



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 298 922 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.11.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 215/233
C 07 D 401/12
A 61 K 31/47
A 61 K 31/41

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 343 371 5
(31) 8918402 2
9003187.3

(22) 10.08.90
(32) 11.08.89
13.02.90

(44) 19.03.92
(33) GB

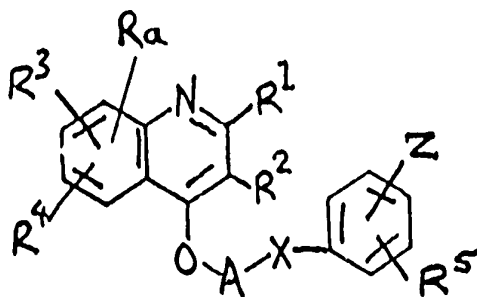
(71) siehe (73)
(72) Roberts, David A.; Russel, Simon Th.; Pearce, Robert J., GB
(73) Imperial Chemical Industries PLC, London, GB
(74) Andrae, Flach, Haug, Knoissl, Steinstraße 44, W - 8000 München 80, DE

(54) Stickstoffverbindungen

(57) Die Erfindung betrifft pharmakologisch nützliche neue Verbindungen der Formel I, in der R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Ra, A, X und Z die hiermit definierten verschiedenen Bedeutungen haben, sowie ihre nichtgiftigen Salze und die pharmazeutischen Verbindungen, die sie enthalten. Die neuen Verbindungen sind bei der Behandlung von solchen Beschwerden wie Hypertonie und dekompensierte Herzinsuffizienz von Bedeutung. Die Erfindung betrifft weiterhin Prozesse zur Herstellung der neuen Verbindungen und die Verwendung der Verbindungen bei der ärztlichen Behandlung.

Patentansprüche:

1. Ein Chinolinderivat der Formel I

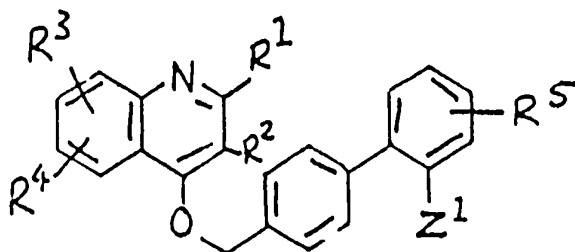


dadurch gekennzeichnet, daß R¹ Wasserstoff, (1-8C)Alkyl, (3-8C)Cycloalkyl, Phenyl oder substituiertes (1-4C)Alkyl ist, wobei letzteres einen oder mehr Fluorsubstituenten enthält oder einen (3-8C)Cycloalkyl-, Hydroxy-, (1-4C)Alkoxy- oder Phenylsubstituenten trägt; daß R² Wasserstoff, (1-8C)Alkyl, (3-8C)Cycloalkyl, (3-8C)Cycloalkyl-(1-1-4C)alkyl, Carboxy, (1-4C)Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro, Phenyl oder Phenyl(1-4C)alkyl ist; daß R³ und R⁴ voneinander unabhängig ausgewählt werden aus Wasserstoff, (1-4C)Alkyl, (1-4C)Alkoxy, Fluor(1-4C)alkoxy, Halogeno, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Amino, (1-4C)Alkanoylamino, Alkylamino und Dialkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylaminomethyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, (1-4C)Alkanoyl, Carbamoyl, N-Alkylcarbamoyl und Di-(N-alkyl)carbamoyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Carboxy, (1-4C)Alkoxycarbonyl, (1-6C)Alkylthio, (1-6C)Alkylsulphanyl, (1-6C)Alkylsulphonyl und substituiertem (1-6C)Alkyl, wobei letzteres einen Amino-, Hydroxy- oder (1-4C)Alkoxy-Substituenten trägt; oder daß R³ und R⁴ zusammen (1-4C)Alkylendioxy bilden, das an die benachbarten Kohlenstoffatome des Benzenanteils der Formel I gebunden ist; daß Ra und R⁵ voneinander unabhängig ausgewählt werden aus Wasserstoff, (1-4C)Alkyl, (1-4C)Alkoxy, Halogeno, Trifluormethyl, Cyano und Nitro; daß A Methylen ist; daß X Phenyl ist, das wahlweise einen Substituenten trägt, der ausgewählt ist aus (1-4C)Alkyl, (1-4C)Alkoxy, Halogeno, Trifluormethyl, Cyano und Nitro, oder daß X eine direkte Bindung zwischen der benachbarten Phenylgruppe und dem Anteil A ist; daß Z 1H-Tetrazol-5-yl, -CO·NH·(1H-Tetrazol-5-yl) oder eine Gruppe der Formel -CO·OR⁶ oder -CO·NH·SO₂·R⁷ ist, worin R⁶ Wasserstoff oder ein nichtgiftiger, biologisch abbaubarer Rückstand eines physiologisch akzeptablen Alkohols oder Phenols ist, und worin R⁷ (1-6C)Alkyl, (3-8C)Cycloalkyl oder Phenyl ist; und, dadurch gekennzeichnet, daß jeder der besagten Phenylanteile nicht substituiert sein oder einen oder mehrere Substituenten tragen kann, die voneinander unabhängig ausgewählt werden aus (1-4C)Alkyl, (1-4C)Alkoxy, Halogeno, Cyano und Trifluormethyl; oder ein nichtgiftiges Salz davon; jedoch nicht Methyl 2-[(3-Methoxycarbonylchinolin-4-yloxy)-methyl]benzoat.

2. Eine Verbindung wie in Patentanspruch 1 beansprucht, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, Pentyl, Hexyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Fluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Pentafluorethyl, Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Hydroxyethyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Ethoxyethyl, Benzyl, 1-Phenylethyl oder 2-Phenylethyl ist; daß R² Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, Pentyl, Hexyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, 2-Cyclopentyl-ethyl, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Cyano, Nitro, Phenyl, Benzyl, 1-Phenylethyl oder 2-Phenylethyl ist; daß R³ und R⁴ voneinander unabhängig ausgewählt werden aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethoxy, 2-Fluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 3,3,3-Trifluorpropoxy, Fluoro, Chloro, Bromo, Jodo, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Amino, Formamido, Acetamido, Propanamido, Methylamino, Ethylamino, Butylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, Dimethylaminomethyl, 2-(Dimethylamino)ethyl, 2-(Diethylamino)ethyl, 3-(Diethylamino)propyl, Formyl, Acetyl, Butyryl, Carbamoyl, N-Methylcarbamoyl, N-Ethylcarbamoyl, N,N-Dimethylcarbamoyl, N,N-Diethylcarbamoyl, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Methylthio, Ethylthio, Butylthio, Methylsulphanyl, Ethylsulphanyl, Butylsulphanyl, Methylsulphonyl, Ethylsulphonyl, Butylsulphonyl, Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Hydroxyethyl, Aminoethyl, 2-Aminoethyl, 2-Methoxyethyl und 2-Ethoxyethyl; oder daß R³ und R⁴ zusammen Methylendioxy

oder Ethylendioxy bilden, das an die benachbarten Kohlenstoffatome des Benzenanteils der Formel I gebunden ist; daß R^a und R^b voneinander unabhängig ausgewählt werden aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluoro, Chloro, Bromo, Jodo, Trifluormethyl, Cyano und Nitro; daß X Phenylen ist, das wahlweise einen Substituenten trägt, der ausgewählt wird aus Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluoro, Chloro, Bromo, Jodo, Trifluormethyl, Cyano und Nitro, oder daß X eine direkte Bindung zwischen der benachbarten Phenylgruppe und des Anteils A ist; daß R^6 Wasserstoff oder ein von einem (1-6C)Alkanol abgeleiteter Rückstand oder Phenol oder Glycerol ist; und daß R^7 Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Pentyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl ist, und dadurch gekennzeichnet, daß jeder der besagten Phenylanteile nicht substituiert sein oder einen oder mehrere Substituenten tragen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluoro, Chloro, Bromo, Cyano und Trifluormethyl.

3. Eine Verbindung, wie in Patentanspruch 1 beansprucht, **dadurch gekennzeichnet**, daß R^1 Wasserstoff, (1-8C)Alkyl, (3-8C)Cycloalkyl, (3-8C)Cycloalkyl-(1-4C)alkyl, Phenyl oder Phenyl (1-4C)alkyl ist; daß R^3 , R^4 oder R^5 voneinander unabhängig ausgewählt werden aus Wasserstoff, (1-4C)Alkyl, (1-4C)Alkoxy, Halogeno, Trifluormethyl, Cyano und Nitro; und daß R^a Wasserstoff ist.
4. Eine Verbindung, wie in Patentanspruch 1 beansprucht, **dadurch gekennzeichnet**, daß R^3 und R^4 voneinander unabhängig ausgewählt werden aus Wasserstoff, (1-4C)Alkyl, (1-4C)Alkoxy, Fluor(1-4C)alkoxy, Halogeno, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Amino, (1-4C)Alkanoylamino, Alkylamino und Dialkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino-alkyl mit zwischen 3 und 8 Kohlenstoffatomen, (1-4C)Alkanoyl, Carbamoyl, N Alkylcarbamoyl und Di-(N-alkyl)carbamoyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Carboxy, (1-4C)Alkoxy-carbonyl, (1-6C)Alkylthio, (1-6C)Alkylsulphinyl, (1-6C)Alkylsulphonyl und substituiertem (1-4C)Alkyl, wobei letzteres einen Amino-, Hydroxy- oder (1-4C)Alkoxy-Substituenten trägt oder daß R^3 und R^4 zusammen (1-4C)Alkylendioxy bilden, das an die benachbarten Kohlenstoffatome des Benzenanteils der Formel I gebunden ist; und daß R^a Wasserstoff ist.
5. Eine Verbindung der Formel Ia

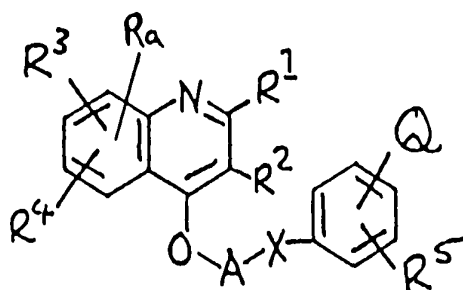


Ia

dadurch gekennzeichnet, daß R^1 , R^2 , R^3 und R^4 eine ihrer in einem der Patentansprüche 1-4 definierten Bedeutungen haben, daß R^5 Wasserstoff ist und daß Z^1 Carboxy oder 1H-Tetrazol-5-yl ist; zusammen mit den nichtgiftigen Salzen davon.

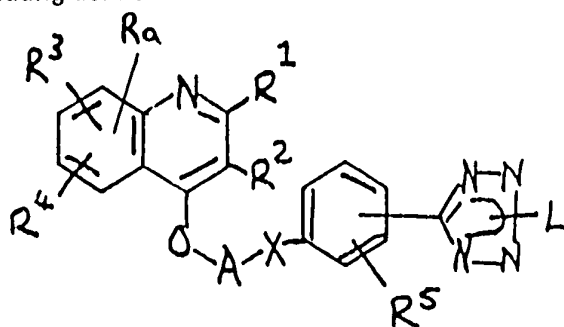
6. Eine Verbindung, wie in einem der Patentansprüche 1, 2 und 5 beansprucht, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Chinolinanteil zusammen mit den gebundenen Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 , und wenn R^a vorhanden ist, ausgewählt wird aus 2-Methylchinolin, 2-Ethylchinolin, 2-Ethyl-6-methoxychinolin, 6,7-Dimethoxy-2-ethylchinolin, 2-Ethyl-5,6,7-trimethoxychinolin, 2-Ethyl-6-hydroxychinolin, 2-Ethyl-6-methylthiochinolin, 2-Ethyl-7-hydroxymethyl-chinolin, 2-Ethyl-6-(2-fluorethoxy)chinolin, 2-Ethyl-6-(2,2,2-trifluorethoxy)chinolin, 2-Ethyl-6-carboxamidochinolin, 2-Ethyl-6-fluorchinolin, 2-Ethyl-6-isopropoxychinolin und 6-Aminomethyl-2-ethylchinolin; und daß der Substituent O.A.X- an der Position 4 des Chinolinrings gebunden ist.
7. Eine Verbindung der Formel I, ausgewählt aus:
 - 2-Methyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin;
 - 2-Ethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin;
 - 6,8-Dimethyl-2-ethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin;
 - 2-Ethyl-6-methylthio-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin;
 - 2-Ethyl-7-hydroxymethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin;
 - 2-Ethyl-6-(2-fluorethoxy)-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin;
 - 2-Ethyl-6-(2,2,2-trifluorethoxy)-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin;
 - 6-Carboxamido-2-ethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin;

- 6-Cyano-2-ethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]-chinolin;
 2-Ethyl-6-fluor-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]-chinolin;
 2-Ethyl-6-isopropoxy-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]-chinolin; und
 6-Aminoethyl-2-ethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]-chinolin;
 und den nichtgiftigen Salzen davon.
8. Eine Verbindung der Formel I, ausgewählt aus:
 2-Methyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin;
 2-Ethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin;
 und 2-Ethyl-6-isopropoxy-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]-chinolin;
 und die nichtgiftigen Salze davon.
9. Ein Salz, wie in einem der vorhergehenden Patentansprüche beansprucht, das ausgewählt wird
 aus Salzen von Säuren, die physiologisch akzeptable Anionen bilden, und für jene Verbindungen
 der Formel I, die saure, Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Aluminium- und Ammoniumsalze sind, und
 Salze von organischen Basen, die physiologisch akzeptable Anionen liefern.
10. Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I oder eines nichtgiftigen Salzes davon,
 die beansprucht in Patentansprüchen 1, 5, 7 oder 8, ist folgendermaßen charakterisiert:
 (a) Bei jenen Verbindungen, in denen Z Carboxy ist, wird ein Carbonsäurederivat der Formel II



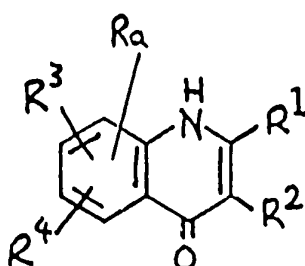
II

- worin Q eine geschützte Carboxygruppe ist, ausgewählt aus (1-6C)Alkoxycarbonyl,
 Phenoxy-carbonyl, Benzyloxycarbonyl und Carbamoyl, in Carboxy umgewandelt;
 (b) Bei jenen Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß Z Tetrazolyl ist, wird eine
 Verbindung der Formel III



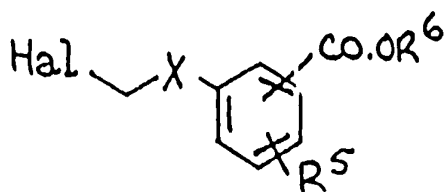
III

- worin L eine geeignete Schutzgruppe ist, die an ein Nitrogen des Tetrazolylanteils angelagert ist,
 abgespalten.
- (c) Ein Chinolon der Formel IV



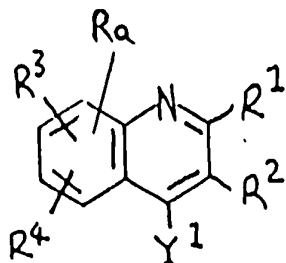
IV

- dadurch gekennzeichnet, daß R¹ etwas anderes als Wasserstoff ist, wird alkyliert mit einer
 Verbindung der Formel V



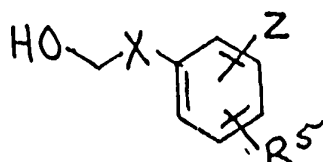
V

dadurch gekennzeichnet, daß Hal. für eine geeignete Abgangsgruppe steht; oder
(d) Ein Halogenchinolin der Formel VII



VII

dadurch gekennzeichnet, daß Y¹ eine Halogensgruppe ist, wird in Reaktion gebracht mit einem Alkohol der Formel VIII



VIII

anschließend: Wenn eine Verbindung der Formel I gewünscht wird, dadurch gekennzeichnet, daß Z 1H-Tetrazol-5-yl ist, wird eine Verbindung der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß Z eine Gruppe der Formel $-\text{CO} \cdot \text{OR}^6$ ist, in das entsprechende Nitril unter Standardbedingungen umgewandelt, danach reagiert das Nitril mit einem Azid;

Wenn eine Verbindung der Formel I gewünscht wird, dadurch gekennzeichnet, daß Z eine Gruppe der Formel $-\text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{SO}_2\text{R}^7$ oder eine Gruppe der Formel $-\text{CO} \cdot \text{OR}^6$ ist, worin R^6 etwas anderes als Wasserstoff ist, wird eine Carbonsäure der Formel I, worin Z Carboxy ist (oder ein reaktives Derivat der besagten Säure) in Reaktion gebracht mit einem Sulphonamid der Formel $\text{NH}_2 \cdot \text{SO}_2\text{R}^7$ oder einer Hydroxyverbindung der Formel $\text{HO} \cdot \text{R}^6$, oder einem Salz davon: Wenn ein nichtgiftiges Salz einer Verbindung der Formel I gewünscht wird, wird es erhalten durch Reaktion mit der entsprechenden Säure oder Base, die ein physiologisch akzeptables Ion liefert, oder nach jedem anderen konventionellen salzbildenden Verfahren; und

wenn eine optisch aktive Form einer Verbindung der Formel I gewünscht wird, wird eines der vorgenannten Verfahren (a)–(d) durchgeführt, wobei ein optisch aktives Ausgangsmaterial eingesetzt wird, oder die Razemform einer Verbindung der Formel I, worin Z eine saure Gruppe ist, wird gelöst durch Reaktion mit einer optisch aktiven Form einer geeigneten organischen Base mit anschließender konventioneller Abtrennung des diastereomeren Gemischs der somit erhaltenen Salze und Freisetzung der gewünschten optisch aktiven Form der besagten Verbindung der Formel I durch konventionelle Behandlung mit Säure; und dadurch gekennzeichnet, daß R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Ra , A , X und Z eine der Bedeutungen haben, die in einem der Patentansprüche 1–6 definiert wurden, solange nicht etwas Anderes festgelegt wird.

11. Eine pharmazeutische Zubereitung, die eine Verbindung der Formel I oder Ia umfaßt, oder ein nichtgiftiges Salz davon, wie beansprucht in einem der Patentansprüche 1 bis 9, zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Diluens oder Träger.
12. Eine Verbindung der Formel II, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Ra , A und X eine der Bedeutungen haben, die in einem der Patentansprüche 1–6 definiert wurden, und daß Q eine geschützte Carboxygruppe ist, ausgewählt aus (1–6C)Alkoxycarbonyl, Phenoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl und Carbamoyl.
13. Eine Verbindung der Formel III, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Ra , A und X eine der Bedeutungen haben, die in einem der Patentansprüche 1–6 definiert wurden, und daß L eine Schutzgruppe ist.

Diese Erfindung bezieht sich auf Stickstoffverbindungen, speziell auf neue Chinolinderivate mit pharmakologisch nützlichen Eigenschaften, die wenigstens teilweise einer oder mehrerer Wirkungen der als Angiotensine bekannten Substanzen entgegenwirken, insbesondere der als Angiotensin II bekannten Substanzen (im folgenden als „AII“ bezeichnet). Die Erfindung bezieht sich auch auf die Anwendung der pharmazeutischen Zubereitungen der neuen Verbindungen bei der Behandlung von Krankheiten oder medizinischen Beschwerden wie Hypertonie, dekompensierte Herzinsuffizienz und/oder Hyperaldosteronismus bei Warmblütern (einschließlich des Menschen) ebenso wie andere Krankheiten oder medizinische Beschwerden, bei denen das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ein bedeutender verursachender Faktor ist. Die Erfindung beinhaltet auch Prozesse zur Herstellung der neuen Verbindungen, ihrer Verwendung bei der Behandlung der oben erwähnten Krankheiten oder medizinischen Beschwerden sowie Prozesse zur Produktion der neuen Pharmazeutika für die ärztliche Behandlung.

Die Angiotensine sind wesentliche Mediatoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, das die Homöostase und das Flüssigkeits-/Elektrolyt-Gleichgewicht bei vielen Warmblütern (einschließlich des Menschen) kontrolliert. Das Angiotensin, bekannt als AII wird unter Mitwirkung des angiotensinumwandelnden Enzyms (ACE) aus Angiotensin I gebildet, das aus dem Blutplasma Protein Angiotensinogen unter Mitwirkung des Enzyms Renin entsteht. AII ist ein wirksames Spasmogen, speziell im Gefäßsystem, und ist bekannt dafür, den vaskulären Widerstand und den Blutdruck zu erhöhen. Außerdem stimulieren die Angiotensine die Freisetzung von Aldosteron und bewirken so vaskulären Blutstau und Hypertonie durch Natrium- und Flüssigkeitsrückhalte Mechanismen. Bis jetzt gab es eine Reihe verschiedener Herangehensweisen an pharmakologische Eingriffe in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System zur therapeutischen Kontrolle von Blutdruck und/oder Flüssigkeits-/elektrolytischem Gleichgewicht, was zum Beispiel die Hemmung der Wirkungen des Renin oder ACE einschließt. Jedoch bleibt ein fortdauerndes Bedürfnis nach alternativen Herangehensweisen bestehen, vor allem auf Grund der Nebenwirkungen und/oder idiosynkratischen Reaktionen, die mit jeder besonderen therapeutischen Herangehensweise verbunden sind.

Einige substituierte Imidazole und Benzimidazole, die in dem Patent Nr. 253310 A2 der Europäischen Patentanwendung und entsprechend im amerikanischen Patent Nr. 4880804 beschrieben worden, sind bekannt dafür, daß sie die Wirkungen des Angiotensin II hemmen, dasselbe gilt für einige ersetzte Pyrrole, Pyrazole und Triazole, die in dem Patent Nr. 323841 A2 der Europäischen Patentanwendung beschrieben worden. Einige strukturverwandte Chinolinderivate, die im Patent Nr. 348155 A1 der Europäischen Patentanwendung beschrieben worden, sind dafür bekannt. Antagonisten des Leukotriens D4 zu sein. Weiterhin wird eine strukturverwandte Verbindung, das Methyl 2-[(3-Methoxycarbonylchinolin-4-oxid)methyl]benzoat bei J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1972, 1803-8 erwähnt, allerdings ohne Angabe von nützlichen pharmakologischen Eigenschaften. Wir haben jetzt entdeckt, daß die Verbindungen der unten aufgeführten Erfindung überraschenderweise einer oder mehrerer Wirkungen der als Angiotensine bekannten Mittel (und besonders des AII) entgegenwirken und so die physiologischen Wirkungen minimalisieren, die mit ihrem Vorhandensein in Warmblütern (einschließlich des Menschen) verbunden sind. Das ist die Grundlage der Erfindung.

Die Erfindung besagt, daß ein Chinolinderivat der Formel I entsteht (das im folgenden zusammen mit den anderen durch römische Ziffern identifizierten Formeln dargestellt wird), in der R¹ Wasserstoff, (1-8C)Alkyl, (3-8C)Cycloalkyl, Phenyl oder substituiertes (1-4C)Alkyl ist, letzteres enthält eine oder mehrere fluore Substituenten oder trägt einen (3-8C)Cycloalkyl-, Hydroxy-, (1-4C)Alkoxy- oder Phenylsubstituenten; R² ist Wasserstoff, (1-8C)Alkyl, (3-8C)Cycloalkyl, (3-8C)Cycloalkyl-(1-4C)alkyl, Carboxy, (1-4C)Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro, Phenyl oder Phenyl(1-4C)alkyl; R³ und R⁴ werden unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff, (1-4C)Alkyl, (1-4C)Alkoxy, Fluor(1-4C)alkoxy, Halogeno, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Amino, (1-4C)Alkanoylamino und Dialkylamino von bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino-alkyl von 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, (1-4C)Alkanoyl, Carbamoyl, N-alkylcarbamoyl und Di-(N-alkyl)carbamoyl von bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Carboxy, (1-4C)Alkoxycarbonyl, (1-6C)Alkylthio, (1-6C)Alkylsulfinyl, (1-6C)Alkylsulfonyl, und substituiertem (1-4C)Alkyl, letztes trägt einen Amino-, Hydroxy- oder (1-4C)Alkoxy Substituenten; oder R³ und R⁴ bilden zusammen an die angrenzenden Kohlenstoffatome des Benzolanteils der Formel I gebundenes (1-4C)Alkylendioxy; R^a und R^b sind unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff, (1-4C)Alkyl, (1-4C)Alkoxy, Halogeno, Trifluormethyl, Cyano und Nitro; A ist Methylen; X ist Phenylen, das wahlweise einen aus (1-4C)Alkyl, (1-4C)Alkoxy, Halogeno, Trifluormethyl, Cyano und Nitro ausgewählten Substituenten trägt, oder X ist eine direkte Verbindung zwischen der angrenzenden Phenylgruppe und dem Anteil A; Z ist 1H-Tetrazol-5-yl, -CO·NH·(1H-Tetrazol-5-yl) oder eine Gruppe der Formel -CO·OR⁶ oder -CO·NH·SO₂·R⁷, in der R⁶ Wasserstoff ist oder ein ungiftiger, nicht abbaubarer Rückstand des physiologisch akzeptablen Alkohol oder Phenol, und R⁷ ist (1-6C)Alkyl, (3-8C)Cycloalkyl oder Phenyl; und worin jegliche der besagten Phenylanteile nichtsubstituiert sein können oder eine oder zwei Substituenten tragen können, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus (1-4C)Alkyl, (1-4C)Alkoxy, Halogeno, Cyano und Trifluormethyl; oder ein nichtgiftiges Salz davon; aber ausgenommen davon sind Methyl 2-[(3-methoxycarbonylchinolin-4-yloxy)-methyl]benzoat.

Es wird unterstrichen, daß abhängig von der Art der Substituenten einige Verbindungen der Formel I eine oder mehrere chirale Zentren besitzen und in eine oder mehrere racemische oder optische aktive Formen isoliert werden können.

Es muß davon ausgegangen werden, daß diese Erfindung jede Form dieser Verbindungen der Formel I betrifft, die die bereits erwähnten nützlichen pharmakologischen Eigenschaften besitzen. Dabei ist gut bekannt, wie optisch aktive Formen z.B. durch Synthese aus geeigneten chiralen Zwischenverbindungen erzeugt werden, und wie ihre pharmakologischen Eigenschaften z.B. durch Anwendung von im folgenden beschriebenen Standardtests bestimmt werden.

Es muß davon ausgegangen werden, daß solche Gattungsbezeichnungen wie „Alkyl“ unverzweigte und verzweigte Kettenvarianten beinhaltet, wenn es die Anzahl der Kohlenstoffatome erlaubt. Wenn jedoch eine bestimmte Wurzel wie „Propyl“ gegeben ist, ist das spezifisch für eine unverzweigte Variante, wobei kettenverzweigte Varianten wie „Isopropyl“ da wo es beabsichtigt ist, besonders bezeichnet werden. Dieselbe Regelung trifft auch für andere Radikale zu.

Ein besonderer Wert für R¹ oder R², wenn es Alkyl ist, ist zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isobutyl, Sec-butyl, Pentyl oder Hexyl; und wenn es Cycloalkyl ist, ist es zum Beispiel Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Ein besonderer Wert für R¹, wenn es ein oder mehrere Fluorsubstituenten tragendes Alkyl ist, ist zum Beispiel Fluormethyl, Trifluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder Pentafluorethyl; und wenn es ein ein Hydroxy-, Cycloalkyl-, (1-4C)Alkoxy- oder Phenylsubstituenten tragendes Alkyl ist, ist es zum Beispiel Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Hydroxyethyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Ethoxyethyl, Benzyl, 1-Phenylethyl oder 2-Phenylethyl.

Ein besonderer Wert für R^2 , wenn es ein Cycloalkyl-alkyl ist, ist zum Beispiel Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl oder 2-Cyclopentyl-ethyl; wenn es ein Phenylalkyl ist, zum Beispiel Benzyl, 1-Phenylethyl oder 2-Phenylethyl; und wenn es ein Alkoxycarbonyl ist, zum Beispiel Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder Propoxycarbonyl.

Entsprechende Werte für R^3 , R^4 , R^5 oder R_a , oder für einen wahlweisen Substituenten, der anwesend sein kann, wenn X ein wie oben definiertes Phenyl ist, beinhalten beispielsweise: für Alkyl: Methyl und Ethyl; für Alkoxy: Methoxy und Ethoxy; für Fluoralkoxy: Trifluormethoxy, 2-Fluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy und 3,3,3-Trifluorpropoxy; für Halogeno: Fluoro, Chloro, Bromo und Jodo; für Alkanoylamino: Formamido, Acetamido und Propanamido; für Alkylamino: Methylamino, Ethylamino und Butylamino; für Dialkylamino: Dimethylamino, Diethylamino und Dipropylamino; für Dialkylamino-alkyl: Dimethylaminomethyl, 2-(Dimethylamino)ethyl, 2-(Diethylamino)ethyl und 2-(Diethylamino)propyl; für Alkanoyl: Formyl, Acetyl und Butyryl; für N-alkylcarbamoyl: N-methyl und N-ethylcarbamoyl; für Di(N-alkyl)carbamoyl: N,N-dimethylcarbamoyl und N,N-diethylcarbamoyl; für Alkoxycarbonyl: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Propoxycarbonyl; für Alkylthio: Methylthio, Ethylthio und Butylthio; für Alkylsulfinyl: Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl und Butylsulfinyl; und für Alkylsulfonyl: Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl und Butylsulfonyl; für ein ein Amino-, Hydroxy- oder Alkoxy-substituenten tragendes Alkyl: Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Hydroxyethyl, Aminomethyl, 2-Aminoethyl, 2-Methoxyethyl und 2-Ethoxyethyl; und Alkylendioxy: Methylendioxy und Ethylendioxy.

Ein besonderer Wert für R^6 , wenn es ein nichtgiftiger, biologisch abbaubarer Rückstand eines physiologisch akzeptablen Alkohols oder Phenols ist, ist zum Beispiel ein von einem (1-6C)Alkanol wie Methanol, Ethanol, Phenol, Glycerol oder dergleichen abgeleiteter Rückstand.

Ein besonderer Wert für R^7 , wenn es ein Alkyl ist, ist zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Pentyl; und wenn es ein Cycloalkyl ist, zum Beispiel Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Besondere Werte für wahlweise Substituenten, die an einem oder mehreren Phenylanteilen anwesend sein können, beinhalten, beispielsweise: für Halogeno: Fluoro, Chloro und Bromo; für Alkyl: Methyl und Ethyl; und für Alkoxy: Methoxy und Ethoxy. Ein spezifischer Wert für X, der von besonderem Interesse ist, ist zum Beispiel p-phenyl.

Ein bevorzugter Wert für R^6 oder R^5 ist zum Beispiel Wasserstoff und für R^1 zum Beispiel Methyl, Ethyl oder Propyl.

Ein bevorzugter Wert für A ist zum Beispiel Methyl.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Erfindung umfaßt solche Verbindungen der Formel Ia (die im folgenden dargestellt werden), in denen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 eine ihrer wie oben definierten Bedeutungen haben und Z^1 Carboxy, 1H-Tetrazol-5-yl oder Benzensulfonamido ist, letzteres enthält wahlweise einen oder zwei unabhängig voneinander ausgewählte Substituenten aus Halogeno (wie Fluoro, Chloro oder Bromo), (1-4C)Alkyl (wie Methyl oder Ethyl), (1-4C)Alkoxy (wie Methoxy oder Ethoxy), Cyano, Nitro und Trifluormethyl; zusammen mit dem nichtgiftigen Salz dieser.

Ein bevorzugter Wert für Z oder Z^1 ist zum Beispiel Carboxy oder 1H-tetrazol-5-yl, letzteres ist besonders bevorzugt und vor allem wenn es ortho an die Gruppe X gebunden ist.

Eine besonders bevorzugte Wertekombination bei jeder der oben genannten Definitionen ist die, in der der Chinolinanteil zusammen mit den angegliederten Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 , und wenn anwesend R_a , eine der folgenden Worte haben: 2-Methylchinolin, 2-Ethylchinolin, 2-Ethyl-6-methoxychinolin, 6,7-Dimethoxy-2-ethylchinolin, 2-Ethyl-5,6,7-trimethoxychinolin, 2-Ethyl-6-hydroxychinolin, 2-Ethyl-6-methylthiochinolin, 2-Ethyl-7-hydroxymethylchinolin, 2-Ethyl-6-(2-Fluorethoxy)chinolin, 2-Ethyl-6-(2,2,2-Trifluorethoxy)-chinolin, 2-Ethyl-6-carboxamidochinolin, 2-Ethyl-6-fluorchinolin, 2-Ethyl-6-isopropoxychinolin oder 6-Aminomethyl-2-ethylchinolin; und in dem der Substituent O. A. X. – an die 4. Position des Chinolinrings gebunden ist. Verbindungen der Erfindung, die besonders von Interesse sind, beinhalten zum Beispiel die im folgenden in den angefügten Beispielen dargestellten spezifischen Ausführungsarten. Von diesen Verbindungen sind die, die in den Beispielen 7, 25, 33, 36, 38 und 47 beschrieben werden, besonders bevorzugt und werden zusammen mit ihren nichtgiftigen Salzen als ein weiteres Merkmal der Erfindung aufgezeigt.

Obwohl alle Verbindungen der Formel I Salze von geeigneten Säuren bilden können, wird hervorgehoben, daß die Verbindungen der Formel I, in denen Z keine Estergruppe oder in denen R^3 oder R^4 eine Carboxygruppe ist, Salze von Basen als auch von Säuren bilden können.

Besonders geeignete nichtgiftige Salze für solche Verbindungen sind deshalb zum Beispiel sowohl Salze von Basen, die physiologisch akzeptable Kationen liefern, wie zum Beispiel Alkalimetall (wie Natrium und Kalium), Erdalkalimetall (wie Magnesium und Kalzium), Aluminium und Ammoniumsalze, als auch Salze von geeigneten organischen Basen, zum Beispiel von Ethanolamin, Methylamin, Diethylamin oder Triethylamin, sowie Salze von Säuren, die physiologisch akzeptable Anionen bilden wie Salze von Mineralsäuren, zum Beispiel von Wasserstoffhalogeniden (wie Wasserstoffchlorid und Wasserstoffbromid), schwefelsaure und phosphorsaure Säure, und von starken organischen Säuren, zum Beispiel von p-toluensulfonischen und methansulfonischen Säuren.

Die Verbindungen der Formel I können durch auf dem Fachgebiet bekannte Standardverfahren der organischen Chemie zur Herstellung strukturverwandter Verbindungen erhalten werden. Solche Verfahren sind als ein weiteres Merkmal der Erfindung angeführt und beinhalten beispielsweise die folgenden Verfahren, in denen die Gattungsradikale solange es nicht anders festgelegt ist, eine der oben genannten Worte haben:

a) Für solche Verbindungen, in denen Z Carboxy ist (das heißt in dem Z eine Gruppe der Formel $-\text{CO} \cdot \text{OR}^6$ ist, in der R^6 Wasserstoff ist), wird ein carboxylisches Säurederivat der Formel II, in der Q eine geschützte Carboxygruppe ausgewählt aus (1-6C)Alkoxycarbonyl (besonders Methoxy-, Ethoxy, Propoxy- oder t-butoxy-carbonyl), Phenoxycarbonyl, Benzylloxycarbonyl und Carbamoyl ist, in Carboxyl umgewandelt.

Die Umwandlung kann zum Beispiel durch Hydrolyse erfolgen, und das zweckmäßigerweise in Anwesenheit einer geeigneten Base wie Alkalimetallhydroxid, zum Beispiel Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid. Die Hydrolyse wird im allgemeinen in Anwesenheit eines geeigneten Lösungsmittels oder einer Diluents durchgeführt, zum Beispiel in einem wäßrigen (1-4C)Alkanol wie wäßriges Methanol oder Ethanol. Es kann jedoch auch in einer Mischung aus einem wäßrigen und nichtwäßrigen Lösungsmittel durchgeführt werden, wie in Wasser und Toluol, wobei ein herkömmlicher quartärer Ammoniumphasenübertragungskatalysator verwendet wird. Die Hydrolyse wird im allgemeinen im Temperaturbereich von zum Beispiel 0–120°C abhängig von der Reaktivität der Gruppe Q durchgeführt. Wenn Q Carbamoyl ist, ist im allgemeinen ein Temperaturbereich von zum Beispiel 40–120°C notwendig, um die Hydrolyse zu bewirken.

Wenn Q Benzyloxycarbonyl ist, ist es auch möglich, die Umwandlung durch Hydrogenolyse durchzuführen, indem zum Beispiel Wasserstoff bei 1–3 Bar verwendet wird und das in Anwesenheit eines geeigneten Katalysators wie Palladium auf Holzkohle oder auf Calciumsulfat in einem geeigneten Lösungsmittel oder einer Diluens wie in einem (1–4C)Alkanol (normalerweise Ethanol oder 2-Propanol) und in einem Temperaturbereich von zum Beispiel 0–40°C.

Wenn Q t-butoxycarbonyl ist, kann die Umwandlung weiterhin durch Hydrolyse in einem Temperaturbereich von zum Beispiel 0–100°C ausgeführt werden, und zwar in Anwesenheit eines starken sauren Katalysators wie Trifluoressigsäure. Die Hydrolyse kann entweder in einem Überschuß der Säure oder in Anwesenheit einer geeigneten Diluens wie Tetrahydrofuran, t-butylmethylester oder 1,2-Dimethoxyethan durchgeführt werden.

b) Für die Verbindungen der Formel I, in denen Z Tetrazolyl ist, wird eine Verbindung der Formel III abgespalten, in der L eine geeignete schützende Gruppe wie Trityl oder Benzhydryl ist, die an ein Stickstoffatom des Tetrazolylanteils gebunden ist. Die für die Abspaltung verwendeten Reaktionsbedingungen sind notwendigerweise von der Art der Gruppe L abhängig. Zur Illustration, wenn es Trityl oder Benzhydryl ist, umfassen die Abspaltungsbedingungen zum Beispiel eine säurekatalysierte Hydrolyse in einer Mineralsäure (wie wäßrige Salzsäure), zweckmäßigerweise in einem wäßrigen Lösungsmittel (wie wäßriges Dioxan oder 2-Propanol). Eine Trityl- oder Benzhydrylgruppe kann auch durch Hydrogenolyse entfernt werden, zum Beispiel wie in a) für die Umwandlung von einem Benzyloxycarbonyl in eine Carboxy beschrieben.

c) Ein Chinolin der Formel IV, in der R¹ nicht Wasserstoff ist, wird mit einer Verbindung der Formel V alkyltiert, in der Hal für eine geeignete Abgangsgruppe wie Chloro, Bromo, Jodo, Methansulfonyloxy oder p-Toluensulfonyloxy steht.

Die Reaktion wird im allgemeinen in Anwesenheit einer geeigneten Base ausgeführt, zum Beispiel eines Alkalimetallalkoxids wie Natriummethoxid oder Natriumethoxid oder eines Alkalimetallhydrids wie Natriumhydrid oder einer organischen Base wie Diisopropylethylamin und in einem geeigneten Lösungsmittel oder einer Diluens, zum Beispiel in einem (1–4C)Alkanol wie Methanol oder Ethanol, wenn ein Alkalimetallalkoxid verwendet wird oder in einem polaren Lösungsmittel wie N,N-dimethylformamid und in einem Temperaturbereich von zum Beispiel 10–100°C. Eine andere Möglichkeit ist, ein quartäres Ammoniumhydroxid in einer Mischung aus einem wäßrigen und einem nichtwäßrigen Lösungsmittel wie Wasser und Dichlormethan zu verwenden. Wenn bei der Ausführung des Verfahrens (c) Z im Ausgangsmaterial eine saure Gruppe ist, sind im allgemeinen ungefähr zwei molekulare Äquivalente einer geeigneten Base notwendig, wohingegen, wenn Z eine nichtsaure Gruppe ist, ist im allgemeinen die Anwesenheit eines molekularen Äquivalents einer geeigneten Base ausreichend.

Das Verfahren (c) ist besonders für die Produktion solcher Verbindungen der Formel I geeignet, in denen Z eine Gruppe der Formel $-\text{CO} \cdot \text{OR}^6$ ist, in der R⁶ nicht Wasserstoff, sondern zum Beispiel (1–6C)Alkyl, Benzyl oder Phenyl ist, deren Verbindungen auch das Ausgangsmaterial der Formel II für die oben in (a) beschriebene Reaktion sind. Wenn ein analoges Verfahren angewendet wird, das aber mit dem entsprechenden Halomethyltetrazolylderivat der Formel VI beginnt, kann man das Ausgangsmaterial der Formel III für das Verfahren (b) erhalten. Die Mehrzahl der Chinolone der Formel IV sind bereits bekannt und der Rest kann durch Analogie hergestellt werden, dazu können auf dem Fachgebiet bekannte Standardverfahren verwendet werden, die zum Beispiel in den Standardwerken der heterozyklischen Chemie (wie in dem von Elderfield herausgegebenen) beschrieben werden. Die notwendigen Verbindungen der Formel V (und auch der Formel VI) können durch solche Standardverfahren hergestellt werden, die in Schema 1 für Verbindungen, in denen X Phenyl ist, illustriert werden.

d) Ein Halogenochinolin der Formel VII, in dem Y¹ eine Halogenogruppe (wie Chloro, Bromo oder Jodo) ist, wird mit einem Alkohol der Formel VIII reagiert.

Die Reaktion wird im allgemeinen in Anwesenheit einer geeigneten Base ausgeführt, wie zum Beispiel eines Alkalimetallalkoxids wie Natriummethoxid oder -ethoxid oder eines Alkalimetallhydrids wie Natriumhydrid und weiterhin in einem geeigneten Lösungsmittel oder einer Diluens, zum Beispiel in einem (1–4C)Alkanol wie Methanol oder Ethanol, wenn ein Alkalimetallalkoxid verwendet wird, oder in einem polaren Lösungsmittel wie N,N-dimethylformamid. Eine andere Möglichkeit ist es, ein Alkohol der Formel VIII in Form seines vorgeformten Alkalimetallsalzes (wenn Z eine nichtsaure Gruppe ist) oder seines Dialkalimetallsalzes (wenn Z eine saure Gruppe ist) zu verwenden. Die Reaktion wird normalerweise in einem Temperaturbereich von 40 bis 120°C ausgeführt. Möglich ist auch bei Bevorzugung dieser Variante die Reaktion mit einer Verbindung der Formel VIII in Anwesenheit eines sauren Katalysators wie p-Toluensulfonische Säure anstelle einer Reaktion unter basischen Bedingungen, und in Anwesenheit eines inaktiven Lösungsmittels oder einer Diluens wie Toluol.

Die Halochinolone der Formel VII können zum Beispiel durch Halogenisierung der entsprechenden Chinolone der Formel IV hergestellt werden, zum Beispiel durch die Reaktion mit Phosphoroxychlorid in Abwesenheit eines inaktiven Lösungsmittels oder einer Diluens wie Toluol oder Dioxan und in einem Temperaturbereich von 60 bis 110°C. Die Alkohole der Formel VIII sind im allgemeinen bekannt oder können durch auf dem Fachgebiet bekannte Standardverfahren hergestellt werden.

Anschließend können solche Verbindungen der Formel I, in denen Z ein 1H-tetrazol-5-yl ist, durch schrittweise Umwandlung aus einer Verbindung der Formel I, in der Z eine Gruppe der Formel $-\text{CO} \cdot \text{OR}^6$ ist, in das entsprechende Nitril unter Standardbedingungen hergestellt werden, was von einer Reaktion des Nitrils mit einem Azid wie Alkalimetallazid gefolgt wird, was vorzugsweise in Anwesenheit eines geeigneten polaren Lösungsmittels wie N,N-dimethylformamid und in einem Temperaturbereich von zum Beispiel 50 bis 160°C abläuft.

Anschließend können solche Verbindungen der Formel I hergestellt werden, in denen Z ein $-\text{CO} \cdot \text{NH} \cdot (1\text{H-Tetrazol-5-yl})$, eine Gruppe der Formel $-\text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{SO}_2\text{R}^7$ oder eine Gruppe der Formel $-\text{CO} \cdot \text{OR}^6$ ist, in der R⁶ nicht Wasserstoff ist, zum Beispiel durch die Reaktion einer carboxylischen Säure der Formel I, in der Z Carboxy ist (oder ein reaktives Derivat genannter Säure), entweder mit 5-Aminotetrazol, mit einem Sulfonamid der Formel $\text{NH}_2 \cdot \text{SO}_2\text{R}^7$ oder mit einem Salz davon (zum Beispiel einem Alkalimetallsalz) oder mit einer Hydroxyverbindung der Formel $\text{HO} \cdot \text{R}^6$ oder mit einem Salz davon (zum Beispiel einem Alkalimetall davon). Geeignete reaktive Derivate umfassen zum Beispiel die Chloriden, Bromiden, Aziden und gemischten Anhydride von Ameisensäure oder Essigsäure der Carbonsäure der Formel I, wie oben bereits definiert. Wenn die freie saure Form verwendet wird, wird die Reaktion im allgemeinen in Anwesenheit eines geeigneten dehydrierenden Mittels ausgeführt wie Dicyclohexacyanamid oder 3-(3-Dimethylaminopropyl)-1-ethylcyanamid in Anwesenheit einer Base wie Triethylamin oder Pyridin. Wenn ein reaktives Derivat verwendet wird, wird die Reaktion entweder in Anwesenheit einer wie oben bereits erwähnten Base durchgeführt oder die Sulfonamid- oder Hydroxidverbindung wird in der Form eines Salzes wie Alkalimetallsalz (besonders Lithium-, Sodium- oder Kaliumsalz davon) für die Zubereitung einer Verbindung der Formel I verwendet, in der Z eine Gruppe der Formel $-\text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{SO}_2\text{R}^7$ oder eine Gruppe der Formel $-\text{CO} \cdot \text{OR}^6$ ist. Die Reaktion wird im allgemeinen in

Anwesenheit einer geeigneten Diluents oder eines Verdünnungsmittels wie Dioxan, 1-Butylmethylester oder Tetrahydrofuran ausgeführt und in einem Temperaturbereich von zum Beispiel 0-60°C.

Wenn weiterhin ein nichtgiftiges Salz einer Verbindung der Formel I erforderlich ist, kann es zum Beispiel durch Reaktion mit einer entsprechenden Base hergestellt werden, was ein physiologisch akzeptables Kation ergibt, oder mit einer entsprechenden Säure, was ein physiologisch akzeptables Anion ergibt, oder durch ein anderes konventionelles Verfahren zur Salzherstellung. Wenn weiterhin eine optisch aktive Form einer Verbindung der Formel I notwendig ist, kann eines der bereits erwähnten Verfahren angewendet werden, das ein optisch aktives Ausgangsmaterial benutzt. Es ist auch möglich, die *Racemform* einer Verbindung der Formel I, in der Z eine saure Gruppe ist, aufzulösen, zum Beispiel durch die Reaktion mit einer optisch aktiven Form einer geeigneten organischen Base, zum Beispiel Ephedrin, N,N,N-Trimethyl-(1-phenylethyl)ammoniumhydroxid oder 1-Phenylethylamin, was von der konventionellen Trennung der diastereoisomeren Mischung der so erhaltenen Salze gefolgt wird, zum Beispiel durch fraktionierte Kristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel aus einem 1-4C) Alkanol, und anschließend kann die optisch aktive Form der genannten Verbindung der Formel I durch Behandlung mit Säure freigesetzt werden, indem ein konventionelles Verfahren angewendet wird, zum Beispiel indem eine wäßrige Mineralsäure wie zum Beispiel verdünnte Salzsäure verwendet wird.

Einige der hiermit definierten Zwischenglieder sind neu, zum Beispiel die Verbindungen der Formel II, III und IV, und sind als ein weiteres Kennzeichen der Erfindung angegeben.

Wie oben bereits festgestellt, werden die Verbindungen der Formel I vorteilhafte pharmakologische Wirkungen bei Warmblütern (einschließlich des Menschen) bei solchen Krankheiten und medizinischen Beschwerden haben, bei denen eine Verbesserung der vasokonstriktischen und Flüssigkeithaltenden Eigenschaften des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wenigstens teilweise durch Antagonismus einer oder mehrerer physiologischer Wirkungen des All wünschenswert ist. Die Verbindungen der Erfindung können so bei der Behandlung von Krankheiten und medizinischen Zuständen wie Hypertonie, dekompensierte Herzinsuffizienz und/oder Hyperaldosteronismus bei Warmblütern (einschließlich des Menschen) nutzbringend angewendet werden, genauso wie bei anderen Krankheiten oder medizinischen Beschwerden, bei denen das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ein bedeutender verursachender Faktor ist.

Der Antagonismus einer oder mehrerer der physiologischen Wirkungen des All und insbesondere der Antagonismus der Reaktion zwischen All und den Rezeptoren, die ihre Wirkungen an ein Zielgewebe weitergeben, kann durch die Verwendung einer oder mehrerer der folgenden gewöhnlichen Laboratoriumsverfahren eingeschätzt werden.

Test A: Dieses In-vitro-Verfahren beinhaltet die Inkubation der Testverbindungen anfangs bei einer Konzentration von 100 Mikromolar (oder weniger) in einer Puffermischung, die feste Konzentrationen von radioaktiv markiertem All und einem Teil einer Zelloberflächenmembran enthält, die aus einem geeigneten Zielgewebe des Angiotensin präpariert wurde. In diesem Test wurde die Zelloberflächenmembran aus der Nierenrinne des Meerschweinchens gewonnen, die für ihre Reaktion auf All bekannt ist. Wechselwirkungen zwischen dem radioaktiv gekennzeichneten All und seinen Rezeptoren (die nach Entfernung des unbegrenzten radioaktiv gekennzeichneten Teils durch schnelle Filtrationsprozedur als radioaktiv markierte Verbindung zu dem begrenzten Teil der Membran eingeschätzt wird, so wie es in solchen Studien Standard ist) werden durch Verbindungen antagonisiert, die sich auch mit den Membranrezeptorstellen verbinden. Der Grad des Antagonismus (im Test als Verschiebung der membran gebundenen Radioaktivität beobachtet) wird bestimmt durch den Vergleich der rezeptorgebundenen Radioaktivität in Anwesenheit der Testverbindungen bei einer spezifischen Testkonzentration mit dem Kontrollwert, der in Abwesenheit der Testverbindungen bestimmt wird. Bei diesem Verfahren werden Verbindungen, die wenigstens 50% Verschiebung des radioaktiv gekennzeichneten All, das sich bei einer Konzentration von 10^{-4} M bindet, nochmals bei niedrigeren Konzentrationen getestet, um ihre Potenz zu bestimmen. Für die Bestimmung von IC_{50} (Konzentration für 50%ige Verschiebung des radioaktiv gekennzeichneten All, das sich verbindet) werden die Konzentrationen der Testverbindungen gewöhnlich ausgewählt, um das Testen von wenigstens vier Größenordnungen zu ermöglichen, die sich um den vorausgesagten Wert von IC_{50} herum bewegen, letzteres wird anschließend aus einer Kennzeichnung des Prozentsatzes der Verschiebung gegen die Konzentration der Testverbindungen bestimmt.

Im allgemeinen zeigen wie oben definierte Verbindungen der Formel I, in denen Z eine saure Gruppe ist, bei Test A eine bedeutende Inhibition bei einer Konzentration von 50 Mikromolar oder weniger.

Test B: Dieser In-vitro-Test betrifft das Messen der antagonistischen Wirkungen der Testverbindungen auf All-induzierte Kontraktionen der isolierten Kaninchenaorta, die in einer physiologischen Salzlösung bei 37°C versorgt wurde. Um zu gewährleisten, daß die Wirkung der Testverbindungen spezifisch für All ist, kann die Wirkung der Testverbindung auf noradrenalin-induzierte Kontraktionen in derselben Lösung bestimmt werden.

Im allgemeinen zeigen wie oben beschriebene Verbindungen der Formel I, in denen Z eine saure Gruppe ist, in Test B eine bedeutende Inhibition bei einer Endkonzentration von 50 Mikromolar oder weniger. (Anmerkung: Verbindungen der Formel I, in denen Z eine Gruppe der Formel $-CO \cdot OR^6$ ist, in der R^6 nicht Wasserstoff ist, zeigen im allgemeinen nur eine schwache Aktivität in den In-vitro-Tests A oder B.)

Test C: Dieser In-vivo-Test betrifft endanästhesierte oder nichtanästhesierte Ratten, in die unter Anästhesie arterielle Katheter eingepflanzt wurden, um Veränderungen im Blutdruck zu messen. Die All antagonistischen Wirkungen der Testverbindungen nach parentaler oder oraler Zufuhr werden im Vergleich mit angiotensin-II-induzierten Pressorreaktionen eingeschätzt. Um zu sichern, daß die Wirkung spezifisch ist, kann die Wirkung der Testverbindung auf vasopressininduzierte Pressorreaktionen in derselben Zubereitung bestimmt werden.

Die Verbindungen der Formel I zeigen in Test C im allgemeinen All-antagonistische Eigenschaften bei einer Dosis von 50 mg/kg des Körpergewichts oder weniger, ohne daß irgendwelche toxischen oder andere unerwünschte pharmakologische Wirkungen auftreten.

Test D: Dieser In-vivo-Test betrifft die Simulation einer endogenen Biosynthese bei einer Vielzahl von Tierarten, einschließlich Ratten, Krallenaffen und Hunden durch Verabreichung einer spezifischen Nahrung mit einer niedrigen Natriumkonzentration und entsprechender Dosen eines Saluretikums, das als Furosemid bekannt ist. Dann wurden die Testverbindung oral oder parental dem Tier verabreicht, in das bereits ein Katheter zur Messung der Veränderungen des Blutdrucks unter Anästhesie eingepflanzt wurde.

Verbindungen der Formel I werden im allgemeinen in Test D All-antagonistische Eigenschaften zeigen, was durch eine bedeutende Reduktion des Blutdrucks bei einer Dosis von 50 mg/kg des Körpergewichts oder weniger demonstriert wird, ohne daß irgendwelche offenen toxikologischen oder anderen unerwünschte pharmakologische Wirkungen auftreten. Durch Illustration der Angiotensin II inhibitorischen Eigenschaften der Verbindungen der Formel I, zeigte die Verbindung des Beispiel 7 in den Tests A, B und C die folgenden wie oben beschriebenen Resultate:

In Test A: den Durchschnitt IC_{50} von $1,7 \times 10^{-6}$ M;

In Test B den Durchschnitt pA_2 von 8,95;

In Test C: LD_{50} von 0,5 mg/kg (i. v. Zufuhr).

Die Verbindungen der Formel I werden im allgemeinen zu therapeutischen oder prophylaktischen Zwecken solchen Warmblütern (einschließlich dem Menschen) verabreicht, die diese auf dem Fachgebiet bekannte Behandlung in Form einer pharmazeutischen Zubereitung benötigen. Die Erfindung besagt weiter, daß eine pharmazeutische Zubereitung entsteht, die eine Verbindung der Formel I oder ein wie oben definiertes Salz davon zusammen mit einer pharmazeutisch akzeptablen Diluens oder einem Träger beinhaltet. Solche Zubereitungen werden günstigerweise in einer Form vorliegen, die entweder für die orale Zufuhr (z. B. als Tablette, Kapsel, Lösung, Suspension oder Emulsion) oder für die parentale Zufuhr (z. B. als injizierbare wäßrige oder ölige Lösung oder injizierbare Emulsion) geeignet ist.

Die Verbindungen der Formel I können auch für therapeutische oder prophylaktische Zwecke vorteilhaft zusammen mit anderen pharmakologischen Mitteln verabreicht werden, die auf dem allgemeinen Fachgebiet für die Behandlung von einer oder mehrerer wie oben angeführter Krankheiten oder medizinischen Zuständen bekannt sind.

Eine Verbindung der Formel I (oder ein entsprechendes pharmazeutisch akzeptables Salz davon) wird im allgemeinen dem Menschen in der Form von einer täglichen oralen Dosis von bis zu 50 mg/kg Körpergewicht (und vorzugsweise von bis zu 10 mg/kg) oder einer täglichen parentalen Dosis von bis zu 5 mg/kg Körpergewicht (und vorzugsweise von bis zu 1 mg/kg) verabreicht, wenn notwendig in verteilten Dosen, dabei hängt die genaue Menge der verabreichten Verbindung (oder des Salzes) und die Routine und Form der Zufuhr von Größe, Alter und Geschlecht der zu behandelnden Person und von der zu behandelnden Krankheit oder dem medizinischen Zustand entsprechend der im Fachbereich bekannten Prinzipien ab.

Neben ihrer bereits beschriebenen Verwendung für die therapeutische Medizin für Menschen, sind die Verbindungen der Formel I auch für die veterinäre Behandlung von ähnlichen Zuständen von Nutzen, die kommerziell verwertbare Tiere wie Hunde, Katzen, Pferde und Rinder betreffen. Die Verbindungen der Formel I werden im allgemeinen bei dieser Behandlung in ähnlicher wie oben für die Verabreichung an Menschen beschriebener Menge und Weise zugeführt. Die Verbindungen der Formel I sind auch als pharmakologische Mittel bei der Entwicklung und Standardisierung der Testsysteme zur Einschätzung der Wirkungen des All in Labortieren wie Katzen, Hunden, Kaninchen, Affen, Ratten und Mäusen wertvoll, als ein Teil der ständigen Forschung nach neuen und verbesserten therapeutischen Mitteln.

Die Erfindung soll jetzt durch die folgenden unbeschränkten Beispiele, solange nicht anders festgelegt, illustriert werden:

- (i) Konzentrationen und Verdampfungen wurden durch Rotationsverdampfungen *in vacuo* ausgeführt;
- (ii) Operationen wurden bei Raumtemperatur, das heißt, im Bereich von 18–26 Grad ausgeführt;
- (iii) die Säulenchromatographie wurde auf dem Merck Kieselgel 60 (Art. Nr. 9385), das von E. Merck, Darmstadt, Deutschland geliefert wurde, ausgeführt.
- (iv) wo Ergebnisse gegeben werden, sind sie nur zur Hilfe des Lesers angegeben und sie sind nicht unbedingt das Maximum, das durch kontinuierliche Verfahrensentwicklung erreichbar ist.
- (v) 1H -NMR-Spektren wurden normalerweise bei 200 MHz in $CDCl_3$ bestimmt, wobei Siliziumwasserstoff (Tetramethylsilan TMS) als interner Standard genutzt und als chemikalische Verschiebungen (Deltawerte) in Teilchen pro Million relativ zu TMS ausgedrückt wurde, indem man folgende konventionelle Abkürzungen für die Bezeichnung der Hauptpeaks verwendet: s, singlet; m, multiplet; t, triplet; br, broad; d, doublet;
- (vi) ^{13}C -NMR-Spektren wurden normalerweise bei 100 MHz in $CDCl_3$ oder D_6 -dimethylsulfoxid (d_3 -DMSO) bestimmt, indem das Signal des Lösungsmittels als interner Standard verwendet wurde, und sie wurden als chemikalische Verschiebungen (Deltawerte) in Teilchen pro Million relativ zu TMS ausgedrückt;
- (vii) alle Endprodukte hatten befriedigende Mikroanalysen; und
- (viii) der Begriff „1H-tetrazol-5-yl“ steht für „1H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl“.

Beispiel 1

1,25 M Natriumhydroxidlösung (2,4 ml) wurde zu einer Lösung von Methyl-4'-[(2-ethylchinolin-4-yloxy)methyl]biphenyl-2-carboxylat (A) (380 mg) in Ethanol (5 ml) gegeben. Die Lösung wurde 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Danach wurden die flüchtigen Substanzen durch Verdampfen entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser (30 ml) gelöst. Der entstandenen Lösung wurde 2 M Salzsäure zugesetzt, bis sie den pH-Wert 4 erreicht hatte. Der feste Niederschlag wurde gesammelt, unter starkem Vakuum getrocknet und aus Ethanol wieder auskristallisiert. Im Ergebnis entstand 4'-[(2-Ethylchinolin-4-yloxy)methyl]biphenyl-2-carboxylsäure (254 mg) in Form weißer Kristalle, Schmelzpunkt 204–205°C; NMR (d_6 -Dimethylsulphoxid [d_6 -DMSO]): 1,34 (t, 3H), 2,9 (q, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,38–7,78 (kompl. m, 10H), 7,88 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 12,74 (br, 1H); Massenspektrum (Beschluß mit Elektronen [-ve FAB], DMSO/Glyzerol (GLY): 382 (M-H)⁺, 172; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 78,0; H, 5,4; N, 4,05; $C_{25}H_{21}NO_3$, erfordert: C, 78,3; H, 5,5; N, 3,7%.

Das Ausgangsmaterial (A) wurde folgendermaßen hergestellt:

- (i) Eine 1,6 M Lösung von Butyllithium in Hexan (24,0 ml) wurde tropfenweise einer geschüttelten Lösung von 4-Bromotoluol (6,0 g) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) (50 ml) bei einer Temperatur von -78°C und einer Argongasatmosphäre zugesetzt. Die Temperatur von -78°C wurde 20 Minuten beibehalten. Dann wurde eine 1 M Lösung von Zinkchloridanhydrid in Ether (38,6 ml) zugesetzt. Die Temperatur der Lösung wurde 15 Minuten lang bei -78°C gehalten, dann wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (60 mg) in THF (5 ml) sowie danach Methyl-2-iodobenzoat (6,1 g) in THF (10 ml) zugesetzt. Die Lösung wurde eine Stunde der Umgebungstemperatur ausgesetzt, dann unter Rückfluß 5 Stunden lang erhitzt. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt und der Rückstand in Chloroform (150 ml) gelöst. Diese Lösung wurde mit einer Lösung von Ethylendiamintetraessigsäure (10 g) in Wasser (100 ml) gewaschen und die wäßrige Schicht mit Chloroform (100 ml) wieder extrahiert. Die gebundenen organischen Extrakte wurden getrocknet ($MgSO_4$) und das Lösungsmittel durch Verdampfen

entfernt. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie gereinigt und mit Ethylazetat/Hexan (1:9 v/v) eluiert, um Methyl-4'-methylbiphenyl-2-carboxylat (B) als farbloses Öl (4,4 g) zu erhalten; NMR: 2,4 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 7,2 (s, 4H), 7,35 (m, 3H), 7,5 (m, 1H), 7,8 (d, 1H).

(ii) N-Bromosuccinimid (8,1 g) und Azo(bisisobutyronitril) (130 mg) wurden einer Lösung von Verbindung (B) (9,3 g) in Carbontetrachlorid (300 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde unter Rückfluß 4 Stunden lang erhitzt und dann auf die Umgebungstemperatur abgekühlt. Unlösliche Substanzen wurden durch Filtration entfernt und das Filtrat konzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie gereinigt und mit Ethylazetat/Hexan (1:9 v/v) eluiert, um Methyl-4'-(bromomethyl)biphenyl-2-carboxylat (C) als festen Stoff (10,9 g) zu erhalten, Schmelzpunkt 48–50°C; NMR: 3,65 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 7,25–7,60 kompl. (m, 7H), 7,85 (d, 1H).

(iii) Natriumhydrid (60% Dispersen in Mineralöl; 60 mg) wurde einer nach der in Org. Syn., 1955, Coll. Bd. III, S. 3/4 und 593) beschriebenen Methode hergestellten, geschüttelten Lösung von 2-Ethyl-4-chinolon (260 mg) in N,N-Dimethylformamid (DMF) (2,5 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde geschüttelt, bis die Wasserstoffentwicklung beendet war, dann wurde eine Lösung der Bromomethylverbindung (C) (460 mg) in DMF (1 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 19 Stunden lang geschüttelt. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt und der Rückstand unter Wasser (10 ml) und Ethylazetat (2 × 5 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser (10 ml) und danach mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen sowie getrocknet (MgSO₄). Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie gereinigt sowie mit Ethylazetat/Dichlormethan (1:4 v/v) eluiert, um Methyl-4'-[(2-ethylchinolin-4-yloxy)methyl]biphenyl-2-carboxylat (A) als festen Stoff (350 mg) zu erhalten, Schmelzpunkt 132–134°C; NMR: 1,41 (t, 3H), 2,97 (q, 2H), 3,68 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,44–7,7 (kompl. m, 9H), 7,87 (dd, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H); Massenspektrum (positive chemische Ionisation [+ve CI]: 398 (M + H)⁺, 225, 174; ¹³C NMR: (Benzyl-CH₂) 69,73.

Beispiele 2–4

Unter Nutzung eines Verfahrens, das dem in Beispiel 1 beschriebenen ähnlich ist, aber von einem entsprechenden Ester der Formel II ausgehend, bei dem Q für eine Methoxycarbonylgruppe steht, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

(Beispiel 2): 4'-[(2-Methylchinolin-4-yloxy)methyl]biphenyl-2-carboxylsäurehydrochlorid, Schmelzpunkt 184–186°C; NMR: (d₆-DMSO): 2,93 (s, 3H), 5,67 (s, 2H), 7,38–7,72 (m, 8H), 7,77 (dd, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,08 (dt, 1H), 8,33 (d, 1H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/m-nitrobenzylalkohol) (NBA): 368 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 71,2; H, 5,0; N, 3,6; Cl, 8,6%, C₂₄H₁₉NO₃ · HCl erfordert: C, 71,0; H, 5,0; N, 3,5; Cl, 8,7%; ausgehend von Methyl-4'-[(2-methylchinolin-4-yloxy)methyl]biphenyl-2-carboxylat, als fester Stoff hergestellt, Schmelzpunkt 146°C; NMR: 2,71 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,3–7,6 (kompl. m, 8H), 7,68 (dt, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H); die Verbindung selbst wurde aus 2-Methyl-4-chinolon unter Nutzung von Verfahren, die den in Beispiel 1 beschriebenen analog sind, hergestellt:

(Beispiel 3): 4'-[(2-Propylchinolin-4-yloxy)methyl]biphenyl-2-carboxylsäure, Schmelzpunkt 198–200°C; NMR (d₆-DMSO): 0,97 (t, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,85 (t, 2H), 5,43 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,35–7,65 (kompl. m, 8H), 7,73 (dt, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 12,7 (br, s, 1H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 396 (M – H)[–], 186; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 77,5; H, 6,0; N, 3,5%, C₂₆H₂₃NO₃ · 0,33 C₂H₅OH erfordert: C, 77,8; H, 6,1; N, 3,4%; ausgehend von Methyl-4'-[(2-propylchinolin-4-yloxy)methyl]biphenyl-2-carboxylat, als viskoses Öl hergestellt; NMR: 1,03 (t, 3H), 1,87 (m, 2H), 2,94 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,34–7,6 (kompl. m, 8H), 7,68 (dt, 1H), 7,85 (dd, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): (Benzyl-CH₂) 69,8; die Verbindung selbst wurde aus 2-Propyl-4-chinolon unter Nutzung von Verfahren, die den in Beispiel 1 beschriebenen analog sind, hergestellt:

(Anmerkung: 1 M wäßrige Zitronensäurelösung wurde an Stelle von 2 M Salzsäure im Verfahrensaufbau genutzt.)

(Beispiel 4): 4'-[(2-Butylchinolin-4-yloxy)methyl]biphenyl-2-carboxylsäure, Schmelzpunkt 148°C; NMR (d₆-DMSO): 0,93 (t, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 5,5 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,33–7,68 (kompl. m, 8H), 7,7–7,85 (m, 2H), 7,98 (d, 1H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 410 (M – H)[–], 200; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 77,1; H, 6,1; N, 3,1%, C₂₇H₂₅NO₃ · 0,5 H₂O erfordert: C, 77,1; H, 6,2; N, 3,3%; ausgehend von Methyl-4'-[(2-butylchinolin-4-yloxy)methyl]biphenyl-2-carboxylat, als viskoses Öl hergestellt; NMR: 0,97 (t, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,94 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,35–7,6 (kompl. m, 8H), 7,69 (dt, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H); Massenspektrum (+ve CI): 426 (M + H)⁺, 225, 202; die Verbindung selbst wurde aus 2-Butyl-4-chinolon unter Nutzung von Verfahren, die den in Beispiel 1 beschriebenen analog sind, hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien 2-Methyl-4-chinolon und 2-Propyl-4-chinolon wurden entsprechend der Beschreibung in Org. Syn., 1955, Coll. Bd. III, S. 374 und 593, hergestellt. 2-Butyl-4-chinolon wurde unter Nutzung eines analogen Verfahrens hergestellt, wobei von Ethyl-3-oxo-heptanoat ausgegangen und folgendes NMR-Spektrum aufgenommen wurde: 0,88 (t, 3H), 1,34 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 2,7 (t, 2H), 6,27 (t, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,6 (dt, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 11,8 (br s, 1H).

Beispiel 5

5 M wäßrige Natriumhydroxidlösung (2 ml) wurde einer Lösung von Methyl-4'-[(2-propylchinolin-4-yloxy)methyl]benzoat (A) (500 mg) in Methanol (5 ml) zugesetzt. Die Lösung wurde 16 Stunden lang stehengelassen. Wasser (50 ml) wurde zugesetzt und das Gemisch erhitzt, um den festen Niederschlag aufzulösen. Die Lösung wurde filtriert und dem Filtrat wurde 1 M wäßrige Zitronensäurelösung zugesetzt, bis es den pH-Wert 4 erreicht hatte. Der ausgefällte feste Stoff wurde durch Filtration gesammelt und unter Hochvakuum getrocknet, um 4'-[(2-Propylchinolin-4-yloxy)methyl]benzoesäure (347 mg) als weißes Pulver zu erhalten, Schmelzpunkt 225–227°C; NMR (d₆-DMSO): 0,95 (t, 3H), 1,7–1,9 (m, 2H), 2,84 (t, 2H), 5,5 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,5 (dt, 1H), 7,7 (m, 3H), 7,88 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 12,9 (br, 1H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/Gly): 321 (M – H)[–], 186; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 73,9; H, 5,9; N, 4,2%; C₂₆H₁₉NO₃ · 0,25 H₂O erfordert: C, 73,7; H, 6,0; N, 4,3%.

Der Ausgangsester (A) wurde aus 2-Propyl-4-chinolon (561 mg) und Methyl-4-(bromomethyl)benzoat (700 mg) sowie einem entsprechenden Anteil an anderen notwendigen Agenzien und Lösungsmitteln hergestellt, wobei ein Verfahren, das dem in Beispiel 1, Teil (iii) beschrieben ähnlich ist, genutzt, die Reinigung mittels Flash-Chromatographie vorgenommen und mit einem Gemisch aus Methanol und Dichlormethan (1:9 v/v) eluiert wurde. Die Herstellung erfolgte als fester Stoff (540 mg), Schmelzpunkt 62–65°C; NMR: 1,0 (t, 3H), 1,83 (m, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,46 (dt, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,67 (dt, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,1 (d, 2H), 8,2 (dd, 1H).

Beispiel 6

4-[(2-Propylchinolin-4-yloxy)methyl]benzoesäure (240 mg) wurde einem Gemisch aus Benzonsulphonamid (120 mg), 4-Dimethylaminopyridin (90 mg) und 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (150 mg) in Dichlormethan (20 ml) zugesetzt und das Gemisch über Nacht geschüttelt. Chloroform (20 ml) wurde zugesetzt, das Gemisch anschließend mit 1 M Zitronensäurelösung (10 ml), Wasser (2 × 10 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (5 ml) gewaschen sowie danach getrocknet (MgSO₄). Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt und der Rückstand mit Methanol trituriert, um 4-[(2-Propylchinolin-4-yloxy)methyl]-N-phenylsulphonylbenzamid als weißes Pulver (160 mg) zu erhalten, Schmelzpunkt 140°C (dec.); NMR (d₆-DMSO): 0,95 (t, 3H), 1,79 (m, 2H), 2,98 (t, 2H), 5,5 (s, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,5–7,7 (m, 6H), 7,78 (dt, 1H), 7,87–8,02 (m, 5H), 8,18 (dd, 1H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/Gly): 495 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 66,1; H, 5,4; N, 5,8%; C₂₆H₂₄N₂O₄S · 0,5H₂O erfordert: C, 66,5; H, 5,3; N, 6,0%.

Beispiel 7

Ein Gemisch aus 2-Methyl-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin (A) (890 mg) und einer 7,5 M Lösung aus Chlorwasserstoffdioxan (10 ml) und Wasser (1 ml) wurde 72 Stunden lang stehengelassen. Flüchtige Substanzen wurden durch Verdampfen entfernt und der Rückstand mit Ether (2 × 50 ml) trituriert. Der Ether wurde dekantiert und der feste Rückstand aus Isopropanol auskristallisiert, um 2-Methyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid (370 mg) als weißen, festen Stoff zu erhalten, Schmelzpunkt 188–190°C; NMR (d₆-DMSO): 2,92 (s, 3H), 5,63 (s, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,56–7,87 (m, 8H), 8,07 (dt, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,32 (dd, 1H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/NBA): 392 (M – H)[–], 158; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 66,0; H, 4,6; N, 15,5%; C₂₄H₁₉N₅ · O · HCl · 0,5H₂O erfordert: C, 65,7; H, 4,8; N, 16,0%.

Das Ausgangsmaterial (A) wurde folgendermaßen hergestellt:

Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl; 90 mg) wurde einer geschüttelten Lösung von 2-Methyl-4-chinolon (340 mg) in DMF (10 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde geschüttelt, bis die Wasserstoffentwicklung beendet war und es wurde eine Lösung von 5-2-(4'-Bromomethylbiphenyl)-2-triphenylmethyl-2H-tetrazol (1,2 g) (hergestellt wie im Europäischen Patent Nr. 0291969 beschrieben) in DMF (5 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde 16 Stunden lang geschüttelt. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt und der Rückstand unter Wasser (20 ml) und Dichlormethan (2 × 10 ml) aufgeteilt. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten Natriumchloridlösung (5 ml) gewaschen und anschließend getrocknet (MgSO₄). Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt und das resultierende Öl mittels Flash-Chromatographie gereinigt sowie mit Methanol/Dichlormethan (1:99 v/v) eluiert, um 2-Methyl-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin (A) (890 mg) als weißen, festen Stoff zu erhalten, Schmelzpunkt 168–170°C (dec.); NMR: 2,7 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 6,7 (s, 1H), 6,9 (dd, 6H), 7,15–7,55 (kompl. m, 17H), 7,65 (dt, 1H), 7,95 (m, 2H), 8,1 (dd, 1H).

Beispiel 8

Unter Nutzung eines Verfahrens, das dem in Beispiel 7 beschriebenen analog ist, aber von 2-Propyl-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin (A) ausgehend, wurde 2-Propyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid hergestellt, Schmelzpunkt 178–180°C; NMR (d₆-DMSO): 0,98 (t, 3H), 1,88 (m, 2H), 3,08 (t, 2H), 5,6 (s, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,5–7,85 (kompl. m, 8H), 8,02 (dt, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/NBA): 420 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 67,9; H, 5,2; N, 14,9%; C₂₆H₂₃N₅O · HCl erfordert: C, 68,2; H, 5,3; N, 15,3%.

Das Ausgangsmaterial (A) wurde als weißer, fester Stoff hergestellt, Schmelzpunkt 150–152°C; NMR: 1,05 (t, 3H), 1,88 (m, 2H), 2,92 (t, 2H), 5,2 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,94 (dd, 6H), 7,15–7,58 (kompl., 17H), 7,68 (dt, 1H), 8,0m, (2H), 8,12 (dd, 1H), ¹³C NMR (CDCl₃): (Benzyl-CH₂) 69,67; ausgehend von 2-Propyl-4-chinolon und unter Nutzung eines Verfahrens, das dem in Beispiel 7 beschriebenen ähnlich ist.

Beispiele 9–29

Unter Nutzung eines Verfahrens, das dem in Beispiel 7 beschriebenen analog ist, aber von den entsprechenden Triphenylmethyltetrazolen (III) ausgehend, wurden die folgenden Verbindungen der Formel I mit einer Ausbeute von 70–90% hergestellt:

(Beispiel 9): 5-Cyano-2-ethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 240°C (dec.); NMR (d₆-DMSO): 1,40 (t, 3H), 3,16 (q, 2H), 5,57 (s, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,50–7,75 (m, 7H), 8,10 (t, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,62 (d, 1H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/Gly): 431 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 65; H, 4,5; N, 16,6; H₂O, 2,0%; C₂₆H₂₀N₆O · HCl · 0,5H₂O erfordert: C, 64,9; H, 4,8; N, 16,8; H₂O, 1,8%;

(Beispiel 10): 2-Ethyl-6-trifluoromethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 188–190°C; NMR (d₆-DMSO): 1,43 (t, 3H), 3,20 (q, 2H), 5,67 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,55–7,73 (m, 7H), 8,30 (d, 1H), 8,48 (d, 2H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/Gly): 474 (M – M)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 60,6; H, 3,9; N, 13,3%; C₂₆H₂₀N₆OF₃ · HCl erfordert: C, 61,0; H, 4,1; N, 13,7%;

(Beispiel 11): 2-Ethyl-8-trifluoromethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin*, Schmelzpunkt 110–113°C; NMR (CDCl₃): 1,42 (t, 3H), 3,05 (q, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,28–7,62 (m, 8H), 8,03 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/Gly): 474 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 64,6; H, 4,4; N, 13,3%; C₂₆H₂₀N₆OF₃ · 0,67-dioxan erfordert: C, 64,5; H, 4,7; N, 13,1%. Isoliert als freie Base:

(Beispiel 12): 2-Ethyl-6-methoxy-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 213–215°C; NMR (d₆-DMSO): 1,41 (t, 3H), 3,12 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 5,68 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,50–7,76 (m, 9H), 8,21 (d, 1H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/Gly): 436 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 66,1; H, 5,0; N, 14,6%; C₂₆H₂₃N₅C₂ · HCl erfordert: C, 65,9; H 5,1; N, 14,8%.

(Beispiel 13): 2-Ethyl-8-methoxy-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 125–127°C; NMR (d₆-DMSO): 1,40 (t, 3H), 3,24 (q, 2H), 4,14 (s, 3H), 5,66 (s, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,50–7,84 (m, 10H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/Gly): 436 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 63,7; H, 5,8; N, 13,5%; C₂₆H₂₃N₅O₂ · HCl · 0,5H₂O · 5-dioxan erfordert: C, 63,8; H, 5,3; N, 13,3%.

- (Beispiel 14): 2-Ethyl-5,7-dimethoxy-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 203–205°C; NMR (d_6 -DMSO): 1,40 (t, 3H), 3,07 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,56–7,62 (m, 2H), 7,68–7,75 (m, 2H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 466 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 63,6; H, 5,3; N, 12,9; H₂O, 1,0%; C₂₇H₂₆N₆O₃ · HCl · 0,25H₂O · 0,25-dioxan erfordert: C, 63,5; H, 5,2; N, 13,2; H₂O, 0,9%;
- (Beispiel 15): 2-Ethyl-6,7-dimethoxy-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 272°C (decomp.); NMR (d_6 -DMSO): 1,40 (t, 3H), 3,10 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 5,65 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,53–7,74 (m, 7H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 466 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 62,7; H, 5,1; N, 13,5; H₂O, 2,6%;
- (Beispiel 16): 2-Ethyl-5,8-dimethoxy-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 171°C (decomp.); NMR (d_6 -DMSO): 1,39 (t, 3H), 3,22 (q, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 5,62 (s, 2H), 7,19–7,33 (m, 3H), 7,51–7,77 (m, 8H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 466 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 61,3; H, 5,4; N, 12,9; H₂O, 5,8%; C₂₇H₂₆N₆O₃ · HCl · 1,5H₂O erfordert: C, 61,1; H, 5,3; N, 13,2; H₂O, 5,1%.
- (Beispiel 17): 2-Ethyl-5,6,7-trimethoxy-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 181–182°C; NMR (d_6 -DMSO): 1,42 (t, 3H), 3,10 (q, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 5,55 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,53–7,62 (m, 5H), 7,68–7,74 (m, 2H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 496 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 60,6; H, 5,1; N, 12,6; H₂O, 2,9%; C₂₈H₂₇N₆O₄ · HCl · H₂O erfordert: C, 60,9; H, 5,3; N, 12,7; H₂O, 3,3%;
- (Beispiel 18): 7-Cyano-2-ethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 160–163°C, NMR (d_6 -DMSO): 1,43 (t, 3H), 3,17 (q, 2H), 5,64 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,58–7,72 (m, 5H), 8,08 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,76 (s, 1H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 431 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 64,3; H, 4,9; N, 16,6%; C₂₆H₂₆N₆O · HCl · H₂O · 0,1-dioxan erfordert: C, 64,1; H, 4,8; N, 17,0%;
- (Beispiel 19): 2-Ethyl-7-methoxy-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 172–174°C; NMR (d_6 -DMSO): 1,44 (t, 3H), 3,15 (q, 2H), 3,97 (s, 3H), 5,64 (s, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,38–7,77 (m, 9H), 8,20 (d, 1H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 436 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 63,8; H, 5,5; N, 13,8; H₂O, 3,3%; C₂₈H₂₃N₆O₂ · HCl · H₂O erfordert: C, 63,5; H, 5,3; N, 14,2; H₂O, 3,7%;
- (Beispiel 20): 6-Carbomethoxy-2-ethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 202–204°C; NMR (d_6 -DMSO): 1,50 (t, 3H), 3,28 (q, 2H), 4,00 (s, 3H), 5,74 (s, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,56–7,82 (m, 7H), 8,48–8,55 (m, 2H), 8,82 (s, 1H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 464 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 64,6; H, 4,7; N, 13,8%; C₂₇H₂₃N₆O₃ · HCl erfordert: C, 64,6; H, 4,8; N, 14,0%;
- (Beispiel 21): 2-Ethyl-5-methyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 168–169°C (dec.); NMR (d_6 -DMSO): 1,42 (t, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,17 (q, 2H), 5,61 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,54–7,71 (m, 8H), 7,89 (t, 1H), 8,19 (d, 1H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 420 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 65,8; H, 5,4; N, 14,0; H₂O, 3,0%; C₂₆H₂₃N₆O · HCl · 0,75H₂O · 0,33EtOAc erfordert: C, 65,6; H, 5,6; N, 14,0; H₂O, 2,7%;
- (Beispiel 22): 2-Ethyl-7-methyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 213–215°C (dec.); NMR (d_6 -DMSO): 1,43 (t, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,19 (q, 2H), 5,65 (s, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,54–7,75 (m, 8H), 8,09 (s, 1H), 8,19 (d, 1H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 420 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 68,5; H, 5,3; N, 15,3%; C₂₆H₂₃N₆O · HCl erfordert: C, 68,2; H, 5,3; N, 15,3%;
- (Beispiel 23): 2,6-Dimethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 200–202°C (dec.); NMR (d_6 -DMSO): 2,56 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 5,62 (s, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,54–7,72 (m, 7H), 7,91 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,18 (d, 1H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 406 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 67,1; H, 4,8; N, 15,4%; C₂₅H₂₁N₆O · HCl – 0,25H₂O erfordert: C, 67,0; H, 5,0; N, 15,6%;
- (Beispiel 24): 2,8-Dimethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 193–195°C (dec.); NMR (d_6 -DMSO): 2,82 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 5,63 (s, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,53–7,72 (m, 8H), 7,89 (d, 1H), 8,16 (d, 1H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 406 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 67,5; H, 5,0; N, 15,6%; C₂₅H₂₁N₆O · HCl erfordert: C, 67,6; H, 5,0; N, 15,8%;
- (Beispiel 25): 2-Ethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 178–181°C (dec.); NMR (d_6 -DMSO): 1,48 (t, 3H), 3,22 (q, 2H), 5,68 (s, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,5–7,8 (m, 7H), 7,83 (t, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,32 (t, 2H); ¹³C NMR: (Benzyl-CH₂) 71,3; Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 406 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 68,0; H, 5,1; N, 15,8%; C₂₅H₂₁N₆O · HCl erfordert: C, 67,6; H, 5,0; N, 15,8%.
- (Beispiel 26): 6,8-Dimethyl-2-ethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 195–197°C (dec.); NMR (d_6 -DMSO): 1,4 (t, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,34 (q, 2H), 5,65 (s, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,54–7,72 (m, 8H), 7,89 (s, 1H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 434 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 68,7; H, 5,6; N, 14,8%; C₂₇H₂₅N₆O · HCl erfordert: C, 68,7; H, 5,5; N, 1,9%.
- (Beispiel 27): 6-Chloro-2-methyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 197–198°C (dec.); NMR (d_6 -DMSO): 2,9 (s, 3H), 5,61 (s, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,53–7,77 (m, 7H), 8,08 (dd, 1H), 8,21–8,28 (m, 2H); ¹³C NMR: (Benzyl-CH₂) 72; Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 426 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 62,2; H, 4,1; N, 15,1; Cl, 15,0%; C₂₄H₁₈N₆ClO · HCl erfordert: C, 62,1; H, 4,1; Cl, 15,3%;
- (Beispiel 28): 7-Chloro-2-ethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 170–172°C (dec.); NMR (d_6 -DMSO): 1,43 (t, 3H), 3,18 (q, 2H), 5,64 (s, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,5–7,75 (m, 7H), 7,81 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,40 (d, 1H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 440 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 61,8; H, 4,3; N, 14,2; Cl, 14,3; H₂O, 2,1%; C₂₅H₂₀N₆ClO · O · 5H₂O erfordert: C, 61,6; H, 4,5; N, 14,4; Cl, 14,6; H₂O, 1,8% und
- (Beispiel 29): 8-Chloro-2-ethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 146–148°C (dec.); NMR (d_6 -DMSO): 1,38 (t, 3H), 3,08 (q, 2H), 5,52 (s, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,51–7,75 (m, 7H), 8,02 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 440 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 60,8; H, 4,6; N, 14,1%; C₂₅H₂₀N₆ClO · HCl · H₂O erfordert: C, 60,5; H, 4,6; N, 14,1%.
- Das notwendige Ausgangsmaterial der Formel III wurde mit einer Ausbeute von 20–70% unter Nutzung eines Verfahrens hergestellt, das dem in Beispiel 7 beschriebenen analog ist, aber es wurde von den entsprechenden Chinolinen der Formel IV ausgegangen. Die Verbindungen der Formel III wiesen die folgenden Eigenschaften auf:
- (9): 5-Cyano-2-ethyl-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin, als Schaum isoliert; NMR (d_6 -DMSO): 1,34 (t, 3H), 2,96 (q, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,82–6,93 (m, 6H), 7,14 (d, 2H), 7,25–7,36 (m, 9H), 7,40–7,65 (m, 6H), 7,80 (dd, 1H), 7,93 (t, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,30 (d, 1H);

(10): 2-Ethyl-6-trifluoromethyl-4-([2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methoxy)chinolin, als Schaum isoliert; NMR: 1,55 (t, 3H), 3,12 (q, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,05–7,10 (m, 6H), 7,33–7,45 (m, 13H), 7,52–7,69 (m, 3H), 7,99 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,64 (s, 1H);

(11): 2-Ethyl-8-trifluoromethyl-4-([2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methoxy)chinolin, als Schaum isoliert; NMR: 1,45 (t, 3H), 3,01 (q, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,88–7,0 (m, 6H), 7,18–7,55 (m, 17H), 8,05 (dd, 2H), 8,32 (d, 1H); ¹³C NMR: (Benzyl-CH₂) 69,96;

(12): 2-Ethyl-6-methoxy-4-([2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methoxy)chinolin, als Schaum isoliert; NMR: 1,37 (t, 3H), 2,90 (q, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,91–6,97 (m, 6H), 7,19–7,35 (m, 14H), 7,42–7,52 (m, 4H), 7,89–7,95 (m, 2H); ¹³C NMR: (Benzyl-CH₂) 69,72;

(13): 2-Ethyl-8-methoxy-4-([2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methoxy)chinolin, als Schaum isoliert; NMR (d₆-DMSO): 1,33 (t, 3H), 2,88 (q, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 6,81–6,92 (m, 6H), 7,10–7,12 (m, 4H), 7,25–7,70 (m, 15H);

(14): 2-Ethyl-5,7-dimethoxy-4-([2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methoxy)chinolin, als Schaum isoliert; NMR: 1,39 (t, 3H), 2,98 (q, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 6,46 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,86–6,95 (m, 6H), 7,01 (d, 1H), 7,16–7,29 (m, 11H), 7,35–7,52 (m, 5H), 7,91–7,95 (m, 1H); ¹³C NMR: (Benzyl-CH₂) 69,63;

(15): 2-Ethyl-6,7-dimethoxy-4-([2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methoxy)chinolin, als Schaum isoliert, Schmelzpunkt 211°C (decomp.); NMR (d₆-DMSO): 1,39 (t, 3H), 2,90 (q, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,94–7,00 (m, 6H), 7,19–7,33 (m, 13H), 7,39–7,55 (m, 5H), 7,94 (dd, 1H); ¹³C NMR: (Benzyl-CH₂) 69,72;

(16): 2-Ethyl-5,8-dimethoxy-4-([2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methoxy)chinolin, Schmelzpunkt 94–97°C; NMR (CDCl₃): 1,41 (t, 3H), 3,04 (q, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,88–6,98 (m, 7H), 7,18–7,29 (m, 11H), 7,37–7,56 (m, 5H), 7,91–7,96 (m, 1H); ¹³C NMR: (Benzyl-CH₂) 69,85;

(17): 2-Ethyl-5,6,7-trimethoxy-4-([2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methoxy)chinolin, Schmelzpunkt 90–95°C; NMR: 1,39 (t, 3H), 2,90 (q, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,92–6,98 (m, 6H), 7,18–7,56 (m, 17H), 7,91–7,95 (m, 1H); ¹³C NMR: (Benzyl-CH₂) 70,26;

(18): 7-Cyano-2-ethyl-4-([2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methoxy)chinolin*, Schmelzpunkt 172–175°C; NMR (d₆-DMSO): 1,33 (t, 3H), 2,94 (q, 2H), 5,36 (s, 2H), 6,81–6,90 (m, 6H), 7,18 (d, 2H), 7,25–7,36 (m, 10H), 7,43 (d, 2H), 7,47–7,70 (m, 4H), 7,85 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,39 (d, 1H);

(* Anmerkung: Dargestellt durch Alkylierung eines Gemisches im Verhältnis 70:30 von 7-Cyano-2-ethyl-chinolon und 5-Cyano-2-ethyl-4-chinolon sowie gereinigt mittels Flash-Chromatographie unter Nutzung von Ethylacetat/Dichlormethan (2:98 v/v) als Eluierungsmittel)

(19): 2-Ethyl-7-methoxy-4-([2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methoxy)chinolin*, Schmelzpunkt 159–161°C; NMR: 1,39 (t, 3H), 2,92 (q, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,90–6,95 (m, 7H), 7,21–7,55 (m, 17H), 7,95–7,80 (m, 2H); ¹³C NMR: (Benzyl-CH₂) 69,69;

(* Anmerkung: Dargestellt durch Alkylierung eines Gemisches im Verhältnis 80:20 von 2-Ethyl-7-methoxy-4-chinolon und 2-Ethyl-5-methoxy-4-chinolon sowie gereinigt mittels Flash-Chromatographie unter Nutzung von Ethylacetat/Hexan (50:50 v/v) als Eluierungsmittel.)

(20): 6-Carbomethoxy-2-ethyl-4-([2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methoxy)chinolin, Schmelzpunkt 179–181°C; NMR (d₆-DMSO): 1,33 (t, 3H), 2,89 (q, 2H), 3,85 (s, 3H), 5,39 (s, 2H), 6,81–6,95 (m, 6H), 7,12–7,23 (m, 3H), 7,24–7,38 (m, 9H), 7,43 (d, 2H), 7,50–7,69 (m, 3H), 7,82 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,76 (d, 1H);

(21): 2-Ethyl-5-methyl-4-([2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methoxy)chinolin; Schmelzpunkt 179–181°C (dec.); NMR: 1,38 (t, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,9–6,98 (m, 6H), 7,13–7,34 (m, 13H), 7,4–7,57 (m, 5H), 7,85 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H); ¹³C NMR: (Benzyl-CH₂) 70,27; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 79,3; H, 5,7; N, 10,3%; C₄₅H₃₇N₅O · H₂O erfordert: C, 79,3; H, 5,7; N, 10,3%;

(22): 2-Ethyl-7-methyl-4-([2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methoxy)chinolin; Schmelzpunkt 205–206°C (dec.); NMR: 1,39 (t, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,94 (q, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,90–6,95 (m, 6H), 7,17–7,32 (m, 14H), 7,39–7,43 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,96–8,02 (m, 2H); ¹³C NMR: (Benzyl-CH₂) 69,69; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 81,6; H, 5,9; N, 10,6%; C₄₅H₃₇N₅O erfordert: C, 81,4; H, 5,6; N, 10,6%;

(23): 2,6-Dimethyl-4-([2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methoxy)chinolin, als Schaum isoliert; NMR: 2,41 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,91–6,95 (m, 6H), 7,22–7,25 (m, 13H), 7,44–7,51 (m, 4H), 7,89–7,99 (m, 3H);

(24): 2,8-Dimethyl-4-([2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methoxy)chinolin; Schmelzpunkt 175–177°C (dec.); NMR: 2,7 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,87–6,95 (m, 6H), 7,15–7,3 (m, 14H), 7,38–7,54 (m, 4H), 7,94–8,02 (m, 2H); Ergebnis der Mikroanalyse: C, 81,6; H, 5,2; N, 10,9%; C₄₄H₃₅N₅O erfordert: C, 81,3; H, 5,4; N, 10,8%;

(25): 2-Ethyl-4-([2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methoxy)chinolin; Schmelzpunkt 173–174°C (dec.); NMR: 1,4 (t, 3H), 2,96 (q, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,9–6,94 (m, 6H), 7,18–7,32 (m, 13H), 7,33–7,55 (m, 4H), 7,67 (dt, 1H), 7,99 (m, 2H), 8,11 (d, 1H); Ergebnis der Mikroanalyse: C, 81,1; H, 5,4; N, 10,9%; C₄₄H₃₅N₅O erfordert: C, 81,4; H, 5,4; N, 10,8%;

(26): 6,8-Dimethyl-2-ethyl-4-([2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methoxy)chinolin; Schmelzpunkt 183–185°C (dec.); NMR: 1,4 (t, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,95 (q, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,90–6,95 (m, 6H), 7,17–7,35 (m, 13H), 7,43–7,50 (m, 4H), 7,76 (s, 1H), 7,95 (m, 1H);

(27): 6-Chloro-2-methyl-4-([2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methoxy)chinolin; Schmelzpunkt 182–184°C (dec.); NMR: 2,68 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,87–6,97 (m, 6H), 7,15–7,35 (m, 13H), 7,4–7,62 (m, 4H), 7,9 (d, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,08 (d, 1H);

(28): 7-Chloro-2-ethyl-4-([2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methoxy)chinolin; Schmelzpunkt 176–178°C (dec.); NMR: 1,53 (t, 3H), 3,08 (q, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,02–7,10 (m, 6H), 7,32–7,48 (m, 14H), 7,52–7,70 (m, 3H), 8,08–8,18 (m, 3H); ¹³C NMR (Benzyl-CH₂) 70,01;

(29): 8-Chloro-2-ethyl-4-([2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methoxy)chinolin; Schmelzpunkt 156–158°C (dec.); NMR: 1,42 (t, 3H), 3,05 (q, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,8 (s, 1H), 6,87–6,98 (m, 6H), 7,15–7,33 (m, 14H), 7,38–7,55 (m, 3H), 7,78 (dd, 1H), 7,95–8,06 (m, 2H).

Unter Nutzung eines Verfahrens, das dem in Org. Syn., 1955, Coll., Bd. III, S. 374 und 593, beschriebenen analog ist, wurden die folgenden Chinolone der Formel IV mit einer Ausbeute von 20–60% hergestellt:

2-Ethyl-6-trifluoromethyl-4-chinolon, Schmelzpunkt 288–289°C;
 2-Ethyl-8-trifluoromethyl-4-chinolon, Schmelzpunkt 162–163°C;
 6-Cyano-2-ethyl-4-chinolon, Schmelzpunkt 250°C (dec.);
 7-Cyano-2-ethyl-4-chinolon, (isoliert als Gemisch im Verhältnis 70:30 der 7-CN und 5-CN Isomere);
 2-Ethyl-6-methoxy-4-chinolon, Schmelzpunkt 210–212°C;
 2-Ethyl-7-methoxy-4-chinolon, (isoliert als Gemisch im Verhältnis 80:20 der 7-OMe und 5-OMe Isomere);
 2-Ethyl-8-methoxy-4-chinolon, Schmelzpunkt 196–198°C;
 2-Ethyl-5,7-dimethoxy-4-chinolon, Schmelzpunkt 242–244°C;
 2-Ethyl-5,8-dimethoxy-4-chinolon, Schmelzpunkt 198–199°C;
 2-Ethyl-6,7-dimethoxy-4-chinolon, Schmelzpunkt 284–287°C;
 2-Ethyl-5,6,7-trimethoxy-4-chinolon, Schmelzpunkt 226–228°C;
 Methyl-2-ethyl-4-hydroxychinol-6-ylcarboxylat, 245°C (dec.);
 2-Ethyl-5-methyl-4-chinolon, Schmelzpunkt 264–226°C*;
 2-Ethyl-7-methyl-4-chinolon, Schmelzpunkt 242–244°C*;
 2-Ethyl-6,8-dimethyl-4-chinolon, Schmelzpunkt 264–266°C, und
 8-Chloro-2-ethyl-4-chinolon, Schmelzpunkt 183–184°C.
 7-Chloro-2-ethyl-4-chinolon (isoliert als ein Gemisch im Verhältnis 43,5:56,5 der 7-Cl und 5-Cl Isomere).
 (* Anmerkung: Diese Verbindungen wurden mittels Flash-Chromatographie auf Silika separiert und mit Methanol/
 Dichlormethan (1:9 v/v) als Eluierungsmittel eluiert.)
 2,6-Dimethyl-4-chinolon und 2,8-Dimethyl-4-chinolon wurden entsprechend der Beschreibung in Ann. Chem., 1982, 1656–1676,
 hergestellt.
 6-Chloro-2-methyl-4-chinolon wurde entsprechend der Beschreibung in Synthesis, 1987, 482–3, hergestellt.

Beispiel 30

2M wäßrige Natriumhydroxid-Lösung (3,8 ml) wurde einer Lösung von 6-Carbomethoxy-2-ethyl-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin in Methanol (10 ml) und Dioxan (15 ml) zugesetzt. Die Lösung wurde unter Rückfluß 1 Stunde lang erhitzt, dann abgekühlt. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt. Wasser (40 ml) wurde zugesetzt und die Lösung mit Ethylacetat (40 ml) extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit konzentrierter Salzsäure (2 ml) gesäuert und die resultierende Suspension in Dioxan (20 ml) gelöst. Die Lösung wurde 1 Stunde lang geschüttelt und anschließend zu einem gelben Gummi verdampft. Die Kristallisation aus Methanol ergab 6-Carboxy-2-ethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid (0,24 g) als weißes Pulver, Schmelzpunkt 161–164°C; NMR (d_6 -DMSO): 1,45 (t, 3H), 3,24 (q, 2H), 5,68 (s, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,53–7,76 (m, 7H), 8,47 (d, 2H), 8,77 (d, 1H);
 Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 450 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 61,3; H, 4,9; N, 13,3; H₂O, 1,7%;
 C₂₆H₂₁N₅O₃ · HCl · MeOH · 0,5H₂O erfordert: C, 61,3; H, 5,1; N, 13,2; H₂O, 1,7%.

Beispiel 31

Unter Nutzung eines Verfahrens, das dem in Beispiel 7 beschriebenen analog ist, aber von 2-Ethyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin ausgehend, das selbst als Schaum isoliert ist [NMR: 0,25 (s, 6H), 1,02 (s, 9H), 1,38 (t, 3H), 2,94 (q, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,88–6,98 (m, 6H), 7,17–7,34 (m, 14H), 7,40–7,60 (m, 4H), 7,89–8,00 (m, 2H); ¹³C NMR: (Benzyl-CH₂) 69,52] und ausgehend von 2-Ethyl-6-(tetrabutyltrimethylsilyloxy)-4-chinolon, wurde 2-Ethyl-6-hydroxy-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid hergestellt, Schmelzpunkt 189–191°C; NMR (d_6 -DMSO): 1,42 (t, 3H), 3,14 (q, 2H), 5,61 (s, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,49–7,72 (m, 9H), 8,20 (d, 1H); Massenspektrum (–ve FAB; DMSO/GLY): 422 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 62,7; H, 4,8; N, 14,4; H₂O, 4,4%; C₂₅H₂₁N₅O₂ · HCl · H₂O erfordert: C, 62,8; H, 4,8; N, 14,6; H₂O, 3,8%.

Beispiele 32–54

Unter Nutzung eines Verfahrens, das dem in Beispiel 7 beschriebenen analog ist, aber von dem entsprechenden Triphenylmethyltetrazol (III) ausgehend, wurden die folgenden Verbindungen der Formel I mit einer Ausbeute von 70–90% hergestellt:

(Beispiel 32): 2-Ethyl-6-methylthio-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 156–158°C; NMR (d_6 -DMSO): 1,40 (t, 3H), 2,62 (s, 3H), 3,17 (q, 2H), 5,66 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,51–7,70 (m, 7H), 7,90–7,95 (m, 2H), 8,25 (d, 1H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 425 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 63,2; H, 4,8; N, 13,7%;
 C₂₆H₂₃N₅OS · HCl · 0,25H₂O erfordert: C, 63,2; H, 4,8; N, 14,2%;

(Beispiel 33): 2-Ethyl-7-hydroxymethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 228–230°C; NMR (d_6 -DMSO): 1,41 (t, 3H), 3,15 (q, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,62 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,56–7,62 (m, 3H), 7,65–7,72 (m, 2H), 7,99 (d, 2H), 8,12–8,20 (m, 1H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 436 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 65,7; H, 5,1; N, 14,8%; C₂₆H₂₃N₅O₂ · HCl erfordert: C, 65,9; H, 5,1; N, 14,8%;

(Beispiel 34): 2-Ethyl-6-methylsulphonyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 149–151°C; NMR (d_6 -DMSO): 1,40 (t, 3H), 3,11 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 5,59 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,53–7,70 (m, 7H), 8,20 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 484 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 58,3; H, 5,0; N, 12,2%; C₂₆H₂₃N₅O₃ · HCl · H₂O erfordert: C, 57,8; H, 4,9; N, 13,0%;

(Beispiel 35): 2-Ethyl-6,7-methylenedioxy-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 174–175°C; NMR (d_6 -DMSO): 1,40 (t, 3H), 3,11 (q, 2H), 5,62 (s, 2H), 6,35 (s, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,45–7,76 (m, 9H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 450 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 61,6; H, 4,8; N, 13,2; H₂O, 4,3%; C₂₆H₂₁N₅O₃ · HCl · 1,2H₂O erfordert: C, 61,3; H, 4,8; N, 13,7; H₂O 4,2%;

(Beispiel 36): 2-Ethyl-6-(2-fluoroethoxy)-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 161–163°C; NMR (d_6 -DMSO): 1,40 (t, 3H), 3,12 (q, 2H), 4,32–4,55 (m, 2H), 4,66–4,98 (m, 2H), 5,64 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,50–7,81 (m, 9H), 8,24 (d, 1H); Massenspektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 468 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 63,1; H, 4,9; N, 12,9; H₂O 1,7%; C₂₇H₂₄N₅O₂ · HCl · 0,5H₂O erfordert: C, 63,0; H, 4,8; N, 13,6; H₂O, 1,8%;

- (Beispiel 37): 7-Carboethoxy-2-ethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 220–228°C; NMR (CD₃CN/CF₃CO₂H): 1,55 (t, 3H), 1,62 (t, 3H), 3,31 (q, 2H), 4,60 (q, 2H), 5,75 (s, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,73–7,78 (m, 2H), 7,85–7,91 (m, 2H), 8,44 (dd, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,78 (d, 1H); Massespektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 479 (M – H)⁺; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 64,7; H, 5,0; N, 13,4; H₂O, 0,4%; C₂₈H₂₈N₄O₃ · HCl · O · 1H₂O erfordert: C, 64,9; H, 5,1; N, 13,5; H₂O, 0,3%;
- (Beispiel 38): 2-Ethyl-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 140–141°C; NMR (d₆-DMSO): 1,41 (t, 3H), 3,14 (q, 2H), 5,03 (q, 2H), 5,68 (s, 2H), 7,20 (s, 2H), 7,52–7,75 (m, 8H), 7,85 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H); Massespektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 504 (M – H)⁺; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 58,0; H, 4,7; N, 12,4; H₂O, 2,6%; C₂₇H₂₂N₄O₃F₃ · HCl · H₂O erfordert: C, 57,9; H, 4,3; N, 12,5; H₂O, 3,2%;
- (Beispiel 39): 6-Carboxamido-2-ethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 178–180°C; NMR (d₆-DMSO): 1,44 (t, 3H), 3,21 (q, 2H), 5,69 (s, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,57–7,75 (m, 6H), 8,36 (d, 1H), 8,46 (dd, 2H), 8,76 (d, 1H); Massespektrum (+ve FAB, DMSO/GLY): 451 (M + H)⁺; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 62,4; H, 5,1; N, 16,1; H₂O, 1,7%; C₂₆H₂₂N₆O₂ · HCl · 0,25H₂O · 0,4CH₃OH erfordert: C, 62,3; H, 5,0; N, 16,5; H₂O, 1,8%;
- (Beispiel 40): 2-Ethyl-6-trifluoromethoxy-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 180–182°C; NMR (d₆-DMSO): 1,43 (t, 3H), 3,18 (q, 2H), 5,65 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,52–7,73 (m, 7H), 8,03–8,15 (m, 2H), 8,41 (d, 1H); Massespektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 490 (M – H)⁺; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 59,0; H, 3,6; N, 13,2%; C₂₈H₂₀N₄O₃F₃ · HCl erfordert: C, 59,1; H, 4,0; N, 13,3%;
- (Beispiel 41): 6-Cyano-2-ethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 153–155°C; NMR (d₆-DMSO): 1,41 (t, 3H), 3,15 (q, 2H), 5,62 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,53–7,75 (m, 7H), 8,22–8,39 (m, 2H), 8,79 (s, 1H); Massespektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 433 (M + H)⁺; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 66,9; H, 4,3; N, 17,6%; C₂₈H₂₀N₆O · HCl erfordert: C, 66,6; H, 4,5; N, 17,9%;
- (Beispiel 42): 2-Ethyl-6-formyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 142–144°C; NMR (d₆-DMSO): 1,45 (t, 3H), 3,20 (q, 2H), 5,70 (s, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,52–7,75 (m, 7H), 8,34–8,49 (m, 2H), 8,85 (s, 1H), 10,22 (s, 1H); Massespektrum (+ve FAB, DMSO/NBA): 436 (M + H)⁺; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 65,0; H, 4,6; N, 14,4%; C₂₆H₂₁N₅O₂ · HCl · 0,5H₂O erfordert: C, 64,9; H, 4,8; N, 14,6%;
- (Beispiel 43): 6-Dimethylamino-2-ethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 206–209°C; NMR (d₆-DMSO): 1,40 (t, 3H), 3,07 (s, 6H), 3,12 (q, 2H), 5,63 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,55–7,65 (m, 3H), 7,66–7,75 (m, 3H), 8,23 (d, 1H); Massespektrum (+ve FAB, DMSO/NBA): 451 (M + H)⁺; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 61,8; H, 5,4; N, 16,0; Cl, 13,2%; C₂₇H₂₆H₆O · 2HCl erfordert: C, 61,9; H, 5,4; N, 16,1; Cl, 13,6%;
- (Beispiel 44): 2-Ethyl-6-nitro-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 149–152°C; NMR (d₆-DMSO): 1,45 (t, 3H), 3,18 (q, 2H), 5,66 (s, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,54–7,75 (m, 7H), 8,45 (d, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,95 (d, 1H); Massespektrum (+ve FAB, DMSO/NBA): 453 (M + H)⁺; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 59,3; H, 4,5; N, 16,8; H₂O, 3,9%; C₂₅H₂₀N₆O₃ · HCl · H₂O erfordert: C, 59,2; H, 4,5; N, 16,6; H₂O, 3,6%;
- (Beispiel 45): 6-Cyano-2-methyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 280–282°C; NMR (d₆-DMSO): 2,90 (s, 3H), 5,63 (s, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,57–7,79 (d, 2H), 8,25–8,41 (m, 2H), 8,79 (s, 1H); Massespektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 417 (M – H)⁺; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 66,0; H, 4,5; N, 17,8%; C₂₆H₁₈N₆O · HCl erfordert: C, 66,0; H, 4,5; N, 18,5%;
- (Beispiel 46): 2-Ethyl-6-fluor-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 185–188°C; NMR (d₆-DMSO): 1,44 (t, 3H), 3,20 (q, 2H), 5,67 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,50–7,78 (m, 7H), 7,93–8,08 (m, 2H), 8,36–8,49 (m, 1H); Massespektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 424 (M – H)⁺; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 64,7; H, 4,4; N, 14,8%; C₂₅H₂₀N₅FO · HCl erfordert: C, 65,0; H, 4,6; N, 15,2%;
- (Beispiel 47): 2-Ethyl-6-isopropoxy-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid; Schmelzpunkt 177–180°C (dec.); NMR (d₆-DMSO): 1,35 (d, 6H), 1,4 (t, 3H), 3,16 (q, 2H), 4,83 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 7,48–7,65 (m, 6H), 7,65–7,75 (m, 3H), 8,28 (d, 1H); Massespektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 464 (M – H)⁺; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 66,2; H, 6,1; N, 13,8; H₂O, 0,2%; C₂₈H₂₇N₅O₂ · HCl · 0,1(CH₃)₂CHOH · 0,25H₂O erfordert: C, 66,3; H, 5,7; N, 13,7; H₂O, 0,9%;
- (Beispiel 48): 5-Chloro-2-ethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 189–190°C (dec); NMR (d₆-DMSO): 1,41 (t, 3H), 3,14 (q, 2H), 5,63 (s, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,50–7,63 (m, 5H), 7,63–7,74 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,94 (t, 1H), 8,28 (d, 1H); Massespektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 440 (M – H)⁺; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 62,8; H, 4,2; N, 14,7%; C₂₅H₂₀N₅ClO · HCl erfordert: C, 62,8; H, 4,4; N, 14,6%;
- (Beispiel 49): 2-Trifluormethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin, Schmelzpunkt 187–190°C (dec); NMR (d₆-DMSO): 5,35 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,50–7,80 (m, 8H), 7,90 (dt, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 13,0 (brs, 1H); Massespektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 446 (M – H)⁺; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 61,3; H, 3,3; N, 15,5%; C₂₄H₁₆N₅F₃O erfordert: C, 64,4; H, 3,6; N, 15,7%;
- (Beispiel 50): 2-Methoxymethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 169–171°C; NMR (d₆-DMSO): 3,50 (s, 3H), 4,98 (s, 2H), 5,67 (s, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,54–7,74 (m, 7H), 7,04 (t, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,32–8,38 (m, 2H); Massespektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 422 (M – H)⁺; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 65,2; H, 4,8; N, 15,2%; C₂₅H₂₁N₅O₂ · HCl erfordert: C, 65,3; H, 4,8; N, 15,2%;
- (Beispiel 51): 2-Ethoxymethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 164–166°C; NMR (d₆-DMSO): 1,25 (t, 3H), 3,68 (q, 2H), 4,99 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,54–7,72 (m, 7H), 7,84 (t, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,34 (d, 2H); Massespektrum (–ve FAB, DMSO/GLY): 436 (M – H)⁺; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 65,6; H, 5,2; N, 14,4%; C₂₆H₂₃N₅O₂ · HCl erfordert: C, 65,9; H, 5,1; N, 14,8%;
- (Beispiel 52): 2,3-Dimethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 155–156°C (dec); NMR (d₆-DMSO): 2,35 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,53–7,76 (m, 4H), 7,85 (t, 1H), 8,05 (at, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,38 (d, 1H); Massespektrum (+ve FAB, DMSO/NBA): 408 (M + H)⁺; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 66,8; H, 4,9; N, 15,3%; C₂₅H₂₁N₅O · 0,25CH₃OH erfordert: C, 67,1; H, 5,1; N, 15,5%;
- (Beispiel 53): 2-(3,3,3-Trifluoropropyl)-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 204–206°C (dec); NMR (d₆-DMSO): 2,92–3,14 (m, 2H), 3,40–3,51 (m, 2H), 5,64 (s, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,50–7,64 (m, 4H), 7,65–7,87 (m, 4H), 8,08 (t, 1H), 8,25–8,35 (m, 2H); Massespektrum (–ve FAB, DMSO/NBA): 476 (M + H)⁺; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 60,8; H, 3,9; N, 13,7%; C₂₆H₂₀N₅F₃O · HCl erfordert: C, 61,0; H, 4,1; N, 13,7%;

(Beispiel 54): 2-Hydroxymethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid, Schmelzpunkt 199–201°C (dec.); NMR (d_6 -DMSO): 5,07 (s, 2H), 5,66 (s, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,53–7,63 (m, 4H), 7,65–7,75 (m, 3H), 7,83 (t, 1H), 8,09 (t, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,39 (d, 1H); Massespektrum (–ve FAB; DMSO/GLY): 408 (M – H)[–]; Ergebnis der Mikroanalyse: C, 64,2; H, 4,7; N, 15,5%; $C_{24}H_{19}N_5O_2 \cdot HCl$ erfordert: C, 64,6; H, 4,5; N, 15,7%;

Die notwendigen Ausgangsmaterialien der Formel II, die in den Beispielen 32–53 genutzt wurden, wurden mit einer Ausbeute von 20–70% unter Nutzung eines Verfahrens hergestellt, das dem in Beispiel 7 beschriebenen analog ist, jedoch wurde von entsprechenden Chinolen der Formel IV ausgegangen. Die Verbindungen der Formel III wiesen die folgenden Eigenschaften auf:

- (32): 2-Ethyl-6-methylthio-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin, Schmelzpunkt 164–166°C; NMR: 1,37 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,92 (q, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,91–6,95 (m, 6H), 7,19–7,34 (m, 14H), 7,44–7,60 (m, 4H), 7,89–7,99 (m, 2H); ¹³C NMR: (Benzyl-CH₃) 69,82;
- (33): 2-Ethyl-7-hydroxymethyl-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin, Schmelzpunkt 99–102°C; NMR (d_6 -DMSO): 1,29 (t, 3H), 2,82 (q, 2H), 5,10 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 6,84–6,93 (m, 6H), 7,02 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,27–7,3 (m, 9H), 7,44 (d, 2H), 7,48–7,83 (m, 7H);
- (34): 2-Ethyl-6-methylsulphonyl-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin, als Schaum isoliert; NMR: 1,19 (t, 3H), 2,76 (q, 2H), 2,89 (s, 3H), 5,03 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,72–6,77 (m, 6H), 7,00–7,12 (m, 13H), 7,22–7,35 (m, 3H), 7,74–7,78 (m, 1H), 7,85–7,98 (m, 2H) 8,67 (s, 1H); ¹³C NMR: (Benzyl-CH₃) 70,52;
- (35): 2-Ethyl-6,7-methylenedioxy-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin, als Schaum isoliert; NMR: 1,38 (t, 3H), 2,90 (q, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,09 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,88–6,98 (m, 6H), 7,16–7,55 (m, 19H), 7,96–8,03 (m, 1H); ¹³C NMR: (Benzyl-CH₃) 69,75;
- (36): 2-Ethyl-6-(2-fluoroethoxy)-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin, Schmelzpunkt 173–175°C; NMR: 1,30 (t, 3H), 2,84 (q, 2H), 4,03–4,1 (m, 2H), 4,51–4,74 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,85–6,90 (m, 6H), 7,12–7,46 (m, 18H), 7,85–7,89 (m, 2H); ¹³C NMR: (Benzyl-CH₃) 69,93;
- (37): 7-Carboethoxy-2-ethyl-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin, Schmelzpunkt 160–163°C; NMR (d_6 -DMSO): 1,33 (t, 3H), 1,38 (t, 3H), 2,92 (q, 2H), 4,38 (q, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,84–6,89 (m, 6H), 7,16 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,29–7,31 (m, 9H), 7,42 (d, 2H), 7,52–7,65 (m, 3H), 7,83–7,89 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,46 (d, 1H);
- (38): 2-Ethyl-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin, Schmelzpunkt 147–149°C; NMR: 1,40 (t, 3H), 2,95 (q, 2H), 4,38 (q, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,92–7,00 (m, 6H), 7,21–7,55 (m, 18H), 7,93–8,00 (m, 2H), ¹³C NMR: (Benzyl-CH₃) 70,00;
- (39): 6-Carboxamido-2-ethyl-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin, als Schaum isoliert; NMR: 1,31 (t, 3H), 2,87 (q, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,82–6,89 (m, 6H), 7,13 (d, 2H), 7,31–7,34 (m, 9H), 7,45 (d, 2H), 7,54–7,63 (m, 3H), 7,80–7,94 (m, 3H), 8,14 (dd, 1H), 8,70 (d, 1H);
- (40): 2-Ethyl-6-trifluoromethoxy-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin, Schmelzpunkt 144–146°C; NMR: 1,3 (t, 3H), 2,95 (q, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,90–6,97 (m, 6H), 7,20–7,32 (m, 13H), 7,39–7,55 (m, 4H), 7,95–8,05 (m, 3H); ¹³C NMR: (Benzyl-CH₃) 70,22;
- (41): 6-Cyano-2-ethyl-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin, Schmelzpunkt 178–179°C; NMR (d_6 -DMSO): 1,33 (t, 3H), 2,92 (q, 2H), 5,36 (s, 2H), 6,80–6,90 (m, 6H), 7,16–8,02 (m, 20H), 8,42 (s, 1H);
- (42): 2-Ethyl-6-formyl-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin, Schmelzpunkt 164–166°C; NMR (d_6 -DMSO): 1,34 (t, 3H), 2,92 (q, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,85–6,91 (m, 6H), 7,17–7,33 (m, 13H), 7,46–7,66 (m, 4H), 7,82 (dd, 1H), 8,05 (dq, 2H), 8,59 (d, 1H), 9,91 (s, 1H);
- (43): 6-Dimethylamino-2-ethyl-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin, als Schaum isoliert; NMR (d_6 -DMSO): 1,28 (t, 3H), 2,83 (q, 2H), 2,94 (s, 6H), 5,35 (s, 2H), 6,82–6,94 (m, 6H), 6,98 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,27–7,40 (m, 9H), 7,41–7,70 (m, 6H), 7,72–7,84 (m, 2H);
- (44): 2-Ethyl-6-nitro-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin, als Schaum isoliert; NMR (d_6 -DMSO): 1,34 (t, 3H), 2,94 (q, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,84–6,89 (m, 6H), 7,18 (d, 2H), 7,30–7,36 (m, 9H), 7,42–7,65 (m, 6H), 7,84 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,88 (d, 1H);
- (45): 6-Cyano-2-methyl-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin, Schmelzpunkt 188°C (dec.); NMR (d_6 -DMSO): 2,65 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,82–6,89 (m, 6H), 7,16–7,34 (m, 13H), 7,43–7,67 (m, 4H), 7,86 (dd, 1H), 7,98 (s, 2H), 8,42 (s, 1H);
- (46): 2-Ethyl-6-fluoro-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin, Schmelzpunkt 183–184°C; NMR: 1,40 (t, 3H), 2,95 (q, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,87–6,98 (m, 6H), 7,17–7,35 (m, 13H), 7,36–7,58 (m, 4H), 7,70 (dd, 1H), 7,93–8,05 (m, 2H); Ergebnis der Mikroanalyse: C, 78,8; H, 5,1; N, 10,5%; $C_{44}H_{34}N_5FO$ erfordert: C, 79,1; H, 5,1; N, 10,5%;
- (47): 2-Ethyl-6-isopropoxy-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin, als Schaum isoliert; NMR: 1,35 (d, 6H), 1,38 (t, 3H), 2,90 (q, 2H), 4,64 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,90–6,98 (m, 6H), 7,15–7,35 (m, 14H), 7,38–7,55 (m, 4H), 7,92 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H);
- (48): 5-Chloro-2-ethyl-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin, Schmelzpunkt 180–181°C (dec.); NMR (d_6 -DMSO): 1,3 (t, 3H), 2,85 (q, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,80–6,92 (m, 6H), 7,13 (t, 3H), 7,23–7,37 (m, 9H), 7,40–7,67 (m, 7H), 7,74–7,88 (m, 2H);
- (49): 2-Trifluoromethyl-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin, als amorpher, fester Stoff; NMR (d_6 -DMSO): 5,48 (s, 2H), 6,8–6,94 (m, 6H), 7,19 (d, 2H), 7,24–7,28 (m, 9H), 7,4–7,69 (m, 7H), 7,8–7,94 (m, 2H), 8,07–8,17 (m, 2H); ¹³C NMR: (Benzyl-CH₃) 70,45;
- (50): 2-Methoxymethyl-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin, Schmelzpunkt 174–176°C; NMR: 3,52 (s, 3H), 4,73 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,89–6,94 (m, 6H), 7,06 (s, 1H), 7,18–7,30 (m, 13H), 7,30–7,53 (m, 4H), 7,69 (dt, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,14 (dd, 1H); Ergebnis der Mikroanalyse: C, 78,7; H, 5,2; N, 10,4%; $C_{44}H_{35}N_5O_2 \cdot O \cdot 25H_2O$ erfordert: C, 78,9; H, 5,3; N, 10,5%;
- (51): 2-Ethoxymethyl-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin, Schmelzpunkt 156–159°C; NMR: 1,29 (t, 3H), 3,66 (q, 2H), 4,77 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,90–6,94 (m, 6H), 7,09 (s, 1H), 7,18–7,29 (m, 13H), 7,30–7,53 (m, 4H), 7,68 (dt, 1H), 7,96–8,03 (m, 2H), 8,14 (dd, 1H); Ergebnis der Mikroanalyse: C, 79,0; H, 5,5; N, 10,3%; $C_{45}H_{37}N_5O_2$ erfordert: C, 79,5; H, 5,5; N, 10,3%;

(52): 2,3-Dimethyl-4-((2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy)chinolin. Schmelzpunkt 170–172°C; NMR: 2,37 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 6,90–6,99 (m, 6H), 7,18–7,35 (m, 13H), 7,37–7,58 (m, 4H), 7,64 (dt, 1H), 7,95–8,07 (m, 3H); (53): 2-(3,3,3-trifluoropropyl)-4-((2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy)chinolin, als amorpher, fester Stoff isoliert, Schmelzpunkt 182–184°C; NMR (d_6 -DMSO): 2,7–3,0 (m, 2H), 3,05–3,20 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,80–6,90 (m, 6H), 7,12–7,65 (m, 18H), 7,70 (dt, 1H), 7,87 (dt, 2H), 8,03 (d, 1H).

Das in Beispiel 54 genutzte Ausgangsmaterial wurde folgendermaßen hergestellt:

(i) Unter Nutzung eines Verfahrens, das dem in Beispiel 7 beschriebenen analog ist, aber vom entsprechenden Chinolon der Formel IV ausgehend, wurde so 2-Ethoxycarbonyl-4-((2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy)chinolin hergestellt; Schmelzpunkt 146–147°C (dec.); NMR: 1,51 (t, 3H), 5,57 (q, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,89–6,94 (m, 6H), 7,18–7,30 (m, 13H), 7,40–7,53 (m, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,75 (dt, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,26 (d, 1H).

(ii) Lithiumborohydrid (11 mg) wurde einer Lösung von 2-Ethoxycarbonyl-4-((2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy)chinolin (346 mg) in Tetrahydrofuran (4 ml) zugesetzt. Dann wurde das Gemisch 18 Stunden lang geschüttelt. Wasser (20 ml) wurde dem Gemisch zugesetzt und es kam zur Ausfällung eines weißen, festen Stoffes. Der feste Stoff wurde durch Filtration gesammelt und in Ethylacetat gelöst. Die Lösung wurde dann getrocknet ($MgSO_4$). Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt und der Rückstand aus Ethylacetat/Hexan auskristallisiert, um 2-Hydroxymethyl-4-((2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy)chinolin (213 mg) als weißen, kristallinen festen Stoff zu erhalten. Schmelzpunkt 183–185°C (dec.); NMR: 4,85 (s, 2H), 5,18 (ss, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,85–6,98 (m, 6H), 7,15–7,35 (m, 13H), 7,35–7,58 (m, 4H), 7,70 (dt, 1H), 7,95–8,08 (m, 2H), 8,15 (d, 1H); Ergebnis der Mikroanalyse: C, 78,7; H, 4,7; N, 10,7%; $C_{43}H_{33}N_5O_2$ erfordert: C, 79,2; H, 5,1; N, 10,7%.

Beispiel 55

Unter Nutzung eines Verfahrens, das dem in Beispiel 7 beschriebenen analog ist, aber von 6-(tert-butylloxycarbonyl)aminomethyl-2-ethyl-4-((2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy)chinolin, selbst als Schaum isoliert, ausgehend [NMR: 1,40 (t, 3H), 1,45 (s, 9H), 2,98 (q, 2H), 4,37 (d, 2H), 4,83 (brs, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,89–6,99 (m, 6H), 7,18–7,35 (m, 14H), 7,40–7,55 (m, 3H), 7,62 (dd, 1H), 7,92–8,02 (m, 3H)]; ^{13}C NMR: (Benzyl- CH_3) 70,02] und ausgehend von 6-(tert-butylloxycarbonyl)aminomethyl-2-ethyl-4-chinolon, wurde so 6-Aminomethyl-2-ethyl-4-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy)chinolindihydrochlorid hergestellt, Schmelzpunkt 150–153°C; NMR (d_6 -DMSO): 1,45 (t, 3H), 3,20 (q, 2H), 4,22–4,33 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,52–7,75 (m, 7H), 8,17 (dd, 1H), 8,34–8,46 (m, 2H), 8,62 (brs, 2H); Massenspektrum (+ve FAB, DMSO/NBA): 437 ($M + H$); Ergebnis der Mikroanalyse: C, 57,9; H, 5,7; N, 14,4; Cl, 14,5; H_2O , 3,7%; $C_{26}H_{24}N_6O \cdot 2 \cdot 25HCl \cdot 1,25H_2O \cdot O \cdot 25(C_2H_5)_2O$ erfordert: C, 57,9; H, 5,5; N, 15,0; Cl, 14,3; H_2O , 4,0%.

Unter Nutzung eines Verfahrens, das dem in Org. Syn., 1955, Coll. Bd. III, S. 374 und 593, beschriebenen analog ist, können die folgenden, in den Beispielen 31, 31, 35–47 und 49–54 genutzten, Chinolone mit einer Ausbeute von 20–60% hergestellt werden:

2-Ethyl-6-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-4-chinolon, Schmelzpunkt 197–198°C;

2-Ethyl-6-methylthio-4-chinolon, Schmelzpunkt 196–199°C;

2-Ethyl-6,7-methylenedioxy-4-chinolon, Schmelzpunkt 250°C (dec.);

2-Ethyl-6-(2-fluoroethoxy)-4-chinolon, Schmelzpunkt 267–269°C;

7-Carboethoxy-2-ethyl-4-chinolon, Schmelzpunkt 220–223°C;

2-Ethyl-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)-4-chinolon, Schmelzpunkt 260°C (dec.);

6-Carboxamido-2-ethyl-4-chinolon, Schmelzpunkt >300°C;

2-Ethyl-6-trifluoromethoxy-4-chinolon, Schmelzpunkt 258–260°C;

6-Cyano-2-ethyl-4-chinolon, Schmelzpunkt 290°C (dec.);

2-Ethyl-6-formyl-4-chinolon, Schmelzpunkt 285°C (dec.);

6-Dimethylamino-2-ethyl-4-chinolon, Schmelzpunkt 237–239°C;

2-Ethyl-6-nitro-4-chinolon, Schmelzpunkt >280°C;

6-Cyano-2-methyl-4-chinolon, Schmelzpunkt 297–8°C;

2-Ethyl-6-fluoro-4-chinolon, Schmelzpunkt 243–245°C;

2-Ethyl-6-isopropoxy-4-chinolon, Schmelzpunkt 174–177°C;

2-Trifluoromethyl-4-chinolon, Schmelzpunkt 210–212°C;

2-Methoxymethyl-4-chinolon, Schmelzpunkt 186–188°C;

2-Ethoxymethyl-4-chinolon, Schmelzpunkt 146°C;

2,3-Dimethyl-4-chinolon, Schmelzpunkt >300°C;

2-Ethoxycarbonyl-4-chinolon, Schmelzpunkt 214–215°C;

2-(3,3,3-trifluoropropyl)-4-chinolon, Schmelzpunkt 240–242°C.

Das in Beispiel 33 genutzte 2-Ethyl-7-hydroxymethyl-4-chinolon wurde folgendermaßen hergestellt:

Lithiumaluminiumhydrid (0,6 g) wurde einer Lösung von 7-carboethoxy-2-ethyl-4-chinolon (2,65 g) in THF (200 ml) zugesetzt und die resultierende Suspension 2 Stunden lang bei Raumtemperatur geschüttelt. Wasser (100 ml) wurde langsam zugesetzt und danach Ethylacetat (100 ml) zugegeben. Die Suspension wurde gefiltert und mit Ethylacetat (100 ml) gewaschen, die Phasen des Filtrates wurden getrennt und die wäßrige Schicht mit Ethylacetat wieder extrahiert. Die gebundenen organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$) und verdampft, um einen festen Stoff zu erhalten, der bei erneuter Kristallisation aus Ethylacetat 2-Ethyl-7-hydroxymethyl-4-chinolon als weißes Pulver ergab, Schmelzpunkt 254–257°C.

Das in Beispiel 34 genutzte 2-Ethyl-6-methylsulphonyl-4-chinolon wurde folgendermaßen hergestellt:

Oxon (920 mg) wurde einer Lösung von 2-Ethyl-6-methylthio-4-chinolon (220 mg) in Methanol (10 ml) und Wasser (1 ml) zugesetzt. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde lang geschüttelt und dann verdampft, um einen gelben, festen Stoff zu erhalten. Gesättigte Natriumbicarbonatlösung (10 ml) wurde zugesetzt und der resultierende Niederschlag durch Filtration gesammelt sowie getrocknet, um 2-Ethyl-6-methylsulfonyl-4-chinolin (150 mg) als hellgelbes Pulver zu erhalten, Schmelzpunkt 283°C.

Das in Beispiel 48 genutzte 5-Chlor-2-ethyl-4-chinolon wurde folgendermaßen hergestellt.

Ein Gemisch aus 4-Benzoyloxy-5-chloro-2-ethylchinolin (A) (1,8g) und einer Lösung aus Bromwasserstoff in Essigsäure (45w/v; 30ml) wurde bei 100°C 4 Stunden lang erhitzt. Das Gemisch wurde mit Eis/Wasser verdünnt und mit einer 5M wäßrigen Natriumhydroxidlösung auf den pH-Wert 9 gebracht, als es zur Ausfällung eines festen Stoffes gekommen war. Das den festen Niederschlag enthaltende Gemisch wurde mit Ethylacetat (50ml) extrahiert und anschließend der feste Stoff durch Filtration gesammelt. Der Stoff wurde mittels Flash-Chromatographie gereinigt und mit Methanol/Dichlormethan (4:96v/v) eluiert, um 5-Chloro-2-ethyl-4-chinolin als weißen, festen Stoff zu erhalten, Schmelzpunkt 236-239°C; NMR (d_6 -DMSO): 1,25 (t, 3H), 2,58 (q, 2H), 5,89 (s, 1H), 7,2 (dd, 1H), 7,42-7,53 (m, 2H), 11,4 (brs, 1H); Ergebnis der Mikroanalyse: C, 63,2; H, 4,8; N, 6,6%; $C_{11}H_{10}NClO$ erfordert: C, 63,6; H, 4,8; N, 6,8%.

Das Ausgangsmaterial (A) wurde folgendermaßen hergestellt:

Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl; 1,95g) wurde einer geschüttelten Lösung eines Gemisches aus 7-Chloro-2-ethyl-4-chinolin und 5-chloro-2-ethyl-4-chinolin (43,5:56,5, 10g) in DMF (100ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde geschüttelt, bis die Wasserstoffentwicklung beendet war. Danach wurde Benzylbromid (8,25g) zugesetzt. Das Gemisch wurde 18 Stunden lang geschüttelt. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt und der Rückstand unter Wasser (80ml) und Dichlormethan (2x 100ml) aufgeteilt. Die organische Schicht wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung (50ml) gewaschen und dann getrocknet ($MgSO_4$). Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt und das resultierende gelbe Öl mittels Flash-Chromatographie gereinigt sowie mit einer hohen Konzentration von Ethylacetat in Dichlormethan eluiert.

Das Produkt wurde mit Ethylacetat/Dichlormethan (10:90v/v) eluiert, um 4-Benzoyloxy-5-chloro-2-ethylchinolin als weißen, festen Stoff (2,6g) zu erhalten, Schmelzpunkt 78-80°C; NMR: 1,39 (t, 3H), 2,94 (q, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,30-7,55 (m, 6H), 8,0 (d, 1H), 8,13 (d, 1H).

Das in Beispiel 55 genutzte 6-(tert-butyloxycarbonyl)aminomethyl-2-ethyl-4-chinolin wurde folgendermaßen hergestellt:

Cobalt(II)chlorid (2,87g) wurde einer Suspension von 2-Ethyl-6-cyano-chinolin (1,2g) in Methanol (100ml) zugesetzt. Natriumborhydrid (2,24g) wurde in kleinen Mengen der resultierenden rot-violetten Suspension zugesetzt. Dann wurde das Gemisch 2 Stunden lang geschüttelt. In dieser Zeit trat ein kolloider Niederschlag auf. Überschüssiges Borhydrid wurde durch sorgfältige Zugabe von 2M Salzsäure zersetzt und danach wurde dem Gemisch mit 1M Natriumhydroxidlösung ein basischer Charakter verliehen. Di-tert-butylidicarbonat (1,32g) wurde der resultierenden Aufschlämmung zugesetzt und der Schüttelvorgang 1 Stunde lang fortgesetzt. Die Aufschlämmung wurde durch Diatomeenerde gefiltert und mit Methanol (100ml) gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand mit Dichlormethan extrahiert, getrocknet ($MgSO_4$) und dann eingedampft, um einen cremeweißen Schaum zu erhalten. Die Triturierung mit Diethylether ergab 6-(tert-butyloxycarbonyl)-aminomethyl-2-ethyl-4-chinolin (1,2g) als cremeweißes Pulver, Schmelzpunkt 228°C (dec.).

Beispiel 56

Unter Nutzung eines Verfahrens, das dem in Beispiel 7 beschriebenen analog ist, aber von 4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin (A) ausgehend, wurde mit einer Ausbeute von 60% 4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolinhydrochlorid als weißer, fester Stoff hergestellt, Schmelzpunkt 162-164°C; NMR (d_6 -DMSO): 5,7 (s, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,45-7,8 (kompl.m, 7H), 7,9 (t, 1H), 8,1 (dt, 1H), 8,3 (dt, 2H), 9,2 (dd, 1H); Massenspektrum (-ve FAB, DMSO/GLY): 378 ($H - H$); Ergebnis der Mikroanalyse: C, 66,6; H, 4,2; N, 16,4%; $C_{23}H_{17}N_5O \cdot HCl$ erfordert: C, 66,4; H, 4,3; N, 16,8%.

Das Ausgangsmaterial (A) wurde folgendermaßen hergestellt:

(i) Pulverförmiges Kaliumacetat (17,5g) wurde einer Lösung von 5-[2-(4'-bromomethylbiphenyl)]-2-triphenylmethyl-2H-tetrazol (50g) (hergestellt entsprechend der Beschreibung in der Publikation Nr. 0291969 der Europäischen Patentanwendung) und 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan (10mg) in 1,2-Dimethoxyethan (DME) (600ml) zugesetzt und das Gemisch wurde unter Rückfluß 20 Stunden lang erhitzt. Unlösliches Material wurde durch Filtration entfernt und der Rückstand mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan (1:4v/v) trituriert, um 5-[2-(4'-Acetoxymethylbiphenyl)]-2-triphenylmethyl-2H-tetrazol (B) (41,8g) als cremeweißes Pulver zu erhalten, Schmelzpunkt 119-121°C; NMR ($CDCl_3$): 2,1 (s, 3H), 5,0 (s, 2H), 6,8-6,95 (kompl.m, 8H), 7,2-7,55 (kompl.m, 14H), 7,9-8,0 (m, 1H).

(ii) Eine Lösung von Verbindung (B) (41,8g) in Tetrahydrofuran (THF) (200ml) wurde über einen Zeitraum von 40 Minuten einer Suspension von Lithiumborohydrid (4,1g) in THF (400ml) zugesetzt und bei 0°C in einer Argongasatmosphäre geschüttelt. Das Gemisch wurde dann bei Raumtemperatur 20 Stunden lang geschüttelt und anschließend auf 0°C abgekühlt. 20%ige wäßrige Zitronensäurelösung (40ml) wurde zugesetzt und das Gemisch mit gesättigter Natriumchloridlösung (600ml) verdünnt. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (2x 500ml) extrahiert und die Extrakte wurden mit Wasser (500ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (500ml) gewaschen. Die Extrakte wurden getrocknet ($MgSO_4$) und flüchtiges Material durch Verdampfen entfernt. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie gereinigt und mit Ethylacetat/Hexan (2:3v/v) eluiert, um 5-[2-(4'-hydroxymethylbiphenyl)]-2-triphenylmethyl-2H-tetrazol (C) (17,4g) als weißen, festen Stoff zu erhalten, Schmelzpunkt 168-169°C (nach erneuter Kristallisation aus einem Gemisch von Ethylacetat und Hexan (1:9v/v)); NMR ($CDCl_3$): 4,6 (s, 2H), 6,85-7,0 (m, 6H), 7,2-7,5 (kompl.m, 16H), 7,9-8,0 (m, 1H).

(iii) Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl; 80mg) wurde einer geschüttelten Lösung von Verbindung (C) (0,99g) in DMF (10ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde geschüttelt, bis die Wasserstoffentwicklung beendet war; danach wurde 4-Chlorochinolin (0,33g) zugesetzt. Das Gemisch wurde 24 Stunden lang geschüttelt, in Wasser ausgegossen (100ml) und mit Ethylacetat (2x 50ml) extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser (40ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (40ml) gewaschen sowie anschließend getrocknet ($MgSO_4$). Flüchsiges Material wurde durch Verdampfen entfernt, der Rückstand mittels Flash-Chromatographie gereinigt und mit Ethylacetat/Hexan (1:1v/v) eluiert, um 4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methoxy]chinolin (A) (C, 80g) als Schaum zu erhalten; NMR ($CDCl_3$): 5,2 (s, 2H), 6,8 (d, 1H), 6,85-6,95 (m, 6H), 7,15-7,55 (kompl.m, 17H), 7,7 (t, 1H), 7,95-8,25 (m, 3H), 8,7 (d, 1H).

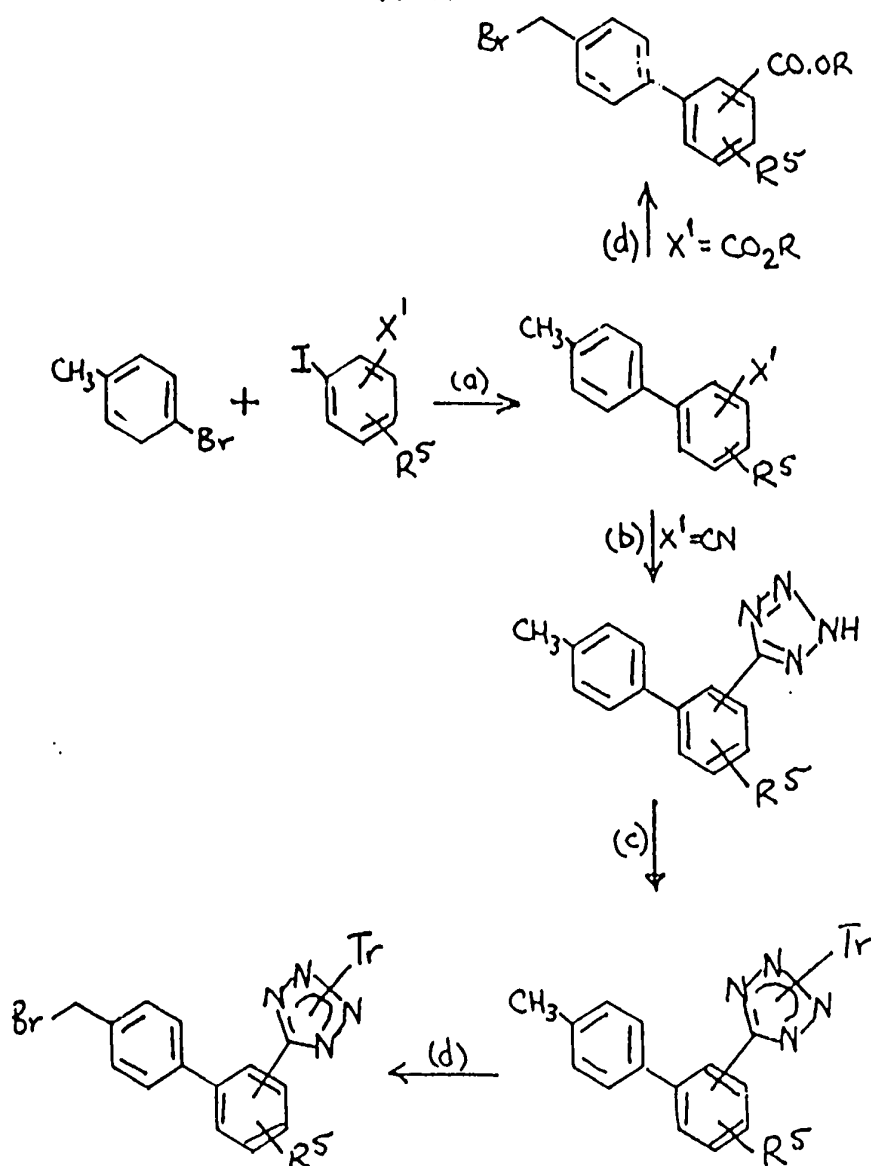
Beispiel 57 (Anmerkung: alle Angaben in Gewichtsteilen)

Die Verbindung der der Erfindung können zum therapeutischen oder prophylaktischen Gebrauch an Warmblüter, wie den Menschen in Form konventioneller pharmazeutischer Zubereitungen verabreicht werden. Die folgende Aufzählung enthält typische Beispiele dafür:

a) Kapsel (zur oralen Applikation)	
Wirkstoff	20
Lactosepulver	578,5
Magnesiumstearat	1,5
b) Tablette (zur oralen Applikation)	
Wirkstoff	50
Mikrokristalline Zellulose 400	
Vorgelatinisierte Stärke	47,5
Magnesiumstearat	2,5
c) Injektionslösung (zur intravenösen Applikation)	
Wirkstoff	0,05-1,0
Propylenglykol	5,0
Polyethylenglykol (300) 3,0-5,0	
Reines Wasser	zu 100%
d) Injektionssuspension (zur intramuskulären Applikation)	
Wirkstoff	0,05-1,0
Methylzellulose	0,5
Zusatz 80	0,05
Benzylalkohol	0,9
Benzalkoniumchlorid	0,1
Reines Wasser	zu 100%

Anmerkung: Der Wirkstoff kann in typischer Weise ein hier zuvor beschriebenes Beispiel sein und wird in günstiger Form als pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz zur Verfügung stehen, so wie das Hydrochlorid-Salz. Tabletten- und Kapselansätze können einen konventionellen Überzug erhalten, um den Aufschluß des Wirkstoffes zu modifizieren oder zu unterstützen. So kann der Überzug zum Beispiel durch konventionelles, vollständig verdauliches Überzugsmaterial erfolgen.

Schema 1



Anmerkung: R = unteres Alkyl, Benzyl, Phenyl; Tr = Triphenylmethyl (Trityl)

Reagenzien:

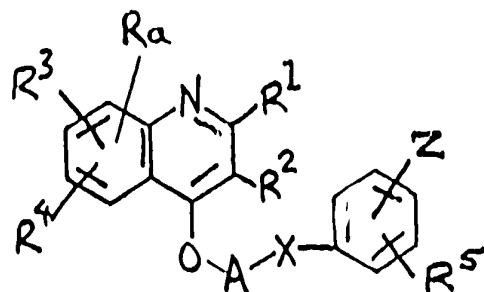
a) BuLi/THF; ZnCl₂/Et₃O; Pd(Ph₃P)₄

b) Bu₃Sn · N₃/Toluol; HCl/Toluol

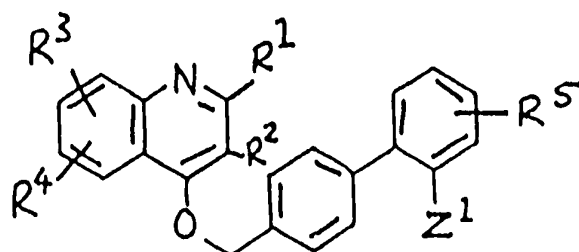
c) Tr · Cl/Et₃N/CH₂Cl₂

d) N-Bromosuccinimid/Azoisobutyronitril/CCl₄

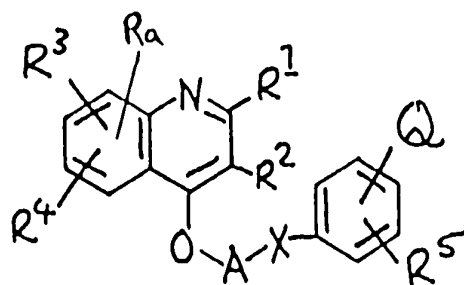
Chemische Formeln



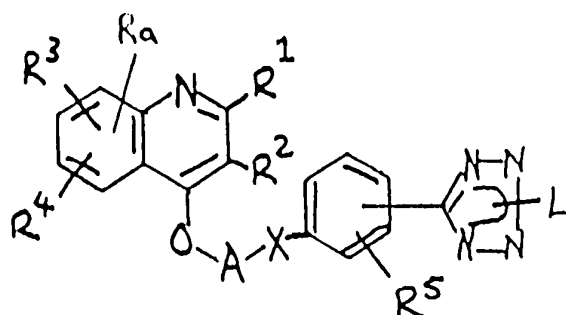
I



Ia

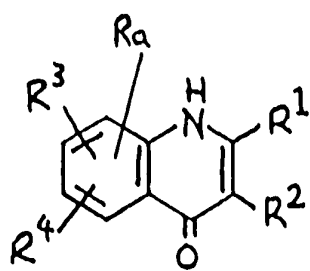


II

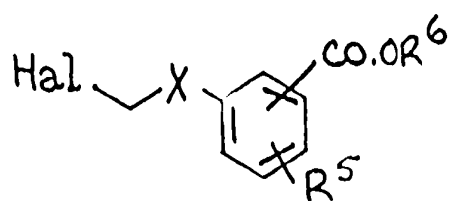


III

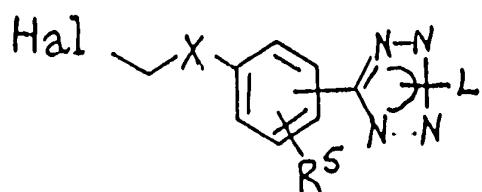
Chemische Formeln (Fortsetzung)



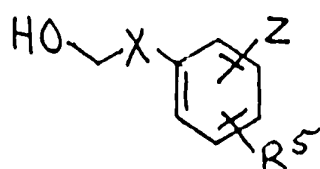
IV



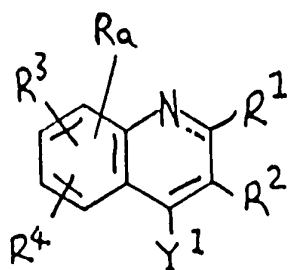
V



VI



VII



VIII