



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 298 928 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 409/14
A 61 K 31/44
A 61 K 31/495
A 61 K 31/53

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 343 519 6
(31) P3927483.7

(22) 17.08.90
(32) 19.08.89

(44) 19.03.92
(33) DE

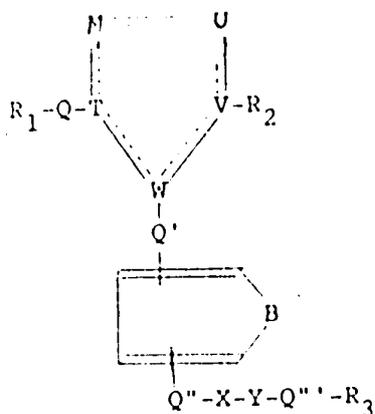
(71) siehe (73)

(72) Schromm, Kurt, Dr. Dipl.-Chem.; Mentrup, Anton, Dr.; Renth, Ernst-Otto, Dr. Dipl.-Chem.; Birke, Franz, Dr. Dipl.-Biochem.; Heuer, Hubert, Dr. med.; Muacovic, Gojko, Dr., DE

(73) Boehringer Ingelheim KG, W - 0507 Ingelheim am Rhein, DE

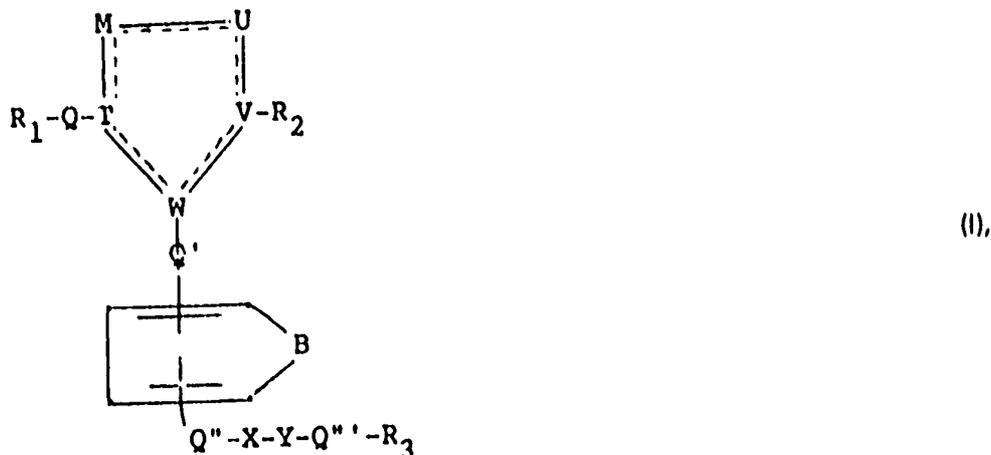
(54) Neue substituierte heterocyclische Fünfringe, ihre Herstellung und Verwendung

(57) Die neuen Verbindungen der Formel (I) (die Bedeutung der darin enthaltenen Symbole ist in der Beschreibung angegeben) können nach üblichen Methoden hergestellt und als Wirkstoffe in Arzneimitteln verwendet werden.
Formel (I)



Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel



In der
M, U
T, V, W

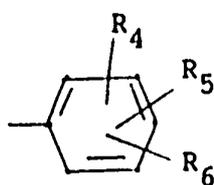
für N, N-Niederalkyl, CH, C-Niederalkyl;
für N oder C steht und;
M oder V zusätzlich ein S-Atom bedeuten kann, wenn gleichzeitig V oder M für ein
N-Atom steht, während die Ringglieder T, U, und WC-Atome sind;
und die Bedingungen zwischen M, T, U, V, und W soweit möglich Doppelbindungen
sind,

B

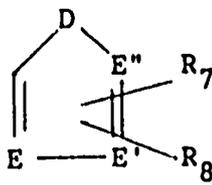
für einen ein- oder zweigliedrigen Ringbestandteil eines ein- oder mehrkörnigen
aromatischen oder heteroaromatischen Ringsystems steht, insbesondere eines
solchen, in dem B CH=CH, S, O, NR₁₆ bedeutet;

Q, Q', Q'', Q'''
R₁

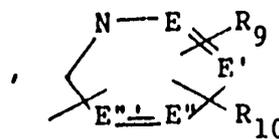
für eine Einfachbindung oder C₁-C₃-Alkylen stehen;
für



(II)



(III)



(IV);

steht, wobei
R₄, R₅:

H, Halogen, R₁₁, OR₁₁, Aryl, O-Aryl, Aralkyl, O-Aralkyl, N(R₁₁)₂,
R₄ und R₅ gemeinsam auch einen gegebenenfalls substituierten
ankondensierten Benzolring oder eine der an benachbarte C-Atome
des Benzolrings gebundenen Gruppen -N=CH-NH-,
-N=CH-CH=CH-, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-,
-O-(CH₂)₁₋₃-O-, -NH-CO-NH-, -N=CH-CH=N-,
-HN-CO-C(R₁₆)₂-O-, -HN-CO-O-, -NH-CO-CH₂-,
-HN-CO-CH=CH-, -HN-CO-CH₂-CH₂-;

R₆:

H, Halogen, R₁₁, OR₁₁ oder Aryl;

R₇:

H, Halogen, R₁₁, OR₁₁, Aryl oder Aralkyl;

R₈:

H, Halogen, R₁₁, OR₁₁, Aryl, Aralkyl, N(R₁₁)₂,

R₇ und R₈ gemeinsam auch einen ankondensierten gegebenenfalls
substituierten C₅-C₇-Cycloalken- oder Benzolring,

R₉, R₁₀:

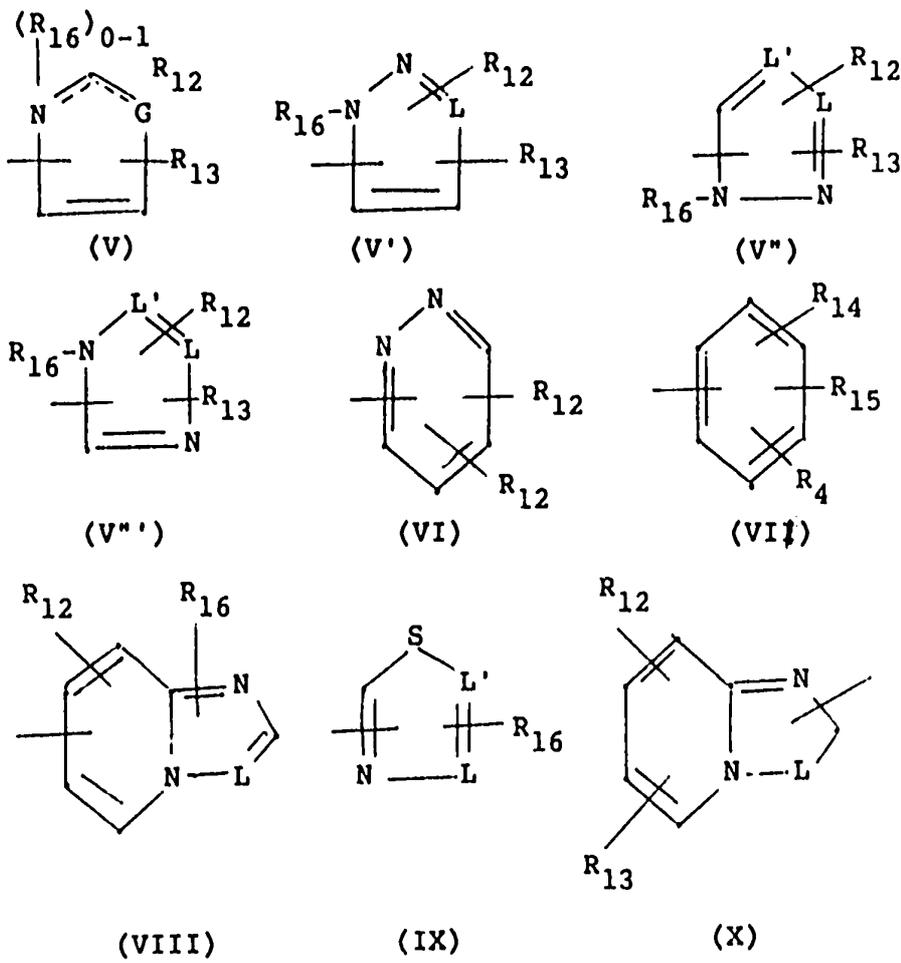
H, Halogen, R₁₁, OR₁₁, N(R₁₁)₂, Aryl, O-Aryl, Aralkyl, O-Aralkyl,
R₉ und R₁₀ gemeinsam auch einen gegebenenfalls substituierten
ankondensierten C₅-C₇-Cycloalken- oder Benzolring;

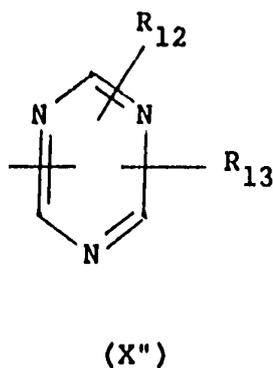
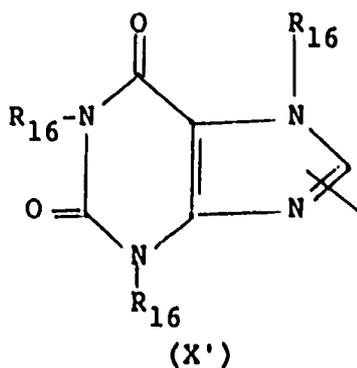
D:

S, O, NR₁₆;

E, E', E'', E''' CH, N, wobei im Fall der Gruppe III nicht mehr als zwei, im Fall der Gruppe IV nicht mehr als drei der Symbole E-E''' für N stehen;
 R₁₁: H, C₁-C₁₂-Alkyl, das sauerstoffunterbrochen oder substituiert sein kann durch bis zu 5 Halogenatome, N(R₁₆)₂, Aryl, O-Aryl, einen C₃-C₇-Cycloaliphaten oder einen N-Heterocyclus, der über das Ringstickstoffatom an das Alkyl gebunden ist und der als weiteres Heteroringglied O, S, oder NR₁₆ enthalten kann; Alkenyl oder Alkynyl mit insgesamt bis zu 6 C-Atomen;

bedeuten;
 R₂ für H, einen gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit bis zu 8 C-Atomen, der O-, S- oder NR₁₆- unterbrochen und durch bis zu fünf Halogenatome, OH, O-Acyl, Oxo, Aryl oder O-Aryl substituiert sein kann und der auch über Sauerstoff an den fünfgliedrigen Heterocyclus gebunden sein kann; für einen gegebenenfalls durch R₁₆, OH, Oxo, N(R₁₆)₂, substituierten, gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls über Sauerstoff oder C₁-C₄-Alkyl an den fünfgliedrigen Heterocyclus gebundenen C₃-C₇-cycloaliphatischen Ring; oder für eine Gruppe (CH₂)_n-NR_aR_b (n = 0, 1, 2 oder 3), R_a und R_b H, oder einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls sauerstoffunterbrochenen aliphatischen Rest mit bis zu 6 C-Atomen, der auch OH oder N(R₁₆)₂ substituiert sein kann; R_a außerdem für einen C₃-C₇-cycloaliphatischen Rest; die ganze Gruppe NR_aR_b auch für einen 5-7gliedrigen Ring der als zusätzliches Ringglied O, S oder NR₁₆ enthalten kann, steht;
 R₃ für einen ein- oder mehrkernigen, gegebenenfalls substituierten, vorzugsweise aromatischen carbocyclischen oder stickstoffhaltigen heterocyclischen Rest steht, wobei letzterer über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an -Q''-Y- gebunden sein kann, insbesondere für





wobei

G: S, O, CH, CH=CH, N=CH, CH=N, N=N, NR₁₆;

L, L': N, CR₁₆;

R₁₂: H, (O)₀₋₁-(C₁-C₄-Alkyl), Aryl, O-Aryl, Aralkyl, Halogen, OH,

R₁₃: H, (O)₀₋₁-(C₁-C₄-Alkyl), wobei die Alkylketten jeweils OH- oder bis zu fünffach halogensubstituiert sein können, Alkenyl- oder Alkynyl mit bis zu 6 C-Atomen oder

Halogen, R₁₂ und R₁₃ gemeinsam auch einen gegebenenfalls substituierten ankondensierten Benzolring,

R₁₄: H, Halogen, CN, OH,

(O)₀₋₁-(C₁-C₄-Alkyl) (wobei das Alkyl durch bis zu 5 Halogenatome substituiert sein kann), N(R₁₆)₂, Alkenyl- oder Alkynylreste mit bis zu 6 C-Atomen, CO-(C₁-C₄-Alkyl), CO-Aryl, Aralkyl, Aryl, O-Aryl, ein Rest der Formel III oder IV;

R₁₅: H, Halogen, OH,

(O)₀₋₁-(C₁-C₄-Alkyl),

gegebenenfalls durch OH oder bis zu 5 Halogenatome substituiert, R₁₄ und R₁₆ gemeinsam auch einen gegebenenfalls substituierten ankondensierten homocyclischen oder heterocyclischen Fünf- bis Siebenring, wobei bis zu zwei Ringglieder Heteroatome aus der Gruppe N, NR₁₆, O und S sein können;

R₁₆: H, C₁-C₄-Alkyl

ist;

R₁₇ für

X-Y für

H, (O)₀₋₁-C₁-C₄-Alkyl, Halogen steht;

eine Einfachbindung, eine zweibindige Brückengruppe der Formel CONR₁₆, CSNR₁₆, C(NH)NR₁₆, NR₁₆CO, SO₂NR₁₆NR₁₆SO₂, CONR₁₆NR₁₆, NR₁₆CONR₁₆, NR₁₆C(NR₁₆)NR₁₆, NR₁₆CONR₁₆NR₁₆, CO(CH₂)₁₋₃NH, NH(CH₂)₁₋₃CO, SO₂(CH₂)₁₋₃NH, NH(CH₂)₁₋₃SO₂, und, wenn der Rest R₃ über ein Kohlenstoffatom mit Q''' verknüpft ist und mindestens eine der Gruppen Q'' und Q''' für eine Einfachbindung steht, auch für CO oder O steht, mit der Einschränkung, daß die Gruppe Q''-XY-Q''' nicht für -O-(C₁-C₃-Alkyl)- steht, wenn R₃ ein gegebenfalls substituiertes Pyridyl-, Pyridazyl-, Pyrimidyl- oder Pyrazinylrest bedeutet und B CH=CH ist, gegebenenfalls auch in Form einzelner räumlicher Isomere und ihrer Mischungen und/oder von Säureadditionssalzen bzw. Quaternisierungsprodukten.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin die Symbole folgende Bedeutungen haben:

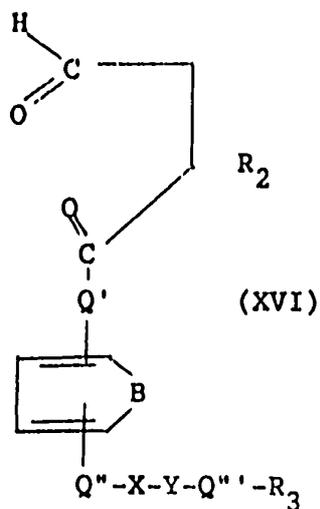
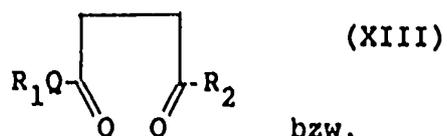
B: CH=CH, S, NR₁₆ oder O;

R₁: eine Gruppe der Formel II, worin

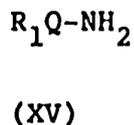
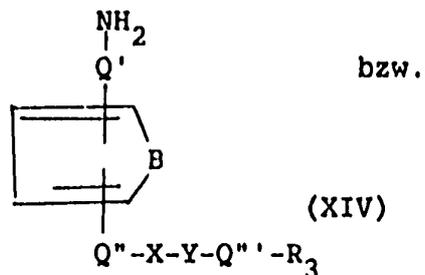
R₄, R₅, R₆ H, C₁-C₄-Alkyl,

C₁-C₄-Alkoxy oder Halogen bedeuten, R₄ außerdem Aryl, Aralkyl, Aryloxy oder N(R₁₆)₂ sowie C₅-C₁₂-Alkyl oder -Alkoxy, wenn R₅ und R₆ H sind, ferner R₄ und R₅ gemeinsam ankondensiertes C₅-C₇-Cycloalken, O-(CH₂)₁₋₃-O oder N=CH-NH (gebunden an benachbarte C-Atome), und, wenn R₆ Wasserstoff ist, auch einen ankondensierten Benzolring;

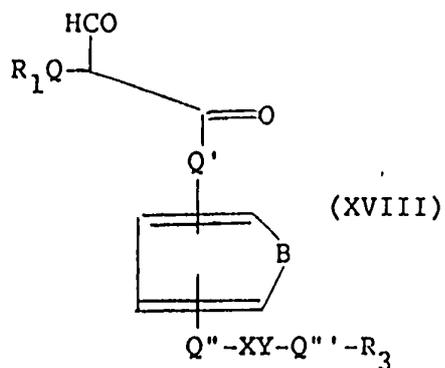
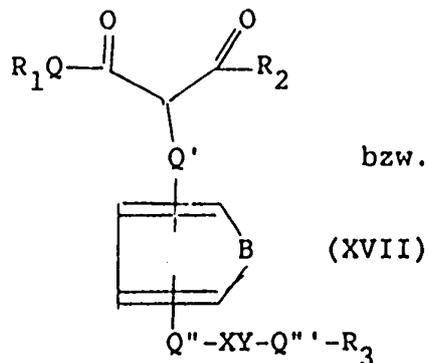
c) daß man 1,4-Diketone bzw. -Ketoaldehyde der Formel



mit Aminen der Formel

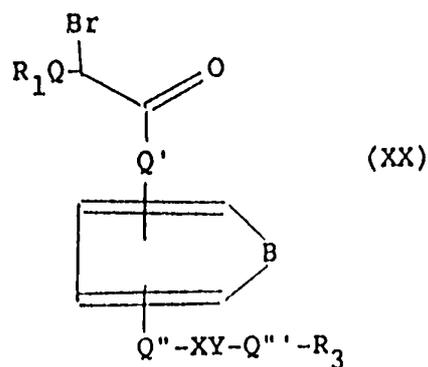
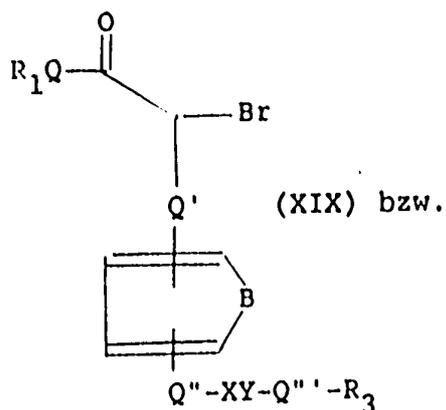


in Gegenwart einer Säure umgesetzt oder daß man
 d) Diketone bzw. Ketoaldehyde der Formel



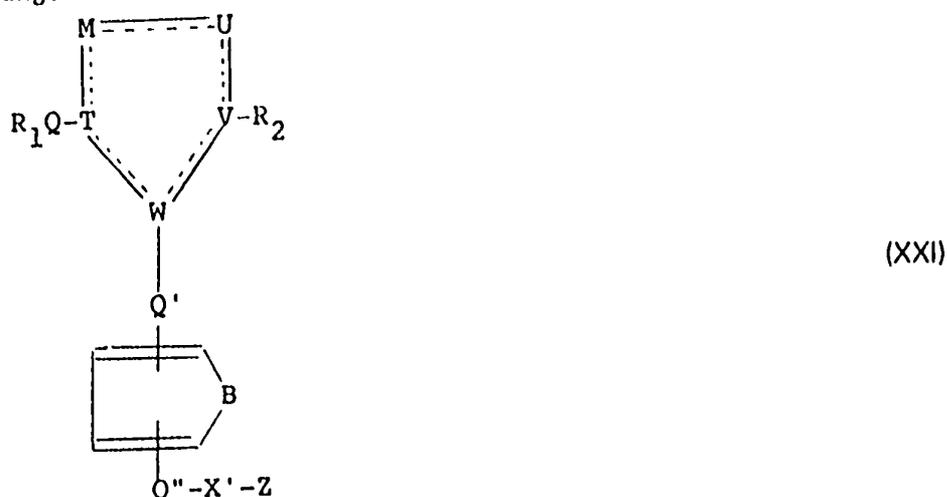
in protischen Lösungsmitteln umgesetzt
 oder daß man

e) Halogenketone der Formel

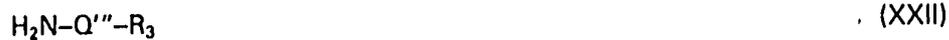


in aprotischen Lösungsmitteln mit Thioformamid umgesetzt
oder daß man

f) Verbindungen der Formel

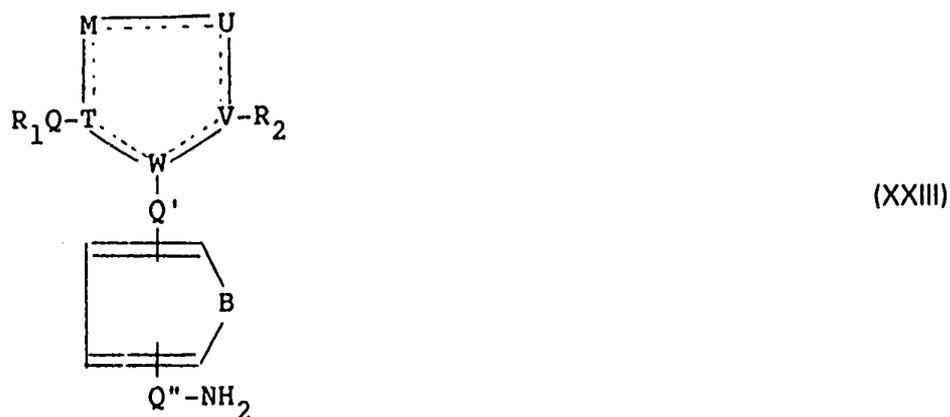


worin Z = OH, Halogen, Niederalkoxy, Niederacyloxy;
X' = CO, CS, CO(CH₂)₁₋₃, SO₂,
SO₂(CH₂)₁₋₃ mit Aminen der Formel

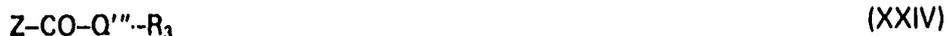


unter üblichen Bedingungen umgesetzt
oder daß man

g) Amine der Formel



mit Carbonsäuren bzw. Carbonsäurederivaten

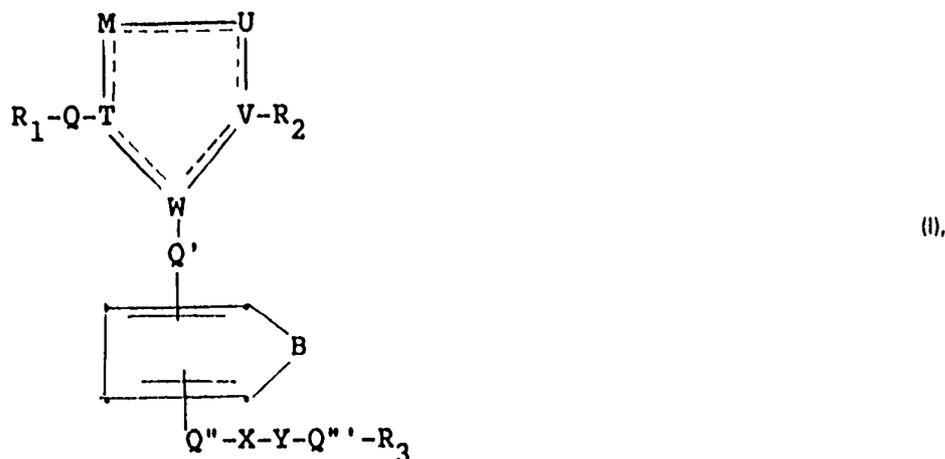


bzw.
Isocyanaten



nach üblichen Methoden umgesetzt
und daß man gewünschtenfalls erhaltene Basen in Säureadditionssalze, und/oder Racemate in die Enantiomeren bzw. in an einem Enantiomeren angereicherte Formen überführt und/oder Verbindungen mit tertiärem Stickstoff im Rest R_3 , wie etwa in Pyridyl, mit geeigneten Niederalkylderivaten quaterniert.

Die Erfindung betrifft neue substituierte heterocyclische Fünfringe, ihre Herstellung nach an sich bekannten Methoden und ihre Verwendung als Wirkstoffe in Arzneimitteln.
Die neuen Verbindungen entsprechen der Formel



Darin steht

M, U

für N, N-Niederalkyl, CH, C-Niederalkyl;

T, V, W

für N oder C;

zusätzlich kann M oder V ein S-Atom bedeuten, wenn gleichzeitig V oder M für ein N-Atom steht, während die Ringglieder T, U, und W C-Atome sind;

B

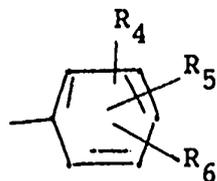
und die Bedingungen zwischen M, T, U, V, und W sind soweit möglich Doppelbindungen, für einen ein- oder zweigliedrigen Ringbestandteil eines ein- oder mehrkernigen aromatischen oder heteroaromatischen Ringsystems, insbesondere eines solchen, in dem $BCH=CH$, S, O, NR_{16} bedeutet;

Q, Q', Q'', Q'''

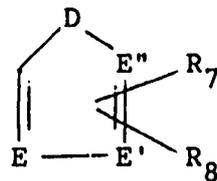
für eine Einfachbindung oder C_1-C_3 -Alkylen;

R_1

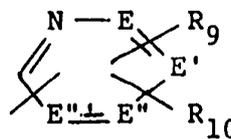
für



(II)



(III)



(IV);

wobei

R_4, R_5 :

H, Halogen, R_{11} , OR_{11} , Aryl, O-Aryl, Alkyl, O-Alkyl, $N(R_{11})_2$,

R_4 und R_5 gemeinsam auch einen gegebenenfalls substituierten ankondensierten

C_5-C_7 -Cycloalkenring oder ankondensierten Benzolring oder eine der an benachbarte

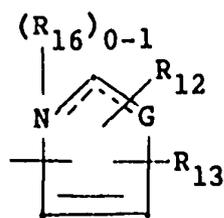
C-Atome des Benzolrings gebundenen Gruppen $-N=CH-NH-$, $-N=CH-CH=CH-$,

$-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-O-(CH_2)_{1-3}-O-$, $-NH-CO-NH-$, $-N=CH-CH=N-$,

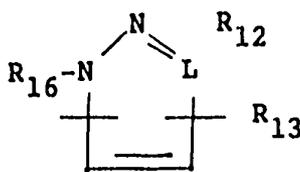
$-HN-CO-C(R_{16})_2-O-$, $-HN-CO-O-$, $-NH-CO-CH_2-$, $-HN-CO-CH=CH-$, $-HN-CO-CH_2-CH_2-$;

R_6 : H, Halogen, R_{11} , OR_{11} oder Aryl;
 R_7 : H, Halogen, R_{11} , OR_{11} , Aryl oder Aralkyl;
 R_8 : H, Halogen, R_{11} , OR_{11} , Aryl, Aralkyl, $N(R_{11})_2$,
 R_7 und R_8 gemeinsam auch einen ankondensierten gegebenenfalls substituierten
 C_5 - C_7 -Cycloalken- oder Benzolring,
 R_9, R_{10} : H, Halogen, R_{11} , OR_{11} , $N(R_{11})_2$, Aryl, O-Aryl, Aralkyl, O-Aralkyl,
 R_9 und R_{10} gemeinsam auch einen gegebenenfalls substituierten ankondensierten
 C_5 - C_7 -Cycloalken- oder Benzolring;
 D : S, O, NR_{16} ;
 E, E', E'', E''' : CH, N, wobei im Fall der Gruppe III nicht mehr als zwei, im Fall der Gruppe IV nicht mehr als
drei der Symbole E-E''' für N stehen;
 R_{11} : H, C_1 - C_{12} -Alkyl, das sauerstoffunterbrochen oder substituiert sein kann durch bis zu
5 Halogenatome, $N(R_{16})$, Aryl, O-Aryl, einen C_3 - C_7 -Cycloaliphaten oder einen N-Heterocyclus,
der über das Ringstickstoffatom an das Alkyl gebunden ist und der als weiteres
Heteroringglied O, S, oder NR_{16} enthalten kann; Alkenyl oder Alkynyl mit insgesamt bis zu
6C-Atomen;

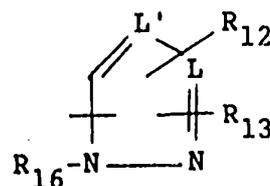
R_2 für H, einen gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit bis zu 8C-Atomen, der O-, S- oder NR_{16} -
unterbrochen und durch bis zu fünf Halogenatome, OH, O-Acyl, Oxo, Aryl oder O-Aryl substituiert sein kann und
der auch über Sauerstoff an den fünfgliedrigen Heterocyclus gebunden sein kann; für einen gegebenenfalls
durch R_{16} , OH, Oxo, $N(R_{16})_2$, substituierten, gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls über Sauerstoff
oder C_1 - C_4 -Alkyl an den fünfgliedrigen Heterocyclus gebundenen C_3 - C_7 -cycloaliphatischen Ring; oder für
eine Gruppe $(CH_2)_n-NR_8R_9$ ($n = 0, 1, 2$ oder 3), R_8 und R_9 H, oder einen gesättigten oder ungesättigten,
gegebenenfalls sauerstoffunterbrochenen aliphatischen Rest mit bis zu 6C-Atomen, der auch OH oder $N(R_{16})_2$
substituiert sein kann; R_8 außerdem für einen C_3 - C_7 -cycloaliphatischen Rest; die ganze Gruppe NR_8R_9 auch für
einen 5-7gliedrigen Ring der als zusätzliches Ringglied O, S oder NR_{16} enthalten kann;
 R_3 für einen ein- oder mehrkernigen gegebenenfalls substituierten vorzugsweise aromatischen carbocyclischen
oder stickstoffhaltigen heterocyclischen Rest steht, wobei letzterer über ein Stickstoff- oder ein
Kohlenstoffatom an $-Q''-Y-$ gebunden sein kann, insbesondere für



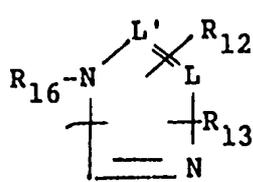
(V)



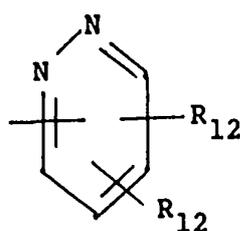
(V')



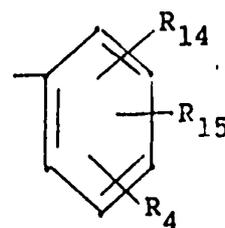
(V'')



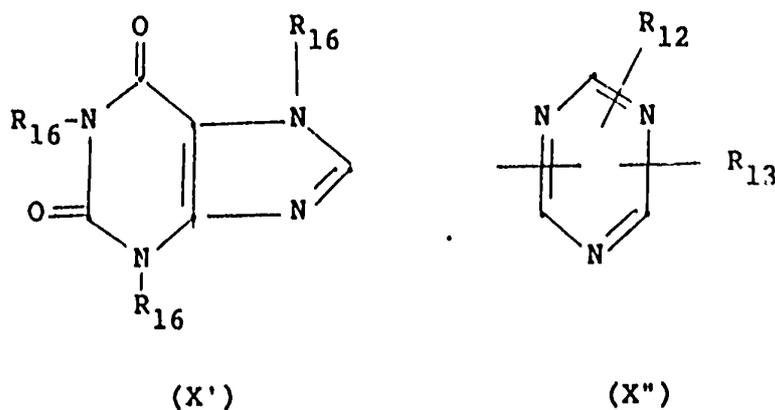
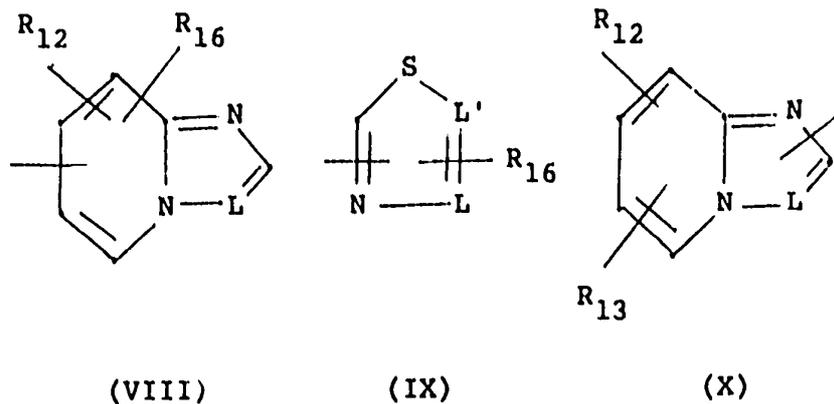
(V''')



(VI)



(VII)



- wobei
- G: S, O, CH, CH=CH, N=CH, CH=N, N=N, NR₁₆;
- L, L': N, CR₁₆;
- R₁₂: H, (O)₀₋₁-(C₁-C₄-Alkyl), Aryl, O-Aryl, Aralkyl, Halogen, OH,
- R₁₃: H, (O)₀₋₁-(C₁-C₄-Alkyl), wobei die Alkylketten jeweils OH- oder bis zu fünffach halogensubstituiert sein können, Alkenyl- oder Alkynyl mit bis zu 6 C-Atomen oder Halogen, R₁₂ und R₁₃ gemeinsam auch einen gegebenenfalls substituierten ankondensierten Benzolring,
- R₁₄: H, Halogen, CN, OH, (O)₀₋₁-(C₁-C₄-Alkyl) (wobei das Alkyl durch bis zu 5 Halogenatome substituiert sein kann), N(R₁₆)₂, Alkenyl- oder Alkynylreste mit bis zu 6 C-Atomen, CO-(C₁-C₄-Alkyl), CO-Aryl, Aralkyl, Aryl, O-Aryl, ein Rest der Formel III oder IV;
- R₁₅: H, Halogen, OH, (O)₀₋₁-(C₁-C₄-Alkyl), gegebenenfalls durch OH oder bis zu 5 Halogenatome substituiert, R₁₄ und R₁₆ gemeinsam auch einen gegebenenfalls substituierten ankondensierten homocyclischen oder heterocyclischen Fünf- bis Siebenring, wobei bis zu zwei Ringglieder Heteroatome aus der Gruppe N, NR₁₆, O und S sein können;
- R₁₆: H, C₁-C₄-Alkyl;
- R₁₇ für X-Y für H, (O)₀₋₁-C₁-C₄-Alkyl, Halogen; eine Einfachbindung, eine zweibindige Brückengruppe der Formel CONR₁₆, CSNR₁₆, C(NH)NR₁₆, NR₁₆CO, SO₂NR₁₆NR₁₆SO₂, CONR₁₅NR₁₆, NR₁₆CONR₁₆, NR₁₆C(NR₁₆)NR₁₆, NH₁₆CONR₁₆NR₁₆, CO(CH₂)₁₋₃NH, NH(CH₂)₁₋₃CO, SO₂(CH₂)₁₋₃NH, NH(CH₂)₁₋₃SO₂, und, wenn der Rest R₃ über ein Kohlenstoffatom mit Q'' verknüpft ist und mindestens eine der Gruppen Q'' und Q''' für eine Einfachbindung steht, auch für CO oder O, mit der Einschränkung, daß die Gruppe Q''-XY-Q''' nicht für -O-(C₁-C₃-Alkyl)- steht, wenn R₃ einen gegebenenfalls substituierten Pyridyl-, Pyridazyl-, Pyrimidyl- oder Pyrazinylrest bedeutet und B CH=CH ist.

Die Verbindungen können gegebenenfalls in Form einzelner räumlicher Isomere und ihrer Mischungen und/oder von Säureadditionssalzen vorliegen.

Bevorzugt haben die Symbole im Rahmen der obigen Definitionen folgende Bedeutung:

- B: CH=CH, S, NR₁₆ oder O;
- R₁: eine Gruppe der Formel II, worin R₄, R₅, R₆ H, C₁-C₄-Alkyl,

C₁-C₄-Alkoxy oder Halogen bedeuten, R₄ außerdem Aryl, Aralkyl, Aryloxy oder N(R₁₀)₂ sowie C₆-C₁₂-Alkyl oder -Alkoxy, wenn R₈ und R₉ H sind, ferner R₄ und R₆ gemeinsam ankondensiertes C₆-C₇-Cycloalken, O-(CH₂)₁₋₃-O oder N=CH-NH (gebunden an benachbarte C-Atome), und, wenn R₆ Wasserstoff ist, auch einen ankondensierten Benzolring;

eine Gruppe der Formel III, worin die obige Bedeutung hat, höchstens eines der Symbole E, E', E'', E''' N bedeutet, während die übrigen CH sind;

R₇, R₈ H, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen, ferner, für R₈ gleich H, R₇ auch C₆-C₁₂-Alkyl oder Aryl, R₇ und R₈ gemeinsam auch einen ankondensierten C₆-C₇-Cycloalken- oder Benzolring bedeuten;

eine Gruppe der Formel IV, worin von den Symbolen E, E', E'', E''' nicht mehr als zwei N bedeuten; R₉, R₁₀ Halogen, R₁₀, OR₁₀, N(R₁₀)₂, R₉ auch Aryl, O-Aryl, Aralkyl und R₉ und R₁₀ gemeinsam auch einen ankondensierten C₆-C₇-Cycloalkenring oder Benzolring bedeuten;

R₂: H, OH, gesättigter oder ungesättigter aliphatischer Rest mit bis zu 8 C-Atomen, C₂-C₆-Cycloalkyl, bis zu fünffach halogensubstituiertes C₁-C₃-Alkyl oder CH₂OCH₂CH₂,

R₃: eine Gruppe der Formel V, V', V'', V''', VII oder IX, worin

G, L, L', R₁₆ und R₁₇ die obige Bedeutung haben;

R₁₁: R₁₆ ist;

R₁₂: R₁₆, Aryl oder Halogen,

R₁₃: R₁₆, Alkenyl mit bis zu 4 C-Atomen, R₁₂ und R₁₃ gemeinsam auch einen ankondensierten Benzolring bedeuten;

R₁₄: R₁₆, Halogen, CN, CF₃, CO-(C₁-C₄-Alkyl), OR₁₆;

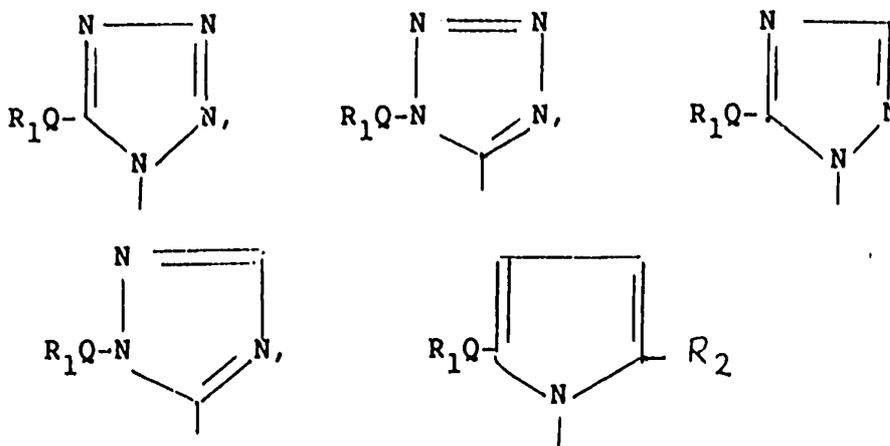
R₁₅: R₁₆, Halogen oder OR₁₆;

A, O, O', O'', O''' sowie XY sind wie oben definiert.

Soweit die erfindungsgemäßen Verbindungen einen Pyridinring umfassen, insbesondere in R₃, kann dessen Stickstoffatom in quaternisierter Form vorliegen. Als zusätzliche Gruppe trägt das N-Atom einen Niederalkyl- oder Aralkylrest. Hervorzuheben sind C₁-C₄-Alkyl und Benzyl.

In Formel V steht eine (und nur eine) der gestrichelten Linien für eine Doppelverbindung. Geht sie von dem Stickstoffatom aus, fällt (R₁₆)₀₋₁ weg, d. h., der Index hat den Wert „0“.

Besonders hervorzuheben sind im Rahmen der obigen Definitionen die Verbindungen, in denen der fünfgliedrige Heterocyclus eine der Gruppen



darstellt;

B für

CH=CH oder S steht;

D

die obige Bedeutung hat;

Q und Q'

eine Einfachbindung oder CH₂ darstellen,

Q''

C₁-C₃-Alkyl, vorzugsweise jedoch eine Einfachbindung ist;

Q'''

eine Einfachbindung oder, falls XY CO ist, auch CH₂;

R₁

für die Gruppen II und III steht, wobei

R₄, R₅, und R₆ die oben als bevorzugt genannte Bedeutung haben, ebenso D, E, E', E'', G, L, L'', R₃, R₁₁, R₁₄, R₁₅, R₁₆;

R₇, R₈ H, C₁-C₄-Alkyl,

C₁-C₄-Alkoxy, R₈ auch Aryl, R₇ und R₈ gemeinsam auch einen ankondensierten Benzolring oder C₆-C₇-Cycloalkenring darstellen;

R₂

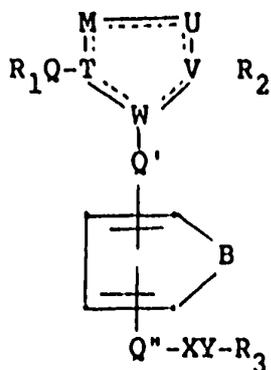
für H, C₁-C₃-Alkyl, Cyclopropyl, Phenyl, CF₃ oder Allyl steht;

R₃

für eine der Gruppen V, V', V'', V''', VII oder IX steht, wobei V bevorzugt N R₁₂

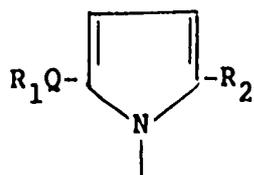
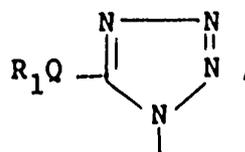
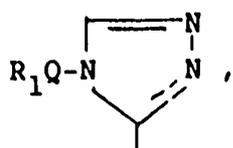
ist;

R_{12} für R_{16} , Phenyl, Halogen;
 R_{13} für R_{16} oder gemeinsam mit R_{12} auch für einen ankondensierten Benzolring steht;
 R_{17} , H, CH_3 , OCH_3 oder Cl ist,
 XYQ'' für $CONR_{16}$, $CSNR_{16}$, $NR_{16}CO$, SO_2NR_{16} , $NR_{16}SO_2$,
 $NR_{16}CONR_{16}$, $CO(CH_2)_{1-3}NH$, $COCH_2$ oder O steht.
 Die neuen Verbindungen können als freie Basen oder als Säureadditionssalze vorliegen.
 Weiterhin hervorzuheben sind die Verbindungen der Formel

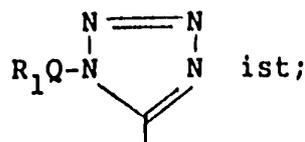


(I)

wobei der fünfgliedrige Heterocyclus



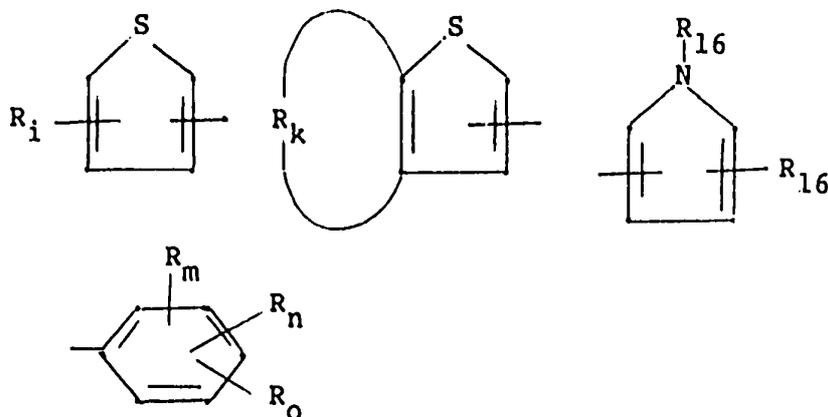
oder



B: CH=CH, S;

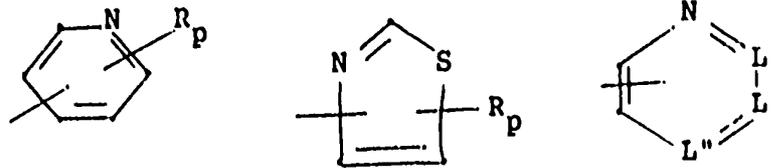
Q, Q', Q'': Einfachbindung, CH_2 ;

R_i :

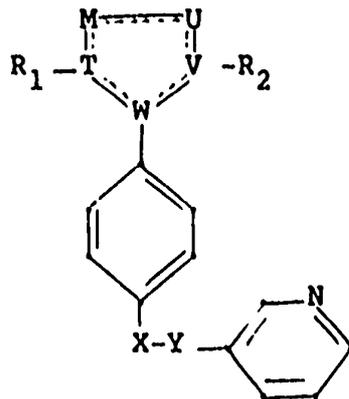


R_i : C_1 - C_4 -Alkyl, Cl, Br,
 C_3 - C_7 -Cycloalkyl;
 R_k : ankondensierter C_5 - C_6 -Cycloalken- oder Benzolring;
 R_m, R_n, R_o : H, Cl, CH_3 , C_1 - C_4 -Alkoxy, CF_3 , $N(R_{16})_2$, für den Fall R_o gleich H sind R_m und R_n gemeinsam
 außerdem ein ankondensierter Benzolring oder OCH_2O , gebunden an benachbarte C-Atome;
 R_{16} : H, C_1 - C_4 -Alkyl, $N(R_{16})_2$ vor allem $N(CH_3)_2$ und $N(C_2H_5)_2$;

R₂: CH₃, C₂H₅;
 XY: CONH, CSNH, NHCO, SO₂NH, NHCONH, COCH₂, CH₂O;
 R₃:



wobei eines der Symbole L, L', L'' für N, die anderen für CH stehen und R_p H oder CH₃ ist.
 Weiter hervorzuheben sind die nachstehenden Verbindungen:



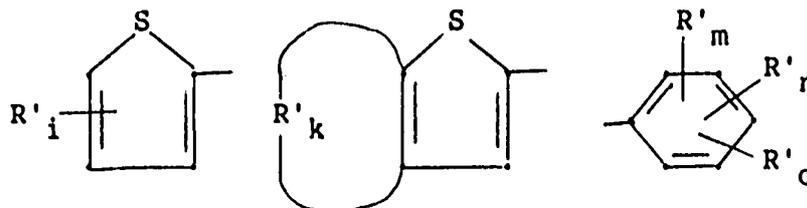
(I*)

worin der fünfgliedrige Heterocyclus



bedeutet,
 R₁:

Naphthyl sowie



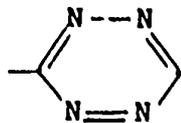
R'_i: C₁-C₄-Alkyl, Cl, Br,
 R'_k: ankondensierter Cyclopenten- oder Cyclohexenring;
 R'_m: H, Cl, C₁-C₄-Alkoxy, Cl, CF₃, CH₃;
 R'_n: H, C₁-C₄-Alkoxy, Cl, CH₃; beide zusammen OCH₂O an benachbarten C-Atomen;
 R'_o: H, CH₃O, CH₃;
 X-Y: CONH, CSNH.

Für die obigen Definitionen gilt folgendes:

Soweit Symbole in einer Formel mehrfach vorkommen, können sie gleiche oder verschiedene Bedeutungen haben. Die Kohlenwasserstoffketten können – wenn nichts anderes angegeben ist – unverzweigt oder verzweigt sein. „Halogen“ bedeutet Fluor, Chlor, Brom und auch Jod; als Halogenatome in aliphatischen Resten sind Fluor und Chlor hervorzuheben. Entsprechende Reste sind z. B. CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, CClF₂. „Aryl“ ist bevorzugt Phenyl oder Naphthyl. Als „Heteroaryl“ sind auch solche Reste zu betrachten, die aus aromatischen und heteroaromatischen Ringen zusammengesetzt sind, z. B. Chinolin, Chinazolin. Als „Aralkyl“ werden solche Aryle bzw. Heteroaryle bezeichnet, die über eine geradkettige oder verzweigte Alkylbrücke gebunden sind.

Die aromatischen bzw. heteroaromatischen Gruppen können ein- oder mehrfach substituiert sein und können jeweils gleiche oder verschiedene Substituenten aufweisen. Substituenten sind Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy (die auch halogensubstituiert sein können), N(R₁₈)₂, NO₂, niedere Alkenyl- oder Alkynylreste, CN, Aryl, C₂-C₇-Cycloalkyl, COOR₁₈, CON(R₁₈)₂, SO₂N(R₁₈)₂, O-Aryl, O-Aralkyl, NHSO₂-(C₁-C₄-Alkyl), OH, NR₁₈COR₁₈ (wobei R₁₈ einen aliphatischen oder cycloaliphatischen Rest mit bis zu 7 C-Atomen, N(R₁₈)₂ oder H bedeutet. Als „nieder“ sind Reste mit bis zu 6, vorzugsweise bis zu 4 C-Atomen bezeichnet.

Während Halogen, Alkyl oder Alkoxy bis zu dreimal an einem Ring als Substituenten vorkommen können (Im Ausnahmefall sind am Phenyl auch vier oder fünf Substituenten möglich), kommen die übrigen Substituenten im allgemeinen nur ein- bis zweimal vor. Die Gesamtzahl der Substituenten beträgt im allgemeinen nicht mehr als drei an einem Ring. Im Fall von Halogenatomen, gegebenenfalls in Mischung mit Alkyl- oder Alkoxyresten, können gegebenenfalls auch bis zu 5 Substituenten an einem Ring vorhanden sein. Es versteht sich, daß die Substitutionsmöglichkeiten durch Heteroatome im Ring verringert werden können. Wenn beispielsweise die Gruppe IV den Rest



bedeutet, kann nur ein Substituent (d. h. R_9) vorhanden sein.

Als Substituenten im Sinne der vorstehenden Ausführungen sind speziell zu nennen: F, Cl, Br, CH_3 , C_2H_5 , $t\text{-C}_4\text{H}_9$, $n\text{-C}_3\text{H}_7$, $i\text{-C}_3\text{H}_7$, OCH_3 , OC_2H_5 , CF_3 , Benzyl, Cyclopropyl, Phenyl, Allyl, Propargyl, COOCH_3 , COOC_2H_5 , $\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, NHCOCH_3 , NHCONH_2 , Phenoxy.

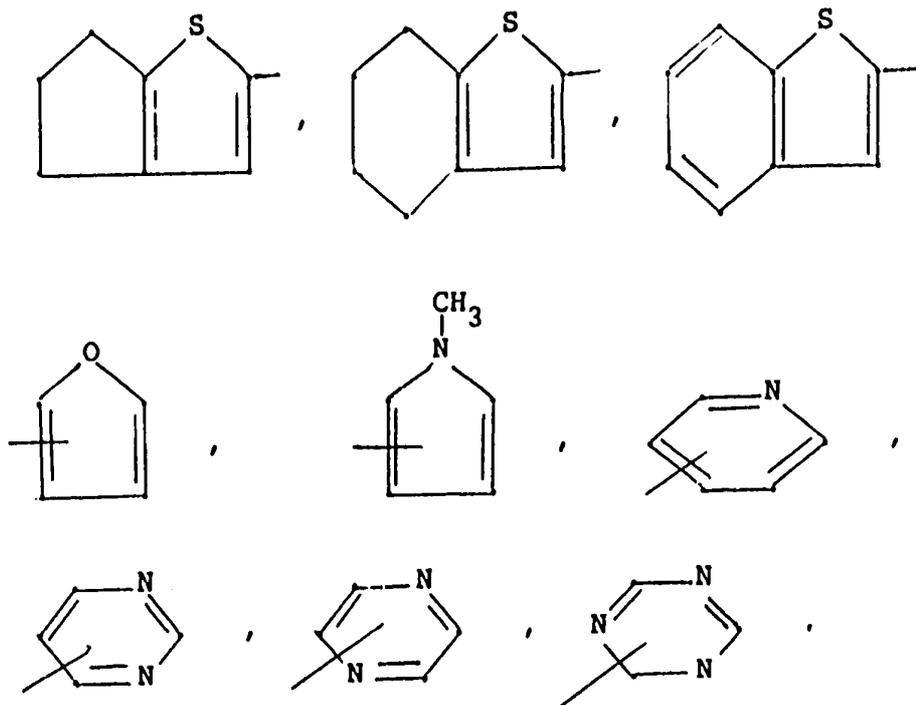
Alkenyl- und Alkynylreste sind in der Regel über ein gesättigtes C-Atom gebunden.

Soweit in den für X-Y angegebenen Gruppen R_{10} enthalten ist, ist dessen Bedeutung vorzugsweise H.

Soweit R_{11} als Substituent in den Gruppen II, III und IV neben anderen Substituenten vorkommt, beschränkt sich die Kettenlänge auf vorzugsweise bis zu 4 Glieder. Soweit R_{11} einen Heterocyclus umfaßt, ist dieser ein fünf- bis siebengliedriger, vorzugsweise nichtaromatischer Ring, z. B. Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin, wobei diese Ringe z. B. niederalkylsubstituiert sein können.

Als typische Vertreter der Gruppen II bis IV seien erwähnt:

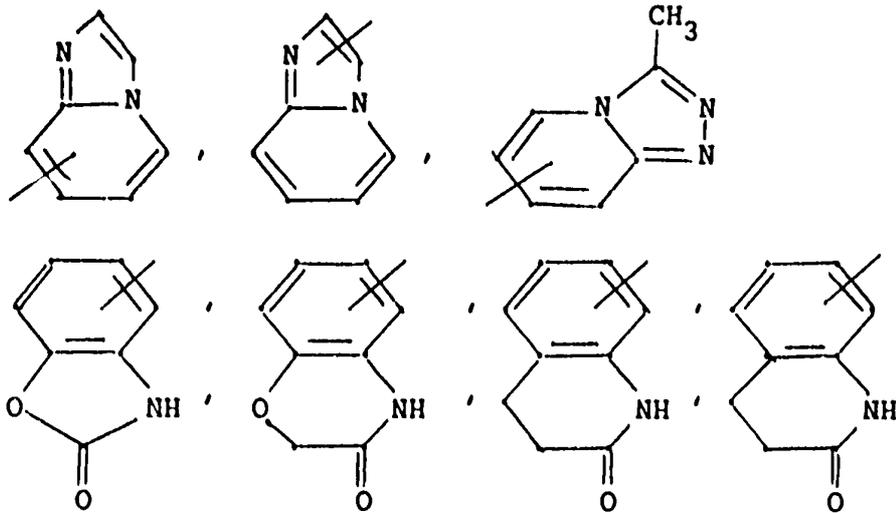
Phenyl, Benzyl, 3-Methoxy-, Dimethylamino- oder 3-Chlorphenyl, 3,5-Dimethoxy-, 3,5-Dimethyl-, 3-Methoxy-5-trifluormethyl-, Trimethoxy oder 3,5-Dichlorphenyl; Thienyl-2-yl und 5-Niederalkyl-, 5-Phenyl, 4-Cyclopentyl, 5-Cyclohexyl, 5-Chlor- oder 5-Bromthien-2-yl, 5-Allylthien-2-yl;



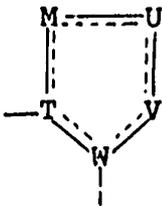
wobei diese Ringsysteme gegebenenfalls auch zusätzliche Substituenten enthalten können, insbesondere Halogenatome, niedere Alkyl- und Alkoxygruppen, sowie $\text{N}(\text{R}_{10})_2$. Für R_2 repräsentative Gruppen sind niedere Alkyl- und Alkoxyreste, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkyle, halogensubstituierte Alkyl- und Alkoxygruppen wie CF_3 , OCF_3 , C_2F_5 , OC_2F_5 , ferner $\text{CH}_2\text{N}(\text{E}_{10})_2$ sowie etwa Methoxyethyl, Ethoxyethoxy, Allyl und Propargyl.

Die Gruppe R_3 kann besonders vielfältig variiert werden. Erwähnt seien einige einfachere Ringsysteme, von denen sich R_3 ableitet: Pyrrol, Pyrazol, N-Methylpyrrol, Imidazol, Thiazol, Triazol, Tetrazol, 1,2,4- und 1,3,4-Thiadiazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazol, wobei diese Ringe auch substituiert sein können, z. B. durch niedere Alkylgruppen oder Halogenatome. Weiterhin seien erwähnt:

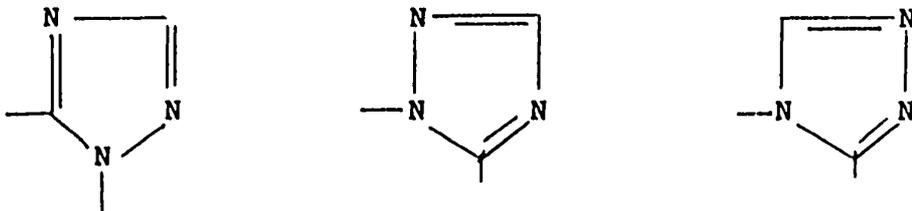
Phenyl, Phenylphenyl, Phenoxyphenyl, wobei diese Reste z. B. auch durch Niederalkyl, Niederalkoxy, $\text{N}(\text{R}_{10})_2$, CF_3 , Halogen substituiert sein können; von kondensierten Systemen abgeleitete Reste, wie Theophyllin, Benzimidazol,



Auch die kondensierten Systeme können zusätzliche Substituenten, etwa OH, CH₃, OCH₃, Cl, enthalten.
Stellen die Gruppen II bis X' kondensierte Ringsysteme dar, so können sie auch über den ankondensierten Ring gebunden sein.
Der fünfgliedrige Heterocyclus



kann, entsprechend den Definitionen von M, T, U, V, W, ein Triazolring wie



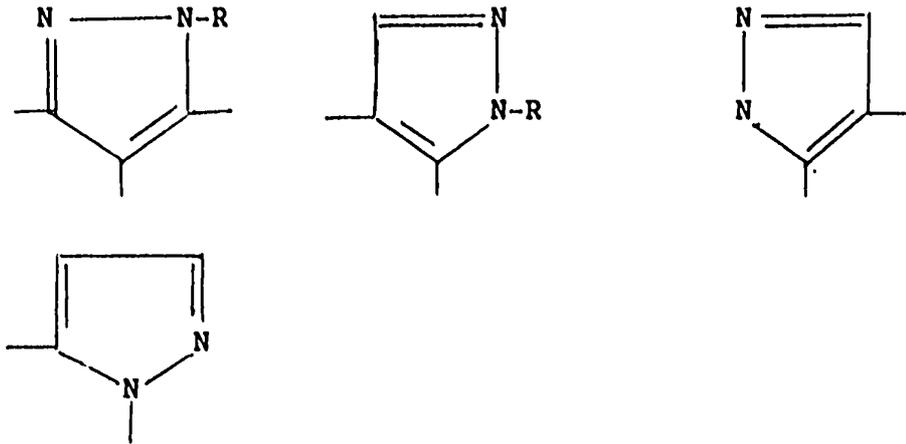
ein Tetrazolring wie



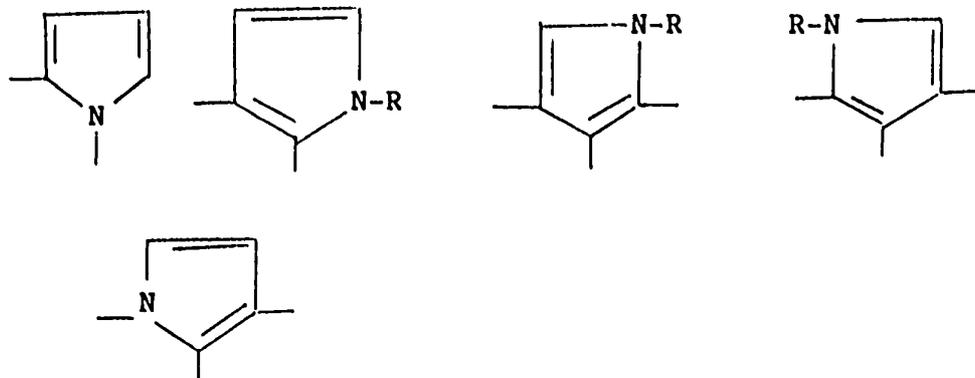
ein Imidazolring wie



ein Pyrazolring wie



ein Pyrrolring wie



ein Thiazolring wie



sein.

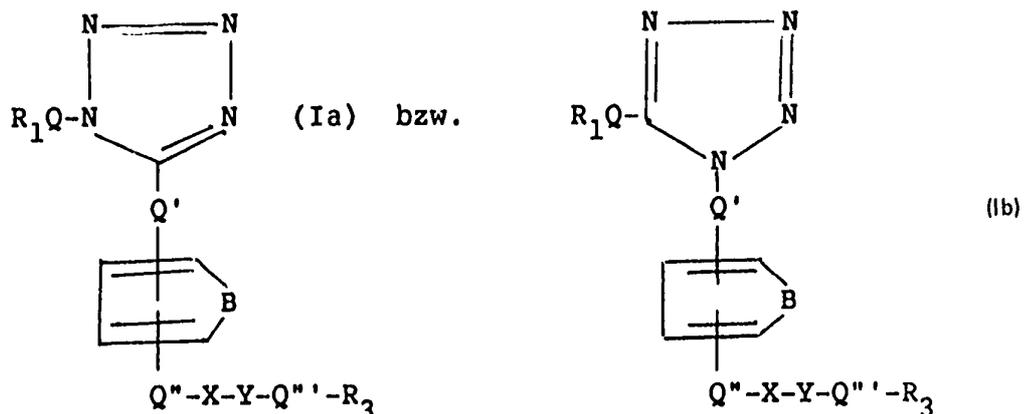
(R = H oder Niederalkyl)

Die neuen Verbindungen werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Solche Verfahren sind beispielsweise beschrieben in:

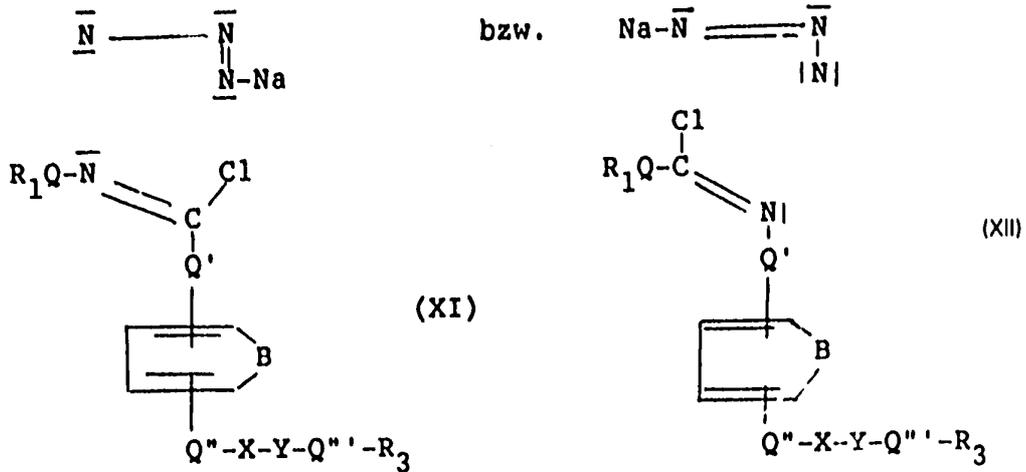
A. Weißberger and E.C. Taylor, „The Chemistry of Heterocyclic compounds“ John Wiley & Sons, New York 1981 (für die Triazole: Vol. 37, p. 34 ff. und 66 ff.; für die Thiazole: Vol. 34, Part 1, p. 175 ff.); oder in S. Coffey and M.F. Ansell, „Rodd's Chemistry of Carbon Compounds“ Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1986 (für die Tetrazole in Vol. IV, Part D, p. 211 ff.; für die Pyrazole bzw. Imidazole in Vol. IV, Part C, p. 1 ff. bzw. 120 ff.)

Geeignete Verfahren für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen sind demnach z. B.

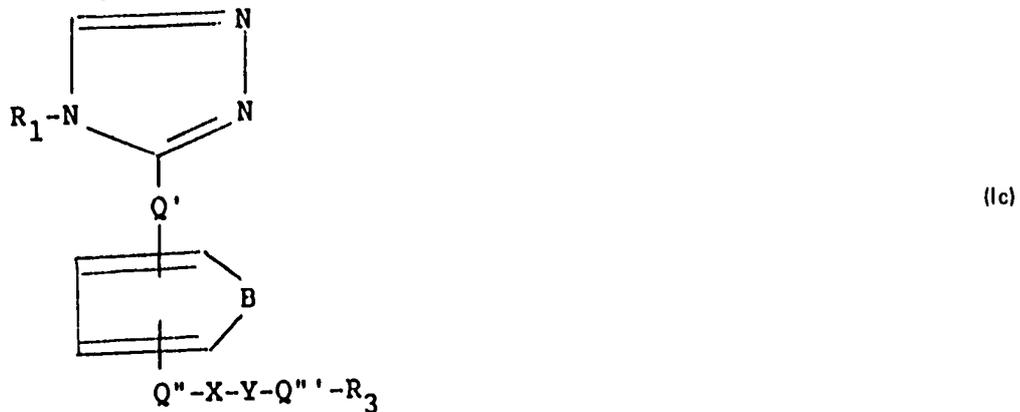
1. Für die Herstellung der Tetrazole der Formeln Ia und Ib:



Umsetzung von Imidchloriden mit Metallaziden in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid bei Temperaturen von 60–120°C.

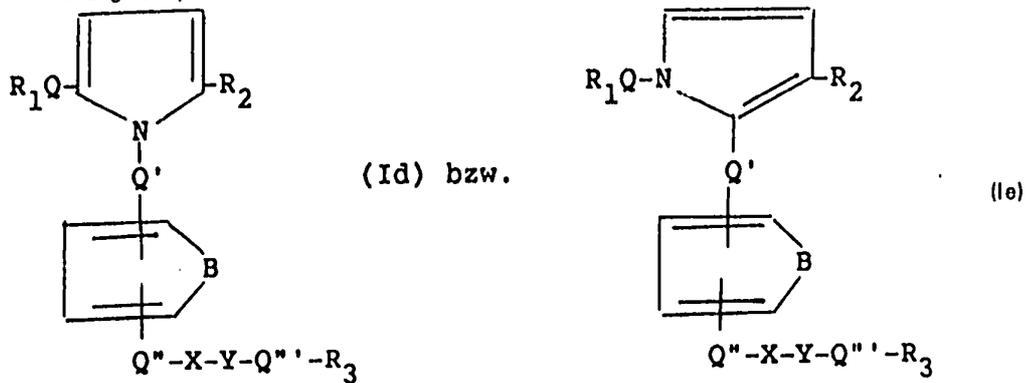


2. Für die Herstellung der Triazole der Formel Ic:

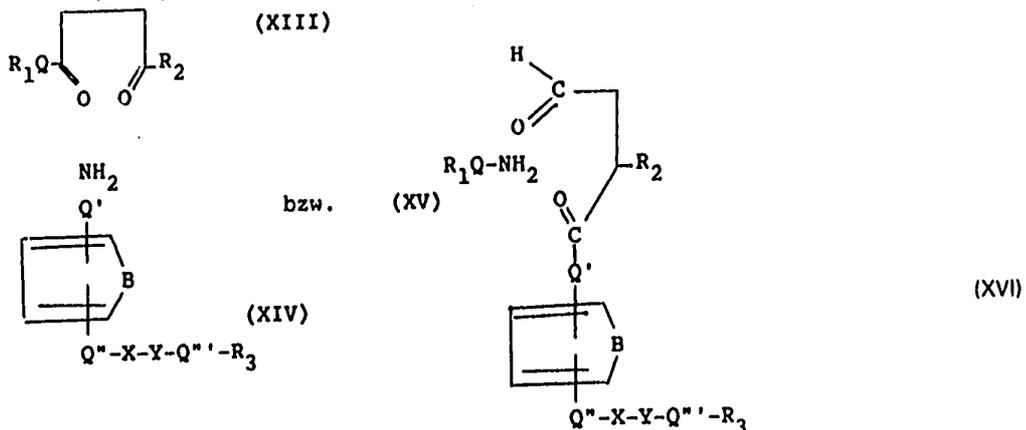


Umsetzung von Imidchloriden der Formel XI mit Acylhydraziden OC(R)-NH-NH₂ in aprotischen Lösungsmitteln wie Toluol.

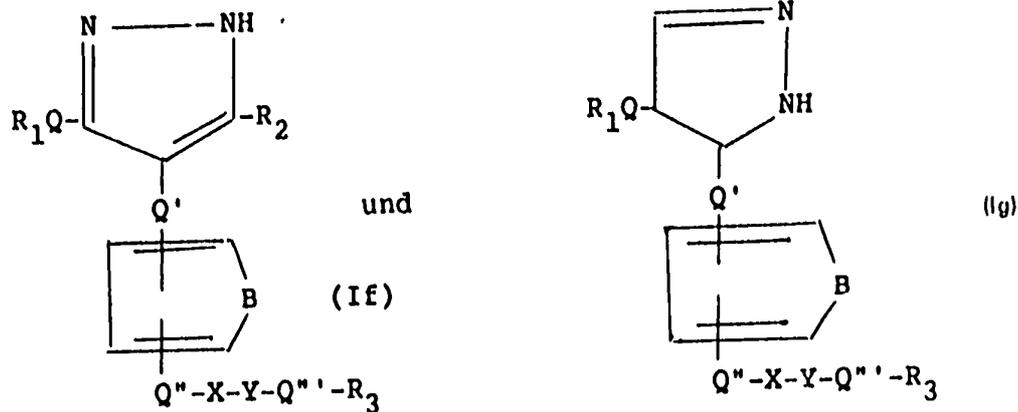
3. Für die Herstellung der Pyrrole der Formel Id und Ie:



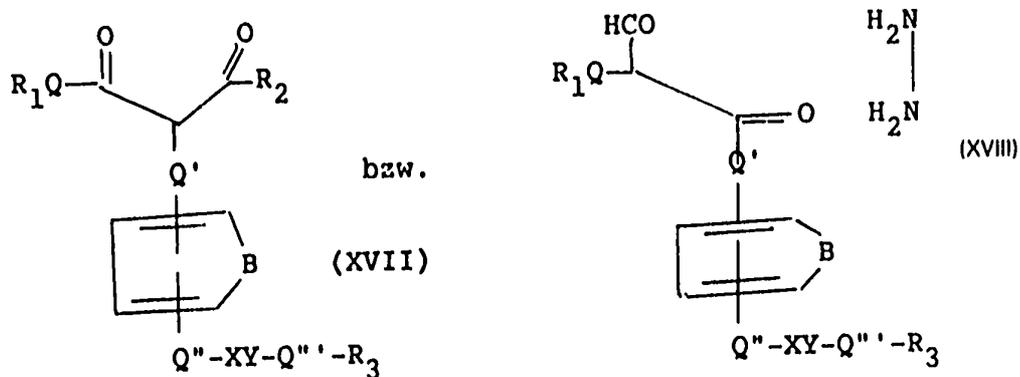
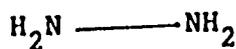
Umsetzung von 1,4-Diketonen bzw. -Ketoaldehyden mit geeigneten Aminen in Gegenwart einer Säure wie Tolnolsulfonsäure unter Wasserabspaltung.



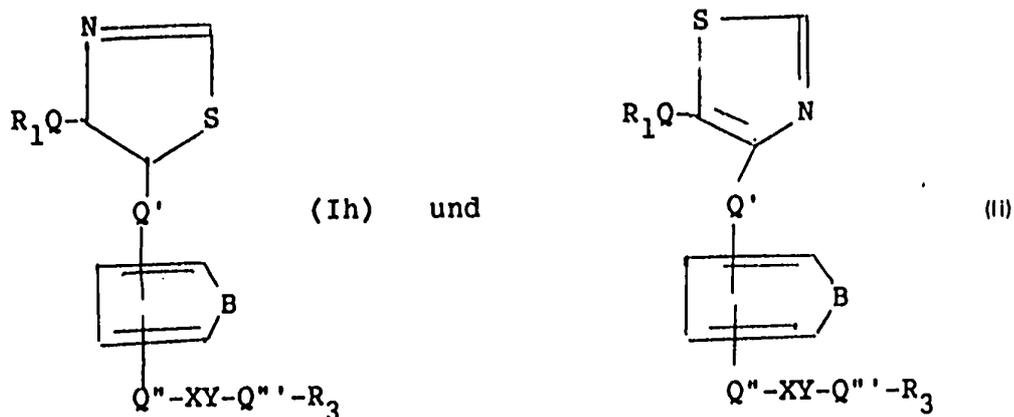
4. Für die Herstellung der Pyrazole der Formel If und Ig:



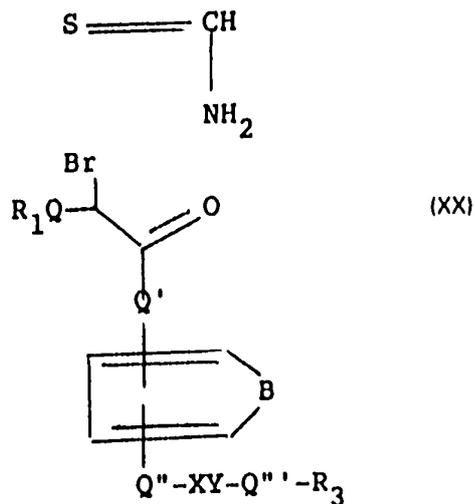
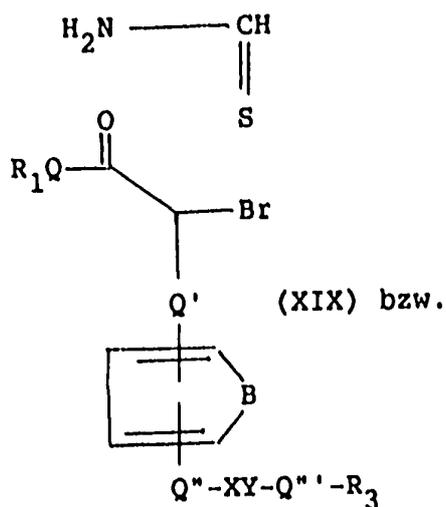
Umsetzung entsprechender Ketoaldehyde in protischen Lösungsmitteln wie Ethanol mit Hydrazin unter Erwärmen:



5. Für die Herstellung der Thiazole der Formeln Ih und Ii:

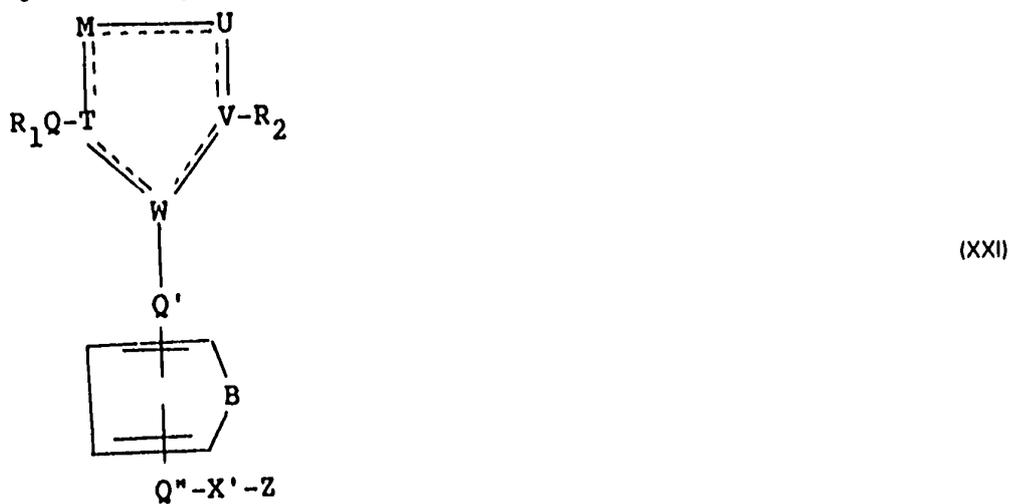


Umsetzung von α -Halogenketonen mit Thioformamid in aprotischen Lösungsmitteln wie Acetonitril bei 0-25°C:



6. Für die Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen X-Y CONH, CSNH, CO(CH₂)₁₋₃NH, SO₂NH oder SO₂(CH₂)₁₋₃NH bedeutet:

Umsetzung von Verbindungen der Formel

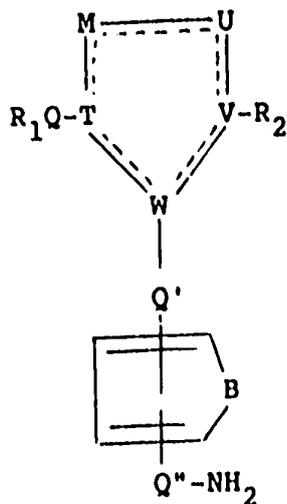


(Z = OH, Halogen, Niederalkoxy, Niederaacyloxy; X' = CO, CS, CO(CH₂)₁₋₃, SO₂, SO₂(CH₂)₁₋₃)
mit Aminen der Formel



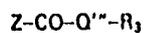
unter üblichen Bedingungen, z. B. wie in Houben-Weyl VIII, 653 ff. und E 5, 941 ff. beschrieben.

7. Für die Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen X-Y NHCO oder NHCONH bedeutet: Umsetzung von Aminen der Formel



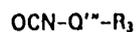
(XXIII)

mit Carbonsäuren bzw. Carbonsäurederivaten



(XXIV)

bzw. Isocyanaten



(XXV)

nach üblichen Methoden.

Gewünschtenfalls werden nach Verfahren 1 bis 7 zunächst erhaltene Basen in üblicher Weise in Säureadditionssalze überführt oder quaterniert, zunächst erhaltene Salze in freie Basen. Die Ausgangsstoffe für die Verfahren 1 bis 7 können nach bekannten Methoden hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen PAF-antagonistische Wirkung.

Bekanntlich handelt es sich bei PAF (Plättchen Aktivierender Faktor) um das Phospholipid Acetyl-glycerol-ether-phosphorylcholin (AGEPC), das als potenter Lipidmediator bekannt ist, der von tierischen und menschlichen proinflammatorischen Zellen freigesetzt wird. Unter solchen Zellen finden sich hauptsächlich basophile und neutrophile Granulozyten, Makrophagen (aus Blut und Gewebe) sowie Thrombozyten, die an Entzündungsreaktionen beteiligt sind.

PAF zeigt im pharmakologischen Experiment Bronchokonstruktion, Blutdrucksenkung, Auslösung einer Thrombozytenaggregation sowie eine proinflammatorische Wirkung.

Diese experimentell nachweisbaren Wirkungen des PAF weisen direkt oder indirekt auf mögliche Funktionen dieses Mediators in der Anaphylaxie, in der Pathophysiologie des Asthma bronchiale und allgemein in der Entzündung hin.

PAF-Antagonisten werden benötigt, um einerseits weitere pathophysiologische Funktionen dieses Mediators an Tier und Mensch aufzuklären und andererseits pathologische Zustände und Krankheiten, an denen PAF beteiligt ist, insbesondere entzündliche und allergische Vorgänge, zu behandeln. Beispiele für mögliche Indikationen eines PAF-Antagonisten sind Entzündungsprozesse des Tracheobronchialbaumes (akute und chronische Bronchitis, Asthma bronchiale) oder der Niere (Glomerulonephritis), der Gelenke (rheumatische Erkrankungen), anaphylaktische Zustände, Allergien und Entzündungen im Bereich der Schleimhäute (Rhinitis, Konjunktivitis) und der Haut (z. B. Psoriasis) sowie durch Sepsis, Endotoxine oder Verbrennungen bedingte Schockzustände. Weitere wichtige Indikationen für einen PAF-Antagonisten sind Läsionen und Entzündungen im Bereich der Magen- Darmschleimhaut, wie z. B. Schockulcus, Colitisulcerosa, Morbus Crohn, Stressulcus, im allgemeinen Ulcus pepticum, jedoch insbesondere Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni; obstruktive Lungenerkrankungen, wie z. B. bronchiale Hyperreaktivität, entzündliche Lungenerkrankungen, wie z. B. chronische Bronchitis;

Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z. B. Polytrauma, Anaphylaxe, Arteriosklerose, entzündliche Darmerkrankungen, EPH-Gestose (edema-proteinuria Hypertension), Erkrankungen des extrakorporalen Kreislaufes z. B. Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Organschäden bei Bluthochdruck, ischämische Erkrankungen, entzündliche und immunologische Erkrankungen, Immunmodulation bei Transplantationen von Fremdgewebe, etwa die Abstoßung von Nieren-, Leber- und anderen Transplantaten, Immunmodulation bei Leukämie, Metastasenausbreitung (z. B. bei bronchialer Neoplasie), Erkrankungen des ZNS, wie z. B. Migräne, multiple Sklerose, endogene Depression, Agoraphobie (panic disorder), weiterhin erweisen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen als Cyto- und Organprotektion z. B. zur Neuroprotektion, etwa bei Leberzirrhose, DIC (disminuierte intravasale Gerinnung);

Nebenwirkungen einer Arzneimitteltherapie, z. B. anaphylaktische Kreislaufreaktionen,

Kontrastmittelzwischenfälle, Nebenwirkungen bei der Tumorthherapie;

Unverträglichkeiten bei Bluttransfusionen; fulminantes Leberversagen (CCl₄-Intoxikation)

Amanitaphalloides-Intoxikation

(Knollenblätterpilzvergiftung);

Symptome von parasitären Erkrankungen (z. B. Wurmerkrankungen); Autoimmunerkrankungen (z. B. M. Werlhof);

Autoimmunhämolytischen Anämien, autoimmunologisch bedingte Glomerulonephritiden, Thyreoidis Hashimoto, primäres Myxoedem, perniziöse Anämie, autoimmune atrophische Gastritis, Morbus Addison, juveniler Diabetes, Goodpasture-

Syndrom, idiopathische Leukopenie, primär biliäre Zirrhose, aktive bzw. chronisch aggressive Hepatitis (HBsAg-neg.), Colitis ulcerosa und systemischer Lupus erythematoses (SLE), idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), Immundefizienz bei Aids, Kaposi-Sarkom, Diabetes, juvenile Diabetes, diabetische Retinopathie, polytraumatischer Schock, hämorrhagischer Schock; PAF-assoziierte Interaktion mit Gewebshormonen (autocoid hormones), Lymphokinen und anderen Modulatoren, Hemmung unerwünschter Angiogenese.

Sie können auch in Kombinationen eingesetzt werden, vor allem bei solchen Indikationen, für die PAF-Antagonisten geeignet sind. Dementsprechend können die PAF-Antagonisten z. B. mit β -Adrenergika, Parasympatholytika, Corticosteroiden, Antiallergika, Sekretolytika, Antibiotika kombiniert werden. Bei der Kombination mit TNF (Tumor-Nekrose-Faktor) wird eine bessere Verträglichkeit (Ausschaltung störender Nebenwirkungen) des TNF erreicht; TNF läßt sich daher gewünschtenfalls auch in höheren Dosen einsetzen als bei seiner alleinigen Anwendung.

(Unter „Kombination“ ist hier auch die Anwendung der beiden Wirkstoffe in getrennten Zubereitungen und in einem gewissen zeitlichen Abstand zu verstehen). Bei der gemeinsamen Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen mit β -Adrenergika kann ein synergistischer Effekt erzielt werden, z. B. in der Broncholyse. Sehr vorteilhaft ist auch die Kombination der PAF-Antagonisten mit Immunsuppressiva, z. B. den verschiedenen Cyclosporinen.

Die neuen Verbindungen können topisch, oral, transdermal, parenteral oder durch Inhalation verabreicht werden. Die Verbindungen liegen hierbei als aktive Bestandteile in üblichen Darreichungsformen vor, z. B. in Zusammensetzungen, die im wesentlichen aus einem inerten pharmazeutischen Träger und einer effektiven Dosis des Wirkstoffes bestehen, wie z. B. Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Lösungen, Suspensionen, Inhalationsaerosole, Salben, Emulsionen, Sirupe, Suppositorien.

Die therapeutische und prophylaktische Dosis ist abhängig von der Beschaffenheit und Ernsthaftigkeit des Krankheitszustandes.

Eine wirksame Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt bei oraler Anwendung zwischen 1 und 100, vorzugsweise zwischen 10 und 80 mg/Dosis, bei intravenöser oder intramuskulärer Anwendung zwischen 0,001 und 50, vorzugsweise zwischen 0,1 und 30 mg/Dosis. Für die Inhalation sollen Lösungen, die 0,01 bis 1,0 vorzugsweise 0,1 bis 0,5 % Wirkstoff enthalten, eingesetzt werden, ferner Pulver und Suspensionen in verflüssigten Treibgasen.

Für eine repräsentative Gruppe erfindungsgemäßer Verbindungen sind im folgenden Daten für die Hemmung der PAF-induzierten Thrombozytenaggregation IC_{50} Mol/l (A) und den 3H PAF-Rezeptorbindungstest (B) (vgl. EP-A 0254245, S. 20/21) zusammengestellt:

Verbindung	A ($IC_{50} \times 10^{-6}$)	B (KI[M] $\times 10^{-6}$)
Tab. I/1	3,2	1,6
Tab. II/1	0,11	0,25
Tab. II/2	0,12	0,19
Tab. III/4	0,38	5,1
Tab. V/2	0,63	2,8

Formulierungsbeispiele

1. Tabletten

Zusammensetzung:	
Wirkstoff gemäß der Erfindung	30 Gew.-Teile
Stearinsäure	6 Gew.-Teile
Traubenzucker	564 Gew.-Teile

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Tabletten von 600 mg Gewicht verarbeitet. Gewünschtenfalls kann der Wirkstoffgehalt erhöht oder vermindert und die Traubenzuckermenge entsprechend vermindert oder erhöht werden.

2. Suppositorien

Zusammensetzung:	
Wirkstoff gemäß der Erfindung	80 Gew.-Teile
Laktose, gepulvert	45 Gew.-Teile
Kakao-Butter	1 575 Gew.-Teile

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Suppositorien von 1,7 g Gewicht verarbeitet.

3. Inhalationspulver

Mikronisiertes Wirkstoffpulver (Verbindung der Formel I; Teilchengröße ca. 0,5 bis 7 μ m) werden in einer Menge von 0,02 mg mit 10 mg mikronisierter Lactose und gegebenenfalls geeigneten Mengen weiterer Wirkstoffe in Hartgelatine kapseln abgefüllt. Das Pulver wird aus üblichen Inhalationsgeräten, z. B. gemäß DE-A 3345722, inhaliert.

4. Dosieraerosol

Wirkstoff gemäß der Erfindung	0,5 Gew.-%
Sorbitantriöleat	0,5 Gew.-%
Monofluortrichlormethan und Difluordichlormethan (2:3)	99,0 Gew.-%

Die Mischung wird in Dosieraerosolgeräte üblicher Art abgefüllt. Die Dosiervorrichtung wird beispielsweise so ausgelegt, daß pro Hub 0,05 ml der Zubereitung abgegeben werden.

Die nachstehend beschriebenen Beispiele sollen die Herstellungsverfahren näher erläutern.

Beispiel 1

4-[2-(3,5-Dichlorphenyl)-4-methyl-3H-imidazol-3-yl]-N-(3-pyridyl)-benzamid

2,0 g 1-(4-Carboethoxyphenyl)-5-methyl-2-(3,5-dichlorphenyl)-imidazol, (hergestellt aus 3,5-Dichlor- α -acetamidocetophon, Fp. 95–98°C, durch Umsetzung mit 4-Aminobenzoessäureethylester), werden in 50 ml Ethanol und 20 ml 10%iger Natronlauge zur Säure verseift.

Anschließend wird die Säure mit 50 ml Chloroform und 2 ml Thionylchlorid 2 Stunden am Rückfluß gekocht, das Chloroform abdestilliert und das Säurechlorid in 50 ml Dioxan versetzt. Die Lösung wird 30 Minuten auf 80°C erhitzt, danach mit 200 ml Eiswasser verdünnt. Das Produkt wird mit Chloroform extrahiert, getrocknet und abdestilliert.

Die Titelverbindung wird aus Ethanol umkristallisiert; Fp: 94–98°C

Beispiel 2

4-[5-(3,5-Dimethoxyphenyl)-1H-tetrazol-1-yl]-N-(3-pyridyl)-benzamid

3,5-Dimethoxybenzoessäure wird in Chloroform bei Rückflußtemperatur mit Thionylchlorid in das Säurechlorid übergeführt und dieses mit 4-Aminobenzoessäureethylester in Gegenwart von Triethylamin in der Wärme zum Amid umgesetzt.

Das Amid wird in Toluol unter Rückfluß mit Phosphorpentachlorid umgesetzt.

Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das Imidchlorid in Dimethylformamid mit Natriumazid bei Raumtemperatur zum 4-[5-(3,5-Dimethoxyphenyl)-1H-tetrazol-1-yl]-benzoessäureethylester cyclisiert.

Der erhaltene Ester wird in Methanol mit 20%iger wäßriger Natronlauge 60 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird angesäuert, die Säure isoliert und aus Methanol umkristallisiert; Fp. 220–222°C.

6,5 g der erhaltenen Säure werden in 150 ml Chloroform und 6 ml Thionylchlorid 2 Stunden unter Rückfluß gekocht, das

Chloroform wird abdestilliert und das Säurechlorid in 100 ml Dioxan mit 4,6 g 3-Aminopyridin 30 Minuten auf 80°C erhitzt.

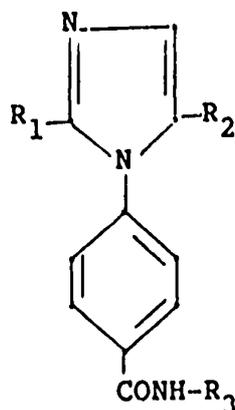
Danach wird mit Eiswasser verdünnt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

Man erhält die Titelverbindung in einer Ausbeute von 4 g (49,8% d. Th.), Fp. 217–219°C.

Entsprechend den vorstehenden Beispielen können auch die Verbindungen der folgenden Tabellen erhalten werden.

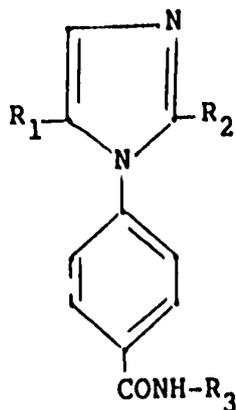
Tabelle I

Verbindungen der Formel



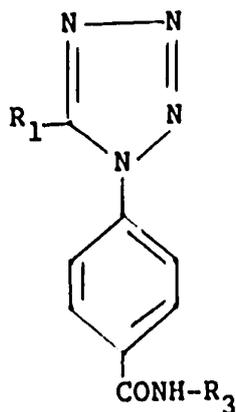
Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	Fp. [°C]
1	Phenyl	Methyl	3-Pyridyl	
2	5-Methylthien-2-yl	Methyl	3-Pyridyl	
3	3,5-Dimethoxyphenyl	Methyl	3-Pyridyl	179–181
4	3,5-Di-t-butyl-4-hydroxyphenyl	Methyl	3-Pyridyl	
5	3-Methoxyphenyl	Methyl	3-Pyridyl	
6	3,5-Dichlorphenyl	Isopropyl	3-Pyridyl	
7	3,5-Dichlorphenyl	Methyl	3-Pyridyl	94–98

Tabelle II
Verbindungen der Formel



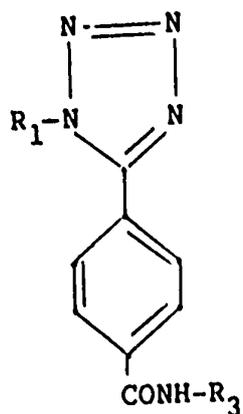
Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	Fp. [°C]
1	3,5-Dimethoxyphenyl	Methyl	3-Pyridyl	179-181
2	3,5-Dichlorphenyl	Methyl	3-Pyridyl	187-190
3	2-Thienyl	Methyl	3-Pyridyl	
4	3,5-Di-t-butyl-4-hydroxyphenyl	Methyl	3-Pyridyl	
5	3-Dimethylaminophenyl	Methyl	4-Pyridyl	
6	3-Chlorphenyl	Methyl	4-Pyridyl	

Tabelle III
Verbindungen der Formel



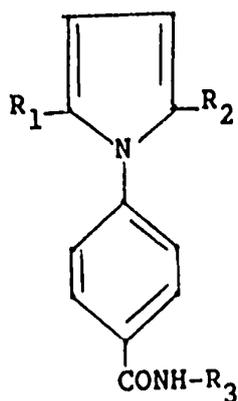
Nr.	R ₁	R ₂	Fp. [°C]
1	2-Naphthyl	3-Pyridyl	203-204
2	2-Thienyl	3-Pyridyl	195-200
3	2-Chlorphenyl	3-Pyridyl	
4	3,5-Dimethoxyphenyl	3-Pyridyl	217-219
5	3,5-Di-t-butyl-4-hydroxyphenyl		
6	3-Methoxy-5-methyl-phenyl	4-Pyridyl	
7	3-Trifluormethylphenyl	3-Pyridyl	
8	3-Chlorphenyl	3-Pyridyl	217-220
9	Phenyl	3-Pyridyl	176

Tabelle IV
Verbindungen der Formel



Nr.	R ₁	R ₃	Fp. [°C]
1	3,5-Dimethoxyphenyl	3-Pyridyl	232-236
2	2-Thienyl	3-Pyridyl	
3	3,5-Di-t-butyl-4-hydroxyphenyl	3-Pyridyl	

Tabelle V
Verbindungen der Formel



Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	Fp. [°C]
1	2-Thienyl	Methyl	3-Pyridyl	164-166
2	3,5-Dimethoxyphenyl	Methyl	3-Pyridyl	185-187