer som
10 for eksempel methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol, hexanol samt om benzylalkohol.

Som eksempler på alkyleringsmidler til overføring af alkalimetalsalte (I) i de tilsvarende estere kan nævnes: diazomethan, dimethylsulfat, chlormethan, brommethan, jodmethan, chlorethan, bromethan, jod-
15 ethan, benzylchlorid, benzylbromid.

Farmaceutiske præparater, som indeholder de hidtil ukendte triphenylimidazoloxyalkansyrederivater i form af deres frie syre eller som salte med farmakologisk forenelige baser eller i form af deres estere kan fremstilles. For de omhandlede farmaceutiske præparater drejer det
20 sig om sådanne til såvel enteral som oral eller rektal samt parenteral administrering, der indeholder de farmaceutisk aktive stoffer alene eller sammen med et sædvanligt farmaceutisk anvendeligt bærer materiale. Fortrinsvis foreligger det farmaceutiske præparat af det virksomme stof i form af enkeltdoser der er afstemt efter den ønskede administrering
25 som for eksempel tabletter, dragéer, kapsler, suppositorier, granulater, opløsninger, emulsioner eller suspensioner. Doseringen af forbindelserne ligger sædvanligvis mellem 1-1000 mg per dosis, fortrinsvis mellem 10-100 mg per dosis og kan indgives en eller flere gange, fortrinsvis to til tre gange daglig.

30 Fremgangsmåden til fremstilling af de omhandlede forbindelser belyses nærmere i de følgende eksempler.

De angivne smeltepunkter blev målt med et Büchi 510-smeltepunktsbestemmelsesapparat og de er ikke korrigerede. IR-spektrene blev optaget med apparatet Nicolet NIC-3600 og massespektrene med apparatet Varian
35 MAT-311A (70 eV).

Eksempel 1

Fremstilling af 8-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsyre-methylester.

18 g 80% natriumhydrid-mineraloliesuspension vaskes med n-pentan og sættes til en blanding af 189 g 1,4,5-triphenyl-4-imidazolin-2-on i 1200 ml tør dimethylformamid. Blandingen omrøres først ved stuetemperatur, dernæst under tilbagesvaling til endt hydrogenudvikling. Ved tilbagesvalingstemperatur tildryppes 142 g 8-bromoctansyre-methylester. Blandingen videreomvarmes i ca. 3 timer ved denne temperatur, fortyndes efter afkøling med vand og ekstraheres med chloroform. Chloroformopløsningen udvaskes i rækkefølge med vand, 5% natriumhydrogencarbonatopløsning og vand, tørres over natriumsulfat og indampes i vakuum. Remanensen renses ved søjlekromatografi (kieselgel//hexan/eddikesyreethylester).

Udbytte: 58 g med smeltepunkt 85°C,
IR (i KBr): 1740 cm⁻¹.

Eksempel 2

Fremstilling af 4-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-smørsyreethylester sker analogt med eksempel 1 udfra:

36,5 g 35% kaliumhydridmineraloliesuspension,
100 g 1,4,5-triphenyl-4-imidazolin-2-on,
850 ml dimethylformamid,
48 g 4-chlorsmørsyreethylester.

Rensning ved søjlekromatografi (kieselgel//hexan/eddikesyreethylester).

Udbytte: 23,8 g med smeltepunkt 107-109°C,
IR (i KBr): 1740 cm⁻¹.

Eksempel 3

Fremstilling af 5-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-valerianesyreethylester sker analogt med eksempel 1 udfra:

9,6 g 80% natriumhydrid-mineraloliesuspension,
100 g 1,4,5-triphenyl-4-imidazolin-2-on,
100 ml dimethylformamid,
67 g 5-bromvalerianesyreethylester.

Rensning ved søjlekromatografi (kieselgel//hexan/eddikesyreethylester).

Udbytte: 19,6 g med smeltepunkt 84°C,

IR (i KBr): 1724 cm^{-1} .

Eksempel 4

Fremstilling af 6-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-kapronsyre-
5 ethylester sker analogt med eksempel 1 udfra:
33,9 g 35% kaliumhydrid-mineraloliesuspension,
93 g 1,4,5-triphenyl-4-imidazolin-2-on,
850 ml dimethylformamid,
66,9 g 6-bromcapronsyreethylester.
10 Rensning ved søjlekromatografi (kieselgel//hexan/eddikesyreethyl-
ester).
Udbytte: 28,6 g med smeltepunkt $102-103^{\circ}\text{C}$,
IR (i KBr): 1726 cm^{-1} .

Eksempel 5

15 Fremstilling af 7-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-ønantsyreethyl-
ester sker analogt med eksempel 1 udfra:
3,7 g 35% kaliumhydrid-mineraloliesuspension,
10 g 1,4,5-triphenyl-4-imidazolin-2-on,
20 300 ml dimethylformamid,
7,6 g 7-chlorønantsyreethylester.
Rensning ved søjlekromatografi (kieselgel//hexan/eddikesyreethyl-
ester).
Udbytte: 4,3 g med smeltepunkt $78-81^{\circ}\text{C}$,
25 IR (in kbr): 1727 cm^{-1} .

Eksempel 6

Fremstilling af 8-[4,5-diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-imidazol-2-
yloxy]-caprylsyremethylester sker analogt med eksempel 1 udfra:
30 17,6 g 35% kaliumhydrid-mineraloliesuspension,
53 g 4,5-diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-4-imidazolin-2-on,
300 ml dimethylformamid,
37 g 8-bromcaprylsyremethylester.
Rensning ved søjlekromatografi (kieselgel//hexan/eddikesyreethyl-
35 ester).
Udbytte: 25 g med smeltepunkt $68-70^{\circ}\text{C}$,
IR (i KBr): 1732 cm^{-1} .

Eksempel 7

Fremstilling af 8-[1-(4-chlorphenyl)-4,5-diphenylimidazol-2-yloxy]-caprylsyremethylester sker analogt med eksempel 1 udfra:

- 18,8 g 35% kaliumhydrid-mineraloliesuspension,
5 57 g 1-(4-chlorphenyl)-4,5-diphenyl-4-imidazolin-2-on,
300 ml dimethylformamid,
39 g 8-bromcaprylsyremethylester.

Rensning ved søjlekromatografi (kieselgel//hexan/eddikesyreethyl-ester).

- 10 Udbytte: 17,2 g med smeltepunkt 89-91°C,
IR (i KBr): 1734 cm⁻¹.

Eksempel 8

- Fremstilling af 8-[4,5-diphenyl-1-(4-methylphenyl)-imidazol-2-yloxy]-caprylsyremethylester sker analogt med eksempel 1 udfra:

- 26 g 35% kaliumhydrid-mineraloliesuspension,
54 g 4,5-diphenyl-1-(4-methylphenyl)-4-imidazolin-2-on,
400 ml dimethylformamid,
72 g 8-bromcaprylsyremethylester.
20 Rensning ved søjlekromatografi (kieselgel//hexan/eddikesyreethyl-ester).

Udbytte: 11 g med smeltepunkt 108-110°C,
IR (i KBr): 1746 cm⁻¹.

Eksempel 9

25 Fremstilling af 8-[4,5-diphenyl-1-(2-fluorphenyl)-imidazol-2-yloxy]-caprylsyremethylester sker analogt med eksempel 1 udfra:

- 6,8 g 80% natriumhydrid-mineraloliesuspension,
74 g 4,5-diphenyl-1-(2-fluorphenyl)-4-imidazolin-2-on,
30 500 ml dimethylformamid,
53 g 8-bromcaprylsyremethylester.

Rensning ved søjlekromatografi (kieselgel//hexan/eddikesyreethyl-ester).

- Udbytte: 21 g med smeltepunkt 78°C,
35 IR (i KBr): 1736 cm⁻¹.

Eksempel 10

Fremstilling af 8-[4,5-bis-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-caprylsyremethylester sker analogt med eksempel 1 udfra:

- 5,6 g 80% natriumhydrid-mineraloliesuspension,
5 70 g 4,5-bis-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-on,
500 ml dimethylformamid,
44 g 8-bromcaprylsyremethylester.

Rensning ved søjlekromatografi (kieselgel//hexan/eddikesyreethyl-ester).

- 10 Udbytte: 14,7 g med smeltepunkt 92-95°C,
IR (i KBr): 1738 cm⁻¹.

Eksempel 11

15 Fremstilling af 8-[4,5-bis-(4-fluorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-caprylsyremethylester sker analogt med eksempel 1 udfra:

- 19,8 g 35% kaliumhydrid-mineraloliesuspension,
60 g 4,5-bis-(4-fluorphenyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-on,
700 ml dimethylformamid,
41 g 8-bromcaprylsyremethylester.
20 Rensning ved søjlekromatografi (kieselgel//hexan/eddikesyreethyl-ester).

Udbytte: 18,6 g med smeltepunkt 126-128°C,
IR (i KBr): 1740 cm⁻¹.

Eksempel 12

25 Fremstilling af 8-[4,5-bis-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-caprylsyremethylester sker analogt med eksempel 1 udfra:

- 41,5 g 35% kaliumhydrid-mineraloliesuspension,
135 g 4,5-bis-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-on,
30 800 ml dimethylformamid,
86 g 8-bromcaprylsyremethylester.

Rensning ved søjlekromatografi (kieselgel//hexan/eddikesyreethyl-ester).

- Udbytte: 19 g med smeltepunkt 70-72°C,
35 IR (i KBr): 1738 cm⁻¹.

Eksempel 13

Fremstilling af 8-[1,4,5-tris-(4-chlorphenyl)-imidazol-2-yloxy]-caprylsyremethylester sker analogt med eksempel 1 udfra:

- 31 g 35% kaliumhydrid-mineraloliesuspension,
5 104 g 1,4,5-tris-(4-chlorphenyl)-4-imidazolin-2-on,
600 ml dimethylformamid,
65 g 8-bromcaprylsyremethylester.

Rensning ved søjlekromatografi (kieselgel//hexan/eddikesyreethyl-ester).

- 10 Udbytte: 12,8 g med smeltepunkt 94-96°C,
IR (i KBr): 1739 cm⁻¹.

Eksempel 14

- 15 Fremstilling af 11-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-undecansyre-methylester sker analogt med eksempel 1 udfra:

- 36,3 g 35% kaliumhydrid-mineraloliesuspension,
99 g 1,4,5-triphenyl-4-imidazolin-2-on,
800 ml dimethylformamid,
88 g 11-bromundecansyremethylester.

- 20 Rensning ved søjlekromatografi (kieselgel//hexan/eddikesyreethyl-ester).

- Udbytte: 35 g med smeltepunkt 79-80°C,
IR (i KBr): 1740 cm⁻¹.

- 25 Analogt med eksempel 1-14 fremstilles:

- 1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxyeddikesyreethyl-ester, 3-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-propionsyreethyl-ester, 8-[1-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy]-caprylsyre-methylester, 9-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-pelargonsyreethylester, 10-(1,4,5-
30 triphenylimidazol-2-yloxy)-kaprinsyreethyl-ester, 8-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsyreethyl-ester.

Eksempel 15

Fremstilling af 8-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsyre.

- 35 171 g 8-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsyremethylester og
44 g natriumhydroxid opløses i 1000 ml methanol og blandingen omrøres ved stuetemperatur i ca. 24 timer. Dernæst aftrækkes opløsningsmidlet i vakuum og remanensen optages med vand. Den vandige opløsning vaskes med

ether, gøres sur med fortyndet saltsyre, den udfældede syre fraskilles og tørres.

Udbytte: 151 g med smeltepunkt 165°C,
MS [m/e]: 454 (19%), 312 (100%), 180 (17%).

5 Eksempel 16

4-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-smørsyre fremstilles analogt med eksempel 15 udfra:

19,3 g 4-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-smørsyremethyl-
ester,

10 3,6 g natriumhydroxid,
i 500 ml dioxan og 50 ml vand.

Udbytte: 19 g med smeltepunkt 142°C,
MS [m/e]: 398 (0,8%), 312 (38%).

15 Eksempel 17

5-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-valerianesyre fremstilles analogt med eksempel 15 udfra:

28 g 5-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-valerianesyre-
ethylester,

20 7,5 g natriumhydroxid,
i 400 ml dioxan og 70 ml vand.

Udbytte: 26,1 g med smeltepunkt 140°C,
MS [m/e]: 412 (2,6%), 312 (33%).

25 Eksempel 18

6-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-kapronsyre fremstilles analogt med eksempel 15 udfra:

28,5 g 6-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-kapronsyreethyl-
ester,

30 7,5 g natriumhydroxid,
i 400 ml dioxan og 70 ml vand.

Udbytte: 26,1 g med smeltepunkt 140-145°C,
MS [m/e]: 426 (0,9%), 312 (100%), 180 (29%).

35 Eksempel 19

7-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-ønantsyre fremstilles analogt med eksempel 15 udfra:

2 g 7-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-ønantsyreethyl-

- ester,
0,6 g natriumhydroxid,
i 150 ml ethanol.
Udbytte: 1,5 g med smeltepunkt 149°C,
5 MS [m/e]: 440 (5%), 312 (100%), 180 (32%).

Eksempel 20

- 8-[4,5-diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-imidazol-2-yloxy]-caprylsyre
fremstilles analogt med eksempel 15 udfra:
10 25 g [4,5-diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-imidazol-2-
yloxy]-caprylsyremethylester,
8 g natriumhydroxid,
i 250 ml methanol.
Udbytte: 20 g med smeltepunkt 132-133°C,
15 MS [m/e]: 484 (2,9%), 342 (100%), 210 (18%).

Eksempel 21

- 8-[1-(chlorphenyl)-4,5-diphenylimidazol-2-yloxy]-caprylsyre
fremstilles analogt med eksempel 15 udfra:
20 17,1 g 8-[1-(4-chlorphenyl)-4,5-diphenylimidazol-2-yloxy]-
caprylsyremethylester,
4 g natriumhydroxid,
i 350 ml dioxan og 50 ml vand.
Udbytte: 14,5 g med smeltepunkt 118-120°C,
25 MS [m/e]: 488 (3,6%), 346 (100%), 310 (7%), 214 (18%).

Eksempel 22

- 8-[4,5-diphenyl-1-(4-methylphenyl)-imidazol-2-yloxy]-caprylsyre
fremstilles analogt med eksempel 15 udfra:
30 5,5 g 8-[4,5-diphenyl-1-(4-methylphenyl)-imidazol-2-
yloxy]-caprylsyremethylester,
0,9 g natriumhydroxid,
i 100 ml dioxan og 10 ml vand.
Udbytte: 2,8 g med smeltepunkt 124°C,
35 MS [m/e]: 468 (25%), 326 (100%), 312 (19%).

Eksempel 23

8-[4,5-diphenyl-1-(2-fluorphenyl)-imidazol-2-yloxy]-caprylsyre fremstilles analogt med eksempel 15 udfra:

- 10 g 8-[4,5-diphenyl-1-(2-fluorphenyl)-imidazol-2-yloxy]-
5 caprylsyremethylester,
1,7 g natriumhydroxid,
i 200 ml dioxan og 40 ml vand.
Udbytte: 8,2 g med smeltepunkt 81°C.

Eksempel 24

8-[4,5-bis-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-caprylsyre fremstilles analogt med eksempel 15 udfra:

- 14,6 g 8-[4,5-bis-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-
yloxy]-caprylsyremethylester,
15 2,5 g natriumhydroxid,
i 300 ml dioxan og 40 ml vand.
Udbytte: 12,5 g med smeltepunkt 143-145°C,
MS [m/e]: 522 (0,7%), 380 (100%), 214 (24%).

Eksempel 25

8-[4,5-bis-(4-fluorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-caprylsyre fremstilles analogt med eksempel 15 udfra:

- 18,5 g 8-[4,5-bis-(4-fluorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-
yloxy]-caprylsyremethylester,
25 3 g natriumhydroxid,
i 400 ml dioxan og 40 ml vand.
Udbytte: 14,5 g med smeltepunkt 155°C,
MS [m/e]: 490 (13%), 348 (100%), 305 (4,2%), 198 (18%).

Eksempel 26

8-[4,5-bis-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-caprylsyre fremstilles analogt med eksempel 15 udfra:

- 8,44 g 8-[4,5-bis-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-
yloxy]-caprylsyremethylester,
35 1,27 g natriumhydroxid,
i 100 ml dioxan og 10 ml vand.
Udbytte: 5 g med smeltepunkt 147-149°C,
MS [m/e]: 514 (0,8%), 372 (100%), 357 (38%).

Eksempel 27

8-[-1,4,5-tris-(4-chlorphenyl)-imidazol-2-yloxy]-caprylsyre fremstilles analogt med eksempel 15 udfra:

12,8 g 8-[1,4,5-tris-(4-chlorphenyl)-imidazol-2-yloxy]-
 5 caprylsyremethylester,
 3,6 g natriumhydroxid,
 i 450 ml dioxan og 40 ml vand.
 Udbytte: 9,6 g med smeltepunkt 133-135°C,
 MS [m/e]: 416 /M⁺-142,(100%)/, 378 (7%), 248 (13%), 138
 10 (11%), 111 (19%).

Eksempel 28

11-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-undecansyre fremstilles analogt med eksempel 15 udfra:

15 33 g 11-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-undecansyre-methylester,
 6 g natriumhydroxid,
 i 800 ml ethanol.
 Udbytte: 28 g med smeltepunkt 107°C,
 20 MS [m/e]: 496 (1%), 312 (100%), 180 (32%).

Analogt med eksempel 15-28 fremstilles:

1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxyeddikesyre, 3-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-propionsyre, 8-[1-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy]-caprylsyre, 9-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-pelargonsyre, 10-
 25 (1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-kaprinsyre.

Eksempel 29

Fremstilling af 8-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsyre-
 30 natriumsalt.

8-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsyre opløses i ethanol, opløsningen tilsættes den ækvivalente mængde ethanolisk natriumhydroxid, blandingen indampes i vakuum til tørhed og reanensen pulveriseres.

Udbytte: kvantitativt,
 35 IR (i KBr): 1553 cm⁻¹.

Analogt med eksempel 29 fremstilles følgende natriumsalte:

Eksempel 30

1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxyeddikesyre-natriumsalt,
IR (i KBr): 1615 cm^{-1} .

5

Eksempel 31

3-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-propionsyre-natriumsalt,
IR (i KBr): 1560 cm^{-1} .

Eksempel 32

10 4-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-smørsyre-natriumsalt,
IR (i KBr): 1552 cm^{-1} .

Eksempel 33

15 5-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-valerianesyre-natriumsalt,
IR (i KBr): 1554 cm^{-1} .

Eksempel 34

20 6-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-kapronsyre-natriumsalt,
IR (i KBr): 1553 cm^{-1} .

Eksempel 35

7-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-ønantsyre-natriumsalt,
IR (i KBr): 1551 cm^{-1} .

25

Eksempel 36

8-[4,5-diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-imidazol-2-yloxy]-caprylsyre-
natriumsalt,
IR (i KBr): 1551 cm^{-1} .

30

Eksempel 37

8-[1-(4-chlorphenyl)-4,5-diphenylimidazol-2-yloxy]-caprylsyre-
natriumsalt,
IR (i KBr): 1555 cm^{-1} .

35

Eksempel 38

8-[4,5-diphenyl-1-(4-methylphenyl)-imidazol-2-yloxy]-caprylsyre-
natriumsalt,
IR (i KBr): 1553 cm^{-1} .

Eksempel 39

8-[4,5-diphenyl-1-(2-fluorphenyl)-imidazol-2-yloxy]-caprylsyre-natriumsalt,

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

5

Eksempel 40

8-[4,5-bis-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-caprylsyre-natriumsalt,

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

10

Eksempel 41

8-[4,5-bis-(4-fluorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-caprylsyre-natriumsalt,

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

15

Eksempel 42

8-[4,5-bis-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-caprylsyre-natriumsalt,

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

20

Eksempel 43

8-[1,4,5-tris-(4-chlorphenyl)-imidazol-2-yloxy]-caprylsyrenatrium-salt,

IR (i KBr): 1563 cm^{-1} .

25

Eksempel 44

8-[1-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy]-caprylsyre-natriumsalt,

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

30

Eksempel 45

9-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-pelargonsyre-natriumsalt,

IR (i KBr): 1558 cm^{-1} .

35

Eksempel 46

10-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-kaprinsyre-natriumsalt,

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

Eksempel 47

11-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-undecansyre-natriumsalt,
IR (i KBr): 1565 cm^{-1} .

5

Eksempel 48

Fremstilling af 8-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsyre-hexylester.

4,8 g 8-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsyre-natriumsalt,
1,2 g 1-chlorhexan, 0,2 g natriumjodid i 20 ml dimethylformamid opvarmes
10 i 8 timer til 80°C . Efter afkøling fortyndes med vand og ekstraheres med
chloroform. Chloroformopløsningen udvaskes i rækkefølge med vand, 5% na-
triumhydrogencarbonatopløsning og vand, tørres over natriumsulfat og
inddampes i vakuum. Remanensen renses ved søjlekromatografi (kiesel-
gel//hexan/eddikesyreethylester).

15 Udbytte: 4,1 g med smeltepunkt 92°C ,
IR (im kbr): 1726 cm^{-1} .

Eksempel 49

8-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsyrebenzylester fremstil-
20 les analogt med eksempel 48 ud fra:

4,8 g 8-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsyre-natriumsalt,
1,3 g benzylchlorid, 0,2 g natriumjodid i 20 ml dimethylformamid.

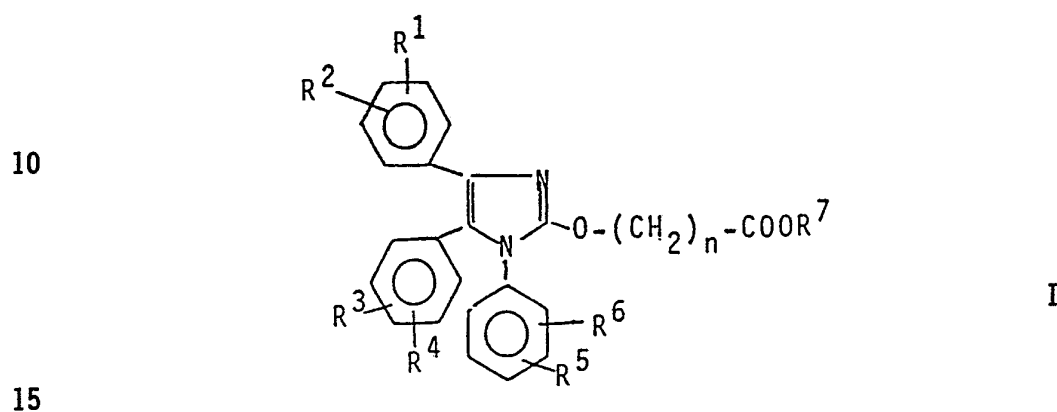
Udbytte: 4,6 g med smeltepunkt 95°C ,
IR (i KBr): 1731 cm^{-1} .

25

PATENTKRAV

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af ω -(1,4,5-triphenyl-
imidazol-2-yloxy)-alkansyrer og derivater deraf med den almene formel

5 (I):

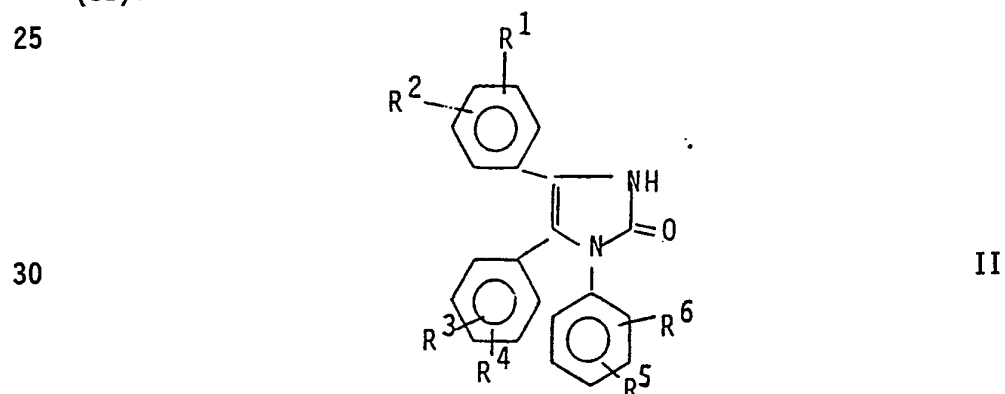


hvor

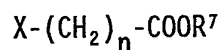
n er et helt tal fra 1-10,

15 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , som kan være ens eller forskellige betyder uafhængigt af hinanden hydrogen, halogen, alkyl, alkyloxy, trifluormethyl, eller to rester danner tilsammen methylendioxy,

20 R^7 betegner hydrogen, en alkalimetalion eller en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-6 karbonatomer eller en benzylgruppe, **KENDETEGNET** ved, at man omsætter en 4-imidazolin-2-on med den almene formel (II):



35 hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 har de for formel (I) angivne betydninger, i et egnet organisk opløsningsmiddel under tilsætning af en hjælpebase, eventuelt efter overføring i et egnet salt, med et alkyleringsmiddel med den almene formel (III):



III

hvor n og R^7 har de i formel (I) angivne betydninger og X betegner halogen eller en tosylgruppe, og at en således opnået ester med den
 5 almene formel (I), hvor R^7 er alkyl eller benzyl, om ønsket på i og for sig kendt måde overføres i en syre med formel (I), hvor R^7 lig H , og denne i et alkalimetalsalt med formel (I), hvor R^7 lig en alkalimetalion, eller en opnået syre med formel (I), hvor R^7 lig H , eller
 10 et alkalimetalsalt med formel (I), hvor R^7 lig en alkalimetalion, overføres om ønsket på i og for sig kendt måde i en ester med formel (I), hvor R^7 er alkyl eller benzyl.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at R^7 betegner (C_1-C_4) alkyl.

15

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, **KENDETEGNET** ved, at R^7 betegner methyl eller ethyl.

20

25