

Neue Carbonsäurederivate, ihre Herstellung und Verwendung

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carbonsäurederivate, deren Herstellung und Verwendung.

Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird. Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vasokonstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411-415, 1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 und Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868-875, 1988).

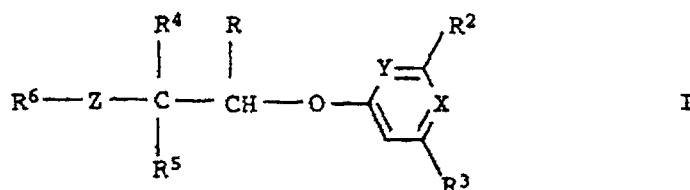
Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur berichtet, wurden erhöhte Plasmaspiegel von Endothelin gefunden bei Patienten mit Hypertonie, akutem Myokardinfarkt, pulmonärer Hypertonie, Raynaud-Syndrom, Atherosklerose und in den Atemwegen von Asthmatikern (Japan J. Hypertension, 12, 79 (1989), J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990)).

Demnach sollten Substanzen, die spezifisch die Bindung von Endothelin an den Rezeptor inhibieren, auch die obengenannten verschiedenen physiologischen Effekte von Endothelin antagonisieren und daher wertvolle Pharmaka darstellen.

Es wurde nun gefunden, daß bestimmte Carbonsäurederivate gute Hemmstoffe für Endothelinrezeptoren sind.

Gegenstand der Erfindung sind Carbonsäurederivate der Formel I

40



45

in der R Tetrazol, Nitril, eine Gruppe COOH oder einen zu COOH hydrolysierbaren Rest bedeutet und die übrigen Substituenten folgende Bedeutung haben:

- 5 R² Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio, oder CR² ist mit CR¹² wie unten angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;
- 10 X Stickstoff oder CR¹², worin R¹² Wasserstoff oder C₁₋₅-Alkyl bedeutet oder CR¹² zusammen mit CR² oder CR³ einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der durch eine oder zwei C₁₋₄-Alkylgruppen substituiert sein kann und
- 15 worin jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder -NC₁₋₄-Alkyl ersetzt sein kann;
- Y Stickstoff oder Methin;
- R³ Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, -NH-O-C₁₋₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylthio; oder
- 20 CR³ ist mit CR¹² wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;
- 25 R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):
- Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino; oder
- 30 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind oder C₃-C₇-Cycloalkyl;
- 35 R⁶ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkynyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₃₋₈-Alkylcarbonylalkyl, C₁-C₄-Alkylamino,
- 40
- 45

Di-C₁-C₄-alkylamino, Phenyl oder ein- oder mehrfach, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio substituiertes Phenyl oder Phenoxy;

5

Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, Dioxomethylen oder Dioxoethylen;

10

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

15

20

Z Schwefel oder Sauerstoff.

25

Die Verbindungen und auch die Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung, wie z.B. II und IV, können ein oder mehrere asymmetrische substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Solche Verbindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung vorliegen. Bevorzugt ist die Verwendung einer enantiomerenreinen Verbindung als Wirkstoff.

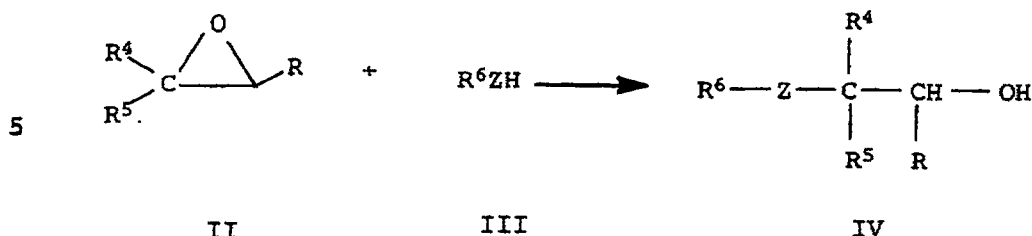
30

Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung der oben genannten Carbonsäurederivate zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Herstellung von Hemmstoffen für Endothelinrezeptoren.

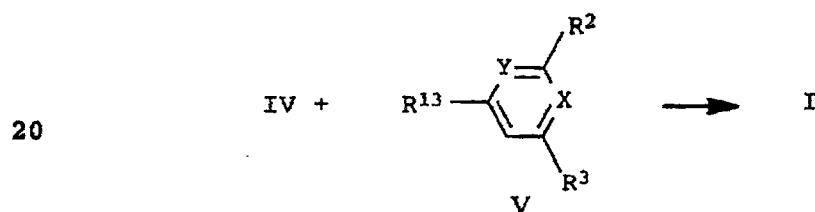
35

Die Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel IV, in denen Z Schwefel oder Sauerstoff ist, kann - auch in enantiomerenreiner Form - wie in P 44 36 851.8 beschrieben, erfolgen.

40



10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen die Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man die Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel IV, in denen die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen
 15 der allgemeinen Formel V,



in der R^{13} Halogen oder $\text{R}^{14}\text{-SO}_2\text{-}$ bedeutet, wobei R^{14} $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Halogenalkyl}$ oder Phenyl sein kann, zur Reaktion bringt. Die
 25 Reaktion findet bevorzugt in einem inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. einer Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes IV bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

30 Beispiele für solche Lösungsmittel beziehungsweise Verdünnungsmittel sind aliphatische, alicyclische und aromatische Kohlenwasserstoffe, die jeweils gegebenenfalls chloriert sein können, wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Ligroin, Benzol,
 35 Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid, Ethylchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie zum Beispiel Diisopropylether, Dibutylether, Methyl-tert.-Butylether, Propylenoxid, Dioxan und Tetrahydrofuran, Nitrile, wie zum Beispiel Acetonitril und Propionitril, Säureamide, wie zum Beispiel
 40 Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, Sulfoxide und Sulfone, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid und Sulfolan.

Verbindungen der Formel V sind bekannt, teilweise käuflich oder
 45 können nach allgemein bekannter Weise hergestellt werden.

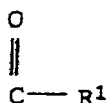
Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkalimetallcarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, 5 eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder ein Alkaliamid wie Lithiumdiisopropylamid dienen.

Verbindungen der Formel I können auch dadurch hergestellt werden, daß man von den entsprechenden Carbonsäuren, d. h. Verbindungen 10 der Formel I, in denen R COOH bedeutet, ausgeht und diese zunächst auf übliche Weise in eine aktivierte Form wie ein Säurehalogenid, ein Anhydrid oder Imidazolid überführt und dieses dann mit einer entsprechenden Hydroxylverbindung HOR⁸ umsetzt. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen 15 und erfordert oft die Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen. Diese beiden Schritte lassen sich beispielsweise auch dadurch vereinfachen, daß man die Carbonsäure in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels wie eines Carbodiimids auf die Hydroxylverbindung einwirken läßt.

20 Außerdem können Verbindungen der Formel I auch dadurch hergestellt werden, daß man von den Salzen der entsprechenden Carbonsäuren ausgeht, d. h. von Verbindungen der Formel I, in denen R für eine Gruppe COR¹ und R¹ für OM stehen, wobei M ein Alkali- 25 metallkation oder das Äquivalent eines Erdalkalimetallkations sein kann. Diese Salze lassen sich mit vielen Verbindungen der Formel R¹-A zur Reaktion bringen, wobei A eine übliche nucleofuge Abgangsgruppe bedeutet, beispielsweise Halogen wie Chlor, Brom, Iod oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl 30 substituiertes Aryl- oder Alkylsulfonyl wie z.B. Toluolsulfonyl und Methylsulfonyl oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe. Verbindungen der Formel R¹-A mit einem reaktionsfähigen Substituenten A sind bekannt oder mit dem allgemeinen Fachwissen leicht zu erhalten. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lö- 35 sungsmitteln durchführen und wird vorteilhaft unter Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen, vorgenommen.

Der Rest R in Formel I ist breit variabel. Beispielsweise steht R für eine Gruppe

40

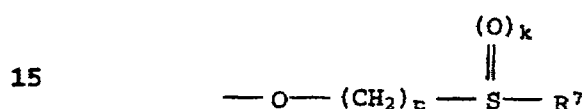


45 in der R¹ die folgende Bedeutung hat:

- a) Wasserstoff;
- b) eine Succinylimidoxygruppe;
- 5 c) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome, oder eins bis zwei C₁-C₄-Alkyl oder eins bis zwei C₁-C₄-Alkoxygruppen tragen kann.

10

- d) R¹ ferner eine Gruppe



in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und R⁷ für

- 20 C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, das durch einen oder mehrere, z.B. ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann:
- 25 Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Mercapto, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino;

- e) R¹ ferner ein Rest OR⁸, worin R⁸ bedeutet:

- 30 Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls wie Lithium, Natrium, Kalium oder das Kation eines Erdalkalimetalls wie Calcium, Magnesium und Barium oder ein physiologisch verträgliches organisches Ammoniumion wie tertiäres C₁-C₄-Alkylammonium oder das Ammoniumion;

35

C₃-C₈-Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, Cyclooctyl,

- 40 C₁-C₈-Alkyl, insbesondere C₁-C₄-Alkyl wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, tert.-Butyl;

- CH₂-Phenyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Mercapto,
- 45 C₁-C₄-Alkylthio, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino,

Eine C₃-C₆-Alkenyl - oder eine C₃-C₆-Alkynylgruppe, wobei diese Gruppe ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können;

- 5 R⁸ kann weiterhin ein Phenylrest sein, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino;

10

ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, welcher ein bis zwei Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio. Insbesondere seien genannt: 1-Pyrazolyl,

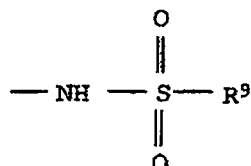
15

3-Methyl-1-pyrazolyl, 4-Methyl-1-pyrazolyl,
3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl, 3-Phenyl-1-pyrazolyl,
20 4-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Chlor-1-pyrazolyl,
4-Brom-1-pyrazolyl, 1-Imidazolyl, 1-Benzimidazolyl,
1,2,4-Triazol-1-yl, 3-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl,
5-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl,
1-Benztriazolyl, 3,4-Dichlorimidazol-1-yl;

25

- f) R¹ ferner ein Rest

30



worin R⁹ bedeutet:

35

C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl wie insbesondere vorstehend genannt, wobei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie oben genannt tragen können;

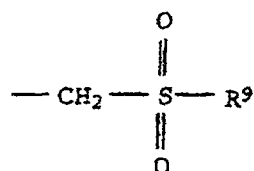
40

Phenyl, gegebenenfalls substituiert, insbesondere wie vorstehend genannt;

- g) R¹ ein Rest

45

8

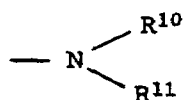


5

worin R^9 die oben genannte Bedeutung hat;

h) ferner kann R^1 bedeuten

10



15

wobei R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sein können und folgende Bedeutung haben:

20 Wasserstoff, C_1 - C_7 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_3 - C_7 -Alkenyl, C_3 - C_7 -Alkynyl, Benzyl, Phenyl, gegebenenfalls substituiert, wie oben beschrieben, oder R^{10} und R^{11} bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene, optionell substituierte, z.B. durch C_1 - C_4 -Alkyl substituierte C_4 - C_7 -Alkylenkette, die ein Heteroatom, z.B. Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten

25 kann wie $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}_2)_6-$, $-(\text{CH}_2)_7-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$.

30 Im Hinblick auf die biologische Wirkung sind Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - bevorzugt, in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

35 R^2 Wasserstoff, Hydroxy, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})_2$, die bei R^1 im einzelnen genannten C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Halogenalkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy-, C_1 - C_4 -Alkylthiogruppen und Halogenatome, insbesondere Chlor, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, oder CR^2 ist mit CR^{12} wie unten angegeben zu

40 einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

X Stickstoff oder CR^{12} , worin

45

- R^{12} Wasserstoff oder Alkyl bedeutet oder CR^{12} zusammen mit CR^2 oder CR^3 einen 5- bis 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylen-ring bildet, in der jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie
- 5
 $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH=CH-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-CH=CH-CH_2O-$, insbesondere Wasserstoff, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-O-$, $-C(CH_3)=C(CH_3)-O-$, $-CH=C(CH_3)-O-$ oder $-C(CH_3)=C(CH_3)-S$;
- 10 Y Stickstoff oder Methin;
- R^3 Wasserstoff, Hydroxy, $N(C_1-C_4-Alkyl)_2$, $C_1-C_4-Alkyl-$, $C_1-C_4-Halogenalkyl-$, $C_1-C_4-Alkoxy-$, $C_1-C_4-Halogenalkoxy-$, $C_1-C_4-Alkylthiogruppen$ und Halogenatome, insbesondere Chlor,
- 15 Methyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder $C-R^3$ ist mit $C-R^{12}$ wie oben genannt zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft ist;
- R^4 und R^5 die gleich oder verschieden sein können, Phenyl oder
- 20 Naphthyl, die durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, Amino, $C_1-C_4-Alkyl$, $C_1-C_4-Halogenalkyl$, $C_1-C_4-Alkoxy$, $C_1-C_4-Halogenalkoxy$, $C_1-C_4-Alkylthio$, $C_1-C_4-Alkylamino$, Di- $C_1-C_4-alkylamino$, $C_1-C_4-Alkylcarbonyl$,
- 25 $C_1-C_4-Alkoxycarbonyl$;
- Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO_2- , $NH-$ oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind oder $C_3-C_7-Cycloalkyl$;
- 30
- R^6 $C_1-C_8-Alkyl$, $C_3-C_6-Alkenyl$, $C_3-C_6-Alkynyl$ oder $C_3-C_8-Cycloalkyl$ wie insbesondere oben genannt, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen,
- 35 Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano,
- $C_1-C_4-Alkoxy$, $C_3-C_5-Alkenyloxy$, $C_3-C_6-Alkinyloxy$, $C_1-C_4-Alkylthio$, $C_1-C_4-Halogenalkoxy$, $C_1-C_4-Alkylcarbonyl$, Hydroxycarbonyl, $C_1-C_4-Alkoxycarbonyl$, $C_1-C_4-Alkylamino$,
- 40 Di- $C_1-C_4-alkylamino$ oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenoxy, wie insbesondere vorstehend genannt;
- Phenyl oder Naphthyl, das durch einen oder mehreren der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano,
- 45 Hydroxy, Amino, $C_1-C_4-Alkyl$, $C_1-C_4-Halogenalkyl$,

C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Akylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino;

- 5 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei
 10 die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio, wie insbesondere bei R⁴ genannt;

15 Z Schwefel oder Sauerstoff.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

- 20 R² C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Trifluormethyl oder mit R¹² wie unten genannt zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft ist;

25 X Stickstoff oder CR¹², worin

- R¹² Wasserstoff oder Alkyl bedeutet oder CR¹² zusammen mit CR² oder CR³ einen 4- bis 5-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet wie z.B. -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-, in der jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie -CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-O-,
 30 -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-CH₂O-, insbesondere Wasserstoff,
 -CH₂-CH₂-O-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-O-, -C(CH₃)=C(CH₃)-O-,
 35 -CH=C(CH₃)-O- oder -C(CH₃)=C(CH₃)-S;

Y Stickstoff oder Methin;

- R³ die bei R¹ genannten C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthiogruppen oder C-R³ ist mit C-R¹² wie oben genannt zu einem
 40 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

- R⁴ und R⁵ Phenyl (gleich oder verschieden), die durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert
 45 sein können: Halogen, Nitro, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio oder

- 5
10
15
20
25
30 Z
- R⁴ und R⁵ sind Phenylgruppen, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO_2 -, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind; oder
- R⁴ und R⁵ sind C₃-C₇-Cycloalkyl;
- R⁶ C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein-oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Mercapto, Carboxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₁-C₄-Alkylthio;
- Phenyl oder Naphthyl, das durch einen oder mehreren der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino;
- ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein Stickstoffatom und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenyl-carbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;
- Schwefel oder Sauerstoff.

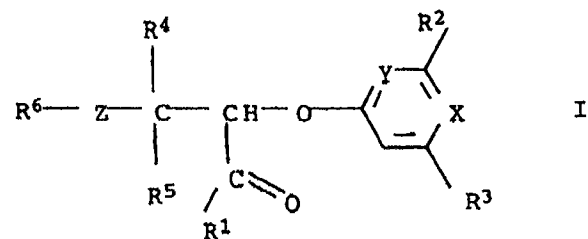
Beispiele für bevorzugte Verbindungen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

35

40

45

Tabelle I



Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ³	R ²	X	Y	Z
I-1	OH	Phenyl	Methyl	OMe	OMe	N	N	O
I-2	OH	Phenyl	Methyl	OMe	Me	N	N	O
I-3	OH	Phenyl	Methyl	Me	OMe	N	N	O
I-4	OH	Phenyl	Methyl	Ethyl	Me	N	N	O
I-5	OH	Phenyl	Methyl	Me	Ethyl	N	N	O
I-6	OH	Phenyl	Methyl	Me	Me	N	N	O
I-7	OH	Phenyl	Methyl	OMe	SMe	N	N	O
I-8	OH	Phenyl	Methyl	OMe	CF ₃	N	N	O
I-9	OH	Phenyl	Methyl	OMe	OMe	N	N	S
I-10	OH	Phenyl	Methyl	OMe	Me	N	N	S
I-11	OH	Phenyl	Methyl	Me	OMe	N	N	S
I-12	OH	Phenyl	Methyl	Ethyl	Me	N	N	S

12

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ³	R ²	X	Y	Z
I-13	OH	Phenyl	Ethyl	OMe	OMe	N	N	O
I-14	OH	Phenyl	Ethyl	OMe	Me	N	N	O
I-15	OH	Phenyl	Ethyl	Me	OMe	N	N	O
I-16	OH	Phenyl	Ethyl	Ethyl	Me	N	N	O
I-17	OH	Phenyl	Ethyl	Me	Ethyl	N	N	O
I-18	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	N	N	O
I-19	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	Me	N	N	O
I-20	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	OMe	N	N	O
I-21	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Ethyl	Me	N	N	O
I-22	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Ethyl	N	N	O
I-23	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Me	N	N	O
I-24	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	SMe	N	N	O
I-25	OH	Phenyl	HO ₂ C-(CH ₂) ₂ -	OMe	OMe	N	N	O
I-26	OH	Phenyl	HO ₂ C-(CH ₂) ₂ -	OMe	Me	N	N	O
I-27	OH	Phenyl	HO ₂ C-(CH ₂) ₂ -	Me	OMe	N	N	O
I-28	OH	Phenyl	HO ₂ C-(CH ₂) ₂ -	Ethyl	Me	N	N	O
I-29	OH	Phenyl	HO ₂ C-(CH ₂) ₂ -	Me	Ethyl	N	N	O
I-30	OH	Phenyl	HO ₂ C-(CH ₂) ₂ -	Me	Me	N	N	O
I-31	OH	Phenyl	HO ₂ C-(CH ₂) ₂ -	OMe	SMe	N	N	O
I-32	OH	Phenyl	HO ₂ C-CH ₂ -	OMe	OMe	N	N	O
I-33	OH	Phenyl	HO ₂ C-CH ₂ -	OMe	Me	N	N	O
I-34	OH	Phenyl	HO ₂ C-CH ₂ -	Me	OMe	N	N	O
I-35	OH	Phenyl	HO ₂ C-CH ₂ -	Ethyl	Me	N	N	O
I-36	OH	Phenyl	HO ₂ C-CH ₂ -	Me	Ethyl	N	N	O
I-37	OH	Phenyl	HO ₂ C-CH ₂ -	Me	Me	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ³	R ²	X	Y	Z
I-38	OH	Phenyl	HO ₂ C-CH ₂ -	OMe	SMe	N	N	O
I-39	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -(CH-OH)-CH ₂ -	OMe	OMe	N	N	O
I-40	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -(CH-OH)-CH ₂ -	OMe	Me	N	N	O
I-41	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -(CH-OH)-CH ₂ -	Me	OMe	N	N	O
I-42	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -(CH-OH)-CH ₂ -	Ethyl	Me	N	N	O
I-43	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -(CH-OH)-CH ₂ -	Me	Ethyl	N	N	O
I-44	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -(CH-OH)-CH ₂ -	Me	Me	N	N	O
I-45	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -(CH-OH)-CH ₂ -	OMe	SMe	N	N	O
I-46	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -(CH-OH)-CH ₂ -	OMe	CF ₃	N	N	O
I-47	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -(CH-OH)-CH ₂ -	OMe	OMe	N	N	S
I-48	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -(CH-OH)-CH ₂ -	OMe	Me	N	N	S
I-49	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -(CH-OH)-CH ₂ -	Me	OMe	N	N	S
I-50	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -(CH-OH)-CH ₂ -	Ethyl	Me	N	N	S
I-51	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	N	N	S
I-52	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	Me	N	N	S
I-53	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	OMe	N	N	S
I-54	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Ethyl	Me	N	N	S
I-55	OH	Phenyl	HO-(CH ₂) ₃ -	OMe	OMe	N	N	O
I-56	OH	Phenyl	HO-(CH ₂) ₃ -	OMe	Me	N	N	O
I-57	OH	Phenyl	HO-(CH ₂) ₃ -	Me	OMe	N	N	O
I-58	OH	Phenyl	HO-(CH ₂) ₃ -	Ethyl	Me	N	N	O
I-59	OH	Phenyl	HO-(CH ₂) ₃ -	Me	Ethyl	N	N	O
I-60	OH	Phenyl	HO-(CH ₂) ₃ -	Me	Me	N	N	O
I-61	OH	Phenyl	HO-(CH ₂) ₃ -	OMe	SMe	N	N	O
I-62	OH	Phenyl	HO-(CH ₂) ₃ -	OMe	CF ₃	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ³	R ²	X	Y	Z
I-63	OH	Phenyl	HO-(CH ₂) ₃ -	OMe	OMe	N	N	S
I-64	OH	Phenyl	HO-(CH ₂) ₃ -	OMe	Me	N	N	S
I-65	OH	Phenyl	HO-(CH ₂) ₃ -	Me	OMe	N	N	S
I-66	OH	Phenyl	HO-(CH ₂) ₃ -	Ethyl	Me	N	N	S
I-67	OH	Phenyl	n-Propyl	OMe	OMe	N	N	O
I-68	OH	Phenyl	n-Propyl	OMe	Me	N	N	O
I-69	OH	Phenyl	n-Propyl	Me	OMe	N	N	O
I-70	OH	Phenyl	n-Propyl	Ethyl	Me	N	N	O
I-71	OH	Phenyl	n-Propyl	Me	Ethyl	N	N	O
I-72	OH	Phenyl	n-Propyl	Me	Me	N	N	O
I-73	OH	Phenyl	n-Propyl	OMe	SMe	N	N	O
I-74	OH	Phenyl	n-Propyl	OMe	CF ₃	N	N	O
I-75	OH	Phenyl	n-Propyl	OMe	OMe	N	N	S
I-76	OH	Phenyl	n-Propyl	OMe	Me	N	N	S
I-77	OH	Phenyl	n-Propyl	Me	OMe	N	N	S
I-78	OH	Phenyl	n-Propyl	Ethyl	Me	N	N	S
I-79	OH	Phenyl	iso-Propyl	OMe	OMe	N	N	O
I-80	OH	Phenyl	iso-Propyl	OMe	Me	N	N	O
I-81	OH	Phenyl	iso-Propyl	Me	OMe	N	N	O
I-82	OH	Phenyl	iso-Propyl	Ethyl	Me	N	N	O
I-83	OH	Phenyl	iso-Propyl	Me	Ethyl	N	N	O
I-84	OH	Phenyl	iso-Propyl	Me	Me	N	N	O
I-85	OH	Phenyl	iso-Propyl	OMe	SMe	N	N	O
I-86	OH	Phenyl	iso-Propyl	OMe	CF ₃	N	N	O
I-87	OH	Phenyl	iso-Propyl	OMe	OMe	N	N	S

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ³	R ²	X	Y	Z
I-88	OH	Phenyl	iso-Propyl	OMe	Me	N	N	S
I-89	OH	Phenyl	iso-Propyl	Me	OMe	N	N	S
I-90	OH	Phenyl	iso-Propyl	Ethyl	Me	N	N	S
I-91	OH	Phenyl	Methyl	CF ₃	tert.-Butyl	N	N	O
I-92	OH	Phenyl	Methyl	CF ₃	OMe	N	N	O
I-93	OH	Phenyl	Methyl	SMe	OMe	N	N	O
I-94	OH	Phenyl	Methyl	CF ₃	Me	N	N	O
I-95	OH	Phenyl	Methyl	Me	CF ₃	N	N	O
I-96	OH	Phenyl	Benzyl	OMe	Me	N	N	O
I-97	OH	Phenyl	Benzyl	Me	OMe	N	N	O
I-98	OH	Phenyl	Benzyl	Ethyl	Me	N	N	O
I-99	OH	Phenyl	Benzyl	Me	Ethyl	N	N	O
I-100	OH	Phenyl	Benzyl	Me	Me	N	N	O
I-101	OH	Phenyl	Benzyl	OMe	OMe	N	N	O
I-102	OH	Phenyl	Phenyl	OMe	Me	N	N	O
I-103	OH	Phenyl	Phenyl	Me	OMe	N	N	O
I-104	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	Me	N	N	O
I-105	OH	Phenyl	Phenyl	Me	Ethyl	N	N	O
I-106	OH	Phenyl	Phenyl	Me	Me	N	N	O
I-107	OH	Phenyl	Phenyl	OMe	OMe	N	N	O
I-108	OH	Phenyl	4-OMe-Benzyl	OMe	Me	N	N	O
I-109	OH	Phenyl	4-OMe-Benzyl	Me	OMe	N	N	O
I-110	OH	Phenyl	4-OMe-Benzyl	Ethyl	Me	N	N	O
I-111	OH	Phenyl	4-OMe-Benzyl	Me	Ethyl	N	N	O
I-112	OH	Phenyl	4-OMe-Benzyl	Me	Me	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ³	R ²	X	Y	Z
I-113	OH	Phenyl	4-OMe-Benzyl	OMe	OMe	N	N	O
I-114	OH	Phenyl	4-Cl-Benzyl	OMe	Me	N	N	O
I-115	OH	Phenyl	4-Cl-Benzyl	Me	OMe	N	N	O
I-116	OH	Phenyl	4-Cl-Benzyl	Ethyl	Me	N	N	O
I-117	OH	Phenyl	4-Cl-Benzyl	Me	Ethyl	N	N	O
I-118	OH	Phenyl	4-Cl-Benzyl	Me	Me	N	N	O
I-119	OH	Phenyl	4-Cl-Benzyl	OMe	OMe	N	N	O
I-120	OH	Cyclohexyl	Methyl	OMe	OMe	N	N	O
I-121	OH	Cyclohexyl	Methyl	OMe	Me	N	N	O
I-122	OH	Cyclohexyl	Methyl	Me	OMe	N	N	O
I-123	OH	Cyclohexyl	Methyl	Ethyl	Me	N	N	O
I-124	OH	Cyclohexyl	Methyl	Me	Ethyl	N	N	O
I-125	OH	Cyclohexyl	Methyl	Me	CF ₃	N	N	O
I-126	OH	Cyclohexyl	Ethyl	OMe	Me	N	N	O
I-127	OH	Cyclohexyl	Ethyl	Me	OMe	N	N	O
I-128	OH	Cyclohexyl	Ethyl	Ethyl	Me	N	N	O
I-129	OH	Cyclohexyl	Ethyl	OMe	Ethyl	N	N	O
I-130	OH	Cyclohexyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	Me	N	N	O
I-131	OH	Cyclohexyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	OMe	N	N	O
I-132	OH	Cyclohexyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Ethyl	Me	N	N	O
I-133	OH	Cyclohexyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Ethyl	N	N	O
I-134	OH	Cyclohexyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Me	N	N	O
I-135	OH	4-Fluorphenyl	Methyl	OMe	OMe	N	N	O
I-136	OH	4-Fluorphenyl	Methyl	OMe	Me	N	N	O
I-137	OH	4-Fluorphenyl	Methyl	Me	OMe	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ³	R ²	X	Y	Z
I-138	OH	4-Fluorphenyl	Methyl	Ethyl	Me	N	N	O
I-139	OH	4-Fluorphenyl	Methyl	Me	Ethyl	N	N	O
I-140	OH	4-Fluorphenyl	Methyl	Me	CF ₃	N	N	O
I-141	OH	4-Fluorphenyl	Ethyl	OMe	Me	N	N	O
I-142	OH	4-Fluorphenyl	Ethyl	Me	OMe	N	N	O
I-143	OH	4-Fluorphenyl	Ethyl	Me	Et	N	N	O
I-144	OH	4-Fluorphenyl	Ethyl	OMe	Ethyl	N	N	O
I-145	OH	4-Fluorphenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	Me	N	N	O
I-146	OH	4-Fluorphenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	OMe	N	N	O
I-147	OH	4-Fluorphenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Ethyl	Me	N	N	O
I-148	OH	4-Fluorphenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Ethyl	N	N	O
I-149	OH	4-Fluorphenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Me	N	N	O
I-150	OH	4-Fluorphenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	N	N	O
I-151	OH	4-Chlorphenyl	Methyl	OMe	Me	N	N	O
I-152	OH	4-Chlorphenyl	Methyl	Me	OMe	N	N	O
I-153	OH	4-Chlorphenyl	Methyl	Ethyl	Me	N	N	O
I-154	OH	4-Chlorphenyl	Methyl	Me	Ethyl	N	N	O
I-155	OH	4-Chlorphenyl	Methyl	Me	CF ₃	N	N	O
I-156	OH	4-Chlorphenyl	Ethyl	OMe	Me	N	N	O
I-157	OH	4-Chlorphenyl	Ethyl	Me	OMe	N	N	O
I-158	OH	4-Chlorphenyl	Ethyl	Me	Et	N	N	O
I-159	OH	4-Chlorphenyl	Ethyl	OMe	Ethyl	N	N	O
I-160	OH	4-Chlorphenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	Me	N	N	O
I-161	OH	4-Chlorphenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	OMe	N	N	O
I-162	OH	4-Chlorphenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Ethyl	Me	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ³	R ²	X	Y	Z
I-163	OH	4-Chlorophenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Ethyl	N	N	O
I-164	OH	4-Chlorophenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Me	N	N	O
I-165	OH	4-Methylphenyl	Methyl	Me	Me	N	N	O
I-166	OH	Phenyl	Methyl	CH ₃	CH=CH-CH=CH-C		N	O
I-167	OH	Phenyl	Methyl	H	CH=CH-CH=CH-C		N	O
I-168	OH	Phenyl	Methyl	Me	Me	CH	N	O
I-169	OH	Phenyl	Methyl	Me	Ethyl	CH	N	O
I-170	OH	Phenyl	Methyl	Ethyl	Me	CH	N	O
I-171	OH	Phenyl	Methyl	OMe	Me	CH	N	O
I-172	OH	Phenyl	Methyl	Me	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	O
I-173	OH	Phenyl	Methyl	Ethyl	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	O
I-174	OH	Phenyl	Methyl	CF ₃	Me	CH	N	O
I-175	OH	Phenyl	Methyl	CF ₃	Ethyl	CH	N	O
I-176	OH	Phenyl	Ethyl	CH ₃	CH=CH-CH=CH-C		N	O
I-177	OH	Phenyl	Ethyl	H	CH=CH-CH=CH-C		N	O
I-178	OH	Phenyl	Ethyl	Me	Me	CH	N	O
I-179	OH	Phenyl	Ethyl	Me	Ethyl	CH	N	O
I-180	OH	Phenyl	Ethyl	Ethyl	Me	CH	N	O
I-181	OH	Phenyl	Ethyl	OMe	Me	CH	N	O
I-182	OH	Phenyl	Ethyl	Me	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	O
I-183	OH	Phenyl	Ethyl	Ethyl	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	O
I-184	OH	Phenyl	Ethyl	CF ₃	Me	CH	N	O
I-185	OH	Phenyl	Ethyl	CF ₃	Ethyl	CH	N	O
I-186	OH	Phenyl	n-Propyl	CH ₃	CH=CH-CH=CH-C		N	O
I-187	OH	Phenyl	n-Propyl	H	CH=CH-CH=CH-C		N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ³	R ²	X	Y	Z
I-188	OH	Phenyl	n-Propyl	Me	Me	CH	N	O
I-189	OH	Phenyl	n-Propyl	Me	Ethyl	CH	N	O
I-190	OH	Phenyl	n-Propyl	Ethyl	Me	CH	N	O
I-191	OH	Phenyl	n-Propyl	OMe	Me	CH	N	O
I-192	OH	Phenyl	n-Propyl	Me	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	O
I-193	OH	Phenyl	n-Propyl	Ethyl	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	O
I-194	OH	Phenyl	n-Propyl	CF ₃	Me	CH	N	O
I-195	OH	Phenyl	n-Propyl	CF ₃	Ethyl	CH	N	O
I-196	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	CH=CH-CH=CH-C		N	O
I-197	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	H	CH=CH-CH=CH-C		N	O
I-198	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Me	CH	N	O
I-199	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Ethyl	CH	N	O
I-200	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Ethyl	Me	CH	N	O
I-201	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	Me	CH	N	O
I-202	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	O
I-203	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Ethyl	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	O
I-204	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	CF ₃	Me	CH	N	O
I-205	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	CF ₃	Ethyl	CH	N	O
I-206	OH	Phenyl	HOOC-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	CH=CH-CH=CH-C		N	O
I-207	OH	Phenyl	HOOC-CH ₂ -CH ₂ -	H	CH=CH-CH=CH-C		N	O
I-208	OH	Phenyl	HOOC-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Me	CH	N	O
I-209	OH	Phenyl	HOOC-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Ethyl	CH	N	O
I-210	OH	Phenyl	HOOC-CH ₂ -CH ₂ -	Ethyl	Me	CH	N	O
I-211	OH	Phenyl	HOOC-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	Me	CH	N	O
I-212	OH	Phenyl	HOOC-CH ₂ -CH ₂ -	Me	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ³	R ²	X	Y	Z
I-213	OH	Phenyl	HOOC-CH ₂ -CH ₂ -	Ethyl		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	O
I-214	OH	Phenyl	HOOC-CH ₂ -CH ₂ -	CF ₃	Me	CH	N	O
I-215	OH	Phenyl	HOOC-CH ₂ -CH ₂ -	CF ₃	Ethyl	CH	N	O
I-216	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -(CH-OH)-CH ₂ -	Me	Me	CH	N	O
I-217	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -(CH-OH)-CH ₂ -	Me	Ethyl	CH	N	O
I-218	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -(CH-OH)-CH ₂ -	Ethyl	Me	CH	N	O
I-219	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -(CH-OH)-CH ₂ -	OMe	Me	CH	N	O
I-220	OH	Phenyl	iso-Propyl	Me	Me	CH	N	O
I-221	OH	Phenyl	iso-Propyl	Me	Ethyl	CH	N	O
I-222	OH	Phenyl	iso-Propyl	Ethyl	Me	CH	N	O
I-223	OH	Phenyl	iso-Propyl	OMe	Me	CH	N	O
I-224	OH	Phenyl	Methyl	Me	Me	CH	N	S
I-225	OH	Phenyl	Methyl	Me	Ethyl	CH	N	S
I-226	OH	Phenyl	Methyl	Ethyl	Me	CH	N	S
I-227	OH	Phenyl	Methyl	OMe	Me	CH	N	S
I-228	OH	4-Fluorophenyl	Methyl	Me	Me	CH	N	O
I-229	OH	4-Fluorophenyl	Methyl	Me	Ethyl	CH	N	O
I-230	OH	4-Fluorophenyl	Methyl	Ethyl	Me	CH	N	O
I-231	OH	4-Fluorophenyl	Methyl	OMe	Me	CH	N	O
I-232	OH	4-Fluorophenyl	Methyl	CF ₃	Me	CH	N	O
I-233	OH	4-Fluorophenyl	Methyl	CF ₃	Ethyl	CH	N	O
I-234	OH	4-Fluorophenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Me	CH	N	O
I-235	OH	4-Fluorophenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Ethyl	CH	N	O
I-236	OH	4-Fluorophenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Ethyl	Me	CH	N	O
I-237	OH	4-Fluorophenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	Me	CH	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ³	R ²	X	Y	Z
I-238	OH	4-Chlorophenyl	Methyl	Me	Me	CH	N	O
I-239	OH	4-Chlorophenyl	Methyl	Me	Ethyl	CH	N	O
I-240	OH	4-Chlorophenyl	Methyl	Ethyl	Me	CH	N	O
I-241	OH	4-Chlorophenyl	Methyl	OMe	Me	CH	N	O
I-242	OH	4-Chlorophenyl	Methyl	CF ₃	Me	CH	N	O
I-243	OH	4-Chlorophenyl	Methyl	CF ₃	Ethyl	CH	N	O
I-244	OH	4-Chlorophenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Me	CH	N	O
I-245	OH	4-Chlorophenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Ethyl	CH	N	O
I-246	OH	4-Chlorophenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Ethyl	Me	CH	N	O
I-247	OH	4-Chlorophenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	Me	CH	N	O
I-248	OH	Phenyl	Ethyl	Me	Me	N	N	O
I-249	OH	Phenyl	Ethyl	OMe	SMe	N	N	O
I-250	OH	Phenyl	Ethyl	OMe	CF ₃	N	N	O
I-251	OH	Phenyl	Methyl	OMe	OMe	N	CH	O
I-252	OH	Phenyl	Methyl	OMe	Me	N	CH	O
I-253	OH	Phenyl	Methyl	Me	Me	N	CH	O
I-254	OH	Phenyl	Methyl	Ethyl	Me	N	CH	O
I-255	OH	Phenyl	Methyl	Ethyl	Ethyl	N	CH	O
I-256	OH	Phenyl	Methyl	CF ₃	Me	N	CH	O
I-257	OH	Phenyl	Methyl	CF ₃	Ethyl	N	CH	O
I-258	OH	Phenyl	Methyl	OMe	CF ₃	N	CH	O
I-259	OH	Phenyl	Methyl	OMe	OMe	N	CH	S
I-260	OH	Phenyl	Methyl	OMe	Me	N	CH	S
I-261	OH	Phenyl	Methyl	Me	Me	N	CH	S
I-262	OH	Phenyl	Methyl	Ethyl	Me	N	CH	S

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ³	R ²	X	Y	Z
I-263	OH	Phenyl	Ethyl	OMe	OMe	N	CH	O
I-264	OH	Phenyl	Ethyl	OMe	Me	N	CH	O
I-265	OH	Phenyl	Ethyl	Me	Me	N	CH	O
I-266	OH	Phenyl	Ethyl	Ethyl	Me	N	CH	O
I-267	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	N	CH	O
I-268	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	Me	N	CH	O
I-269	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Me	N	CH	O
I-270	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Ethyl	Me	N	CH	O
I-271	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -(CH-OH)-CH ₂ -	OMe	OMe	N	CH	O
I-272	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -(CH-OH)-CH ₂ -	OMe	Me	N	CH	O
I-273	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -(CH-OH)-CH ₂ -	Me	Me	N	CH	O
I-274	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -(CH-OH)-CH ₂ -	Ethyl	Me	N	CH	O
I-275	OH	Phenyl	HOOC-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	N	CH	O
I-276	OH	Phenyl	HOOC-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	Me	N	CH	O
I-277	OH	Phenyl	HOOC-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Me	N	CH	O
I-278	OH	Phenyl	HOOC-CH ₂ -CH ₂ -	Ethyl	Me	N	CH	O
I-279	OH	Phenyl	Propyl	OMe	OMe	N	CH	O
I-280	OH	Phenyl	Propyl	OMe	Me	N	CH	O
I-281	OH	Phenyl	Propyl	Me	Me	N	CH	O
I-282	OH	Phenyl	Propyl	Ethyl	Me	N	CH	O
I-283	OH	Phenyl	4-OMe-Benzyl	OMe	OMe	N	CH	O
I-284	OH	Phenyl	4-OMe-Benzyl	OMe	Me	N	CH	O
I-285	OH	Phenyl	4-OMe-Benzyl	Me	Me	N	CH	O
I-286	OH	Phenyl	4-OMe-Benzyl	Ethyl	Me	N	CH	O
I-287	OH	4-Fluorophenyl	Methyl	OMe	OMe	N	CH	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ³	R ²	X	Y	Z
I-288	OH	4-Fluorphenyl	Methyl	OMe	Me	N	CH	O
I-289	OH	4-Fluorphenyl	Methyl	Me	Me	N	CH	O
I-290	OH	4-Fluorphenyl	Methyl	Ethyl	Me	N	CH	O
I-291	OH	4-Fluorphenyl	Ethyl	OMe	OMe	N	CH	O
I-292	OH	4-Fluorphenyl	Ethyl	OMe	Me	N	CH	O
I-293	OH	4-Fluorphenyl	Ethyl	Me	Me	N	CH	O
I-294	OH	4-Fluorphenyl	Ethyl	Ethyl	Me	N	CH	O
I-295	OH	4-Fluorphenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	N	CH	O
I-296	OH	4-Fluorphenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	Me	N	CH	O
I-297	OH	4-Fluorphenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Me	N	CH	O
I-298	OH	4-Fluorphenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Ethyl	Me	N	CH	O
I-299	OH	4-Chlorphenyl	Methyl	OMe	OMe	N	CH	O
I-300	OH	4-Chlorphenyl	Methyl	OMe	Me	N	CH	O
I-301	OH	4-Chlorphenyl	Methyl	Me	Me	N	CH	O
I-302	OH	4-Chlorphenyl	Methyl	Ethyl	Me	N	CH	O
I-303	OH	4-Chlorphenyl	Ethyl	OMe	OMe	N	CH	O
I-304	OH	4-Chlorphenyl	Ethyl	OMe	Me	N	CH	O
I-305	OH	4-Chlorphenyl	Ethyl	Me	Me	N	CH	O
I-306	OH	4-Chlorphenyl	Ethyl	Ethyl	Me	N	CH	O
I-307	OH	4-Chlorphenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	N	CH	O
I-308	OH	4-Chlorphenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	Me	N	CH	O
I-309	OH	4-Chlorphenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Me	N	CH	O
I-310	OH	4-Chlorphenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Ethyl	Me	N	CH	O

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, akutem Nierenversagen, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravaskulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie, benigne Prostata-Hyperplasie, ischämisches und durch Intoxikation verursachtes Nierenversagen bzw. Hypertonie, sowie von Krebserkrankungen insbesondere von Prostatakrebs und Hautkrebs. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Kombination von Verbindungen der Formel I mit Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems (RAS). RAS-Hemmstoffe sind beispielsweise aus EP 634 175 bekannt.

15

Die erfindungsgemäßen Kombinationen eignen sich zur Behandlung von solchen Krankheiten, für die auch die Verbindungen der Formel I allein Wirksamkeit zeigen, insbesondere zur Behandlung von Hypertonie und chronischer Herzinsuffizienz.

20

Die gute Wirkung der Verbindungen läßt sich in folgenden Versuchen zeigen:

25 Rezeptorbindungsstudien

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ET_A -Rezeptor-exprimierende CHO-Zellen und Meerschweinchen-Kleinhirnmembranen mit $> 60\%$ ET_B im Vergleich zu ET_A -Rezeptoren eingesetzt.

30

Membranpräparation

Die ET_A -Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in F_{12} -Medium mit 10 % fötalem Kälberserum, 1 % Glutamin, 100 E/ml Penicillin und 0,2 % Streptomycin (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit F_{12} -Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 x g gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysis-puffer (5 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10 % Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10^7 -Zellen/ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Membranen wurden bei 20.000 x g 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

45

Meerschweinchenkleinhirne wurden im Potter-Elvehjem-Homogenisator homogenisiert und durch differentielle Zentrifugation 10 min bei 1.000 x g und wiederholte Zentrifugation des Überstandes 10 min bei 20.000 x g gewonnen.

5

Bindungstests

- Für den ET_A - und ET_B -Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 5 mM $MnCl_2$, 40 μ g/ml
- 10 Bacitracin und 0,2 % BSA) in einer Konzentration von 50 μ g Protein pro Testansatz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM [^{125}J]- ET_1 (ET_A -Rezeptortest) oder 25 pM [^{125}J]- RZ_3 (ET_B -Rezeptortest) in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10^{-7} M ET_1 bestimmt. Nach 30 min
- 15 wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2 % BSA gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard
- 20 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Funktionelles in vitro-Testsystem für die Suche nach Endothelinrezeptor (Subtyp A)-Antagonisten.

- 25 Dieses Testsystem ist ein funktioneller, auf Zellen basierender Test für Endothelinrezeptoren. Bestimmte Zellen zeigen, wenn sie mit Endothelin 1 (ET_1) stimuliert werden, einen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration. Dieser Anstieg kann in intakten Zellen, die mit Calcium-sensitiven Farbstoffen beladen wurden,
- 30 den, gemessen werden.

- Aus Ratten isolierte 1-Fibroblasten, bei denen ein endogener Endothelinrezeptor vom A-Subtyp nachgewiesen wurde, wurden mit dem Fluoreszenzfarbstoff Fura 2-am wie folgt beladen: Nach Trypsinierung wurden die Zellen in Puffer A (120 mM NaCl, 5 mM KCl,
- 35 1,5 mM $MgCl_2$, 1 mM $CaCl_2$, 25 mM HEPES, 10 mM Glucose, pH 7,4) bis zu einer Dichte von 2×10^6 /ml resuspendiert und in 30 min bei 37°C im Dunkeln mit Fura 2-am (2 μ M), Pluronic F-127 (0,04 %) und DMSO (0,2 %) inkubiert. Danach wurden die Zellen zweimal mit Puffer A gewaschen und zu 2×10^6 /ml resuspendiert.
- 40

- Das Fluoreszenzsignal von 2×10^5 Zellen pro ml bei Ex/Em 380/510 wurde bei 30°C kontinuierlich registriert. Zu den Zellen wurden die Testsubstanzen und nach einer Inkubationszeit von 3 min ET_1 wurde
- 45 die maximale Änderung der Fluoreszenz bestimmt. Die Antwort der

Zellen auf ET1 ohne vorherige Zugabe einer Testsubstanz diente als Kontrolle und wurde gleich 100 % gesetzt.

Testung der ET-Antagonisten in vivo

5

Männliche 250 - 300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despinalisiert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.

10

In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 µg/kg ET1 zu einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.

15 Den Testtieren wurde 5 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen Eigenschaften wurde der Blutdruckanstieg in den Testtieren mit dem in den Kontrolltieren verglichen.

20 Endothelin-1 induzierter "sudden death" an Mäusen

Das Testprinzip besteht in der Hemmung des durch Endothelin verursachten plötzlichen Herztodes der Maus, der wahrscheinlich durch Verengung der Herzkranzgefäße bedingt ist, durch Vorbehand-

25 lung mit Endothelin-Rezeptorantagonisten. Nach intravenöser Injektion von 10 nmol/kg Endothelin im Volumen von 5 ml/kg Körpergewicht kommt es innerhalb weniger Minuten zum Tod der Tiere.

Die letale Endothelin-1 Dosis wird jeweils an einem kleinen Tierkollektiv überprüft. Wird die Prüfsubstanz intravenös appliziert, erfolgt meist 5 min danach die im Referenzkollektiv letale Endothelin-1 Injektion. Bei anderen Applikationsarten verlängern sich die Vorgabezeiten, gegebenenfalls bis zu mehreren Stunden.

35 Die Überlebensrate wird dokumentiert und effektive Dosen, die 50 % der Tiere 24 h oder länger gegen den Endothelin-Herztod schützen (ED 50) werden ermittelt.

Funktioneller Gefäßtest für Endothelin-Rezeptorantagonisten

40

An Aortensegmenten des Kaninchens wird nach einer Vorspannung von 2 g und einer Relaxationszeit von 1 h in Krebs-Henseleitleitung bei 37°C und einem pH-Wert zwischen 7,3 und 7,4 zunächst eine K⁺-Kontraktur ausgelöst. Nach Auswaschen wird eine Endothelin-Dosiswirkungskurve bis zum Maximum erstellt.

45

Potentielle Endothelin-Antagonisten werden an anderen Präparaten des gleichen Gefäßes 15 min vor Beginn der Endothelin-Dosiswirkungskurve appliziert. Die Effekte des Endothelins werden in % der K⁺-Kontraktur berechnet. Bei wirksamen Endothelin-Antagonisten 5 kommt es zur Rechtsverschiebung der Endothelin-Dosiswirkungskurve.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen 10 oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht 15 bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen 20 Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die 25 so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff 30 normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

Synthesebeispiele

35 Beispiel 1

2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

5 g (19,6 mmol) 3,3-Diphenyl-2,3-epoxypropionsäuremethylester wurden in 50 ml absolutem Methanol gelöst und bei 0°C mit 0,1 ml 40 Bortrifluorid-Etherat versetzt. Man rührte 2 h bei 0°C und weitere 12 h bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand mit Essigester aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verblieben 5,5 g 45 (88 %) eines schwach gelben Öls.

Beispiel 2

2-(2,6-Dimethoxy-pyrimidin-4-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester

- 5 1.15 g (4 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester wurden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und mit 276 mg (2 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Man gab dann
524 mg (3 mmol) 2,6-Dimethoxy-4-chlorpyrimidin zu und rührte 6
Stunden bei 100°C. Dann wurde vorsichtig mit 10 ml Wasser
10 hydrolysiert, mit Citronensäure ein pH-Wert von 5 eingestellt,
mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Wasser
gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel
abdestilliert. Der ölige Rückstand (1.9 g) wurde an Kieselgel
chromatographiert, wobei man 617 mg eines leicht verunreinigten
15 Öls erhielt.

Beispiel 3

2-(2,6-Dimethoxy-pyrimidin-4-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäure

- 20 550 mg (1,3 mmol) 2-(2,6-Dimethoxy-pyrimidin-4-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester wurden in 5 ml Dioxan gelöst, mit 2.6 ml 1 n KOH-Lösung versetzt und 3 h bei 100°C gerührt. Die Lösung wurde mit 300 ml Wasser verdünnt und mit Essig-
25 ester zur Entfernung von nicht umgesetztem Ester extrahiert. Anschließend stellte man die Wasserphase mit verdünnter Salzsäure auf pH 1-2 und extrahierte mit Essigester. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der schaumige Rückstand (425 mg) über MPLC gereinigt, wobei man
30 205 mg (40%) eines schaumigen Produkts erhielt.

Beispiel 4

2-(4-Methylchinolin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester

- 35 5.7 g (20 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester wurden in 90 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0,98 g (22 mmol) Natriumhydrid (55% in Öl) versetzt. Man rührte 15 Minuten und gab dann 3,9 g (22 mmol) 2-Chlor-4-methylchinolin zu. Die
40 dunkelrote Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann vorsichtig mit 20 ml Wasser hydrolysiert, und anschließend mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand (8.1 g) wurde dann an
45 Kieselgel chromatographiert, wobei 2.6 g verunreinigtes Produkt als Öl erhalten wurden.

Beispiel 5

2-(4-Methylchinolin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäure

1.8 g (4.2 mmol) 2-(4-Methylchinolin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-di-
5 phenyl-propionsäuremethylester wurden in 25 ml Dioxan gelöst, mit
8.4 ml 1 n KOH-Lösung versetzt und 20 Stunden bei 60°C gerührt.
Die Lösung wurde mit 300 ml Wasser verdünnt und mit Essigester
zur Entfernung von nicht umgesetztem Ester und Verunreinigungen
extrahiert. Anschließend stellte man die Wasserphase mit verdünn-
10 ter Salzsäure auf pH 1-2 und extrahierte mit Essigester. Nach
Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungs-
mittels wurden 1.0 g eines Schaumes erhalten. Dieser wurde in we-
nig Essigester gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur stehen
gelassen. dabei fielen 265 mg des Produkts in Form von weißen
15 Kristallen an. Die Wiederholung dieser Prozedur mit der Mutter-
lauge erbrachten weitere 166 mg des Produkts.

Gesamtausbeute: 431 mg $\hat{=}$ 25%

Fp.: 131-133°C

20 MS: $M^+ = 413$

Beispiel 6

2-(2-tert-Butyl-6-trifluormethyl-pyrimidin-4-yloxy)-3-methoxy-
3,3-diphenyl-propionsäurebenzylester

25 2.0 g (5.5 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäure-
benzylester (siehe P44 36 851.8) wurden in 20 ml Dimethylformamid
gelöst und mit 0.76 g (5.5 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Man gab
dann 1.32 g (5.5 mmol) 2-tert-Butyl-6-trifluormethyl-4-chlorpyri-
30 midin zu, rührte über Nacht bei Raumtemperatur, dann 5 Stunden bei
100°C. zur Vervollständigung der Reaktion wurden weitere 0.5 g des
Pyrimidins sowie 0.5 g NaH zugegeben und nochmals 6 Stunden bei
60°C gerührt. Schließlich wurde auf Eiswasser gegossen, mit Essig-
ester extrahiert, die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung
35 gewaschen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel
abdestilliert. Der ölige Rückstand (3.5 g) kristallisierte in
n-Heptan/Essigester (5%). Der Niederschlag wurde abgesaugt und
getrocknet.

40 Ausbeute: 1.6 g $\hat{=}$ 52%

MS: $M^+ = 564$

Beispiel 7

2-(2-tert-Butyl-6-trifluormethyl-pyrimidin-4-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäure

5 2.0 g (5.5 mmol) 2-(2-tert-Butyl-6-trifluormethyl-pyrimidin-4-yl-oxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäurebenzylester wurden in 250 ml Methanol gelöst, mit 120 mg Palladium auf Aktivkohle (5%) versetzt und unter Wasserstoff bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde der Katalysator über
10 Celite abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen.

Ausbeute: 1.0 g $\hat{=}$ 98%

¹H-NMR (360 MHz, in CDCl₃, Angabe in ppm):

15 1.35 (s, 9H); 3.3 (s, 3H); 6.3 (s, 1H); 6.8 (s, 1H);
7.15 - 7.45 (m, 10H)

Analog lassen sich die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen herstellen.

20

Beispiel 8

Gemäß dem oben beschriebenen Bindungstest wurden für die nachfolgend aufgeführten Verbindungen Rezeptorbindungsdaten gemessen.

25

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

30 Rezeptorbindungsdaten (K_i-Werte)

Verbindung	ET _A [μM]	ET _B [μM]
I-1	0.038	8
I-91	3.3	> 10
I-166	0.5	4
I-167	3	> 7

40

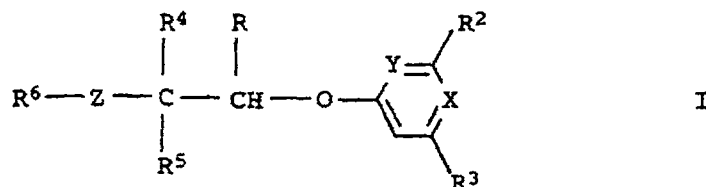
45

Patentansprüche

1. Carbonsäurederivate der Formel I

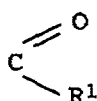
5

10



in der R ein Tetrazol, Nitril, eine Gruppe

15



bedeutet, in der R¹ folgende Bedeutung hat:

20

a) Wasserstoff;

b) eine Succinylimidoxygruppe;

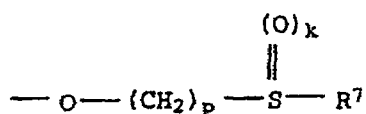
25

c) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome, oder eins bis zwei C₁-C₄-Alkyl oder eins bis zwei C₁-C₄-Alkoxygruppen tragen kann.

30

d) R¹ ferner eine Gruppe

35



in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und R⁷ für

40

C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, das durch einen oder mehrere, z.B. ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann:

45

Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Mercapto, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino;



e) R^1 ferner ein Rest OR^8 , worin R^8 bedeutet:

5 Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls wie Lithium, Natrium, Kalium oder das Kation eines Erdalkalimetalls wie Calcium, Magnesium und Barium oder ein physiologisch verträgliches organisches Ammoniumion wie tertiäres C_1 - C_4 -Alkylammonium oder das Ammoniumion;

10 C_3 - C_8 -Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, Cyclooctyl,

15 C_1 - C_8 -Alkyl, insbesondere C_1 - C_4 -Alkyl wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, tert.-Butyl; CH_2 -Phenyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, Mercapto,

C_1 - C_4 -Alkylthio, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, C_2 - C_4 -Dialkylamino,

20 Eine C_3 - C_6 -Alkenyl - oder eine C_3 - C_6 -Alkynylgruppe, wobei diese Gruppe ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können;

25 R^8 kann weiterhin ein Phenylrest sein, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, Mercapto, C_1 - C_4 -Alkylthio, Amino,

C_1 - C_4 -Alkylamino, C_1 - C_4 -Dialkylamino;

30 ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, welcher ein bis zwei Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C_1 - C_4 -Alkyl,

35 C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Phenyl, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy und/oder C_1 - C_4 -Alkylthio. Insbesondere seien genannt: 1-Pyrazolyl,

40 3-Methyl-1-pyrazolyl, 4-Methyl-1-pyrazolyl, 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl, 3-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Chlor-1-pyrazolyl, 4-Brom-1-pyrazolyl, 1-Imidazolyl, 1-Benzimidazolyl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 3-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 5-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 1-Benztriazolyl, 3,4-Dichlorimidazol-1-yl;

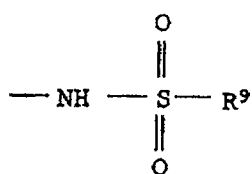
45



34

f) R¹ ferner ein Rest

5

worin R⁹ bedeutet:

10

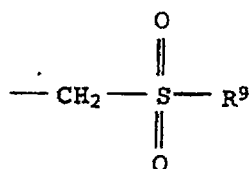
C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl wie insbesondere vorstehend genannt, wobei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie oben genannt tragen können;

15

Phenyl, gegebenenfalls substituiert, insbesondere wie vorstehend genannt.

g) R¹ ein Rest

20

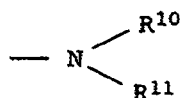


25

worin R⁹ die oben genannte Bedeutung hat.

h) ferner kann R¹ bedeuten

30



35

wobei R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sein können und folgende Bedeutung haben:

40

Wasserstoff, C₁-C₇-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₇-Alkenyl, C₃-C₇-Alkynyl, Benzyl, Phenyl, gegebenenfalls substituiert, wie oben beschrieben,

oder R¹⁰ und R¹¹ bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene, optionell substituierte, z.B. durch

C₁-C₄-Alkyl substituierte C₄-C₇-Alkylenkette, die ein Heteroatom, z.B. Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff

45

enthalten kann wie -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-,
-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -CH₂-S-(CH₂)₂-, -CH₂-NH-(CH₂)₂-,
-(CH₂)₂-N-(CH₂)₂-;



die übrigen Substituenten haben die folgende Bedeutung:

- 5 R^2 Wasserstoff, Hydroxy, NH_2 , $NH(C_1-C_4-Alkyl)$,
 $N(C_1-C_4-Alkyl)_2$, Halogen, $C_1-C_4-Alkyl$, $C_1-C_4-Halogenalkyl$,
 $C_1-C_4-Alkoxy$, $C_1-C_4-Halogenalkoxy$ oder $C_1-C_4-Alkylthio$,
oder CR^2 ist mit CR^{12} wie unten angegeben zu einem 5- oder
6-gliedrigen Ring verknüpft;
- 10 X Stickstoff oder CR^{12} , worin R^{12} Wasserstoff oder
 $C_{1-5}-Alkyl$ bedeutet oder CR^{12} zusammen mit CR^2 oder CR^3
einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring
bildet, der durch eine oder zwei $C_{1-4}-Alkyl$ gruppen sub-
stituiert sein kann und worin jeweils eine Methylengruppe
15 durch Sauerstoff, Schwefel, $-NH$ oder $-NC_{1-4}-Alkyl$ ersetzt
sein kann;
- Y Stickstoff oder Methin;
- 20 R^3 Wasserstoff, Hydroxy, NH_2 , $NH(C_1-C_4-Alkyl)$,
 $N(C_1-C_4-Alkyl)_2$, Halogen, $C_1-C_4-Alkyl$, $C_1-C_4-Halogenalkyl$,
 $C_1-C_4-Alkoxy$, $C_1-C_4-Halogenalkoxy$, $-NH-O-C_{1-4}-Alkyl$,
 $C_1-C_4-Alkylthio$; oder CR^3 ist mit CR^{12} wie oben angegeben
zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;
- 25 R^4 und R^5 (die gleich oder verschieden sein können):
- 30 Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der
folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro,
Cyano, Hydroxy, $C_1-C_4-Alkyl$, $C_1-C_4-Halogenalkyl$,
 $C_1-C_4-Alkoxy$, $C_1-C_4-Halogenalkoxy$, Phenoxy, $C_1-C_4-Alkyl-$
thio, Amino, $C_1-C_4-Alkylamino$ oder $C_1-C_4-Dialkylamino$;
oder
- 35 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte
Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe,
ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO_2- , $NH-$
oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind oder
 $C_3-C_7-Cycloalkyl$;
- 40 R^6 Wasserstoff, $C_1-C_8-Alkyl$, $C_3-C_6-Alkenyl$, $C_3-C_6-Alkynyl$
oder $C_3-C_8-Cycloalkyl$, wobei diese Reste jeweils ein-
oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen,
Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, $C_1-C_4-Alkoxy$,
 $C_3-C_6-Alkenyloxy$, $C_3-C_6-Alkynyloxy$, $C_1-C_4-Alkylthio$,
45 $C_1-C_4-Halogenalkoxy$, $C_1-C_4-Alkylcarbonyl$, $C_1-C_4-Alkoxy-$
carbonyl,



36

C₃₋₈-Alkylcarbonylalkyl, C₁-C₄-Alkylamino,
 Di-C₁-C₄-alkylamino, Phenyl oder ein- oder mehrfach, z.B.
 ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano,
 C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
 5 C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio substituiertes
 Phenyl oder Phenoxy;

Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder meh-
 rere der folgenden Reste substituiert sein können: Halo-
 10 gen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl,
 C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy,
 Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkyl-
 amino, Dioxomethylen oder Dioxoethylen;

15 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend
 ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder
 Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/
 oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann:

20 C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
 C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder
 Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis
 fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden
 Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl,
 C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkyl-
 25 thio;

Z Schwefel oder Sauerstoff.

2. Carbonsäurederivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
 30 daß R=COOH bedeutet.

3. Carbonsäurederivate nach einem der oben stehenden Ansprüche,
 dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Reste R⁴ und
 R⁵ Phenyl bedeutet.

35 4. Carbonsäurederivate nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet,
 daß R⁴ und R⁵ beide Phenyl bedeuten.

5. Carbonsäurederivate nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet,
 40 daß R⁶ = C₁-C₈-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch OH
 oder C₁-C₄-Alkoxy und Z=O bedeuten.

6. Carbonsäurederivate nach einem der obenstehenden Ansprüche,
 dadurch gekennzeichnet, daß X=CH bedeutet.

45



37

7. Carbonsäurederivate nach einem der obenstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Reste X, Y Stickstoff (N) bedeutet.
- 5 8. Carbonsäurederivate nach einem der obenstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Reste R², R³ C₁-C₄-Alkyl bedeutet.
9. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1-8 zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, akutem und chronischem Nierenversagen, chronischer Herzinsuffizienz, zerebraler Ischämie, Restenose nach Angioplastie, Prostatakrebs.
- 10 10. Verwendung einer Kombination einer Verbindung gemäß Anspruch 1-8 mit einem Inhibitor des Renin-Angiotensin-Systems (RAS).
- 15

20

25

30

35

40

45

