

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D239/52

[12] 发明专利申请公开说明书

C07D239/70 C07D239/34

C07D403/12 A61K 31/505

A61P 9/00 A61P 11/00

A61P 13/00

[21] 申请号 00810533.2

[43] 公开日 2002 年 9 月 4 日

[11] 公开号 CN 1367778A

[22] 申请日 2000.7.5 [21] 申请号 00810533.2

[30] 优先权

[32] 1999.7.20 [33] DE [31] 19933164.2

[86] 国际申请 PCT/EP00/06293 2000.7.5

[87] 国际公布 WO01/05771 德 2001.1.25

[85] 进入国家阶段日期 2002.1.18

[71] 申请人 巴斯福股份公司

地址 德国路德维希港

[72] 发明人 W·安伯格

G·科特斯乔

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

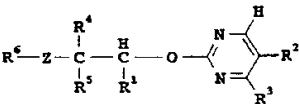
代理人 刘明海

权利要求书 4 页 说明书 26 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 新型的具有 5,6 取代嘧啶环的羧酸衍生物、其制备方法和作为内皮素受体拮抗药的用途

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的化合物,其中该物质具有说明书中所述的含义。本发明 还涉及所述物质的用途。

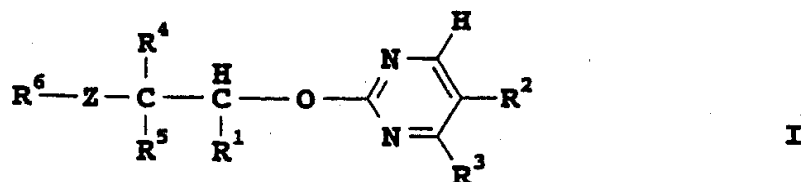


I

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式 I 的化合物



式中: R^1 代表四唑基或基团



其中的 R 具有下列定义:

a) 基团 OR^7 , 其中 R^7 代表:

氢、碱金属阳离子、碱土金属阳离子、生理可接受的有机铵离子例如叔 C_{1-4} -烷基铵或铵离子;

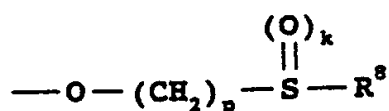
C_{3-8} -环烷基、 C_{1-8} -烷基、 CH_2 -苯基, 它们可被一个或多个下列基团取代: 卤素、硝基、氰基、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -卤代烷基、羟基、 C_{1-4} -烷氧基、巯基、 C_{1-4} -烷基硫、氨基、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ -烷基)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ -烷基);

C_{3-6} -链烯基-或 C_{3-6} -炔基, 其中在该基团上可以带有 1-5 个卤素原子;

此外, R^7 可以是苯基, 其上可以带有 1-5 个卤素原子和/或 1-3 个下列基团: 硝基、氰基、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -卤代烷基、羟基、 C_{1-4} -烷氧基、巯基、 C_{1-4} -烷基硫、氨基、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ -烷基)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ -烷基);

b) 通过一个氮原子连接的 5 元杂芳族化合物, 例如吡咯基、吡唑基、咪唑基和三唑基, 其上可以带有 1-2 个卤素原子, 或 1-2 个 C_{1-4} -烷基或 1-2 个 C_{1-4} -烷氧基;

c) 基团

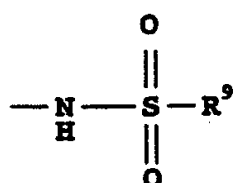


其中 k 代表 0、1 和 2 的数值, p 代表 1、2、3 和 4 的数值和 R^8 代表 C_{1-4} -烷基,

C₃₋₈-环烷基、C₃₋₆-链烯基、C₃₋₆-链炔基或苯基，它可被一个或多个例如 1-3 个下列基团取代：

卤素、硝基、氰基、C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-卤代烷基、羟基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-烷基硫、巯基、氨基、NH(C₁₋₄-烷基)、N(C₁₋₄-烷基)₂；

d) 基团



其中 R⁹ 代表：

C₁₋₄-烷基、C₃₋₆-链烯基、C₃₋₆-炔基、C₃₋₈-环烷基，其中该基团可以带有一个 C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-烷基硫和/或苯基，如 c) 中所列的；

苯基，可以被 1-3 个下列基团取代：卤素、硝基、氰基、C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-卤代烷基、羟基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-烷基硫、巯基、氨基、NH(C₁₋₄-烷基)、N(C₁₋₄-烷基)₂；

R² 代表羟基、NH₂、NH(C₁₋₄-烷基)、N(C₁₋₄-烷基)₂、C₁₋₄-烷基、C₂₋₄-链烯基、C₂₋₄-炔基、C₁₋₄-羟基烷基、C₁₋₄-卤代烷基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-卤代烷氧基或 C₁₋₄-烷基硫，或 CR² 与 CR³ 一起形成 5 元或 6 元亚烷基环或亚链烯基环，该环可以被一个或两个 C₁₋₄-烷基取代并且其中的一个或多个亚甲基分别可以被氧、硫、-NH 或 -N(C₁₋₄-烷基) 取代；

R³ 代表羟基、NH₂、NH(C₁₋₄-烷基)、N(C₁₋₄-烷基)₂、卤素、C₁₋₄-烷基、C₂₋₄-链烯基、C₂₋₄-炔基、C₃₋₆-链烯氧基、C₁₋₄-烷基羰基、C₁₋₄-烷氧基羰基、C₁₋₄-羟基烷基、C₁₋₄-卤代烷基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-卤代烷氧基、-NH-O-C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷基硫，或 CR³ 如 R² 所示的一样与 CR² 一起形成 5 元或 6 元环；

R⁴ 和 R⁵ (可以相同或不同) 代表：

苯基或萘基，该基团可以被一个或多个下列基团取代：卤素、硝基、氰基、羟基、C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-卤代烷基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-卤代烷氧基、苯氧基、C₁₋₄-烷基硫、氨基、NH(C₁₋₄-烷基)、N(C₁₋₄-烷基)₂；或

苯基或萘基，该基团在邻位通过直接键合、亚甲基、亚乙基或亚乙烯基、氧或硫原子或 SO₂、-NH- 或 -N-烷基彼此连接；

或 C_{3-7} -环烷基;

R^6 代表氢。

C_{1-8} -烷基、 C_{3-6} -链烯基、 C_{3-6} -炔基或 C_{3-8} -环烷基, 其中该基团分别可以被下列基团一次或多次取代: 羟基、巯基、羧基、卤素、硝基、氰基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{3-6} -链烯氧基、 C_{3-6} -炔氧基、 C_{1-4} -烷基硫、 C_{1-4} -卤代烷氧基、 C_{1-4} -烷基羰基、 C_{1-4} -烷氧基羰基、 $(C_{1-4}$ -烷基)NH 羰基、 $(C_{1-4}$ -烷基) $_2$ N 羰基、 C_{3-8} -烷基羰基烷基、氨基、NH(C_{1-4} -烷基)、N(C_{1-4} -烷基) $_2$ 、苯氧基或苯基, 其中所述的芳基可以被一次或多次取代;

苯基或萘基, 该基团可以被一个或多个下列基团取代: 卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -卤代烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -卤代烷氧基、苯氧基、 C_{1-4} -烷基硫、NH(C_{1-4} -烷基)、N(C_{1-4} -烷基) $_2$ 或二氧亚甲基或二氧亚乙基;

5 或 6 元的杂芳族化合物, 含有 1-3 个氮原子和/或一个硫或氧原子, 它们可带有 1-4 个卤素原子和/或 1-2 个下列基团: C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -卤代烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -卤代烷氧基、 C_{1-4} -烷基硫、苯基、苯氧基或苯基羰基, 其中苯基可以带有 1-5 个卤素原子和/或 1-3 个下列基团: C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -卤代烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -卤代烷氧基和/或 C_{1-4} -烷基硫;

Z 代表硫或氧

以及生理可接受的盐, 互变异构体形式和对映体纯以及非对映体纯的形式。

2. 权利要求 1 化合物 I 的用途, 用于治疗疾病。

3. 权利要求 1 化合物 I 的用途, 用作内皮素受体拮抗药。

4. 权利要求 1 化合物 I 的用途, 用于制备治疗出现内皮素水平升高的疾病的药物。

5. 权利要求 1 化合物 I 的用途, 用于制备治疗疾病的药物, 其中有助于内皮素形成和/或发展。

6. 权利要求 1 化合物 I 的用途, 用于治疗慢性心机能不全、再狭窄、高血压、肺动脉高血压、急性/慢性肾机能衰竭、大脑缺血、哮喘、良性前列腺组织细胞变态增加、前列腺癌和急性胰腺炎。

7. 权利要求 1 化合物 I 与一种或多种活性物质的组合物, 该活性物质选自肾素-血管紧张素系统的抑制剂, 如肾素抑制剂、血管紧张素-II-拮抗药和血管紧张素转移酶 (ACE) 抑制剂、混合的 ACE/中性的肽链内切酶 (NEP) 抑制剂、 β -

阻滞剂、利尿剂、钙拮抗药和阻滞 VEDF 的物质。

8. 口服和肠胃外给药的药物制剂，每剂药中除了含有常规的药物助剂外，含有至少一种权利要求 1 的化合物 I。

说明书

新型的具有 5,6 取代嘧啶环的羧酸衍生物、
其制备方法和作为内皮素受体拮抗药的用途

本发明涉及新型的羧酸衍生物、其制备方法和用途。

内皮素是一种由 21 个氨基酸构建的肽，它由血管内皮合成和释放。内皮素以三种异形体形式存在，即 ET-1、ET-2 和 ET-3。下面“内皮素”或“ET”是内皮素的一种或全部异形体。内皮素是一种有效的血管收缩药并且对血管张力有强效。众所周知血管收缩是由在其受体上内皮素的结合引起 (Nature, 332, 411-415, 1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 和 Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868-875, 1988)。

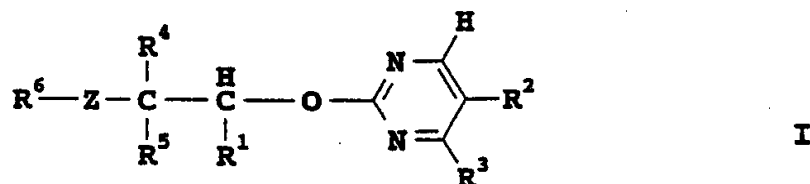
内素皮增加的或异常的释放引起末梢、肾和大脑血管中连续的血管收缩，这会引发疾病。正如文献中报道的，内皮素带来了一系列的疾病。对此，可提及的是：高血压、急性心肌梗塞、脉动高血压、雷蒙综合征、脑血管痉挛、中风、良性前列腺肥大、动脉粥样硬化、哮喘和前列腺癌 (J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990), Nature 344, 114 (1990), N. Engl. J. Med. 322, 205 (1989), N. Engl. J. Med. 328, 1732 (1993), Nephron 66, 373 (1994), Stroke 25, 904 (1994), Nature 365, 759 (1993), J. Mol. Cell. Cardiol. 27, A234 (1995); Cancer Research 56, 663 (1996), Nature Medicine 1, 944, (1995))。

至今，文献中描述了至少两种内皮素受体亚型，即 ET_A-受体和 ET_B-受体 (Nature 348, 730 (1990), Nature 348, 732 (1990))。因此，抑制内皮素结合在一受体上或两受体上的物质应该对内皮素的生理影响有拮抗作用并因此制备很有价值的药物。

内皮素受体拮抗药的制备和应用已经公开于 W095/26716、W096/11914、W097/09294、W097/12878、W097/38980、W097/38981、W097/38982、W098/09953、W098/27070、DE19726146. 9、DE19748238. 4、DE19750529. 5、DE19806438. 1、DE19809144. 3 和 DE19836044. 4 中。进一步的试验证明具有 5,6 取代嘧啶环的同族化合物在受体亲和性和受体结合谱方面具有有利的特性。其制备方法和用途

是本专利说明书的主题。

本发明的主题是式 I 的羧酸衍生物



式中: R^1 代表四唑基或基团



其中的 R 具有下列定义:

a) 基团 OR^7 , 其中 R^7 代表:

氢、碱金属阳离子、碱土金属阳离子、生理可接受的有机铵离子例如叔 C_{1-4} -烷基铵或铵离子;

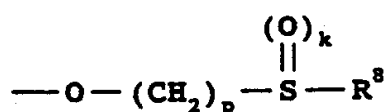
C_{3-8} -环烷基、 C_{1-8} -烷基、 CH_2 -苯基, 它们可被一个或多个下列基团取代: 卤素、硝基、氰基、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -卤代烷基、羟基、 C_{1-4} -烷氧基、巯基、 C_{1-4} -烷基硫、氨基、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ -烷基)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ -烷基);

C_{3-6} -链烯基-或 C_{3-6} -炔基, 其中在该基团上可以带有 1-5 个卤素原子;

此外, R^7 可以是苯基, 其上可以带有 1-5 个卤素原子和/或 1-3 个下列基团: 硝基、氰基、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -卤代烷基、羟基、 C_{1-4} -烷氧基、巯基、 C_{1-4} -烷基硫、氨基、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ -烷基)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ -烷基);

b) 通过一个氮原子连接的 5 元杂芳族化合物, 例如吡咯基、吡唑基、咪唑基和三唑基, 其上可以带有 1-2 个卤素原子, 或 1-2 个 C_{1-4} -烷基或 1-2 个 C_{1-4} -烷氧基;

c) 基团

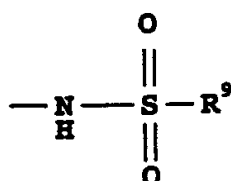


其中 k 代表 0、1 和 2 的数值, p 代表 1、2、3 和 4 的数值和 R^8 代表 C_{1-4} -烷基、

C₃₋₆-环烷基、C₃₋₆-链烯基、C₃₋₆-链炔基或苯基，它可被一个或多个例如 1-3 个下列基团取代：

卤素、硝基、氰基、C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-卤代烷基、羟基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-烷基硫、巯基、氨基、NH(C₁₋₄-烷基)、N(C₁₋₄-烷基)₂；

d) 基团



其中 R⁹ 代表：

C₁₋₄-烷基、C₃₋₆-链烯基、C₃₋₆-炔基、C₃₋₆-环烷基，其中该基团可以带有 C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-烷基硫和/或苯基，如 c) 中所列的；

苯基，可以被 1-3 个下列基团取代：卤素、硝基、氰基、C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-卤代烷基、羟基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-烷基硫、巯基、氨基、NH(C₁₋₄-烷基)、N(C₁₋₄-烷基)₂。

其余的取代基具有下列的定义：

R² 代表羟基、NH₂、NH(C₁₋₄-烷基)、N(C₁₋₄-烷基)₂、C₁₋₄-烷基、C₂₋₄-链烯基、C₂₋₄-炔基、C₁₋₄-羟基烷基、C₁₋₄-卤代烷基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-卤代烷氧基或 C₁₋₄-烷基硫，或 CR² 与 CR³ 一起形成 5 元或 6 元亚烷基环或亚链烯基环，该环可以被一个或两个 C₁₋₄-烷基取代并且其中的一个或多个亚甲基分别可以被氧、硫、-NH 或 -N(C₁₋₄-烷基) 取代。

R³ 代表羟基、NH₂、NH(C₁₋₄-烷基)、N(C₁₋₄-烷基)₂、卤素、C₁₋₄-烷基、C₂₋₄-链烯基、C₂₋₄-炔基、C₃₋₆-链烯氧基、C₁₋₄-烷基羰基、C₁₋₄-烷氧基羰基、C₁₋₄-羟基烷基、C₁₋₄-卤代烷基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-卤代烷氧基、-NH-O-C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷基硫，或 CR³ 如 R² 所示的一样与 CR² 一起形成 5 元或 6 元环

R⁴ 和 R⁵ (可以相同或不同) 代表：

苯基或萘基，该基团可以被一个或多个下列基团取代：卤素、硝基、氰基、羟基、C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-卤代烷基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-卤代烷氧基、苯氧基、C₁₋₄-烷基硫、氨基、NH(C₁₋₄-烷基)、N(C₁₋₄-烷基)₂；或

苯基或萘基，该基团在邻位通过直接键合、亚甲基、亚乙基或亚乙烯基、氧或

硫原子或 SO_2 、 NH 或 N -烷基彼此连接;

或 C_{3-7} -环烷基;

R^6 代表氢。

C_{1-8} -烷基、 C_{3-6} -链烯基、 C_{3-6} -炔基或 C_{3-8} -环烷基, 其中该基团分别可以被下列基团一次或多次取代: 羟基、巯基、羧基、卤素、硝基、氰基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{3-6} -链烯氧基、 C_{3-6} -炔氧基、 C_{1-4} -烷基硫、 C_{1-4} -卤代烷氧基、 C_{1-4} -烷基羰基、 C_{1-4} -烷氧基羰基、 $(\text{C}_{1-4}\text{-烷基})\text{NH}$ 羰基、 $(\text{C}_{1-4}\text{-烷基})_2\text{N}$ 羰基、 C_{3-8} -烷基羰基烷基、氨基、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-烷基})_2$ 、苯氧基或苯基, 其中所述的芳基可以被一次或多次取代, 例如被卤素、硝基、氰基、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -卤代烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -卤代烷氧基、巯基、羧基、羟基、氨基、 R^{10} 、 C_{1-4} -烷氧基羰基、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-烷基})_2$ 、二氧亚甲基、二氧亚乙基、 C_{1-4} -烷基硫取代一次或多次的苯基或苯氧基;

苯基或萘基, 该基团可以被一个或多个下列基团取代: 卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -卤代烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -卤代烷氧基、苯氧基、 C_{1-4} -烷基硫、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-烷基})_2$ 或二氧亚甲基或二氧亚乙基;

5 或 6 元的杂芳族化合物, 含有 1-3 个氮原子和/或一个硫或氧原子, 它们可带有 1-4 个卤素原子和/或 1-2 个下列基团: C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -卤代烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -卤代烷氧基、 C_{1-4} -烷基硫、苯基、苯氧基或苯基羰基, 其中苯基可以带有 1-5 个卤素原子和/或 1-3 个下列基团: C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -卤代烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -卤代烷氧基和/或 C_{1-4} -烷基硫;

R^{10} 代表 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基硫、 C_{1-4} -烷氧基, 该基团可以带有下列基团的任一基团: 羟基、羧基、氨基、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-烷基})_2$ 、羧基酰胺或 $\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{-烷基})_2$;

Z 代表硫或氧。

在这种情况下和其他情况下适用下述定义:

碱金属例如是锂、钠、钾;

碱土金属例如是钙、镁、钡;

有机铵离子是质子化胺, 例如乙醇胺、二乙醇胺、乙二胺、二乙胺或哌嗪;

C_{3-7} -环烷基例如是环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基;

C_{1-4} -卤代烷基可以是直链或支链的, 例如氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯

二氟甲基、二氟氟甲基、三氟甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氟-2,2-二氟乙基、2,2-二氟-2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基或五氟乙基;

C_{1-4} -卤代烷氧基可以是直链或支链的,例如二氟甲氧基、三氟甲氧基、氟二氟甲氧基、1-氟-乙氧基、2,2-二氟乙氧基、1,1,2,2-四氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-氟-1,1,2-三氟乙氧基、2-氟乙氧基或五氟乙氧基;

C_{1-4} -烷基可以是直链或支链的,例如甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丙基、1-丁基或2-丁基;

C_{2-4} -链烯基可以是直链或支链的,例如乙烯基、1-丙烯-3-基、1-丙烯-2-基、1-丙烯-1-基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基或2-丁烯基;

C_{2-4} -炔基可以是直链或支链的,例如乙炔基、1-丙炔-1基、1-丙炔-3-基、1-丁炔-4-基或2-丁炔-4-基;

C_{1-4} -烷氧基可以是直链或支链的,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、1-甲基乙氧基、丁氧基、1-甲基丙氧基、2-甲基丙氧基或1,1-二甲基乙氧基;

C_{3-6} -链烯氧基可以是直链或支链的,例如烯丙氧基、2-丁烯-1氧基或3-丁烯-2-氧基;

C_{3-6} -炔氧基可以是直链或支链的,例如2-丙炔-1-基氧基、2-丁炔-1-基氧基或3-丁炔-2-基氧基;

C_{1-4} -烷基硫可以是直链或支链的,例如甲基硫、乙基硫、丙基硫、1-甲基乙基硫、丁基硫、1-甲基丙基硫、2-甲基丙基硫或1,1-二甲基乙基硫;

C_{1-4} -烷基羰基可以是直链或支链的,例如乙酰基、乙基羰基或2-丙基羰基;

C_{1-4} -烷氧基羰基可以是直链或支链的,例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、正-丙氧基羰基、异-丙氧基羰基或正-丁氧基羰基;

C_{3-8} -烷基羰基烷基可以是直链或支链的,例如2-氧-丙-1-基、3-氧-丁-1-基或3-氧-丁-2-基;

C_{1-8} -烷基可以是直链或支链的,例如 C_{1-4} -烷基、戊基、己基、庚基或辛基;

卤素例如是氟、氯、溴、碘。

本发明的其他主题是这样的化合物,由该化合物可以释放出式I的化合物(所谓的前药)。

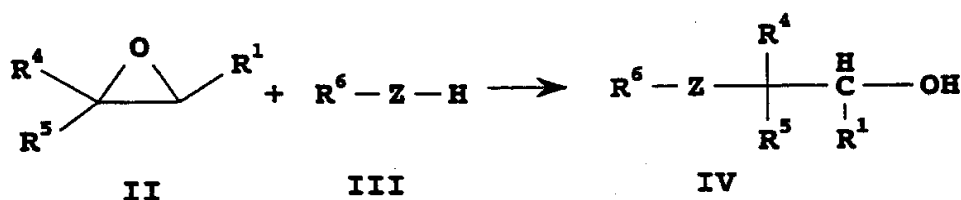
这种前药是优选的,其中该前药在如它们在某些身体部位,例如胃、肠、血液

循环、肝所处的一定条件下释放。

该化合物和用于制备它的中间产物，例如式 II 和 IV 可以具有一个或多个不对称取代的碳原子。这种化合物可以以纯对映异构体或纯非对映异构体或其混合物的形式存在。优选地是使用对映异构体纯的化合物作为活性物质。

本发明的主题还包括上述羧酸衍生物制备药物的用途，尤其是制备内皮素受体用的抑制剂。

具有通式 IV 的化合物的制备可按 W096/11914 的描述进行，其中 Z 代表硫或氧。

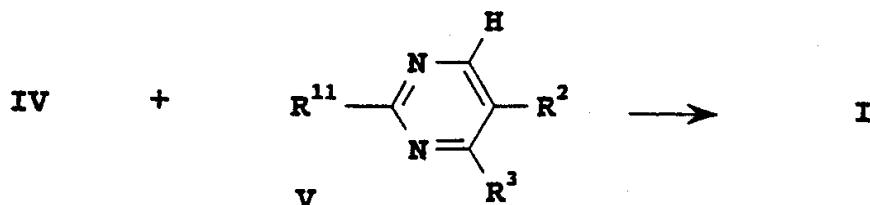


通式 III 的化合物是已知的，或可以例如通过对应羧酸或其酯的还原合成，或通过其他通常已知的方法合成。

对映异构体纯形式的式 IV 化合物可通过酸催化的再醚化反应获得，如 W098/09953 中描述的。

另外，可通过采用外消旋和/或非对映异构体的式 IV 化合物，采用合适的对映异构体纯的碱进行常规的外消旋裂解获得式 IV 的对映异构体纯的化合物。合适的碱例如是 4-氯苯基乙胺和 W096/11914 中列举的碱。

本发明的化合物，其中取代基具有通式 I 中所述的含义，例如可按下列方法制备：使通式 IV 的羧酸衍生物，其中取代基具有所述的含义，与通式 V 的化合物发生反应。



式 V 中， R^{11} 代表卤素或 $\text{R}^{12}-\text{SO}_2-$ ，其中 R^{12} 可以是 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -卤代烷基或苯基。反应优选在一种惰性溶剂或稀释剂中添加一种合适的碱，即引起中间产物 IV 去质子化的碱中，在室温至溶剂沸点的温度下进行。

如果 R^1 是一种酯, 那么 $R^1=COOH$ 的化合物可通过酯基的酸、碱或催化裂解制备。

另外, 当用 2 当量合适的碱去质子化中间产物 IV (其中 R^1 代表 $COOH$) 并与通式 V 的化合物发生反应时, 就可直接获得 $R^1=COOH$ 的 I 型化合物。这里, 反应也可在一种惰性溶剂中在室温至溶剂沸点的温度下进行。

这种溶剂或稀释剂的实例是脂族、脂环族和芳香族烃, 该烃在必要时可分别氯化, 例如己烷、环己烷、石油醚、挥发油、苯、甲苯、混合二甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、乙基氯和三氯乙烯、醚, 例如二异丙醚、二丁醚、甲基-叔丁醚、氧化丙烯、二恶烷和四氢呋喃、腈, 例如乙腈和丙腈、酰胺, 例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺和 N-甲基吡咯烷酮、亚砷和砷, 例如二甲基亚砷和环丁砷。

式 V 的化合物是已知的, 有时候可以买到或可按通常已知的方法制备。

可以使用的碱是碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物, 例如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化钙、碳酸盐, 例如碱金属碳酸盐, 例如碳酸钠或碳酸钾, 碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物, 例如氢氧化钠或氢氧化钾, 金属有机化合物, 例如丁基锂或氨基碱金属, 例如二异苯基氨基化锂。

式 I 的化合物也可按下列方法制备: 采用对应的羧酸, 即其中 R^1 代表 $COOH$ 的式 I 化合物为原料, 首先按常规方法将其转变成活化形式例如酰基卤、酐或咪唑, 然后使其与对应的羟基化合物 HOR^7 反应。该反应可在一般溶剂中进行并且常常需要添加一种碱。例如三乙胺、吡啶、咪唑或二氮杂二环十一烷。这两步例如也可按下列方式简化, 即在诸如碳二亚胺类脱水剂的存在下使羧酸对羟基化合物发生作用。

此外, 式 I 的化合物也可按下列方法制备: 采用对应羧酸的盐, 即 R^1 代表 $COOM$ 基团的式 I 化合物为原料, 其中 M 可以是一种碱金属阳离子或碱土金属阳离子的等同物。使该盐与式 R^7-A 的众多化合物发生反应, 其中 A 代表通常的离核体离去基团, 例如卤素, 如氯、溴、碘或必要时被卤素、烷基或卤代烷基取代的芳基或烷基磺酰基, 例如甲苯磺酰基和甲基磺酰基或其他相当的离去基团。具有反应性取代基 A 的式 R^7-A 化合物是已知的或按一般的专业知识易于获得。该反应可以在一般溶剂中进行并且最好是在添加一种碱的情况下进行, 其中采用上述提及的碱。

在一些情况下, 为了制备本发明的化合物 I, 需要采用一般来说是公知的保护

基团技术。举例来说，如果 $R^6=4$ -羟基苯基，那么羟基基团首先可以受到二苄醚的保护，然后在适当的步骤中在反应过程中被裂解掉。

其中 R^1 代表四唑基的式 I 化合物可以按 W096/11914 描述的方法制备。

考虑到生物作用，通式 I 的羧酸衍生物是优选的，既可以是绝对映异构体或非对映异构体形式的，或是它们的混合物，其中取代基具有下列的含义：

R^2 代表羟基、 $N(C_{1-4}\text{-烷基})_2$ 、 $C_{1-4}\text{-烷基}$ -、 $C_{1-4}\text{-卤代烷基}$ -、 $C_{1-4}\text{-烷氧基}$ -、 $C_{1-4}\text{-卤代烷氧基}$ -、 $C_{1-4}\text{-烷基硫}$ 或 CR^2 与 CR^3 一起形成 5 元或 6 元亚烷基环或亚链烯基环，它们可以被一个或两个 $C_{1-4}\text{-烷基}$ 基团取代，并且其中一个或多个亚甲基基团可以被氧、硫、 $-NH$ 或 $-N(C_{1-4}\text{-烷基})$ 取代；

R^3 代表羟基、 $N(C_{1-4}\text{-烷基})_2$ 、 $C_{1-4}\text{-烷基}$ -、 $C_{1-4}\text{-卤代烷基}$ -、 $C_{1-4}\text{-烷氧基}$ -、 $C_{1-4}\text{-卤代烷氧基}$ -、 $C_{1-4}\text{-烷基硫}$ 或 CR^3 如 R^2 所示的一样与 CR^2 一起形成 5 元或 6 元环；

R^4 和 R^5 代表苯基或萘基，该基团可以被一个或多个例如 1-3 个下列基团取代：卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、 $C_{1-4}\text{-烷基}$ 、 $C_{1-4}\text{-卤代烷基}$ 、 $C_{1-4}\text{-烷氧基}$ 、 $C_{1-4}\text{-卤代烷氧基}$ 、 $C_{1-4}\text{-烷基硫}$ 、 $NH(C_{1-4}\text{-烷基})_2$ 、 $N(C_{1-4}\text{-烷基})_2$ 、 $C_{1-4}\text{-烷基羰基}$ 、 $C_{1-4}\text{-烷氧基羰基}$ ；

苯基或萘基，该基团在邻位通过直接键合、亚甲基、亚乙基或亚乙烯基、氧或硫原子或 SO_2 -、 NH -或 $N(C_{1-4}\text{-烷基})$ 基团彼此连接；

或 C_{3-7} -环烷基；

R^6 代表 $C_{1-8}\text{-烷基}$ 、 $C_{3-6}\text{-链烯基}$ 、 $C_{3-6}\text{-炔基}$ 或 $C_{3-8}\text{-环烷基}$ ，其中该基团分别可以被下列基团一次或多次取代：卤素、羟基、氰基、 $C_{1-4}\text{-烷氧基}$ 、 $C_{3-6}\text{-链烯氧基}$ 、 $C_{3-6}\text{-炔氧基}$ 、 $C_{1-4}\text{-烷基硫}$ 、 $C_{1-4}\text{-卤代烷氧基}$ 、 $C_{1-4}\text{-烷基羰基}$ 、羟基羰基、 $C_{1-4}\text{-烷氧基羰基}$ 、 $NH(C_{1-4}\text{-烷基})_2$ 、 $N(C_{1-4}\text{-烷基})_2$ 、苯氧基或苯基，其中所述的芳基可以被一次或多次取代，例如被卤素、 $C_{1-4}\text{-烷基}$ 、 $C_{1-4}\text{-卤代烷基}$ 、 $C_{1-4}\text{-烷氧基}$ 、 $C_{1-4}\text{-卤代烷氧基}$ 、 R^{10} 、 $C_{1-4}\text{-烷氧基羰基}$ 、二氧亚甲基、二氧亚乙基、 $C_{1-4}\text{-烷基硫}$ 取代一次或三次的苯基或苯氧基；

苯基或萘基，该基团可以被一个或多个下列基团取代：卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、 $C_{1-4}\text{-烷基}$ 、 $C_{1-4}\text{-卤代烷基}$ 、 $C_{1-4}\text{-烷氧基}$ 、 $C_{1-4}\text{-卤代烷氧基}$ 、苯氧基、 $C_{1-4}\text{-烷基硫}$ 、 $NH(C_{1-4}\text{-烷基})_2$ 、 $N(C_{1-4}\text{-烷基})_2$ ；

5 或 6 元的杂芳族化合物，含有 1-3 个氮原子和/或一个硫或氧原子，它们可带有 1-4 个卤素原子和/或 1-2 个下列基团： $C_{1-4}\text{-烷基}$ 、 $C_{1-4}\text{-卤代烷基}$ 、 $C_{1-4}\text{-烷氧基}$

基、 C_{1-4} -卤代烷氧基、 C_{1-4} -烷基硫、苯基、苯氧基或苯基羰基，其中苯基本身可以带有 1-5 个卤素原子和/或 1-3 个下列基团： C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -卤代烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -卤代烷氧基和/或 C_{1-4} -烷基硫；

R^{10} 代表 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基，该基团可以带有下列基团的任一基团：羟基、羧酰胺或 $CON(C_{1-4}\text{-烷基})_2$ ；

Z 代表硫或氧。

特别优选地是纯对映异构体或纯非对映异构体形式或其混合物的式 I 化合物，其中取代基具有下列含义：

R^2 代表 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基，尤其是甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或 CR^2 与 CR^3 一起形成 5 元或 6 元亚烷基环或亚链烯基环，它们可以被一个或两个甲基基团取代，并且其中一个或多个亚甲基基团分别可以被氧或硫取代；

R^3 代表 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -烷基硫，尤其是甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或 CR^3 如 R^2 所示的一样与 CR^2 一起形成 5 元环；

R^4 和 R^5 代表苯基（相同或不同），该基团可以被一个或多个例如 1-3 个下列基团取代：卤素、羟基、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -烷基硫或

R^4 和 R^5 代表苯基，该基团在邻位通过直接键合、亚甲基、亚乙基或亚乙烯基、氧或硫原子或 SO_2 -、NH-或 $N(C_{1-4}\text{-烷基})$ 基团彼此连接；或

R^4 和 R^5 代表环己基；

R^6 代表 C_{1-8} -烷基、 C_{3-6} -链烯基或 C_{3-6} -环烷基，其中该基团分别可以被下列基团一次或多次取代：卤素、羟基、氟基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{3-6} -链烯氧基、 C_{1-4} -烷基硫、苯氧基或苯基，其中所述的芳基可以被一次或多次取代，例如被 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、二氧亚甲基、二氧亚乙基、 C_{1-4} -烷基硫取代一次或多次；

苯基或萘基，该基团可以被一个或多个下列基团取代：卤素、硝基、氟基、羟基、氨基、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -卤代烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -卤代烷氧基、苯氧基、 C_{1-4} -烷基硫、 C_{1-4} -烷基氨基或 C_{1-4} -二烷基氨基；

5 或 6 元的杂芳族化合物，含有 1 个氮原子和/或一个硫或氧原子，它们可带有 1-4 个卤素原子和/或 1-2 个下列基团： C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -卤代烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -烷基硫、苯基、苯氧基或苯基羰基，其中苯基本身可以带有 1-5 个卤素原子和/或 1-3 个下列基团： C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -卤代烷基、 C_{1-4} -烷氧基和/或 C_{1-4} -烷基硫；

Z 代表硫或氧;

本发明的化合物具有新型的治疗潜能, 用于治疗高血压、肺动脉高血压、心肌梗塞、心绞痛、心律失常、急性/慢性肾功能衰竭、慢性心机能不全、肾机能不全、脑血管痉挛、大脑缺血、蛛网膜下出血、偏头痛、哮喘、动脉粥样硬化、内毒素休克、内毒素诱导的器官衰竭、播散性血管内凝血、血管成形术和旁路术治疗后的再狭窄 (Restenose)、良性前列腺组织细胞病态增加、肝变硬、勃起受阻、无血和因中毒引发的肾功能衰竭或过度紧张、间质化肿瘤转移和生长、造影剂诱导的肾衰竭、慢性胰腺炎、尤其是急性胰腺炎、肠胃溃疡。

本发明的另一主题是式 I 内皮素受体拮抗药和肾素-血管紧张素系统抑制剂的组合。肾素-血管紧张素系统的抑制剂是肾素抑制剂、血管紧张素-II-拮抗药和血管紧张素转移酶 (ACE) 抑制剂。优选地是式 I 内皮素受体拮抗药和 ACE 抑制剂的组合。

本发明的又一主题是式 I 内皮素受体拮抗药和 β 阻滞剂的组合。

本发明的再一个主题是式 I 内皮素受体拮抗药和利尿药 (Diuretika) 的组合。

本发明的进一步的主题是式 I 内皮素受体拮抗药和阻止 VEGF (血管内皮生长因子) 起作用的物质的组合。这种物质例如是针对 VEGF 的抗体或特异性结合蛋白质或者也包括能特异性抑制 VEGF 释放或受体结合的低分子物质。

上述物质的组合可同时或先后分批给药。它们既可以单独地按处方制成的制剂形式使用, 也可以以分开的制剂形式使用。使用形式也可不同, 例如可以口服内皮素受体拮抗药和肠外给药 VEGF 抑制剂。

这种组合制剂首先适合于治疗和预防高血压和继发性疾病, 以及治疗心机能不全。

通过下面的试验证明了化合物的优异效果:

受体结合研究

克隆的人体 ET_A -或 ET_B 受体表达的 CHO 细胞用于进行结合研究。

膜制备

将 ET_A -或 ET_B -受体表达的 CHO 细胞繁殖在含 10% 胎儿牛血清 (PAA 实验室 GmbH, Linz, 第 A15-022 号), 1mM 谷氨酰胺 (Gibco 第 25030-024 号), 100 E/ml 青霉素和 100 μ g/ml 链霉素 (Gibco, Sigma 第 P-0781 号) 的 DMEM NUT MIX F_{12} 介质 (Gibco, 第 21331-020 号) 中。48 小时后, 用 PBS 洗涤细胞, 并用含

0.05%胰蛋白酶的PBS在37℃下温育5分钟。之后，用介质中和，在300×g下离心分离收集细胞。

为了制备膜，将细胞调节到浓度为 10^8 细胞/毫升缓冲液（50 mM Tris·HCl 缓冲液，pH7.4），然后通过超声分裂（Branson Sonifier 250，40-70 秒/恒定/输出20）。

结合试验

对于 ET_A -或 ET_B -受体结合试验，将膜悬浮在温育缓冲液中（50 mM Tris-HCl，pH7.4，含有5 mM $MnCl_2$ ，40mg/ml 杆菌肽和0.2% BSA），浓度为50 μ g 蛋白质/试验添加物，在25℃下，用25 pM[125J]- ET_1 （ ET_A -受体试验）或25 pM[125J]- ET_3 （ ET_B -受体试验）在有或没有试验物质的存在下进行温育。用 10^{-7} M ET_1 测定非特异性结合。30分钟后，用GF/B玻璃纤维过滤器（Whatman，英国）将游离的和结合的放射性配体过滤在一个Skatron细胞收集器（Skatron，Lier，挪威）中，进行分离，用冰冷的pH为7.4、含有0.2%BSA的Tris-HCl缓冲液洗涤过滤器。用Packard 2200 CA 液体-zintillation 计数器定量测定用过滤器收集的放射性活性。

内皮素受体拮抗药的功能性血管试验

在施加2g的预应力和松弛时间为1小时后，在37℃下pH值为7.3-7.4的享克二氏溶液中对家兔的主动脉分断上首先引发 K^+ -挛缩。在进行洗涤后，绘制达最大值的内皮素-剂量曲线。

在开始绘制内皮素-剂量曲线前，将潜在的内皮素拮抗药施加在同一血管的其他标本上达15分钟。计算按 K^+ -挛缩计（%）的内皮素活性。对起作用的内皮素拮抗药修正内皮素-剂量活性曲线。

体内试验 ET -拮抗药：

用异戊巴比妥麻醉250-300g雄性的肥胖型SD-鼠、人工呼吸、迷走神经切断和去脊髓despinalisiert。对颈动脉和颈静脉进行导管插入术。

在对照动物中，静脉内给药1 μ g/kg ET_1 ，使血压明显上升，该过程持续较长的一段时间。

在给药 ET_1 前，向试验动物体内注射试验化合物（1ml/kg）30分钟。为了测定 ET 的拮抗特性，对比试验动物和对照动物的血压改变。

混合 ET_A -和 ET_B -拮抗药的口服试验

用试验物质口服治疗 250-350g 雄性肥胖的张力正常 (normotone) 的鼠 (Sprague Dawley, Janvier)。80 分钟后, 用尿烷麻醉该动物, 对颈动脉 (测量血压) 以及颈静脉 (施加大剂量的内皮素/内皮素 1) 进行导管插入术。

在稳定阶段后, 静脉内给药大剂量的内皮 (20 μ g/kg, 给药体积为 0.5ml/kg) 或 ET1 (0.3 μ g/kg, 给药体积为 0.5ml/kg)。连续 30 分钟记录血压和心律。按曲线 (AUC) 下的面积计算明显的和持久的血压改变。为了测定试验物质的拮抗活性, 将经物质治疗的动物的 AUC 与对照动物的 AUC 进行对比。

按常规方法口服或肠胃外 (皮下、静脉内、肌内、腹膜内) 给药本发明的化合物。也可借助蒸气或喷雾通过鼻-喉给药。

剂量依据患者的年龄、状况和体重以及给药方式而定。一般来说, 每天的活性物质剂量口服时约为 0.5-50mg/kg 体重, 肠胃外给药时约为 0.1-10mg/kg 体重。

在常用的盖仑氏施用方式中, 可将该新型的化合物以固态或液态的形式使用, 例如片剂、包衣片剂、胶囊、粉末、颗粒、糖衣丸、悬浮液、溶液、软膏、乳膏或喷剂。它们按常规方式制备。可用常规的盖仑氏助剂例如片剂粘合剂、填料、防腐剂、片剂崩解剂、流动调节剂、增塑剂、润湿剂、分散剂、乳化剂、溶剂、缓释剂、抗氧化剂和/或发泡剂处理该活性物质 (参见 H. Sucker 等人: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991)。如此获得的给药形式中所含的活性物质质量一般为 0.1-90% (重量)。

合成实施例

实施例 1

2-甲基硫烷基 (sulfanyl)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并嘧啶

将由 16.4g 碳酸钾 (119 毫摩尔) 和 42.3g S-甲基异硫代尿素硫酸盐 (152 毫摩尔) 组成的溶液与溶解在 100 毫升水中的 4.9g (44 毫摩尔) 2-氧-环戊烷甲醛, 混合 1 小时, 在室温下搅拌过夜, 然后在 65 $^{\circ}$ C 加热 6 小时。用戊烷萃取该水溶液, 浓缩有机相, 在硅胶上色谱分离残余物 (庚烷/乙酸乙酯 8:2), 获得 0.93g 固态的标题化合物。

实施例 2

2-甲基磺酰基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并嘧啶

在 0 $^{\circ}$ C 下, 将 0.85g (5.1 毫摩尔) 2-甲基硫烷基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并嘧啶的 20 毫升甲醇的溶液交替地与 9.9g (16.1 毫摩尔) 过硫酸氢钾制剂 (oxone)

在 70 毫升水和 4M 氢氧化钠溶液中的溶液如此地进行混合,使得 pH 值保持在 2-3. 添加结束后,在室温下再搅拌混合物 2 小时,然后用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥有机相并进行旋转浓缩. 固态的残余物 (0.93g) 无需进一步提纯即可使用.

实施例 3

2-(6,7-二氢-5H-环戊二烯并嘧啶-2-基-氧)-3-甲氧基-3,3-二苯基-丙酸苄酯

在 0℃ 下,向 0.1g NaH (3.3 毫摩尔, 80%, 在石蜡油中) 在 10 毫升 DMF 中的悬浮液中滴加溶解在 DMF 中的 0.6g (1.6 毫摩尔) 2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基-丙酸苄酯. 搅拌 30 分钟后,将混合物与 420 毫克 (2.1 毫摩尔) 2-甲基磺酰基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并嘧啶和 10 毫升 DMF 的溶液混合,在室温下搅拌过夜. 将混合物倒在冰水中,用二乙醚萃取三次. 用硫酸镁干燥醚相,接着进行过滤,真空中除去溶剂. 在硅胶上色谱分离黄色的残余物 (0.54g), 在此情况下可分离出 243mg 所需的产物.

MS (API): 503 (M+Na) ⁺

实施例 4

2-(6,7-二氢-5H-环戊二烯并嘧啶-2-基氧)-3-甲氧基-3,3-二苯基-丙酸 (I-136)

在使用 60mg 炭上钨 (10%) 的情况下,在标准压力和室温下,用氢化 0.23g 2-(6,7-二氢-5H-环戊二烯并嘧啶-2-基氧)-3-甲氧基-3,3-二苯基-丙酸苄酯在 15 毫升乙酸乙酯/甲醇 2:1 中的溶液,氢化时间为 24 小时. 过滤、浓缩混合物,将残余物 (177mg) 搅拌在二乙醚中,过滤,然后进行干燥. 分离出 95mg 的标题产物.

¹H-NMR (d₆-DMSO, 200MHz): 8.3 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 10H); 6.15 (s, 1H); 3.3 (s, 3H); 2.8 (m, 4H); 2.1 (m, 2H).

实施例 5

2-氯-4-甲氧基-5-甲基嘧啶

将 25g 2,4-二氯-5-甲基嘧啶的甲醇溶液冷却至 0℃, 与 28.5 毫升甲醇钠溶液 (30%, 在甲醇中) 混合,先在 0℃ 下搅拌 1 小时,然后在室温下搅拌 2 小时. 接着分离出形成的悬浮液中的溶剂,将其溶解在水中,并用乙醚萃取. 将

有机相在硫酸钠上干燥、过滤、浓缩并将由此形成的残余物进行硅胶色谱分离，获得 11.4g 的标题化合物。

实施例 6

2-(4-甲氧基-5-甲基嘧啶-2-基氧)-3-异丙氧基-3,3-二苯基-丙酸 (I-5)

在 0℃ 下，向 0.23g 氢化钠 (7.6 毫摩尔，80%，在石蜡油中) 的 20 毫升 DMF 的悬浮液中，滴加 0.76g (2.5 毫摩尔) 溶解在 DMF 中的 2-羟基-3-异丙氧基-3,3-二苯基-丙酸。搅拌 30 分钟后，将混合物与 0.6g (3.8 毫摩尔) 2-氯-4-甲氧基-5-甲基嘧啶的 10 毫升 DMF 的溶液混合，然后先在室温下搅拌过夜，然后在 40℃ 下搅拌 8 小时。将混合物倒在冰水上，用 2N HCl 调节至 pH1，用二乙醚萃取三次。用 1N KOH 萃取醚相，再用 2N HCl 将碱性的水相调节至 pH1，重新用乙醚萃取。将由此获得的醚相在硫酸镁上干燥，过滤并真空除去溶剂。对黄色的残余物 (0.8g) 进行硅胶色谱分离，可分离出 0.19g 所需的产物。

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 8.0 (s, 1H); 7.5-7.6 (m, 2H); 7.2-7.4 (m, 8H); 6.3 (s, 1H); 3.9 (m, 1H); 3.9 (s, 3H); 2.0 (s, 3H); 1.1 (m, 6H)。

MS (API): 423 (M+H)⁺

实施例 7

2-甲基硫烷基-4-甲氧基-5-甲基嘧啶

将 14.8g (93 毫摩尔) 2-氯-4-甲氧基-5-甲基嘧啶的 100 毫升乙腈的溶液与 7.2g (102 毫摩尔) 硫代甲醇钠混合，回流加热由此获得的悬浮液 4 小时。接着分离出溶剂，溶解在水中并用乙醚萃取。将有机相在硫酸钠上干燥，过滤，浓缩，获得的残余物 (13.4g) 无需进一步提纯，直接进行反应。

实施例 8

2-甲基磺酰基-4-甲氧基-5-甲基嘧啶

在 0℃ 下，将 13.3g (78.1 毫摩尔) 2-甲基硫烷基-4-甲氧基-5-甲基嘧啶的 80 毫升甲醇的溶液与 62.4g (101 毫摩尔) 过硫酸氢钾制剂在水和 4M 氢氧化钠溶液中的溶液混合 (约 40 毫升)，使得 pH 值为 2-3。添加结束后，在室温下再搅拌混合物 2 小时，分离出甲醇，然后用乙酸乙酯萃取，将有机相在硫酸钠上干燥并旋转。将固态的残余物 (14.7g) 在二乙醚中搅拌 2 小时，然后过滤并干燥，从而获得 13.5g 纯的标题产物。

实施例 9

2-(4-甲氧基-5-甲基嘧啶-2-基氧)-3-苄氧基-3,3-二苯基-丙酸 (I-47)

在 0℃ 下, 向 0.27g 氯化钠 (9 毫摩尔, 80%, 在石蜡油中) 的 20 毫升 DMF 的悬浮液中, 滴加 1.0g (2.5 毫摩尔) 溶解在 DMF 中的 2-羟基-3-苄氧基-3,3-二苯基-丙酸。搅拌 30 分钟后, 将混合物与 0.79g (3.9 毫摩尔) 2-甲基磺酰基-4-甲氧基-5-甲基嘧啶的 10 毫升 DMF 的溶液混合, 然后在室温下过夜。将混合物倒在冰水上, 用 2N HCl 调节至 pH1, 用二乙醚萃取三次。用 1N KOH 萃取醚相, 再用 2N HCl 将碱性的水相调节至 pH1, 重新用乙醚萃取。将由此获得的醚相在硫酸镁上干燥, 过滤并真空除去溶剂。将黄色的残余物 (1.2g) 与 10 毫升二乙醚混合并在室温下搅拌 3 小时, 接着吸出沉淀的固体并进行干燥, 获得 0.6g 标题化合物。

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 8.0 (s, 1H); 7.2-7.45 (m, 10H); 6.2 (s, 1H); 4.7 (d, 1H); 4.55 (d, 1H); 3.85 (s, 3H); 2.1 (s, 3H).

MS (API): 471 (M+H)⁺

实施例 10

2-(4-甲氧基-5-甲基嘧啶-2-基氧)-3-羟基-3,3-二苯基-丙酸 (I-29)

在使用 80mg 炭上钨 (10%) 的情况下, 在标准压力和室温下, 用氢化 440mg (0.94 毫摩尔) 2-(4-甲氧基-5-甲基嘧啶-2-基氧)-3-苄氧基-3,3-二苯基-丙酸的 20 毫升乙酸乙酯的溶液, 氢化时间为 3 天。过滤、浓缩混合物, 对残余物 (430mg) 进行硅胶色谱分离, 可分离出 39mg 所需的标题产物。

¹H-NMR (d₆-DMSO, 200MHz): 8.0 (s, 1H), 7.6 (m, 2H); 7.0-7.5 (m, 8H); 5.6 (s, 1H); 3.8 (s, 3H); 1.9 (s, 3H).

实施例 11

(S)-2-(4-甲氧基-5-甲基嘧啶-2-基氧)-3-甲氧基-3,3-二苯基-丙酸 (I-2)

在 0℃ 下, 向 3.3g 氯化钠 (110 毫摩尔, 80%, 在石蜡油中) 的 40 毫升 DMF 的悬浮液中, 滴加 10g (36.7 毫摩尔) 溶解在 40 毫升 DMF 中的 (S)-2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基-丙酸。搅拌 60 分钟后, 将混合物与 9.6g (47.7 毫摩尔) 2-甲基磺酰基-4-甲氧基-5-甲基嘧啶的 20 毫升 DMF 的溶液混合, 然后在室温下过夜。将混合物倒在冰水上, 用 2N HCl 调节至 pH1, 用二乙醚萃取三次。用 1N KOH 萃取醚相, 再用 2N HCl 将碱性的水相调节至 pH1, 重新用乙醚萃取。将由

此获得的醚相在硫酸钠上干燥，过滤并真空除去溶剂。将残余物（17.1g）在二乙醚中搅拌过夜，过滤并干燥。对由此获得的固体（12.1g）进行硅胶色谱分离，可分离出 11.4g 所需的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 8.0 (s, 1H); 7.2–7.45 (m, 10H); 6.1 (s, 1H); 3.85 (s, 3H); 3.3 (s, 3H); 2.0 (s, 3H)。

熔点: 134°C (分解)

MS (ESI): 394 (M+H)⁺

按与上述实施例类似的方法制备下列化合物。

实施例 12

3-乙氧基-2-(4-甲氧基-5-甲基-嘧啶-2-基氧)-3,3-二苯基-丙酸 (I-4)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 8.0 (s, 1H); 7.1–7.5 (m, 10H); 6.2 (s, 1H); 3.9 (s, 3H); 3.5 (m, 2H); 2.0 (s, 3H); 1.1 (t, 3H)。

MS (API): 409 (M+H)⁺

实施例 13

3-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙氧基]-2-(4-甲氧基-5-甲基-嘧啶-2-基氧)-3,3-二苯基-丙酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 8.0 (s, 1H); 7.1–7.4 (m, 10H); 6.6–6.8 (m, 3H); 6.3 (s, 1H); 3.9 (s, 3H); 3.8 (m, 7H); 3.5–3.65 (m, 1H); 2.7–2.9 (m, 2H); 2.0 (s, 3H); 1.1 (t, 3H)。

MS (ESI): 555 (M+H)⁺

实施例 14

3-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙氧基]-2-(9-甲基-9H-嘌呤-2-基氧)-3,3-二苯基-丙酸 (I-150)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 8.2 (s, 1H); 7.9 (s, 1H); 7.1–7.4 (m, 10H); 6.6–6.8 (m, 3H); 6.3 (s, 1H); 3.9 (s, 3H); 3.8 (m, 7H); 3.5–3.65 (m, 1H); 2.7–2.9 (m, 2H); 2.0 (s, 3H); 1.1 (t, 3H)。

MS (ESI): 555 (M+H)⁺

实施例 15

3,3-双-(4-氟-苯基)-3-甲氧基-2-(4-甲氧基-5-甲基-嘧啶-2-基氧)-丙酸 (I-61)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8.0 (s, 1H); 7.4–7.5 (m, 2H); 7.25–7.35 (m, 2H); 6.9–7.0 (m, 4H); 6.05 (s, 1H); 3.9 (s, 3H); 3.3 (s, 3H); 2.05 (s, 3H).

MS (API): 431 (M+H)⁺

实施例 16

3- (3,4-二甲基-苄氧基) -2- (4-甲氧基-5-甲基-嘧啶-2-基氧)-3,3-二苯基-丙酸 (I-149)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 8.0 (s, 1H); 7.1–7.5 (m, 10H); 6.2 (s, 1H); 4.6 (d, 1H); 4.4 (d, 1H); 3.85 (s, 3H); 2.2 (s, 6H); 2.0 (s, 3H).

MS (API): 498 (M+H)⁺

按类似的方法制备表 1 所列的化合物。

实施例 17

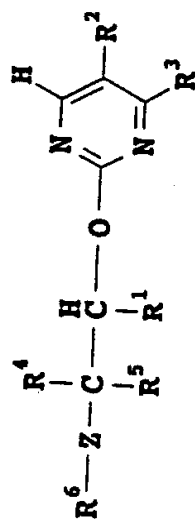
根据上述结合试验, 测定下列化合物的受体结合数据。

结果示于表 2 中。

表 2 受体结合数据 (K_i -值)

化合物	ET_{50} [nM]
I-2	0.6
I-4	1.8
I-5	3
I-29	175
I-47	8.7
I-61	3.1
I-136	22
I-149	5
I-150	2200

表 I



Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	Z
I-1	COOCH ₃	苯基	甲基	Me	OMe	0
I-2	COOH	苯基	甲基	Me	OMe	0
I-3	COOH	苯基	CH ₃ -S-CH ₂ -CH ₂ -	Me	OMe	0
I-4	COOH	苯基	乙基	Me	OMe	0
I-5	COOH	苯基	异-丙基	Me	OMe	0
I-6	COONa	苯基	苯基	Me	Me	S
I-7	COOH	苯基	3, 4-二-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Me	0
I-8	COOH	苯基	(CH ₃) ₂ -CH-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Me	Et	0
I-9	COOH	苯基	CH ₃ -S-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Et	0
I-10	COONa	苯基	甲基	Me	OMe	0
I-11	COOH	苯基	(CH ₃) ₂ -CH-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Et	NH-OMe	0
I-12	COOH	苯基	正-丙基	Et	OMe	0
I-13	COOCH ₃	苯基	正-丙基	Et	Et	0
I-14	COOH	苯基	甲基	Me	O-丙基	S

I-15	COOH	苯基	正-丙基	Me	O-丙基	0
I-16	COOH	苯基	正-丁基	Me	0-异-丙基	0
I-17	COOH	苯基	异-丁基	OMe	OMe	0
I-18	COOH	苯基	异-丁基	Me	Me	0
I-19	COOH	苯基	3, 4-二-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -	Me	NH-Me	0
I-20	COOH	苯基	叔-丁基	Et	N-(Me) ₂	0
I-21	COOH	苯基	环丙基-CH ₂ -	Me	OMe	0
I-22	COOH	苯基	环戊基	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂		0
I-23	COOH	苯基	环己基	NH-Me	Me	0
I-24	COOH	苯基	(CH ₃) ₃ C-CH ₂ -CH ₂	Et	OEt	0
I-25	COOH	苯基	3, 4-氧亚甲基-苯基	Et	OMe	S
I-26	COOH	苯基	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CF ₃	OMe	0
I-27	COOH	苯基	HO ₂ C-(CH ₂) ₂ -	Et	Et	0
I-28	COOH	苯基	环丙基亚甲基	Me	Me	0
I-29	COOH	苯基	H	Me	OMe	0
I-30	COOH	苯基	苯基	OMe	0-异-丙基	0
I-31	COOH	苯基	3, 4-二-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	Me	0
I-32	COOCH ₃	苯基	苯基	Me	Me	0
I-33	COOH	苯基	4-异丙基-苯基	Me	OMe	0
I-34	COOH	苯基	4-SMe-苯基	Me	Me	0
I-35	COOH	苯基	4-OMe-苯基	Me	Et	0

I-36	COOH	苯基	3-Et-苯基	CF ₃	CF ₃	0
I-37	COOH	苯基	2-Me-苯基	Me	CF ₃	0
I-38	COOH	苯基	2-Cl-苯基	Me	NH-OMe	0
I-39	COOH	2-Me-苯基	甲基	Et	Et	S
I-40	COOH	苯基	3-Br-苯基	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		0
I-41	COOH	苯基	3-NO ₂ -苯基	Me	OMe	0
I-42	COOH	苯基	2-HO-苯基	Me	0-丙基	0
I-43	COOH	苯基	3, 4-二-OMe-苯基	Me	SMe	0
I-44	COOH	苯基	3, 4-二氧亚甲基-苯基	Me	N-(Me) ₂	0
I-45	COOH	苯基	甲基	Et	Et	S
I-46	COOH	苯基	3, 4, 5-三-OMe-苯基	Me	Me	0
I-47	COOH	苯基	苄基	Me	OMe	0
I-48	COOH	苯基	2-Cl-苄基	SMe	Me	0
I-49	COOH	苯基	3-Br-苄基	Me	CF ₃	S
I-50	COOH	苯基	4-F-苄基	Me	OMe	0
I-51	COOH	苯基	2-Me-苄基	-CH ₂ -CF ₃	OMe	0
I-52	COOH	苯基	2-Me-苄基	Me	OMe	0
I-53	COOH	苯基	3, 4-二-Me-苄基-CH ₂ -	Me	Me	0
I-54	COOH	苯基	3-Et-苄基	Me	N-(Me) ₂	0
I-55	COOH	苯基	4-异-丙基-苄基	Me	Me	0
I-56	COOH	苯基	2, 6-二-OMe-苄基-CH ₂ -CH ₂ -	Me	0-烯丙基	0

I-57	COOH	苯基	4-OMe-3-丙基-苄基	Me	Et	0
I-58	COOH	苯基	2-Me-5-丙基-苄基	Me	OMe	0
I-59	COOH	苯基	2-Me-5-丙基-苄基	Et	Et	0
I-60	COOH	苯基	4-Me-2-丙基-苄基	Me	OMe	0
I-61	COOH	4-F-苯基	甲基	Me	OMe	0
I-62	COOCH ₃	4-F-苯基	甲基	Et	Et	0
I-63	COOH	4-Cl-苯基	甲基	Me	OMe	0
I-64	COOH	4-Me-苯基	甲基	Me	OMe	0
I-65	COOH	4-OMe-苯基	乙基	Me	NH-OMe	0
I-66	COOH	4-Me-苯基	甲基	Me	Me	0
I-67	COOH	苯基	3, 4-二-OMe-苄基-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Et	0
I-68	COOH	3-CF ₃ -苯基	正-丙基	Me	OMe	0
I-69	COOH	苯基	3, 4-二-OMe-苄基-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	0
I-70	COOH	4-F-苯基	乙基	Me	Me	0
I-71	COOH	苯基	3-OMe-苄基-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	0
I-72	COOCH ₃	苯基	甲基	Me	OMe	S
I-73	COOH	3-Cl-苯基	乙基	Me	OEt	0
I-74	COOH	2-F-苯基	甲基	Me	OEt	0
I-75	COOH	2-F-苯基	甲基	Me	丙基	0
I-76	COOH	2-Me-苯基	甲基	Me	丙基	0
I-77	COOH	苯基	3, 4-二-Cl-苄基-CH ₂ -CH ₂ -	Me	丙基	0

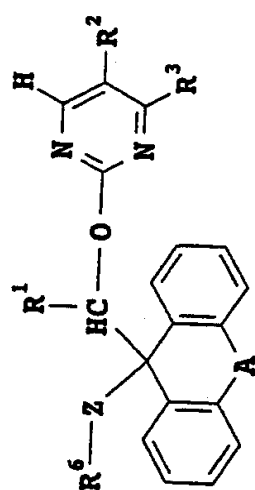
I-78	COOH	苯基	3, 4-二-Cl-苯基-CH ₂ -CH ₂ -	Me	0-丙基	0
I-79	COOH	4-CF ₃ -苯基	甲基	OMe	OMe	0
I-80	COOH	苯基	甲基	Me	0-丙基	0
I-81	COOH	苯基	2, 6-二-Cl-苯基-CH ₂ -CH ₂ -	Et	烯丙基	S
I-82	COOCH ₃	苯基	甲基	Me	0-异丙基	0
I-83	COOH	4-OCF ₃ -苯基	正-丙基	Me	OCF ₃	0
I-84	COOH	苯基	丙基	Me	OCF ₃	S
I-85	COOH	苯基	甲基	Et	CF ₃	0
I-86	COOH	4-F-苯基	苄基	Me	Me	0
I-87	COOH	苯基	3-Cl-苯基-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	0
I-88	COOH	苯基	4-Cl-苯基-CH ₂ -CH ₂ -	Me	OMe	0
I-89	COOH	4-苯基	3, 4-二-Cl-苯基-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	0
I-90	COOH	4-苯基	3, 4-二-Cl-苯基-CH ₂ -CH ₂ -	Me	OMe	0
I-91	COOH	苯基	3, 5-二-Cl-苯基-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Et	0
I-92	COOH	苯基	3, 5-二-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -	Et	丙基	0
I-93	COOH	苯基	苯基	Me	异丙基	S
I-94	COOH	苯基	3, 4-二-Cl-苯基-CH ₂ -CH ₂ -	Me	正-丁基	S
I-95	COOH	苯基	3, 4-二-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -	Me	正-丁基	0
I-96	COOH	苯基	3, 4-二-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	0
I-97	COOH	苯基	2, 5-二-Cl-苯基-CH ₂ -CH ₂ -	Me	乙炔基	0
I-98	COOH	苯基	3, 4-二-Et-苯基-CH ₂ -CH ₂ -	Me	异丙基	0

I-99	COOH	4-F-苯基	H	Me	OMe	0
I-100	COOH	苯基	3, 4-二-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	S
I-101	COOH	苯基	4-异丙基-苯基-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Me	0
I-102	COOH	4-F-苯基	3, 4-二-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂ -	Me	OMe	0
I-103	COOH	苯基	甲基	Me	N-(Me) ₂	0
I-104	COOH	苯基	甲基	Me	异丁基	0
I-105	COOH	环己基	甲基	Me	OMe	0
I-106	COOCH ₃	苯基	甲基	Me	OH	0
I-107	COOCH ₃	苯基	异丙基	Me	OMe	0
I-108	COOC ₂ H ₅	苯基	仲丁基	Me	Cl	0
I-109	CONHSO ₂ 苯基	3-CF ₃ -苯基	甲基	Me	Cl	0
I-110	COOH	苯基	2, 3-二-Cl-苯基-CH ₂ -CH ₂ -	Et	OH	0
I-111	COOH	4-Cl-苯基	3, 4-二-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂ -	Me	0-丙基	0
I-112	COOH	苯基	3, 4-二-Et-苯基-CH ₂ -CH ₂ -	Me	乙烯基	0
I-113	COOC ₂ H ₅	苯基	三氯乙基	Me	OMe	0
I-114	COOH	苯基	HO-CH ₂ -(HO-CH)-CH ₂ -	Me	OMe	0
I-115	COOH	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	S
I-116	COOH	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Me	OMe	0
I-117	COOH	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Et	OMe	0
I-118	COOH	苯基	3-Cl-苯基	Me	SMe	S
I-119	COOH	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	SEt	0

I-120	COOH	苯基	苯基	Me	烯丙基	0
I-121	COOH	苯基	苯基	Me	0-烯丙基	0
I-122	COOH	苯基	苯基	CF ₃	CF ₃	0
I-123	COOH	苯基	苯基	Et	OMe	0
I-124	COOH	苯基	苯基	Et	Et	0
I-125	COOH	苯基	2-噻唑基	Me	OMe	0
I-126	COOC ₂ H ₅	3-Cl-苯基	苯基	Me	0-异丙基	0
I-127	COOC ₂ H ₅	苯基	4-噻唑基	Me	Cl	0
I-128	COOH	4-F-苯基	甲基	乙基	OMe	0
I-129	CONHSO ₂ 苯基	4-F-苯基	苯基	Me	OMe	0
I-130	COOC ₂ H ₅	苯基	4-噻唑基	Me	CF ₃	0
I-131	CONHSO ₂ 苯基	4-CF ₃ -苯基	苯基	Me	Cl	0
I-132	COOCH ₃	苯基	4-F-苯基	Me	OCF ₃	0
I-133	COOC ₂ H ₅	苯基	2-二甲基氨基苯基	Me	Me	0
I-134	COOH	苯基	正戊基	Me	Me	0
I-135	COOH	环己	甲基	Me	0-丙基	0
I-136	COOH	苯基	甲基	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		0
I-137	COOH	苯基	苯基	Me	Me	S
I-138	COOH	3-F-苯基	甲基	Me	SMe	0
I-139	COOH	3-OMe-苯基	甲基	Me	SMe	0
I-140	COOH	苯基	甲基	Et	CF ₃	0

I-141	COOH	3-F-苯基	甲基	Me	Me	0
I-142	CONHSO ₂ 苯基	苯基	甲基	Me	OMe	0
I-143	CONHSO ₂ CH ₃	苯基	甲基	Me	Et	0
I-144	COONa	苯基	甲基	Me	OMe	0
I-145	CONHSO ₂ CH ₃	苯基	甲基	Me	OMe	0
I-146	四唑基	苯基	甲基	Me	OMe	0
I-147	COOH	3-Me-苯基	甲基	OMe	OMe	0
I-148	COOH	4-F-苯基	甲基	Me	SMe	0
I-149	COOH	苯基	3, 4-二-Me-苯基	Me	OMe	0
I-150	COOH	苯基	3, 4-二-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -	-N=CH-N(CH ₃)-		0

表 II



II

Nr.	R ¹	A	R ⁶	R ²	R ³	Z
II-1	COOH	键	甲基	Me	OMe	0
II-2	COOH	CH ₂	甲基	Me	OMe	0
II-3	COOH	CH ₂ -CH ₂	甲基	Me	OMe	0
II-4	COOH	CH=CH	甲基	Me	OMe	0
II-5	COOH	0	甲基	Me	OEt	0
II-6	COOH	S	甲基	Me	OMe	0
II-7	COOH	NH(CH ₃)	甲基	Me	OMe	0
II-8	COOH	键	异丙基	Me	OMe	0
II-9	COOH	键	对异丙基苯基	Me	OMe	0
II-10	COOH	键	苄基	Me	SMe	0
II-11	COOH	CH=CH	乙基	Me	OMe	0
II-12	COOH	CH=CH	(CH ₂) ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Me	OMe	0
II-13	COOH	CH=CH	环丙基-CH ₂ -	Me	OMe	0