



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 287 495 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 213/78  
C 07 D 217/26  
C 07 D 403/04  
C 07 D 407/04  
C 07 D 409/04

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 312 758 7  
(31) 8702890

(22) 08.02.88  
(32) 10.02.87

(44) 28.02.91  
(33) GB

(71) siehe (73)

(72) Winter-Mihaly, Eva; Borel, Christian; Weith, André J., Dr., CH

(73) Zyma SA, 1260 Nyon, CH

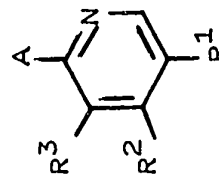
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, O - 1020 Berlin, DE

(54) Verfahren zur Herstellung heterozyclischer Stickstoffverbindungen

(55) heterocyclische Stickstoffverbindungen; substituierte  
Pyridinverbindungen; substituierte  
Isochinolinverbindungen; Arzneimittelwirkstoff;  
Antifibrotika

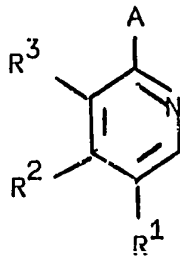
(I)

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von  
Verbindungen der Formel I, worin die Substituenten A, R<sup>1</sup>,  
R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in den Beschreibungsunterlagen angegebene  
Bedeutung haben. Sie zeigen wertvolle pharmakologische  
Eigenschaften, speziell als Antifibrotika. Formel (I)



**Patentansprüche:**

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



(I)

worin

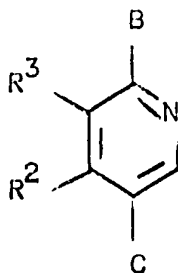
A Carbamoyl, N-(niederer Alkyl)carbamoyl, N,N-Di(niederer Alkyl)carbamoyl, Hydroxycarbamoyl in freier oder geschützter Form, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)Alkoxy-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)alkyl-carbamoyl, den Rest -C(=N-OH)-NH<sub>2</sub>, den Carbamimidoylrest -C(=NH)-NH<sub>2</sub>, den N-(niederer Alkyl)amidinorest -C(=NH)-NH(niederer Alkyl), den Rest -C(=NH)-O(niederer Alkyl), 1-(C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>-Alkoxy-carbonyl)-1-(niederer Alkoxy)methoxycarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl, Hydroxyimino(niederer Alkyl), 4,5-Dihydrothiazol-2-yl, 4,5-Dihydrooxazol-2-yl, 4,5-Dihydroimidazol-2-yl, Thiazol-2-yl, Oxazol-2-yl, 1-(niederer Alkyl)-4,5-dihydroimidazol-2-yl, Imidazolyl, 1-Acyl-imidazolyl, Benzothiazol-2-yl, Benzimidazol-2-yl, Benzoxazol-2-yl, 1-Acyl-benzimidazol-2-yl, Tetrazol-5-yl in freier oder geschützter Form; oder Carboxy oder einen pharmazeutisch verträglichen Ester davon, vorausgesetzt, daß R<sup>2</sup> nicht Wasserstoff, Phenyl, Nitrophenyl, Carboxyphenyl, oder C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkoxy-carbonylphenyl ist; R<sup>1</sup> Carboxy oder eine pharmazeutisch verträgliche Estergruppe; R<sup>2</sup> Wasserstoff oder einen Rest der Gruppe niederer Alkyl, Cycloalkyl, Aryl(niederer Alkyl), Heteroaryl(niederer Alkyl), und Aryl, die jeweils unsubstituiert oder substituiert sein können; R<sup>3</sup> Wasserstoff; oder R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen



(Buta-1,3-dien-1,4-ylen)

bedeuten, wobei R<sup>2</sup> nicht Wasserstoff, wenn

- A Hydroxycarbamoyl und R<sup>1</sup> Methoxycarbonyl, oder
  - A Hydroxyiminomethyl und R<sup>1</sup> Methoxycarbonyl bzw. Ethoxycarbonyl, oder
  - A Benzimidazol-2-yl und R<sup>1</sup> Ethoxycarbonyl darstellen und R<sup>2</sup> nicht Phenyl ist, wenn
  - A Carbamoyl und R<sup>1</sup> Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl bedeuten,
- oder ein Tautomer bzw. Salz davon sowie gegebenenfalls eines pharmazeutischen Präparates, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel II



(II),

worin B ein Rest ist, der in einen Substituenten A umgewandelt werden kann, oder einen Substituenten A darstellt, C ein Rest ist, der in einen Substituenten R<sup>1</sup> umgewandelt werden kann oder einen Substituenten R<sup>1</sup> darstellt, mit der Maßgabe, daß mindestens eine der Gruppen B und C nicht gleich den Gruppen A und R<sup>1</sup> von Formel I ist, und R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die angegebene Bedeutung haben, mit einer Substanz, die die Gruppe A und/oder R<sup>1</sup> bildet; und/oder, wenn gewünscht, Umwandlung einer gebildeten Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I und/oder Umwandlung eines gebildeten Salzes in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz und/oder Umwandlung einer gebildeten freien Verbindung der Formel I mit salzbildenden Eigenschaften in ein Salz und/oder Trennung eines gebildeten Gemisches von Stereoisomeren

- oder optischen Isomeren, wie eines Diastereomerengemisches, in die einzelnen Stereoisomeren, optischen Isomeren oder Enantiomerengemische und/oder Auftrennung von Isomerengemischen wie Racematen in die optischen Isomeren, sowie gegebenenfalls die hergestellte Verbindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz derselben zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Trägern verarbeitet wird.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel I, worin  $R^2$  Wasserstoff oder einen Rest der Gruppe niederes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl(niederes Alkyl), Heteroaryl(niederes Alkyl) und Aryl, die jeweils unsubstituiert oder durch Amino, niederes Alkylamino, Di(niederes Alkyl)amino, Piperidino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperazino, 4-(niederes Alkyl oder niederes Alkanoyl)piperazino, niederes Alkoxy,  $C_3$ - $C_{14}$ -Alkoxy, worin die Alkylkette durch 1-5 Oxygruppen unterbrochen ist, oder  $C_3$ - $C_{14}$ -Alkylamino, worin die Alkylkette durch 1-5 Oxy- und/oder Iminogruppen unterbrochen ist, substituiert sein können, und  $R^3$  Wasserstoff oder  $R^2$  und  $R^3$  zusammen Buta-1,3-dien-1,4-ylen bedeuten, hergestellt wird.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel I, worin A N-(niederes Alkyl)carbamoyl, N,N-Di(niederes Alkyl)-carbamoyl, Hydroxycarbamoyl, N-( $C_1$ - $C_{20}$ )-Alkoxy-N-( $C_1$ - $C_{20}$ )-alkylcarbamoyl, den Rest  $-C(=N-OH)-NH_2$ , den N-(niederes Alkyl)amidinorest,  $-C(=NH)-NH$ (niederes Alkyl), den Rest  $-C(=NH)-O$ (niederes Alkyl), 1-(niederes Alkoxy-carbonyl)-1-(niederes Alkoxy)methoxycarbonyl,  $C_3$ - $C_7$ -Alkanoyl, 1-Hydroxyimino(niederes Alkyl), 4,5-Dihydrothiazol-2-yl, 4,5-Dihydrooxazol-2-yl, 4,5-Dihydroimidazol-2-yl, Thiazol-2-yl, Imidazol-2-yl, 1-(niederes Alkyl)-4,5-dihydroimidazol-2-yl, Benzothiazol-2-yl, Tetrazol-5-yl, 2-(niederes Alkanoyl)tetrazol-5-yl oder 2-(1-(niederes Alkoxy-carbonyl)-1-(niederes Alkoxy)methyl)tetrazol-5-yl; oder Carboxy oder  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkoxy-carbonyl, vorausgesetzt, daß  $R^2$  nicht Wasserstoff oder unsubstituiertes Phenyl ist;  
 $R^1$  Carboxy,  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkoxy-carbonyl oder 1-(niederes Alkoxy-carbonyl)-1-(niederes Alkoxy)methoxycarbonyl, und  
 $R^2$  Wasserstoff, niederes Alkyl,  $C_5$ - $C_7$ -Cycloalkyl, Phenyl(niederes Alkyl) oder Phenyl, wobei bei den beiden letzten Resten Phenyl unsubstituiert oder durch niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy und/oder Halogen substituiert ist, mit der Maßgabe, daß  $R^2$  nicht Wasserstoff, wenn A Hydroxycarbamoyl und  $R^1$  Methoxycarbonyl sind und  
 $R^3$  Wasserstoff;  
 $R^2$  und  $R^3$  zusammen Buta-1,3-dien-1,4-ylen bedeuten, oder ein Tautomer oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
4. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel I, worin A Hydroxycarbamoyl, N-( $C_1$ - $C_{20}$ )-Alkoxy-N-( $C_1$ - $C_{20}$ )-alkylcarbamoyl, den Rest  $-C(=N-OH)-NH_2$ , den N-(niederes Alkyl)-amidinorest  $-C(=NH)-NH$ -(niederes Alkyl), den Rest  $-C(=NH)-O$ (niederes Alkyl), 1-(niederes Alkoxy-carbonyl)-1-(niederes Alkoxy)methoxycarbonyl,  $C_3$ - $C_7$ -Alkanoyl, 1-Hydroxy-imino-(niederes Alkyl), 4,5-Dihydrothiazol-2-yl, 4,5-Dihydrooxazol-2-yl, 4,5-Dihydroimidazol-2-yl, Thiazol-2-yl, Imidazol-2-yl, 1-(niederes Alkyl)-4,5-dihydroimidazol-2-yl, Benzothiazol-2-yl, Tetrazol-5-yl, 2-(niederes Alkanoyl)-tetrazol-5-yl oder 2-(1-(niederes Alkoxy-carbonyl)-1-(niederes Alkoxy)methyl)tetrazol-5-yl; oder Carboxy oder  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkoxy-carbonyl, vorausgesetzt, daß  $R^2$  nicht Wasserstoff oder Phenyl ist;  
 $R^1$  Carboxy,  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkoxy-carbonyl oder 1-(niederes Alkoxy-carbonyl)-1-(niederes Alkoxy)methoxycarbonyl, und  
 $R^2$  Wasserstoff, niederes Alkyl,  $C_5$ - $C_7$ -Cycloalkyl oder Phenyl, mit der Maßgabe, daß  $R^2$  nicht Wasserstoff ist, wenn A Hydroxycarbamoyl und  $R^1$  Methoxycarbonyl ist;  
 $R^3$  Wasserstoff; oder  
 $R^2$  und  $R^3$  zusammen Buta-1,3-dien-1,4-ylen bedeuten, oder ein Tautomer oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
5. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel I, worin A Hydroxycarbamoyl in freier oder geschützter Form, Tetrazol-5-yl in freier oder geschützter Form oder Carboxy oder eine pharmazeutisch verträgliche Estergruppe davon,  
 $R^1$  Carboxy oder eine pharmazeutisch verträgliche Estergruppe davon,  
 $R^2$  und  $R^3$  Wasserstoff, oder

- $R^2$  und  $R^3$  zusammen Buta-1,3-dien-1,4-ylen bedeuten, mit der Maßgabe, daß  $R^2$  und  $R^3$  zusammen Buta-1,3-dien-1,4-ylen bilden müssen, wenn A Hydroxycarbamoyl und  $R^1$  Methoxycarbonyl, oder wenn A Carboxy oder niederes Alkoxycarbonyl ist, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
6. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel I, worin A N-(niederes Alkyl)carbamoyl, N,N-Di(niederes Alkyl)-carbamoyl, Hydroxycarbamoyl, den Rest  $-C(=N-OH)-NH_2$ , den N-(niederes Alkyl)amidinorest  $-C(=NH)-NH$ (niederes Alkyl), den Rest  $-C(=NH)-O-$ (niederes Alkyl),  $C_3-C_7$ -Alkanoyl, 1-Hydroxyimino- $C_2-C_7$ -Alkyl, 4,5-Dihydrothiazol-2-yl, Thiazol-2-yl, 4,5-Dihydroimidazol-2-yl, 1-(niederes Alkyl)-4,5-dihydroimidazol-2-yl, Imidazol-2-yl, 4,5-Dihydrooxazol-2-yl, Benzothiazol-2-yl oder Tetrazol-5-yl,  $R^1$  Carboxy oder niederes Alkoxycarbonyl,  $R^2$  Wasserstoff, niederes Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl(niederes Alkyl) oder Phenyl, wobei bei den beiden letzten Resten Phenyl unsubstituiert oder durch niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy und/oder Halogen substituiert ist, mit der Maßgabe, daß  $R^2$  nicht Wasserstoff, wenn A Hydroxycarbamoyl und  $R^1$  Methoxycarbonyl ist;  $R^3$  Wasserstoff; oder  $R^2$  und  $R^3$  zusammen Buta-1,3-dien-1,4-ylen bedeuten, oder ein Tautomer oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
  7. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel I, worin A Hydroxycarbamoyl, Tetrazol-5-yl oder Carboxy,  $R^1$  Carboxy oder niederes Alkoxycarbonyl,  $R^2$  Wasserstoff oder niederes Alkyl, jedoch niederes Alkyl sein muß, wenn A Hydroxycarbamoyl und  $R^1$  Methoxycarbonyl ist oder wenn A Carboxy ist;  $R^3$  Wasserstoff bedeutet, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
  8. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß 5-Carboxy-2-hydroxycarbamoylpyridin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
  9. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß 4-Carboxy-1-(tetrazol-5-yl)isochinolin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
  10. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß 5-Carboxy-2-(tetrazol-5-yl)pyridin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
  11. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß 2-(Tetrazol-5-yl)pyridin-5-carbonsäurehexadecylester oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
  12. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Pyridin-2,5-dicarbonsäurebis/ethoxycarbonyl(ethoxy)methylester/ oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.

#### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung heterocyclischer Stickstoffverbindungen, wie substituierten Pyridin- bzw. Isochinolinverbindungen, die als Wirkstoff in der pharmazeutischen Industrie eingesetzt werden.

#### Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Zum Stand der Technik ist nichts bekannt.

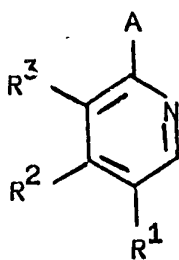
#### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung sind Wirkstoffe für Arzneimittel, die wertvolle pharmakologische Eigenschaften zeigen, z. B. die Collagenproduktion vermindern, also als Antifibrotika eingesetzt werden können.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Stickstoffverbindungen, wie substituierten Pyridin- bzw. Isochinolinverbindungen zu entwickeln.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

worin A Carbamoyl, N-(niederer Alkyl)-carbamoyl, N,N-Di-(niederer Alkyl)carbamoyl, N-Hydroxycarbamoyl in freier oder geschützter Form, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-Alkoxy-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-alkyl-carbamoyl, -C(=N-OH)-NH<sub>2</sub>, den Carbamidoylrest -C(=NH)-NH<sub>2</sub>, den N-(niederer Alkyl)amidinoest -C(=NH)-NH(niederer Alkyl), -C(=NH)-O-(niederer Alkyl), 1-(C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>)-Alkoxy-carbonyl-1-(niederer Alkoxy)methoxycarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl, 1-Hydroxyimino(niederer Alkyl), 4,5-Dihydrothiazol-2-yl, 4,5-Dihydrooxazol-2-yl, 4,5-Dihydroimidazol-2-yl, Thiazol-2-yl, Oxazol-2-yl, 1-(niederer Alkyl)-4,5-dihydroimidazol-2-yl, Imidazolyl, 1-Acylimidazolyl, Benzothiazol-2-yl, Benzooxazol-2-yl, Benzimidazol-2-yl, 1-Acyl-benzimidazol-2-yl, Tetrazol-5-yl in freier oder geschützter Form;

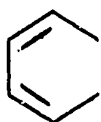
oder Carboxy oder eine pharmazeutisch verträgliche Estergruppe davon, vorausgesetzt, daß R<sup>2</sup> nicht Wasserstoff, Phenyl, Nitrophenyl, Carboxyphenyl und C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkoxy-carbonyl-phenyl ist;

R<sup>1</sup> Carboxy oder eine pharmazeutisch verträgliche Estergruppe davon,

R<sup>2</sup> Wasserstoff oder niederer Alkyl, Cycloalkyl, Aryl-(niederer Alkyl), Heteroaryl-(niederer Alkyl) und Aryl, die jeweils unsubstituiert oder substituiert sein können;

R<sup>3</sup> Wasserstoff; oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen



(Buta-1,3-dien-1,4-ylen)

bedeuten, mit der Maßgabe, daß R<sup>2</sup> nicht Wasserstoff ist, wenn

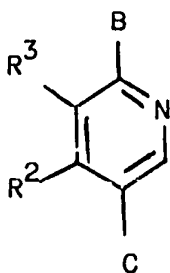
- A N-Hydroxy-carbamoyl und R<sup>1</sup> Methoxycarbonyl; oder
- A Hydroxyiminomethyl und R<sup>1</sup> Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl; oder
- A Benzimidazol-2-yl und R<sup>1</sup> Ethoxycarbonyl bedeutet;

und mit der Maßgabe, daß R<sup>2</sup> nicht Phenyl ist, wenn

- A Carbamoyl und R<sup>1</sup> Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl ist;

Tautomere und Salze davon.

Eine Verbindung der Formel II



(II),

worin B ein Rest ist, der in eine Gruppe A umgewandelt werden kann, oder eine Gruppe A, wie unter Formel I definiert, C ein Rest ist, der in eine Gruppe R<sup>1</sup> umgewandelt werden kann, oder R<sup>1</sup> ein Substituent ist, wie unter Formel I definiert, mit der Maßgabe, daß mindestens eine der Gruppen B und C ungleich den Gruppen A und R<sup>1</sup> der Formel I ist, und R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> Substituenten wie unter Formel I angegeben, bedeuten, mit einem Reagens, das die Gruppe A und/oder R<sup>1</sup> bildet; und/oder, wenn gewünscht, Umwandlung der entstehenden Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I und/oder Umwandlung eines entstehenden Salzes in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz und/oder Umwandlung einer entstehenden freien Verbindung der Formel I mit salzbildenden Eigenschaften in ein Salz und/oder Auftrennung eines entstehenden Gemisches von Stereoisomeren oder optischen Isomeren, z. B. eines Diastereomergemisches in die einzelnen Stereoisomeren, optischen Isomeren oder Enantiomergemische und/oder Spaltung von Enantiomergemischen, z. B. von Racematen, in die optischen Isomere.

Eine Gruppe B, die in eine Gruppe A umgewandelt werden kann, ist vorzugsweise freies oder funktionell modifiziertes Carboxy, z. B. auch freies oder funktionell modifiziertes Formyl. Funktionell modifiziertes Carboxy ist z. B. Cyan, verestertes Carboxy, wie niederer Alkoxy-carbonyl, Halogen-carbonyl wie Chlorformyl (-COCl), Anhydrid oder gemischtes Anhydrid mit einem niederen Alkoxy-carbonyl-halogenid wie Chlorameisensäureethylester oder mit einem niederen Alkanoyl-halogenid, z. B. Pivaloylchlorid. In manchen Fällen ist es vorteilhaft, zuerst Cyan in Imino(niederer Alkoxy)methyl umzuwandeln, z. B. durch Reaktion mit einem Alkalimetallalkoholat wie Natriummethylat oder Natriumethylat (vgl. Chem. Rev. 61, 1979 [1961]).

Imino(niederes Alkoxy)methyl ist normalerweise reaktiver als Cyan und kann entweder in situ dargestellt oder isoliert werden, bevor es nötigenfalls einer Umwandlungsreaktion in andere unter A genannte Substituenten unterworfen wird.

Eine Gruppe C, die in eine Gruppe R<sup>1</sup> umgewandelt werden kann, ist vorzugsweise funktionell modifiziertes Carboxy wie Cyan, Halogen-carboxyl oder gemischtes Anhydrid mit Carboxy wie oben definiert. Außerdem kommen in Betracht z. B. Halogen, Methyl, Hydroxymethyl, veretheretes oder verestertes Hydroxymethyl, Halogenmethyl, freies oder funktionell modifiziertes Formyl oder niederes Alkanoyl.

Beispiele für geeignete Reagenzien zur Bildung der Gruppen A und/oder R<sup>1</sup> sind unten zu finden, wo einige der möglichen Umwandlungen B → A und C → R<sup>1</sup> beschrieben werden.

Verbindungen der Formel I, worin A Carbamoyl, N-(niederes Alkyl)carbamoyl oder N,N-Di-(niederes Alkyl)carbamoyl bedeutet, können z. B. dargestellt werden durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der Formel II oder I, worin B (A) Carboxy, funktionell modifiziertes Carboxy oder niederes Alkoxy-carboxyl bedeutet, mit Ammoniak bzw. einem Mono- oder Di(niederes Alkyl)-amin.

Weiterhin können Verbindungen der Formel I, worin A Carbamoyl bedeutet, z. B. aus der entsprechenden Verbindung der Formel II, worin B Cyan ist, z. B. durch vorsichtige Hydrolyse, z. B. mit 96%iger Schwefelsäure, oder durch Behandlung mit einem Alkalimetallhydroxid, z. B. mit verdünnter wäßriger NaOH-Lösung und Wasserstoffperoxid dargestellt werden. Verbindungen der Formel I (II), worin A (B) und/oder R<sup>1</sup> (niederes) Alkoxy-carboxyl oder substituiertes (niederes) Alkoxy-carboxyl, d. h. verestertes Carboxy, bedeuten, können auch dargestellt werden z. B. durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II, worin B und/oder R<sup>1</sup> Cyan bedeuten, mit einem gegebenenfalls substituierten (niederen) Alkanol und anschließende vorsichtige Hydrolyse mit Wasser.

Verbindungen der Formel I, worin A Hydroxyimino(amino)methyl bedeutet, können z. B. dargestellt werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II oder I, worin B (A) Cyan oder Imino-(niederes Alkoxy)methyl bedeuten, mit Hydroxylamin oder einem Salz, z. B. dem Hydrochlorid oder Sulfat derselben.

Verbindungen der Formel I, worin A Carbamidoyl oder N-(niederes Alkyl)amidino bedeutet, können z. B. dargestellt werden durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der Formel II oder I, worin B (A) Cyan oder Imino(niederes Alkoxy)methyl bedeutet, mit Ammoniak oder einem niederen Alkylamin. Verbindungen der Formel I, worin A 4,5-Dihydrothiazol-2-yl, 4,5-Dihydrooxazol-2-yl, 4,5-Dihydroimidazol-2-yl, 1-(niederes Alkyl)-4,5-dihydroimidazol-2-yl, Benzothiazol-2-yl, Benzooxazol-2-yl oder Benzimidazol-2-yl bedeutet, können allgemein hergestellt werden z. B. durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der Formel II oder I, worin B (A) Carboxy oder vorzugsweise funktionell modifiziertes Carboxy entsprechend obiger Definition ist, speziell Cyan oder Imino(niederes Alkoxy)methyl. m

ino-ethanthiol, 2-Amino-ethanol, 1,2-Diaminoethan, 1-(niederes Alkylamino)-2-amino-ethan, 2-Amino-thiophenol, 2-Aminophenol oder 1,2-Diamino-benzen (vgl. Chem. Rev. 61, 179–211 [1960] oder Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Vol. IVc, M. F. Ansell [Hrsg.], Elsevier, Amsterdam et al. 1986, S. 156–158, 197–200, 317–320, 347–348, 429 und 456).

Verbindungen der Formel I, worin A Tetrazol-5-yl bedeutet, können z. B. dargestellt werden durch Kondensation einer Verbindung der Formel II, worin B Cyan oder aktiviertes Cyan (z. B. in Form von Imino(niederes Alkoxy)methyl) wie oben beschrieben mit Stickstoffwasserstoffsäure oder einer Verbindung, die Stickstoffwasserstoffsäure freisetzt, z. B. einem Metallazid oder Ammoniumazid, vorzugsweise einem Alkalimetallazid wie Natriumazid oder Ammoniumazid, umgesetzt wird. Besagte Kondensation wird nach bekannten Methoden durchgeführt, z. B. wie beschrieben in Barton et al., Comprehensive Organic Chemistry Vol. 4, S. 407–409 (1979), vorzugsweise in Gegenwart einer Säure, z. B. Salzsäure, oder Ammoniumchlorid (vgl. auch Synthesis 1973, 80 und J. Amer. Chem. Soc. 80, 3908 [1958]).

Verbindungen der Formel I, worin A Hydroxycarbamoyl bedeutet, können z. B. durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der Formel II oder I, worin B (A) Carboxy, funktionell modifiziertes Carboxy entsprechend obiger Definition oder niederes Alkoxy-carboxyl bedeutet, mit Hydroxylamin oder einem Salz desselben dargestellt werden. Als Beispiel kann niederes Alkoxy-carboxyl mit Hydroxylamin unter basischen Bedingungen behandelt werden (vgl. J. Med. Chem. 22, 589 [1973]).

Verbindungen der Formel I, worin A N-(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-Alkoxy-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-alkyl-carbamoyl bedeutet, können z. B. dargestellt werden durch Umsetzung einer anderen Verbindung der Formel I, worin A Hydroxycarbamoyl bedeutet, mit einem C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkanol z. B. in Gegenwart einer Säure wie Schwefelsäure.

Verbindungen der Formel I, worin A Thiazol-2-yl, Oxazol-2-yl, Imidazol-2-yl oder 1-Acyl-imidazol-2-yl bedeutet, können dargestellt werden z. B. durch Oxydation einer entsprechenden Verbindung der Formel II oder I, worin B (A) 4,5-Dihydrothiazol-2-yl, 4,5-Dihydrooxazol-2-yl, 4,5-Dihydroimidazol-2-yl oder 1-Acyl-4,5-dihydroimidazol-2-yl bedeutet (vgl. z. B. J. Amer. Chem. Soc. 96, 2463 [1974]).

Verbindungen der Formel I, worin A 4(5)-Imidazolyl bedeutet, können z. B. dargestellt werden durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der Formel II, worin B Acetyl ist, mit einem niederen Formimid säurealkylester, z. B. HC(=NH)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, in Gegenwart von Ammoniak (vgl. Arch. Pharm. 307, 972 [1974]).

Verbindungen der Formel II oder I, worin B (A) niederes Alkanoyl bedeutet, können z. B. dargestellt werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II, worin B vorzugsweise Cyan ist, mit vorzugsweise einer Grignard-Verbindung der Formel C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-Mg-Hal (Hal = Halogen). Nach saurer Hydrolyse wird die gewünschte Ketoverbindung erhalten.

Verbindungen der Formel I, worin A 1-Hydroxyimino-(niederes Alkyl) bedeutet, können z. B. dargestellt werden durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der Formel II oder I, worin B (A) Formyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl bedeutet, mit Hydroxylamin oder einem Salz desselben.

Verbindungen der Formel I, worin A 1-Acyl-imidazol-(2- oder 4)-yl, 1-Acyl-benzimidazol-2-yl, 2-Acyl-tetrazol-5-yl, O-Acyl- oder N,O-Diacyl-N-hydroxycarbamoyl bedeutet, können z. B. dargestellt werden durch Umsetzung einer anderen Verbindung der Formel I, worin A Imidazol-2- oder 4(5)-yl, Benzimidazol-2-yl, Tetrazol-5-yl oder Hydroxycarbamoyl bedeutet, mit einem geeigneten Acylierungsmittel, das die gewünschte(n) Acylgruppe(n) einführt, z. B. einem Säurehalogenid, Anhydrid oder gemischtem Anhydrid wie oben genannt.

Acylierungsmittel, die für die Acylierung von Tetrazol-5-yl in Betracht kommen, sind z. B. Säurechloride der Formel  $\text{X}-\text{CO}-\text{X}$  (X = niederes Alkyl, Aryl, O-(niederes Alkyl), O-Aryl), Isocyanate, z. B. Phenylisocyanat, Diketen oder Bromcyan. Normalerweise wird Tetrazol-5-yl in 2-Stellung acyliert oder alkyliert.

Acylierungsmittel, die zur Acylierung von Hydroxamsäuren (N-Hydroxy-carbamoyl) in Betracht kommen, sind z. B. Säurechloride, Säureanhydride, Isocyanate, Diketen oder Di(niederes Alkyl)-acetale.

O-Monoalkylierung von Hydroxycarbamoyl erfolgt z. B. durch Behandlung mit einem niederen Alkylhalogenid in Gegenwart einer Base, z. B. Natrium-methylat. Dialkylierung von Hydroxycarbamoyl kann z. B. erreicht werden durch Reaktion seines Kalziumsalzes mit einem niederen Alkylhalogenid.

Verbindungen der Formel I, worin R<sup>1</sup> (und/oder A) eine pharmazeutisch verträgliche Estergruppe ist, werden z. B. dargestellt durch Umsetzung einer Verbindung der Formel I, worin R<sup>1</sup> (und/oder A) Carboxy ist, oder einer Verbindung der Formel II, worin C funktionell modifiziertes Carboxy ist und B eine Gruppe A gemäß der Definition für Formel I (oder funktionell modifiziertes Carboxy) ist, mit dem entsprechenden Alkohol.

Die Veresterung freier Carboxygruppen erfolgt vorteilhaft in Gegenwart eines sauren wasserabspaltenden Katalysators, wie z. B. einer protischen Säure, z. B. Schwefelsäure, oder einer Lewis-Säure, z. B. Bortrifluorid-etherat, im Überschuß des verwendeten Alkohols und/oder in einem inerten Lösungsmittel, gegebenenfalls mit Entfernung des bei der Reaktion freigesetzten Wassers, z. B. durch azeotrope Destillation. Die Reaktion kann auch in Gegenwart von wasserbindenden Kondensationsmitteln wie geeigneten substituierten Carbodiimiden, z. B. Dicyclohexylcarbodiimid, durchgeführt werden, gegebenenfalls in inerten organischen Lösungsmitteln. Funktionell modifiziertes Carboxy, z. B. gemischte Anhydride oder Säurehalogenide, werden z. B. in Gegenwart von säurebindenden Mitteln, z. B. organischen Basen, speziell tertiären Stickstoffbasen wie Triethylamin, Ethyldiisopropylamin oder Pyridin, oder auch anorganischen Basen, z. B. Alkalimetall, oder Erdalkalimetallhydroxiden oder -carbonaten wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat oder -hydroxid, mit Alkoholen oder Alkoholaten, z. B. Alkalimetall-niederen Alkoholaten, umgesetzt.

Darüber hinaus können die Verbindungen der Formel I, worin R<sup>1</sup> (und/oder A) eine pharmazeutisch verträgliche Estergruppe ist, dargestellt werden durch Kondensation einer anderen Verbindung der Formel I, worin R<sup>1</sup> (und/oder A) Carboxy ist, mit einem Veresterungsmittel der Formel III

R<sup>4</sup>-Z

(III)

worin

Z Hydroxy oder eine reaktive veresterte Hydroxygruppe und

R<sup>4</sup> eine der oben definierten Estergruppen ist.

Eine reaktive veresterte Hydroxygruppe Z in einer Verbindung der Formel III ist eine Hydroxygruppe, die mit einer starken anorganischen oder organischen Säure verestert ist. Entsprechende Z-Gruppen sind speziell Halogen, z. B. Chlor, Brom oder vorzugsweise Jod, auch Sulfonyloxygruppen, wie niedere Alkyl- oder Arylsulfonyloxygruppen, z. B. Methan-, Ethan-, Benzen- oder Toluensulfonyloxygruppen.

Die Veresterung der Carboxygruppe R<sup>1</sup> (und/oder A), gegebenenfalls als Salz, in einer Verbindung der Formel I mit einer Verbindung der Formel III, worin Z eine reaktive veresterte Hydroxygruppe ist, erfolgt nach bekannter Methode, z. B. in Gegenwart einer organischen Base, wie z. B. einem organischen Amin, z. B. einem tertiären Amin wie Tri(niederes Alkyl)amin, z. B. Trimethylamin, Triethylamin oder Ethyl-diisopropylamin, einem N,N-Di(niederes Alkyl)anilin, z. B. N,N-Dimethyl-anilin, einem cyclischen tertiären Amin wie einem N-(niederes Alkyl)-morpholin, z. B. N-Methyl-morpholin, einer Base vom Pyridintyp, z. B. Pyridin, einer anorganischen Base, z. B. Hydroxiden, Carbonaten oder Hydrogencarbonaten von Alkalimetallen oder Erdalkalimetallen, z. B. Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid, -carbonat oder -hydrogencarbonat, oder einer quartären Ammoniumbase, wie z. B. einem Tetraalkylammonium-hydroxid, -carbonat oder -hydrogencarbonat, worin Alkyl, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder ähnliches ist.

Die Verbindung der Formel I, worin R<sup>1</sup> (und/oder A) Carboxy ist, wird vorzugsweise zuerst in ein Salz einer der genannten organischen oder anorganischen Basen, speziell in das Natrium- oder Kaliumsalz übergeführt und wird dann mit einer Verbindung der Formel III umgesetzt. Die Verbindungen der Formel III sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden.

Eine Verbindung der Formel III, worin Z eine reaktive veresterte Hydroxygruppe ist, kann in situ dargestellt werden. Beispielsweise kann eine Verbindung der Formel III, worin Z Chlor ist, durch Behandlung mit Natriumjodid in einem Lösungsmittel, z. B. Aceton oder Acetonitril, in eine Verbindung der Formel III, worin Z Jod ist, übergeführt werden; oder die Veresterung kann mit einer Chlorverbindung der Formel III in Gegenwart von Natriumjodid durchgeführt werden.

Die gleichen Reaktionen, wie oben für die Umwandlung von Carboxy in pharmazeutisch verträgliche Estergruppen davon beschrieben, können auch für die Umwandlung von A = Tetrazol-5-yl in A = geschütztes Tetrazol-5-yl angewendet werden. Beispielsweise können Verbindungen der Formel I, worin A 2-[1-(C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>-Alkoxy-carbonyl)-1-(niederes Alkoxy)methyl]-tetrazol-5-yl bedeutet, dargestellt werden, indem eine andere Verbindung der Formel I, worin A Tetrazol-5-yl bedeutet, mit einem 2-Halogen-2-(niederes Alkoxy)essigsäure-C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>-alkylester, z. B. in Gegenwart einer Base wie Triethylamin umgesetzt wird.

Die meisten der Ausgangsverbindungen sind Derivate des bekannten 2,5-Dicarboxy-pyridins. 5-Carboxy-2-cyan-pyridin, auch mit zusätzlichen Substituenten in 4- oder 3,4-Stellung, können z. B. dargestellt werden aus 3-Formyl-pyridin oder 3-Carboxy-pyridin, jeweils gegebenenfalls in 4- oder 4,5-Stellung substituiert, durch

1. Oxydation des entsprechenden 3-Carboxy-pyridin-N-oxids;
2. Behandlung des 3-Carboxy-pyridin-N-oxids mit einem Alkalimetallcyanid, z. B. Natrium- oder Kaliumcyanid, nach der Reissert-Henze-Methode oder einem verwandten Verfahren (vgl. Heterocycles 22, 2375 [1984]). Cyanierung der substituierten Pyridin-N-oxide kann z. B. erfolgen durch Umsetzung mit Trimethylsilylcyanid und Dimethylcarbamoylchlorid über die 1-Methoxy-pyridiniumionen (vgl. Heterocycles 22, 93 [1984]).

Die Einführung des Substituenten R<sup>2</sup>, z. B. niederes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl-(niederes Alkyl), Heteroaryl-(niederes Alkyl) oder Aryl, in die 4-Stellung von 3-Formyl-pyridin kann z. B. erfolgen wie folgt: (1) Schutz der Formylgruppe, z. B. als Ethylendioxyacetal;

(2) Behandlung mit Chlorameisensäurephenylester, wobei ein N-Phenoxy-carbonyl-pyridiniumsalz erhalten wird;

3. Reaktion mit R<sup>2</sup>MgHal (R<sup>2</sup> = Substituent, Hal = Halogen), wobei 4-R<sup>2</sup>-1,4-dihydropyridin erhalten wird;

4. Oxydation z. B. mit Schwefel, wie S<sub>8</sub>, wobei das freie 4-R<sup>2</sup>-substituierte Pyridin erhalten wird (der N-Phenoxy-carbamoylsubstituent wird abgespalten);

5. Entfernen der Schutzgruppe an der Formylgruppe, z. B. durch saure Hydrolyse, wobei das gewünschte 4-R<sup>2</sup>-3-Formyl-pyridin erhalten wird (vgl. Heterocycles 22, 339 [1984]).

3-Carboxy- oder 3-Formyl-pyridin, das in 4,5-Stellung mit einem Benzoring anelliert ist, entspricht dem bekannten 4-Carboxy- oder 4-Formyl-isochinolin.

3-Carboxy-pyridine, die in 4-Stellung durch eine Gruppe  $R^2$  (außer Wasserstoff) substituiert sind, können z. B. auch dargestellt werden durch Totalsynthese des Pyridinringes in bekannter Weise. Beispielsweise liefert die Umsetzung eines  $\beta$ -Ketosäurealkylesters der Formel  $R^2COCH_2COOAlk$  mit Cyanacetamid ein 2,6-Dihydroxy-4- $R^2$ -3-cyan-pyridin, das durch Umsetzung mit einem Halogenierungsmittel, z. B.  $POCl_3$  in das entsprechende 2,6-Dichlor-4- $R^2$ -3-cyan-pyridin umgewandelt werden kann. Bei diesem können die beiden Chlorsubstituenten z. B. durch Wasserstoffbehandlung in Gegenwart von Pd (z. B. aus  $PdCl_2$ ) abgespalten werden. Das entstehende 4- $R^2$ -3-cyan-pyridin wird zu dem gewünschten 4- $R^2$ -3-carboxy-pyridin verseift. (Vgl. J. Org. Chem. 25, 560 [1960] oder Tetrahedron 33, 113 [1977]).

Verbindungen der Formel II, worin B Formyl bedeutet und C Carboxy ist, sind bekannt (vgl. JP-A-77-42,883 = C. A. 87, 117786y [1977]) oder können z. B. aus einer entsprechenden Verbindung der Formel II dargestellt werden, worin B Cyan ist, z. B. durch selektive Reduktion mit  $SnCl_2/HCl$  nach Org. Synth. Coll. Vol. 3, 626 (1955).

Die Umwandlung einer Verbindung der Formel I (II), worin A (B) und/oder  $R^1$  z. B. niederes Alkoxy-carbonyl, Cyan oder anderweitig funktionell modifiziertes Carboxy bedeutet, in eine Verbindung der Formel I, worin A und/oder  $R^1$  Carboxy ist, erfolgt vorteilhaft durch Hydrolyse mit anorganischen Säuren wie Halogenwasserstoffsäuren oder Schwefelsäure oder mit wäßrigen Alkalien, vorzugsweise Alkalimetallhydroxiden wie Lithium- oder Natriumhydroxid.

Wenn irgendwelche der genannten Zwischenprodukte störende reaktive Gruppen enthalten, z. B. Carboxy, Hydroxy, Amino oder Mercapto, können diese vorteilhaft zeitweilig geschützt werden in jedem Stadium mit leicht entfernbaren Schutzgruppen. Die Wahl der Schutzgruppen für eine bestimmte Reaktion hängt von verschiedenen Faktoren ab, z. B. der Art der zu schützenden funktionellen Gruppe, der Struktur und Stabilität des Moleküls, an der sich der Substituent als funktionelle Gruppe befindet, und den Reaktionsbedingungen. Schutzgruppen, die diesen Bedingungen entsprechen, und ihre Einführung und Entfernung sind bekannt und sind z. B. beschrieben in J. F. W. McOmie „Protective Groups in Organic Chemistry“, Plenum Press, London, New York 1973.

Je nach Reaktionsbedingungen werden die Verbindungen der Formel I entweder in freier Form oder als Salze erhalten. Jede entstehende Base kann in ein entsprechendes Säureadditionssalz umgewandelt werden, vorzugsweise unter Verwendung einer therapeutisch brauchbaren Säure oder eines Anionenaustauschpräparats, oder erhaltene Salze können in die entsprechende freie Base umgewandelt werden, z. B. unter Verwendung einer stärkeren Base, wie z. B. einem Metall- oder Ammoniumhydroxid oder einem basischen Salz, z. B. einem Alkalimetallhydroxid oder -carbonat oder einem Kationenaustauschpräparat.

Andererseits können Verbindungen der Formel I, wie saure Gruppen, z. B. Carboxy oder eine phenolische Hydroxygruppe enthalten, in bekannter Weise in Salze umgewandelt werden, indem sie mit einer Base, z. B. einem Alkalimetallhydroxid oder Alkoholat, einem Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalz, z. B. Natriumhydrogencarbonat, Ammoniak oder einem geeigneten organischen Amin behandelt werden. Die freien Verbindungen können durch Behandlung solcher Salze mit einer Säure erhalten werden. Wegen der engen Beziehungen zwischen den freien Verbindungen und den Verbindungen in Salzform ist immer auch das Salz mit gemeint, wenn ein solches möglich ist oder unter den entsprechenden Umständen geeignet ist.

Verbindungen der Formel I, die mindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten, können sowohl als (R)- und (S)-Enantiomere sowie als Enantiomergemische, speziell als Racemat, vorkommen. Die vorliegende Erfindung umfaßt alle diese Formen, ebenso weitere Isomere und Gemische von mindestens zwei Isomeren, z. B. ein Diastereomergemisch oder Enantiomergemisch, welches möglich wird, wenn ein oder mehrere weitere asymmetrische Zentren im Molekül vorhanden sind. Entstehende Diastereomergemische, Gemische von Racematen oder geometrischen Isomeren können auf Grund der physikochemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise in einzelne Diastereomere, Racemate oder geometrische Isomere getrennt werden, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionelle Kristallisation.

Entstehende Enantiomergemische, wie z. B. Racemate, können nach bekannten Methoden in die optischen Isomeren (Antipoden) aufgespalten werden, z. B. durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder mit Hilfe von Mikroorganismen oder z. B. durch Umsetzung eines sauren Endprodukts mit einer optisch aktiven Base, die mit der racemischen Säure Salze bildet, und Auftrennung der so erhaltenen Salze, z. B. durch fraktionierte Kristallisation, in die diastereomeren Salze, aus denen die optisch aktiven Carbonsäureantipoden durch Ansäuern freigesetzt werden können.

Die oben genannten Reaktionen werden nach Standardmethoden durchgeführt, in Gegenwart oder Abwesenheit von Verdünnungsmitteln, vorzugsweise solchen, die gegenüber den Reagenzien inert sind und als Lösungsmittel für dieselben dienen, von Katalysatoren, Kondensationsmitteln oder anderen genannten Reagenzien und/oder Inertatmosphären, bei niedrigen Temperaturen, bei Raumtemperatur oder erhöhten Temperaturen, z. B. im Temperaturbereich von  $-20^\circ C$  bis  $+200^\circ C$ , vorzugsweise beim Siedepunkt der verwendeten Lösungsmittel, und bei Atmosphärendruck oder erhöhtem Druck. Die bevorzugten Lösungsmittel, Katalysatoren und Reaktionsbedingungen werden in den angefügten Beispielen dargelegt. Die Verbindungen einschließlich ihrer Salze können auch in Form von Hydraten oder anderen Solvaten entsprechend den verwendeten Lösungsmitteln zur Umkristallisation erhalten werden. Die Erfindung umfaßt ferner jede Variante des vorliegenden Verfahrens, bei dem ein Zwischenprodukt, das in irgendeinem Stadium des Verfahrens erhalten werden kann, als Ausgangsmaterial verwendet wird und die verbleibenden Stufen durchgeführt werden, oder bei dem das Verfahren bei irgendeiner Stufe unterbrochen wird oder bei dem ein Ausgangsmaterial unter den Reaktionsbedingungen gebildet wird oder bei dem ein Reaktionspartner in Form eines Salzes oder eines optisch reinen Antipoden verwendet wird. Meistens werden bei den genannten Reaktionen diejenigen Ausgangsmaterialien verwendet, die zur Bildung der oben als besonders brauchbar bezeichneten Verbindungen führen.

Die benutzten allgemeinen Definitionen haben die folgende Bedeutung im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

Der Begriff „niederes“ bedeutet, daß die so definierten Gruppen vorzugsweise bis einschließlich 7, speziell bis einschließlich 4 Kohlenstoffatome enthalten.

Der Rest  $-C(=N-OH)-NH_2$  kann Amino(hydroxyimino)methyl genannt werden. Der Rest  $-C(=NH)-O-$  (niederes Alkyl) kann Imino(niederes Alkoxy)methyl bzw. (niederes Alkoxy)(imino)methyl genannt werden.

Alkyl ist vorzugsweise  $C_1-C_{20}$ -Alkyl, wie Hexadecyl oder niederes Alkyl wie oben definiert.

Niederes Alkyl ist z. B. Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, Isohexyl oder Heptyl, vorzugsweise Ethyl und speziell Methyl.

Imidazolyl bedeutet z. B. Imidazol-2-yl oder Imidazol-4(5)-yl.

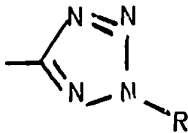


1-Acyl-imidazolyl ist vorzugsweise 1-Acyl-imidazol-2- oder 4-yl. Acyl ist vorzugsweise niederes Alkanoyl, kann jedoch auch gegebenenfalls substituiertes Benzoyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl-(niederes Alkoxy-carbonyl), z. B. Benzoyloxy-carbonyl, sein. Die möglichen Substituenten für Benzoyl oder Phenyl-(niederes Alkoxy-carbonyl) sind die gleichen wie weiter unten für Arylreste genannt.

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl ist z. B. Propionyl, Butyryl, Pivaloyl oder Valeryl. Niederes Alkanoyl umfaßt außerdem Formyl und Acetyl.

1-Hydroxyimino-(niederes Alkyl) bedeutet die Oxime der genannten niederen Alkanoylgruppen der Formel  $\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$  oder  $\text{C}(\text{N}=\text{OH})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Alkyl})$  und ist z. B. Hydroxyiminomethyl oder 1-Hydroxyimino-ethyl, -propyl oder -butyl.

Eine pharmazeutisch verträgliche Estergruppe von Carboxy ist vorteilhaft ein Ester, der durch Solvolyse oder unter physiologischen Bedingungen in die freie Carbonsäure umgewandelt werden kann, z. B. C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy-carbonyl, vorzugsweise niederes Alkoxy-carbonyl; (Amino-, Mono- oder Di(niederes Alkyl)amino)-substituiertes niederes Alkoxy-carbonyl; Carboxy-substituiertes niederes Alkoxy-carbonyl, z. B.  $\alpha$ -Carboxy-substituiertes niederes Alkoxy-carbonyl; (niederes Alkoxy-carbonyl)-substituiertes (niederes Alkoxy-carbonyl), z. B.  $\alpha$ -(niederes Alkoxy-carbonyl)-substituiertes (niederes Alkoxy-carbonyl); arylsubstituiertes niederes Alkoxy-carbonyl, z. B. gegebenenfalls (Halogen-, niederes Alkyl- oder niederes Alkoxy)-substituiertes Benzoyloxy-carbonyl oder Pyridylmethoxy-carbonyl; (Hydroxy-, niederes Alkanoyloxy oder niederes Alkoxy)-substituiertes niederes Alkoxy-carbonyl, z. B. Pivaloyloxymethoxy-carbonyl; (Hydroxy-, niederes Alkanoyloxy- oder niederes Alkoxy)-substituiertes niederes Alkoxy-methoxy-carbonyl; 1-Alkoxy-carbonyl-1-(niederes Alkoxy)methoxy-carbonyl, vorzugsweise 1-(C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>-Alkoxy-carbonyl)-1-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy)methoxy-carbonyl, speziell 1-(C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>-Alkoxy-carbonyl)-1-ethoxy-methoxy-carbonyl und speziell 1-Ethoxy-carbonyl-1-ethoxy-methoxy-carbonyl (vgl. Synth. Commun. 16, 1431 [1986]); Phthalid-3-yloxy-carbonyl; (niederes Alkyl-, niederes Alkoxy-, Halogen)-substituiertes Phthalid-3-yloxy-carbonyl, (niederes Alkoxy-carbonyloxy)-(niederes Alkoxy-carbonyl), z. B. 1-Methoxy-carbonyloxyethoxy-carbonyl oder 1-Ethoxy-carbonyloxyethoxy-carbonyl; Aryloxy-carbonyl, z. B. Phenoxy-carbonyl oder Phenoxy-carbonyl, welches in o-Stellung günstig durch Carboxy oder niederes Alkoxy-carbonyl substituiert ist. Bevorzugt als pharmazeutisch verträgliche Estergruppen sind 1-(C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>-Alkoxy-carbonyl)-1-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy)methoxy-carbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy-carbonyl, speziell niederes Alkoxy-carbonyl. Tetrazol-5-yl kann geschützt sein z. B. analog der Carboxygruppe. Alle Reste R, die zur Veresterung von Carboxy zum Erhalt einer pharmazeutisch verträglichen Estergruppe von Carboxy benutzt werden, wie oben genannt, können ebenso zum Schutz der NH-Gruppe von Tetrazol-5-yl verwendet werden. So entsprechen die oben erwähnten pharmazeutisch verträglichen Estergruppen von Carboxy, COOR, direkt dem Tetrazol-5-yl in geschützter Form,



Außerdem kann Tetrazol-5-yl durch Acylgruppen wie oben definiert geschützt werden. Bevorzugt als Tetrazol-5-yl in geschützter Form sind 2-[1-(C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>-Alkoxy-carbonyl)-1-(niederes Alkoxy)methyl-tetrazol-5-yl] und 2-(niederes Alkanoyl)-tetrazol-5-yl.

N-Hydroxy-carbamoyl in geschützter Form bedeutet z. B. mono- oder diacyliertes oder mono- oder di-(niedrig alkyliertes) N-Hydroxy-carbamoyl. Bei Monoacylierung oder Monoalkylierung wird normalerweise die OH-Gruppe acyliert. Wird eine zweite Acyl- oder Alkylgruppe eingeführt, wird auch die NH-Gruppe acyliert oder alkyliert. N-Hydroxy-carbamoyl in geschützter Form ist vorzugsweise O-(niederes Alkanoyl)-N-hydroxy-carbamoyl, O-(niederes Alkyl)-N-hydroxy-carbamoyl oder N,O-Di(niederes Alkyl)-N-hydroxy-carbamoyl.

Cycloalkyl hat z. B. 3-8, vorzugsweise 5-7 Ringkohlenstoffatome und ist z. B. Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Aryl ist ein mono-, bi- oder polycarbocyclischer aromatischer Rest, z. B. Naphthyl, vorzugsweise Phenyl.

Heteroaryl ist ein mono-, bi- oder polycyclischer aromatischer Rest, der mindestens ein Heteroatom im Ring enthält, vorzugsweise aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Bevorzugt sind monocyclische heterocyclische Reste sowie monocyclische heterocyclische Reste, welche vorzugsweise einen anellierten carbocyclischen Ring, speziell einen Benzoring, haben. Die heterocyclischen Ringe bestehen aus etwa 3-7, vorzugsweise 5 und 6 Ringgliedern und können als Ringglieder bis zu 4 gleiche oder verschiedene Heteroatome enthalten.

Bevorzugt als fünfgliedrige Heteroarylreste sind Monoaza-, Diaza-, Triaza-, Tetraza, Monooxa-, Monothia-, Oxaza-, Oxadiaz-, Thiaza- und Thiadiazacyclische Reste, wie Pyrrol, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furyl, Thienyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Isothiazolyl, Thiazolyl oder Thiadiazolylreste, während sechsgliedrige Heteroarylreste z. B. die entsprechenden Monoaza-, Diaza- oder Triazacyclischen Reste sind, wie Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Triazinylreste. Monocyclische heterocyclische Reste mit einem anellierten Benzoring sind z. B. Indolyl, Isoindolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzothiazolyl, Benzoxadiazolyl, Benzothiadiazolyl, Chinolyl oder Isochinolylreste.

Die niederen Alkylreste, Cycloalkylreste, Arylreste und Heteroarylreste sind vorzugsweise unsubstituiert, können jedoch auch substituiert sein. Als Substituenten kommen in Betracht z. B. freie, veretherte oder veresterte Hydroxygruppen wie Hydroxy, niederes Alkoxy oder niederes Alkanoyloxy; C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>-Alkoxygruppen, worin die Alkylkette durch 1-5 Oxygruppen unterbrochen wird; veretherte Mercaptogruppen wie niederes Alkylthio; Amino; sekundäres oder tertiäres Amino wie niederes Alkylamino, Di(niederes Alkyl)amino, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylenamino, Aza-, Oxa- oder Thia-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkylenamino, N-(niederes Alkyl- oder niederes Alkanoyl)-aza-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-alkylenamino oder Acylamino, vorzugsweise niederes Alkanoylamino; C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>-Alkylamino, worin die Alkylkette durch 1-5 Oxy- und/oder Iminogruppen unterbrochen wird; Halogen; freies oder funktionell modifiziertes Carboxy wie Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Di(niederes Alkyl)-carbamoyl oder Cyan; Nitro; Sulfo, niederes Alkoxy-sulfonyl oder amidierter Sulfo wie Sulfamoyl, N-(niederes Alkyl)-, N,N-Di(niederes Alkyl)- oder N-Phenyl-sulfamoyl. Niederes Alkyl kann außerdem substituiert sein z. B. durch Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl. Darüber hinaus kann Cycloalkyl substituiert sein z. B. durch niederes Alkyl, Aryl oder Heteroaryl; und Aryl und Heteroaryl können außerdem substituiert sein z. B. durch niederes Alkyl, Cycloalkyl oder 1,2-Methylenedioxy. Bevorzugte Substituenten an niederem Alkyl sind Morpholino, Piperazino, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>-Alkoxy, worin die Alkylkette durch 1-5 Oxygruppen unterbrochen ist, und C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>-Alkylamino, worin die Alkylkette durch 1-5 Oxy- und/oder Iminogruppen unterbrochen ist. Bevorzugte Substituenten an Cycloalkyl, Aryl und Heteroaryl sind niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy und Halogen.

$C_3$ - $C_{14}$ -Alkoxy, worin die Alkylkette durch 1-5 Oxygruppen unterbrochen wird, ist z. B.  $-O-(CH_2CH_2O)_n-(C_1-C_4)alkyl$  ( $n = 1-5$ ), vorzugsweise  $-O-(CH_2CH_2O)_n-CH_3$ , speziell der letztere Rest mit  $n = 1$  oder 2.

$C_3$ - $C_{14}$ -Alkylamino, worin die Alkylkette durch 1-5 Oxy- und/oder Iminogruppen unterbrochen wird, ist z. B.  $-NH-(CH_2CH_2X)_n-(C_1-C_4)alkyl$  ( $n = 1-5$ ,  $X = O$  oder  $NH$ ), vorzugsweise  $-NH-(CH_2CH_2X)_n-CH_3$  und speziell der letztere Rest mit  $n = 1$  oder 2.

Halogen ist vorzugsweise Fluor oder Chlor, kann jedoch auch Brom oder Jod sein.

Salze sind vorzugsweise pharmazeutisch verträgliche Salze, speziell Metall- oder Ammoniumsalze der genannten Verbindungen der Formel I mit einer freien Carboxygruppe, spezieller Alkali- oder Erdalkalimetallsalze, z. B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze; oder vorteilhaft leicht kristallisierende Ammoniumsalze mit Ammoniak oder organischen Aminen, wie Mono-, Di- oder Tri(niederes Alkyl, niederes Cycloalkyl oder niederes Hydroxyalkyl)aminen, niederen Alkylendiaminen oder niederen (Hydroxyalkyl oder Aryl)alkylarmonium-hydroxiden, z. B. Methylamin, Diethylamin, Triethylamin, Dicyclohexylamin, Triethanolamin, Ethylendiamin, Tris(hydroxymethyl)aminomethan, N-Methyl-D-glucamin oder Benzyltriethylammonium-hydroxid. Die genannten Verbindungen der Formel I mit einer basischen Gruppe bilden Säureadditionssalze vorzugsweise mit pharmazeutisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren, wie z. B. mit starken Mineralsäuren, aliphatischen oder aromatischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren, z. B. Salzsäure, Bernsteinsäure, Salicylsäure, Methansulfonsäure oder p-Toluensulfonsäure.

Zur Isolierung oder Reinigung können auch pharmazeutisch unverträgliche Salze verwendet werden. Therapeutisch werden nur pharmazeutisch verträgliche, nichttoxische Salze verwendet, und diese werden daher bevorzugt.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin  $R^2$  Wasserstoff oder einen Rest aus der Gruppe niederes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl-niederes Alkyl, Heteroaryl-niederes Alkyl, und Aryl, die jeweils unsubstituiert oder durch Amino, niederes Alkylamino, Di(niederes Alkyl)amino, Piperidino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperazino, 4-(niederes Alkyl oder niederes Alkanoyl)-piperazino, niederes Alkoxy,  $C_3$ - $C_{14}$ -Alkoxy, worin die Alkylkette durch 1-5 Oxygruppen unterbrochen wird, oder  $C_3$ - $C_{14}$ -Alkylamino, worin die Alkylkette durch 1-5 Oxy- und/oder Iminogruppen unterbrochen ist, substituiert sein können;  $R^3$  Wasserstoff; oder

$R^2$  und  $R^3$  zusammen Buta-1,3-dien-1,4-ylen bedeuten.

Ebenfalls bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin

A N-(niederes Alkyl)carbamoyl, N,N-Di(niederes Alkyl)carbamoyl, Hydroxycarbamoyl, N-( $C_1$ - $C_{20}$ )-Alkoxy-N-( $C_1$ - $C_{20}$ )-alkyl-carbamoyl, der Rest  $-C(=N-OH)-NH_2$ , der N-(niederes Alkyl)amidino-Rest  $-C(=NH)-NH$ (niederes Alkyl), der Rest  $-C(=NH)-O$ (niederes Alkyl), 1-(niederes Alkoxy-carbonyl)-1-(niederes Alkoxy)methoxycarbonyl,  $C_3$ - $C_7$ -Alkanoyl, 1-Hydroxy-imino-(niederes Alkyl), 4,5-Dihydro-thiazol-2-yl, 4,5-Dihydro-oxazol-2-yl, 4,5-Dihydroimidazol-2-yl, Thiazol-2-yl, Imidazol-2-yl, 1-(niederes Alkyl)-4,5-dihydroimidazol-2-yl, Benzothiazol-2-yl, Tetrazol-5-yl, 2-(niederes Alkanoyl)-tetrazol-5-yl, oder 2-(1-niederes Alkoxy-carbonyl-1-niederes Alkoxy-methyl)tetrazol-5-yl; oder Carboxy oder  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkoxy-carbonyl, vorausgesetzt, daß  $R^2$  nicht Wasserstoff oder unsubstituiertes Phenyl ist;

$R^1$  Carboxy,  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkoxy-carbonyl oder 1-(niederes Alkoxy-carbonyl)-1-(niederes Alkoxy)methoxycarbonyl,

$R^2$  Wasserstoff, niederes Alkyl,  $C_5$ - $C_7$ -Cycloalkyl, Phenyl-niederes Alkyl oder Phenyl, wobei bei den letzten beiden Resten Phenyl unsubstituiert oder durch niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy und/oder Halogen substituiert ist, mit der Maßgabe, daß  $R^2$  nicht Wasserstoff ist, wenn A Hydroxycarbamoyl und  $R^1$  Methoxycarbonyl ist;

$R^3$  Wasserstoff; oder

$R^2$  und  $R^3$  zusammen Buta-1,3-dien-1,4-ylen bedeuten, sowie Tautomere und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Weitere bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin

A Hydroxycarbamoyl, N-( $C_1$ - $C_{20}$ )-Alkoxy-N-( $C_1$ - $C_{20}$ )-alkyl-carbamoyl, der Rest  $-C(=N-OH)-NH_2$ , der N-(niederes Alkyl)amidino-Rest  $-C(=NH)-NH$ (niederes Alkyl), der Rest  $-C(=NH)-O$ (niederes Alkyl), 1-(niederes Alkoxy-carbonyl)-1-(niederes Alkoxy)methoxycarbonyl,  $C_3$ - $C_7$ -Alkanoyl, 1-Hydroxy-imino-niederes Alkyl, 4,5-Dihydrothiazol-2-yl, 4,5-Dihydrooxazol-2-yl, 4,5-Dihydroimidazol-2-yl, Thiazol-2-yl, Imidazol-2-yl, 1-(niederes Alkyl)-4,5-dihydroimidazol-2-yl, Benzothiazol-2-yl, Tetrazol-5-yl, 2-(niederes Alkanoyl)tetrazol-5-yl oder 2-(1-(niederes Alkoxy-carbonyl)-1-(niederes Alkoxy)methyl)tetrazol-5-yl; oder Carboxy oder  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkoxy-carbonyl, vorausgesetzt, daß  $R^2$  nicht Wasserstoff oder Phenyl ist;

$R^1$  Carboxy,  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkoxy-carbonyl oder 1-(niederes Alkoxy-carbonyl)-1-(niederes Alkoxy)methoxycarbonyl,

$R^2$  Wasserstoff, niederes Alkyl,  $C_5$ - $C_7$ -Cycloalkyl oder Phenyl, mit der Maßgabe, daß  $R^2$  nicht Wasserstoff, wenn A Hydroxycarbamoyl und  $R^1$  Methoxycarbonyl ist;

$R^3$  Wasserstoff; oder

$R^2$  und  $R^3$  zusammen Buta-1,3-dien-1,4-ylen bedeuten, sowie Tautomere und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Speziell bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin A Hydroxycarbamoyl in freier oder geschützter Form, Tetrazol-5-yl in freier oder geschützter Form oder Carboxy oder eine pharmazeutisch verträgliche Estergruppe davon,

$R^1$  Carboxy oder eine pharmazeutisch verträgliche Estergruppe davon;

$R^2$  und  $R^3$  Wasserstoff oder zusammen Buta-1,3-dien-1,4-ylen bedeuten,

mit der Maßgabe, daß  $R^2$  und  $R^3$  zusammen Buta-1,3-dien-1,4-ylen sein müssen, wenn A Hydroxycarbamoyl und  $R^1$

Methoxycarbonyl ist oder wenn A Carboxy oder niederes Alkoxy-carbonyl ist; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Weiterhin bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin A N-(niederes Alkyl)carbamoyl, N,N-Di(niederes Alkyl)carbamoyl, Hydroxycarbamoyl, den Rest  $-C(=N-OH)-NH_2$ , den N-(niederes Alkyl)amidino-Rest  $-C(=NH)-NH$ (niederes Alkyl), den Rest  $-C(=NH)-O$ (niederes Alkyl),  $C_3$ - $C_7$ -Alkanoyl, 1-Hydroxyimino- $C_2$ - $C_7$ -alkyl, 4,5-Dihydrothiazol-2-yl, Thiazol-2-yl, 4,5-Dihydroimidazol-2-yl, 1-(niederes Alkyl)-4,5-dihydroimidazol-2-yl, Imidazol-2-yl, 4,5-Dihydrooxazol-2-yl, Benzothiazol-2-yl oder Tetrazol-5-yl;

$R^1$  Carboxy oder niederes Alkoxy-carbonyl;

$R^2$  Wasserstoff, niederes Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl-(niederes Alkyl) oder Phenyl, wobei bei den beiden letzten Resten Phenyl unsubstituiert oder durch niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy und/oder Halogen substituiert ist, bedeuten, mit der Maßgabe, daß  $R^2$  nicht Wasserstoff, wenn A Hydroxycarbamoyl und  $R^1$  Methoxycarbonyl und  $R^3$  Wasserstoff bedeutet; oder  $R^2$  und  $R^3$  zusammen Buta-1,3-dien-1,4-ylen bilden Tautomere und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Speziell bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin

A Hydroxycarbonyl, Tetrazol-5-yl oder Carboxy;

R<sup>1</sup> Carboxy oder niederes Alkoxy-carbonyl;

R<sup>2</sup> Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten,

jedoch niederes Alkyl sein muß, wenn A Hydroxycarbonyl und R<sup>1</sup> Methoxycarbonyl ist oder wenn A Carboxy und R<sup>2</sup> Wasserstoff bedeuten,

sowie pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Am meisten bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, die in den Beispielen beschrieben sind, sowie pharmazeutisch verwendbare Salze davon.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindungen zeigen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, sie sind z. B. Inhibitoren der Collagen-prolinhydroxylase und vermindern die Collagenproduktion; sie sind daher als Antifibrotika zur Behandlung und Prophylaxe von Störungen, wie Leberfibrose und -zirrhose, Lungenfibrose, Nephrosklerose, Arteriosklerose, Skleroderma-Myelofibrose, chronischer Arthritis, rheumatischer Arthritis, hypertrophischer Narbenbildung, Osteoarthritis oder Keloiden geeignet.

Zur Messung der Prolyl-4-hydroxylaseaktivität kann Propyl-4-hydroxylase aus einer Ammoniumsulfatfraktion von Hühnerembryonen nach der Methode von I. Tuderman et al. (Eur. J. Biochem. 52, 9-16 (1975)) gewonnen werden. Die Prolyl-4-hydroxylaseaktivität kann z. B. in vitro bestimmt werden nach der Methode, die auf der Decarboxylierung von 2-Oxo-1-<sup>14</sup>C-glutarat beruht, nach K. I. Kivirikko et al., Methods in Encymology 82A, 245-304 (1982). Die IC<sub>50</sub>-Werte (Arzneimittelkonzentration, die eine 50%ige Verminderung der Enzymreaktion bewirkt) für die Verbindungen der Erfindung wurden bestimmt und betragen etwa 0,5 µM oder darüber.

Die Wirkung der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I auf die Kollagensynthese kann in vitro z. B. an Eiembr-yo-Fibroblastenkulturen nach M. Duchene et al., FEBS Letters 135, 119-122 (1981) untersucht werden. Nach 24 Stunden Arzneimittelinkubation kann das im Medium abgesonderte Kollagen Typ I durch Radioimmunassay (z. B. mit einem Bestimmungssatz vom Centre de Radioanalyse, Institut Pasteur, Lyon, Frankreich) bestimmt werden. Die Inhibition des gebildeten Kollagens Typ I, die durch die untersuchte Verbindung bewirkt wird, kann aus den erhaltenen Werten berechnet werden.

Die pharmakologisch verträglichen Verbindungen der vorliegenden Erfindung können z. B. zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, die eine wirksame Menge des Wirkstoffs allein oder zusammen mit anorganischen oder organischen festen oder flüssigen pharmazeutisch verträglichen Trägern enthalten. Die pharmazeutischen Präparate dienen z. B. zur enteralen (oralen oder rektalen), örtlichen (transdermalen) und parenteralen (z. B. intraperitonealen, intramuskulären oder intravenösen) Anwendung bei warmblütigen Tieren einschließlich Menschen.

Zur oralen Anwendung dienen z. B. Tabletten oder Gelatine-kapseln, die den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, z. B. Lactose, Dextrose, Saccharose, Mannitol, Sorbitol und/oder Cellulose, und Gleitmitteln, z. B. Kieselerde, Talkum, Stearinsäure oder deren Salzen, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglycol enthalten; Tabletten enthalten auch Bindemittel, z. B. Stärken, wie Mais-, Weizen, Reis- oder Pfeilwurzstärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Natrium-carboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und, wenn gewünscht, Trennmittel, z. B. Stärken, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie z. B. Natriumalginat, und/oder z. B. Schäumungsmischungen, Adsorbentien, Farbstoffe, Aromastoffe oder Süßungsmittel.

Zur parenteralen Anwendung speziell geeignet sind Infusionslösungen, vorzugsweise isotonische wäßrige Lösungen oder Suspensionen, wenn möglich, vor Gebrauch herzustellen, z. B. aus gefriergetrockneten Präparaten, die den Wirkstoff allein oder zusammen mit einem Träger, z. B. Mannitol, enthalten. Solche Präparate können sterilisiert sein und/oder Zusätze enthalten, z. B. Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Netzmittel und/oder Emulgatoren, Solubilisatoren, Salze zur Regulierung des osmotischen Druckes und/oder Puffer.

Zur örtlichen und transdermalen Anwendung werden vorzugsweise Hydrogele, Emulsionen wie Cremes und Salben sowie Mikroemulsionen wie isotrope transparente Emulsionsgele verwendet. Solche Präparate enthalten den Wirkstoff zusammen mit z. B. Konservierungsmitteln, Stabilisatoren, Verdickungsmitteln, Emulgatoren, Ölen, Solubilisatoren und Durchdringungsförderern.

Die genannten pharmazeutischen Präparate, die, falls erwünscht, andere pharmakologische Wirkstoffe enthalten können, werden in bekannter Weise hergestellt, z. B. durch herkömmliches Mischen, Granulieren, Tablettieren, Überziehen, Lösen, Konfektionieren oder Gefriertrocknen, und enthalten von etwa 0,1 bis 100%, speziell von etwa 1 bis etwa 50%, oder im Fall von gefriergetrockneten Produkten bis zu 100% Wirkstoff.

Je nach der Art der Störung, dem individuellen Zustand des Organismus und der Anwendungsweise beträgt die Tagesdosis zur Behandlung eines warmblütigen Tieres (Mensch oder Tier) von etwa 70 kg Gewicht zwischen etwa 5 mg bis etwa 3 g, speziell von 50 mg bis 1 g.

### Ausführungsbeispiele

#### Anwendung

Die folgenden Beispiele sollen die Herstellung einiger typischer Anwendungsformen illustrieren, stellen jedoch keinesfalls die einzigen Möglichkeiten dieser Anwendungsformen dar.

1. 250 g Wirkstoff werden mit 550 g Lactose, 100 g mikrokristalliner Cellulose und 100 g Maisstärke gemischt, das Gemisch mit einer wäßrigen Paste aus 100 g Maisstärke befeuchtet und granuliert, indem es durch ein Sieb gegeben wird. Nach dem Trocknen werden 60 g Talkum, 10 g Magnesiumstearat und 20 g kolloide Kieselerde zugegeben und das Gemisch zu 10000 Tabletten von je 119 mg gepreßt, die je 25 mg Wirkstoff enthalten und, wenn gewünscht, mit Teilerben versehen sein können, um eine feinere Dosierung zu ermöglichen.

2. Aus 100 g Wirkstoff, 600 g Lactose, 300 g Cellulose, 200 g Maisstärke und einer wäßrigen Paste von 120 g Maisstärke wird ein Granulat hergestellt. Nach dem Trocknen wird dieses mit 30 g kolloider Kieselerde, 90 g Talkum und 15 g Magnesiumstearat gemischt und zu 10000 Kernen für überzogene Tabletten verarbeitet. Diese Kerne werden dann mit einer wäßrigen Suspension

von 20g niedrigsubstituierter Hydroxypropylmethylcellulose, 15g Talkum und 10g Titandioxid überzogen und getrocknet. Die entstandenen filmüberzogenen Tabletten wiegen je 150mg und enthalten 10mg Wirkstoff.

3. Eine sterile Lösung von 5,0g Wirkstoff in 5000 ml destilliertem Wasser wird in 5-ml-Ampullen gefüllt, wobei diese dann 5mg Wirkstoff in 5ml Lösung enthalten.

4. 25g Wirkstoff und 1975g Suppositorienmasse (z. B. Kakaobutter) werden sorgfältig gemischt und geschmolzen. Aus der Schmelze, die durch Rühren homogen gehalten wird, werden 1000 Suppositorien von 2g gegossen. Sie enthalten je 25mg Wirkstoff.

5. 25g Wirkstoff und 120g granulierter Lactose, z. B. Tabletose®, 95g mikrokristalline Cellulose, z. B. Avicel® PH-102, 7g kolloides Silicagel und 3g Magnesiumstearat werden intensiv gemischt. Das entstehende Pulver wird dann gesiebt und in 250-mg-Portionen in 1000 Gelatinekapseln gefüllt.

6. 400g Wirkstoff werden in 24l destilliertem Wasser dispergiert unter Zusatz von 70g Konservierungsmittel, z. B. Methylparaben, und 530g Verdünnungsmittel, z. B. Carbomer 940, und der entsprechenden Menge 1 N Natriumhydroxidlösung. 6000g Rohvaseline werden mit 6000g eines Fettalkohols, z. B. Stearylalkohol unter Zugabe von 3000g eines Emulgators, z. B. Polyoxyethylen-sorbitan-monolaurat, gemischt. Die Öl- und die Wasserphase werden separat auf 70°C erhitzt und dann vermischt. Nach der Homogenisierung und Abkühlung werden 1000 Tuben mit je 40g Öl/Wasser-Salbe gefüllt.

Herstellung

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern und sind nicht als Einschränkung dazu zu verstehen.

#### Beispiel I

##### 5-Carboxy-2-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)pyridin

In einen Kolben mit 75ml Ethanol werden 11 mmol Natrium gegeben. Wenn sich das Natrium gelöst hat, werden 10mmol 5-Carboxy-2-cyan-pyridin und 11 mmol 2-Amino-ethan-1-thiol zugegeben und die Lösung 24h unter Rückfluß gekocht. Dann wird die Lösung mit 25ml Wasser verdünnt, mit 2 N HCl angesäuert (pH-Wert 5) und eingedampft. Der Rückstand wird in 100ml heißem Chloroform gelöst, die Salze abfiltriert, und das Filtrat liefert beim Abkühlen Kristalle der genannten Verbindung, F. 234–235°C.

Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen dargestellt.

Zu einer Lösung von 0,7g (5mmol) Nicotinsäure-N-oxid in 10ml Dichlormethan werden 0,55g (5,5mmol) Trimethylsilylcyanid zugegeben und die Lösung 5min gerührt. Dann werden 0,54g (5mmol) Dimethylcarbamoylchlorid zugegeben und weitere 5Tage unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 50ml heißem Wasser gelöst. Nach Stehenlassen über Nacht wird der weiße Niederschlag abfiltriert und durch Säulenchromatographie (Ethylacetat/Ethanol 1:1) gereinigt, wobei 5-Carboxy-2-cyan-pyridin, F. 194–195°C,  $R_f = 0,54$  erhalten wird.

#### Beispiel II

##### 5-Carboxy-2-(thiazol-2-yl)pyridin

Ein Gemisch von 500mg (2,4mmol) 5-Carboxy-2-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)pyridin, 50mg 10%iges Pt auf Kohle und 5g Diphenylether werden 4h unter Rückfluß gekocht. Dann wird das Gemisch mit Methanol verdünnt und der Katalysator abfiltriert. Das Methanol wird abgedampft und dem Rückstand etwas Hexan zugesetzt. Der Diphenylether löst sich, und es verbleibt ein Feststoff, der abfiltriert und mit Hexan gewaschen wird. Der Rückstand wird nochmals in Methanol gelöst und mit Aktivkohle behandelt. Nach Abdampfen des Methanols wird die oben genannte Verbindung, F. > 300°C, erhalten.

#### Beispiel III

##### 2-(Benzothiazol-2-yl)-5-carboxy-pyridin

In einen Kolben mit 70ml Ethanol werden 7,7mmol Natrium gegeben. Wenn das Natrium gelöst ist, werden 7mmol 5-Carboxy-2-cyan-pyridin und 8,4mmol 2-Amino-thiophenol zugegeben und die Lösung 24h unter Rückfluß gekocht. Der gebildete Feststoff wird abfiltriert, erneut in Ethanol und Wasser gelöst, die Lösung wird mit 2 N HCl angesäuert (pH-Wert 3) und eingedampft. Der Rückstand wird mit 100ml heißem Ethylacetat gelöst, die Salze werden abfiltriert, und das Filtrat liefert beim Abkühlen Kristalle der oben genannten Verbindung, F. > 300°C.

#### Beispiel IV

##### 5-Carboxy-2-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)pyridin

Unter einer Stickstoffatmosphäre werden 12mmol Natrium in einen Kolben mit 10ml wasserfreiem Methanol gegeben.

Nachdem das Natrium sich gelöst hat, wird tropfenweise eine Lösung von 7mmol 5-Carboxy-2-cyan-pyridin in 5ml Methanol zugegeben. Das Gemisch wird 1,5h auf 50°C erhitzt. Man läßt das Gemisch abkühlen und gibt tropfenweise eine Lösung von 10mmol Ethanolamin in einem Gemisch von 5ml Methanol und 1,5ml konzentrierter Salzsäure zu. Nach Beendigung der Zugabe wird das Gemisch 2h unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird abgedampft, der Rückstand in 45ml heißem Ethanol gelöst, die Salze abfiltriert, und das Filtrat liefert beim Abkühlen Kristalle der oben genannten Verbindung, F. 286–287°C.

#### Beispiel V

##### 5-Carboxy-2-(tetrazol-5-yl)pyridin.

Zu einer gerührten Lösung von 22,0g (0,15mol) 5-Carboxy-2-cyan-pyridin in 375ml trockenem Dimethylformamid werden 12g (0,18mol) Natriumazid und 1,5g wasserfreies Ammoniumchlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 80°C erhitzt und 24h bei dieser Temperatur gehalten. Danach werden weitere 6,0g (0,15mol) Natriumazid zugegeben und weitere 24h erhitzt. Dann läßt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen und verdünnt mit 560ml Wasser. Diese Lösung wird mit 5 N Salzsäure auf pH-Wert 3 angesäuert und bei diesem pH-Wert 30min gerührt. Dabei fällt ein Niederschlag aus. Dieser wird abfiltriert und 15min in 60ml siedendem Wasser gerührt. Dann wird erneut filtriert, 5mal mit je 20ml Dichlormethan gewaschen und bei 60°C im Vakuum getrocknet, wobei die genannte Verbindung als leichter Feststoff erhalten wird, F. 257–259°C.

**Beispiel VI****5-Carboxy-2-(4,5-dihydroimidazol-2-yl)pyridin**

Durch vorsichtige Zugabe von 13,6 g (0,59 mol) metallischem Natrium in einen Kolben mit 500 ml gerührtem Methanol wird eine Lösung von Natriummethylat erhalten. Zu dem Natriummethylat wird eine Lösung von 36,0 g (0,24 mol) 5-Carboxy-2-cyan-pyridin in 200 ml Methanol zugegeben und das Gemisch 2 h auf 50°C erhitzt. Danach werden 28,8 g (0,48 mol) frisch destilliertes Ethyldiamin und 64 ml konzentrierte Salzsäure zu der Lösung zugegeben, die dann 2,5 h auf 80°C erhitzt wird. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird 15 min in 75 ml heißem Wasser aufgeschlämmt, filtriert, mit 2 x 25 ml kaltem Methanol gewaschen und bei 60°C im Vakuum getrocknet, wobei die genannte Verbindung erhalten wird, F. 344–345°C.

**Beispiel VII****5-Carboxy-2-(4,5-dihydro-1-ethyl-imidazol-2-yl)pyridin**

In einen Kolben mit 20 ml Methanol werden 12 mmol Natrium zugegeben. Nachdem das Natrium sich gelöst hat, wird tropfenweise eine Lösung von 5 mmol 5-Carboxy-2-cyan-pyridin in 10 ml Methanol zugegeben. Das Gemisch wird 3 h auf 50°C erhitzt. Dann werden 5 mmol 2-Ethylamino-ethylamin und 1,5 ml konzentrierte Salzsäure zugegeben und weitere 3 h auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abkühlen gelassen, der entstehende Niederschlag abfiltriert, getrocknet und durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methanol/Dichlormethan/25%iges wäßriges Ammoniak (6/4/0,1) als Eluent gereinigt. So wird die oben genannte Verbindung, F. 254–256°C, erhalten.

**Beispiel VIII****5-Carboxy-pyridin-2-carbimid säuremethylester**

In einen Kolben mit 20 ml Methanol werden 12 mmol Natrium gegeben. Nachdem sich das Natrium gelöst hat, werden 5 mmol 5-Carboxy-2-cyan-pyridin zugegeben. Das Gemisch wird 6 h auf 50°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit 2 N HCl auf pH-Wert 5 angesäuert. Der Feststoff wird abgetrennt und getrocknet. Er entspricht der oben genannten Verbindung, F. 284–286°C.

**Beispiel IX****5-Carboxy-2-[ethylamino(imino)methyl]pyridin-hydrochlorid**

In einen Kolben mit 30 ml Methanol werden 12 mmol Natrium gegeben. Nachdem sich das Natrium gelöst hat, werden 5 mmol 5-Carboxy-2-cyan-pyridin zugegeben. Das Gemisch wird 6 h auf 50°C erhitzt. Dann werden 10 mmol einer Lösung von Ethylamin-hydrochlorid in 10 ml Ethanol tropfenweise zugegeben und die Temperatur 17 h auf 80°C erhöht. Nach dem Abkühlen wird die Lösung zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 30 ml Wasser gelöst und der pH-Wert auf 3 eingestellt. Der Feststoff wird abgetrennt und getrocknet und entspricht der herzustellenden Verbindung, F. > 290°C.

**Beispiel X****1-(5-Carboxy-pyridin-2-yl)butan-1-on**

Zu einer gerührten Lösung von 67,5 mmol Propylmagnesiumbromid in 80 ml Ether werden 30,7 mmol 5-Carboxy-2-cyan-pyridin in 100 ml Tetrahydrofuran tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wird 20 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen werden 10 ml Wasser und 65 ml 5 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zugegeben. Die Extraktion der wäßrigen Phase mit Ether und Eindampfen des Lösungsmittels liefert 3,5 g Rohprodukt. Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat/HCOOH 7/3/0,1) liefert die herzustellende Verbindung, F. 128–130°C.

**Beispiel XI****1-(5-Carboxy-pyridin-2-yl)butan-1-onoxim**

Zu einer gerührten Lösung von 2 mmol 1-(5-Carboxy-pyridin-2-yl)-butan-1-on in 20 ml Pyridin werden 4 mmol Hydroxylaminhydrochlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert, F. 203–205°C.

**Beispiel XII****5-Carboxy-pyridin-2-carbonsäureamidoxim**

In einen Kolben mit 20 ml Ethanol werden 18 mmol Natrium gegeben. Nachdem sich das Natrium gelöst hat, werden 3,8 mmol 5-Carboxy-2-cyan-pyridin und 18 mmol Hydroxylamin-hydrochlorid zugegeben und die Lösung 5 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird der entstehende Niederschlag abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert, F. > 300°C.

**Beispiel XIII****5-Carboxy-2-hydroxycarbamoyl-pyridin**

Unter Rühren werden langsam 300 ml einer 5 N Natriumhydroxidlösung zu einem Gemisch von 49,2 g (0,3 mol) Hydroxylaminsulfat und 50 g Eis gegeben. 60 g Natriumsulfit und danach 54,3 g (0,3 mol) 5-Carboxy-2-methoxycarbonyl-pyridin (vgl. z. B. C. A. 68, 6884h [1968]) werden zugegeben und das Gemisch bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Diese Lösung wird 24 h bei 45–50°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit 5 N Salzsäure auf pH-Wert 3 angesäuert. Es fällt ein beigefarbener Niederschlag aus. Dieser Feststoff wird abfiltriert und in 250 ml heißem Wasser (70–80°C) für 15 min aufgeschlämmt. Das Produkt wird abfiltriert, mit wenig kaltem Wasser (25–50 ml) gewaschen und im Vakuum bei 60°C getrocknet, wobei die herzustellende Verbindung als leichter Feststoff erhalten wird, F. 219–223°C.

**Beispiel XIV****Isochinolin-1,4-dicarbon säure**

Eine gerührte Lösung von 1,98 g (0,01 mol) 1-Cyan-isochinolin-4-carbonsäure in 15 ml 32%iger wäßriger NaOH wird 3 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit 5 N HCl auf pH-Wert 3 angesäuert. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, und liefert die gewünschte Verbindung, F. 228–229°C.

Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen dargestellt.

- a) 10 g (0,058 mol) 4-Carboxy-isochinolin (J. Amer. Chem. Soc. 67, 1268 [1945]) wird über Nacht in 100 ml Essigsäure, die 13 ml 30%iges Wasserstoffperoxid enthält, unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird die Lösung zur Trockne eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Ethylacetat/Methanol/Ameisensäure 3/2/1) gereinigt und liefert 4-Carboxy-isochinolin-N-oxid, F. 280–283°C,  $R_f = 0,3$ .
- b) Zu einer Suspension von 0,65 g (3,4 mmol) 4-Carboxy-isochinolin-N-oxid in 20 ml Dichlormethan werden 0,7 g (7 mmol) Trimethylsilylcyanid zugegeben und weitere 5 min gerührt. Danach werden 0,75 g (7 mmol) Dimethylcarbamoylchlorid zugegeben und die Lösung 5 Tage unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml eisheißem Gemisch von Ethanol/Wasser gelöst und über Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Die entstehenden Kristalle werden abfiltriert und getrocknet und sind 1-Cyan-isochinolin-4-carbonsäure, F. 216°C.

#### Beispiel XV

##### 4-Carboxy-1-(tetrazol-5-yl)isochinolin

Die vorgenannte Verbindung, F. 292°C, wird analog Beispiel V dargestellt, wobei als Ausgangsverbindung 1-Cyan-isochinolin-4-carbonsäure anstelle von 5-Carboxy-2-cyan-pyridin verwendet wird.

#### Beispiel XVI

##### 4-Carboxy-isochinolin-1-carbonsäuremethylester und Isochinolin-1,4-dicarbon säuredimethylester

Zu einer gerührten Lösung von 4,1 g (18,9 mmol) Isochinolin-1,4-dicarbon säure in 200 ml Methanol wird 1 ml konzentrierte Schwefelsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird die Lösung in 200 ml kaltes Wasser gegossen. Der gebildete Niederschlag wird abgetrennt, mit kaltem Wasser gewaschen und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Aceton/Methanol/Ameisensäure 9/1/0,1) gereinigt. 4-Carboxy-isochinolin-1-carbonsäuremethylester (F. 189°C,  $R_f = 0,88$ ) und Isochinolin-1,4-dicarbon säuredimethylester (F. 69 bis 70°C,  $R_f 0,96$ ) werden als separate Fraktionen erhalten.

#### Beispiel XVII

##### 5-Carboxy-2-(imidazol-2-yl)pyridin

0,5 g (2,6 mmol) 5-Carboxy-2-(4,5-dihydroimidazol-2-yl)pyridin werden in 50 ml Diphenylether gelöst und 50 mg Pd/C (10%) zugegeben. Das Gemisch wird 8 h unter Rückfluß gekocht und dann filtriert. Der Feststoff, der die Aktivkohle und das Produkt enthält, wird in heißem Methanol gelöst und filtriert. Das Methanol wird abgedampft, und man erhält die gewünschte Verbindung, F. > 300°C.

#### Beispiel XVIII

##### 4-Butyl-5-carboxy-2-(tetrazol-5-yl)pyridin

Die gewünschte Verbindung, F. > 300°C, wird analog zu Beispiel V dargestellt, wobei von 4-Butyl-5-carboxy-2-cyan-pyridin anstelle von 5-Carboxy-2-cyan-pyridin ausgegangen wird. Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen dargestellt.

- a) 10 g (0,061 mol) 4-Butyl-pyridin-3-carbaldehyd (vgl. Heterocycles 22, 339–344 [1984]) werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst. Diese Lösung wird mit einer kalten Lösung von 26,3 g (0,15 mmol) m-Chlor-perbenzoesäure in 200 ml THF gemischt, und das entstehende Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der weiße Niederschlag wird abfiltriert, mit THF gewaschen und getrocknet und liefert 4-Butyl-3-carboxy-pyridin-N-oxid, F. 164–165°C.
- b) Zu einer Suspension von 600 mg 4-Butyl-3-carboxy-pyridin-N-oxid (3 mmol) in 15 ml Dichlormethan werden 595 mg (6 mmol) Trimethylsilylcyanid zugegeben, und die Lösung wird 5 min gerührt. Dann werden 645 mg (6 mmol) Dimethylcarbamoylchlorid zugegeben und weitere 4 Tage unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Dichlormethan/Methanol 3/1) gereinigt, wobei 4-Butyl-5-carboxy-2-cyan-pyridin, F. 267–268°C,  $R_f = 0,3$ , erhalten wird.

#### Beispiel XIX

##### 4-Butyl-pyridin-2,5-dicarbon säure

Eine Lösung von 4-Butyl-5-carboxy-2-cyan-pyridin (500 mg, 2,4 mmol) in 10 ml wäßriger NaOH (32%) wird 3 h unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit 2 N HCl auf pH-Wert 3 angesäuert. Der entstehende Niederschlag wird aus heißem Wasser umkristallisiert und liefert die Titelverbindung, F. 239°C.

#### Beispiel XX

##### 5-Carboxy-4-phenyl-2-(tetrazol-5-yl)pyridin

Die gewünschte Verbindung, F. > 300°C, wird analog wie in Beispiel V dargestellt, wobei von 5-Carboxy-3-cyan-4-phenyl-pyridin anstelle von 5-Carboxy-2-cyan-pyridin ausgegangen wird.

Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen dargestellt.

- a) 53 g (0,25 mol) 4-Phenyl-nicotinsäuremethylester (vgl. Heterocycles 22, 151–157 [1984]), 100 ml 5N wäßrige NaOH-Lösung und 100 ml Methanol werden zusammen unter Rühren 1 h unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird abkühlen gelassen, mit konzentrierter Salzsäure auf pH-Wert 4 angesäuert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 75 ml heißem Ethanol aufgeschlämmt, filtriert, und die Filtrate werden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird in kaltem Essigester (30 ml) aufgeschlämmt, filtriert und getrocknet und liefert 4-Phenyl-nicotinsäurehydrochlorid, F. 239–241°C.
- b) 2,4 g (0,01 mol) 4-Phenyl-nicotinsäurehydrochlorid werden in 50 ml Wasser gelöst und der pH-Wert durch Zugabe von 5 N wäßriger NaOH auf pH-Wert 10–11 eingestellt. Bei Raumtemperatur wird vorsichtig eine Lösung von Peressigsäure (40% Gew.-%, 15,2 g) zugegeben. Wenn die Zugabe beendet ist, wird das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 15 min gerührt und dann 4 h auf 50°C erhitzt. Danach wird das Gemisch abkühlen gelassen und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand

wird in 20 ml heißem Ethanol aufgeschlämmt und filtriert und die Filtrate im Vakuum zur Trockne eingedampft, wobei 4-Phenyl-nicotinsäure-N-oxid erhalten wird.

c) Zu einer Lösung von 8,4 g (0,04 mol) 4-Phenyl-nicotinsäure-N-oxid, 6,45 g (0,13 mol) Natriumcyanid und 26,2 ml (0,19 mol) Diethylamin in wasserfreiem Dimethylformamid (200 ml) werden 23,8 ml (0,19 mol) Chlortrimethylsilan zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird dann 26 h auf 100–110°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung in 200 ml Wasser gegossen und der pH-Wert durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure auf 4 eingestellt. Das Gemisch wird mit Essigester extrahiert und die Extrakte konzentriert. Der dunkle Rückstand wird in 150 ml Essigester gelöst und mit einer gesättigten Lösung von Natriumhydrogencarbonat extrahiert. Dieser Extrakt wird mit konzentrierter HCl auf pH-Wert 4 angesäuert und erneut mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Ethylacetat/Methanol (1:1) an Florisil® (Magnesiumsilicat [30–60 mesh, Fluka, Buchs, OH]) chromatographiert, wobei 5-Carboxy-2-cyan-4-phenyl-pyridin, F. 270–272°C,  $R_f = 0,6$ , erhalten wird.

#### Beispiel XXI

##### 5-Carboxy-4-cyclohexyl-2-(tetrazol-5-yl)pyridin

Die herzustellende Verbindung, F. 278°C, wird analog wie in Beispiel V dargestellt, wobei anstelle von 5-Carboxy-2-cyan-pyridin 5-Carboxy-2-cyan-4-phenyl-pyridin als Ausgangsverbindung eingesetzt wird.

Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen dargestellt.

a) 23,6 g (0,11 mol) 4-Cyclohexyl-nicotinsäuremethylester (vgl. Heterocycles 22, 151–157 [1984]), 100 ml 5 N wäßrige NaOH-Lösung und 50 ml Methanol werden zusammen 1 h unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionslösung wird abkühlen gelassen und mit konzentrierter Salzsäure auf pH-Wert 4 angesäuert. Das Gemisch wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 50 ml heißem Ethanol aufgeschlämmt, filtriert und die Filtrate im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 25 ml kaltem Essigester aufgeschlämmt, filtriert und getrocknet, wobei 4-Cyclohexyl-nicotinsäurehydrochlorid erhalten wird.

b) 4,5 g (0,018 mol) 4-Cyclohexyl-nicotinsäurehydrochlorid werden in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung wird mit einer kalten Lösung von 10,82 g (0,063 mol) m-Chlor-perbenzoesäure in 80 ml Methylenchlorid gemischt und die erhaltene Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Ether suspendiert, der Niederschlag abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet und liefert 3-Carboxy-4-cyclohexyl-pyridin-N-oxid, F. 168–169°C.

c) Zu einer Lösung von 3,09 g (0,014 mol) 3-Carboxy-4-cyclohexyl-pyridin-N-oxid, 2,47 g (0,05 mol) Natriumcyanid und 7,08 g (0,07 mol) Triethylamin in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid werden 7,6 g (0,07 mol) Chlortrimethylsilan zugegeben. Dann wird das Reaktionsgemisch 28 h auf 85°C erhitzt. Nach dem Abkühlen werden die anorganischen Salze abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und das Filtrat bei 50°C im Vakuum eingedampft. Der dunkle Rückstand wird durch Chromatographie an Florisil® (Ethylacetat/Methanol 4:1) gereinigt und liefert 5-Carboxy-2-cyan-4-cyclohexyl-pyridin, F. 225–230°C,  $R_f = 0,55$ .

#### Beispiel XXII

##### 5-Carboxy-2-(2-acetyl-tetrazol-5-yl)pyridin

Ein Gemisch von 500 mg (2,6 mmol) 5-Carboxy-2-(tetrazol-5-yl)-pyridin und 50 mg Magnesiumperchlorat in 10 ml Acetanhydrid wird 1 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird die Lösung zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Dichlormethan suspendiert, filtriert und getrocknet und liefert die oben genannte Verbindung, F. 305–308°C.

#### Beispiel XXIII

##### 2-(Tetrazol-5-yl)pyridin-5-carbonsäurehexadecylester

Ein Gemisch von 1,65 g (8,6 mmol) 5-Carboxy-2-(tetrazol-5-yl)pyridin, 0,1 ml konzentrierter Schwefelsäure und 3,64 g (15 mmol) Hexadecan-1-ol in 50 ml Toluol wird 48 h unter Rückfluß gekocht. Die heiße Lösung wird zur Abtrennung des nicht umgesetzten Ausgangsmaterials filtriert. Beim Abkühlen liefert das Filtrat Kristalle der herzustellenden Verbindung, F. 139–140°C.

#### Beispiel XXIV

##### 2-(Imidazol-2-yl)pyridin-5-carbonsäurehexadecylester

1,89 g (0,01 mol) 5-Carboxy-2-(imidazol-2-yl)pyridin in 10 ml Thionylchlorid werden 2 h unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 20 ml Dichlormethan gelöst. Diese Lösung wird tropfenweise zu einem Gemisch von 2,68 g (0,011 mol) Hexadecan-1-ol in 1,6 ml Pyridin zugegeben. Nach 17 h bei Raumtemperatur wird der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird aus Toluol umkristallisiert und liefert die gewünschte Verbindung, F. 97–98°C.

#### Beispiel XXV

##### 5-Hexadecyloxycarbonyl-2-(N-hexadecyl-hexadecyloxycarbonyl)-pyridin

1,82 g (0,01 mol) 5-Carboxy-2-hydroxycarbonyl-pyridin wird zusammen mit 2,66 g (0,011 mol) Hexadecan-1-ol und 0,1 ml konzentrierter Schwefelsäure in 50 ml Toluol über Nacht unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird dann filtriert, das Filtrat zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Hexan/Essigester umkristallisiert, wobei die herzustellende Verbindung, F. 93–95°C, erhalten wird.

#### Beispiel XXVI

##### Isochinolin-1,4-dicarbonsäuredihexadecylester

1,08 g (5 mmol) Isochinolin-1,4-dicarbonsäure werden in 10 ml Thionylchlorid 2 h unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 20 ml Dichlormethan gelöst. Diese Lösung wird tropfenweise zu einem Gemisch von Hexadecan-1-ol (2,90 g, 12 mmol) in 1 ml Pyridin zugegeben. Nach 19 h bei Raumtemperatur wird der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird aus Toluol/Ethanol umkristallisiert. Die erhaltenen Kristalle werden durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan) gereinigt, und dabei die gewünschte Verbindung, F. 80,7–81,4°C, erhalten.

**Beispiel XXVII**

**4-[Ethoxycarbonyl(ethoxy)methoxycarbonyl]-1-[2-[ethoxycarbonyl(ethoxy)methyl]tetrazol-5-yl]isochinolin**

0,69 g (2,9 mmol) 4-Carboxy-1-(tetrazol-5-yl)isochinolin werden in 15 ml Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung werden tropfenweise 1,2 ml Triethylamin und 1,8 ml (8,6 mmol) 2-Brom-2-ethoxy-essigsäureethylester zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Dichlormethanlösung mit Wasser extrahiert, die organische Schicht über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan) gereinigt und liefert zwei Diastereomere der oben genannten Verbindung: (a):  $R_f = 0,68$ , F. 97°C und (b)  $R_f = 0,5$ , Harz [IR (NaCl-Film): 1730 (CO), 1755 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ ].

**Beispiel XXVIII**

**Pyridin-2,5-dicarbonsäurebis[ethoxycarbonyl-(ethoxy)methyl]ester**

1,67 g (0,01 mol) 2,5-Dicarboxy-pyridin werden in 40 ml Dichlormethan suspendiert. Zunächst werden tropfenweise 2,8 ml Triethylamin, dann 4,02 g (0,02 mol) 2-Brom-2-ethoxy-essigsäureethylester zugegeben. Die Lösung wird bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Danach wird die Dichlormethanlösung filtriert, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat) gereinigt und liefert die gewünschte Verbindung als Harz; IR (NaCl-Film): 1730 (CO), 1765 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .