



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑪ CH 655 102 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 D 233/56
C 07 D 405/04
A 61 K 31/415

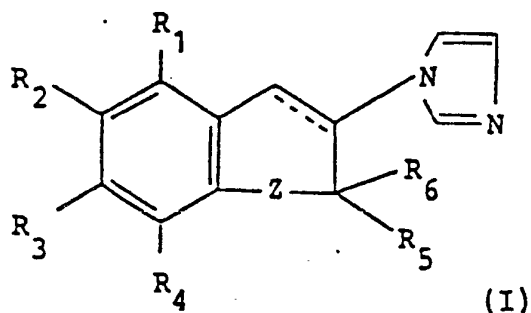
// (A 61 K 31/415, 31:35)
(C 07 D 405/04, 233:60, 311:58)

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑳ Gesuchsnummer:	3666/83	㉓ Inhaber:	Farmitalia Carlo Erba S.p.A., Milano (IT)
㉒ Anmeldungsdatum:	04.07.1983		
㉓ Priorität(en):	05.07.1982 GB 8219412	㉔ Erfinder:	Cozzi, Paolo, Milano (IT) Carganico, Germano, Milano (IT) Pillan, Antonio, Milano (IT) Branzoli, Umberto, Pavia (IT)
㉕ Patent erteilt:	27.03.1986		
㉖ Patentschrift veröffentlicht:	27.03.1986	㉗ Vertreter:	A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel

⑤④ N-Imidazolylderivate von bicyclischen Verbindungen, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, welche diese enthalten.

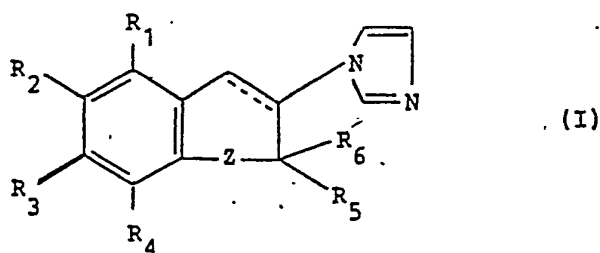
⑤⑦ Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin die Reste $R_1 - R_6$ die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und das Symbol --- eine einfache oder Doppelbindung bedeutet, sind wirksame Arzneimittel für die Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen, insbesondere von thrombotischen peripheren Gefässerkrankungen, Migräne und arteriellem Hochdruck. Hergestellt werden sie durch Abspaltung von MOH in 1,2-Stellung, Reduktion einer Oxogruppe in 1-Stellung oder Hydrierung einer Doppelbindung in 1,2-Stellung entsprechender Verbindungen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Eine Verbindung der allgemeinen Formel (I)

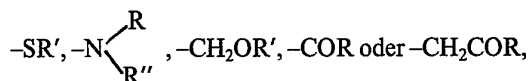


worin bedeuten:

das Symbol --- eine einfache oder Doppelbindung;
Z vervollständigt eine Einfachbindung oder ist ein Sauerstoffatom oder eine $-\text{CH}_2$ -Gruppe;

R_1 , R_2 , R_3 und R_4 , die jeweils gleich oder verschieden sein können,

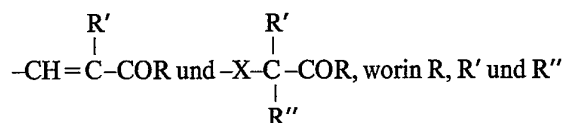
(a) Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, eine C_2 - C_4 -Acyl- oder C_2 - C_4 -Acylaminogruppe,



worin $\text{R}-\text{OR}'$ oder $-\text{N} \begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{R}'' \end{array}$ bedeutet und wobei

R' und R'' die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl bedeuten oder

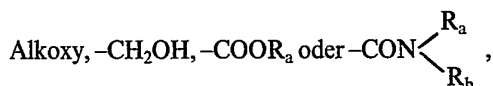
(b) einer der Reste R_1 , R_2 , R_3 und R_4 5-Tetrazolyl oder eine Gruppe, ausgewählt aus $-\text{COCH}_2\text{OR}'$,



die vorher angegebene Bedeutung haben, $\text{X}-\text{O}-$, $-\text{S}-$ oder $-\text{NH}-$ bedeuten und die anderen Reste die unter (a) angegebene Bedeutung haben einer der Reste R_5 und R_6 Wasserstoff und der andere Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder einen Phenyl- oder Pyridylring, wobei der Phenyl- oder Pyridylring unsubstituiert oder substituiert ist durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus Hydroxy und C_1 - C_4 -Alkoxy sowie pharmazeutische annehmbare Salze davon.

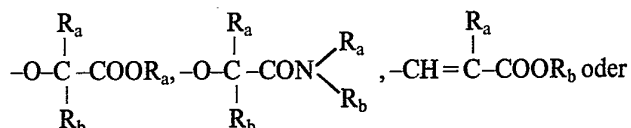
2. Verbindung gemäss Formel (I) in Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Symbol --- eine Doppelbindung bedeutet, dass Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, dass R_1 , R_2 , R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils

(a') Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -

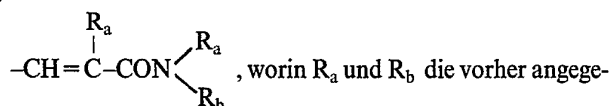


worin R_a und R_b unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten, oder

(b') einer der Reste R_1 , R_2 , R_3 und R_4 C_2 - C_4 -Acyl, CH_2COOR_a ,

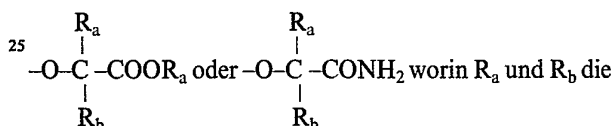
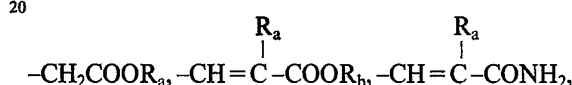


2



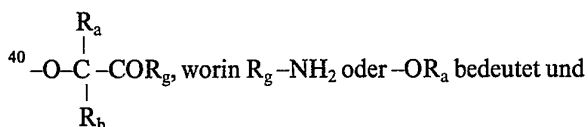
bene Bedeutung haben, und die anderen Reste die unter (a') angegebene Bedeutung haben, bedeuten einer der Reste R_5 und R_6 Wasserstoff und der andere Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl, Cyclopropyl oder einen Phenyl- oder Pyridylring, der unsubstituiert ist oder durch eins bis drei Substituenten, ausgewählt aus Hydroxy und C_1 - C_2 -Alkoxy substituiert ist, bedeuten, sowie pharmazeutische annehmbare Salze davon.

3. Verbindung der Formel (I) gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Symbol --- eine Doppelbindung bedeutet, dass Z ein Sauerstoffatom oder eine $-\text{CH}_2$ -Gruppe bedeutet, dass einer der Reste R_1 , R_2 , R_3 und R_4 $-\text{COOR}_a$ bedeutet, worin R_a die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung hat und die anderen Reste unabhängig voneinander Wasserstoff oder Hydroxy bedeuten, oder einer der Reste R_1 , R_2 , R_3 und R_4 $-\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_3$,



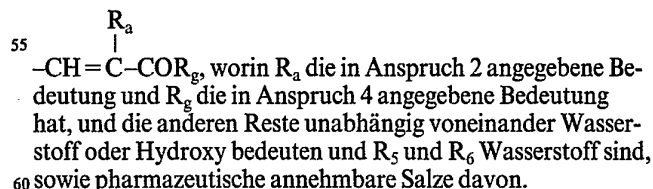
in Anspruch 2 angegebene Bedeutung haben und die anderen Reste unabhängig voneinander Wasserstoff oder Hydroxy sind, bedeuten, und R_5 und R_6 beide Wasserstoff bedeuten, sowie pharmazeutische annehmbare Salze davon.

4. Eine Verbindung der Formel (I) gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Symbol --- eine Doppelbindung bedeutet, dass Z Sauerstoff oder eine $-\text{CH}_2$ -Gruppe bedeutet, dass einer der Reste R_1 , R_2 , R_3 und R_4



R_a und R_b die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung haben und die anderen Reste Wasserstoff bedeuten, und R_5 und R_6 Wasserstoff sind, sowie pharmazeutische annehmbare Salze davon.

5. Verbindung der Formel (I) gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Symbol --- eine Doppelbindung bedeutet, Z eine $-\text{CH}_2$ -Gruppe ist, einer der Reste R_1 , R_2 , R_3 und R_4 eine $-\text{COR}_g$, $-\text{CH}_2-\text{COOR}_a$ oder



6. Verbindung der Formel (I) gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Symbol --- eine Doppelbindung bedeutet, Z eine $-\text{CH}_2$ -Gruppe bedeutet, einer der Reste R_1 , R_2 , R_3 und R_4 $-\text{COR}_g$, worin R_g die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung hat, und die anderen Reste Wasserstoff bedeuten, R_5 und R_6 Wasserstoff sind, sowie pharmazeutische annehmbare Salze davon.

7. 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxynaphthalin,

dessen C₁-C₄-Alkylester und pharmazeutische annehmbare Salze davon nach Anspruch 1.

8. 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6- (2-carboxyisopropoxy) -naphthalin, dessen C₁-C₄-Alkylester und pharmazeutische annehmbare Salze davon nach Anspruch 1.

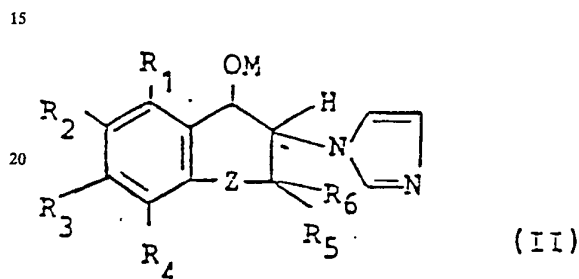
9. 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-carbamoylnaphthalin und pharmazeutische annehmbare Salze davon nach Anspruch 1.

10. Eine Verbindung nach Anspruch 1 ausgewählt aus:

- 3- (1-Imidazolyl) -2H-1-benzopyran;
- 3- (1-Imidazolyl) -6-chloro-2H-1-benzopyran;
- 3- (1-Imidazolyl) -6-methoxy-2H-1-benzopyran;
- 3- (1-Imidazolyl) -6-carboxy-2-H-1-benzopyran;
- 3- (1-Imidazolyl) -6- (2-carboxyisopropoxy) -2H-1-benzopyran;
- 3- (1-Imidazolyl) -6- (2-carboxyvinyl) -2H-1-benzopyran;
- 2-Methyl-3- (1-imidazolyl) -6-methoxy-2H-1-benzopyran;
- 2-Methyl-3- (1-imidazolyl) -6-carboxy-2H-1-benzopyran;
- 2-Methyl-3- (1-imidazolyl) -7-carboxy-2H-1-benzopyran;
- 2-Methyl-3- (1-imidazolyl) -6-carbamoyl-2H-1-benzopyran;
- 2-Methyl-3- (1-imidazolyl) -6- (2-carboxyvinyl) -2H-1-benzopyran;
- 2-Methyl-3- (1-Imidazolyl) -6- (2-carboxyisopropoxy) -2H-1-benzopyran;
- 2-Isopropyl-3- (1-imidazolyl) -6-carboxy-2H-1-benzopyran;
- 2-Methyl-3- (1-imidazolyl) -6-ethoxycarbonyl-2H-1-benzopyran;
- 2-Cyclopropyl-3- (1-imidazolyl) -6-carboxy-2H-1-benzopyran;
- 2- (3,4-Dimethoxyphenyl) -3- (1-imidazolyl) -6-methoxy-2H-1-benzopyran;
- 2- (3,4-Dihydroxyphenyl) -3- (1-imidazolyl) -6-hydroxy-2H-1-benzopyran;
- 2- (3-Pyridyl) -3- (1-imidazolyl) -6-carboxy-2H-1-benzopyran;
- 2- (4-Hydroxyphenyl) -3- (1-imidazolyl) -5,7-dihydroxy-2H-1-benzopyran;
- 3,4-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-carboxy-1-benzopyran;
- 3,4-Dihydro-2-methyl-3- (1-imidazolyl) -6-carboxy-1-benzopyran;
- 3,4-Dihydro-2-methyl-3- (1-imidazolyl) -6- (2-carboxyvinyl) -1-benzopyran;
- 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -naphthalin;
- 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-methoxynaphthalin;
- 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -7-methoxynaphthalin;
- 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-methoxy-7- bromonaphthalin;
- 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -8-methoxynaphthalin;
- 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-ethoxycarbonylnaphthalin;
- 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-hydroxymethylnaphthalin;
- 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -7-carboxynaphthalin;
- 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -5-carboxynaphthalin;
- 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -5-carbamoylnaphthalin;
- 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-ethoxycarbonylmethoxynaphthalin;
- 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6- (2-ethoxycarbonylisopropoxy) -naphthalin;
- 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-carboxymethoxynaphthalin;
- 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6- (2-carboxyvinyl) -naphthalin;
- 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6- (2-ethoxycarbonylvinylnaphthalin;
- 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-hydroxy-7-acetylnaphthalin;
- 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-hydroxy-7-carboxynaphthalin;
- 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-tert.-butyl-7- hydroxynaphthalin;

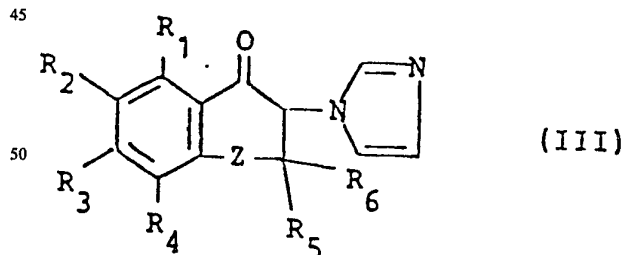
1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-carboxymethylnaphthalin;
 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -8-carboxynaphthalin;
 1,2,3,4-Tetrahydro-2- (1-imidazolyl) -7-carboxynaphthalin;
 1,2,3,4-Tetrahydro-2- (1-imidazolyl) -6-carboxynaphthalin;
 1,2,3,4-Tetrahydro-2- (1-imidazolyl) -7- (2-carboxyvinyl)-naphthalin;
 2- (1-Imidazolyl) -5-carboxyinden, und
 2- (1-Imidazolyl) -5- (2-carboxyvinyl)-inden, sowie pharmazeutische annehmbare Salze davon und ggf. deren C₁-C₄-Alkylester.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (II)



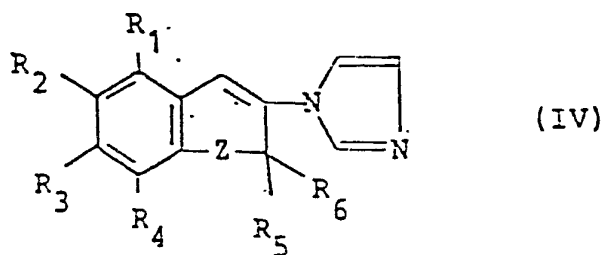
worin R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und M Wasserstoff oder den Rest eines aktiven Derivates einer Säure bedeutet, in eine Verbindung der Formel (I), worin R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und das Symbol $\equiv$ eine Doppelbindung bedeutet, umwandelt und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der Formel (I) in ein pharmazeutisch annehmbares Salz überführt oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung überführt.

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der oben gegebenen Formel (II) oder eine Verbindung der allgemeinen Formel (III)



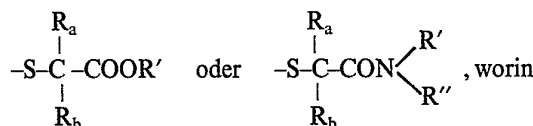
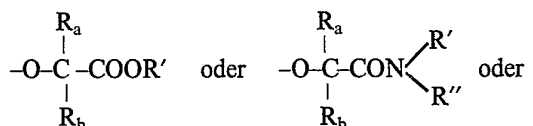
worin R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, unter Erhalt einer Verbindung der Formel (I), worin R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und das Symbol $\equiv$ eine Einfachbindung bedeutet, reduziert und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der Formel (I) in ein pharmazeutisch annehmbares Salz überführt oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung überführt.

13. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)

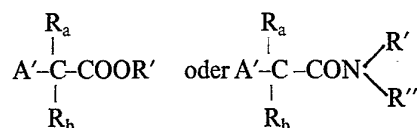


worin $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, unter Erhalt einer Verbindung der Formel (I), worin $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und das Symbol $\equiv$ eine Einfachbindung bedeuten, reduziert und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der Formel (I) in ein pharmazeutisch annehmbares Salz überführt oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung überführt.

14. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäss Anspruch 1, in welchen eines der Symbole R_1, R_2, R_3 und R_4 für



R_a und R_b unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl und R' und R'' die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl bedeuten, steht und die anderen Symbole die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechende Verbindung der Formel (I), in welcher eines der Symbole R_1, R_2, R_3 und R_4 für eine HO- oder HS-Gruppe steht, mit einer Verbindung der Formel

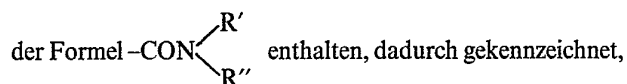


worin A' ein Halogenatom oder eine Aktivestergruppe bedeutet, in Gegenwart einer geeigneten Base in einem geeigneten Lösungsmittel bei einer Temperatur im Bereich zwischen Raumtemperatur und Rückflusstemperatur umsetzt und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der Formel (I) in ein pharmazeutisch annehmbares Salz überführt oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung überführt.

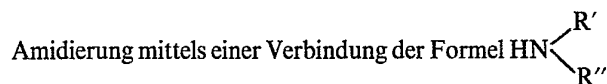
15. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäss Anspruch 1, welche eine freie Carboxygruppe enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechende Verbindung der Formel I, welche eine veresterte Carboxygruppe enthält, einer sauren oder alkalischen Hydrolyse bei einer Temperatur im Bereich zwischen Raumtemperatur und 100°C unterwirft und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der Formel (I) in ein pharmazeutisch annehmbares Salz überführt oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung überführt.

16. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäss Anspruch 1, welche eine veresterte Carboxygruppe enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechende Verbindung der Formel I, welche eine freie Carboxygruppe enthält, verestert und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der Formel (I) in ein pharmazeutisch annehmbares Salz überführt oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung überführt.

17. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäss Anspruch 1, welche eine Gruppe



dass man eine entsprechende Verbindung der Formel (I), welche eine freie oder veresterte Carboxygruppe enthält, einer



unterwirft und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der Formel (I) in ein pharmazeutisch annehmbares Salz überführt oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung überführt.

18. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäss Anspruch 1, in welcher eines der Symbole R_1, R_2, R_3 und R_4 eine CH_2OH -Gruppe darstellt und die anderen Symbole die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechende Verbindung der Formel (I), welche eine freie oder veresterte Carboxygruppe enthält, reduziert und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der Formel (I) in ein pharmazeutisch annehmbares Salz überführt oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung überführt.

19. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, dass es eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon neben einem Träger- und/oder Verdünnungsmittel enthält.

Die Erfindung betrifft neue N-Imidazolylderivate von bicyclischen Verbindungen und insbesondere N-Imidazolylderivate von 3,4-Dihydro-2H-1-benzopyran, 2H-1-Benzopyran, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin, 1,2-Dihydronaphthalin, Indan und Inden. Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zu deren Herstellung sowie Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten.

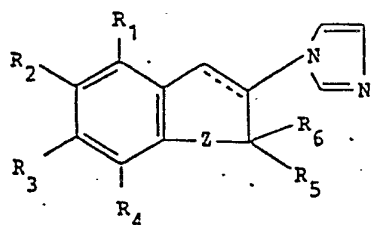
Es ist bekannt, dass Verbindungen mit einem Imidazolgerüst, z.B. Imidazol selbst, 1-Alkylimidazole und 1-(2-Isopropylphenyl)-imidazolderivate Thromboxan A_2 (TXA_2)-Synthetase inhibieren (Prostaglandins, Bd. 13, Nr. 4, 611 (1977); Biochemical and Biophysical Research Communication, Bd. 80, Nr. 1, 236 (1978)).

Da jedoch Imidazol und 1-niedrig Alkylimidazol nur eine sehr schwache TXA_2 Inhibierungswirkung aufweisen, kommen diese Verbindungen für eine praktische Verwendung als Medizin nicht in Frage. Deshalb ist es sehr wichtig, Verbindungen mit einer stärkeren und spezifischeren Inhibierungswirkung bei der TXA_2 Synthetase zu finden.

Kürzlich wurden andere Imidazolylderivate synthetisiert und zwar N-Imidazolylderivate von 1-Chroman (US-PS 4 342 775) und N-Imidazolylderivate von 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin, Indan und 2-substituiertem 1-Chroman (veröffentlichte GB-Patentanmeldung 2 106 509 A), die eine starke Blutplättchen-Antiaggregationsaktivität aufweisen, die jedoch keinerlei Aktivität als Inhibitoren der TXA_2 -Synthetase aufweisen. Überraschenderweise wurde nun gefun-

den, dass gewisse Imidazolylderivate, obwohl sie strukturell mit den in US-PS 4 342 775 und in der veröffentlichten GB-Patentanmeldung 2 106 509 A verwandt sind, stark selektive Inhibitoren der TXA₂-Synthese sind und dass sie darüber hinaus die PGI₂-Synthese stimulieren. Diese Verbindungen werden in der vorliegenden Erfindung beschrieben, wobei einige der Imidazolylderivate eine starke hypolipäemische Aktivität, jedoch keine Aktivität gegenüber dem TXA₂ (PGI₂)-System aufweisen.

Die Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



(I)

worin bedeuten:

das Symbol --- eine einfache oder Doppelbindung;
Z vervollständigt eine Einfachbindung ist oder ein Sauerstoffatom oder eine $\text{---CH}_2\text{---}$ -Gruppe;

R₁, R₂, R₃ und R₄, die jeweils gleich oder verschieden sein können,

(a) Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, eine C₂-C₄-Acyl- oder C₂-C₄-Acylaminogruppe,

---SR' , $\text{---N} \begin{smallmatrix} \text{R'} \\ \text{R''} \end{smallmatrix}$, $\text{---CH}_2\text{OR'}$, ---COR oder $\text{---CH}_2\text{COR}$,

worin R-OR' oder $\text{---N} \begin{smallmatrix} \text{R'} \\ \text{R''} \end{smallmatrix}$ bedeutet und wobei

R' und R'' die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl bedeuten oder

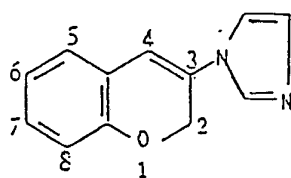
(b) einer der Reste R₁, R₂, R₃ und R₄ 5-Tetrazolyl oder eine Gruppe, ausgewählt aus $\text{---COCH}_2\text{OR'}$,

$\text{---CH}=\text{C} \begin{smallmatrix} \text{R'} \\ \text{R''} \end{smallmatrix} \text{---COR}$ und $\text{---X}-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{R'} \\ \text{R''} \end{smallmatrix} \text{---COR}$, worin R, R' und R''

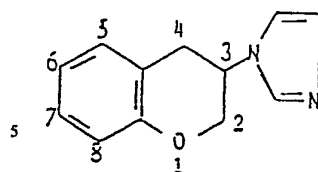
die vorher angegebene Bedeutung haben, X ---O--- , ---S--- oder ---NH--- bedeuten und die anderen Reste die unter (a) angegebene Bedeutung haben, einer der Reste R₅ und R₆ Wasserstoff und der andere Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder einen Phenyl- oder Pyridylring, wobei der Phenyl- oder Pyridylring unsubstituiert oder substituiert ist durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus Hydroxy und C₁-C₄-Alkoxy sowie pharmazeutische annehmbare Salze davon.

Eingeschlossen in die Erfindung sind alle möglichen Isomeren (d.h. cis- und trans-Isomere und optische Isomere) der Verbindungen der Formel (I) und deren Mischungen.

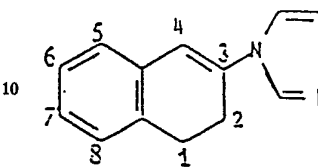
Die Bezifferung, die für die Positionen bei den Verbindungen der Formel (I) verwendet wird, ist die übliche, wie aus den folgenden Beispielen hervorgeht:



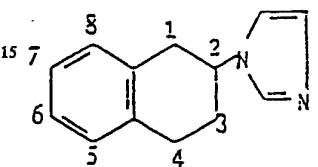
1)



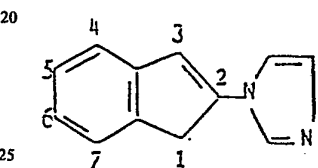
2)



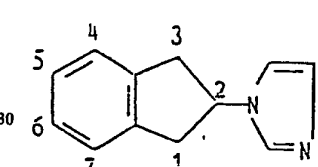
3)



4)



5)



6)

Pharmazeutisch annehmbare Salze der Verbindungen der Formel (I) schliessen Säureadditionssalze mit anorganischen Säuren, z.B. mit Salpetersäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Perchlorsäure und Phosphorsäure ein, sowie Salze von organischen Säuren, z.B. von Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Apfelsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Zinnsäure, Mandelsäure und Salicylsäure. Salze schliessen weiterhin solche mit anorganischen Basen, z.B. Alkalibasen, insbesondere mit Natrium oder Kalium, Basen von Erdalkalimetallen, insbesondere von Calcium oder Magnesium, oder mit organischen Basen, z.B. Alkylaminen, vorzugsweise Triethylamin, ein. Die Alkyl-, Alkoxy- und Alkylthiogruppen können verzweigt-kettige oder geradkettige Gruppen sein.

Halogen ist beispielsweise Fluor, Chlor oder Brom, wobei Chlor und Brom bevorzugt sind.

Eine C₁-C₆-Alkylgruppe ist vorzugsweise eine C₁-C₄-Alkylgruppe. Eine C₁-C₆-Alkoxygruppe ist vorzugsweise eine C₁-C₄-Alkoxygruppe und insbesondere Methoxy, Ethoxy oder Isopropoxy.

Der Begriff Acyl in C₂-C₄-Acyl und C₂-C₄-Acylaminogruppe bezieht sich auf Acylgruppen, die sich sowohl von gesättigten als auch von ungesättigten Carboxylsäuren, vorzugsweise von Alkansäuren ableiten, z.B. Acetyl, Propionyl und Butyryl.

Ein C₃-C₆-Cycloalkylring ist vorzugsweise Cyclopropyl oder Cyclohexyl, insbesondere aber Cyclopropyl.

Wenn ein oder mehrere der Reste R₁, R₂, R₃ und R₄ Halogen bedeuten, dann bedeutet dies vorzugsweise Chlor oder Brom.

Wenn einer oder mehrere der Reste R₁, R₂, R₃ und R₄ C₁-C₆-Alkyl bedeuten, dann bedeutet dies vorzugsweise Methyl, Ethyl, Isopropyl oder tert.-Butyl.

Wenn einer oder mehrere der Reste R_1, R_2, R_3 und R_4 C_2 - C_4 -Acyl bedeuten, dann bedeutet dies vorzugsweise Acetyl oder Propionyl.

Wenn einer oder mehrere der Reste R_1, R_2, R_3 und R_4 C_2 - C_4 -Acylamino bedeuten, dann bedeutet dies vorzugsweise Acetylamino oder Propionylamino.

Wenn R' und/oder R'' C_1 - C_6 -Alkyl bedeutet, dann bedeutet dies vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkyl, insbesondere Methyl oder Ethyl.

Wenn einer oder mehrere der Reste R_1, R_2, R_3 und R_4 $-COCH_2OR'$ bedeutet, dann bedeutet dies vorzugsweise $-COCH_2OH$ oder $-COCH_2O(C_1-C_4)$ -Alkyl, insbesondere $-COCH_2OCH_3$ oder $-COCH_2OC_2H_5$.

Wenn einer oder mehrere der Reste R_1, R_2, R_3 und R_4 $-SR'$ bedeuten, dann bedeutet dies beispielsweise $-SH$ oder $-S(C_1-C_4)$ -Alkyl und insbesondere Methylthio, Ethylthio oder Isopropylthio.

Wenn einer oder mehrere der Reste R_1, R_2, R_3 und R_4

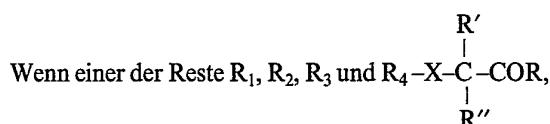
$-N \begin{matrix} R' \\ | \\ R'' \end{matrix}$ bedeuten, dann bedeutet dies vorzugsweise

$-NH_2, -NHCH_3, -NHC_2H_5, -N(CH_3)_2$ oder $-N(C_2H_5)_2$.

Wenn einer oder mehrere der Reste R_1, R_2, R_3 und R_4 $-CH_2OR'$ bedeuten, dann bedeutet dies vorzugsweise $-CH_2OH, -CH_2OCH_3$ oder $-CH_2OC_2H_5$.

Wenn einer oder mehrere der Reste R_1, R_2, R_3 und R_4 $-COR$ bedeutet, dann bedeutet dies vorzugsweise Carboxy oder C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, und insbesondere Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl oder es ist ein Aminocarbonyl- oder Di(C_1 - C_4 -Alkyl) aminocarbonyl und insbesondere Dimethylaminocarbonyl oder Diethylaminocarbonyl.

Wenn einer oder mehrere der Reste R_1, R_2, R_3 und R_4 $-CH_2COR$ bedeuten, dann bedeutet dies vorzugsweise Carboxymethyl oder C_1 - C_4 -Alkoxycarbonylmethyl und insbesondere Methoxycarbonylmethyl oder Ethoxycarbonylmethyl oder es ist ein Aminocarbonylmethyl oder Di(C_1 - C_4 -Alkyl) aminocarbonylmethyl und insbesondere Dimethylaminocarbonylmethyl oder Diethylaminocarbonylmethyl.



bedeutet, dann ist dies vorzugsweise $-O-\overset{\overset{R'}{|}}{\underset{\underset{R''{|}}{C}}{}}-\text{COR},$

worin R' und R'' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten und R ist Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, oder R ist Amino oder C_1 - C_4 -Alkylamino, insbesondere Methylamino oder Ethylamino oder R Di(C_1 - C_4)alkylamino, insbesondere Dimethylamino oder Diethylamino bedeutet.

Wenn einer der Reste R_1, R_2, R_3 und R_4 $-\overset{\overset{R'}{|}}{CH=C}-\text{COR}$ bedeutet, dann ist R' vorzugsweise Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und R ist vorzugsweise Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino oder Diethylamino.

Wenn R_5 oder R_6 C_1 - C_6 -Alkyl bedeutet, dann ist dies vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkyl und insbesondere Methyl oder Ethyl.

Wenn R_5 oder R_6 C_3 - C_6 -Cycloalkyl bedeutet, dann ist dies vorzugsweise Cyclopropyl.

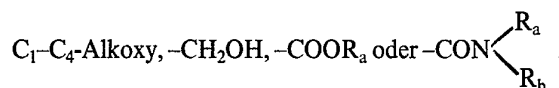
Wenn R_5 oder R_6 einen Phenyl- oder Pyridylring bedeutet, dann ist der Ring vorzugsweise unsubstituiert. Falls der

Ring substituiert ist, dann ist er vorzugsweise durch eins bis drei Substituenten ausgewählt aus Hydroxy und C_1 - C_3 -Alkoxy, insbesondere Methoxy, substituiert.

Bevorzugte erfindungsgemässe Verbindungen sind solche Verbindungen der Formel (I), worin das Symbol $-----$ eine Doppelbindung bedeutet, Z die vorher angegebene Bedeutung hat und

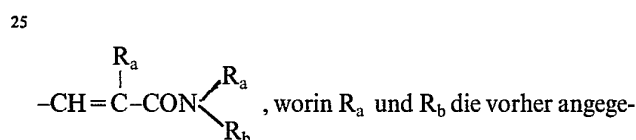
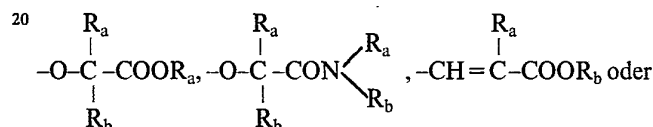
R_1, R_2, R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils

(a') Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl,



15 worin R_a und R_b unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten, oder

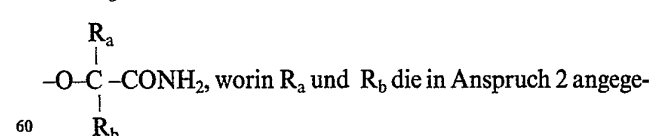
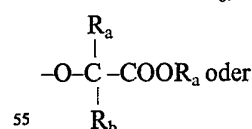
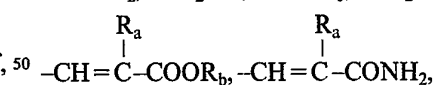
(b') einer der Reste R_1, R_2, R_3 und R_4 C_2 - C_4 -Acyl, CH_2COOR_a ,



30 bene Bedeutung haben, und die anderen Reste die unter (a') angegebene Bedeutung haben, bedeuten einer der Reste R_5 und R_6 Wasserstoff und der andere Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl, Cyclopropyl oder einen Phenyl- oder Pyridylring, der unsubstituiert ist oder durch eins bis drei Substituenten, ausgewählt aus Hydroxy und C_1 - C_2 -Alkoxy substituiert ist, bedeuten, sowie pharmazeutische annehmbare Salze davon.

Noch bevorzugtere Verbindungen der Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), worin das Symbol $-----$ eine Doppelbindung bedeutet,

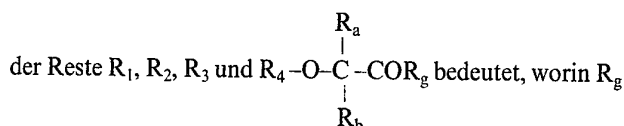
Z ein Sauerstoffatom oder eine $-CH_2$ -Gruppe bedeutet, einer der Reste R_1, R_2, R_3 und R_4 $-COOR_a$ bedeutet, worin R_a die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung hat und die anderen Reste unabhängig voneinander Wasserstoff oder Hydroxy bedeuten, oder einer der Reste R_1, R_2, R_3 und R_4 $-CONH_2, -CH_2OH, -COCH_3, -CH_2COOR_a$,



bene Bedeutung haben und die anderen Reste unabhängig voneinander Wasserstoff oder Hydroxy sind, bedeuten, und R_5 und R_6 beide Wasserstoff bedeuten, sowie pharmazeutische annehmbare Salze davon.

Bevorzugte Verbindungen sind auch solche Verbindungen der Formel (I), worin das Symbol $-----$ eine Doppelbindung bedeutet,

Z Sauerstoff oder eine $-\text{CH}_2$ -Gruppe bedeutet, und einer



gleich $-\text{NH}_2$ oder $-\text{OR}_a$ ist und R_a und R_b die vorher angegebene Bedeutung haben, und die anderen Reste Wasserstoff bedeuten,

R_5 und R_6 Wasserstoff bedeuten sowie pharmazeutische annehmbare Salze davon.

Weitere besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I), worin das Symbol $==$ eine Doppelbindung bedeutet,

Z eine $-\text{CH}_2$ -Gruppe bedeutet und einer der Reste R_1 , R_2 , R_3 und R_4 $-\text{COR}_g$, $-\text{CH}_2-\text{COOR}_a$ oder

$$\begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ -\text{CH}=\text{C}-\text{COR}_g \end{array}$$

bedeutet, worin R_a und R_g die vorher angegebene Bedeutung haben und die anderen unabhängig voneinander Wasserstoff oder Hydroxy bedeuten und R_5 und R_6 Wasserstoff bedeuten, sowie pharmazeutische annehmbare Salze davon.

Unter den besonders bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen werden ganz besonders Verbindungen der Formel (I) bevorzugt, bei denen das Symbol $==$ eine Doppelbindung, Z eine $-\text{CH}_2$ -Gruppe, einer der Reste R_1 , R_2 , R_3 und R_4 $-\text{COR}_g$, wobei R_g die vorher angegebene Bedeutung hat, und die anderen Wasserstoff und R_5 und R_6 Wasserstoff bedeuten, sowie deren pharmazeutisch annehmbaren Salze.

Beispiele für bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind:

- 1) 3-(1-Imidazolyl)-2H-1-benzopyran;
- 2) 3-(1-Imidazolyl)-6-chloro-2H-1-benzopyran;
- 3) 3-(1-Imidazolyl)-6-methoxy-2H-1-benzopyran;
- 4) 3-(1-Imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyran;
- 5) 3-(1-Imidazolyl)-6-(2-carboxyisopropoxy)-2H-1-benzopyran;
- 6) 3-(1-Imidazolyl)-6-(2-carboxyvinyl)-2H-1-benzopyran;
- 7) 2-Methyl-3-(1-imidazolyl)-6-methoxy-2H-1-benzopyran;
- 8) 2-Methyl-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyran;
- 9) 2-Methyl-3-(1-imidazolyl)-7-carboxy-2H-1-benzopyran;
- 10) 2-Methyl-3-(1-imidazolyl)-6-carbamoyl-2H-1-benzopyran;
- 11) 2-Methyl-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyvinyl)-2H-1-benzopyran;
- 12) 2-Methyl-3-(1-Imidazolyl)-6-(2-carboxyisopropoxy)-2H-1-benzopyran;
- 13) 2-Isopropyl-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyran;
- 14) 2-Methyl-3-(1-imidazolyl)-6-ethoxycarbonyl-2H-1-benzopyran;
- 15) 2-Cyclopropyl-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyran;
- 16) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-(1-imidazolyl)-6-methoxy-2H-1-benzopyran;

- 17) 2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-3-(1-imidazolyl)-6-hydroxy-2H-1-benzopyran;
- 18) 2-(3-Pyridyl)-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyran;
- 19) 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(1-imidazolyl)-5,7-dihydroxy-2H-1-benzopyran;
- 20) 3,4-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-1-benzopyran;
- 21) 3,4-Dihydro-2-methyl-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-1-benzopyran;
- 22) 3,4-Dihydro-2-methyl-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyvinyl)-1-benzopyran;
- 23) 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-naphthalin;
- 24) 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-methoxynaphthalin;
- 25) 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-7-methoxynaphthalin;
- 26) 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-methoxy-7-bromonaphthalin;
- 27) 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-8-methoxynaphthalin;
- 28) 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxynaphthalin;
- 29) 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carbamoylnaphthalin;
- 30) 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-ethoxycarbonylnaphthalin;
- 31) 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-hydroxymethylnaphthalin;
- 32) 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-7-carboxynaphthalin;
- 33) 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-5-carboxynaphthalin;
- 34) 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-5-carbamoylnaphthalin;
- 35) 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-ethoxycarbonylmethoxynaphthalin;
- 36) 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-(2-ethoxycarbonylisopropoxy)-naphthalin;
- 37) 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxymethyloxynaphthalin;
- 38) 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyisopropoxy)naphthalin;
- 39) 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyvinyl)-naphthalin;
- 40) 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-(2-ethoxycarbonylvinyl)-naphthalin;
- 41) 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-hydroxy-7-acetylnaphthalin;
- 42) 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-hydroxy-7-carboxynaphthalin;
- 43) 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-tert.-butyl-7-hydroxynaphthalin;
- 44) 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxymethylnaphthalin;
- 45) 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-8-carboxynaphthalin;
- 46) 1,2,3,4-Tetrahydro-2-(1-imidazolyl)-7-carboxynaphthalin;
- 47) 1,2,3,4-Tetrahydro-2-(1-imidazolyl)-6-carboxynaphthalin;
- 48) 1,2,3,4-Tetrahydro-2-(1-imidazolyl)-7-(2-carboxyvinyl)-naphthalin;
- 49) 2-(1-Imidazolyl)-6-carboxyinden, und
- 50) 2-(1-Imidazolyl)-5-(2-carboxyvinyl)-inden, sowie deren pharmazeutisch annehmbaren Salze und ggf. deren C_1 - C_4 -Alkylester.

Die Strukturformeln der aufgezählten Verbindungen werden entsprechend der fortlaufenden Numerierung in der nachfolgenden Tabelle angegeben:

Verbin- dung	Z	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	=====
1	-O-	H	H	H	H	H	H	Doppelbindung
2	-O-	H	Cl	H	H	H	H	Doppelbindung
3	-O-	H	OCH ₃	H	H	H	H	Doppelbindung
4	-O-	H	COOH	H	H	H	H	Doppelbindung
5	-O-	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{O}-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	H	H	H	Doppelbindung
6	-O-	H	CH=CH-COOH	H	H	H	H	Doppelbindung
7	-O-	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	Doppelbindung
8	-O-	H	COOH	H	H	H	CH ₃	Doppelbindung
9	-O-	H	H	COOH	H	H	CH ₃	Doppelbindung
10	-O-	H	CONH ₂	H	H	H	CH ₃	Doppelbindung
11	-O-	H	CH=CH-COOH	H	H	H	CH ₃	Doppelbindung
12	-O-	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{O}-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	H	H	CH ₃	Doppelbindung
13	-O-	H	COOH	H	H	H	i-Pr	Doppelbindung
14	-O-	H	COOEt	H	H	H	CH ₃	Doppelbindung
15	-O-	H	COOH	H	H	H	cy-Pr	Doppelbindung
16	-O-	H	OCH ₃	H	H	H	Ph(3,4-OCH ₃)	Doppelbindung
17	-O-	H	OH	H	H	H	Ph(3,4-OH)	Doppelbindung
18	-O-	H	COOH	H	H	H	3-Py	Doppelbindung
19	-O-	OH	H	OH	H	H	Ph(4-OH)	Doppelbindung
20	-O-	H	COOH	H	H	H	H	Einfachbindung
21	-O-	H	COOH	H	H	H	CH ₃	Einfachbindung
22	-O-	H	CH=CH-COOH	H	H	H	CH ₃	Einfachbindung
23	-CH ₂ -	H	H	H	H	H	H	Doppelbindung
24	-CH ₂ -	H	OCH ₃	H	H	H	H	Doppelbindung
25	-CH ₂ -	H	H	OCH ₃	H	H	H	Doppelbindung
26	-CH ₂ -	H	OCH ₃	Br	H	H	H	Doppelbindung
27	-CH ₂ -	H	H	H	OCH ₃	H	H	Doppelbindung
28	-CH ₂ -	H	COOH	H	H	H	H	Doppelbindung
29	-CH ₂ -	H	CONH ₂	H	H	H	H	Doppelbindung

Verbindung	Z	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	=====
30	-CH ₂ -	H	COOEt	H	H	H	H	Doppelbindung
31	-CH ₂ -	H	CH ₂ OH	H	H	H	H	Doppelbindung
32	-CH ₂ -	H	H	COOH	H	H	H	Doppelbindung
33	-CH ₂ -	COOH	H	H	H	H	H	Doppelbindung
34	-CH ₂ -	CONH ₂	H	H	H	H	H	Doppelbindung
35	-CH ₂ -	H	OCH ₂ COOEt	H	H	H	H	Doppelbindung
36	-CH ₂ -	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{O}-\text{C}-\text{COOEt} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	H	H	H	Doppelbindung
37	-CH ₂ -	H	OCH ₂ COOH	H	H	H	H	Doppelbindung
38	-CH ₂ -	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{O}-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	H	H	H	Doppelbindung
39	-CH ₂ -	H	CH=CH-COOH	H	H	H	H	Doppelbindung
40	-CH ₂ -	H	CH=CH-COOEt	H	H	H	H	Doppelbindung
41	-CH ₂ -	H	OH	CH ₃ CO	H	H	H	Doppelbindung
42	-CH ₂ -	H	On	COOH	H	H	H	Doppelbindung
43	-CH ₂ -	H	t-Bu	OH	H	H	H	Doppelbindung
44	-CH ₂ -	H	CH ₂ COOH	H	H	H	H	Doppelbindung
45	-CH ₂ -	H	H	H	COOH	H	H	Doppelbindung
46	-CH ₂ -	H	COOH	H	H	H	H	Einfachbindung
47	-CH ₂ -	H	H	COOH	H	H	H	Einfachbindung
48	-CH ₂ -	H	CH=CH-COOH	H	H	H	H	Einfachbindung
49	Direktbindung	H	COOH	H	H	H	H	Doppelbindung
50	Direktbindung	H	CH=CH-COOH	H	H	H	H	Doppelbindung

Die Abkürzungen i-Pr, Cy-Pr, T-Bu, Ph, Py und Et bedeuten jeweils Isopropyl, Cyclopropyl, tert.-Butyl, Phenyl, Pyridyl bzw. Ethyl.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen sind die folgenden:

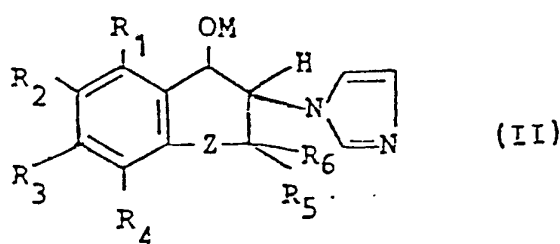
1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxynaphthalin, deren C₁-C₄-Alkylester und pharmazeutisch annehmbare Salze davon,

1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyisopropoxy)-naphthalin, deren C₁-C₄-Alkylester und pharmazeutisch annehmbare Salze davon, und

1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carbamoylnaphthalin und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

Die erfindungsgemässen Verbindungen kann man herstellen, indem man

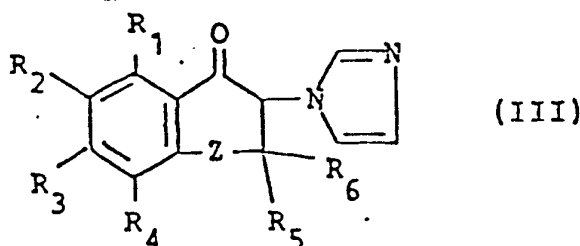
(a) eine Verbindung der Formel (II)



worin $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ und Z die vorher angegebene Bedeutung haben und M Wasserstoff oder den Rest eines aktiven Derivates einer Säure bedeutet, in eine Verbindung der Formel (I), worin $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und das Symbol $\equiv$ eine Doppelbindung bedeutet, umwandelt, oder

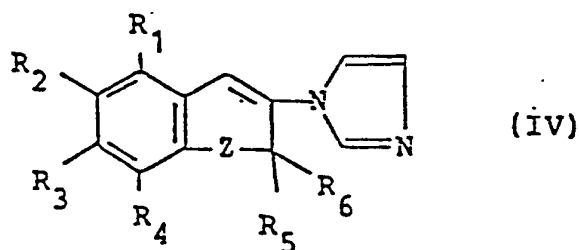
(b) dass man eine Verbindung der Formel (II) unter Erhalt einer Verbindung der Formel (I), worin $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und das Symbol $\equiv$ eine Einfachbindung bedeutet, reduziert, oder

(c) dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (III)



worin $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, unter Erhalt einer Verbindung der Formel (I), worin $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und das Symbol $\equiv$ eine Einfachbindung bedeutet, reduziert, oder

(d) dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



worin $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, unter Erhalt einer Verbindung der Formel (I), worin $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und das Symbol $\equiv$ eine Einfachbindung bedeuten, reduziert, und gewünschtenfalls eine Verbindung der Formel (I) in eine andere Verbindung der Formel (I) umwandelt, wie weiter unten angegeben wird, oder gewünschtenfalls eine Verbindung der Formel (I) in ein pharmazeutisch annehmbares Salz überführt und/oder gewünschtenfalls ein Salz in die freie Verbindung überführt und/oder gewünschtenfalls eine Isomerenmischung von (I) in die Einzelsomeren auftrennt.

Bedeutet M in einer Verbindung der Formel (II) den Rest eines aktiven Säurederivates, d.h. einer Acylgruppe, dann ist diese Acylgruppe beispielsweise eine C_2 - C_4 -Acylgruppe, insbesondere Acetyl oder sie kann auch Mesyl oder Tosyl bedeuten.

Die Umwandlung einer Verbindung der Formel (II) in eine Verbindung der Formel (I) nach dem vorher erwähnten Verfahren (a) kann in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels, wie Eisessig, Mischungen aus Essigsäureanhydrid-Pyridin, Dimethylformamid (DMF) oder Dimethylsulfoxid (DMSO) oder von Benzol in Gegenwart einer geeigneten Menge und auch schon von katalytischen Mengen einer starken Säure, z.B. von konzentrierter H_2SO_4 , HCl oder p -Toluolsulfonsäure, bei Temperaturen im Bereich von etwa $50^\circ C$ bis zur Rückflusstemperatur durchgeführt werden. Die gleiche Umwandlung kann auch durchgeführt werden, indem man eine Verbindung der Formel (II) in konzentrierten Säuren, z.B. Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure unter Rückfluss behandelt. Ist in einer Verbindung der Formel (II) M eine Acylgruppe und insbesondere Acetyl, so kann man die Umsetzung auch durch Pyrolyse in einem Temperaturbereich von vorzugsweise etwa $200^\circ C$ bis etwa $300^\circ C$ durchführen. Die Reaktion von Verbindungen der Formel (II), (III) und (IV) unter Erhalt von Verbindung der Formel (I) gemäss den Verfahren (b), (c) und (d) kann beispielsweise durch katalytische Hydrierung in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, z.B. Palladium, Platin, PtO_2 , Ruthenium oder Raney-Nickel in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Methylalkohol, Ethylalkohol, Essigsäure, Cyclohexan, n -Hexan, Ethylacetat, Benzol oder Toluol durchgeführt werden, wobei man in einem Druckbereich zwischen Atmosphärendruck bis etwa 30 bar und in einem Temperaturbereich zwischen Raumtemperatur bis etwa $100^\circ C$ arbeitet. Beispielsweise kann man eine Verbindung der Formel (II), worin M Tosyl oder Mesyl bedeutet, mit $Li(C_2H_5)_3BH$ in einem wasserfreien aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise Diethylether und Tetrahydrofuran (THF) reduzieren. Eine Verbindung der Formel (III) kann auch nach dem Clemmensen-Verfahren, d.h. mit Zinkamalgam in Salzsäure reduziert werden.

Eine Verbindung der Formel (I) kann gewünschtenfalls in eine andere Verbindung der Formel (I) überführt werden.

Diese Umwandlung kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Beispielsweise kann man eine Verbindung der Formel (I), in welcher einer oder mehrere der Reste R_1, R_2, R_3 und R_4 Wasserstoff bedeuten, in eine Verbindung der Formel (I), in welcher einer oder mehrere der Reste R_1, R_2, R_3 und R_4 ein Halogenatom bedeuten, z.B. Chlor oder Brom, durch Umsetzen mit Chlor oder Brom in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators, vorzugsweise von $AlCl_3$ in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. CH_2Cl_2 , umwandeln.

Eine Verbindung der Formel (I), in welcher einer oder mehrere der Reste R_1, R_2, R_3 und R_4 Wasserstoff bedeuten, kann man in eine Verbindung der Formel (I) umwandeln, in welcher einer oder mehrere der Reste R_1, R_2, R_3 und R_4 C_1 - C_6 -Alkyl bedeuten, in dem man mittels einer Friedel-Crafts-Reaktion eine Alkylierung durchführt, z.B. durch Umsetzen mit

(a) einem C_1 - C_6 -Alkylhalogenid, vorzugsweise Chlorid, Bromid oder Jodid oder mit

(b) einem C_1 - C_6 -Alkohol in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Nitrobenzol oder CH_2Cl_2 oder CS_2 .

In den beiden Fällen (a) und (b) wird die Umsetzung in Gegenwart einer geeigneten Menge eines Friedel-Crafts-Katalysators wie $AlCl_3$, $ZnCl_2$ oder BF_3 durchgeführt und wenn man einen C_1 - C_6 -aliphatischen Alkohol verwendet, auch in Gegenwart einer starken Mineralsäure, wie HF , $HClO_4$ oder gewünschtenfalls in konzentrierter H_2SO_4 oder konzentrierter H_3PO_4 ohne zusätzliches Lösungsmittel, wobei die Temperaturen im Bereich von Raumtemperatur bis $100^\circ C$ liegen.

Eine Verbindung der Formel (I), in welcher einer oder mehrere der Reste R_1, R_2, R_3 und R_4 eine C_1 - C_6 -Alkoxygruppe bedeuten, kann man in eine Verbindung der Formel (I), in

welcher einer oder mehrere der Reste R_1 , R_2 , R_3 und R_4 eine Hydroxygruppe bedeuten, gemäss den nachfolgenden üblichen Verfahren, wie sie in der organischen Chemie bekannt sind, umwandeln. Dies kann z.B. durch Behandeln mit einer starken Mineralsäure, z.B. HCl, HBr, HI, vorzugsweise HBr, in einem Temperaturbereich zwischen 30 °C bis zur Rückflusstemperatur und vorzugsweise bei der Rückflusstemperatur erfolgen, oder durch Behandeln mit einer Lewis-Säure, z.B. $AlCl_3$ oder BF_3 in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. CH_2Cl_2 oder Nitrobenzol, in einem Temperaturbereich zwischen Raumtemperatur bis 80 °C. Eine Verbindung der Formel (I) die eine veresterte Carboxylgruppe enthält, kann in eine Verbindung der Formel (I), die eine freie Carboxylgruppe enthält, durch saure oder alkalische Hydrolyse umgewandelt werden, wobei man im Temperaturbereich zwischen Raumtemperatur bis etwa 100 °C arbeitet.

Eine Verbindung der Formel (I), die eine freie Carboxylgruppe enthält, kann in eine Verbindung der Formel (I), die eine veresterte Carboxylgruppe enthält, durch Verestern umgewandelt werden, z.B. mittels des entsprechenden Säurehalogenids, z.B. des Chlorids, durch Umsetzung mit einem Überschuss mit einem geeigneten C_1 - C_6 -Alkylalkohol oder durch Direktveresterung mittels einer Säurekatalyse, z.B. in Gegenwart von trockenem HCl oder $SOCl_2$ oder BF_3 -Etherat überführt werden.

Eine Verbindung der Formel (I), die eine Carbamoylgruppe enthält, kann in eine Verbindung der Formel (I), die eine freie Carboxylgruppe enthält, durch Hydrolyse überführt werden und zwar vorzugsweise durch saure Hydrolyse in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser oder mittels des Bouveault-Verfahrens, d.h. durch Behandeln mit $NaNO_2$ in einer wässrigen starken anorganischen Säure, z.B. H_2SO_4 , wobei man im Temperaturbereich zwischen Raumtemperatur und 100 °C arbeitet.

Eine Verbindung der Formel (I), die eine freie oder veresterte Carboxylgruppe enthält, kann in eine Verbindung der

Formel (I), enthaltend eine $-CON \begin{matrix} R' \\ \diagup \\ R'' \end{matrix}$ -Gruppe überführt

werden, worin R' und R'' die vorgenannte Bedeutung haben.

Die Umwandlung einer veresterten Carboxylgruppe in das entsprechende Amid kann durch Direktreaktion mit Ammoniak oder einem geeigneten Amin in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Ether oder Benzol oder unter Verwendung eines Überschusses desamins als Lösungsmittel bei Temperaturen im Bereich von Raumtemperatur bis Rückflusstemperatur erfolgen. Die Umwandlung einer freien Carboxylgruppe in das entsprechende Amid kann mittels eines reaktiven Zwischenderivates, das isoliert wird oder nicht, durchgeführt werden.

Reaktive Zwischenderivate sind beispielsweise Aktivester, z.B. NO_2 -Phenylester oder N-Hydroxysuccinimidester, Säurehalogenide, vorzugsweise Chloride, Mischanhydride, z.B. Ethoxycarbonyl oder tert.-Butylcarbonylanhydride oder durch die reaktiven Zwischenprodukte, die in situ durch Umsetzung der Säure mit Dicyclohexylcarbodiimid oder Carbonyldiimidazol erhalten wurden.

Die reaktiven Zwischenprodukte, die auf übliche Weise erhalten werden, wie man sie beispielsweise bei der Peptidsynthese anwendet, werden mit Ammoniak oder einem geeigneten Amin in einem geeigneten Lösungsmittel oder mit einem Überschuss desamins selbst bei Raumtemperatur im Bereich von etwa -10 bis etwa 50 °C umgesetzt.

Eine Verbindung der Formel (I), in welcher eine der Reste R_1 , R_2 , R_3 und R_4 eine freie oder eine veresterte Carboxylgruppe, insbesondere eine niedrig-Alkoxycarboxylgruppe ist,

kann in eine Verbindung der Formel (I), worin einer der Reste R_1 , R_2 , R_3 und R_4 eine CH_2OH -Gruppe ist, umgewandelt werden, indem man in üblicher Weise, vorzugsweise mit $LiAlH_4$ in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Ethylether oder THF reduziert.

Eine Verbindung der Formel (I), worin eine der Reste R_1 , R_2 , R_3 und R_4 eine freie oder veresterte Carboxylgruppe ist, insbesondere eine niedrig-Alkoxycarbonylgruppe, kann in eine Verbindung der Formel (I), in welcher einer der Reste R_1 , R_2 , R_3 und R_4 beispielsweise eine $-CH=C(COOR')-$ Gruppe, in



welcher R_a und R' die vorher angegebene Bedeutung haben, überführt werden, indem man zunächst die freie oder die veresterte Carboxylgruppe unter Ausbildung einer Formylgruppe reduziert, dann den erhaltenen Aldehyd mit dem gewünschten Phosphoranacetat oder Phosphonacetat kondensiert und dann eine Wittig- oder Horner-Emmons-Reaktion durchführt oder zusätzlich, falls das gewünschte R_a Wasserstoff bedeutet, den obigen Aldehyd mit Diethylmalonat kondensiert und anschliessend eine Malonsynthese durchführt und das erhaltene Malonat mit starken Mineralsäuren hydrolysiert und dicarboxyliert.

Die vorerwähnte Reduktion zu dem Aldehyd kann durchgeführt werden, indem man

a) von einer veresterten Carboxylgruppe ausgeht, unter Verwendung von Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH), oder mit Diaminoaluminiumhydrid;

b) von einer freien Carboxylgruppe ausgeht unter Verwendung von bis-(4-Methylpiperazinyl) aluminiumhydrid in THF oder von Diisobutylaluminiumhydrid oder von Diaminoaluminiumhydriden;

c) von einer freien Carboxylgruppe, die zuvor in üblicher Weise, z.B. mittels $SOCl_2$ in das Säurechlorid überführt wurde, ausgeht, und dann das Chlorid mit Lithium-*tert*-butoxyaluminiumhydrid oder mittels einer üblichen Rosenmund-Hydrierung unter Verwendung eines vergifteten Platinkatalysators reduziert oder die Reduktion unter Verwendung von *tri*-Butylzinnhydrid vornimmt.

Die vorerwähnte Wittig-Kondensation kann z.B. mit $(Q)_2P=C-COOR'$ durchgeführt werden, worin Q Phenyl



oder niedrig-Alkyl bedeutet, R_a die vorher angegebene Bedeutung hat und R' die vorher angegebene Bedeutung hat und vorzugsweise Methyl oder Ethyl ist und wobei man die Umsetzung in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise in Dimethoxyethan oder THF oder DMSO bei Temperaturen im Bereich zwischen Raumtemperatur und etwa 60 °C durchführt. Die analoge Horner-Wittig-Reaktion kann durchgeführt werden, z.B. mit $(C_2H_5O)_2P-CH-COOR'$, worin R_a



die vorher angegebene Bedeutung hat und R' vorzugsweise Methyl oder Ethyl bedeutet, wobei man das gleiche Lösungsmittel verwendet wie bei der Wittig-Reaktion in Gegenwart einer starken Base wie Natriumhydroxyd, Butyl-, Lithium oder Natriumamid.

Die vorerwähnte Malonsynthese kann durchgeführt werden, indem man als Kondensationsmittel ein Alkalialkoxid, z.B. Kalium-*tert*-butoxid in *tert*.-Butanol durchführt, und die nachfolgende Hydrolyse und Decarboxylierung kann durchgeführt werden durch Sieden in einer geeigneten Säure, z.B. konzentrierter HCl.

Eine Verbindung der Formel (I), in welcher einer der Reste R_1 , R_2 , R_3 und R_4 eine freie oder veresterte Carboxylgruppe oder eine Carbamoylgruppe bedeutet, kann in eine Verbindung der Formel (I), in welcher einer der Reste R_1 , R_2 , R_3 und

R_4 eine 5-Tetrazolylgruppe bedeutet, umgewandelt werden, indem man zunächst die Carboxy- oder Carbamoylgruppe in eine CN-Gruppe überführt und dann das erhaltene Nitril mit NaN_3 in DMF oder in eine Mischung von $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{tert.-BuOH}$ umsetzt und auf diese Weise das 5-Tetrazolylderivat der Formel (I) erhält.

Das vorerwähnte Nitril kann man beispielsweise erhalten:

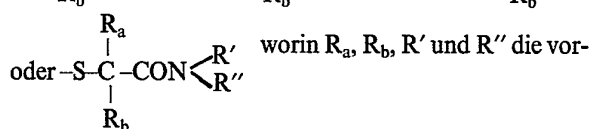
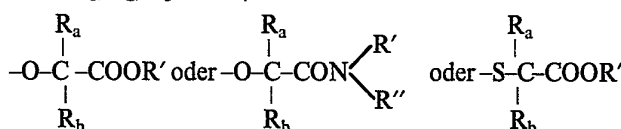
a') direkt aus der freien Carboxygruppe durch Umsetzen mit Chlorosulfonylisocyanat und nachfolgender Zersetzung durch Erhitzen in DMF zu dem entsprechenden Chlorosulfonylamid;

b') direkt aus der Carbamoylgruppe durch Dehydratisieren mit Chlorosulfonylisocyanat oder POCl_3 oder Dicyclohexylcarbodiimid (DCC); oder

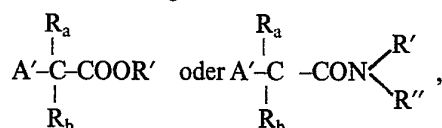
c') aus einer freien oder veresterten Carboxygruppe die zuvor in eine Formylgruppe überführt wurde, mittels einer der vorerwähnten Reduktionsmethoden.

Der erhaltene Aldehyd wird dann in das entsprechende Oxim überführt, welches dann in isolierter oder unisolierter Form in ein Nitril mittels eines Dehydratisierungsmittels, z.B. DCC, überführt wird.

Eine Verbindung der Formel (I), in welcher einer der Reste R_1 , R_2 , R_3 und R_4 eine $-\text{OH}$ oder $-\text{SH}$ -Gruppe bedeutet, kann in eine Verbindung der Formel (I), in welcher einer der Reste R_1 , R_2 , R_3 und R_4



her angegebene Bedeutung haben, überführt werden, indem man Verbindungen der Formel



worin A' ein Halogenatom und vorzugsweise Chlor oder Brom oder eine Aktivestergruppe bedeutet, vorzugsweise eine Tosylatgruppe, in Gegenwart einer geeigneten Base in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. tert.-BuOK in tert.-BuOH oder mit wasserfreiem K_2CO_3 in Aceton oder mit Natriumhydrid in DMF bei Temperaturen im Bereich zwischen Raumtemperatur bis zur Rückflusstemperatur umsetzt.

Die gewünschte Überführung einer Verbindung der Formel (I) und auch die Umwandlung des Salzes in die freie Verbindung und die Trennung von Isomerenmischungen in die Einzelisomere kann nach üblichen Methoden erfolgen.

Beispielsweise erfolgt die Trennung einer Mischung von geometrischen Isomeren, z.B. von cis- und trans-Isomeren durch fraktionierte Kristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel oder chromatographisch, und zwar entweder durch Säulenchromatographie oder durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie.

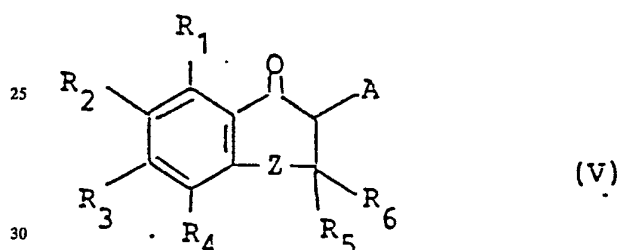
Eine Verbindung der Formel (II), worin M Wasserstoff bedeutet, kann man nach bekannten Verfahren erhalten, indem man eine Verbindung der Formel (III) reduziert, z.B. durch Behandeln mit einem Alkaliborhydrid, z.B. NaBH_4 , in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Methyl- oder Ethylalkohol oder in einer Mischung von Wasser und Ethylalkohol oder durch Behandeln mit LiAlH_4 in einem wasserfreien Lösungsmittel, z.B. Diethylether oder Tetrahydrofuran, wobei

der Temperaturbereich in beiden Fällen vorzugsweise zwischen 0°C und der Rückflusstemperatur liegt und die Reaktionszeiten zwischen annähernd 1 bis 6 Stunden variieren können.

- 5 Eine Verbindung der Formel (II), in welcher M den Rest eines aktiven Säurederivates, wie vorher angegeben, bedeutet, kann man in bekannter Weise erhalten, indem man beispielsweise eine Verbindung der Formel (II), worin M Wasserstoff bedeutet, mit einem geeigneten Acyl- oder Sulfonylhalogenid, vorzugsweise Chlorid, z.B. mit Acetylchlorid oder mit Tosyl- oder Mesylchlorid umsetzt, wobei man beispielsweise in wasserfreiem Pyridin oder einem inerten Lösungsmittel, z.B. wasserfreiem Benzol, arbeitet und gewünschtenfalls in Gegenwart einer äquimolaren Menge einer Base wie Triethylamin, und
15 wobei der Temperaturbereich zwischen Raumtemperatur und etwa 60°C liegt.

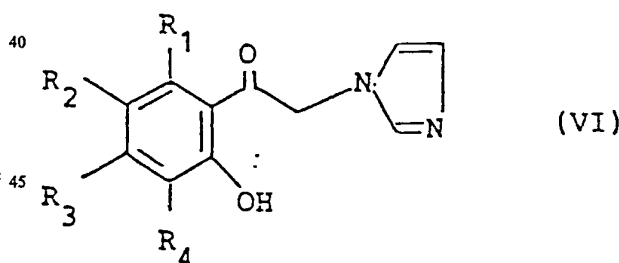
Die Verbindungen der Formel (III) können beispielsweise durch folgende Verfahren erhalten werden:

- 20 a) Umsetzen einer Verbindung der Formel (V) oder eines Derivates davon



worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und Z die vorher angegebene Bedeutung haben und A Halogen oder eine aktive Estergruppe bedeutet, mit Imidazol oder einem Salz davon; oder, wenn in einer Verbindung der Formel (II) Z Sauerstoff bedeutet, auch durch

- b) Umsetzen einer Verbindung der Formel (VI)



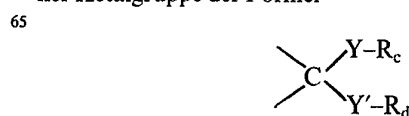
- 45 worin R_1 , R_2 , R_3 und R_4 die vorher angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel (VII)



- 55 worin R_5 und R_6 die vorher angegebene Bedeutung haben, oder mit einem reaktiven Derivat davon.

Ein Derivat einer Verbindung der Formel (V) kann eine Verbindung sein, in welcher die Carbonylgruppe vor der Umsetzung mit Imidazol oder einem Salz davon geschützt ist, und dann nach Beendigung der Umsetzung entfernt wird. Hierzu sind die folgenden Methoden geeignet:

Die Carbonylgruppe kann man schützen z.B. in Form einer Ketalgruppe der Formel



in welcher Y und Y' unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten und jeder der Reste R_c und R_d , die gleich oder verschieden sein können, C_1 - C_6 -Alkyl bedeuten oder R_c und R_d zusammen eine geradkettige oder verzweigte C_2 - C_6 -Alkylenkette bilden.

Die Carbonylgruppe wird vorzugsweise in Form einer 1,3-Dioxolangruppe geschützt.

Bedeutet in einer Verbindung der Formel (V) A ein Halogenatom, dann ist es vorzugsweise Chlor oder Brom und bedeutet A eine aktive Estergruppe, dann ist es vorzugsweise -O-Tosyl oder -O-Mesyl.

Ein Salz des Imidazols ist vorzugsweise ein Alkali- z.B. ein Natrium- oder Kaliumsalz oder ein Silbersalz. Die Umsetzung einer Verbindung der Formel (V) oder eines Derivats davon mit Imidazol oder einem Salz davon wird vorzugsweise durchgeführt, indem man entweder

a) in Abwesenheit eines Lösungsmittels arbeitet, bei einer Temperatur, die vorzugsweise im Bereich zwischen Raumtemperatur und etwa 180 °C liegt und wobei die Reaktionszeiten zwischen einigen Minuten bis etwa 20 Stunden variieren können und man erforderlichenfalls einen Überschuss des Imidazols oder eines Salzes davon verwendet, oder

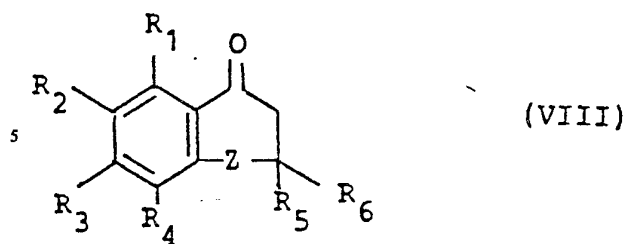
b) in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels arbeitet, vorzugsweise von Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Hexamethylphosphortriamid, Benzol, Toluol, Ethylacetat, Ethylalkohol, Dioxan oder Aceton, wobei die Temperatur vorzugsweise im Bereich zwischen 0 °C und der Rückflusstemperatur liegt und die Reaktionszeiten zwischen einigen Minuten bis etwa 12 Stunden variieren und wobei man erforderlichenfalls einen Überschuss des Imidazols oder eine stöchiometrische Menge einer tertiären Base, vorzugsweise Triethylamin, verwendet.

Der Schutz der Verbindung der Formel (V) in Form einer 1,2-Dioxolangruppe kann nach den folgenden bekannten Verfahren erfolgen, z.B. durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (V) mit Diethylenglycol in Gegenwart einer starken anorganischen oder organischen Säure, z.B. von -Toluolsulfonsäure, wobei man das entsprechende 1,3-Dioxolan, d.h. ein 1,2-Ethylendioxyderivat, erhält. Wie schon vorher erwähnt, wird die Schutzgruppe nach der Umsetzung mit dem Imidazol anschliessend in üblicher Weise entfernt, z.B. durch Behandeln mit verdünnten wässrigen anorganischen Säuren.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel (VI) mit einer Verbindung der Formel (VII) oder einem reaktiven Derivat davon, das beispielsweise eine Bisulfitadditionsverbindung sein kann, kann unter Verwendung eines geeigneten Lösungsmittels, z.B. von Wasser, Methyl- oder Ethylalkohol oder von Essigsäure oder von Mischungen dieser Lösungsmittel mit Wasser oder gewünschtenfalls unter Verwendung eines Überschusses der Verbindung (VII) als Lösungsmittel erfolgen, wobei die Temperatur vorzugsweise im Bereich zwischen Raumtemperatur und der Rückflusstemperatur liegt und die Reaktionszeiten zwischen einigen Minuten bis einigen Stunden variieren. Falls die Verbindung der Formel (VII) Formaldehyd und R_5 und R_6 Wasserstoff sind, kann ein reaktives Derivat davon p-Formaldehyd oder Trioxymethylen sein.

Die Verbindungen der Formel (IV) sind Verbindungen der Formel (I), worin das Symbol $\equiv$ eine Doppelbindung darstellt, und kann beispielsweise nach dem vorher beschriebenen Verfahren (a) erhalten werden.

Eine Verbindung der Formel (V), in welcher A ein Halogenatom bedeutet, kann man erhalten, indem man die entsprechende Verbindung der Formel (VIII)



worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und Z die vorher angegebene Bedeutung haben, halogeniert. Die Halogenierung einer Verbindung der Formel (VIII) unter Erhalt einer Verbindung der Formel (V) kann durchgeführt werden:

a) mit stöchiometrischen Mengen des Halogens, vorzugsweise von Brom oder Chlor in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Diethylether, Methylenchlorid, $CHCl_3$, CCl_4 , CS_2 oder Essigsäure, bei einer Temperatur im Bereich zwischen etwa 0 °C bis etwa 100 °C;

b) durch Umsetzen mit stöchiometrischen Mengen von $CuBr_2$ in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Ethylacetat bei Temperaturen im Bereich von 50 °C bis Rückflusstemperatur;

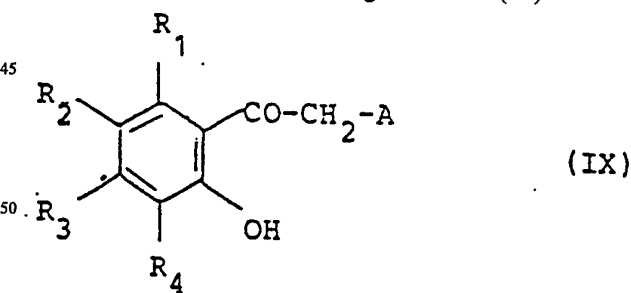
c) unter Verwendung einer stöchiometrischen Menge von Sulfurylchlorid in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Methylenchlorid, Chloroform oder Benzol bei Temperaturen im Bereich zwischen Raumtemperatur und Rückflusstemperatur.

In allen Fällen (a), (b) und (c) kann die Reaktionszeit im Bereich zwischen 3 und 12 Stunden liegen.

Eine Verbindung der Formel (V), in welcher A -O-Tosyl oder -O-Mesyl bedeutet, erhält man, indem man den entsprechenden Alkohol, d.h. eine Verbindung der Formel (V), worin A Hydroxy bedeutet (wobei diese Verbindung bekannt ist oder in bekannter Weise hergestellt wird), mit p-Toluolsulfonyl- oder Methansulfonylhalogenid, vorzugsweise dem entsprechenden Chlorid, umsetzt.

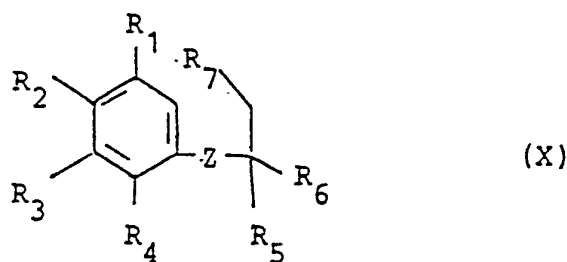
Die Reaktion wird vorzugsweise in einem wasserfreien inerten Lösungsmittel, z.B. Aceton, bei einer Temperatur im Bereich zwischen Raumtemperatur und Rückflusstemperatur durchgeführt.

Eine Verbindung der Formel (VI) kann man erhalten durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (IX)



in welcher R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und A die vorher angegebene Bedeutung haben, mit Imidazol oder einem Salz davon, vorzugsweise einem Alkalisalz, wie einem Natrium- oder Kaliumsalz, oder einem Silbersalz, umsetzt.

Die Umsetzung kann durchgeführt werden unter Anwendung der gleichen Reaktionsbedingungen wie sie für die Umsetzung einer Verbindung der Formel (V) mit einem Imidazol oder einem Salz davon beschrieben wurden. Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannte Verbindungen. Auch die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder sie können in bekannter Weise aus bekannten Verbindungen hergestellt werden. Beispielsweise kann man eine Verbindung der Formel (VIII), in welcher R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und Z die vorher angegebene Bedeutung haben, erhalten, indem man eine Verbindung der Formel (X)



in welcher $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ und Z die vorher angegebene Bedeutung haben und R_7 Cyano, Carboxy, (C_1-C_7) -Alkoxy) carbonyl oder die Gruppe $-COR_8$, worin R_8 ein Halogenatom bedeutet, cyclisiert.

Die Cyclisierung einer Verbindung der Formel (X), in welcher R_7 Cyano, Carboxy oder (C_1-C_7) -Alkoxy) carbonyl bedeutet, kann man durchführen, durch Behandeln mittels eines geeigneten Cyclisierungsmittels, z.B. Phosphoranhydrid, Polyphosphorsäure, Chlorsulfonsäure oder Schwefelsäure und gewünschtenfalls in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels, das man vorzugsweise aus Benzotoluol und Xylol auswählt, bei einer Temperatur im Bereich zwischen etwa 20°C bis etwa 130°C . Die Cyclisierung einer Verbindung der Formel (X), worin R_7 die Gruppe $-COR_8$ und R_8 die vorher angegebene Bedeutung hat, wird vorzugsweise unter Verwendung von AlCl_3 in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels, z.B. von Kohlendisulfid, bei Temperaturen im Bereich zwischen etwa 0°C bis etwa 50°C durchgeführt.

Die Verbindungen der Formeln (IX) und (X) sind bekannt oder können in bekannter Weise aus bekannten Ausgangsverbindungen hergestellt werden. Wenn in den Verbindungen der Formeln (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) und (X) Gruppen vorhanden sind, die während der vorher erwähnten Umsetzungen geschützt werden müssen, z.B. Amino-, Hydroxy-, weitere Carboxygruppen etc., so können diese Gruppen in üblicher Weise geschützt werden, bevor man die Umsetzung durchführt.

Beispiele für geeignete Schutzgruppen sind solche, wie sie üblicherweise bei der Peptidsynthese Anwendung finden. Beispielsweise kann man zum Schutz von Aminogruppen Acetyl-, Benzoyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, p-Methoxybenzyloxycarbonyl-, o-Nitrophenylsulfonyl-, Dichloroacetyl-Schutzgruppen verwenden.

Zum Schutz von Hydroxylgruppen kann man beispielsweise Acetyl-, Benzoyl-, Benzyloxy-, Tetrahydropyranyl-, β -Methoxyethoxymethyl- (MEM) oder eine Trialkylsilyl- wie eine tert.-Butyldimethylsilylgruppe verwenden. Zum Schutz der Carboxygruppen kann man tert.-Butyl-, Benzhydryl- und p-Methoxybenzylgruppen anwenden.

Die Schutzgruppen werden dann nach Beendigung der Umsetzung in bekannter Weise entfernt, z.B. durch schwache Säurehydrolyse oder durch schwache katalytische Reduktion, z.B. mit Pd/C als Katalysator bei Atmosphärendruck.

Die Amino-, Carboxy- und Hydroxyschutzgruppen werden dann nach Beendigung der Umsetzung in bekannter Weise entfernt. Beispielsweise kann man eine Aminoschutzgruppe wie die Monochloroacetylgruppe, entfernen, durch Behandeln mit Thioharnstoff. Die Formyl- und die Trifluoroacetylgruppen kann man entfernen durch Behandeln mit Kaliumcarbonat in wässrigem Methanol und die Tritylgruppe kann man durch Behandeln mit Ameisensäure oder mit Trifluoressigsäure entfernen.

Die Carboxyschutzgruppen kann man beispielsweise durch schwache Säurehydrolyse oder durch katalytische Hydrierung, z.B. mit Pd/C bei Raumtemperatur entfernen.

Die Hydroxyschutzgruppen kann man beispielsweise un-

ter schwachen Reaktionsbedingungen, z.B. durch Säurehydrolyse, entfernen.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind Selektivinhibitoren oder Thromboxan- A_2 -(TxA_2)-Synthese und Stimulatoren der Prostacyclin (PGI_2)-Synthese.

Die Aktivität bezüglich der TxA_2 - und PGI_2 -Synthetase wurde in vivo bewertet. Zum Beispiel wurden Ratten mit einer einzigen Oraldosis der Verbindung behandelt und dann zwei Stunden später getötet.

TxB_2 - und 6-Keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ -Konzentrationen und die stabilen Metaboliten von TxA_2 bzw. PGI_2 wurden am Serum bzw. Plasma bestimmt.

Beispielsweise ergab die Verbindung 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxynaphthalin (Code-Bezeichnung FCE 22178) in einer Dosis von bis zu 9 mg/kg eine Reduktion der Serum TxB_2 -Konzentration von bis zu 70% und erhöhte die Plasma 6-Keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ -Konzentration bis zu 30%. Die gleiche Verbindung ergab bei einer Dosis von 100 mg/kg eine um 90% verminderte Serum TxB_2 -Konzentration und eine verdoppelte Plasma 6-Keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ -Konzentration.

In den meisten Geweben sind die Hauptprodukte des Arachidonsäuremetabolismus PGI_2 und TxA_2 und deren Verhältnis spielt eine bedeutende Rolle bei der vasculären Hämostasis. PGI_2 hat eine Antiaggregationsaktivität und vasodilatorische Aktivität, während TxA_2 proaggregatorisch (oder aggregatorisch) wirkt und eine Vasokonstriktorverbindung ist. Das Enzym PGI_2 -Synthetase ist hauptsächlich in den endothelialen Zellen lokalisiert und produziert PGI_2 , welches die Anheftung von Plättchen an den Arterienwänden und die Ausbildung von Thrombi verhindert und eine vasodilatorische Aktivität aufweist.

Das Enzym TxA_2 -Synthetase ist wiederum hauptsächlich in den Plättchen lokalisiert und produziert TxA_2 , durch welches die Hämorrhage durch die Bildung von Plättchenaggregaten und Vasokonstriktion blockiert wird. Durch Ausbalancieren der gegensätzlichen Aktivitäten wird die vasculäre Hämostasis reguliert.

Die erfindungsgemässen Verbindungen, die in der Lage sind, selektiv die Bildung von TxA_2 zu inhibieren, können als vasodilatorische und Antiaggregationsmittel verwendet werden, z.B. in allen Fällen von thrombotischen peripheren Vasculopathien und Erkrankungen der Coronararterien. Tatsächlich vermindert die Hemmung der TxA_2 -Bildung die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Thrombi und der Vasoconstrictionen mit der damit verbundenen Ischämie und lässt die PGI_2 -Produktion unverändert (oder erhöht sie), verbessert die Vasodilation, die Blutzufuhr zum Gewebe und schützt die Gefässwänden.

Eine weitere Anwendung für die erfindungsgemässen Verbindungen ist die Behandlung von Migräne. Denn es ist bekannt, dass beispielsweise bei Migräne gezeigt wurde, dass eine durch eine Überproduktion von TxA_2 -Plättchen induzierte diffuse Vasoconstriction vorliegt (J. Clin. Pathol. (1971), 24, 250; J. Headache (1977), 17, 101).

Eine Plättchenüberproduktion von TxA_2 und MDA (Malondialdehyd) beruht nachweislich auf die dabei vorkommenden mikrozirkulatorischen Defekte (Metabolismus (1979), 28, 394; Eu. J. Clin. Invest. (1979), 9, 223; Thrombosis Haemost. 1979, 42, 983; J. Lab. Clin. Med. (1981), 97, 87).

Deshalb kann man die erfindungsgemässen Verbindungen beispielsweise für die Behandlung von diabetischer Mikroangiopathie anwenden.

Darüber hinaus sind die erfindungsgemässen Verbindungen entzündungshemmend. Bekanntlich wandelt die aus durch Carrageen induziertem Granulom erhaltene Flüssigkeit Arachidonsäure in vitro in TxA_2 um, und das TxA_2 -Niveau wird in der synovialen Flüssigkeit von an rheumatischer Arthritis leidenden Patienten erhöht und auch in der Flüssig-

keit von Carrageenin induzierten Entzündungen bei Ratten (Prostaglandins (1977), 13, 17; Scand. J. Rheum. (1977), 6, 151). Kürzlich wurde auch gezeigt, dass eine Überproduktion von TxA_2 bei der Pathogenese des Hochdrucks vorkommt und dass ein spezifischer Inhibitor der TxA_2 -Produktion bei der Eliminierung dieses Faktors bei Bluthochdruck angewandt werden kann (Eu. J. Pharmacol. (1981), 70, 247).

Man kann somit die erfindungsgemässen Verbindungen als blutdrucksenkende Mittel verwenden.

Bei oraler Verabreichung einer der erfindungsgemässen Verbindungen, nämlich der Verbindung FCE 22178, an neun männliche SHR-Ratten während 7 Wochen in einer Dosis von 9 mg/kg erzielte man folgende Ergebnisse:

Der durchschnittliche systemische Druck wurde mittels eines 8 kanaligen Polygraphen via einem Statham-Druck-Umwandler, der an ein PE 60-Katheter angeschlossen war, gemessen. Das Katheter wurde 24 Stunden vor der Aufzeichnung in die linke Herzarterie eingeführt.

Die Verbindung verminderte die Entwicklung des Hochdrucks bei diesem Modell, wie in Tabelle 1 gezeigt wird.

Tabelle 1

Behandlungszeit (Wochen)	Mittlerer systemischer Blutdruck	
	Kontrolle mm Hg $\pm$ Standardirrtum	behandelt mm Hg $\pm$ Standardirrtum
7	177 $\pm$ 5,06	154,8 $\pm$ 14,1

Weiterhin wurde die Rolle von TxA_2 bei der Pathogenese von ulcerativen Störungen im Magen im Zusammenhang mit seiner starken gastro-vasokonstriktorisches Aktivität gezeigt, so dass auch auf diesem Gebiet ein TxA_2 -Inhibitor wirksam ist (Nature (1981), 292, 472). Tatsächlich sind die erfindungsgemässen Verbindungen für die Behandlung von Magengeschwüren indiziert. Weiterhin sind die erfindungsgemässen Verbindungen auch Antitumormittel.

Es ist bekannt, dass durch eine selektive Inhibierung der TxA_2 -Synthese die Zahl von Lungenmetastasen vermindert und das Tumorstadium verlangsamt wird (Nature (1982), 295, 188).

Aufgrund der Korrelation zwischen TxA_2 -Synthese und dem Calciumtransport wurde kürzlich von einigen Autoren gezeigt, dass spezifische TxA_2 -Synthetaseinhibitoren, wie die erfindungsgemässen Verbindungen, auch bei der Behandlung von Osteoporose, z.B. einer postmenopausalen Osteoporose Anwendung finden (Prostaglandins (1981), 21, 401).

Weiterhin sind die erfindungsgemässen Verbindungen auch für die Behandlung von Angina pectoris geeignet.

In diesem Zusammenhang ist es beispielsweise bekannt, dass hohe Niveaus von TxB_2 bei Patienten die an Prinzmetal-Angina leiden, gefunden werden (Prostaglandins and Med. (1979), 2, 243) sowie auch bei Patienten mit häufigen Angina-Attacken (Sixth Intern. Congress on Thrombosis, Monte Carlo, October 1980, Abstract No. 140).

Die Plättchen-Antiaggregationsaktivität der erfindungsgemässen Verbindungen wurde in vitro und in vivo untersucht, und zwar z.B. nach den modifizierten Methoden nach Born (Born G.V.R., Nature 194, 927 (1962)) und von Silver (Silver M.J., Science 183, 1085 (1974)).

Es wurde festgestellt, dass die erfindungsgemässen Verbindungen in vitro eine durch Kollagen oder ADP (Adeno-

sin-5'-diphosphat) induzierte Plättchen-Aggregation in plättchenreichem Plasma von Meerschweinchen inhibieren (Dunkin Hantley Iva: PDH (SPF) Ivanovas GmbH, Deutschland). Beispielsweise wurde festgestellt, dass die Verbindung 1,2-Di-5 hydro-3(1-imidazolyl)-6-methoxynaphthalin (Code-Nr.: FCE 22466) sowohl bei einer ADP- als auch bei einer Kollagen-induzierten Plättchenaggregation wirksam ist: bei 25 mcg/ml inhibiert sie vollständig die Kollagen-induzierte Plättchenaggregation in drei von vier Fällen von plättchenreichem Plasma.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind wirksamer bei der Inhibierung der in vitro, z.B. durch Kollagen, induzierten Plättchenaggregation als die Verbindungen, die in US-PS 4 342 961 und in der veröffentlichten GB-Patentanmeldung 2 106 509 A beschrieben werden.

Die erzielten Ergebnisse, die man beispielsweise erhalten hat, indem man die erfindungsgemässe Verbindung FCE 22466 und die bekannten Verbindungen 3-(1-Imidazolyl)-2,3-dihydro-6-chloro 4H-1-benzopyran-4-on (Code-Nr.: FCE 20204), die in US-PS 4 342 961 beschrieben wird und 2-(1-Imidazolyl)-3,4-dihydro-7-methoxy-1-(2H) naphthalenon (Code-Nr.: FCE 21848), die in der veröffentlichten GB-Patentanmeldung 2 106 509 A beschrieben wird, erzielt wurden, werden in der Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 2

Verbindung	In vitro Konzentration mcg/ml	% Inhibierung
FCE 22466	12,33	50
FCE 20204	12,50	0
FCE 21848	12,50	0

Die Verbindung FCE 22178 wurde auch in Methocel^R suspendiert und oral mittels einer Magensonde an Kaninchen (New Zealand White) in einer Dosis von 2 mg/kg eine Stunde vor der Injektion von 1,4 mg/kg Arachidonsäure verabreicht.

Die Testverbindung vermindert erheblich die durch Arachidonsäure induzierte Mortalität (Tabelle 3).

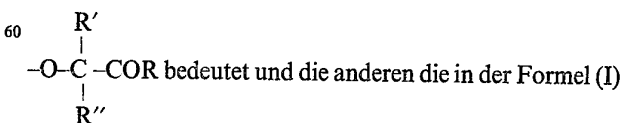
Tabelle 3

Behandlung	Dosis mg/kg p.o.	Mortalität
Methocel ^R	—	9/9
Verbindung		
FCE 22178	2	3/9

Tabelle 3

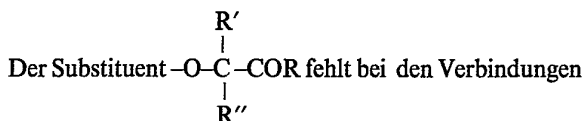
Wirkung der Verbindung FCE 22178 auf die durch Arachidonsäure (1,4 mg/kg) induzierte Mortalität bei Kaninchen.

Wie vorher vorgestellt, haben einige der erfindungsgemässen Verbindungen und zwar genau solche, bei denen einer der Reste R_1 , R_2 , R_3 und R_4 die Gruppe



angegebene Bedeutung haben, keine Aktivität auf das TxA_2 /PGI₂-System, aber jeweils überraschender Weise eine sehr hohe Aktivität bei der Erniedrigung von Cholesterin und Triglyceriden auf und eine Erhöhung des Gesamtserum-HDL-Cho-

lesterins sowie eine Erhöhung des Verhältnisses zwischen α -Lipoprotein und β -Lipoprotein-Gesamtcholesterin. Es ist bekannt, dass Arzneimittel mit solchen Aktivitäten wirksam bei der Prophylaxe und Therapie von Arteriosklerose sind (Glueck C.J., *Artery*, 2, 196 (1976); Day C.E. in Frank-H-Clarke (Ed.) *Annual reports in Medicinal Chemistry*, 13, 184, Kapitel 2-Academic Press, N.Y. 1978).



der vorerwähnten US-PS 4 342 961 und der GB-Patentanmeldung 2 106 509 A, aber die bekannten Verbindungen haben dennoch eine Lipid erniedrigende und Antiarteriosklerotische Aktivität.

Die Einführung dieses neuen Substituenten in den neuen bicyclischen Verbindungen ergibt daher eine unerwartete Verstärkung dieser Aktivitäten.

Die Aktivität dieser speziellen Gruppe bei den erfindungsgemässen Verbindungen und die Aktivität der Verbindungen der zwei vorerwähnten US-PS und GB-Patentveröffentlichungen wurde an Gruppen von männlichen Icem: CER (SPF-Caw)-Ratten bewertet, denen man entweder während 6 Tagen eine Hypercholesterolämische Diät gemäss C.E. Day (Schurr P.E., Schultz H.R., Day C.E. (Eds) *Atherosclerosis and drug discovery* – Plenum Pub. Corp., 217 (1976)) (Experiment Nr. 1) oder eine Standarddiät (Altromin) (Experiment Nr. 2) verabreichte. «Altromin» ist ein Warenzeichen.

Die Verbindungen wurden in Methocel (Methylcellulose, 0,5%ige Suspension in Wasser) suspendiert und mittels einer Magensonde während 4 Tagen verabreicht.

Gruppen der Tiere wurden auch nur mit dem Suspensionsmittel behandelt (Kontrollgruppen).

Das Gesamtserum Cholesterin wurde nach der Methode von Trinder P.J. (*J. Clin. Pathol.*, 22, 246 (1969)) bestimmt. Die Serum-Triglyceride wurden nach der Methode von Mendez J. bestimmt (*J. Clin. Chem.*, 21, 768, 1975)).

Das Gesamtserum HDL Cholesterin wurde nach der Methode von Demacker P.N.M. (*Clin. Chem.*, 23, 1238 (1977)) bestimmt. Eine statistische Analyse beim Versuch Nr. 1 wurde nach dem Student's-t-Test für unabhängige Proben oder mittels des Cochran's-Test, wenn die Veränderungen nicht homogen waren, bei dem F-Verhältnistest durchgeführt (Bliss C.I. – *Statistics in Biology*, Vol. 1, page 213 – Mac Graw Hill Book Company, New York, 1967; Cochran W.G., Cox G.M. – *Experimental designs* – J. Wiley & Sons Inc., New York, II Ed. (1968) page 100).

Für den Versuch Nr. 2 wurde die folgende statistische Methode angewendet: die Variance-Methode, der Bartlett-Test (Properties of Sufficiency and Statistical Tests – Proc. of the Royal Soc. of London A 160 (1937) Seiten 268–282) um die Variance-homogenität festzustellen und der Dunnett-Test (Dunnet C.W. – *J. Amer. Stat. Ass.*, 50, 1096 (1955)). Die mit der hypercholesterolämischen Diät behandelten Tiere, bei denen die erfindungsgemässen Verbindungen geprüft wurden, zeigten eine Abnahme des Gesamtserum-Cholesterins und eine Zunahme des Gesamtserum-HDL-Cholesterins in höchst bemerkenswerter Weise, während auf gleichen Dosisniveaus die Verbindungen des Standes der Technik nur eine sehr schwache Aktivität aufwiesen.

Tabelle 4 zeigt die erzielten Ergebnisse, d.h. die Ergebnisse, die erhalten wurden durch Prüfen der erfindungsgemässen Verbindung 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyisopropoxy) naphthalin (Code-Nr.: FCE 22473) und der bekannten Verbindung FCE 20204

Tabelle 4 (Versuch Nr. 1)

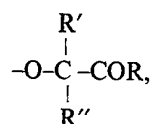
Behandlung	Dosis mg/kg p.o.	Gesamtserum-Cholesterin prozentuale Veränderung gegenüber der Kontrolle	Serum-HDL-Cholesterin prozentuale Veränderung gegenüber der Kontrolle
5 FC 22473	27	–73	+77
10 FC 20204	25	+7	+49

Bei den mit der Standard «Altromin»-Diät gefütterten Tieren zeigten die untersuchten erfindungsgemässen Verbindungen eine Abnahme sowohl des Gesamtserum-Cholesterins und der Serum-Triglyceride, während die Verbindungen des Standes der Technik weniger aktiv waren und eine gleiche Aktivität nur bei der Verabreichung in höheren Dosen aufwiesen. Tabelle 5 zeigt die erzielten Ergebnisse, d.h. die Ergebnisse, die man bei der Prüfung der erfindungsgemässen Verbindung FCE 22473 und der bekannten Verbindung FCE 21848 erhielt.

Tabelle 5 (Versuch Nr. 2)

Behandlung	Dosis mg/kg/ p.o.	Gesamtserum-Cholesterin prozentuale Veränderung gegenüber der Kontrolle	Serum-Triglyceride prozentuale Veränderung gegenüber der Kontrolle
30 FCE 22473	16,67	–32	–57
35 FCE 21848	50,00	inaktiv	inaktive

Aufgrund der erhöhten Lipid-erniedrigenden Aktivität und der Wirkung auf HDL-Cholesterin können die erfindungsgemässen Verbindungen, bei denen einer der Reste R₁, R₂, R₃ und R₄ den Rest



bedeutet und die anderen Reste die in Formel (I) angegebene Bedeutung haben, bei der Therapie für die Behandlung von Dislipidämien und Arteriosklerosis angewendet werden.

Bei oraler Verabreichung an Erwachsene beträgt eine geeignete Dosierung der erfindungsgemässen Verbindungen, z.B. von 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxynaphthalin etwa 5 mg bis etwa 500 mg pro Dosis, 1 bis 3 mal täglich und vorzugsweise etwa 20 mg bis etwa 150 mg pro Dosis 1 bis 3 mal täglich, in Abhängigkeit von der Erkrankung, dem Alter und dem Gewicht des Patienten.

Die Toxizität der erfindungsgemässen Verbindungen kann vernachlässigt werden, so dass sie sehr sicher therapeutisch eingesetzt werden können.

Mäuse und Ratten, die 9 Stunden gefastet hatten, wurden oral mit Einzelverabreichungen in steigenden Dosen behandelt und dann weiter normal ernährt. Die akute Toxizität (LD₅₀) wurde 7 Tage nach der Behandlung festgestellt. Sie betrug mehr als 3000 mg/kg.

Dagegen beträgt die LD₅₀ für einige der bekannten Verbindungen ähnlicher chemischer Struktur, z.B. die der Verbindungen 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolylmethyl)-naphthalin und 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolylmethyl)-7-methoxynaphthalin, die in der veröffentlichten japanischen Patentanmel-

dung 158435/1979 (JA-OS 81566/1981) als sehr aktiv hinsichtlich der Inhibierung der TxA_2 -Synthetase beschrieben werden, weniger als 200 mg/kg/p.o., wenn man sie an Mäuse in der gleichen Weise verabreicht.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können in einer Vielzahl von Dosierungen verabreicht werden, z.B. oral, in Form von Tabletten, Kapseln, mit Zucker oder Überzügen beschichteten Tabletten, in Form von flüssigen Lösungen oder Suspensionen oder rektal in Form von Suppositorien sowie parenteral, z.B. intramuskulär oder durch intravenöse Injektionen oder durch Infusionen.

In Notsituationen werden die erfindungsgemässen Verbindungen vorzugsweise intravenös verabreicht. Die exakte Dosierung hängt von der Art der Erkrankung, dem Alter, dem Gewicht, dem Zustand des Patienten und der Verabreichungsroute ab.

Die Erfindung schliesst auch Arzneimittel ein, welche eine der erfindungsgemässen Verbindungen zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel enthalten.

Die pharmazeutischen Zubereitungen, welche die erfindungsgemässen Verbindungen enthalten, werden hergestellt, indem man die üblichen Methoden anwendet, und sie werden in einer pharmazeutisch annehmbaren Form verabreicht. Beispielsweise können feste orale Dosierungsformen, ausser den aktiven Verbindungen Verdünnungsmittel, z.B. Lactose, Dextrose, Saccharose, Cellulose, Maisstärke oder Kartoffelstärke; Schmiermittel, z.B. Siliciumdioxid, Talkum, Stearinsäure, Magnesium- oder Calciumstearat und/oder Polyethylenglykole; Bindemittel, z.B. Stärken, Gummiarabicum, Gelatine, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose oder Polyvinylpyrrolidon; Zerfallsmittel, z.B. eine Stärke, Alginsäure, Alginate oder Natriumstärkeglycolat; Kohlendioxid entwickelnde Mischungen, Farbstoffe; Süssungsmittel; Befeuchtungsmittel, wie Lecithin, Polysorbate, Laurylsulfate und ganz allgemein nicht-toxische und pharmakologisch inaktive Substanzen, die in pharmazeutischen Formulierungen verwendet werden, enthalten.

Solche pharmazeutische Zubereitungen können in üblicher Weise hergestellt werden, z.B. durch Vermischen, Granulieren, Tablettieren, Beschichten mit Zucker oder durch Überzugsbeschichtungsverfahren.

Die flüssigen Dispersionen für eine orale Verabreichung können beispielsweise Sirupe, Emulsionen oder Suspensionen sein. Sirupe können als Träger beispielsweise Saccharose oder Saccharose zusammen mit Glycerin und/Mannit und/oder Sorbit enthalten. Insbesondere kann ein an Diabetiker verabreichter Sirup als Träger ausschliesslich Produkte enthalten, die nicht zu Glucose metabolisieren oder die nur in einer sehr geringen Masse zu Glucose metabolisiert werden, z.B. Sorbit.

Suspensionen und Emulsionen können als Träger beispielsweise Naturharze, Agar, Natriumalginat, Pectin, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose oder Polyvinylalkohol enthalten. Die Suspensionen oder Lösungen für intramuskuläre Injektionen können zusammen mit der aktiven Verbindung einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthalten, z.B. steriles Wasser, Olivenöl, Ethyloleat, Glykole, z.B. Propylenglykol, und gewünschtenfalls eine geeignete Menge an Lidocainhydrochlorid.

Die Lösungen für intravenöse Injektionen oder für Infusionen können als Träger beispielsweise steriles Wasser enthalten. Vorzugsweise enthalten sie eine sterile wässrige isotonische Kochsalzlösung.

Suppositorien können zusammen mit der aktiven Verbindung einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, z.B. Kakaobutter, Polyethylenglykol oder einen Polyoxyethylensor-

bitfettsäureester als oberflächenaktives Mittel oder Lecithin enthalten.

Das IR-Spektrum der erfindungsgemässen Verbindungen wurde in der festen Phase (KBr) oder als Nujol-Lösung oder in einer Lösung eines geeigneten Lösungsmittels wie CHCl_3 unter Verwendung eines Perkin-Elmer 125-Spektrophotometers gemessen.

Das NMR-Spektrum (Kernmagnetisches Resonanzspektrum) wird vorzugsweise in einer Lösung von Dimethylsulfoxid- d_6 oder von CDCl_3 unter Verwendung einer 90 M-Hertz-Bruker HFX-Apparatur gemessen.

Die R_f -Werte wurden durch Dünnschichtchromatographie auf gebrauchsfertigen Kieselgelplatten mit einer Überzugsdicke von 0,25 mm bestimmt.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Erfindung.

Beispiel 1

Eine Lösung aus 5,4 g 3-(1-Imidazolyl)-2,3-dihydro-6-chloro-4H-1-benzopyran-4-ol, 81 ml Essigsäure und 27 ml Schwefelsäure wurde 8 Stunden auf 80 °C erhitzt. Die Lösung wurde zu 200 ml Eiswasser gegossen, mit NH_4OH neutralisiert, mit CH_2Cl_2 extrahiert, getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei man 3,9 g 3-(1-Imidazolyl)-6-chloro-2H-1-benzopyran erhielt.

F.: 118–120 °C (Isopropylalkohol)

Elementaranalyse:

Gefunden (%) C 61,61 H 3,93 N 11,89 Cl 15,35

Berechnet für

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$ (%) 61,94 3,90 12,04 15,24

T.L.C. (Dünnschichtchromatographie):

Eluiermittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ (170:30)

R_f 0,66

N.M.R. (CDCl_3) δ p.p.m.:

5,11 (2H, d, $-\text{O}-\text{CH}_2-$)

6,49 (1H, br s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}-$)

6,84–7,78 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazol)

Analog wurden die folgenden Verbindungen hergestellt: 2-Methyl-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyran, F.: 216–220 °C bzw. 225–227 °C (je nach der Kristallisationsform)

Elementaranalyse:

Gefunden (%): C 65,20 H 4,75 N 10,54

Berechnet für

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (%) 65,61 4,72 10,93

N.M.R. ($\text{DMSO}-d_6$) δ p.p.m.:

1,36 (3H, d, $-\text{CH}_3-$)

5,76 (1H, q, $-\text{O}-\text{CH}-$)

6,99 (1H, s, $-\text{O}-\text{CH}-\text{C}=\text{CH}-$)

8,29 (1H, br s, $-\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$)

I.R. (KBr): ν (O-H) Carboxylsäure 3000–2300 cm^{-1}

ν (C=O) Carboxylsäure 1680 cm^{-1}

3-(1-Imidazolyl)-6-methoxy-2H-1-benzopyran, F.:

104–106 °C

Elementaranalyse:

Gefunden (%) C 68,20 H 5,33 N 12,24

Berechnet für

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (%) 68,40 5,30 N 12,27

T.L.C.: Eluierungsmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ (180:20)

R_f = 0,4

N.M.R. (CDCl_3) δ p.p.m.:

3,77 (3H, s, $-\text{O}-\text{CH}_3$)

5,00 (2H, d, $-\text{O}-\text{CH}_2-$)

6,46 (1H, br s, $-\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}-$)

6,61–7,74 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazol)

3-(1-Imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyran, F.:
> 290 °C

Elementaranalyse:

Gefunden (%): C 64,1 H 4,12 N 11,59
Berechnet für
C₁₃H₁₀H₂O₃ (%) 64,45 4,16 11,56

T.L.C. Eluierungsmittel CH₂Cl₂:CH₃OH:CH₃COOH

(160:40:5)

R_f = 0,4

N.M.R. (DMSO-d₆) δ p.p.m.:

5,32 (2H, s, -O-CH₂)

6,90–8,10 (7H, m, aromatische
Anteile + Imidazol + -CH₂-C=CH-)

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-(1-imidazolyl)-6-methoxy-
2H-1-benzopyran

Elementaranalyse:

Gefunden (%): C 69,00 H 5,49 N 7,61
Berechnet für

C₂₁H₂₀N₂O₄ (%) 69,22 5,53 7,68

T.L.C. Eluierungsmittel CH₂Cl₂:CH₃OH (180:20)

R_f = 0,32

ms: m/e 364 (M⁺, 100%); 349 (M-15,20%); 296 (M-68,17%);
281 (296-15,23%); 68 (92%)

3-(1-Imidazolyl)-6-(2-carboxyisopropoxy)-2H-1-ben-
zopyran;

3-(1-Imidazolyl)-6-(2-carboxyvinyl)-2H-1-benzopyran;

2-Methyl-3-(1-imidazolyl)-2H-1-benzopyran;

2-Methyl-3-(1-imidazolyl)-6-hydroxy-2H-1-benzopyran;

2-Methyl-3-(1-imidazolyl)-6-methoxy-2H-1-benzopyran.

2-Methyl-3-(1-imidazolyl)-7-carboxy-2H-1-benzopyran;

2-Methyl-3-(1-imidazolyl)-6-carbamoyl-2H-1-benzopyran;

2-Methyl-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyvinyl)-2H-1-ben-
zopyran;

2-Methyl-3-(1-imidazolyl)-6-(2-carboxyisopropoxy)-
2H-1-benzopyran;

2-Methyl-3-(1-imidazolyl)-6-hydroxy-7-tert.-butyl-2H-2-
benzopyran;

2-Isopropyl-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyran;

2-Isopropyl-3-(1-imidazolyl)-6-methoxy-2H-1-benzo-
pyrazin;

2-Cyclopropyl-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzo-
pyran;

2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-3-(1-imidazolyl)-6-hydroxy-2H-1-
benzopyran;

2-(3-Pyridyl)-3-(1-imidazolyl)-6-carboxy-2H-1-benzopyran;

3-(1-Imidazolyl)-6-hydroxy-2H-1-benzopyran;

2-Methyl-3-(1-imidazolyl)-6-ethoxycarbonyl-2H-1-benzo-
pyran;

2-(4-Hydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-2H-1-benzopyran; und

2-(3-Pyridyl)-3-(1-imidazolyl)-6-methoxy-2H-1-ben-
zopyran.

Das obige 3-(1-Imidazolyl)-2,3-dihydro-6-chloro-4H-1-
benzopyran-4-ol wurde wie folgt hergestellt:

1 g NaBH₄ wurde portionsweise zu einer Lösung von
2,7 g 3-(1-Imidazolyl)-2,3-dihydro-6-chloro-4H-1-benzopy-
ran-4-on in 70 ml MeOH bei 5–10 °C gegeben. Die Mischung
wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der
Zugabe von 300 ml Wasser wurde mit CHCl₃ extrahiert, ge-
trocknet und zur Trockne eingedampft, wobei man 2,7 g 3-(1-
Imidazolyl)-2,3-dihydro-6-chloro-4H-1-benzopyran-4-ol
erhielt.

Elementaranalyse:

Gefunden (%): C 56,78 H 4,44 N 10,86 Cl 13,85

Berechnet für

C₁₂H₁₁N₂O₂Cl: 57,48 4,42 11,17 14,14

N.M.R. (Pyridin-d₃) δ p.p.m.:

4,26–5,00 (3H, m, -OCH₂-)

-CH-N<)

5,18 (1H, d, HO-CH-)

6,96–8,12 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazol)

Das obige 3-(1-Imidazolyl)-2,3-dihydro-6-chloro-4H-1-
benzopyran-4-on wurde wie folgt hergestellt:

Eine Lösung aus 2,4 g 2-Hydroxy-5-chloro-α-(1-imidazo-
lyl)-acetophenon, 0,3 g p-Formaldehyd und 45 ml Essigsäure

15 wurde 30 Minuten unter Rückfluss behandelt. Das Lösungs-
mittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft, Etha-
nol wurde zugegeben und die Spuren an Verunreinigungen

wurden abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde abgedampft,
wobei man als Rückstand 2 g 3-(1-Imidazolyl)-2,3-dihy-
dro-6-chloro-4H-1-benzopyran-4-on erhielt.

20 F.: 123–125 °C (MeOH/H₂O)

N.M.R. (CDCl₃) δ p.p.m.:

4,6–5,1 (2H, m, -O-CH₂-CH)

5,84 (1H, m, -O-CH₂-CH)

25 6,92–7,84 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazole)

Das oben verwendete 2-Hydroxy-5-chloro-α-(1-imidazo-
lyl)-acetophenon wurde wie folgt hergestellt:

Eine Lösung aus 7 g 2-Hydroxy-5-chloro-α-bromo-aceto-
phenon, 6 g Imidazol und 50 ml N,N-Dimethylformamid

30 wurde zwei Stunden auf 40 °C erwärmt. Die Lösung wurde zu
Eiswasser gegeben, der Niederschlag wurde abfiltriert, wobei
man 6 g 2-Hydroxy-5-chloro-α-(1-imidazolyl)-acetophenon

erhielt.

35 F.: 201–203 °C Ethanol.

Beispiel 2

7,8 g 1,2,3,4-Tetrahydro-2-(1-imidazolyl)-7-carboxy-1-
naphthalenol wurden mit 80 ml Eisessig und 10 ml konzen-
trierter Schwefelsäure behandelt und 4 Stunden auf 100 °C

40 erhitzt.

Die Reaktionsmischung wurde zu 100 ml Eis/Wasser ge-
geben und der pH wurde durch Zugabe von 35%iger NaOH

auf den Neutralpunkt eingestellt. Der Niederschlag wurde ge-
sammelt, filtriert und mit Wasser gewaschen, wobei man 6,7 g

45 1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-carboxynaphthalin erhielt.

F.: 323–326 °C

Gefunden (%): C 69,32 H 4,96 N 11,51

Berechnet für

C₁₄H₁₂N₂O₂ (%) 69,98 5,03 11,65

50 T.L.C. Eluierungsmittel CHCl₃:CH₃OH:CH₃COOH

(45:5:2,5)

R_f 0,45

N.M.R. (CDCl₃, CF₃COOD) δ p.p.m.:

2,8–3,4 (4H, m, -CH₂-CH₂)

55 6,95 (1H, br s, -CH=C-)

7,38–8,89 (7H, m, COOH + aromatische Anteile +

Imidazol)

I.R. (KBr): ν C=O 1685 cm⁻¹

Auf analoge Weise wurden die folgenden Verbindungen

60 hergestellt:

1,2-Dihydro-3-(1-imidazolyl)-naphthalin

Elementaranalyse:

Gefunden (%): C 78,3 H 6,22 N 13,95

Berechnet für

65 C₁₃H₁₂N₂ (%) 79,56 6,16 14,27

T.L.C. Eluierungsmittel CH₂Cl₂:CH₃OH (170:30)

R_f 0,71

N.M.R. (CDCl_3) δ p.p.m.:
 2,6–3,1 (4H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)
 6,4 (1H, br s, $-\text{CH}=\text{C}-$)
 7–7,8 (7H, m, aromatische Anteile + Imidazol)
 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-tert.-butyl-7-hydroxy-naphthalin
 F.: 241–243 °C

Elementaranalyse:
 Gefunden (%): C 75,43 H 7,39 N 9,95
 Berechnet für
 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (%): 76,08 7,51 10,43
 T.L.C. Eluierungsmittel $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (180:20)
 $R_f = 0,35$

N.M.R. ($\text{DMSO}-d_6$) δ p.p.m.:
 1,34 (9H, s, tert.-Butyl)(2,79 (4H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)
 6,70 (1H, s, $-\text{CH}=\text{C}-$)
 6,61–8,06 (5H, m, aromatische Anteile + Imidazol)
 9,34 (1H, br s, $-\text{OH}$)
 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -7-carboxynaphthalin gesamt
 melt als Hydrochlorid
 F.: 290–295 °C

Elementaranalyse:
 Gefunden (%): C 60,50 H 4,80 N 10,05 Cl 12,65
 Berechnet für
 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (%): 60,87 4,71 10,10 12,70
 T.L.C. Eluierungsmittel $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_3\text{COOH}$
 (80:20:5)
 $R_f = 0,6$

N.M.R. (DMSO) δ p.p.m.:
 3,04 (4H, m, CH_2-CH_2)
 7,17 (1H, br s, $\text{CH}=\text{C}-$)
 7,72–9,38 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazol)
 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6(2-carboxyvinyl)-naphthalin
 Gefunden (%): C 72,71 H 5,26 N 10,65
 Berechnet für
 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (%): 72,18 5,26 10,56
 T.L.C. Eluierungsmittel $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (90:10)
 $R_f = 0,30$

N.M.R. ($\text{DMSO}-d_6$) δ p.p.m.:
 2,8–3,2 (4H, m, CH_2-CH_2)
 6,45 (1H, d, $\text{C}-\text{CH}=\text{CH}$)
 6,84 (1H, m s, $\text{CH}=\text{C}-$)
 7,34 (1H, d, $\text{C}-\text{CH}=\text{CH}$)
 7,10–8,16 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazol)
 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-hydroxy-7-acetylnaphthalin
 F.: 135–140 °C

Elementaranalyse:
 Gefunden (%): C 70,33 H 5,54 N 10,88
 Berechnet für
 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (%): 70,85 5,55 11,01
 T.L.C. Eluierungsmittel $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (180:20)
 $R_f = 0,6$
 N.M.R. (CDCl_3) δ p.p.m.:
 2,60 (3H, s, CH_3)
 2,93 (4H, m, CH_2-CH_2)
 6,51 (1H, br, s $\text{CH}=\text{C}-$)
 6,70–7,89 (5H, m, aromatische Anteile + Imidazol)
 12,33 (1H, br s, OH)
 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -7-cyanonaphthalin

Elementaranalyse:
 Gefunden (%): C 75,51 H 5,07 N 18,69
 Berechnet für
 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3$ (%): 76,01 4,98 19,00
 T.L.C. Eluierungsmittel $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (90:10)
 $R_f = 0,45$

I.R. (KBr) ν C=N 2220 cm^{-1}
 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -7-bromonaphthalin

10 Elementaranalyse:
 Gefunden (%): C 56,55 H 3,95 N 10,16 Br 28,93
 Berechnet für
 $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_2$ (%): 56,73 4,00 10,18 29,10
 T.L.C. Eluierungsmittel $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (90:10)
 $R_f = 0,5$

N.M.R. (CDCl_3) δ p.p.m.:
 2,6–3,2 (4H, m, CH_2-CH_2)
 6,45 (1H, br s, $\text{CH}=\text{C}-$)
 20 6,11–7,80 (7H, m, aromatische Anteile + Imidazol)
 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-methoxynaphthalin
 F.: 63–65 °C

Elementaranalyse:
 25 Gefunden (%): C 73,96 H 6,11 N 12,30
 Berechnet für
 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (%): 74,31 6,23 12,38
 T.L.C. Eluierungsmittel $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (190:10)
 $R_f = 0,7$

30 N.M.R. (CDCl_3) δ p.p.m.:
 2,56–3,05 (4H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)
 3,72 (3H, s, $-\text{OCH}_3$)
 6,41 (1H, dd, $-\text{CH}=\text{C}-$)
 6,62–7,78 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazol)
 35 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -5-bromo-6-methoxynaphthalin
 F.: 140–144 °C

Elementaranalyse:
 40 Gefunden (%): C 54,76 H 4,25 N 9,09 Br 26,02
 Berechnet für
 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$ (%): 55,1 4,29 9,18 26,18
 T.L.C. Eluierungsmittel $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (190:10)
 $R_f = 0,28$

45 N.M.R. ($\text{DMSO}-d_6$) δ p.p.m.:
 2,89 (4H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)
 3,82 (3H, s, $-\text{OCH}_3$)
 6,96 (1H, br s, $-\text{CH}=\text{C}-$)
 6,84–8,18 (5H, m, aromatische Anteile + Imidazol)
 50 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -7-methoxynaphthalin
 F.: 108–110 °C

Elementaranalyse:
 Gefunden (%): C 73,89 H 6,09 N 12,19
 Berechnet für
 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$: 74,31 6,23 12,38
 T.L.C. Eluierungsmittel $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (195:5)
 $R_f = 0,3$

N.M.R. (CDCl_3) δ p.p.m.:
 2,5–3,2 (4H, m, CH_2-CH_2)
 3,78 (3H, s, OCH_3)
 6,47 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}-\text{N}$)
 6,70–7,80 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazol)
 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -8-methoxynaphthalin
 65 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-hydroxymethylnaphthalin;
 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -5-carboxynaphthalin;
 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-methoxy-7-bromonaphthalin;

1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6- (2-ethoxycarbonylvinyl)-naphthalin;
1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -5-carbamoylnaphthalin;
1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-hydroxy-7-carboxynaphthalin;

1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-carboxymethylnaphthalin;
1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -8-carboxynaphthalin;
2- (1-Imidazolyl) -5-carboxy-inden und
2- (1-Imidazolyl) -5-methoxy-inden.

Das oben verwendete 1,2,3,4-Tetrahydro-2- (1-imidazolyl) -7-carboxy-1-naphthalenol wurde erhalten, indem 8 g 2- (1-Imidazolyl) -3,4-dihydro-7-carboxy-1- (2H)-naphthalenon mit 3,6 g NaBH₄ in 200 ml Methanol reduzierte. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 4 Stunden gerührt und dann mit 200 ml Wasser behandelt. Das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft und mit 8%iger HCl wurde bis zu einem pH-Wert 6 zugegeben. Der erhaltene Niederschlag wurde filtriert und mit Ethylacetat gewaschen, wobei man 7,8 g des Produktes mit einem F von 175 °C erhielt.

Elementaranalyse:

Gefunden (%): C 64,51 H 5,30 N 10,81

Berechnet für

C₁₄H₁₄N₂O₃ (%): 65,10 5,46 10,84

N.M.R. (DMSO-d₆) δ p.p.m.:

2,14 (2H, m, CH₂-CH₂-CH-)

2,97 (2H, m, CH₂-CH₂-CH-)

4,23 (1H, dt, -CH-N-)

4,78 (1H, d, -CH-OH)

6,10 (2H, br s, OH + COOH)

6,9-8,2 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazol)

Das oben verwendete 2- (1-Imidazolyl) -3,4-dihydro-7-carboxy-1- (2H)-naphthalenon wurde in folgender Weise hergestellt: 11,2 g 2-Bromo-3,4-dihydro-7-carboxy-1- (2H)-naphthalenon wurde in 50 ml DMF gelöst und tropfenweise bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 14 g Imidazol in 70 ml DMF gegeben.

Nach 10-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und das Rohprodukt wurde in 100 ml Ethanol gelöst. Durch Zugabe von Diethylether und Filtrieren erhielt man 8 g 2- (1-Imidazolyl) -3,4-dihydro-7-carboxy-1- (2H)-naphthalenon.

F.: > 290 °C

I.R. (KBr) ν C=O 1700 cm⁻¹

N.M.R. (CF₃COOD) δ p.p.m.:

2,92 (2H, m, CH₂-CH₂-CH-)

3,52 (2H, m, CH₂-CH₂-CH-)

5,67 (1H, dd, -CH-)

7,57-8,83 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazol)

T.L.C. Eluierungsmittel CH₃COCH₃/H₂O/CH₃COOH (90:10:5)

R_f = 0,45

Das oben verwendete 2-Bromo-3,4-dihydro-7-carboxy-1- (2H)-naphthalenon wurde hergestellt, indem man 8 g des bekannten 3,4-Dihydro-7-carboxy-1- (2H)-naphthalenon mit 18,78 g CuBr₂ in 400 ml Ethylacetat umsetzt.

Die Suspension wurde 5 Stunden unter Rückfluss gehalten, dann abgekühlt und filtriert. Der Feststoff wurde mit Ethylacetat gewaschen, und die gesammelten organischen Schichten wurden mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei man 8 g des Produktes erhielt.

F.: 185 °C

Elementaranalyse:

Gefunden (%): C 49,15 H 3,25 Br 29,51

Berechnet für

C₁₁H₉BrO₃ (%): 49,10 3,37 29,69

N.M.R. (CD₃COCD₃) δ p.p.m.:

2,6 (2H, m, -CH₂-CH₂-CH-)

3,2 (2H, m, -CH₂-CH₂-CH-)

4,95 (1H, dd, -CH-)

7,53-8,63 (3H, m, aromatische Anteile)

Beispiel 3

10 Eine Lösung aus 8 g 1,2,3,4-Tetrahydro-2- (1-imidazolyl)-7-methoxy-1-naphthalenon und 140 ml konzentrierter Bromwasserstoffsäure wurde 8 Stunden unter Rückfluss erhitzt.

Die Lösung wurde zu Eis/Wasser gegossen und der pH wurde mit Na₂CO₃ alkalisch eingestellt. Der feste Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Das Rohprodukt wurde über Kieselgel durch Eluieren gereinigt (Lösungsmittel CHCl₃:CH₃OH (180:20)), wobei man 4,5 g 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-hydroxynaphthalin

20 erhielt.

F.: 218-220 °C

Elementaranalyse:

Gefunden (%): H 72,55 H 5,65 N 13,04

25 Berechnet für

C₁₃H₁₂N₂O: 73,56 5,7 13,19

T.L.C. Eluierungsmittel CHCl₃:CH₃OH (180:20)

R_f = 0,28

N.M.R. (DMSO-d₆) δ p.p.m.:

30 2,82 (4H, m, -CH₂-CH₂-)

6,54-8,13 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazol)

6,61 (1H, br s, -CH=C-)

I.R. (KBr): ν max cm⁻¹

35 3440 (OH phenolisch)

2690 und 2610 (NH⁺)

1645 (C=C)

Auf analoge Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

40 3- (1-Imidazolyl) -2H-1-benzopyran,

F.: 50-52 °C

Elementaranalyse:

Gefunden (%): C 71,98 H 5,03 N 14,01

45 Berechnet für

C₁₂H₁₀N₂O (%): 72,71 5,08 14,13

T.L.C. Eluierungsmittel CH₂Cl₂:CH₃OH (180:20)

R_f = 0,5

N.M.R. (CDCl₃) δ p.p.m.:

50 5,04 (2H, d, -O-CH₂)

6,50 (1H, br s, -CH₂-C=CH-)

6,80-7,70 (7H, m, aromatische Anteile + Imidazol)

55 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-carboxynaphthalin;

1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -7-carboxynaphthalin;

1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -5-carboxynaphthalin;

1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -8-carboxynaphthalin; und

60 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-tert.-butyl-7-hydroxynaphthalin.

Das oben verwendete 3,4-Dihydro-2- (1-imidazolyl) -7-methoxy-1-naphthalenon wurde hergestellt, indem man

3,4-Dihydro-2- (1-imidazolyl) -7-methoxy-1- (2H)-naphthalenon mit NaBH₄ reduzierte und anschliessend die im Beispiel 2 für das 7-Carboxyderivat verwendete Verfahrensweise anwendet.

F.: 159-162 °C

Elementaranalyse:

Gefunden (%): C 68,55 H 6,84 N 11,40

Berechnet für

 $C_{14}H_{16}N_2O_2$ (%): 68,33 6,6 11,46T.L.C. Eluierungsmittel $CHCl_3:CH_3OH$ (180:20) $R_f = 0,3$ N.M.R. ($CDCl_3$) δ p.p.m.:1,95–2,70 (2H, m, $-CH_2-CH_2-CH-$)2,91 (2H, m, CH_2-CH_2-CH-)3,79 (3H, s, OCH_3)3,88–4,40 (1H, m, $-CH-N-$)4,72–6,20 (1H, m, $-CH-OH$)

6,20 (1H, br s, OH)

6,64–7,50 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazol)

Das oben verwendete 3,4-Dihydro-2- (1-imidazolyl) -7-methoxy-1- (2H)-naphthalenon wurde hergestellt aus 2,3-Dihydro-2-bromo-7-methoxy-1- (2H)-naphthalenon und Imidazol unter Anwendung der in Beispiel 2 beschriebenen Verfahrensweise.

F.: 115–166 °C

Elementaranalyse:

Gefunden (%): C 69,44 H 5,82 N 11,59

Berechnet für

 $C_{14}H_{14}N_2O_2$ (%): 69,40 5,82 11,56T.L.C. Eluierungsmittel $CHCl_3:CH_3OH$ (180:20) $R_f = 0,55$ N.M.R. ($CDCl_3$) δ p.p.m.:2,42–2,72 (2H, m, CH_2-CH_2-CH-)3,02–3,35 (2H, m, CH_2-CH_2-CH-)3,84 (3H, s, OCH_3)4,96 (1H, dd, $-CH-$)

6,96–7,58 (6H, aromatische Anteile + Imidazol)

I.R. (KBr) ν C=O 1700 cm^{-1}

Das oben verwendete 3,4-Dihydro-2-bromo-7-methoxy-1-(2H)-naphthalenon erhielt man durch Bromieren der bekannten Verbindung 3,4-Dihydro-7-methoxy-1-(2H)-naphthalenon mit $CuBr_2$ und anschliessende Umsetzung gemäss Beispiel 2.

F.: 78–80 °C

T.L.C. Eluierungsmittel $CHCl_3:CH_3OH$ (170:30) $R_f = 0,55$ N.M.R. ($CDCl_3$) δ p.p.m.:2,45 (2H, m, $-CH_2-CH_2-CH-$)2,95 (2H, m, $-CH_2-CH_2-CH-$)3,79 (3H, s, $-OCH_3$)4,66 (1H, dd, $-CH-$)

6,91–7,49 (3H, m, aromatische Anteile + Imidazol)

Beispiel 4

Eine Lösung aus 0,5 g 3-(1-Imidazolyl) -2,3-dihydro-6-methoxy-4H-1-benzopyran-4-on in 50 ml Ethanol und 20 ml Eisessig und 5 ml konzentrierter Schwefelsäure wurde in Gegenwart von 100 mg Pd 10% auf Aktivkohle bei 3,42 bar bei 80 °C während 8 Stunden hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, die saure Lösung mit NH_4OH neutralisiert, mit CH_2Cl_2 extrahiert, getrocknet und eingedampft, wobei man 0,3 g 3,4-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-methoxy-1-benzopyran erhielt.

Elementaranalyse:

Gefunden (%): C 67,1 H 6,08 N 12,08

Berechnet für

 $C_{13}H_{14}N_2O_2$ (%): 67,8 6,13 12,16N.M.R. ($CDCl_3$) δ p.p.m.:3,10 (1H, dd, $-O-CH_2-CH-CH$)

H

3,42 (1H, dd, $-O-CH_2-CH-C-H$)

H

3,80 (3H, s, $-O-CH_3$)4,10–4,25 (2H, m, $-O-CH_2-CH-$)4,67 (1H, m, $-O-CH_2-CH-$)

10 6,60–7,64 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazol)

Analog wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

3,4-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-carboxy-1-benzopyran;

1,2,3,4-Tetrahydro-2- (1-imidazolyl) -7-carboxynaphthalin;

1,2,3,4-Tetrahydro-2- (1-imidazolyl) -6-carboxynaphthalin;

15 und

1,2,3,4-Tetrahydro-2- (1-imidazolyl) -7-methoxynaphthalin.

Das oben verwendete 3-(1-Imidazolyl) -2,3-dihydro-6-methoxy-4H-1-benzopyran-4-on wurde wie folgt hergestellt:

Eine Lösung aus 7 g 3-Bromo-6-methoxy-2,3-dihydro-4H-1-benzopyran-4-on, 8 g Imidazol und 200 ml N,N-Dimethylformamid wurde fünf Stunden bei 60 °C gehalten. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand wurde in 100 ml CH_2Cl_2 aufgenommen, mit Wasser gewaschen, und dann mit einer wässrigen

25 8%-igen HCl-Lösung extrahiert.

Die saure Lösung wurde nach dem Neutralisieren mit $NaHCO_3$ mit CH_2Cl_2 extrahiert, getrocknet und eingedampft, wobei man 2 g 3-(1-Imidazolyl) -2,3-dihydro-6-methoxy-4H-1-benzopyran-4-on erhielt.

30 F.: 150–152 °C (EtOH 70%)

N.M.R. ($CDCl_3$) δ p.p.m.:3,85 (3H, s, $-O-CH_3$)4,7 (2H, m, $-O-CH_2-CH<$)5,04 (1H, m, $-O-CH_2-CH<$)

35 6,9–7,6 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazol)

Beispiel 5

Eine Mischung aus 1,6 g 1,2-Dihydro-3- (1-Imidazolyl) -6-carboxynaphthalin, 0,3 g 10%igem Palladium auf Aktivkohle, 70 ml 99%igem Ethanol, 30 ml Eisessig und 5 ml konzentrierter Salzsäure wurden 12 Stunden bei Raumtemperatur in einer Parr-Burgess-Niederdruck-Hydriervorrichtung mit einem Anfangsdruck von 3,42 bar hydriert. Nach Beendigung dieser Zeit waren 96% der theoretischen Menge an Wasserstoff absorbiert.

Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Nach dem Behandeln mit 50 ml Wasser erhielt man 1,3 g 1,2,3,4-Tetrahydro-2- (1-imidazolyl) -7-carboxynaphthalin-hydrochlorid.

50 F.: 280 °C

Elementaranalyse:

Gefunden (%): C 60,08 H 5,37 N 9,85 Cl 12,54

55 Berechnet für

 $C_{14}H_{15}ClN_2O_2$ (%): 60,32 5,42 10,05 12,72T.L.C. Eluierungsmittel $CHCl_3:CH_3OH:CH_3COOH$ (170:30:1,5) $R_f = 0,26$ 60 N.M.R. ($DMSO-d_6$) δ p.p.m.:2,34 (2H, m, CH_2CH_2-CH-)3,03 (2H, m, $CH_2-CH-CH-$)3,38 (2H, m, $=C-CH_2-CH-$)65 4,88 (1H, m, CH_2CH-CH_2-)

7,30–9,30 (7H, m, COOH + aromatische Anteile + Imidazol)

I.R. (KBr) ν C=O 1690 cm^{-1}

Auf analoge Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt
 cis-3,4-Dihydro-2-methyl-3- (1-imidazolyl) -6-carboxyl-benzopyran-hydrochlorid
 F.: 228–235 °C

Elementaranalyse:

Gefunden (%): C 56,2 H 5,23 N 9,10 Cl 11,89

Berechnet für

$C_{14}H_{14}N_2O_3 \cdot HCl$

(%): 57,05 5,13 9,50 12,02

N.M.R. ($CDCl_3$) δ p.p.m.:

1,17 (3H, d, $-CH_3$)

3,25–3,67 (2H, m, $-O-CH-CH-CH_2$)

4,70 (1H, m, $-O-CH-CH-$)

5,23 (1H, m, $-O-CH-CH-$)

6,98–9,10 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazol)

I.R. (KBr) ν (NH^+) 2800–2300 cm^{-1}

(OH) Carboxylsäure 3000–2300 cm^{-1}

(C=O) Carboxylsäure 1700 cm^{-1}

(C–O–C) 1250 cm^{-1}

1,2,3,4-Tetrahydro-2- (1-imidazolyl) -naphthalin-hydrochlorid ergab nach der Behandlung mit einer stöchiometrischen Menge von $NaHCO_3$ 1,2,3,4-Tetrahydro-2- (1-imidazolyl) -naphthalin.
 F.: 95–98 °C

Elementaranalyse:

Gefunden (%): C 78,26 H 7,16 N 13,81

Berechnet für

$C_{13}H_{14}N_2$ (%): 78,75 7,11 14,12

T.L.C. Eluierungsmittel $CH_2Cl_2:CH_3OH$ (170:30)

$R_f = 0,57$

N.M.R. ($CDCl_3$) δ p.p.m.:

1,97–2,5 (2H, m, $=C-CH_2-CH-CH_2-CH_2-$)

2,96 (2H, m, $=C-CH_2-CH-CH_2-CH_2-$)

3,26 (2H, m, $=C-CH_2-CH-CH_2-CH_2-$)

4,46 (1H, m, $=C-CH_2-CH-CH_2-CH_2-$)

7,03–7,62 (7H, m, aromatische Anteile + Imidazol)

1,2,3,4-Tetrahydro-2- (1-imidazolyl) -7-methoxynaphthalin-hydrochlorid wurden mit einer stöchiometrischen Menge von $NaHCO_3$ behandelt, wobei man 1,2,3,4-Tetrahydro-2- (1-imidazolyl) -7-methoxynaphthalin erhielt.

Elementaranalyse:

Gefunden (%): C 73,14 H 6,95 N 12,21

Berechnet für

$C_{14}H_{16}N_2O$ (%): 73,65 7,06 12,27

T.L.C. Eluierungsmittel $CHCl_3:CH_3OH$ (190:10)

$R_f = 0,31$

N.M.R. ($CDCl_3$) δ p.p.m.:

2,22 (2H, m, CH_2-CH_2-CH-)

2,88 (2H, m, CH_2-CH_2-CH-)

3,20 (2H, m, $-CH_2-CH-$)

3,76 (3H, s, CH_3O-)

4,40 (1H, m, $-CH-$)

6,61–7,78 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazol)

Analog wurden nach Behandlung mit einer stöchiometrischen Menge an $NaHCO_3$ die folgenden Verbindungen hergestellt:

3,4-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-methoxy-1-benzopyran;

3,4-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-carboxy-1-benzopyran;

3,4-Dihydro-2- (3-pyridyl) -3- (1-imidazolyl) -6-carboxy-1-benzopyran;

1,2,3,4-Tetrahydro-2- (1-imidazolyl) -6-carboxynaphthalin;

1,2,3,4-Tetrahydro-2- (1-imidazolyl) -7- (2-carboxyisopropoxy)- naphthalin;

2- (1-Imidazolyl) -5-carboxy-indan;

2- (1-Imidazolyl) -5- carboxymethoxy-indan; und

1,2,3,4-Tetrahydro-2- (1-imidazolyl) -7-carboxymethylnaphthalin.

Beispiel 6

Eine Mischung aus 1,85 g 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl)-6-hydroxynaphthalin, 1,17 g Kalium-tert.-butoxid, 1,12 ml Ethylbromoacetat und 50 ml tert.-Butanol wurde vier Stunden unter Rückfluss behandelt.

Das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand wurde mit 100 ml Wasser und 100 ml CH_2Cl_2 behandelt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und zwei Mal mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet über wasserfreiem Na_2SO_4 und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Eluieren über Kieselgel (Lösungsmittel: $CHCl_3:CH_3OH$ – 180:20) gereinigt, wobei man 2,6 g 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl)-6-ethoxycarbonylmethoxy-naphthalin als Öl erhielt.

Elementaranalyse:

Gefunden (%): C 68,35 H 6,81 N 9,35

Berechnet für

$C_{17}H_{18}N_2O_3$ (%): 68,44 6,88 9,39

N.M.R. ($CDCl_3$) δ p.p.m.:

1,29 (3H, t, CH_3-CH_2-)

2,6–3,1 (4H, m, CH_2-CH_2-CH-)

4,24 (2H, q, CH_2-CH_3)

4,58 (2H, s, $O-CH_2-COO$)

6,44 (1H, br s, $-CH=C-$)

6,67–7,80 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazol)

Analog wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6- (2-ethoxycarbonylisopropoxy) -naphthalin

T.L.C.: Eluierungsmittel $CHCl_3:CH_3OH$ (180:20)

$R_f = 0,75$

N.M.R. ($CDCl_3$) δ p.p.m.:

1,26 (3H, t, CH_3-CH_2)

1,57 (6H, s, $(CH_3)_2C$)

2,63–3,1, (4H, m, $-CH_2-CH_2$)

4,23 (2H, q, $-CH_2-CH_3$)

6,41 (1H, br s, $-CH=C-$)

6,63–7,80 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazol)

Analog wurde durch Umsetzung mit α -Bromoisobuttersäure die folgende Verbindung hergestellt:

1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6- (2-carboxyisopropoxy)-naphthalin.

Beispiel 7

Eine Lösung aus 1 g 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-ethoxycarbonylmethoxy-naphthalin und 25 ml methanolischem Kaliumhydroxid N/2 wurde 4 Stunden unter Rückfluss gehalten.

Das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand in 100 ml Wasser gelöst.

Nach Ansäuern mit Essigsäure und Filtrieren des erhaltenen Feststoffes wurde dieser mit Wasser gewaschen, wobei man 800 mg 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-carboxymethyl-oxynaphthalin, F.: 106 bis 108 °C (Zersetzung), erhielt.

Elementaranalyse:

Gefunden (%): C 66,53 H 5,21 N 10,25

Berechnet für

$C_{15}H_{14}N_2O_3$ (%): 66,65 5,22 10,36

T.L.C. Eluierungsmittel $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_3\text{COOH}$
(40:10:2,5)

$R_f = 0,36$

N.M.R. ($\text{DMSO}-d_6$ δ p.p.m.):

2,85 (5H, br s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)

4,65 (2H, s, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}-$)

6,80 (1H, br s, $-\text{CH}=\text{C}-$)

6,68–8,15 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazol)

I.R. (KBr) ν C=O 1735 cm^{-1}

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6- (2-carboxyisopropoxy)-naphthalin.

F.: 206–209 °C

Elementaranalyse:

Gefunden (%): C 68,05 H 6,11 N 8,97

Berechnet für

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (%): 68,46 6,08 9,39

T.L.C. Eluierungsmittel $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_3\text{COOH}$
(40:10:2,5)

$R_f = 0,69$

N.M.R. ($\text{DSMO}-d_6$) δ p.p.m.:

1,50 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}-$)

2,85 (4H, br s $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)

6,65 (1H, br s, $-\text{CH}=\text{C}-$)

6,60–8,11 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazol)

3-(1-Imidazolyl) -6-carboxy-2H-1-benzopyran;

3-(1-Imidazolyl) -6- (2-carboxyisopropoxy) -2H-1-benzopyran;

3-(1-Imidazolyl) -6- (2-carboxyvinyl) -2H-1-benzopyran;

2-Methyl-3- (1-imidazolyl) -6-carboxy-2H-1-benzopyran;

2-Methyl-3- (1-imidazolyl) -7-carboxy-2H-1-benzopyran;

2-Methyl-3- (1-imidazolyl) -6- (2-carboxyvinyl) -2H-1-benzopyran;

2-Methyl-3- (1-imidazolyl) -6- (2-carboxyisopropoxy) -2H-1-benzopyran;

2-Isopropyl-3- (1-imidazolyl) -6-carboxy-2H-1-benzopyran;

2-Cyclopropyl-3- (1-imidazolyl) -6-carboxy-2H-1-benzopyran;

2-(3-Pyridyl) -3- (1-imidazolyl) -6-carboxy-2H-1-benzopyran;

3,4-Dihydro-2- (1-imidazolyl) -6-carboxy-1-benzopyran;

3,4-Dihydro-2-methyl-3- (1-imidazolyl) -6-carboxy-1-benzopyran;

3,4-Dihydro-2-methyl-3- (1-imidazolyl) -6-(2-carboxyvinyl)-1-benzopyran;

3,4-Dihydro-2- (3-pyridyl) -3-imidazolyl-6-carboxy-1-benzopyran;

1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -7-carboxynaphthalin;

1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -5-carboxynaphthalin;

1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-carboxynaphthalin;

1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -8-carboxynaphthalin;

1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6- (2-carboxyvinyl)-naphthalin;

1,2,3,4-Tetrahydro-2- (1-imidazolyl) -7-carboxynaphthalin;

1,2,3,4-Tetrahydro-2- (1-imidazolyl) -6-carboxynaphthalin;

1,2,3,4-Tetrahydro-2- (1-imidazolyl) -7- (2-carboxyisopropoxy)-naphthalin;

1,2,3,4-Tetrahydro-2- (1-imidazolyl) -7- (2-carboxyvinyl)-naphthalin;

1,2,3,4-Tetrahydro-2- (1-imidazolyl) -7-carboxymethyl-naphthalin;

2-(1-Imidazolyl) -5-carboxy-inden;

2-(1-Imidazolyl) -5- (2-carboxyvinyl) -inden; und

2-(1-Imidazolyl) -5-carboxy-indan.

Beispiel 8

14,4 ml absoluter Ethylalkohol wurden langsam zu 2,2 ml

SOCl_2 bei 0 °C gegeben und die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und dazu wurden 7 g 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-carboxynaphthalin gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Tag unter Rückfluss gehalten und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel und das überschüssige SOCl_2 wurden unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographiert unter Verwendung von $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (50:5) als Eluierungsmittel, wobei man 6,8 g 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-ethoxycarbonylnaphthalin erhielt.

F.: 113–116 °C

Elementaranalyse:

Gefunden (%): C 71,50 H 5,82 N 10,50

15 Berechnet für

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: 71,64 5,97 10,45

T.L.C. Eluierungsmittel $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (50:5), $R_f = 0,74$

N.M.R. (CDCl_3) δ p.p.m.:

1,62 (3H, t, CH_3-CH_2-)

20 2,80–3,40 (4H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$)

4,39 (2H, q, $\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}$)

25 6,92 (1H, s, $-\text{CH}=\text{C}$)

7,28–8 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazol)

Analog wurde die folgende Verbindung hergestellt:

1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6- (2-ethoxycarbonylvinyl)-naphthalin

30

Elementaranalyse:

Gefunden (%): C 72,81 H 6,07 N 9,45

35 Berechnet für

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (%): 73,47 6,12 9,52

T.L.C. Eluierungsmittel $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (90:10)

$R_f = 0,48$

N.M.R. (CDCl_3) δ p.p.m.:

40 1,33 (3H, t, CH_3)

2,65–3,20 (4H, m, CH_2-CH_2)

4,26 (2H, q, CH_2-CH_3)

6,40 (1H, d, $\text{CH}=\text{CH}-\text{COO}$)

6,55 (1H, br s, $\text{CH}=\text{C}-\text{N}$)

45 7,1–7,9 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazol)

7,62 (1H, d, $\text{CH}=\text{CH}-\text{COO}$)

Beispiel 9

50 Zu einer Suspension von 500 mg 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-carboxy-naphthalin in 10 ml DMF wurden 2 ml SOCl_2 gegeben. Nach dem Kühlen auf einem Eisbad wurde NH_3 durch das Reaktionsgemisch unter Rühren 5 Stunden lang geleitet. Die Reaktionsmischung wurde 12 Stunden stehen gelassen. Das Ammoniumsalz wurde abfiltriert und Diethylether wurde zugegeben, wobei man einen Niederschlag erhielt, der über Kieselgel chromatographiert wurde unter Verwendung von $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_3\text{COOH}$ (45:5:2,5) als Eluierungsmittel. Man erhielt 350 mg 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-carbamoylnaphthalin.

60 T.L.C. Eluierungsmittel $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (50:5): $R_f = 0,45$

N.M.R. (CD_3OH) δ p.p.m.:

2,88 (2H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$)

3,11 (2H, t, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$)

65 6,78 (1H, s, $-\text{CH}=\text{C}$)

7,06–8,06 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazol)

I.R. (KBr) ν max cm^{-1} 1670 (C=O)

3520–3410 (N–H)

M.S. m/e 239 (M^+).

Auf analoge Weise wurde die folgende Verbindung hergestellt:

2-Methyl-3- (1-imidazolyl)- 6-carbamoyl-2H-1-benzopyran.

Beispiel 10

Zu einer Lösung aus 202 mg $LiAlH_4$ in 2,4 ml trockenem THF wurde eine Lösung aus 2,8 g 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-ethoxycarbonyl-naphthalin in 22 ml THF tropfenweise bei 0 °C unter einer Stickstoffatmosphäre gegeben. Die Reaktionsmischung wurde einen Tag unter Rückfluss gehalten und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 40 ml H_2O zugegeben und der gebildete Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde konzentriert, mit $CHCl_3$ extrahiert, über (Na_2SO_4) getrocknet und in Vakuum eingedampft, wobei man 2 g 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-hydroxymethyl-naphthalin, F.: 88–91 °C, erhielt.

Elementaranalyse:

Gefunden (%): C 74,00 H 6,13 N 12,03

Berechnet für

$C_{14}H_{14}N_2O$ (%): 74,33 6,19 12,39

T.L.C. Eluierungsmittel $CHCl_3:CH_3OH$ (50:5):

$R_f = 0,29$

N.M.R. ($CDCl_3$) δ p.p.m.:

2,80 (4H, m, CH_2-CH_2)

4,60 (2H, s, CH_2-OH)

5,26 (1H, s, $-OH$)

6,40 (1H, s, $-CH=$)

7,08–7,63 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazol)

Beispiel 11

1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-methoxynaphthalin wurde mit einer stöchiometrischen Menge Salzsäure behan-

delt, wobei man 1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-methoxynaphthalin- hydrochlorid erhielt.

F.: 70–72 °C

T.L.C. Eluierungsmittel $CHCl_3:CH_3OH$ (180:20)

$R_f = 0,61$

N.M.R. ($DMSO-d_6$) δ p.p.m.:

2,92 (4H, m, CH_2-CH_2)

7,10 (1H, br s, $-CH=C-$)

6,77–8,27 (6H, m, aromatische Anteile + Imidazol)

9,65 (1H, br s, H^+)

Beispiel 12

Tabletten mit einem Gewicht von jeweils 150 mg, enthaltend 50 mg der aktiven Substanz wurden wie folgt hergestellt:

Zusammensetzung (für 10 000 Tabletten)

1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-carboxynaphthalin	500 g
Lactose	710 g
Maisstärke	237,5 g
Talkpulver	37,5 g
Magnesiumstearat	15 g

1,2-Dihydro-3- (1-imidazolyl) -6-carboxynaphthalin, Lactose und die Hälfte der Maisstärke wurden vermischt. Die Mischung wurde dann durch ein Sieb mit 0,5 mm grossen Öffnungen geschickt. 18 g Maisstärke wurden in 180 ml warmem Wasser suspendiert. Die erhaltene Paste wurde zum Granulieren des Pulvers verwendet. Das Granulat wurde getrocknet, auf einen Sieb zu einer Korngrösse von 1,4 mm zer kleinert und dann wurden die restlichen Mengen an Stärke, Talcum und Magnesium zugegeben und sorgfältig gemischt. Anschliessend wurden in einer Tablettenpresse mit 8 mm Durchmesser die Tabletten hergestellt.