CH 689 511 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) CH 689 511 A5

(51) Int. Cl.[6]: C 07 D 235/02
C 07 D 403/10
A 61 K 031/41
A 61 K 031/415

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

(12) PATENTSCHRIFT A5

(21) Gesuchsnummer: 02449/95

(22) Anmeldungsdatum: 29.08.1995

(30) Priorität: 05.09.1994 JP A6-210867

(24) Patent erteilt: 31.05.1999

(45) Patentschrift veröffentlicht: 31.05.1999

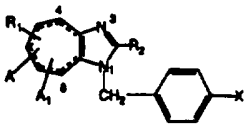
(73) Inhaber:
Kotobuki Seiyaku Co., Ltd,
6351 Ohaza Sakaki Sakaki-machi, Hanishina-gun/
Nagano-ken (JP)

(72) Erfinder:
Tomiyama, Tsuyoshi, Hanishina-gun, Nagano-ken (JP)
Tomiyama, Akira, Hanishina-gun, Nagano-ken (JP)
Yanagisawa, Takashi, Kousyoku-shi, Nagano-ken (JP)

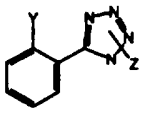
(74) Vertreter:
Bovard AG, Optingenstrasse 16, 3000 Bern 25 (CH)

(54) Cycloheptimidazolderivate und ihre Verwendung in einem Syntheseverfahren.

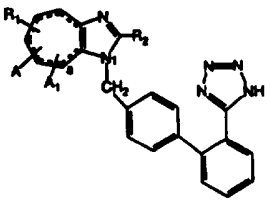
(57) Die Cycloheptimidazolderivate der Formel (I) sind Ausgangsstoffe zur Herstellung von Wirkstoffen der Formel (IV), welche als Angiotensin II-Rezeptorantagonisten und als Wirkstoffe zur Behandlung von Hypertension und Stauungsinsuffizienz nützlich sind. Im Herstellungsverfahren wird die Verbindung der Formel (I) mit einer Verbindung der Formel (II) umgesetzt, wonach die Schutzgruppe von der Tetrazolylgruppe abgespalten wird. Die in den Formeln verwendeten Symbole R1, R2, A, A+ X und Z besitzen die in den Ansprüchen angegebene Definitionen.



(I)



(II)

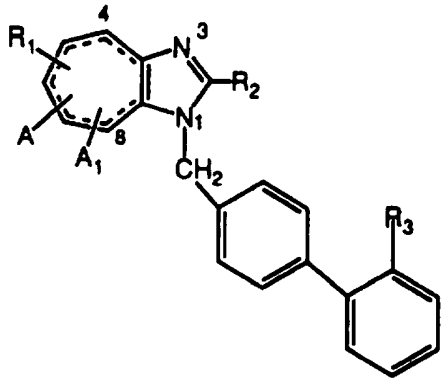


(IV)

Beschreibung

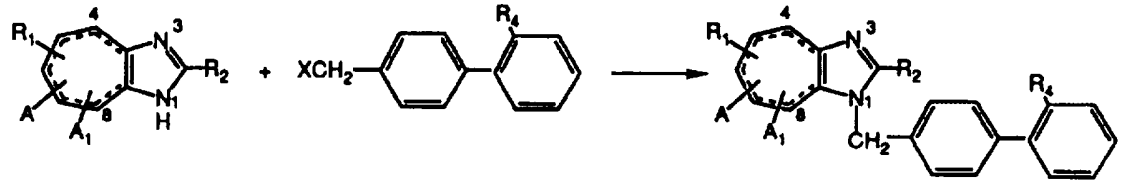
Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Cycloheptimidazolderivate und ein neues Verfahren zur Synthese von Wirkstoffen, welche als Angiotensin II-Rezeptorantagonisten und als Wirkstoffe zur Behandlung von Hypertension und Stauungsinsuffizienz nützlich sind.

Es wurde bereits eine Anzahl von Cycloheptimidazolderivaten synthetisiert, um neue Mittel, die potente antihypertensive Eigenschaften besitzen, zu entwickeln. Kürzlich wurde ein Cycloheptimidazolderivat, welches die folgende unten angegebene allgemeine Formel besitzt, ein Verfahren für seine Synthese und seine Verwendung als potentes Mittel gegen Hypertension, Stauungsinsuffizenz und intraokkulare Druckverminderung vorgeschlagen (japanische offengelegte Patentpublikation 5-320 139 (1993), japanische Patentanmeldung 5-190 153 (1993)).



In der obigen Formel haben die Symbole die nachstehende Bedeutung:
R_1 bedeutet Wasserstoff oder Isopropyl;
R_2 ist Niederalkyl;
R_3 ist Carboxyl oder Tetrazolyl;
A und A_1 bedeuten je einen Substituenten in der 4- oder 8-Stellung, wobei A_1 Wasserstoff oder Hydroxy ist, wenn A Wasserstoff ist oder A und A_1 bilden gemeinsam eine Oxogruppe oder $=CHCOOR_3$, worin R_3 Niederalkyl ist; die Linie ..... im Siebenring bedeutet zwei Doppelbindungen oder Einfachbindungen.

Bei früheren Herstellungen von Cycloheptimidazolderivaten wurden die Cycloheptimidazolverbindungen mit Halogenmethyldiphenylverbindungen unter basischen Bedingungen umgesetzt, wobei die Cycloheptimidazolderivate erhalten wurden, und die Nitrilgruppe (R_4=CN) in eine Carboxygruppe oder eine Tetrazolgruppe, wie unten angegeben, umgewandelt wurde.



In den Formeln der obigen Gleichung haben die Symbole R_1, R_2, R_3, A und A_1 die obige Bedeutung und R_4 bedeutet Nitril und X ein Wasserstoffatom.

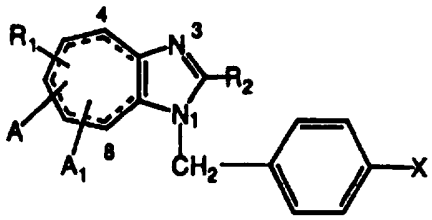
Das vorher geschilderte Verfahren erforderte zwei Stufen von synthetischen Reaktionen und die Verwendung von kostenintensiven und schwierig zu handhabenden Reagentien, wie SnN_3 (Zinnazid) und es bestehen einige Schwierigkeiten im Verfahren.

Das Ziel der vorliegenden Erfindung besteht darin, kostengünstige und nicht toxischen Ausgangsstoffe für ein Verfahren zur Herstellung der eingangs genannten Cycloheptimidazolderivate zur Verfügung zu stellen.

Das primäre Ziel der vorliegenden Erfindung besteht darin, ein einfaches Verfahren zur Herstellung von Cycloheptimidazolderivaten zur Verfügung zu stellen, welches ohne die Verwendung von toxischen oder teuren Reagentien auskommt und eine gute Ausbeute ergibt.

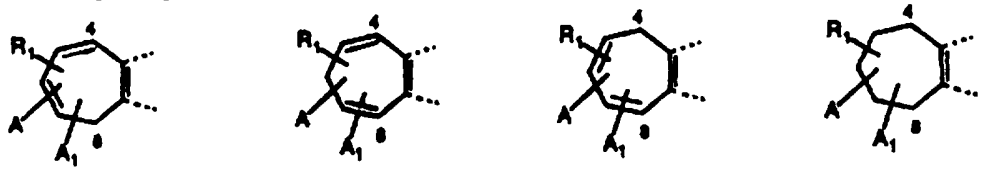
Nach intensiven Forschungsarbeiten wurde nun ein neues Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen gefunden und festgestellt, dass unter Verwendung einer palladiumkatalysierten Kupplungsreaktion (Cross-Coupling) eine einfache Synthese mit guter Ausbeute erzielt wird.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der allgemeinen Formel I



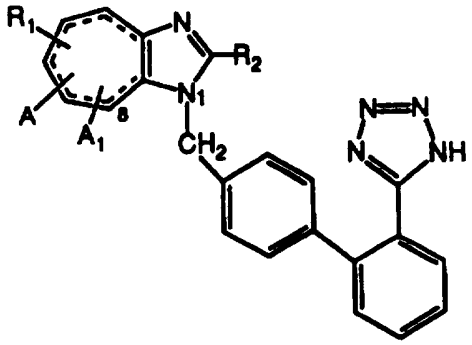
(I)

worin R_1 Wasserstoff oder Isopropyl ist; R_2 Niederalkyl darstellt; A und A_1 je einen Substituenten in 4- oder 8-Stellung darstellen, und A, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe bedeutet, wenn A Wasserstoff ist, oder A und A, zusammen eine Oxogruppe oder =CHCOOR$_3$ bilden, wobei R_3 Niederalkyl darstellt; die Linie ..... im Siebenring zwei Doppelbindungen oder Einfachbindungen darstellt, wobei folgende Siebenringe möglich sind



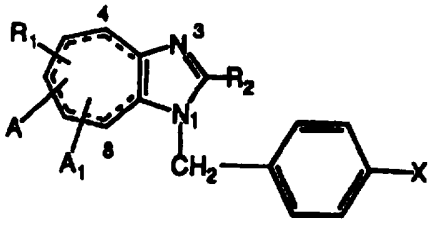
und X Halogen oder Trifluormethansulfonat ist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Syntheseverfahren das die Verbindung der Formel (I) als Ausgangsstoff verwendet, nämlich ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



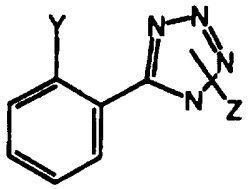
(IV)

worin R_1 Wasserstoff oder Isopropyl ist; R_2 Niederalkyl bedeutet; A und A_1 je Substituenten in der 4- oder 8-Stellung sind, und A, Wasserstoff oder Hydroxy ist, wenn A Wasserstoff ist, oder A und A_1 zusammen eine Oxogruppe oder =CHCOOR$_3$ bilden, wobei R_3 Niederalkyl bedeutet; die Linie ..... zwei Doppelbindungen oder gesättigte Einfachbindungen bedeuten; in welchem Verfahren eine Verbindung der Formel (I)



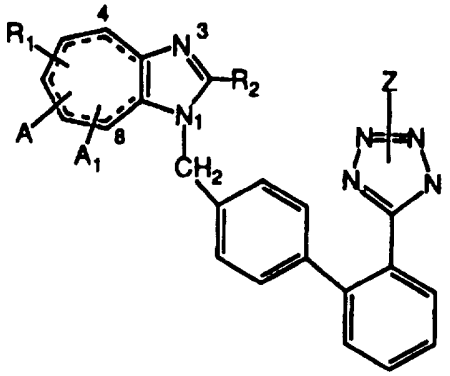
(I)

worin R_1, R_2 A und A_1 wie oben definiert sind, und X ein Halogenatom oder Trifluormethansulfonat ist, mit einer Verbindung der folgenden allgemeinen Formel (II)



(II)

umgesetzt wird, worin Y -$B(OH)_2$ oder -$Sn(R_5)_3$ ist, R_5 Niederalkyl darstellt; Z eine Schutzgruppe ist, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel (III) erhalten wird,



(III)

worin R_1 Wasserstoff oder Isopropyl ist; R_2 Niederalkyl darstellt; A und A_1 je Substituenten in der 4- oder 8-Stellung sind und A_1 Wasserstoff oder Hydroxy ist, wenn A Wasserstoff ist, oder A und A_1 gemeinsam eine Oxogruppe oder =$CHCOOR_3$ bilden, wobei R_3 Niederalkyl bedeutet; die Linie ..... zwei Doppelbindungen oder gesättigte Einfachbindungen darstellt; Z eine Schutzgruppe ist; in der erhaltenen Verbindung der Formel (III) die Schutzgruppe abgespalten wird, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV) erhalten wird, worin die Symbole die oben angegebene Bedeutung besitzen.

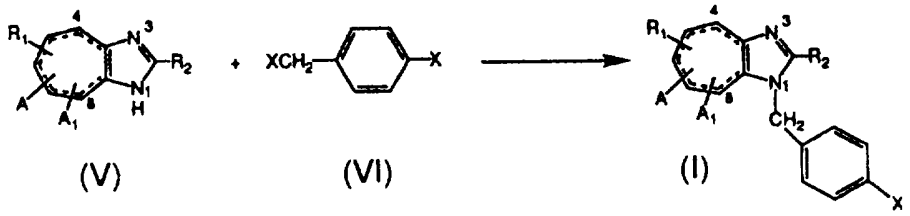
Die Schutzgruppe Z ist beispielsweise tertiäres Butyl, Trityl (-$C(Ph)_3$), Methoxymethyl, Benzylmethyl, p-Nitrophenyl und R_2 oder R_3 stellen vorzugsweise C_1–C_4-Alkylgruppen dar.

Ein weitere Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (II) als weiteres Ausgangsprodukt des oben beschriebenen Verfahrens.

Bevorzugt wird die Erfindung folgendermassen durchgeführt.

(A) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)

(I) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin A und A_1 je Substituenten in der 4- oder 8-Stellung sind und A und A_1 Wasserstoff oder Hydroxy ist, wenn A Wasserstoff ist, oder A und A_1 gemeinsam eine Oxogruppe bilden können, wird durch folgende Reaktionen hergestellt

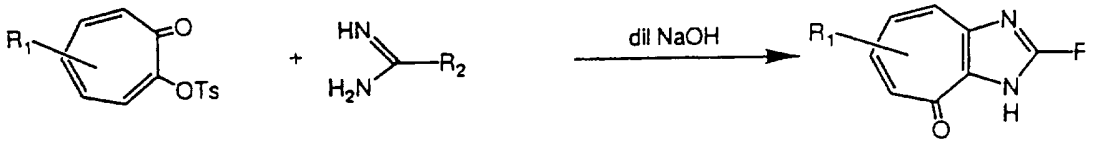


(V) (VI) (I)

worin R_1, A und A_1, R_2, X wie oben definiert sind. Die Reaktion von Cycloheptimidazol (V) und der Halogenbenzylhalogenverbindung (VI) kann im allgemeinen in Gegenwart einer Base durchgeführt werden. Die in dieser Reaktion verwendete Base ist beispielsweise Natriumhydrid, Natriumhydroxid oder Kaliumcarbonat. Als Lösungsmittel kann in dieser Reaktion Dimethylformamid (DMF), Dimethylsufoxid (DMSO), Tetrahydrofuran (THF), Aceton oder Dioxan verwendet werden. Im weiteren kann ein Phasentransferkatalysator wie beispielsweise Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat in dieser Reaktion angewandt werden und Wasser und Benzol werden als Lösungsmittel eingesetzt. Das oben angegebene Cycloheptimidazol (V) kann beispielsweise erhalten werden nach dem Verfahren, dass in der offengelegten japanischen Patentpublikation 5-320 139 (1993) beschrieben ist.

(i) Im Fall wenn A und A_1 gemeinsam eine Oxgruppe darstellen und in der Verbindung der Formel

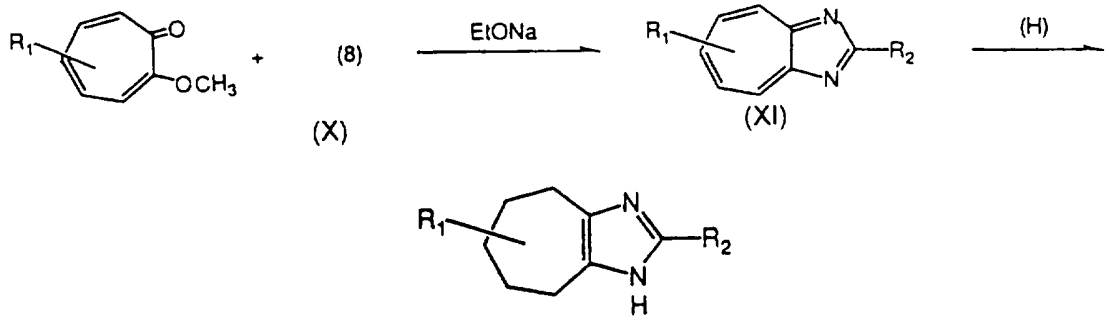
(IX) zwei Doppelbindungen vorliegen, wird die Verbindung durch folgende Reaktionen hergestellt.



(VII) (VIII) (IX)

worin R_1 Wasserstoff oder Isopropyl ist; R_2 Niederalkyl bedeutet. Das Tosyltropolon (VII) wird mit Amidin (VIII) in Gegenwart einer Base umgesetzt, wobei Oxoimidazol (IX) erhalten wird (C.A. 74,53785a, J.Pat. 7031,171).

(ii) Wenn A und A_1 je Wasserstoff bedeuten und Einfachbindungen in der Verbindung der Formel (II) vorhanden sind, wird sie durch folgende Reaktionen hergestellt.

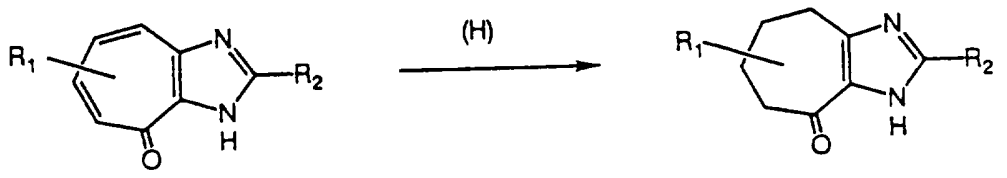


(XII)

worin R_1, R_2 wie oben definiert sind.

Methyltroplon (X) wird mit Amidin (VIII) in Gegenwart von EtONa ungesetzt, wobei Cycloheptimidazol (XI) erhalten wird und (XI) über PtO_2 usw. zu 1, 4, 5, 6, 7, 8-Hexahydrocycloheptimidazol (XII) hydriert wird.

(iii) Wenn A und A_1 gemeinsam eine Oxogruppe darstellen und in der Verbindung der Formel (XIII) Einfachbindungen vorhanden sind, wird sie durch folgende Reaktionen hergestellt.



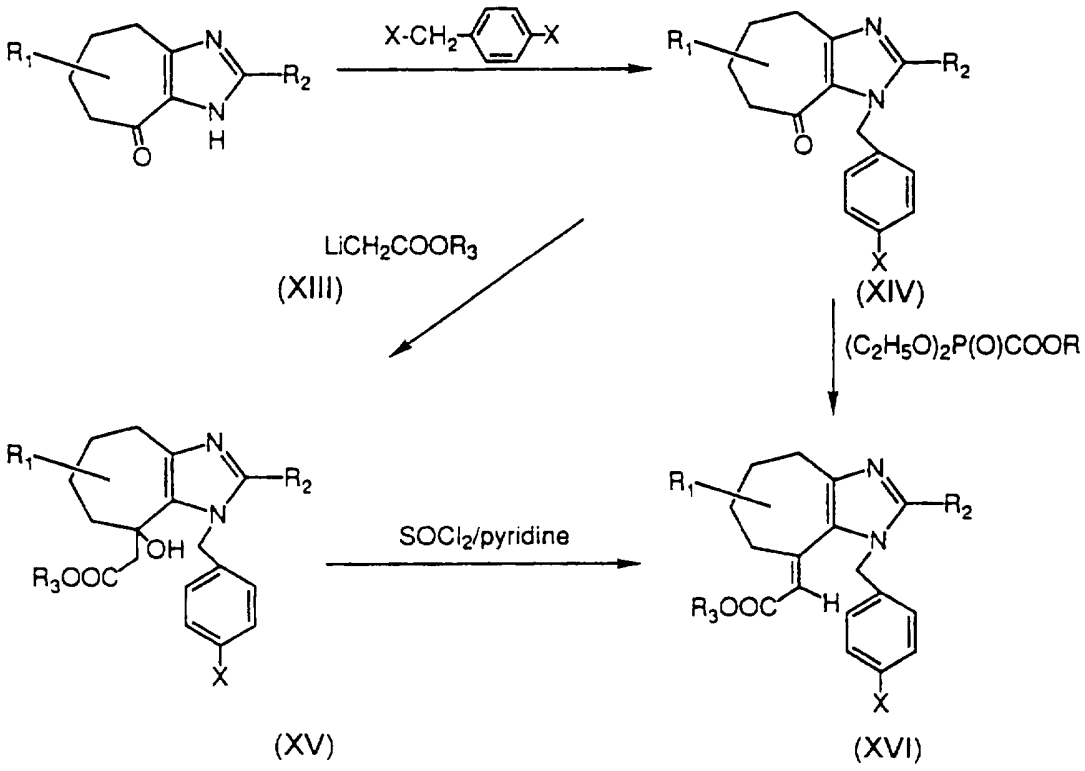
(IX) (XIII)

worin R_1 und R_2 wie oben definiert sind.

Die Oxocycloheptimidazolverbindung (IX) wird über Pd/C oder PtO_2 usw. hydriert, wobei die Verbindung (XIII) erhalten wird.

(iv) die Cylohheptimidazolverbindung, worin A=H, A_1=OH wird als Verbindung (XIII) erhalten, wobei ein Reduktionsmittel wie Natriumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid verwendet wird.

(II) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin A oder A_1 =$CHCOOR_3$ ist, wobei R_3 Niederalkyl bedeutet, umfasst folgende Reaktionsschritte.

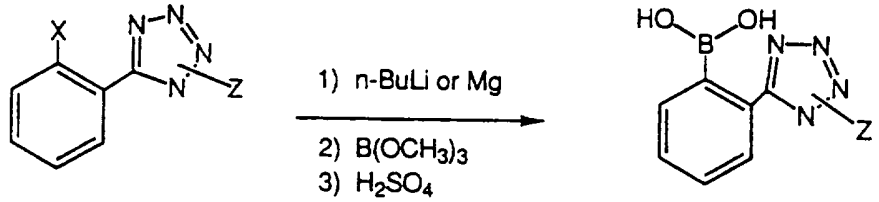


worin R_1, R_2, R_3 und X wie oben definiert sind.

Die Verbindung (XIII) wird mit der ρ-Halogenbenzylhalogenverbindung (VI) in Gegenwart einer Base und einem Phasentransferkatalysator wie Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat umgesetzt, wobei die Verbindung (XIV) erhalten wird. Die erhaltene Verbindung (XIV) wird mit LiCH2COOR3 umgesetzt, wobei die Verbindung (XV) erhalten wird, und dann folgt eine Dehydrierung Mit $SOCl_2$/Pyridin, wobei die Verbindung (XVI) erhalten wird. Ebenso führt die Reaktion der Verbindung (XIV) mit $(CH_2CH_5O)_2P(O)CH_2COOR_3$ in Gegenwart einer Base zur Verbindung (XVI).

(B) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (II)

(I) Verfahren zur Herstellung einer Borsäure der allgemeinen Formel (II) durch folgende Reaktion.

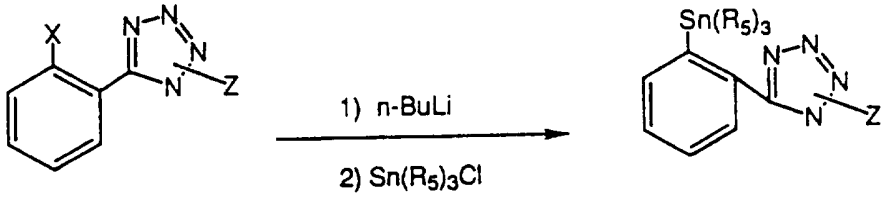


(XVII) (IIa)

worin X ein Halogenatom ist und Z eine Schutzgruppe darstellt.

Die Verbindung (17) wird mit n-BuLi oder Mg umgesetzt und dann wird $B(OCH_3)_3$ zugesetzt, wonach mit verdünnter H_2SO_4 eine Hydrolyse durchgeführt wird, wobei die Borsäure (2a) erhalten wird. (Zikken Kagakukouza 24, Yuukigousei VI, Maruzen (KK), 1992, 80p).

(II) Das Verfahren zur Herstellung einer Zinnverbindung der allgemeinen Formel (II) umfasst folgende Reaktion.



(XVII) (IIb)

Worin X ein Halogenatom ist, Z eine Schutzgruppe bedeutet und R_5 eine Niederalkylgruppe ist. Die Verbindung der Formel (XVII) wird mit n-BuLi und dann mit -$Sn(R_5)_3Cl$ umgesetzt, wobei die Zinnverbindung der Formel (IIb) erhalten wird.

(C) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)

Gemäss der vorliegenden Erfindung wird nachstehend das Verfahren erläutert, worin eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) umgesetzt wird und eine Verbindung der Formel (III) erhalten wird.

(I) Wenn in der Verbindung der Formel (II) Y die Bedeutung $-B(OH)_2$ hat wird sie durch folgende Reaktionen erhalten. Die Verbindung der allgemeinen Formel (I) wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) in Gegenwart einer Base und einem Katalysator umgesetzt, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel (III) erhalten wird (Suzuki-; Synthetic Communication, 11(7), 513 (1981). Der in dieser Reaktion verwendete Katalysator ist beispielsweise $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2$, Pd/C. Die in dieser Reaktion verwendete Base ist beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid. Als Lösungsmittel wird in dieser Reaktion beispielsweise Wasser, Ethanol, Methanol, Benzol oder Toluol verwendet. Die Reaktion wird bei Zimmertemperatur oder bei Rückflusstemperatur durchgeführt.

(II) Wenn Y die Bedeutung $-Sn(R_5)_3$ besitzt, wobei R_5 eine Niederalkylgruppe ist, wird die Verbindung der Formel (II) durch folgende Reaktionen hergestellt.

Die Verbindung der Formel (I) wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) in Gegenwart eines Katalysators umgesetzt, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel (III) erhalten wird (Shille; Angew. Chem. Int. Ed. Engl, 25, 508–524 (1988)). Als Katalysator wird in dieser Reaktion beispielsweise $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2$, Pd/C, CuI und LiCl verwendet. Als Lösungsmittel wird in dieser Reaktion z.B. Tetrahydrofuran (THF), Dimethosyethan (DME) oder Dimethylformamid (DMF) verwendet. Die Reaktion wird bei Zimmertemperatur oder Rückflusstemperatur durchgeführt.

(D) Abspaltung der Schutzgruppe

Bei der Verbindung der allgemeinen Formel (III) wird die Schutzgruppe mit HCl oder CH_3SO_3H in Gegenwart von Benzol oder Toluol unter Rückfluss abgespalten, wobei die Zielverbindung der Formel (IV) erhalten wird.

Nachstehend wird die Erfindung anhand von Beispielen, welche bevorzugte Ausführungsformen darstellen, näher erläutert.

Beispiel 1

5-[2-4-(2-Propyl-8-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1(4H)-cycloheptimidazolyl)methylbiphenylyl)]tetrazol.

(a) 1-(4-Iodbenzyl)-2-propyl-8-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1(4H)cycloheptimidazol.

2-Propyl-8-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-cycloheptimidazol (5,0 g) wurde in Toluol (150 ml) aufgelöst und 60 ml wässrige Lösung von 30% NaOH wurden zugegeben. Die Mischung wurde bei Zimmertemperatur während 30 Minuten gerührt. 4-Iodbenzylbromid (9,2 g) und Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat (2,0 g) wurden dann zugegeben und die Reaktionsmischung wurde bei Zimmertemperatur während 8 Stunden gerührt. Die Lösung wurde filtriert und das Filtrat wurde mit Ethylacetat (50 ml × 2) extrahiert und die organische Schicht wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und mit (Na_2SO_4) getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Das resultierende Produkt wurde durch eine Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt (SiO_2 120 g). Die Elution wurde mit n-Hexan/Ethylacetat (1/1) durchgeführt. Die Zielverbindung wurde in Form von gelben Kristallen erhalten (8,69 g):
mp (°C) 64–65;
Masse (m/e): M^+ = 408, 217 (BP): IR (cm^{-1}): 2926, 1632, 1464, 1428.

^{1}H-NMR ($CDCL_3$): 0,95 (3H, t, $-CH_2CH_2\underline{CH_3}$), 1,70 (2H, m, $-CH_2\underline{CH_2}CH_3$), 1,87 (2H, m, Cyclo), 1,92 (2H, m, Cyclo), 2,58 (2H, m, Cyclo), 2,65 (2H, m, Cyclo), 2,96 (2H, t, $-\underline{CH_2}CH_2CH$-$_3$), 5,47 (2H, s, $-\underline{CH_2}$-C_6H_5), 6,71 (2H, d, aromatisch), 7,62 (2H, d, aromatisch).

(b) 2-tert-Butyl-5-[2-(4-(2-propyl-8-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1(4H)-cycloheptimidazolyl)]tetrazol

Zu einer Lösung der Verbindung (150 mg), welche durch das oben genannte Verfahren (a) erhalten wurde, in Toluol (10 ml) und Ethanol (1 ml) wurde [2-(2-Tert-butyl-2H-tetrazol-5-yl)phenyl]borsäure (96 mg) (Beispiel 3), $Pd(PPh_3)_4$ (35 mg) und 2M Na_2CO_3 (0,7 ml) zugegeben. Die Mischung wurde unter Rückfluss während 3 Stunden gerührt. Die Lösung wurde unter Vakuum konzentriert, Das resultierende Produkt wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt. Die Elution wurde mit Ethylacetat/n-hexan (1/10) gereinigt. Die Zielverbindung wurde in Form eines gelben Öls erhalten.
IR (cm^{-1}): 2926, 1632, 1464, 1428.
Masse (m/e): M^+ = 482, 426, 178 (BP).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,96 (3H, t, $-CH_2CH_2\underline{CH_3}$), 1,55 (9H, s, $-(CH_3)_3$), 1,75 2H, m, $-CH_2CH_2CH_3$), 1,80~2,00 (4H, m, Cyclo), 2,59 (2H, t, Cyclo), 2,68 (2H, m, Cyclo), 3,01 (2H, q, $-\underline{CH_2}CH_2CH_3$), 5,57 (2H, s, $-\underline{CH_2}C_6H_5$), 6,90 (2H, d, aromatisch), 7,09 (2H, d, aromatisch), 7,35~7,60 (3H, m, aromatisch), 7,89 (2H, d, aromatisch).

(c) 5[2-(4-(2-Propyl-8-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1(4H)-cycloheptimidazolyl)methylbiphenylyl)]tetrazol

Eine Lösung der Verbindung (100 mg), welche durch das oben beschriebene Verfahren (b) erhalten wurde in Toluol (10 ml) und Methynsulfonsäure (200 mg) wurde während 3 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Die Lösung wurde unter Vakuum konzentriert und in Eiswasser gegossen. Die wässrige Lösung wurde mit 10% NaOH auf pH8 eingestellt. Das resultierende Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt und mit Ethanol umkristallisiert. Das Produkt wurde in Form von weissen Kristallen (77,4 mg) erhalten:
mp (°C) 214–216;
Masse (m/e): M^+ = 426, 383, 355, 178 (BP), 152.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,90 (3H, t, $-CH_2CH_2\underline{CH_3}$), 1,58 (2H, m, $-CH_2\underline{CH_2}CH_3$), 1,68 (2H, m, Cyclo), 1,75 (2H, m, Cyclo), 2,30 (2H, m, Cyclo), 2,47 (2H, m, Cyclo), 2,53 (2H, t, $-\underline{CH_2}CH_2CH_3$), 5,45 (2H, s, $-\underline{CH_2}C_6H_5$), 6,75 (2H, d, aromatisch), 7,00 (2H, d, aromatisch), 7,42 (2H, d, aromatisch), 7,52 (2H, d, aromatisch), 7,60 (2H, d, aromatisch), 7,85 (2H, d, aromatisch).

Beispiel 2

5-[2-(4-(2-Propyl-8-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1(4H)-cycloheptimidazolyl)methylbiphenylyl)]tetrazol.

Zu einer Lösung von 1-(4-Iodbenzyl)-2-propyl-8-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1(4H)-cycloheptimidazol (100 mg), die in ähnlicher Weise wie im Beispiel 1 hergestellt wurde und zu 2-(2-tert-Butyl-2H-tetrazol-5-yl)phenyl]tri-n-butylstannan (120 mg) (Beispiel 4) in THF (8 ml) wurde Lithiumchlorid (31,15 mg) und $Pd(PPh_3)_4$ (1,4 mg) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter Rückfluss während 48 Stunden erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert. Nach der Zugabe von Ethylacetat wurde die Mischung mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und das organische Lösungsmittel wurde unter Vakuum abgedampft. Das resultierende Öl wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt, wobei mit Ethylacetat/n-hexan (1/1), eluiert wurde, wobei 2-Tertbutyl-5-[2-(4-(2-propyl-8-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1(4H)-cycloheptimidazolyl)methylbiphenylyl)]tetrazol als gelbes Öl (45 mg) erhalten wurde:
Masse (m/e): M^+ = 482, 426, 369, 178 (BP).
IR (cm^{-1}): 2926, 1632, 1464, 1428, 1389.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,96 (3H, t, $-CH_2CH_2\underline{CH_3}$), 1,55 (9H, s, $-(CH_3)_3$), 1,74 (2H, m, $-CH_2\underline{CH_2}CH_3$), 1,80~2,00 (4H, m, Cyclo) 2,59 (2H, t, Cyclo), 2,68 (2H, m, Cyclo), 3,01 (2H, q, $-\underline{CH_2}CH_2CH_3$), 5,57 (2H, s, $-\underline{CH_2}C_6H_5$), 6,90 (2H, d, aromatisch), 7,09 (2H, d, aromatisch), 7,35~7,60 (3H, m, aromatisch), 7,89 (2H, d, aromatisch).
Nach dem Verfahren, welches im Beispiel 1 beschrieben ist, wurde die tert-Butylgruppe von 2-tert-Butyl-5-[2-(4-(2-propyl-8-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1(4H)-cycloheptimidazolyl]methylbiphenylyl)]-tetrazol abgespalten, wobei die Zielverbindung, 5-[2-(4-(2-propyl-8-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1(4H)-cycloheptimidazolyl]methylbiphenylyl)]-tetrazol, erhalten wurde.

Beispiel 3

[2-(2-tert-Butyl-2H-tetrazol-5-yl)phenyl]borsäure.

Zu einer gekühlten Lösung (–78°C) von 5-(2-Bromphenyl)-2-(1,1-dimethylethyl)-2H-tetrazol (3,3 g) in THF (20 ml) wurde 1,6 M n-BuLi in Hexan (7,80 ml) und Triisopropylborat (2,3 g) zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die Mischung wurde bei Zimmertemperatur während einer Stunde gerührt. Es

wurde HCl (0,5 N) zugegeben und die Mischung wurde während 30 Minuten heftig gerührt. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Ether extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit 1-N KOH (3 x 10 ml) extrahiert. Die wässrigen Extrakte wurden angesäuert (pH1) mit 2N Hcl (20 ml), und das Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt, wobei 1,87 g der Borsäure in Form eines weissen Feststoffes erhalten wurde.
Smp 117~122°C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,72 (9 H, s, $-C(CH_3)_3$), 7,46 (2H, m, aromatisch), 7,90 (2H, m, aromatisch).

Beispiel 4

[2-(2-tert-Butyl-2H-tetrazol-5-yl)phenyl]tri-n-butylstannan

Zu einer gekühlten (–78°C) Lösung von 5-(2-Bromphenyl)-2-(1,1-dimethylethyl)-2H-tetrazol (1,23 g) in THF 8 ml wurden 1,6 M n-BuLi in Hexan (3,27 ml) zugegeben. Nach einer Stunde wurde tri-n-Butylzinnchlorid (1,71 g) zugegeben und das Rühren wurde während 3 Stunden bei –78°C fortgesetzt. Die Mischung wurde auf Zimmertemperatur erwärmt und während 18 Stunden gerührt. Es wurde Wasser zugegeben und die Mischung wurde mit Ether (30 ml x 2) extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und konzentriert. Das resultierende Öl wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt, wobei mit n-Hexan eluiert wurde, und das Butylstannan in Form eines gelben Öls (1,0 g) erhalten wurde.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,78 (9H, t, $-(CH_3)_3$), 0,93 (6H, 6, $-(CH_2-)_3$), 1,21 (6H, m, $-(CH_2-)_3$), 1,43 (6H, m, $-(CH_2-)_3$), 1,80 (9H, s, $(CH_3)_3$), 7,43 (1H, d, aromatisch), 7,45 (1H, d, aromatisch), 7,60 (1 H, m, aromatisch), 8,00 (1H, m, aromatisch).

Beispiel 5

2-Ethyl-8-ethoxycarbonylmethyliden-1-[(2'-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-4,5,6,7-tetrahydrocycloheptimidazol

(a) 1-(4-Brombenzyl)-2-ethyl-8-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1 (4H)-cycloheptimidazoi.

2-Ethyl-8-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-cycloheptimidazol (2,5 g) wurde in Toluol (50 ml) aufgelöst und 30% NaOH in wässriger Lösung (30 ml) wurde zugegeben. Die Mischung wurde bei Zimmertemperatur während 30 Minuten gerührt. 4-Brombenzylbromid (3,6 g) und Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat (0,5 g) wurden dann zugegeben und die Reaktionsmischung wurde bei Zimmertemperatur während 8 Stunden gerührt. Die Lösung wurde filtriert und das Filtrat wurde mit Ethylacetat (20 ml x 2) extrahiert und die organische Schicht wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und unter Vakuum konzentriert. Das resultierende Produkt wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie (SIO2 100 g) gereinigt. Die Elution wurde mit n-hexan/ethylacetat (1/1) durchgeführt. Die Zielverbindung wurde als gelbes Öl (4,0 g) erhalten.
Masse (m/e): M^+ = 347, 319, 169 (BP).
IR (cm^{-1}): 2950, 1649, 1480, 1400, 1330.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,27 (3H, t, $-CH_2\underline{CH_3}$), 1,85~1,87 (2H, m, Cyclo), 1,91~1,94 (2H, m, Cyclo), 2,60~2,65 (4H, m, Cyclo), 3,01 (2H, q, $\underline{CH_2}CH_3$), 5,48 (2H, s, $-\underline{CH_2}C_6H_4$), 6,86 (2H, d, aromatisch), 7,41 (2H, d, aromatisch).

(b) 1-(4-Brombenzyl)-2-ethyl-8-ethoxycarbonyl-8-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-1-(4H)-cycloheptimidazol.

Zu einer Lösung von $(Me_3Si)_2NLi$ (2,88 ml) in THF (5 ml) wurde trockenes Ethylacetat (0,25 ml) bei –78°C zugegeben und die Mischung wurde während 15 Minuten gerührt. Dann wurde eine Verbindung (0,5 g), welche gemäss Referenz 5(a) hergestellt wurde, in trockenem THF tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei –78°C während 1 Stunde gerührt und mit 6N HCl behandelt, um den pH auf 5,0 einzustellen. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatschicht wurde mit Wasser und dann mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und unter Vakuum konzentriert. Das resultierende Produkt wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt. Die Elution wurde mit Chloroform/Methanol (20/11) durchgeführt. Die Zielverbindung wurde als gelbes Öl (388 mg) erhalten.
Masse (m/e): M^+ = 435, 348, 169 (BP), 90.
IR(cm^{-1}): 3300, 2900, 1720, 1170, 1000.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,28 (3H, t, $-CH_2\underline{CH_3}$), 1,33 (3H, t, $-CH_2\underline{CH_3}$), 1,80~2,20 (6H, m, Cyclo), 2,71 (2H, m, $-\underline{CH_2}COOEt$), 2,78 (2H, q, $-\underline{CH_2}CH_3$), 2,97 (2H, m, Cyclo), 4,57 (2H, q, $-\underline{CH_2}CH_3$), 5,81 (2H, s, $-CH_2C_6H_5$), 7,20~7,40 (4H, m, aromatisch).

(c) 1-(4-Brombenzyl)-2-ethyl-8-ethoxycarbonylmethyliden-4,5,6,7-tetrahydro-1(4H)-cycloheptimidazol.

(1) 1-(4-Brombenzyl)-2-ethyl-8-ethoxycarbonyl-8-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-1(4H)-cycloheptimidazol (0,38 g), welches gemäss Referenz 5(b) hergestellt wurde, wurde in Pyridin (2 ml) aufgelöst, $SOCl_2$ (0,32 g) wurde zugegeben und die Mischung wurde bei Zimmertemperatur während 1 Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in 10% Hcl (20 ml) bei 0°C gegossen und mit Ethylacetan extrahiert und die Ethylacetatschicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und unter Vakuum konzentriert. Das resultierende Produkt wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt. Die Elution wurde mit Chlorform/Methanol (20/1) durchgeführt. Die Zielverbindung wurde als gelbes Öl erhalten (280 mg).

(2) KH (0,08g) wurde in THF 5 ml aufgelöst und dann wurde die Diethylphosphonoacetat (0,37 g) bei 5°C zugegeben. Nachdem die Mischung bei 10°C während 10 Minuten gerührt war, wurde 1-(4-Brombenzyl)-2-ethyl-8-oxo-4, 5,6,7-tetrahydro-1(4H)-cycloheptimidazol (0,5 g) in THF 1 ml zugegeben, welches gemäss Referenz 5(a) hergestellt worden war. Die Mischung wurde bei 40°C während 5 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser (20 ml) gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser und dann mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und unter Vakuum konzentriert. Das resultierende Produkt wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt. Die Elution wurde mit Chloroform/Methanol (20/1) durchgeführt. Die Zielverbindung wurde als gelbes Öl erhalten (60 mg).

Masse (m/e): $M^+ +1$ = 418, 371, 343, 171 (BP), 90.

IR (cm^{-1}): 2900, 1710, 1230, 1170, 1000.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,26 (3H, t, $-CH_2\underline{CH_3}$), 1,26 (3H, t, $-CH_2\underline{CH_3}$), 1,85 (2H, m, Cyclo), 1,90 (2H, m, Cyclo), 2,91 (2H, q, $\underline{CH_2}CH_3$), 2,92 (2H, q, $\underline{CH_2}CH_3$), 4,05~4,20 (4H, m, Cyclo), 5,28 (2H, s, $-\underline{CH_2}C_6H_5$), 5,68 (1H, s, $=C\underline{H}COOC_2H_5$), 6,80 (d, 2H, aromatisch), 7,55 (2H, d, aromatisch).

(d) 2-tert-Butyl-5-[2-(4-(2-ethyl-8-ethoxycarbonylmethyliden-4,5,6,7-tetrahydro-1(4H)-cycloheptimidazolyl)methylbiphenylyl)]tetrazol.

Eine Lösung der Verbindung (280 mg), welche gemäss Beispiel 5(c) hergestellt wurde, in Toluol (5 ml) und Ethanol (0,1 ml) wurde mit [2-(2-Tertbutyl-2H-tetrazol-5-yl)phenyl]borsäure (175,5 mg), $Pd(PPh_3)_4$ (26,8 mg) und mit 2M Na_2CO_3 (1,6 ml) versetzt. Die Mischung wurde unter Rückfluss während 4,5 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser (30 ml) gegossen und mit Toluol (20 ml × 3) extrahiert und die Toluolschicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und unter Vakuum konzentriert. Das resultierende Produkt wurde mit einer Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt. Die Elution wurde mit Ethylacetat/n-hexan (1/1) durchgeführt. Die Zielverbindung wurde in Form eines gelben Öls (230 mg) erhalten.

Masse (m/e): $M^+ +1$ = 539, 451, 253, 178 (BP).

IR (cm^{-1}): 3420, 3000, 1230, 2950, 1720.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,25 (3H, s, t-Bu), 1,82 (2H, m, Cyclo), 1,89 (2H, m, Cyclo), 2,55 (2H, q, $-\underline{CH_2}H_2CH_3$), 2,80~2,83 (2H, m, Cyclo), 3,04~3,07 (2H, m, Cyclo), 4,12 (2H, q, $-\underline{CH_2}CH_3$), 5,17 (2H, s, $-CH_2C_6H_5$), 5,56 (1 H, s, $=C\underline{H}COOC_2H_5$), 6,82 (2H, d, aromatisch), 7,14 (2H, d, aromatisch), 7,39~7,88 (4H, m, aromatisch).

(e) 2-Ethyl-8-carboxymethyliden-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-4,5,6,7-tetrahydro-cycloheptimidazol

Eine Lösung der Verbindung (200 mg), welche gemäss Beispiel 5 (d) wie oben beschrieben erhalten wurde, in Toluol (20 ml) und Methansulfonsäure (400 mg) wurde während 3 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Die Lösung wurde unter Vakuum konzentriert und in Eiswasser gegossen. Die wässrige Lösung wurde auf pH4 mit 10% NaOH eingestellt. Der resultierende Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und mit Methanol (2 ml) umkristallisiert. Das Produkt wurde in Form von weissen Kristallen erhalten (120 mg).

mp: 191~193°C;

Masse (m/e): M^+ = 408 (M^+–COOH), 367, 192 (BP), 134.

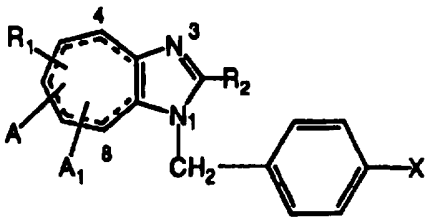
IR (cm^{-1}): 2914, 1692, 1611, 1452, 1362, 1197.

^{1}H-NMR (CD_3OD): 1,30 (3H, t, $-CH_2CH_3$), 1,94 (4H, bs, Cyclo), 265~3,03 (6H, m, $-\underline{CH_2}CH_3$+Cyclo), 5,43 (2H, s, $-\underline{CH_2}C_6H_5$), 5,92 (1H, s, $=C\underline{H}COOH$), 6,80~7,70 (8H, m, aromatisch), 7,96 (1H, s, –NH).

Mit der vorliegenden Erfindung wurde ein einfaches Verfahren gefunden, welches ohne Verwendung von giftigen oder teuren Reagenzien die Herstellung von Cycloheptimidazolderivaten in guter Ausbeute erlaubt.

Patentansprüche

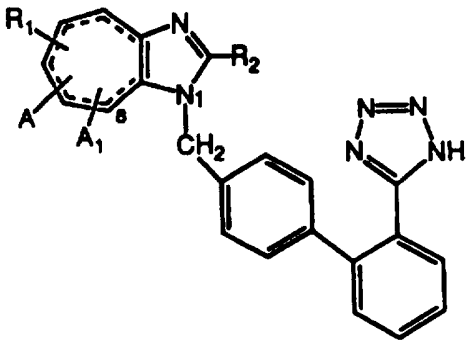
1. Verbindung der allgemeinen Formel (I)



(I)

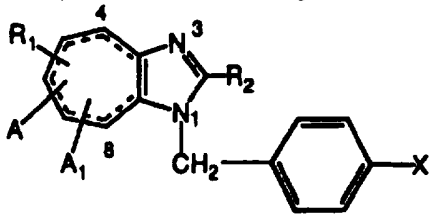
worin R_1 Wasserstoff oder Isopropyl ist; R_2 Niederalkyl darstellt; A und A_1 je einen Substituenten in 4- oder 8-Stellung darstellen, und A_1 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe bedeutet, wenn A Wasserstoff ist, oder A und A_1 zusammen eine Oxogruppe oder $=CHCOOR_3$ bilden, wobei R_3 Niederalkyl darstellt; die Linie ..... im Siebenring zwei Doppelbindungen oder Einfachbindungen darstellt; X Halogen oder Trifluormethansulfonat ist.

2. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



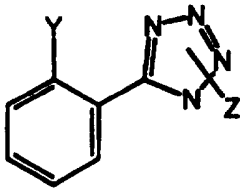
(IV)

worin R_1 Wasserstoff oder Isopropyl ist; R_2 Niederalkyl darstellt; A und A_1 je einen Substituenten in 4- oder 8-Stellung darstellen, und A_1 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe bedeutet, wenn A Wasserstoff ist, oder A und A_1 zusammen eine Oxogruppe oder $=CHCOOR_3$ bilden, wobei R_3 Niederalkyl darstellt; die Linie ..... im Siebenring zwei Doppelbindungen oder Einfachbindungen darstellt; dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel (I) gemäss der Definition im Anspruch 1



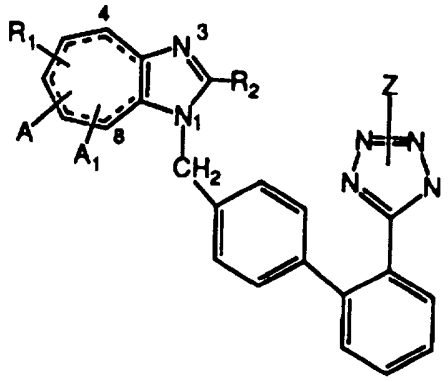
(I)

worin R_1 Wasserstoff oder Isopropyl ist; R_2 Niederalkyl darstellt; A und A_1 je einen Substituenten in 4- oder 8-Stellung darstellen, und A_1 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe bedeutet, wenn A Wasserstoff ist, oder A und A_1 zusammen eine Oxogruppe oder $=CHCOOR_3$ bilden, wobei R_3 Niederalkyl darstellt; die Linie ..... im Siebenring zwei Doppelbindungen oder Einfachbindungen darstellt; X Halogen oder Trifluormethansulfonat ist, mit einer Verbindung der folgenden allgemeinen Formel (II)



(II)

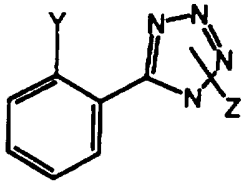
umgesetzt wird, worin Y $-B(OH)_2$ oder $-Sn(R_5)_3$ ist und R_5 Niederalkyl darstellt; und Z eine Schutzgruppe ist; wobei eine Vebindung der folgenden allgemeinen Formel (III)



(III)

erhalten wird, worin R_1, R_2, A_1 A_1 und Z wie oben definiert sind, und in der erhaltenen Verbindung der Formel (III) die Schutzgruppe abgespalten wird, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel (IV) erhalten wird.

3. Verbindung der allgemeinen Formel (II)



(II)

worin Y $-B(OH)_2$ oder $-Sn(R_5)_3$ ist und R_5 Niederalkyl bedeutet; und Z eine Schutzgruppe darstellt als Ausgangsprodukt im Verfahren gemäss Anspruch 2.