



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 692 33 113 T2 2004.06.03**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 518 033 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **692 33 113.1**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **92 106 621.3**

(96) Europäischer Anmeldetag: **16.04.1992**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.12.1992**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **02.07.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.06.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 471/04**

**C07D 495/04, C07D 487/04, C07D 403/14,
C07D 405/14, C07D 403/10, C07D 473/28,
C07D 401/06, A61K 31/435, A61K 31/505,
A61K 31/41**

(30) Unionspriorität:

17347391 16.04.1991 JP

26334191 05.07.1991 JP

31562991 25.09.1991 JP

(73) Patentinhaber:

Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka, JP

(74) Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL,
PT, SE**

(72) Erfinder:

**Naka, Takehiko, Higashinada-ku, Hyogo 658, JP;
Inada, Yoshiyuki, Hyogo 666, JP**

(54) Bezeichnung: **Kondensierte heterocyclische Verbindungen, ihre Herstellung und Verwendung**

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

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

Beschreibung

Bereich der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue kondensierte heterocyclische Verbindungen, die starke pharmakologische Wirkungen aufweisen und Zwischenprodukte für die Herstellung davon. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung kondensierte heterocyclische Verbindungen, die eine starke anti-hypertensive Wirksamkeit und eine starke antagonistische Wirksamkeit gegenüber Angiotensin II aufweisen, die als therapeutische Mittel zur Behandlung von Kreislauferkrankungen, wie hypertensive Krankheiten, Herzkrankheiten (z. B. Herzhypertrophie, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, etc.), Schlaganfällen, Apoplexia cerebri, Nephritis, etc., verwendbar sind.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Das Renin-Angiotensin-System spielt eine Rolle bei der homöostatischen Funktion zur Kontrolle des systemischen Blutdrucks, des Volumens der Körperflüssigkeit, des Elektrolytgleichgewichts, etc, verbunden mit dem Aldosteron-System. Die Entwicklung von Inhibitoren des Angiotensin II Converting Enzyms (ACE-Inhibitor: dieses "Converting Enzym" stellt Angiotensin II, das eine starke vasokonstriktive Wirkung aufweist, her) hat die Beziehung zwischen dem Renin-Angiotensin-System und Hypertension geklärt. Da Angiotensin II über die Angiotensin II Rezeptoren auf den Zellmembranen die Blutgefäße so verengt, dass der Blutdruck steigt, würden Angiotensin II Antagonisten, wie ACE-Inhibitoren, bei der Behandlung von Hypertension, die durch Angiotensin II hervorgerufen wird, nützlich sein.

[0003] Es ist berichtet worden, dass Angiotensin II Analoge, wie Saralasin, [Sar¹, Ile⁸]A II, und dergleichen eine starke Angiotensin II Antagonistenwirkung aufweisen.

[0004] Es ist jedoch berichtet worden, dass bei Peptidantagonisten, wenn sie parenteral verabreicht werden, ihre Wirkungen nicht lange anhalten und wenn sie oral verabreicht werden, unwirksam sind (M.A. Ondetti und D.W. Cushman, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 13, 82–91 (1978)).

[0005] Es wäre sehr wünschenswert, wenn ein nicht-Peptid Angiotensin II Antagonist entwickelt werden würde, der diese Nachteile nicht aufweist. In den frühesten Untersuchungen auf diesem Gebiet wurden Imidazolderivate, die Angiotensin II Antagonistenwirkung aufweisen in den japanischen Patentoffenlegungsschriften Nr. 710731/1981; Nr. 71074/1981; Nr. 98270/1982; und Nr. 157768/1983; USP Nr. 4 355 040; und Nr. 4 340 598, etc. offenbart. Später wurden verbesserte Imidazolderivate in den europäischen Patentoffenlegungsschriften Nr. 0253310; Nr. 0291969; Nr. 0324377 und Nr. 403158, WO Nr. 9100277 und den japanischen Patentoffenlegungsschriften Nr. 23868/1988; und Nr. 117876/1989 und in EP-A 407102, EP-A 480 204, EP-A 461040, EP-A 400974, EP-A 420237, EP-A 426021, EP-A 456510, EP-A 467207, EP-A 470543, EP-A 483683, EP-A 502314, EP-A 503838, EP-A 510813, EP-A 513979, EP-A 425921, EP-A 434038, EP-A 459136, EP-A 461039 und EP-A 461040 offenbart. Weiterhin werden Pyrrol-, Pyrazol- und Triazolderivate als Angiotensin II Antagonisten in den europäischen Patentoffenlegungsschriften Nr. 0323841; und Nr. 0409332 und der japanischen Patentoffenlegungsschrift Nr. 287071/1989 und in EP-A 497516 und EP-A 505111 offenbart.

[0006] Benzimidazolderivate sind als Angiotensin II Antagonisten in USP Nr. 4880804, den europäischen Patentoffenlegungsschriften Nr. 0392317, Nr. 0399732 und Nr. 0400835 und der japanischen Patentoffenlegungsschrift Nr. 63264/1991 offenbart. Azaindenderivate sind als Angiotensin II Antagonisten in der europäischen Patentoffenlegungsschrift Nr. 0399731 offenbart. Pyrimidonderivate sind als Angiotensin II Antagonisten in der europäischen Patentoffenlegungsschrift Nr. 0407342 und in WO 91/15209 offenbart.

[0007] Chinazolinderivate sind als Angiotensin II Antagonisten in der europäischen Patentoffenlegungsschrift Nr. 0411766 offenbart.

[0008] K. Kubo et al., J. Med. Chem. 1993, 36, 2182–2195, ein Dokument, das nach dem Prioritätsdatum der vorliegenden Anmeldung veröffentlicht wurde, offenbart Experimente über die Struktur-Wirksamkeit Beziehung verschiedener Analoge von 2-Butyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäure, einem starken und lange wirksamen Angiotensin II Rezeptorantagonisten.

[0009] Es wird angenommen, dass klinisch verwendbare Angiotensin II antagonistische Verbindungen, die praktisch verwendet werden sollen, nach oraler Verabreichung eine längere starke Angiotensin II antagonistische Wirkung aufweisen müssen und die Wirksamkeit selbst der vorstehend offenbarten Verbindungen des Standes der Technik ist für klinische Verwendungen ungenügend.

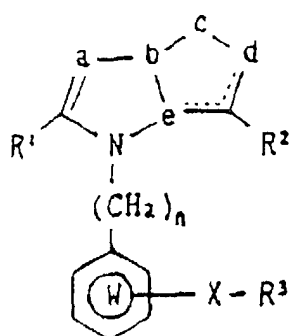
Aufgabe der Erfindung

[0010] Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue kondensierte heterocyclische Verbindungen herzustellen, die eine starke anti-hypertensive Wirksamkeit und eine starke Angiotensin II antagonistische Wirkung aufweisen, die in der klinischen Verwendung als therapeutische Mittel von praktischem Wert sind.

[0011] Die vorliegenden Erfinder nahmen an, dass Verbindungen, die das Renin-Angiotensin-System kontrollieren und die zur klinischen Behandlung von Kreislauferkrankungen, wie hypertensive Krankheiten, Herzkrankheiten (z. B. Herzhypertrophie, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, etc.), Schlaganfällen, Apoplexia cerebri, etc., verwendbar sind, eine starke Angiotensin II Rezeptor antagonistische Wirkung aufweisen müssen und eine starke orale und langanhaltende Angiotensin II antagonistische Wirkung ausüben müssen. Auf Grund dieser Überlegungen wurden umfangreiche Untersuchungen durchgeführt. Als ein Ergebnis dieser Untersuchungen waren die Erfinder erfolgreich in der Synthese neuer kondensierter heterocyclischer Verbindungen (I), die sowohl hohe Angiotensin II Rezeptor antagonistische Wirkung als auch nach oraler Verabreichung verlängerte Angiotensin II antagonistische und anti-hypertensive Wirkungen aufweisen und sie entwickelten die vorliegende Erfindung.

Zusammenfassung der Erfindung

[0012] Die vorliegende Erfindung betrifft kondensierte heterocyclische Verbindungen der Formel I



I

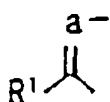
wobei R¹ (C₁₋₈)-Alkyl, (C₂₋₈)-Alkenyl, (C₂₋₈)-Alkynyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, Phenyl-(C₁₋₄)-Alkyl, Phenyl oder Naphthyl ist, das über (a) N(R¹⁰)-, wobei R¹⁰ Wasserstoff oder (C₁₋₄)-Alkyl ist, (b) Sauerstoff oder (c) S(O)_m, wobei m eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist, verbunden sein kann, wobei jedes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder Cycloalkyl unsubstituiert oder mit Hydroxyl, Amino, N-(C₁₋₄)-Alkylamino, N,N-Di-(C₁₋₄)-Alkylamino, Halogen, (C₁₋₄)-Alkoxy oder (C₁₋₄)-Alkylthio substituiert sein kann und jede Phenylalkyl-, Phenyl- und Naphthylgruppe unsubstituiert oder mit Halogen, Nitro, Amino, N-(C₁₋₄)-Alkylamino, N,N-Di-(C₁₋₄)-Alkylamino, (C₁₋₄)-Alkoxy, (C₁₋₄)-Alkylthio oder (C₁₋₄)-Alkyl am Benzolring substituiert sein kann; R² eine Gruppe der Formel -CO-D ist, wobei D (i) Hydroxyl, (ii) (C₁₋₆)-Alkoxy, (iii) Amino, N-C₁₋₄-Alkylamino, N,N-Di-C₁₋₄-Alkylamino oder (iiii) eine Gruppe der Formel -OCH(R⁴)OCOR⁵ ist, wobei R⁴ Wasserstoff oder (C₁₋₆)-Alkyl ist und R⁵ (C₁₋₆)-Alkyl, (C₁₋₆)-Alkoxy oder C₃₋₈-Cycloalkoxy ist;

R³ Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Benzofuranyl, Isobenzofuranyl, Indoliziny, Isoindolyl, 3H-Isoindolyl, Indolyl, 1H-Indazolyl, Purinyl, 4H-Chinoliziny, Isochinolyl, Chinolyl, Phthalazinyl, Naphthyridinyl, Chinoxaliny, Chinazoliny, Cinnoliny, Pteridinyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Triazinyl, Oxotriazinyl, Tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, Triazolo[4,5-b]pyridazinyl, Pyrrolidinyl, Piperidyl, Pyranyl, Thiopyranyl, Oxazinyl, Morpholiny, Thiazinyl oder Piperazinyl ist, wobei jeder davon gegebenenfalls mit R⁶ substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Carboxyl, Tetrazolyl, Trifluormethansulfonsäureamid (-NHSO₂CF₃), Phosphorsäure, Sulfonsäure, Cyano und (C₁₋₄)-Alkoxycarbonyl, wobei jede der Gruppen ungeschützt oder geschützt sein kann mit (i) (C₁₋₄)-Alkylgruppen, die mit (C₁₋₄)-Alkoxy oder Phenyl substituiert sein können, (ii) -OCH(R⁴)OCOR⁵, wobei R⁴ Wasserstoff, (C₁₋₆)-Alkyl oder (C₃₋₈)-Cycloalkyl ist und R⁵ (a) (C₁₋₆)-Alkyl, (b) (C₂₋₈)-Alkenyl, (c) C₃₋₈-Cycloalkyl, (d) (C₁₋₃)-Alkyl, das mit Phenyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl substituiert ist, (e) (C₂₋₃)-Alkenyl, das mit Phenyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl substituiert ist, (f) Phenyl, (g) p-Tolyl, (h) Naphthyl, (i) (C₁₋₆)-Alkoxy, (j) (C₂₋₈)-Alkenyloxy, (k) C₃₋₈-Cycloalkoxy, (l) (C₁₋₃)-Alkoxy, das mit Phenyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl substituiert ist, (m) (C₂₋₃)-Alkenyloxy, das mit Phenyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl substituiert ist, (n) Phenoxy, (o) p-Nitrophenoxy oder (p) Naphthoxy ist, (iii) (C₂₋₅)-Alkanoyl oder (iv) Benzoyl, und der Rest R³ gegebenenfalls weiterhin mit einem Substituenten ausgewählt aus Halogen, Nitro, Cyano, (C₁₋₄)-Alkoxy, Amino, N-(C₁₋₄)-Alkylamino, N,N-Di-(C₁₋₄)-Alkylamino, (C₁₋₄)-Alkylthio und (C₁₋₄)-Alkyl substituiert ist;

X (i) eine chemische Bindung, (ii) (C₁₋₄)-Alkylen, wobei die Anzahl der Atome zwischen dem W-Ring und R³ 1 oder 2 beträgt, (iii) -CO-, (iv) -O-, (v) -S-, (vi) -NH-, (vii) -CO-NH-, (viii) -O-CH₂-, (ix) -S-CH₂-, oder (x) -CH=CH- ist;

W Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Benzofuranyl, Isobenzofuranyl, Indoliziny, Isoindolyl, 3H-Isoindolyl, Indolyl, 1H-Indazolyl, Purinyl, 4H-Chinoliziny, Isochinolyl, Chinolyl, Phthalazinyl, Naphthyridinyl, Chinoxaliny, Chinazoliny, Cinnoliny, Pteridinyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Triazinyl, Oxotriazinyl, Tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, Triazolo[4,5-b]pyridazinyl, Pyrrolidinyl, Piperidyl, Pyranyl, Thiopyranyl, Oxazinyl, Morpho-

linyl, Thiazinyl oder Piperazinyl ist, wobei jedes davon gegebenenfalls mit Halogen, Nitro, Cyano, (C₁₋₄)-Alkoxy, Amino, N-(C₁₋₄)-Alkylamino, N,N-Di-(C₁₋₄)-Alkylamino, (C₁₋₄)-Alkylthio und (C₁₋₄)-Alkyl substituiert ist; a, c und d unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus einem oder zwei gegebenenfalls substituierten Kohlenstoffatomen und einem oder zwei gegebenenfalls substituierten Heteroatomen; b ein gegebenenfalls substituiertes Kohlenstoffatom ist und e ein Stickstoffatom ist oder b ein Stickstoffatom ist und e ein gegebenenfalls substituiertes Kohlenstoffatom ist; die gestrichelte Linie eine Bindung zur Bildung einer Doppelbindung ist; n eine ganze Zahl von 1 oder 2 ist und wenn a, das ein gegebenenfalls substituiertes Kohlenstoffatom ist mit R¹ zusammen genommen wird, kann die folgende Gruppe



einen Ring bilden

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

[0013] Diese Verbindungen sind unerwarteterweise starke Angiotensin II Antagonisten, die wertvoll bei der Behandlung von Kreislauferkrankungen, wie hypertensive Krankheiten, Herzkrankheiten, Schlaganfällen, Nephritis, etc., wertvoll sind.

[0014] Ein weiterer Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung betrifft Arzneimittel, die eine wirksame Menge der kondensierten heterocyclischen Verbindungen der Formel I und einen pharmazeutisch verträglichen Träger enthalten und die bei der Behandlung von Kreislauferkrankungen, wie hypertensiven Krankheiten, Herzkrankheiten, Schlaganfällen, Nierenversagen, Nephritis, etc., verwendbar sind und Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen und Mittel.

[0015] Ein weiterer Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von kondensierten heterocyclischen Verbindungen der Formel I oder von Arzneimitteln davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der genannten Kreislauferkrankungen bei Tieren.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0016] Die vorliegende Erfindung stellt kondensierte heterocyclische Verbindungen (I) und die pharmazeutisch verträglichen Salze, die starke Angiotensin II Antagonistenwirksamkeit besitzen und die bei der Behandlung von Kreislauferkrankungen, wie hypertensive Krankheiten, Herzkrankheiten, Schlaganfällen, zerebrale Erkrankungen, Nephritis, etc., wertvoll sind, sowie Arzneimittel, die eine wirksame Menge an kondensierten heterocyclischen Verbindungen der Formel I und einen pharmazeutisch verträglichen Träger enthalten und die bei der Behandlung der genannten Kreislauferkrankungen nützlich sind, sowie Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen und Mittel, zur Verfügung

[0017] Die vorliegende Erfindung stellt weiterhin die Verwendung von kondensierten heterocyclischen Verbindungen der Formel I oder von Arzneimitteln davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der genannten Kreislauferkrankungen bei Tieren, zur Verfügung.

[0018] Im Hinblick auf die vorstehende Formel (I) schließen Kohlenwasserstoffreste für R¹ zum Beispiel (C₁₋₈)-Alkyl-, (C₂₋₈)-Alkenyl-, (C₂₋₈)-Alkynyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Naphthyl- und Phenyl-(C₁₋₄)-Alkylgruppen ein. Innerhalb dieser sind (C₁₋₈)-Alkyl-, (C₂₋₈)-Alkenyl- und (C₃₋₆)-Cycloalkylgruppen bevorzugt.

[0019] Alkylgruppen für R¹ sind Alkylgruppen, die 1 bis 8 Kohlenstoffatome aufweisen, die gerad- oder verzweigt sein können und zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, t-Butyl, Pentyl, i-Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl und dergleichen einschließen.

[0020] Alkenylgruppen für R¹ sind Alkenylgruppen, die 2 bis 8 Kohlenstoffatome aufweisen, die gerad- oder verzweigt sein können und zum Beispiel Vinyl, Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, Isobutenyl, 2-Octenyl und dergleichen einschließen.

[0021] Alkynylgruppen für R¹ sind Alkynylgruppen, die 2 bis 8 Kohlenstoffatome aufweisen, die gerad- oder verzweigt sein können, und zum Beispiel Ethinyl, 2-Propinyl, 2-Butinyl, 2-Pentinyl, 2-Octinyl und dergleichen einschließen.

[0022] Cycloalkylgruppen für R¹ sind Cycloalkylgruppen, die 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen und zum Beispiel Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und dergleichen einschließen.

[0023] Die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und Cycloalkylgruppen können mit Hydroxyl, Amino, N-(C₁₋₄)Alkylamino, wie Methylamino und Ethylamino, N,N-Di-(C₁₋₄)alkylamino, wie Dimethylamino und Diethylamino, etc., Halogen, einer (C₁₋₄)Alkoxygruppe oder einer (C₁₋₄)Alkylthiogruppe substituiert sein.

[0024] Phenyl(C₁₋₄)alkylgruppen für R¹ schließen Benzyl, Phenethyl und dergleichen ein.

[0025] Die vorstehend erwähnten Phenyl(C₁₋₄)alkyl- und Phenyl- oder Naphthylgruppen können mit Halogen (z. B. F, Cl, Br, etc.), Nitro, Amino, N-(C₁₋₄)Alkylamino, wie Methylamino und Ethylamino, N,N-Di-(C₁₋₄)alkylamino, wie Dimethylamino und Diethylamino, etc., (C₁₋₄)Alkoxy (z. B. Methoxy, Ethoxy, etc.), (C₁₋₄)Alkylthio (z.

B. Methylthio, Ethylthio, etc), oder (C₁₋₄)Alkyl (z. B. Methyl, Ethyl, etc.), an verschiedenen Positionen des Benzolrings substituiert sein.

[0026] Innerhalb der vorstehend erwähnten Gruppen für R¹ sind bevorzugte Beispiele gegebenenfalls substituierte (C₁₋₈)Alkyl- und (C₂₋₈)Alkenylgruppen (z. B. (C₁₋₅)Alkyl- und (C₂₋₅)Alkenylgruppen, die gegebenenfalls mit Hydroxyl, einer Aminogruppe, Halogen oder einer C₁₋₄)Alkoxygruppe substituiert sind).

[0027] Das vorstehend erwähnte R¹ kann durch ein Heteroatom (z. B. Stickstoff [-N(R¹⁰)], wobei R¹⁰ Wasserstoff oder (C₁₋₄)Alkyl] ist, Sauerstoff oder Schwefel [-S(O_m)], wobei m eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist) an den Ring gebunden sein. Innerhalb solcher Gruppen für R¹ sind bevorzugte Beispiele Gruppen, die gegebenenfalls substituierte (C₁₋₈)Alkyl- und (C₂₋₈)Alkenylgruppen enthalten (d.h., zum Beispiel Methylamino, Ethylamino, Propylamino, Propenylamino, Isopropylamino, Allylamino, Butylamino, Isobutylamino, Dimethylamino, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Propenyloxy, Allyloxy, Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy, t-Butoxy, 2-Butenyloxy, 3-Butenyloxy, Isobutenyloxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexyloxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Allylthio, Butylthio, Isobutylthio, sek.-Butylthio, t-Butylthio, 2-Butenylthio, 3-Butenylthio, Isobutenylthio, Pentylthio, Isopentylthio, Hexylthio und dergleichen).

[0028] Beispiele für Gruppen für R² schließen Carboxyl und (C₁₋₄)Alkoxy-carbonyl ein. Diese Gruppen können zum Beispiel mit (C₁₋₄)Alkyl, das gegebenenfalls mit Nieder-(C₁₋₄)alkoxy, Aryl etc. oder einer Acylgruppe (z. B. (C₂₋₅)Alkanoyl, gegebenenfalls substituiert mit Benzoyl, etc.) substituiert ist, geschützt sein. Solche Gruppen schließen solche ein, die fähig sind Anionen zu bilden oder die entweder chemisch oder unter biologischen und/oder physiologischen Bedingungen (zum Beispiel durch in vivo Reaktion, wie Oxidation-Reduktion oder Hydrolyse katalysiert durch in vivo Enzyme) in solche überführbar sind.

[0029] Beispiele für Carboxyl, Ester davon oder Amide davon für R² schließen Gruppen ein der Formel: -CO-D, wobei D Hydroxyl, Amino, N-(C₁₋₄)Alkylamino, N,N-Di-(C₁₋₄)alkylamino oder (C₁₋₆)Alkoxy ist und Gruppen der Formel-OCH(R⁴)OCOR⁵, wobei R⁴ Wasserstoff, gerad- oder verzweigt-kettiges Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen (z. B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, etc.) ist, und R⁵ gerad- oder verzweigt-kettiges Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen (z. B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, etc.), gerad- oder verzweigt-kettiges Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen (z. B. Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy, t-Butoxy, n-Pentyloxy, Isopentyloxy, Neopentyloxy etc.) oder Cycloalkyloxy mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen (z. B. Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy, Cycloheptyloxy, etc.) ist.

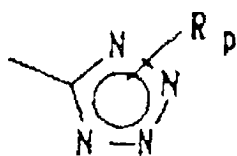
[0030] Beispiele für Gruppen für R² schließen solche Gruppen ein, die fähig sind ein Anion zu bilden oder Gruppen, die darin überführbar sind.

[0031] Beispiele von Substituenten für R² schließen -COOH und Salze davon -COOMe, -COOEt, -COOtBu, -COOPr, Pivaloyloxymethoxycarbonyl, 1-(Cyclohexyloxycarbonyloxy)ethoxycarbonyl, Acetoxymethyloxycarbonyl, Propionyloxymethoxycarbonyl, n-Butyryloxymethoxycarbonyl, Isobutyryloxymethoxycarbonyl, 1-(Ethoxycarbonyloxy)ethoxycarbonyl, 1-(Acetyloxy)ethoxycarbonyl, 1-(Isobutyryloxy)ethoxycarbonyl, ein.

[0032] Solche Gruppen können solche enthalten, die fähig sind Anionen (z. B. -COO, Derivate davon, etc.) oder durch chemische oder unter biologischen und/oder physiologischen Bedingungen darin überführbare Gruppen zu bilden (zum Beispiel, in vivo Reaktion wie Oxidation-Reduktion oder Hydrolyse katalysiert durch in vivo Enzyme).

[0033] R² kann Carboxyl sein, das Anion davon oder seine Vorläuferarzneimittelform. R² kann chemische oder biologische in vivo überführbare Gruppen enthalten.

[0034] Verbindungen in denen R² eine Gruppe ist, die fähig ist ein Anion zu bilden oder chemisch darin überführbar ist (zum Beispiel durch Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse) (zum Beispiel eine gegebenenfalls geschützte Tetrazolylgruppe (z. B. eine Gruppe der Formel:



wobei R_p Methyl, Triphenylmethyl, 2-Tetrahydropyranyl, tert.-Butyl, Methoxymethyl, Ethoxymethyl oder gegebenenfalls substituiertes Benzyl, wie p-Methoxybenzyl und p-Nitrobenzyl ist), Cyano und dergleichen) sind als synthetische Zwischenprodukte verwendbar.

[0035] Innerhalb der vorstehend erwähnten Gruppen für R² sind bevorzugte Beispiele Carboxyl, Ester davon (z. B. Methylester, Ethylester, der Esterest der vorstehend erwähnten Formel: -OCH(R⁴)OCOR⁵, etc.).

[0036] R³ stellt Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Perazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Benzofuranyl, Isobenzofuranyl, Indoliziny, Isoindolyl, 3H-Isoindolyl, Indolyl, 1H-Indazolyl, Purinyl, 4H-Chinoliziny, Isochinolyl, Chinolyl, Phthalazinyl, Naphthyridinyl, Chinoxaliny, Chinazoliny, Cinnoliny, Pteridinyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Triazinyl, Oxo-triazinyl, Tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, Triazolo[4,5-b]pyridazinyl, Pyrrolidinyl, Piperidyl, Pyranyl, Thiopyranyl,

Oxazinyl, Morpholinyl, Thiazinyl oder Piperazinyl dar.

[0037] Ein bevorzugtes Beispiel für R^3 ist Phenyl.

[0038] Die vorstehend erwähnten Phenyl- und heterocyclischen Reste für R^3 sind gegebenenfalls mit R^6 substituiert. R^6 kann Gruppen einschließen, die fähig sind ein Anion zu bilden und Gruppen, die darin überführbar sind, nämlich Carboxyl, Tetrazolyl, Trifluormethansulfonsäureamid ($-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$), Phosphorsäure, Sulfonsäure, Cyano und (C_{1-4}) Alkoxy-carbonyl. Diese Gruppen können geschützt sein mit gegebenenfalls substituiertem (C_{1-4}) Alkyl, wie Methyl und Ethyl, (C_{1-4}) Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist mit Nieder (C_{1-4}) alkoxy oder Phenyl, die Gruppe: $-\text{OCH}(\text{R}^4)\text{OCOR}^5$, wobei R^4 Wasserstoff, (C_{1-6}) Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl ist und R^5 ist (a) (C_{1-6}) Alkyl, (b) (C_{2-8}) Alkenyl, (c) C_{3-8} -Cycloalkyl, (d) (C_{1-3}) Alkyl, das mit Phenyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl substituiert ist, (e) (C_{2-3}) Alkenyl, das mit Phenyl oder (C_{3-8}) -Cycloalkyl substituiert ist, (f) Phenyl, (g) p-Tolyl, (h) Naphthyl, (i) (C_{1-6}) Alkoxy, (j) (C_{2-8}) Alkenyloxy, (k) C_{3-8} -Cycloalkyloxy, (l) (C_{1-3}) Alkoxy, das mit Phenyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl substituiert ist, (m) (C_{2-3}) Alkenyloxy, das mit Phenyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl substituiert ist, (n) Phenoxy, (o) p-Nitrophenoxy oder (p) Naphthoxy; (C_{2-5}) Alkanoyl, oder Benzoyl.

[0039] Die vorstehend erwähnten Phenyl und heterocyclischen Reste für R^3 können gegebenenfalls zusätzlich zu der R^6 Gruppe Substitution enthalten und solche Substituenten schließen Halogen (z. B. F, Cl, Br, etc.); Nitro; Cyano; (C_{1-4}) Alkoxy (z. B. Methoxy, Ethoxy, etc.), Amino, N- (C_{1-4}) Alkylamino, wie Methylamino und Ethylamino, N,N-Di- (C_{1-4}) alkylamino, wie Dimethylamino und Diethylamino, etc.), (C_{1-4}) Alkylthio (z. B. Methylthio, Ethylthio, etc.) oder (C_{1-4}) Alkyl (z. B. Methyl, Ethyl, etc.) ein.

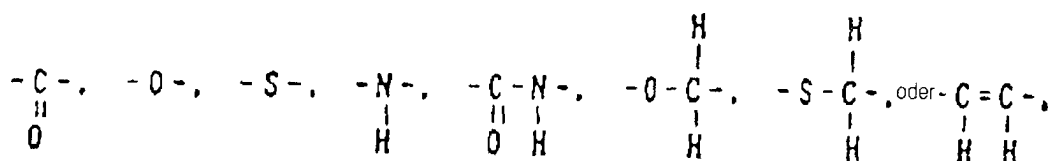
[0040] Die Verbindungen in denen R^6 eine Gruppe ist, die fähig ist ein Anion zu bilden oder die chemisch darin überführt werden können (zum Beispiel durch Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse) [zum Beispiel eine gegebenenfalls geschützte Tetrazolylgruppe (z. B. eine Tetrazolylgruppe geschützt durch Methyl, Triphenylmethyl, 2-Tetrahydropyranyl, tert.-Butyl, Methoxymethyl, Ethoxymethyl oder gegebenenfalls substituiertes Benzyl, wie p-Methoxybenzyl und p-Nitrobenzyl), Cyano und dergleichen] sind als synthetische Zwischenprodukte verwendbar.

[0041] W stellt Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Benzofuranyl, Isobenzofuranyl, Indoliziny, Isoindolyl, 3H-Isoindolyl, Indolyl, 1H-Indazolyl, Purinyl, 4H-Chinoliziny, Isochinolyl, Chinolyl, Phthalazinyl, Naphthyridinyl, Chinoxaliny, Chinazoliny, Cinnoliny, Pteridinyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Triazinyl, Oxotriazinyl, Tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, Triazolo[4,5-b]pyridazinyl, Pyrrolidinyl, Piperidyl, Pyranyl, Thiopyranyl, Oxazinyl, Morpholinyl, Thiazinyl oder Piperazinyl dar.

[0042] Ein bevorzugtes Beispiel für W ist Phenyl.

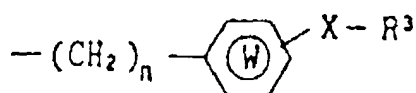
[0043] Die vorstehend erwähnten Phenyl und heterocyclischen Reste für W können gegebenenfalls substituiert sein mit Halogen (z. B. F, Cl, Br, etc.); Nitro; Cyano; (C_{1-4}) Alkoxy (z. B. Methoxy, Ethoxy, etc.), Amino, N- (C_{1-4}) Alkylamino, wie Methylamino und Ethylamino, N,N-Di- (C_{1-4}) alkylamino, wie Dimethylamino und Diethylamino, etc.), (C_{1-4}) Alkylthio (z. B. Methylthio, Ethylthio, etc.) oder (C_{1-4}) Alkyl (z. B. Methyl, Ethyl, etc.).

[0044] X zeigt, dass der benachbarte Ring W direkt oder durch (C_{1-4}) Alkyl an die R^3 Gruppe gebunden ist, wobei die Anzahl der Atome zwischen dem W-Ring und R^3 1 oder 2 ist,

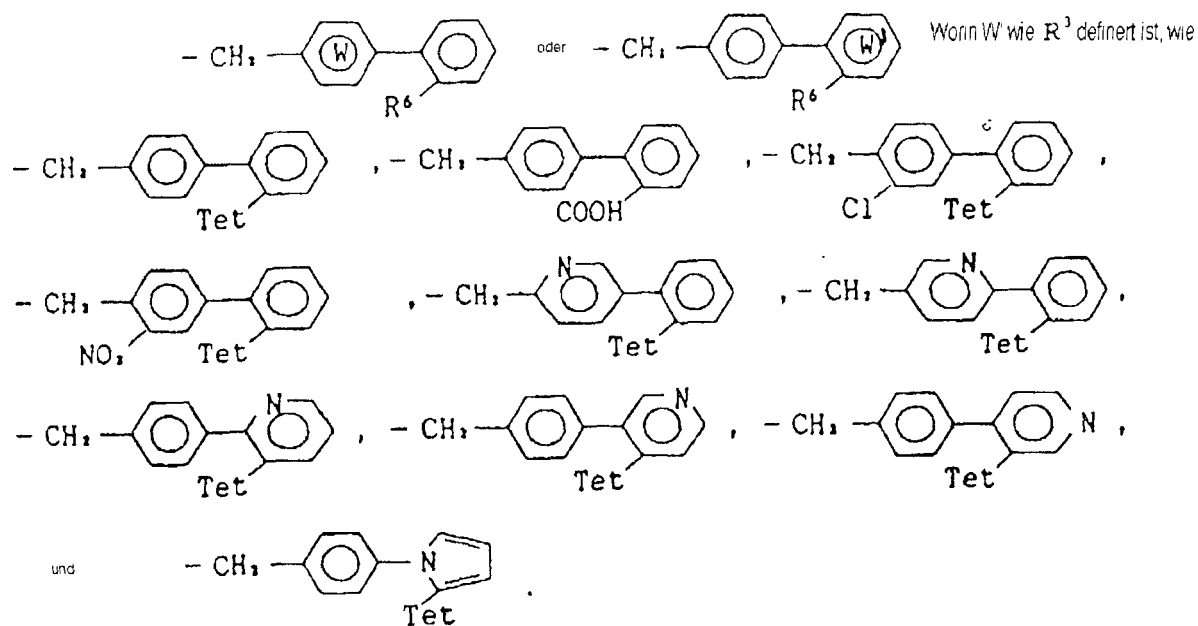


[0045] Das am stärksten bevorzugte X ist eine chemische Bindung zwischen dem W-Ring und der R^3 Gruppe. n ist eine ganze Zahl von 1 oder 2.

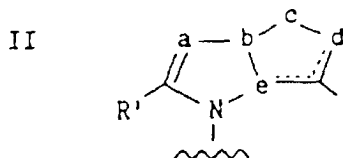
[0046] Innerhalb der Gruppen der Formel:



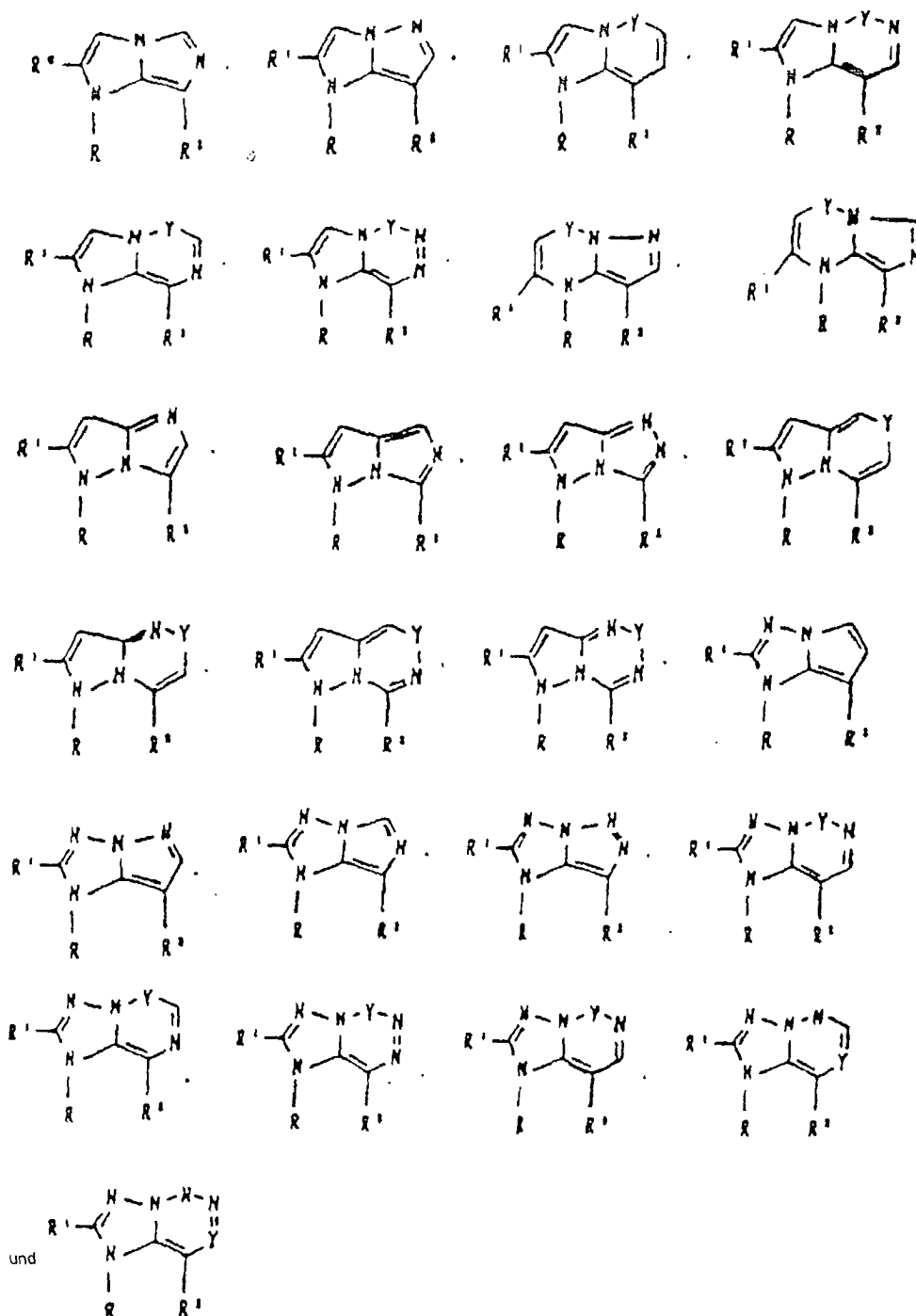
wobei R^3 , W, X und n dieselbe Bedeutung, wie vorstehend definiert, haben, sind bevorzugte Beispiele



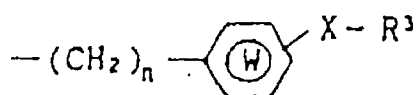
[0047] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung können repräsentative Beispiele der heterocyclischen Gruppe, die durch die folgende Formel dargestellt werden:



einschließen:

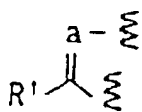


[0048] In den vorstehend erwähnten Formeln haben R^1 und R^2 dieselbe Bedeutung, wie vorstehend beschrieben, R hat dieselbe Bedeutung wie es in der vorstehend erwähnten Formel beschrieben ist:

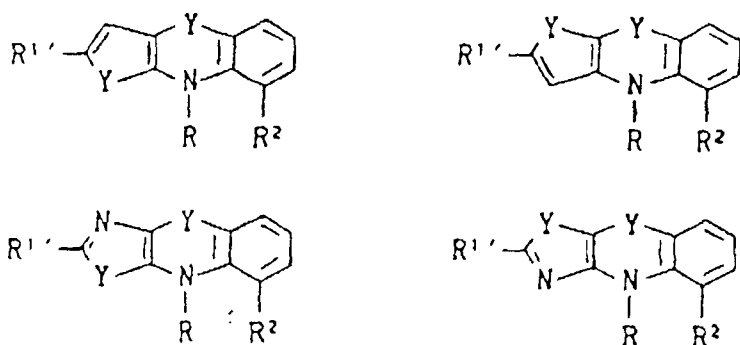


und

Y ist -CH₂-, -CO-, -O-, -S- oder -NR¹¹-, wobei R¹¹ Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl ist. Die Gruppe:



kann einen heterocyclischen Ring bilden. Referenzbeispiele solcher gebildeten tricyclisch kondensierten heterocyclischen Ringe können



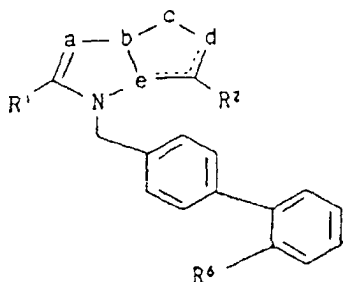
einschließen.

[0049] Wenn $R^1 = H$ ist, können die Verbindungen, die die Formel (I) aufweisen [Verbindung (I)] in zwei tautomeren Formen vorkommen.

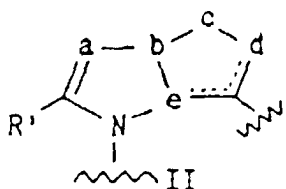
[0050] Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome aufweisen, können sie deshalb in mehreren stereochemischen Formen vorkommen. Die Erfindung schließt das Isomergemisch und die einzelnen Stereoisomeren ein. Die vorliegende Erfindung soll geometrische Isomere, Rotationsisomere, Enantiomere, Racemate und Diastereomere einschließen.

[0051] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in beliebiger Vorläuferarzneimittelform von solchen vorkommen, in denen R^2 Carboxyl oder das Anion davon ist.

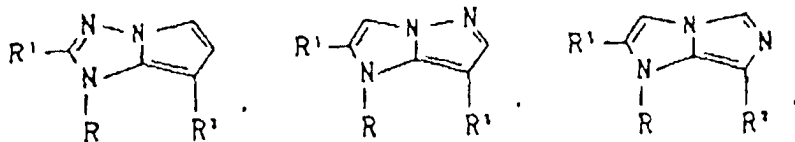
[0052] Innerhalb der Verbindungen, die durch die vorstehende Formel (I) dargestellt werden, ist eine bevorzugte erfindungsgemäße Ausführungsform eine Verbindung der Formel:



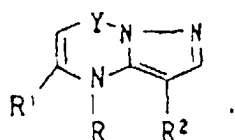
wobei R^1 eine gegebenenfalls substituierte Nieder(C_{1-5})alkylgruppe ist (inter alia Nieder-(C_{2-4})alkyl, wobei die Methylengruppe, die an das kondensierte heterocyclische Ringsystem gebunden ist durch ein Heteroatom ersetzt werden kann, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, N oder S; R^2 ist $-CO-D'$, wobei D' Hydroxyl, Amino, N-(C_{1-4})Alkylamino, N,N-Di-(C_{1-4})alkylamino oder (C_{1-4})Alkoxy ist, gegebenenfalls an der Alkyleinheit substituiert mit (C_{2-6})Alkanoyloxy (z. B. Acetyloxy, Pivaloyloxy, etc.) oder 1-(C_{1-6})Alkoxycarbonyloxy (z. B. Methoxycarbonyloxy, Ethoxycarbonyloxy, Cyclohexyloxycarbonyloxy, etc.); R^6 ist Tetrazolyl, das gegebenenfalls geschützt ist mit einem gegebenenfalls substituierten (C_{1-4})Alkyl (z. B. Methyl, Triphenylmethyl (Trityl), Methoxymethyl, Ethoxymethyl, (C_{2-5})Alkanoyl oder Benzoyl) oder Carboxyl gegebenenfalls geschützt mit einer gegebenenfalls substituierten (C_{1-4})Alkylgruppe (z. B. Methyl, Triphenylmethyl (Trityl), Methoxymethyl, Ethoxymethyl); der kondensierte heterocyclische Ring der Formel:



ist



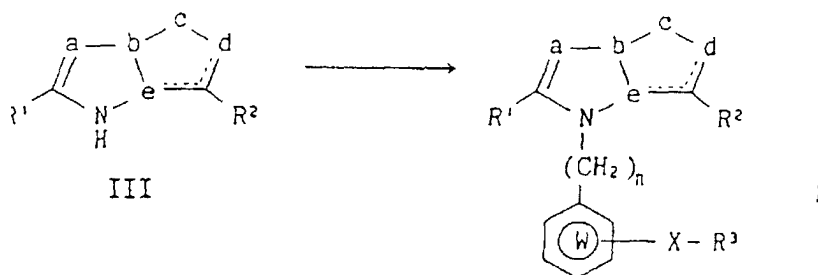
oder



und das pharmazeutisch verträgliche Salz davon.

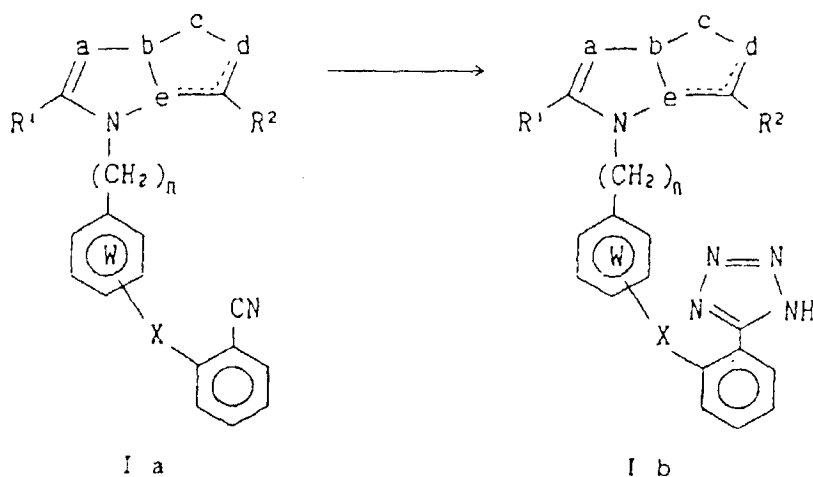
[0053] Die erfindungsgemäßen Verbindungen (I) können durch verschiedene Reaktionsschemata hergestellt werden, wie es nachstehend für eine bevorzugte Verbindung erläutert ist.

Schema A



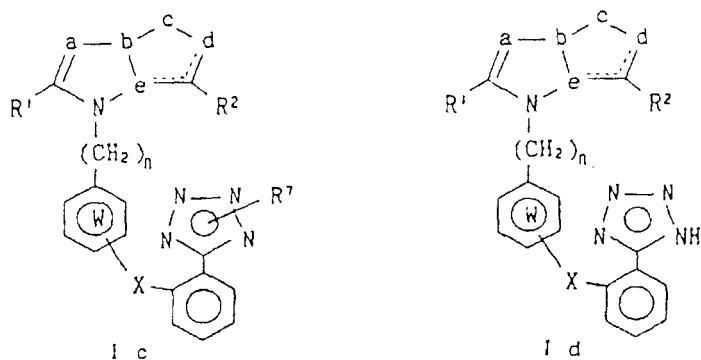
wobei R^1 , R^2 , R^3 , W, X, a, b, c, d, e, und n die vorstehend definierten Bedeutungen haben.

Schema B



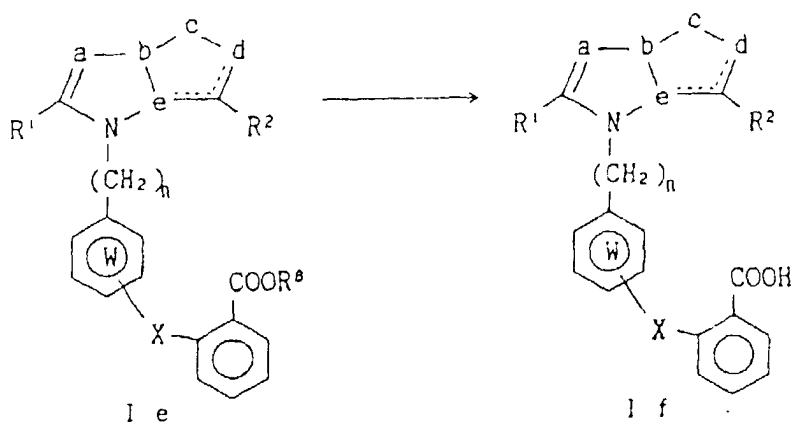
wobei R^1 , R^2 , W, X, a, b, c, d, e, und n die vorstehend definierten Bedeutungen haben.

Schema C



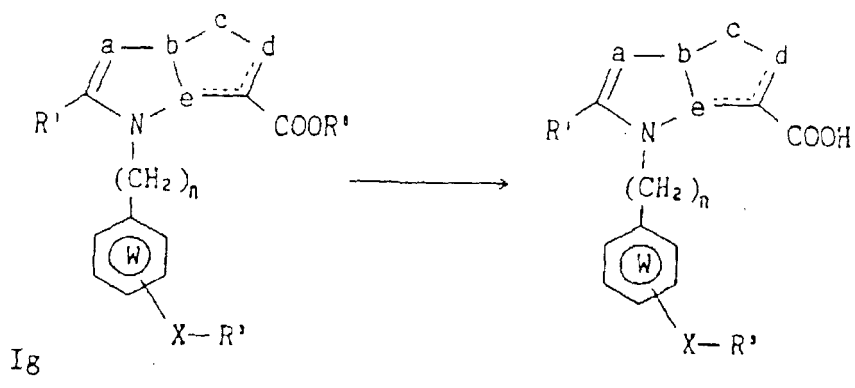
wobei R^1 , R^2 , W, X, a, b, c, d, e, und n die vorstehend definierten Bedeutungen haben, R^7 eine Schutzgruppe ist (z. B. Triphenylmethyl, 2-Tetrahydropyranyl, Methoxymethyl, tert.-Butyl, etc.).

Schema D



wobei R^1 , R^2 , W, X, a, b, c, d, e, und n die vorstehend definierten Bedeutungen haben, R^8 eine Niederalkylgruppe ist (z. B. Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert.-Butyl, etc.).

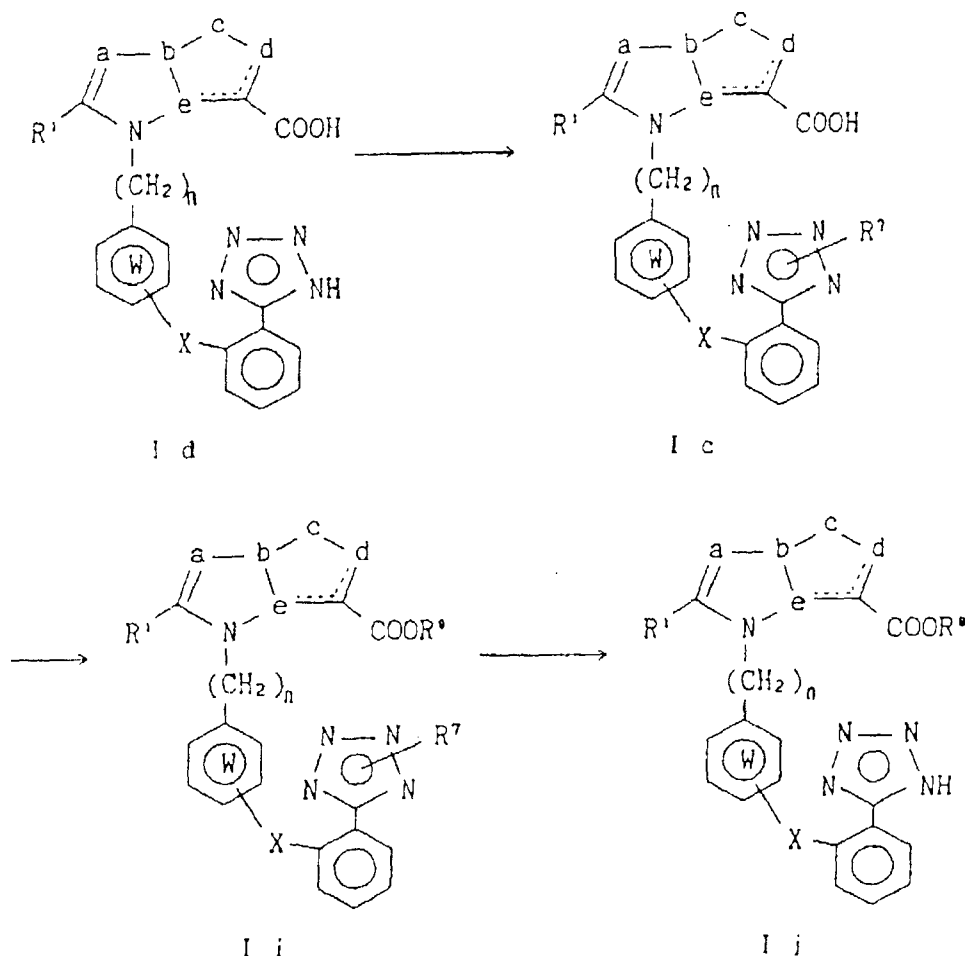
Schema E



wobei R^1 , R^3 , R^5 , R^8 , W, X, a, b, c, d, e, und n die vorstehend definierten Bedeutungen haben.

[0054]

Schema F



wobei R¹, R⁷, W, X, a, b, c, d, e, und n die vorstehend definierten Bedeutungen haben, R⁹ ist -CH(R⁴)OCOR⁵, wobei jede Gruppe die vorstehend definierte Bedeutung hat.

[0055] Die Umsetzung, wie sie in Schema A erläutert ist, ist eine Alkylierung unter Verwendung eines Alkylierungsmittels in Gegenwart einer Base. Es wird ein einmolarer Anteil der Verbindung (III) mit etwa 1 bis 3 Molen Base und 1–3 Molen des Alkylierungsmittels verwendet.

[0056] Die Umsetzung wird üblicherweise in Lösemitteln, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Aceton, Ethylmethylketon und dergleichen durchgeführt.

[0057] Beispiele solcher Basen schließen Natriumhydrid, Kalium t-Butoxid, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat und dergleichen ein. Beispiele solcher Alkylierungsmittel schließen substituierte Halogenide (z. B. Chloride, Bromide, Iodide und dergleichen), substituierte Sulfonatester (z. B. p-Toluolsulfonatester und dergleichen), etc. ein. Die Reaktionsbedingungen können abhängig von der Kombination von Base und dem Alkylierungsmittel, variieren. Vorteilhafterweise wird die Umsetzung unter Eiskühlung bei Raumtemperatur für etwa 1–10 Stunden durchgeführt.

[0058] Bei dieser Alkylierung wird üblicherweise abhängig von der Position des N-Atoms, das alkyliert werden soll, ein Gemisch aus Mehrfachisomeren erhalten. Während das Herstellungsverhältnis der erhaltenen Verbindungen mit den verwendeten Reaktionsbedingungen und den Substituenten an dem kondensierten heterocyclischen Ring variiert, können diese Verbindungen durch übliche Trennung und/oder durch Reinigungsmethoden (z. B. Umkristallisation, Säulenchromatographie und dergleichen) leicht als reine Produkte erhalten werden.

[0059] Die Nitrilverbindung (Ia) wird mit verschiedenen Aziden zu der Tetrazolverbindung (Ib), wie in Schema B erläutert, umgesetzt. Ein einmolarer Anteil der Verbindung (Ia) wird mit 1–5 Molen des Azides umgesetzt. Die Umsetzung wird üblicherweise in Lösemitteln, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Toluol, Benzol und dergleichen durchgeführt. Beispiele solcher Azide schließen Trialkylzinnazid (z. B. Trimethylzinnazid, Tributylzinnazid, Triphenylzinnazid, etc.), Stickstoffwasserstoffsäure und Ammoniumsalze davon und dergleichen, ein. In dem Fall, das die Organozinnazidverbindung verwendet wird, werden 1–4 Mole des Azids pro Verbindung (Ia) verwendet und die Umsetzung wird in Toluol oder Benzol unter Erhitzen unter Rückfluß für einen Zeitraum von 1–4 Tagen durchgeführt. Wenn die Stickstoffwasserstoffsäure oder ihr Ammoniumsalz verwendet wird, werden 1–5 Mole Natriumazid und Ammoniumchlorid oder tertiäres Amin (z. B. Triethylamin, Tributylamin,

etc.) pro Verbindung (Ia) verwendet und die Umsetzung wird in Dimethylformamid bei etwa 100°C–120°C für etwa 1–4 Tage durchgeführt. Während dieser Umsetzung wird es bevorzugt die Umsetzung durch Zugabe einer geeigneten Menge an Natriumazid und Ammoniumchlorid zu fördern. In diesem Falle können Verbesserungen manchmal bei der Reaktionszeit und der Ausbeute durch die Zugabe der Azidverbindung, in geeigneten Fraktionen, beobachtet werden.

[0060] Das geschützte Tetrazolderivat (Ic) wird entschützt, wodurch Verbindung (Id), wie in Schema C veranschaulicht, erhalten wird. Die Entschützungsbedingungen hängen von der verwendeten Schutzgruppe (R^7) ab. Wenn R^7 Triphenylmethyl, 2-Tetrahydropyranyl, Methoxymethyl, Ethoxymethyl oder dergleichen ist, ist es geeignet die Umsetzung in wässrigem Alkohol (z. B. Methanol, Ethanol, etc.), der etwa 0,5 N bis 2 N Chlorwasserstoffsäure oder Essigsäure enthält, etwa 1 bis 10 Stunden bei Raumtemperatur durchzuführen.

[0061] Der Ester (Ie) wird in Gegenwart von Alkali hydrolysiert, wodurch die Carbonsäure (If), wie in Schema D erläutert, erhalten wird. Diese Umsetzung wird üblicherweise in einem Lösemittel, wie wässrigem Alkohol (z. B. Methanol, Ethanol, Methylcellosolve, etc.) unter Verwendung von Alkali in einer Menge von etwa 1 bis 3 Mol relativ zu 1 Mol von Verbindung (Ie) durchgeführt. Beispiele solcher Alkali schließen Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, etc. ein. Die Umsetzung wird etwa 1 bis 10 Stunden bei Temperaturen, die sich einem Bereich von Raumtemperatur bis etwa 100°C bewegen, bevorzugt etwa 2 bis 5 Stunden etwa beim Siedepunkt des Lösemittels, durchgeführt.

[0062] Der Carbonsäureester (Ig) wird in Gegenwart von Alkali hydrolysiert, wodurch die Carbonsäure (Ih), wie in Schema E erläutert, erhalten wird. Diese Umsetzung wird üblicherweise in einem Lösemittel, wie wässrigem Alkohol (z. B. Methanol, Ethanol, Methylcellosolve, etc.) unter Verwendung von Alkali in einer Menge von etwa 1 bis 3 Mol relativ zu 1 Mol von Verbindung (Ig) durchgeführt. Beispiele solcher Alkali schließen Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, etc. ein. Die Umsetzung wird etwa 1 bis 10 Stunden bei Temperaturen, die sich in einem Bereich von Raumtemperatur bis etwa 100°C bewegen, bevorzugt etwa 2 bis 5 Stunden etwa beim Siedepunkt des Lösemittels, durchgeführt.

[0063] Verbindung (Ij) wird durch Schützen der Tetrazolgruppe in Gegenwart einer Base und dann der Carboxylgruppe hergestellt, wodurch die Esterverbindung (Ii) erhalten wird, gefolgt vom Entfernen der Schutzgruppe unter sauren Bedingungen, wie in Schema F erläutert. In der Umsetzung zum Erhalten der Verbindung (Ic) aus der Verbindung (Id), wird ein Alkylierungsmittel in einer Menge von etwa 1 bis 1,5 Mol relativ zu 1 Mol von Verbindung (In) verwendet. Beispiele für die Lösemittel, die für die Umsetzung verwendet werden, schließen halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, Methylenchlorid und Ethylenchlorid, Ether, wie Dioxan und Tetrahydrofuran, Acetonitril, Pyridin, etc., ein.

[0064] Beispiele solcher Basen schließen Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Triethylamin, Pyridin, etc., ein. Beispiele solcher Alkylierungsmittel schließen Halogenide, wie Triphenylmethylchlorid und Methoxymethylchlorid, etc., ein. Während die Reaktionsbedingungen mit den Kombinationen der Base und dem verwendeten Alkylierungsmittel variieren, wird es bevorzugt die Umsetzung unter Verwendung von Triphenylmethylchlorid etwa 1 bis 3 Stunden bei Temperaturen, die sich in einem Bereich von Eiskühlung bis Raumtemperatur bewegen, in Methylenchlorid in Gegenwart von Triethylamin durchzuführen. Bei der Umsetzung zur Herstellung von Verbindung (Ii) aus der so erhaltenen Verbindung (Ic) wird das Alkylierungsmittel in einer Menge von etwa 1 bis 3 Mol relativ zu 1 Mol von Verbindung (Ic) verwendet. Beispiele der Reaktionslösemittel schließen Amide, wie Dimethylformamid und Dimethylacetamid, Acetonitril, Dimethylsulfoxid, Aceton, Ethylmethylketon, etc., ein. Beispiele der Base schließen Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydrid, Kaliumt-butoxid, etc. ein, Beispiele solcher Alkylierungsmittel schließen Halogenide, wie 1-Iodoethylcarboncyclohexylester, 1-Iodoethylcarbonsäureethylester, Pivaloyloxymethyljodid, etc., ein. Während die Reaktionsbedingungen mit den Kombinationen der Base und dem verwendeten Alkylierungsmittel variieren, wird es bevorzugt, Verbindung (Ii) in DMF umzusetzen, wobei das Alkylierungsmittel in Gegenwart von Kaliumcarbonat etwa 30 Minuten bis zu einer Stunde bei etwa Raumtemperatur hinzugefügt wird.

[0065] Die Umsetzung zum Entschützen der so erhaltenen Verbindung (Ii) wird bevorzugt ähnlich wie Umsetzung (C) durchgeführt. Wenn als Schutzgruppe der Tetrazolgruppe eine Tritylgruppe verwendet wird, wird es bevorzugt, die Umsetzung in Methanol oder Ethanol durchzuführen, während 1 N HCl etwa 30 Minuten bis zu einer Stunde bei etwa Raumtemperatur hinzugefügt werden.

[0066] Die Reaktionsprodukte, die wie vorstehend durch die Reaktionsverfahren (A) bis (F) erhalten wurden, können durch übliche Methoden, wie zum Beispiel Abdampfen der Lösemittel, Extraktion mit Wasser oder organischen Lösemitteln, Einengen, Neutralization, Umkristallisation, Destillation, Säulenchromatographie und dergleichen leicht abgetrennt und/oder gereinigt werden. Die Verbindungen (I), die so durch die Reaktionsverfahren wie in den Schemata A bis F veranschaulicht, hergestellt wurden, können aus dem Reaktionsgemisch nach üblichen Methoden, wie zum Beispiel Umkristallisation und Säulenchromatographie abgetrennt und/oder gereinigt werden, wodurch ein kristallines Produkt erhalten wird.

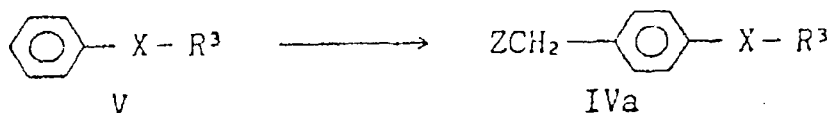
[0067] Die Verbindungen, die wie vorstehend durch die Reaktionsverfahren (A) bis (F) erhalten wurden, können in der Form von Solvaten oder Salzen (einschließlich Additionssalze) von pharmazeutisch oder physiologisch verträglichen Säuren oder Basen erhalten werden. Diese Salze schließen ein, sind jedoch nicht auf das

Folgende beschränkt: Salze mit anorganischen Säuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und gegebenenfalls mit organischen Säuren, wie Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Milchsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Fumarsäure, Weinsäure und Maleinsäure. Andere Salze schließen Salze mit Ammonium, Alkalimetallen oder Erdalkalimetallen, wie Natrium, Kalium, Calcium oder Magnesium oder mit organischen Basen (z. B. Trialkylaminen, Dibenzylamin, Ethanolamin, Triethanolamin, N-Methylmorpholin, etc.), ein.

[0068] Und durch übliche Mittel können die Verbindungen (I) als Salze mit nicht-toxischen, physiologisch oder pharmazeutisch verträglichen Säuren oder Basen gebildet werden, zum Beispiel Salze mit anorganischer Säure, wie Hydrochlorid, Sulfat oder Nitrat und abhängig von den Verbindungen Salze mit organischer Säure, wie Acetat, Oxalat, Succinat oder Maleat, Salze mit einem Alkalimetall, wie Natriumsalz oder Kaliumsalz oder Salze mit einem Erdalkalimetall, wie Calciumsalz.

[0069] Innerhalb der Ausgangsverbindungen (IV), kann die Verbindung (N), in der n 1 bezeichnet, d. h., die Verbindung (IVa) käuflich erworben werden oder sie kann leicht durch Halogenomethylierung, der Verbindung (V) erhalten werden, wie es in der Literatur beschrieben ist, zum Beispiel:

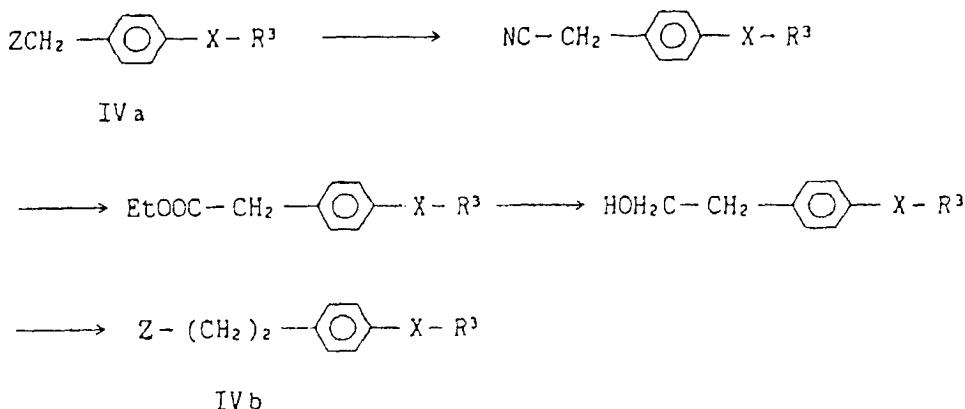
- 1) J. R. E. Hoover, A. W. Chow, R. J. Stedman, N. M. Hall, H. S. Greenberg, M. M. Dolan and R. J. Feriuto, J. Med. Chem., 7, 245 (1964),
- 2) R. J. Stedman, J.R. E. Hoover, A. W. Chow, M. M. Dolan, N. M. Hall and R. J. Feriuto, J. Med. Chem., 7, 251 (1964),
- 3) H. Gilman and R. D. Gorsich, 3. Am. Chem. Soc., 78, 2217 (1956),
- 4) M. Orchin and E. Oscar Woolfolk, J. Am. Chem. Soc., 67, 122 (1945), etc.



[wobei jede Gruppe dieselbe Bedeutung hat wie vorstehend definiert].

[0070] Weiterhin kann innerhalb der Ausgangsverbindungen (IV) die Verbindung (IV), in der n 2 bedeutet, d. h., die Verbindung (IVb), aus Verbindung (IVa) entsprechend der Umsetzung (G) erhalten werden.

Schema G



[wobei jede Gruppe dieselbe Bedeutung hat wie vorstehend definiert].

[0071] Die so hergestellten Verbindungen und Salze davon sind weniger toxisch, hemmen stark die vasokonstriktiven und hypertensiven Wirkungen des Angiotensins II, üben eine hypotensive Wirkung bei Tieren aus, insbesondere bei Säugetieren (z. B. Mensch, Hund, Kaninchen, Ratte, etc.), und sie sind deshalb nicht nur als Therapeutika für Hypertonie sondern ebenfalls für Kreislauferkrankungen, wie Herzinsuffizienz (Herzhypertrophie, Herzversagen, Herzinfarkt oder dergleichen), Schlaganfälle, Apoplexia cerebri, Nephropathie und Nephritis, verwendbar. Die erfindungsgemäßen Verbindungen (I) und die Salze davon hemmen stark die Vasoconstriktion und die Hypertonie, die von Angiotensin II hervorgerufen werden und sie weisen deshalb starke anti-hypertensive Wirkung in Tieren auf, spezifischer in Säugetieren (z. B. Menschen, Hunden, Schweinen, Kaninchen, Ratten, etc.). Weiterhin weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen (I) und die Salze davon sehr

niedrige Toxizität auf und sind klinisch nicht nur bei der Behandlung von Hypertonie sondern auch bei Kreislauferkrankungen, wie Herz- und Gehirnerkrankungen, Schlaganfällen, Nierenversagen, Nephritis und dergleichen verwendbar.

[0072] Für die therapeutische Verwendung können die Verbindungen (I) und die Salze davon oral, parenteral, durch Inhalationssprays, rektal oder topisch als Arzneimittel oder Formulierungen (z. B. Pulver, Granulat, Tabletten, Pillen, Kapseln, Injektionen, Sirupe, Emulsionen, Elixiere, Suspensionen, Lösungen und dergleichen), umfassend wenigstens eine solche Verbindung alleine oder im Gemisch mit pharmazeutisch verträglichen Trägern, Hilfsstoffen, Vehikeln, Excipienten und/oder Verdünnungsmittel, verabreicht werden. Die Arzneimittel können entsprechend üblicher Methoden formuliert werden. Der Ausdruck parenteral, wie er hierin verwendet wird, schließt subkutane Injektionen, intravenöse, intramuskuläre, intraperitoneale Injektionen oder Infusionstechniken ein. Injizierbare Zubereitungen, wie zum Beispiel, sterile injizierbare wässrige oder ölige Suspensionen können entsprechend dem Stand der Technik unter Verwendung geeigneter Dispersions- oder Benetzungsmittel und Suspensionsmittel formuliert werden. Die sterile injizierbare Zubereitung kann ebenfalls eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einem nicht-toxischen parenteral verträglichen Verdünnungsmittel oder Lösemittel sein, wie zum Beispiel als eine Lösung in Wasser. Unter den verträglichen Vehikeln oder Lösemitteln, die verwendet werden können, sind Wasser, Ringer'sche Lösung und isotonische Natriumchloridlösung. Zusätzlich werden sterile, fette Öle üblicherweise als ein Lösemittel oder Suspensionsmedium verwendet. Aus diesem Grunde kann jedes beliebige blande fette Öl oder jede Fettsäure verwendet werden, was natürliche, synthetische oder halbsynthetische fette Öle oder Säuren und natürliche, synthetische oder halbsynthetische Mono-, Di- oder Triglyceride einschließt.

[0073] Suppositorien zur rektalen Verabreichung des Arzneimittels können durch Mischen des Arzneimittels mit einem geeigneten nicht-reizenden Excipienten, wie Kakaobutter und Polyethylenglykolen, die bei gewöhnlichen Temperaturen fest, jedoch bei der Rektaltemperatur flüssig sind und daher im Rektum schmelzen und das Arzneimittel freisetzen, hergestellt werden. Feste Dosierungsformen zur oralen Verabreichung können Pulver, Granulat, Tabletten, Pillen und Kapseln, wie vorstehend erwähnt, einschließen. In solchen festen Dosierungsformen kann der Wirkstoff wenigstens einem Hilfsstoff, wie Rohrzucker, Laktose, Cellulosen, Mannit, Maltit, Dextran, Stärken, Agar, Alginate, Chitine, Chitosane, Pektine, Tragantgummis, Arabisches Gummi, Gelatinen, Kollagene, Casein, Albumin und synthetische oder halbsynthetische Polymere oder Glyceride, beige-mischt werden. Solche Dosierungsformen können ebenfalls, wie es übliche Praxis ist, zusätzliche Substanzen umfassen, die keine inerten Verdünnungsmittel sind, wie zum Beispiel Schmiermittel, wie Magnesiumstearat, Konservierungsmittel, wie Parabene und Sorbinsäure, Antioxidantien, wie Ascorbinsäure, α -Tocopherol und Cystein, Sprengmittel, Bindemittel, Dickungsmittel, Puffer, Süßungsmittel, Geschmacksmittel und Geruchsstoffe. Tabletten und Pillen können zusätzlich mit enterischen Überzügen hergestellt werden. Flüssige Dosierungsformen zur oralen Verabreichung können pharmazeutisch verträgliche Emulsionen, Sirupe, Elixiere, Suspensionen, Lösungen, die inerte Verdünnungsmittel enthalten, die üblicherweise im Stand der Technik verwendet werden, wie Wasser, einschließen.

[0074] Spezifische Dosierungskonzentrationen für jeden bestimmten Patienten können abhängig von einer Vielzahl von Faktoren verwendet werden, die die Wirksamkeit der spezifischen verwendeten Verbindungen, das Alter, das Körpergewicht, den allgemeinen Gesundheitszustand, das Geschlecht, die Ernährung, den Zeitpunkt der Verabreichung, den Verabreichungsweg, die Ausscheidungsgeschwindigkeit, die Arzneimittelkombination und die Schwere der bestimmten Krankheit, weswegen die Therapie vollzogen wird, einschließen. Die Dosis variiert mit den zu behandelnden Krankheiten, Symptomen, Patienten und Verabreichungswegen und es ist wünschenswert, dass eine tägliche Dosis von 1 bis 50 mg für die orale Verabreichung oder 1 bis 30 mg für die intravenöse Injektion in einer einmaligen Dosis oder aufgeteilt in 2 bis 3 Verabreichungen verabreicht werden, wenn es als ein Mittel zur Therapie von Erwachsenen verwendet wird. Wenn es zum Beispiel zur Behandlung von essentieller Hypertonie bei Erwachsenen verwendet wird, wird der Wirkstoff bevorzugt in einer geeigneten Menge, wie zum Beispiel etwa 1 mg bis 50 mg am Tag oral und etwa 1 mg bis 30 mg am Tag intravenös verabreicht. Der Wirkstoff wird bevorzugt in äquivalenten Dosen zwei oder dreimal am Tag verabreicht.

[0075] Das Vorstehende erläutert nur die Erfindung und zielt nicht darauf ab die Erfindung auf die offenbarten Verbindungen einzuschränken.

Beispiele

[0076] Durch die folgenden Zubereitungsbeispiele, Arbeitsbeispiele, Versuchsbeispiele und Referenzbeispiele wird die vorliegende Erfindung noch konkreter erklärt, sie sollen jedoch in keiner Weise als die Erfindung einschränkend interpretiert werden.

[0077] Beispiele der Abkürzungen in dieser Beschreibung sind wie folgt:

Me: Methyl, Et: Ethyl, Tet: Tetrazolyl, Pr: Propyl, Bu: Butyl, tBu: tert.-Butyl, Ph: Phenyl, DMF: Dimethylformamid und THF: Tetrahydrofuran.

Arbeitsbeispiel 1 (Referenz)

2-Butyl-7-methyl-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-carbonsäure

1a) 3-Methyl-4,5-diaminopyridin

[0078] 3-Methyl-4,5-diaminopyridin wurde entsprechend den Methoden von B. Brekiesz-Lewandowska et al. [Rocz. Chem., 41, 1887(1967); C.A. 69, 2911w (1968)] hergestellt.

1b) 2-Butyl-7-methylimidazo[4,5-c]pyridin

[0079] Die in Beispiel 1a) erhaltene Verbindung (0,87 g) und Valeriansäure (1,1 ml) wurden mit Polyphosphorsäure (16 g) gemischt und das Gemisch wurde 4 Stunden bei 140°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser aufgelöst und die erhaltene Lösung wurde mit wässrigem Ammoniak basisch gemacht. Die erhaltenen unlöslichen Materialien wurden mit Chloroform extrahiert und das Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch rohe Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat-Isopropylether wurden blaßbraune Kristalle erhalten (1,26 g, 94%), Smp.: 111–124°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,90 (3H, t), 1,31–1,50 (2N, m), 1,79–1,92 (2H, m), 2,53 (3H, s), 2,99 (2H, t), 8,19 (1H, s), 8,77 (1H, s).

1c) 2-Butyl-7-methylimidazo[4,5-c]pyridin-5-oxid

[0080] Eine Lösung aus der in Beispiel 1b) erhaltenen Verbindung (1,25 g) in einem Gemisch aus Essigsäure (0,61 g) und wässrigem Wasserstoffperoxid (30%, 1,28 ml) wurde 14 Stunden bei 115°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingengt und der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein gelber Sirup erhalten wurde (0,8 g, 59%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,89 (3H, t), 1,30–1,49 (2H, m), 1,72–1,89 (2H, m), 2,52 (3H, s), 2,93 (2H, t), 7,92 (1H, s), 8,43 (1H, s).

1d) 2-Butyl-4-cyano-7-methylimidazo[4,5-c]pyridin

[0081] Zu einer Lösung aus der in Beispiel 1c) erhaltenen Verbindung (0,8 g) in einem Gemisch aus Chloroform (4 ml) und Acetonitril (10 ml) wurden Trimethylsilylcyanid (1,63 g) und Trimethylamin (0,79 g) hinzugefügt und das Gemisch wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingengt. Zu dem erhaltenen Rückstand wurde Ethylacetat hinzugefügt, wodurch braunes Pulver erhalten wurde (0,7 g, 84%), Smp.: 197–198°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,93 (3H, t), 1,30–1,48 (2H, m), 1,73–1,89 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,93 (2H, t), 8,25 (1H, s), 8,77 (1H, s).

1e) 2-Butyl-7-methylimidazo[4,5-c]pyridin-4-carbonsäuremethylester

[0082] Eine Lösung der in Beispiel 1d) erhaltenen Verbindung in 20% Hydrochlorid-Methanol (20 ml) wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde bis zur Trockne eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde in Methylenchlorid-Wasser aufgelöst. Die wässrige Schicht wurde mit wässrigem Ammoniak neutralisiert, gefolgt von Extraktion mit Methylenchlorid. Das Extrakt wurde gewaschen, getrocknet und bis zur Trockne eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch rohe Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisation aus Isopropylether-Hexan wurden farblose Prismen (0,54 g, 67%) erhalten, Smp.: 126–127°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,97 (3H, t), 1,39–1,56 (2H, m), 1,80–1,95 (2H, m), 2,70 (3H, s), 3,02 (2H, t), 4,07 (3H, s), 8,36 (1H, s).

1f) 2-Butyl-7-methyl-3-[[2'-(N-trityltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-carbonsäuremethylester (1f)

[0083] Unter Rühren wurde zu einer Lösung der in Beispiel 1e) erhaltenen Verbindung in DMF (15 ml) Natriumhydrid (60% Dispersion in mineralischem Öl, 0,11 g) unter Eiskühlung hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde N-Triphenylmethyl-5-[2'-(4-bromomethyl)biphenyl]tetrazol (2,0 g) hinzugefügt, gefolgt von 16stündigem Rühren bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingengt und der Rückstand wurde mit Ethylacetat-Wasser extrahiert. Die or-

ganische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingengt. Das Konzentrat wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch 2-Butyl-7-methyl-3-[[2'-(N-trityltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-carbonsäuremethylester als blass gelbes Pulver (0,38 g, 24%) erhalten wurde.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,92 (3H, t), 1,31–1,49 (2H, m), 1,73–1,89 (2H, m), 2,71 (3H, s), 2,86 (2H, t), 3,71 (3H, s), 5,70 (2H, s), 6,62 (2H, d), 6,86–7,00 (6H, m), 7,02 (2H, d), 7,09–7,51 (12H, m), 7,89–7,91 (1H, m), 8,31 (1H, s).

1g) 2-Butyl-7-methyl-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-carbonsäuremethylester (1f)

[0084] Zu einer Lösung der in Beispiel 1f) erhaltenen Verbindung in Methanol (15 ml) wurde 1N wässrige Lösung von Chlorwasserstoffsäure (0,65 ml) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingengt und der Rückstand wurde mit Ethylacetat-Wasser extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingengt. Das Konzentrat wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein weißes Pulver (0,2 g, 79%) erhalten wurde, Smp.: 149–151°C.

Elementaranalyse für C₂₇H₂₇N₇O₂:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	67,34;	5,65;	20,36
Gefunden:	67,51;	5,38;	20,43

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,89 (3H, t), 1,30–1,47 (2H, m), 1,62–1,79 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,67 (2H, t), 3,65 (3H, s), 5,77 (2H, s), 6,71 (2H, d), 6,79 (2H, d), 7,20–7,30 (1H, m), 7,48–7,59 (2H, m), 7,68 (1H, s), 7,80–7,89 (1H, m).

1h) 2-Butyl-7-methyl-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-carbonsäure

[0085] Zu einer Lösung der in Beispiel 1g) erhaltenen Verbindung in Methanol (15 ml) wurde 1 N wässrige Natriumhydroxidlösung (0,75 ml) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde bis zur Trockne eingengt und der Rückstand wurde in Wasser aufgelöst. Das Unlösliche wurde entfernt und das Filtrat wurde mit 1 N wässriger Chlorwasserstoffsäure angesäuert, wodurch Kristalle als farbloses Pulver ausfielen (0,1 g, 64%), Smp.: 159–161°C.

Elementaranalyse für C₂₆H₂₅N₇O₂:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	65,53;	5,50;	20,57
Gefunden:	67,25;	5,52;	20,60

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,85 (3H, t), 1,25–1,42 (2H, m), 1,60–1,75 (2H, m), 2,60 (3H, s), 2,87 (2H, t), 6,23 (2H, s), 6,91 (2H, d), 7,02 (2H, d), 7,47–7,70 (4H, m), 8,23 (1H, s).

Arbeitsbeispiel 2 (Referenz)

[0086] 2-Propyl-7-methyl-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-carbonsäure

2a) Die Titelverbindung wurde im wesentlichen auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1 (1a–1h) synthetisiert. Die Verfahren sind nachstehend erläutert.

2b) 7-Methyl-2-propylimidazo[4,5-c]pyridin

[0087] Die Titelverbindung wurde als braune Prismen (0,42 g, 26%) aus der in Beispiel 1 a) erhaltenen Verbindung (1,15 g) auf im wesentlichen dieselbe Weise wie in Beispiel 1b) synthetisiert.

Smp.: 173–175°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,97 (3H, t), 1,81–2,00 (2H, m), 2,51 (3H, t), 2,97 (2H, t), 8,16 (1H, s), 8,76 (1H, s).

2c) 7-Methyl-2-propylimidazo[4,5-c]pyridin-5-oxid

[0088] Die Titelverbindung wurde als gelbes Pulver (0,33 g, 55%) aus der in Beispiel 2b) erhaltenen Verbindung (0,55 g) auf im wesentlichen dieselbe Weise wie in Beispiel 1c) synthetisiert.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,96 (3H, t), 1,76–1,94 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2,89 (2H, t), 7,91 (1H, s), 8,49 (1H, s).

2d) 4-Cyano-7-methyl-2-propylimidazo[4,5-c]pyridin

[0089] Die Titelverbindung wurde als weißes Pulver (0,33 g, 95%) aus der in Beispiel 2c) erhaltenen Verbindung (0,33 g) auf im wesentlichen dieselbe Weise wie in Beispiel 1d) synthetisiert.

Smp.: 239–242°C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,97 (3H, t), 1,75–1,93 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,90 (2H, t), 8,24 (1H, s).

2e) 7-Methyl-2-propylimidazo[4,5-c]pyridin-4-carbonsäuremethylester

[0090] Die Titelverbindung wurde als brauner Sirup (0,27 g, 70%) aus der in Beispiel 2d) erhaltenen Verbindung (0,33 g) auf im wesentlichen dieselbe Weise wie in Beispiel 1e) Synthetisiert.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,06 (3H, t), 1,86–2,03 (2H, m), 2,70 (3H, t), 3,00 (2H, t), 4,06 (3H, t), 8,35 (1H, s).

2f) 7-Methyl-2-propyl-3-[[2'-(N-trityltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-carbonsäuremethylester

[0091] Die Titelverbindung wurde als blass braunes Pulver (0,13 g, 16%) aus der in Beispiel 2e) erhaltenen Verbindung (0,27 g) auf im wesentlichen dieselbe Weise wie in Beispiel 1f) synthetisiert.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,99 (3H, t), 1,76–1,94 (2H, m), 2,71 (3H, s), 2,83 (2H, t), 3,71 (3H, s), 5,69 (2H, s), 6,61 (2H, d), 6,86–7,04 (8H, m), 7,10–7,51 (12H, m), 7,86–7,91 (1H, m), 8,30 (1H, s).

2g) 7-Methyl-2-propyl-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-carbonsäuremethylester

[0092] Die Titelverbindung wurde als blass gelbes Pulver (0,07 g, 82%) aus der in Beispiel 2f) erhaltenen Verbindung (0,13 g) auf im wesentlichen dieselbe Weise wie in Beispiel 1g) synthetisiert.

Smp.: 239–242°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,00 (3H, t), 1,70–1,91 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,74 (2H, t), 3,64 (3H, s), 5,70 (2H, s), 6,61 (2H, d), 6,78 (2H, d), 7,20–7,30 (1H, m), 7,38–7,54 (2H, m), 7,65–7,75 (1H, m), 7,85 (1H, s).

2h) 7-Methyl-2-propyl-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-carbonsäure

[0093] Die Titelverbindung wurde als farbloses Pulver (0,037 g, 73%) aus der in Beispiel 2g) erhaltenen Verbindung (0,05 g) auf im wesentlichen dieselbe Weise wie in Beispiel 1h) synthetisiert.

Smp.: 161–163°C.

Elementaranalyse für $C_{26}H_{23}N_7O_2 \cdot H_2O$

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	63,68;	5,34;	20,79
Gefunden:	63,76;	5,29;	21,03

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,93 (3H, t), 1,641,82 (2H, m), 2,60 (3H, s), 2,84 (2H, t), 6,22 (2H, s), 6,90 (2H, d), 7,01 (2H, d), 7,47–7,70 (4H, m), 8,22 (1H, s).

Arbeitsbeispiel 3 (Referenz)

2-Ethyl-4-oxo-9-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-4,9-dihydrothieno[2,3-b]chinolin-8-carbonsäure

3a) 3-(Cyanomethylcarbonyl)-2-fluorobenzoessäureisopropylester

[0094] Die Titelverbindung wurde entsprechend den Methoden von D.N. Ridge et al. [J. Med. Chem., 22, (1979)] hergestellt.

3b) 3-(Cyanomethylcarbonyl)-2-fluorobenzoessäuremethylester

[0095] Eine Lösung der in Beispiel 3a) erhaltenen Verbindung (0,45 g) und NaOMe (0,45 g) in Methanol (40 ml) wurde 3 Stunden bei 60–70°C umgesetzt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde Ethylacetat hinzugefügt und das Gemisch wurde mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure und dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch weißes Pulver (0,28 g, 70%) erhalten wurde.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,98 (3H, s), 4,14 (2H, d), 7,14 (1H, t), 8,1–8,3 (2H, m).

3c) 3-[(2-Amino-5-ethylthiophen-3-yl)carbonyl]-2-fluorobenzoessäuremethylester

[0096] Die Titelverbindung wurde entsprechend den Methoden von M. Nakanishi et al. [J. Med. Chem., 16, 214 (1979)] hergestellt.

[0097] Zu einem Gemisch aus der in Beispiel 3b) erhaltenen Verbindung (0,77 g), Schwefel (0,11 g) und Triethylamin (0,49 ml) in DMF (5 ml) wurde Butyraldehyd (0,31 ml) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur und dann 1 Stunde bei 50°C umgesetzt. Zu dem Gemisch wurde dann Ethylacetat hinzugefügt und das erhaltene Gemisch wurde nacheinander mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein blass gelber Sirup (0,8 g, 74%) erhalten wurde.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,16 (2H, q), 3,95 (3H, s), 6,18 (1H, s), 7,18 (2H, br. s), 7,28 (1H, dd), 7,5–7,7 (1H, m), 7,9–8,1 (1H, m).

3d) 2-Ethyl-4-oxo-9-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-4,9-dihydrothieno[2,3-b]chinolin-8-carbonsäuremethylester

[0098] Zu einer Lösung der in Beispiel 3c) erhaltenen Verbindung (0,8 g) und (2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methylbromid (0,71 g) in DMF (15 ml) wurde Natriumhydrid (60% Dispersion in mineralischem Öl, 0,24 g) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde Ethylacetat hinzugefügt und das Gemisch wurde mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der erhaltene braune Sirup wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch blass gelbes Pulver (0,28 g, 22%) erhalten wurde, Smp.: 203–205°C.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,33 (3N, t), 2,81 (2N, q), 3,64 (3H, s), 5,56 (2H, s), 7,14 (2H, d), 7,3–7,8 (8H, m), 7,85 (1H, dd), 8,79 (1H, dd).

3e) 2-Ethyl-4-oxo-9-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-4,9-dihydrothieno[2,3-b]chinolin-8-carbonsäuremethylester

[0099] Eine Lösung der in Beispiel 3d) erhaltenen Verbindung (0,29 g) und Trimethylzinnazid (0,55 g) in Toluol (18 ml) wurde 60 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingeeengt, gefolgt

von der Zugabe von Methanol (20 ml) und 1 N wässriger Lösung von Chlorwasserstoffsäure (20 ml) zu dem Rückstand. Das Gemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und abgedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der erhaltene gelbe Sirup wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch gelbes Pulver (0,12 g, 36%) erhalten wurde, Smp.: 228–231°C.

Elementaranalyse für $C_{29}H_{23}N_5O_3S \cdot 0,5 H_2O$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	65,65;	4,56;	13,20
Gefunden:	65,48;	4,38;	12,80

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,33 (3H, t), 2,83 (2H, q), 3,73 (3H, s), 5,48 (2H, s), 6,96 (2H, d), 7,08 (2H, d), 7,28 (1H, s), 7,3–7,7 (4H, m), 7,78 (1H, dd), 7,89 (1H, dd), 8,75 (1H, dd).

3f) 2-Ethyl-4-oxo-9-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-4,9-dihydrothieno[2,3-b]chinolin-8-carbonsäure

[0100] Eine Lösung der in Beispiel 3e) erhaltenen Verbindung 3e) in Methanol (3 ml) und 1 N wässrige Lösung von Natriumhydroxid (3 ml) wurde 3 Stunden bei 70°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der erhaltene braune Sirup wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch blass gelbes kristallines Pulver (0,054 g, 55%) erhalten wurde, Smp.: etwa 290°C (Zersetzung).

Elementaranalyse für $C_{28}H_{21}N_5O_3S$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	66,26;	4,17;	13,80
Gefunden:	65,83;	4,50;	13,62

1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1,25 (3H, t), 2,78 (2H, q), 5,78 (3H, s), 6,83 (2H, d), 6,94 (2H, d), 7,11 (1H, s), 7,1–7,6 (5H, m), 7,83 (1H, dd), 8,30 (1H, dd).

IR (KBr) cm^{-1} : 1610, 1580, 1515

SIMS: 508 (M^+).

Arbeitsbeispiel 4

[0101]

3-Ethoxycarbonyl-7-isopropyl-4,7-dihydro-5-propyl-4-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-carbonsäureethylester

4a) 3-Ethoxycarbonyl-7-isopropyl-5-propyl-4,7-dihdropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-carbonsäureethylester

[0102] Die Titelverbindung kann entsprechend den Methoden, wie sie in den japanischen Patentoffenlegungsschriften Nr. 218306/1985, 270584/1987, 243209/1988, etc. offenbart sind.

[0103] Eine Lösung aus 2-Butyryl-4-methyl-2-pentensäureethylester (1,27 g) und 3-Amino-3-carboethoxypyrazol (0,78 g) in DMF (15 ml) wurde 10 Stunden bei 120°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein farbloser Sirup (0,63 g, 36%) erhalten wird.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,63 (3H, d), 1,04 (3H, d), 1,05 (3H, d), 1,31 (3H, t), 1,37 (3H, t), 1,70 (2H, m), 1,96–2,13 (1H, m), 2,65–2,99 (2H, m), 4,20 (2H, q), 4,30 (2H, q), 5,36 (1H, d), 7,57 (1H, br. s), 7,70 (1H, s).

4b) 3-Ethoxycarbonyl-7-isopropyl-5-propyl-4-[[2'-(N-trityltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-4,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-carbonsäureethylester

[0104] Zu einer Lösung der in Beispiel 4a) erhaltenen Verbindung (0,63 g) in DMF (15 ml) wurde Natriumhydrid (60% Dispersion in mineralischem Öl, 94 mg) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 10 Minuten gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde 2'-(N-Trityltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methylbromid (1,50 g) hinzugefügt und das Gemisch wurde 3 Stunden bei 70°C gerührt. Nach der Zugabe von Wasser wurde das Gemisch mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein farbloser Sirup (0,76 g, 52%) erhalten wurde.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,57 (3H, d), 0,75 (3H, d), 1,00 (3H, t), 1,28 (3H, t), 1,35 (3H, t), 1,39–1,78 (2H, m), 2,60–2,80 (1H, m), 3,38–3,53 (1H, m), 4,17 (2H, q), 4,19 (2H, q), 4,90 (1H, d), 5,07 (1H, d), 5,83 (1H, d), 6,83–7,55 (26H, m), 7,85 (1H, s), 7,88–7,98 (1H, m).

4c)

3-Ethoxycarbonyl-7-isopropyl-5-propyl-4-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-4,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-carbonsäureethylester

[0105] Zu einer Lösung der in Beispiel 4b) erhaltenen Verbindung (0,70 g) in einem Gemisch aus Methylenchlorid (2 ml) und Methanol (10 ml) wurde 1 N wässrige Lösung von Chlorwasserstoffsäure (5 ml) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Wasser wurde das Gemisch mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein Sirup erhalten wurde. Durch Umkristallisation aus Ethylacetat wurden farblose Prismen (0,26 g, 51 %) erhalten, Smp.: 183–184°C.

Elementaranalyse für C₃₂H₃₇N₇O₄ * 0,5 H₂O:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	64,85;	6,46;	16,54
Gefunden:	64,65;	6,00;	16,48

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,60 (3H, d), 0,83 (3H, d), 0,98 (3H, t), 1,30 (3H, t), 1,33 (3H, t), 1,40–1,78 (2H, m), 2,78–2,94 (1H, m), 3,09–3,28 (1H, m), 4,18 (2H, q), 4,19 (2H, q), 4,24 (2H, q), 5,18 (1H, d), 5,19 (1H, d), 5,79 (1H, d), 7,13 (2H, d), 7,19 (2H, d), 7,3–7,66 (3H, m), 7,83 (1H, s), 8,07 (1H, m).

Arbeitsbeispiel 5

[0106] 2-Ethyl-5-propyl-4-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-4,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäure

5a) 3-Ethoxycarbonyl-7-ethyl-5-propyl-4,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-carbonsäuretert.-butylester

[0107] Durch im wesentlichen dieselbe Vorgehensweise wie in Arbeitsbeispiel 4a), wurde die Titelverbindung als farblose Prismen (7,92 g, 45%) erhalten, Smp.: 87–88°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,72 (3H, t), 1,27 (3H, t), 1,37 (3H, t), 1,52 (9H, s), 1,46–1,86 (3H, m), 1,94–2,16 (1H, m), 2,84 (2H, q), 4,30 (2H, q), 5,45 (1H, t), 7,50 (1H, br, s), 7,72 (1H, s).

5b) 3-Ethoxycarbonyl-7-ethyl-5-propyl-4,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-carbonsäure

[0108] Zu einem Gemisch aus Trifluoressigsäure (20 ml), Methylenchlorid (2 ml) und Wasser (2 ml) wurde die in Arbeitsbeispiel 5a) erhaltene Verbindung (5,3 g) hinzugefügt und das Gemisch wurde 3 Stunden bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde aus Ether umkristallisiert, wodurch farblose Prismen (2,62 g, 59%) erhalten wurden, Smp.: 160–161°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,71 (3H, t), 1,30 (3H, t), 1,37 (3H, t), 1,76–2,27 (3N, m), 2,92 (2H, q), 2,93 (2H, q), 4,31 (2H, q), 5,12 (1H, t), 7,74 (1H, s), 7,76 (1H, br, s).

5c) 7-Ethyl-5-propyl-4,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester

[0109] Ein Gemisch der in Arbeitsbeispiel 5b) erhaltenen Verbindung (2,59 g) in Ethylenglykol (15 ml) wurde 30 Minuten bei 185–190°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Ether und Wasser verteilt. Die organische Schicht wurde mit 1 N wässriger NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein Sirup (1,74 g, 78%) erhalten wurde.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,80 (3H, t), 0,88–1,04 (1H, m), 1,17 (3H, t), 1,27–1,52 (2H, m), 1,35 (3H, t), 1,65–1,88 (2H, m), 1,89–2,15 (1H, m), 2,23 (2H, q), 4,27 (2H, q), 4,37–4,47 (1H, m), 4,96–5,04 (1H, m), 3,98 (1H, br. s), 7,68 (1H, s).

5d)

7-Ethyl-5-propyl-4-[[2'-(N-trityltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-4,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester

[0110] Zu einer Lösung der in Arbeitsbeispiel 5c) erhaltenen Verbindung (1,7 g) in DMF (30 ml) wurde Natriumhydrid (60% Dispersion in mineralischem Öl, 0,31 g) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde [(2'-N-Trityltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methylbromid (4,50 g) hinzugefügt und das Gemisch wurde 3 Stunden bei 70°C gerührt. Nach der Zugabe von Wasser wurde das Gemisch mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein farbloser Sirup (1,54 g, 32%) erhalten wurde.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,74 (3H, t), 0,88 (3H, t), 1,34 (3H, t), 1,56–1,84 (2H, m), 2,14–2,29 (2H, m), 4,22 (2H, q), 4,74–4,85 (1H, m), 4,89 (1H, d), 5,43 (1H, d), 6,17–7,56 (22H, m), 7,87 (1H, s), 7,83–7,96 (1H, m).

IR (unverdünnt) cm⁻¹: 1740, 1700, 1595

5e) 7-Ethyl-5-propyl-4-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-4,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester

[0111] Zu einer Lösung der in Arbeitsbeispiel 5d) erhaltenen Verbindung (1,5 g) in einem Gemisch aus Aceton (10 ml) und Methanol (10 ml) wurde 1 N HCl (10 ml) hinzugefügt und das Gemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Extraktion mit Chloroform wurde der Extrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein weißes Pulver (0,5 g, 50%) erhalten wurde.

Elementaranalyse für C₂₈H₃₁N₇O₂ * 0,5 H₂O:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	66,38;	6,37;	19,35
Gefunden:	66,07;	6,05;	19,86

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,73 (3H, t), 1,16 (3H, t), 1,33 (3H, t), 1,62–1,89 (3H, m), 2,32 (2H, q), 4,23 (2H, q), 4,76–4,88 (1H, m), 4,83 (1H, s), 5,14 & 5,49 (2H, Abq), 7,08 (2H, d), 7,15 (2H, d), 7,27 (1H, s), 7,32–7,66 (3H, m), 7,79 (1H, s), 8,03–8,11 (1H, m), 7,60 (1H, dd), 7,73–7,82 (2H, m).

IR (unverdünnt) cm⁻¹: 1700, 1600

5f) 7-Ethyl-5-propyl-4-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-4,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäure

[0112] Durch im wesentlichen dieselbe Vorgehensweise wie in Arbeitsbeispiel 1h), wurde die in Arbeitsbeispiel 5e) erhaltene Verbindung mit Alkali hydrolysiert, wodurch die vorstehende Verbindung erhalten wurde.

Arbeitsbeispiel 6

[0113] 5-Propyl-4-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-imidazo[1,2-b]pyrazol-3-carbonsäure

6a) 3-Amino-2-(2-oxopentyl)pyrazol-4-carbonsäureethylester

[0114] Zu einem Gemisch aus Natriumhydrid (60% Dispersion in mineralischem Öl, 0,8 g) in DMF (50 ml) wurde 3-Aminopyrazol-4-carbonsäureethylester (2,0 g) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1-Bromo-2-pentanone (4,0 g) wurde das Gemisch 13 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingedunstet und der Rückstand wurde in Ethylacetat-Wasser aufgelöst. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingedunstet. Der erhaltene gelbe Sirup wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch blass gelbe Prismen (1,4 g, 45%) erhalten wurden.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0,93 (3H, t), 1,35 (3H, t), 1,65 (2H, m), 2,47 (2H, t), 4,28 (2H, q), 4,73 (2H, s), 5,05 (2H, br. s), 7,66 (1H, s).

6b) 5-Propylimidazo[1,2-b]pyrazol-3-carbonsäureethylester

[0115] Ein Gemisch aus der in Arbeitsbeispiel 6a) erhaltenen Verbindung (1,0 g) und p-Toluolsulfonsäure (0,75 g) in Toluol (500 ml) wurde 3 Tage unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedunstet. Das erhaltene blass gelbe Pulver wurde aus Methanol-Isopropylether umkristallisiert, wodurch weißes kristallines Pulver (0,9 g, 92%) erhalten wurde, Smp.: 160–161°C.

Elementaranalyse für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	59,71;	6,83;	18,99
Gefunden:	59,61;	6,55;	19,0

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0,97 (3H, t), 1,35 (3H, t), 1,67 (2H, m), 2,61 (2H, t), 4,32 (2H, q), 7,19 (1H, s), 7,99 (1H, s), 9,82 (1H, br. s)

6c) 5-Propyl-4-[[2'-(N-trityltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]imidazo[1,2-b]pyrazol-3-carbonsäureethylester

[0116] Zu einer Lösung von 5-Propylimidazo[1,2-b]pyrazol-3-carbonsäureethylester (0,5 g) in DMF (30 ml) wurde Natriumhydrid (60% Dispersion in mineralischem Öl, 0,14 g) hinzugefügt und das Gemisch wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde [(2'-N-Trityltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methylbromid (1,90 g) hinzugefügt und das Gemisch wurde 65 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedunstet worden war, wurde der Rückstand in Ethylacetat aufgelöst. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingedunstet. Das erhaltene braune Pulver wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein weißes Pulver (1,0 g, 63%) erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t), 1,23 (3H, t), 1,52 (2H, m), 2,31 (2H, t), 4,15 (2H, q), 5,65 (2H, s), 6,8–7,5 (23H, m), 7,86 (1H, dd), 8,01 (1H, s).

6d) 5-Propyl-4-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]imidazo[1,2-b]pyrazol-3-carbonsäureethylester

[0117] Zu einer Lösung der in Arbeitsbeispiel 6c) erhaltenen Verbindung (0,9 g) in Methanol (10 ml) und THF (15 ml) wurde 1 N wässrige HCl (5 ml) hinzugefügt und das Gemisch wurde 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösemittels wurde der Rückstand mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingedunstet. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch Kristalle erhalten wurden, die aus Methanol umkristallisiert wurden, wodurch farblose Prismen (0,41 g, 70%) erhalten wurden, Smp.: 208–209°C.

Elementaranalyse für $C_{25}H_{25}N_7O_2$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	65,92;	5,53;	21,52
Gefunden:	65,86;	5,61;	21,42

6e) 5-Propyl-4-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]imidazo[1,2-b]pyrazol-3-carbonsäure

[0118] Zu einer Lösung der in Arbeitsbeispiel 6d) erhaltenen Verbindung (0,26 g) in THF (30 ml) wurde 1,2 N wässrige Lithiumhydroxidlösung (13 ml) hinzugefügt und das Gemisch wurde 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 2 N Chlorwasserstoffsäure neutralisiert, wodurch blass gelbes kristallines Pulver ausfiel, das aus Methanol umkristallisiert wurde, wodurch farblose Prismen (0,15 g) erhalten wurden, Smp.: 198–199°C.

Elementaranalyse für $C_{23}H_{21}N_7O_2$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	64,63;	4,95;	22,94
Gefunden:	64,25;	4,88;	22,68

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,50 (2H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,4 Hz), 5,74 (2H, s), 7,05 (4H, s), 7,50–7,70 (5H, m), 7,86 (1H, s), 11,87 (1H, br. s).

Arbeitsbeispiel 7 (Referenz)

[0119] 2-Butyl-1-[[4-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-1-pyrrolyl]phenyl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäure

7a) 1-(4-Methylphenyl)pyrrol

[0120] Die Titelverbindung wurde als gelbe Kristalle (10,5 g, 66%, Smp.: 82–83°C) aus 4-Methylanilin (10,7 g) und 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran (13,2 g) entsprechend der bekannten Methoden (R. Jones, C.F. Candy and P.H.Wright, J. Chem. Soc., 1970, 2563) erhalten.

7b) 1-(4-Methylphenyl)pyrrol-2-(und -3-)carbaldehyd

[0121] Die Titel 2-Carbaldehydverbindung (9,9 g, 80%) und die 3-Carbaldehydverbindung (1,3 g, 10%) wurden als blass gelber Sirup aus 1-(4-Methylphenyl)pyrrol (10,5 g) entsprechend den bekannten Methoden (M. Artico, R. Giuliano, G.C. Porretta and M. Scalzo, Farmaco, Ed. Sci., 27, 60 (1972)) erhalten.

7c) 1-(4-Methylphenyl)pyrrol-2-carbonitril

[0122] Die Titel 2-Carbonitrilverbindung wurde als farblose Prismen (4,9 g, quantitativ) aus 1-(4-Methylphenyl)pyrrol-2-carbaldehyd entsprechend den bekannten Methoden (M. Artico, R. Giuliano, G.C. Porretta and M. Scalzo, Farmaco, Ed. Sci., 27, 60 (1972)) erhalten.

7d) 1-(4-Bromomethylphenyl)pyrrol-2-carbonitril

[0123] Eine Lösung aus 1-(4-Methylphenyl)pyrrol-2-carbonitril (4,9 g), N-Bromsuccinimid (5,5 g) und Perbenzoesäure (65 mg) in Tetrachlorkohlenstoff wurde 2 Stunden unter Rückfluß unter Bestrahlung mit Licht erhitzt. Nach dem Entfernen von unlöslichem Material durch Filtration wurde das Filtrat zur Trockne eingedunstet. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein farbloser Sirup (6,6 g, 93%) erhalten wurde.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 4,53 (2H, s), 6,37 (1H, dd), 7,01 (1H, dd), 7,09 (1H, dd), 7,44 (2H, d), 7,54 (2H, d). IR (unverdünnt) cm^{-1} : 2210, 1600, 1515, 1445, 1410, 1350, 1320, 1220, 1170, 1090, 1030, 840, 730

7e) 2-[N-[4-(2-Cyano-1-pyrrolyl)phenyl]methyl-N-valeryl]amino-3-nitrobenzoesäuremethylester

[0124] Eine Lösung aus 3-Nitro-2-valerylaminobenzoessäuremethylester (2,2 g), 1-(4-Bromomethylphenyl)pyrrol-2-carbonitril (2,6 g) und K_2CO_3 (1,7 g) in Acetonitril (30 ml) wurde 23 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Wasser wurde das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat extrahiert. Das Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein farbloser Sirup (3,6 g, 97%) erhalten wurde.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,85 (3H, t), 1,17–1,36 (2H, m), 1,59–1,75 (2H, m), 2,05–2,15 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,71 (1H, d), 4,87 (1H, d), 6,34 (1H, dd), 6,99 (1H, dd), 7,06 (1H, dd), 7,21–7,33 (4H, m), 7,62 (1H, t), 7,97 (1H, dd), 8,11 (1H, d)

IR (unverdünnt) cm^{-1} : 2210, 1740, 1680, 1600, 1535, 1520, 1460, 1430, 1425, 1410, 1390, 1345, 1320, 1290, 1260, 1230, 1210, 1125, 1090, 850, 825, 750, 700

7f) 2-Butyl-1-[[4-(2-cyano-1-pyrrolyl)phenyl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

[0125] Eine Lösung aus 2-[N-[4-(2-Cyano-1-pyrrolyl)phenyl]methyl-N-valeryl]amino-3-nitrobenzoesäuremethylester (3,6 g), Eisenpulver (1,4 g) und konz. Chlorwasserstoffsäure (4,2 ml) in Methanol (40 ml) wurde 2,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen von unlöslichem Material durch Filtration wurde das Filtrat eingeeengt. Nach Zugabe von Wasser wurde das Gemisch mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch Kristalle erhalten wurden, die aus Ethylacetat-Hexan umkristallisiert wurden, wodurch blass purpurfarbene Prismen (2,2 g, 69%) erhalten wurden, Smp.: 128–129°C.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,96 (3H, t), 1,39–1,56 (2H, m), 1,81–1,96 (2H, m), 2,90 (2H, t), 3,73 (3H, s), 5,83 (2H, s), 6,33 (1H, dd), 6,96–7,03 (2H, m), 7,23–7,37 (5H, m), 7,67 (1H, d), 7,96 (1H, d)

IR (KBr) cm^{-1} : 2200, 1720, 1520, 1445, 1420, 1400, 1355, 1320, 1280, 1260, 1195, 1115, 750

7g) 2-Butyl-1-[[4-[2-(1H-tetrazol-5-yl)-1-pyrrolyl]phenyl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

[0126] Eine Lösung aus 2-Butyl-1-[[4-(2-cyano-1-pyrrolyl)phenyl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester (2,2 g) und Trimethylzinnazid (3,3 g) in Toluol (35 ml) wurde 3 Tage unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen wurde der Rückstand in Methanol (40 ml) und 1 N Chlorwasserstoffsäure (20 ml) aufgelöst und das Gemisch wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingeeengt und der Rückstand wurde mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch Kristalle erhalten wurden, die aus Ethylacetat umkristallisiert wurden, wodurch farblose Kristalle erhalten wurden (1,8 g, 75%), Smp.: 186–187°C.

Elementaranalyse für $C_{25}H_{25}N_7O_2 \cdot 0,2 H_2O$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	65,40;	5,53;	21,36
Gefunden:	65,30;	5,41;	21,41

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,89 (3H, t), 1,29–1,47 (2H, m), 1,62–1,77 (2H, m), 2,64 (2H, t), 3,68 (3H, s), 5,61 (2H, s), 6,48 (1H, dd), 6,68 (2H, d), 6,92–6,97 (3H, m), 7,08 (1H, dd), 7,20 (1H, t), 7,47 (1H, dd), 7,59 (1H, dd)

IR (KBr) cm^{-1} : 1715, 1600, 1510, 1450, 1430, 1410, 1375, 1310, 1280, 1260, 1200, 1190, 1120, 1020, 940, 810, 750, 730

7h) 2-Butyl-1-[[4-[2-(1H-tetrazol-5-yl)-1-pyrrolyl]phenyl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäure

[0127] Eine Lösung aus 2-Butyl-1-[[4-[2-(1H-tetrazol-5-yl)-1-pyrrolyl]phenyl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester (0,85 g) in Methanol (10 ml), das 1 N wässrige NaOH (5,7 ml) enthält, wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen des Methanols wurde der Rückstand mit 1 N wässriger Chlorwasserstoffsäure neutralisiert, wodurch Kristalle ausfielen. Durch Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol wurden farblose Prismen (0,71 g, 78%) erhalten, Smp.: 165–167°C.

Elementaranalyse für $C_{24}H_{23}N_7O_2 \cdot CH_3OH \cdot 0,2 H_2O$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	62,93;	5,79;	20,55
Gefunden:	62,60;	5,76;	20,89

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,89 (3H, t), 1,29–1,48 (2H, m), 1,68–1,83 (2H, m), 2,87 (2H, t), 5,91 (2H, s), 6,40 (1H, dd), 6,87–6,91 (2H, m), 7,17–7,28 (5H, m), 7,63 (1H, dd), 7,85 (1H, dd)
 IR (KBr) cm^{-1} : 1700, 1610, 1515, 1360, 1315, 730

Arbeitsbeispiel 8(Referenz)

[0128] 2-Butyl-1-[[[4-[3-(1H-tetrazol-5-yl)-1-pyrrolyl]phenyl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäure

8a) 1-(4-Methylphenyl)pyrrol-3-carbonitril

[0129] Durch im wesentlichen dieselbe Vorgehensweise wie in Arbeitsbeispiel 7c), wurde die vorstehende 3-Carbonitrilverbindung als farblose Kristalle (1,3 g, quantitativ, Smp.: 71–72°C) aus 1-(4-Methylphenyl)pyrrol-3-carbaldehyd, das in Arbeitsbeispiel 7b) erhalten worden war, erhalten.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,04 (3H, s), 6,58 (1H, dd), 6,99 (1H, dd), 7,26 (4H, s), 7,47 (1H, dd)

8b) 1-(4-Bromomethylphenyl)pyrrol-3-carbonitril

[0130] Durch im wesentlichen dieselbe Vorgehensweise wie in Arbeitsbeispiel 7d), wurde die vorstehende Bromverbindung als farblose Kristalle (1,0 g, 53%, Smp.: 100–101°C) aus 1-(4-Methylphenyl)pyrrol-3-carbaldehyd (1,3 g) erhalten.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 4,52 (2H, s), 6,61 (1H, dd), 7,03 (1H, dd), 7,23–7,38 (2H, m), 7,53–7,48 (3H, m)
 IR (KBr) cm^{-1} : 2220, 1600, 1520, 1350, 1205, 1040, 800, 690

8c) 2-[N-[4-(3-Cyano-1-pyrrolyl)phenyl]methyl-N-valcroyl]amino-3-nitrobenzoesäuremethylester

[0131] Durch im wesentlichen dieselbe Vorgehensweise wie in Arbeitsbeispiel 7e), wurde die vorstehende Bromverbindung als gelber Sirup (1,3 g, 76%) aus 3-Nitro-2-valeroylaminobenzoesäuremethylester (1,1 g) und 1-(4-Bromomethylphenyl)pyrrol-3-carbonitril (1,0 g) erhalten.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,85 (3H, t), 1,17–1,34 (2H, m), 1,60–1,76 (2H, m), 2,06–2,18 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,63 (1H, d), 4,91 (1H, d), 6,58 (1H, dd), 7,00 (1H, dd), 7,21 (4H, s), 7,48 (1H, m), 7,62 (1H, t), 7,94 (1H, dd), 8,12 (1H, dd)

IR (unverdünnt) cm^{-1} : 2225, 1740, 1680, 1540, 1450, 1360, 1290, 1265, 1205, 1130, 810, 770, 760, 700

8d) 2-Butyl-1-[[[4-(3-Cyano-1-pyrrolyl)phenyl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

[0132] Durch im wesentlichen dieselbe Vorgehensweise wie in Arbeitsbeispiel 7f), wurde die vorstehende Verbindung als gelbe Nadeln (0,27 g, 23%, Smp.: 174–175°C) aus 2-[N-[4-(3-Cyano-1-pyrrolyl)phenyl]methyl-N-valeroyl]amino-3-nitrobenzoesäuremethylester (1,3 g) erhalten.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,95 (3H, t), 1,37–1,55 (2H, m), 1,80–1,95 (2H, m), 2,89 (2H, t), 3,74 (3H, s), 5,82 (2H, s), 6,57 (1H, dd), 6,94–6,98 (2H, m), 7,23–7,32 (4H, m), 7,45 (1H, t), 7,70 (1H, dd), 7,98 (1H, dd)

IR (KBr) cm^{-1} : 2200, 1720, 1520, 1280, 1250, 1190, 1110, 800, 740

8e) 2-Butyl-1-[[[4-[3-(1H-tetrazol-5-yl)-1-pyrrolyl]phenyl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

[0133] Durch im wesentlichen dieselbe Vorgehensweise wie in Arbeitsbeispiel 7g), wurde die vorstehende Verbindung als farblose Kristalle (0,3 g, quantitativ, Smp.: 229–230°C (Zersetzung)) aus 2-Butyl-1-[[[4-(3-cyano-1-pyrrolyl)phenyl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester (0,27 g) erhalten.

Elementaranalyse für $C_{25}H_{25}N_7O_2$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	65,92;	5,53;	21,52
Gefunden:	65,66;	5,46;	21,77

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,90 (3H, t), 1,31–1,49 (2H, m), 1,70–1,85 (2H, m), 2,92 (2H, t), 3,69 (3H, s), 5,72 (2H, s), 6,79 (1H, dd), 6,94 (2H, d), 7,26 (1H, t), 7,51–7,55 (2H, m), 7,59 (2H, d), 7,88 (1H, dd), 7,99 (1H, m)

IR (KBr) cm^{-1} : 1705, 1615, 1600, 1520, 1445, 1420, 1400, 1310, 1280, 1255, 1215, 1190, 1110, 750, 740

8f) 2-Butyl-1-[[4-[3-(1H-tetrazol-5-yl)-1-pyrrolyl]phenyl)methyl]benzimidazol-7-carbonsäure

[0134] Durch im wesentlichen dieselbe Vorgehensweise wie in Arbeitsbeispiel 7h), wurde die vorstehende Verbindung als farblose Prismen (0,11 g, 55%, Smp.: 278–280°C (Zersetzung)) aus 2-Butyl-1-[[4-[3-(1H-tetrazol-5-yl)-1-pyrrolyl]phenyl)methyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester (0,2 g) erhalten.

Elementaranalyse für $C_{24}H_{23}N_7O_2 \cdot 0,3 H_2O$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	64,50;	5,32;	21,94
Gefunden:	64,35;	5,19;	21,87

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,89 (3H, t), 1,30–1,48 (2H, m), 1,69–1,84 (2H, m), 2,89 (2H, t), 5,87 (2H, s), 6,79 (1H, m), 6,95 (2H, d), 7,25 (1H, t), 7,52 (1H, m), 7,59 (2H, d), 7,61 (1H, dd), 7,86 (1H, dd), 7,99 (1H, m)

IR (KBr) cm^{-1} : 1690, 1600, 1520, 1420, 1405, 1310, 1280, 1240, 740

Arbeitsbeispiel 9 (Referenz)

[0135] 2-Butyl-1-[[4-[2-(1H-tetrazol-5-yl)benzo[b]furan-3-yl]phenyl)methyl]benzimidazol-7-carbonsäure

9a) 2'-Cyanomethoxy-4-methylbenzophenon

[0136] Zu einer Lösung aus 2'-Hydroxy-4-methylbenzophenon (9 g), Kaliumiodid (8,46 g) und Kaliumcarbonat (8,79 g) in DMF (200 ml) wurde unter Rühren Chloracetonitril (3,85 g) hinzugefügt und das Gemisch wurde 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingeeengt. Nach Zugabe von Wasser wurde das Gemisch mit 1 N Chlorwasserstoffsäure neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein blass brauner Sirup (8,9 g, 84%) erhalten wurde.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,43 (3H, s), 4,71 (3H, s), 7,14 (2H, q), 7,2–7,3 (2H, m), 7,4–7,1 (1H, dd), 7,54 (1H, dt), 7,70 (2H, q)

9b) 2-Cyano-3-(4-tolyl)benzo[b]furan

[0137] Zu einer Lösung aus 2'-Cyanomethoxy-4-methylbenzophenon (8,9 g) in Methanol (750 ml) wurde CH_3ONa (2,0 g) und Molekularsieb (3A, 5 g) hinzugefügt und das Gemisch wurde 30 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen von unlöslichem Material durch Filtration wurde das Filtrat zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgelöst, gefolgt von Entfernen von unlöslichem Material durch Filtration und Einengen des Filtrats. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch blass gelbes Pulver (3,34 g, 40%) erhalten wurde.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,46 (3H, s), 7,35–7,45 (1H, m), 7,38 (2H, q), 7,55–7,70 (2H, m), 7,66 (2H, q), 7,84 (1H, dd)

9c) 2-Cyano-3-(4-Bromomethyl)benzo[b]furan

[0138] Eine Lösung aus 2-Cyano-3-(4-tolyl)benzo[b]furan (3,3 g), N-Bromsuccinimid (2,77 g) und Benzoylperoxid (katalytische Menge) in Tetrachlorkohlenstoff (120 ml) wurde 1 Stunde unter Rückfluß unter Bestrahlung mit Licht erhitzt. Nach dem Entfernen von unlöslichem Material durch Filtration wurde das Filtrat eingeeengt. Der erhaltene braune Sirup wurde für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

9d) 2-[N-[4-(2-Cyanobenzo[b]furan-3-yl)benzyl]-N-valeryl]amino-3-nitrobenzoesäuremethylester

[0139] Eine Lösung aus 3-Nitro-2-valerylaminobenzoessäuremethylester (2,8 g), 2-Cyano-3-(4-bromomethyl)benzo[b]furan (6,5 g) und K_2CO_3 (2,5 g) in Acetonitril (200 ml) wurde 40 Stunden bei 70°C gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde das Reaktionsgemisch mit 1 N Chlorwasserstoffsäure neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein blass gelber Sirup (3,4 g, 67%) erhalten wurde.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,86 (3H, t), 1,28 (2H, m), 1,68 (2H, m), 2,13 (2H, dt), 3,68 (3H, s), 4,71 (1H, q), 4,96 (1H, q), 7,30 (2H, q), 7,35–7,65 (6H, m), 7,80 (1H, dd), 7,98 (1H, dd), 8,11 (1H, dd)

9e) 2-Butyl-1-[[4-(2-cyanobenzo[b]furan-3-yl)phenyl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

[0140] Eine Lösung aus 2-[N-[4-(2-Cyanobenzo[b]furan-3-yl)benzyl]-N-valeroyl]amino-3-nitrobenzoesäuremethylester (3,4 g), Eisenpulver (1,2 g) und konz. Chlorwasserstoffsäure (2,2 ml) in Methanol (18 ml) wurde 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Ethylacetat (150 ml) und Entfernen von unlöslichem Material durch Filtration wurde das Filtrat mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch Kristalle erhalten wurden, die aus Methanol umkristallisiert wurden, wodurch farblose Kristalle (1,76 g, 57%) erhalten wurden.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,96 (3H, t), 1,49 (2H, m), 1,91 (2H, m), 2,98 (2H, t), 3,75 (3H, s), 5,89 (2H, s), 7,06 (2H, q), 7,30–7,80 (8H, m), 8,02 (1H, dd)

9f) 2-Butyl-1-[[4-[2-(1H-tetrazol-5-yl)benzo[b]furan-3-yl]phenyl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

[0141] Eine Lösung aus 2-Butyl-1-[[4-(2-cyanobenzo[b]furan-3-yl)phenyl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester (1,3 g) und Trimethylzinnazid (2,9 g) in Toluol (125 ml) wurde 2 Tage unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen zur Trockne wurde der Rückstand in einem Gemisch aus Methanol (150 ml) und 1 N Chlorwasserstoffsäure (25 ml) aufgelöst und das Gemisch wurde 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingeeengt und der Rückstand wurde in Methylenchlorid aufgelöst. Die erhaltene Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch blass gelbes Pulver (1,3 g) erhalten wurde.

Elementaranalyse für $C_{29}H_{26}N_6O_3 \cdot CH_3OH \cdot 1,5 H_2O$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	63,71;	5,88;	14,86
Gefunden:	63,42;	5,20;	14,60

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,84 (3H, t), 1,40 (2H, m), 1,85 (2H, m), 3,10 (2H, t), 3,79 (3H, s), 5,86 (2H, s), 6,96 (2H, q), 7,20–7,65 (5H, m), 7,58 (2H, q), 7,71 (1H, dd), 8,06 (1H, dd)

9g) 2-Butyl-1-[[4-[2-(1H-tetrazol-5-yl)benzo[b]furan-3-yl]phenyl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäure

[0142] Eine Lösung aus 2-Butyl-1-[[4-[2-(1H-tetrazol-5-yl)benzo[b]furan-3-yl]phenyl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester (1,1 g) und 1 N wässriger NaOH (12 ml) in Methanol (50 ml) wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Methanols wurde der Rückstand mit 1 N wässriger Chlorwasserstoffsäure neutralisiert, wodurch Kristalle ausfielen. Durch Umkristallisation aus DMF-Methanol wurden farblose Kristalle (0,82 g, 77%) erhalten, Smp.: 194–195°C.

Elementaranalyse für $C_{28}H_{24}N_6O_3 \cdot 1/4 H_2O$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	67,66;	4,97;	17,04
Gefunden:	67,62;	4,95;	17,00

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,89 (3H, t), 1,40 (2H, sext.), 1,78 (1H, quint.), 2,94 (2H, t), 5,97 (2H, s), 7,02 (2H, q), 7,28 (1H, t), 7,39 (1H, t), 7,53 (1H, dt), 7,64 (2H, qt), 7,6–7,7 (2H, m), 7,78 (1H, d), 7,87 (1H, dd)

Arbeitsbeispiel 10 (Referenz)

[0143] 2-Methyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]indol-7-carbonsäure

10a) 2-Nitro-3-(2-oxo-n-propyl)benzoesäuremethylester

[0144] Eine Lösung aus 3-Methyl-2-nitrobenzoesäuremethylester (1,5 g) und N,N-Dimethylacetamid (3 ml) in Dimethylacetamid (5 ml) wurde 13 Stunden bei 140°C erhitzt. Nach Abdampfen des Lösemittels wurde der erhaltene braune Sirup in Ethylacetat aufgelöst. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein blass brauner Sirup (0,42 g, 23%) erhalten wurde.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,26 (3H, s), 3,78 (2H, s), 3,90 (3H, s), 7,4–7,7 (2H, m), 7,91 (1H, dd)

10b) 2-Methyl-1-[[2'-(N-trityltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]indol-7-carbonsäuremethylester

[0145] Eine Lösung aus einem Gemisch aus 2-Nitro-3-(2-oxo-n-propyl)benzoesäuremethylester (0,33 g) und 10% Pd/C (50% feucht, 0,33 g) in THF (20 ml) wurde 2,5 Stunden bei Raumtemperatur unter einer H_2 -Atmosphäre gerührt. Nach dem Entfernen von unlöslichem Material durch Filtration wurde das Filtrat zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch 2-Methylindol-7-carbonsäuremethylester als blass gelber Sirup (0,225 g) erhalten wurde.

[0146] Zu einem Gemisch aus dem erhaltenen Sirup und N-Triphenylmethyl-5-[2-(bromomethylbiphenyl)tetrazol (0,33 g) in Hexamethylphosphorsäuretriamid (10 ml) wurde Natriumhydrid (60% Dispersion in mineralischem Öl, 0,06 g) unter einer Stickstoffatmosphäre hinzugefügt und das Gemisch wurde 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in verdünnte Chlorwasserstoffsäure gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein blass gelber Sirup erhalten wurde. Durch Umkristallisieren aus Ether-Hexan wurden farblose Kristalle erhalten (0,48 g, 51 %), Smp.: 170–173°C.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,27 (3H, s), 3,53 (3H, s), 5,48 (2H, s), 6,43 (1H, s), 6,57 (2H, d), 6,8–7,6 (22H, m), 7,71 (1H, d), 7,83 (1H, dd)

IR (KBr) cm^{-1} : 1715, 1595, 1560

10c) 2-Methyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]indol-7-carbonsäuremethylester

[0147] Ein Gemisch aus der N-Trityltetrazolverbindung, die in Arbeitsbeispiel 10b) erhalten worden war (0,57 g) in einem Gemisch aus 2 N wässriger HCl (8 ml), Methanol (4 ml) und THF (20 ml) wurde 3,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Lösemittels wurde der Rückstand in Chloroform aufgelöst. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein blass gelber Sirup erhalten wurde.

[0148] Durch Umkristallisieren aus Chloroform-Ether wurden blass gelbe Kristalle (0,24 g, 66%) erhalten, Smp.: 180–182°C.

Elementaranalyse für $C_{25}H_{21}N_5O_2 \cdot 1,4 H_2O$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	66,92;	5,35;	15,61
Gefunden:	66,96;	4,92;	15,25

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,52 (3H, s), 3,80 (3H, s), 5,57 (2H, s), 6,47 (1H, s), 6,78 (2H, d), 7,0–7,6 (7H, m), 7,72 (1H, d), 8,22 (1H, dd), 11,96 (1H, br. s)

10d) 2-Methyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]indol-7-carbonsäure

[0149] Eine Lösung aus der Methylesterverbindung, die in Arbeitsbeispiel 10c) erhalten worden war (0,155 g) in einem Gemisch aus 1 N wässriger Lithiumhydroxidlösung (1,6 ml), Methanol (2 ml) und THF (4 ml) wurde 5 Stunden bei 70°C gerührt. Nach Abdampfen des Lösemittels wurde der Rückstand in verdünnte Chlorwasserstoffsäure gegossen und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde aus Chloroform-Ether umkristallisiert, wodurch blass rote Kristalle (0,112 g, 74%) erhalten wurden, Smp.: 259–261°C (Zersetzung).

Elementaranalyse für $C_{24}H_{19}N_5O_2 \cdot 0,5 H_2O$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	68,89;	4,82;	16,74
Gefunden:	69,22;	4,63;	16,73

1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 2,36 (3H, s), 5,69 (2H, s), 6,49 (1H, s), 6,68 (2H, d), 6,96 (2H, d), 7,05 (1H, t), 7,3–7,8 (6H, m)
IR (KBr) cm^{-1} : 1675, 1605, 1565

Arbeitsbeispiel 11

[0150] 2-Propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-pyrazolo[1,5-b][1,2,4]triazol-7-carbonsäure

11a) N-(4-Ethoxycarbonylpyrazol-3-yl)butyroimidsäureethylester

[0151] Eine Lösung aus 3-Aminopyrazol-4-carbonsäureethylester (12,0 g) und 1,1,1-Triethoxybutan (18,4 ml) in Tetrachlorkohlenstoff (150 ml) wurde 3 Stunden bei 80–90°C gerührt. Nach Abdampfen des Lösemittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein farbloser Sirup (19,2 g, 98%) erhalten wurde.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,84 (3H, t), 1,30 (3H, t), 1,36 (3H, t), 1,46–1,65 (2H, m), 2,22 (2H, t), 4,23 (2H, q), 4,30 (2H, q), 5,80 (1H, br. s), 7,91 (1H, s)
IR (unverdünnt) cm^{-1} : 3175, 2975, 1710, 1665, 1568, 1552, 1502

11b) 2-Propylpyrazolo[1,5-b][1,2,4]triazol-7-carbonsäureethylester

[0152] Die Titelverbindung wurde entsprechend der Methode, wie sie in der japanischen Patentoffenlegungsschrift Nr. 149582/1990 offenbart ist, hergestellt.

[0153] Eine Lösung aus der in Arbeitsbeispiel 11a) erhaltenen Imidatverbindung (19,6 g) und Hydroxylaminhydrochlorid (53,8 g) in DMF (250 ml) wurde 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingengt.

[0154] Zu der Lösung des erhaltenen Rückstandes und p-Toluolsulfonsäurechlorid (14,8 g) in DMF (150 ml) wurde unter Rühren und Eiskühlung Pyridin (12,6 g) hinzugefügt und das Gemisch wurde 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, gefolgt von Einengen bis zur Trockne. Der erhaltene Rückstand wurde mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch das Tosylderivat als farbloser Si-

rup (5,7 g) erhalten wurde.

[0155] Eine Lösung aus dem Sirup und Pyridin (1,3 ml) in Ethanol (100 ml) wurde 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde bis zur Trockne eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in Ethylacetat aufgelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Dichlormethan wurden farblose Kristalle (2,3 g, 13%) erhalten, Smp.: 214–215°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,04 (3H, t), 1,38 (3H, t), 176–195 (2H, m), 2,85 (2H, t), 4,33 (2H, q), 7,98 (1H, s), 11,12 (1H, br. s)

IR (KBr) cm⁻¹: 2970, 2800–2200, 1700, 1630, 1550, 1483

11c) 2-Propyl-1-[[2'-(N-trityltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-pyrazolo[1,5-b][1,2,4]triazol-7-carbonsäureethylester

[0156] Zu einer eisgekühlten Lösung aus dem erhaltenen Pyrazolotriazol (0,5 g) in DMF (8 ml) wurde unter Rühren Natriumhydrid (60% Dispersion in mineralischem Öl, 0,09 g) unter einer Stickstoffatmosphäre hinzugefügt und das Gemisch wurde 30 Minuten gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde eine Lösung aus 5-(4'-Bromomethylbiphenyl-2-yl)-N-trityltetrazol (1,4 g) in DMF (15 ml) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde unter Eiskühlung und dann 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bis zur Trockne eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in Ethylacetat aufgelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch rohe Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat-Hexan wurden farblose Kristalle (1,35 g, 86%) erhalten, Smp.: 106–108°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,91 (3H, t), 1,25 (3H, t), 1,61–1,80 (2H, m), 2,52 (2H, t), 4,21 (2H, q), 5,61 (2H, s), 6,90–6,95 (8H, m), 7,13 (2H, d), 7,19–7,36 (10H, m), 7,45–7,51 (2H, m), 7,89–7,94 (1H, m), 8,02 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹: 2970, 1700, 1595, 1538, 1470

11d) 2-Propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-pyrazolo[1,5-b][1,2,4]triazol-7-carbonsäureethylester

[0157] Eine Lösung aus der in Arbeitsbeispiel 11c) erhaltenen N-Trityltetrazolverbindung (1,42 g) und 2 N wässriger HCl (10 ml) in THF (60 ml) wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösemittels wurde der trockene Rückstand in Ethylacetat aufgelöst. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch rohe Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat-Hexan wurden farblose Kristalle (0,68 g, 73%) erhalten, Smp.: 221–223°C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,91 (3H, t), 1,15 (3H, t), 1,52–1,70 (2H, m), 2,70 (2H, t), 4,16 (2H, q), 5,70 (2H, s), 7,09 (2H, d), 7,15 (2H, d), 7,50–7,72 (4H, m), 7,96 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹: 2975, 2800–2200, 1705, 1607, 1540, 1479

11e) 2-Propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-pyrazolo[1,5-b][1,2,4]triazol-7-carbonsäure

[0158] Durch im wesentlichen dieselbe Vorgehensweise wie in Arbeitsbeispiel 10d), wurde die in Arbeitsbeispiel 11 d) erhaltene Ethylesterverbindung mit Alkali hydrolysiert, wodurch die vorstehende Verbindung erhalten wurde.

Arbeitsbeispiel 12

[0159] 2-Propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazo[1,2-c]imidazol-7-carboxamid

12a) 2-Propylimidazo[1,2-c]imidazol-7-carboxamid

[0160] Eine Lösung aus 4-Aminoimidazol-5-carboxamidhydrochlorid (10 g) und Natriumhydrid (3,7 g) in DMF (200 ml) wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, gefolgt von der Zugabe von 1-Bromo-2-pentan (20 g) und Rühren für 40 Stunden bei Raumtemperatur.

[0161] Nach dem Entfernen des Lösemittels wurde der Rückstand mit Ethylacetat-Isopropylether gemischt und der erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration abgetrennt. Das erhaltene Pulver wurde mit Wasser gewaschen und aus Ethanol-Isopropylether umkristallisiert, wodurch blass gelbe Kristalle (5,7 g, 48%) erhalten wurden.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,91 (3H, t), 1,64 (2H, m), 2,51 (2H, t), 6,70 (2H, br. s), 7,12 (1H, s), 7,49 (1H, s), 11,44 (1H, s)

12b) 2-Propylimidazo[1,2-c]imidazol-7-carbonitril

[0162] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 12a) erhaltenen Carboxamidverbindung (5,0 g) in Phosphoroxychlorid (50 ml) wurde 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen des Reaktionsgemischs wurde der erhaltene Sirup in Eiswasser gegossen, gefolgt von Neutralisation mit 2N NaOH. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert und der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein blass braunes Pulver erhalten wurde. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat-Dichlormethan wurde kristallines Pulver (2,2 g, 49%) erhalten, Smp.: 221–223°C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,92 (3H, t), 1,64 (2H, m), 2,54 (2H, t), 7,28 (1H, s), 7,65 (1H, s), 11,90 (1H, s)

12c) 2-Propyl-1-[[2'-(N-trityltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazo[1,2-c]imidazol-7-carbonitril

[0163] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 12b) erhaltenen Carbonitrilverbindung (0,5 g) und Natriumhydrid (60% Dispersion in mineralischem Öl, 0,17 g) in DMF (25 ml) wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde 5-(4'-Bromomethylbiphenyl-2-yl)-N-trityltetrazol (2,1 g) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bis zur Trockne eingeeengt. Zu dem erhaltenen Rückstand wurden Ethylacetat und Wasser hinzugefügt und die organischen Schichten wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch blass braunes Pulver (0,76 g, 41 %) erhalten wurde.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,94 (3N, t), 1,58 (2H, m), 2,39 (2H, t), 5,08 (2H, s), 6,8–7,2 (24H, m), 7,85–7,95 (1H, m)

12d) 2-Propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazo[1,2-c]imidazol-7-carbonitril

[0164] Zu einer Lösung der in Arbeitsbeispiel 12c) erhaltenen Tritylverbindung (0,4 g) in einem Gemisch aus Methanol (10 ml) und Tetrahydrofuran (10 ml) wurde 1 N wässrige HCl (5 ml) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingeeengt. Zu dem erhaltenen Rückstand wurde Wasser hinzugefügt und das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein blass brauner Sirup (0,19 g, 74%) erhalten wurde.

[0165] 12e) 2-Propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazo[1,2-c]imidazol-7-carboxamid * Natriumsalz. Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 12d) erhaltenen Carbonitrilverbindung (0,18 g) in einem Gemisch aus Methanol (2 ml) und 2,5 N wässriger NaOH (10 ml) wurde 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und stehen gelassen. Durch Umkristallisieren des erhaltenen Niederschlags aus wässrigem Methanol wurden blass gelbe Prismen (0,13 g, 64%) erhalten, Smp.: > 300°C.

Elementaranalyse für C₂₉H₂₁N₈NaO * H₂O:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	59,22;	4,97;	24,02
Gefunden:	59,40;	4,71;	24,08

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,93 (3H, t), 6,92 (1N, br. s), 6,95 (2H, q), 7,04 (2H, q), 7,25–7,40 (3H, m), 7,50–7,60 (1H, m)

Arbeitsbeispiel 13 (Referenz)

[0166] 2,8-Diethoxy-7-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]purin-6-carbonsäure

13a) 5-Nitro-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-carbonsäure

[0167] Eine Lösung aus 6-Methyl-5-nitrouracil (1,0 g) in rauchender Salpetersäure (3,0 ml) wurde 4 Stunden bei 90–95°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und mit Essigsäure und Ether gewaschen, wodurch blass gelbe Kristalle (0,87 g, 74%) erhalten wurden, Smp.: > 300°C.

IR (Nujol) cm⁻¹: 3160, 1720, 1670

13b) 5-Nitro-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-carbonsäuremethylester

[0168] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 13a) erhaltenen Carbonsäureverbindung (7,9 g) in Methanol (40 ml), das Schwefelsäure (3,0 ml) enthält wurde 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen und die erhaltenen ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert (6,94 g, 84%), Smp.: 229–230°C.

IR (Nujol) cm^{-1} : 3150, 1760, 1720, 1685

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,89 (3H, s)

13c) 2,6-Dichlor-5-nitropyrimidin-4-carbonsäuremethylester

[0169] Zu einer Lösung der in Arbeitsbeispiel 13c) erhaltenen Esterverbindung (1,5 g) und N,N-Diethylanilin (2 ml) wurde unter Rühren tropfenweise Phosphoroxychlorid (6 ml) hinzugefügt und das Gemisch wurde 40 Minuten unter Rückfluß erhitzt, gefolgt von Einengen zur Trockne. Der erhaltene Sirup wurde in Eiswasser gegossen und mit Ether extrahiert. Der Extrakt wurde nacheinander mit 1 N Chlorwasserstoffsäure, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Zu dem Rückstand wurde Hexan hinzugefügt und die erhaltenen ausgefallenen Kristalle (1,1 g, 62%) wurden abfiltriert.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 4,05 (3H, s)

IR (Nujol) cm^{-1} : 1775, 1725, 1550, 1525

13d) 6-Amino-2-chlor-5-nitropyrimidin-4-carbonsäuremethylester

[0170] Zu einer Lösung der in Arbeitsbeispiel 13d) erhaltenen Chlorverbindung (1,0 g) in Chloroform (20 ml) wurde unter Rühren und Eiskühlung 2,4 N Lösung aus Ammoniak in Methanol (5 ml) tropfenweise hinzugefügt und das Gemisch wurde 30 Minuten bei derselben Temperatur gerührt, gefolgt von der Zugabe von Wasser und Extraktion mit Chloroform. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingengt. Zu dem Rückstand wurde Isopropylether hinzugefügt und die erhaltenen ausgefallenen Kristalle (0,74 g, 80%) wurden abfiltriert.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 4,02 (3H, s), 6,54 (1H, br. s), 8,06 (1H, br. s)

IR (Nujol) cm^{-1} : 3400, 3280, 3170, 1735, 1630

13e) 6-Amino-2-ethoxy-5-nitropyrimidin-4-carbonsäuremethylester

[0171] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 13d) erhaltenen Chlorverbindung (0,96 g) in Pyridin (1,0 ml) und Ethanol (20 ml) wurde 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 N Chlorwasserstoffsäure angesäuert, gefolgt von der Zugabe von Wasser. Durch Umkristallisieren der erhaltenen ausgefallenen Kristalle aus Ethylacetat-Hexan wurden farblose Prismen (0,8 g, 80%) erhalten, Smp.: 173–174°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,42 (3H, t), 4,00 (3H, s), 4,45 (2H, q), 6,19 (2H, br. s), 8,06 (2H, br. s)

IR (Nujol) cm^{-1} : 3460, 3320

13f) 5,6-Diamino-2-ethoxypyrimidin-4-carbonsäuremethylester

[0172] Zu einer Lösung der in Arbeitsbeispiel 13e) erhaltenen Nitroverbindung (1,0 g) in Aceton (20 ml) wurden unter Rühren NaHCO_3 (4,5 g) und Wasser (20 ml) hinzugefügt, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe von Natriumdithionat unter Rühren bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingengt, wodurch ein Rohprodukt (0,86 g, 91 %) erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,34 (3H, t), 3,89 (3H, s), 4,26 (2H, q), 5,91 (2H, br. s), 6,34 (2H, br. s)

IR (Nujol) cm^{-1} : 3430, 3400, 3350, 3275, 3220, 3160, 1695, 1660, 1620

13g) 2,8-Diethoxypurin-6-carbonsäuremethylester

[0173] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 13f) erhaltenen Diaminoverbindung (0,285 g), Tetraethoxymethan (0,52 g) und Essigsäure (0,09 g) in Dioxan (3 ml) wurde 2,5 Stunden bei 110°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingengt. Zu dem erhaltenen Rückstand wurde Isopropylether hinzugefügt, wodurch blass gelbe Prismen (0,328 g, 92%) erhalten wurden, Smp.: 100–101°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,44 (3H, t), 1,51 (3H, t), 4,04 (3N, s), 4,50 (2H, q), 4,75 (2H, q), 9,40 (1H, br. s)

IR (Nujol) cm^{-1} : 3270, 1695, 1590

13h) 2,8-Diethoxy-7-[[2'-(N-trityltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]purin-6-carbonsäuremethylester

[0174] Eine Lösung des in Arbeitsbeispiel 13g) erhaltenen Purinderivats (0,3 g) und Natriumhydrid (60% Dispersion in mineralischem Öl, 0,059 g) in DMF (15 ml) wurde 15 Minuten unter Eiskühlung gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde 5-(4'-Bromomethylbiphenyl-2-yl)-Ntrityltetrazol (1,0 g) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 1,5 Stunden bei 60°C gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde Wasser hinzugefügt und es wurde mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch das Titel 7-substituierte Derivat als Pulver (0,3 g, 36%) erhalten wird.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, t), 1,47 (3H, t), 3,76 (3H, s), 4,49 (2H, q), 4,75 (2H, q), 5,47 (2H, s), 6,80 (2H, d), 6,88–7,00 (6H, m), 7,04 (2H, d), 7.19–7.53 (12H, m), 7,86–7,94 (1H, m)

13i) 2,8-Diethoxy-7-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]purin-6-carbonsäuremethylester

[0175] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 13h) erhaltenen Tritylverbindung (0,3 g) und 1 N wässrige HCl (3 ml) in einem Gemisch aus Methanol (10 ml) und Dichlormethan (5 ml) wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat wurden farblose Prismen (0,24 g, 81 %) erhalten, Smp.: 198–199°C.

Elementaranalyse für C₂₅H₂₄N₈O₄:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	59,99;	4,83;	22,39
Gefunden:	60,00;	4,70;	21,90

13j) 2,8-Diethoxy-7-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]purin-6-carbonsäure

[0176] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 13i) erhaltenen Tetrazolverbindung (0,124 g) in einem Gemisch aus 1 N wässriger NaOH (0,8 ml) und Methanol (5 ml) wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde Wasser hinzugefügt und das Gemisch wurde mit 1 N wässriger HCl (1,5 ml) angesäuert. Durch Umkristallisieren der erhaltenen Kristalle aus wässrigen Methanol wurden farblose Prismen (0,08 g, 69%) erhalten, Smp.: 140–141°C.

Elementaranalyse für C₂₄H₂₂N₈O₄ * 0,5 H₂O:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	58,18;	4,68;	22,61
Gefunden:	58,04;	4,77;	22,45

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,34 (3H, t), 1,40 (3H, t), 4,36 (2H, q), 4,67 (2H, q), 5,48 (2H, s), 7,03 (4H, s), 7,46–7,72 (4H, m)

IR (Nujol) cm⁻¹: 1690, 1640, 1605, 1590

Arbeitsbeispiel 14 (Referenz)

[0177]

2-Ethyl-4-oxo-9-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-4,9-dihydrothieno[2,3-b]chinolin-8-carbonsäurepivaloyloxymethylester

14a) 2-Ethyl-4-oxo-9-[[2'-(N-trityltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-4,9-dihydrothieno[2,3-b]chinolin-8-carbonsäure

[0178] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 3 erhaltenen 2-Ethyl-4-oxo-9-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-4,9-dihydrothieno[2,3-b]chinolin-8-carbonsäure (0,25 g), Triphenylmethylchlorid (0,143 g) und

Triethylamin (0,073 ml) in DMF (10 ml) wurde 20 Stunden unter N₂ bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingeeengt und der Rückstand wurde in Chloroform aufgelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der braune Sirup wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch blass gelbe Kristalle (0,23 g, 62%) erhalten wurden, Smp.: > 290°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,24 (3H, t), 3,71 (2H, q), 5,0–9,0 (29H, m)

IR (KBr) cm⁻¹: 1605, 1575, 1560, 1510

14b)

2-Ethyl-4-oxo-9-[[2'-(N-trityltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-4,9-dihydrothieno[2,3-b]chinolin-8-carbonsäure pivaloyloxymethylester

[0179] Zu einer Lösung der in Arbeitsbeispiel 14a) erhaltenen Tritylverbindung (0,216 g) in DMF (9 ml) wurden K₂CO₃ (0,05 g) und Pivaloyloxymethyliodid (0,1 g) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der braune Sirup wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch blass gelbes Pulver (0,204 g, 82%) erhalten wurde.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,20 (9H, s), 1,24 (3H, t), 2,66 (2H, q), 5,37 (2H, s), 5,77 (2H, s), 6,64 (2H, d), 6,8–7,5 (22H, m), 7,87 (2H, dt), 8,79 (1H, dd)

IR (KBr) cm⁻¹: 1750, 1735, 1625, 1585, 1510

14c)

2-Ethyl-4-oxo-9-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-4,9-dihydrothieno[2,3-b]chinolin-8-carbonsäurepivaloyloxymethylester

[0180] Eine Lösung des in Arbeitsbeispiel 14b) erhaltenen Pivaloyloxymethylesters (0,1 g) in einem Gemisch aus 1 N Chlorwasserstoffsäure (2,0 ml), Methanol (5,0 ml) und THF (1,0 ml) wurde 6,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Sirup wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch blass gelbes Pulver (0,026 g, 34%) erhalten wurde, Smp.: 146–152°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,22 (9H, s), 1,30 (3H, t), 2,80 (2H, q), 5,44 (2H, s), 5,84 (2H, s), 6,83 (2H, d), 6,96 (2H, d), 7,22 (1H, s), 7,3–7,6 (4H, m), 7,69 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 8,73 (1H, dd)

IR (KBr) cm⁻¹: 1750, 1735, 1610, 1580, 1550, 1510

Arbeitsbeispiel 15 (Referenz)

[0181]

2-Ethyl-4-oxo-9-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-4,9-dihydrothieno[2,3-b]chinolin-8-carbonsäure-1-(Cyclohexyloxycarbonyloxy)ethylester

15a)

2-Ethyl-4-oxo-9-[[2'-(N-trityltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-4,9-dihydrothieno[2,3-b]chinolin-8-carbonsäure-1-(Cyclohexyloxycarbonyloxy)ethylester

[0182] Zu einer Lösung der in Arbeitsbeispiel 14a) erhaltenen Tritylverbindung (0,25 g) in DMF (10 ml) wurden K₂CO₃ (0,07 g) und 1-Iodoethylcarbonsäurecyclohexylester (0,15 g) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der braune Sirup wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch blass gelbes Pulver (0,13 g, 42%) erhalten wurde.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,24 (3H, t), 1,1–2,1 (10H, m), 1,52 (3H, d), 2,64 (2H, q), 4,5–4,8 (1H, m), 5,43 (2H, q), 6,63 (2H, d), 6,8–8,0 (25H, m), 8,79 (1H, dd)

IR (KBr) cm⁻¹: 1750, 1730, 1630, 1585, 1510

15b)

2-Ethyl-4-oxo-9-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-4,9-dihydrothieno[2,3-b]chinolin-8-carbonsäure-1-(Cyclohexyloxycarbonyloxy)ethylester

[0183] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 15a) erhaltenen Esterverbindung (0,128 g) in einem Gemisch aus 1 N Chlorwasserstoffsäure (9 ml), Methanol (4 ml) und THF (7 ml) wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, ge-

trocknet und zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch blass gelbes kristallines Pulver (0,026 g, 72%) erhalten wurde, Smp.: 143–147°C (Zersetzung).

Elementaranalyse für $C_{37}H_{35}N_5O_6S \cdot 0,5 H_2O$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	64,71;	5,28;	10,20
Gefunden:	64,75;	5,38;	10,28

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,28 (3H, t), 1,63 (3H, d), 1,1–2,0 (10H, m), 2,77 (2H, q), 4,5–4,7 (1H, m), 5,53 (2H, q), 6,85 (2H, q), 6,97 (2H, d), 7,06 (2H, d), 7,11 (1H, s), 7,2–7,6 (4H, m), 7,90 (1H, dd), 8,04 (1H, dd), 8,63 (1H, dd)

Arbeitsbeispiel 16 (Referenz)

[0184] 2-Ethyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]indol-7-carbonsäure

16a) 2-Nitro-3-(2-oxobutyl)benzoesäureethylester

[0185] Ein Gemisch aus 3-Methyl-2-nitrobenzoesäureethylester (0,96 g) und N,N-Dimethylpropionamid-diethylacetal (2,3 g) wurde unter Rühren 36 Stunden bei 145°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Ethylacetat aufgelöst. Die Lösung wurde mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure und dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein blass brauner Sirup (0,36 g, 33%) erhalten wurde.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,09 (3H, t), 1,35 (3H, t), 2,55 (2H, q), 3,75 (2H, s), 4,36 (2H, q), 7,4–7,7 (2H, m), 7,90 (1H, dd)

IR (unverdünnt) cm^{-1} : 1735, 1720, 1540

16b) 2-Ethyl-1-[[2'-(N-triphenylmethyltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]indol-7-carbonsäureethylester

[0186] Ein Gemisch aus der in Arbeitsbeispiel 16a) erhaltenen Verbindung (0,57 g) und 10% Pd/C (0,3 g) in THF (15 ml) wurde 3 Stunden unter einer H_2 -Atmosphäre gerührt. Nach dem Entfernen des Katalysators durch Filtration wurde das Filtrat zur Trockne eingeengt, wodurch ein blass gelber Sirup (0,33 g) erhalten wurde. Zu einem Gemisch aus dem erhaltenen Sirup und N-Triphenylmethyl-5-(4'-bromomethylbiphenyl-2-yl)tetrazol (1,8 g) in Hexamethyl-phosphorsäuretriamid (10 ml) wurde Natriumhydrid (60% Dispersion in mineralischem Öl, 0,11 g) unter einer Stickstoffatmosphäre hinzugefügt und das Gemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde Ethylacetat hinzugefügt. Das Gemisch wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeengt. Der blass braune Sirup wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch die Titelverbindung als blass gelbes Pulver (876 mg, 58%) erhalten wurde.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,07 (3H, t), 1,25 (3H, t), 2,55 (2H, q), 4,06 (2H, q), 5,49 (2H, s), 6,44 (2H, s), 6,51 (2H, d), 6,8–7,5 (22H, m), 7,71 (1H, d), 7,8–7,9 (1H, m)

IR (KBr) cm^{-1} : 1710, 1600, 1585, 1555

16c) 2-Ethyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]indol-7-carbonsäureethylester

[0187] Eine Lösung aus der in Arbeitsbeispiel 16b) erhaltenen Verbindung (0,63 g) und 2 N wässriger HCl (5 ml) in einem Gemisch aus Methanol (4 ml) und THF (16 ml) wurde 3,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösemittels wurde der Rückstand in Chloroform aufgelöst. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeengt. Der Sirup wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch rohe Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Chloroform-Ethylacetat-Hexan wurden blass gelbe Kristalle (0,265 g, 64%) erhalten, Smp.: 146–148°C.

Elementaranalyse für $C_{27}H_{25}N_5O_2 \cdot 0,8 H_2O$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	69,60;	5,75;	15,03
Gefunden:	69,62;	5,54;	14,95

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,33 (3H, t), 1,42 (3H, t), 2,84 (2H, q), 4,25 (2H, q), 5,59 (2H, s), 6,49 (1H, s), 6,76 (2H, d), 7,0–7,6 (7H, m), 7,74 (1H, dd), 8,1–8,3 (1H, m)
 IR (KBr) cm^{-1} : 1700, 1600, 1580, 1565, 1555

16d) 2-Ethyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]indol-7-carbonsäure

[0188] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 16c) erhaltenen Ethylesterverbindung (0,15 g) und 2 N wässrige Lithiumhydroxidlösung (4,0 ml) in Methanol (3 ml) wurde 6 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abdampfen des Methanols wurde verdünnte Chlorwasserstoffsäure zu dem Rückstand hinzugefügt. Das Gemisch wurde mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat gewaschen, wodurch blass gelbe Kristalle (0,007 g, 50%) erhalten wurden, Smp.: 248–249°C.

Elementaranalyse für $C_{25}H_{21}N_5O_2 \cdot 0,2 H_2O$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	70,31;	5,05;	16,40
Gefunden:	70,38;	5,17;	16,31

1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1,27 (3H, t), 2,68 (2H, q), 5,69 (2H, s), 6,49 (1H, s), 6,65 (2H, d), 6,94 (2H, d), 7,05 (1H, t), 7,4–7,7 (5H, m), 7,71 (1H, d)
 IR (KBr) cm^{-1} : 1670, 1600, 1585, 1555

Arbeitsbeispiel 17 (Referenz)

[0189] 2-Propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]indol-7-carbonsäure

17a) 2-Nitro-3-(2-oxopentyl)benzoesäureethylester

[0190] Durch im wesentlichen dieselbe Vorgehensweise wie in Arbeitsbeispiel 16a), wurde die vorstehende Verbindung (0,22 g, 27%) aus 3-Methyl-2-nitrobenzoesäureethylester (0,6 g) und N,N-Dimethylbutyrylmiddiethylacetal (1,3 g) erhalten.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,93 (3H, t), 1,35 (3H, t), 1,5–1,7 (2H, m), 2,50 (2H, t), 3,74 (2H, s), 4,36 (2H, q), 7,47 (1H, dd), 7,55 (1H, t), 7,90 (1H, dd)
 IR (unverdünnt) cm^{-1} : 1735, 1720, 1605, 1580, 1540

17b) 2-Propylindol-7-carbonsäureethylester

[0191] Ein Gemisch aus der in Arbeitsbeispiel 17a) erhaltenen Verbindung (0,43 g) und 10% Pd/C (0,2 g) in THF (15 ml) wurde 2 Stunden unter einer N_2 -Atmosphäre gerührt. Nach dem Entfernen des Katalysators durch Filtration wurde das Filtrat zur Trockne eingengt, wodurch ein Sirup erhalten wurde, der durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt wurde, wodurch ein blass gelber Sirup (0,3 g, 83%) erhalten wurde.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,02 (3H, t), 1,45 (3H, t), 1,7–1,9 (2H, m), 2,78 (2H, t), 4,45 (2H, q), 6,28 (1H, s), 7,09 (1H, t), 7,73 (1H, d), 7,80 (1H, d), 9,6 (1H, br. s)

17c) 2-Propyl-1-[[2'-(N-triphenylmethyltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]indol-7-carbonsäureethylester

[0192] Ein Gemisch aus der in Arbeitsbeispiel 17b) erhaltenen Verbindung (0,3 g), N-Triphenylmethyl-5-(4'-bromomethylbiphenyl-2-yl)tetrazol (1,1 g) und Natriumhydrid (60% Dispersion in mineralischem Öl,

0,07 g) in Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) (6 ml) wurde 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde Ethylacetat hinzugefügt. Das Gemisch wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch blass gelbes Pulver (0,59 g, 64%) erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0,93 (3H, t), 1,08 (3H, t), 1,6–1,8 (2H, m), 2,56 (2H, t), 4,05 (2H, q), 5,50 (2H, s), 6,45 (1H, s), 6,49 (2H, d), 6,8–7,5 (22H, m), 7,72 (1H, d), 7,83 (1H, dd)

IR (KBr) cm^{-1} : 1710, 1600, 1560

17d) 2-Propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]indol-7-carbonsäureethylester

[0193] Ein Gemisch aus der in Arbeitsbeispiel 17c) erhaltenen Verbindung (0,57 g) in einem Gemisch aus 2 N wässriger HCl (8 ml), Methanol (4 ml) und THF (10 ml) wurde 4,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösemittels wurde der Rückstand in Chloroform aufgelöst. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und bis zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch Kristalle erhalten wurden, die aus Chloroform-Hexan umkristallisiert wurden, wodurch farblose Kristalle (0,27 g, 72%) erhalten wurden, Smp.: 142–143°C.

Elementaranalyse für $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	72,24;	5,85;	15,04
Gefunden:	72,21;	5,87;	14,80

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,08 (3H, t), 1,33 (3H, t), 1,7–2,0 (2H, m), 2,80 (2H, t), 4,24 (2H, q), 5,58 (2H, s), 6,48 (1H, s), 6,74 (2H, d), 7,0–7,6 (7H, m), 7,73 (1H, dd), 8,22 (1H, dd)

17e) 2-Propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]indol-7-carbonsäure

[0194] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 17d) erhaltenen Verbindung (0,17 g) und 1 N wässrige Lithiumhydroxidlösung (2,0 ml) in einem Gemisch aus THF (4 ml) und Methanol (2 ml) wurde 6,5 Stunden bei 75°C gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösemittels wurde verdünnte Chlorwasserstoffsäure zu dem Rückstand hinzugefügt. Das Gemisch wurde mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde aus Methanol-Chloroform-Ether umkristallisiert, wodurch blass rote Kristalle (0,11 g, 69%) erhalten wurden, Smp.: 221–222°C.

Elementaranalyse für $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	70,22;	5,39;	15,75
Gefunden:	70,32;	5,15;	15,53

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,97 (3H, t), 1,5–1,8 (2H, m), 2,65 (2H, t), 5,69 (2H, s), 6,49 (1H, s), 6,64 (2H, d), 6,94 (2H, d), 7,0–7,8 (9H, m)

IR (KBr) cm^{-1} : 1675, 1600, 1560

Arbeitsbeispiel 18 (Referenz)

[0195] 2-Propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]indol-7-carbonsäurepivaloyloxymethylester

18a) 2-Propyl-1-[[2'-(N-triphenylmethyltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]indol-7-carbonsäurepivaloyloxymethylester

[0196] Ein Gemisch der in Arbeitsbeispiel 17e) erhaltenen Verbindung (0,123 g), Triphenylmethylchlorid (0,086 g) und Triethylamin (0,043 ml) in DMF (5 ml) wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösemittels wurde der Sirup in Chloroform aufgelöst. Die Lösung wurde mit verdünnter Chlor-

wasserstoffsäure und dann Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Sirup wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch weißes Pulver (125 mg) erhalten wurde.

[0197] Ein Gemisch des weißen Pulvers, Pivaloyloxymethyliodid (0,12 ml) und K_2CO_3 (0,08 g) in DMF (5 ml) wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert und der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Sirup wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch blass gelbes Pulver (126 mg, 55%) erhalten wurde.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,93 (3H, t), 1,17 (9H, s), 1,6–1,8 (2H, m), 2,57 (2H, t), 5,53 (2H, s), 5,68 (2H, s), 6,46 (1H, s), 6,48 (2H, d), 6,8–7,5 (22H, m), 7,77 (1H, d), 7,8–7,9 (1H, m)

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1725, 1600, 1555

18b) 2-Propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]indol-7-carbonsäurepivaloyloxymethylester

[0198] Eine Lösung des in Arbeitsbeispiel 18a) erhaltenen Pivaloyloxymethylesters (0,12 g) in einem Gemisch aus 2 N wässriger HCl (4 ml), Methanol (2 ml) und THF (4 ml) wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde verdünnte Chlorwasserstoffsäure hinzugefügt und das Gemisch wurde mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und bis zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein Sirup erhalten wurde. Durch Umkristallisieren aus Ether-Hexan wurden farblose Kristalle (61 mg, 73%) erhalten, Smp.: 101–103°C.

Elementaranalyse für $C_{32}H_{33}N_5O_4 \cdot 0,2 H_2O$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	69,22	6,06;	12,61
Gefunden:	69,26;	6,00;	12,50

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,04 (3N, t), 1,18 (9H, s), 1,7–1,9 (2H, m), 2,72 (2H, t), 5,56 (2H, s), 5,79 (2H, s), 6,48 (1H, s), 6,79 (2H, d), 7,0–7,6 (7H, m), 7,76 (1H, d), 8,09 (1H, dd)

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1730, 1605, 1555

Arbeitsbeispiel 19 (Referenz)

[0199] 2-Butyl-1-[[2-(2-carboxyphenyl)pyridin-5-yl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäure

19a) Trifluormethansulfonsäure-2-cyanophenylester

[0200] Zu einer Lösung von 2-Cyanophenol (4,0 g) und Diisopropylethylamin (4,8 g) in Methylenchlorid (40 ml) wurde tropfenweise unter Eiskühlung Trifluormethansulfonsäureanhydrid (9,7 g) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde gerührt und mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein blass gelber Sirup (7,4 g, 87%) erhalten wurde.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,50–7,58 (2H, m), 7,71–7,82 (2H, m)

IR (unverdünnt) cm^{-1} : 2230, 1600, 1485, 1430, 1250, 1220, 1160, 1135, 1090, 890, 785, 770, 755, 700

19b) 2-(5-Methyl-2-pyridyl)benzonitril

[0201] Zu einer Lösung aus 2-Brom-5-Methylpyridin (1,2 g) in THF (15 ml) wurde unter einer Argonatmosphäre bei $-78^\circ C$ unter Rühren tropfenweise eine 1,65 M Lösung von Butyllithium in Hexan (4,4 ml) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 10 Minuten gerührt, gefolgt von der Zugabe von Zinkchlorid (1 M Etherlösung, 7,2 ml) und dann wurde 30 Minuten bei $0^\circ C$ gerührt. Die erhaltene Zinkverbindung wurde unter einer Argonatmosphäre unter Rühren in ein eiskaltes Gemisch aus Trifluormethansulfonsäure-2-cyanophenylester (1,2 g) und Tetrakis(triphenyl)phosphinpaladium ($Pd(PPh_3)_4$, 0,42 g) in THF (15 ml) gegossen und das Gemisch wurde 15 Stunden gerührt und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Hexan wurden farblose Nadeln (0,4 g, 29%) erhalten, Smp.: 80–81°C.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,43 (3H, s), 7,49 (1H, dt), 7,63–7,86 (5H, m), 8,61 (1H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 2210, 1465, 1375, 825, 765, 740, 725

19c) 2-(5-Bromomethyl-2-pyridyl)benzonitril

[0202] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 19b) erhaltenen Verbindung (0,39 g), N-Bromsuccinimid (0,51 g) und Benzoylperoxid (5 mg) in Tetrachlorkohlenstoff (10 ml) wurde 2 Stunden unter Bestrahlung mit Licht unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des unlöslichen Materials durch Filtration wurde das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch farblose Kristalle (0,37 g, 67%) erhalten wurden.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 4,55 (2H, s), 7,53 (1H, dt), 7,67–7,92 (5H, m), 8,79 (5H, d)

19d) 2-[N-[2-(2-Cyanophenyl)pyridin-5-yl]methyl-N-valeryl]amino-3-nitrobenzoesäuremethylester

[0203] Eine Lösung aus 3-Nitro-2-valerylaminobenzoessäuremethylester (0,37 g) und Natriumhydrid (60% Dispersion in mineralischem Öl, 0,06 g) in DMF (4 ml) wurde 10 Minuten unter Eiskühlung gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde 2-(5-Bromomethyl-2-pyridyl)benzonitril (0,37 g) hinzugefügt und das Gemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde Wasser hinzugefügt und das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein blass gelber Sirup (0,55 g, 86%) erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0,85 (3H, t), 1,17–1,36 (2H, m), 1,59–1,75 (2H, m), 2,05–2,15 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,75 (1H, d), 4,94 (1H, d), 7,51 (1H, dt), 7,60–7,85 (6H, m), 8,00 (1H, dd), 8,13 (1H, dd), 8,35 (1H, m)

19e) 2-Butyl-1-[[2-(2-methoxycarbonylphenyl)pyridin-5-yl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

[0204] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 19d) erhaltenen Verbindung (0,55 g) und Eisenpulver (0,45 g) in einem Gemisch aus konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (1,4 ml) und Methanol (10 ml) wurde 22 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des unlöslichen Materials durch Filtration wurde das Filtrat durch 1 N wässrige NaOH neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat-Hexan wurden blass blaue Kristalle (0,25 g, 45%) erhalten, Smp.: 117–118°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0,97 (3H, s), 1,39–1,58 (2H, m), 1,82–1,98 (2H, m), 2,94 (2H, t), 3,62 (3H, s), 3,77 (3H, s), 5,84 (2H, s), 7,11 (1H, dd), 7,23–7,35 (2H, m), 7,40–7,58 (3H, m), 7,69 (1H, dd), 7,79 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 8,37 (1H, d)

IR (unverdünnt) cm^{-1} : 1720, 1440, 1420, 1390, 1280, 1260, 1190, 1115, 1100, 760, 750

19f) 2-Butyl-1-[[2-(2-carboxyphenyl)pyridin-5-yl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäure

[0205] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 19e) erhaltenen Verbindung (0,13 g), 1 N wässrige NaOH (1,7 ml) in Methanol (6 ml) wurden 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 N wässriger Chlorwasserstoffsäure (1,7 ml) neutralisiert und zur Trockne eingeeengt. Durch Umkristallisieren der erhaltenen Kristalle aus Methanol-Ethylacetat wurden farblose Nadeln (0,05 g, 42%) erhalten, Smp.: 257–258°C (Zersetzung).

Elementaranalyse für $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	69,92	5,40;	9,78
Gefunden:	69,63;	5,30;	9,43

$^1\text{H-NMR}$ 200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,89 (3H, t), 1,29–1,48 (2H, m), 1,68–1,83 (2H, m), 2,90 (2H, t), 5,92 (2H, s), 7,22–7,30 (2H, m), 7,44–7,57 (4H, m), 7,63–7,68 (2H, m), 7,86 (1H, dd), 8,19 (1H, d)

IR (KBr) cm^{-1} : 1690, 1240, 1200

Arbeitsbeispiel 20

[0206] 2-Propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-pyrazolo[1,5-b] [1,2,4]triazol-7-carbonsäure-repivaloyloxymethylester

20a) 2-Propyl-1-[[2'-(N-trityltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-pyrazolo[1,5-b][1,2,4]triazol-7-carbonsäurepivaloyloxymethylester

[0207] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 11) erhaltenen Verbindung (0,1 g), Triphenylmethylchlorid (0,08 g) und Triethylamin (0,04 ml) in DMF (2 ml) wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingeeengt und der Rückstand wurde in Chloroform aufgelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Eine Lösung des so erhaltenen weißen Pulvers (0,16 g), K_2CO_3 (0,05 g) und Pivaloyloxymethyljodid (0,085 g) in DMF (4 ml) wurde 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingeeengt und der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgelöst. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch die Titelverbindung als weißes Pulver (0,14 g, 76%) erhalten wurde.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,92 (3H, t), 1,17 (9H, s), 1,62–1,80 (2H, m), 2,53 (2H, t), 5,58 (2H, s), 5,80 (2H, s), 6,90–6,94 (8H, m), 7,12 (2H, d), 7,19–7,36 (10H, m), 7,42–7,53 (2H, m), 7,89–7,94 (1H, m), 8,05 (1H, s)
IR (KBr) cm^{-1} : 2970, 1748, 1713, 1600, 1538, 1473

20b) 2-Propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-pyrazolo[1,5-b][1,2,4]triazol-7-carbonsäurepivaloyloxymethylester

[0208] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 20a) erhaltenen Verbindung (0,14 g) in einem Gemisch aus 2 N Chlorwasserstoffsäure (1,5 ml), Methanol (4 ml) und THF (3 ml) wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingeeengt und der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgelöst. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch rohe Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat-Hexan wurden farblose Kristalle (0,07 g, 71%) erhalten, Smp.: 157–158°C.

Elementaranalyse für $C_{28}H_{30}N_8O_4$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	61,98	5,57;	20,65
Gefunden:	61,81;	5,78;	20,62

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,01 (3H, t), 1,11 (9H, s), 1,70–1,89 (2H, m), 2,70 (2H, t), 5,62 (2H, s), 5,84 (2H, s), 7,15 (2H, d), 7,21 (2H, d), 7,41–7,46 (1H, m), 7,51–7,66 (2H, m), 8,08 (1H, s), 8,08–8,13 (1H, m)
IR (KBr) cm^{-1} : 2980, 2800–2200, 1760, 1602, 1540, 1480

Arbeitsbeispiel 21 (Referenz)

[0209] 2-Butyl-1-[[2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]pyridin-5-yl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäure

21a) 2-Butyl-1-[[2-(2-cyanophenyl)pyridin-5-yl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

[0210] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 19d) erhaltenen Verbindung (0,62 g), $FeCl_3 \cdot 6 H_2O$ (20 mg) und aktiviertes Kohlenstoffpulver (50 mg) in Methanol (20 ml) wurde 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Zu dem erhitzten Reaktionsgemisch wurde tropfenweise eine Lösung aus Hydrazin*Hydrat (0,2 g) in Methanol (2 ml) während 30 Minuten unter Rückfluß hinzugefügt und das Gemisch wurde für zusätzliche 9 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen von unlöslichem Material durch Filtration wurde das Filtrat zur Trockne eingeeengt. Eine Lösung des Rückstands und p-Toluolsulfonsäure (0,1 g) in Toluol (20 ml) wurde 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt, dann mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat wurden farblose Nadeln (0,3 g, 54%) erhalten, Smp.: 155–156°C.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,96 (3H, t), 1,39–1,57 (2H, m), 1,82–1,97 (2H, m), 2,92 (2H, t), 3,77 (3H, s), 5,89 (2H, s), 7,18–7,31 (2H, m), 7,50 (1H, dt), 7,63–7,81 (5H, m), 7,97 (1H, dd), 8,49 (1H, d)
IR (KBr) cm^{-1} : 2220, 1720, 1590, 1475, 1435, 1420, 1400, 1320, 1280, 1255, 1190, 1140, 1110, 1020, 770, 760, 740

21b) 2-Butyl-1-[[2-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]pyridin-5-yl)methyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

[0211] Eine Lösung der in Beispiel 21a erhaltenen Verbindung (0,3 g) und Trimethylsilylazid (0,43 g) in Toluol (10 ml) wurden 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingeeengt, gefolgt von der Zugabe von Methanol (6 ml) und 1 N wässriger Lösung von Chlorwasserstoffsäure (2,5 ml) zu dem Rückstand. Das Gemisch wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, mit 1 N wässriger NaOH (2,5 ml) neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat-Methanol wurden farblose Kristalle (0,27 g, 82%) erhalten, Smp.: 191–192°C (Zersetzung).

Elementaranalyse für $C_{26}H_{25}N_7O_2$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	66,79	5,39;	20,97
Gefunden:	66,39;	5,40;	20,83

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,91 (3H, t), 1,32–1,50 (2H, m), 1,73–1,88 (2H, m), 2,77 (2H, t), 3,75 (3H, s), 5,83 (2H, s), 7,21–7,29 (3H, m), 7,49–7,62 (3H, m), 7,73 (1H, dd), 7,81 (1H, dd), 8,11–8,16 (1H, m), 8,31 (1H, s)

21c) 2-Butyl-1-[[2-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]pyridin-5-yl)methyl]benzimidazol-7-carbonsäure

[0212] Eine Lösung der in Beispiel 21b erhaltenen Verbindung in einem Gemisch aus Methanol (2 ml) und 1 N wässriger Natriumhydroxidlösung (1 ml) wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 N wässriger Chlorwasserstoffsäure (1 ml) neutralisiert und zur Trockne eingeeengt. Durch Umkristallisieren des Rückstands aus Chloroform-Methanol wurde die Titelverbindung als farblose Nadeln (0,0838 g, 49%) erhalten.

1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0,89 (3H, t), 1,28–1,47 (2H, m), 1,66–1,81 (2H, m), 2,85 (2H, t), 5,86 (2H, s), 7,15–7,36 (3H, m), 7,60–7,70 (5H, m), 7,85 (1H, dd), 8,04 (1H, d)

Elementaranalyse für $C_{25}H_{23}N_7O_2 \cdot 0,6 CHCl_3$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	58,55	4,53;	18,67
Gefunden:	58,90;	4,47;	18,94

Arbeitsbeispiel 22 (Referenz)

[0213] 2-Butyl-1-[[3-chlor-4-[2-(1H-tetrazol-5-yl)pyrrol-1-yl]phenyl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäure

22a) 1-(2-Chlor-4-methylphenyl)pyrrol

[0214] Die Titelverbindung wurde entsprechend bekannter Methoden (R. Jones, c.F. Candy and P.H.Wright, J. Chem. Soc., (C), 1970, 2563) aus 2-Chlor-4-methylanilin (13,2 g) und 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran (14,2 g) als Sirup (18,7 g, 97%) erhalten.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,38 (3H, s), 6,33 (2H, t), 6,88 (2H, t), 7,12 (1H, dd), 7,23 (1H, d), 7,32 (1H, d)
IR (unverdünnt) cm^{-1} : 1510, 1330, 1090, 1010, 930, 860, 820, 720

22b) 1-(2-Chlor-4-methylphenyl)pyrrol-2-carbaldehyd

[0215] Zu eiskaltem DMF (4,0 g) wurde tropfenweise Phosphoroxychlorid (8,4 g) hinzugefügt und das Gemisch wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde unter Rühren tropfenweise eine Lösung aus 1-(2-Chlor-4-methylphenyl)pyrrol (9,7 g) in DMF (8 ml) hinzugefügt und das Gemisch wurde 1,5 Stunden bei 50°C gerührt, gefolgt von der Zugabe von Eiswasser. Es wurde für einen Zeitraum weitergerührt und dann wurde das Gemisch mit Kaliumcarbonat basisch gemacht und mit Ethylacetat extrahiert.

Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat-Hexan wurden gelbe Prismen (7,1 g, 59%) erhalten, Smp.: 111–112°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 2,42 (3H, s), 6,43 (1H, dd), 6,91 (1H, m), 7,11–7,26 (3H, m), 7,34 (1H, s), 9,49 (1H, s)

IR (unverdünnt) cm⁻¹: 1660, 1500, 1460, 1415, 1360, 1315, 1200, 1060, 1030, 865, 825, 765, 750, 710

22c) 1-(2-Chlor-4-methylphenyl)pyrrol-2-carbonitril

[0216] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 22b) erhaltenen Verbindung (2,2 g) und Hydroxylaminhydrochlorid (1,2 g) in Pyridin (9 ml) wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, gefolgt von der Zugabe von Essigsäureanhydrid (4,1 g) und dann wurde das Gemisch 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde Wasser hinzugefügt und das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein brauner Sirup (2,2 g, quantitativ) erhalten wurde.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 2,42 (3H, s), 6,35 (1H, dd), 6,94–6,99 (2H, m), 7,19 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,38 (1H, s)

IR (unverdünnt) cm⁻¹: 2200, 1500, 1440, 1405, 1340, 1320, 1170, 1060, 1020, 860, 815, 730

22d) 1-(2-Chlor-4-brommethylphenyl)pyrrol-2-carbonitril

[0217] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 22c) erhaltenen Verbindung (2,2 g), N-Bromsuccinimid (2,0 g) und Benzoylperoxid (24 mg) in Tetrachlorkohlenstoff (100 ml) wurden unter Bestrahlung mit Licht unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen von unlöslichem Material durch Filtration wurde das Filtrat zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein farbloser Sirup (2,7 g, 63%) erhalten wurde.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 4,49 (2H, s), 6,39 (1H, dd), 6,98–7,03 (2H, m), 7,38–7,47 (2H, m), 7,61 (1H, d)

IR (unverdünnt) cm⁻¹: 2200, 1500, 1440, 1400, 1320, 1170, 1060, 730

22e) 2-[N-[3-chlor-4-(2-cyanopyrrol-1-yl)phenyl]methyl-N-valeryl]amino-3-nitrobenzoesäuremethylester

[0218] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 22d) erhaltenen Verbindung (2,7 g), 3-Nitro-2-valerylaminobenzoessäuremethylester (2,0 g) und K₂CO₃ (1,4 g) in Acetonitril (35 ml) wurden 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Wasser wurde das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein blass brauner Sirup (2,5 g, 76%) erhalten wurde.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,85 (3H, t), 1,17–1,36 (2H, m), 1,59–1,75 (2H, m), 2,08–2,16 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,70 (1H, d), 4,85 (1H, d), 6,36 (1H, dd), 6,94–7,00 (2H, m), 7,15 (1H, dd), 7,27 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,65 (1H, d), 8,00 (1H, d), 8,14 (1H, dd)

IR (unverdünnt) cm⁻¹: 2200, 1730, 1670, 1600, 1535, 1505, 1450, 1390, 1350, 1290, 1260, 1210, 1130, 735, 700

22f) 2-Butyl-1-[[3-chlor-4-(2-cyanopyrrol-1-yl)phenyl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

[0219] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 22e) erhaltenen Verbindung (2,5 g), Eisenpulver (0,88 g) und konz. Chlorwasserstoffsäure (2,7 ml) in Methanol (30 ml) wurden 66 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen von unlöslichem Material durch Filtration wurde das Filtrat zur Trockne eingeeengt. Nach Zugabe von Wasser wurde das Gemisch mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch rohe Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat-Hexan wurden farblose Nadeln (1,6 g, 70%) erhalten, Smp.: 115–116°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,97 (3H, t), 1,39–1,58 (2H, m), 1,82–1,97 (2H, m), 2,90 (2H, t), 3,77 (3H, s), 5,83 (2H, s), 6,35 (1H, dd), 6,81 (1H, dd), 6,91 (1H, dd), 6,97 (1H, dd), 7,16 (1H, d), 7,24–7,32 (2H, m), 7,71 (1H, dd), 7,97 (1H, dd)

22g) 2-Butyl-1-[[3-chlor-4-[2-(1H-tetrazol-5-yl)pyrrol-1-yl]phenyl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

[0220] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 22f) erhaltenen Verbindung (1,6 g) und Trimethylsilylazid (2,2 g) in Toluol (25 ml) wurden 21 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösemittels wurde der

Rückstand in Methanol (30 ml) und 1 N Chlorwasserstoffsäure aufgelöst und das Gemisch wurde 50 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingeeengt und der Rückstand wurde mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch rohe Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Methanol-Ethylacetat wurden farblose Prismen (1,4 g, 78%) erhalten, Smp.: 188–190°C (Zersetzung).

Elementaranalyse für $C_{25}H_{24}ClN_7O_2$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	61,29	4,94;	20,01
Gefunden:	61,15;	5,09;	19,61

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,90 (3H, t), 1,34–1,52 (2H, m), 1,75–1,91 (2H, m), 2,91 (2N, t), 3,82 (3H, s), 5,78 (2H, s), 6,43 (1H, dd), 6,78 (1H, dd), 6,89 (1H, dd), 7,04 (1H, dd), 7,10 (1H, d), 7,22–7,31 (2H, m), 7,70 (1H, dd), 7,91 (1H, d)
 IR (KBr) cm^{-1} : 1710, 1610, 1510, 1445, 1430, 1420, 1405, 1280, 1265, 1200, 1120, 1060, 1020, 940, 750, 740, 705

22h) 2-Butyl-1-[[3-chlor-4-[2-(1H-tetrazol-5-yl)pyrrol-1-yl]phenyl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäure

[0221] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 22g) erhaltenen Verbindung (0,86 g) in einem Gemisch aus Methanol (10 ml) und 1 N wässriger NaOH (5,4 ml) wurde 3,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen des Methanols wurde der Rückstand mit 1 N wässriger Chlorwasserstoffsäure (5,4 ml) neutralisiert, wodurch Kristalle ausfielen. Durch Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol wurden farblose Prismen (0,71 g, 83%) erhalten, Smp.: 271–272°C (Zersetzung).

Elementaranalyse für $C_{24}H_{22}ClN_7O_2$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	60,34	4,68;	20,53
Gefunden:	60,29;	4,65;	20,28

1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0,89 (3H, t), 1,31–1,49 (2H, m), 1,69–1,84 (2H, m), 2,88 (2H, t), 5,96 (2H, s), 6,44 (1H, t), 6,79 (1H, dd), 6,98 (1H, m), 7,09 (1H, m), 7,21 (1H, d), 7,28 (1H, t), 7,41 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,87 (1H, d)
 IR (KBr) cm^{-1} : 1635, 1600, 1500, 1410, 1375, 1340, 1310, 1280, 1120, 1080, 1010, 940, 880, 865, 755, 740, 715

Arbeitsbeispiel 23 (Referenz)

[0222] 2-Butyl-1-[p-[4-(1H-tetrazol-5-yl)pyrimidin-5-yl]benzyl]benzimidazol-7-carbonsäure

23a) 4-Amino-5-(p-tolyl)pyrimidin

[0223] Ein Gemisch aus p-Methylbenzylcyanid (25 g, 0,19 mmol) und Formamid (34,5 g, 0,76 mmol) wurde 14 Stunden unter Rückfluß erhitzt während das entstehende Wasser entfernt wurde. Nachdem das Reaktionsgemisch abgekühlt war, wurden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und nacheinander mit Ether und Wasser gewaschen, wodurch gelbes Pulver (9,35 g, 26%) erhalten wurde, Smp.: 166–167°C.

1H -NMR (200 MHz) δ : 2,42 (3H, s), 5,12 (2H, br. s), 7,31 (4H, s), 8,16, 8,55 (jedes 1H, s) Ref: J. Chem. Soc. 347, 1945

23b) 4-Hydroxy-5-(p-tolyl)pyrimidin

[0224] Ein Gemisch aus 4-Amino-5-(p-tolyl)pyrimidin (9,3 g, 50,3 mmol) in konz. Chlorwasserstoffsäure (30

ml) wurde 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Abgeschiedene abfiltriert und mit Wasser gewaschen, wodurch weißes Pulver (9,05 g, 97%) erhalten wurde, Smp.: 189–192°C.

¹H-NMR (200 MHz) δ: 2,34 (3H, s), 7,25, 7,62 (jedes 2H, d), 8,20, 8,65 (jedes 1H, s)

23c) 4-Chlor-5-(p-tolyl)pyrimidin

[0225] Ein Gemisch aus 4-Hydroxy-5-(p-tolyl)pyrimidin (9 g, 48 mmol) und Phosphoroxychlorid (44 ml) wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nachdem das Reaktionsgemisch zur Trockne eingeeengt worden war, wurde der Rückstand in Eiswasser gegossen, wodurch Kristalle ausfielen, die mit Methylenchlorid extrahiert wurden. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch farbloses Pulver (7 g, 71%) erhalten wurden, Smp.: 67–70°C.

¹H-NMR (200 MHz) δ: 2,44 (3H, s), 7,32, 7,38 (jedes 2H, d), 8,66, 8,97 (jedes 1H, s)

23d) 4-Cyano-5-(p-tolyl)pyrimidin

[0226] Ein Gemisch aus 4-Chlor-5-(p-tolyl)pyrimidin (7,4 g, 36 mmol), Kaliumcyanid (4,74 g, 72 mmol) und 18-Krone-6-Ether (0,48 g, 2 mmol) in Acetonitril (130 ml) wurde 17 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen von unlöslichem Material durch Filtration aus dem Reaktionsgemisch wurde das Filtrat zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat-Hexan wurden blasse gelbe Nadeln (4,17 g, 59%) erhalten, Smp.: 107–109°C.

¹H-NMR (200 MHz) δ: 2,66 (3H, s), 7,40, 7,51 (jedes 2H, d), 9,02, 9,30 (jedes 1H, s)

23e) 4-Cyano-5-(p-brommethylphenyl)pyrimidin

[0227] Eine Lösung aus 4-Cyano-5-(p-tolyl)pyrimidin (1,2 g, 6 mmol), N-Bromsuccinimid (1,15 g, 6 mmol) und Benzoylperoxid (katalytische Menge) in Tetrachlorkohlenstoff (50 ml) wurden unter Bestrahlung mit Licht 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde unlösliches Material entfernt und das Filtrat wurde zur Trockne eingeeengt. Durch Umkristallisieren aus Ether-Isopropylether wurde farbloses Pulver (1 g, 59%) erhalten, Smp.: 114–116°C.

¹H-NMR 200 MHz) δ: 4,56 (2H, s), 7,62 (4H, s), 9,03, 9,34 (jedes 1H, s)

23f) 3-Nitro-2-[N-valeroyl-N-[p-(4-cyanopyrimidin-5-yl)benzyl]]aminobenzoessäuremethylester

[0228] Eine Lösung aus 4-Cyano-5-(p-brommethylphenyl)pyrimidin (1 g, 4 mmol), 3-Nitro-2-valeroylamino-benzoessäuremethylester (0,93 g, 3 mmol) und K₂CO₃ (0,55 g, 4 mmol) in DMF (15 ml) wurden 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch zur Trockne eingeeengt worden war, wurde der Rückstand in Methylenchlorid aufgelöst. Nach dem Entfernen von unlöslichem Material durch Filtration wurde das Filtrat zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein gelber Sirup (1,4 g, 89%) erhalten wurde.

¹H-NMR (200 MHz) δ: 0,86 (3H, t), 1,19–1,37 (2H, m), 1,60–1,76 (2H, m), 2,07–2,17 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,83 (2H, dd), 7,32, 7,46 (jedes 2H, d), 7,63 (1H, t), 7,98, 8,14 (jedes 1H, dd), 9,00, 9,31 (jedes 1H, s)

23g) 2-Butyl-1-[p-(4-cyanopyrimidin-5-yl)benzyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

[0229] Zu einer Lösung aus 3-Nitro-2-[N-valeryl-N-[p-(4-cyanopyrimidin-5-yl)benzyl]]aminobenzoessäuremethylester (1,4 g, 3 mmol) in Methanol (15 ml) wurde konz. Chlorwasserstoffsäure (2,1 ml) hinzugefügt, gefolgt von der portionsweisen Zugabe von Eisenpulver (0,77 g, 13 mmol) und das Gemisch wurde 17 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nachdem das Gemisch zur Trockne eingeeengt worden war, wurde der Rückstand in einem Gemisch aus 1,2-Dichlorethan und 1 N wässriger Natronlauge aufgelöst. Nachdem unlösliches Material durch eine Celiteauflage abfiltriert worden war, wurde das Filtrat mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch farbloses Pulver (0,18 g, 14%) erhalten wurde, Smp.: 148–149°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,96 (3H, t), 1,40–1,58 (2H, m), 1,82–1,97 (2H, m), 2,91 (2H, t), 3,73 (3H, s), 5,88 (2H, s), 7,07, 7,50 (jedes 2H, d), 7,27 (1H, t), 7,69, 7,97 (jedes 1H, dd), 8,96, 9,30 (jedes 1H, s)

23h) 2-Butyl-1-[p-[4-(1H-tetrazol-5-yl)pyrimidin-5-yl]benzyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

[0230] Eine Lösung aus 2-Butyl-1-[p-(4-cyanopyrimidin-5-yl)benzyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

(0,18 g, 0,4 mmol) und Trimethylzinnazid (0,27 g, 1,3 mmol) in Toluol (5 ml) wurde 28 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösemittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat-Isopropylether wurde farbloses Pulver (40 mg, 20%) erhalten, Smp.: 215–220°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,90 (3H, t), 1,31–1,50 (2H, m), 1,70–1,86 (2H, m), 2,90 (2H, t), 3,65 (3H, s), 5,68 (2H, s), 6,75, 7,15 (jedes 2H, d), 7,24 (1H, t), 7,51, 7,86 (jedes 1H, d), 8,67, 9,15 (jedes 1H, s)

23i) 2-Butyl-1-[p-[4-(1H-tetrazol-5-yl)pyrimidin-5-yl]benzyl]benzimidazol-7-carbonsäure

[0231] Zu einer Lösung aus 2-Butyl-1-[p-[4-(1H-tetrazol-5-yl)pyrimidin-5-yl]benzyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester (0,1 g, 0,2 mmol) in Methanol (5 ml) wurde 1 N wässrige NaOH (0,5 ml) hinzugefügt und das Gemisch wurde 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen zur Trockne wurde der Rückstand in Wasser aufgelöst und die Lösung wurde mit 1 N wässriger Chlorwasserstoffsäure neutralisiert. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Durch Umkristallisieren aus wässrigem Methanol wurde gelbes Pulver (80 mg, 82%) erhalten, Smp.: 209–212°C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,89 (3H, t), 1,31–1,48 (2H, m), 1,68–1,84 (2H, m), 2,88 (2N, t), 5,93 (2H, s), 6,90 (2H, d), 7,21, 7,34 (3H, m), 7,64, 7,86 (jedes 1H, d), 8,95, 9,39 (jedes 1H, s)

Elementaranalyse für C₂₄H₂₂N₈O₂ * H₂O * ½ CH₃OH:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	60,24;	5,36;	22,94
Gefunden:	60,11;	5,22;	22,74

Arbeitsbeispiel 24 (Referenz)

[0232] 2-Butyl-1-[4-[5-(1H-tetrazol-5-yl)pyrimidin-4-yl]benzyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäure

24a) 5-Brom-4-(p-tolyl)pyrimidin

[0233] Zu einer Lösung aus 5-Brompyrimidin (15,9 g, 0,1 mmol) in Ether (200 ml) wurde ein Grignard Reagenz (hergestellt aus p-Tolylbromid (20,52 g, 0,12 mmol), Magnesium (2,92 g, 0,12 mmol) und Ether (100 ml)) tropfenweise während 10 Minuten bei Raumtemperatur hinzugefügt. Nach der Zugabe wurde die erhaltene Suspension 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit wässrigem Ammoniumchlorid behandelt und dann wurden die Etherschichten vereinigt. Die wässrigen Schichten wurden mit Methylenchlorid extrahiert und die Extrakte wurden mit den Etherschichten vereinigt und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt und dann in Aceton (100 ml) aufgelöst. Zu der Acetonlösung wurde eine Lösung aus Kaliumpermanganat in Aceton hinzugefügt bis die rote Farbe verschwindet. Magandioxid wurde aus dem Reaktionsgemisch abfiltriert. Das Filtrat wurde zur Trockne eingeeengt und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt. Durch Umkristallisieren aus Hexan wurden farblose Nadeln (12,8 g, 51%) erhalten, Smp.: 81–82°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 2,44 (3H, s), 7,32, 7,75 (2H, d), 8,91, 9,15 (1H, s)

24b) 5-Cyano-4-(p-tolyl)pyrimidin

[0234] Ein Gemisch aus 5-Brom-4-(p-tolyl)pyrimidin (10 g, 40,2 mmol) und Kupfer(I)cyanid (4,4 g, 44,2 mmol) in DMF (20 ml) wurde 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde eine Lösung aus Eisenchlorid * 6 Hydrat (13 g, 48,2 mmol) in einem Gemisch aus Chlorwasserstoffsäure (7 ml) und Wasser (55 ml) hinzugefügt und das Gemisch wurde 10 Minuten bei 50°C erhitzt. Nachdem die Reaktionslösung in Ethylacetat und Wasser aufgenommen worden war, wurde das Gemisch mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein kristallines Produkt erhalten wurde. Durch Umkristallisieren aus Isopropylether-Hexan wurden farblose Nadeln (5 g, 64%) erhalten, Smp.: 127–128°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 2,47 (3H, s), 7,39, 8,06 (2H, d), 9,03, 9,37 (1H, s)

IR (Nujol) cm⁻¹: 2225

24c) 4-(4-Brommethylphenyl)-5-cyanopyrimidin

[0235] Ein Gemisch aus 5-Cyano-4-(p-tolyl)pyrimidin (2,5 g, 12,8 mmol), N-Bromsuccinimid (2,4 g, 13,5 mmol) und Benzoylperoxid (katalytische Menge) in Tetrachlorkohlenstoff (100 ml) wurden unter Bestrahlung mit Licht 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde unlösliches Material entfernt und das Filtrat wurde zur Trockne eingeeengt, wodurch ein gelber Sirup (3,7 g, 100%) erhalten wurde.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 4,55 (2H, s), 7,61 (2H, d), 8,13 (2H, d), 9,07 (1H, s), 9,40 (1H, s)

24d) 2-[N-Valeroyl-N-[4-(5-cyanopyrimidin-4-yl)benzyl]]amino-3-nitrobenzoesäuremethylester

[0236] Eine Lösung aus 3-Nitro-2-valeroylaminobenzoessäuremethylester (2,8 g, 10 mmol), 4-(4-Brommethylphenyl)-5-cyanopyrimidin (3,7 g, 12,8 mmol) und K₂CO₃ (1,77 g, 12,8 mmol) in DMF (50 ml) wurden 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch zur Trockne eingeeengt worden war, wurde der Rückstand in Methylenchlorid aufgelöst. Nach dem Entfernen von unlöslichem Material wurde das Filtrat zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein oranger Sirup (2,9 g, 48%) erhalten wurde.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,85 (3H, t), 1,19–1,36 (2H, m), 1,60–1,76 (2H, m), 2,08–2,17 (2H, m), 3,67 (3H, s), 4,70 (1H, d), 4,96 (1H, d), 7,29–7,34 (2H, m), 7,62 (1H, t), 7,95–8,01 (2H, m), 8,09 (1H, dd), 9,04 (1H, s), 9,37 (1H, s)

24e) 2-Butyl-1-[4-(5-cyanopyrimidin-4-yl)benzyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

[0237] Zu einer erhitzten Lösung aus 2-[N-Valeryl-N-[4-(5-cyanopyrimidin-4-yl)benzyl]]amino-3-nitrobenzoesäuremethylester (0,5 g, 1,1 mmol), 5% Pd/C (5 mg) und Triethylamin (0,46 g, 4,5 mmol) in Acetonitril (1 ml) wurde Ameisensäure (0,14 g, 3,5 mmol) tropfenweise unter Rückfluß hinzugefügt und das Gemisch wurde 22 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nachdem das Gemisch zur Trockne eingeeengt worden war, wurde der Rückstand in Methylenchlorid aufgelöst. Nachdem der Katalysator abfiltriert worden war, wurde das Filtrat zur Trockne eingeeengt und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch weißes Pulver (0,2 g, 45%) erhalten wurde, Smp.: 131–133°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,95 (3H, t), 1,38–1,56 (2H, m), 1,80–1,96 (2H, m), 2,90 (2H, t), 3,72 (3H, s), 5,89 (2H, s), 7,06 (2H, d), 8,03 (2H, d), 7,27 (1H, t), 7,68 (1H, dd), 7,98 (1H, dd), 9,03 (1H, s), 9,36 (1H, s)

24f) 2-Butyl-1-[4-[5-(1H-tetrazol-5-yl)pyrimidin-4-yl]benzyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

[0238] Eine Lösung aus 2-Butyl-1-[4-(5-cyanopyrimidin-4-yl)benzyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäuremethylester (0,53 g, 1,2 mmol) und Trimethylzinnazid (0,77 g, 3,7 mmol) in Toluol (10 ml) wurde 38 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen bis zur Trockne wurde der Rückstand in Methanol (10 ml) aufgelöst. Nach Zugabe von Chlorwasserstoffsäure (0,6 ml) wurde das Gemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch blass gelbes amorphes Pulver (0,53 g, 91%) erhalten wurde.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,89 (3H, t), 1,30–1,49 (2H, m), 1,69–1,82 (2H, m), 2,97 (2H, t), 3,61 (3H, s), 5,76 (2H, s), 6,91 (2H, d), 7,31 (2H, d), 7,37 (1H, t), 7,61 (1H, dd), 7,93 (1H, dd), 9,09 (1H, s), 9,41 (1H, s)

24g) 2-Butyl-1-[4-[5-(1H-tetrazol-5-yl)pyrimidin-4-yl]benzyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäure

[0239] Zu einer Lösung aus 2-Butyl-1-[4-[5-(1H-tetrazol-5-yl)pyrimidin-4-yl]benzyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäuremethylester (0,18 g, 0,4 mmol) in Methanol (5 ml) wurde 1 N wässrige NaOH (0,9 ml) hinzugefügt und das Gemisch wurde 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen zur Trockne wurde der Rückstand in Wasser aufgelöst. Nach dem Entfernen von unlöslichem Material durch Filtration wurde das Filtrat mit wässriger Chlorwasserstoffsäure neutralisiert. Die erhaltenen Niederschläge wurden abfiltriert, wodurch ein farbloses Pulver (0,14 g, 77%) erhalten wurde, Smp.: 181–183°C.

Elementaranalyse für C₂₄H₂₂N₈O₂ * H₂O:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	60,90;	5,09;	22,51

Gefunden:	61,01;	5,12;	23,71
-----------	--------	-------	-------

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,87 (3H, t), 1,28–1,45 (2H, m), 1,66–1,80 (2H, m), 2,84 (2H, t), 5,89 (2H, s),

6,87 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,26 (1H, t), 7,63 (1H, d), 7,85 (1H, d), 9,07 (1H, s), 9,40 (1H, s)

Arbeitsbeispiel 25 (Referenz)

[0240] 2-Butyl-1-[4-[3-(1H-tetrazol-5-yl)chinolin-4-yl]benzyl]benzimidazol-7-carbonsäure

25a) 3-Cyano-4-(4-methylphenyl)chinolin

[0241] Ein Gemisch aus 2-Amino-4'-methylbenzophenon (10 g), 3,3-Dimethoxypropionitril (10,9 g), p-Toluolsulfonsäure * Monohydrat (1,0 g) in Toluol (120 ml) wurde 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Wasser wurde das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat extrahiert und der Extrakt wurde bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt. Durch Umkristallisieren aus Isopropylether wurden blass gelbe Prismen (5,67 g, 49%) erhalten, Smp.: 96–97°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 2,49 (3H, s), 7,40 (4H, s), 7,54–7,64 (1H, m), 7,81–7,92 (2H, m), 8,20 (1H, d), 9,08 (1H, s)

25b) 3-Cyano-4-(4-bromomethyl)phenylchinolin

[0242] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 25a) erhaltenen Verbindung (1,22 g), N-Bromsuccinimid (1,0 g) und Azobisisobutyronitril (AIBN) (80 mg) in Tetrachlorkohlenstoff (20 ml) wurde 1,5 Stunden unter Rühren erhitzt. Nach Zugabe von Wasser wurde das Reaktionsgemisch mit Methylenchlorid extrahiert und der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Ether wurden farblose Prismen (1,41 g, 87%) erhalten, Smp.: 144–145°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 4,61 (2H, s), 7,50 (2H, d), 7,55–7,96 (3H, m), 8,24 (1H, d), 9,11 (1H, s)

25c) 2-[N-(4-Cyanoquinolin-4-yl)benzyl-N-valeryl]amino-3-nitrobenzoesäuremethylester

[0243] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 25b) erhaltenen Verbindung (0,66 g), 3-Nitro-2-valerylaminobenzoessäuremethylester (0,56 g), K₂CO₃ (0,42 g) und Kaliumiodid (50 mg) in DMF (10 ml) wurde 4 Stunden bei 80°C gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat extrahiert und der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein Öl (0,48 g, 46%) erhalten wurde.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t), 1,29 (2H, m), 1,72 (2H, m), 2,14 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,71 (2H, d), 5,05 (2H, d), 7,15–7,51 (4H, m), 7,59–8,03 (5H, m), 8,15–8,24 (2H, m), 9,07 (1H, s)

25d) 2-Butyl-1-[4-(3-cyanoquinolin-4-yl)benzyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

[0244] Zu einer Lösung der in Arbeitsbeispiel 25c) erhaltenen Verbindung (2,3 g) in Methanol (25 ml), die konz. Chlorwasserstoffsäure enthält (1 ml) wurde unter Rühren Eisenpulver (1,23 g) hinzugefügt und das Gemisch wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nachdem unlösliches Material abfiltriert worden war, wurde das Filtrat mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Ether wurden farblose Prismen (1,8 g, 86%) erhalten, Smp.: 103–104°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,98 (3H, t), 1,52 (2H, m), 1,92 (2H, m), 2,97 (2H, t), 3,76 (3H, s), 5,91 (2H, s), 7,10 (2H, d), 7,24–8,05 (8H, m), 8,21 (1H, d), 9,09 (1H, s)

25e) 2-Butyl-1-[4-[3-(1H-tetrazol-5-yl)chinolin-4-yl]benzyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

[0245] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 25d) erhaltenen Verbindung (0,95 g) und Trimethylzinnazid (1,24 g) in Toluol (20 ml) wurde 2 Tage unter Rückfluß erhitzt. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 2 N Chlorwasserstoffsäure (8 ml) und Methanol (10 ml) hinzugefügt und das Gemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde das Gemisch mit Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein Sirup erhalten wurde. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat wurden farblose Prismen (0,61 g, 58%) erhalten, Smp.: 233–234°C.

Elementaranalyse für $C_{30}H_{27}N_7O_2 \cdot 0,5 H_2O$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	68,43;	5,36;	18,62
Gefunden:	68,61;	5,24;	18,45

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,91 (3H, t), 1,42 (2H, m), 1,78 (2H, m), 2,91 (2H, t), 3,66 (3H, s), 5,76 (2H, s), 6,91 (2H, d), 7,19 (2H, d), 7,26 (1H, t), 7,41–7,69 (3H, m), 7,81–7,94 (2H, m), 8,18 (1H, d), 9,15 (1H, s)

25f) 2-Butyl-1-[4-[3-(1H-tetrazol-5-yl)chinolin-4-yl]benzyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäure

[0246] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 25e) erhaltenen Verbindung (0,104 g), LiOH \cdot H_2O (21 mg) und Wasser (0,2 ml) in Methanol (2 ml) wurden 3 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösemittels wurde der Rückstand mit 2 N wässriger Chlorwasserstoffsäure (0,4 ml) verdünnt. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert. Durch Umkristallisieren aus wässrigem Methanol wurden farblose Prismen (38 mg, 36%) erhalten, Smp.: 250–251°C.

Elementaranalyse für $C_{29}H_{25}N_7O_2 \cdot H_2O$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	66,78;	5,22;	18,80
Gefunden:	66,99;	4,92;	18,59

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,90 (3H, t), 1,39 (2H, m), 1,75 (2H, m), 2,88 (2H, t), 5,92 (2H, s), 6,95 (2H, d), 7,19 (2H, d), 7,24–7,95 (6H, m), 8,18 (1H, d), 9,14 (1H, s)
IR (Nujol) cm^{-1} : 1690, 1595

Arbeitsbeispiel 26 (Referenz)

[0247] 2-Butyl-1-[[4-oxo-3-[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-7-yl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäure

26a) 4-Methyl-2-nitrobenzoesäure

[0248] Eine gemischte Lösung aus 2-Nitro-4-methylbenzonitril (15,8 g) in einem Gemisch aus 65% iger Schwefelsäure und Essigsäure (150 ml) wurde 17 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen wurde der Rückstand in Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Durch Umkristallisieren aus Ether-Hexan wurden farblose Kristalle (16,5 g, 94%) erhalten, Smp.: 156–157°C.

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,44 (3H, s), 7,56–7,61 (1H, m), 7,75–7,79 (2H, m)

26b) N-(2-Cyanophenyl)-4-methyl-2-nitrobenzamid

[0249] Zu einer Suspension von 4-Methyl-2-nitrobenzoesäure (5 g) in THF (30 ml) wurde tropfenweise unter Rühren eine Lösung aus Oxalylchlorid (2,7 ml) in DMP (0,1 ml) hinzugefügt und das Gemisch wurde 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockne eingeeengt. Zu einer eiskalten Lösung aus 2-Aminobenzonitril (3,26 g) und Pyridin (2,5 ml) in Methylenchlorid (30 ml) wurde tropfenweise unter Rühren eine Lösung des erhaltenen Säurechlorids in Methylenchlorid (30 ml) hinzugefügt und das Gemisch wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde mit einem Gemisch aus Ethylacetat-THF extrahiert. Der Extrakt wurde mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat-Ether wurden farblose Nadeln (7,4 g, 95%) erhalten, Smp.: 230–232°C.

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,49 (3H, s), 7,39–7,48 (1H, m), 7,65–7,90 (2H, m), 8,02 (1H, s), 10,91 (1H, s)

26c) 3-(2-Cyanophenyl)-7-methylchinazolin-4(3H)-on

[0250] Eine Suspension der in Arbeitsbeispiel 26b) erhaltenen Verbindung (8,75 g) und 10% Pd/C (0,88 g) in einem Gemisch aus THF (450 ml)-Methanol (150 ml) wurden unter H₂-Atmosphäre 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Entfernen von unlöslichem Material durch Filtration wurde das Filtrat zur Trockne eingeeengt. Der erhaltene blass gelbe Feststoff wurde mit Orthoameisensäureethylester (300 ml) suspendiert und das Gemisch wurde 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt, gefolgt von Einengen bis zur Trockne. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat-Hexan wurden farblose Kristalle (7,65 g, 94%) erhalten, Smp.: 223–224°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 2,56 (3H, s), 7,41 (1H, d), 7,53–7,69 (3N, m), 7,80–7,91 (2H, m), 8,03 (1H, s), 8,27 (1H, d)

IR (KBr) cm⁻¹: 2225, 1677, 1601

26d) 7-Brommethyl-3-(2-cyanophenyl)chinazolin-4(3H)-on

[0251] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 26c) erhaltenen Verbindung (2,62 g), N-Bromsuccinimid (1,8 g) und Benzoylperoxid (40 mg) in Tetrachlorkohlenstoff (700 ml) wurde 2 Stunden unter Rückfluß bei Bestrahlung mit Licht erhitzt. Nach dem Einengen bis zur Trockne wurde der Rückstand mit Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch weißes Pulver (1,9 g, 56%) erhalten wurde, Smp.: 220–224°C (Zersetzung).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 4,61 (2H, s), 7,52–7,70 (3H, m), 7,79–7,92 (3H, m), 8,06 (1H, s), 8,36 (1H, d)

26e) 3-(2-Cyanophenyl)-7-[[N-methoxycarbonyl-6-nitrophenyl]-N-valeryl]aminomethyl]chinazolin-4(3H)-on

[0252] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 26d) erhaltenen Verbindung (1,23 g), 3-Nitro-2-valerylaminobenzoessäuremethylester (0,841 g), K₂CO₃ (0,63 g) und KI (50 mg) in Acetonitril (50 ml) wurden 14 Stunden unter Rückfluß erhitzt.

[0253] Durch im wesentlichen dieselbe Vorgehensweise wie in Arbeitsbeispiel 25c), wurde die Titelverbindung als blass gelbes Pulver (1,2 g, 74%) erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,86 (3H, t), 1,18–1,37 (2H, m), 1,57–1,76 (2H, m), 2,13 (2H, t), 3,61 (3H, s), 4,66 (1H, d), 5,16 (1H, d), 7,51–7,69 (4H, m), 7,78–7,91 (2H, m), 7,97–8,09 (4H, m), 8,22–8,28 (1H, m)

IR (KBr) cm⁻¹: 2960, 2230, 1739, 1685, 1605, 1598, 1538

26f) 2-Butyl-1-[[3-(2-cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-7-yl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

[0254] Durch im wesentlichen dieselbe Vorgehensweise wie in Arbeitsbeispiel 25d), wurde die Titelverbindung als blass braunes Pulver (0,86 g, 79%) aus der in Arbeitsbeispiel 26e) erhaltenen Verbindung (1,2 g) erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,95 (3H, t), 1,38–1,57 (2H, m), 1,82–1,98 (2H, m), 2,89 (2H, t), 3,72 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,15–7,20 (2H, m), 7,27 (1H, t), 7,48–7,52 (1H, m), 7,60–7,90 (4H, m), 7,96–8,00 (2H, m), 8,26–8,31 (1H, m)

IR (KBr) cm⁻¹: 2955, 2225, 1718, 1693, 1610, 1599, 1562, 1520

[0255]

26g) 2-Butyl-1-[[4-oxo-3-[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-7-yl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

[0256] Durch im wesentlichen dieselbe Vorgehensweise wie in Arbeitsbeispiel 25e), wurde die Titelverbindung als farblose Kristalle (0,48 g, 59%) aus der in Arbeitsbeispiel 26f) erhaltenen Verbindung (0,75 g) erhalten.

Elementaranalyse für C₂₉H₂₆N₈O₃ * 0,2H₂O:

	C (%)	H (%)	N (%)
--	-------	-------	-------

Berechnet:	64,72;	4,94;	20,82
------------	--------	-------	-------

Gefunden:	64,59;	4,83;	20,90
-----------	--------	-------	-------

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,90 (3H, t), 1,32–1,51 (2H, m), 1,73–1,87 (2H, m), 2,94 (2H, t), 3,65 (3H, s),

5,89 (2H, s), 7,01–7,24 (2H, m), 7,28 (1H, t), 7,54–7,58 (1H, m), 7,68–7,80 (3H, m), 7,89–8,02 (2H, m), 8,09–8,14 (1H, m), 8,26 (1H, s)
 IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 2950, 2700–2200, 1720, 1687, 1618, 1600, 1559, 1505 26h) 2-Butyl-1-[[4-oxo-3-[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-7-yl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäure

[0257] Durch im wesentlichen dieselbe Vorgehensweise wie in Arbeitsbeispiel 25f), wurde die Titelverbindung als weißes Pulver (0,27 g, 66%) aus der in Arbeitsbeispiel 26g) erhaltenen Verbindung (0,42 g) erhalten, Smp.: 250–258°C (Zersetzung).

Elementaranalyse für $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_3 \cdot 0,3 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2 \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	63,29;	4,95;	20,22
Gefunden:	63,15;	4,94;	20,45

^1H -NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,89 (3H, t), 1,31–1,49 (2H, m), 1,70–1,86 (2H, m), 2,91 (2H, t), 6,05 (2H, s), 6,98 (1H, d), 7,07–7,12 (1H, m), 7,28 (1H, t), 7,62–7,79 (4H, m), 7,87–7,91 (1H, m), 7,99 (1H, d), 8,09–8,13 (1H, m), 8,26 (1H, s)
 IR (KBr) cm^{-1} : 3440, 2960, 2800–2200, 1695, 1620, 1561

Arbeitsbeispiel 27 (Referenz)

[0258] 2-Butyl-1-[[5-methyl-2-(1H-tetrazol-5-yl)pyrrol-1-yl]phenyl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäure

27a) 4-(1-Pyrrolyl)benzoesäuremethylester

[0259] Zu einer Lösung aus 4-Aminobenzoesäuremethylester (7,6 g) in Essigsäure (25 ml) wurde unter Rühren tropfenweise 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran (6,6 g) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt und dann mit Wasser verdünnt. Die erhaltenen ausgefallenen Kristalle wurden durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat-Hexan wurde die Titelverbindung als farblose Platten (7,5 g, 74%) erhalten, Smp.: 128–129°C.

Elementaranalyse für $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	71,63;	5,51;	6,96
Gefunden:	71,61;	5,25;	6,94

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 3,93 (3H, s), 6,38 (2H, t), 7,16 (2H, t), 7,45 (2H, d), 8,10 (2H, d)
 IR (KBr) cm^{-1} : 1720, 1600, 1520, 1465, 1430, 1330, 1280, 1180, 1100, 840, 760, 710

27b) 4-(2-Formylpyrrol-1-yl)benzoesäuremethylester

[0260] Phosphoroxychlorid (6,3 g) wurde unter Eiskühlung tropfenweise zu N,N-Dimethylformamid (3,0 g) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Gemisch wurde tropfenweise eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 27a) erhaltenen Verbindung (7,5 g) in N,N-Dimethylformamid (15 ml) hinzugefügt und das Gemisch wurde 1,5 Stunden bei 50–60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Eiswasser verdünnt und mit Kaliumcarbonat basisch gemacht. Die erhaltenen Kristalle wurden abfiltriert. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat-Hexan wurde die Titelverbindung als farblose Säulen (2,9 g, 34%) erhalten, Smp.: 103–105°C.

Elementaranalyse für $C_{13}H_{11}NO_2$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	68,11;	4,84;	6,11
Gefunden:	68,35;	4,68;	6,19

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,95 (3H, s), 6,45 (1H, dd), 7,11 (1H, m), 7,18 (1H, d), 7,43 (2H, d), 8,14 (2H, d), 9,60 (1H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 1710, 1670, 1600, 1460, 1430, 1410, 1375, 1360, 1315, 1280, 1175, 1110, 1100, 864, 775, 755, 690

27c) 4-(2-Formylpyrrol-1-yl)benzoesäure

[0261] Zu einer Lösung der in Arbeitsbeispiel 27b) erhaltenen Verbindung (2,6 g) in Methanol (50 ml) wurde 1 N wässrige NaOH (15 ml) hinzugefügt und das Gemisch wurde 5,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abdampfen des Methanols wurde der Rückstand mit 1 N wässriger Chlorwasserstoffsäure neutralisiert. Die erhaltenen Niederschläge wurde abfiltriert. Durch Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol wurde die Titelverbindung als farblose Plättchen (2,4 g, 100%) erhalten, Smp.: 269–270°C.

Elementaranalyse für $C_{12}H_9NO_3$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	66,97;	4,22;	6,51
Gefunden:	66,87;	4,07;	6,51

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 6,51 (1H, dd), 7,29 (1H, dd), 7,51–7,58 (3H, m), 8,04 (2H, m), 9,56 (1H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 1660, 1600, 1460, 1430, 1420, 1380, 1360, 1320, 1295, 865, 780, 760 27d) 4-(2-Methylpyrrol-1-yl)benzoesäuremethylester

[0262] Zu einem Gemisch aus wasserfreiem Hydrazin (2,1 g) und Kalium-tert.-Butoxid (7,2 g) in Toluol (120 ml) wurde die in Arbeitsbeispiel 27c) erhaltene Verbindung (2,3 g) hinzugefügt und das Gemisch wurde 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Wasser wurden die wässrigen Schichten abgetrennt und es wurde mit konz. Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und in N,N-Dimethylformamid (10 ml) aufgelöst. Zu der Lösung wurden Methyljodid (1,7 g) Kaliumcarbonat (1,7 g) hinzugefügt und das Gemisch wurde 3,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein farbloses Öl (1,4 g, 58%) erhalten wurde.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,26 (3H, s), 3,95 (3H, s), 6,08 (1H, m), 6,23 (1H, t), 6,80 (1H, dd), 7,38 (2H, m), 8,12 (2H, d)

IR (unverdünnt) cm^{-1} : 1725, 1600, 1330, 1275, 1175, 1110, 775, 700

27e) 4-(2-Cyano-5-methylpyrrol-1-yl)benzoesäuremethylester

[0263] Zu einer Lösung der in Arbeitsbeispiel 27d) erhaltenen Verbindung (1,8 g) in einem Gemisch aus Acetonitril (6,5 ml) und N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde eine Lösung aus Chlorsulfonylisocyanat (1,8 g) in Acetonitril (9,0 ml) tropfenweise bei $-78^\circ C$ hinzugefügt und das Gemisch wurde 1,5 Stunden bei derselben Temperatur gerührt. Nach dem Erhöhen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Eiswasser verdünnt, mit Ethylacetat extrahiert und der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch rohe Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Isopropylether wurden farblose Kristalle (1,1 g, 69%) erhalten, Smp.: 118–119°C.

Elementaranalyse für $C_{14}H_{12}N_2O_2$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	69,99;	5,03;	11,66
Gefunden:	70,12;	5,18;	11,61

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,18 (3H, s), 3,98 (3H, s), 6,11 (1H, d), 6,91 (1H, d), 7,41 (2H, d), 8,21 (2H, d)
 IR (KBr) cm^{-1} : 2220, 1720, 1600, 1500, 1465, 1425, 1400, 1320, 1290, 1275, 1210, 1105, 855, 790, 770, 700

27f) 4-(2-Cyano-5-methylpyrrol-1-yl)benzylalkohol

[0264] Zu einer Suspension der in Arbeitsbeispiel 27e) erhaltenen Verbindung (1,1 g) und Natriumborhydrid (0,46 g) in THF (20 ml) wurde über 30 Minuten tropfenweise Methanol (3,6 ml) hinzugefügt und das Gemisch wurde 20 Stunden unter Rückfluß erhitzt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein farbloses Öl (1,0 g, 100%) erhalten wurde.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,15 (3H, s), 4,78 (2H, s), 6,07 (1H, m), 6,87 (1H, d), 7,30 (2H, d), 7,52 (2H, d)
 IR (unverdünnt) cm^{-1} : 3400, 2200, 1510, 1475, 1405, 1320, 1200, 1040, 820, 765

27g) 3-Nitro-2-[N-[4-(2-cyano-5-methylpyrrol-1-yl)phenyl]methyl-N-valeryl]aminobenzoessäuremethylester

[0265] Zu einer Lösung der in Arbeitsbeispiel 27f) erhaltenen Verbindung (0,42 g) in Chloroform (10 ml) wurden N,N-Dimethylanilin (0,36 g) und Methansulfonylchlorid (0,50 g) hinzugefügt. Das Gemisch wurde 4,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt, mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösemittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein farbloses Öl erhalten wurde. Das Öl wurde in Acetonitril (10 ml) aufgelöst, gefolgt von der Zugabe von 3-Nitro-2-valerylaminobenzoessäuremethylester (0,56 g), Kaliumcarbonat (0,28 g) und Kaliumiodid (0,33 g) und das Gemisch wurde 60 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Verdünnen mit Wasser und Extrahieren mit Ethylacetat wurde der Extrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein braunes Öl (0,47 g, 49%) erhalten wurde.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,85 (3H, t), 1,18–1,36 (2H, m), 1,59–1,75 (2H, m), 2,11 (2H, m), 2,16 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,69 (1H, d), 4,93 (1H, d), 6,06 (1H, d), 6,85 (1H, d), 7,14 (2H, d), 7,24 (2H, d), 7,61 (1H, t), 7,95 (1H, dd), 8,14 (1H, dd)
 IR (unverdünnt) cm^{-1} : 2200, 1730, 1670, 1530, 1520, 1470, 1445, 1405, 1350, 1285, 1260, 1200, 1125, 770, 700

27h) 2-Butyl-1-[[4-(2-cyano-5-methylpyrrol-1-yl)phenyl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

[0266] Zu einer Lösung der in Arbeitsbeispiel 27g) erhaltenen Verbindung (0,47 g) in Methanol (10 ml) wurden konz. Chlorwasserstoffsäure (2,1 ml) und Eisenpulver (0,72 g) hinzugefügt und das Gemisch wurde 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abfiltrieren von unlöslichem Material wurde das Filtrat unter Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde mit 6 N wässriger NaOH verdünnt und das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch rohe Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat-Hexan wurden farblose Kristalle (0,24 g, 56%) erhalten, Smp.: 131–132°C.

Elementaranalyse für $C_{26}H_{26}N_4O_2$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	73,22;	6,14;	13,14
Gefunden:	73,10;	6,01;	13,09

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,96 (3H, t), 1,38–1,57 (2H, m), 1,81–1,96 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,92 (2H, t), 3,70

(3H, s), 5,84 (2H, s), 6,05 (1H, d), 6,85 (1H, d), 6,99 (2H, d), 7,18–7,31 (3H, m), 7,65 (1H, dd), 7,96 (1H, dd)
 IR (KBr) cm^{-1} : 2200, 1720, 1515, 1475, 1410, 1330, 1280, 1260, 1200, 1120, 1110, 780, 750, 745

27i) 2-Butyl-1-[4-[2-methyl-5-(1H-tetrazol-5-yl)pyrrol-1-yl]phenyl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

[0267] Zu einer Lösung der in Arbeitsbeispiel 27h) erhaltenen Verbindung (0,23 g) in Toluol (10 ml) wurde Trimethylzinnazid (0,33 g) hinzugefügt und das Gemisch wurde 43 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösemittels wurde der Rückstand in Methanol (10 ml) aufgelöst. Nach Zugabe von 1 N Chlorwasserstoffsäure (2 ml) wurde das Gemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösemittels wurde der Rückstand mit Wasser verdünnt und das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch rohe Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat-Methanol wurden braune Kristalle (0,11 g, 42%) erhalten, Smp.: 198–199°C.

Elementaranalyse für $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 0,1 \text{ AcOEt}$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	66,29;	5,86;	20,50
Gefunden:	66,13;	5,82;	20,24

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0,93 (3H, t), 1,37–1,55 (2H, m), 1,76–1,92 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,91 (2H, t), 3,75 (3H, s), 5,75 (2H, s), 6,18 (1H, d), 6,91 (1H, d), 7,04 (1H, d), 7,12 (2H, d), 7,25 (1H, t), 7,63 (1H, d), 7,82 (1H, d)
 IR (KBr) cm^{-1} : 1720, 1600, 1515, 1430, 1410, 1350, 1285, 1265, 1215, 1125, 1030, 920, 770, 755, 740

27j) 2-Butyl-1-[4-[2-methyl-5-(1H-tetrazol-5-yl)pyrrol-1-yl]phenyl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäure

[0268] Zu einer Lösung der in Arbeitsbeispiel 27i) erhaltenen Verbindung (70 mg) in Methanol (1 ml) wurde 1 N wässrige NaOH (0,5 ml) hinzugefügt und das Gemisch wurde 20 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser wurde die Lösung mit 1 N wässriger HCl auf einen pH-Wert von 3–4 eingestellt. Die erhaltenen Niederschläge wurden abfiltriert. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat-Methanol wurden braune Kristalle (34 mg, 49%) erhalten, Smp.: 258–259°C.

Elementaranalyse für $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	65,40;	5,58;	21,36
Gefunden:	65,27;	5,60;	21,52

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,86 (3H, t), 1,27–1,46 (2H, m), 1,65–1,80 (2H, m), 1,96 (3H, s), 2,87 (2H, t), 5,92 (2H, s), 6,16 (1H, d), 6,80 (1H, d), 6,94 (2H, d), 7,16 (2H, d), 7,25 (1H, t), 7,61 (1H, dd), 7,84 (1H, dd)
 IR (KBr) cm^{-1} : 1600, 1575, 1515, 1425, 1375, 1355, 1210, 1070, 1040, 920, 840, 760, 740

Arbeitsbeispiel 28 (Referenz) 2-Butyl-1-[[3-methyl-4-oxo-2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-6-yl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäure

28a) 2-Amino-5-methylbenzamid

[0269] Zu einer Lösung aus 5-Methyl-2-nitrobenzoesäure (25,4 g) in THF (150 ml) wurden Oxalylchlorid (13,5 ml) und DMF (0,1 ml) tropfenweise unter Rühren hinzugefügt und das Gemisch wurde 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockne eingeeengt. Zu einer eiskalten 25%igen wässrigen Ammoniaklösung (150 ml) wurde tropfenweise unter Rühren das erhaltene Säurechlorid hinzugefügt und das Gemisch wurde 1 Stunde bei derselben Temperatur gerührt. Die weißen Niederschläge wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Eine Suspension aus den weißen Niederschlägen und 10% Pd/C (2,4 g) in einem Gemisch aus THF (200 ml) und Methanol (150 ml) wurde 4 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Entfernen von unlöslichem Material durch Filtration wurde das Filtrat bis

zur Trockne eingeengt. Durch Umkristallisieren des erhaltenen kristallinen Rückstands aus Ethylacetat-Hexan wurden farblose Kristalle (18,7 g, 89%) erhalten, Smp.: 178–180°C.

Elementaranalyse für $C_8H_{10}N_2O_2 \cdot 0,1 H_2O$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	63,22;	6,76;	18,43
Gefunden:	63,49;	6,77;	18,41

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,15 (3H, s), 6,30 (2H, br. s), 6,58 (1H, d), 6,95 (1H, dd), 6,97 (1H, br.), 7,34 (1H, d), 7,64 (1H, br.)

IR (KBr) cm^{-1} : 3380, 3200, 1645, 1580, 1552

28b) 2-(2-Brombenzamid)-5-methylbenzamid

[0270] Zu einer Lösung aus 2-Brombenzoesäure (6,81 g) in THF (70 ml) wurden tropfenweise unter Rühren Oxalylchlorid (3,3 ml) und DMF (2 Tropfen) hinzugefügt und das Gemisch wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockne eingeengt, wodurch ein Säurechlorid erhalten wurde. Zu einer eiskalten Lösung der in Arbeitsbeispiel 28a) erhaltenen Verbindung (3,91 g), 4-Dimethylaminopyridin (0,26 g) und Pyridin (4,2 ml) in DMF (15 ml) wurde tropfenweise unter Rühren eine Lösung des erhaltenen Säurechlorids in DMF (10 ml) hinzugefügt und das Gemisch wurde 1 Stunde bei derselben Temperatur gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösemittels wurde der Rückstand mit Ethylacetat und THF extrahiert. Der Extrakt wurde mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeengt. Durch Umkristallisieren des kristallinen Rückstands aus Ethylacetat-Ether wurden farblose Platten (7,37 g, 85%) erhalten, Smp.: 221,5–222,5°C.

Elementaranalyse für $C_{15}H_{13}N_2O_2Br$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	54,07;	3,93;	8,41
Gefunden:	54,05;	4,10;	8,37

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,33 (3H, s), 7,36–7,75 (7H, m), 8,28 (1H, br. s), 8,48 (1H, d), 12,08 (1H, br. s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3375, 3205, 3140, 1660, 1622, 1590, 1517

28c) 2-(2-Bromphenyl)-6-methylchinazolin-4(3H)-on

[0271] Ein Gemisch aus der in Arbeitsbeispiel 28b) erhaltenen Verbindung (7,48 g) in einem Gemisch aus Pyridin (5 ml) und 2 N wässriger Natronlauge (135 ml) wurde 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung mit 2 N wässriger Chlorwasserstoffsäure (150 ml) verdünnt und die erhaltenen rohen Kristalle wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Methanol wurden farblose Kristalle (6,74 g, 95%) erhalten, Smp.: 205–206°C.

Elementaranalyse für $C_{15}H_{11}N_2OBr$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	57,16;	3,52;	8,89
Gefunden:	57,40;	3,58;	8,93

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,48 (3H, s), 7,42–7,79 (6H, m), 7,97 (1H, s), 12,50 (1H, br. s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3010, 2860, 1660, 1620, 1602, 1485

28d) 2-(2-Bromphenyl)-3,6-dimethylchinazolin-4(3H)-on

[0272] Zu einer eiskalten Lösung aus der in Arbeitsbeispiel 28c) erhaltenen Verbindung (6,0 g) in DMF (50 ml) wurde unter N₂ Natriumhydrid (60% Dispersion in mineralischem Öl, 0,765 g) hinzugefügt und das Gemisch wurde 30 Minuten bei derselben Temperatur gerührt, gefolgt von der Zugabe von Methyljodid (2,4 ml). Das erhaltene Gemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Entfernen des Lösemittels wurde der Rückstand mit Ethylacetat extrahiert und der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch weißes Pulver (5,6 g, 89%) erhalten wurde.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 2,53 (3H, s), 3,40 (3H, s), 7,27–7,73 (6H, m), 8,16 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹: 1678, 1590, 1582, 1560, 1489

28e) 2-(2-Cyanophenyl)-3,6-dimethylchinazolin-4(3H)-on

[0273] Zu einer Lösung der in Arbeitsbeispiel 28d) erhaltenen Verbindung (5,97 g) in DMF (60 ml) wurde Kupfer(I)-cyanid (2,17 g) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 6 Stunden bei 120–130°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch mit einer wässrigen Lösung (60 ml) von Eisenchlorid (8,84 g) und 1 N wässriger Chlorwasserstoffsäure (28 ml) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Minuten bei 50°C gerührt und zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösemittel wurde unter Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat-Hexan wurden farblose Nadeln (4,03 g, 81%) erhalten, Smp.: 157–158°C.

Elementaranalyse für C₁₇H₁₃N₃O:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	74,17;	4,76;	15,26
Gefunden:	74,39;	4,77;	15,45

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 2,53 (3H, s), 3,45 (3H, s), 7,58–7,69 (4H, m), 7,74–7,88 (2H, m), 8,14–8,15 (1H, m)

IR (KBr) cm⁻¹: 2220, 1675, 1595, 1582, 1560, 1488

28f) 6-Brommethyl-2-(2-cyanophenyl)-3-methylchinazolin-4(3H)-on

[0274] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 28e) erhaltenen Verbindung (1,66 g), N-Bromsuccinimid (1,07 g) und α,α'-Azobisisobutyronitril (0,10 g) in Tetrachlorkohlenstoff (50 ml) wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde unlösliches Material abfiltriert und das Filtrat wurde mit Dichlormethan verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter Vakuum abgedampft, wodurch blass gelbes Pulver (2,1 g, 98%) erhalten wurde.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 3,64 (3H, s), 4,64 (2H, s), 7,61–7,89 (6H, m), 8,36 (1H, d)

IR (KBr) cm⁻¹: 2220, 1675, 1599, 1583, 1560, 1487

28g) 2-(2-Cyanophenyl)-6-[[N-(2-methoxycarbonyl-6-nitrophenyl)-N-valeryl]aminomethyl]-3-methylchinazolin-4(3H)-on

[0275] Eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 28f) erhaltenen Verbindung (2,74 g), 3-Nitro-2-valerylaminobenzoesäuremethylester (1,50 g), K₂CO₃ (1,11 g) und KI (78 mg) in Acetonitril (50 ml) wurden 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Durch im wesentlichen dieselbe Vorgehensweise wie in Arbeitsbeispiel 25c), wurde die Titelverbindung als blass gelbes Pulver (2,62 g, 88%) isoliert.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,85 (3H, t), 1,18–1,35 (2H, m), 1,60–1,76 (2H, m), 2,12 (2H, t), 3,42 (3H, s), 3,59 (3H, s), 4,67, 5,14 (jedes 1H, d), 7,57–7,70 (4H, m), 7,76–7,90 (4H, m), 7,99 (1H, dd), 8,05 (1H, dd)

IR (KBr) cm⁻¹: 2950, 2225, 1732, 1678, 1599, 1585, 1560, 1533, 1485

28h) 2-Butyl-1-[[2-(2-Cyanophenyl)-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-yl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

[0276] Durch im wesentlichen dieselbe Vorgehensweise wie in Arbeitsbeispiel 25d), wurde die Titelverbindung als weißes Pulver (0,984 g, 41%) aus der in Arbeitsbeispiel 28g) erhaltenen Verbindung (2,60 g) hergestellt.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,95 (3H, t), 1,38–1,56 (2H, m), 1,82–1,97 (2H, m), 2,90 (2H, t), 3,42 (3H, s), 3,76 (3H, s), 5,91 (2H, s), 7,20–7,29 (3H, m), 7,56–7,87 (5H, m), 7,94–8,01 (2H, m)

IR (KBr) cm⁻¹: 2950, 2225, 1712, 1685, 1588, 1560, 1512, 1488

28i)

2-Butyl-1-[[3-methyl-4-oxo-2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-6-yl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

[0277] Durch im wesentlichen dieselbe Vorgehensweise wie in Arbeitsbeispiel 25e), wurde die Titelverbindung als farblose Kristalle (0,27 g, 35%) aus der in Arbeitsbeispiel 28h) erhaltenen Verbindung (0,71 g) hergestellt. Smp.: 240–242°C (Ethylacetat-Methanol).

Elementaranalyse für C₃₀H₂₈N₈O₃ * 0,3 AcOEt:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	65,17;	5,33;	19,49
Gefunden:	65,01;	5,35;	19,26

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,91 (3H, t), 1,33–1,52 (2H, m), 1,73–1,88 (2H, m), 2,95 (2H, t), 3,16 (3H, s), 3,66 (3H, s), 5,83 (2H, s), 7,22–7,32 (2H, m), 7,43–7,60 (3H, m), 7,73–7,80 (3H, m), 7,89 (1H, d), 8,07–8,12 (1H, m)

IR (KBr) cm⁻¹: 3420, 2960, 2700–2200, 1715, 1672, 1590, 1562

28j) 2-Butyl-1-[[3-methyl-4-oxo-2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-6-yl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäure

[0278] Eine Lösung aus der in Arbeitsbeispiel 28i) erhaltenen Verbindung (0,195 g) und 2 N wässriger NaOH (3,6 ml) in einem Gemisch aus Methanol (5 ml), THF (5 ml) und DMF (3 ml) wurde 43 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem eisgekühlten Reaktionsgemisch wurde 2 N wässrige Chlorwasserstoffsäure (5,0 ml) hinzugefügt und das Gemisch wurde zur Trockne eingeeengt, gefolgt von Zugabe von Wasser. Die erhaltenen weißen Niederschläge wurden abfiltriert. Durch Umkristallisieren der rohen Kristalle aus Methanol-THF wurde weißes Pulver (0,132 g, 70%) erhalten, Smp.: 280–282°C (Zersetzung).

Elementaranalyse für C₂₉H₂₆N₈O₃ * 0,2 THF * 0,1 H₂O:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	64,98;	5,09;	20,34
Gefunden:	64,90;	4,92;	20,05

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,89 (3H, t), 1,32–1,50 (2H, m), 1,70–1,86 (2H, m), 2,91 (2H, t), 3,15 (3H, s), 6,00 (2H, s), 7,23–7,65 (5H, m), 7,72–7,90 (4H, m), 8,08–8,13 (1 H, m)

IR (KBr) cm⁻¹: 3420, 2955, 2700–2200, 1695, 1678, 1587, 1552, 1490

Arbeitsbeispiel 29 (Referenz)

[0279] 2-Butyl-1-[[2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]chinazolin-6-yl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäure

29a) 2-(2-Bromphenyl)-4-chlor-6-methylchinazolin

[0280] Ein Gemisch aus der in Arbeitsbeispiel 28c) erhaltenen Verbindung (7,0 g) und Phosphoroxychlorid

(21 ml) wurde 2 Stunden bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch unter Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Eis und 2 N wässriger NaOH neutralisiert und das Gemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösemittel wurde unter Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch weißes Pulver (7,1 g, 96%) erhalten wurde, Smp.: 112–113°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 2,64 (3H, s), 7,27–7,49 (2H, m), 7,70–7,85 (3H, m), 8,02–8,09 (2H, m)
IR (KBr) cm⁻¹: 1585, 1555, 1545, 1488

29b) 2-(2-Bromphenyl)-6-methylchinazolin

[0281] Zu einer Lösung der in Arbeitsbeispiel 29a) erhaltenen Verbindung (7,0 g) in Chloroform (150 ml) wurde p-Toluolsulfonsäurehydrazid (5,9 g) hinzugefügt und das Gemisch wurde 14 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch zur Trockne eingeeengt. Zu einer Suspension des erhaltenen Rückstands in einem Gemisch aus Ethylenglykol (70 ml) und Wasser (30 ml) wurde 1 N wässrige NaOH (53 ml) hinzugefügt und das Gemisch wurde 1,5 Stunden bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch ein blass brauner Feststoff (4,3 g, 69%) erhalten wurde, Smp.: 70–71 °C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 2,61 (3H, s), 7,27–7,50 (2H, m), 7,71–7,82 (4H, m), 8,03 (1H, d), 9,44 (1H, s)
IR (KBr) cm⁻¹: 1570, 1552, 1490
SI-MS m/z: 299 (MH⁺; ⁷⁹Br), (MH⁺; ⁸¹Br)

29c) 2-(2-Cyanophenyl)-6-methylchinazolin

[0282] Durch im wesentlichen dieselbe Vorgehensweise wie in Arbeitsbeispiel 28e), wurde die Titelverbindung als gelbe Nadeln (2,06 g, 68%) aus der in Arbeitsbeispiel 29b) erhaltenen Verbindung (3,7 g) hergestellt. Smp.: 174–176°C (Ethylacetat).

Elementaranalyse für C₁₆H₁₁N₃:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	78,35;	4,52;	17,13
Gefunden:	78,11;	4,54;	17,05

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 2,61 (3H, s), 7,57 (1H, dt), 7,70–7,91 (4H, m), 8,09 (1H, d), 8,50 (1H, dd), 9,46 (1H, s)
IR (KBr) cm⁻¹: 2220, 1575, 1555, 1485
SI-MS m/z: 246 (MH⁺).

29d) 6-Methyl-2-[2-(N-triphenylmethyltetrazol-5-yl)phenyl]chinazolin

[0283] Zu einer Lösung der in Beispiel 29c) erhaltenen Verbindung (2,0 g) in Toluol (100 ml) wurde Trimethylzinnazid (8,43 g) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 5 Tage unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch zur Trockne eingeeengt. Zu einer eiskalten Suspension des erhaltenen Rückstands in Methanol (150 ml) wurde konz. Chlorwasserstoffsäure (2,7 ml) hinzugefügt und das Gemisch wurde 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockne eingeeengt. Das Konzentrat wurde zwischen Wasser und Ethylacetat-THF verteilt und das erhaltene weiße Pulver wurde abfiltriert, mit Ethylacetat gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Zu der wässrigen Phase wurde 2 N wässrige NaOH (16 ml) hinzugefügt und das Gemisch wurde mit Ethylacetat-THF extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter Vakuum abgedampft.

[0284] Zu einer Lösung des erhaltenen Rückstands, dem so erhaltenen weißen Pulver und Triphenylchlormethan (3,4 g) in DMF (20 ml) wurde Triethylamin (2,3 ml) hinzugefügt und das Gemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Eiswasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat-Hexan wurden farblose Kristalle (3,53 g, 81%) erhalten, Smp.: 174–179°C.

Elementaranalyse für $C_{35}H_{26}N_6$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	79,22;	4,94;	15,84
Gefunden:	79,03;	4,94;	15,81

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,57 (3H, s), 6,85–6,91 (6H, m), 7,10–7,28 (9H, m), 7,50–7,89 (6H, m), 8,11–8,16 (1H, m), 8,91 (1H, s)
 IR (KBr) cm^{-1} : 1570, 1555, 1490

29e) 6-Bromomethyl-2-[2-(N-triphenylmethyltetrazol-5-yl)phenyl]chinazolin

[0285] Durch im wesentlichen dieselbe Vorgehensweise wie in Arbeitsbeispiel 28f) wurde die Titelverbindung als blass gelbes Pulver (2,1 g, 91%) aus der in Arbeitsbeispiel 29d) erhaltenen Verbindung (2,0 g) hergestellt.
 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 4,66 (2H, s), 6,85–6,89 (6H, m), 7,11–7,29 (9H, m), 7,57–7,89 (6H, m), 8,16–8,20 (1H, m), 8,96 (1H, s)
 IR (KBr) cm^{-1} : 1570, 1555, 1490

29f) 6-[[N-(2-Methoxycarbonyl-6-nitrophenyl)-N-valeryl]aminomethyl]-2-[2-(N-triphenylmethyltetrazol-5-yl)phenyl]chinazolin

[0286] Zu einer eiskalten Lösung von 3-Nitro-2-valerylaminobenzo Säuremethylester (0,95 g) in DMF (8 ml) wurde unter N_2 Natriumhydrid (60 % Dispersion in mineralischem Öl, 0,136 g) hinzugefügt und das Gemisch wurde 30 Minuten bei derselben Temperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde tropfenweise eine Lösung der in Arbeitsbeispiel 29e) erhaltenen Verbindung (2,1 g) in DMF (15 ml) hinzugefügt und das Gemisch wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösemittels wurde der Rückstand mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch blass gelbes Pulver (2,0 g, 73%) erhalten wurde.
 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,86 (3H, t), 1,18–1,37 (2H, m), 1,61–1,77 (2H, m), 2,13 (2N, t), 3,42 (3H, s), 4,71, 5,12 (jedes 1H, d), 6,89–6,95 (6H, m), 7,12–7,29 (9H, m), 7,43–7,79 (6H, m), 7,89–8,09 (4H, m), 8,90 (1H, s)
 IR (KBr) cm^{-1} : 2950, 1730, 1670, 1570, 1555, 1530

29g) 2-Butyl-1-[[2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]chinazolin-6-yl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

[0287] Ein Gemisch aus der in Arbeitsbeispiel 29f) erhaltenen Verbindung (1,70 g), Eisenpulver (0,38 g) in einem Gemisch aus Essigsäure (4 ml) und Methanol (40 ml) wurde 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch zur Trockne eingeeengt, der Rückstand wurde in Essigsäure (50 ml) suspendiert und die Suspension wurde 8 Stunden bei 80–90°C gerührt. Unlösliches Material wurde durch eine Celiteauflage abfiltriert und das Filtrat wurde zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat extrahiert und der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde in einem Gemisch aus Methanol (20 ml) und THF (10 ml) aufgelöst, gefolgt von der Zugabe von 1 N Chlorwasserstoffsäure (10,5 ml) und das Gemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch zur Trockne eingeeengt worden war, wurde das Konzentrat mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt. Durch Umkristallisieren aus Dichlormethan-Hexan wurde farbloses Pulver (0,53 g, 49%) erhalten, Smp.: 129–131°C.

Elementaranalyse für $C_{29}H_{26}N_8O_2 \cdot 0,1 H_2O$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	66,94;	5,07;	21,53
Gefunden:	66,74;	5,23;	21,32

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,89 (3H, t), 1,30–1,48 (2H, m), 1,73–1,88 (2H, m), 2,79 (2H, t), 3,68 (3H, s), 5,99

(2H, s), 7,17–7,25 (2H, m), 7,65–7,73 (4H, m), 7,86 (1H, dd), 8,01 (1H, d), 8,19–8,30 (2H, m), 9,25 (1H, s)
 IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 2700–2200, 1715, 1575, 1560, 1515
 SI-MS m/z : 519 (MH^+).

29h) 2-Butyl-1-[[2-[2-(1N-tetrazol-5-yl)phenyl]chinazolin-6-yl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäure

[0288] Durch im wesentlichen dieselbe Vorgehensweise wie in Arbeitsbeispiel 28j), wurde die Titelverbindung als farblose Kristalle (0,106 g, 73%) aus der in Arbeitsbeispiel 29g) erhaltenen Verbindung (0,15 g) hergestellt. Smp.: 188–191°C (Ethylacetat-Ether).

Elementaranalyse für $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_2 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	66,42;	4,82;	22,13
Gefunden:	66,30;	4,71;	21,92

^1H -NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,87 (3N, t), 1,31–1,50 (2H, m), 1,71–1,86 (2H, m), 2,91 (2H, t), 6,03 (2H, s), 7,25 (1H, t), 7,44–7,90 (8H, m), 8,24 (1H, d), 9,38 (1H, s)
 IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 2960, 2700–2200, 1700, 1600, 1578, 1560, 1520, 1490

Arbeitsbeispiel 30 (Referenz)

[0289] 2-Butyl-1-[[2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]chinazolin-6-yl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäurepivaloyloxymethylester

30a) 2-Butyl-1-[[2-[2-(N-triphenylmethyltetrazol-5-yl)phenyl]chinazolin-6-yl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäurepivaloyloxymethylester

[0290] Zu einer Lösung aus der in Arbeitsbeispiel 29h) erhaltenen Verbindung (0,196 g), Triphenylmethylchlorid (0,13 g) in DMF (4 ml) wurde Triethylamin (60 μl) hinzugefügt und das Gemisch wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Gemisch zur Trockne eingeeengt worden war, wurde der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Zu einer eiskalten Lösung des erhaltenen Rückstands in DMF (4 ml) wurden Kaliumcarbonat (81 mg) und Pivaloyloxymethyljodid (0,14 ml) hinzugefügt und das Gemisch wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem das Gemisch zur Trockne eingeeengt worden war, wurde der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch weißes Pulver (0,21 g, 63%) erhalten wurde.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 0,91 (3H, t), 1,10 (9H, s), 1,34–1,53 (2H, m), 1,83–1,98 (2H, m), 2,82 (2H, t), 5,74 (2H, s), 6,06 (2H, s), 6,83–6,96 (7H, m), 7,07–7,38 (10H, m), 7,55–7,61 (3H, m), 7,82–7,91 (3H, m), 8,06–8,12 (2H, m), 8,71 (1H, s)
 IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1750, 1730, 1575, 1558, 1522, 1490

30b) 2-Butyl-1-[[2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]chinazolin-6-yl]methyl]benzimidazol-7-carbonsäurepivaloyloxymethylester

[0291] Eine Lösung des in Arbeitsbeispiel 30a) erhaltenen Pivaloyloxymethylesters (0,20 g) in einem Gemisch aus 2 N Chlorwasserstoffsäure (2,4 ml), Methanol (4 ml) und THF (4 ml) wurde 4,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde 1 N Natronlauge (3,5 ml) hinzugefügt und das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wodurch Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat-Isopropylether wurden farblose Kristalle (0,115 g, 80%) erhalten, Smp.: 126–128°C.

Elementaranalyse für $C_{34}H_{34}N_8O_4 \cdot 0,5 H_2O$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	65,06;	5,62;	17,85
Gefunden:	64,80;	5,78;	17,64

1H -NMR 200 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,91 (3H, t), 1,06 (9H, s), 1,34–1,52 (2H, m), 1,77–1,93 (2H, m), 2,83 (2H, t), 5,73 (2H, s), 6,05 (2H, s), 7,22–7,33 (2H, m), 7,66–7,80 (4H, m), 7,96–8,08 (2H, m), 8,25–8,32 (2H, m), 9,30 (1H, s)
 IR (KBr) cm^{-1} : 3430, 2960, 2700–2200, 1750, 1732, 1575, 1560, 1522

Formulierungsbeispiele (Referenz)

[0292] Wenn Referenzverbindung (I) als therapeutisches Mittel bei Kreislauferkrankungen, wie Bluthochdruck, Herzkrankheiten, Schlaganfällen, Nierenkrankheiten, etc., verwendet wird, kann sie zum Beispiel gemäß den folgenden Formulierungen verwendet werden.

1. Kapseln

(1)	7-Methyl-2-propyl-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-carbonsäure	10 mg
(2)	Laktose	90 mg
(3)	feinkristalline Cellulose	70 mg
(4)	Magnesiumstearat	10 mg
	eine Kapsel	180 mg

[0293] (1), (2), (3), und eine Hälfte von (4) werden gemischt und granuliert. Zu diesem Granulat wird der Rest von (4) hinzugefügt und das Ganze wird in Gelatinekapseln gefüllt.

2. Tabletten

(1)	7-Methyl-2-propyl-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-carbonsäure	10 mg
(2)	Laktose	35 mg
(3)	Maisstärke	150 mg
(4)	feinkristalline Cellulose	30 mg
(5)	Magnesiumstearat	5 mg
	eine Tablette	230 mg

(1), (2), (3), Zweidrittel von (4) und eine Hälfte von (5) werden gemischt und granuliert. Zu dem Granulat wird der Rest von (4) und (5) hinzugefügt, gefolgt von Formpressen des Granulats.

3. Injektionen

(1)	7-Methyl-2-propyl-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-carbonsäure, Natriumsalz	10 mg
(2)	Inositol	100 mg
(3)	Benzylalkohol	20 mg
	eine Ampulle	130 mg

[0294] (1), (2) und (3) werden in destilliertem Wasser zur Injektion aufgelöst, so daß das Gesamtvolumen 2 ml beträgt, das in eine Ampulle gefüllt wird. Das gesamte Verfahren wird unter sterilen Bedingungen durchgeführt.

4. Kapseln

(1)	2-Ethyl-4-oxo-9-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-4,9-dihydrothieno[2,3-b]chinolin-8-carbonsäure	10 mg
(2)	Laktose	90 mg
(3)	feinkristalline Cellulose	70 mg
(4)	Magnesiumstearat	10 mg
	eine Kapsel	180 mg

[0295] (1), (2), (3), und eine Hälfte von (4) werden gemischt und granuliert. Zu diesem Granulat wird der Rest von (4) hinzugefügt und das Ganze wird in Gelatinekapseln gefüllt.

Versuchsbeispiel 1

Hemmung der Bindung von Angiotensin II an den Angiotensinrezeptor

Methode

[0296] Ein Versuch zur Hemmung der Bindung von Angiotensin II (All) an den All-Rezeptor wurde durch Abändern der Methode von Douglas et al. [Endocrinology, 102, 685–696 (1978)] durchgeführt. Eine All-Rezeptormembranfraktion wurde aus Rindernebennierenencortex hergestellt. Die erfindungsgemäße Verbindung (10^8 M oder 10^{-7} M) und [125 I]-Angiotensin II ([125 I]-All) (1,85 kBq/50 µl) wurden zu der Rezeptormembranfraktion hin-

zugefügt und das Gemisch wurde eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert. Das Rezeptor-gebundene und das Rezeptor-freie [125 I]-All wurden durch einen Filter (Whatman GF/B Filter) getrennt und die Radioaktivität von [125 I]-All, das an den Rezeptor gebunden ist, wurde gemessen.

Ergebnisse

[0297] Die Ergebnisse der erfindungsgemäßen Verbindungen werden in Tabelle I gezeigt.

Versuchsbeispiel 2

Hemmwirkung der erfindungsgemäßen Verbindung auf die Pressowirkung von All

Methode

[0298] Jcl: Es wurden SD-Ratten (9 Wochen alt, männlich) verwendet. Am Tag vor dem Versuch wurde diesen Tieren unter Anästhesie mit Na-Pentobarbital eine Kanüle in die Oberschenkelarterie und -vene gelegt. Die Tiere wurden fasten gelassen, sie hatten jedoch freien Zugang zu Trinkwasser bis der Versuch startete. Am Tag der Versuchsdurchführung wurden die Arterienkanäle mit einem Blutdrucktransducer verbunden und der durchschnittliche Blutdruck wurde mit Hilfe eines Polygraphen aufgezeichnet. Vor dem Verabreichen des Arzneimittels wurde die von der intravenösen Verabreichung von All (100 ng/kg) hervorgerufene Pressowirkung als Kontrolle gemessen. Die Arzneimittel wurden oral verabreicht, dann wurde All an jedem Messpunkt intravenös verabreicht und die Pressowirkung wurde auf ähnliche Weise gemessen. Die prozentuale Hemmung des Arzneimittels auf die All induzierte Pressowirkung wurde durch Vergleich der Pressowirkung vor und nach der Verabreichung des Arzneimittels bewertet.

Ergebnisse

[0299] Die Ergebnisse der erfindungsgemäßen Verbindungen, werden in Tabelle I gezeigt.

Tabelle I
All antagonistische Wirkung

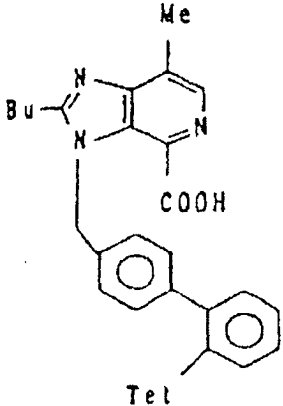
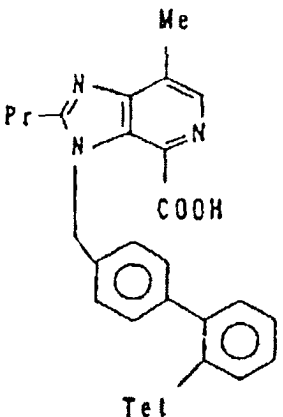
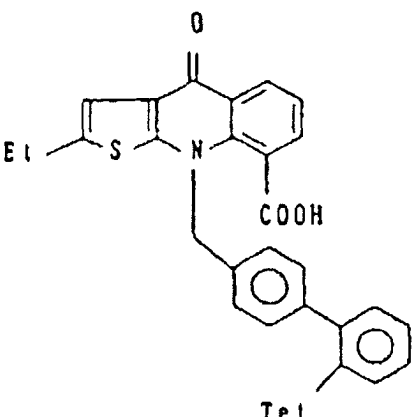
Bsp. Nr.	Formel	Radloreceptor Assay (%)		Presso Res. zu A II
		10^{-7} (M)	10^{-8} (M)	10mg/kg. p.o.
Ref. 1		63	92	N T
Ref. 2		54	92	+++
Ref. 3		12	49	+++

Tabelle I(fortgesetzt) All antagonistische Wirkung

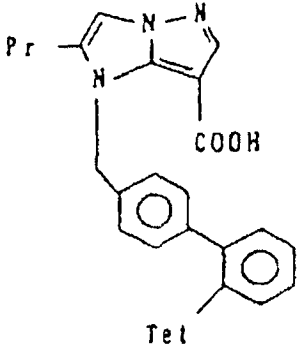
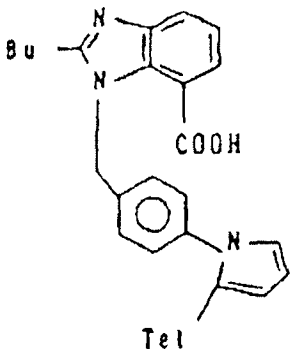
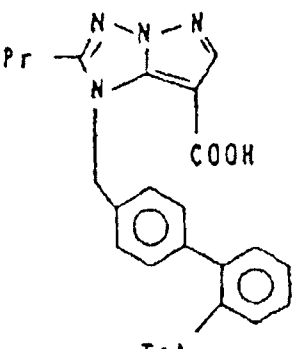
Bsp. Nr.	Formel	Radloreceptor Assay (X)		Presso Res. zu A II
		10^{-7} (M)	10^{-6} (M)	10mg/kg. p. o.
6		60	91	+++
Ref. 7		27	67	NT
11		54	86	+++

Tabelle I (fortgesetzt) All antagonistische Wirkung

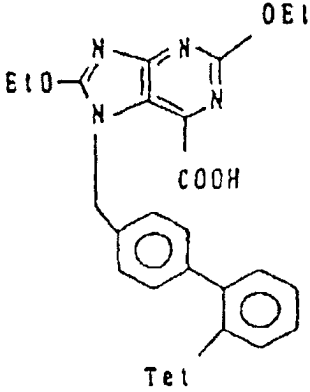
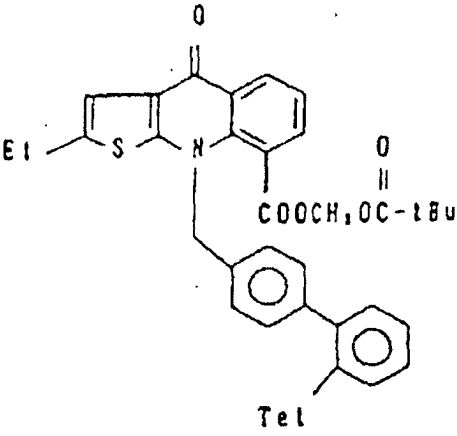
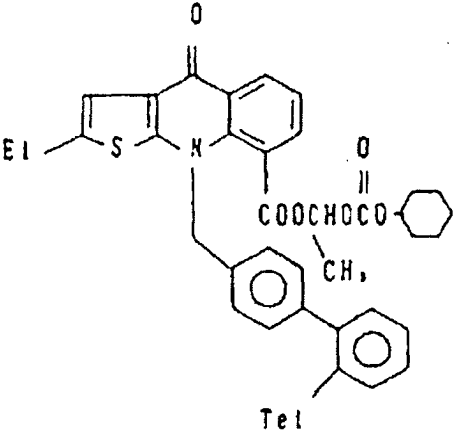
BSP. Nr.	Formel	Radioreceptor Assay (X)		Presso Res. zu A II
		10^{-7} (M)	10^{-6} (M)	10mg/kg, P. O.
Ref. 13		20	49	+
Ref. 14		31	69	+++
Ref. 15		1	19	+++

Tabelle I (fortgesetzt) All antagonistische Wirkung

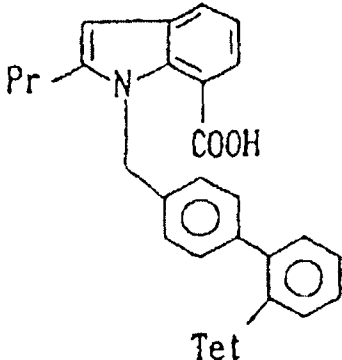
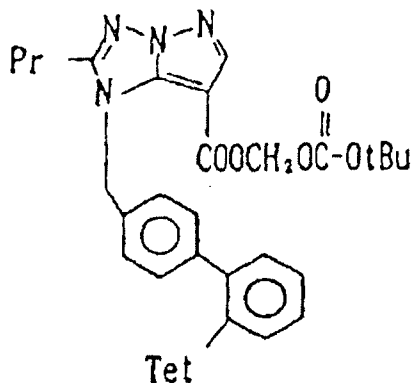
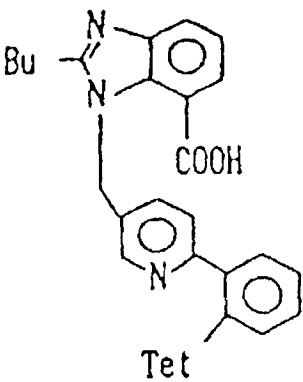
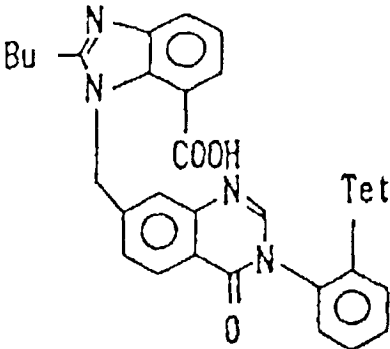
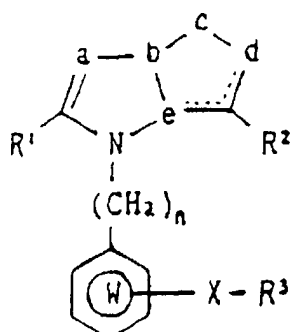
Bsp. Nr.	Formel	Radioreceptor Assay (%)		Presso Res. zu A II
		$10^{-7}(M)$	$10^{-6}(M)$	10mg/kg, P. O.
Ref. 17		0	39	NT
20		21	61	+++

Tabelle I (fortgesetzt) All antagonistische Wirkung

Bsp.- Nr.	FORMEL	Radioreceptor Assay (%)		Presso Res. zu A II
		10^{-7} (M)	10^{-8} (M)	10mg/kg. P. O.
Ref. 21		26	70	+++
Ref. 26		39	80	+

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel:



wobei R^1 (C_{1-8})-Alkyl, (C_{2-8})-Alkenyl, (C_{2-8})-Alkynyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, Phenyl- (C_{1-4}) -Alkyl, Phenyl oder Naphthyl ist, das über (a) -N(R^{10})-, wobei R^{10} Wasserstoff oder (C_{1-4})-Alkyl ist, (b) Sauerstoff oder (c) S(O)m, wobei m eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist, verbunden sein kann, wobei jedes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder Cycloalkyl unsubstituiert oder mit Hydroxyl, Amino, N- (C_{1-4}) -Alkylamino, N,N-Di- (C_{1-4}) -Alkylamino, Halogen, (C_{1-4}) -Alkoxy oder (C_{1-4}) -Alkylthio substituiert sein kann und jede Phenylalkyl-, Phenyl- und Naphthylgruppe unsubstituiert oder mit Halogen, Nitro, Amino, N- (C_{1-4}) -Alkylamino, N,N-Di- (C_{1-4}) -Alkylamino, (C_{1-4}) -Alkoxy, (C_{1-4}) -Alkylthio

oder (C₁₋₄)-Alkyl am Benzolring substituiert sein kann; R² eine Gruppe der Formel -CO-D ist, wobei D (i) Hydroxyl, (ii) (C₁₋₆)-Alkoxy, (iii) Amino, N-(C₁₋₄)-Alkylamino, N,N-Di-(C₁₋₄)-Alkylamino oder (iiii) eine Gruppe der Formel -OCH(R⁴)OCOR⁵ ist, wobei R⁴ Wasserstoff oder (C₁₋₆)-Alkyl ist und R⁵ (C₁₋₆)-Alkyl, (C₁₋₆)-Alkoxy oder C₃₋₈-Cycloalkyloxy ist;

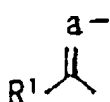
R³ Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Benzofuranyl, Isobenzofuranyl, Indoliziny, Isoindolyl, 3H-Isoindolyl, Indolyl, 1H-Indazolyl, Purinyl, 4H-Chinoliziny, Isochinolyl, Chinolyl, Phthalazinyl, Naphthyridinyl, Chinoxaliny, Chinazoliny, Cinnoliny, Pteridinyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Triazinyl, Oxotriazinyl, Tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, Triazolo[4,5-b]pyridazinyl, Pyrrolidinyl, Piperidyl, Pyranyl, Thiopyranyl, Oxazinyl, Morpholinyl, Thiazinyl oder Piperazinyl ist, wobei jeder davon gegebenenfalls mit R⁶ substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Carboxyl, Tetrazolyl, Trifluormethansulfonsäureamid (-NHSO₂CF₃), Phosphorsäure, Sulfonsäure, Cyano und (C₁₋₄)-Alkoxycarbonyl, wobei jede der Gruppen ungeschützt oder geschützt sein kann mit (i) (C₁₋₄)-Alkylgruppen, die mit (C₁₋₄)-Alkoxy oder Phenol substituiert sein können, (ii) -OCH(R⁴)OCOR⁵, wobei R⁴ Wasserstoff, (C₁₋₆)-Alkyl oder (C₃₋₈)-Cycloalkyl ist und R⁵ (a) (C₁₋₆)-Alkyl, (b) (C₂₋₈)-Alkenyl, (c) C₃₋₈-Cycloalkyl, (d) (C₁₋₃)-Alkyl, das mit Phenyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl substituiert ist, (e) (C₂₋₃)-Alkenyl, das mit Phenyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl substituiert ist, (f) Phenyl, (g) p-Tolyl, (h) Naphthyl, (i) (C₁₋₆)-Alkoxy, (j) (C₂₋₈)-Alkenyloxy, (k) C₃₋₈-Cycloalkyloxy, (l) (C₁₋₃)-Alkoxy, das mit Phenyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl substituiert ist, (m) (C₂₋₃)-Alkenyloxy, das mit Phenyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl substituiert ist, (n) Phenoxy, (o) p-Nitrophenoxy oder (p) Naphthoxy ist, (iii) (C₂₋₅)-Alkanoyl oder (iv) Benzoyl, und der Rest R³ gegebenenfalls weiterhin mit einem Substituenten ausgewählt aus Halogen, Nitro, Cyano, (C₁₋₄)-Alkoxy, Amino, N-(C₁₋₄)-Alkylamino, N,N-Di-(C₁₋₄)-Alkylamino, (C₁₋₄)-Alkylthio und (C₁₋₄)-Alkyl substituiert ist;

X (i) eine chemische Bindung, (ii) (C₁₋₄)-Alkylen, wobei die Anzahl der Atome zwischen dem W-Ring und R¹ 1 oder 2 beträgt, (iii) -CO-, (iv) -O-, (v) -S-, (vi) -NH-, (vii) -CO-NH-, (viii) -O-CH₂-, (ix) -S-CH₂-, oder (x) -CH=CH- ist;

W Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Benzofuranyl, Isobenzofuranyl, Indoliziny, Isoindolyl, 3H-Isoindolyl, Indolyl, 1H-Indazolyl, Purinyl, 4H-Chinoliziny, Isochinolyl, Chinolyl, Phthalazinyl, Naphthyridinyl, Chinoxaliny, Chinazoliny, Cinnoliny, Pteridinyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Triazinyl, Oxotriazinyl, Tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, Triazolo[4,5-b]pyridazinyl, Pyrrolidinyl, Piperidyl, Pyranyl, Thiopyranyl, Oxazinyl, Morpholinyl, Thiazinyl oder Piperazinyl ist, wobei jedes davon gegebenenfalls mit Halogen, Nitro, Cyano, (C₁₋₄)-Alkoxy, Amino, N-(C₁₋₄)-Alkylamino, N,N-Di-(C₁₋₄)-Alkylamino, (C₁₋₄)-Alkylthio und (C₁₋₄)-Alkyl substituiert ist;

a, c und d unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus einem oder zwei gegebenenfalls substituierten Kohlenstoffatomen und einem oder zwei gegebenenfalls substituierten Heteroatomen; b ein gegebenenfalls substituiertes Kohlenstoffatom ist und e ein Stickstoffatom ist oder b ein Stickstoffatom ist und e ein gegebenenfalls substituiertes Kohlenstoffatom ist;

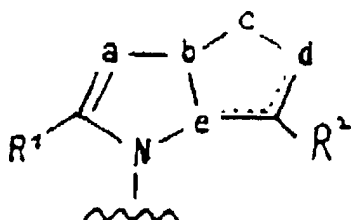
die gestrichelte Linie eine Bindung zur Bildung einer Doppelbindung ist; n eine ganze Zahl von 1 oder 2 ist und wenn a, das ein gegebenenfalls substituiertes Kohlenstoffatom ist mit R¹ zusammen genommen wird, kann die folgende Gruppe



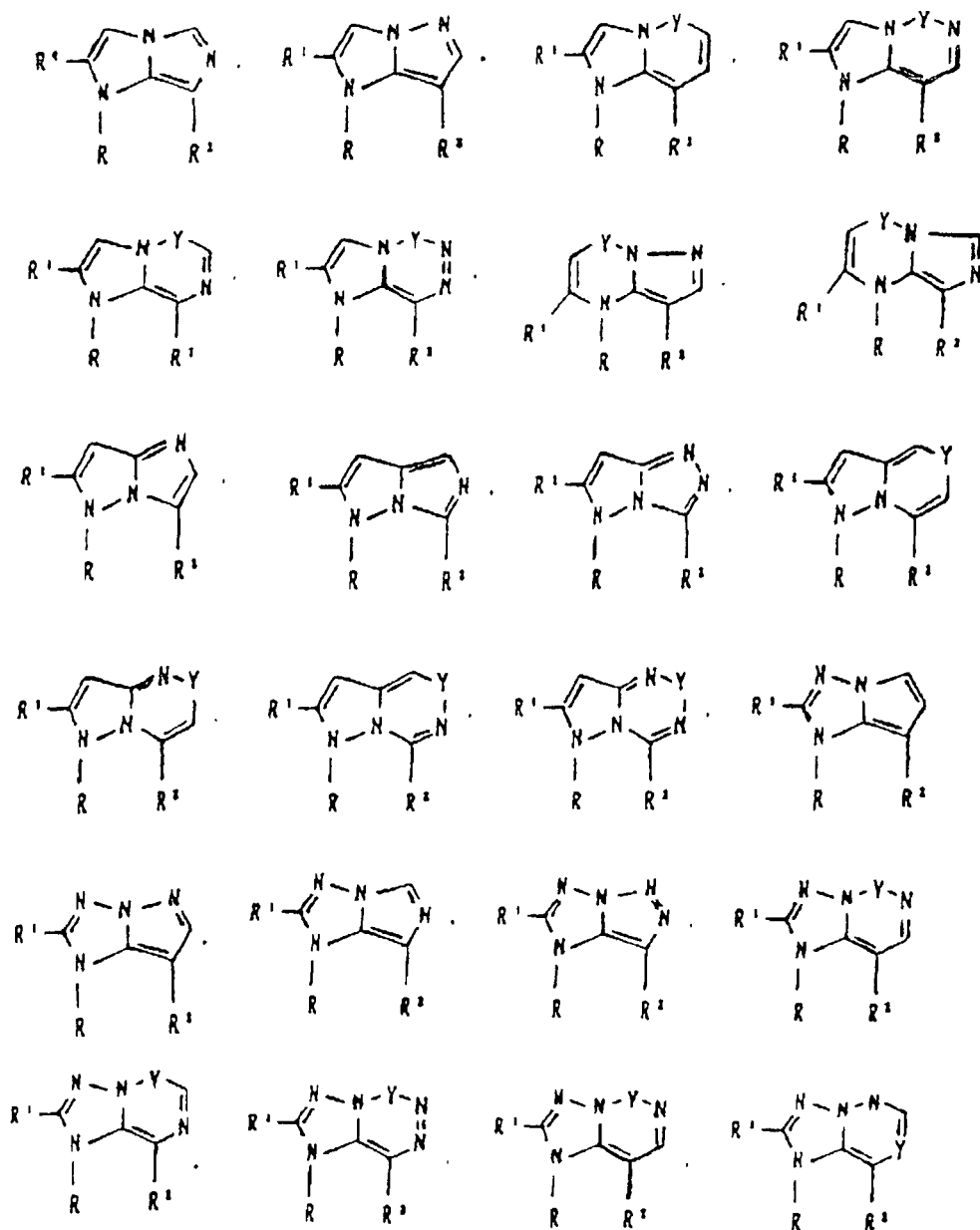
einen Ring bilden

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

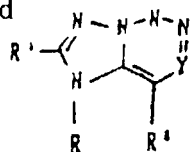
2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei die heterocyclische Gruppe der Formel



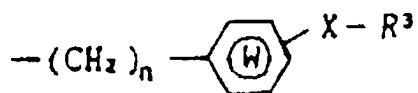
ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



und

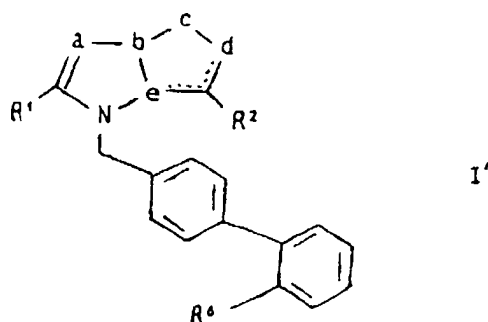


wobei R¹ und R² dieselbe Bedeutung haben, wie in Anspruch 1 beschrieben, R



ist, wobei jede Gruppe dieselbe Bedeutung hat, wie in Anspruch 1 definiert und $Y-CH_2-$, $-CO-$, $-NR^{11}-$, wobei R¹¹ Wasserstoff oder C₁-₄-Alkyl ist, -O-, oder -S- ist; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

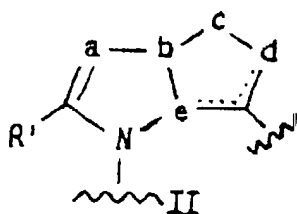
3. Verbindung gemäß Anspruch 1, die eine Verbindung der Formel (I') ist:



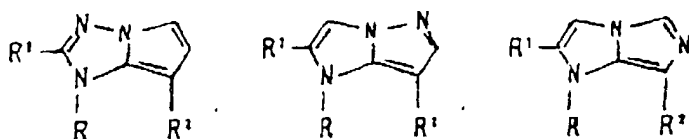
wobei R^1 (C_{2-4})-Alkyl ist, wobei die Methylengruppe, die an das kondensierte heterocyclische Ringsystem gebunden ist, durch ein Heteroatom ersetzt werden kann, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus O, N und S;

R^2 eine Gruppe der Formel $-CO-D'$ ist, wobei D' Hydroxyl ist oder (C_{1-4})-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert durch 1-(C_{2-6})-Alkanoyloxy oder 1-(C_{1-6})-Alkoxycarbonyloxy ist;

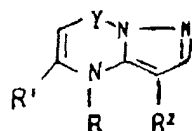
R^6 (i) Tetrazolyl, gegebenenfalls geschützt durch (C_{1-4})-Alkyl, (C_{1-4})-Alkoxy-(C_{1-4})-alkyl, Triphenylmethyl, (C_{2-5})-Alkanoyl oder Benzoyl, oder (ii) Carboxyl, gegebenenfalls geschützt durch (C_{1-4})-Alkyl, (C_{1-4})-Alkoxy-(C_{1-4})-alkyl oder Triphenylmethyl ist, der kondensierte Ring der Formel:



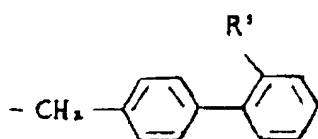
ausgewählt ist aus



oder



wobei R ein Rest der Formel:



ist,

und Y $-CH_2-$, $-CO-$, $-O-$, $-S-$ oder NR^{11} ist, wobei R^{11} Wasserstoff oder (C_{1-4})-Alkyl ist; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

4. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei der W-Ring Phenyl ist.

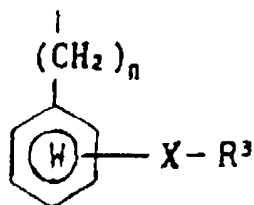
5. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R^1 eine (C_{1-8})-Alkyl- oder (C_{2-8})-Alkenylgruppe ist, die mit Hydroxyl, Amino, N-(C_{1-4})-Alkylamino, N,N-Di-(C_{1-4})-Alkylamino, Halogen, (C_{1-4})-Alkoxy oder (C_{1-4})-Alkylthio substituiert sein kann.

6. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R^3 Phenyl ist.

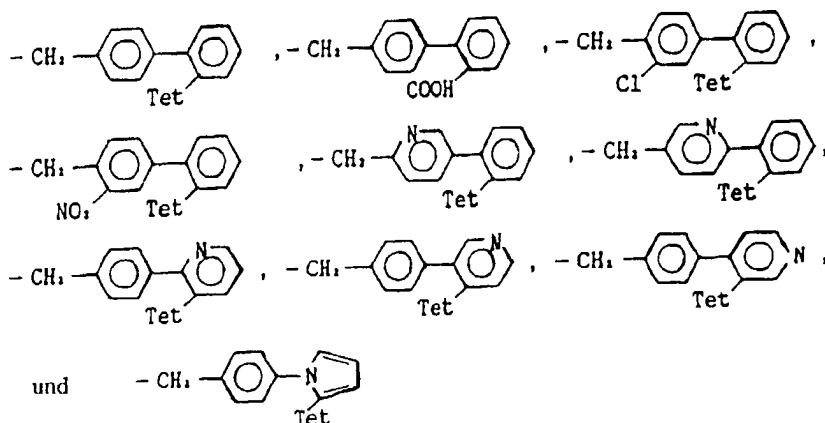
7. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R^3 Phenyl ist, das mit einer Tetrazolylgruppe substituiert ist.

8. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei der heterocyclische Rest, der durch W und R³ dargestellt wird, unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Benzofuranyl, Isobenzofuranyl, Indoliziny, Isoindolyl, 3H-Isoindolyl, Indolyl, 1H-Indazolyl, Purinyl, 4H-Chinoliziny, Isochinolyl, Chinolyl, Phthalaziny, Naphthyridiny, Chinoxaliny, Chinazoliny, Cinnoliny und Pteridiny.

9. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei der Rest der Formel:



ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



wobei Tet Tetrazolyl ist.

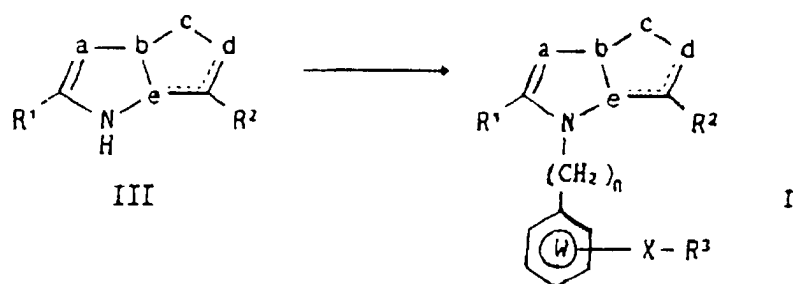
10. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei X eine chemische Bindung zwischen dem Ring W und dem Rest R³ ist.

11. Verbindung gemäß Anspruch 1, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 3-Ethoxycarbonyl-7-isopropyl-4,7-dihydro-5-propyl-4-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-carbonsäureethylester, 2-Ethyl-5-propyl-4-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-4,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäure, 5-Propyl-4-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]imidazo[1,2-b]pyrazol-3-carbonsäure, 2-Propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]1H-pyrazolo[1,5-b][1,2,4]triazol-7-carbonsäure, 2-Propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]1H-imidazo[1,2-c]imidazol-7-carboxamid und 2-Propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]1H-pyrazolo[1,5-b][1,2,4]triazol-7-carbonsäurepivaloyloxymethylester, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

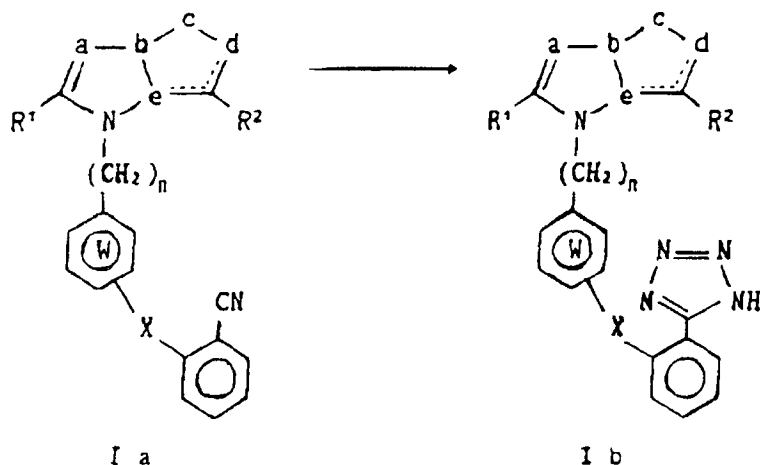
12. Arzneimittel als Antagonist zu Angiotensin II, das eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon im Gemisch mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger, Exciplien oder Verdünnungsmittel umfasst.

13. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments als Angiotensin II-Antagonist.

14. Methode zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, umfassend (i) die Alkylierung einer Verbindung der Formel (III) durch das folgende Schema:



wobei R^1 , R^2 , R^3 , W , X , a , b , c , d , e und n die vorstehend definierten Bedeutungen aufweisen, (ii) die Tetrazolierung einer Verbindung der Formel (Ia) durch das folgende Schema:



wobei R^1 , R^2 , W , X , a , b , c , d , e und n die vorstehend definierten Bedeutungen aufweisen, und falls es gewünscht wird, das Überführen eines Produkts, das durch die vorstehenden Verfahren (i) bis (ii) erhalten wurde in eine Verbindung der Formel (I) durch Azidierung, Hydrolyse, Reduktion, Halogenierung, O-, N-, oder S-Alkylierung, Nukleophile Reaktion, Ringschluß, Acylierung, Veresterung, Oxidation und/oder Entschützung und falls es gewünscht wird das Überführen einer Verbindung der Formel (I) in ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen