

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D239/60

C07D403/12 C07D251/30

C07D239/96 C07D491/04

A61K 31/505



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 95195655.8

[45] 授权公告日 2004 年 3 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 1142918C

[22] 申请日 1995. 10. 7 [21] 申请号 95195655. 8

[30] 优先权

[32] 1994. 10. 14 [33] DE [31] P4436851. 8

[32] 1995. 9. 7 [33] DE [31] 19533023. 4

[86] 国际申请 PCT/EP95/03963 1995. 10. 7

[87] 国际公布 WO96/11914 德 1996. 4. 25

[85] 进入国家阶段日期 1997. 4. 14

[71] 专利权人 艾伯特有限及两合公司

地址 联邦德国威斯巴登

[72] 发明人 H·里彻尔斯 D·克林吉

W·埃姆伯格 A·克林格

S·莫勒 E·鲍曼 J·莱因海默

U·J·沃格尔巴彻 W·沃奈特

L·昂格尔 M·拉沙克

审查员 李虹奇

[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

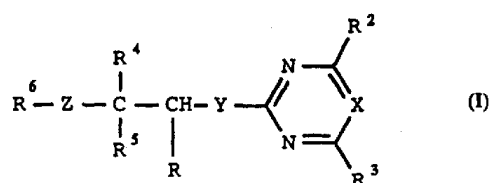
代理人 黄泽雄

权利要求书 2 页 说明书 40 页

[54] 发明名称 新的羧酸衍生物,其制备和应用

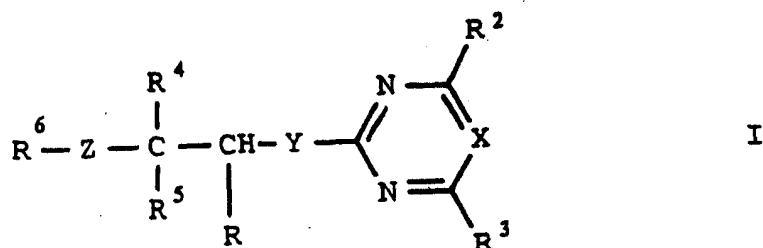
[57] 摘要

描述了式 I 羧酸衍生物(其中 R - R⁶, X, Y 和 Z 具有说明书中陈述的含义)及其制备。该新化合物适于防治疾病。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 式 I 羧酸衍生物



式中 R 为一甲酰基，四唑基，氰基，-COOH 或一对 COOH 可水解的基并其余的取代基具有下述含义：

R^2 为氢，羟基， NH_2 ， $\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷基})$ ， $\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷基})_2$ ，卤素， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷基}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 卤代烷基， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷氧基}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{卤代烷氧基}$ 或 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基硫；

X 为氮或 CR^{14} ，其中 R^{14} 为氢或 $\text{C}_1 - 5 - \text{烷基}$ 或 CR^{14} 与 CR^3 形成一个 5 元或 6 元亚烷基环或亚烯基环，该环可通过一个或二个 $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷基}$ 取代并式中一个亚甲基总可由氧，硫，-NH 或 -N($\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷基}$) 替代；

R^3 为氢，羟基， NH_2 ， $\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷基})$ ， $\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷基})_2$ ，卤素， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷基}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{卤代烷基}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷氧基}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{卤代烷氧基}$ ，-NH-O- $\text{C}_1 - 4 - \text{烷基}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷基硫}$ 或如上所述 CR^3 与 CR^{14} 连接成一个 5 元或 6 元环；

R^4 和 R^5 相同或不同地为：

苯基或萘基，二者可通过一个或多个下述基取代：卤素，硝基，氰基，羟基， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷基}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{卤代烷基}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷氧基}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{卤代烷氧基}$ ，苯氧基， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷基硫}$ ，氨基， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷基氨基}$ 或 $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{二烷基氨基}$ ；或

苯基或萘基，二者邻位固定的经一直接键，亚甲基，亚乙基或亚乙烯基，一个氧原子或硫原子或一个 $\text{SO}_2 -$ ，NH- 或 N- 烷基互相结合或是 $\text{C}_3 - \text{C}_7 - \text{环烷基}$ ；

R^6 为氢， $\text{C}_1 - \text{C}_8 - \text{烷基}$ ， $\text{C}_3 - \text{C}_6 - \text{链烯基}$ ， $\text{C}_3 - \text{C}_6 - \text{炔基}$ 或 $\text{C}_3 - \text{C}_8 -$

环烷基，其中这些基总可一次或多次通过下述基取代：卤素，硝基，氰基， C_1-C_4 -烷基氧基， C_3-C_6 -链烯基氧基， C_3-C_6 -炔基氧基， C_1-C_4 -烷基硫， C_1-C_4 -卤代烷基氧基， C_1-C_4 -烷基羰基， C_1-C_4 -烷氧基羰基， C_3-C_8 -烷基羰基烷基， C_1-C_4 -烷基氨基，二- C_1-C_4 -烷基氨基，苯基或一次或多次通过卤素，硝基，氰基， C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -卤代烷基， C_1-C_4 -烷基氧基， C_1-C_4 -卤代烷基氧基或 C_1-C_4 -烷基硫取代的苯基或苯氧基；

苯基或萘基，二者总可通过一个或多个下述基取代：卤素，硝基，氰基，羟基，氨基， C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -卤代烷基， C_1-C_4 -烷基氧基， C_1-C_4 -卤代烷基氧基，苯氧基， C_1-C_4 -烷基硫， C_1-C_4 -烷基氨基， C_1-C_4 -二烷基氨基，二氧亚甲基或二氧亚乙基；

附加条件是：若Z不是单键时，则 R^6 只可为氢；

Y为硫或氧或一单键；

Z硫、氧、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 或一单键。

2. 根据权利要求1的式I羧酸衍生物，其中

R^6 为氢， C_1-C_8 -烷基， C_3-C_6 -链烯基， C_3-C_6 -炔基或 C_3-C_8 -环烷基，其中这些基总可一次或多次通过下述基取代：卤素，硝基，氰基， C_1-C_4 -烷基氧基， C_3-C_6 -链烯基氧基， C_3-C_6 -炔基氧基， C_1-C_4 -烷基硫， C_1-C_4 -卤代烷基氧基， C_1-C_4 -烷基羰基， C_1-C_4 -烷氧基羰基， C_3-C_8 -烷基羰基烷基， C_1-C_4 -烷基氨基，二- C_1-C_4 -烷基氨基，苯基或一次或三次通过卤素，硝基，氰基， C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -卤代烷基， C_1-C_4 -烷基氧基， C_1-C_4 -卤代烷基氧基或 C_1-C_4 -烷基硫取代的苯基或苯氧基。

新的羧酸衍生物，其制备和应用

本发明涉及新的羧酸衍生物，其制备和应用。

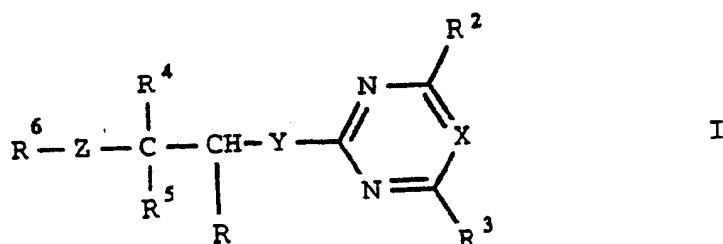
内皮素是一种由 21 种氨基酸构成的肽，它由血管的内皮合成并释放出来。内皮素存在三种异构体，ET - 1，ET - 2 和 ET - 3。在下文中“内皮素”或“ET”表示一种或所有内皮素异构体。内皮素是一种有效的血管收缩剂并对血管张力有很强的作用。已公知内皮素结合在其受体上引起这种血管收缩（自然（Nature）332，411 - 415，1988；FEBS 通讯（Letters），231 440 - 444，1988 和生化及生物物理研究公报（Biochem. Biophys-Res. Commun.），154，868 - 875，1988）。

增高的或反常的内皮素释放在周围血管，肾血管和大脑血管引起持续的血管收缩，这种收缩可导致疾病。如在文献中报告的，对高血压，急性心肌梗死，肺血管高压，雷诺氏综合症，动脉粥样硬化和呼吸道痉挛的病人来说已发现增高的内皮素血浆水平（Japan J.Hypertension, 12, 79（1989），J.Vascular Med. Biology 2, 207（1990），J.Am.Med. Association 264, 2868（1990））。

因此特定抑制内皮素结合在受体上的物质也应当拮抗上述不同的内皮素生理效果并因此是有价值的药物。

现已找到，一定的羧酸衍生物是内皮素受体的好的抑制剂。

本发明的主题是式 I 羧酸衍生物



式中 R 为一甲酰基，四唑基，氟基，-COOH 或一对 COOH 可水解的基并其余的取代基具有下述含义：

R^2 为氢, 羟基, NH_2 , NH ($C_1 - C_4$ -烷基), N ($C_1 - C_4$ -烷基)₂, 卤素, $C_1 - C_4$ -烷基, $C_1 - C_4$ 卤代烷基, $C_1 - C_4$ -烷氧基, $C_1 - C_4$ -卤代烷氧基或 $C_1 - C_4$ 烷基硫;

X 为氢或 CR^{14} , 其中 R^{14} 为氢或 $C_1 - 5$ -烷基或 CR^{14} 与 CR^3 形成一个 5 元或 6 元亚烷基环或亚烯基环, 该环可通过一个或二个 $C_1 - C_4$ -烷基取代并式中一个亚甲基总可由氧, 硫, $-NH$ 或 $-N$ ($C_1 - C_4$ -烷基) 替代;

R^3 为氢, 羟基, NH_2 , NH ($C_1 - C_4$ -烷基), N ($C_1 - C_4$ -烷基)₂, 卤素, $C_1 - C_4$ -烷基, $C_1 - C_4$ -卤代烷基, $C_1 - C_4$ -烷氧基, $C_1 - C_4$ -卤代烷氧基, $-NH - O - C_1 - 4$ -烷基, $C_1 - C_4$ -烷基硫或如上所述 CR^3 与 CR^{14} 连接成一个 5 元或 6 元环;

R^4 和 R^5 (二者可相同或不同) 为:

苯基或萆基, 二者可通过一个或多个下述基取代: 卤素, 硝基, 氟基, 羟基, $C_1 - C_4$ -烷基, $C_1 - C_4$ -卤代烷基, $C_1 - C_4$ -烷氧基, $C_1 - C_4$ -卤代烷氧基, 苯氧基, $C_1 - C_4$ -烷基硫, 氨基, $C_1 - C_4$ -烷基氨基或 $C_1 - C_4$ -二烷基氨基; 或

苯基或萆基, 二者邻位固定的经一直接键, 亚甲基, 亚乙基或亚乙烯基, 一个氧原子或硫原子或一个 $SO_2 -$, $NH -$ 或 $N -$ 烷基互相结合或是 $C_3 - C_7$ -环烷基;

R^6 为氢, $C_1 - C_8$ -烷基, $C_3 - C_6$ -链烯基, $C_3 - C_6$ -炔基或 $C_3 - C_8$ -环烷基, 其中这些基总可一次或多次通过下述基取代: 卤素, 硝基, 氟基, $C_1 - C_4$ -烷氧基, $C_3 - C_6$ -链烯基氧, $C_3 - C_6$ -炔基氧, $C_1 - C_4$ -烷基硫, $C_1 - C_4$ -卤代烷氧基, $C_1 - C_4$ -烷基羰基, $C_1 - C_4$ -烷氧基羰基, $C_3 - C_8$ -烷基羰基烷基, $C_1 - C_4$ -烷基氨基, 二- $C_1 - C_4$ -烷基氨基, 苯基或一次或多次, 例如一次至三次通过卤素, 硝基, 氟基, $C_1 - C_4$ -烷基, $C_1 - C_4$ -卤代烷基, $C_1 - C_4$ -烷氧基, $C_1 - C_4$ -卤代烷氧基或 $C_1 - C_4$ -烷基硫取代的苯基或苯氧基;

苯基或萆基, 二者总可通过一个或多个下述基取代: 卤素, 硝基, 氟基, 羟基, 氨基, $C_1 - C_4$ -烷基, $C_1 - C_4$ -卤代烷基, $C_1 - C_4$

- 烷基氧基, $C_1 - C_4$ -卤代烷基氧基, 苯氧基, $C_1 - C_4$ -烷基硫, $C_1 - C_4$ -烷基氨基, $C_1 - C_4$ -二烷基氨基, 二氧亚甲基或二氧亚乙基;

一含有一个至三个氮原子和/或一个硫原子或氧原子的5元或6元的杂芳烃化合物, 该芳烃可载有1个至4个卤原子和/或1至2个下述的基:

$C_1 - C_4$ -烷基, $C_1 - C_4$ -卤代烷基, $C_1 - C_4$ -烷基氧基, $C_1 - C_4$ -卤代烷基氧基, $C_1 - C_4$ -烷基硫, 苯基, 苯氧基或苯基羰基, 其中苯基方面可载有1至5个卤原子和/或1至3个下述基: $C_1 - C_4$ -烷基, $C_1 - C_4$ -卤代烷基, $C_1 - C_4$ -烷基氧基, $C_1 - C_4$ -卤代烷基氧基和/或 $C_1 - C_4$ -烷基硫;

附加条件是: 若Z不是单键时, 则 R^6 只可为氢;

Y为硫或氧或一单键;

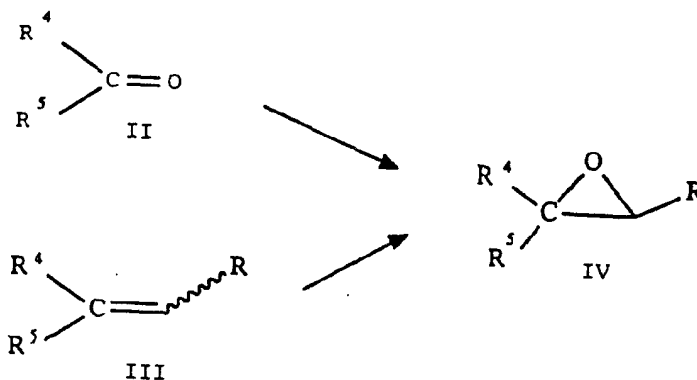
Z为硫或氧或一单键。

该化合物和其制备的中间产物, 例如IV和VI, 可具有1个或多个不对称取代的碳原子。这样的化合物可作为纯的对映体或非对映体或作为其混合物存在。对映体纯化合物的应用优选是作为有效物质。

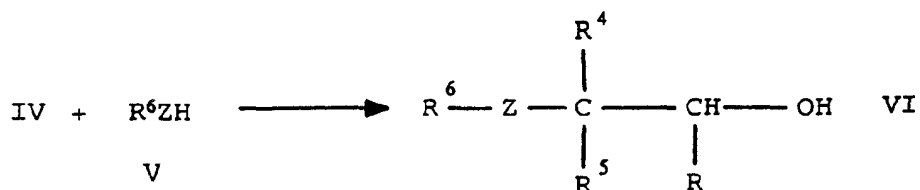
另外本发明的主题是上面提到的用于制备药剂, 特别是制备内皮素受体抑制剂的羧酸衍生物的应用。

本发明的另一个主题是制备纯对映体形式的式IV化合物。二次苯基-取代的烯烃的对映选择环氧化是已知的(有机化学杂志(J.Org chem) 1994, 59, 4378-4380)。现出乎预料的发现, 在此体系中即使酯基也可以高光学纯度环氧化。

制备本发明化合物(其中Z是硫或氧)从环氧化物IV出发, 这种环氧化物以通常已知的方式, 例如已在J.March, 高等有机化学, 第二版, 1983, 862页和750页描述过, 由酮II或烯烃III获得:



制备通式 VI 的羧酸衍生物, 方法是使通式 IV 的环氧化物 (例如 $R = ROOR^{10}$) 与通式 V 的醇或硫醇 (式中 R^6 和 Z 具有在权利要求 1 中提到的含义) 进行反应。



对此将通式 IV 化合物与式 V 化合物以摩尔比约从 1:1 至 1:7, 优选 1 至 3 摩尔当量加热到温度从 50 至 200 °C, 优选 80 至 150 °C。

反应也可在一种稀释剂存在下进行。为此目的可使用所有对使用的反应物为惰性的溶剂。

这样的溶剂或稀释剂的例子是水，脂肪烃，脂环烃和芳烃，该烃必要时可氯化，例如己烷，环己烷，石油醚，粗汽油，苯，甲苯，二甲苯，二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，二氯乙烷和三氯乙烯，醚，例如二异丙基醚，二丁基醚，甲基-特-丁基-醚-1,2-环氧丙烷，二恶烷和四氢呋喃，酮，例如丙酮，甲乙酮，甲异丙酮和甲异丁酮，烷基氨，例如乙腈和丙腈，醇，例如甲醇，乙醇，异丙醇，丁醇和乙二醇，酯，例如乙酸乙酯和乙酸戊酯，酰胺，例如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺和N-甲基吡咯烷酮，烷基亚砷和砷，例如二甲基亚砷和环丁砷，碱，例如吡啶，环状的脲如1,3-二甲基咪唑烷-2-酮和1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮。

同时反应优选在 0℃至溶剂或溶剂混合物的沸点之间的温度范围进行。

反应催化剂的存在是有益的。在这种情况下作为催化剂可考虑强有机酸和无机酸以及路易斯酸。另外在此的例子是硫酸，盐酸，三氟乙酸，对-甲苯磺酸，三氟化硼-醚合物和钛(IV)-醇化物。

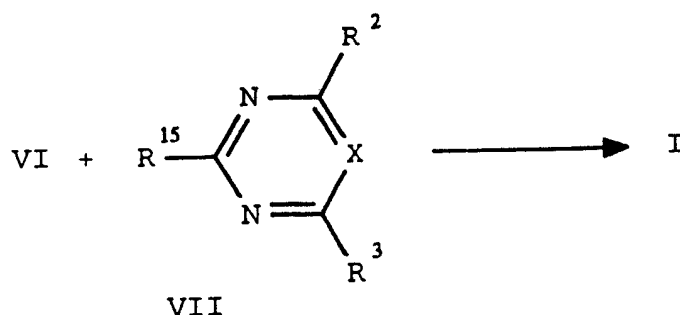
式 VI 化合物 (其中 R^4 和 R^5 为环烷基) 也可以下述方法制备, 使式 VI 化合物经受核加氢, 其中 R^4 和 R^5 为苯基、萘基或如上所描述的取代

的苯基或萘基。

式 VI 化合物可得到纯对映体的形式，方法是从式 IV 纯对映体化合物出发并使其以所描述的方式与式 V 化合物转化。

另外可得到式 VI 纯对映体化合物，方法是用式 VI 的消旋体的或非对映体的化合物与适宜的下述纯对映体的碱进行一种常规的消旋物分解，纯对映体的碱是，例如香木鳖碱，马钱子碱，奎宁，奎尼丁，脱甲氧基奎宁定，脱甲氧基奎宁碱，育亨宾，吗啡，脱氢枞胺，麻黄碱(-)，(+)，脱氧麻黄碱(+)，(-)，苏-2-氨基-1-(对硝基苯基)-1,3-丙烷二醇(+)，(-)，苏-2-(N,N-二甲基氨基)-1-(对硝基苯基)-1,3-丙烷二醇(+)，(-)，苏-2-氨基-1-苯基-1,3-丙烷二醇(+)，(-)， α -甲基-苄基胺(+)，(-)， α -(1-萘基)乙基胺(+)，(-)， α -(2-萘基)乙基胺，氨基甲基蒎烷，N,N-二甲基-1-苯基乙基胺，N-甲基-1-苯基乙基胺，4-硝基苯基乙基胺，假麻黄碱，降麻黄碱，降假麻黄碱，氨基酸衍生物，肽衍生物。

本发明化合物(其中 Y 为氧并余下的取代基具有通式 I 已述过的含义)例如可这样制备，使通式 VI 羧酸衍生物(其中取代基具有已陈述的含义)与通式 VII 化合物进行反应，

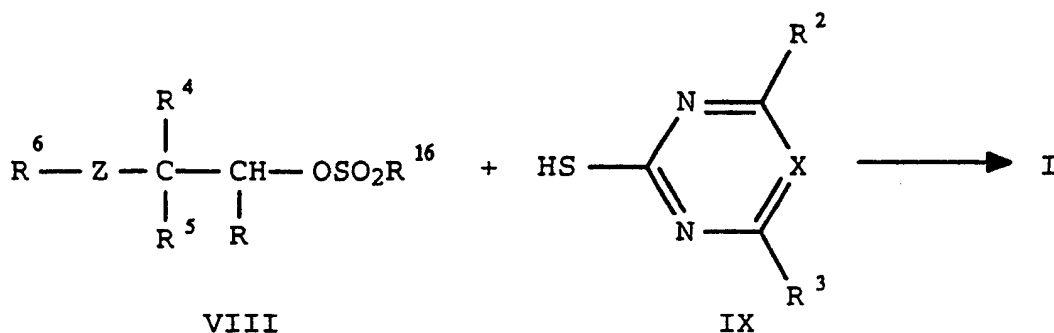


式中 R^{15} 为卤素或 $\text{R}^{16} - \text{SO}_2 -$ ，其中 R^{16} 是 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ -烷基， $\text{C}_1 - \text{C}_4$ -卤代烷基或苯基。反应优选是在一种前面列举的惰性稀释剂中在添加适宜碱的情况下(也就是说一种引起中间产物 VI 脱质子的碱)在从室温直至溶剂沸点的温度范围内进行。

式 VII 化合物是已知的, 部分地是可购得的或者按通常已知的方式可制备。

碱金属氢化物或碱土金属氢化物如氢化钠, 氢化钾或氢化钙, 碳酸盐如碱金属碳酸盐, 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如氢氧化钠或氢氧化钾, 金属有机化合物如丁基锂或碱金属氢化物如二异丙基氯化锂可用作碱。

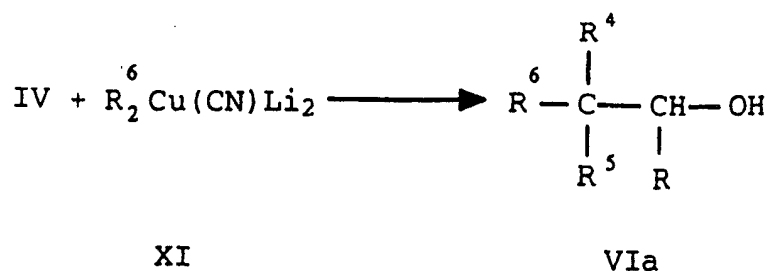
本发明化合物 (其中 Y 为硫并其余的取代基具有通式 I 陈述的含义) 例如可这样制备: 使通式 VIII 羧酸衍生物 (该羧酸衍生物以已知的方式由通式 VI 化合物可得到并其中取代基具有前面已陈述的含义) 与通式 IX 化合物 (其中 R^2 , R^3 和 X 具有通式 I 已陈述的含义) 进行反应。



反应优选在一上述的惰性稀释剂中在添加一种适宜碱的情况下, 也就是说一种引起中间产物 IX 脱质子化的碱, 在从室温直至溶剂沸点的温度范围内进行。

除了上面提到的碱还有有机碱如三乙胺, 吡啶, 咪唑或二氮双环十一烷可用作碱。

制备式 VIa 羧酸衍生物 (在式 VI 中 Z = 直接键), 方法是使式 IV 环氧化物与式 XI 铜酸盐反应:



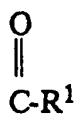
铜酸盐可按在四面体通讯 (Tetrahedron Letters) 23, 3755

(1982) 所描述的制备。

式 I 化合物也可通过下述方法制备：从相应的羧酸，也就是说式 I 化合物（其中 R 为 COOH）出发并首先以通常的方式使这种羧酸转化成一种活化的形式如酰卤，酐或咪唑烷并接着使这种化合物与一相应的羟基化合物 HOR¹⁰ 进行转化。这种转化可在通常的溶剂中进行并常常采用添加一种碱，在这种情况下考虑上面提到的碱。这二种步骤例如也可通过下述方法简化：在脱水剂如碳化二亚胺存在下使羧酸对羟基化合物作用。

此外式 I 化合物也可通过下述方法制备：从相应的羧酸的盐发出，也就是说从式 I 化合物，其中 R 为 COR¹ 和 R¹ 为 OM，同时 M 可以是一种碱金属阳离子或一种碱土金属阳离子的等同物。这种盐可与式 R¹-A 的许多化合物进行反应，其中 A 为一通常的离核离去基，例如卤素如氯，溴，碘或必要时通过卤素，烷基或卤代烷基取代的芳基磺酰或烷基磺酰例如甲苯磺酰和甲基磺酰或一种其他的等同离去基。带有一可起反应的取代基 A 的式 R¹-A 化合物是已知的或用普通的专业知识容易获得。这种转化可在通常的溶剂中进行并在添加碱的情况下进行是有益的，在这种情况下考虑上面提到的碱。

在式 I 中基 R 是宽变化的，例如 R 为基



式中 R¹ 具有下述含义：

- a) 氢；
- b) 丁二酰亚胺氧基；
- c) 一个经氮原子连接的 5-元杂芳香化物如吡咯基，吡唑基，咪唑基和三唑基，这种基可载有一至二个卤原子，特别是氟和氯和/或一至二个下面的基：

C₁ - C₄ - 烷基如甲基，乙基，1-丙基，2-丙基，2-甲基-2-丙基，2-甲基-1-丙基，1-丁基，2-丁基；

C₁ - C₄ - 卤代烷基，特别是 C₁ - C₂ - 卤代烷基例如氟甲基，二氟

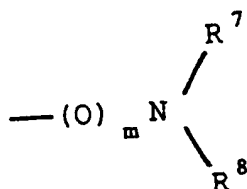
甲基, 三氟甲基, 氯二氟甲基, 二氯氟甲基, 三氯甲基, 1-氟乙基, 2-氟乙基, 2, 2-二氟乙基, 2, 2, 2-三氟乙基, 2-氯-2, 2-二氟乙基, 2, 2-二氯-2-氟乙基, 2, 2, 2-三氯乙基和五氟乙基;

$C_1 - C_4$ -卤代烷氧基, 特别是 $C_1 - C_2$ -卤代烷氧基如二氟甲氧基, 三氟甲氧基, 氯二氟甲氧基, 1-氟乙氧基, 2-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-氯-1, 1, 2-三氟乙氧基和五氟乙氧基, 特别是三氟甲氧基;

$C_1 - C_4$ -烷氧基如甲氧基, 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, 1, 1-二甲基乙氧基, 特别是甲氧基, 乙氧基, 1-甲基乙氧基;

$C_1 - C_4$ -烷基硫如甲基硫, 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, 1, 1-二甲基乙基硫, 特别是甲基硫和乙基硫;

d) 另外 R^1 是基



式中 m 为 0 或 1 并 R^7 和 R^8 可以是相同或不同, 具有下述含义:

氢

$C_1 - C_8$ -烷基, 特别是如上面提到的 $C_1 - C_4$ -烷基;

$C_3 - C_6$ -链烯基如 2-丙烯基, 2-丁烯基, 3-丁烯基, 1-甲基-2-丙烯基, 2-甲基-2-丙烯基, 2-戊烯基, 3-戊烯基, 4-戊烯基, 1-甲基-2-丁烯基, 2-甲基-2-丁烯基, 3-甲基-2-丁烯基, 1-甲基-3-丁烯基, 2-甲基-3-丁烯基, 3-甲基-3-丁烯基, 1, 1-二甲基-2-丙烯基, 1, 2-二甲基-2-丙烯基, 1-乙基-2-丙烯基, 2-己烯基, 3-己烯基, 4-己

烯基, 5-己烯基, 1-甲基-2-戊烯基, 2-甲基-2-戊烯基, 3-甲基-2-戊烯基, 4-甲基-2-戊烯基, 3-甲基-3-戊烯基, 4-甲基-3-戊烯基, 1-甲基-4-戊烯基, 2-甲基-4-戊烯基, 3-甲基-4-戊烯基, 4-甲基-4-戊烯基, 1, 1-二甲基-2-丁烯基, 1, 1-二甲基-3-丁烯基, 1, 2-二甲基-2-丁烯基, 1, 2-二甲基-3-丁烯基, 1, 3-二甲基-2-丁烯基, 1, 3-二甲基-3-丁烯基, 2, 2-二甲基-3-丁烯基, 2, 3-二甲基-2-丁烯基, 2, 3-二甲基-3-丁烯基, 1-乙基-2-丁烯基, 1-乙基-3-丁烯基, 2-乙基-2-丁烯基, 2-乙基-3-丁烯基, 1, 1, 2-三甲基-2-丙烯基, 1-乙基-1-甲基-2-丙烯基和1-乙基-2-甲基-2-丙烯基, 特别是2-丙烯基, 2-丁烯基, 3-甲基-2-丁烯基和3-甲基-2-戊烯基;

$C_3 - C_6$ -炔基如2-丙炔基, 2-丁炔基, 3-丁炔基, 1-甲基-2-丙炔基, 2-戊炔基, 3-戊炔基, 4-戊炔基, 1-甲基-3-丁炔基, 2-甲基-3-丁炔基, 1-甲基-2-丁炔基, 1, 1-二甲基-2-丙炔基, 1-乙基-2-丙炔基, 2-己炔基, 3-己炔基, 4-己炔基, 5-己炔基, 1-甲基-2-戊炔基, 1-甲基-3-戊炔基, 1-甲基-4-戊炔基, 2-甲基-3-戊炔基, 2-甲基-4-戊炔基, 3-甲基-4-戊炔基, 4-甲基-2-戊炔基, 1, 1-二甲基-2-丁炔基, 1, 1-二甲基-3-丁炔基, 1, 2-二甲基-3-丁炔基, 2, 2-二甲基-3-丁炔基, 1-乙基-2-丁炔基, 1-乙基-3-丁炔基, 2-乙基-3-丁炔基和1-乙基-1-甲基-2-丙炔基, 优选2-丙炔基, 2-丁炔基, 1-甲基-2-丙炔基和1-甲基-2-丁炔基, 特别是2-丙炔基

$C_3 - C_8$ -环烷基, 如环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基, 环辛基, 其中这些烷基, 环烷基, 链烯基, 炔基各可载有1至5个卤原子, 特别是氟或氯和/或1至2个下述的基:

$C_1 - C_4$ -烷基, $C_1 - C_4$ -烷氧基, $C_1 - C_4$ -烷基硫, $C_1 - C_4$ -卤代烷氧基如前面提到的, $C_3 - C_6$ -链烯基氧, $C_3 - C_6$ -链烯基硫, $C_3 - C_6$ -炔基氧、 $C_3 - C_6$ -炔基硫, 其中在这些基中存在的链烯

基部分和炔基部分优选相应于上面提到的含义;

$C_1 - C_4$ -烷基羰基特别如甲基羰基, 乙基羰基, 丙基羰基, 1-甲基乙基羰基, 丁基羰基, 1-甲基丙基羰基, 2-甲基丙基羰基, 1, 1-二甲基乙基羰基;

$C_1 - C_4$ -烷氧基羰基如甲氧基羰基, 乙氧基羰基, 丙氧基羰基, 1-甲基乙氧基羰基, 丁氧基羰基, 1-甲基丙氧基羰基, 2-甲基丙氧基羰基, 1, 1-二甲基乙氧基羰基;

$C_3 - C_6$ -链烯基羰基, $C_3 - C_6$ -炔基羰基, $C_3 - C_6$ -链烯基氧羰基和 $C_3 - C_6$ -炔基氧羰基, 其中链烯基或炔基优选如前详举的定义;

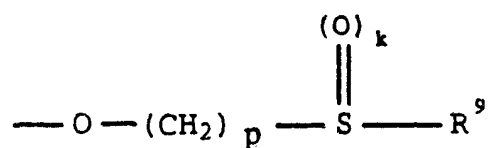
苯基, 必要时一次或多次, 例如一至三次通过卤素, 硝基, 氟基, $C_1 - C_4$ -烷基, $C_1 - C_4$ -卤代烷基, $C_1 - C_4$ -烷氧基, $C_1 - C_4$ -卤代烷氧基或 $C_1 - C_4$ -烷基硫取代的, 例如 2-氟苯基, 3-氟苯基, 4-溴苯基, 2-甲基苯基, 3-硝基苯基, 4-氟基苯基, 2-三氟甲基苯基, 3-甲氧基苯基, 4-三氟乙氧基苯基, 2-甲基硫苯基, 2, 4-二氟苯基, 2-甲氧基-3-甲基苯基, 2, 4-甲氧基苯基, 2-硝基-5-氟基苯基, 2, 6-二氟苯基;

二- $C_1 - C_4$ -烷基氨基特别如二甲基氨基, 二丙基氨基, N-丙基-N-甲基氨基, N-丙基-N-乙基氨基, 二异丙基氨基, N-异丙基-N-甲基氨基, N-异丙基-N-乙基氨基, N-异丙基-N-丙基氨基;

另外 R^7 和 R^8 是苯基, 该基可通过一个或多个例如 1 至 3 个下述基取代: 卤素, 硝基, 氟基, $C_1 - C_4$ -烷基, $C_1 - C_4$ -卤代烷基, $C_1 - C_4$ -烷氧基, $C_1 - C_4$ -卤代烷氧基或 $C_1 - C_4$ -烷基硫, 特别如上列举的;

或 R^7 和 R^8 共同形成一个成一环封闭的, 选择取代的, 例如通过 $C_1 - C_4$ -烷基取代的 $C_4 - C_7$ -亚烷基链, 该链可含有一个选自氧, 硫或氮的杂原子, 如 $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, $-CH_2-S-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_3-$, $-NH-(CH_2)_3-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-(CH_2)_3-$;

e) 另外 R^1 是基



式中 k 为 0, 1 和 2, p 为 1, 2, 3 和 4 并 R^9 为 $C_1 - C_4$ -烷基, $C_1 - C_4$ -卤代烷基, $C_3 - C_6$ -链烯基, $C_3 - C_6$ -炔基或必要时取代的苯基, 特别是如上提到的。

f) 另外 R^1 是一基 OR^{10} , 式中 R^{10} 为:

氢, 碱金属阳离子如锂, 钠, 钾或碱土金属阳离子如钙, 镁, 钡或一种适合环境的有机铵离子如特- $C_1 - C_4$ -烷基铵或铵离子;

$C_3 - C_8$ -环烷基如前面提到的, 该环烷基可载有 1 至 3 个 $C_1 - C_4$ -烷基;

$C_1 - C_8$ -烷基特别如甲基, 乙基, 丙基, 1-甲基-乙基, 丁基, 1-甲基丙基, 2-甲基丙基, 1, 1-二甲基乙基, 戊基, 1-甲基丁基, 2-甲基丁基, 3-甲基丁基, 1, 2-二甲基丙基, 1, 1-二甲基丙基, 2, 2-二甲基丙基, 1-乙基丙基, 己基, 1-甲基戊基, 2-甲基戊基, 3-甲基戊基, 4-甲基戊基, 1, 2-二甲基丁基, 1, 3-二甲基丁基, 2, 3-二甲基丁基, 1, 1-二甲基丁基, 2, 2-二甲基丁基, 3, 3-二甲基丁基, 1, 1, 2-三甲基丙基, 1, 2, 2-三甲基丙基, 1-乙基丁基, 2-乙基丁基, 1-乙基-2-甲基丙基, 这样的基可载有 1 至 5 个卤原子, 特别是氟或氯和/或一个下述基:

$C_1 - C_4$ -烷氧基, $C_1 - C_4$ -烷基硫, 氰基, $C_1 - C_4$ -烷基羰基, $C_3 - C_8$ -环烷基, $C_1 - C_4$ -烷氧基羰基, 苯基, 苯氧基或苯基羰基, 其中芳基方面各可载有 1 至 5 个卤原子和/或 1 至 3 个下述的基: 硝基, 氰基, $C_1 - C_4$ -烷基, $C_1 - C_4$ -卤代烷基, $C_1 - C_4$ -烷氧基, $C_1 - C_4$ -卤代烷氧基和/或 $C_1 - C_4$ -烷基硫, 特别如上面提到的;

一个 $C_1 - C_8$ - 烷基如前面提到的, 这样的基可载有 1 至 5 个卤原子, 特别是氟和/或氯并载有一个下述基: 一个含有 1 至 3 个氮原子的 5 元杂芳香化物或一个含有一个氮原子和一个氧原子或硫原子的 5 元杂芳香化物, 它可载有 1 至 4 个卤原子和/或 1 至 2 个下述的基;

硝基, 氟基, $C_1 - C_4$ - 烷基, $C_1 - C_4$ - 卤代烷基, $C_1 - C_4$ - 烷氧基, 苯基, $C_1 - C_4$ - 卤代烷氧基和/或 $C_1 - C_4$ - 烷基硫。特别提到的是: 1 - 吡唑基, 3 - 甲基 - 1 - 吡唑基, 4 - 甲基 - 1 - 吡唑基, 3, 5 - 二甲基 - 1 - 吡唑基, 3 - 苯基 - 1 - 吡唑基, 4 - 苯基 - 1 - 吡唑基, 4 - 氯 - 1 - 吡唑基, 4 - 溴 - 1 - 吡唑基, 1 - 咪唑基, 1 - 苯并咪唑基, 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基, 3 - 甲基 - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基, 5 - 甲基 - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基, 1 - 苯并三唑基, 3 - 异丙基异噁唑 - 5 - 基, 3 - 甲基异噁唑 - 5 - 基, 噁唑 - 2 - 基, 噻唑 - 2 - 基, 咪唑 - 2 - 基, 3 - 乙基异噁唑 - 5 - 基, 3 - 苯基 - 异噁唑 - 5 - 基, 3 - 特 - 丁基异噁唑 - 5 - 基;

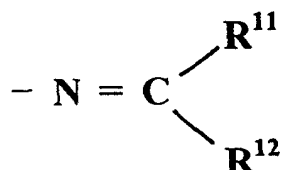
一个 $C_2 - C_6$ - 烷基, 它在 2 - 位载有一个下列基: $C_1 - C_4$ - 烷氧基亚氨基, $C_3 - C_6$ - 炔基氧亚氨基, $C_3 - C_6$ - 卤代链烯基氧亚氨基或苄氧基亚氨基;

一个 $C_3 - C_6$ - 链烯基或一个 $C_3 - C_6$ - 炔基, 其中这些基可载有 1 至 5 个卤原子;

另外 R^{10} 是一苯基, 它可载有 1 至 5 个卤原子和/或 1 至 3 个下述基: 硝基, 氟基, $C_1 - C_4$ - 烷基, $C_1 - C_4$ - 卤代烷基, $C_1 - C_4$ - 烷氧基, $C_1 - C_4$ - 卤代烷氧基和/或 $C_1 - C_4$ - 烷基硫, 特别是如上面提到的;

一个含有 1 至 3 个氮原子的经一个氮原子连接的 5 - 元杂芳香化物, 它可载有 1 至 2 个卤原子和/或 1 至 2 个下述基: $C_1 - C_4$ - 烷基, $C_1 - C_4$ - 卤代烷基, $C_1 - C_4$ - 烷氧基, 苯基, $C_1 - C_4$ - 卤代烷氧基和/或 $C_1 - C_4$ - 烷基硫。特别提到的是: 1 - 吡唑基, 3 - 甲基 - 1 - 吡唑基, 4 - 甲基 - 1 - 吡唑基, 3, 5 - 二甲基 - 1 - 吡唑基, 3 - 苯基 - 1 - 吡唑基, 4 - 苯基 - 1 - 吡唑基, 4 - 氯 - 1 - 吡唑基, 4 - 溴 - 1 - 吡唑基, 1 - 咪唑基, 1 - 苯并咪唑基, 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基, 3 - 甲基 - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基, 5 - 甲基 - 1, 2,

4-三唑-1-基, 1-苯并三唑基, 3, 4-二氯-咪唑-1-基;
另外 R^{10} 是一基



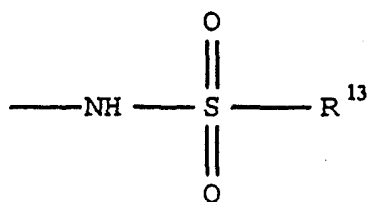
式中 R^{11} 和 R^{12} (可以是相同或不同) 为:

$C_1 - C_8$ -烷基, $C_3 - C_6$ -链烯基, $C_3 - C_6$ -炔基, $C_3 - C_8$ -环烷基, 其中这些基可载有一个 $C_1 - C_4$ -烷氧基, $C_1 - C_4$ -烷基硫和/或一个必要时取代的苯基, 特别是如上面提到的;

苯基, 它可以是通过一个或多个, 例如 1 至 3 个下述基取代: 卤素, 硝基, 氰基, $C_1 - C_4$ -烷基, $C_1 - C_4$ -卤代烷基, $C_1 - C_4$ -烷氧基, $C_1 - C_4$ -卤代烷氧基或 $C_1 - C_4$ -烷基硫, 其中这些基特别适应上面提到的;

或 R^{11} 和 R^{12} 共同形成一个 $C_3 - C_{12}$ -亚烷基链, 它可载有 1 至 3 个 $C_1 - C_4$ -烷基并可含有氧, 硫和氮中的一个杂原子, 特别是如在 R^7 和 R^8 提到的。

g) 另外 R^1 是一基

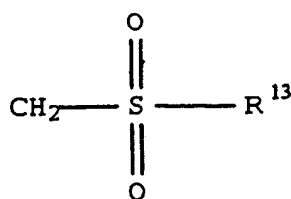


式中 R^{13} 为:

$C_1 - C_4$ -烷基, $C_3 - C_6$ -链烯基, $C_3 - C_6$ -炔基, $C_3 - C_8$ -环烷基, 特别是如前面提到的, 其中这些基可载有一个 $C_1 - C_4$ -烷氧基, $C_1 - C_4$ -烷基硫和/或一个如上提到的苯基;

苯基, 必要时是取代的, 特别是如前面提到的。

h) R^1 是一基



式中 R^{13} 具有上面提到的含义。

R 另外可以是：四唑或腈。

鉴于生物活性通式 I 羧酸衍生物是（不仅作为纯的对映体或纯的非对映体而且作为其混合物）优选的，其中取代基具有下述含义：

R^2 为氢，羟基， $\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷基})_2$ ，在 R^1 时详细提到的 $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷基}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{卤代烷基}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷氧基}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{卤代烷氧基}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷基硫基}$ 和卤原子，特别是氯，甲基，甲氧基，乙氧基，二氟甲氧基，三氟甲氧基；

X 为氢或 CR^{14} ，其中

R^{14} 为氢或烷基，或 CR^{14} 与 CR^3 一起形成一个 4 元至 5 元的亚烷基环或亚烯基环，其中每次可通过氧或硫替代一个亚甲基如 $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} -$ ， $-\text{CH} = \text{CH} - \text{O} -$ ， $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} -$ ， $-\text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_2\text{O} -$ ，特别是氢， $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} -$ ， $-\text{CH}(\text{CH}_3) - \text{CH}(\text{CH}_3) - \text{O} -$ ， $-\text{C}(\text{CH}_3) = \text{C}(\text{CH}_3) - \text{O} -$ ， $-\text{CH} = \text{C}(\text{CH}_3) - \text{O} -$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3) = \text{C}(\text{CH}_3) - \text{S}$ ；

R^3 为在 R^1 时提到的氢，羟基， $\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷基})_2$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷基}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{卤代烷基}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷氧基}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{卤代烷基}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷基硫基}$ 和卤原子，特别是氯，甲基，甲氧基，乙氧基，二氟甲氧基，三氟甲氧基或与 R^{14} 如上面提到的一样连接成一个 5 元或 6 元的环；

R^4 和 R^5 为苯基或萘基，它可通过一个或多个例如 1 至 3 个下面的基取代：卤素，硝基，氨基，羟基，巯基，氧基， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷基}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{卤代烷基}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷氧基}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{卤代烷氧基}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷基硫}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷基氨基}$ ，二- $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷基氨基}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷基羰基}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_4 - \text{烷氧基羰基}$ ；

苯基或萘基，它邻位固定的经一直接键，亚甲基，亚乙基或亚乙烯

基, 氧原子或硫原子或 $-\text{SO}_2-$, $\text{NH}-$ 或 $\text{N}-$ 烷基互相连结, 或 C_3-C_7- 环烷基;

R^6 为 C_1-C_8- 烷基, C_3-C_6- 链烯基, C_3-C_6- 炔基或 C_3-C_8- 环烷基特别是如上所提到的, 其中这些基总可以一次或多次通过下述基取代: 卤素, 羟基, 硝基, 氰基, C_1-C_4- 烷氧基, C_3-C_6- 链烯基氧, C_3-C_6- 炔基氧, C_1-C_4- 烷基硫, C_1-C_4- 卤代烷氧基, C_1-C_4- 烷基羰基, 羟基羰基, C_1-C_4- 烷氧基羰基, C_1-C_4- 烷基氨基, 二- C_1-C_4- 烷基氨基或必要时取代的苯基或苯氧基, 特别是如前面提到;

苯基或萘基, 它可通过一个或多个下面的基取代: 卤素, 硝基, 氰基, 羟基, 氨基, C_1-C_4- 烷基, C_1-C_4- 卤代烷基, C_1-C_4- 烷氧基, C_1-C_4- 卤代烷氧基, 苯氧基, C_1-C_4- 烷基硫, C_1-C_4- 烷基氨基或 C_1-C_4- 二烷基氨基, 特别是如在 R^7 和 R^8 时提到的;

一含有 1 至 3 个氮原子和/或一个硫原子或氧原子的 5 元或 6 元的杂芳香化物, 它可载有 1 至 4 个卤原子和/或 1 至 2 个下述的基: C_1-C_4- 烷基, C_1-C_4- 卤代烷基, C_1-C_4- 烷氧基, C_1-C_4- 卤代烷氧基, C_1-C_4- 烷基硫, 苯基, 苯氧基或苯基羰基, 其中苯基方面可载有 1 至 5 个卤原子和/或 1 至 3 个下述的基: C_1-C_4- 烷基, C_1-C_4- 卤代烷基, C_1-C_4- 烷氧基, C_1-C_4- 卤代烷氧基和/或 C_1-C_4- 烷基硫。特别是如在 R^4 时提到的;

Y 为硫, 氧或一单键;

Z 为硫, 氧, $-\text{SO}-$, SO_2- 或一单键。

特别优选的式 I 化合物(不仅作为纯的对映体或纯的非对映体或作为其混合物)是其取代基具有下述含义:

R^2 为 C_1-C_4- 烷基, C_1-C_4- 烷氧基,

X 为氢或 CR^{14} , 其中

R^{14} 为氢或烷基, 或 CR^{14} 与 CR^3 一起形成一个 4 元至 5 元的亚烷基环或亚烯基环例如 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, 其中一个亚甲基总可通过氧或硫替代如 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}-$,

特别是氢, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{O}-$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{S}$;

R^3 为在 R^1 时提到的 C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, C_1-C_4 -烷基硫基或与 R^{14} 如上提到的连接成一个 5 元或 6 元环;

R^4 和 R^5 是苯基 (相同或不同), 它可通过 1 个或多个, 例如 1 至 3 个下述的基取代: 卤素, 硝基, 羟基, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, C_1-C_4 -烷基硫或

R^4 和 R^5 是苯基, 它在邻位固定的经一直接键, 亚甲基, 亚乙基或亚乙烯基, 氧原子或硫原子或 $-\text{SO}_2-$, $\text{NH}-$ 或 $\text{N}-$ 烷基互相连结; 或

R^4 和 R^5 是 C_3-C_7 -环烷基;

R^6 为 C_1-C_8 -烷基, C_3-C_6 -链烯基或 C_3-C_8 -环烷基, 其中这些基各可一次或多次通过下述基取代: 卤素, 羟基, 硝基, 氧基, C_1-C_4 -烷氧基, C_3-C_6 -链烯基氧, C_1-C_4 -烷基硫;

苯基或萘基, 它可通过一个或多个下述基取代: 卤素, 硝基, 氧基, 羟基, 氧基, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -卤代烷基, C_1-C_4 -烷氧基, C_1-C_4 -卤代烷氧基, 苯氧基, C_1-C_4 -烷基硫, C_1-C_4 -烷基氨基或 C_1-C_4 -二烷基氨基;

一含有一个氮原子和/或一个硫原子或氧原子的 5 元或 6 元的杂芳香化物, 它可载有 1 至 4 个卤原子和/或 1 至 2 个下述基: C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -卤代烷基, C_1-C_4 -烷氧基, C_1-C_4 -烷基硫, 苯基, 苯氧基或苯基羰基, 其中苯基方面可载有 1 至 5 个卤原子和/或 1 至 3 个下述基: C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -卤代烷基, C_1-C_4 -烷氧基和/或 C_1-C_4 -烷基硫;

Y 为硫, 氧或一单键;

Z 为硫, 氧, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$ 或一单键。

本发明化合物提供一种新的在治疗学上的可能性用于治疗高血压, 肺血管高压, 心肌梗死, 心绞痛, 急性肾衰竭, 肾功能不全, 脑血管痉挛, 脑缺血, 蛛网膜下腔出血, 偏头痛, 哮喘, 动脉粥样硬化, 内毒素性休克, 内毒素性引起的器官衰竭, 血管内凝血, 血管成形术后的再

狭窄, 良性前列腺肥大, 缺血的和由中毒引起的肾衰竭或高血压。

化合物好的效果可显示在下述试验中:

受体结合研究

为结合研究使用了克隆的人的表述 ET_A - 受体的 CHO 细胞和与 ET_A - 受体相比具有 $>60\%$ ET_B 受体的豚鼠小脑膜。

膜制备

使表达 ET_A - 受体的 CHO - 细胞在具有 10% 胎牛血清、 1% 谷氨酰胺、 100 E/ml 盘尼西林和 0.2 链霉素 (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA) 的 F_{12} - 培养基中进行繁殖。48 小时后用 PBS 洗涤细胞并用 0.05% 含胰蛋白酶的 PBS 孵化 5 分钟。此后用 F_{12} - 培养基使中性化并通过离心分离在 $300 \times g$ 时收集细胞。为溶解细胞短暂地用溶解缓冲液 (5mM 三 - HCl, $\text{pH}7.4$, 具有 10% 甘油) 洗涤粒状物并接着在 4°C 在一浓度为 10^7 - 细胞/ml 溶解缓冲液中孵化 30 分钟。在 $20,000 \times g$ 时使膜进行离心分离 10 分钟并使粒状物贮存于液氮中。

使豚鼠小脑在 Potter - Elvehjem - 匀化器中进行匀化并在 $1,000 \times g$ 时通过微离心分离 10 分钟并在 $20,000 \times g$ 时通过重复的离心分离上清液 10 分钟取得豚鼠小脑。

结合试验

为 ET_A - 和 ET_B - 受体结合试验以一浓度为 $50\mu\text{g}$ 蛋白质每试验液使膜悬浮在孵化缓冲液 (50mM 三 - HCl, $\text{pH}7.4$, 具有 5mM MnCl_2 , $40\mu\text{g/ml}$ 杆菌肽和 0.2% BSA) 中并在 25°C 用 25pm [^{125}J] - ET_1 (ET_A - 受体试验) 或 25pm [^{125}J] - RZ_3 (ET_B - 受体试验) 在存在或不存在试验物质的情况下进行孵化。用 10^{-7}M ET_1 测定了非特定的结合。30 分钟后经 GF/B 玻璃纤维过滤器 (Whatman, England) 通过过滤在施卡特隆 - 细胞收集器 (Skatron, Lier, Norwegen) 分离游离的和已结合的放射配位体并用冰冷的三 - HCl - 缓冲液 ($\text{pH}7.4$, 具有 0.2% BSA) 洗涤过滤器。在过滤器上收集的放射活性用一柏卡 2200CA 液体闪烁计数器进行计量。

为寻找内皮素 - 受体 (亚型 A) - 拮抗剂在试管内试验体系中的功能

这种试验体系是一种功能性的，以细胞为基础的内皮素受体试验。当用内皮素 1 (ET₁) 刺激细胞时，一定的细胞显示细胞内的钙浓度上升。这种升高在完整的细胞中可测到（细胞载有钙-敏感的染料）。

由老鼠分离出的 1-纤维细胞（其中证实了一种内生的 A-亚型的内皮素受体），使如下述情况载以荧光染料富乐 2-安 (Fura 2-an)：在胰蛋白酶化后使细胞悬浮在缓冲液 A (120mM NaCl, 5mM KCl, 1.5mM MgCl₂, 1mM CaCl₂, 25mM HEPES, 10mM 葡萄糖, pH7.4) 中直至密度为 $2 \times 10^6/\text{ml}$ 并在 30 分钟内在 37℃ 在黑暗中用富乐 2-阿姆 (Fura 2-am) ($2\mu\text{M}$)，普鲁兰尼克 F-127 (0.04%) 和二甲基亚砷 (0.2%) 孵化。此后用缓冲液 A 洗涤细胞二次并重新悬浮至 $2 \times 10^6/\text{ml}$ 。

在 30℃ 连续地记录在 Ex/Em 380/510 时 2×10^5 细胞/ml 的荧光信号。试验物质和孵化 3 分钟后的 ET₁ 皆属此类细胞，对荧光最大的改变进行了测定。使事先不添加试验物质的细胞对 ET₁ 的反应用作对比物并使等于 100%。

ET-结抗剂在体内的试验

雄性 250 - 300g 重的 SD-鼠用阿姆巴比妥麻醉，进行人工呼吸，切断迷走神经并去掉脊髓。颈动脉和颈静脉插入导管。

在监控中静脉内输入 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ ET₁ 导致明显的血压升高，这种升高的血压持续经过一较长的时间。

试验动物在输入 ET₁ 前 5 分钟轮流注射试验化合物 ($1\text{mg}/\text{kg}$)。为测定 ET-结抗剂的性能将试验动物的血压升高与对比动物的进行比较。

引起老鼠“突然死亡”的内皮素-1

试验原则在于通过用内皮素受体拮抗剂的预处理抑制由同内皮素引起的老鼠心脏突然死亡，这种突然死亡很可能是由心脏冠状血管变窄引起的。以体积为 $5\text{ml}/\text{kg}$ 体重在静脉注射 $10\text{nmol}/\text{kg}$ 内皮素后在几分钟内动物死亡。

每次对一小动物群测试内皮素-1 的致死量。若静脉注射试验物质，则大多在此后 5 分钟进行对照群的致死的内皮素-1 注射。在其他

的给药方法预计时间延长了，必要时直至数小时。

记录存活率并测出保护 24 小时或更长时间 50 % 的动物不遭受内皮素心脏死亡的有效剂量。

内皮素 - 受体拮抗剂的功能性血管试验

在兔的主动脉段上在施以 2g 预加应力和张弛时间 1 小时后在克雷伯氏 - 亨塞勒特 - 溶液中以 37 °C 和 pH - 值在 7.3 和 7.4 之间首先引发 K^+ - 挛缩。洗涤后制出一内皮素 - 剂量曲线直至最大值。

可能的内皮素 - 拮抗剂在内皮素 - 剂量曲线开始之前 15 分钟向相同容器的其他制剂用药。内皮素的效果以 K^+ - 挛缩的 % 计算，在有效的内皮素 - 拮抗剂情况发生内皮素 - 剂量曲线的血象右移。

本发明化合物可以通常的方式口服或肠胃外（皮下、静脉内、肌肉内，腹膜内）给药，给药也可用蒸汽或喷雾通过鼻 - 咽空间进行。

剂量与病人的年龄，身体状态和体重及用药方法有关。通常每日有效物剂量在 0.5 和 50mg/kg 体重之间（口服）和约在 0.1 和 10mg/kg 体重之间（肠胃外）。

新化合物可以常用的按处方配成的给药形式固体或液体使用：例如为片，包膜片，胶囊，粉，粒状物，糖衣药丸，栓剂，溶液，软膏，油膏或喷雾。这些药是以通常方法制备的。在这当中有效物质可与通常的按处方配成的辅剂如片粘结剂、填料、防腐剂、片分裂剂、流动调整剂、软化剂、润湿剂、分散剂、乳化剂、溶剂、延缓剂、抗氧化剂和/或驱动气体进行加工（Vgl.H.Sucker et al.: 制药工艺（Pharmazeutische Technologie），Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991）。这样得到的给药形式通常含有有效物质质量为 0.1 至 90 重量-%。

合成实施例

实施例 1

2 - 羟基 - 3 - 甲氧基 - 3, 3 - 二苯基丙酸甲酯

使 5g (19.6mmol) 3, 3 - 二苯基 - 2, 3 - 环氧丙酸甲酯溶入 50ml 干甲醇并在 0 °C 加入 0.1ml 三氯化硼醚合物。在 0 °C 搅拌 2 小时并在室温继续搅拌 12 小时，蒸馏出溶剂，残渣溶入醋酸乙酯，用碳酸氢钠溶液和水洗涤并经硫酸镁干燥。蒸馏出溶剂后剩余 5.5g (88 %) 一种淡

黄色油。

实施例 2

2-羟基-3-苯氧基-3,3-二苯基丙酸甲酯

使 5g (19.6mmol) 3,3-二苯基-2,3-环氧丙酸甲酯和 5.6g (60mmol) 酚一起在 100℃ 加热 6 小时。在高真空蒸馏出过剩酚和用己烷/醋酸乙酯混合物在硅胶上色谱纯化残渣后得 4.9g (77%) 一种淡黄色油。

实施例 3

2-(4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基氧)-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸甲酯

使 2.86g (10mmol) 2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基-丙酸甲酯溶入 40ml 二甲基甲酰胺中并加入 0.3g (12mmol) 氢化钠。搅拌 1 小时并接着添加 2.2g (10mmol) 4,6-二甲氧基-2-甲基磺酰嘧啶。在室温搅拌 24 小时后小心用 10ml 水水解,用醋酸调 pH-值为 5 并在高真空蒸馏出溶剂,残渣溶入 100ml 醋酸乙酯中,用水洗涤,经硫酸镁干燥并蒸馏出溶剂。残渣掺入 10ml 醚并吸出产生的沉淀。干燥后剩下 3.48g (82%) 一种白色粉末。

熔点: 81℃

实施例 4

2-(4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基氧)-3-甲氧基-3,3-二苯基-丙酸

2.12g (5mmol) 2-(4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基氧)-3-甲氧基-3,3-二苯基-丙酸甲酯溶入 50ml 二噁烷中,掺入 10ml 1N 的 KOH 溶液并在 100℃ 搅拌 3 小时。用 300ml 水稀释溶液并用醋酸乙酯提取去掉未转化的酯。接着用稀盐酸调水相 pH 为 1-2 并用醋酸乙酯提取。经硫酸镁干燥并蒸馏出溶剂后给残渣掺入醚/己烷混合物并吸出生成的沉淀。干燥后剩下 1.85g (90%) 一种白色粉末。

熔点: 167℃

实施例 5

2-(4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基氧)-3-甲氧基-3,3

—二苯基—丙酸钠

1.68g (4mmol) 2-(4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基氧)-3-甲氧基-3,3-二苯基-丙酸溶于4ml 1N的NaOH和100ml水中,冷冻干燥溶液并定量地得到加入羧酸的钠盐。

实施例6

10g (34.9mmol) 2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸甲酯溶于各50ml甲醇和冰醋酸中,掺入在二噁烷中的1ml $\text{RuO}(\text{OH})_2$ 并在100巴和100℃在高压釜中加 H_2 氢化30小时。滤出催化剂,浓缩溶液,掺入醚,用NaCl溶液洗涤,干燥有机相并浓缩。得10.1g 3,3-二环己基-2-羟基-3-甲氧基丙酸甲酯,为油状物。

实施例7

2-[(4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基)硫]-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸甲酯

7.16g (25mmol) 2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基-丙酸甲酯溶于50ml二氯甲烷中,添加3g (30mmol)三乙胺并在搅拌情况下滴入3.2g (28mmol)甲磺酸氯。在室温搅拌2小时,用水洗涤,经硫酸镁干燥并在真空浓缩。使残渣溶于二甲基甲酰胺中并在0℃滴到一悬浮液中,该悬浮液组成为12.9g (75mmol) 4,6-二甲氧基-嘧啶-2-硫醇和8.4g (100mmol)碳酸氢钠在100ml二甲基甲酰胺。在室温搅拌2小时并继续在60℃搅拌2小时后倒入1升冰水中并吸出生成的沉淀、干燥后剩下3.19g (29%)一种白色粉末。

实施例8

2-羟基-3,3-二苯基-丁酸甲酯

1.5g (5.9mmol) 3,3-二苯基-2,3-环氧丙酸甲酯溶于10ml干醚中,滴加到一冷却至-78℃的铜酸盐溶液中,其由635mg (7mmol)铜-I-氯化物(溶于10ml干醚中)和8.14mg (13mmol) 1.6当量的甲基锂溶液构成。在-78℃搅拌1小时并接着加热溶液至室温。然后用100ml醚和100ml水稀释,醚相用稀释的柠檬酸和用碳酸氢钠溶液洗涤并经硫酸镁干燥,粗产物在硅胶上用环己烷/醋酸乙酯混合物进行色谱纯化,得250mg (16%)一种浅黄色油。

实施例 9

2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸

91.11g (0.5mol) 苯酚酮和 45.92g (0.85mol) 甲基化钠在室温悬浮入 150ml 甲基-特-丁基醚 (MTB) 中。在冷却至 -10℃ 后添加 92.24g (0.85mol) 氯乙酸甲酯, 使内部温度升至 40℃, 同时用 -10℃ 的浴进一步冷却。接着无冷却下在原温度搅拌 1 小时。在添加 250ml 水和短时间搅拌后分离出水相。MTB 相用 250ml 稀释的氯化钠溶液洗涤, 在溶剂换成甲醇 (250ml) 后在室温添加一种由 1g 对甲苯磺酸在 10ml 甲醇中组成的溶液。在原温度搅拌 1 小时并接着回流加热。在蒸馏出甲醇情况下滴入 400g 10% 的氢氧化钠溶液并接着添加 60ml 水。蒸馏出甲醇直至底部温度达到 97℃。冷却至 55℃ 后掺加 190ml MTB 并用约 77ml 浓 HCl 酸化至 pH 为 2。冷却至室温后分离出水相并有机相通过蒸馏浓缩为 60ml MTB。通过加入 500ml 庚烷和慢慢冷却至室温结晶出产物。吸出粗晶固体, 用庚烷洗涤并在真空干燥箱中在 40℃ 干燥至恒重。产率 108.9g (80%), HPLC>99.5% (面积)

实施例 10

S-2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸 (用 L-脯氨酸甲酯进行消旋物裂解)

向 240g 57% 的甲醇的 L-脯氨酸甲酯-盐酸化物溶液 (0.826mol) 中在室温滴加 148.8g 30% 的甲醇的甲醇钠盐溶液 (0.826mol), 添加 2.4 升 MTB 和 225g (0.826mol) 2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸。在蒸馏出 2680ml MTB-甲醇-混合物并同时滴入 2.4 升 MTB 后慢慢冷却至室温, 吸出结晶 (R-2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸 XL-脯氨酸甲酯) 并用 15ml MTB 洗涤固体物。滤液通过蒸馏出 1.5 升 MTB 被浓缩并掺入 1.0 升水。在室温用浓盐酸调 pH 为 1.2, 在搅拌和相分开后分出水相并用 0.4 升 MTB 再提取。合并的有机相用 0.4 升水提取。在抽出 MTB 后使残渣在回流情况下溶入 650ml 甲苯中并使产物通过变性处理和慢慢冷却进行结晶。在吸出, 用甲苯洗涤和在真空干燥箱中干燥后得到 78.7g S-2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸 (产率 35%, 以消旋物为基)。

手性 HPLC: 100 %

HPLC: 99.8 %

实施例 11

S - 2 - 羟基 - 3 - 甲氧基 - 3, 3 - 二苯基丙酸 (用 (S) - 1 - (4 - 硝基苯基) 乙胺进行消旋物的裂解)

100g (0.368mol) 2 - 羟基 - 3 - 甲氧基 - 3, 3 - 二苯基丙酸在 750ml 丙酮和 750ml MTB 中在回流情况下向其掺入 30.5g (0.184mol) (S) - 1 - (4 - 硝基苯基) 乙胺, 进行变性处理, 在回流情况下煮沸 1 小时并在结晶情况下慢慢冷却到室温。吸出结晶 (S - 2 - 羟基 - 3 - 甲氧基 - 3, 3 - 二苯基丙酸 X (S) - 1 - (4 - 硝基苯基) 乙胺) 并用 MTB 洗涤。在残渣悬浮入 500ml 水和 350ml MTB 中以后在室温用浓盐酸调 pH 至 1.2, 在搅拌和相分开后分离出水相并用 150ml MTB 再提取。合并的有机相用 100ml 水提取。在蒸馏出 370ml MTB 后在回流情况下向其掺入 390ml 正 - 庚烷并在产物结晶情况下慢慢冷却至室温。在吸出, 用正 - 庚烷冲洗和在真空干燥箱中干燥后得到 35.0g S - 2 - 羟基 - 3 - 甲氧基 - 3, 3 - 二苯基丙酸 (产率 35 %, 以消旋物为基)。

手性 HPLC: 100 %

HPLC: 99.8 %

实施例 12

3 - 甲氧基 - 2 - (4 - 甲氧基 - 6, 7 - 二氢 - 5H - 环戊二烯并嘧啶 - 2 - 基氧) - 3, 3 - 二苯基 - 丙酸苄基酯

24.48g (90mmol) 3 - 甲氧基 - 3, 3 - 二苯基 - 2 - 羟基丙酸溶入 150ml 二甲基甲酰胺中并掺入 13.7g (99mmol) 碳酸钾。悬浮液在室温搅拌 30 分钟。接着在超过 5 分钟的时间滴入 10.7ml (90mmol) 苄基溴并再搅拌 1 小时, 与此同时温度升高至 32 °C。

向这种溶液先后加入 24.84g (180mmol) K_2CO_3 和 20.52g (90mmol) 2 - 甲氧基 - 4 - 甲氧基 - 6, 7 - 二氢 - 5H - 环戊吡啶并在 80 °C 搅拌 3 小时。

为加工稀释用约 600ml H_2O 稀释瓶内物, 小心地用浓 HCl 酸化并

加入 250ml 醋酸乙酯。沉淀出 31.4g 纯净产物，过滤产物。

由母液分离醋酸乙酯相，再用醋酸乙酯提取水相并浓缩合并的有机相。油状残渣（19g）进行色谱纯化（环己烷/醋酸乙酯 = 9/1）并得另外的 10.5g 纯净产物。

总产率：41.9g（82.2mmol） $\hat{=}$ 91 %

熔点：143 - 147 °C

MS: $MH^+ = 511$

实施例 13

3 - 甲氧基 - 2 - (4 - 甲氧基 - (6, 7 - 二氢 - 5H - 环戊二烯并嘧啶 - 2 - 基氧) - 3, 3 - 二苯基丙酸

40g（78.4mmol）3 - 甲氧基 - 2 - (4 - 甲氧基 - 6, 7 - 二氢 - 5H - 环戊二烯并嘧啶 - 2 - 基氧) - 3, 3 - 二苯基 - 丙酸苄基酯溶入 400ml 醋酸乙酯/甲醇（4:1）中，用约 500mg 活性炭上的钨载于（10%）掺加其中并使处于氢气气氛中，直至不再吸收气体。滤出催化剂，蒸发浓缩溶液并使残渣由醚中结晶出来。

实施例 14

2S - 3, 3 - 二苯基 - 环氧乙烷 - 2 - 羧酸乙酯

2.57g（10.2mmol）3, 3 - 二苯基 - 丙烯酸乙酯和 464mg 4 - 苯基吡啶 - N - 氧化物溶入 24ml 二氯甲烷并掺入 432mg（6.5mol %）（5, 5）-（+）- N, N' - 双（3, 5 - 二 - 特 - 丁基 - 水杨叉）- 1, 2 - 环己烷二氨基 - 锰（III）氯化物。在冰冷却情况下加入 6.4ml 12% 的次氯酸钠溶液，在冰冷却时搅拌 30 分钟并在室温过夜。用水稀释反应溶液至 200ml，用醚提取，干燥并蒸发浓缩。得 2.85g 无色油。在利用 NPLC（环己烷：醋酸乙酯 = 9:1）纯化后得 1.12g 具有对映体比约为 8:1 有利于 S - 构形的油。

1H - NMR [CDCl₃],

$\delta = 1.0$ (t_r, 3H); 3.9 (m, 3H); 7.3 (m, 10H)

实施例 15

2 - 甲基磺酰 - 6, 7 - 二氢 - 5H - 环戊二烯并嘧啶 - 4 - 醇

向 29.6g（528mmol）KOH 在 396ml 甲醇中先后加入 46.9g

(330mmol) 环戊烷酮-2-羧酸甲酯和 53.5g (192mmol) 5-甲基异硫脲-硫酸盐并在室温搅拌过夜。用 1N 盐酸酸化反应混合物并用水稀释。吸出沉淀的结晶并干燥, 得 20g 晶体。

实施例 16

4-氯-2-甲基磺酰-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并噻啉

向 20g (110mmol) 加入 255ml 三氯氧化磷并在 80 °C 搅拌 3 小时。使三氯氧化磷蒸发, 用冰分解残渣并吸出沉淀出的晶体。得 18.5g 带褐色的固体。

实施例 17

4-甲氧基-2-甲基磺酰-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并噻啉

18.05g (90mmol) 4-氯-2-甲基磺酰-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并噻啉溶入 200ml 甲醇中。在 45 °C 滴入 16.7g 甲基钠 (作为在甲醇中 30 % 的溶液) 并再搅拌 2 小时。蒸发浓缩反应溶液, 收入醋酸乙酯中, 用稀释的盐酸酸化并蒸发浓缩醋酸乙酯的提取物, 剩下 15.5g 油。

^1H - NMR [DMSO],

$\delta = 2.1$ (五重线, 2H); 2.5 (s, 3H);

2.8 (dt, 4H); 3.9 (s, 3H) ppm

实施例 18

2-甲基磺酰-4-甲氧基-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并噻啉

15g (76.2mmol) 4-甲氧基-2-甲基磺酰-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并噻啉溶入 160ml 冰醋酸/二氯甲烷 (1:1) 中并掺入 1.3g 钨酸钠盐。在 35 °C 滴入 17.5ml (170ml) 30 % 的 H_2O_2 溶液。接着用 500ml 水和 100ml 二氯甲烷稀释, 分离出有机相, 干燥并蒸发浓缩, 剩下 14g 油状物, 由醚中结晶出。

^1H - NMR [CDCl₃],

$\delta = 2.2$ (五重线, 2H); 3.0 (dt, 4H);

3.3 (s, 3H); 4.1 (s, 3H) ppm

实施例 19

1-苯磺酰-3-(4, 6-二甲氧基噻啉-2-基氧)-4-甲

氧基-4, 4-二苯基-丁烷-2-酮

0.37g (2.4mmol) 苯基甲砷溶于 10ml 干四氢呋喃中; 接着在 -70 °C 滴入 2 当量丁基锂 (2.94ml; 1.6 摩尔在己烷中的溶液)。在 -70 °C 1 小时后滴入 1g (2.4mmol) 2-(4, 6-二甲氧基嘧啶-2-基氧)-3-甲氧基-3, 3-二苯基丙酸甲酯 (溶于 5ml 四氢呋喃中)。在 -70 °C, 在 -10 °C 各搅拌反应混合物 1 小时并接着加温至室温。

为加工滴入约 10ml 饱和的 NH_4Cl 溶液, 用乙酸乙酯彻底的提取, 合并的有机相用饱和的 $\text{N}-\text{Cl}$ 溶液 (提出) 并经 Na_2SO_4 干燥, 干燥和浓缩后得到的残渣经硅胶色谱 (正庚烷/乙酸乙酯 15% - 30%) 纯化并接着在 RP-硅胶上 (乙腈/ H_2O + 三氟乙酸) 经 MPLC 纯化; 作为产物得到 0.3g 白色无定形粉末。

实施例 20

3, 3-二苯基-环氧乙烷-2-腈

3.1g (54.9mmol) 甲基钠盐悬浮于 20ml 干四氢呋喃中, 并接着在 -10 °C 滴入一由 5g (27.4mmol) 二苯酮和 4.2g (54.9mmol) 氯乙腈组成的混合物。

在 -10 °C 再搅拌反应混合物约 2 小时, 接着注入水中并用乙酸乙酯多次提取。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并剩下的残渣通过在硅胶上 (正庚烷/乙酸乙酯) 进行色谱纯化。

产率: 1.2g (20%)

$^1\text{H}-\text{NMR}$ [CDCl_3],

$\delta = 3.9$ (s, 1H); 7.4-7.5 (m, 10H) ppm

实施例 21

2-羟基-3-甲氧基-3, 3-二苯基-丙腈

6.5g (29.4mmol) 3, 3-二苯基-环氧乙烷-2-腈溶于 60ml 甲醇中并在 0 °C 掺入约 2ml 三氯化硼-醚合物溶液。使反应混合物在 0 °C 再次搅拌 1 小时, 然后在室温搅拌过夜。为加工用乙醚稀释, 用饱和的 NaCl -溶液洗涤, 有机相经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。作为残渣剩下 7.3g 白色无定形粉末, 它直接用于进一步的转化。

$^1\text{H}-\text{NMR}$ (CDCl_3),

$\delta = 2.95$ (宽 S, OH), 3.15 (S, 3H),
 5.3 (S, 1H), $7.3-7.5$ (m, 10) ppm

实施例 22

2 - (4, 6 - 二甲氧基 - 嘧啶 - 2 - 基氧) - 3 - 甲氧基 - 3, 3 - 二苯基 - 丙腈

7.3g (28.8mmol) 2 - 羟基 - 3 - 甲氧基 - 3, 3 - 二苯基丙腈
 溶入 90ml DMF 中, 并掺入 4g (28.8mmol) K_2CO_3 和 6.3g
 (28.8mmol) 2 - 甲磺酰 - 4, 6 - 二甲氧基 - 嘧啶。在室温搅拌混合
 物约 12 小时, 接着倒入水中并用乙酸乙酯提取。合并的有机相重新用水
 洗涤, 干燥和浓缩。然后使这样获得的残渣在硅胶上通过色谱纯化 (正
 庚烷/乙酸乙酯)。

产率: 6.9g 白色无定形粉末

FAB - MS: 392 ($M + H^+$)

1H - NMR [$CDCl_3$],

$\delta = 3.3$ (S, 3H); 4.95 (S, 6H), 5.85 (S, 1H);
 6.3 (S, 1H); $7.3 - 7.5$ (m, 10H) ppm

实施例 23

S - [2 - (4, 6 - 二甲氧基 - 嘧啶 - 2 - 基氧) - 3 - 甲氧基
 - 3, 3 - 二苯基) - 丙基] - 1H - 四唑

0.5g (1.3mmol) 腈溶入 10ml 甲苯中, 先后掺加 85mg (1.3mmol)
 NaN_3 和 460mg (1.4mmol) Bu_3SnCl 并接着在回流加热混合物约 40
 小时。冷却后用乙酸乙酯稀释, 用 10% 水的 KF - 溶液和用 NaCl - 溶
 液洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥和浓缩后剩下 1.0g 黄色油, 通过色谱在硅胶上使
 其纯化 (正庚烷/乙酸乙酯)。

在馏分浓缩后得到 60mg 1H - 四唑和 110mg 1 - 甲基 - 四唑 (各
 为无定形白色) 固体。

5 - [2 - (4, 6 - 二甲氧基 - 嘧啶 - 2 - 基氧) - 3 - 甲氧基
 - 3, 3 - 二苯基) - 丙基] - 1H - 四唑

电射 - MS: 435 ($M + H^+$)

1H - NMR ($CDCl_3$):

δ (ppm) 3.28 (S, 3H), 3.85 (S, 6H), 5.75 (S, 1H), 7.25 - 7.40 (m, 10H), 7.50 (S, 1H)。

5 - [2 - (4, 6 - 二甲氧基 - 嘧啶 - 2 - 基氧) - 3 - 甲氧基 - 3, 3 - 二苯基) - 丙基] - 1 - 甲基 - 四唑

电射 - MS: 471 ($M + H^+$)

1H - NMR ($CDCl_3$);

δ (ppm) 3.0 (S, 3H), 3.35 (S, 3H), 3.80 (S, 6H), 5.75 (S, 1H), 7.30-7.40 (m, 11H)

实施例 24

2 - (4, 6 - 二甲氧基 - 嘧啶 - 2 - 基氧) - 3 - 甲基亚硫酸基 - 3, 3 - 二苯基 - 丙酸

1.2g (2.9mmol) 2 - (4, 6 - 二甲氧基 - 嘧啶 - 2 - 基氧) - 3 - 甲基磺酰 - 3, 3 - 二苯基 - 丙酸在 0℃ 放入 15ml 冰醋酸中并滴入 294 μ l 30% 的 H_2O_2 。在室温搅拌过夜, 倒入水中, 用 CH_2Cl_2 提取并用硫代硫酸钠溶液和食盐溶液洗涤。干燥后分离出 1g 白色泡沫物质。

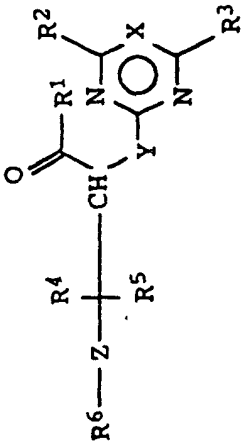
实施例 25

2 - (4, 6 - 二甲氧基 - 嘧啶 - 2 - 基氧) - 3 - 甲基磺酰 - 3, 3 - 二苯基 - 丙酸

0.6g (1.45mmol) 2 - (4, 6 - 二甲氧基 - 嘧啶 - 2 - 基氧) - 3 - 甲基磺酰 - 3, 3 - 二苯基 - 丙酸在室温放入 15ml 冰醋酸中并滴入 294 μ l 30% 的 H_2O_2 。在室温搅拌过夜, 在 50℃ 继续加热 3 小时, 倒入水中并用硫代硫酸钠溶液和食盐溶液洗涤。干燥后分离出 400mg 白色固体。

相类似可制备表 1 中所列举的化合物。

表 I



Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	熔点 [°C]
I-1	OMe	苯基	甲基	OMe	OMe	CH	O	O	81
I-2	OH	苯基	甲基	OMe	OMe	CH	O	O	167
I-3	OH	苯基	CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₃	OMe	OMe	CH	O	O	
I-4	OH	苯基	乙基	OMe	OMe	CH	O	O	81 (分解)
I-5	OH	苯基	异丙基	OMe	OMe	CH	O	O	182
I-6	OH	苯基	甲基	OMe	OMe	CH	O	S	168
I-7	OH	苯基	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	OMe	CH	O	O	
I-8	OH	苯基	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	OMe	CH	S	O	
I-9	OH	苯基	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	OMe	C-CH(CH ₃) ₂	O	O	
I-10	OH	苯基	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	OMe	C-CH(CH ₃) ₃	O	O	
I-11	OH	苯基	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	NH-OCH ₃	CH	O	O	
I-12	OH	苯基	正丙基	OMe	OMe	CH	O	O	174
I-13	OMe	苯基	正丙基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-14	OH	苯基	正丙基	OEi	OEi	CH	O	O	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	熔点 [°C]
I-15	OH	苯基	正丁基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-16	OH	苯基	异丁基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-17	OH	苯基	异丁基	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-18	OH	苯基	特丁基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-19	OH	苯基	环丙基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-20	OH	苯基	环戊基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-21	OH	苯基	环己基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-22	OH	苯基	(CH ₃) ₃ C-CH ₂ -CH ₂	OMe	OMe	CH	O	O	
I-23	OH	苯基	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OMe	OMe	CH	O	O	173
I-24	OH	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂	OMe	OMe	CH	O	O	
I-25	OH	苯基	HO ₂ C-(CH ₂) ₂	OMe	OMe	CH	O	O	
I-26	OH	苯基	环丙基亚甲基	OMe	OMe	CH	O	O	115
I-27	OH	苯基	H	OMe	OMe	CH	O	O	
I-28	OH	苯基	甲基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-29	OH	苯基	苯基	OMe	OMe	CH	O	O	136
I-30	OH	苯基	苯基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-31	OMe	苯基	苯基	OMe	O-CH(CH ₃)-CH ₂ -C		O	O	
I-32	OH	苯基	4-异丙基苯基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-33	OH	苯基	4-Me-S-苯基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-34	OH	苯基	4-Me-O-苯基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-35	OH	苯基	3-Et-苯基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-36	OH	苯基	2-Me-苯基	OMe	OMe	CH	O	O	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	熔点[°C]
I-37	OH	苯基	2-Cl- 苯基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-38	OH	苯基	3-Br- 苯基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-39	OH	苯基	4-F- 苯基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-40	OH	苯基	4-F- 苯基	OMe	OMe	CH	S	O	
I-41	OH	苯基	4-CH ₃ - 苯基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-42	OH	苯基	3-NO ₂ - 苯基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-43	OH	苯基	2-HO- 苯基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-44	OH	苯基	3,4- 二甲氧基苯基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-45	OH	苯基	3,4- 二氧亚甲基苯基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-46	OH	苯基	3,4,5- 三甲氧基苯基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-47	OH	苯基	苄基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-48	OH	苯基	2-Cl- 苄基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-49	OH	苯基	3-Br- 苄基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-50	OH	苯基	4-F- 苄基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-51	OH	苯基	2-Me- 苄基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-52	OH	苯基	2-Me- 苄基	OMe	O-CH=CH-C		O	O	
I-53	OH	苯基	3-Et- 苄基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-54	OH	苯基	4- 异丙基苄基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-55	OH	苯基	4-NO ₂ - 丙基苄基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-56	OH	苯基	2-Me-5- 丙基苄基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-57	OH	苯基	2-Me-5- 丙基苄基	OEi	OEi	CH	O	O	
I-58	OH	苯基	4-Me-2- 丙基苄基	OMe	OMe	CH	O	O	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	熔点 [°C]
I-59	OH	苯基	3,4-二氧亚甲基苯基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-60	OH	4-F-苯基	甲基	OMe	OMe	CH	O	O	163-165 (分解)
I-61	OMe	4-F-苯基	甲基	OEI	OEI	CH	O	O	
I-62	OH	4-Cl-苯基	甲基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-63	OH	4-Me-O-苯基	甲基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-64	OH	4-Me-O-苯基	乙基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-65	OH	4-Me-苯基	甲基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-66	OH	4-Me-苯基	甲基	OMe	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	
I-67	OH	3-CF ₃ -苯基	正丙基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-68	OH	3-CF ₃ -苯基	正丙基	OMe	OMe	O-CH(CH ₃)-CH ₂ -C	O	O	
I-69	OH	4-NO ₂ -苯基	甲基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-70	OH	4-NO ₂ -苯基	甲基	OMe	OMe	O-CH=CH-C	O	O	
I-71	OH	3-Cl-苯基	乙基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-72	OH	2-F-苯基	甲基	OMe	OMe	CH	O	O	193-194 (分解)
I-73	OH	2-F-苯基	甲基	OMe	OMe	CH	S	O	
I-74	OH	2-Me-O-苯基	甲基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-75	OH	2-Me-O-苯基	甲基	OMe	OMe	CH	O	S	
I-76	OH	3,4-二甲氧基苯基	甲基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-77	OH	3,4-二氧亚甲基苯基	甲基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-78	OH	p-CF ₃ -苯基	甲基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-79	OH	苯基	甲基	OMe	OEI	CH	O	O	
I-80	OMe	苯基	甲基	OMe	OEI	CH	S	O	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	熔点[°C]
I-81	OH	苯基	乙基	OMe	NH-OMe	CH	O	O	
I-82	OH	p-Me-O-苯基	正丙基	OMe	OCF ₃	CH	O	O	
I-83	OH	苯基	甲基	OMe	CF ₃	CH	O	O	
I-84	OH	苯基	甲基	OMe	CF ₃	N	O	O	
I-85	OH	3,4-二甲氧基苯基	苄基	Me	Me		O	O	
I-86	OH	3,4-二甲氧基苯基	甲基	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-87	OH	苯基	甲基	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	126 (分解)
I-88	OH	苯基	甲基	OMe	O-CH(CH ₃)-CH ₂ -C		O	O	
I-89	OH	苯基	甲基	OMe	N(CH ₃)-CH=CH-C		O	O	118
I-90	OH	苯基	甲基	OMe	S-C(CH ₃)=C(CH ₃)-C		O	O	
I-91	OH	苯基	甲基	OMe	O-C(CH ₃)=CH-C		O	O	
I-92	OH	苯基	甲基	Me	O-C(CH ₃)=CH-C		O	O	
I-93	OH	苯基	甲基	Me	O-CH=CH-C		O	O	
I-94	OH	4-F-苯基	甲基	Me	S-CH=CH-C		O	O	
I-95	OH	4-F-苯基	H	OMe	OMe	CH	O	O	
I-96	OH	苯基	甲基	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	149-151 (分解)
I-97	OH	苯基	甲基	Methyl	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	157 (分解)
I-98	OH	苯基	甲基	Ethyl	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-99	OH	苯基	甲基	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-100	OH	苯基	甲基	Me	Me	CH	O	O	
I-101	OH	苯基	甲基	Et	Et	CH	O	O	
I-102	OH	苯基	甲基	Me	Me	C-CH ₃	O	O	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	熔点 [°C]
I-103	OH	苯基	甲基	OMe	Me	CH	O	O	
I-104	OH	环己基	甲基	OMe	OMe	CH	O	O	
I-105	OH	环己基	甲基	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-106	OH	苯基	甲基	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S	
I-107	OH	苯基	甲基	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	S	134
I-108	OCH ₃	苯基	甲基	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S	
I-109	OH	苯基	甲基	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-110	OCH ₃	2-氟苯基	甲基	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-111	OC ₂ H ₅	3-氟苯基	甲基	OCH ₃	OCH ₃	N	O	O	
I-112	ON(CH ₃) ₂	4-溴苯基	甲基	CF ₃	CF ₃	CH	S	O	
I-113	O-CH ₂ -C=CH	苯基	乙基	OCH ₃	CF ₃	CH	O	O	
I-114	OH	苯基	丙基	OCH ₃	OCF ₃	CH	O	S	
I-115	OCH ₃	苯基	i-异丙基	OCH ₃	CH ₃	CH	O	O	
I-116	OC ₂ H ₅	苯基	s-仲丁基	OCH ₃	Cl	CH	S	O	
I-117	ON(CH ₃) ₂	2-甲基苯基	甲基	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-118	ON(CH ₃) ₂	3-甲氧基苯基	甲基	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-119	ON=C(CH ₃) ₂	4-硝基苯基	甲基	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-120	ON(CH ₃) ₂	苯基	1-苯基丙炔 - 3 - 基	OCH ₃	OCF ₃	N	O	S	
I-121	ON=C(CH ₃) ₂	2-羟基苯基	甲基	OCH ₃	CH ₃	N	O	O	
I-122	ONSO ₂ C ₆ H ₅	3-三氟甲基苯基	甲基	OCH ₃	Cl	N	O	O	
I-123	NHPhenyl	4-二甲氨基苯基	甲基	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	O	
I-124	OC ₂ H ₅	苯基	三氟乙基	CH ₃	CH ₃	CH	O	O	

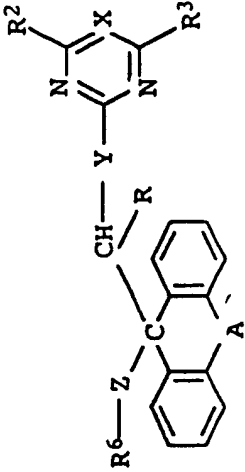
Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	熔点[°C]
I-125	ON(CH ₃) ₂	苯基	苄基	Cl	Cl	CH	O	O	
I-126	ON(CH ₃) ₂	苯基	2-甲氧乙基	OCH ₃		-O-CH ₂ -CH ₂ -	S	O	
I-127	OH	苯基	苯基	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-128	OH	苯基	苯基	OCH ₃		-O-CH ₂ -CH ₂ -	O	O	
I-129	OH	苯基	苯基	OCH ₃	OCH ₃	N	O	O	
I-130	OH	苯基	苯基	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	O	
I-131	OH	苯基	苯基	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S	
I-132	OH	苯基	苯基	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	S	
I-133	OH	苯基	苯基	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-134	OH	苯基	苯基	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-135	OH	-(CH ₂) ₅ -	苯基	Phenyl	OCH ₃	CH	O	O	
I-136	OH	苯基	2-噻唑基	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-137	OCH ₃	2-氟苯基	苯基	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-138	OC ₂ H ₅	3-氟苯基	苯基	OCH ₃	OCH ₃	N	O	O	
I-139	ON(CH ₃) ₂	4-溴苯基	苯基	CF ₃	CF ₃	CH	O	O	
I-140	O-CH ₂ =CH	苯基	2-氟苯基	OCH ₃	CF ₃	CH	O	O	
I-141	OH	苯基	3-氟苯基	OCH ₃	OCF ₃	CH	O	S	
I-142	OCH ₃	苯基	4-溴苯基	OCH ₃	CH ₃	CH	O	O	
I-143	OC ₂ H ₅	苯基	4-噻唑基	OCH ₃	Cl	CH	S	O	
I-144	ON(CH ₃) ₂	2-甲基苯基	苯基	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-145	ON=C(CH ₃) ₂	3-甲氧苯基	苯基	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-146	OH	苯基	甲基	OCH ₃		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	熔点[°C]
I-147	OH	4-氟苯基	甲基	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	168(分解)
I-148	OH	4-氟苯基	甲基	OCH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-149	NH-SO ₂ -C ₆ H ₅	4-硝基苯基	苯基	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-150	OCH ₃	苯基	3-咪唑基	OCH ₃	-O-CH ₂ -CH ₂		O	O	
I-151	OC ₂ H ₅	苯基	4-咪唑基	OCH ₃	CF ₃	N	S	O	
I-152	ON(CH ₃) ₂	苯基	2-吡啶基	OCH ₃	OCF ₃	N	O	S	
I-153	ON=C(CH ₃) ₂	2-羟基苯基	苯基	OCH ₃	CH ₃	N	O	O	
I-154	NH-SO ₂ -C ₆ H ₅	3-三氟甲基苯基	苯基	OCH ₃	Cl	N	O	O	
I-155	NH-苯基	4-二甲氨基苯基	苯基	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	O	
I-156	ONa	苯基	苯基	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S	
I-157	O-CH ₂ -C≡C	苯基	苯基	OCH ₃	OCH ₃	N	S	S	
I-158	OH	苯基	苯基	CF ₃	CF ₃	CH	O	S	
I-159	OCH ₃	苯基	苯基	OCF ₃	OCF ₃	CH	O	O	
I-160	OC ₂ H ₅	苯基	2-二甲氨基苯基	CH ₃	CH ₃	CH	O	O	
I-161	ON(CH ₃) ₂	苯基	3-羟基苯基	Cl	Cl	CH	O	O	
I-162	ON=C(CH ₃) ₂	苯基	4-三氟甲基苯基	OCH ₃	-O-CH ₂ -CH ₂ -		S	O	
I-163	NH-SO ₂ -C ₆ H ₅	苯基	2-噁唑基	OCH ₃	CF ₃	N	S	S	
I-164	OH	苯基	甲基	CH ₃	CH ₃	CH	O	O	
I-165	OH	环己基	甲基	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-166	OH	环己基	甲基	OCH ₃	CH ₂ -CH ₂ -CH-C		O	O	
I-167	OH	苯基	甲基	N(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	CH	O	O	
I-168	OH	苯基	甲基	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	SO ₂	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	熔点 [°C]
I-169	OH	苯基	甲基	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	SO ₂	
I-170	OH	3-F-苯基	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-171	OH	3-F-苯基	Me	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-172	OH	4-F-苯基	Me	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	142-143 191°C
I-173	OH	3-MeO-苯基	Me	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	158-161 (分解)
I-174	OH	3-MeO-苯基	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-175	OH	3-MeO-苯基	Et	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-176	OH	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-177	OH	苯基	Me	NMe ₂	NMe ₂	N	O	O	181
I-178	OH	苯基	Me	OMe	OMe	N	O	O	
I-179	OH	3-F-苯基	Me	OMe	Me	CH	O	O	
I-180	NH-SO ₂ -苯基	苯基	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-181	NH-SO ₂ -Me	苯基	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-182	CH ₂ -SO ₂ -苯基	苯基	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-183	CH ₂ -SO ₂ -Me	苯基	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-184	-CN	苯基	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-185	四唑	苯基	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-186	NH-SO ₂ -苯基	苯基	Me	OMe	OMe	CH	O	O	167
I-187	N-甲基四唑ol	苯基	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-188	ONa	苯基	Me	OMe	OMe	CH	O	O	122-139 (分解)
I-189	OH	o-F-苯基	Me	OMe	OMe	-O-CH ₂ -CH ₂ -C-	O	O	140-144 (分解)
I-190	OH	m-Me-苯基	Me	OMe	OMe	CH	O	O	169-177

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	熔点 [°C]
I-191	OH	m-Me- 苯基	Me	OMe		-O-CH ₂ -CH ₂ -C-	O	O	119-135 (分解)
I-192	OH	p-F- 苯基	Me	OMe	Me	CH	O	O	137-140 (分解)
I-193	OH	m-F- 苯基	Me	Me		-O-CH ₂ -CH ₂ -C-	O	O	150-152
I-194	OH	p-F- 苯基	Me	Me		-O-CH ₂ -CH ₂ -C-	O	O	169-170

表 II



Nr.	R ¹	A	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	熔点 [°C]
II-1	OH	键	甲基	OMe	OMe	CH	O	O	96-98
II-2	OH	CH ₂	甲基	OMe	OMe	CH	O	O	
II-3	OH	CH ₂ -CH ₂	甲基	OMe	OMe	CH	O	O	
II-4	OH	CH=CH	甲基	OMe	OMe	CH	O	O	
II-5	OH	O	甲基	OMe	OMe	CH	O	O	
II-6	OH	S	甲基	OMe	OMe	CH	O	O	
II-7	OH	NH(CH ₃)	甲基	OMe	OMe	CH	O	O	
II-8	OH	键	异丙基	OMe	OMe	CH	O	O	137-139

Nr.	R ¹	A	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	熔点 [°C]
II-9	OH	键	对异丙苯基	OMe	OMe	CH	0	0	
II-10	OH	键	苄基	OMe	OMe	CH	0	0	
II-11	OH	CH=CH	乙基	OMe	OMe	CH	0	0	
II-12	OH	CH=CH	(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₂	OMe	OMe	CH	0	0	
II-13	OH	CH=CH	环丙基亚甲基	OMe	OMe	CH	0	0	
II-14	OH	CH=CH	甲基	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	O-CH ₂ -CH ₂ -C	0	0	
II-15	OH	CH ₂ -CH ₂	乙基	OMe			0	0	
II-16	OH	CH ₂ =CH ₂	甲基	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	O-CH=CH-C	0	0	
II-17	OH	键	甲基	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	0	0	147

实施例 35

根据上面描叙的结合试验对下述所列的化合物测定了受体结合数据。

结果载入表 2 中。

表 2：受体结合数据 (K_i - 值)

化合物	ET _A [nM]	ET _B [nM]
I-2	6	34
I-29	86	180
I-5	12	160
I-4	7	2500
I-87	1	57
I.89	86	9300
I-103	0,4	29
I-107	3	485
I-12	19	1700
I-26	23	2000
I-23	209	1100
I-47	150	1500
I-60	33	970
I-96	0,6	56
II-3	107	7300
II-1	28	2300