CH 640 516 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 233/60
A 61 K 31/415

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTSCHRIFT** A5

(11) **640 516**

(21) Gesuchsnummer: 4102/79

(22) Anmeldungsdatum: 02.05.1979

(30) Priorität(en): 02.05.1978 JP 53-52266
09.06.1978 JP 53-68892

(24) Patent erteilt: 13.01.1984

(45) Patentschrift veröffentlicht: 13.01.1984

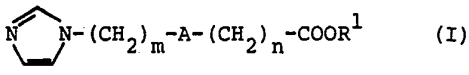
(73) Inhaber:
Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.,
Matsumoto-shi/Nagano (JP)
Ono Pharmaceutical Co. Limited, Osaka (JP)

(72) Erfinder:
Masaki Hayashi, Takatsuki-shi/Osaka (JP)
Tadao Tanouchi, Takatsuki-shi/Osaka (JP)
Masanori Kawamura, Ibaraki-shi/Osaka (JP)
Ikuo Kajiwara, Takatsuki-shi/Osaka (JP)
Yoichi Iguchi, Takatsuki-shi/Osaka (JP)

(74) Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

(54) Imidazol-Derivate und sie enthaltende pharmazeutische Präparate.

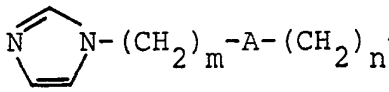
(57) Die Imidazol-Derivate der Formel (I), worin die Substituenten die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, sind neue Verbindungen, welche eine starke Inhibitorwirkung auf Thromboxan-Synthetase aus Plättchen-Mikrosomen vom Kaninchen aufweisen. Sie sind nützlich als therapeutisch wirksame Mittel zur Behandlung von Entzündungen, Hypertension, Thrombus, cerebraler Apoplexie und Asthma.



(I)

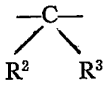
PATENTANSPRÜCHE

1. Imidazol-Derivate der Formel



(I)

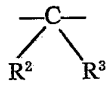
worin R^1 Wasserstoff oder gerad- oder verzweigtkettiges Alkyl mit 1-12 C-Atomen, A die Gruppe C≡C, wobei das Symbol ≡ eine Doppelbindung mit E- oder Z-Konfiguration oder eine Dreifachbindung darstellt, oder die Gruppe



wobei R^2 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtkettiges Alkyl mit 1-4 C-Atomen und R^3 geradkettiges oder verzweigtkettiges Alkyl mit 1-10 C-Atomen darstellen, bedeuten, und worin m und n gleich oder verschieden sind und Null oder eine ganze Zahl von 1-10 darstellen, sowie nicht-toxische Salze dieser Verbindungen.

2. Imidazol-Derivate nach Anspruch 1, worin A eine C≡C-Gruppe darstellt.

3. Imidazol-Derivate nach Anspruch 1, worin A die Gruppe



bedeutet.

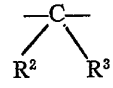
4. Imidazol-Derivate nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin R^1 Wasserstoff oder eine gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen darstellt.

5. Imidazol-Derivate nach einem der Ansprüche 1-4, worin R^1 Wasserstoff, Methyl, Äthyl oder sec-Butyl darstellt.

6. Imidazol-Derivate nach einem der Ansprüche 1-5, worin m + n Null oder eine ganze Zahl von 1-10 darstellen.

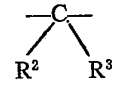
7. Imidazol-Derivate nach einem der Ansprüche 1-6, worin m + n Null oder eine ganze Zahl von 1-6 bedeuten.

8. Imidazol-Derivate nach einem der Ansprüche 1 und 3-7, worin R^3 eine gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen darstellt, wenn A eine



Gruppe bedeutet.

9. Imidazol-Derivate nach einem der Ansprüche 1 und 3-8, worin R^2 Wasserstoff oder Methyl und R^3 Methyl oder Butyl darstellen, wenn A die Gruppe



bedeutet.

10. Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als aktive Komponente mindestens ein Imidazol-Derivat nach einem der Ansprüche 1-9 oder ein nicht-toxisches Säureadditionssalz davon, oder, wenn R^1 in der Formel I Wasserstoff bedeutet, ein nicht-toxisches Salz davon, zusammen mit einem pharmazeutischen Trägerstoff oder einer Beschichtung.

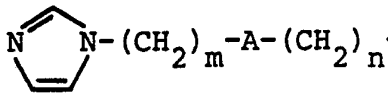
Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Imidazol-Derivate und auf pharmazeutische Zubereitungen, welche die genannten Verbindungen enthalten.

Bis heute waren unter den Verbindungen mit Imidazol-Skelett Imidazol und 1-Methylimidazol bekannt für ihre Inhibitorwirkung auf Thromboxan-Synthetase [Prostaglandins, *13 (4)*, 611 (1977)]. Da jedoch diese Inhibitorwirkung für Thromboxan-Synthetase schwach ist, sind diese Verbindungen kaum in pharmazeutischen Zubereitungen verwendbar.

Andererseits wurde N-(6-Methoxycarbonylhexyl)-imidazol durch P. Matthias et al synthetisiert und publiziert [Monatsch Chem., *108 (5)*, 1059 (1977)]. Obschon diese Verbindung eine stärkere Inhibitorwirkung auf Thromboxan-Synthetase aufweist im Vergleich mit Imidazol oder 1-Methylimidazol, ist jedoch auch diese Inhibitorwirkung ungenügend für praktische Anwendung.

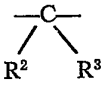
Es wurden deshalb gründliche Untersuchungen durchgeführt mit dem Ziel, neue Imidazol-Derivate mit stärkerer und spezifischer Inhibitorwirkung auf Thromboxan-Synthetase zu erhalten. Als Ergebnis dieser Studien und Experimente wurde nun gefunden, dass bei Einführung einer Doppel- oder Dreifachbindung oder einer oder zwei Alkylgruppen im 1-(ω-Carboxy- oder alkoxycarbonylalkyl)-imidazol die pharmakologischen Eigenschaften des Imidazols oder 1-Methylimidazols verbessert werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind demzufolge neue Imidazol-Derivate der Formel



I

worin R^1 Wasserstoff oder gerad- oder verzweigtkettiges Alkyl mit 1-12 C-Atomen, A die Gruppe C≡C (worin das Symbol ≡ eine Doppelbindung mit E- oder Z-Konfiguration oder eine Dreifachbindung darstellt), oder die Gruppe



(worin R^2 Wasserstoff oder gerad- oder verzweigtkettiges Alkyl mit 1-4 C-Atomen und R^3 gerad- oder verzweigtkettiges Alkyl mit 1-10 C-Atomen darstellen) bedeuten, und worin m und n gleich oder verschieden sind und Null oder eine ganze Zahl von 1-10 darstellen, sowie nicht-toxische Salze dieser Verbindungen.

Beispiele für die gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppe mit 1-12 C-Atomen, dargestellt durch R^1, sind Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl und ihre Isomeren. Vorzugsweise ist R^1 Wasserstoff oder gerad- oder verzweigtkettiges Alkyl mit 1-4 C-Atomen, und am meisten bevorzugt werden Wasserstoff, Methyl, Äthyl oder sec-Butyl.

Beispiele für die gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppe mit1- 4 C-Atomen, dargestellt durch R^2, sind Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl. Vorzugsweise ist R^2 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe.

Beispiele für die gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppe mit 1-10 C-Atomen, dargestellt durch R^3, sind Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl und ihre Isomeren. Vorzugsweise ist R^3 Methyl oder Butyl.

Beispiele für die gerad- oder verzweigtkettige Alkylengruppe mit 1-10 C-Atomen, dargestellt durch $-(CH_2)_m-$ und $-(CH_2)_n-$, sind Methylen, Äthylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Hexamethylen, Heptamethylen, Octamethylen, Nonamethylen und Decamethylen. Vorzugsweise sind m + n Null oder eine ganze Zahl von 1-10, am meisten bevorzugt wird Null oder eine ganze Zahl von 1-6.

Die erfindungsgemässen Imidazol-Derivate der Formel I können durch Umsetzen einer Verbindung der Formel

$X-(CH_2)_m-A-(CH_2)_n-COOR^1$ II

worin X ein Halogenatom darstellt, z.B. Fluor, Chlor, Brom oder Jod, mit einem Imidazol-Silbersalz oder einem Imidazolalkalimetallsalz, z.B. Natrium- oder Kaliumsalz, in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol, Xylol, Dioxan, Tetrahydrofuran (THF), Acetonitril, N,N-Dimethylformamid, einem niederen Alkanol, wie Äthanol oder Butanol, bei einer Temperatur von 0°C bis 150°C, vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen Zimmertemperatur und Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches, hergestellt werden.

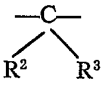
Wahlweise können die Produkte in herkömmlicher Weise z.B. durch Destillation bei Normaldruck oder bei vermindertem Druck, durch Dünnschicht-, Säulen- oder Hochgeschwindigkeits-Flüssigchromatographie auf Silicagel oder durch Umkristallisieren gereinigt werden.

Säuren der Imidazol-Derivate der Formel I, worin R^1 Wasserstoff darstellt, können durch Verseifen der entsprechenden Ester der Formel I, worin R^1 eine andere Bedeutung hat als Wasserstoff, in herkömmlicher Weise hergestellt werden, z.B. durch Reaktion in wässriger Lösung eines Alkalimetall-, z.B. Natrium- oder Kalium- oder eines Erdalkalimetall-, z.B. Calcium- oder Barium-Hydroxids oder -Carbonats, wahlweise in Gegenwart eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels, wie einem Äther, z.B. Dioxan oder THF, oder einem niederen Alkanol, z.B. Methanol oder Äthanol, bei einer Temperatur von −10 bis +78°C, vorzugsweise bei Zimmertemperatur, oder mit einer wasserfreien Lösung eines Alkalimetall-, z.B. Natrium- oder Kalium-Hydroxids oder -Carbonats in einem niederen Alkanol, wie Methanol oder Äthanol, bei einer Temperatur von −10 bis +78°C, vorzugsweise bei Zimmertemperatur.

Die Imidazol-Metallsalze können aus dem Imidazol durch Umsetzen mit einem Alkalimetallhydroxid, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder einem Alkalimetallalkoxid, wie Natriummethoxid, einem Alkalimetallcarbonat, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, einem Alkalimetallhydrid, wie Natrium- oder Kaliumhydrid, oder Silberoxid in einem inerten Lösungsmittel, z.B. Benzol, Toluol, Xylol, Dioxan, THF, Acetonitril, N,N-Dimethylformamid, einem niederen Alkanol, wie Äthanol oder Butanol, einem Kronenäther, Wasser, bei einer Temperatur von 0-100°C, vorzugsweise bei einer Temperatur von Zimmertemperatur bis 90°C, hergestellt werden.

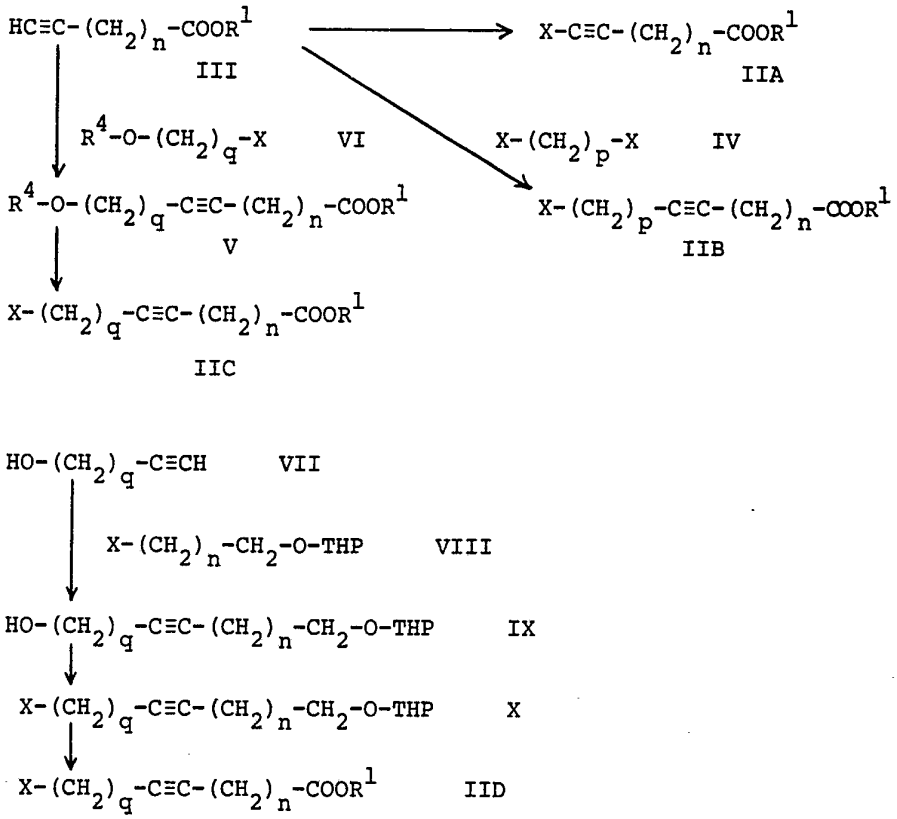
Diese Metallsalze können als isolierte Verbindung oder als Lösung der Salze verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel II, welche als Ausgangsprodukte verwendet werden, sind bekannte Verbindungen oder können leicht in herkömmlicher Weise hergestellt werden (d.h. Verbindungen oder Verfahren, welche in der chemischen Literatur beschrieben werden). Z.B. können Verbindungen der Formel II, worin A die C≡C-Gruppe darstellt, worin das Symbol ≡ die Dreifachbindung bedeutet, oder die Gruppe

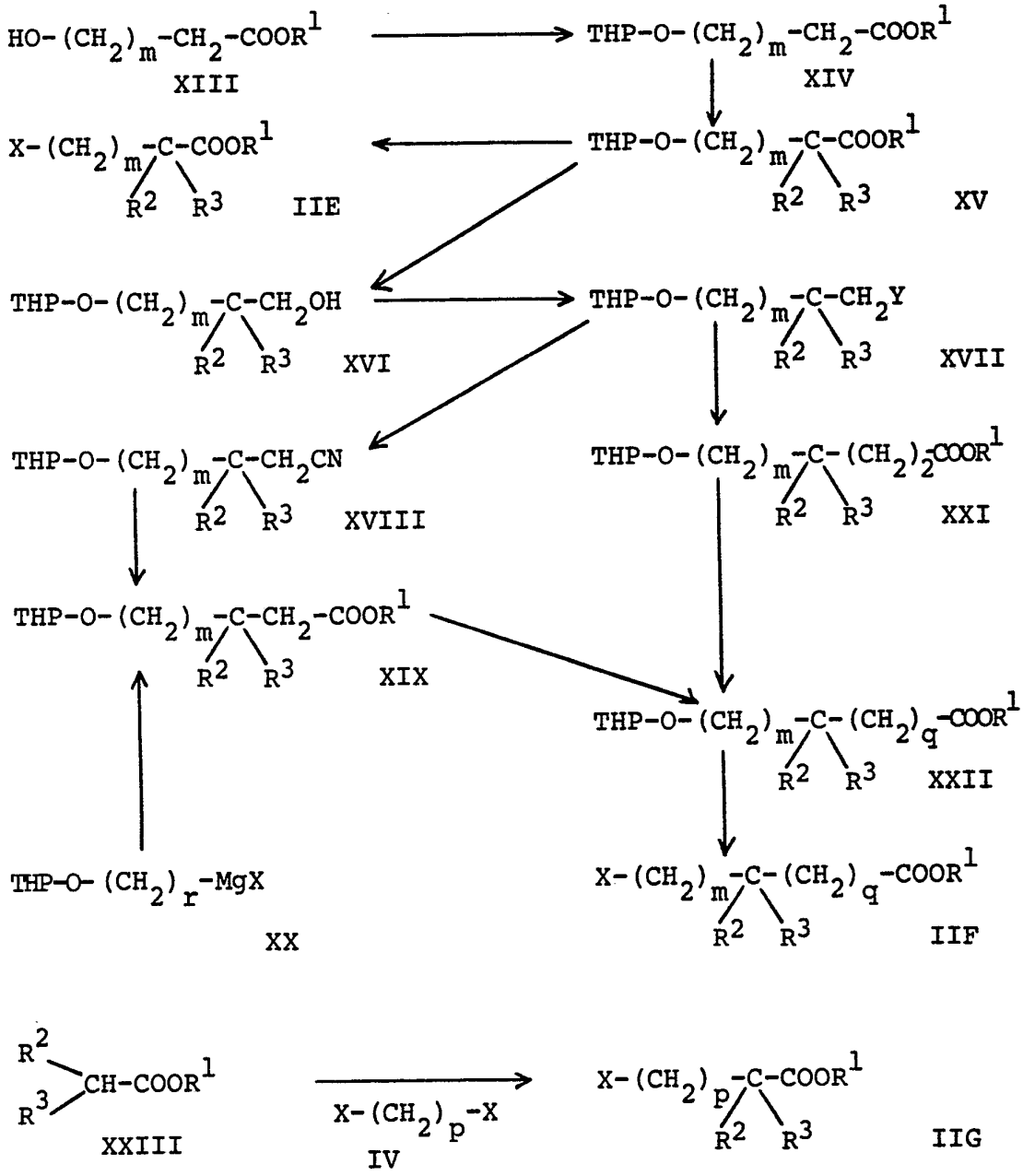


darstellt, nach der Reaktionssequenz gemäss nachfolgenden Schemata A und B hergestellt werden, worin R^4 Wasserstoff oder eine Tetrahydrofuran-2-yl-Gruppe darstellt, THP die Tetrahydropyran-2-yl-Gruppe bedeutet, p eine ganze Zahl von 3-10 ist, q eine ganze Zahl von 1-10, r eine ganze Zahl von 2-10 und Y ein Halogenatom darstellen.

Schema A



Schema B



Gemäss Schema A kann die Umwandlung der Verbindungen der Formel III in die Verbindung der Formel IIA nach dem im J. Amer. Chem. Soc. *85*, 1648 (1963) beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Verbindungen der Formel IIB können aus Verbindungen der Formel III durch Reaktion mit einem Lithinierungsmittel, wie Butyllithium oder Lithiumdiisopropylamid, in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. THF, bei einer Temperatur unterhalb Zimmertemperatur, gefolgt von Reaktion der erhaltenen Lithium-Verbindung mit einer Verbindung der Formel IV zu Verbindung der Formel IIB, hergestellt werden.

Verbindungen der Formel V können aus der Lithium-Verbindung einer Verbindung der Formel III durch Reaktion mit einer Verbindung der Formel VI in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. THF oder Hexamethylphosphoramid, bei niedriger Temperatur, vorzugsweise unterhalb Zimmertemperatur, erhalten werden.

Verbindungen der Formel V, worin R^4 Wasserstoff darstellt, können aus einer Verbindung der Formel V, worin R^4 eine Tetrahydropyran-2-yl-Gruppe darstellt, durch milde Hydrolyse unter sauren Bedingungen mit (1) einer wässrigen Lösung einer organischen Säure, wie Essigsäure, Propionsäure, Oxalsäure oder p-Toluolsulfonsäure, oder einer wässrigen Lösung einer anorganischen Säure, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, vorzugsweise in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, das mit Wasser mischbar ist, z.B. einem niederen Alkanol wie Methanol oder Äthanol, vorzugsweise Methanol, oder einem Äther wie 1,2-Dimethoxyäthan, Dioxan oder THF, vorzugsweise THF, bei einer Temperatur von Zimmertemperatur bis 75°C, vorzugsweise unterhalb 45°C, oder (2) mit einer wasserfreien Lösung einer organischen Säure, wie p-Toluolsulfonsäure oder Trifluoressigsäure in einem niederen Alkanol wie Methanol oder Äthanol bei einer Temperatur von 10-45°C, oder (3) mit einer wasserfreien Lösung von einem p-Toluolsulfonsäure-Pyridinkomplex in einem niederen Alkanol, wie Methanol oder Äthanol, bei einer Temperatur von 10-60°C hergestellt werden.

Verbindungen der Formel V, worin R^4 Wasserstoff dar-

stellt, können ebenfalls nach dem in J. Chem. Soc., 5889 (1963) beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Verbindungen der Formel IIC können aus Verbindungen der Formel V, worin R^4 Wasserstoff darstellt, in herkömmlicher Weise hergestellt werden (wahlweise über eine Arylsulfonyloxy- oder Alkylsulfonyloxy-Gruppe), z.B. nach den in «Compendium of Organic Synthetic Methods», Bd. 1 (1971), 2 (1974) und 3 (1977), Sektion 138, Wiley-Interscience (USA) beschriebenen Verfahren (im folgenden mit Referenz A bezeichnet).

Verbindungen der Formel X können aus Verbindungen der Formel VII über Verbindungen der Formel IX erhalten werden, wobei die gleichen Verfahren angewandt werden wie für die Umwandlung von Verbindungen der Formel III in Verbindungen der Formel IIC.

Verbindungen der Formel IID, worin R^1 Wasserstoff darstellt, können durch Hydrolyse der Tetrahydropyran-2-yl--Gruppe von Verbindungen der Formel X zu einer Hydroxylgruppe in gleicher Weise hergestellt werden wie Verbindungen der Formel V, worin R^4 die Tetrahydropyran-2--yl-Gruppe darstellt, in diejenigen der Formel V, worin R^4 Wasserstoff darstellt, gefolgt von Oxidation der erhaltenen Hydroxyl-Verbindung mit Jones-Reagens oder nach Verfahren, beschrieben in Sektion 18 von Referenz A. Wahlweise können die so erhaltenen Produkte in herkömmlicher Weise verestert werden, z.B. durch Behandeln mit einem Diazoalkan, enthaltend 1-12 C-Atome in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Diäthyläther, Äthylacetat, Methylenchlorid, Aceton, oder einem Gemisch von zwei oder mehreren davon bei einer Temperatur von Zimmertemperatur bis −10°C, vorzugsweise 0°C, wobei Verbindungen der Formel IID erhalten werden, worin R^1 nicht Wasserstoff darstellt.

Gemäss Schema B kann die Umwandlung von Verbindungen der Formel XIII in Verbindungen der Formel XIV durch Reaktion mit 2,3-Dihydropyran in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Methylenchlorid, und in Gegenwart eines Säure-Katalysators, z.B. p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Trifluorboran-ätherat, Phosphoroxychlorid, bei einer Temperatur von Zimmertemperatur bis 0°C, vorzugsweise Zimmertemperatur, erfolgen.

Verbindungen der Formel XV, worin R^2 Wasserstoff darstellt, können aus Verbindungen der Formel XIV in gleicher Weise hergestellt werden wie für die Umwandlung von Verbindungen der Formel III in ihre Lithium-Verbindungen, gefolgt von Reaktion der resultierenden Lithium-Verbindung mit einer Verbindung der Formel

$$R^3\text{-}Z \qquad \text{XXIV}$$

worin Z Halogen darstellt, zu Verbindungen der Formel XV, worin R^2 Wasserstoff darstellt, beschrieben.

Verbindungen der Formel XV, worin R^2 gerad- oder verzweigtkettiges Alkyl mit 1-4 C-Atomen darstellt, können aus Verbindungen der Formel XV, worin R^2 Wasserstoff darstellt, in gleicher Weise hergestellt werden, wie beschrieben für die Herstellung von Verbindungen der Formel XV, worin R^2 Wasserstoff darstellt, jedoch unter Verwendung einer Verbindung der Formel

$$R^5\text{-}Z \qquad \text{XXV}$$

worin R^5 gerad- oder verzweigtkettiges Alkyl mit 1-4 C-Atomen darstellt, anstelle der Verbindung der Formel XXIV.

Die Umwandlung von Verbindungen der Formel XV in solche der Formel IIE kann in gleicher Weise erfolgen, wie die Umwandlung von Verbindungen der Formel V, worin R^4 Tetrahydropyran-2-yl darstellt, zu Verbindungen der Formel IIC.

Verbindungen der Formel XVI können aus Verbindungen der Formel XV nach dem in Sektion 32 oder 38 der Referenz A beschriebenen Verfahren hergestellt werden und zu Verbindungen der Formel XVII umgewandelt werden, wie Verbindungen der Formel V, worin R^4 Wasserstoff darstellt, zu Verbindungen der Formel IIC.

Verbindungen der Formel XIX können aus Verbindungen der Formel XVII über Verbindungen der Formel XVIII nach Verfahren aus Sektionen 190 und 28 oder 118 aus Referenz A erhalten werden.

Verbindungen der Formel XIX, worin m eine ganze Zahl von 2-10 darstellt, können ebenfalls aus Verbindungen der Formel XX durch Grignard-Reaktion mit einer Verbindung der Formel

XXVI

in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Diäthyläther, THF, in Gegenwart von Kupfer(I)chlorid bei einer Temperatur von Zimmertemperatur bis 0°C erhalten werden.

Verbindungen der Formel XXI können aus Verbindungen der Formel XVII nach Verfahren, beschrieben in Sektion 25 oder 115 von Referenz A, erhalten werden.

Verbindungen der Formel XXII können aus Verbindungen der Formel XIX oder XXI in gleicher Weise hergestellt werden wie Verbindungen der Formel XV zu Verbindungen der Formel XIX oder XXI.

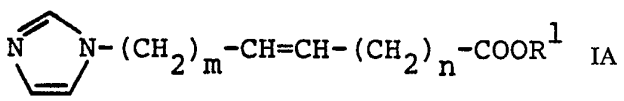
Die Umwandlung von Verbindungen der Formel XXII zu Verbindungen der Formel IIF kann in gleicher Weise erfolgen wie die Umwandlung von Verbindungen der Formel V, worin R^4 Tetrahydropyran-2-yl darstellt, zu Verbindungen der Formel IIC.

Verbindungen der Formel IIE, worin m eine ganze Zahl von 3-10 darstellt, d.h. Verbindungen der Formel IIG, können ebenfalls aus Verbindungen der Formel XXIII hergestellt werden, in gleicher Weise wie die Umwandlung von Verbindungen der Formel III zu den entsprechenden Lithiumverbindungen, gefolgt von Reaktion der resultierenden Lithiumverbindungen mit Verbindungen der Formel IV zu Verbindungen der Formel IIG erfolgt.

Die Verbindungen, welche als Ausgangsprodukte in den Schemata A und B verwendet werden, sind bekannte Verbindungen und können leicht in herkömmlicher Weise hergestellt werden.

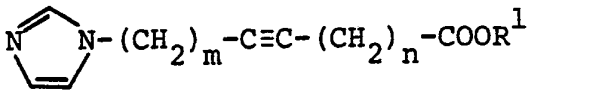
Verbindungen der Formel II, worin A die Gruppe C≡C darstellt, worin das Symbol ≡ die Doppelbindung bedeutet, an welcher E- oder Z-Konfiguration vorliegt, können leicht aus Verbindungen der Formel II hergestellt werden, worin A die Gruppe C≡C bedeutet, worin das Symbol ≡ eine Dreifachbindung darstellt, d.h. Verbindungen der Formel IIA, IIB, IIC oder IID, nach Verfahren, beschrieben in Sektion 196 von Referenz A.

Die erfindungsgemässen Imidazol-Derivate der Formel I, worin A die Gruppe C=C bedeutet, in der das Symbol = die Doppelbindung darstellt, d.h. Verbindungen der Formel



IA

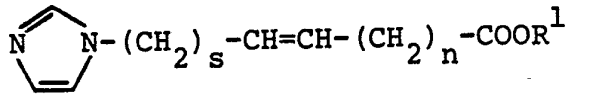
worin in der Doppelbindung E- (d.h. trans-) oder Z-, d.h. cis-) Konfiguration vorliegen kann, können aus Verbindungen der Formel I, worin A die Gruppe C≡C darstellt, worin das Symbol ≡ die Dreifachbindung bedeutet, d.h. Verbindungen der Formel



IB

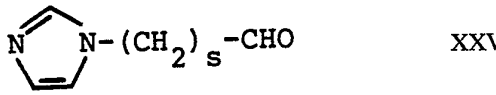
nach Verfahren, beschrieben in Sektion 196 von Referenz A, erhalten werden.

Die erfindungsgemässen Imidazol-Derivate der Formel I, worin m eine ganze Zahl von 2-10 darstellt und A die Gruppe C≡C bedeutet, worin das Symbol ≡ eine Doppelbindung darstellt, an welcher E- oder Z-Konfiguration vorliegt, d.h. Verbindungen der Formel



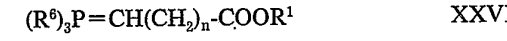
IC

worin s eine ganze Zahl von 2-10 darstellt, können durch eine Wittig-Reaktion einer Verbindung der Formel



XXVII

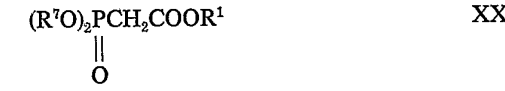
mit einer Phosphoran-Verbindung der Formel



XXVIII

worin R^6 eine gegebenenfalls durch Niederalkyl mit 1-4 C-Atomen substituierte, vorzugsweise jedoch unsubstituierte Phenylgruppe oder eine Niederalkylgruppe mit 1-6 C-Atomen, vorzugsweise Butyl oder Cyclohexyl darstellt, hergestellt werden.

Verbindungen der Formel IC, worin n Null ist, worin an der Doppelbindung E-Konfiguration vorliegt, können ebenfalls aus Verbindungen der Formel XXVII durch Wittig-Reaktion mit Natrium-Derivaten eines Dialkylphosphonats der Formel



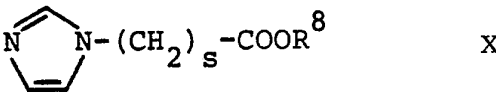
XXIX

worin R^7 Niederalkyl mit 1-4 C-Atomen, vorzugsweise Methyl oder Äthyl, darstellt, hergestellt durch Reaktion eines Dialkylphosphonats der Formel XXIX mit Natriumhydrid, erhalten werden.

Die Wittig-Reaktion wird in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. einem Äther, wie Diäthyläther, THF, Dioxan oder 1,2-Dimethoxyäthan, einem Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol, Xylol oder Hexan, einem Dialkylsulfoxid, wie Dimethylsulfoxid, einem Dialkylformamid, wie N,N-Dimethylformamid, einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder einem niederen Alkanol, wie Methanol oder Äthanol, bei einer Temperatur von −78°C bis Rückflusstemperatur des Reaktionsgemischs durchgeführt.

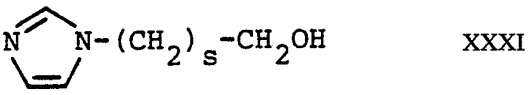
Die Phosphoran-Verbindungen der Formel XXVIII und die Dialkylphosphonate der Formel XXIX können in herkömmlicher Weise erhalten werden.

Die Formylverbindungen der Formel XXVII können aus Verbindungen der Formel



XXX

worin R^8 Niederalkyl mit 1-4 C-Atomen oder Wasserstoff darstellt, nach Verfahren beschrieben in Sektion 47 oder 53 der Referenz A oder aus einer Verbindung der Formel

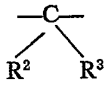


XXXI

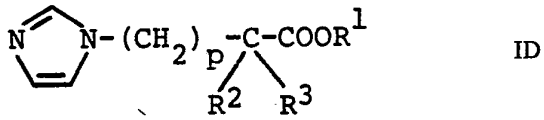
nach dem Verfahren in Sektion 48 der Referenz A hergestellt werden.

Verbindungen der Formel XXX und XXXI können nach den Verfahren aus folgenden Patentanmeldungen hergestellt werden: JA-Patentanmeldungen 53-17238, 53-18053, 53-19054 und 53-18340.

Die erfindungsgemässen Imidazol-Derivate der Formel I, worin A die Gruppe

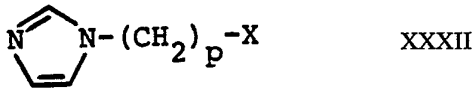


darstellt und m eine ganze Zahl von 3-10 und n Null bedeuten, d.h. Verbindungen der Formel



ID

können durch Reaktion einer Verbindung der Formel



XXXII

mit einer Lithium-Verbindung einer Verbindung der Formel

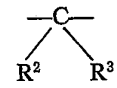
XXXIII

in gleicher Weise hergestellt werden wie die Umwandlung von Verbindungen der Formel III zu Verbindungen der Formel IIB erfolgt.

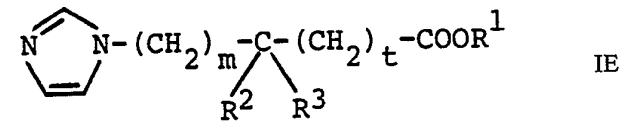
Verbindungen der Formel XXXII können durch Reaktion eines Imidazol-Metallsalzes mit Verbindungen der Formel IV in gleicher Weise hergestellt werden wie die Umwandlung von Verbindungen der Formel II zu Verbindungen der Formel I erfolgt.

Verbindungen der Formel XXXIII können in herkömmlicher Weise erhalten werden.

Die erfindungsgemässen Imidazol-Derivate der Formel I, worin A die Gruppe

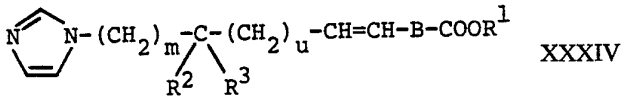


darstellt und n eine ganze Zahl von 2-10 bedeutet, d.h. verbindungen der Formel



IE

worin t eine ganze Zahl von 2-10 darstellt, können durch katalytische Reduktion einer Verbindung der Formel

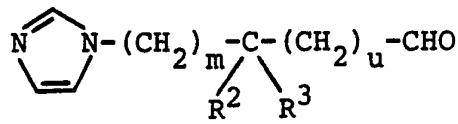


XXXIV

worin u Null oder eine ganze Zahl von 1-8, B eine Einfachbindung, eine ungesättigte oder gesättigte geradkettige Alkylengruppe mit 1-8 C-Atomen darstellen, wobei jedoch die Anzahl Kohlenstoffatome in der Gruppe $-(CH_2)_u-CH=CH-B-$ eine ganze Zahl von 2-10 ist, und worin die Doppelbindung in E- und/oder Z-Konfiguration vorliegt, erhalten werden.

In geeigneter Weise erfolgt die katalytische Reduktion durch Hydrieren in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. Palladium auf Aktivkohle, Palladiumschwarz oder Platindioxid, in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. einem niederen Alkanol mit 1-4 C-Atomen, wie Methanol oder Äthanol, bei Zimmertemperatur und normalem oder erhöhtem Druck, z.B. bei einem Wasserstoffdruck von Atmosphärendruck bis 15 kg/cm².

Verbindungen der Formel XXXIV können durch Wittig-Reaktion einer Verbindung der Formel

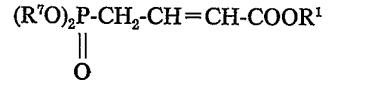


XXXV

mit einer Phosphoran-Verbindung der Formel

XXXVI

oder mit einem Natrium-Derivat einer Verbindung der Formel XXIX oder mit einem Lithium- oder Natrium-Derivat einer Verbindung der Formel

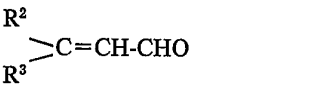


XXIXA

worin die Doppelbindung in E- oder Z-Konfiguration vorliegt (erhalten aus einer Verbindung der Formel XXIXA mit Natriumhydrid oder Lithiumdiisopropylamid), in gleicher Weise hergestellt werden, wie für die Umwandlung von Verbindungen der Formel XXVII zu solchen der Formel IC beschrieben.

Verbindungen der Formel XXXV können aus Verbindungen der Formel I, worin n Null oder eine ganze Zahl von 1-8 darstellt, in gleicher Weise hergestellt werden wie die Umwandlung von Verbindungen der Formel XXX zu solchen der Formel XXVII erfolgt.

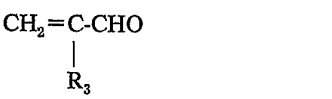
Verbindungen der Formel XXXV, worin m Null und n 1 darstellen, können ebenfalls durch Reaktion einer Verbindung der Formel



XXXVII

mit Imidazol in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Acetonitril bei Zimmertemperatur erhalten werden.

Verbindungen der Formel XXXV, worin R^2 Wasserstoff darstellt, m 1 und n Null bedeuten, können ebenfalls durch Reaktion einer Verbindung der Formel



XXXVIII

mit Imidazol in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Acetonitril, bei Zimmertemperatur erhalten werden.

Verbindungen der Formel I, worin R^1 Wasserstoff darstellt, können wahlweise in herkömmlicher Weise in Salze übergeführt werden. Bevorzugt werden nicht-toxische Salze. Unter «nicht-toxischen Salzen» werden solche verstanden, in denen das Kation (oder im Fall der Säureadditionssalze das Anion) bei Verwendung in therapeutischen Dosen für den Säugetier-Organismus unbedenklich sind, so dass die gewünschten pharmakologischen Wirkungen der Verbindungen der Formel I zur Geltung kommen. Diese Salze sind vorzugsweise wasserlöslich. Geeignete nicht-toxische Salze sind diejenigen der Alkalimetalle, wie Natrium oder Kalium, der Erdalkalimetalle, wie Calcium oder Magnesium, und Ammoniumsalze sowie pharmazeutisch verwendbare (d.h. nicht-toxische) Aminsalze. Amine, welche zur Bildung solcher Salze mit Carbonsäuren geeignet sind, sind gut bekannt und umfassen z.B. Amine, welche durch Ersetzen eines oder mehrerer Wasserstoffatome im Ammoniak durch Gruppen, wie Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Hydroxyalkyl mit 2 oder 3 C-Atomen, erhalten werden. Geeignete nicht-toxische Aminsalze sind z.B. Tetraalkylammoniumsalze, wie Tetramethylammoniumsalze und andere organische Aminsalze, wie Methylaminsalze, Dimethylaminsalze, Cyclopentylaminsalze, Benzylaminsalze, Phenäthylaminsalze, Piperidinsalze, Monoäthanolaminsalze, Diäthanolaminsalze, Lysinsalze und Argininsalze.

Salze können aus Säuren der Formel I, worin R^1 Wasserstoff darstellt, in herkömmlicher Weise erhalten werden, z.B. durch Reaktion von stöchiometrischen Anteilen einer Säure der Formel I und der entsprechenden Base, z.B. einem Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxid oder -carbonat, Ammoniumhydroxid, Ammoniak oder einem organischen Amin in geeignetem Lösungsmittel. Die Salze können durch Lyophilisieren der Lösung oder bei schlechter Löslichkeit durch Abfiltrieren, vorzugsweise nach Entfernung eines Teils des Lösungsmittels, isoliert werden.

Die Imidazol-Derivate der Formel I können wahlweise in herkömmlicher Weise in Säureadditionssalze übergeführt werden, welche ebenfalls vorzugsweise nicht-toxisch sind.

Säureadditionssalze können aus Verbindungen der Formel I in herkömmlicher Weise, z.B. durch Reaktion von stöchiometrischen Anteilen einer Verbindung der Formel I und der entsprechenden Säure in einem geeigneten Lösungsmittel hergestellt werden. Die Säureadditionssalze können durch Umkristallisieren aus einem geeigneten Lösungsmittel oder aus einem Gemisch von zwei oder mehreren Lösungsmitteln gereinigt werden. Geeignete nicht-toxische Säureadditionssalze sind die Salze mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Salpetersäure, oder mit einer organischen Säure, wie Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Benzosulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Isethionsäure und Bernsteinsäure.

Die Imidazol-Derivate der Formel I der vorliegenden Erfindung weisen eine Inhibitorwirkung auf Thromboxan-Synthetase von Plättchen-Mikrosomen beim Kaninchen auf. D. h., dass die Imidazol-Derivate der vorliegenden Erfindung die Konversion von Prostaglandin-H_2 in Thromboxan-B_2 über Thromboxan-A_2, welches ein unstabiles Zwischenprodukt ist und welches irreversible Plättchen-Aggregationen bewirkt und Kontaktion des glatten Muskels und insbesondere eines Blutgefäss-Muskels bewirkt [Nature, *261 (6)*, 17 (1976)], hemmen. Diese Ergebnisse zeigen, dass die erfindungsgemässen Imidazol-Derivate die Biosynthese von Thromboxan-A_2 verhindern und deshalb nützlich sind für die Behandlung von Krankheiten, wie sie durch Thromboxan-A_2 verursacht werden, wie Entzündungen, Hypertension, Thrombus, cerebrale Apoplexie und Asthma.

Dis Inhibitorwirkung der erfindungsgemässen Imidazol-Derivate kann durch Bestimmung des Thromboxan-B_2, produziert durch Thromboxan-Synthetase aus Prostaglandin-H_2

über Thromboxan-A_2 nachgewiesen werden. Ferner kann die Inhibitorwirkung der vorliegenden Imidazol-Derivate durch Bestimmen der Inhibitorwirkung auf Plättchen-Aggregation, verursacht durch Arachidonsäure, nachgewiesen werden (Arachidonsäure wird zu Prostaglandin-H_2 durch Cyclooxygenase umgewandelt und Prostaglandin-H_2 wird über Thromboxan-A_2 zu Thromboxan-B_2 umgewandelt, welches eine Plättchen-Aggregation wie oben beschrieben induziert. Ferner kann die Inhibitorwirkung der vorliegenden Imidazol-Derivate durch Beobachtung der hemmenden Wirkung auf plötzliche Todesfälle, verursacht durch Arachidonsäure, nachgewiesen werden.

In Standard-Tests im Laboratorium bewirkten z.B. (E)-1-(7-Äthoxycarbonyl-6-heptenyl)-imidazol, (E)-1-(7-Carboxy-6-heptenyl)-imidazol-hydrochlorid, 1-(7-Carboxy-6-heptynyl)-imidazol-hydrochlorid, 1-(7-Carboxy-2-heptynyl)-imidazol-hydrochlorid, (Z)-1-(7-Carboxy-2-heptenyl)-imidazol-hydrochlorid, (Z)-1-(7-Carboxy-6-heptenyl)-imidazol-hydrochlorid, 1-[(7RS)-7-Äthoxycarbonyloctyl]-imidazol, 1-(7-Äthoxycarbonyl-7-methyloctyl)-imidazol, 1-[(7RS)-7-Carboxyoctyl]-imidazol-hydrochlorid, 1-(7-Carboxy-7-methyloctyl)-imidazol-hydrochlorid, 1-[(6RS)-7-Carboxy-6-methylheptyl]-imidazol-hydrochlorid, 1-[(4RS)-4-Äthoxycarbonyloctyl]-imidazol, 1-(7-Carboxy-1,1-dimethylheptyl)-imidazol-hydrochlorid und 1-(7-Carboxy-5,5-dimethylheptyl)-imidazol-hydrochlorid eine 50%ige Hemmung der Thromboxan-Synthetase aus Plättchenmikrosomen des Kaninchens bei molaren Konzentrationen von $2{,}8 \times 10^{-6}$, $7{,}0 \times 10^{-8}$, $4{,}2 \times 10^{-8}$, $3{,}0 \times 10^{-8}$, $5{,}6 \times 10^{-8}$, $1{,}6 \times 10^{-8}$, $2{,}0 \times 10^{-7}$, $1{,}0 \times 10^{-6}$, $3{,}0 \times 10^{-8}$, $4{,}8 \times 10^{-8}$, $1{,}3 \times 10^{-7}$, $9{,}0 \times 10^{-8}$ und $7{,}1 \times 10^{-8}$; 1-(7-Carboxy-6-heptynyl)-imidazol-hydrochlorid, 1-(7-Carboxy-2-heptynyl)-imidazol-hydrochlorid, 1-[(7RS)-7-Äthoxycarbonyloctyl]-imidazol, 1-(7-Äthoxycarbonyl-7-methyloctyl)-imidazol, 1-[(7RS)-7-Carboxyoctyl]-imidazol-hydrochlorid, 1-(7-Carboxy-7-methyloctyl)-imidazol-hydrochlorid, 1-[(6RS)-7-Carboxy-6-methylheptyl]-imidazol-hydrochlorid und 1-(7-Carboxy-1,1-dimethylheptyl)-imidazol-hydrochlorid bewirkten eine 50%ige Hemmung von Arachidonsäure-induzierten Blutplättchen-Aggregationen in plättchenreichem Plasma von Ratten bei Konzentrationen von 4,0 µg/ml, $2{,}1 \times 10^{-1}$ µg/ml, $5{,}2 \times 10^{-2}$ µg/ml, $4{,}4 \times 10^{-1}$ µg/ml, $1{,}7 \times 10^{-1}$ µg/ml, $9{,}1 \times 10^{-2}$ µg/ml, $5{,}3 \times 10^{-1}$ µg/ml und $1{,}8 \times 10^{-1}$ µg/ml im Vergleich mit Kontrollen; und 1-(7-Carboxy-2-heptynyl)-imidazol-hydrochlorid, 1-[(7RS)-7-Carboxyoctyl]-imidazol-hydrochlorid und 1-(7-Carboxy-7-methyloctyl)-imidazol-hydrochlorid zeigten eines Inhibitorwirkung auf Arachidonsäure-induzierte plötzliche Todesfälle von Kaninchen bei oraler Verabreichung in einer Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht.

Bei akuten Toxizitäts-Tests betrugen die LD_{50}-Werte von 1-[(7RS)-7-Carboxyoctyl]-imidazol-hydrochlorid und 1-(7-Carboxy-7-methyloctyl)-imidazol-hydrochlorid bei Mäusen vom ICR-Stamm (7 Wochen alt) bei intravenöser Verabreichung 540 mg/kg bzw. 330 mg/kg.

Erfindungsgemässe Imidazol-Derivate der Formel I können ebenfalls erhalten werden, indem in die nachfolgend angeführten Carbonsäuren oder in deren Ester oder nichttoxischen Salze eine Doppel- oder Dreifachbindung oder eine oder zwei Alkylgruppen, die den Resten R^2 und R^3 entsprechen, eingeführt werden:
1-(2-Carboxyäthyl)-imidazol. 1-(3-Carboxypropyl)-imidazol, 1-(4-Carboxybutyl)-imidazol, 1-(5-Carboxypentyl)-imidazol, 1-(6-Carboxyhexyl)-imidazol, 1-(7-Carboxyheptyl)-imidazol, 1-(8-Carboxyoctyl)-imidazol, 1-(9-Carboxynonyl)-imidazol, 1-(10-Carboxydecyl)-imidazol, 1-(11-Carboxyundecyl)-imidazol, 1-(12-Carboxydodecyl)-imidazol, 1-(13-Carboxytridecyl)-imidazol, 1-(14-Carboxytetradecyl)-imidazol, 1-(15-Carboxypentadecyl)-imidazol, 1-(16-Carboxyhexadecyl)-imidazol, 1-(17-Carboxyheptadecyl)-imidazol, 1-(18-Carboxyoctadecyl)-imidazol, 1-(19-Carboxynonadecyl)-imidazol, 1-(20-Carboxyeicosanyl)-imidazol, 1-(21-Carboxyheneicosanyl)-imidazol; oder indem eine Doppel- oder Dreifachbindung in 1-(21-Carboxydocosanyl)-imidazol oder in dessen Ester oder nichttoxisches Salz eingeführt wird; oder indem eine oder zwei Alkylgruppen, die den Resten R^2 und R^3 entsprechen, in 1-(Carboxymethyl)-imidazol oder dessen Ester oder nichttoxisches Salz eingeführt werden.

Bevorzugte Imidazol-Derivate der vorliegenden Erfindung sind die Ester:
(E)-1-(7-Äthoxycarbonyl-6-heptenyl)-imidazol, 1-(7-Methoxycarbonyl-6-heptynyl)-imidazol, 1-(7-Methoxycarbonyl-2-heptynyl)-imidazol, (Z)-1-(7-Methoxycarbonyl-2-heptenyl)-imidazol, (Z)-1-(7-Methoxycarbonyl-6-heptenyl)-imidazol, 1-[(7RS)-7-Äthoxycarbonyloctyl]-imidazol, 1-(7-Äthoxycarbonyl-7-methyloctyl)-imidazol, 1-[(6RS)-7-sec-Butoxycarbonyl-6-methylheptyl]-imidazol, 1-[(4RS)-4-Äthoxycarbonyloctyl]-imidazol, 1-[(1RS)-6-Methoxycarbonyl-1-methylhexyl]-imidazol, 1-[(2RS)-6-Methoxycarbonyl-2-methylhexyl]-imidazol, 1-(3-Äthoxycarbonyl-1,1-dimethylpropyl)-imidazol, 1-(7-Äthoxycarbonyl-1,1-dimethylheptyl)-imidazol, 1-(7-Methoxycarbonyl-5,5-dimethylheptyl)-imidazol, 1-(1-Äthoxycarbonyl-1-methyläthyl)-imidazol, 1-(5-Äthoxycarbonyl-5-methylhexyl)-imidazol und ihre nicht-toxischen Säureadditionssalze, und die Säuren:
(E)-1-(7-Carboxy-6-heptenyl)-imidazol, 1-(7-Carboxy-6-heptynyl)-imidazol, 1-(7-Carboxy-2-heptynyl)-imidazol, (Z)-1-(7-Carboxy-2-heptenyl)-imidazol, (Z)-1-(7-Carboxy-6-heptenyl)-imidazol, 1-[7RS)-7-Carboxyoctyl]-imidazol, 1-(7-Carboxy-7-methyloctyl)-imidazol, 1-[(6RS)-7-Carboxy-6-methylheptyl]-imidazol, 1-[(4RS)-4-Carboxyoctyl]-imidazol, 1-[(1RS)-6-Carboxy-1-methylhexyl]-imidazol, 1-[(2RS)-6-Carboxy-2-methylhexyl]-imidazol, 1-(3-Carboxy-1,1-dimethylpropyl)-imidazol, 1-(7-Carboxy-1,1-dimethylheptyl)-imidazol, 1-(7-Carboxy-5,5-dimethylheptyl)-imidazol und ihre nicht-toxischen Salze und nicht-toxischen Säureadditionssalze.

Die folgenden Vergleichsversuche und Beispiele sollen die Herstellung der erfindungsgemässen Imidazol-Derivate näher erläutern, ohne jedoch einschränkende Wirkung zu haben. Die in den Vergleichsversuchen und Beispielen verwendeten Abkürzungen «TLC», «IR», «NMR» und «MS» bedeuten «Dünnschichtchromatographie», «IR-Absorptionsspektrum», «Kernresonanzspektrum» und «Massenspektrum». Bei Angabe von Mischungsverhältnissen von Lösungsmitteln, z.B. bei chromatographischen Trennungen, beziehen sich diese Angaben auf das Volumen. Die in Klammern angegebenen Lösungsmittel sind die Entwicklungsmittel für Dünnschichtchromatographie. Soweit nicht anders erwähnt, erfolgt die Aufnahme der IR-Spektren nach der Flüssigfilm-Methode, und die Kernresonanzspektren wurden in Deuterochloroform ($CDCl_3$) aufgenommen.

Vergleichsversuch 1

1-(5-Formylpentyl)-imidazol

In Stickstoffatmosphäre wurden 8,8 ml einer 25%igen Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol tropfenweise zu einer Lösung von 2,50 g 1-(5-Äthoxycarbonylpentyl)-imidazol in 120 ml Toluol bei −70°C gegeben, und das Gemisch wurde bei derselben Temperatur während 30 min gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurde 1 ml Methanol bei −70°C gegeben und 1 ml Wasser bei 0°C, worauf das Gemisch bei 30°C während 1 h gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Filtrat über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde

durch Säulenchromatographie auf Silicagel unter Verwendung von Chloroform und Methanol (25 : 1) als Elutionsmittel gereinigt, wobei 1,15 g der genannten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten erhalten wurden:
TLC (Chloroform : Methanol = 9:1): Rf = 0,40;
IR: ν = 3120, 2950, 2870, 2735, 1730, 1505, 1455, 1235, 1110, 1080 cm^{-1};
NMR: δ = 9,45 (1H, t), 7,30 (1H, m), 6,90 (1H, m), 6,77 (1H, m), 3,86 (2H, t), 2,40 (2H, t), 2,05-1,00 (8H, m);
MS (%): m/e = 165 (M-1,25), 138 [31, 111 (75), 82 (100), 81 (50), 69/45, 55 (50), 54/45].

Vergleichsversuch 2

8-Brom-6-octynoinsäure-methylester

Zu einer Lösung von 2,1 g (8-Brom-6-octyn-1-ol) (hergestellt wie im folgenden beschrieben) in 20 ml Aceton wurden tropfenweise 7,7 ml eines Jones-Reagens (hergestellt durch Auflösen von 6,5 g Chromtrioxid in 5,75 ml konzentrierter Schwefelsäure, verdünnt mit Wasser auf ein Volumen von 25 ml) bei 2-5°C während 40 min zugegeben. Dann wurden 3 ml Isopropanol zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde mit Diäthyläther verdünnt, mit Wasser, einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt, wobei die rohe 8-Brom-6-octynoinsäure erhalten wurde. Das rohe Produkt wurde in 20 ml Diäthyläther gelöst und unter Abkühlen im Eisbad Diazomethanätherat zugegeben, bis die Lösung blassgelb gefärbt war. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingeengt, der Rückstand säulenchromatographisch unter Verwendung von Silicagel und Benzol und Äthylacetat (50:1) als Elutionsmittel gereinigt, wobei 1,583 g der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten erhalten wurden:
TLC (Benzol : Äthylacetat = 50:1): Rf = 0,43;
IR: ν = 3020, 2960, 2875, 2245, 1740, 1435, 1220, 1080 cm^{-1};
NMR: δ = 3,88 (2H, t), 3,63 (3H, s), 2,6-2,0 (4H, m), 2,0-1,1 (4H, m);
MS (%): m/e = 235 (1), 233 (1), 203 (5,5), 201 (5,5), 174 (3,5), 172 (3,5), 153 (100), 121 (30,5), 93 (91,5), 79 (79,5), 77 (42,5).

8-Brom-6-octyn-1-ol, verwendet als Ausgangsprodukt im obenstehenden Verfahren, wurde hergestellt aus 5-Brom-pentan-1-ol [beschrieben in «Tetrahedron», *27*, 5979 (1971)] wie folgt:

(1) 5-Brom-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentan

Zu 36 g 5-Brompentan-1-ol wurden 24,72 ml 2,3-Dihydropyran und 3 Tropfen Phosphoroxychlorid unter Abkühlen im Eisbad zugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Diäthyläther verdünnt, mit 5% wässriger Kaliumhydroxidlösung, Wasser, einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel, unter Verwendung eines Gemischs von Äthylacetat und Hexan (1:19) als Elutionsmittel gereinigt, wobei 49,5 g der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten erhalten wurden:
TLC (Benzol : Äthylacetat = 4,1): Rf = 0,79;
IR: ν = 2960, 2900, 1460, 1450, 1365, 1145, 1130, 1040, 1030, 980, 820, 780 cm^{-1};
NMR: δ = 4,5 (1H, m), 4,1-3,1 (6H, m), 2,5-1,1 (12H, m);
MS (%): m/e = 250 (5), 151 (9,5), 149 (10), 85 (100), 69 (37).

(2) 8-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-2-octyn-1-ol

Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung von 5,6 g Propargylalkohol in 30 ml Diäthyläther tropfenweise zu einem Gemisch von 5,06 g Lithiumamid und 200 ml flüssigem Ammoniak bei −80°C gegeben, worauf das Gemisch bei −29°C während 2 h gerührt wurde. Zur Lösung wurde tropfenweise eine Lösung von 22,5 g der Pentan-Verbindung (hergestellt wie oben beschrieben) in 20 ml Diäthyläther bei −29°C gegeben und das Gemisch bei derselben Temperatur während 5,5 h gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden dann 2,7 g Ammoniumchlorid gegeben, und das Gemisch wurde über Nacht weitergerührt. Dann wurden Wasser und Diäthyläther zugegeben, die wässrige Phase wurde mit Diäthyläther extrahiert, und die Ätherphasen wurden vereinigt, mit gesättigter wässriger Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel und unter Verwendung eines Gemischs von Äthylacetat und Hexan (1:4) als Elutionsmittel gereinigt, wobei 4,2 g der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten erhalten wurden:
TLC (Benzol : Äthylacetat = 4:1): Rf = 0,32;
IR: ν = 3440, 2950, 2310, 2240, 1145, 1130, 1085, 1030 cm^{-1};
NMR: δ = 4,5 (1H, m), 4,2 (2H, m), 4,0-3,1 (4H, m), 2,4-2,0 (3H, m), 2,0-1,3 (12H, m);
MS (%): m/e = 195 (12,4), 125 (8), 101 (66,8), 85 (100), 55 (48,7).

(3) 8-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-1-methansulfonyloxy-2--octyn

Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung von 4,2 g der Octyn-1-ol-Verbindung (hergestellt wie oben beschrieben) in 10 ml Diäthyläther tropfenweise zu 12,8 ml einer 1,45 M Lösung von Butyllithium in Hexan bei 0°C gegeben. Das Gemisch wurde bei 0°C während 30 min gerührt. Zur Lösung wurde dann tropfenweise eine Lösung von 1,58 ml Methansulfonylchlorid in 7 ml Diäthyläther gegeben und bei 0°C während 3 h gerührt. Das Gemisch wurde in kaltes Wasser gegossen, mit Diäthyläther extrahiert, der Extrakt mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit Silicagel und unter Verwendung von Äthylacetat und Hexan (3:7) als Elutionsmittel gereinigt, wobei 4,1 g der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten erhalten wurden:
TLC (Benzol : Äthylacetat = 4:1): Rf = 0,51;
IR: ν = 2960, 2880, 2250, 1370, 1205, 1180, 1145, 1125, 1085, 1040, 1030, 980, 945, 815 cm^{-1};
NMR: δ = 4,8 (2H, t), 4,5 (1H, m), 4,1-3,2 (4H, m), 3,1 (3H, s), 2,5-2,1 (2H, m), 2,1-1,1 (12H, m);
MS (%): m/e = 125 (8), 124 (7,2), 107 (27,2), 85 (100), 79 (34,8).

(4) 8-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-1-brom-2-octyn

Zu einer Lösung von 4,1 g der Methansulfonyloxy-Verbindung (hergestellt wie oben beschrieben) in 50 ml Aceton wurden 1,17 g Lithiumbromid gegeben, und das Gemisch wurde während 1 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Diäthyläther gelöst, mit Wasser, einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel und unter Verwendung von Äthylacetat und Hexan (3:17) als Elutionsmittel gereinigt, wobei 3,42 g der ge-

wünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten erhalten wurden:
TLC (Äthylacetat : Hexan = 3:17): Rf = 0,45;
IR: ν = 2960, 2880, 2250, 1360, 1215, 1205, 1135, 1125, 1080, 1035, 1025, 910, 870, 815 cm^{-1};
NMR: δ = 4,5 (1H, m), 3,88 (2H, t), 4,0-3,1 (4H, m), 2,5-2,0 (2H, m), 2,0-1,0 (12H, m);
MS (%): m/e = 209 (17,8), 107 (32,9), 101 (52,9), 85 (100), 79 (39,1).

(5) 8-Brom-6-octyn-1-ol

Zu einer Lösung von 3,42 g der Brom-Verbindung (hergestellt wie oben beschrieben) in 34 ml Methanol wurden 68 mg p-Toluolsulfonsäure zugegeben, und das erhaltene Gemisch wurde bei 30-40°C während 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Diäthyläther gelöst, mit gesättigter wässriger Lösung von Natriumbicarbonat, Wasser und gesättigter wässriger Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel und unter Verwendung von Äthylacetat und Hexan (3:17) als Elutionsmittel gereinigt, wobei 2,1 g der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten erhalten wurden:
TLC (Benzol : Äthylacetat = 4:1): Rf = 0,38;
IR: ν = 3350, 2950, 2875, 2250, 1220, 1050 cm^{-1};
NMR: δ = 3,88 (2H, t), 3,6 (2H, t), 2,5-2,0 (2H, m), 2,0-1,0 (7H, m);
MS (%): m/e = 125 (32,5), 107 (34,5), 91 (60), 83 (42,5), 79 (100), 65 (65,8), 55 (76,5).

Vergleichsversuch 3

8-Jod-2-octynoinsäure-methylester

Zu einer Lösung von 4,05 g 8-Brom-2-octynoinsäure-methylester (hergestellt wie später beschrieben) in 24 ml Aceton wurden 3,9 g Natriumjodid gegeben, das Gemisch wurde während 1 h auf Rückflusstemperatur erhitzt und dann im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, mit Diäthyläther extrahiert, und der Extrakt wurde dann mit gesättigter wässriger Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt, wobei 4,80 g der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten erhalten wurden:
TLC (Pentan : Diäthyläther = 3:1): Rf = 0,42;
IR: ν = 2240, 1713, 1432, 1257, 1078, 756 cm^{-1};
NMR: δ = 3,75 (3H, s), 3,28 (2H, t), 2,35 (2H, m), 2,0-1,3 (6H, m);
MS (%): m/e = 280 (M^+, 4,7), 249 (16), 248 (12), 153 (27), 121 (24), 93 (100).

Der in diesem Verfahren als Ausgangsprodukt verwendete 8-Brom-2-octynoinsäure-methylester wurde aus Propiolsäure und 1,5-Dibrompentan wie folgt hergestellt:

(1) 8-Brom-2-octynoinsäure-methylester

Zu einer Lösung von 1,5 ml Diisopropylamin in 75 ml Tetrahydrofuran wurden tropfenweise 135 ml einer 1,5M Lösung von Butyllithium in Hexan, 75 ml Hexamethylphosphoramid (HMPA) und 6,15 ml Propiolsäure nacheinander bei −50°C zugegeben, worauf das Gemisch während 2 h auf −10°C gebracht wurde. Dann wurden tropfenweise 27,2 ml 1,5-Dibrompentan bei einer Temperatur von −25 bis −30°C zugegeben, die Lösung wurde während 2 h auf Zimmertemperatur erwärmen gelassen und dann während 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 500 ml Eis/Wasser gegossen, extrahiert mit Methylenchlorid, der Extrakt wurde mit gesättigter wässriger Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in Diäthyläther gelöst und mit Diazomethan-ätherat versetzt, bis die Lösung eine blassgelbe Farbe annahm. Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch auf Silicagel und unter Verwendung von Chloroform als Elutionsmittel gereinigt, wobei 4,05 g der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten erhalten wurden:
TLC (Methylenchlorid): Rf = 0,57;
IR: ν = 2230, 1711, 1430, 1260, 1076, 752 cm^{-1};
NMR: δ = 3,78 (3H, s), 3,43 (2H, t), 2,38 (2H, m);
MS (%): m/e = 203 (48), 201 (46), 121 (57), 111 (43), 93 (100), 55 (72).

Vergleichsversuch 4

(Z)-8-Jod-2-octensäure-methylester

Bei gleichem Vorgehen wie in Beispiel 4, jedoch unter Verwendung von 1,23 g des Octynoinsäure-methylesters (hergestellt wie beschrieben in Vergleichsversuch 3) erhielt man 0,88 g der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten:
TLC (Pentan : Diäthyläther = 3:1): Rf = 0,54;
IR: ν = 1724, 1645 cm^{-1};
NMR: δ = 6,23 (1H, dt), 5,78 (1H, d), 3,71 (3H, t), 3,20 (2H, t), 2,67 (2H, m);
MS (%): m/e = 282 (M^+, 16), 251 (13), 155 (100), 123 (41), 113 (55), 95 (89).

Vergleichsversuch 5

(2RS)-8-Brom-2-methyloctansäure-äthylester

Bei gleichem Vorgehen wie in Vergleichsversuch 3 (1), jedoch unter Verwendung von 6,4 ml 1,6-Dibromhexan und 4,0 ml Propionsäure-äthylester erhielt man 3,02 g der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten:
TLC (Methylenchlorid): Rf = 0,49;
IR: ν = 1735, 1461, 1258, 1180 cm^{-1};
NMR: δ = 4,14 (2H, q), 3,40 (2H, t), 2,40 (1H, m), 1,86 (2H, m), 1,29 (3H, d), 1,18 (3H, t);
MS (%): m/e = 266 (M^+, 4), 264 (M^+, 4), 221 (8), 219 (7), 115 (22), 102 (100), 74 (53), 69 (38).

Vergleichsversuch 6

8-Brom-2,2-dimethyloctansäure-äthylester

Bei gleichem Vorgehen wie in Vergleichsversuch 3 (1), jedoch unter Verwendung von 1,6-Dibromhexan und Isobuttersäure-äthylester erhielt man die gewünschte Verbindung mit folgenden physikalischen Daten in 63% Ausbeute:
TLC (Methylenchlorid): Rf = 0,52;
IR: ν = 1733, 1472, 1262, 1175, 1153, 1030 cm^{-1};
NMR: δ = 4,13 (2H, q), 3,41 (2H, t), 1,84 (1H, m), 1,24 (3H, t), 1,16 (6H, s);
MS (%): m/e = 280 (M^+ 1,8), 278 (M^+, 1,9), 207 (18), 205 (19), 116 (100), 88 (27), 83 (25), 69 (50).

Vergleichsversuch 7

(2RS)-5-Brom-2-butylpentansäure-äthylester

Bei gleichem Vorgehen wie in Vergleichsversuch 3 (1), jedoch unter Verwendung von 1,3-Dibrompropan und Hexansäure-äthylester erhielt man die gewünschte Verbindung mit folgenden physikalischen Daten in 83% Ausbeute:
TLC (Pentan : Diäthyläther = 3:1): Rf = 0,54;
IR: ν = 1732, 1464, 1377, 1253, 1175, 1034 cm^{-1};
NMR: δ = 4,16 (2H, q), 3,41 (2H, t), 2,34 (2H, m), 1,27 (3H, t), 0,90 (3H, m);

MS (%): m/e = 267 (M^+, 8), 265 (M^+, 9), 210 (50), 209 (50), 185 (55), 111 (26), 101 (100), 73 (31), 69 (69).

Vergleichsversuch 8

8-Brom-3-methyloctansäure-sec-butylester

Ein Gemisch von 337 mg 3-Methyl-8-(p-toluolsulfonyloxy)-octansäure-sec-butylester (hergestellt wie im folgenden beschrieben), 5 ml Aceton und 156 ml Lithiumbromid wurde bei 70°C während 1,5 h gerührt. Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand in Äthylacetat gelöst, mit Wasser, gesättigter wässriger Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel und unter Verwendung von Methylenchlorid und Cyclohexan (1:1) als Elutionsmittel gereinigt, wobei 204 mg der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten erhalten wurden:

TLC (Benzol : Äthylacetat = 8:1): Rf = 0,80;

IR: ν = 2980, 2950, 2870, 1730, 1460, 1430, 1380, 1250, 1190, 1175, 1130, 1115, 1095 cm^{-1};

NMR: δ = 5,10-4,30 (1H, m), 3,56 (1H, s), 3,30 (2H, t);

MS (%): m/e = 295 (M+1, 4,5), 293 (M+1, 4,5), 239 (31), 237 (32), 221 (53), 219 (55), 213 (11), 179 (13), 178 (13), 177 (13), 176 (12), 171 (23), 157 (50), 139 (23), 117 (14), 116 (50), 111 (23), 101 (25), 97 (39), 87 (33), 75 (19), 74 (100), 73 (23), 69 (53), 61 (17), 60 (55), 59 (12), 57 (67), 56 (86), 55 (62), 43 (30), 42 (17), 41 (67).

Der in diesem Beispiel als Ausgangsprodukt verwendete 3-Methyl-8-(p-toluolsulfonyloxy)-octansäure-sec-butylester wurde hergestellt aus 5-Brom-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentan und Crotonsäure-sec.butylester in folgender Weise:

(1) 3-Methyl-8-(tetrahydropyran-2-yloxy)-octansäure-sec.butylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurde ein Gemisch von 250 mg Magnesium, 2,8 g 5-Brom-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentan, 200 µl Äthylbromid und einem kleinen Anteil Jod und 4 ml Tetrahydrofuran während 1 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Dann wurden 516 mg Crotonsäure-sec.butylester und 14 mg Kupfer(I)chlorid bei 0°C während 30 min zugegeben, und das Gemisch wurde bei 0°C während 15 min und dann bei Zimmertemperatur während 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend in eine gesättigte wässrige Lösung von Ammoniumchlorid gegossen, mit Äthylacetat extrahiert, die Extrakte wurden mit gesättigter wässriger Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel und unter Verwendung eines Gemischs von Methylenchlorid und Äthylacetat (20:1) als Elutionsmittel gereinigt, wobei 529 mg der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten erhalten wurden:

TLC (Chloroform): Rf = 0,15;

IR: ν = 2950, 2870, 1735, 1460, 1380, 1355, 1260, 1200, 1120, 1080, 1030 cm^{-1};

NMR: δ = 5,15-4,20 (2H, m), 4,20-2,90 (4H, m).

(2) 3-Methyl-8-(p-toluolsulfonyloxy)-octansäure-sec.butylester

Zu einer Lösung von 529 mg der Tetrahydropyran-2-yloxy-Verbindung (hergestellt wie oben beschrieben) in 0,8 ml Tetrahydrofuran wurden 8 ml einer 65%igen wässrigen Lösung von Essigsäure gegeben, das Gemisch wurde bei 80-85°C während 30 min gerührt und dann mit Natriumbicarbonat neutralisiert. Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand in Äthylacetat gelöst, die Lösung wurde filtriert und das Filtrat über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt, wobei 8-Hydroxy-3-methyloctansäure-sec.butylester in Form eines öligen Rückstands erhalten wurde.

Ein Gemisch dieses Esters mit 1 ml Pyridin und 485 mg p-Toluolsulfonylchlorid wurde bei Zimmertemperatur während 16 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen, mit Äthylacetat extrahiert, der Extrakt mit verdünnter Schwefelsäure, einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumbicarbonat, einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel und unter Verwendung von Methylenchlorid und Äthylacetat (20:1) als Elutionsmittel gereinigt, wobei 647 mg der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten erhalten wurden:

TLC (Benzol : Äthylacetat = 2:1): Rf = 0,83;

IR: ν = 2980, 2950, 2860, 1730, 1600, 1460, 1360, 1190, 1180, 1095 cm^{-1};

NMR: δ = 7,40 (4H, m), 4,71 (1H, m), 3,98 (2H, t), 2,36 (3H, s);

MS (%): m/e = 384 (M^+, 13), 342 (12), 312 (21), 311 (64), 310 (85), 296 (13), 173 (33), 157 (21), 155 (26), 139 (54), 111 (44), 97 (100), 96 (56), 91 (54), 69 (54).

Vergleichsversuch 9

(E)-1-(3-Äthoxycarbonyl-1,1-dimethyl-2-propenyl)-imidazol

Ein Gemisch von 0,75 g 1-(1-Formyl-1-methyläthyl)-imidazol (hergestellt wie nachstehend beschrieben), 1,80 g Äthoxycarbonylmethyliden-triphenylphosphoran und 9 ml Chloroform wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand auf einer Säule mit Silicagel chromatographiert unter Verwendung von Chloroform und Äthanol (49:1) als Elutionsmittel, wobei 0,79 g der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten erhalten wurden:

TLC (Chloroform : Methanol: 10:1): Rf = 0,40;

IR: ν = 1720, 1657, 1314, 1186, 1036, 664 cm^{-1};

NMR: δ = 7,59 (1H, m), 7,08 (1H, m), 7,02 (1H, dt), 6,92 (1H, m), 5,6 (1H, d), 4,18 (2H, q), 1,92 (6H, s), 1,28 (3H, t);

MS (%): m/e = 208 (M^+, 50), 141 (54), 135 (100), 113 (64), 95 (60), 67 (46).

Das in diesem Verfahren als Ausgangsprodukt verwendete 1-(1-Formyl-1-methyläthyl)-imidazol wurde aus 1-(1-Äthoxycarbonyl-1-methyläthyl)-imidazol [hergestellt wie beschrieben in Beispiel 2 (5)] wie folgt hergestellt:

(1) 1-(1-Formyl-1-methyläthyl)-imidazol

Bei gleichem Vorgehen wie in Vergleichsversuch 1, jedoch unter Verwendung von 1-(1-Äthoxycarbonyl-1-methyläthyl)-imidazol erhielt man die gewünschte Verbindung mit folgenden Daten in 77% Ausbeute:

TLC (Chloroform : Methanol = 10:1): Rf = 0,12;

MS (%): m/e = 138 (M^+, 30), 109 (100), 82 (52).

Vergleichsversuch 10

1-[(4E.6E)-7-Äthoxycarbonyl-1,1-dimethyl-4,6-heptadienyl]-imidazol

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 2,0 g Diäthyl-(E)-3-äthoxycarbonyl-2-propenylphosphonat tropfenweise zu 25 ml einer 0,32 M Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran bei −78°C gegeben, und das Gemisch wurde bei −70°C während 30 min gerührt. Dann wurde eine Lösung von 1,0 g 1-(3-Formyl-1,1-dimethylpropyl)-imidazol (hergestellt wie nachstehend beschrieben) in 2 ml Tetrahydrofuran

bei −70°C zugegeben und das Gemisch bei Zimmertemperatur während 30 min gerührt. Anschliessend wurden 0,91 ml Essigsäure zugegeben, worauf nach Einengen im Vakuum der Rückstand in Chloroform gelöst, mit gesättigter wässriger Lösung von Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt wurde. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel und unter Verwendung von Chloroform und Äthanol (99:1) als Elutionsmittel gereinigt, wobei 0,85 g der gewünschten Verbindung mit folgenden Daten erhalten wurden:

TLC (Chloroform : Methanol = 10:1): Rf = 0,45;

IR: ν = 3400, 3110, 1710, 1640, 1617, 1486, 1252, 1144, 1008, 666 cm^{-1};

NMR: δ = 7,6 (1H, m), 7,09 (1H, m), 7,03 (1H, m), 7,4-7,0 (1H, m), 6,3-5,9 (2H, m), 5,79 (1H, d), 4,20 (2H, q), 1,9 (4H, m), 1,57 (6H, s), 1,27 (3H, t);

MS (%): m/e = 262 (M^+, 34), 261 (26), 233 (33), 217 (22), 189 (48), 149 (100), 119 (22), 69 (39), 67 (27).

Das als Ausgangsprodukt verwendete 1-(3-Formyl-1,1--dimethylpropyl)-imidazol wurde aus 1-(3-Äthoxycarbonyl--1,1-dimethylpropyl)-imidazol (hergestellt wie beschrieben in Beispiel 5) wie folgt hergestellt:

(1) 1-(3-Formyl-1,1-dimethylpropyl)-imidazol

Bei gleichem Vorgehen wie in Vergleichsversuch 1, jedoch unter Verwendung von 1-(3-Äthoxycarbonyl-1,1-dimethylpropyl)-imidazol erhielt man die gewünschte Verbindung mit folgenden Daten in 76% Ausbeute:

TLC (Chloroform : Äthanol = 5:1): Rf = 0,41;

IR: ν = 3130, 1723, 1490, 1379, 1241, 1087, 1009, 667 cm^{-1};

NMR: δ = 9,5 (1H, bs), 7,5 (1H, m), 7,0 (2H, m), 2,2 (4H, m), 1,6 (6H, s);

MS (%): m/e = 166 (M^+, 55), 138 (39), 81 (91), 69 (100), 68 (50).

Vergleichsversuch 11

1-(4-Chlorbutyl)-imidazol

Bei gleichem Vorgehen wie in Beispiel 2, jedoch unter Verwendung von 1,4-Dichlorbutan erhielt man die gewünschte Verbindung mit folgenden Daten in 40% Ausbeute:

TLC (Chloroform : Methanol = 9:1): Rf = 0,30;

IR: ν = 3400, 3110, 2950, 1675, 1510, 1450, 1235, 1110, 1080 cm^{-1};

NMR: δ = 7,2 (1H, s), 7,0-6,6 (2H, d), 4,2-3,7 (2H, t), 3,7-3,2 (2H, t), 2,3-1,3 (4H, m);

MS (%): m/e = 158 (M^+, 50), 123 (100), 96 (18,7), 82 (21,8), 81 (75), 69 (62,5), 68 (34), 55 (56), 54 (40,6).

Vergleichsversuch 12

(E)-1-(7-Methoxycarbonyl-5,5-dimethyl-6-heptenyl)-imidazol

Bei gleichem Vorgehen wie in Beispiel 1, jedoch unter Verwendung von 1-(5-Formyl-5-methylhexyl)-imidazol und Diäthylmethoxycarbonylmethylphosphonat erhielt man die gewünschte Verbindung mit folgenden Daten in 66% Ausbeute:

TLC (Chloroform : Methanol = 9:1): Rf = 0,52.

Das als Ausgangsprodukt verwendete 1-(5-Formyl-5-methylhexyl)-imidazol wurde aus 1-(5-Äthoxycarbonyl-5-methylhexyl)-imidazol (hergestellt wie beschrieben in Beispiel 6) wie folgt hergestellt:

(1) 1-(5-Formyl-5-methylhexyl)-imidazol

Bei gleichem Vorgehen wie in Vergleichsversuch 1, jedoch unter Verwendung von 1-(5-Äthoxycarbonyl-5-methylhexyl)-imidazol erhielt man die gewünschte Verbindung mit folgenden Daten in 40% Ausbeute:

TLC (Chloroform : Methanol = 9:1): Rf = 0,25;

IR: ν = 3700-3200, 2950, 1730, 1510, 1240 cm^{-1};

NMR: δ = 9,2 (1H, s), 7,5 (1H, s), 7,1-6,7 (2H, d), 4,2-3,7 (2H, t);

MS (%): m/e = 194 (M, 20), 166 (76), 139 (42), 123 (38), 110 (18), 96 (30), 82 (100), 81 (50), 69 (70).

Vergleichsversuch 13

1-[(1RS,3E,5E)-6-Methoxycarbonyl-1-methyl-3,5-hexadienyl]-imidazol

Ein Gemisch von 0,68 g Imidazol, 0,82 ml Crotonaldehyd und 8 ml Acetonitril wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Zum Gemisch wurden 20 ml Acetonitril und 3,6 g (E)-3-Methoxycarbonyl-2-propenylidentriphenylphosphoran gegeben, und dann wurde bei Zimmertemperatur während weiteren 1,5 h gerührt. Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch auf Silicagel und unter Verwendung von Chloroform und Methanol (97:3) als Elutionsmittel gereinigt, wobei 0,71 g der gewünschten Verbindung mit folgenden Daten erhalten wurden:

MS (%): m/e = 220 (M^+, 38), 161 (32), 121 (42), 95 (100).

Vergleichsversuch 14

1-[(2RS,3E,5E)-6-Methoxycarbonyl-2-methyl-3,5-hexadienyl]-imidazol

Bei gleichem Vorgehen wie in Vergleichsversuch 13, jedoch unter Verwendung von Methacrolein, erhielt man die gewünschte Verbindung mit folgenden Daten in 41% Ausbeute:

MS (%): m/e = 220 (M^+, 42), 161 (36), 81 (100), 79 (47).

Beispiel 1

(E)-1-(7-Äthoxycarbonyl-6-heptenyl)-imidazol

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 780 mg Diäthyläthoxycarbonylmethylphosphonat tropfenweise zu einer Suspension von 120 mg Natriumhydrid (Gehalt 63,5%) in 20 ml Tetrahydrofuran bei Zimmertemperatur zugegeben, und das Gemisch wurde bei derselben Temperatur während ca. 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Ammoniumchlorid behandelt und dann im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in Äthylacetat gelöst, mit gesättigter wässriger Lösung von Natriumbicarbonat, einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel und unter Verwendung von Chloroform und Methanol (100:3) als Elutionsmittel gereinigt, wobei 540 mg der gewünschten Verbindung mit folgenden Daten erhalten wurden:

TLC (Chloroform : Methanol = 10:1): Rf = 0,35;

IR: ν = 3130, 2950, 1720, 1655, 1505, 1345, 1270, 1230, 1187, 1040 cm^{-1};

NMR: δ = 7,33 (1H, s), 6,91 (1H, m), 6,78 (1H, dt), 6,74 (1H, m), 5,71 (1H, dt), 4,16 (2H, q), 3,84 (2H, t);

MS (%): m/e = 236 (M^+, 20), 191 (24), 123 (30), 110 (30), 109 (30), 82 (100), 81 (50), 69 (42), 55 (30).

Beispiel 2

1-(7-Methoxycarbonyl-2-heptenyl)-imidazol

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 501 mg Imidazol zu einer Suspension von 280 mg Natriumhydrid (Gehalt 63,5%)

in 20 ml N,N-Dimethylformamid gegeben, das Gemisch wurde bei 110°C während 15 min gerührt. Dann wurde tropfenweise eine Lösung von 1,55 g des Esters (hergestellt wie beschrieben in Vergleichsversuch 2) in 1 ml N,N-Dimethylformamid bei 110°C zugegeben, und das Gemisch wurde dann bei derselben Temperatur während 50 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt, der Rückstand wurde in Diäthyläther gelöst, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und schliesslich im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel unter Verwendung von Chloroform als Elutionsmittel gereinigt, wobei man 475 mg der gewünschten Verbindung mit folgenden Daten erhielt:

TLC (Chloroform : Methanol = 9:1): Rf = 0,48;
IR: ν = 3130, 2970, 2880, 2250, 1740, 1510, 1440, 1235, 1180, 1160, 1110, 1080, 910, 825, 740 cm^{-1};
NMR: δ = 7,59 (1H, m), 7,07 (1H, m), 7,03 (1H, m), 4,7 (2H, t), 3,68 (3H, s), 2,5-2,1 (4H, m), 1,95-1,4 (4H, m);
MS (%): m/e = 220 (M^+, 68,9), 219 (31,1), 189 (45,4), 161 (30,3), 133 (35,3), 119 (44,5), 79 (40,3), 77 (39,5), 69 (100).

Die folgenden Verbindungen wurden in gleicher Weise hergestellt.

(1) 1-[(7RS)-7-Äthoxycarbonyloctyl]-imidazol

Diese Verbindung mit den nachfolgenden physikalischen Daten wurde aus (2RS)-8-Brom-2-methyloctansäure-äthylester (hergestellt wie beschrieben in Vergleichsversuch 5) hergestellt, und die weitere Aufarbeitung erfolgte durch Vakuumdestillation.

Sdp.: 167-173°C/0,2 mm Hg;
TLC (Chloroform : Methanol = 10:1): Rf = 0,36;
IR: ν = 3110, 2945, 1731, 1507, 1233, 1185, 1092, 667 cm^{-1};
NMR: δ = 7,45 (1H, m), 7,05 (1H, m), 6,90 (1H, m), 4,13 (2H, q), 3,92 (2H, t), 2,40 (1H, m), 1,24 (3H, t), 1,13 (3H, d);
MS (%): m/e = 252 (M^+, 17), 251 (100), 207 (57), 151 (70), 82 (88), 69 (50).

(2) 1-(7-Äthoxycarbonyl-7-methyloctyl)-imidazol

Diese Verbindung mit den nachfolgenden physikalischen Daten wurde aus 8-Brom-2,2-dimethyloctansäure-äthylester (hergestellt wie beschrieben in Vergleichsversuch 6) hergestellt, und die weitere Aufarbeitung erfolgte durch Vakuumdestillation.

Sdp.: 156-157°C/0,1 mm Hg;
TLC (Chloroform : Methanol = 10:1): Rf = 0,36;
IR: ν = 3110, 2940, 1727, 1503, 1219, 1173, 1169, 907, 663 cm^{-1};
NMR: δ = 7,46 (1H, m), 7,05 (1H, m), 6,90 (1H, m), 4,11 (2H, q), 3,92 (2H, t), 1,23 (3H, t), 1,12 (6H, s);
MS (%): m/e = 266 (M^+, 46), 265 (100), 193 (57), 151 (81), 69 (55).

(3) 1-[(4RS)-4-Äthoxycarbonyloctyl]-imidazol

Diese Verbindung mit den folgenden physikalischen Daten wurde aus (2RS)-5-Brom-2-butylpentansäure-äthylester (hergestellt wie in Vergleichsversuch 7 beschrieben) erhalten.

TLC (Chloroform : Methanol = 10:1): Rf = 0,35;
IR: ν = 3105, 2930, 1729, 1505, 1462, 1379, 1129, 1180, 1154, 1111, 1090, 1038, 910, 667 cm^{-1};
NMR: δ = 744 (1H, m), 7,05 (1H, m), 6,89 (1H, m), 4,13 (2H, q), 3,94 (2H, t), 2.33 (1H, m), 1,26 (3H, t), 0,89 (3H, m);
MS (%): m/e = 252 (M^+, 55), 209 (100), 207 (25), 179 (56), 109 (29), 96 (93), 95 (48), 82 (51), 81 (24), 69 (28).

(4) 1-[(6RS)-7-sec.Butoxycarbonyl-6-methylheptyl]-imidazol

Diese Verbindung mit folgenden physikalischen Daten wurde aus 8-Brom-3-methyloctansäure-sec.butylester (hergestellt wie beschrieben in Vergleichsversuch 8) erhalten.

TLC (Chloroform : Methanol = 9:1): Rf = 0,35;
IR: ν = 3400, 2970, 2945, 2860, 1730, 1510, 1460, 1380, 1235, 1110, 1095, 1080, 1030, 985 cm^{-1};
NMR: δ = 7,50-6,98 (1H, m), 6,98-6,32 (2H, m), 5,10-4,45 (1H, m), 3,80 (2H, t), 3,51 (1H, s);
MS (%): m/e = 280 (M^+, 35), 279 (45), 238 (20), 237 (36), 223 (16), 208 (18), 207 (100), 206 (14), 185 (12), 180 (26), 179 (28), 166 (12), 165 (58), 138 (20), 137 (44), 124 (24), 123 (44), 110 (14), 109 (24), 97 (20), 96 (32), 95 (38), 83 (20), 82 (70), 81 (34), 69 (52), 68 (18), 57 (26), 56 (16), 55 (44), 54 (14), 43 (18), 41 (42).

(5) 1-(1-Äthoxycarbonyl-1-methyläthyl)-imidazol

Diese Verbindung mit den folgenden physikalischen Daten wurde aus 2-Brom-2-methylpropansäure-äthylester hergestellt.

TLC (Chloroform : Methanol = 10:1): Rf = 0,35;
IR: ν = 3110, 2985, 1740, 1490, 1273, 1241, 1175, 1142, 1091, 1020, 1007, 907, 752, 661 cm^{-1};
NMR: δ = 7,6 (1H, m), 7,0 (2H, m), 4,2 (2H, q), 1,8 (6H, s), 1,2 (3H, t);
MS (%): m/e = 183 (30) 182 (M^+, 100), 109 (86), 82 (50).

Beispiel 3

1-(7-Methoxycarbonyl-6-heptynyl)-imidazol

Zu einer Lösung von 3,63 g der Jod-Verbindung (hergestellt wie in Vergleichsversuch 3 beschrieben) in 70 ml Toluol wurden 6,8 g des Imidazol-Silbersalzes (hergestellt wie nachfolgend beschrieben) gegeben, und das Gemisch wurde während 20 min auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel unter Verwendung von Methanol und Chloroform (3:97) als Elutionsmittel gereinigt, wobei 0,214 g der gewünschten Verbindung mit folgenden Daten erhalten wurden:

TLC (Chloroform : Methanol = 10:1): Rf = 0,33;
IR: ν = 2240, 1712, 1432, 1263, 1078, 756, 667 cm^{-1};
NMR: δ = 7,47 (1H, m), 7,05 (1H, m), 6,91 (1H, m), 3,96 (2H, t), 3,77 (3H, s), 2,34 (2H, t);
MS (%): m/e = 220 (M^+, 39), 189 (42), 161 (31), 123 (26), 82 (100), 81 (52).

Die folgende Verbindung wurde in gleicher Weise hergestellt:

(1) (Z)-1-(7-Methoxycarbonyl-6-heptenyl)-imidazol

Diese Verbindung mit den folgenden physikalischen Daten wurde aus der Octensäure-methylester-Verbindung (hergestellt wie beschrieben in Vergleichsversuch 4) erhalten.

TLC (Chloroform : Methanol = 10 : 1): Rf = 0,39;
IR: ν = 3110, 1722, 1643, 1506, 1437, 1196, 1173, 820, 665 cm^{-1};
NMR: δ = 7.47 (1H, m), 7,06 (1H, m), 6,92 (1H, m), 6,21 (1H, dt), 5,79 (1H, d), 3,95 (2H, t), 3,71 (3H, s);
MS (%): m/e = 222 (M^+, 24), 110 (25), 109 (24), 82 (100), 81 (29), 79 (30).

Das in diesem Verfahren verwendete Imidazol-Silbersalz wurde wie folgt hergestellt: Zu einer Lösung von 16,9 g Silbernitrat in 680 ml Wasser wurde eine Lösung von 6,8 g

Imidazol in 280 ml Wasser bei Zimmertemperatur gegeben und eine Lösung von 4,3 g Natriumhydroxid in 20 ml Wasser bei 90°C zugegeben. Das Gemisch wurde auf 50°C abkühlen gelassen und dann bei dieser Temperatur während 6 h gerührt. Dann wurde filtriert, der Feststoff mit kaltem Wasser, Äthanol, Aceton, Diäthyläther nacheinander gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei 24 g des gewünschten Imidazolsalzes erhalten wurden.

Beispiel 4

(Z)-1-(7-Methoxycarbonyl-2-heptenyl)-imidazol

Zu einer Lösung von 220 mg der 2-Heptynyl-Verbindung (hergestellt wie in Beispiel 2 beschrieben) in 6 ml Methanol wurden 15 mg Chinolin und 16 mg 5% Palladium auf Bariumsulfat gegeben. Die Hydrierung der Verbindung wurde nach der Aufnahme von 23 ml Wasserstoff unterbrochen. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel unter Verwendung von Chloroform als Elutionsmittel gereinigt, wobei 192 mg der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten erhalten wurden:

TLC (Chloroform : Methanol = 9:1): Rf = 0,48;
IR: ν = 3125, 3045, 2960, 2880, 1740, 1510, 1440, 1240, 1180, 1160, 1115, 1085, 1040, 915 cm^{-1};
NMR: δ = 7,48 (1H, m), 7,05 (1H, m), 6,91 (1H, m), 5,9-5,4 (2H, m), 4,57 (2H, d), 3,68 (3H, s), 2,5-2,0 (4H, m), 1,9-1,2 (4H, m);
MS (%): m/e = 222 (38,5), 191 (34), 154 (31), 81 (49,5), 80 (71), 69 (100).

Beispiel 5

1-(3-Äthoxycarbonyl-1,1-dimethylpropyl)-imidazol

Ein Gemisch von 0,59 g der 2-Propenyl-Verbindung (hergestellt wie beschrieben in Vergleichsversuch 9), 0,30 g 5% Palladium auf Aktivkohle und 6 ml Äthanol wurde bei Zimmertemperatur während 1,5 h unter Wasserstoffatmosphäre gerührt, und der Katalysator wurde anschliessend abfiltriert. Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch auf Silicagel unter Verwendung von Chloroform und Äthanol (99:1) als Elutionsmittel gereinigt, wobei 0,57 g der gewünschten Verbindung mit folgenden Daten erhalten wurden:

TLC (Chloroform : Methanol = 10:1): Rf = 0,34;
IR: ν = 3110, 1733, 1488, 1377, 1300, 1242, 1184, 1083, 908, 663 cm^{-1};
NMR: δ = 7,5 (1H, m), 6,98 (1H, m), 6,9 (1H, m), 4,03 (2H, q), 2,07 (4H, bs), 1,87 (6H, s), 1,20 (3H, t);
MS (%): m/e = 210 (M^+, 45), 166 (55), 143 (47), 97 (86), 69 (100).

Die folgenden Verbindungen wurden in gleicher Weise wie oben beschrieben hergestellt:

(1) 1-(7-Äthoxycarbonyl-1,1-dimethylheptyl)-imidazol
Diese Verbindung mit den folgenden physikalischen Daten wurde aus der Heptadienyl-Verbindung (hergestellt wie in Vergleichsversuch 10 beschrieben) erhalten.
TLC (Chloroform : Methanol = 10:1): Rf = 0,45;
IR: ν = 3400, 1732, 1488, 1375, 1234, 1178, 1084, 1033, 668 cm^{-1};
NMR: δ = 7,59 (1H, m), 7,06 (1H, m), 7,01 (1H, m), 4,12 (2H, q), 2,26 (2H, t), 1,52 (6H, s), 1,23 (3H, t);
MS (%): m/e = 266 (M^+, 16), 265 (28), 221 (15), 110 (21), 109 (18), 69 (100).

(2) 1-(7-Methoxycarbonyl-5,5-dimethylheptyl)-imidazol
Diese Verbindung mit den folgenden physikalischen Daten wurde aus der Heptenyl-Verbindung (hergestellt wie in Vergleichsversuch 12 beschrieben) erhalten.
IR: ν = 3600-3200, 2950, 1740, 1510, 1440, 1370 cm^{-1};
NMR: δ = 7,7 (1H, s), 7,1-6,6 (2H, d), 4,3-3,8 (2H, t), 3,6 (3H, s);
MS (%): m/e = 252 (M^+, 65), 251 (88), 237 (35), 221 (41), 183 (29), 165 (76), 149 (29), 123 (94), 96 (47), 95 (41), 82 (82), 81 (35), 69 (100).

(3) 1-[(1RS)-6-Methoxycarbonyl-1-methylhexyl]-imidazol
Diese Verbindung mit den folgenden physikalischen Daten wurde aus der Hexadienyl-Verbindung (hergestellt wie in Vergleichsversuch 13 beschrieben) erhalten.
TLC (Chloroform : Methanol = 10:1): Rf = 0,29;
IR: ν = 3105, 2940, 1738, 1496, 1437, 1228, 1111, 1077, 910, 668 cm^{-1};
NMR: δ = 7,49 (1H, m), 7,05 (1H, m), 6,93 (1H, m), 4,15 (1H, m), 3,68 (3H, s), 2,28 (2H, t), 1,49 (3H, d);
MS (%): m/e = 224 (M^+, 43), 223 (100), 193 (28), 96 (56), 95 (46), 69 (45).

(4) 1-[(2RS)-6-Methoxycarbonyl-2-methylhexyl]-imidazol
Diese Verbindung mit den folgenden physikalischen Daten wurde aus der Hexadienyl-Verbindung (hergestellt wie in Vergleichsversuch 14 beschrieben) erhalten.
TLC (Chloroform : Methanol = 10:1): Rf = 0,20;
IR: ν = 3105, 2930, 1737, 1506, 1435, 1233, 1108, 1077, 909, 732, 663 cm^{-1};
NMR: δ = 7,42 (1H, m), 7,04 (1H, m), 6,88 (1H, m), 4,0-3,5 (2H, m), 3,69 (3H, s), 2,33 (2H, t), 0,96 (3H, d);
MS (%): m/e = 224 (M^+, 37), 223 (100), 193 (24), 82 (69), 81 (31), 69 (28).

Beispiel 6

1-(5-Äthoxycarbonyl-5-methylhexyl)-imidazol

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 8,65 ml einer 1,5M Lösung von Butyllithium in Hexan tropfenweise zu einer Lösung von 1,85 ml Diisopropylamin in 20 ml Tetrahydrofuran bei −70°C gegeben, und das Gemisch wurde bei dieser Temperatur während 15 min gerührt. Dann wurde tropfenweise eine Lösung von 1,862 ml Isobuttersäure-äthylester in 3 ml Tetrahydrofuran zugegeben und das Gemisch wurde bei −70° während 30 min gerührt. Die so erhaltene Lösung wurde tropfenweise zu einer Lösung von 2 g der Chlorbutyl-Verbindung (hergestellt wie in Vergleichsversuch 11 beschrieben) in 20 ml Tetrahydrofuran bei −70°C während 40 min zugegeben, und das Gemisch wurde dann bei derselben Temperatur während 1 h gerührt. Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand mit 0,1N Salzsäure behandelt, mit Äthylacetat extrahiert, der Extrakt wurde mit gesättigter wässriger Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel unter Verwendung von Chloroform als Elutionsmittel gereinigt, wobei 2,1 g der gewünschten Verbindung mit folgenden Daten erhalten wurden:

IR: ν = 3000, 2950, 1720, 1500, 1470, 1450, 1390, 1230, 1180 cm^{-1};
NMR: δ = 7,4 (1H, s), 7,15-6,70 (2H, d), 4,5-3,2 (4H, m);
MS (%): m/e = 238 (M^+, 19), 237 (24), 165 (43), 123 (100), 109 (14), 95 (43), 82 (48), 81 (71), 69 (57).

Beispiel 7

(E)-1-(7-Carboxy-6-heptenyl)-imidazol-hydrochlorid

Zu 140 mg der Ester-Verbindung (hergestellt wie in Beispiel 1 beschrieben) wurden 0,9 ml 2N wässriges Natriumhydroxid gegeben, und das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur während 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Diäthyläther gewaschen, mit 6N Salzsäure auf pH-Wert 1 gebracht und dann im Vakuum eingeengt. Zum Rückstand wurden 3 ml tert.-Butanol gegeben und dann wiederum im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in Äthanol gelöst, das Unlösliche wurde abfiltriert und das Filtrat wiederum im Vakuum eingeengt und dieses Vorgehen noch einmal wiederholt. Der erhaltene Rückstand wurde schliesslich durch Umkristallisieren aus Äthanol und Diäthyläther gereinigt, wobei 71 mg der gewünschten Verbindung mit folgenden Daten erhalten wurden:

Smp.: 144-146°C;

TLC (Äthylacetat : Essigsäure : Wasser = 3:1:1): Rf = 0,44;

IR (KBr-Tablette): ν = 3130, 1700, 1650, 1580, 1542, 1386, 1262, 1220, 1190, 820 cm^{-1};

NMR (Dimethylsulfoxid-d_6-Lösung): δ = 9,28H, m), 7,86 (1H, m), 7,72 (1H, m), 6,85 (1H, dt), 5,92 (1H, dt), 4,26 (2H, t);

MS (%): m/e = 208 (M^+, 13), 110 (23), 109 (22), 96 (24), 95 (23), 82 (100), 81 (50), 69 (37), 68 (22), 55 (50).

Die folgenden Verbindungen wurden in gleicher Weise wie oben beschrieben hergestellt:

(1) 1-(7-Carboxy-2-heptynyl)-imidazol-hydrochlorid

Diese Verbindung mit den folgenden physikalischen Daten wurde aus der Ester-Verbindung (hergestellt wie in Beispiel 2 beschrieben) erhalten.

Smp.: 137-139°C;

IR (KBr-Tablette): ν = 3400, 3175, 3130, 3050, 3010, 2970, 2850, 2250, 1730, 1585, 1540, 1410, 1290, 1245, 1185, 1085, 845, 785, 630 cm^{-1};

NMR (D_2O-Lösung): δ = 8,87 (1H, m), 7,64 (1H, m), 7,54 (1H, m), 5,10 (2H, t), 4,76 (1H, s), 2,6-2,1 (4H, m), 2,0-1,3 (4H, m);

MS (%): m/e = 206 (5,9), 151 (6,5), 119 (20,9), 79 (24,8), 77 (21,6), 69 (100).

(2) (Z)-1-(7-Carboxy-2-heptenyl)-imidazol-hydrochlorid

Diese Verbindung mit den folgenden physikalischen Daten wurde aus der Ester-Verbindung (hergestellt wie in Beispiel 4 beschrieben) erhalten.

Smp.: 81-83°C;

TLC (Äthylacetat : Essigsäure : Wasser = 3:1:1): Rf = 0,58;

IR (KBr-Tablette): ν = 3420, 3150, 3050, 2950, 2870, 1720, 1580, 1550, 1400, 1290, 1090, 640 cm^{-1};

NMR (D_2O-Lösung): δ = 8,73 (1H, m), 7,51 (2H, m), 6,20-5,00 (2H, m), 4,93 (2H, d), 4,75 (1H, s), 2,6-2,0 (4H, m), 2,0-1,1 (4H, m);

MS (%): m/e = 208 (8,6), 140 (19,5), 121 (9,8), 81 (48,9), 80 (57,5), 69 (100).

(3) 1-(7-Carboxy-6-heptynyl)-imidazol-hydrochlorid

Diese Verbindung mit den folgenden physikalischen Daten wurde aus der Ester-Verbindung (hergestellt wie in Beispiel 3 beschrieben) erhalten.

Smp.: 92-95°C;

IR (KBr-Tablette): ν = 3370, 3130, 3060, 2955, 2240, 1702, 1628, 1540, 1256, 1083, 758, 640 cm^{-1};

NMR (D_2O-Lösung): δ = 8,79 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,53 (1H, m), 4,3 (2H, t), 2,44 (2H, t), 2,2-1,1 (6H, m);

MS (%): m/e = 189 (M- 18,2), 162 (32), 161 (23), 121 (24), 82 (51), 81 (56), 55 (42), 44 (100).

(4) (Z)-1-(7-Carboxy-6-heptenyl)-imidazol-hydrochlorid

Diese Verbindung mit den folgenden physikalischen Daten wurde aus der Ester-Verbindung (hergestellt wie in Beispiel 3 (1) beschrieben) erhalten.

IR: ν = 3600-3200, 1716, 1641, 1575, 1546, 1462, 1178, 1087 cm^{-1};

NMR (D_2O-Lösung) δ = 8,73 (1H, m), 7,50 (2H, m), 6,35 (1H, dt), 5,84 (1h, d), 4,26 (2H, t), 2,57 (2H, m), 1,93 (2H, m);

MS (%): m/e = 208 (M^+, 19), 123 (19), 110 (26), 109 (26), 96 (22), 95 (15), 82 (100), 81 (37).

(5) 1-[(7RS)-7-Carboxyoctyl]-imidazol-hydrochlorid

Diese Verbindung mit den folgenden physikalischen Daten wurde aus der Ester-Verbindung (hergestellt wie in Beispiel 2 (1) beschrieben) erhalten.

IR: ν = 3600-2300, 1722, 1576, 1545, 1460, 1188, 1087 cm^{-1};

NMR (D_2O-Lösung) δ = 8,78 (1H, m), 7,53 (2H, m), 4,28 (2H, t), 2,50 (1H, m), 1,15 (3H, d);

MS (%): m/e = 224 (M^+, 10), 223 (29), 180 (23), 151 (36), 123 (23), 96 (33), 95 (28), 82 (100), 81 (35).

(6) 1-(7-Carboxy-7-methyloctyl)-imidazol-hydrochlorid

Diese Verbindung mit den folgenden physikalischen Daten wurde aus der Ester-Verbindung (hergestellt wie in Beispiel 2 (2) beschrieben) erhalten.

IR: ν = 3600-2300, 1718, 1578, 1546, 1472, 1171, 1087 cm^{-1};

NMR (D_2O-Lösung) δ = 8,90 (1H, m), 7,56 (2H, m), 4,29 (2H, t), 1,18 (6H, s);

MS (%): m/e = 237 (M^+-1,33), 194 (37), 151 (70), 96 (42), 82 (100).

(7) 1-[(4RS)-4-Carboxyoctyl]-imidazol-hydrochlorid

Diese Verbindung mit den folgenden physikalischen Daten wurde aus der Ester-Verbindung (hergestellt wie in Beispiel 2 (3) beschrieben erhalten.

IR: ν = 3600-2300, 1724, 1575, 1546, 1452, 1288, 1190, 1087 cm^{-1};

NMR (D_2O-Lösung) δ = 8,82 (1H, m), 7,57 (2H, m), 4,32 (2H, t), 2,46 (1H, m), 1,95 (2H, m), 0,88 (3H, m);

MS (%): m/e = 224 (M^+, 27), 181 (100), 96 (76), 95 (28), 82 (68), 81 (39), 69 (54), 68 (31).

(8) 1-[(6RS)-7-Carboxy-6-methylheptyl]-imidazol-hydrochlorid

Diese Verbindung mit den folgenden physikalischen Daten wurden aus der Ester-Verbindung (hergestellt wie in Beispiel 2 (4) beschrieben) erhalten.

TLC (Äthylacetat : Wasser : Essigsäure = 3:1:1): Rf = 0,60;

IR: ν = 3360, 3140, 2970, 2940, 2860, 2615, 1720, 1580, 1550, 1460, 1385, 1290, 1185, 1085, 1040 cm^{-1};

NMR (D_2O-Lösung): δ = 8,90-8,50 (1H, m), 7,90-7,10 (2H, m), 4,25 (2H, t), 0,94 (3H, d);

MS (%): m/e = 224 (M^+, 19), 223 (45), 197 (16), 180 (24), 179 (21), 165 (36), 149 (11), 138 (11), 137 (30), 124 (19), 123 (33), 109 (19), 97 (16), 96 (32), 95 (27), 83 (21), 82 (100), 81 (40), 69 (36), 68 (22), 67 (11), 55 (40), 54 (13), 41 (30).

(9) 1-(3-Carboxy-1,1-dimethylpropyl)-imidazol-hydrochlorid

Diese Verbindung mit den folgenden physikalischen Daten wurde aus der Ester-Verbindung (hergestellt wie beschrieben in Beispiel 5) erhalten.

Smp.: 126-127°C;

IR (KBr-Tablette): ν = 3400, 3130, 2990, 1722, 1573, 1402, 1383, 1195, 1087, 662, 621 cm^{-1};
NMR (D_2O-Lösung): δ = 8,91 (1H, m), 7,77 (1H, m), 7,61 (1H, m), 2,33 (4H, bs), 1,73 (6H, s);
MS (%): m/e = 182 (M^+, 27), 97 (33), 73 (19), 69 (100), 68 (95).

(10) 1-(7-Carboxy-1,1-dimethylheptyl)-imidazol-hydrochlorid

Diese Verbindung mit den folgenden physikalischen Daten wurde aus der Ester-Verbindung (hergestellt wie in Beispiel 5 (1) beschrieben) erhalten.
Smp.: 140-141°C;
IR (KBr-Tablette): ν = 3400, 3120, 1720, 1573, 1382, 1250, 1088, 666 cm^{-1};
NMR (D_2O-Lösung): δ = 8,84 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,58 (1H, m), 2,38 (2H, t), 1,92 (2H, m), 1,68 (6H, s);
MS (%): m/e = 238 (M^+, 8) 237 (11), 223 (15), 110 (23), 109 (19), 83 (13), 69 (100), 68 (20).

(11) 1-(7-Carboxy-5,5-dimethylheptyl)-imidazol-hydrochlorid

Diese Verbindung mit den folgenden physikalischen Daten wurde aus der Ester-Verbindung (hergestellt wie in Beispiel 5 (2) beschrieben) erhalten.
IR: ν = 3600-2500, 1720, 1580, 1550, 1460 cm^{-1};
NMR (D_2O-Lösung): δ = 8,72 (1H, s), 7,6-7,4 (2H, m), 4,4-4,1 (2H, t);
MS (%): m/e = 238 (M, 9,5), 237 (21), 194 (11), 166 (17), 165 (41), 123 (100), 110 (13), 96 (33), 95 (22), 82 (71), 81 (31), 69 (59).

(12) 1-[(1RS)-6-Carboxy-1-methylhexyl]-imidazol-hydrochlorid

Diese Verbindung mit den folgenden physikalischen Daten wurde aus der Ester-Verbindung (hergestellt wie in Beispiel 5 (3) beschrieben) erhalten.
Smp.: 116-119°C;
IR (KBr-Tablette): ν = 3410, 3130 2940, 2860, 1720, 1636, 1571, 1540, 1387, 1295, 1190, 1096, 768, 626 cm^{-1};
NMR (D_2O-Lösung): δ = 8,76 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,49 (1H, m), 4,6 (1H, m), 2,37 (2H, t), 1,57 (3H, d);
MS (%): m/e = 210 (M^+, 21), 298 (81), 96 (100), 95 (79), 69 (67), 68 (43).

(13) 1-[(2RS)-6-Carboxy-2-methylhexyl]-imidazol-hydrochlorid

Diese Verbindung mit den folgenden physikalischen Daten wurde aus der Ester-Verbindung (hergestellt wie in Beispiel 5 (4) beschrieben) erhalten.
IR: ν = 3600-2200, 1712, 1546, 1287, 1175, 1097, 836, 640 cm^{-1};
NMR (D_2O-Lösung): δ = 8,85 (1H, m), 7,51 (2H, m), 4,13 (2H, m), 2,39 (2H, t), 0,91 (3H, d);
MS (%): m/e = 210 (M^+, 29), 209 (78), 82 (100), 81 (50), 69 (30).

Die Synthese der Verbindungen (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8) und (11) erfolgte in Gegenwart von Methanol oder Äthanol, diejenige der Verbindungen (1), (2), (5), (6), (7) und (8) erfolgte bei 70-78°C und die Verbindungen (4), (5), (6), (7), (8), (11) und (13) wurden nicht umkristallisiert.

Die vorliegende Erfindung umfasst ebenfalls pharmazeutische Gemische, welche mindestens eines der neuen therapeutisch wirksamen Imidazol-Derivate der Formel I oder ein nicht-toxisches Säureadditionssalze davon, oder wenn R^1 in Formel I Wasserstoff darstellt, ein nicht-toxisches Salz davon zusammen mit einem pharmazeutischen Trägerstoff oder Beschichtungsmaterial enthalten. In der klinischen Praxis werden die erfindungsgemässen Verbindungen normalerweise oral, parenteral oder intrarectal verabreicht.

Feste Gemische für orale Verabreichung sind z.B. gepresste Tabletten, Pillen, dispergierbare Pulver und Granulate. In solchen festen Gemischen ist eine oder sind mehrere der aktiven Verbindungen mit mindestens einem inerten Verdünnungsmittel, wie Calciumcarbonat, Kartoffelstärke, Alginsäure, Lactose, Mannitol, Glucose oder Kakaobutter, gemischt. Die Gemische können ebenfalls weitere Hilfsstoffe neben den inerten Verdünnungsmitteln enthalten, z.B. Gleitmittel, wie Magnesiumstearat. Die Tabletten können wahlweise beschichtet werden, wobei z.B. zuckerbeschichtete Tabletten, gelatinebeschichtete Tabletten, filmbeschichtete Tabletten oder Tabletten mit zwei oder mehreren Schichten erhalten werden können.

Flüssige Gemische für orale Verabreichung umfassen pharmazeutisch verwendbare Emulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe und Elixiere, enthaltend gebräuchliche Verdünnungsmittel wie Wasser und flüssiges Paraffin.

Neben solchen inerten Verdünnungsmitteln können solche Gemische ebenfalls weitere Zusätze, wie Netzmittel oder suspendierende Mittel, Süssstoffe, Aromastoffe, Geschmackstoffe und Konservierungsmittel, enthalten.

Die Gemische für orale Verabreichung können ebenfalls in Form von Kapseln aus einem absorbierbaren Material wie Gelatine bestehen, welche eine oder mehrere der aktiven Komponenten allein oder zusammen mit weiteren Hilfsstoffen enthalten.

Feste Gemische für intrarectale Verabreichung umfassen in herkömmlicher Weise hergestellte Suppositorien, enthaltend eine oder mehrere der aktiven Verbindungen.

Zubereitungen für parenterale Verabreichung umfassen sterile wässrige oder nicht-wässrige Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen. Beispiele für nicht-wässrige Lösungsmittel oder Suspendierungsmittel sind Propylenglykol, Polyäthylenglykol, Äthanol, pflanzliche Öle, wie Olivenöl, und injizierbare organische Ester, wie Äthyloleat, oder Sorbitanester. Diese Gemische können ebenfalls weitere Zusätze wie Konservierungsmittel, Netzmittel, Emulgatoren und dispergierende Mittel enthalten. Sie können z.B. durch Filtrieren, durch Zugabe von sterilisierenden Komponenten oder durch Bestrahlung sterilisiert werden. Die Gemische können ebenfalls in Form von sterilen festen Präparaten hergestellt werden, welche dann in sterilem Wasser oder einem anderen sterilen injizierbaren Medium unmittelbar vor Gebrauch aufgelöst werden könnnen.

Der Anteil der aktiven Komponente in den Gemischen kann variieren, wobei der Anteil so gewählt wird, dass eine geeignete Dosis für die Erzielung des gewünschten therapeutischen Effekts erhalten wird. Dabei können mehrere Einheitsdosierungen gleichzeitig verabreicht werden. Im allgemeinen enthalten die Gemische mindestens 0,025 Gew.-% der aktiven Komponente bei Injektionslösungen und mindestens 0,1 Gew.-% bei oraler Verabreichung. Die verwendete Dosis ist abhängig vom gewünschten therapeutischen Effekt, von der Verabreichungsart und der Behandlungsdauer.

Die Dosierung der erfindungsgemässen Verbindungen beträgt 1 mg - 1000 mg/Körper oral oder 0,1 mg bis 100 mg/Körper in mehreren Injektionen täglich, je nach zu behandelnder Erkrankung.

Die folgenden Beispiele illustrieren solche pharmazeutischen Gemische:

Beispiel 8

10 g (Z)-1-(7-Carboxy-6-heptenyl)-imidazol-hydrochlorid wurden mit 30 g Lactose, 15 g Maisstärke, 30 g Hydroxymethylcellulose, 2 g Calciumcarboxymethylcellulose und 1 g

Calciumstearat gemischt. Das Gemisch wurde geknetet und zu 1000 Tabletten verarbeitet. Die so erhaltenen Tabletten wurden in einen drehbaren Beschichtungsbehälter gegeben und mit einer 10% äthanolischen Lösung von 1 g Polyvinylacetal-diäthylaminoacetat und 0,3 g Macrogol 6000 beschichtet und anschliessend getrocknet.

Beispiel 9

10 g 1-[(7RS)-7-Carboxyoctyl]-imidazol-hydrochlorid wurden mit 30 g Lactose, 15 g Maisstärke, 30 g Hydroxymethylcellulose, 2 g Calciumcarboxymethylcellulose und 1 g Calciumstearat gemischt. Das Gemisch wurde geknetet und zu 1000 Tabletten verarbeitet. Die so erhaltenen Tabletten wurden in einen drehbaren Beschichtungsbehälter gegeben und mit 10% äthanolischer Lösung von 1 g Polyvinylacetaldiäthylaminoacetat und 0,3 g Macrogol 6000 beschichtet und anschliessend getrocknet.

Beispiel 10

5 g (Z)-1-(7-Carboxy-6-heptenyl)-imidazol-hydrochlorid und 10 g Chlorbutanol wurden in destilliertem Wasser für Injektionen gelöst und auf 1000 ml ergänzt. 1 ml der Lösung wurde jeweils in eine Ampulle gebracht, wodurch man 1000 Ampullen erhielt. Die Ampullen wurden mit Stickstoffgas gespült und dann während 15 min zur Sterilisation auf 121°C erhitzt, wobei injizierbare Zubereitungen erhalten wurden.

Beispiel 11

5 g 1-[(7RS)-7-Carboxyoctyl]-imidazol-hydrochlorid und 10 g Chlorbutanol wurden in destilliertem Wasser für Injektionslösungen gelöst und auf 1000 ml ergänzt. 1 ml der Lösung wurde in eine Ampulle gegeben, wodurch 1000 Ampullen hergestellt werden konnten. Die Ampullen wurden vor dem Verschliessen mit Stickstoffgas gespült und dann auf 121°C während 15 min sterilisiert, wobei injizierbare Zubereitungen erhalten wurden.