



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 011 230 T2** 2009.01.02

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 653 950 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/4178** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 011 230.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP2004/051550**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 766 269.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2005/011646**

(86) PCT-Anmeldetag: **20.07.2004**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **10.02.2005**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.05.2006**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **09.01.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **02.01.2009**

(30) Unionspriorität:

03102379 31.07.2003 EP

(73) Patentinhaber:

NicOx S.A., Sophia Antipolis, Valbonne, FR

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

(72) Erfinder:

ALMIRANTE, Nicoletta, I-20155 Milano, IT; DEL SOLDATO, Piero, I-20052 Monza, IT; ONGINI, Ennio, I-20090 Segrate, IT

(54) Bezeichnung: **NITROOXYDERIVATE VON LOSARTAN, VALSATAN, CANDESARTAN, TELMISARTAN, EPROSARTAN AND OLMESARTAN ALS ANGIOTENSIN-II-REZEPTOR-BLOCKER ZUR BEHANDLUNG VON HERZ-KREISLAUF-ERKRANKUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Angiotensin-II-Rezeptorblocker(ARB)-Derivate. Insbesondere bezieht sich die vorliegende Erfindung auf ARB-Nitroderivate, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese enthalten, und deren Verwendung für die Behandlung von kardiovaskulären, Nieren- und chronischen Leber-Erkrankungen, entzündlichen Prozessen und metabolischen Syndromen.

[0002] Mit den Angiotensin-II-Rezeptorblockern wird eine Klasse von Verbindungen bestimmt, die als Hauptkomponenten Losartan, EXP3174, Candesartan, Telmisartan, Valsartan, Eprosartan, Irbesartan und Olmesartan umfassen.

[0003] ARB's sind nur für die Behandlung von Hypertension zugelassen, wobei die antihypertensive Wirkung hauptsächlich auf die selektive Blockade von AT₁-Rezeptoren und den nachfolgend verminderten pressorischen Effekt von Angiotensin II zurückzuführen ist. Angiotensin II stimuliert die Synthese und Absonderung von Aldosteron und erhöht den Blutdruck durch einen potenten direkten vasokonstriktiven Effekt.

[0004] Es wurde nun berichtet, dass Angiotensin-II-Rezeptorblocker Nebenwirkungen aufweisen, wie beispielsweise Hypotension, Hyperkaliämie, Myalgie, Atemwegsstörungen, Nierenstörungen, Rückenschmerzen, gastrointestinale Störungen, Müdigkeit und Neutropenie (Martindale, 33. Aufl., S. 921).

[0005] Es war nun Gegenstand der vorliegenden Erfindung, neue Derivate von ARB's bereitzustellen, die nicht nur in der Lage sind, die Nebenwirkungen, die mit deren Stammverbindungen im Zusammenhang stehen, zu eliminieren oder wenigstens zu vermindern, sondern die auch eine verbesserte pharmakologische Aktivität aufweisen. Es wurde somit überraschenderweise festgestellt, dass Angiotensin-II-Rezeptorblocker-Nitroderivate ein signifikant verbessertes Gesamtprofil, sowohl bezüglich der breiteren pharmakologischen Aktivität als auch der erhöhten Verträglichkeit im Vergleich zu ursprünglichen Verbindungen aufweisen.

[0006] Insbesondere wurde erkannt, dass die Angiotensin-II-Rezeptorblocker-Nitroderivate der vorliegenden Erfindung eine starke anti-entzündliche, anti-thrombotische und anti-thrombozytäre Aktivität aufweisen, und dass sie ferner für die Behandlung oder Verhinderung von Herzversagen, Myokardinfarkt, Hirnschlag, Atherosklerose, Augen- und Lungenhypertension, Hypertension, diabetischer Nephropathie, peripheren vaskulären Krankheiten, links-ventrikulärer Dysfunktion und Hypertrophie, Leberfibrose, Pfortaderhypertension und metabolischen Syndromen verwendet werden können.

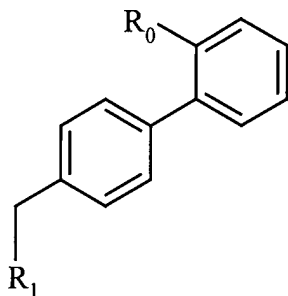
[0007] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit Angiotensin-II-Rezeptorblocker-Nitroderivate der allgemeinen Formel (I) und pharmazeutisch verträgliche Salze oder Stereoisomere davon:



worin:

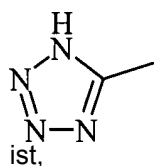
s eine ganze Zahl ist, die 1 oder 2 entspricht;

R aus den folgenden Angiotensin-II-Rezeptorblocker-Resten der Formel (II) oder (III) ausgewählt ist:

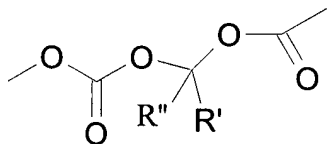


worin:

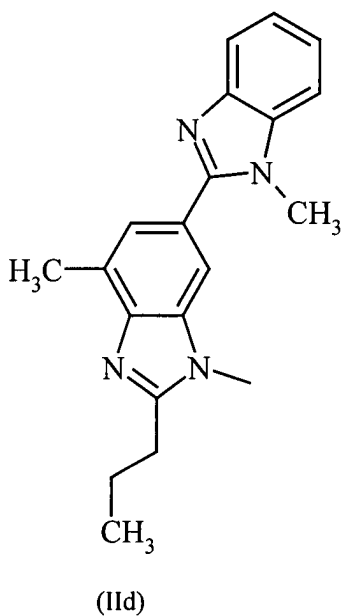
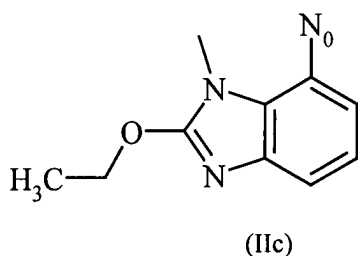
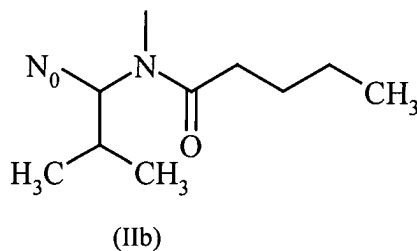
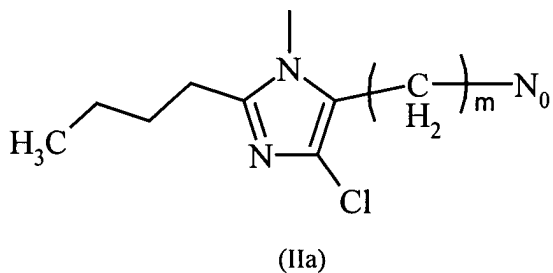
R₀



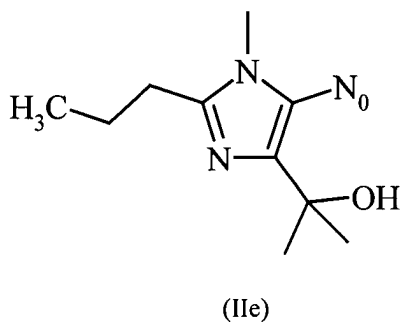
oder $-N_0$, was eine Gruppe ist, die befähigt ist, an Y zu binden, mit einer der folgenden Bedeutungen:
 $-\text{COO}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{OCOO}-$ oder



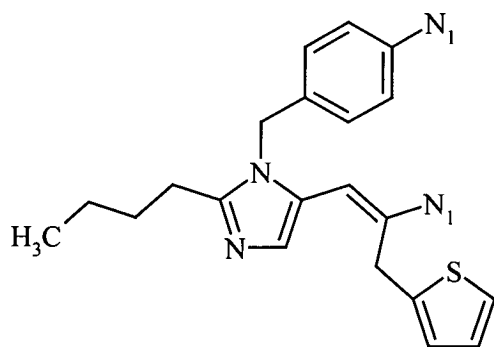
worin R' oder R'' gleich oder verschieden sind, und H oder ein geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_4 -Alkyl sind;
 R_1 ausgewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus:



oder



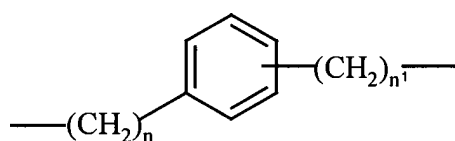
worin m eine ganze Zahl ist, die 0 oder 1 entspricht, und N_0 wie oben definiert ist;



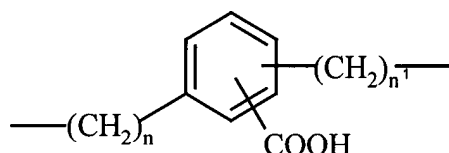
(III)

worin N_1 die gleiche Bedeutung wie N_0 aufweist oder $-\text{COOH}$ entspricht; mit der Maßgabe, dass wenigstens eine der Gruppen N_1 $-\text{COO}-$ oder $-\text{CONH}-$ entspricht, d. h., es ist eine Gruppe, die befähigt ist, an Y zu binden; Y ist ein bivalenter Rest mit der folgenden Bedeutung:

- a) – geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_{20} -Alkyl, vorzugsweise C_1 - C_{10} , gegebenenfalls mit ein oder mehr der Substituenten substituiert, ausgewählt aus der Gruppe, die aus: Halogenatomen, Hydroxy, $-\text{ONO}_2$ oder T_0 besteht, worin T_0
- $\text{OC(O)(C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl)-ONO}_2$ oder $-\text{O(C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl)-ONO}_2$;
 - Cycloalkylen mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen in einem Cycloalkylring ist, wobei der Ring gegebenenfalls mit Seitenketten T substituiert ist, worin T geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise CH_3 ist;
- b)

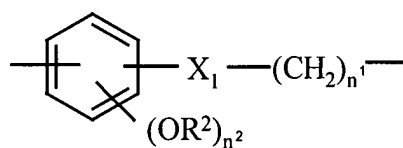


c)



worin n eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist, und n^1 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist;

d)

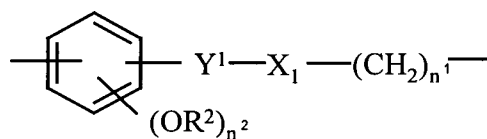


worin:

n^1 wie oben definiert ist, und n^2 eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist;

$\text{X}_1 = -\text{OCO}-$ oder $-\text{COO}-$ und R^2 H oder CH_3 ist;

e)

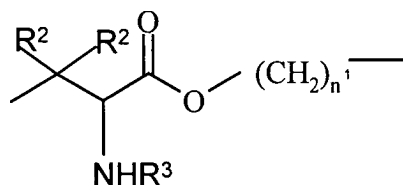


worin:

n^1 , n^2 , R^2 und X_1 wie oben definiert sind;

$\text{Y}^1 -\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{n^2}-$ ist;

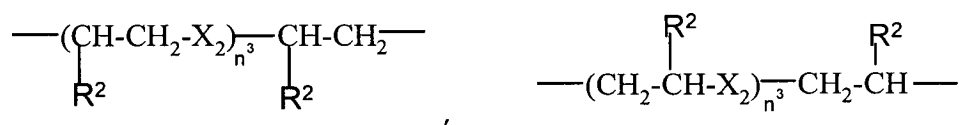
f)



worin:

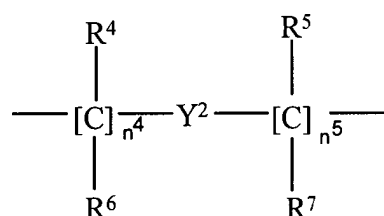
n^1 und R^2 wie oben definiert sind, R^3 H oder $-\text{COCH}_3$ ist; mit der Maßgabe, dass, wenn Y aus den bivalenten Resten ausgewählt ist, die unter b)–f) angegeben sind, die $-\text{ONO}_2$ -Gruppe mit einer $-(\text{CH}_2)_n^1$ -Gruppe verbunden ist;

g)



worin X_2 -O- oder -S- ist, n^3 eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist, vorzugsweise von 1 bis 4, R^2 wie oben definiert ist;

h)



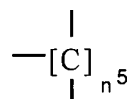
worin:

n^4 eine ganze Zahl von 0 bis 10 ist;

n^5 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist;

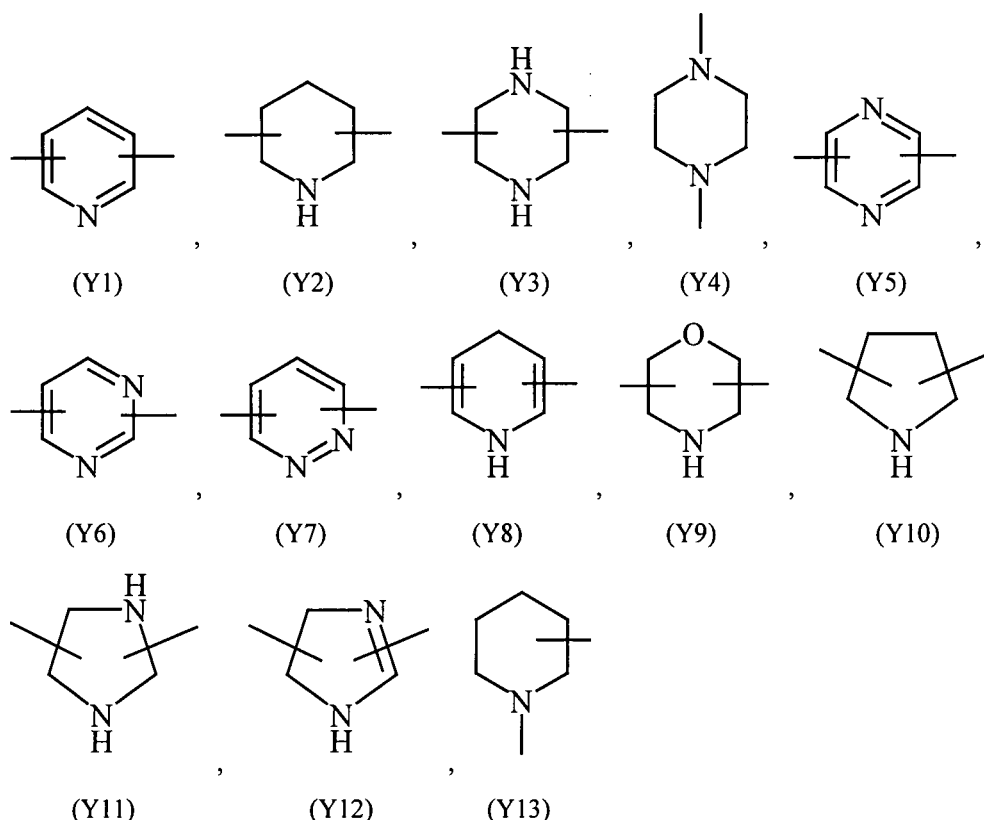
R^4 , R^5 , R^6 , R^7 gleich oder verschieden sind, und H oder ein geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_4 -Alkyl, vorzugsweise R^4 , R^5 , R^6 , R^7 H sind;

worin die $-\text{ONO}_2$ -Gruppe mit



verbunden ist, worin n^5 wie oben definiert ist;

Y^2 ist ein heterocyclischer, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer 5- oder 6-gliedriger Ring ist, enthaltend ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel, und ist ausgewählt aus:



[0008] Der Begriff "C₁-C₂₀-Alkylen", wie er hier verwendet wird, bezieht sich auf einen verzweigten oder geradkettigen C₁-C₂₀-Kohlenwasserstoff, vorzugsweise mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie Methylen, Ethylen, Propylen, Isopropylen, n-Butylen, Pentylen, n-Hexylen und dergleichen.

[0009] Der Begriff "C₁-C₁₀-Alkyl", wie hier verwendet wird, bezieht sich auf verzweigte oder geradkettige Alkylgruppen, die 1 bis 10 Kohlenstoffatome umfassen, einschließlich Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl und dergleichen.

[0010] Der Begriff "Cycloalkylen", wie hier verwendet wird, bezieht sich auf einen Ring mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, einschließend, aber nicht beschränkt auf Cyclopentylene, Cyclohexylene, gegebenenfalls mit Seitenketten, wie geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₁₀)-Alkyl, vorzugsweise CH₃, substituiert.

[0011] Der Begriff "heterocyclisch", wie er hier verwendet wird, bezieht sich auf einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 5- oder 6-gliedrigen Ring, enthaltend ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel, wie z. B. Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyrrolidin, Morpholin, Imidazol und dergleichen.

[0012] Ein anderer Aspekt der vorliegenden Erfindung stellt die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) in Kombination mit wenigstens einer Verbindung bereit, die verwendet wird, um kardiovaskuläre Krankheiten zu behandeln, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus: ACE-Inhibitoren, HMGCoA-Reduktaseinhibitoren, β -adrenergen Blockern, Calcium-Kanalblockern, Diuretika, Antithrombotika, wie Aspirin, nitrosierten ACE-Inhibitoren, nitrosierten HMGCoA-Reduktaseinhibitoren, nitrosierten β -adrenergen Blockern, nitrosiertem Aspirin und nitrosierten Diuretika besteht.

[0013] Geeignete ACE-Inhibitoren, HMGCoA-Reduktaseinhibitoren, β -adrenerge Blocker, Calcium-Kanalblocker, Antithrombotika und Diuretika sind in der Literatur, wie The Merck Index (13. Auflage), beschrieben.

[0014] Geeignete nitrosierte Verbindungen sind in WO 98/21193, WO 97/16405 und WO 98/09948 offenbart.

[0015] Die Verabreichung der oben beschriebenen Verbindungen kann gleichzeitig oder nach einander durchgeführt werden.

[0016] Die vorliegende Erfindung stellt auch pharmazeutische Kits, die einen oder mehrere Behälter umfassen, die mit einer oder mehreren der Verbindungen und/oder Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung

und einer oder mehreren der Verbindungen, die zur Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten verwendet werden, die oben beschrieben werden, bereit.

[0017] Wie oben angegeben, schließt die Erfindung auch die pharmazeutisch verträglichen Salze der Verbindungen der Formel (I) und Stereoisomere davon ein.

[0018] Beispiele von pharmazeutisch verträglichen Salzen sind entweder solche mit anorganischen Basen, wie Natrium, Kalium, Calcium und Aluminiumhydroxide, oder mit organischen Basen, wie Lysin, Arginin, Triethylamin, Dibenzylamin, Piperidin und anderen verträglichen organischen Aminen.

[0019] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können, wenn sie in dem Molekül ein salzbildendes Stickstoffatom enthalten, in die entsprechenden Salze durch Reaktion in einem organischen Lösemittel, wie Acetonitril, Tetrahydrofuran, mit den entsprechenden organischen oder anorganischen Säuren umgewandelt werden.

[0020] Beispiele von organischen Säuren sind: Oxal-, Tartar-, Malein-, Succin-, Citronensäuren. Beispiele von anorganischen Säuren sind Salpeter-, Salz-, Schwefel-, Phosphorsäuren. Salze mit Salpetersäure sind bevorzugt.

[0021] Die Verbindungen der Erfindung, die ein oder mehr asymmetrische Kohlenstoffatome aufweisen, können als optisch reine Enantiomere, reine Diastereoisomere, Enantiomeren-Mischungen, Diastereomeren-Mischungen, Enantiomer-racemischen Mischungen, Racematen oder racemischen Mischungen vorliegen. Innerhalb der Aufgabe der Erfindung liegen auch alle möglichen Isomere, Stereoisomere und deren Mischungen der Verbindungen von Formel (I) vor.

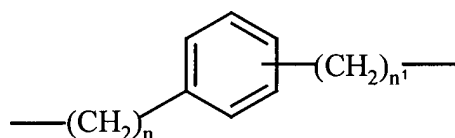
[0022] Bevorzugte Verbindungen sind solche der Formel (I), worin:
s und R wie oben definiert sind.

[0023] Y ein bivalenter Rest mit der folgenden Bedeutung ist:

a)

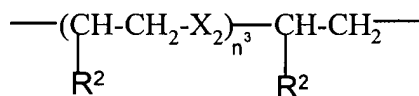
– geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_{10} -Alkylen, das gegebenenfalls mit T_0 substituiert ist, worin T_0 wie oben angegebendefiniert ist;

b)



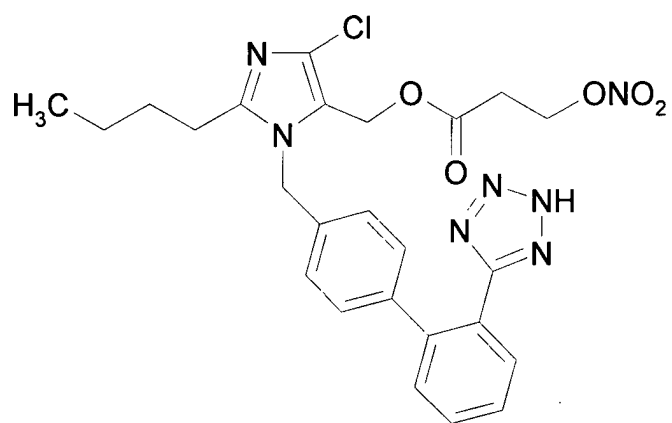
worin n eine ganze Zahl ist, die 0 oder 1 entspricht, und n^1 eine ganze Zahl ist, die 1 entspricht; mit der Maßgabe, dass die $-ONO_2$ -Gruppe mit einer $-(CH_2)_{n^1}$ -Gruppe verbunden ist;

g)

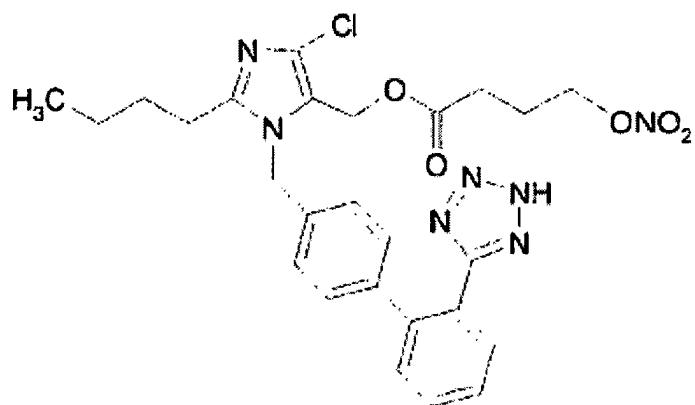


worin X_2 -O- oder -S- ist, n^3 eine ganze Zahl ist, die 1 entspricht, und R^2 H ist.

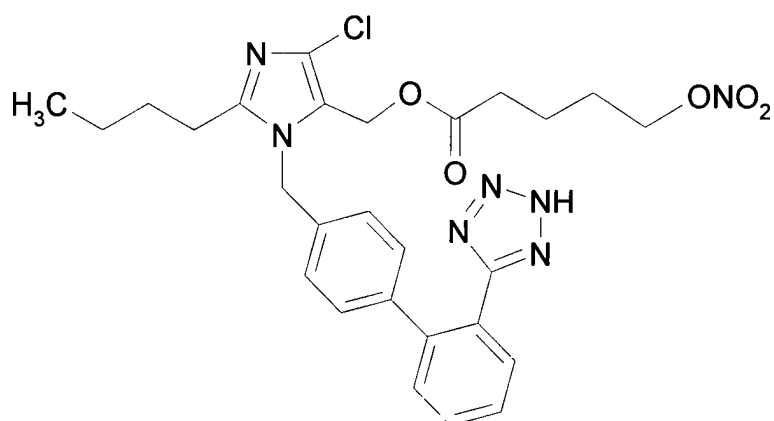
[0024] Die nachfolgenden sind bevorzugte Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung:



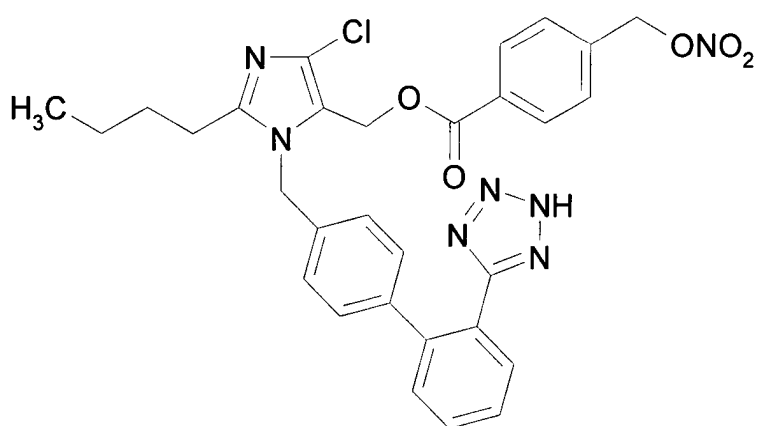
(1)



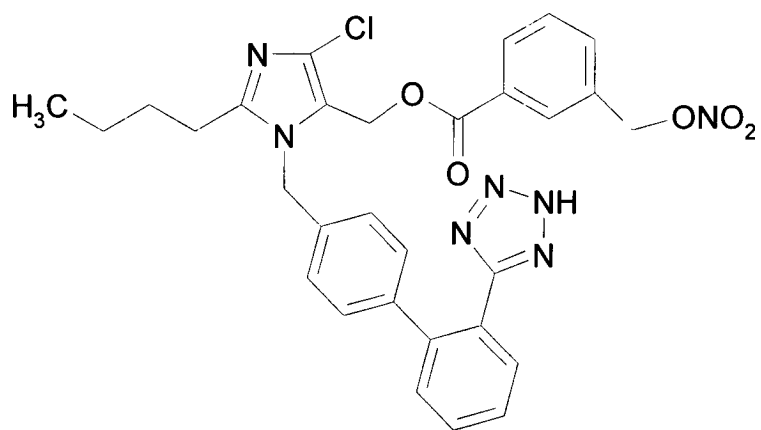
(2)



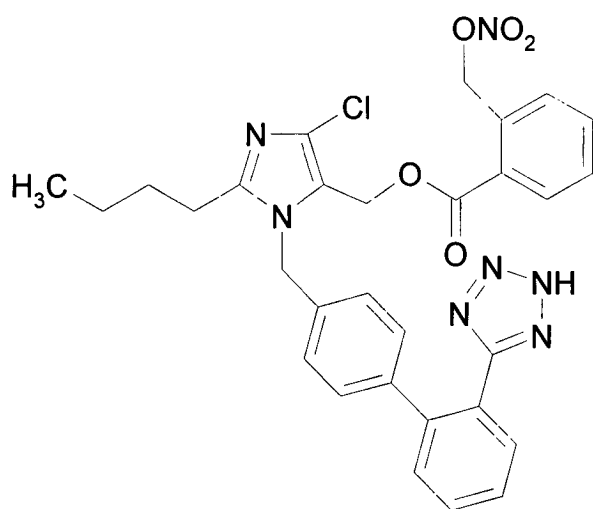
(3)



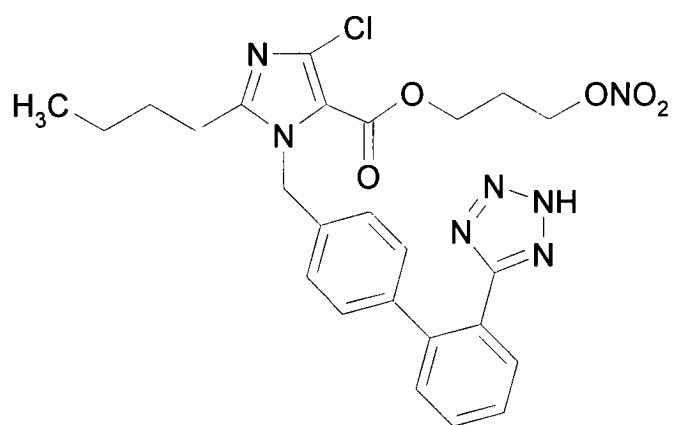
(4)



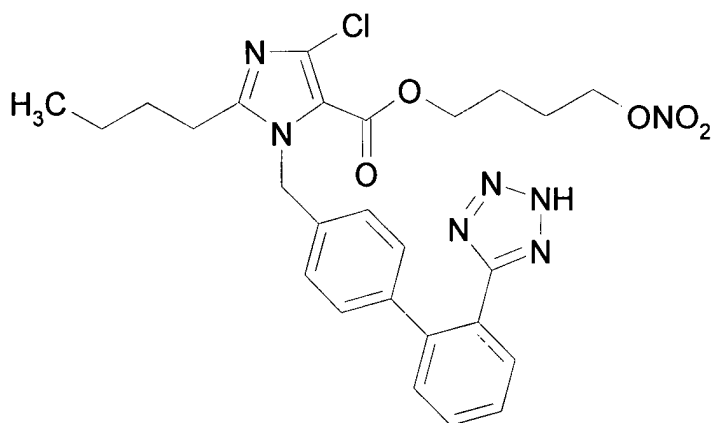
(5)



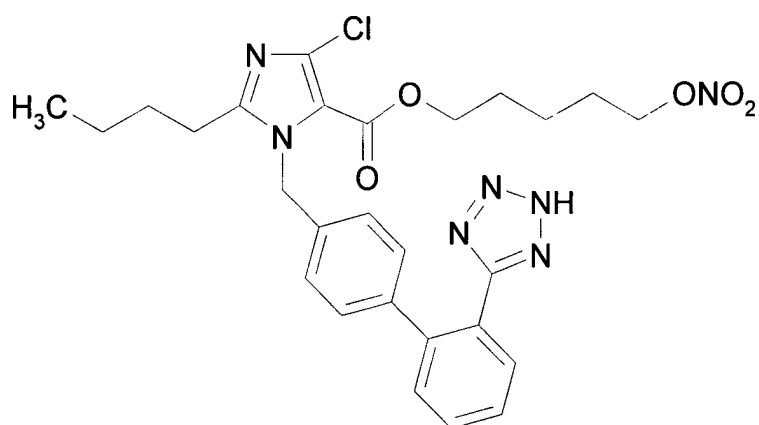
(6)



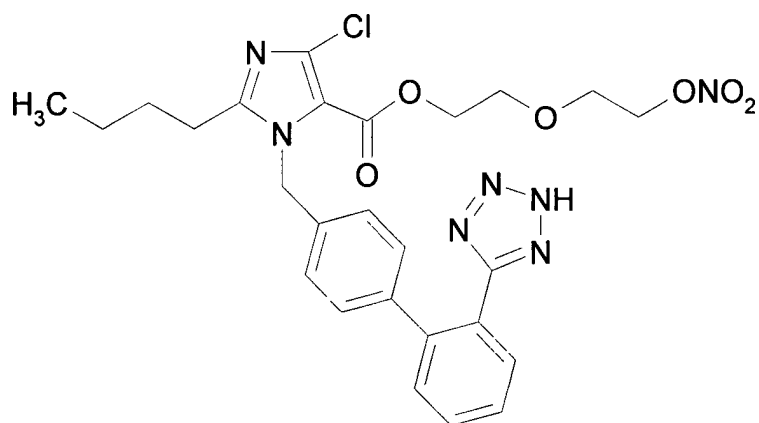
(7)



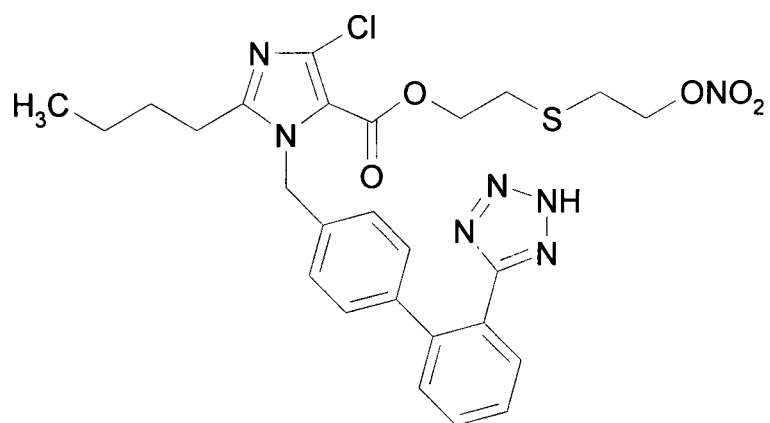
(8)



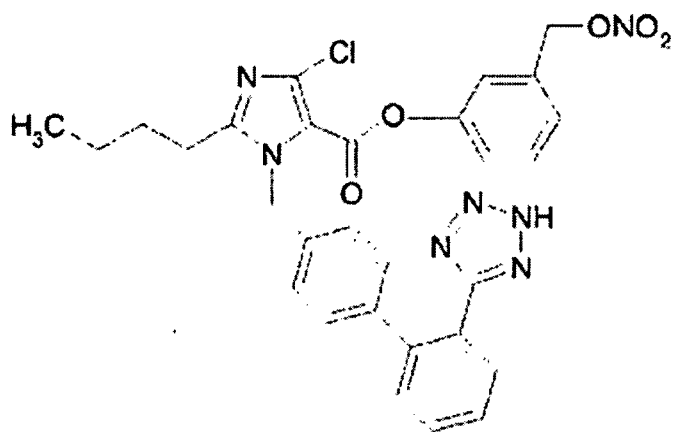
(9)



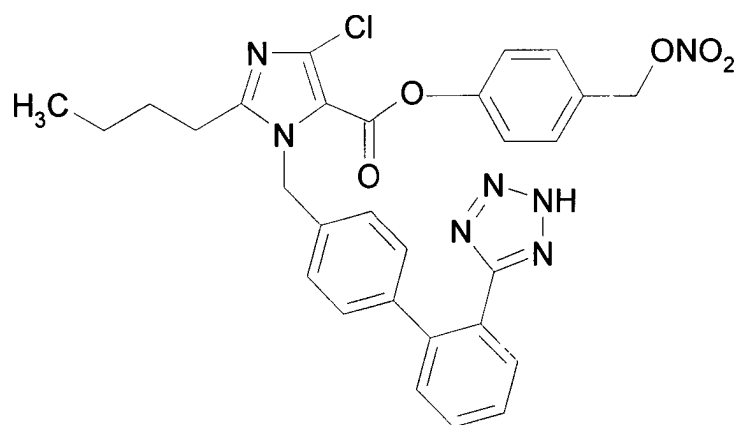
(10)



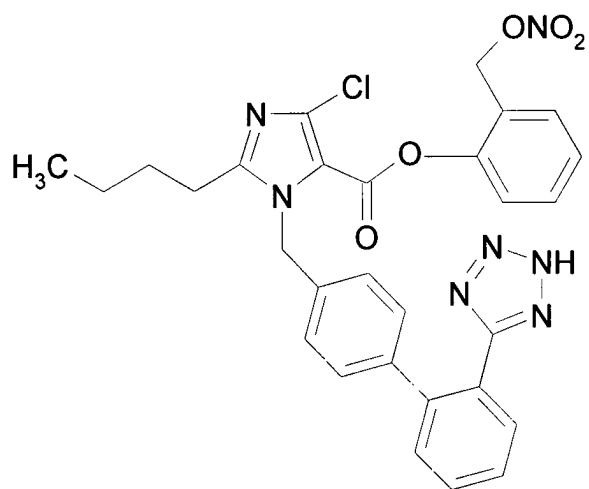
(11)



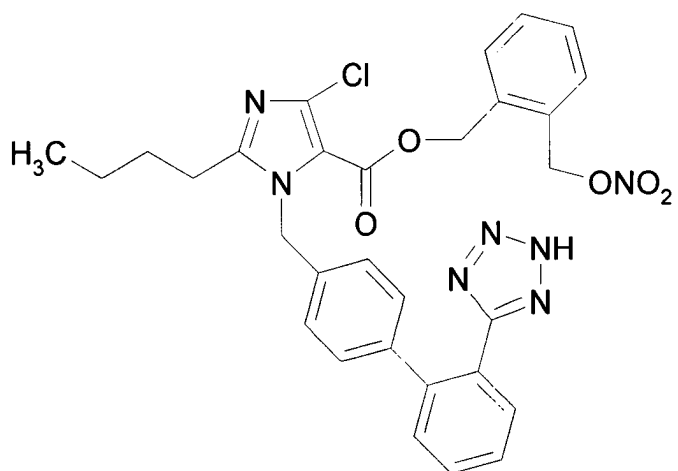
(12)



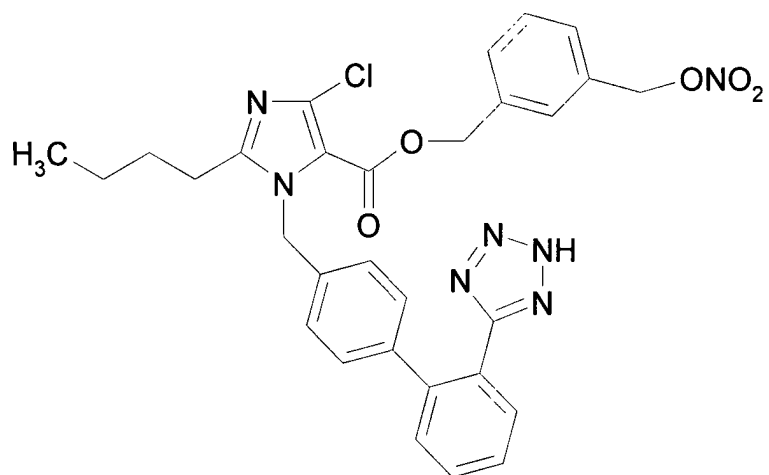
(13)



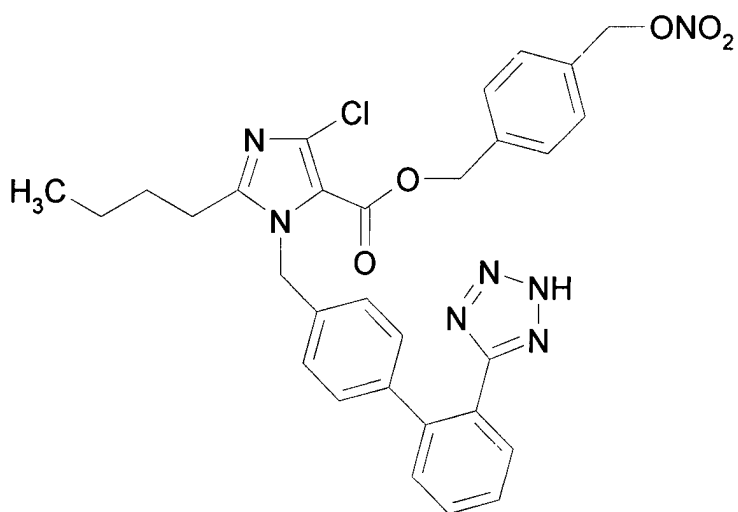
(14)



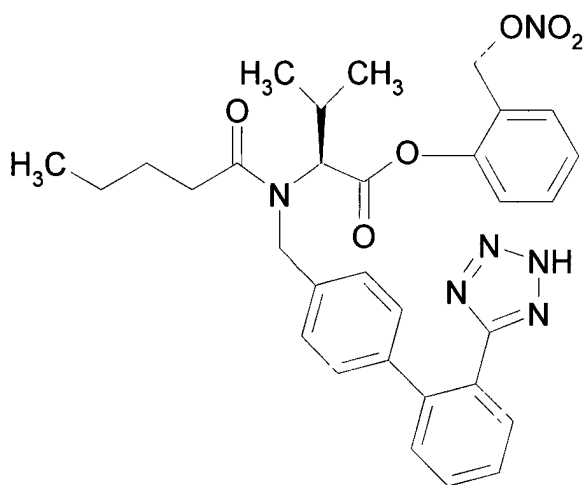
(15)



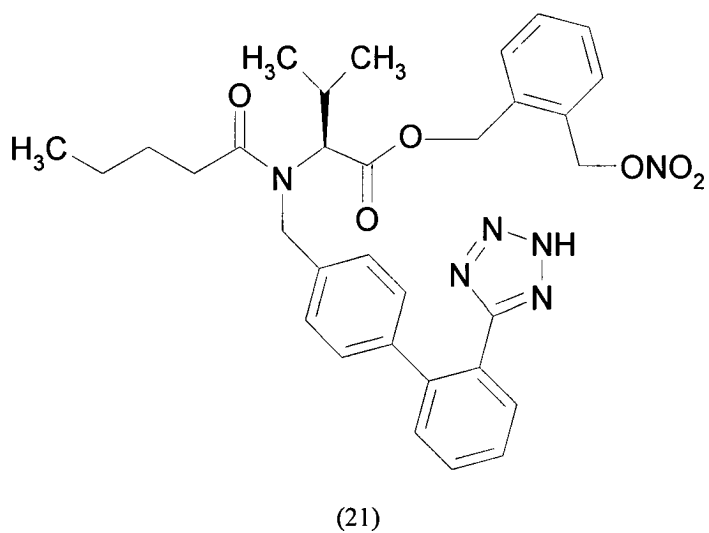
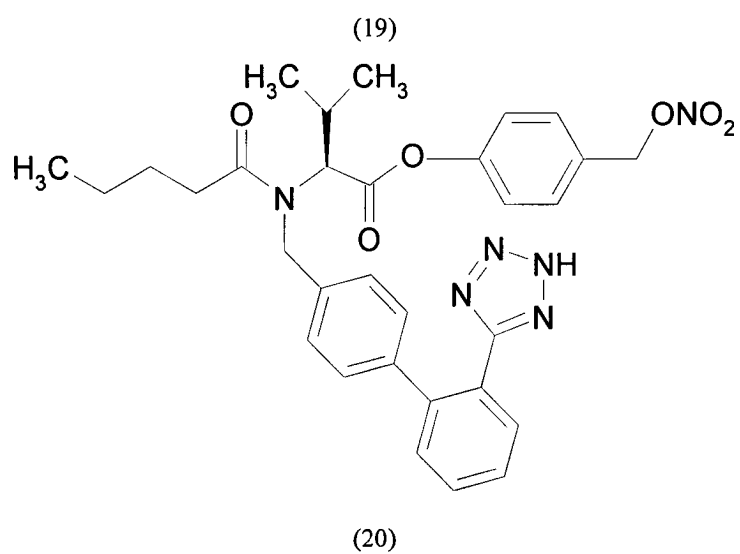
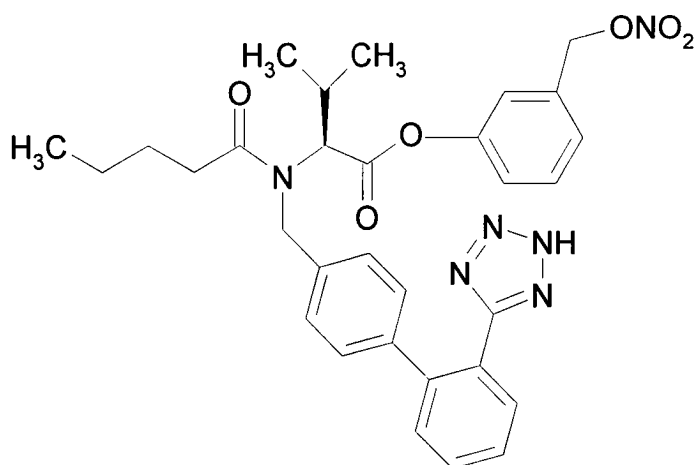
(16)



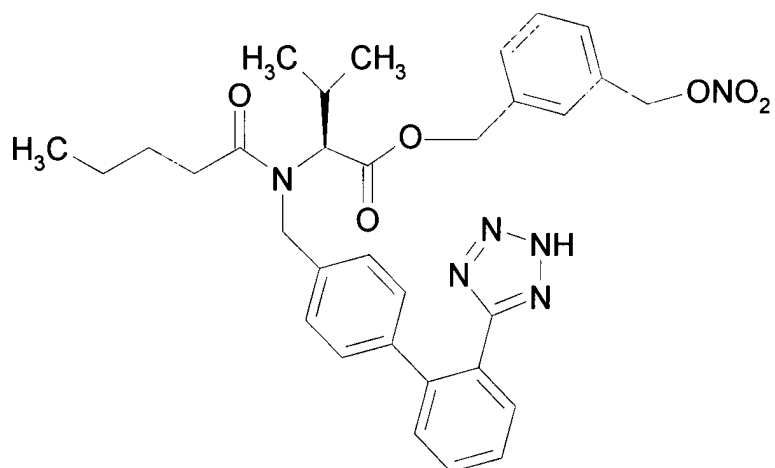
(17)



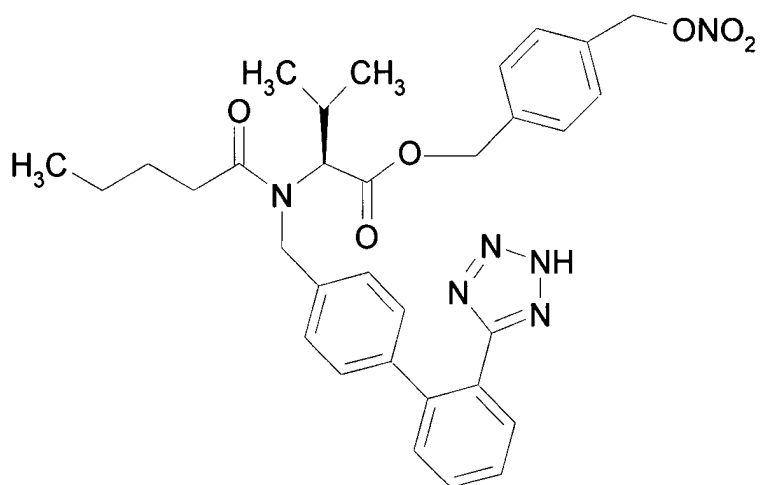
(18)



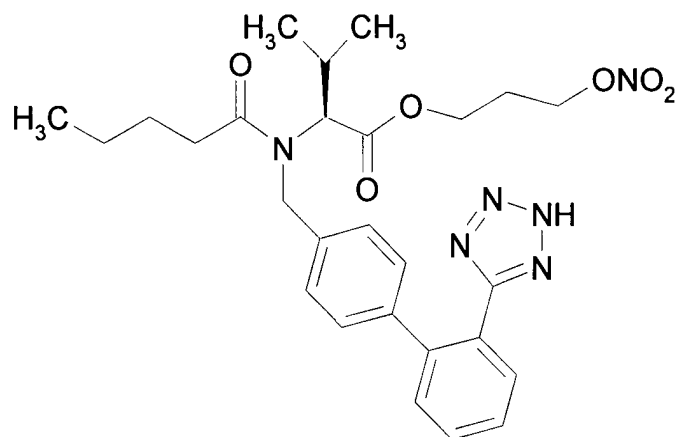
(21)



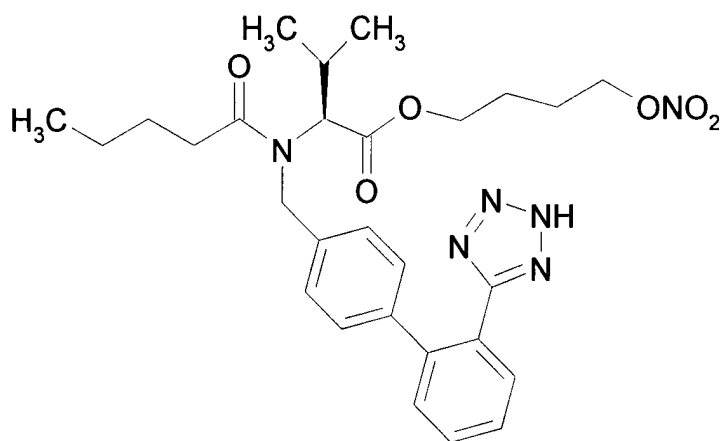
(22)



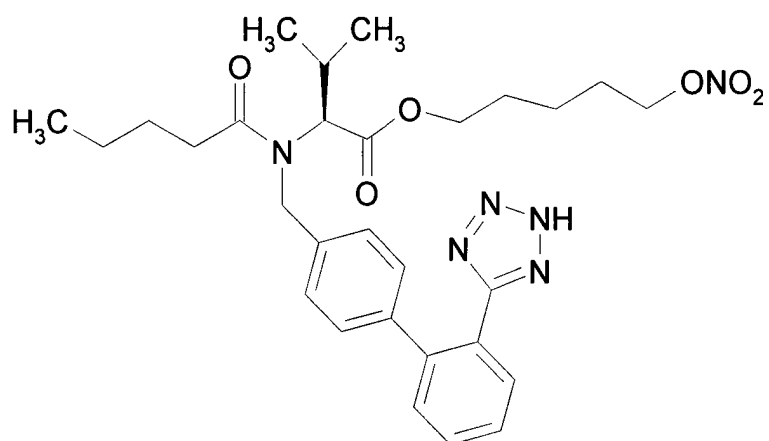
(23)



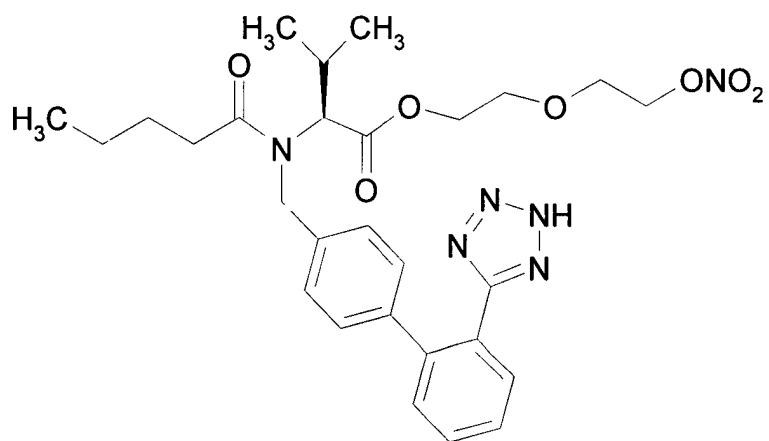
(24)



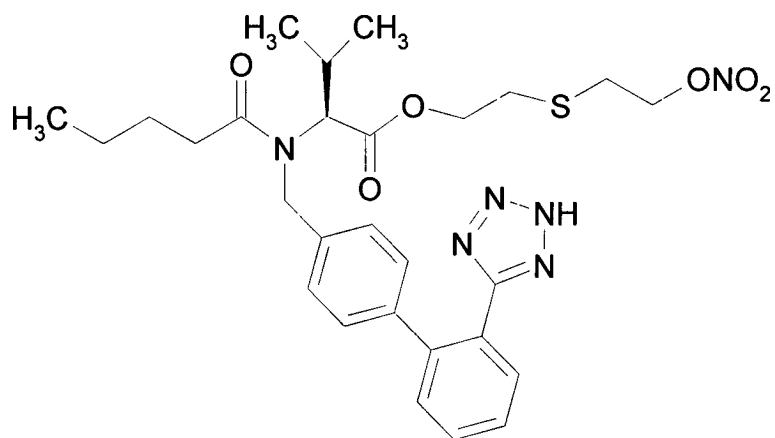
(25)



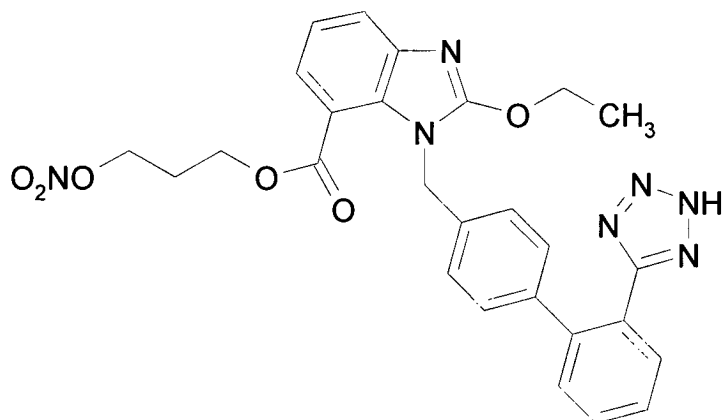
(26)



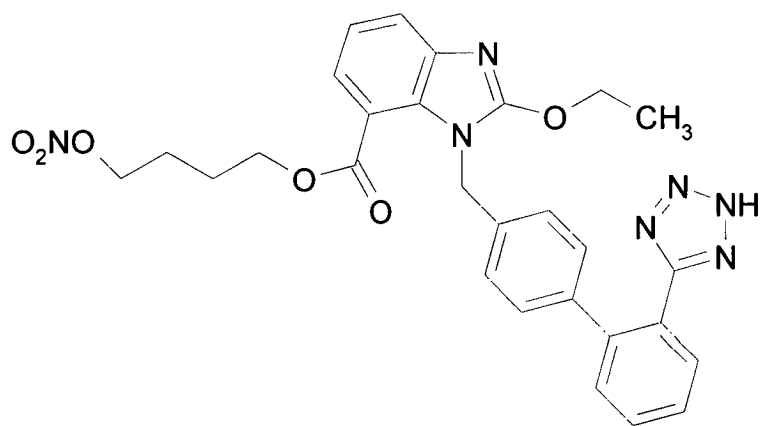
(27)



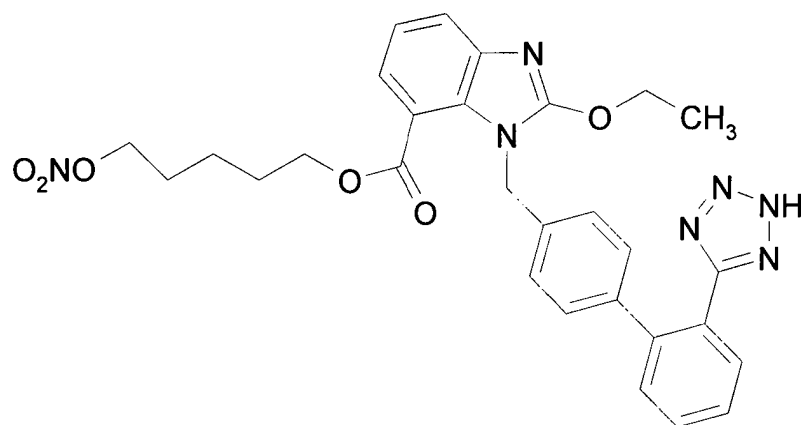
(28)



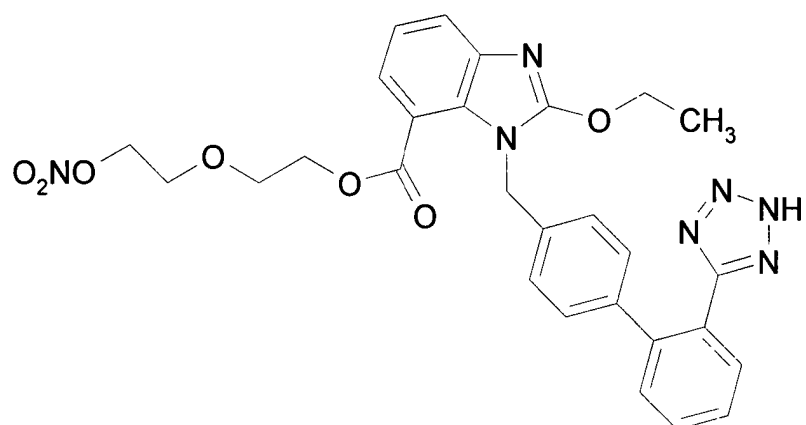
(29)



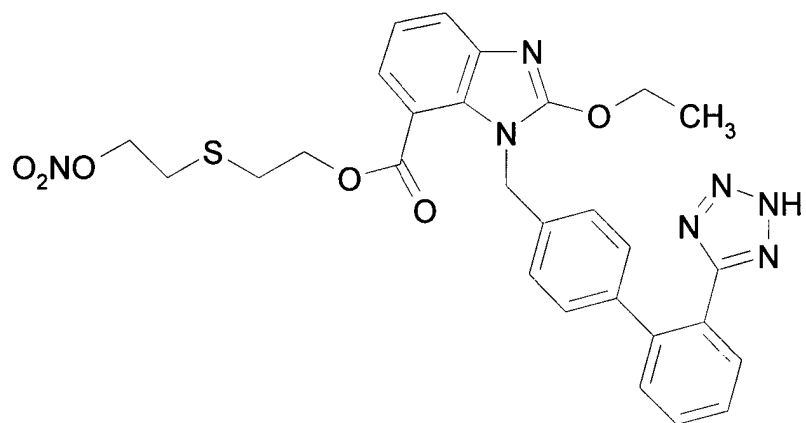
(30)



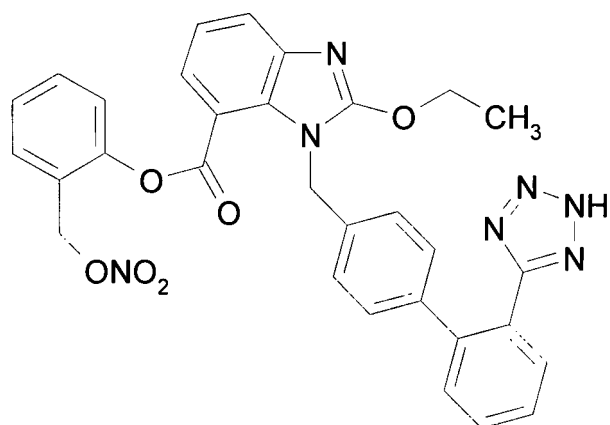
(31)



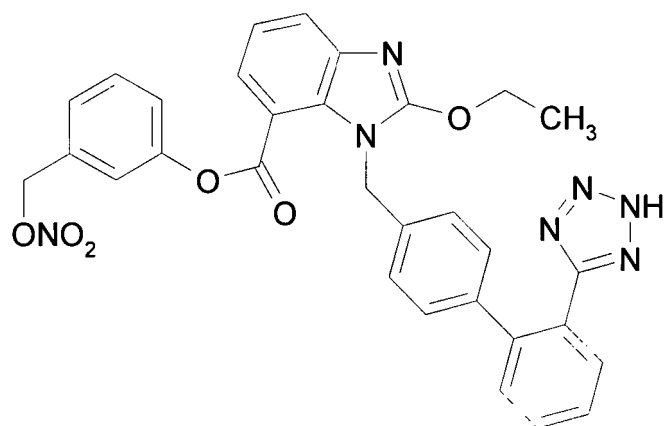
(32)



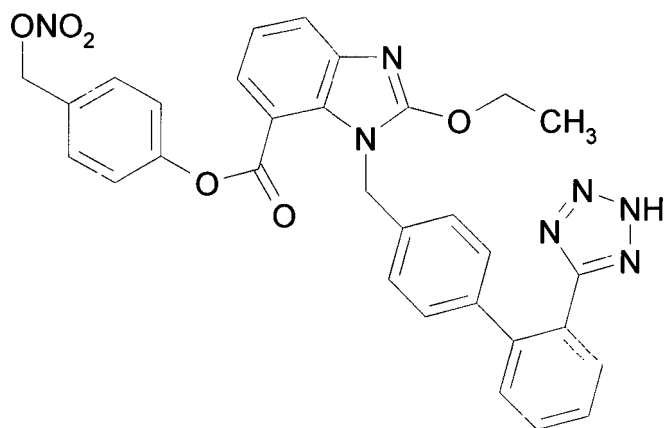
(33)



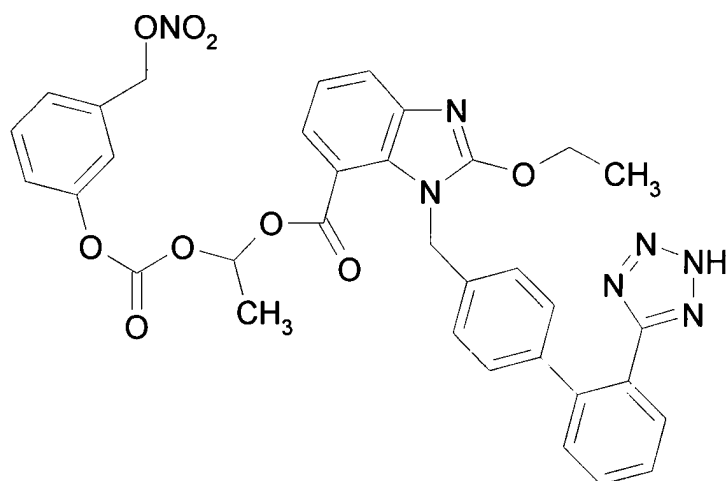
(34)



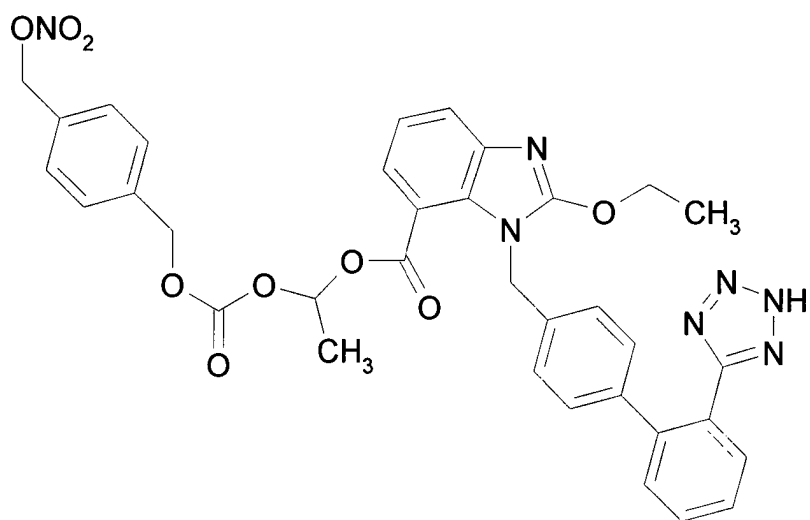
(35)



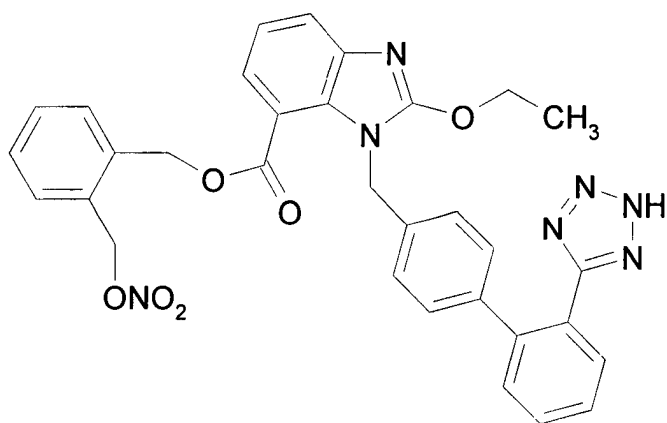
(36)



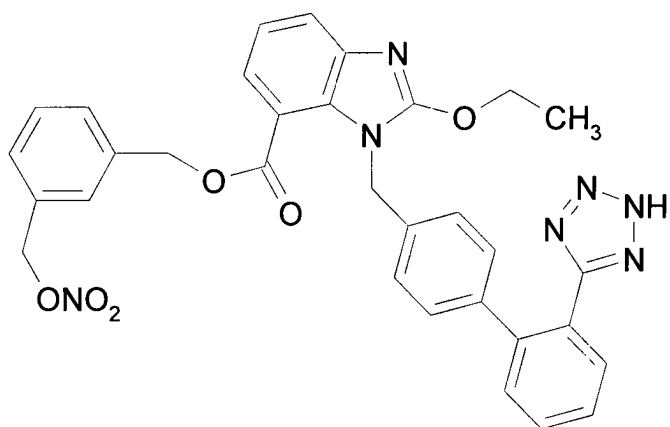
(37)



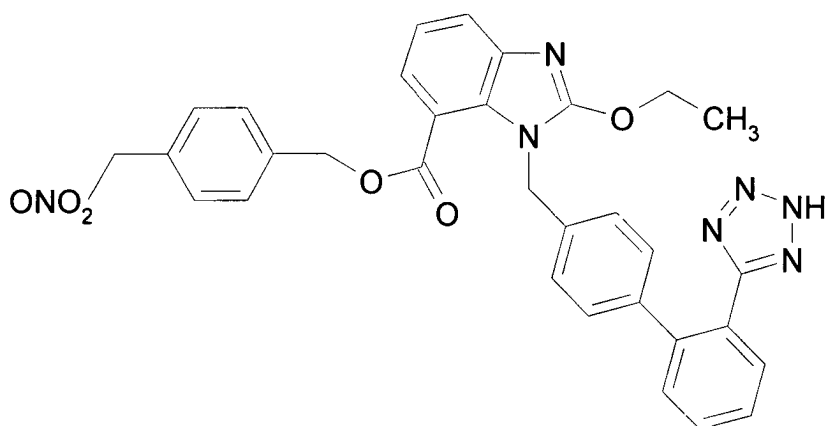
(38)



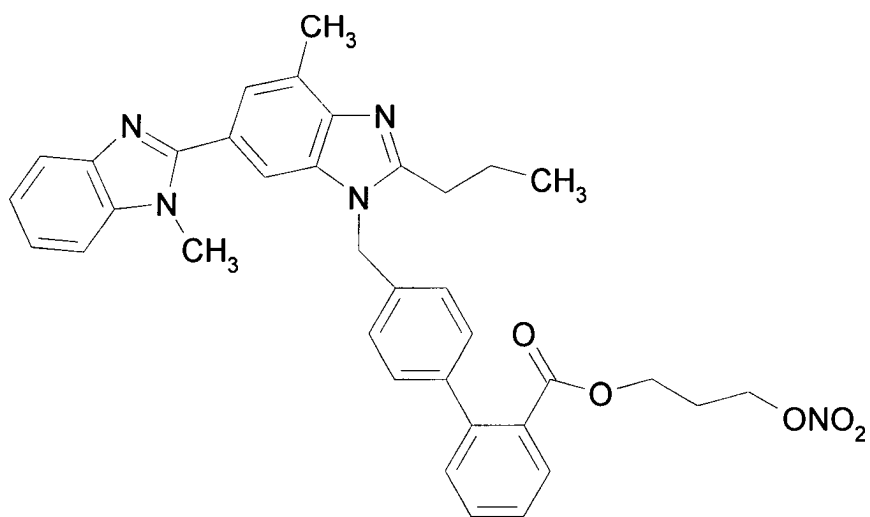
(39)



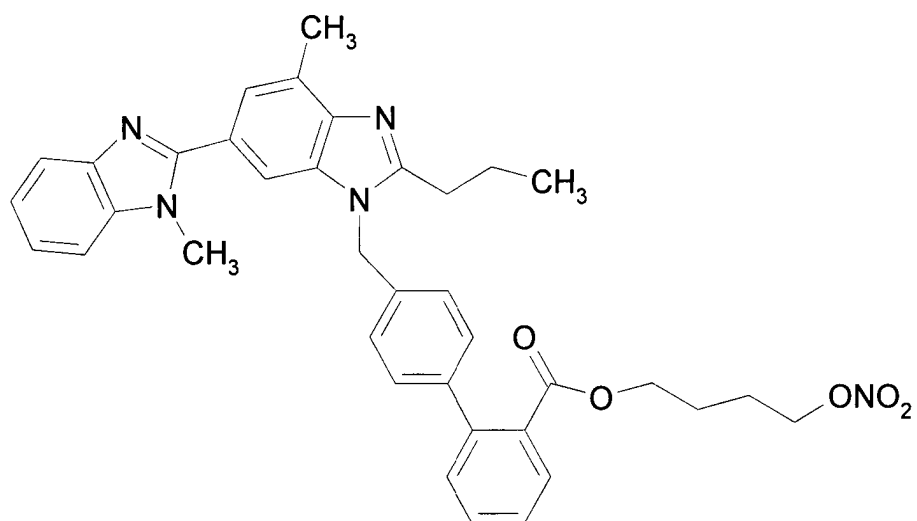
(40)



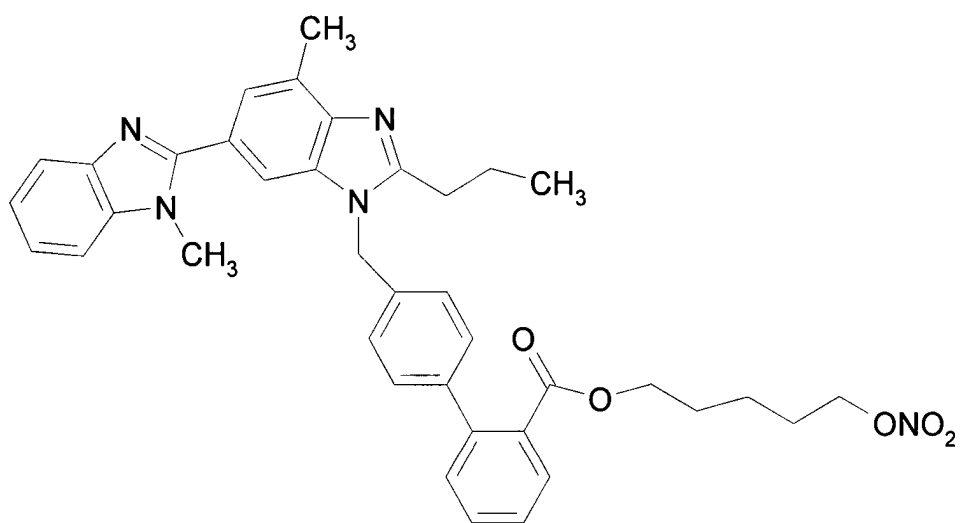
(41)



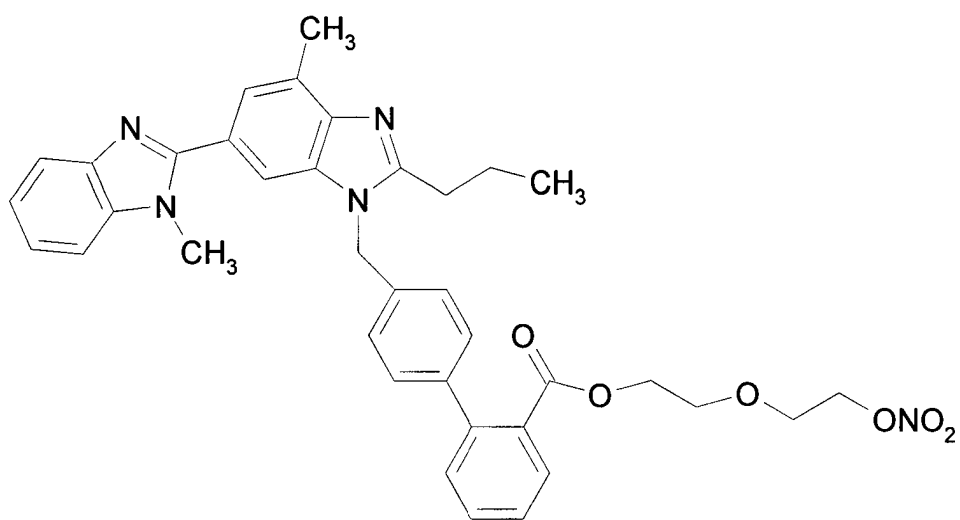
(42)



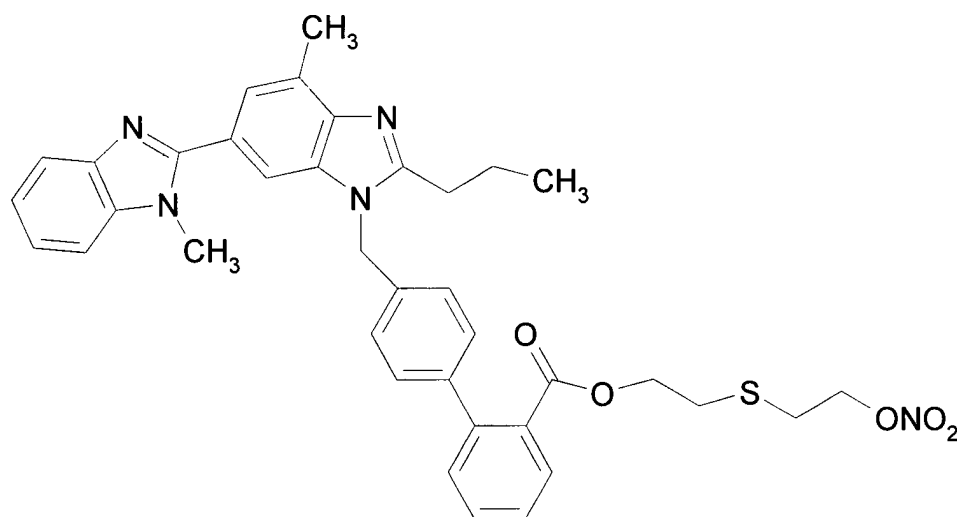
(43)



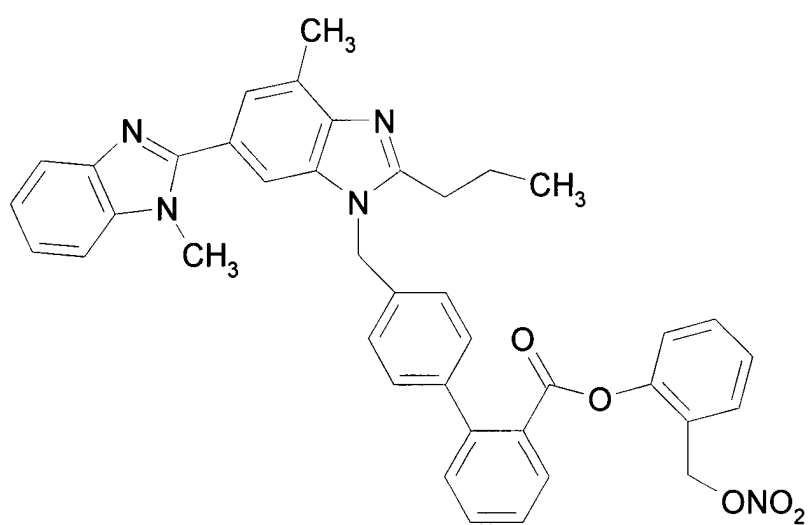
(44)



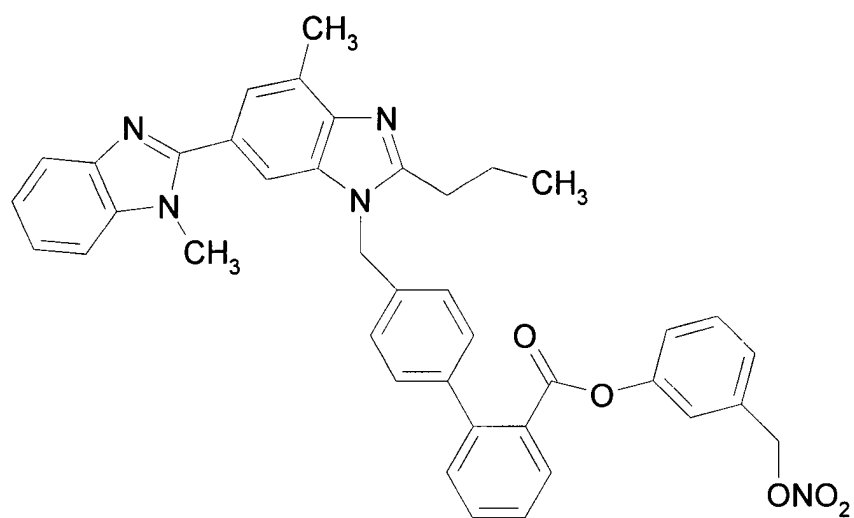
(45)



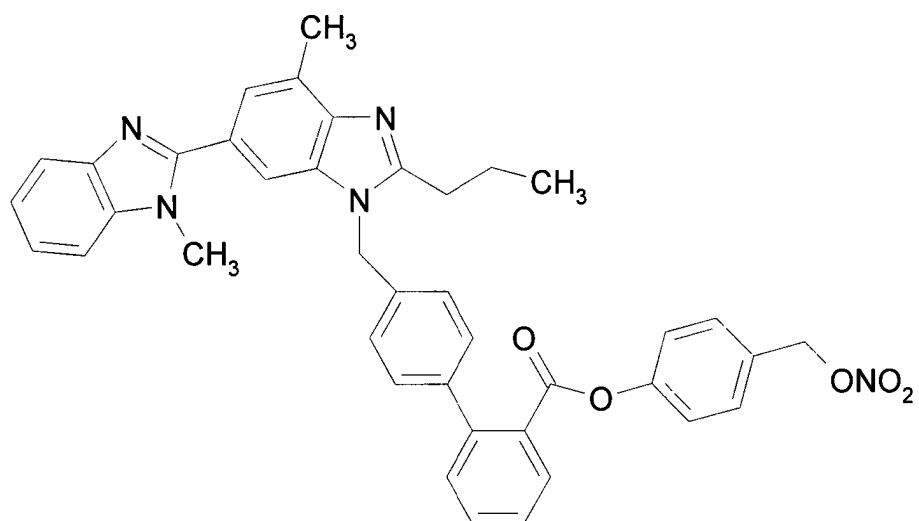
(46)



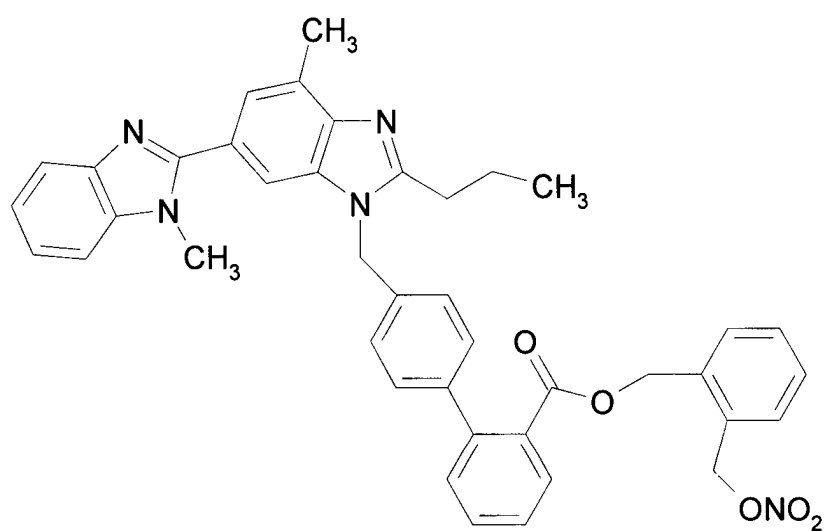
(47)



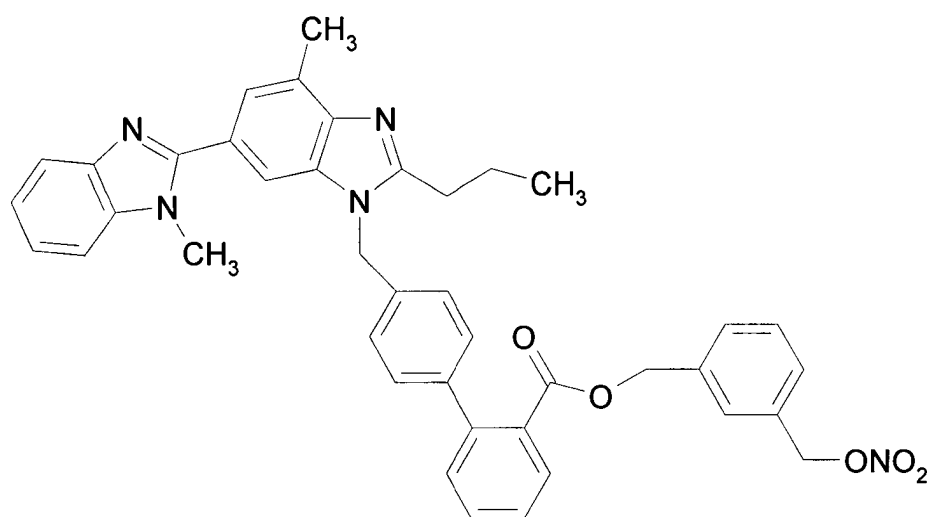
(48)



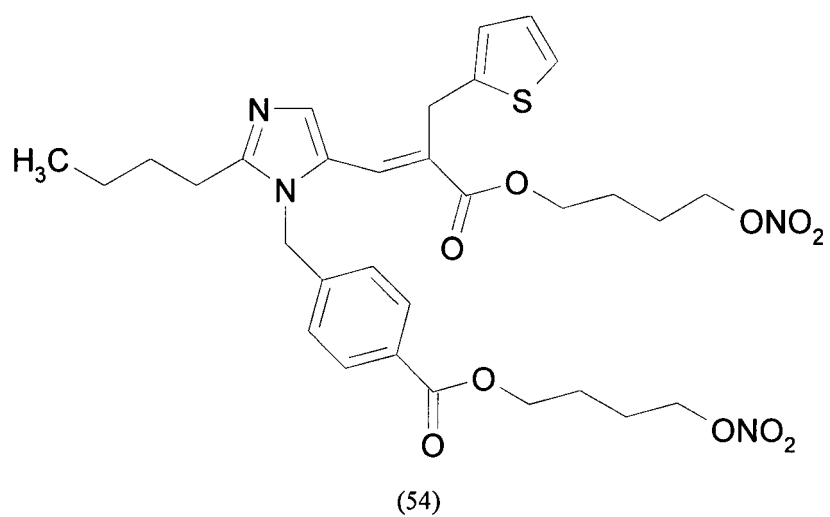
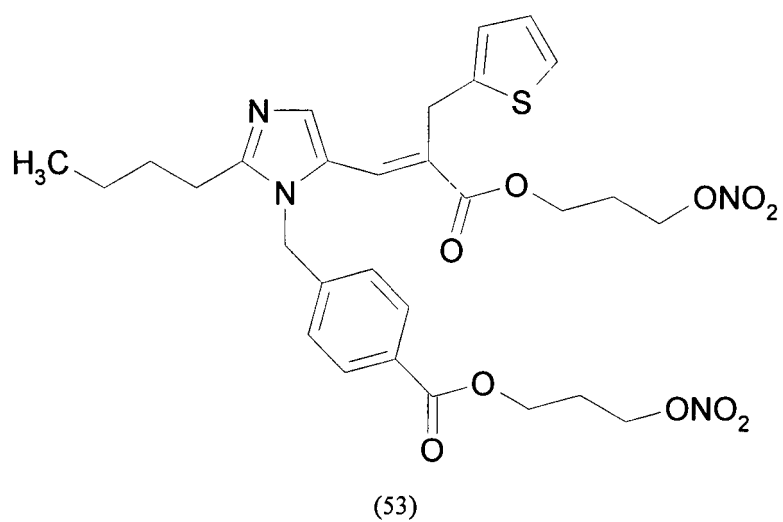
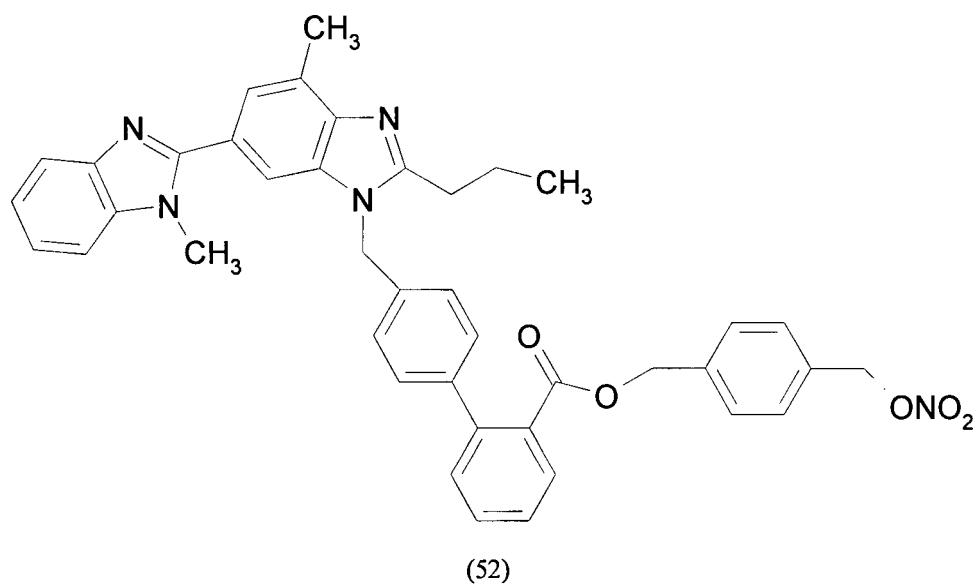
(49)



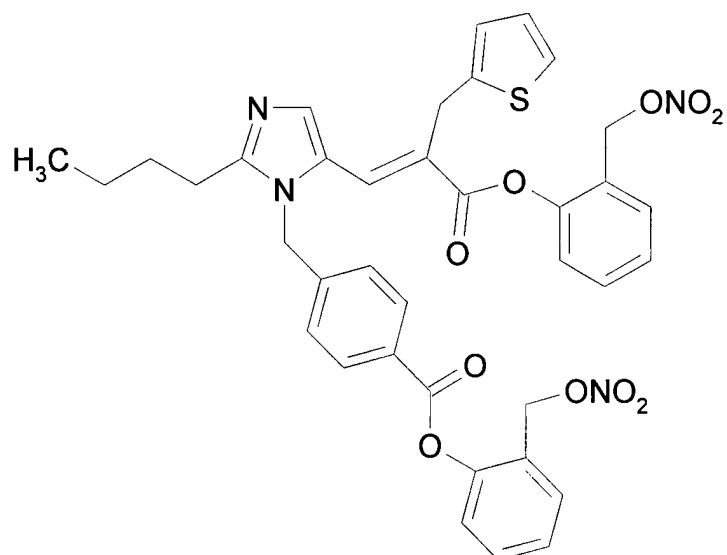
(50)



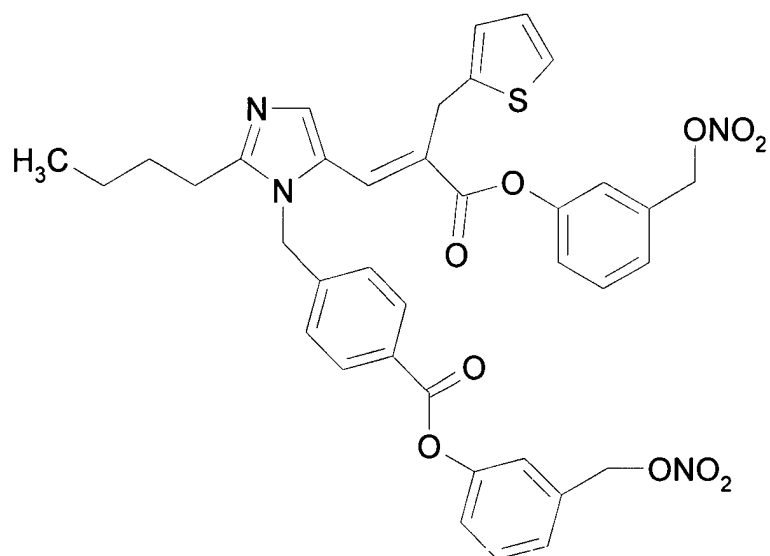
(51)



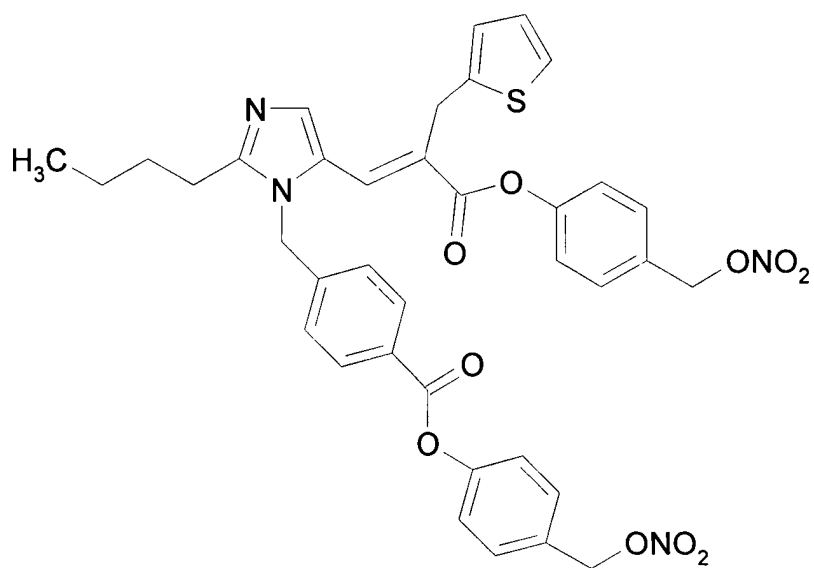




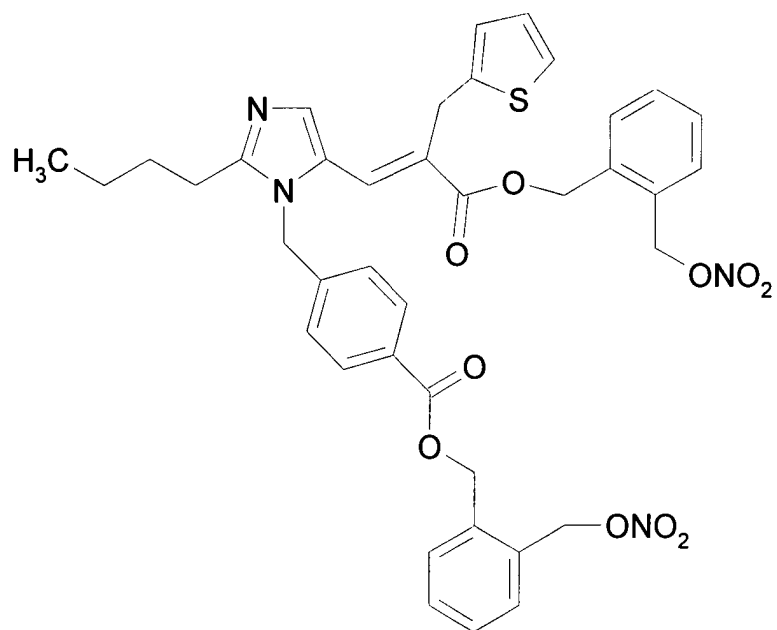
(58)



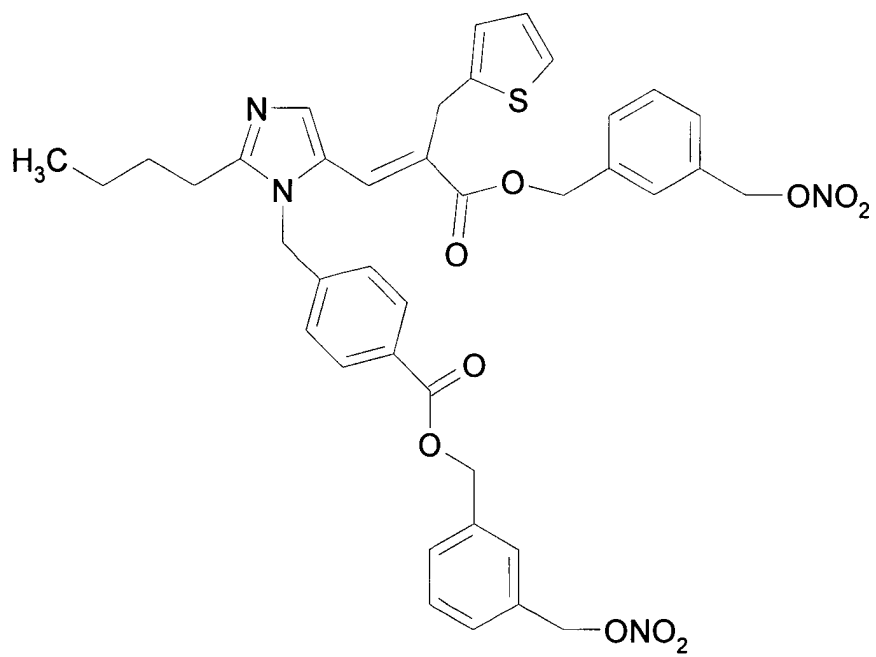
(59)



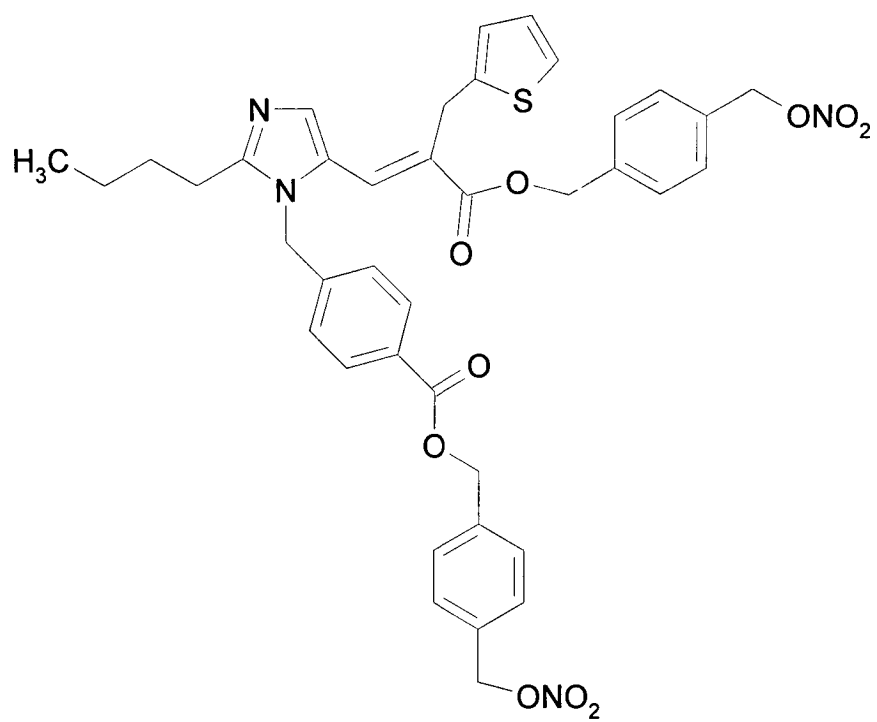
(60)



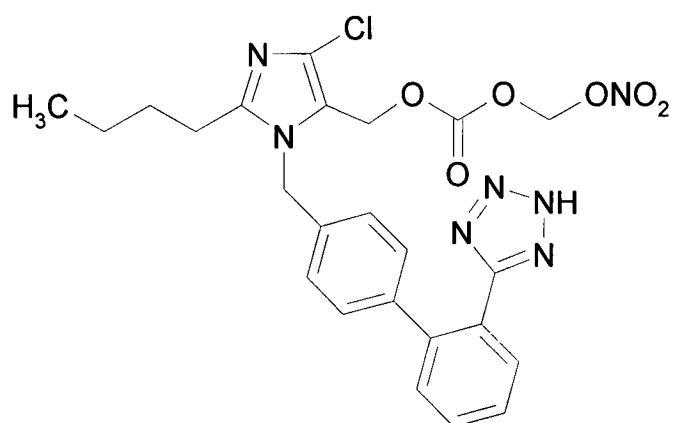
(61)



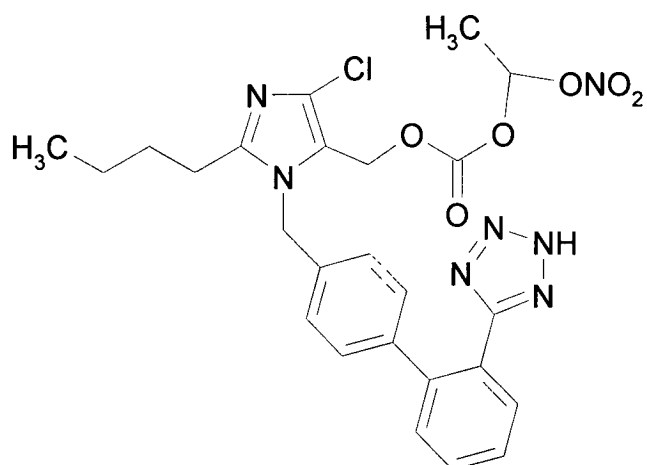
(62)



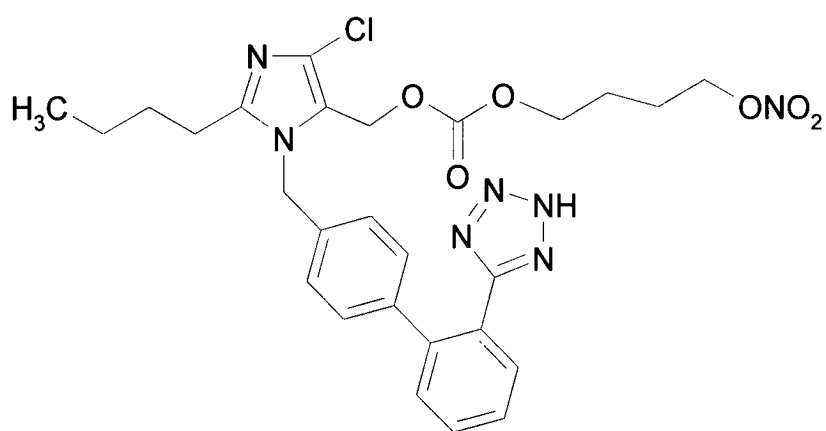
(63)



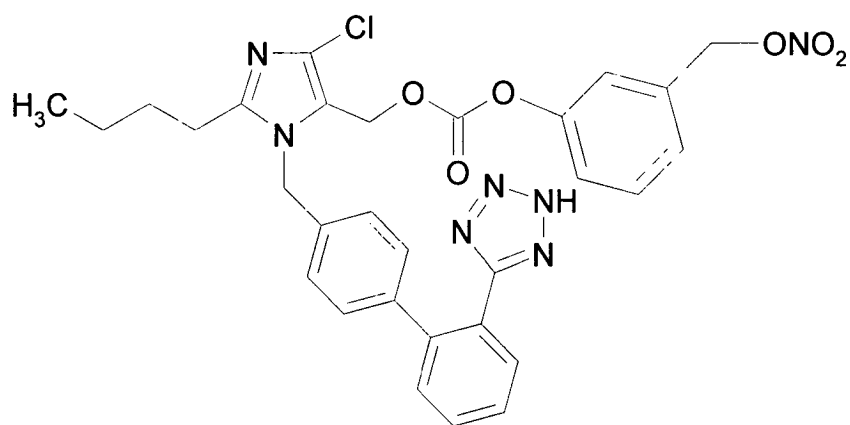
(64)



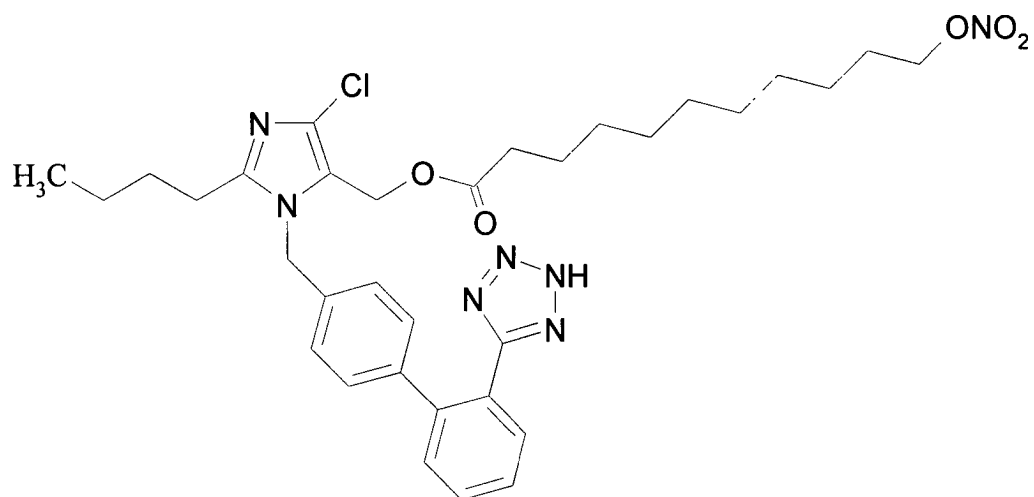
(65)



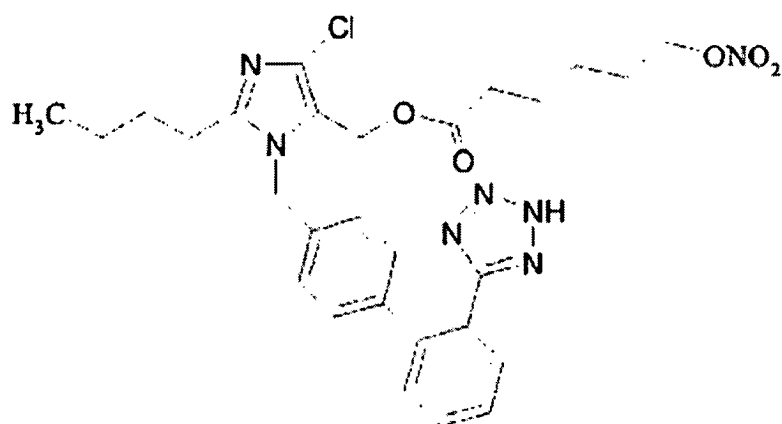
(66)



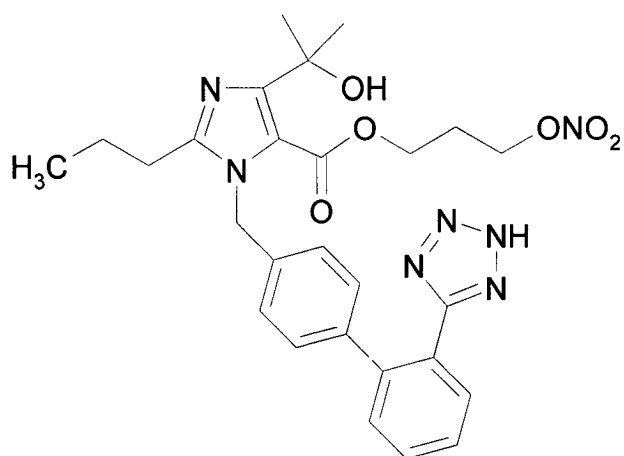
(67)



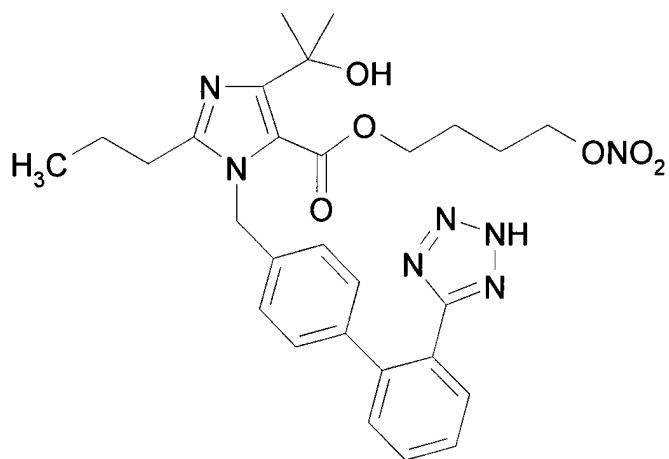
(68)



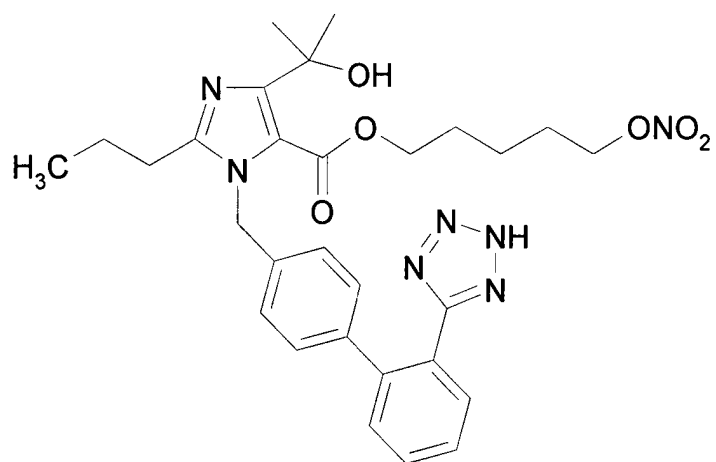
(69)



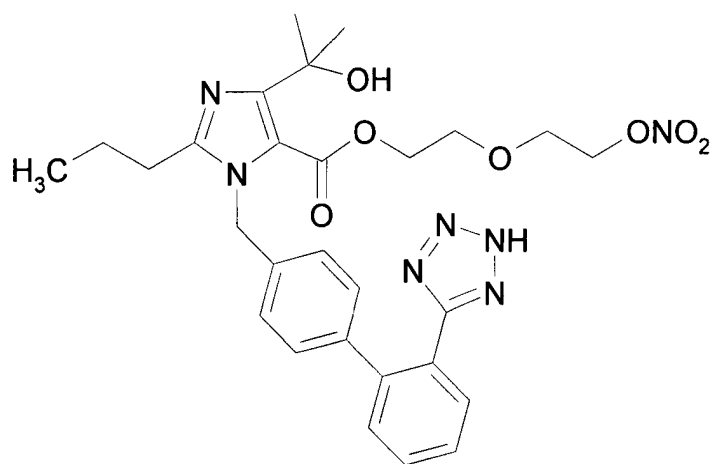
(70)



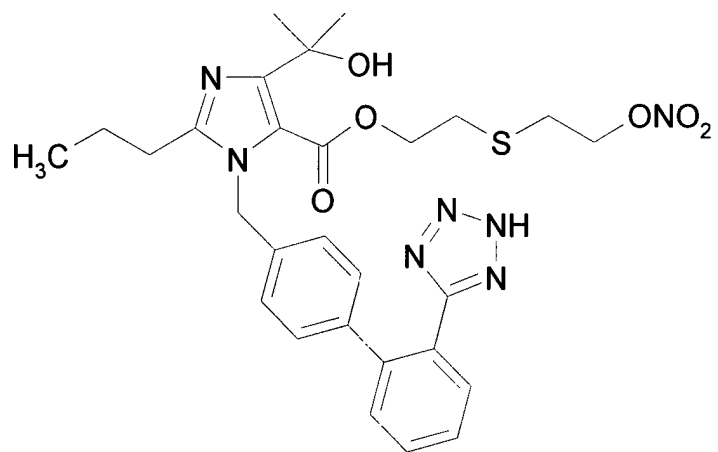
(71)



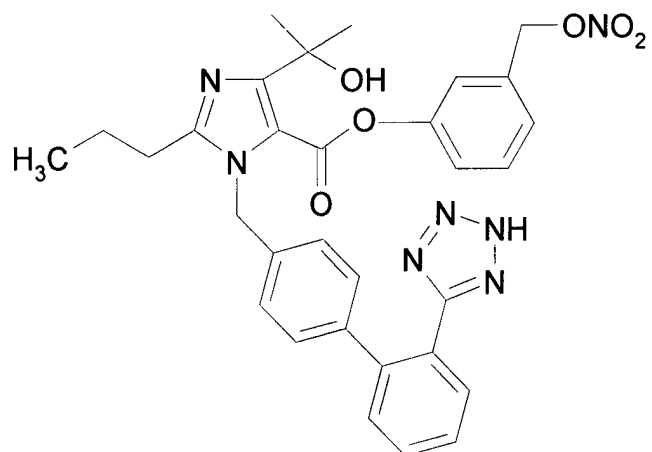
(72)



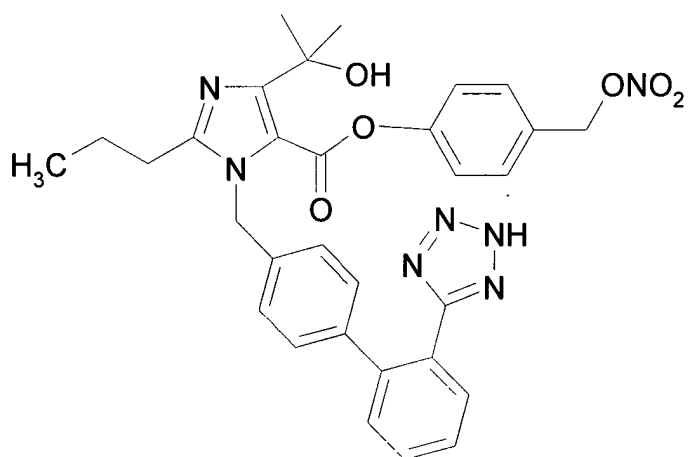
(73)



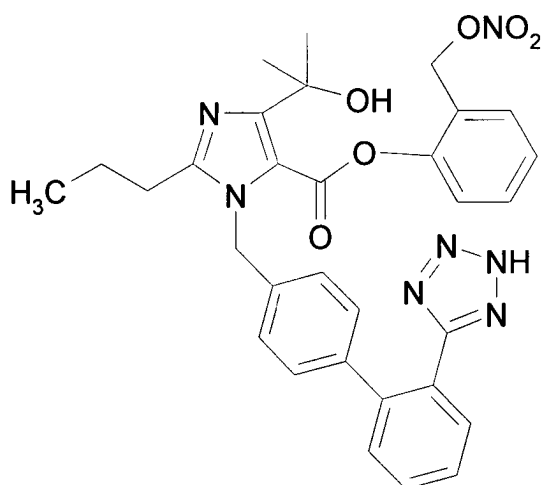
(74)



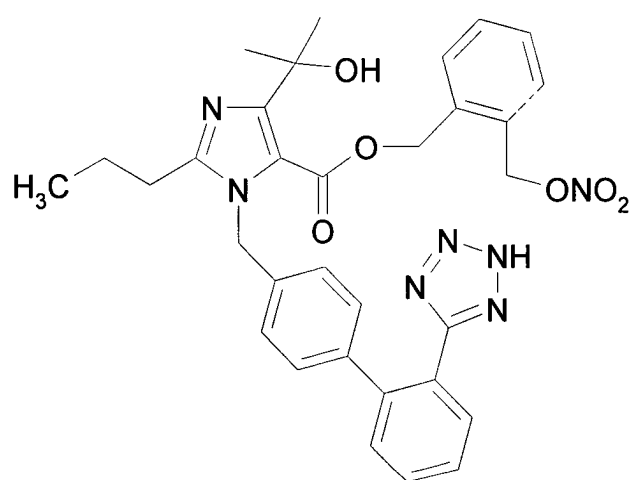
(75)



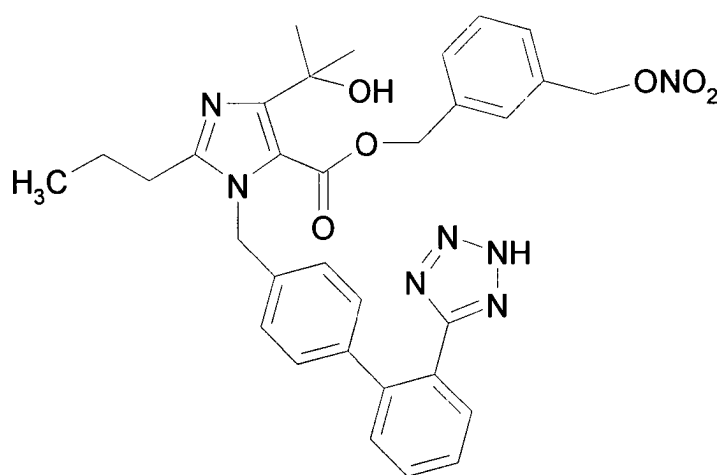
(76)



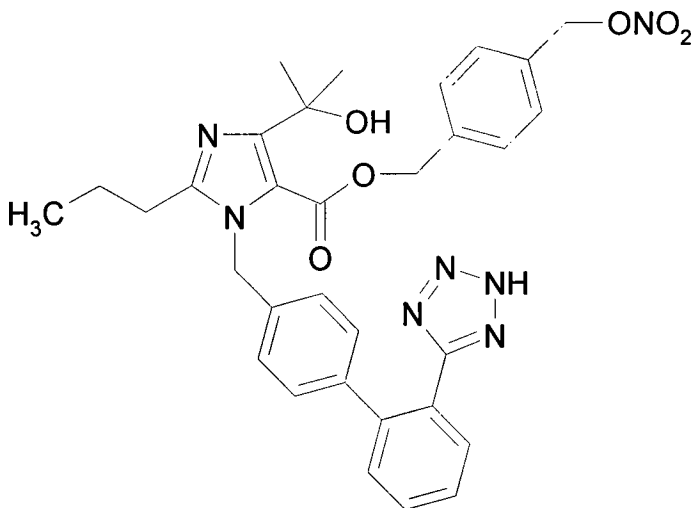
(77)



(78)



(79)



(80)

[0025] Wie oben erwähnt, liegt eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung auch darin, pharmazeutische Zusammensetzungen, die wenigstens eine Verbindung der vorliegenden Erfindung von Formel (I) zusammen mit nicht-toxischen Hilfsmitteln und/oder Trägern, die gewöhnlich auf dem pharmazeutischen Gebiet verwendet werden, enthalten.

[0026] Die tägliche Dosis des aktiven Bestandteils, der verabreicht werden sollte, kann eine Einzeldosierung sein oder kann eine wirksame Menge sein, die in mehrere kleinen Dosierungen unterteilt ist, die im Laufe des Tages verabreicht werden.

[0027] Gewöhnlich kann die Gesamt-Tagesdosierung in Mengen vorzugsweise von 50 bis 500 mg vorliegen. Die Dosierungsform und die Verabreichungshäufigkeit für die Behandlung der erwähnten Krankheiten mit der Verbindung der Erfindung und/oder mit den pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung wird gemäß einer Vielzahl von Faktoren, einschließlich z. B. Alter, Körpergewicht, Geschlecht und medizinischer Zustand des Patienten, wie auch der Schwere der Krankheit, der Verabreichungsform, pharmakologischen Betrachtungen und einer etwaigen Begleittherapie mit anderen Arzneimitteln, ausgewählt. In einigen Umständen können Dosierungslevel unter- oder oberhalb des zuvor angegebenen Bereiches und/oder eine höhere Frequenz adäquat sein, und dies liegt logischerweise im Ermessen des Arztes und wird von dem Krankheitszustand abhängen.

[0028] Die Verbindungen der Erfindung können oral, parenteral, rektal oder topisch, durch Inhalation oder Aerosol, in Formulierungen, die etwaige herkömmliche nicht-toxische pharmazeutisch verträgliche Träger, Hilfsstoffe und Trägerstoffe, falls gewünscht, enthalten, verabreicht werden. Die topische Verabreichung kann auch die Verwendung einer transdermalen Verabreichung, wie ein transdermales Pflaster, oder iontophoretische Vorrichtungen einschließen. Der Begriff "parenteral", wie er hier verwendet wird, schließt subkutane Injektionen, intravenöse, intramuskuläre, intrasternale Injektion oder Infusionstechniken ein.

[0029] Injizierbare Präparationen, z. B. steril injizierbare wässrige oder öltartige Suspensionen, können gemäß dem Stand der Technik unter Verwendung von geeigneten Dispergierungs- oder Benetzungsmitteln und Suspendierungsmitteln formuliert werden. Die steril injizierbare Präparation kann auch eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einem nicht-toxischen parenteral verträglichen Verdünner oder Lösemittel sein. Unter den verträglichen Trägern und Lösemitteln sind Wasser, Ringer's-Lösung und isotonisches Natriumchlorid. Zusätzlich werden sterile fixierte Öle herkömmlich als ein Lösemittel oder Suspendierungsmedium verwendet. Zu diesem Zweck kann irgendein leicht fixiertes Öl verwendet werden, einschließlich synthetischen Mono- oder Diglyceriden, zusätzlich Fettsäuren, wie Ölsäure, finden in der Präparation von injizierbaren Stoffen Verwendung.

[0030] Zäpfchen für die rektale Verabreichung des Arzneimittels können hergestellt werden, indem der aktive Bestandteil mit einem geeigneten nicht-reizenden Trägerstoff, wie Kakaobutter und Polyethylenglykol, vermischt wird.

[0031] Feste Dosierungsformen für die orale Verabreichung können Kapseln, Tabletten, Pillen, Pulver, Granulate und Gele einschließen. In solchen festen Dosierungsformen kann die aktive Verbindung mit wenigstens

einem inerten Verdünnungsmittel, wie Sucrose, Lactose oder Stärke, vermischt werden. Solche Dosierungsformen können auch, wie in der gängigen Praxis, zusätzliche Substanzen, die sich von inerten Verdünnungsmitteln unterscheiden, z. B. Schmiermittel, wie Magnesiumstearat, umfassen. Im Falle von Kapseln, Tabletten und Pillen können die Dosierungsformen auch Puffermittel umfassen. Tabletten und Pillen können zusätzlich mit enterischen Beschichtungen hergestellt werden.

[0032] Flüssige Dosierungsformen für die orale Verabreichung können pharmazeutisch verträgliche Emulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe und Elixiere einschließen, die inerte Verdünnungsmittel wie Wasser enthalten, die herkömmlich im Stand der Technik verwendet werden. Solche Zusammensetzungen können auch Zusatzstoffe, wie Benetzungsmittel, Emulgierungs- und Suspendierungsmittel und Süßstoffe, Geschmacksstoffe und dergleichen, umfassen.

[0033] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können, wie nachfolgend angegeben, synthetisiert werden.

A) Die Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, wie oben definiert:

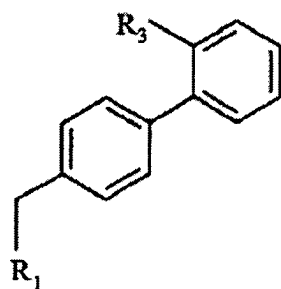


wenn R der Rest von Formel (II) ist, kann durch ein Verfahren erhalten werden, umfassend:

i) Reaktion einer Verbindung der Formel (IV):

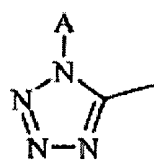


worin $s = 1$ und R_2 der Rest von Formel (IIA) ist:



(IIA)

worin R_3 die Gruppe der Formel (VA) ist:



(VA)

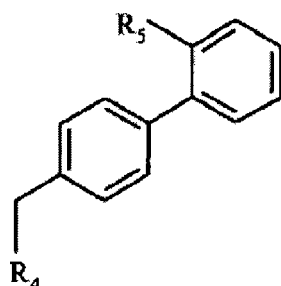
worin $A = H$ oder W , W eine Tetrazol-Schutzgruppe, wie Trityl, tert-Butoxycarbonyl (BOC) und Ethyloxycarbonyl ist, oder R_3 ist $-COO-$, eine Gruppe, die befähigt ist, an Y zu binden; R_1 ist ausgewählt aus den Gruppen (IIa) bis (IIe), wie oben definiert, worin N_0 eine Gruppe ist, die befähigt ist, Y zu binden; Y ist wie oben definiert und Hal ist ein Halogenatom, vorzugsweise Cl , Br oder I ;

mit $AgNO_3$ in einem geeigneten organischen Lösemittel, wie Acetonitril oder Tetrahydrofuran (THF), unter Stickstoff im Dunkeln bei Temperaturbereichen zwischen $20-80^\circ C$; alternativ kann die Reaktion mit $AgNO_3$ unter Mikrowellenbestrahlung in Lösemitteln, wie Acetonitril oder THF, bei Temperaturen im Bereich zwischen $100-180^\circ C$ für eine kurze Zeit (1 bis 60 min) durchgeführt werden, und

ii) gegebenenfalls Säurehydrolyse der Tetrazol-Schutzgruppe W , wie es im Stand der Technik bekannt ist, wie es beispielsweise in T. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980, beschrieben ist und

iii) falls gewünscht, Umwandeln der entstandenen Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

– Die Verbindung der Formel (IV) kann durch Reaktion einer Verbindung der Formel (V) erhalten werden:



(V)

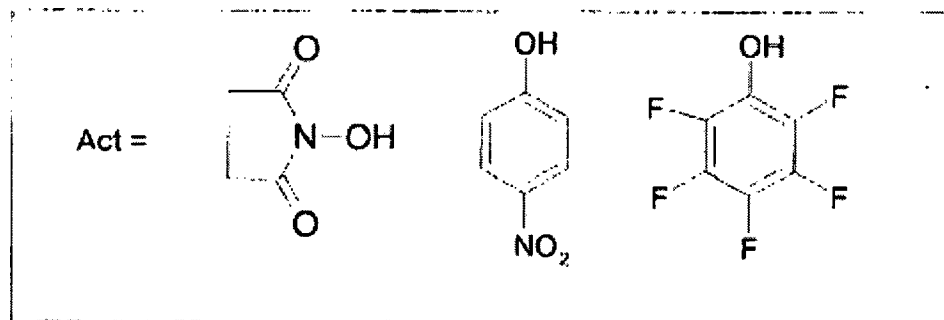
worin R_5 die Gruppe der Formel (VA), wie oben definiert, ist, oder $-COOH$, und R_4 die gleiche Bedeutung wie R_1 mit $N_0 = -COOH$ oder $-OH$ aufweist,

i.1) wenn R_5 die Gruppe (VA) ist, $R_4 = R_1$ und R_1 die Gruppe (IIa) ist, worin $m = 1$ und $N_0 = -OH$, mit einer Verbindung der Formel (VI) oder (VII):

Hal-Y-COAct (VI)

Hal-Y-OCOAct (VII)

worin Hal und Y wie oben definiert sind, und Act Hal ist oder eine Carbonsäure-aktivierende Gruppe, die in der Peptidchemie als:



verwendet wird.

[0034] Die Reaktion wird im allgemeinen in Anwesenheit einer anorganischen oder organischen Base in einem aprotischen polaren/nicht-polaren Lösemittel, wie DMF, THF oder CH_2Cl_2 , in einem Temperaturbereich zwischen $0-65^\circ C$ oder in einem doppelphasigen System H_2O/Et_2O in einem Temperaturbereich zwischen $20-40^\circ C$ durchgeführt.

[0035] Die Verbindungen der Formel (VI), worin Act = Hal ist, sind herkömmlich erhältlich oder können von den entsprechenden Säuren der Formel (VIII) über bekannte Verfahren erhalten werden:

Hal-Y-COOH (VIII)

beispielsweise durch Reaktion mit Thionyl- oder Oxalylchlorid, Halogeniden von P^{III} oder P^V in inerten Lösemitteln, wie Toluol, Chloroform, DMF usw. Die entsprechenden Säuren sind kommerziell erhältliche Verbindungen. Die Verbindungen der Formel (VI), bei denen Act nicht Hal ist, können von den entsprechenden Verbindungen der Formel (VI) erhalten werden, bei denen Act Hal ist, indem mit N-Hydroxysuccinimid oder mit geeignet substituierten Phenolen in Anwesenheit einer Base, wie es in der Literatur bekannt ist, reagiert wird.

[0036] Die Verbindungen der Formel (VII), bei denen Act = Hal ist, sind kommerziell erhältlich oder können von den entsprechenden Alkoholen der Formel (IX) erhalten werden:

Hal-Y-OH (IX)

durch Reaktion mit Triphosgen in Anwesenheit einer organischen Base; die Verbindungen der Formel (VII), bei denen Act nicht = Hal ist, können von der entsprechenden Verbindung (VII) erhalten werden, bei denen Act Hal ist, indem mit N-Hydroxysuccinimid oder mit geeignet substituierten Phenolen in Anwesenheit einer Base,

wie es in der Literatur bekannt ist, reagiert wird.

[0037] Alternativ kann die Verbindung der Formel (IV) erhalten werden, indem eine Verbindung der Formel (V), wie in i.1) definiert, mit einer Verbindung der Formel (VIII), wie zuvor definiert und kommerziell erhältlich, reagiert wird, in Anwesenheit eines Kondensationsmittels, wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), EDAC in Anwesenheit einer katalytischen Menge von DMAP oder einem Aktivierungsmittel, wie N,N'-Carbonyldiimidazol (CDI), in einem Lösemittel, wie DMF, THF, Chloroform, bei einer Temperatur im Bereich von -5 bis 50°C;

i.2) wenn R_5 die Gruppe (VA) oder -COOH ist, $R_4 = R_1$ und R_1 aus den Gruppen (IIa) bis (IIc) ausgewählt wird, worin $m = 0$ und $N_0 = -COOH$, mit einer Verbindung der Formel (IX), wie oben definiert, in Anwesenheit eines Kondensationsmittels, wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), EDAC in Anwesenheit einer katalytischen Menge DMAP oder Aktivieren der Carboxylgruppe mit einem Mittel, wie N,N'-Carbonyldiimidazol (CDI) in einem Lösemittel, wie DMF, THF, Chloroform, bei einer Temperatur im Bereich von -5 bis 50°C.

[0038] Die Verbindungen der Formel (IX) sind kommerziell erhältlich. Als Alternative Umwandeln der Gruppe -COOH in ein aktiviertes Acylchlorid oder in eine andere Gruppe, die für die Veresterung geeignet ist, gemäß den Verfahren, die in der Literatur bekannt sind, und Durchführen der Veresterung in Anwesenheit einer organischen oder anorganischen Base in einem aprotischen, polaren/nicht-polaren Lösemittel, wie DMF, THF oder CH_2Cl_2 , in einem Temperaturbereich zwischen 0 bis 65°C, oder in einem doppelphasigen System H_2O/Et_2O in einem Temperaturbereich zwischen 20 bis 40°C;

A1) Als Alternative können die Verbindungen der Formel (I), wie oben definiert, wenn R der Rest von Formel (II) ist, durch Reaktion der Verbindungen von Formel (V), wie oben definiert ist, erhalten werden:

i.1.1) wenn R_5 die Gruppe (VA) ist, ist $R_4 = R_1$, und R_1 ist die Gruppe (IIa), worin $m = 1$ und $N_0 = -OH$ ist, mit einer Verbindung der Formel (X):



worin Y wie zuvor definiert ist, und Z OH ist oder die Gruppe Act, die bereits definiert wurde, mit dem best-möglichen synthetischen Weg, z. B. in Anwesenheit eines Kondensationsmittels, wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder EDAC oder Aktivieren mit N,N'-Carbonyldiimidazol (CDI) in einem Lösemittel, wie DMF, THF, Chloroform, bei einer Temperatur im Bereich von -5 bis 50°C und/oder in Anwesenheit einer organischen oder anorganischen Base.

[0039] Die Verbindungen der Formel (X) können von den korrespondierenden Alkoholen über Reaktion mit Salpetersäure und Essigsäureanhydrid in einem Temperaturbereich von -50 bis 0°C erhalten werden, oder durch Reaktion der entsprechenden Halogen-Derivate der Formeln (VI) oder (VIII) mit $AgNO_3$, wie bereits beschrieben.

i.2.1) Wenn R_5 die Gruppe (VA) oder -COOH ist, $R_4 = R_1$ und R_1 ausgewählt ist aus den Gruppen (IIa) bis (IIc), worin $m = 0$ und $N_0 = -COOH$, mit einer Verbindung der Formel (XI):



worin Y wie oben definiert ist, in Anwesenheit eines Kondensationsmittels, wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder EDAC, oder einem Aktivierungsmittel, wie N,N'-Carbonyldiimidazol (CDI), in einem Lösemittel, wie DMF, THF, Chloroform, bei einer Temperatur im Bereich von -5 bis 50°C.

[0040] Die Verbindung der Formel (XI) kann durch Reaktion einer Verbindung der Formel (IX) mit $AgNO_3$ in einem geeigneten organischen Lösemittel, wie Acetonitril oder THF, unter Stickstoff in einem Temperaturbereich zwischen 20 bis 80°C erhalten werden;

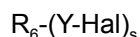
Alternativ kann die Reaktion mit $AgNO_3$ unter Mikrowellenbestrahlung in Lösemitteln, wie Acetonitril oder THF, bei Temperaturen im Bereich zwischen 100–180°C für eine kurze Zeit (1–60 min) durchgeführt werden.

[0041] Alternativ, wenn R_5 die Gruppe (VA) oder -COOH ist, $R_4 = R_1$ und R_1 aus den Gruppen (IIa)–(IIc) ausgewählt ist, worin $m = 0$ und $N_0 = -COOH$, mit einer Verbindung der Formel (XI.1):



worin Y und Hal wie zuvor definiert sind, durch Reaktion in Anwesenheit einer anorganischen oder organischen Base, die in der Lage ist, die Carbonsäure in ein Salz zu überführen.

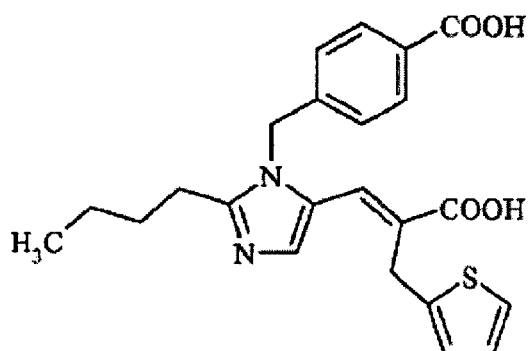
B) Die Verbindung der allgemeinen Formel (I), wenn R der Rest der Formel (III) ist, kann durch Reaktion einer Verbindung der Formel (XII) erhalten werden:



(XII)

worin $s = 2$, R_6 der Rest (III) ist und N_1 ist $-COO-$, Y und Hal wie oben definiert sind, mit $AgNO_3$, wie bereits beschrieben.

[0042] Verbindungen der Formel (XII) werden erhalten durch Reaktion einer Verbindung der Formel (XIII):



(XIII)

mit Verbindungen der Formel (IX), wie oben definiert, in Anwesenheit eines Kondensationsmittels, wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder EDAC, oder eines Aktivierungsmittels, wie N,N'-Carbonyldiimidazol (CDI), in einem Lösemittel, wie DMF, THF, Chloroform, bei einer Temperatur im Bereich von -5 bis 50°C , wie bereits beschrieben.

[0043] Alternativ, Überführen der Gruppe $-COOH$ in ein aktiviertes Acylchlorid oder in eine andere Gruppe, die für eine Veresterung geeignet ist, gemäß den Verfahren, die in der Literatur bekannt sind, und Durchführen der Veresterung in Anwesenheit einer organischen oder anorganischen Base, in einem aprotisch polaren/nicht-polaren Lösemittel, wie THF oder CH_2Cl_2 , bei einer Temperatur im Bereich zwischen 0 bis 65°C , oder in einem doppelphasigen System.

B1) Alternativ können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wie oben definiert, wenn R der Rest der Formel (III) ist, erhalten werden, indem die Verbindung der Formel (XIII) mit einer Verbindung der Formel (XI), wie oben definiert, reagiert wird, in Anwesenheit eines Kondensations- oder Aktivierungsmittels, wie bereits beschrieben.

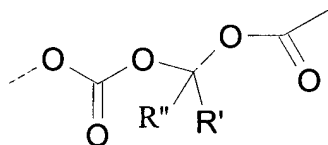
Alternativ Überführen der Gruppe $-COOH$ in ein Salz mit einer anorganischen oder organischen Base gemäß den Verfahren, die in der Literatur gut bekannt sind, und Reagieren mit:



(XI.1)

wie es in der Literatur bekannt ist.

C) Die Verbindungen der Formel (I), wie oben definiert, wenn $s = 1$ und R der Rest der Formel (II) ist, worin R_0 die Tetrazolgruppe ist und R_1 die Gruppe (IIa) ist, worin $m = 1$ und N_0



ist, worin R' und R'' wie oben definiert sind,

können erhalten werden durch Reaktion einer Verbindung mit der Formel (IVa):

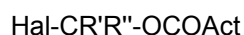


(IVa)

worin $s = 1$, R_2 und Hal wie oben definiert sind, R_3 die Gruppe (VA) ist, R_1 die Gruppe (IIa) ist, worin $m = 1$ und N_0 $-OCCO-$ ist, mit einer Verbindung der Formel (X), wie oben definiert, in Anwesenheit einer organischen oder anorganischen Base in einem polaren Lösemittel, wie DMF, THF, Acetonitril, bei einer Temperatur im Bereich von -5 bis 60°C , oder in einem doppelphasigen System, wie es bereits in der Literatur bekannt ist.

Die Verbindungen (IVa) können durch Reaktion einer Verbindung der Formel (V), wie oben definiert, erhalten werden, worin R_5 die Gruppe (VA) ist, $R_4 = R_1$, und R_1 die Gruppe (IIa) ist, worin $m = 1$ und $N_0 = -OH$,

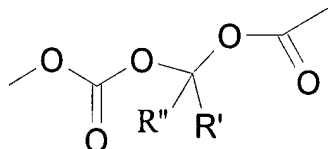
mit einer Verbindung der Formel
(VIIa):



(VIIa)

worin Act die gleiche Bedeutung wie oben für (VII) beschrieben aufweist, auf die gleiche Weise wie oben bereits für die Verbindungen (IV) beschrieben; und gegebenenfalls Säurehydrolyse der Tetrazol-Schutzgruppe, wie oben beschrieben.

D) Die Verbindungen der Formel (I), wie oben definiert, wenn $s = 1$ und R der Rest der Formel (II) sind, worin R_0 die Tetrazolgruppe ist, und R_1 aus den Gruppen (IIa)–(IIc) ausgewählt wird, worin $m = 0$ und N_0



worin R' und R'' wie oben angegeben definiert sind, können durch Reaktion einer Verbindung der Formel (V) erhalten werden, worin R_5 die Gruppe (VA) ist, $R_4 = R_1$, und R_1 die Gruppe (IIc) ist, worin $N_0 = -\text{COOH}$ ist, mit einer Verbindung der Formel (XIV):

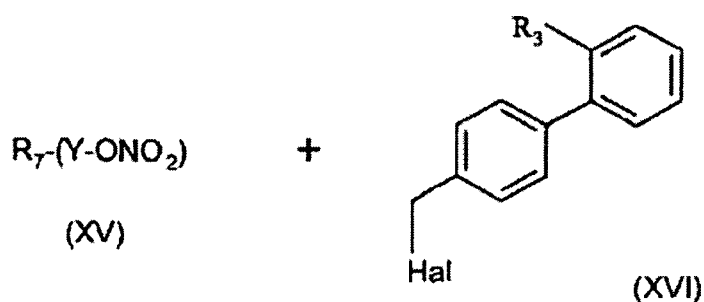


(XIV)

worin Hal, Y, R' und R'' wie oben definiert sind, in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base in einem polaren Lösemittel, wie DMF, THF, Acetonitril, bei einer Temperatur im Bereich von -5 bis 60°C , oder in einem doppelphasigen System, wie bereits in der Literatur bekannt ist. Verbindungen der Formel (XIV) können durch Reaktion der Verbindungen (XI) mit Verbindungen (VIIa), wie oben definiert, erhalten werden.

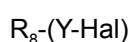
Die Reaktion wird im allgemeinen in Anwesenheit einer Base in einem aprotisch polaren/nicht-polaren Lösemittel, wie THF oder CH_2Cl_2 , in einem Temperaturbereich zwischen 0 – 65°C , oder in einem doppelphasigen System $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$ in einem Temperaturbereich zwischen 20 – 40°C durchgeführt werden; und gegebenenfalls Säurehydrolyse der Tetrazol-Schutzgruppe, wie oben beschrieben.

E) Die Verbindungen der Formel (I), wie oben definiert, wenn $s = 1$ und R der Rest der Formel (II) ist, worin R_0 die Tetrazolgruppe ist und R_1 aus den Gruppen (IIa)–(IIc) ausgewählt ist, können auch durch Reaktion der Verbindung der Formel (XV) mit einer Verbindung der Formel (XVI), die kommerziell erhältlich ist, erhalten werden:



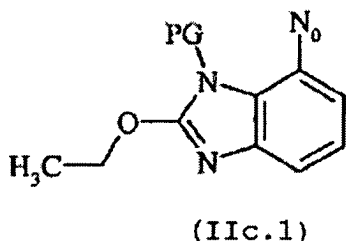
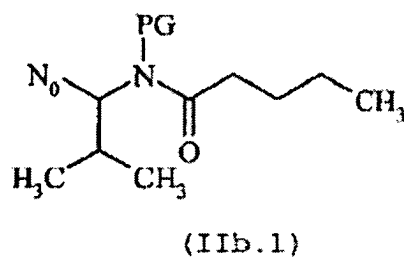
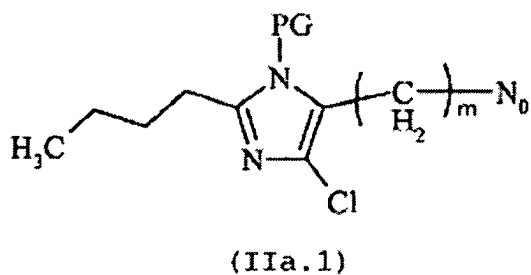
worin R_7 der Rest (IIa)–(IIc) ist, R_3 die Gruppe (VA) ist und Hal wie bereits definiert ist. Die Reaktion wird im allgemeinen in Anwesenheit einer Base in einem aprotisch polaren/nicht-polaren Lösemittel, wie DMF, THF oder CH_2Cl_2 , in einem Temperaturbereich zwischen -15 bis $+80^\circ\text{C}$, oder in einem doppelphasigen System $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$ in einem Temperaturbereich zwischen 20 – 40°C durchgeführt, und schließlich Säurehydrolyse der Tetrazol-Schutzgruppe, wie oben beschrieben.

[0044] Verbindungen der Formel (XV) können durch Reaktion der Verbindungen der Formel (XVII) erhalten werden:



(XVII)

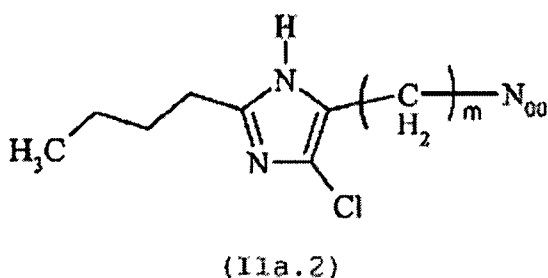
worin R_8 der Rest der Formel (IIa.1), (IIb.1) oder (IIc.1) ist:



worin PG eine N-Schutzgruppe, wie BOC oder Trityl, ist, mit AgNO_3 , wie bereits beschrieben, und gegebenenfalls Hydrolyse der N-Schutzgruppe.

[0045] Verbindungen (XVII), worin R_8 (IIa.1) ist, worin $m = 1$ und $N_0 = -\text{OCO}-$ können von den entsprechenden Alkoholen durch Reaktion mit einer Verbindung der Formel (VI) oder (VII), wie bereits beschrieben, erhalten werden.

[0046] Die oben definierten Alkohole werden durch bekannte Schutz- und Reduktionsverfahren von kommerziell erhältlichen Verbindungen der Formel (IIa.2) erhalten:

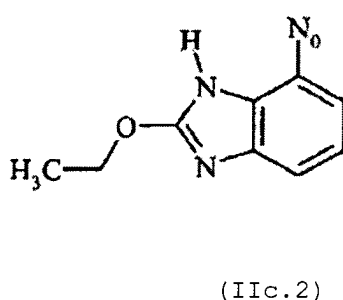
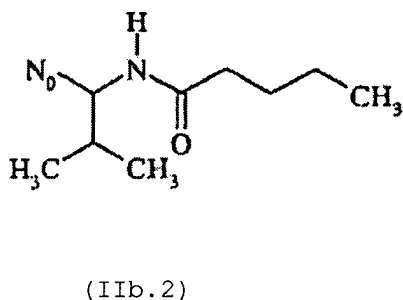


worin $m = 0$ ist und $N_0 = -\text{CHO}$ ist.

[0047] Verbindungen (XVII), bei denen R_8 (IIa.1) ist, mit $m = 0$ und $N_0 = -\text{COO}-$, oder R_8 ist (IIb.1) oder (IIc.1), mit $N_0 = -\text{COO}-$, können von den korrespondierenden Säuren durch Reaktion mit Verbindungen der Formel (IX), wie bereits beschrieben, erhalten werden.

[0048] Die korrespondierenden Säuren von (IIa.1), die oben definiert sind, werden von Verbindungen (IIa.2) erhalten, worin $m = 0$ ist und $N_0 = -\text{CHO}$ ist, über bekannte Schutz- und Oxidationsreaktionen.

[0049] Die korrespondierenden Säuren von (IIb.1) und (IIc.1), die oben definiert sind, werden von kommerziell erhältlichen (IIb.2) und (IIc.2) durch bekannte Schutzreaktionen erhalten:



worin $N_0 = -\text{COOH}$ darstellt.

[0050] Die folgenden Beispiele dienen zur weiteren Veranschaulichung der Erfindung, ohne diese zu beschränken.

Beispiel 1

2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-4-(nitrooxymethyl)benzoesäureester (entspricht Verbindung (4))

[0051] Triphenylmethylchlorid (4,68 g, 16,8 mMol) wurde in Teilen zu einer Lösung eines Losartan-Kaliumsalzes (7,0 g, 15,2 mMol) in THF (150 ml) gegeben. Die entstandene Mischung wurde bei Raumtemperatur für 24 Stunden gerührt. Anschließend wurde die Reaktion auf Silikagel adsorbiert und durch Flashchromatographie (n-Hexan/AcOEt 6:4) gereinigt, was 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol (6,7 g, 66%) ergab.

[0052] Von dieser Verbindung kann die Titelverbindung (4) durch zwei verschiedene Syntheseverfahren erhalten werden:

Syntheseverfahren A

[0053] Zu einer Lösung aus 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol (1,7 g, 2,6 mMol), 4-(Nitrooxymethyl)benzoesäure (0,66 g, 3,38 mMol) und N,N-Dimethylaminopyridin (0,049 g, 0,4 mMol) in CH₂Cl₂ (20 ml) und THF (6 ml), gekühlt auf 0°C, wurde eine Lösung aus Dicyclohexylcarbodiimid (0,722 g, 3,50 mMol) in CH₂Cl₂ (5 ml) langsam zugegeben, und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 24 Stunden gerührt. Anschließend wurde der gebildete Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und die organische Phase wurde konzentriert. Das Rohmaterial wurde durch Silikagelchromatographie (n-Hexan/AcOEt 75:25) gereinigt, was 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-4-(nitrooxymethyl)benzoesäureester (1,2 g, 55%) als einen weißen Feststoff ergab.

[0054]

2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-4-(nitrooxymethyl)benzoesäureester (1,2 g, 1,42 mMol) wurde in CH₂Cl₂ (10 ml) aufgelöst und HCl wurde in die Lösung für 20 Minuten eingeblasen. Die Mischung wurde anschließend konzentriert und über Flashchromatographie (CH₂Cl₂/Aceton 8:2, dann Aceton) gereinigt, was eine Rohverbindung ergab, die in H₂O/CH₃CN aufgelöst und gefriergetrocknet wurde, was 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-4-(nitrooxymethyl)benzoesäureester als einen weißen Feststoff (0,304 g, 36%) ergab.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 7,73-7,56 (7H, m); 7,24 (1H, d); 7,00 (4H, m); 5,60 (2H, s); 5,39 (2H, s); 5,28 (2H, s); 2,61 (2H, t); 1,53 (2H, m); 1,28 (2H, m); 0,82 (3H, t)

Syntheseverfahren B

[0055] Zu einer Lösung aus 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol (1,7 g, 2,6 mMol), 4-(Chlormethyl)benzoesäure (0,571 g, 3,35 mMol) und N,N-Dimethylaminopyridin (0,049 g, 0,4 mMol) in CH₂Cl₂ (20 ml) und THF (6 ml), gekühlt auf 0°C, wurde langsam Dicyclohexylcarbodiimid (0,644 g, 3,12 mMol) zugegeben, und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 24 Stunden gerührt. Anschließend wurde der gebildete Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und die organische Phase wurde konzentriert. Das Rohmaterial wurde mittels Flashchromatographie (n-Hexan/AcOEt 75:25) gereinigt, was

2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-4-(chlormethyl)benzoesäureester (1,56 g, Ausbeute 73%) ergab.

[0056]

2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-4-(chlormethyl)benzoesäureester (0,807 g, 0,98 mMol) wurde in CH₃CN (15 ml) aufgelöst und AgNO₃ (0,305 g, 1,8 mMol) wurde im Dunkeln und unter Stickstoff zugegeben. Die Mischung wurde bei 60°C für 6 Stunden gerührt. Anschließend wurden die ausgefallenen Silbersalze abfiltriert und die organische Phase wurde mit AcOEt verdünnt und mit NaH₂PO₄ (5%, 2 × 10 ml) und mit Salzlösung (2 × 10 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohmaterial wurde durch Flashchromatographie (n-Hexan/AcOEt 75:25) gereinigt, was 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-4-(nitrooxymethyl)benzoesäureester (1,2 g, 55%) als einen weißen Feststoff ergab.

rooxymethyl)benzoesäureester (0,553 g, 66%) ergab.

[0057] Von

2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-4-(nitrooxymethyl)benzoesäureester wurde die Titelverbindung 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]-methyl]-1H-imidazol-5-methanol-4-(nitrooxymethyl)benzoesäureester durch Säurehydrolyse, wie es im Verfahren A beschrieben ist, erhalten.

Beispiel 2

2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-4-nitrooxybutansäureester (entspricht Verbindung (2))

[0058] Diese Verbindung kann durch vier verschiedene Syntheseverfahren erhalten werden.

Syntheseverfahren A

[0059] Zu einer Lösung aus 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol (1,7 g, 2,6 mMol) (erhalten in Beispiel 1), 4-Nitrooxybutansäure (0,536 g, 3,6 mMol) und N,N-Dimethylaminopyridin (0,05 g, 0,4 mMol) in CH₂Cl₂ (20 ml) und THF (6 ml), gekühlt auf 0°C, wurde langsam eine Lösung aus Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) (0,722 g, 3,50 mMol) in CH₂Cl₂ (5 ml) zugegeben, und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 24 Stunden gerührt. Anschließend wurde der gebildete Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und die organische Phase wurde konzentriert. Das Rohmaterial wurde durch Flashchromatographie (n-Hexan/AcOEt 7:3) gereinigt, was 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-4-nitrooxybutansäureester (1,45 g, 70%) ergab.

[0060]

2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-4-nitrooxybutansäureester (1,0 g, 1,25 mMol) wurde in CH₂Cl₂ (20 ml) aufgelöst und HCl wurde in die Lösung für 20 Minuten eingeblasen. Die Reaktion wurde dann konzentriert und über Flashchromatographie (CH₂Cl₂/Aceton 8:2, dann Aceton) gereinigt, was eine Rohverbindung als einen weißen Schaum ergab. Dieser wurde in H₂O/CH₃CN aufgelöst und gefriergetrocknet, um 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-4-nitrooxybutansäureester (0,507 g, Ausbeute 71%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 7,66 (2H, d); 7,57 (1H, d); 7,49 (1H, d); 7,09 (2H, d); 6,95 (2H, d); 5,25 (2H, s); 4,99 (2H, s); 4,49 (2H, t); 2,54 (2H, t); 2,01 (2H, t); 1,60 (2H, m); 1,49 (2H, m); 1,32 (4H, m); 0,84 (3H, t)

Syntheseverfahren B

[0061] Zu einer Lösung aus 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol (erhalten in Beispiel 1) (1,7 g, 2,6 mMol), 4-Brombutansäure (0,561 g, 3,36 mMol) und N,N-Dimethylaminopyridin (0,05 g, 0,4 mMol) in CH₂Cl₂ (20 ml) und THF (6 ml), gekühlt auf 0°C, wurde langsam eine Lösung aus Dicyclohexylcarbodiimid (0,722 g, 3,50 mMol) in CH₂Cl₂ (5 ml) zugegeben, und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 24 Stunden gerührt. Anschließend wurde der gebildete Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und die organische Phase wurde konzentriert. Das Rohmaterial wurde mittels Silicagelchromatographie (n-Hexan/EtOAc 75:25) gereinigt, was 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-4-brombutansäureester (1,27 g, Ausbeute 60%) ergab.

[0062]

2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-4-brombutansäureester (1,2 g, 1,47 mMol) wurde in CH₃CN (20 ml) aufgelöst und AgNO₃ (0,475 g, 2,8 mMol) wurde im Dunkeln und unter Stickstoff zugegeben. Die Mischung wurde bei 60°C für 8 Stunden gerührt. Anschließend wurde sie zwischen EtOAc und Phosphatpuffer (pH-Wert = 3, 40 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wurde mit Phosphatpuffer (pH-Wert = 3, 2 × 25 ml), Salzlösung (3 × 25 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohmaterial wurde durch Flashchromatographie (n-Hexan/AcOEt 7:3) gereinigt, was 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-4-nitrooxybutansäureester (0,819 g, 70%) als einen Schaum ergab.

[0063] Von

2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-4-nitro-oxybutansäureester wurde die Titelverbindung 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]-methyl]-1H-imidazol-5-methanol-4-nitrooxybutansäureester durch Säurehydrolyse, wie in Beispiel 2, Verfahren A, beschrieben, erhalten (0,507 g, 71%).

Syntheseverfahren C

[0064] Zu einer Lösung aus 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol (3,6 g, 8,5 mMol), N,N-Dimethylaminopyridin (0,1 g, 0,85 mMol) und TEA (1,18 ml, 0,85 mMol) in THF (60 ml), gekühlt auf 0°C und unter Stickstoff wurde langsam eine Lösung aus 4-Brombutanoylchlorid (0,98 ml, 8,5 mMol) in THF (1 ml) zugegeben, und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 1,5 Stunden gerührt. Anschließend wurde sie zwischen EtOAc und Phosphatpuffer (pH-Wert = 3,40 ml) aufgeteilt und mit EtOAc (3 × 15 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohmaterial wurde mittels Flashchromatographie (CH₂Cl₂/Aceton 8:2) gereinigt, was 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-4-brombutansäureester (2,5 g, Ausbeute 51%) als einen weißen Feststoff ergab.

[0065] 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-4-brombutansäureester (0,56 g, 0,98 mMol) wurde in CH₃CN (15 ml) aufgelöst und AgNO₃ (0,83 g, 4,9 mMol) wurde im Dunkeln und unter Stickstoff zugegeben. Die Mischung wurde bei 60°C für 8 Stunden gerührt. Anschließend wurde sie abgekühlt und in eine Phosphatpufferlösung (pH-Wert = 3, 40 ml) gegossen. Es wurde festes NaCl zugegeben und die Mischung wurde mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit Phosphatpuffer (pH-Wert = 3, 2 × 25 ml), mit Salzlösung (3 × 25 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohmaterial wurde durch Flashchromatographie (CH₂Cl₂/Aceton 8:2, anschließend Aceton) gereinigt, was eine Rohverbindung als einen weißen Schaum ergab. Dieser wurde in H₂O/CH₃CN aufgelöst und gefriertrocknet, um 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-4-nitrooxybutansäureester (0,3 g, Ausbeute 55%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Syntheseverfahren D

[0066] Zu einer Lösung aus 4-Brombutansäure (0,91 g, 5,4 mMol), Pentafluorphenol (1,00 g, 5,4 mMol) und DMAP (0,13 g, 1,1 mMol) in CH₂Cl₂ (10 ml), abgekühlt auf 0°C unter Stickstoff, wurde N,N-Dicyclohexylcarbodiimid (1,70 g, 8,1 mMol) in Portionen zugegeben. Nach 1 Stunde wurde die Reaktion langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für 5 Stunden gerührt. Der Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert und die Mutterlösung wurde konzentriert und über Flashchromatographie (n-Hexan/EtOAc 98:2) gereinigt, was 4-Brombutansäurepentafluorphenylester als ein farbloses Öl (1,40 g, 78%) ergab.

[0067] Eine Mischung aus 4-Brombutansäurepentafluorphenylester (0,65 g, 1,9 mMol) und AgNO₃ (0,83 g, 4,9 mMol) in CH₃CH (8 ml) wurde auf 70°C für 20 Minuten in der Mikrowelle erwärmt. Die gebildeten Salze wurden abfiltriert, das Lösemittel wurde konzentriert und der Rückstand wurde mit Flashchromatographie (n-Hexan/EtOAc 95:5) gereinigt, was 4-Nitrooxybutansäurepentafluorphenylester als ein klares Öl (0,38 g, 62%) ergab.

[0068] Zu einer Lösung aus 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol (0,48 g, 1,1 mMol), TEA (0,16 ml, 1,1 mMol) und DMAP (0,14 mg, 1,1 mMol) in DMF (3 ml), gekühlt auf 0°C, wurde eine Lösung aus 4-Nitrooxybutansäurepentafluorphenylester (0,36 g, 1,1 mMol) in DMF (3 ml) zugegeben. Die Reaktion wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für 3 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde in EtOAc (10 ml) aufgelöst und mit einer Pufferlösung (pH-Wert = 3) und anschließend mit Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über Na₂SO₄ getrocknet, konzentriert und mit Flashchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 98:2) gereinigt, um die Titelverbindung (0,41 g, 66%) zu ergeben.

Beispiel 3

2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-11-nitrooxyundecansäureester (entspricht Verbindung (68))

[0069] Unter Verwendung des Verfahrens A, wie in Beispiel 2 beschrieben, aber ausgehend von 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenyl-methyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol (1,7 g,

2,6 mMol) und 11-Nitrooxyundecansäure (0,78 g, 3,36 mMol), wurde 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-11-nitrooxyundecansäureester (1,65 g, 80%) erhalten. Durch Säurehydrolyse dieser Verbindung (1,6 g, 2,0 mMol) wurde

2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-11-nitrooxyundecansäureester (0,91 g, 70%) nach Kristallisation von Et₂O/n-Hexan erhalten.

(DMSO): 7,66 (2H, d); 7,57 (1H, d); 7,59 (1H, d); 7,09 (2H, d); 6,95 (2H, d); 5,25 (2H, s); 4,99 (2H, s); 4,49 (2H, t); 2,54 (2H, t); 2,01 (2H, t); 1,62 (2H, m); 1,49 (2H, m); 1,35-1,14 (16H, m); 0,84 (3H, t)

Beispiel 4

2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-3-(nitrooxymethyl)benzoesäureester (entspricht Verbindung (5))

[0070] 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol (hergestellt in Beispiel 1) (1,0 g, 1,5 mMol), Triethylamin (0,42 ml, 3,0 mMol) und N,N-Dimethylaminopyridin (36 mg, 0,30 mMol) wurden in CH₂Cl₂ (10 ml) aufgelöst. Anschließend wurde 3-(Chlormethyl)benzoylchlorid (0,24 ml, 1,7 mMol) dazugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt. Die Mischung wurde mit EtOAc (50 ml) verdünnt und die organische Phase wurde mit NaH₂PO₄ (5%, 2 × 25 ml), NaHCO₃ (5%, 2 × 25 ml), Salzlösung (2 × 25 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohmaterial wurde über Flashchromatographie (n-Hexan/EtOAc 75:25) gereinigt, was 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-3-(chlormethyl)benzoesäureester (1,0 g, 81%) als ein Öl ergab.

[0071]

2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-3-(chlormethyl)benzoesäureester (0,66 g, 0,20 mMol) wurden in CH₃CN (10 ml) suspendiert und NaI (0,24 g, 1,6 mMol) wurde zugegeben. Die Reaktion wurde für 1 Stunde unter Rückfluss gesetzt, anschließend mit EtOAc (25 ml) verdünnt. Die organische Phase wurde mit H₂O (3 × 25 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohmaterial wurde in CH₃CN (4 ml) aufgelöst, und AgNO₃ (0,34 g, 2 mMol) wurde im Dunkeln und unter Stickstoff zugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt, anschließend wurde mit EtOAc (10 ml) verdünnt. Die organische Phase wurde mit NaH₂PO₄ (5%, 2 × 10 ml) und Salzlösung (2 × 10 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohmaterial wurde durch Flashchromatographie (Hexan/EtOAc 75:25) gereinigt, was 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-3-(nitrooxymethyl)benzoesäureester (230 mg, 33%) ergab.

[0072]

2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-3-(nitrooxymethyl)benzoesäureester (0,23 g, 0,27 mMol) wurde in CH₂Cl₂ (5 ml) aufgelöst und HCl wurde in die Lösung eingeblasen. 10 Minuten später wurde die Reaktion konzentriert und über Flashchromatographie (CH₂Cl₂/Aceton 8:2 und anschließend Aceton) gereinigt. Der erhaltene gelbe Schaum wurde über entfärbendem Kohlenstoff behandelt, in H₂O/CH₃CN aufgelöst und gefriergetrocknet, was 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-m-nitrobenzylbenzoesäureester als einen weißen Feststoff (0,11 g, 63%) ergab.

(CDCl₃): 7,90 (2H, m); 7,78 (1H, d); 7,56 (3H, m); 7,40 (1H, m); 7,19 (1H, d); 7,06 (2H, d); 6,83 (2H, d); 5,40 (2H, s); 5,24 (2H, s); 5,14 (2H, s); 2,47 (2H, t); 1,61 (2H, m); 1,32 (2H, m); 0,87 (3H, m)

Beispiel 5

2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-6-nitrooxyhexansäureester (entspricht Verbindung (69))

[0073] 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol (hergestellt in Beispiel 1) (2,0 g, 3,0 mMol), 6-Bromhexansäure (0,90 g, 4,6 mMol), N,N-Dimethylaminopyridin (38 mg, 0,3 mMol), Triethylamin (1,3 ml, 9,3 mMol) wurden in CH₂Cl₂ (20 ml) aufgelöst, und die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt. Anschließend wurde 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDAC) (0,94 g, 9,3 mMol) dazugegeben und die Reaktion wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die organische Phase wurde mit NaH₂PO₄ (5%, 20 ml) und Salzlösung (20 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und durch Flashchromatographie (n-Hexan/EtOAc 7:3) gereinigt, was

2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyl-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-6-bromhexansäureester als ein Öl (1,94 g, 76%) ergab.

[0074]

2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyl-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-6-bromhexansäureester (0,77 g, 0,90 mMol) und NaI (0,30 g, 2,0 mMol) wurden in CH₃CN (10 ml) aufgelöst, und die Mischung wurde für 1 Stunde unter Rückfluss gesetzt. Anschließend wurde sie mit EtOAc (50 ml) verdünnt, und die organische Phase wurde mit H₂O (2 × 25 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohmaterial wurde in CH₃CN (7 ml) suspendiert, und AgNO₃ (0,60 g, 3,5 mMol) wurde zugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur im Dunkeln unter Stickstoff für 3 Stunden gerührt. Anschließend wurde sie zwischen EtOAc (30 ml) und Phosphatpuffer (pH-Wert = 3, 25 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wurde mit Phosphatpuffer (pH-Wert = 3, 2 × 25 ml) und Salzlösung (3 × 25 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohmaterial wurde mittels Flashchromatographie (n-Hexan/EtOAc 7:3) gereinigt, was 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyl-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-o-nitrooxyhexansäureester als einen Schaum (0,69 g, 64%) ergab.

[0075]

2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenyl-methyltetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-6-nitrooxy-hexansäureester (0,88 g) wurde in CH₂Cl₂ (20 ml) aufgelöst, und HCl wurde in die Lösung für 20 Minuten eingeblasen. Die Mischung wurde dann konzentriert und über Flashchromatographie (CH₂Cl₂/Aceton 8:2 und anschließend Aceton) gereinigt, was das Produkt als einen gelben Schaum ergab. Dieser wurde anschließend mit entfärbenden Kohlenstoff behandelt, in H₂O/CH₃CN aufgelöst und gefriergetrocknet, um das Produkt 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol-6-nitrooxyhexansäureester als einen weißen Feststoff (0,41 g, 68%) zu ergeben.

(CDCl₃): 7,79 (1H, d); 7,63-7,49 (2H, m); 7,41 (1H, d); 7,08 (2H, d); 6,77 (2H, d); 5,14 (2H, s); 4,88 (2H, s); 4,38 (2H, t); 2,38 (2H, t); 2,06 (2H, m); 1,70-1,50 (6H, m); 1,37-1,30 (4H, m); 0,85 (3H, t)

Beispiel 6

2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäure-(3-nitrooxy)propylester (entspricht Verbindung (7))

[0076] Zu einer Lösung aus 2-Butyl-4-chlor-5-formylimidazol (1,2 g, 6,4 mMol) in t-ButOH (35 ml) und 5% wässrige Na₂HPO₄-Lösung (25 ml) wurde eine Lösung aus KMnO₄ (6,1 g, 38,6 mMol) in Wasser (40 ml) zugegeben. Nach 6 Minuten bei Raumtemperatur wurde die Mischung durch Zugabe von 40%iger wässriger NaHSO₃-Lösung abgeschreckt. Die Suspension wurde filtriert, mit H₂O gewaschen und das Filtrat wurde gefriergetrocknet. Der Rückstand wurde mit H₂O (50 ml) aufgenommen, mit 3 N HCl auf einen pH-Wert von 2,5 angesäuert und mit EtOAc (3 × 70 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet und bis zur Trockne verdampft, um 2-Butyl-4-chlorimidazol-5-carbonsäure (1,07 g, 83%) als weißen Feststoff zu ergeben.

[0077] Zu einer Lösung aus 2-Butyl-4-chlorimidazol-5-carbonsäure (0,61 g, 3 mMol), 3-Brompropanol (0,52 g, 3,74 mMol) und N,N-Dimethylaminopyridin (0,08 g, 0,65 mMol) in THF (12 ml), abgekühlt auf 0°C, wurde Dicyclohexylcarbodiimid (0,91 g, 4,4 mMol) langsam in Portionen zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt. Anschließend wurde der gebildete Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und die organische Phase wurde konzentriert. Das Rohmaterial wurde durch Silikagelchromatographie (n-Hexan/AcOEt 8:2) gereinigt, was 2-Butyl-4-chlorimidazol-5-carbonsäure-3-brompropylester (0,5 g, 50%) als einen weißen Schaum ergab.

[0078] 2-Butyl-4-chlorimidazol-5-carbonsäure-3-brompropylester (0,807 g, 2,47 mMol) wurde in CH₃CN (15 ml) aufgelöst und AgNO₃ (0,63 g, 3,7 mMol) wurde zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 8 Stunden gerührt. Anschließend wurden die ausgefallenen Silbersalze abfiltriert, und die organische Phase wurde mit ACOEt verdünnt und mit NaH₂PO₄ (5%, 2 × 10 ml) und mit Salzlösung (2 × 10 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohmaterial wurde durch Flashchromatographie (n-Hexan/AcOEt 70:30) gereinigt, was 2-Butyl-4-chlorimidazol-5-carbonsäure-3-nitrooxypropylester (0,377 g, 50%) ergab.

[0079] Zu einer Lösung aus 2-Butyl-4-chlorimidazol-5-carbonsäure-3-nitrooxypropylester (0,76 g, 2,5 mMol) in Dimethylacetamid (DMA) (13 ml), abgekühlt auf 0°C und unter Stickstoff, wurde Kaliumtertbutylat (0,28 g, 2,5 mMol) in Portionen langsam zugegeben. Nach 10 Minuten Rühren wurde eine Lösung von N-(Triphenylmethyl)-5-(4'-brommethylbiphenyl-2-yl)tetrazol (1,7 g, 3 mMol) in DMA (10 ml) zugegeben, und die Mischung

wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Anschließend wurde die Mischung zwischen Wasser und EtOAc aufgeteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Das Rohmaterial wurde über Flashchromatographie (n-Hexan/EtOAc 7:3) gereinigt, um 2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäure-3-nitrooxypropylester (1,56 g, 80%) zu ergeben.

[0080] Aus

2-Butyl-4-chlor-1-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäure-3-nitrooxypropylester (1 g, 1,28 mMol) wurde die Titelverbindung (weißer Feststoff) durch Säurehydrolyse, wie es für die analoge Verbindung in dem Beispiel 1, Verfahren A, beschrieben wurde, erhalten (0,28 g, 40%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 7,60-7,20 (4H, m); 7,12 (2H, d); 6,92 (2H, d); 5,72 (2H, s); 4,58 (2H, t); 4,50 (2H, t); 2,54 (2H, t); 2,31 (2H, m); 1,49 (2H, m); 1,32 (2H, m); 0,84 (3H, t).

Studien am Gefäßtonus

[0081] Die Fähigkeit der Nitroderivate von ARB, im Vergleich zu nativem ARB, eine Vasorelaxation zu induzieren, wurde in vitro in isolierten Kaninchenbrustkorbaorta-Präparationen getestet (Wanstell J. C. et al., Br. J. Pharmacol., 134: 463–472, 2001). Männliche Neuseelandkaninchen wurden mit Thiopental-Na (50 mg/kg, iv) anästhesiert, durch Ausbluten getötet, und dann wurde der Brustkorb geöffnet und die Aorta durchtrennt. Aortische Ringpräparationen (4 mm in der Länge) wurden in physiologischer Salzlösung (PSS) bei 37°C in kleinen Organkammern (5 ml) aufgenommen. Die Zusammensetzung von PSS war (mM): NaCl 130, NaHCO_3 14,9, KH_2PO_4 1,2, MgSO_4 1,2, HEPES 10, CaCl_2 , Ascorbinsäure 170 und Glucose 1,1 (95% O_2 /5% CO_2 ; pH-Wert 7,4). Jeder Ring wurde unter 2 g-passive Spannung gesetzt. Es wurde eine isometrische Spannung mit einem Grass-Umwandler (Grass FT03) aufgezeichnet, der mit einem BIOPAC MP150-System verbunden war. Die Präparationen ließ man für 1 Stunde equilibrieren und anschließend submaximal mit Noradrenalin (NA, 1 μM) kontrahieren, und wenn die Kontraktion stabil war, wurde Acetylcholin (ACh, 10 μM) zugegeben. Eine Relaxationsantwort zu ACh zeigte die Anwesenheit eines funktionellen Endothels an. Gefäße, die nicht in der Lage waren, NA zu kontrahieren, oder die keine Relaxation bezüglich ACh zeigten, wurden entsorgt. Wenn eine stabile Präkontraktion erreicht wurde, wurde eine kumulative Konzentration-Antwortskurve zu jedem der Gefäß-relaxierenden Mitteln in Anwesenheit eines funktionellen Endothels erhalten. Jeder arterielle Ring wurde nur einer Kombination eines Inhibitors und Gefäßrelaxationsmittels ausgesetzt. Darüber hinaus wurde der Einfluss des löslichen Guanylylscyclase-Inhibitors ODQ (1-H-(1,2,4)-Oxadiazol-(4,3-a)chinoxalin-1-on) auf die Vasorelaxation, hervorgerufen durch die Verbindungen, untersucht, wobei die Aortaringe mit ODQ (10 μM) für 20 Minuten präinkubiert wurden.

[0082] Reaktionen auf Relaxierungsmittel wurden als ein Prozentsatz der Restkontraktion ausgedrückt und gegen die Konzentration der Testverbindung gedruckt. IC_{50} -Werte (wobei IC_{50} die Konzentration ist, die 50% der maximalen Relaxation bezüglich der Testverbindung produziert) wurden von diesen Ausdrücken interpoliert.

[0083] Während dem experimentellen Verfahren war das Plateau, das mit NA erhalten wurde, ohne einen signifikanten spontanen Verlust der Kontraktion in den Aortaringen stabil. Unter diesen experimentellen Bedingungen erzeugte ARB-Losartan keine Relaxation bei irgendeiner der getesteten Konzentration, wobei sich die Kurve nicht von der in der Anwesenheit eines Trägers allein unterscheidet.

[0084] Wie es in Tabelle 1 gezeigt ist, waren die Nitroderivate der Erfindung in der Lage, eine Relaxation auf eine konzentrationsabhängige Weise zu induzieren. Darüber hinaus wurden in Experimenten, die in Anwesenheit von ODQ (10 μM) durchgeführt wurden, die Gefäß-relaxierenden Reaktionen gegenüber den getesteten Verbindungen inhibiert.

Tabelle 1

Verbindung	IC_{50} (μM) $\pm$ sem
Losartan	Kein Einfluss bis zu 100 μM
Verbindung von Bsp. 1	33 $\pm$ 12
Verbindung von Bsp. 2	15 $\pm$ 3
Verbindung von Bsp. 4	54 $\pm$ 16
Verbindung von Bsp. 5	18 $\pm$ 6

[0085] IC_{50} ist die Konzentration, die 50% der Antwort inhibiert.

Einfluss des Losartan-Nitroderivats auf Entzündungswege in vitro

[0086] Die Experimente wurden unter Verwendung einer RAW 264,7 Monozyten-Makrophagen-Zelllinie durchgeführt. Die Zellen wurden in Anwesenheit von Lipopolysaccharid (LPS) (1 $\mu\text{g/ml}$) für 16 Stunden stimuliert. Am Ende der Inkubation wurden die Kulturmedien gesammelt und auf den Nitritgehalt unter Verwendung einer Standard-Griess-Reaktion analysiert.

[0087] Die Ergebnisse, die in Tabelle 2 dargestellt sind, werden als % des Nitritgehalts für jede Behandlung vs. LPS-behandelte Proben angegeben.

Tabelle 2

Studie der Inhibierung der LPS-induzierten Nitritakkumulation in RAW 264,7 Makrophagen		
Verbindung	Konzentration (μM)	Nitrit (% vs Träger)
Losartan	25	99 $\pm$ 9
Verbindung von Bsp. 4	25	61 $\pm$ 3

[0088] Wie es in Tabelle 2 gezeigt ist, war im Unterschied zu der Stammverbindung das Nitroderivat (Verbindung von Bsp. 4) in der Lage, die Akkumulation von Nitriten, die durch LPS induziert werden, zu inhibieren.

Studie der anti-thrombozytären Aktivität von Losartan-Nitro-derivaten in vitro

[0089] Die Fähigkeit von Losartan-Nitroderivaten, die Blutplättchenaggregation zu inhibieren, wurde in vitro in menschlichen Blutplättchen bewertet. Die Blutplättchenaggregation wurde in 0,25 ml blutplättchenreichen Plasma (PRP)-Proben gemäß dem Born-Verfahren (Gresle P., Arnout J., Deckmyn H. et al., J Clin Invest., 1987; 80: 1435–45) gemessen. Das verwendete Aggregationsmittel war U46619, ein TxA_2 -Analog, basierend auf dem Beweis, dass dieser Agonist gegenüber den Wirkungen von Stickstoffoxid empfindlich ist. Die Verbindungen wurden bei 37°C für 2 Minuten vor der Zugabe des Aggregationsmittels inkubiert. Die Aggregation wurde für 5 Minuten fortgeführt, und die maximale Amplitude (cm) wurde gemessen. DMSO (0,05% Endkonzentration) wurde als Träger verwendet. Die Verbindungen wurden bei Konzentrationen im Bereich von 10 bis 100 μM getestet.

Tabelle 3

Studium der anti-thrombozytären Aktivität von Losartan-Nitroderivaten vs Losartan in menschlichen Blutplättchen	
Verbindung	Plättchenaggregation (PRP) (Inkubationszeit: 2 min) IC_{50} μM
Losartan	33
Verbindung von Bsp. 1	5
Verbindung von Bsp. 2	11

[0090] Wie es in Tabelle 3 gezeigt wird, waren die Nitroderivate in der Lage, die Blutplättchenaggregation, die durch U46619 verursacht wird, signifikant zu inhibieren. Losartan zeigte einen schwachen Einfluss.

Studie der antihypertensiven Aktivität von Losartan-Nitroderivaten in vivo

[0091] Die Fähigkeit von Losartan-Nitroderivaten (Verbindung von Bsp. 2), den Blutdruck zu senken, wurde an spontan hypertensiven Ratten (SHR's) bei Bewusstsein bewertet. Zwei Gruppen an SHR's (250 bis 300 g) erhielten eine tägliche orale Dosis von entweder Losartan (10 mg/kg po) oder Losartan-Nitroderivat (äquivalente Dosierung) für 3 Tage. Der systolische Blutdruck (SBP) und die Herzfrequenz wurde durch Telemetrie zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Dosierung beobachtet.

Tabelle 4

Systolischer Blutdruck (mmHg)				
Verbindung	Basislinie	30 min	12 h	24 h
Losartan (10 mg/kg po)	143	133	135	136
Verbindung von Bsp. 2 (12 mg/kg po)	143	115	126	128

[0092] Wie es in Tabelle 4 gezeigt wird, ist im Unterschied zu der tammverbindung das Nitroderivat (Verbindung von Bsp. 2) in der Lage, eine klare Verminderung bei den Blutdruckleveln über den Behandlungszeitraum zu induzieren.

Patentansprüche

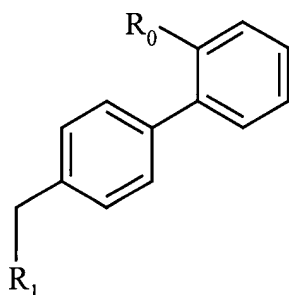
1. Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Stereoisomer davon:



worin:

s eine ganze Zahl ist, die 1 oder 2 entspricht;

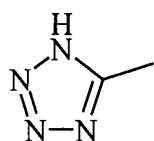
R aus den folgenden Angiotensin-II-Rezeptorblockerresten der Formel (II) oder (III) ausgewählt ist:



(II)

worin:

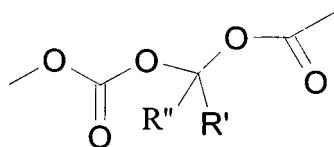
R₀



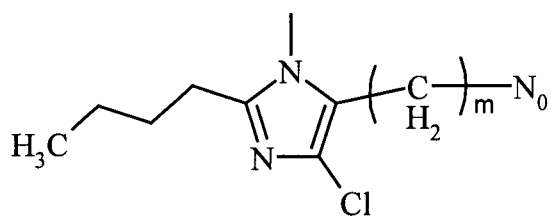
ist,

oder -N₀, was eine Gruppe ist, die befähigt ist, an Y zu binden, mit einer der folgenden Bedeutungen:

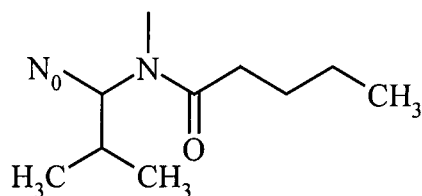
-COO-, -O-, -CONH-, -OCO-, -OCOO- oder



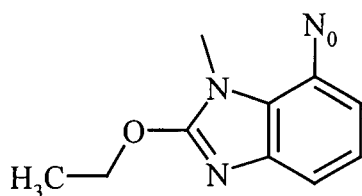
worin R' und R'' gleich oder verschieden sind, und H oder ein geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₄-Alkyl sind; R₁ aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus:



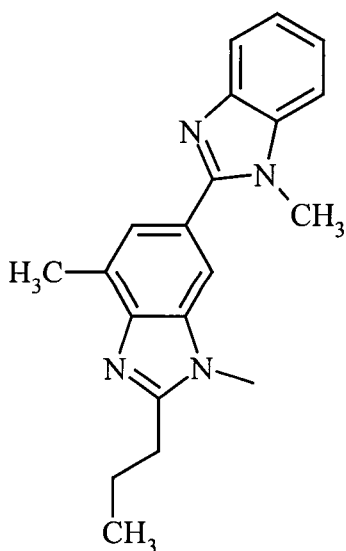
(IIa)



(IIb)

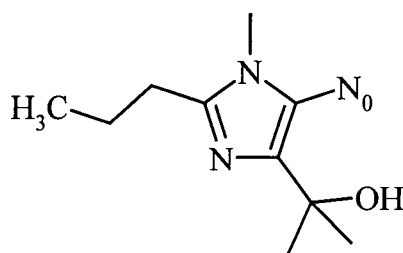


(IIc)



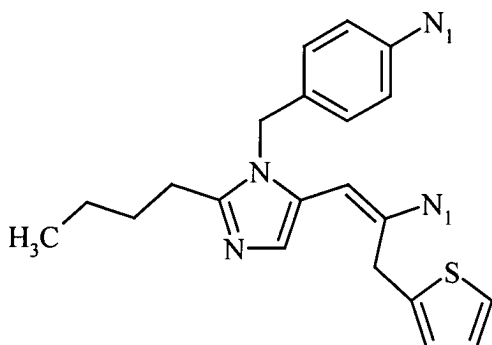
(IIId)

oder



(IIe)

worin m eine ganze Zahl ist, die 0 oder 1 entspricht, und N_0 wie oben definiert ist;



(III)

worin N_1 die gleiche Bedeutung wie N_0 aufweist oder -COOH entspricht; mit der Maßgabe, dass wenigstens eine der Gruppen N_1 -COO- oder -CONH- entspricht, d. h., es ist eine Gruppe, die befähigt ist, an Y zu binden; Y ist ein bivalenter Rest mit der folgenden Bedeutung:

a)

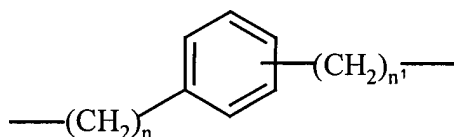
– geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_{20} -Alkylen, vorzugsweise C_1 - C_{10} , gegebenenfalls mit ein oder mehreren

der Substituenten substituiert, ausgewählt aus der Gruppe, die aus: Halogenatomen, Hydroxy, $-\text{ONO}_2$ oder T_0 besteht, worin T_0

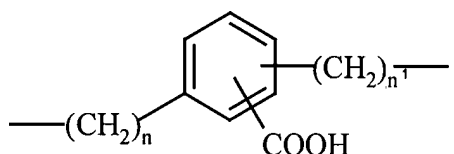
$-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl})\text{-ONO}_2$ oder $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl})\text{-ONO}_2$;

$-\text{Cycloalkylen}$ mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen in einem Cycloalkylring ist, wobei der Ring gegebenenfalls mit Seitenketten T substituiert ist, worin T geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise CH_3 ist;

b)

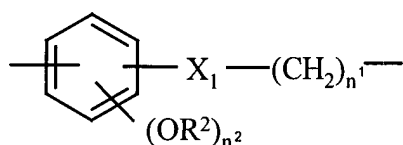


c)



worin n eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist, und n^1 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist;

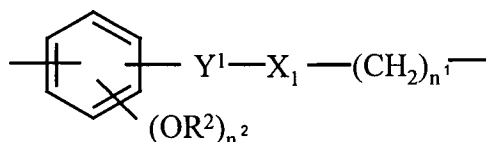
d)



worin:

n^1 wie oben definiert ist, und n^2 eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist;

$\text{X}_1 = -\text{OCO}-$ oder $-\text{COO}-$ und R^2 H oder CH_3 ist; e)

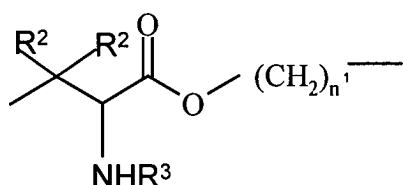


worin:

n^1 , n^2 , R^2 und X_1 wie oben definiert sind;

$\text{Y}^1 = -\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ oder $-\text{CH=CH-}(\text{CH}_2)_n^2-$ ist;

f)

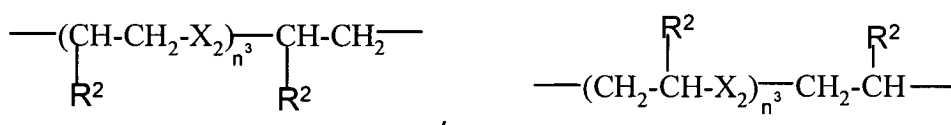


worin:

n^1 und R^2 wie oben definiert sind, R^3 H oder $-\text{COCH}_3$ ist;

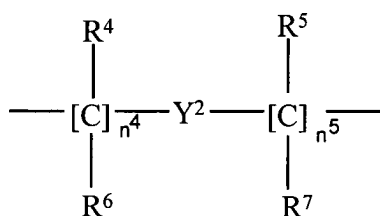
mit der Maßgabe, dass, wenn Y aus den bivalenten Resten ausgewählt ist, die unter b)–f) angegeben sind, die $-\text{ONO}_2$ -Gruppe mit einer $-(\text{CH}_2)_n^1$ -Gruppe verbunden ist;

g)



worin $\text{X}_2 = -\text{O}-$ oder $-\text{S}-$ ist, n^3 eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist, vorzugsweise von 1 bis 4, R^2 wie oben definiert ist;

h)



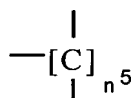
worin:

n^4 eine ganze Zahl von 0 bis 10 ist;

n^5 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist;

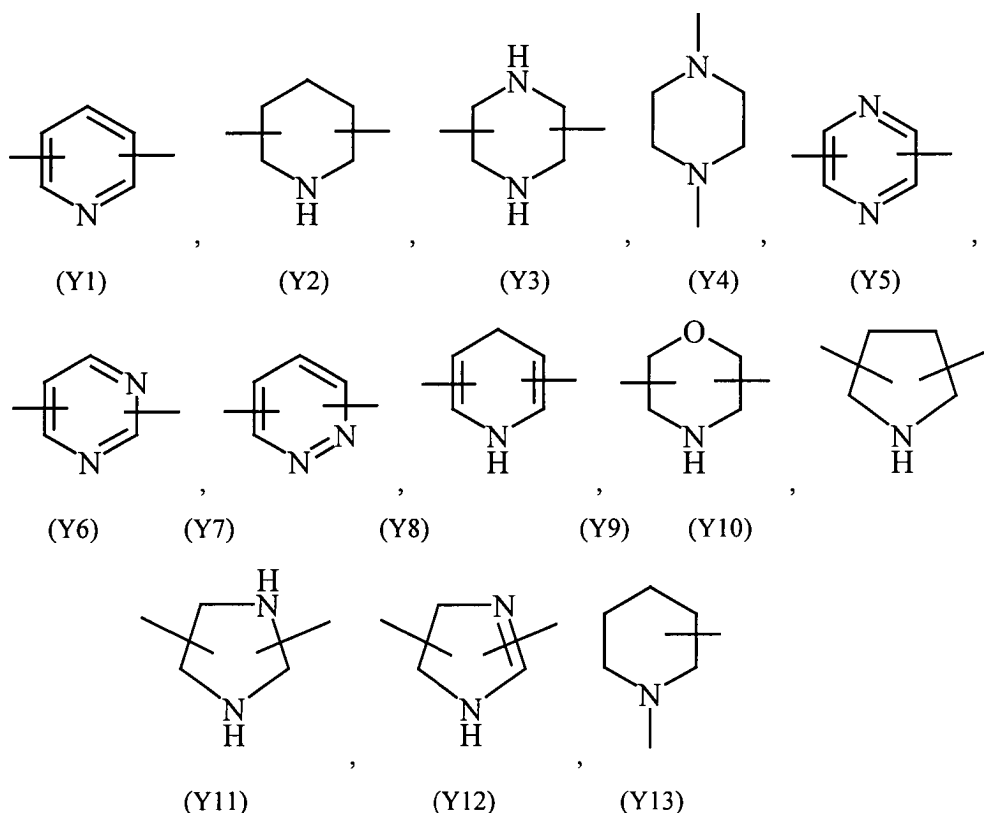
$\text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$ gleich oder verschieden sind, und H oder ein geradkettiges oder verzweigtes $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl sind, vorzugsweise sind $\text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$ H;

worin die -ONO_2 -Gruppe mit



verbunden ist, worin n^5 wie oben definiert ist;

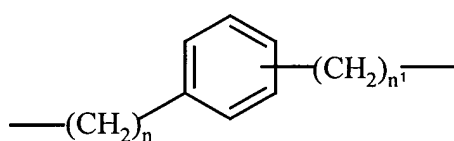
Y^2 ist ein heterocyclischer, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer 5- oder 6-gliedriger Ring, enthaltend ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel, und ist ausgewählt aus:



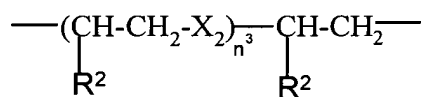
2. Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Stereoisomer davon nach Anspruch 1, worin Y ein bivalenter Rest mit der folgenden Bedeutung ist:

a) geradkettiges oder verzweigtes $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl, gegebenenfalls mit T_0 substituiert, worin T_0 wie oben definiert ist;

b)

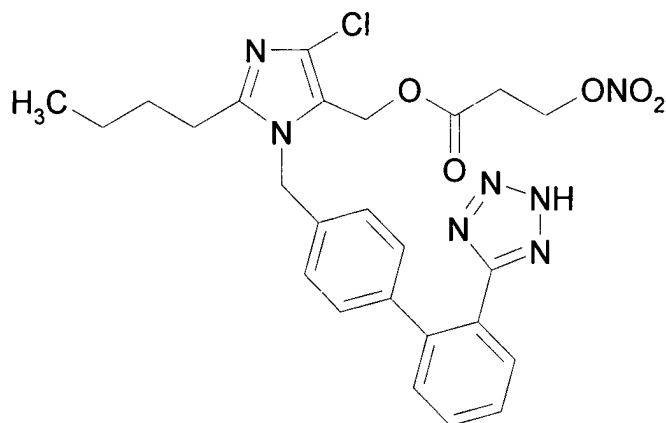


worin n eine ganze Zahl ist, die 0 oder 1 entspricht, und n^1 eine ganze Zahl ist, die 1 entspricht; mit der Maßgabe, dass die -ONO_2 -Gruppe mit einer $\text{-(CH}_2\text{)}_{n^1}$ -Gruppe verbunden ist; g)

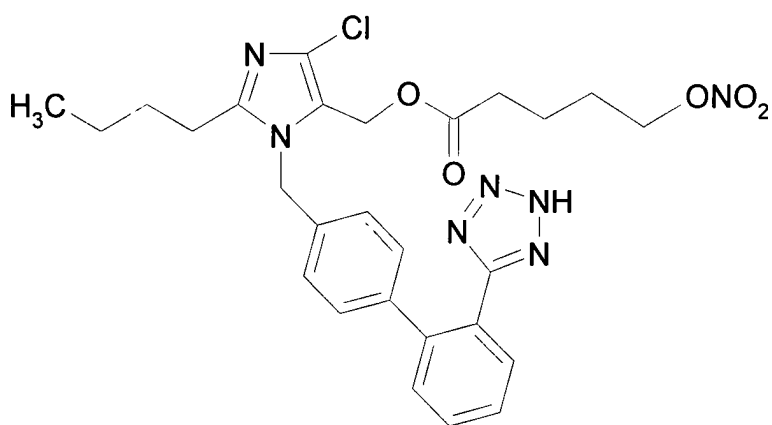


worin X_2 -O- oder -S- ist, n^3 eine ganze Zahl ist, die 1 entspricht, und R^2 H ist.

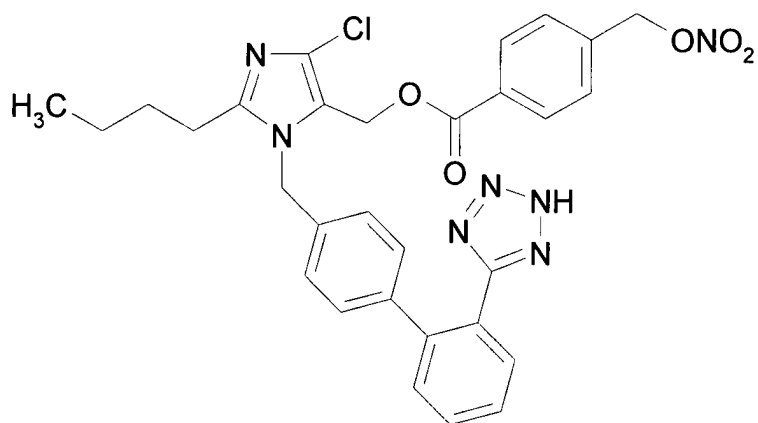
3. Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus:



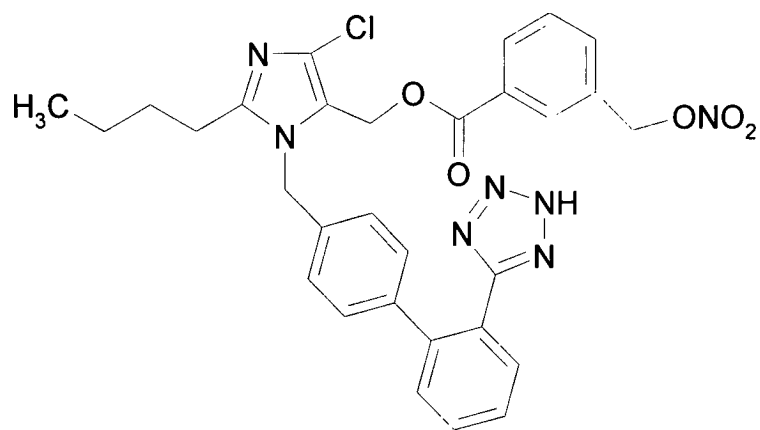
(1)



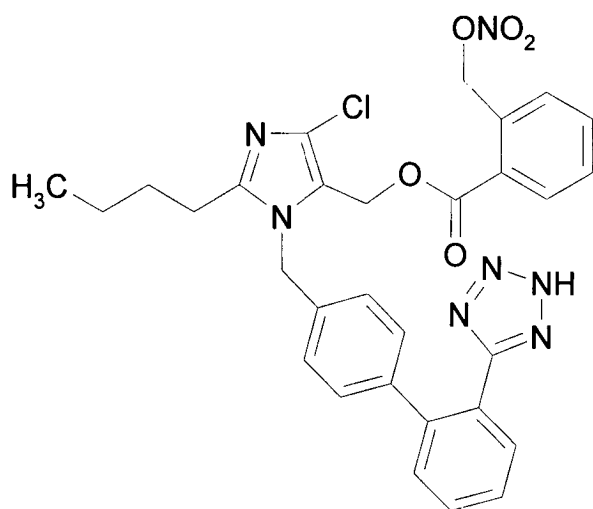
(3)



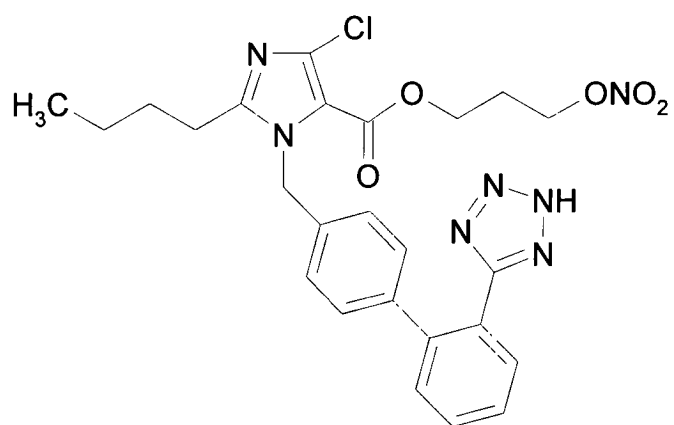
(4)



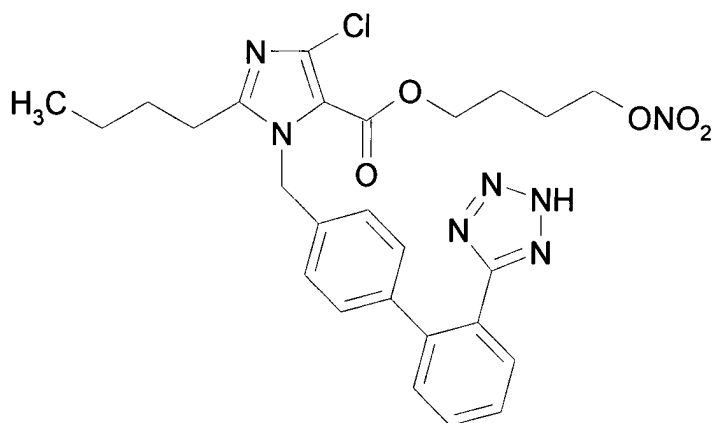
(5)



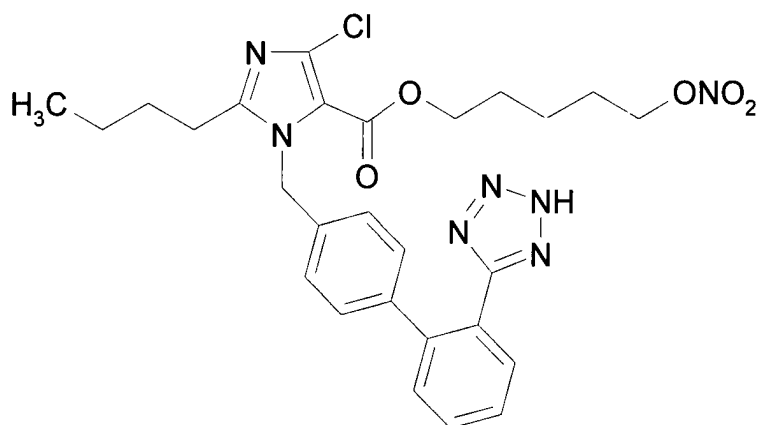
(6)



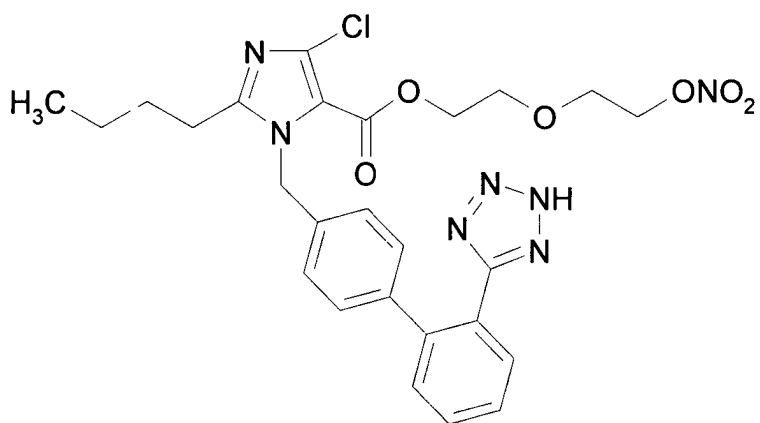
(7)



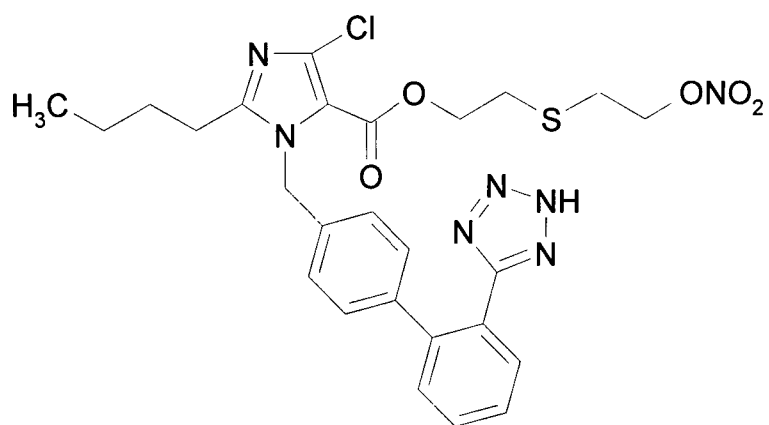
(8)



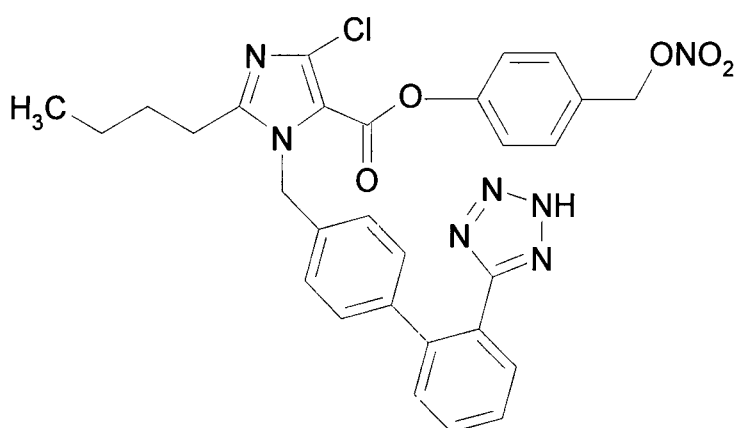
(9)



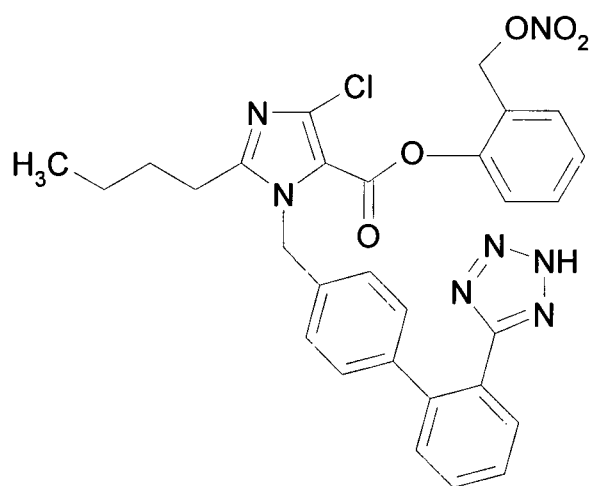
(10)



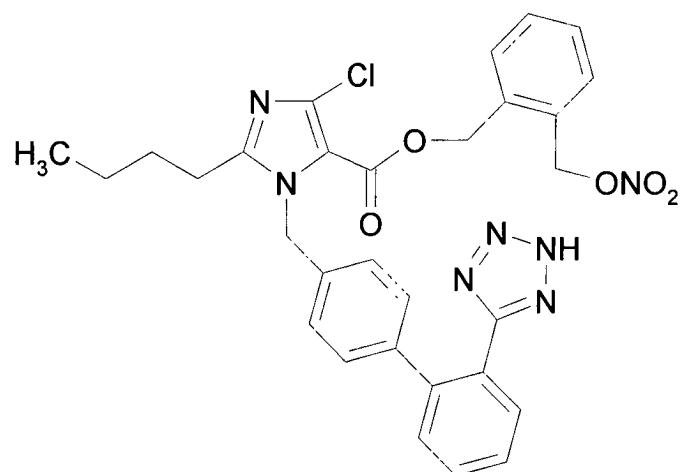
(11)



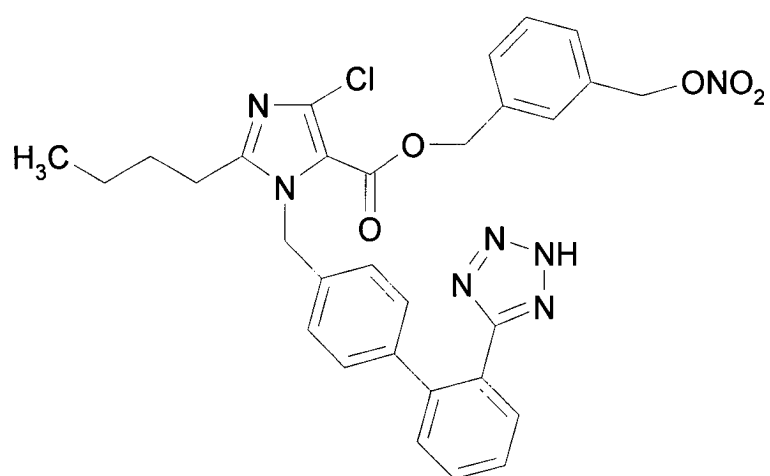
(13)



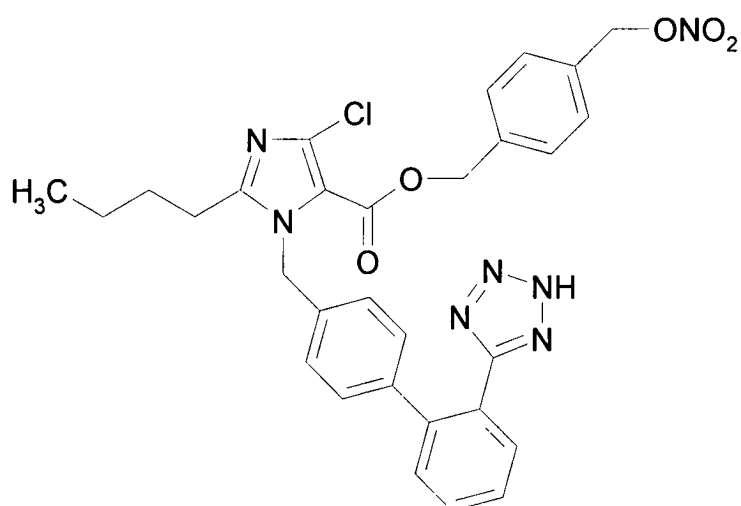
(14)



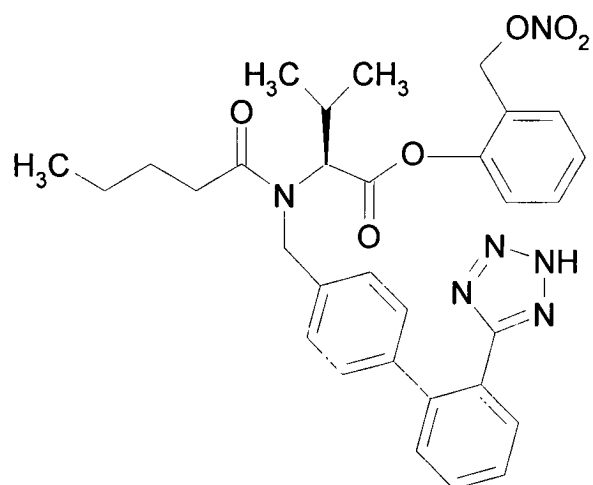
(15)



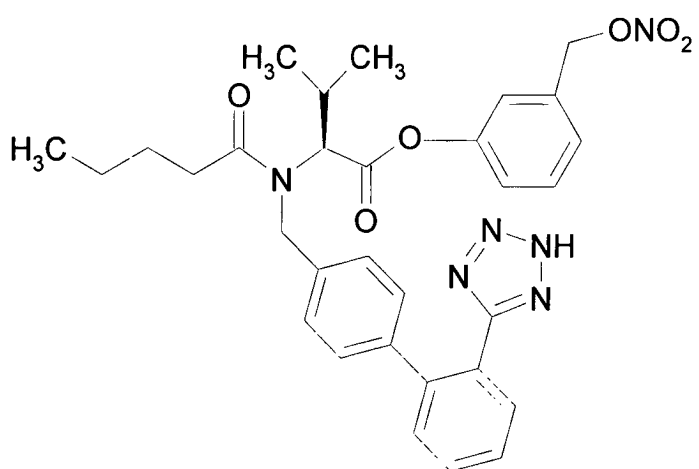
(16)



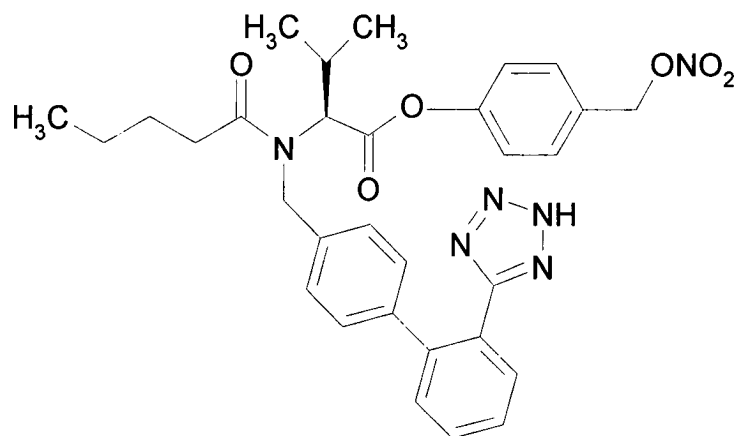
(17)



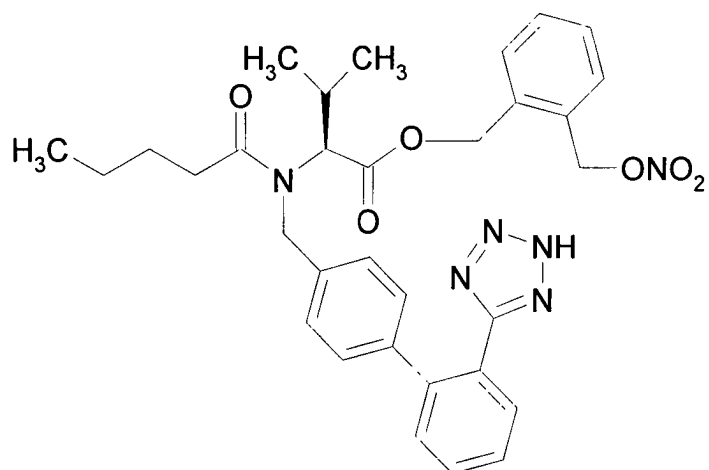
(18)



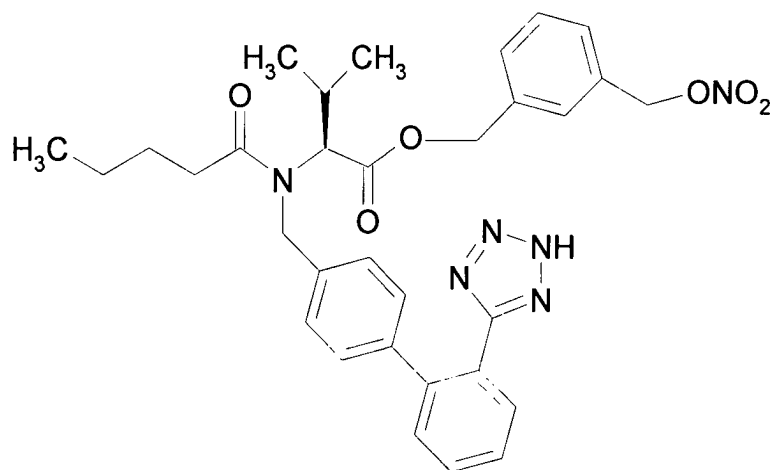
(19)



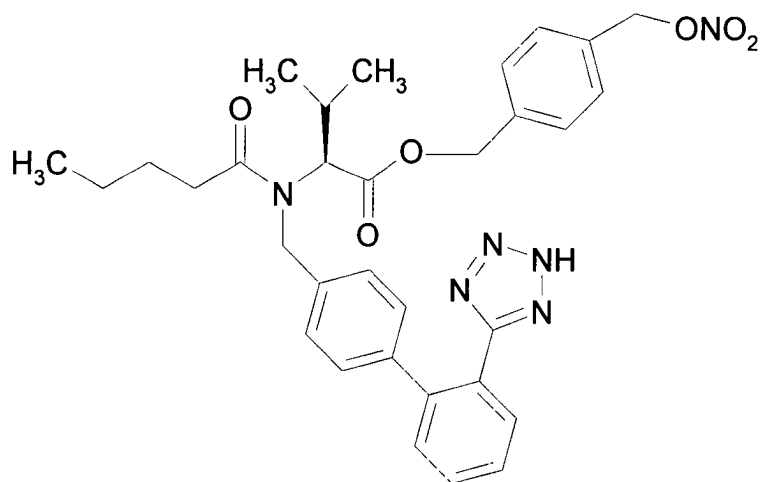
(20)



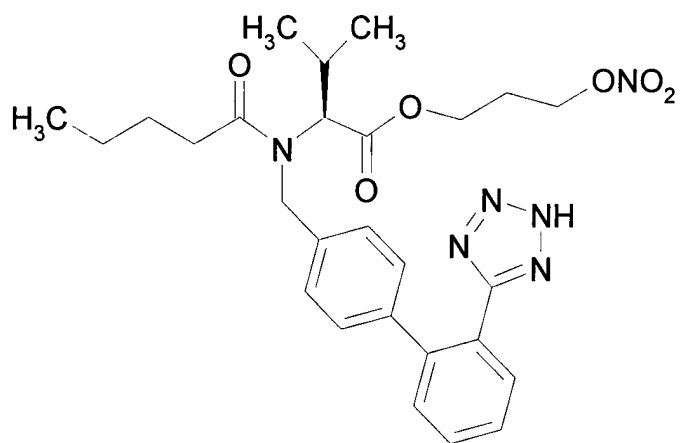
(21)



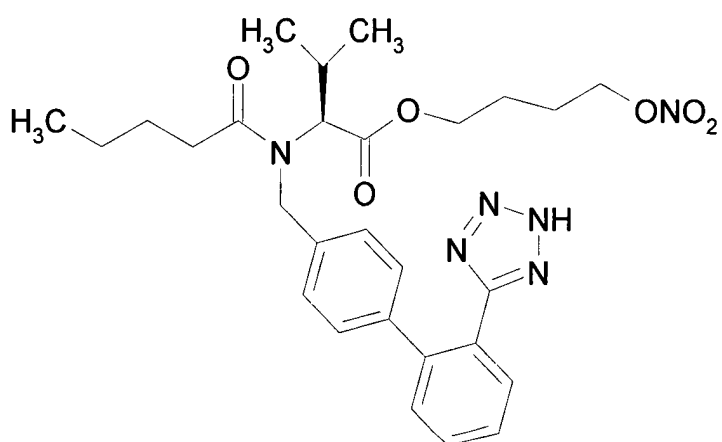
(22)



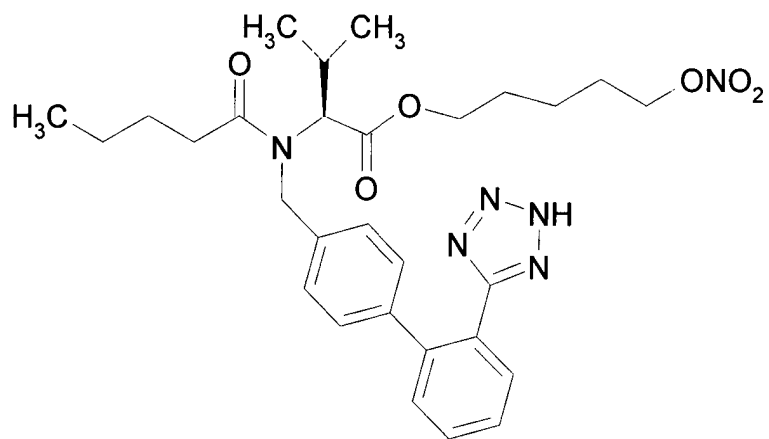
(23)



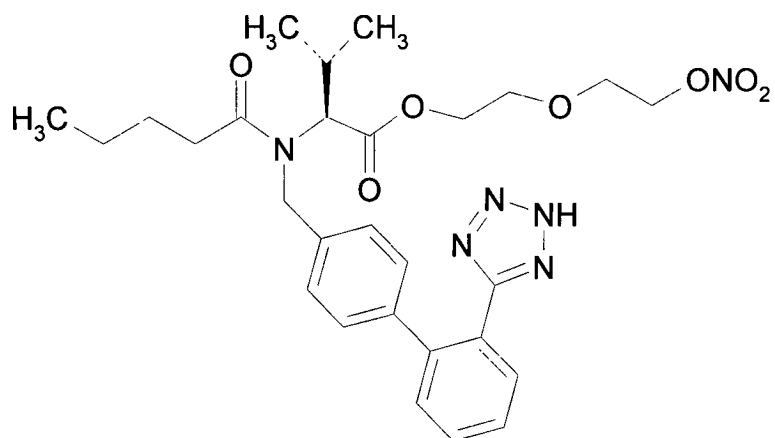
(24)



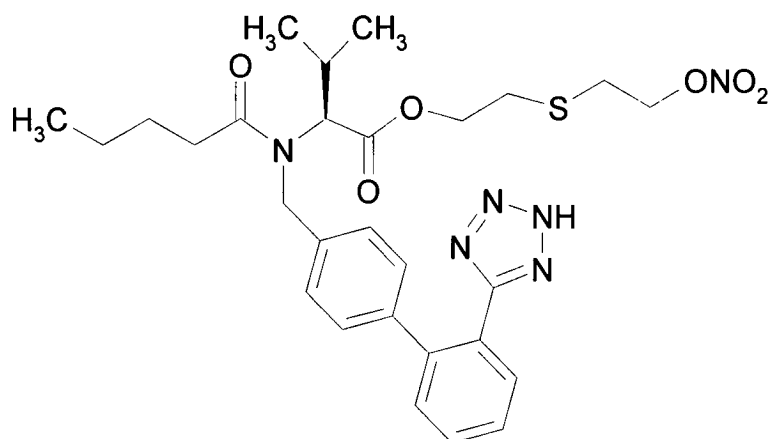
(25)



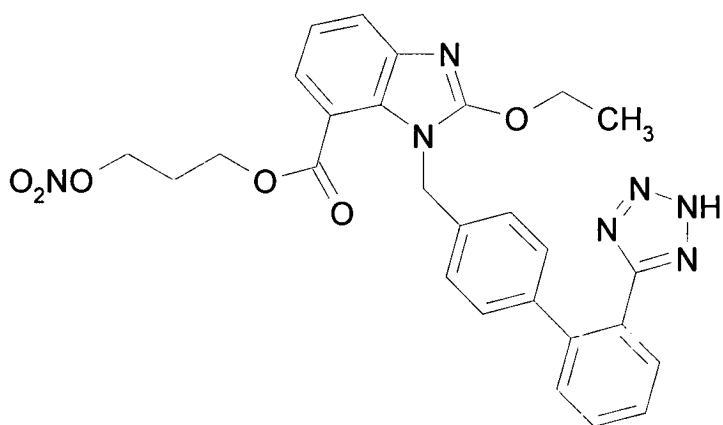
(26)



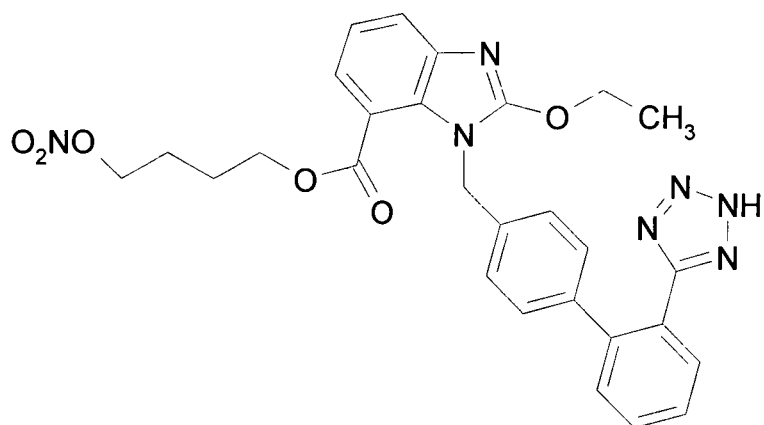
(27)



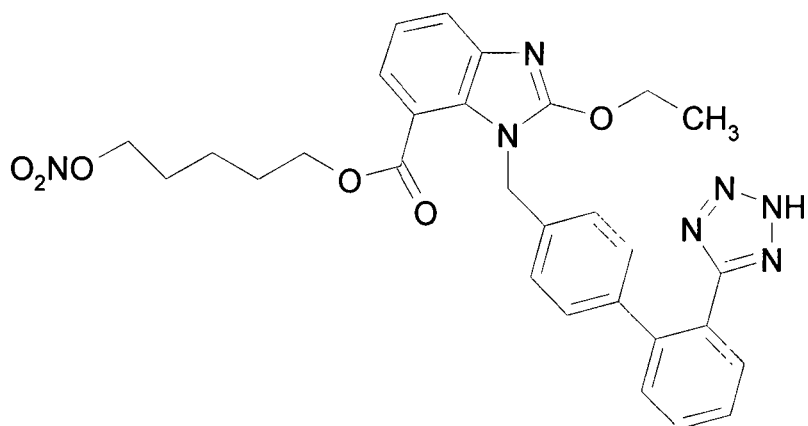
(28)



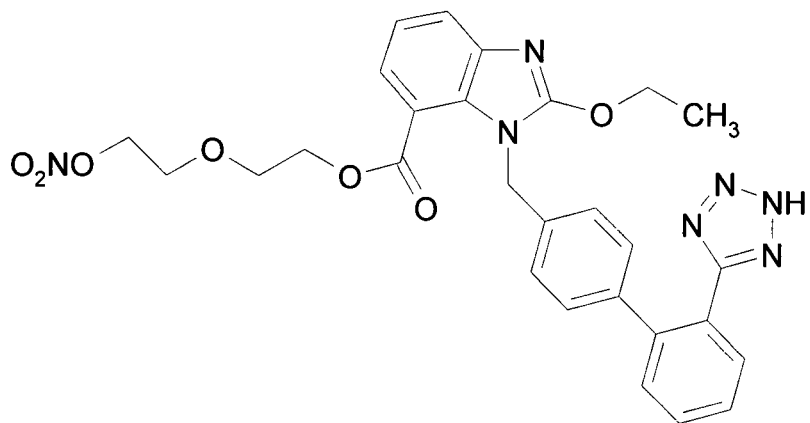
(29)



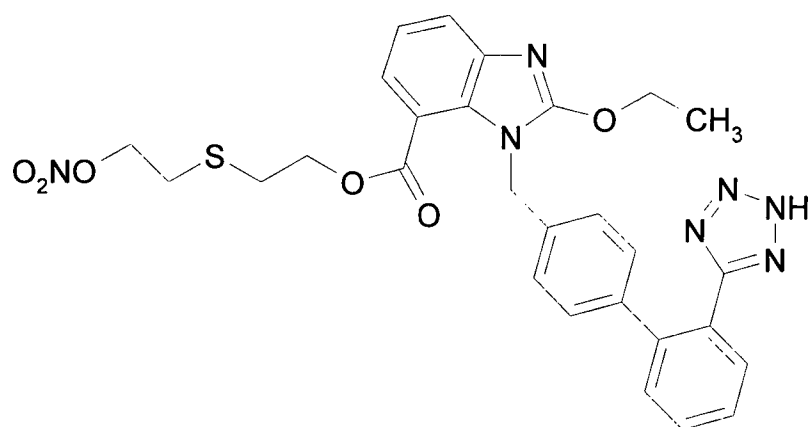
(30)



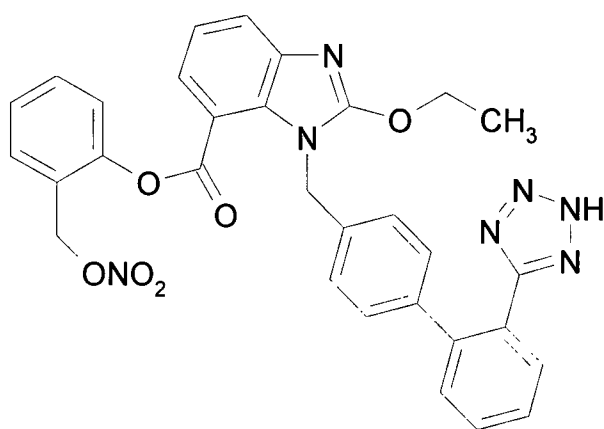
(31)



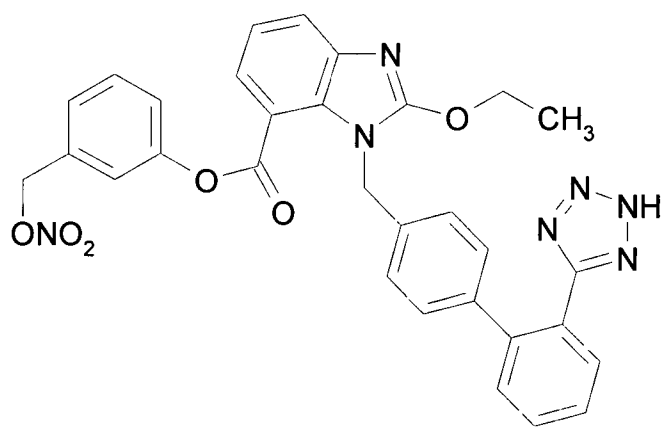
(32)



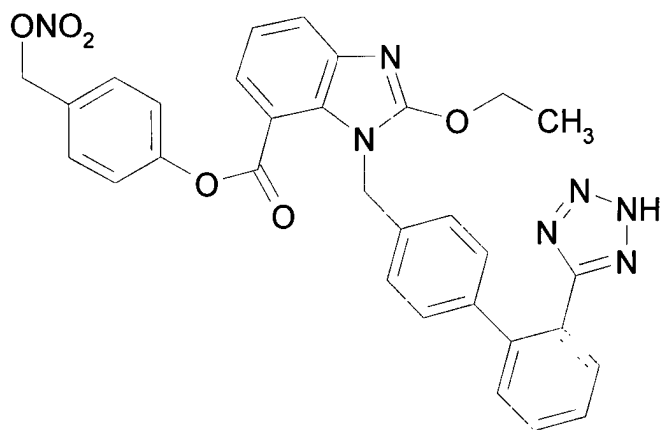
(33)



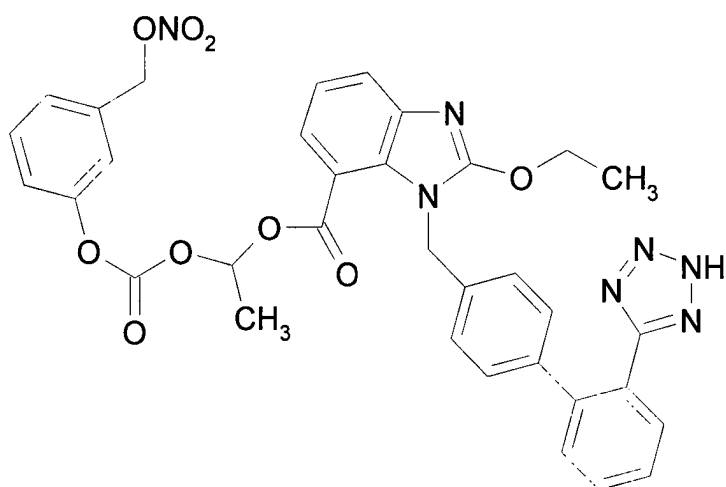
(34)



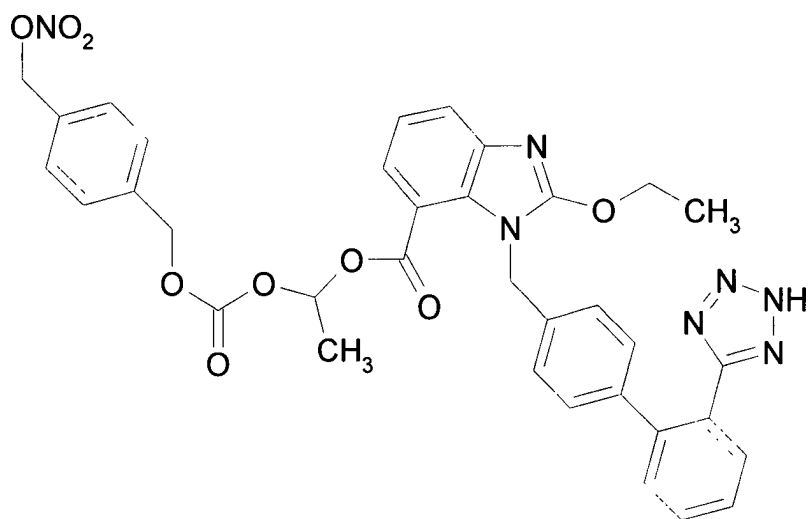
(35)



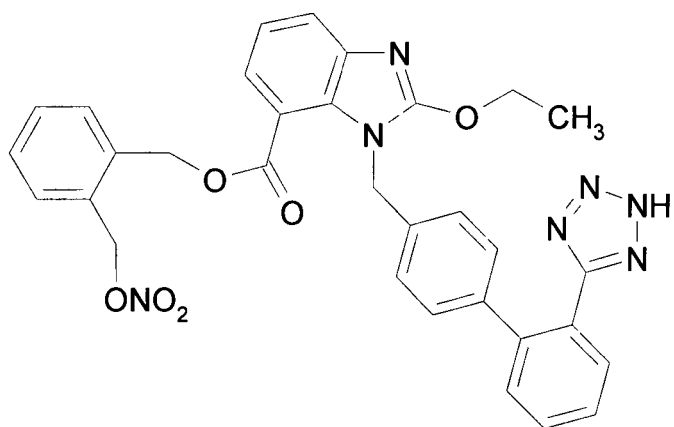
(36)



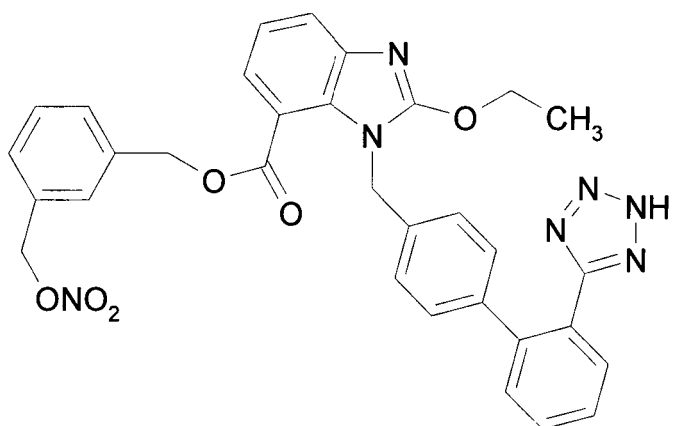
(37)



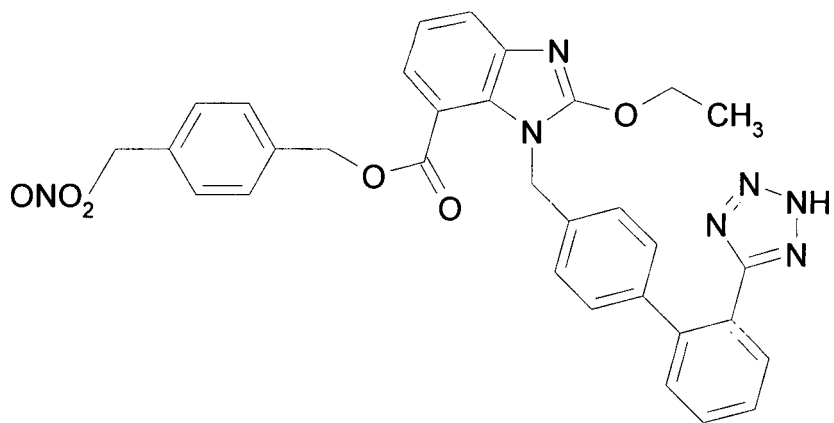
(38)



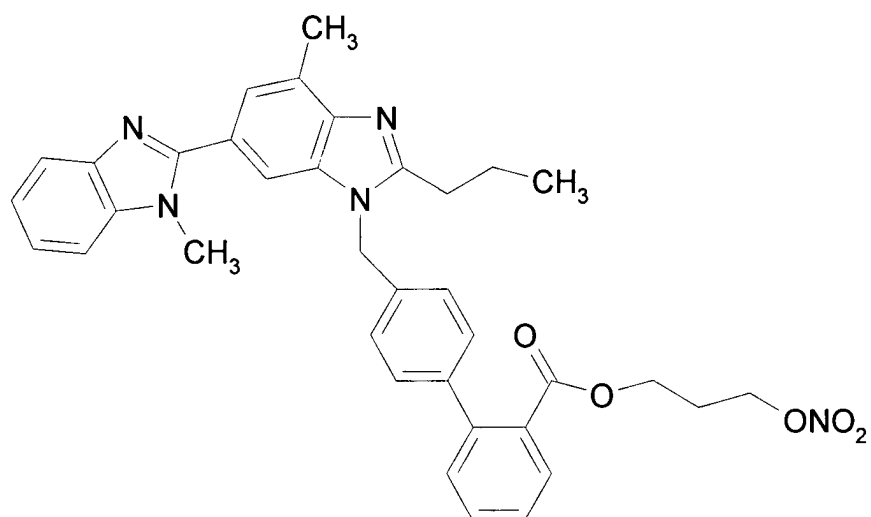
(39)



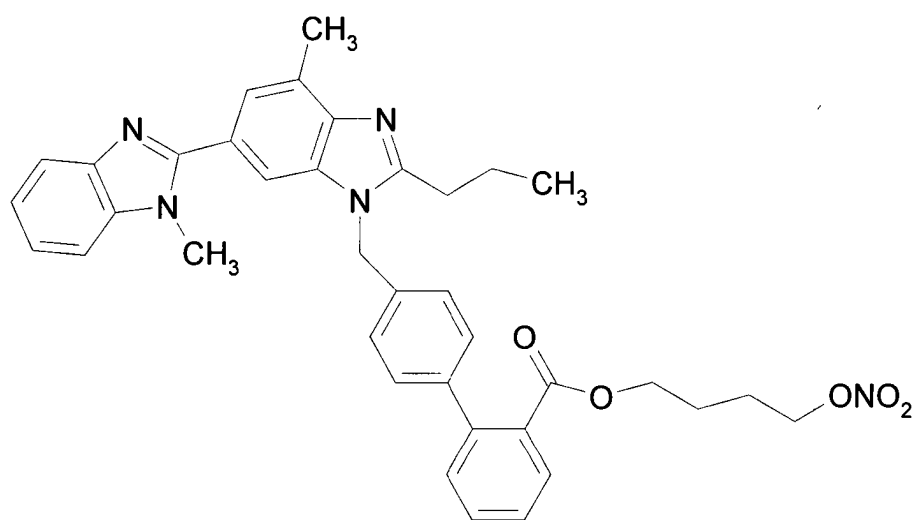
(40)



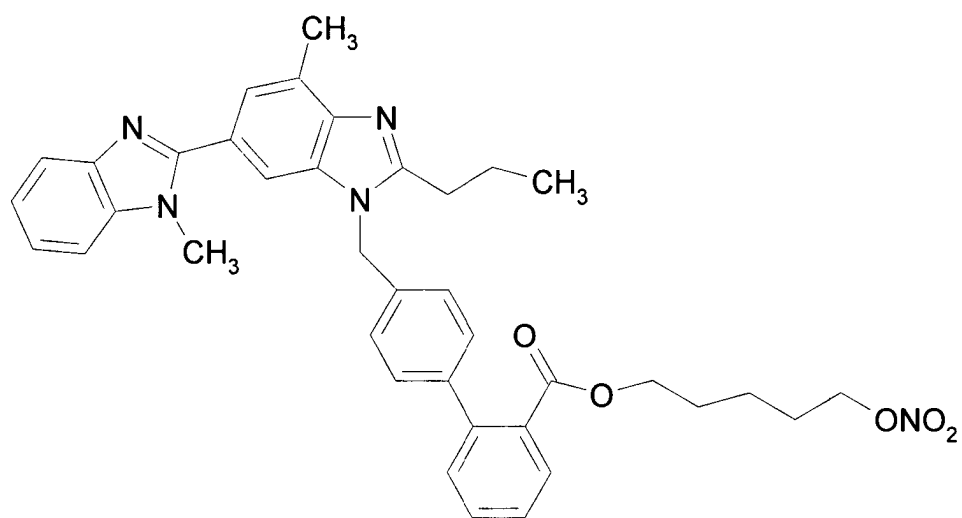
(41)



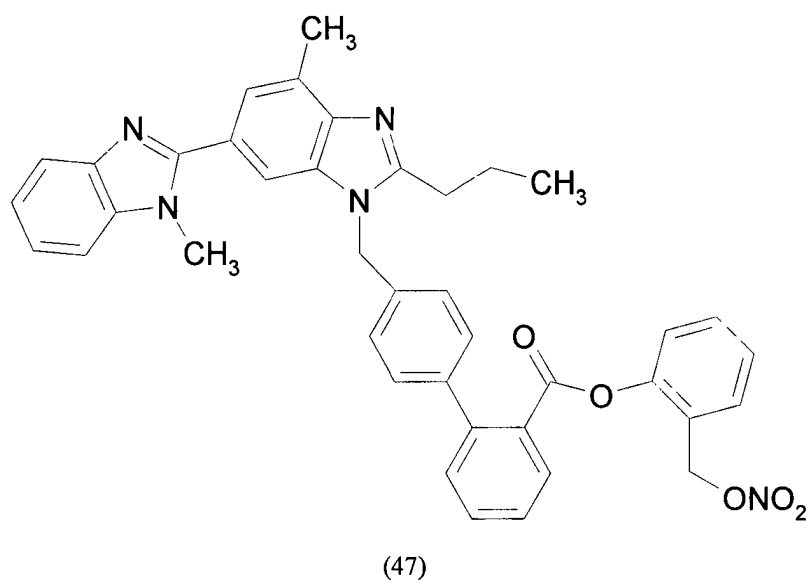
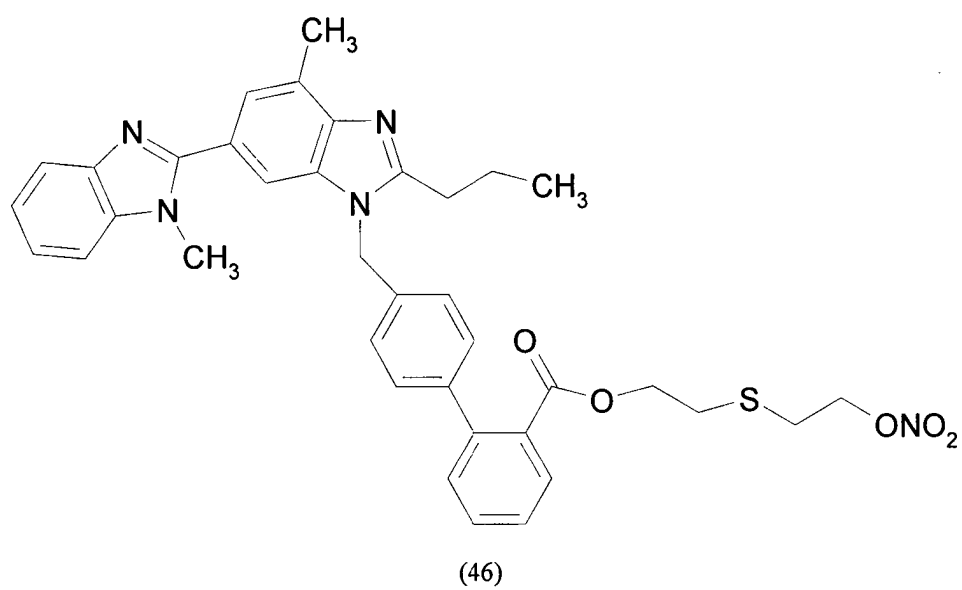
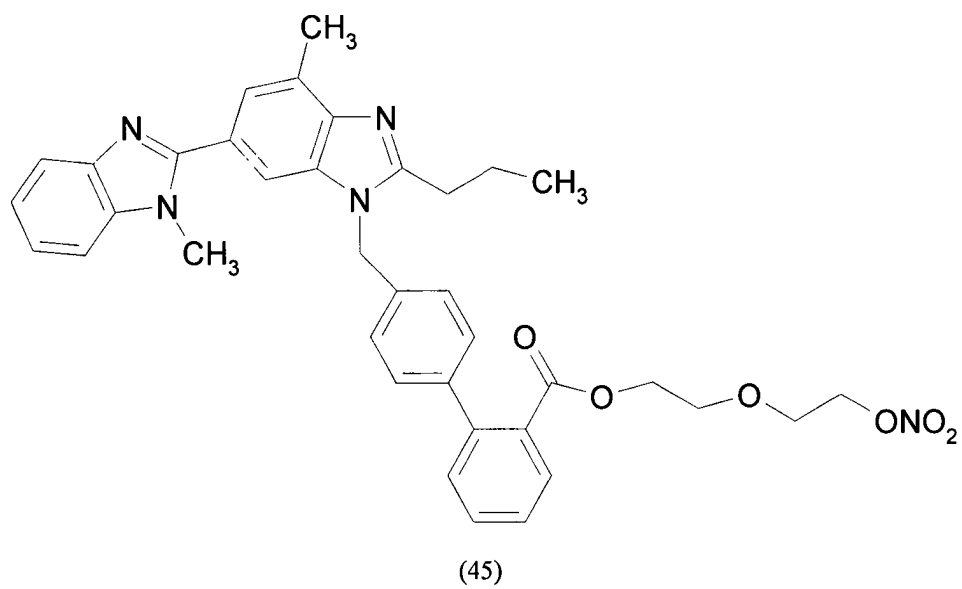
(42)

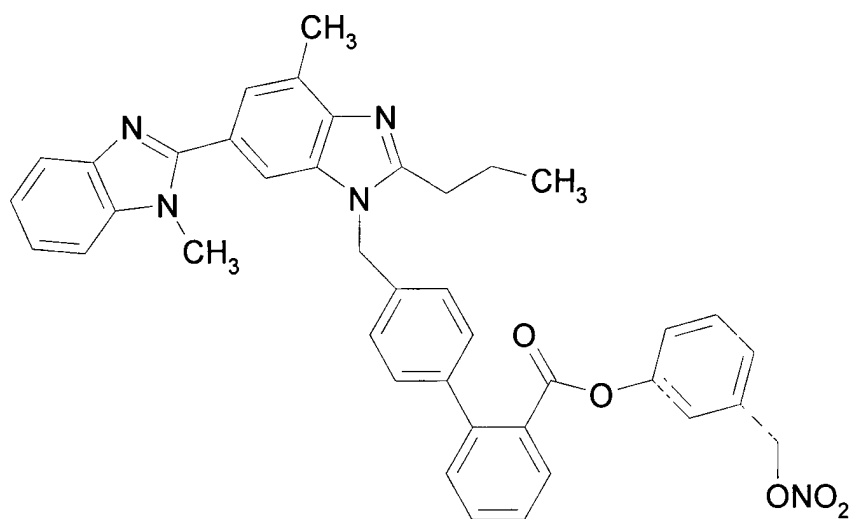


(43)

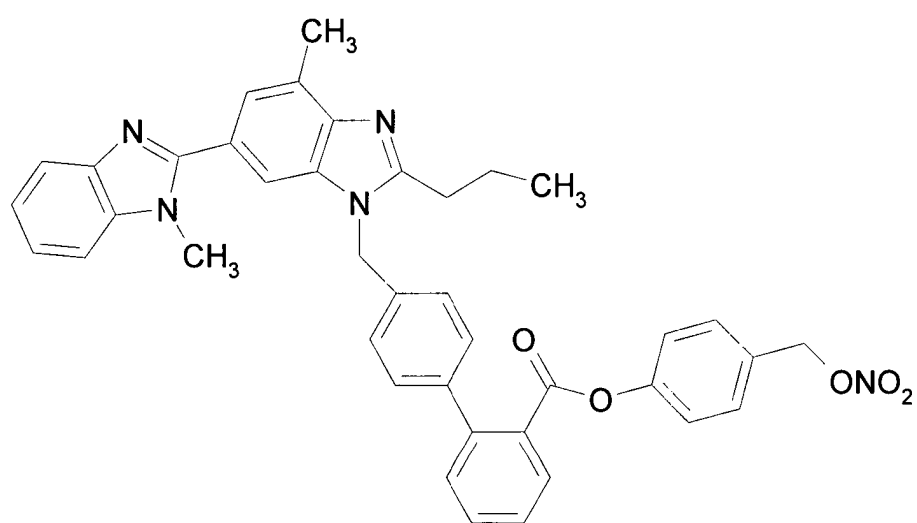


(44)

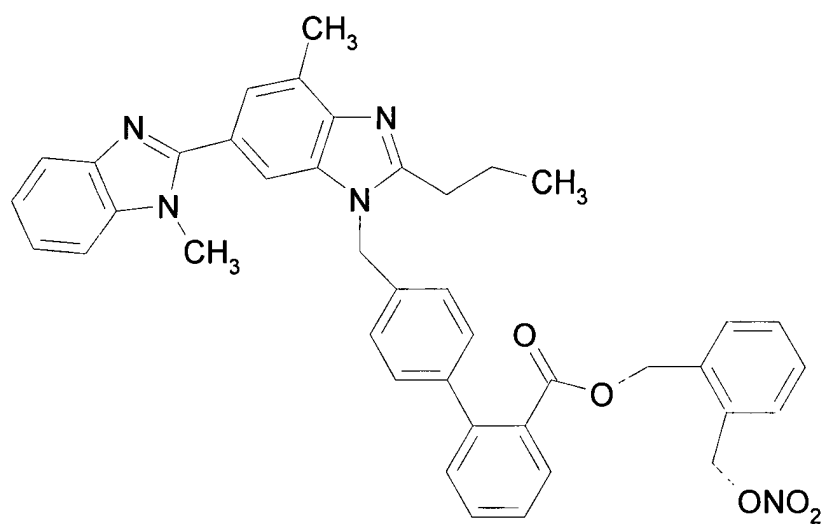




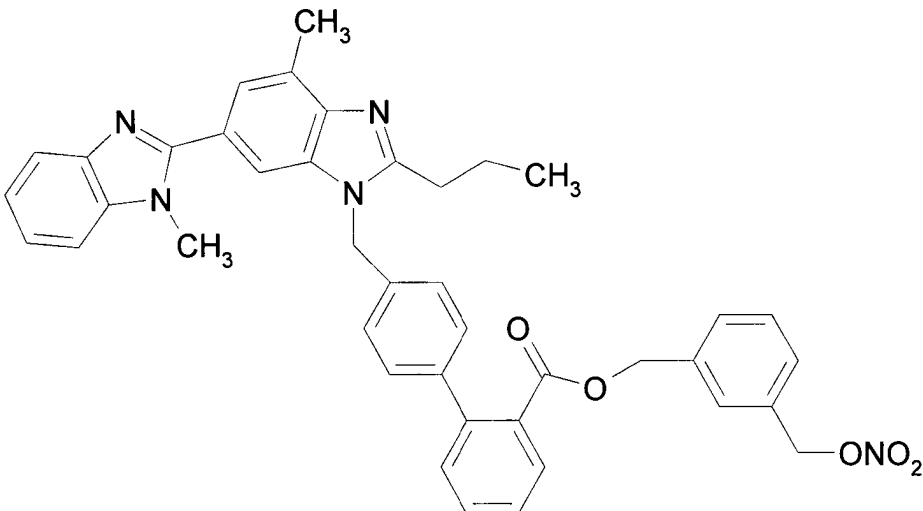
(48)



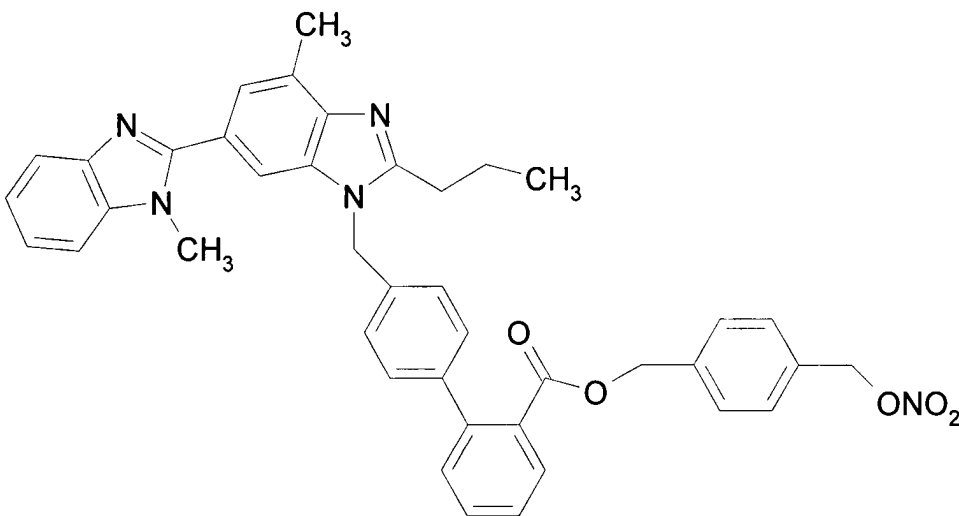
(49)



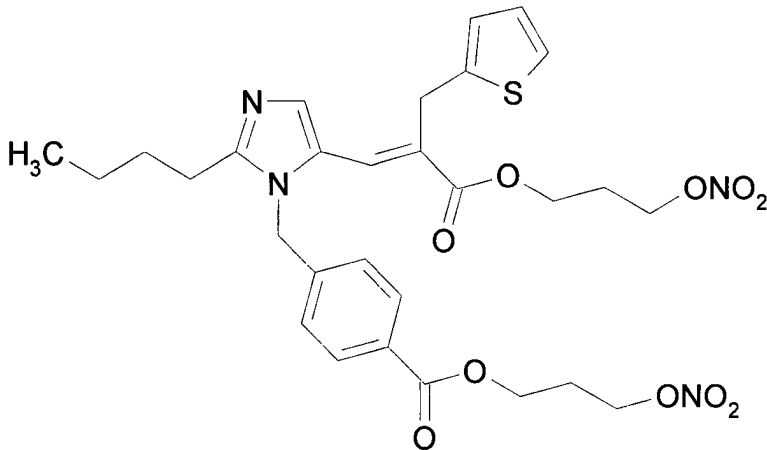
(50)



(51)



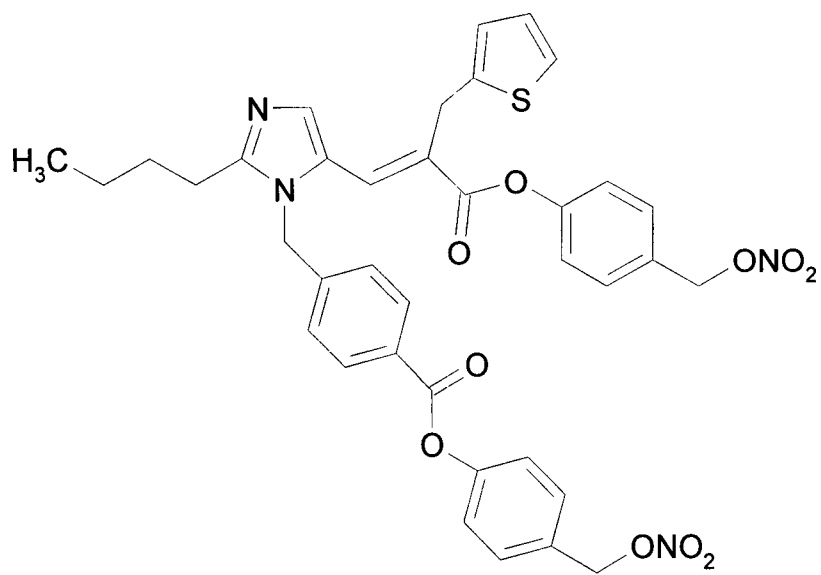
(52)



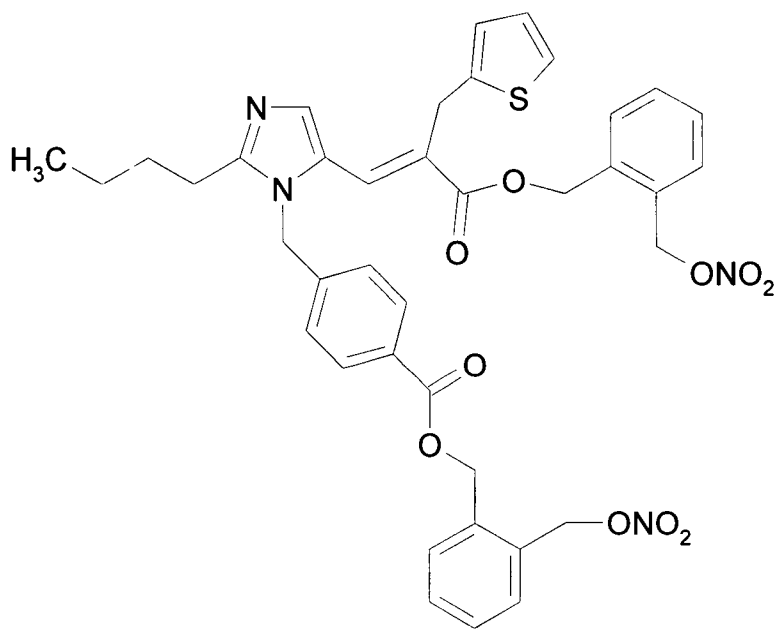
(53)



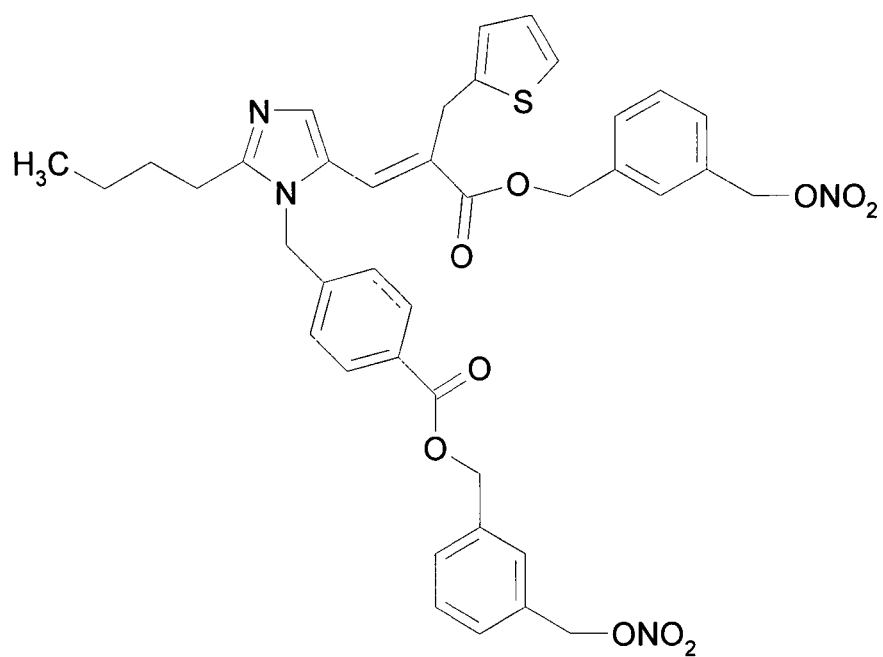




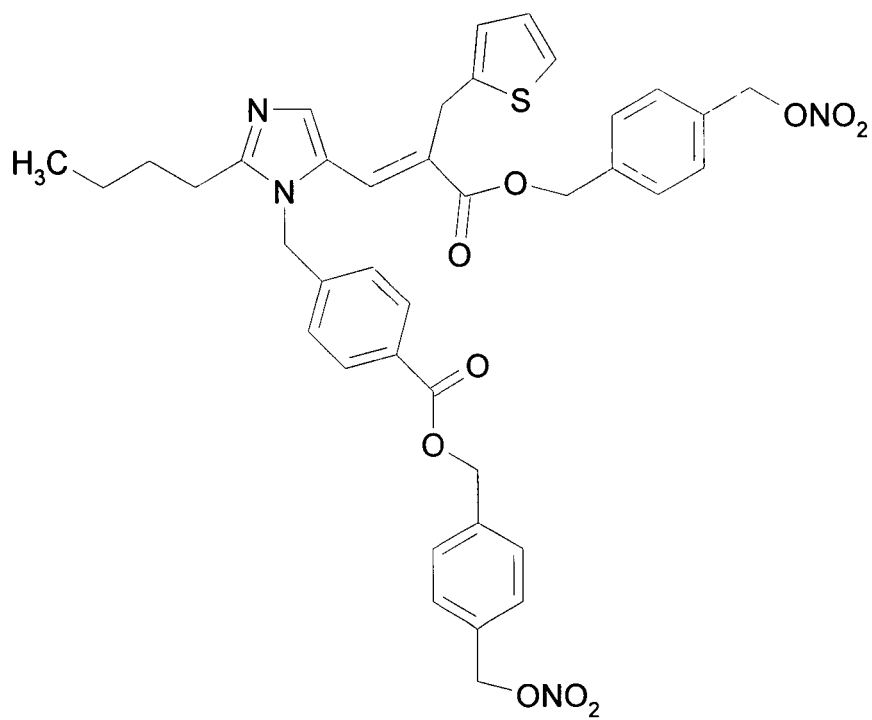
(60)



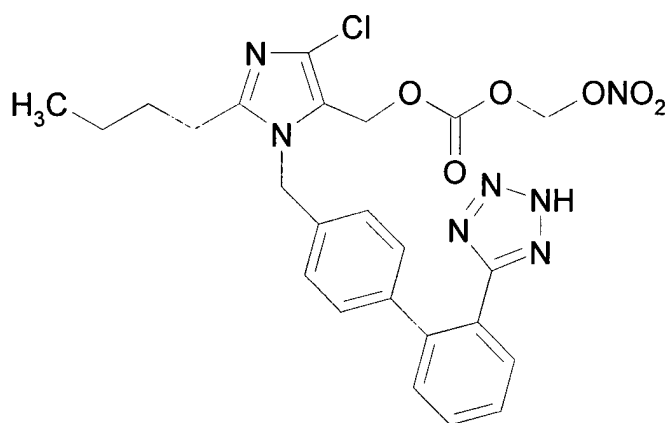
(61)



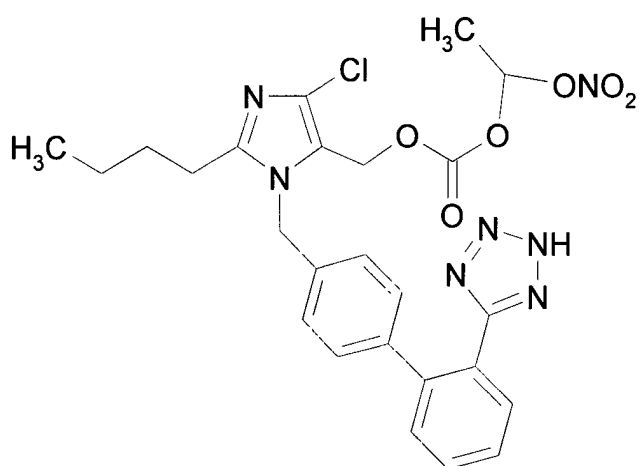
(62)



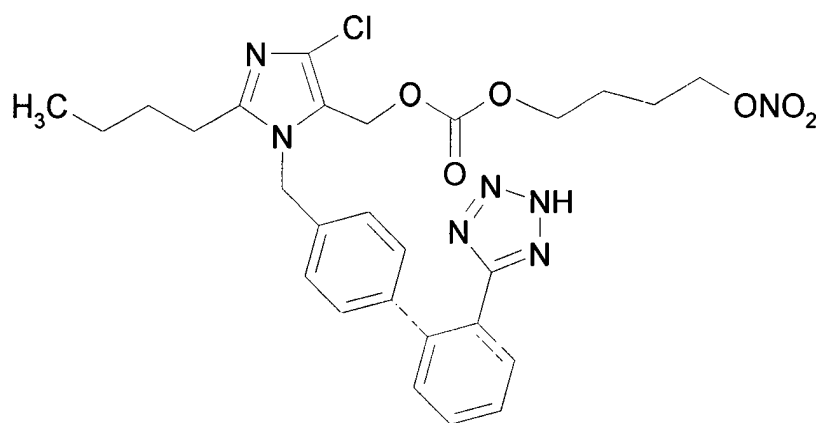
(63)



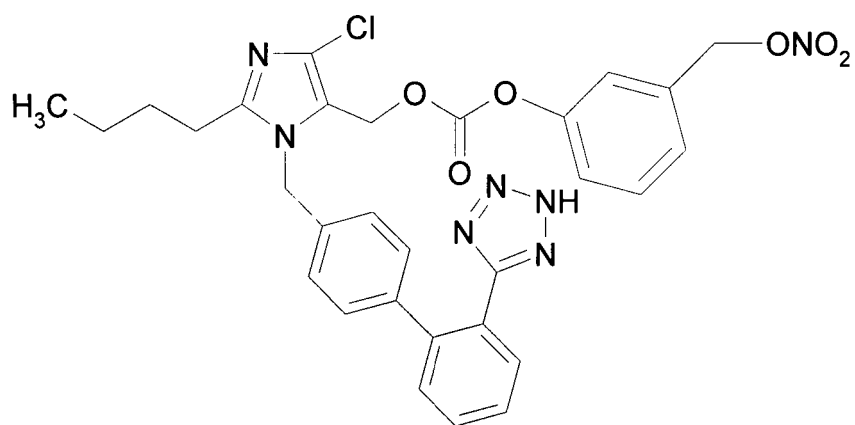
(64)



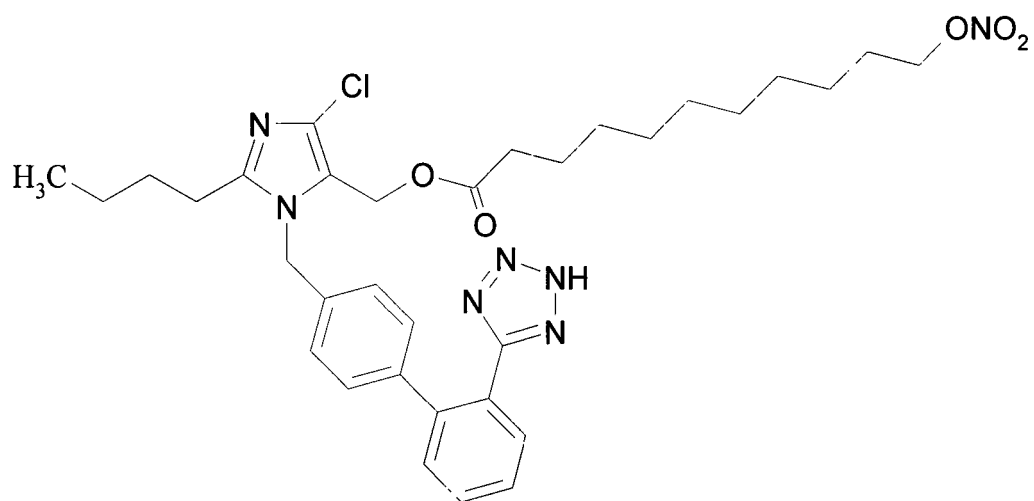
(65)



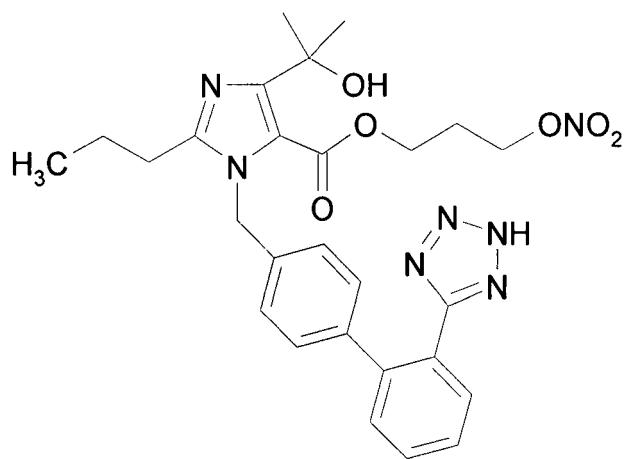
(66)



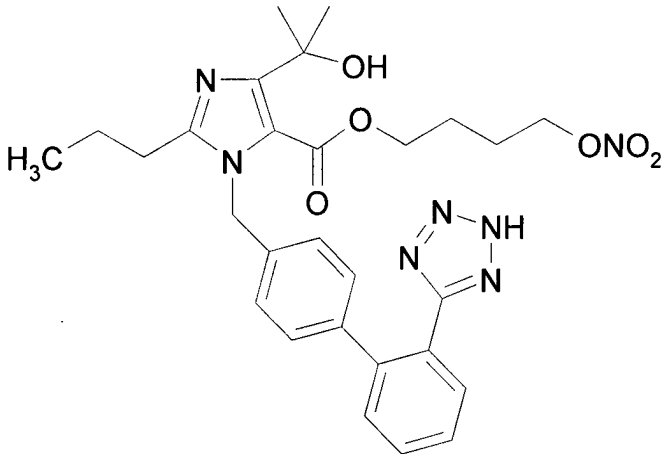
(67)



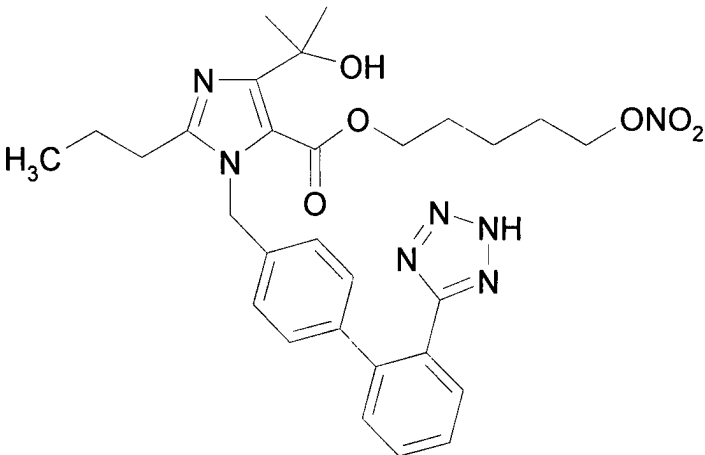
(68)



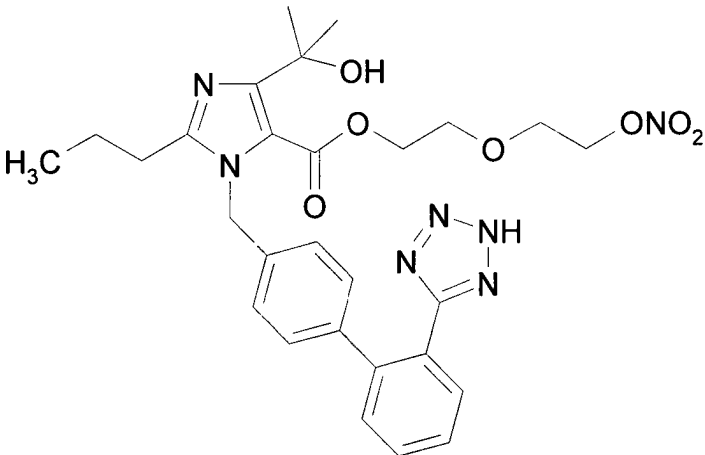
(70)



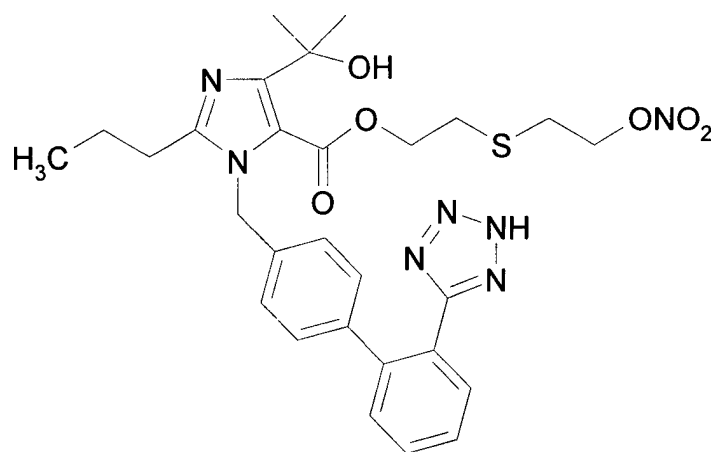
(71)



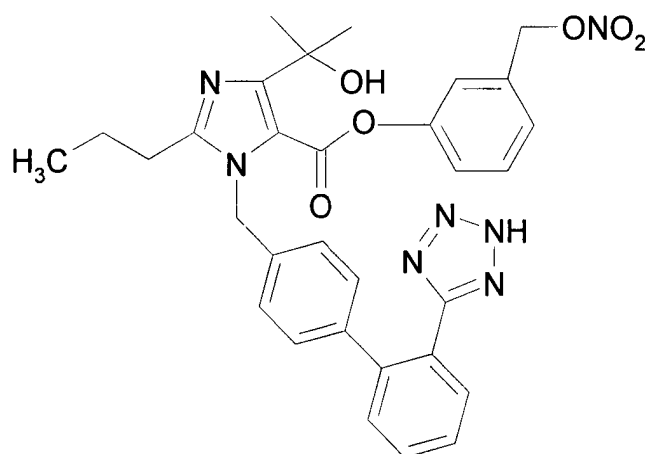
(72)



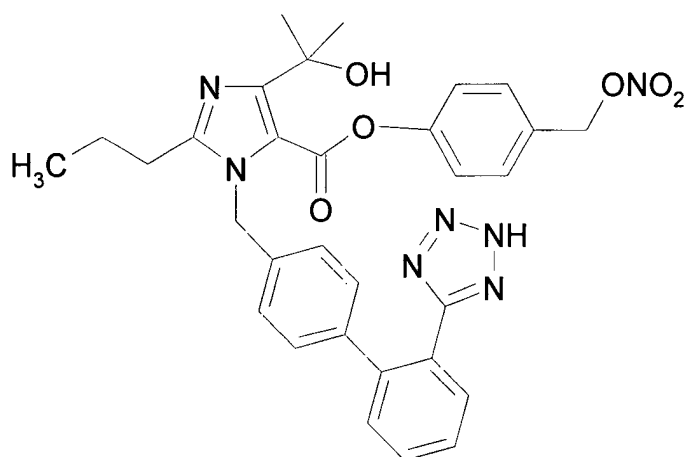
(73)



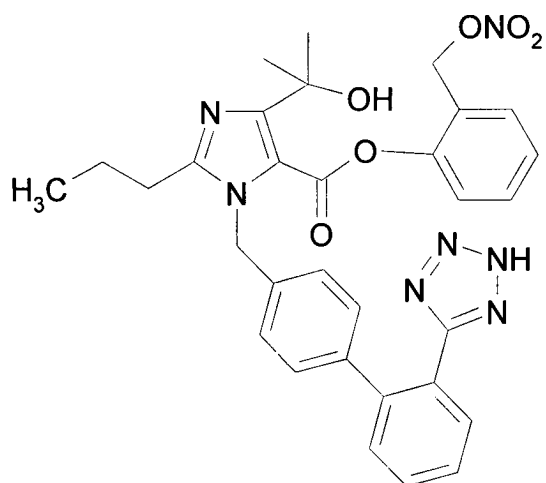
(74)



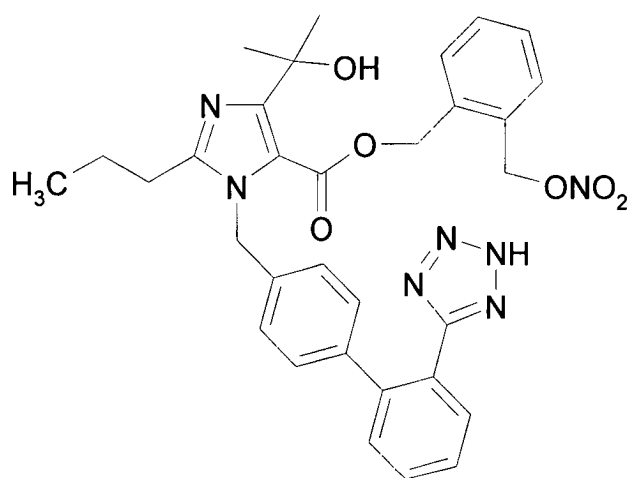
(75)



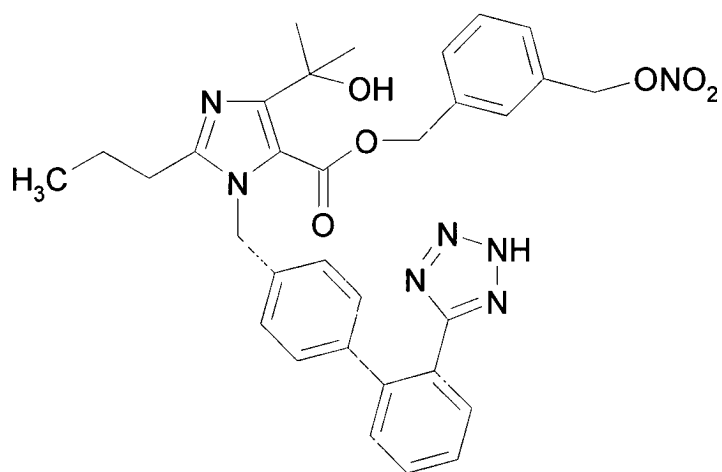
(76)



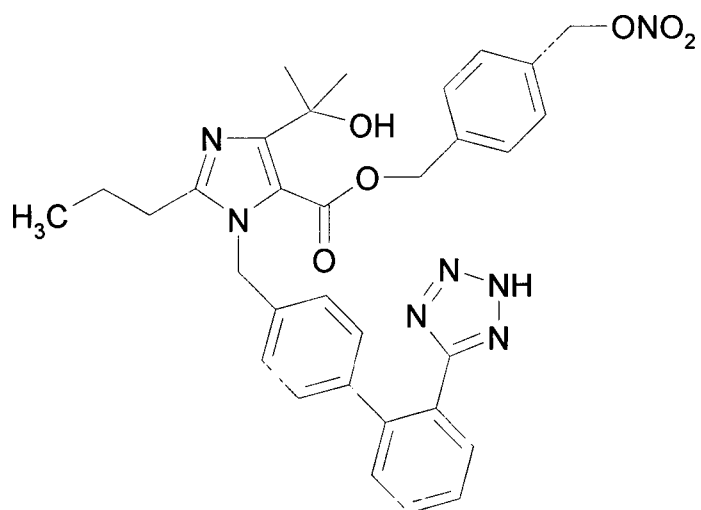
(77)



(78)



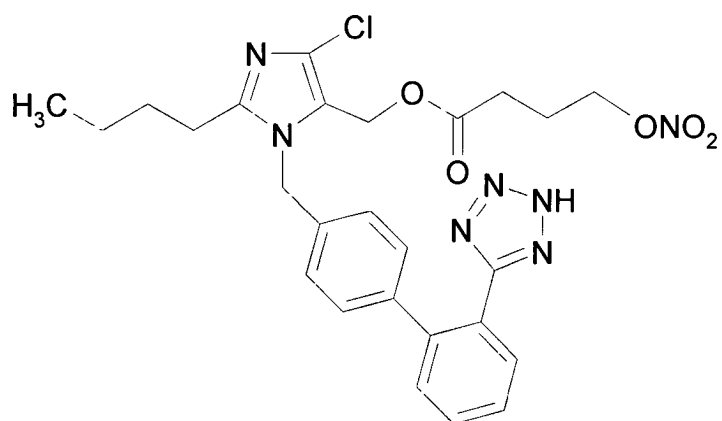
(79)



(80)

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Stereoisomer davon.

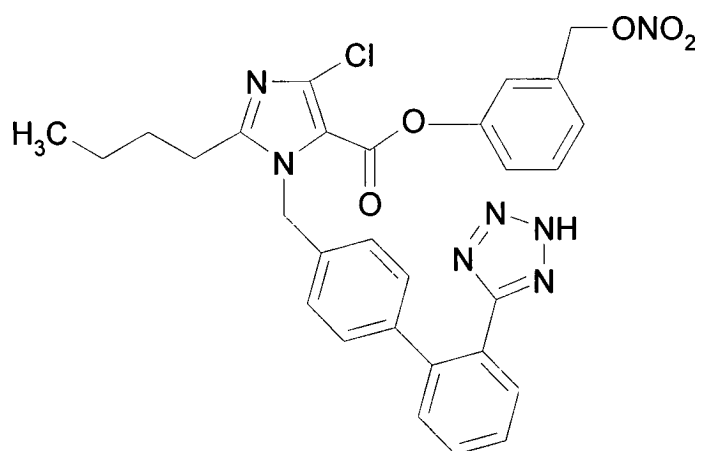
4. Verbindung der Formel (2):



(2)

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Stereoisomer davon.

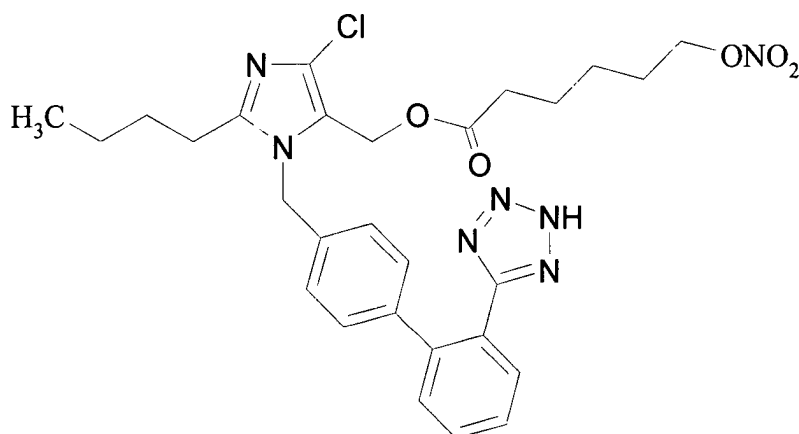
5. Verbindung der Formel (12):



(12)

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Stereoisomer davon.

6. Verbindung der Formel (69):



(69)

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Stereoisomer davon.

7. Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach den Ansprüchen 1–6 für die Verwendung als ein Medikament.

8. Verwendung einer Verbindung nach den Ansprüchen 1–6 zur Herstellung eines Medikaments mit einer anti-entzündlichen, anti-thrombotischen und anti-thrombozytären Aktivität.

9. Verwendung einer Verbindung nach den Ansprüchen 1–6 zur Herstellung eines Medikaments, das bei der Behandlung oder Prophylaxe von kardiovaskulären, Nieren- und chronischen Leber-Erkrankungen, entzündlichen Prozessen und metabolischen Syndromen verwendet werden kann.

10. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 9 zur Herstellung eines Medikaments, das bei der Behandlung oder Prophylaxe von Herzversagen, Myokardinfarkt, Hirnschlag, Atherosklerose, Augen- und Lungenhypertension, Hypertension, diabetischer Nephropathie, peripheren vaskulären Krankheiten, links-ventrikulärer Dysfunktion und Hypertrophie, Leberfibrose und Pfortaderhypertension verwendet werden kann.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung, die einen pharmazeutisch verträglichen Träger und eine pharmazeutisch wirksame Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein Salz oder Stereoisomer davon nach den Ansprüchen 1–6 umfasst.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 11 in einer geeigneten Form für die orale, parenterale, rektale, topische und transdermale Verabreichung, über ein Inhalationsspray oder Aerosol oder über iontophoretische Vorrichtungen.

13. Flüssige oder feste pharmazeutische Zusammensetzung für die orale, parenterale, rektale, topische und transdermale Verabreichung oder Inhalation in der Form von Tabletten, Kapseln und Pillen, schließlich mit einer enterischen Beschichtung, Pulvern, Granulaten, Gelen, Emulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupen, Elixieren, injizierbare Formen, Zäpfchen, in transdermalen Pflastern oder Liposomen, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz oder Stereoisomer davon nach den Ansprüchen 1–6 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), wenigstens eine Verbindung, die verwendet wird, um eine kardiovaskuläre Krankheit zu behandeln, und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 14, worin die Verbindung, die verwendet wird, um eine kardiovaskuläre Krankheit zu behandeln, ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: ACE-Inhibitoren, HMGCoA-Reduktaseinhibitoren, β -adrenergen Blockern, Calcium-Kanalblockern, Diuretika, Antithrombotika, wie Aspirin, nitrosierten ACE-Inhibitoren, nitrosierten HMGCoA-Reduktaseinhibitoren, nitrosierten β -adrenergen Blockern, nitrosiertem Aspirin und nitrosierten Diuretika.

16. Pharmazeutischer Kit, umfassend eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), wie in Anspruch 1 de-

finiert, eine Verbindung, die verwendet wird, um eine kardiovaskuläre Krankheit zu behandeln, als kombinierte Präparation für die gleichzeitige, getrennte, nach einander folgende Verwendung für die Behandlung einer kardiovaskulären Krankheit.

17. Pharmazeutischer Kit nach Anspruch 16, worin die Verbindung, die verwendet wird, um eine kardiovaskuläre Krankheit zu behandeln, aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus: ACE-Inhibitoren, HMGCoA-Reduktaseinhibitoren, β -adrenergen Blockern, Calcium-Kanalblockern, Diuretika, Antithrombotika, wie Aspirin, nitrosierten ACE-Inhibitoren, nitrosierten HMGCoA-Reduktaseinhibitoren, nitrosierten β -adrenergen Blockern, nitrosiertem Aspirin und nitrosierten Diuretika.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen