

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D239/36



[12] 发明专利说明书

C07D403/10 C07D403/06

C07D401/06 C07D403/14

C07D413/14 C07D417/14

A61K 31/505

[21] ZL 专利号 95195122. X

[43] 授权公告日 2003 年 7 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 1115337C

[22] 申请日 1995.9.15 [21] 申请号 95195122. X

[30] 优先权

[32] 1994. 9. 17 [33] KR [31] 1994/23941

[32] 1995. 2. 13 [33] KR [31] 1995/02565

[86] 国际申请 PCT/KR95/00121 1995. 9. 15

[87] 国际公布 WO96/08476 英 1996. 3. 21

[85] 进入国家阶段日期 1997. 3. 17

[71] 专利权人 保宁制药株式会社

地址 韩国汉城

[72] 发明人 白于玆 金知汉 李在亨 张京振

曹光载 姜在锡 柳病旭 朴济范

金敬珍 李金子

[56] 参考文献

DE4239440 1993.06.09

EP0411766 1991.02.06

EP407342 1991.01.09

EP445811 1991.09.11

W092/14468 1992.09.03

W093 -03018 1993.02.18

W093/15717 1993.08.19

审查员 李虹奇

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司

代理人 王达佐

权利要求书 8 页 说明书 41 页

[54] 发明名称 嘧啶酮衍生物

[57] 摘要

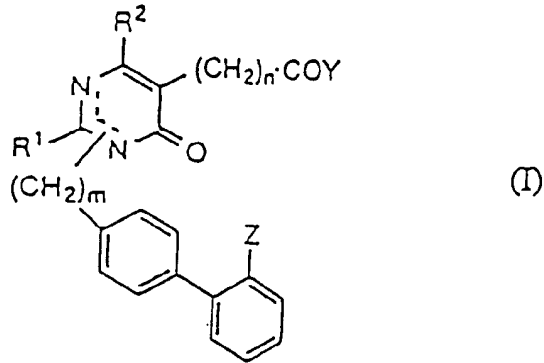
本发明涉及具有对血管紧张肽 II 受体具有显著拮抗活性的嘧啶酮衍生物及其药学上可接受的盐, 以及将其用于治疗由血管紧张肽 II 引起的心血管疾病。

ISSN 1008-4274

1. 通式(I)化合物:

5

10



15

其中:

R^1 代表 $C_1 \sim C_4$ 烷基, 环烷基, $C_1 \sim C_4$ 烷氧基或 $C_1 \sim C_4$ 烷基硫基;

R^2 代表 H, 卤素, $C_1 \sim C_4$ 烷基, 芳基或芳烷基;

20

Y 代表 OR^3 , SR^3 或 NR^3R^4 ;

25

R^3, R^4 相同或不同, 代表 H, 环烷基, 芳基, 芳烷基, 被 H、卤素、羟基、 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基、氨基、烷氨基、二($C_1 \sim C_5$)烷基氨基、 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基羰基、羧基或氨基羰基任意取代的 $C_1 \sim C_4$ 烷基, 或 $C_1 \sim C_4$ 烷基羰基或芳基羰基, $C_1 \sim C_4$ 烷氧基羰基或氨基羰基; 或

30

R^3 和 R^4 与 N 原子一起形成四到八元的杂环, 杂环可以进一步被从一组取代基中选出的一个或两个取代基进一步取代, 这一组取代基包括环烷基, 芳基, 芳烷基, 被 H、卤素、羟基、 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基、氨基、烷氨基、二($C_1 \sim C_5$)烷基氨基、 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基羰基、羧基或氨基羰基任意取代的 $C_1 \sim C_4$ 烷基, 以及卤素, 羟基, $C_1 \sim C_4$ 烷氧基, 氨基, 烷氨基, 二($C_1 \sim C_5$)烷基氨基, $C_1 \sim C_4$ 烷氧基羰基, 羧基和氨基羰基; 另外, 杂环还可以进一步包括 -O-, -S-, -SO₂-, $\setminus N-R^5$;

R^5 代表 H, $C_1 \sim C_4$ 烷基, 芳基, 芳烷基, 取代的链烯基, 吡啶基, 嘧啶, $C_1 \sim C_4$ 烷基羰基或芳基羰基, $C_1 \sim C_4$ 烷氧基羰基或氨基羰基;

5 Z 代表 CN, $COOR^3$ 或四唑-5-基, 其通式如下:



10

其中

R^6 是 H, 叔丁基或三苯甲基;

m 是 1 或 2;

n 是 1, 2, 3, 4, 5 或 6;

15 以及其药学上可以接受的盐。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中:

R^1 是乙基、正丙基、正丁基、环丙基、乙氧基或丙氧基;

R^2 是 H、卤素或 $C_1 \sim C_4$ 烷基;

20 以及其药学上可以接受的盐。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中:

Y 是 NR^3R^4 , 其中 R^3 和 R^4 以及 N 原子共同形成的四到八元杂环, 杂环可进一步被一组取代基中的一个或两个取代基取代, 这组取代基包括环烷基, 芳基, 芳烷基, 被 H、卤素、羟基、 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基、氨基、烷氨基、二($C_1 \sim C_5$)烷基氨基、 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基羰基、羧基或氨基羰基任意取代的 $C_1 \sim C_4$ 烷基, 以及卤素, 羟基, $C_1 \sim C_4$ 烷氧基, 氨基, 烷氨基, 二($C_1 \sim C_5$)烷基氨基, $C_1 \sim C_4$ 烷氧基羰基, 羧基和氨基羰基; 以及其药学上可接受的盐。

30

4. 权利要求 3 的化合物, 其中:

所述杂环包括 -O-, -S-, $-SO_2-$, $\setminus N-R^5$, 其中 R^5 是 H, $C_1 \sim C_4$ 烷基, 芳基, 芳烷基, 链烯基, 吡啶基, 嘧啶, $C_1 \sim C_4$ 烷基羰基或芳基羰基, $C_1 \sim C_4$ 烷氧基羰基或氨基羰基; 以及其药学上可接受的盐。

35

5. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物是选自以下化合物中的一种:

2-乙基-5-乙氧羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮 (化合物 1)

5 2-乙基-5-羧甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮 (化合物 2)

2-乙基-5-羧甲基-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮 (化合物 3)

10 2-乙基-5-二乙氨基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 4)

2-乙基-5-(2'-乙氧基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 5)

2-乙基-5-(2'-羧乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 6)

15 2-乙基-5-(2'-羧乙基)-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 7)

2-乙基-5-(2'-二乙氨基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 8)

20 2-正丙基-5-乙氧基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 9)

2-正丙基-5-羧甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 10)

2-正丙基-5-羧甲基-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 11)

25 2-正丙基-5-二乙氨基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 12)

2-正丙基-5-(2'-乙氧基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 13)

30 2-丙基-5-(2'-羧乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 14)

2-丙基-5-(2'-羧乙基)-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 15)

2-丙基-5-(2'-二乙氨基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 16)

35 2-正丁基-5-乙氧基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]

- 甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 17)
2-正丁基-5-乙氧基羰甲基-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 18)
- 5 2-正丁基-5-羧甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 19)
2-正丁基-5-羧甲基-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 20)
2-正丁基-5-二乙氨基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 21)
- 10 2-正丁基-5-二甲氨基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 22)
2-正丁基-5-(2'-乙氧基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 23)
2-正丁基-5-(2'-乙氧基羰乙基)-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 24)
- 15 2-正丁基-5-(2'-羧乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 25)
2-正丁基-5-(2'-羧乙基)-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 26)
- 20 2-正丁基-5-(2'-二乙氨基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 27)
2-正丁基-5-(2'-苄氨基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 28)
2-正丁基-5-(3'-乙氧基羰丙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 29)
- 25 2-正丁基-5-(3'-羧丙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 30)
2-正丁基-5-(3'-羧丙基)-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 31)
- 30 2-正丁基-5-(3'-二乙氨基羰丙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 32)
2-正丁基-5-(2'-乙氧基羰乙基)-6-乙基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 33)
2-正丁基-5-(2'-羧乙基)-6-乙基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 34)
- 35

2-正丁基-5-(2'-羧乙基)-6-乙基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 35)

2-正丁基-5-(2'-乙氧基羰乙基)-6-丙基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 36)

5 2-正丁基-5-(2'-羧乙基)-6-丙基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 37)

2-正丁基-5-乙氧基羰甲基-6-甲基-3-(2'-羰联苯-4-基)甲基-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 38)

10 2-正丁基-5-羧甲基-6-甲基-3-(2'-羰联苯-4-基)甲基-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 39);

以及其药理上可接受的盐。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物是选自以下化合物中的一种:

15 2-正丁基-5-吡咯烷基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 40)

2-正丁基-5-吡咯烷基羰甲基-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 41)

20 2-正丁基-5-[(S)- 2'-甲氧基羰基吡咯烷基羰甲基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 42)

2-正丁基-5-[(S)- 2'-氨基羰基吡咯烷基羰甲基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 43)

2-正丁基-5-(3'-吡咯啉基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 44)

25 2-正丁基-5-哌啶子基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 45)

2-正丁基-5-哌啶子基羰甲基-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 46)

30 2-正丁基-5-(4'-苄基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 47)

2-正丁基-5-(4'-甲基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 48)

2-正丁基-5-(3',3'-二甲基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 49)

35 2-正丁基-5-(顺式-2',6'-二甲基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-

- 四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 50)
- 2-正丁基-5-(4'-乙氧基羰基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 51)
- 2-正丁基-5-(3'-乙氧基羰基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 52)
- 5 2-正丁基-5-(2'-乙氧基羰基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 53)
- 2-正丁基-5-(4'-氨基羰基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 54)
- 10 2-正丁基-5-(3'-二乙氨基羰基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 55)
- 2-正丁基-5-六亚甲基亚胺基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 56)
- 2-正丁基-5-七亚甲基亚胺基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 57)
- 15 2-正丁基-5-(2'-吡咯烷基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 58)
- 2-正丁基-5-[2'-((S)- 2''-甲氧基羰基吡咯烷基)-羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 59)
- 20 2-正丁基-5-[2'-((S)- 2''-氨基羰基吡咯烷基)-羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 60)
- 2-正丁基-5-[2'-(3''-吡咯烷基)-羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 61)
- 2-正丁基-5-[2'-哌啶子基羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 62)
- 25 2-正丁基-5-[2'-(4''-苄基哌啶子基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 63)
- 2-正丁基-5-[2'-(4''-甲基哌啶子基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 64)
- 30 2-正丁基-5-[2'-(3'',3''-二甲基哌啶子基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 65)
- 2-正丁基-5-[2'-(4''-乙氧基羰基哌啶子基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 66)
- 2-正丁基-5-[2'-(2''-乙氧基羰基哌啶子基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 67)
- 35

2-正丁基-5-[2'-(4''-氨基羰基哌啶子基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 68)

2-正丁基-5-[2'-(3''-二乙氨基羰基哌啶子基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 69)

5 2-正丁基-5-(2'-六亚甲基亚胺基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 70)

2-正丁基-5-(2'-七亚甲基亚胺基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 71);

以及其药理上可接受的盐。

10

7. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物是选自以下化合物中的一种:

2-正丁基-5-噻唑烷基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 72)

15 2-正丁基-5-吗啉代羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 73)

2-正丁基-5-(3',5'-二甲基吗啉代羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 74)

20 2-正丁基-5-硫代吗啉代羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 75)

2-正丁基-5-(4'-甲基哌嗪基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 76)

2-正丁基-5-(4'-乙酰基哌嗪基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 77)

25 2-正丁基-5-(2'-吗啉代羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 78)

2-正丁基-5-[2'-(3'',5''-二甲基吗啉代)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 79)

30 2-正丁基-5-硫代吗啉代羰乙基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 80)

2-正丁基-5-[2'-(4''-乙酰基哌嗪基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 81)

2-正丁基-5-[2'-(4''-(2''-吡啶基)哌嗪基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 82)

35 2-正丁基-5-[2'-(4''-反式-肉桂基哌嗪基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-

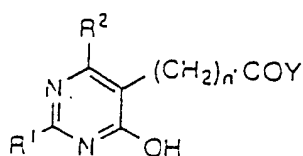
四唑-5-基]联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 83);
 以及其药学上可接受的盐。

5 8. 权利要求 1 到 7 任一权利要求的化合物及其药学上可接受的盐, 其中所述的盐是相应的嘧啶酮化合物(I)与碱或碱土金属的氢氧化物、碳酸盐或醇化物在水, 低级醇, 四氢呋喃或它们的混合物中反应获得的无机盐。

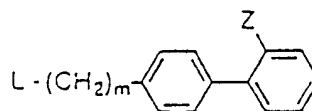
10 9. 权利要求 1 到 7 任一权利要求的化合物及其药学上可接受的盐, 其中所述的盐是相应的嘧啶酮化合物(I)与有机胺在水, 低级醇, 四氢呋喃, 有机溶剂或它们的混合物中反应获得的有机盐。

10. 制备权利要求 1 的化合物(I)的方法, 包括将化合物(II)与化合物(III)反应的步骤;

15



(I)



(II)

20

其中

R^1 , R^2 , Y, Z, m 以及 n 具有权利要求 1 中定义的含义; L 是卤素, 烷基磺酰氧基或芳基磺酰氧基, 或其它常规的离去基团。

25

11. 治疗由血管紧张肽 II 引起的心血管病的药物组合物, 包括治疗有效量的权利要求 1 中的化合物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体、赋形剂和/或粘合剂。

咪唑酮衍生物

5

发明背景

本发明涉及新型咪唑酮衍生物及其药学上可以接受的盐。本发明还涉及制备新型咪唑酮衍生物的方法以及包含这种咪唑酮衍生物的药物组合物。

10

本发明中的化合物及其药学上可以接受的盐作为血管紧张肽 II 的拮抗剂尤其有用，可以用来治疗由血管紧张肽 II 引起的心血管疾病。

15

血管紧张肽原酶—血管紧张肽体系对人体的血压调节起到关键作用。包含有八种氨基酸的血管紧张肽 II 是血管紧张肽 I 在肝脏等的动脉血管内经血管紧张肽转化酶(ACE)的作用分解而成的,然后介入高血压的发展。血管紧张肽原酶—血管紧张肽体系的终产物—血管紧张肽 II 通过与血管、平滑肌、肾或肾上腺内特定的受体相互作用起到提高血压及增加电解质浓度的功效。由此，作为控制高血压的一个办法，一些通过阻断血管紧张肽 II 的受体从而抑制血管紧张肽 II 作用的拮抗剂被开发出来。

20

25

与血管紧张肽 II 类似的肽对抗物已被人们广泛探知，但它们的临床应用却相当有限，这是由于它们短暂的半衰期、口服后的彻底失活，更为严重的是它们有部分的兴奋作用。

30

最近，报道有一些非肽化合物被作为血管紧张肽 II 的对抗物。欧洲专利申请公开第 028,834 号和 253,310 号发现的联苯基取代的咪唑衍生物(例如， Losartan)以及欧洲专利申请公开第 245,637 号的咪唑并吡啶衍生物(例如， L158,809)可以作为强力的血管紧张肽 II 的拮抗剂。

35

在欧洲专利申请公开第 407,342、419,048 和 445,811 号中，与本发明的化合物同是六元杂环结构的咪唑酮化合物在仍缺乏足够的说明证据来支持的情况下作为一种通式被揭示出来。而且，那里描述的化合物显示出比前面提到的咪唑衍生物相当低的活性(10^{-6} mol 用于体外下

的血管膨胀研究中只有 60 ~ 70 % 的抑制作用)。

发明描述

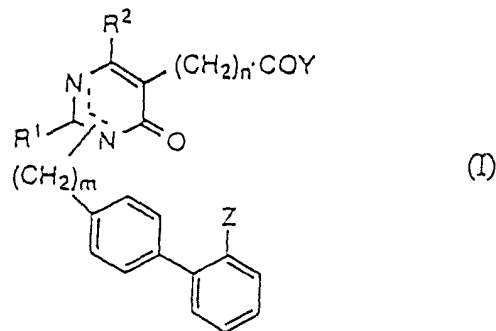
5 为了找到比现有技术中发现的嘧啶酮至少强 100 倍活性的嘧啶酮衍生物，本发明者合成了大量用各种各样的官能团取代的嘧啶酮，而后研究它们对血管紧张肽 II 的拮抗活性。

10 本发明的目的是提供能有效抑制血管紧张肽 II 作用的新型嘧啶酮衍生物及其药学上可以接受的盐。

发明的另一个目的是提供制备能有效抑制血管紧张肽 II 作用的新型嘧啶酮衍生物及其药学上可以接受的盐的方法。

15 发明的第三个目的是提供一个包含能有效抑制血管紧张肽 II 作用的新型嘧啶酮衍生物及其药学上可以接受的盐的治疗高血压的药物组合物。

20 为了实现上述的目的，本发明提供的嘧啶酮衍生物有以下通式(I)：



30 其中：

R^1 代表 $C_1 \sim C_4$ 烷基，环烷基， $C_1 \sim C_4$ 烷氧基或 $C_1 \sim C_4$ 烷基硫基；

35 R^2 代表 H，卤素， $C_1 \sim C_4$ 烷基、芳基或芳烷基；
Y 代表 OR^3 ， SR^3 或 NR^3R^4 ；

5 R^3, R^4 相同或不同, 代表 H, 环烷基, 芳基, 芳烷基, 被 H、卤素、羟基任意取代的 $C_1 \sim C_4$ 烷基, $C_1 \sim C_4$ 烷氧基, 氨基, 烷氨基, 二烷氨基(每一个烷基有 $C_1 \sim C_5$), $C_1 \sim C_4$ 烷氧基羰基、羧基或被取代的氨基羰基, 或 $C_1 \sim C_4$ 烷基羰基或芳基羰基, $C_1 \sim C_4$ 烷氧基羰基或取代的氨基羰基; 或

10 R^3 和 R^4 以及 N 原子一起形成四到八元杂环, 杂环可以进一步被从一组取代基中选出的一个或两个取代基进一步取代, 这一组取代基包括环烷基, 芳基, 芳烷基, 被 H, 卤素, 羟基, $C_1 \sim C_4$ 烷氧基, 氨基, 烷氨基, 二烷氨基(每一个烷基有 $C_1 \sim C_5$), $C_1 \sim C_4$ 烷氧基羰基, 羧基或被取代的氨基羰基任意取代的 $C_1 \sim C_4$ 烷基, 以及卤素, 羟基, $C_1 \sim C_4$ 烷氧基, 氨基, 烷氨基, 二烷氨基(每一个烷基有 $C_1 \sim C_5$), $C_1 \sim C_4$ 烷氧基羰基, 羧基或被取代的氨基羰基; 另外, 杂环还可以进一步包括
15 $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $\setminus N-R^5$;

R^5 代表 H, $C_1 \sim C_4$ 烷基, 芳基, 芳烷基, 取代的链烯基, 吡啶基, 嘧啶, $C_1 \sim C_4$ 烷基羰基或芳基羰基, $C_1 \sim C_4$ 烷氧基羰基或取代的氨基羰基;

20

Z 代表的是 CN, $COOR^3$ 或四唑基 - 5 - 基, 其基团通式如下:

25



其中,

30

R^6 是 H, 叔丁基或三苯甲基;

m 是 1 或 2;

n 是 1, 2, 3, 4, 5 或 6;

以及其药学上可以接受的盐。

35

根据本发明的嘧啶酮化合物以及其药学上可以接受的盐表现出对血管紧张肽 II 的受体显著的拮抗作用。

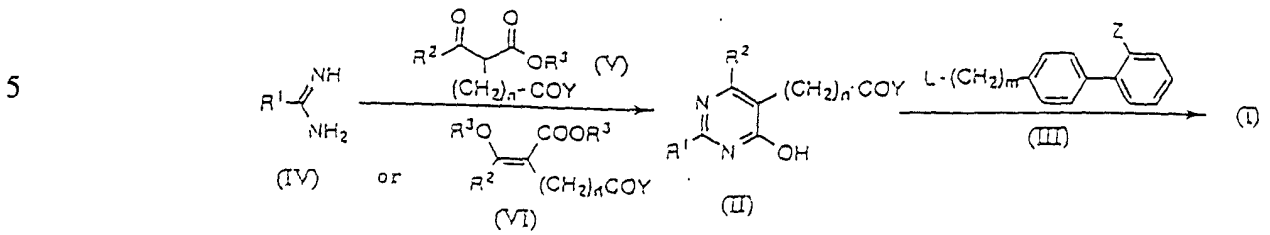
5 优选的通式 (I) 化合物为: 其中 R^1 是乙基, 正丙基, n-正丁基, 环丙基, 乙氧基或丙氧基; R^2 是 H, 卤素或 $C_1 \sim C_4$ 烷基; Y 是 R^3 为 H, 甲基, 乙基, 正丙基或正丁基的 OR^3 , SR^3 , 或是 NR^3R^4 , 其中 R^3 , R^4 为相同的 H, 甲基, 乙基, 正丙基或正丁基, 或 R^3 和 R^4 以及 N 原子共同形成四或八元杂环, 杂环可进一步被一组取代基中的一个或两个取代基取代, 这组取代基包括环烷基, 芳基, 芳烷基, 被 H, 卤素, 羟基, $C_1 \sim C_4$ 烷氧基, 氨基, 烷氨基, 二烷氨基(每一个烷基有 $C_1 \sim C_5$), $C_1 \sim C_4$ 烷氧基羰基, 羧基或被取代的氨基羰基选择性取代的 $C_1 \sim C_4$ 烷基, 10 以及卤素, 羟基, $C_1 \sim C_4$ 烷氧基, 氨基, 烷氨基, 二烷氨基(每一个烷基有 $C_1 \sim C_5$), $C_1 \sim C_4$ 烷氧基羰基, 羧基或被取代的氨基羰基, 而且杂环还可以进一步包括 -O-, -S-, -SO₂-, $\setminus N-R^5$, 其中 R^5 是 H, $C_1 \sim C_4$ 烷基, 芳基, 芳烷基, 取代的链烯基, 吡啶基, 嘧啶, $C_1 \sim C_4$ 烷基羰基或芳基羰基, $C_1 \sim C_4$ 烷氧基羰基或取代的氨基羰基以及其药学上可接受的盐。

20 本发明发现有通式(I)的嘧啶酮衍生物的整体拮抗活性与嘧啶酮环上 5-位的 Y 密切相关。Y 优选是 OR^3 或 NR^3R^4 , 尤其是象胺、异杂胺 (heteroamine) 或取代胺这样的 NR^3R^4 , 其中 R^3 和 R^4 与它们相连的 N 原子共同形成四或八元杂环。

25 本发明的药学上可接受的盐类包括可由相应的嘧啶酮 化合物(I)与碱或碱土金属的氢氧化物如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙或氢氧化镁反应获得的无机盐, 嘧啶酮化合物(I)与碱或碱土金属的碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙或碳酸镁反应生成的无机盐, 或是嘧啶酮化合物(I)与碱或碱土金属如钠、钾或镁的醇化物生成的无机盐, 以及由嘧啶酮化合物(I)与水, 低级醇如甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇等, 四氢呋喃或这些物质的混合物中的有机胺反应生成的有机盐。

30 本发明还提供制备通式(I)的嘧啶酮衍生物的方法。

通式(I)的化合物可以通过以下反应步骤制备;



10

其中,

R^1 , R^2 , R^3 , Y, Z, m 以及 n 含有上述酮中定义的含义; L 是卤素、烷基或芳基磺酰氧基或其它常规的离去基团。

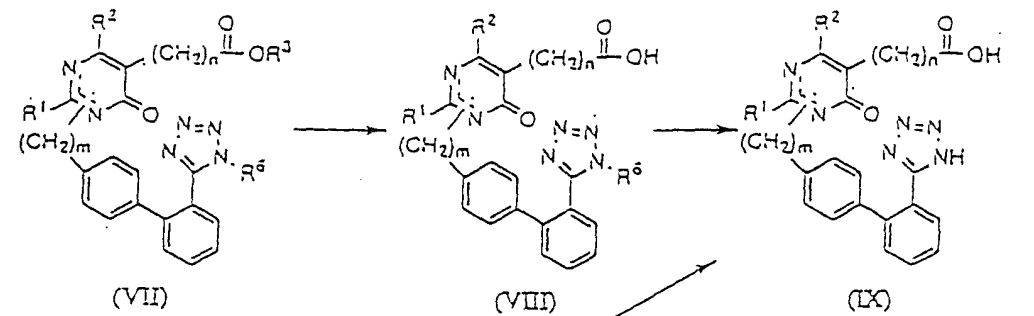
15

化合物(I)可以由化合物(II)与联苯化合物(III)在二甲基甲酰胺或含 1 或 2 摩尔 NaH 或碱金属醇化物的四氢呋喃溶液中的反应获得.通式(II)的嘧啶酮化合物可由脒化合物(IV)及化合物(V)或(VI)在醇溶液中回流缩合而得。

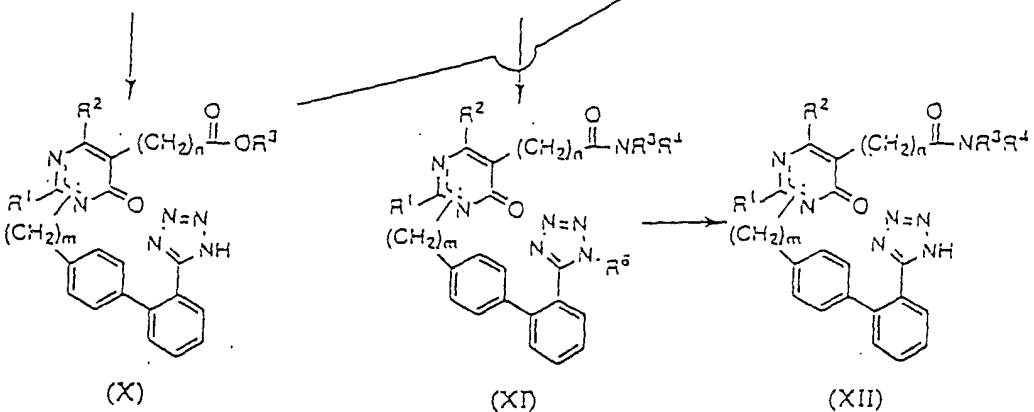
20

通式(I)的化合物可如下制备, 其中 Z 代表四唑 - 5 - 基, COY 是羧基、酯或酰基:

25



30



35

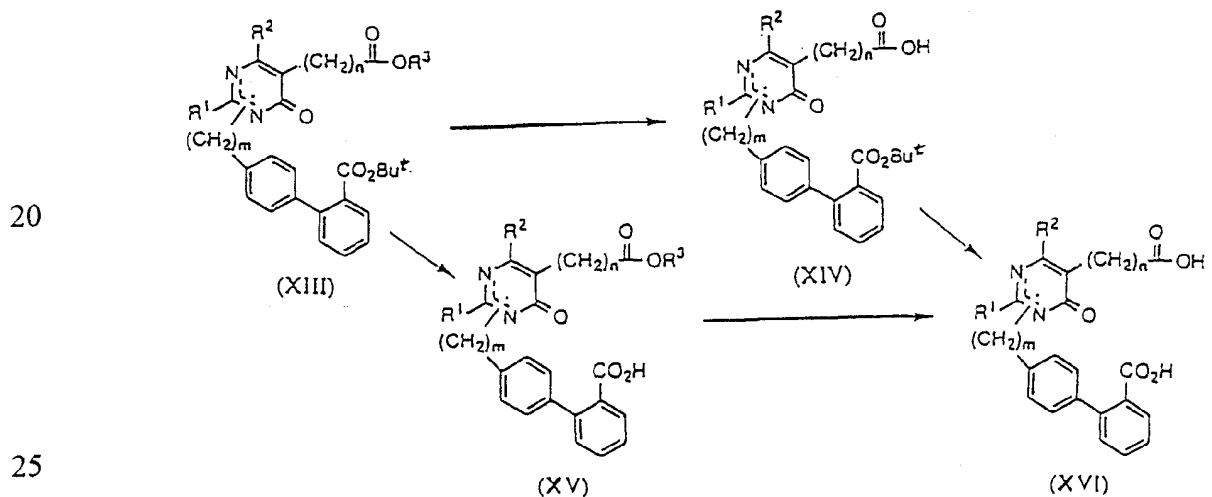
其中, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, m$ 以及 n 具有上述通式(I)中定义的含义。

1) 化合物(X)可以通过化合物(VII)与 0.5 ~ 6N 的盐酸或三氟乙酸在甲醇、乙醇或四氢呋喃的溶液中反应获得。

2) 化合物(IX)可以运用从化合物(VII)制备化合物(X)的工艺由化合物(VIII)制备而成。化合物(VIII)可在甲醇、乙醇或四氢呋喃的水溶液中往化合物(VII)中加入 1 到 5 摩尔的碱如氢氧化钠或氢氧化钾使之水解而成。或者, 采用化合物(VII)制备化合物(VIII)的工艺由化合物(X)制备化合物(IX)。

3) 化合物(XII)可由以下过程制得: 在二甲基甲酰胺中往化合物(VIII)中加入一种适当的胺、N-羟基苯并三唑, N-甲基吗啉及 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺, 从而获得化合物(XI); 然后在甲醇、乙醇或四氢呋喃溶液中把 0.5 ~ 6N 盐酸或三氟乙酸加到生成的化合物(XI)中。

含酮的化合物可由以下方法获得, 其中 Z 是羧基, COY 是羧基或酯的基团:



其中 R^1, R^2, R^3, m 以及 n 含有上述酮中定义的含义。

1) 化合物(XV)可通过化合物(XIII)与三氟乙酸在二氯甲烷或四氢呋喃中反应获得。

2) 化合物(XVI)是通过以下的反应获得的: 在甲醇、乙醇或四氢呋喃的水溶液中往化合物(XV)中加入 2 到 5 摩尔的碱如氢氧化钠或氢氧化钾使之水解而成。或者, 化合物(XVI)可用由化合物(XV)制备化合物(XVI)的方法把化合物(XIII)转化成化合物(XIV), 然后在二氯甲烷或四氢呋喃溶液中往化合物(XIV)中加入三氟乙酸制备而成。

35

本发明的化合物(I)机其中药学上可接受的盐对血管紧张肽 II 的受

体产生显著的拮抗作用。

本发明中具代表性的化合物罗列如下：

- 5 2-乙基-5-乙氧羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮 (化合物 1)
- 2-乙基-5-羧甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮 (化合物 2)
- 2-乙基-5-羧甲基-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮 (化合物 3)
- 10 2-乙基-5-二乙氨基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 4)
- 2-乙基-5-(2'-乙氧基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 5)
- 15 2-乙基-5-(2'-羧乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 6)
- 2-乙基-5-(2'-羧乙基)-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 7)
- 2-乙基-5-(2'-二乙氨基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 8)
- 20 2-正丙基-5-乙氧基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 9)
- 2-正丙基-5-羧甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 10)
- 25 2-正丙基-5-羧甲基-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 11)
- 2-正丙基-5-二乙氨基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 12)
- 2-正丙基-5-(2'-乙氧基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 13)
- 30 2-正丙基-5-(2'-羧乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 14)
- 2-正丙基-5-(2'-羧乙基)-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 15)
- 35 2-正丙基-5-(2'-二乙氨基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 16)

- 2-正丁基-5-乙氧基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 17)
- 2-正丁基-5-乙氧基羰甲基-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 18)
- 5 2-正丁基-5-羧甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 19)
- 2-正丁基-5-羧甲基-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 20)
- 10 2-正丁基-5-二乙氨基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 21)
- 2-正丁基-5-二甲氨基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 22)
- 2-正丁基-5-(2'-乙氧基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 23)
- 15 2-正丁基-5-(2'-乙氧基羰乙基)-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 24)
- 2-正丁基-5-(2'-羧乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 25)
- 2-正丁基-5-(2'-羧乙基)-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 26)
- 20 2-正丁基-5-(2'-二乙氨基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 27)
- 2-正丁基-5-(2'-苄氨基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 28)
- 25 2-正丁基-5-(3'-乙氧基羰丙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 29)
- 2-正丁基-5-(3'-羧丙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 30)
- 2-正丁基-5-(3'-羧丙基)-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 31)
- 30 2-正丁基-5-(3'-二乙氨基羰丙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 32)
- 2-正丁基-5-(2'-乙氧基羰乙基)-6-乙基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 33)
- 35 2-正丁基-5-(2'-羧乙基)-6-乙基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 34)

- 2-正丁基-5-(2'-羧乙基)-6-乙基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 35)
- 2-正丁基-5-(2'-乙氧基羰乙基)-6-丙基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 36)
- 5 2-正丁基-5-(2'-羧乙基)-6-丙基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 37)
- 2-正丁基-5-乙氧基羰甲基-6-甲基-3-(2'-羰联苯-4-基)甲基-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 38)
- 2-正丁基-5-羧甲基-6-甲基-3-(2'-羰联苯-4-基)甲基-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 39)
- 10 2-正丁基-5-吡咯烷基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 40)
- 2-正丁基-5-吡咯烷基羰甲基-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 41)
- 15 2-正丁基-5-[(S)-2'-甲氧基羰基吡咯烷基羰甲基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 42)
- 2-正丁基-5-[(S)-2'-氨基羰基吡咯烷基羰甲基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 43)
- 2-正丁基-5-(3'-吡咯啉基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 44)
- 20 2-正丁基-5-哌啶子基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 45)
- 2-正丁基-5-哌啶子基羰甲基-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 46)
- 25 2-正丁基-5-(4'-苄基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 47)
- 2-正丁基-5-(4'-甲基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 48)
- 2-正丁基-5-(3',3'-二甲基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 49)
- 30 2-正丁基-5-(顺式-2',6'-二甲基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 50)
- 2-正丁基-5-(4'-乙氧基羰基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 51)
- 35 2-正丁基-5-(3'-乙氧基羰基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 52)

- 2-正丁基-5-(2'-乙氧基羰基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 53)
- 2-正丁基-5-(4'-氨基羰基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 54)
- 5 2-正丁基-5-(3'-二乙氨基羰基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 55)
- 2-正丁基-5-六亚甲基亚胺基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 56)
- 2-正丁基-5-七亚甲基亚胺基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 57)
- 10 2-正丁基-5-(2'-吡咯烷基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 58)
- 2-正丁基-5-[2'-(S)-2"-甲氧基羰基吡咯烷基)-羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 59)
- 15 2-正丁基-5-[2'-(S)-2"-氨基羰基吡咯烷基)-羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 60)
- 2-正丁基-5-[2'-(3"-吡咯烷基)-羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 61)
- 2-正丁基-5-[2'-哌啶子基羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 62)
- 20 2-正丁基-5-[2'-(4"-苄基哌啶子基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 63)
- 2-正丁基-5-[2'-(4"-甲基哌啶子基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 64)
- 25 2-正丁基-5-[2'-(3",3"-二甲基哌啶子基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 65)
- 2-正丁基-5-[2'-(4"-乙氧基羰基哌啶子基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 66)
- 2-正丁基-5-[2'-(2"-乙氧基羰基哌啶子基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 67)
- 30 2-正丁基-5-[2'-(4"-氨基羰基哌啶子基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 68)
- 2-正丁基-5-[2'-(3"-二乙氨基羰基哌啶子基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 69)
- 35 2-正丁基-5-(2'-六亚甲基亚胺基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 70)

- 2-正丁基-5-(2'-七亚甲基亚胺基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 71)
- 2-正丁基-5-噻唑烷基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 72)
- 5 2-正丁基-5-吗啉代羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 73)
- 2-正丁基-5-(3',5'-二甲基吗啉代羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 74)
- 10 2-正丁基-5-硫代吗啉代羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 75)
- 2-正丁基-5-(4'-甲基哌嗪基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 76),
- 2-正丁基-5-(4'-乙酰基哌嗪基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 77)
- 15 2-正丁基-5-(2'-吗啉代羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 78)
- 2-正丁基-5-[2'-(3'',5''-二甲基吗啉代)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 79)
- 2-正丁基-5-硫代吗啉代羰乙基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 80)
- 20 2-正丁基-5-[2'-(4''-乙酰基哌嗪基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 81)
- 2-正丁基-5-[2'-(4''-(2''-吡啶基)哌嗪基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 82)
- 25 2-正丁基-5-[2'-(4''-反式-肉桂基哌嗪基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 83)

下面提供的例子是为了说明通式(I)的化合物的制备以及用这些化合物的药物组合物的手段, 并且认为这些不作为对本发明的范围的限制。

30

起始原料的制备

丙脒(PROPIOAMIDINE)

把 150g 的丙脒溶解于 400ml 的乙醇中, 然后在 0 °C 下、30 分钟内把 100g 的 HCl 气体加入其中。混合物在室温下搅拌 12 小时后把多余的 HCl 气体和乙醇在真空下除去。而后加入 500ml 乙醚并进行搅拌, 生成

35

的固体产物过滤后用 300ml 乙醚洗涤。固体产物减压干燥后溶于 400ml 乙醚中，然后在 0 °C 下往所得溶液中通 NH₃ 一个小时。接着过滤此溶液并把滤液浓缩到初始体积的一半。然后再把得到的固体物质进一步过滤，滤液在减压条件下浓缩。把油状产物在冰箱里放置一天一夜得到 70g 的丙脒(PROPIOAMIDINE)，产率 30%。

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 1.23(t,3H),2.42(q,2H),9.15(brs,3H)

丁脒(BUTYROAMIDINE)

丁脒(BUTYROAMIDINE)的制备与丙脒(PROPIOAMIDINE)的类似，只是 207g 的丁腈替代了 150g 的丙腈，产率 30%(110g)。

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 1.01(t,3H),1.68 ~ 1.74(m,2H),2.21(t,2H),8.33(brs,3H)

戊脒(VALERAMIDINE)

戊脒(VALERAMIDINE)的制备也与丙脒(PROPIOAMIDINE)的类似，只是 300g 的戊腈取代了 150g 的丙腈，产率为 30%(109g)。

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 0.89(t,3H),1.20 ~ 1.40(m,2H), 1.48 ~ 1.62(m,2H),2.29(t,2H),6.50(brs,3H)。

例 1: 2-乙基-5-乙氧基羰甲基-4-羟基-6-甲基嘧啶

3.26g 的丙脒(PROPIOAMIDINE)和 10.0ml 的乙酰丁二酸二乙酯溶于 100ml 的乙醇，然后加入 2.40g 的乙醇钠形成反应液。反应液回流 3 小时后，把乙醇减压蒸馏除去得到油状物。油状物与 2N 的 HCl 中和后用乙酸乙酯萃取两遍。有机层用无水 MgSO₄ 干燥，再用石油醚重结晶得到 1.5g 的目标产物，产率 22%。

IR(KBr)cm⁻¹: 1740, 1665, 1620 .

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 1.32(t,3H), 2.30(t, 3H), 2.72(q, 2H), 3.50(s, 2H), 4.18(q, 2H)。

例 2: 2-乙基-5-乙氧基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(N-三苯基-甲基四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮[化合物(A)]

2-乙基-5-乙氧基羰甲基-6-甲基-1-[[2'-(N-三苯基-甲基四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮[化合物(B)]

将由例 1 得来的化合物 1.34 克溶解于 15.0 毫升二甲基甲酰胺后，缓慢加入 216 毫升 NaH，然后在室温下搅拌 30 分钟。在混合物中加入

3.34 克 4-[2'-(N-三苯基甲基四唑-5-基)苯基]苄基溴，在室温下搅拌 12 小时，然后在真空条件下除去二甲基甲酰胺。残余物在用正己烷-乙酸乙酯(4:1)条件的硅胶柱中分离并纯化，得到 1.3 克的化合物 A[产率 31 %]和 1.2 克的化合物(B)[产率 29 %]。

5

化合物(A)

IR(neat) cm^{-1} : 1740, 1665, 1600。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.22 ~ 1.41(m,6H), 2.51(s, 3H), 2.92(q, 2H), 3.23(s, 2H), 4.12(q, 2H), 5.4(s, 2H),6.85 ~ 6.95(q, 7H),7.12 ~ 7.62(m, 15H), 7.94(dd,1H)。

10

化合物(B)

IR(neat) cm^{-1} : 1735, 1620。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.15(t,3H), 2.51(s, 3H), 2.92(q, 2H), 3.61(s, 2H), 4.13(q, 2H), 5.45(s, 2H),6.85 ~ 6.95(q,7H),7.15 ~ 7.55(m,15H), 7.94(dd,1H)。

15

例 3: 2-乙基-5-乙氧基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 1)

20

将由例 2 得来的化合物(A)200 毫克溶解于 10.0 毫升四氢呋喃后，逐滴缓慢地加入 4N 的 HCl 溶液，然后在室温下搅拌 2 小时。混合物用 4N 的 NaOH 溶液中和。水相用固体 NaCl 干燥并用乙酸乙酯萃取三次。有机相用盐水洗并用无水 H_2SO_4 干燥。残余物首先用氯仿然后用氯仿/甲醇(9:1)进行色谱分离，得到 30 毫克化合物 1，产率 23 %。

25

M.P.: 77 ~ 81 $^{\circ}\text{C}$ 。

IR(KBr) cm^{-1} : 1740, 1665, 1600。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 1.11 ~ 1.29(m,6H), 2.25(s, 3H), 2.67(q, 2H), 3.61(s, 2H), 4.08(q, 2H), 5.34(s, 2H),7.12(s,4H),7.52 ~ 7.78(m,4H)。

30

例 4: 2-乙基-5-羧甲基-6-甲基-3-[[2'-(N-三苯基-甲基四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮

35

将由例 2 得来的化合物(A) 500 毫克溶解于甲醇/四氢呋喃(3:1)后，逐滴缓慢地加入 25 毫升 10 % 的 NaOH 溶液，然后在室温下搅拌 6 小时。

溶液在减压下浓缩, 用4N的HCl溶液中和并用乙酸乙酯萃取三次。有机相用盐水洗并用无水MgSO₄干燥。残余物用氯仿/甲醇(9:1)进行色谱分离, 得到220毫克该化合物, 产率40%。

5 IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1600。

¹H NMR(CDCl₃): δ 1.15(t,3H), 2.30(s, 3H), 2.80(q, 2H), 3.40(s, 2H), 5.42(s,2H), 7.22(d,5H), 7.24 ~ 7.41(m,13H), 7.45 ~ 7.81(m,4H), 7.85(dd,1H)。

10 例5: 2-乙基-5-羧甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-分酮(化合物2)

该化合物(70毫克)是由200毫克例4得来的化合物经例3的方法制得, 产率54%。

15 M.P.: 325 ~ 329 °C。

IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1620。

¹H NMR(CDCl₃): δ 1.12(t, 3H), 2.22(s, 3H), 2.75(q, 2H), 3.65(s, 2H), 5.73(s, 2H), 6.92 ~ 7.57(m, 8H)。

20 例6: 2-乙基-5-羧甲基-6-甲基-1-[[2'-(N-三苯基甲基四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮

25 将由例2得来的化合物(B) 1.2克溶解于甲醇/四氢呋喃(1:3)后, 一滴一滴地加入25毫升10%的NaOH溶液, 然后在室温下搅拌6小时。溶液在减压下浓缩, 用4N的HCl溶液中和并用乙酸乙酯萃取三次。有机相用盐水洗并用无水H₂SO₄干燥。残余物用氯仿/甲醇(9:1)进行色谱分离, 得到600毫克该化合物, 产率50%。

IR(KBr)cm⁻¹: 1720, 1575。

30 ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.15(t,3H), 2.45(q, 2H), 3.41(s, 2H), 5.42(s,2H), 6.85(m,3H),7.15(dd,2H), 7.24 ~ 7.78(m,17H), 7.85(dd,1H)。

例7: 2-乙基-5-羧甲基-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物3)

35

该化合物(200毫克)是由600毫克例6得来的化合物经例3的过程

制得, 产率 52 %。

M.P.: 317 ~ 322 °C。

IR(KBr)cm⁻¹: 1580。

5 ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.24(t,3H), 2.34(s, 3H), 2.70(q,2H), 3.63(s,2H),
5.46(s,2H),7.12 ~ 7.61(m,8H)。

例 8: 2-乙基-5-二乙氨基羰甲基-6-甲基-1-[[2'-(N-三苯基-甲基四
10 唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮

10

将由例 4 得来的化合物(400 毫克)溶解在 10 毫升二甲基甲酰胺。在
溶液中逐步加入 0.14 毫升二乙胺, 180 毫克 N-羟基苯并三唑, 0.15 毫
升 N-甲基吗啉和 260 毫克 1-(3-二甲基-氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺并
在室温下搅拌 5 小时。在反应混合物中加入 30 毫升饱和的 NaHCO₃,
15 然后用乙酸乙酯萃取三次。有机相用水洗两次再用盐水洗一次, 干燥后
减压浓缩。残余物用乙酸乙酯/正己烷(2:3)进行色谱分离, 得到 250 毫克
该化合物, 产率 63 %。

IR(neat)cm⁻¹: 1660, 1610。

20

¹H NMR(CDCl₃): δ 1.11 ~ 1.31(t, 9H), 1.33(s, 3H), 2.75(q, 2H),
3.31 ~ 3.55(m, 4H), 3.62(s,2H),6.85 ~ 6.98(m, 8H), 7.11(dd, 2H),7.22 ~
7.38(m, 10H),7.48(m, 2H), 7.98(dd, 1H)。

例 9: 2-乙基-5-二乙氨基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联
25 苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 4)

25

该化合物(40 毫克)是由 250 毫克例 8 得来的化合物经例 3 的方法制
得, 产率 15 %。

30

M.P.: 125 ~ 131 °C。

IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1620, 1555。

¹H NMR(CDCl₃): δ 1.15(t, 9H), 2.35(s, 3H), 2.42 ~ 2.83(m, 4H),
3.31 ~ 3.71(m, 4H), 5.28(s, 2H),7.12(s, 4H), 7.41 ~ 7.78(m, 4H)。

35

例 10: 2-乙基-5-(2'-乙氧基羰乙基)-4-羟基-6-甲基嘧啶

该化合物(1.99 克)是由 5.00 克丙脒(PROPIOAMIDINE)和 15.0 毫克 2-乙酰基戊二酸二乙酯经例 1 的方法制得, 产率 18 %。

IR(KBr) cm^{-1} : 1740, 1665, 1620.

5 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1.52(m, 6H), 2.17(s, 3H), 2.25 ~ 2.35(m, 4H), 2.42(t, 2H).

例 11: 2-乙基-5-(2'-乙氧基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(N-三苯基-甲基四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 C); 和

10

2-乙基-5-(2'-乙氧基羰乙基)-6-甲基-1-[[2'-(N-三苯基-甲基四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 D)

15 化合物(C)(1.42 克: 产率 28 %)和化合物(D) (1.23 克: 产率 24 %)由例 10 得到的化合物 1.04 克, 20 毫升二甲基甲酰胺, 210 毫克 NaH 和 3.32 克 4-[2'-(N-三苯基-甲基四唑-5-基)苯基]苄基溴经例 2 的方法制得。

化合物(C)

20

IR(neat) cm^{-1} : 1740, 1665, 1600.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.11 ~ 1.32(m, 6H), 2.43(s, 3H), 2.45 ~ 2.72(m, 4H), 2.94(t, 2H), 4.15(q, 2H), 5.24(s, 2H), 6.85 ~ 7.62(s, 22H), 7.94(dd, 1H).

25

化合物(D)

IR(neat) cm^{-1} : 1735, 1620.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.11 ~ 1.31 (m, 6H), 2.35(s, 3H), 2.42 ~ 2.74(m, 4H), 2.90(t, 2H), 4.15(q, 2H), 5.23(s, 2H), 6.85 ~ 6.98(m, 8H), 7.11(d, 2H), 7.21 ~ 7.41(m, 10H), 7.55(m, 2H), 7.99(m, 1H).

30

例 12: 2-乙基-5-(2'-乙氧基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 5)

35 该化合物(35 毫克)是由 200 毫克例 11 得来的化合物经例 3 的方法制得, 产率 25 %。

M.P.: 76 ~ 80 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1740, 1665, 1600.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.11 ~ 1.32(m, 6H), 2.54(t, 5H), 2.87 ~ 3.08(m, 4H), 4.13(q, 2H), 5.44(s, 2H), 6.97 ~ 7.66(m, 8H).

5

例 13: 2-乙基-5-(2'-羧乙基)-6-甲基-3-[[2'-(N-三苯基-甲基四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮

10 该化合物(200 毫克)是由 500 毫克例 11 得来的化合物(C)经例 4 的方法制得, 产率 34 %.

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1600.

15 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.24(t, 3H), 2.42(s, 3H), 2.70(q, 2H), 3.43 ~ 3.65(m, 4H), 5.31(s, 2H), 6.87 ~ 6.92(m, 6H), 7.12(dd, 2H), 7.21 ~ 7.42(m, 11H), 7.45 ~ 7.70(m, 3H), 7.85(dd, 1H).

例 14: 2-乙基-5-(2'-羧乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 6)

20 该化合物(320 毫克)是由 700 毫克例 13 得来的化合物经例 3 的方法制得, 产率 70 %.

M.P.: 318 ~ 321 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620.

25 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.10(t, 3H), 2.21(s, 3H), 2.70(q, 2H), 3.31 ~ 3.72(m, 4H), 5.21(s, 2H), 6.92 ~ 7.62(m, 8H).

例 15: 2-乙基-5-(2'-羧乙基)-6-甲基-1-[[2'-(N-三苯基-甲基四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮

30

该化合物(600 毫克)是由 1.2 克例 11 得来的化合物(D)经例 6 的方法制得, 产率 40 %.

IR(KBr) cm^{-1} : 1720, 1580.

35 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.11 ~ 1.38(m, 5H), 2.20(s, 3H), 2.61(q, 2H), 3.41 ~ 3.61(m, 4H), 5.25(s, 2H), 6.85 ~ 6.97(m, 6H), 7.11(dd, 2H), 7.21 ~

7.42(m, 11H), 7.45 ~ 7.78(m, 3H), 7.98(dd, 1H).

例 16: 2-乙基-5-(2'-羧乙基)-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 7)

5

该化合物(250 毫克)是由 600 毫克例 15 得来的化合物经例 3 的过程制得, 产率 65 %。

M.P.: 317 ~ 322 °C.

10

IR(KBr)cm⁻¹: 1580.

¹H NMR(CDCl₃): δ 1.18(t, 3H), 2.38(s, 3H), 2.66(q, 2H), 3.41 ~ 3.65(m, 4H), 5.33(s, 2H), 6.85 ~ 7.81(m, 8H).

例 17: 2-乙基-5-(2'-二乙氨基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(N-三苯基-15-甲基四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮

该化合物(400 毫克)是由 600 毫克例 13 得来的化合物经例 8 过程制得, 产率 71 %。

20

IR(neat)cm⁻¹: 1660, 1610.

¹H NMR(CDCl₃): δ 1.11 ~ 1.32(m, 9H), 2.33(s, 3H), 2.51(q, 2H), 2.65 ~ 2.85(m, 4H), 5.21(s, 3H), 6.85(m, 6H), 7.11(dd, 2H), 7.21 ~ 7.43(m, 11H), 7.45 ~ 7.72(m, 3H), 7.85(dd, 1H).

25

例 18: 2-乙基-5-(2'-二乙氨基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 8)

该化合物(50 毫克)是由 400 毫克例 17 得来的化合物经例 3 的过程制得, 产率 16 %。

30

M.P.: 100 ~ 105 °C.

IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1620, 1555.

¹H NMR(CDCl₃): δ 1.01 ~ 1.32(m, 9H), 2.23(s, 3H), 2.60(q, 2H), 3.31 ~ 3.72(m, 6H), 5.33(s, 2H), 7.11(s, 4H), 7.15 ~ 7.25(m, 4H).

35

以下例 19 到 93 的化合物采用类似于例 1 到例 18 的方法制备。

例 19： 2-正丙基-5-乙氧基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 9)

5 M.P.: 93 ~ 96 °C.

IR(KBr)cm⁻¹: 1740, 1665, 1600.

¹H NMR(CDCl₃): δ 0.98(t, 3H), 1.12(t, 3H), 1.74(q, 2H), 2.31(s, 3H), 2.54(t, 2H), 3.61(s, 2H), 4.21(q, 2H), 5.21(s, 2H), 6.89 ~ 7.11(d, 2H), 7.13 ~ 7.25(d, 2H), 7.33 ~ 7.45(m, 3H), 7.64(dd, 1H).

10

例 20： 2-正丙基-5-羧甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 10)

M.P.: 318 ~ 323 °C.

15 IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1620.

¹H NMR(CDCl₃): δ 0.91(t, 3H), 1.81(q, 2H), 2.31(s, 3H), 2.68(t, 2H), 3.74(s, 2H), 5.32(s, 2H), 6.85 ~ 7.12(m, 4H), 7.32(m, 3H), 7.54(dd, 1H).

20

例 21： 2-正丙基-5-羧甲基-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 11)

M.P.: 324 ~ 328 °C.

IR(KBr)cm⁻¹: 1580.

25 ¹H NMR(CDCl₃): δ 0.83(t, 3H), 1.56(m, 2H), 2.17(s, 3H), 2.65(s, 2H), 3.62(s, 2H), 5.27(s, 2H), 6.85 ~ 7.14(q, 4H), 7.35(m, 4H), 7.58(dd, 1H).

30

M.P.: 124 ~ 130 °C.

IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1620, 1555.

¹H NMR(CDCl₃): δ 1.05 ~ 1.32(m, 9H), 2.35(s, 3H), 2.65 ~ 2.85(m, 2H), 3.31 ~ 3.64(m, 6H), 3.81(s, 2H), 6.89 ~ 7.21(m, 4H), 7.32 ~ 7.57(m, 3H), 7.89(dd, 1H).

35

例 23： 2-正丙基-5-(2'-乙氧基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑

-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 13)

M.P.: 93 ~ 95 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1740, 1665, 1600.

5 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.86(t, 3H), 1.24(t, 3H), 1.62(q, 3H), 2.34(s, 3H), 2.42 ~ 2.71(m, 4H), 4.13(q, 2H), 5.17(s, 2H), 7.09(s, 4H), 7.52 ~ 7.79(m, 4H).

10 例 24: 2-正丙基-5-(2'-羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 14)

M.P.: 310 ~ 313 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620.

15 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.89(t, 3H), 1.56 ~ 1.87(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.51 ~ 2.71(t, 4H), 5.27(s, 2H), 6.96(d, 2H), 7.09 ~ 7.46(m, 5H), 7.56(dd, 1H).

20 例 25: 2-正丙基-5-(2'-羧乙基)-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 15)

M.P.: 329 ~ 333 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1580.

25 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.93(t, 3H), 1.65 ~ 1.89(q, 2H), 2.22(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.41 ~ 2.78(m, 4H), 5.41(s, 2H), 6.96(d, 2H), 7.09(d, 2H), 7.28 ~ 7.32(m, 4H), 7.56(dd, 1H).

30 例 26: 2-正丙基-5-(2'-二乙氨基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 16)

M.P.: 97 ~ 103 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620, 1555.

35 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.05 ~ 1.29(t, 9H), 2.33(s, 3H), 2.52(t, 2H), 2.78 ~ 2.97(m, 4H), 3.32 ~ 3.45(q, 6H), 5.31(s, 2H), 6.99 ~ 7.08(m, 4H), 7.32 ~ 7.58(m, 3H), 7.74(d, 1H).

例 27: 2-正丁基-5-乙氧基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)

联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 17)

IR(KBr) cm^{-1} : 1740, 1665, 1600.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.86(t, 3H), 1.19(t,3H), 1.22 ~ 1.39(m, 2H),
5 1.50 ~ 1.72(m, 2H), 2.24(s,3H), 2.60(t,2H), 3.51(s,2H), 4.08(q,2H),
5.17(s,2H), 6.85 ~ 7.05(m, 4H), 7.30 ~ 7.58(m, 3H), 7.80(d,1H).

例 28: 2-正丁基-5-乙氧基羰甲基-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)
联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 18)

10

IR(KBr) cm^{-1} : 1740, 1620, 1590.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.89(t, 3H), 1.18(t,3H), 1.21 ~ 1.40(m, 2H),
1.60 ~ 1.80(m, 2H), 2.19(s,3H), 2.60(t,2H), 3.56(s,2H), 4.09(q,2H),
5.39(s,2H), 6.96 ~ 7.10(m, 2H), 7.15 ~ 7.30(m, 2H), 7.40 ~ 7.60(m, 3H),
15 7.91(d,1H).

例 29: 2-正丁基-5-羧甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-
基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 19)

20

M.P.: 299 ~ 302 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.83(t, 3H), 1.20 ~ 1.40(m, 2H), 1.50 ~ 1.65(m,
2H), 2.22(s,3H), 2.63(t,2H), 3.31(s,2H), 5.27(s,2H), 6.96(d,2H), 7.09(d,
2H), 7.28 ~ 7.32(m, 4H), 7.56(dd,1H).

25

例 30: 2-正丁基-5-羧甲基-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-
基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 20)

M.P.: 319 ~ 323 °C.

30 IR(KBr) cm^{-1} : 1580.

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 0.91(t, 3H), 1.25 ~ 1.39(m, 2H), 1.64 ~
1.76(m, 2H), 2.34(s,3H), 2.71(t,2H), 3.38(s,2H), 5.32(s,2H), 7.10 ~ 7.15(m,
2H), 7.27 ~ 7.40(m, 5H), 7.57(dd,1H).

35

例 31: 2-正丁基-5-二乙氨基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-
基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 21)

M.P.: 96 ~ 99 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620, 1555.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.88(t, 3H), 1.05(t, 3H), 1.24(t, 3H), 1.25 ~ 1.45(m, 2H), 1.55 ~ 1.75(m, 2H), 2.23(s,3H), 2.62(t,2H), 3.32(q,2H), 3.45(q,2H), 5.11(s,2H), 6.92 ~ 7.08(m, 4H), 7.32 ~ 7.58(m, 3H), 7.78(d,1H).

例 32 : 2-正丁基-5-二甲氨基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 22)

M.P.: 83 ~ 87 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620, 1555.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.87(t, 3H), 1.25 ~ 1.40(m, 2H), 1.55 ~ 1.75(m, 2H), 2.20(s,3H), 2.58(t,2H), 2.87(s, 3H), 3.11(s,3H), 3.56(s,2H), 5.10(s, 2H), 6.85 ~ 7.00(m, 3H), 7.25 ~ 7.58(m, 4H), 7.73(d,1H).

例 33 : 2-正丁基-5-(2'-乙氧基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 23)

IR(KBr) cm^{-1} : 1740, 1665, 1600.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.89(t, 3H), 1.22(t, 3H), 1.25 ~ 1.45(m, 2H), 1.55 ~ 1.75(m, 2H), 2.30(s,3H), 2.47(t,2H), 2.61(t, 2H), 2.77(t, 2H), 4.09(q, 2H), 5.20(s,2H), 6.92 ~ 7.12(m, 3H), 7.36 ~ 7.62(m, 4H), 7.87(d,1H).

例 34 : 2-正丁基-5-(2'-乙氧基羰乙基)-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 24)

IR(KBr) cm^{-1} : 1740, 1620, 1590.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.86(t, 3H), 1.18(t, 3H), 1.21 ~ 1.35(m, 2H), 1.55 ~ 1.72(m, 2H), 2.46(t,2H), 2.57(t,2H), 2.86(s, 2H), 4.06(q, 2H), 5.42(s,2H), 7.04(d,2H), 7.20 ~ 7.30(m, 2H), 7.40 ~ 7.60(m, 3H), 7.87(dd,1H).

例 35 : 2-正丁基-5-(2'-羧乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 25)

M.P.: 219 ~ 222 °C.

IR(KBr)cm⁻¹: 1645, 1550.

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 0.83(t, 3H), 1.20 ~ 1.39(m, 2H), 1.47 ~ 1.66(m, 2H), 2.27(s, 3H), 2.37(t, 2H), 2.55 ~ 2.73(m, 4H), 5.25(s, 2H), 6.97(d, 2H), 7.10(d, 2H), 7.28 ~ 7.45(m, 3H), 7.58(dd, 1H).

例 36: 2-正丁基-5-(2'-羰乙基)-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 26)

10

M.P.: 189 ~ 190 °C.

IR(KBr)cm⁻¹: 1580.

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 0.91(t, 3H), 1.23 ~ 1.43(m, 2H), 1.62 ~ 1.82(m, 2H), 2.31(t, 2H), 2.41(s, 3H), 2.65 ~ 2.85(m, 4H), 5.42(s, 2H), 7.11(d, 2H), 7.29(d, 2H), 7.35 ~ 7.48(m, 3H), 7.59(dd, 1H).

15

例 37: 2-正丁基-5-(2'-二乙氨基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 27)

20

M.P.: 72 ~ 75 °C.

IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1610, 1550.

¹H NMR(CDCl₃): δ 0.89(t, 3H), 1.04(t, 3H), 1.13(t, 3H), 1.25 ~ 1.45(m, 2H), 1.55 ~ 1.75(m, 2H), 2.28(s, 3H), 2.47(t, 2H), 2.62(t, 2H), 2.76(t, 2H), 3.31(q, 2H), 5.21(s, 2H), 6.98 ~ 7.13(m, 4H), 7.35 ~ 7.62(m, 3H), 7.83(dd, 1H).

25

例 38: 2-正丁基-5-(2'-苄氨基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 28)

30

M.P.: 107 °C.

IR(KBr)cm⁻¹: 1650, 1545.

¹H NMR(CDCl₃): δ 0.88(t, 3H), 1.20 ~ 1.42(m, 2H), 1.55 ~ 1.75(m, 2H), 2.27(t, 2H), 2.32(s, 3H), 2.59(t, 2H), 2.80(t, 2H), 4.30(d, 2H), 5.05(s, 2H), 6.79(d, 2H), 6.95(d, 2H), 7.00 ~ 7.20(m, 5H), 7.30 ~ 7.60(m, 3H), 7.85(d, 1H).

35

例 39： 2-正丁基-5-(3'-乙氧基羰丙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 29)

IR(KBr) cm^{-1} : 1740, 1665.

5 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.89(t, 3H), 1.23(t, 3H), 1.30 ~ 1.48(m, 2H), 1.58 ~ 1.80(m, 2H), 2.28(s, 3H), 2.30(t, 2H), 2.48(t, 2H), 2.63(t, 2H), 4.10(q, 2H), 5.19(s, 2H), 7.01(d, 2H), 7.09(d, 2H), 7.36 ~ 7.60(m, 3H), 7.90(dd, 1H).

10 例 40： 2-正丁基-5-(3'-羧丙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 30)

M.P.: 225 ~ 227 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1650, 1580.

15 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 0.83(t, 3H), 1.18 ~ 1.35(m, 2H), 1.45 ~ 1.75(m, 4H), 2.17(t, 2H), 2.48(t, 2H), 2.61(t, 2H), 5.25(s, 2H), 6.96(d, 2H), 7.10(d, 2H), 7.26 ~ 7.45(m, 3H), 7.56(dd, 1H).

20 例 41： 2-正丁基-5-(3'-羧丙基)-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 31)

M.P.: 88 ~ 90 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1740, 1660, 1620.

25 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.92(t, 3H), 1.28 ~ 1.43(m, 2H), 1.65 ~ 1.85(m, 4H), 2.25 ~ 2.35(m, 2H), 2.36(s, 3H), 2.50 ~ 2.60(m, 2H), 2.73(t, 2H), 5.34(s, 2H), 7.12 ~ 7.24(m, 2H), 7.38 ~ 7.65(m, 5H), 8.06(dd, 1H).

例 42： 2-正丁基-5-(3'-二乙氨基羰丙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 32)

30

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1610, 1550.

35 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.88(t, 3H), 1.03(t, 3H), 1.14(t, 3H), 1.25 ~ 1.42(m, 2H), 1.55 ~ 1.75(m, 4H), 2.26(s, 3H), 2.33(t, 2H), 2.48(t, 2H), 2.62(t, 2H), 3.20 ~ 3.38(m, 4H), 5.15(s, 2H), 6.95 ~ 7.13(m, 4H), 7.30 ~ 7.55(m, 3H), 7.79(dd, 1H).

例 43 : 2-正丁基-5-(2'-乙氧基羰乙基)-6-乙基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 33)

IR(KBr) cm^{-1} : 1740, 1660.

5 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.89(t, 3H), 1.15 ~ 1.28(m, 6H), 1.28 ~ 1.45(m, 2H), 1.60 ~ 1.78(m, 2H), 2.45(t, 2H), 2.52 ~ 2.70(m, 4H), 2.77(t, 2H), 4.08(q, 2H), 5.18(s, 2H), 6.95 ~ 7.12(m, 4H), 7.35 ~ 7.60(m, 3H), 7.90(dd, 1H).

10 例 44 : 2-正丁基-5-(2'-羧乙基)-6-乙基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 34)

M.P.: 210 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1645, 1550.

15 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 0.83(t, 3H), 1.16(t, 3H), 1.20 ~ 1.35(m, 2H), 1.50 ~ 1.65(m, 2H), 2.37(t, 2H), 2.52 ~ 2.75(m, 6H), 5.25(s, 2H), 6.98(d, 4H), 7.09(d, 4H), 7.57(dd, 1H).

20 例 45 : 2-正丁基-5-(2'-羧乙基)-6-乙基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 35)

M.P.: 220 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1580.

25 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 0.91(t, 3H), 1.18(t, 3H), 1.28 ~ 1.40(m, 2H), 1.60 ~ 1.80(m, 2H), 2.15 ~ 2.30(m, 2H), 2.62 ~ 2.85(m, 6H), 5.40(s, 2H), 7.12(d, 2H), 7.20 ~ 7.45(m, 5H), 7.57(dd, 1H).

30 例 46 : 2-正丁基-5-(2'-乙氧基羰乙基)-6-丙基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 36)

IR(CCHCl₃) cm^{-1} : 1740, 1660, 1620.

35 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.90(t, 3H), 0.98(t, 3H), 1.22(t, 3H), 1.28 ~ 1.42(m, 2H), 1.55 ~ 1.70(m, 4H), 2.40 ~ 2.70(m, 6H), 2.79(t, 2H), 4.10(q, 2H), 5.20(s, 2H), 6.97 ~ 7.12(m, 4H), 7.35 ~ 7.60(m, 3H), 7.90(d, 1H).

例 47 : 2-正丁基-5-(2'-羧乙基)-6-丙基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)

联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 37)

M.P.: 89 ~ 92 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1610, 1560.

5 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 0.88(t, 3H), 0.93(t, 3H), 1.20 ~ 1.42(m, 2H),
1.53 ~ 1.70(m, 4H), 2.37 ~ 2.55(m, 2H), 2.58 ~ 2.90(m, 6H), 5.44(s, 2H),
7.12(d, 2H), 7.42(d, 2H), 7.50 ~ 7.80(m, 4H).

10 例 48: 2-正丁基-5-乙氧基羰甲基-6-甲基-3-(2'-羧联苯-4-基)甲基
-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 38)

M.P.: 154 ~ 158 °C.

IR(CHCl_3) cm^{-1} : 1740, 1660.

15 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.87(t, 3H), 1.26(t, 3H), 1.35 ~ 1.42(m, 2H),
1.50 ~ 1.70(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.72(t, 2H), 3.61(s, 2H), 4.17(q, 2H),
5.34(s, 2H), 7.12 ~ 7.19(m, 2H), 7.20 ~ 7.35(m, 3H), 7.35 ~ 7.58(m, 2H),
7.94(dd, 1H).

20 例 49: 2-正丁基-5-羧甲基-6-甲基-3-(2'-羧基联苯-4-基)甲基-嘧
啶-4-(3H)-酮(化合物 39)

M.P.: 125 ~ 129 °C(分解).

IR(KBr) cm^{-1} : 1720, 1660.

25 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 0.83(t, 3H), 1.21 ~ 1.40(m, 2H), 1.48 ~
1.70(m, 2H), 2.23(s, 3H), 2.67(t, 2H), 3.49(s, 2H), 5.34(s, 2H), 7.12 ~ 7.20(m,
2H), 7.22 ~ 7.60(m, 5H), 7.71(dd, 1H).

30 例 50: 2-正丁基-5-吡咯烷基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-
基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 40)

M.P.: 53 ~ 55 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620, 1555.

35 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.84(t, 3H), 1.20 ~ 1.40(m, 2H), 1.52 ~ 1.70(m,
2H), 1.85 ~ 1.95(m, 2H), 1.95 ~ 2.05(m, 2H), 2.20(s, 3H), 2.57(t, 2H),
3.34(t, 2H), 3.55(t, 2H), 3.55(t, 2H), 5.09(s, 2H), 6.85 ~ 7.00(m, 4H), 7.25 ~
7.55(m, 4H), 7.70(d, 1H).

例 51：2-正丁基-5-吡咯烷基羰甲基-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 41)

5 M.P.: 98 ~ 105 °C.

IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1620, 1550.

¹H NMR(CDCl₃): δ 0.89 ~ 0.97(t, 3H), 1.20 ~ 1.92(m, 10H), 2.28(s, 3H), 2.65 ~ 2.72(t, 2H), 3.32 ~ 3.52(m, 8H), 5.43(s, 2H), 7.07 ~ 7.11(d, 2H), 7.23 ~ 7.65(m, 6H), 8.01 ~ 8.07(dd, 1H).

10

例 52：2-正丁基-5-[(S)-2'-甲氧基羰基吡咯烷基羰甲基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 42)

M.P.: 145 ~ 147 °C.

15 IR(KBr)cm⁻¹: 1740, 1660, 1620, 1555.

¹H NMR(CDCl₃): δ 0.80 ~ 0.88(t, 3H), 1.27 ~ 1.38(m, 2H), 1.52 ~ 1.64(m, 2H), 1.88 ~ 2.07(m, 3H), 2.23(s, 3H), 2.53 ~ 2.60(t, 2H), 3.43 ~ 3.74(m, 8H), 4.35 ~ 4.44(m, 1H), 5.09(s, 2H), 6.91(s, 4H), 7.29 ~ 7.51(m, 4H), 7.70 ~ 7.75(dd, 1H).

20

例 53：2-正丁基-5-[(S)-2'-氨基羰基吡咯烷基羰甲基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 43)

M.P.: 195 ~ 201 °C.

25 IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1620, 1555.

¹H NMR(CDCl₃): δ 0.79 ~ 0.92(t, 3H), 1.25 ~ 1.37(m, 2H), 1.56 ~ 1.63(m, 2H), 1.68 ~ 2.06(m, 2H), 2.23(s, 3H), 2.56 ~ 2.61(t, 2H), 3.43 ~ 3.74(m, 6H), 4.32 ~ 4.47(t, 1H), 5.09(s, 2H), 6.91(m, 4H), 7.29 ~ 7.63(m, 4H), 7.70 ~ 7.74(dd, 1H).

30

例 54：2-正丁基-5-(3'-吡咯啉基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 44)

M.P.: 219 ~ 221 °C.

35 IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1620, 1550.

¹H NMR(CDCl₃): δ 0.86 ~ 0.95(t, 3H), 1.36 ~ 1.42(m, 2H), 1.62 ~

1.76(m, 2H), 2.28(s, 3H), 2.62 ~ 2.69(t, 2H), 3.52(t,2H), 4.17(m, 2H), 4.41(m, 2H), 5.13(s, 2H), 5.83(m, 2H), 6.95 ~ 7.09(m, 4H), 7.26 ~ 7.59(m, 4H), 7.86 ~ 7.92(dd,1H).

5 例 55 : 2-正丁基-5-哌啶子基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 45)

M.P.: 94 ~ 98 °C.

IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1620, 1555.

10 ¹H NMR(CDCl₃): δ 0.91(t, 3H), 1.35 ~ 1.55(m, 2H), 1.55 ~ 1.75(m, 8H), 2.28(s, 3H), 2.69(t, 2H), 3.45 ~ 3.56(m, 4H), 3.57(s, 2H), 5.15(s, 2H), 6.98 ~ 7.15(m, 4H), 7.35 ~ 7.42(m, 1H), 7.48 ~ 7.60(m, 2H), 7.92(dd,1H).

15 例 56 : 2-正丁基-5-哌啶子基羰甲基-6-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(1H)-酮(化合物 46)

M.P.: 80 ~ 83 °C.

IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1620, 1555.

20 ¹H NMR(CDCl₃): δ 0.89 ~ 0.97(t, 3H), 1.20 ~ 1.92(m, 8H), 2.31(s, 3H), 2.69 ~ 2.75(t, 2H), 3.45 ~ 3.52(m, 4H), 3.59(s,2H), 5.45(s, 2H), 7.10 ~ 7.15(m, 2H), 7.27 ~ 7.65(m, 6H), 8.01 ~ 8.07(dd,1H).

25 例 57 : 2-正丁基-5-(4'-苄基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 47)

M.P.: 119 ~ 124 °C.

IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1620, 1555.

30 ¹H NMR(CDCl₃): δ 0.86 ~ 0.94(t, 3H), 1.18 ~ 1.37(m, 4H), 1.65 ~ 1.82(m, 6H), 2.25(s, 3H), 2.52 ~ 2.69(m, 4H), 2.92 ~ 3.09(t, 1H), 3.57(s,2H), 3.92 ~ 4.02(m, 1H), 4.42 ~ 4.53(m, 1H), 5.14(s, 2H), 6.95 ~ 7.39(m, 10H), 7.45 ~ 7.59(m, 2H), 7.87 ~ 7.89(dd,1H).

35 例 58 : 2-正丁基-5-(4'-甲基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 48)

M.P.: 109 ~ 113 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620, 1555.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.81 ~ 0.96(t, 6H), 1.02 ~ 1.39(m, 3H), 1.51 ~ 1.78(m, 6H), 2.28(s, 3H), 2.64 ~ 2.73(t, 3H), 3.01 ~ 3.18(t, 1H), 3.59(t, 2H),
5 3.92 ~ 4.02(t, 1H), 4.45 ~ 4.52(m, 1H), 5.19(s, 2H), 7.07 ~ 7.15(m, 4H),
7.29 ~ 7.58(m, 4H), 7.95 ~ 8.01(dd, 1H).

例 59: 2-正丁基-5-(3',3'-二甲基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 49)

10

M.P.: 123 ~ 129 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620, 1555.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.86 ~ 0.99(m, 9H), 1.21 ~ 1.78(m, 8H), 2.25(s, 3H), 2.62 ~ 2.69(m, 2H), 3.20(s, 2H), 3.43 ~ 3.62(t, 4H), 5.19(s, 2H),
15 6.95 ~ 7.15(m, 4H), 7.35 ~ 7.59(m, 4H), 7.90 ~ 7.95(dd, 1H).

例 60: 2-正丁基-5-(顺式-2',6'-二甲基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 50)

20

M.P.: 89 ~ 96 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620, 1555.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.82 ~ 2.04(m, 16H), 2.25(s, 3H), 2.57 ~ 2.71(t, 2H), 3.71(s, 2H), 4.27(m, 1H), 4.65(m, 1H), 5.23(s, 2H), 6.92 ~ 7.15(m, 4H),
25 7.34 ~ 7.62(m, 4H), 7.88 ~ 7.94(dd, 1H).

例 61: 2-正丁基-5-(4'-乙氧基羰基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 51)

30

M.P.: 109 ~ 114 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1740, 1660, 1620, 1555.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.82 ~ 0.90(t, 3H), 1.13 ~ 1.45(m, 5H), 1.58 ~ 1.87(m, 3H), 1.88 ~ 1.99(m, 2H), 2.28(s, 3H), 2.45 ~ 2.84(m, 4H), 3.33 ~ 3.44(t, 1H), 3.59(s, 2H), 3.95 ~ 4.17(m, 4H), 4.22 ~ 4.43(d, 1H), 5.19(s, 2H), 7.03 ~ 7.15(m, 4H), 7.28 ~ 7.62(m, 4H), 7.86 ~ 7.93(dd, 1H).

35

例 62: 2-正丁基-5-(3'-乙氧基羰基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-

[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 52)

M.P.: 134 ~ 138 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1740, 1660, 1620, 1555.

5 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.86 ~ 0.94(t, 3H), 1.17 ~ 1.45(m, 6H), 1.60 ~ 2.14(m, 7H), 2.26(s, 3H), 2.28 ~ 2.68(m, 3H), 3.06 ~ 3.21(t, 1H), 3.42 ~ 3.69(m, 3H), 3.82 ~ 3.97(m, 2H), 4.01 ~ 4.19(m, 2H), 5.14(s, 2H), 6.92 ~ 7.08(m, 4H), 7.32 ~ 7.58(m, 4H), 7.86 ~ 7.98(dd, 1H).

10 例 63: 2-正丁基-5-(2' -乙氧基羰基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 53)

M.P.: 127 ~ 131 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620, 1555.

15 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.85 ~ 0.93(t, 3H), 1.18 ~ 1.39(m, 7H), 1.52 ~ 1.81(m, 4H), 1.81 ~ 2.05(m, 1H), 2.23(s, 3H), 2.58 ~ 2.64(t, 2H), 3.21 ~ 3.98(t, 5H), 4.10 ~ 4.25(m, 2H), 5.14(s, 2H), 5.23(m, 1H), 6.96 ~ 7.08(m, 4H), 7.33 ~ 7.62(m, 4H), 7.84 ~ 7.91(dd, 1H).

20 例 64: 2-正丁基-5-(4' -氨基羰基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 54)

M.P.: 194 ~ 198 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620, 1555.

25 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.85 ~ 0.91(t, 3H), 1.18 ~ 1.38(m, 3H), 1.57 ~ 1.92(m, 8H), 2.35(s, 3H), 2.50 ~ 2.61(t, 2H), 3.64(s, 2H), 4.07 ~ 4.18(m, 1H), 4.48 ~ 4.61(m, 1H), 5.20(s, 2H), 5.23(m, 1H), 6.91 ~ 7.14(m, 4H), 7.31 ~ 7.67(m, 4H), 7.81 ~ 7.89(dd, 1H).

30 例 65: 2-正丁基-5-(3' -二乙氨基羰基哌啶子基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 55)?

例 66: 2-正丁基-5-六亚甲基亚胺基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 56)?

35

例 67: 2-正丁基-5-七亚甲基亚胺基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四

唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 57)?

例 68: 2-正丁基-5-(2' -吡咯烷基羰乙基)-6-甲基-3-[[2' -(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 58)?

5

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620, 1555.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.85 ~ 0.88(t, 3H), 1.23 ~ 1.37(m, 2H), 1.41 ~ 1.68(m, 2H), 1.78 ~ 1.95(m, 4H), 2.28(s, 3H), 2.35 ~ 2.46(t, 2H), 2.46 ~ 2.60(t, 2H), 2.63 ~ 2.74(t, 2H), 5.22(s, 2H), 7.04 ~ 7.13(m, 4H), 7.38 ~ 7.59(m, 4H), 7.89 ~ 7.92(dd, 1H).

10

例 69: 2-正丁基-5-[2' -((S)-2'' -甲氧基羰基吡咯烷基)-羰乙基]-6-甲基-3-[[2' -(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 59)

15

M.P.: 147 ~ 150 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1740, 1660, 1620, 1555.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.82 ~ 0.92(t, 3H), 1.23 ~ 1.41(m, 2H), 1.60 ~ 1.68(m, 2H), 1.84 ~ 2.04(m, 3H), 2.30(s, 3H), 2.45 ~ 2.64(m, 4H), 2.76 ~ 2.83(t, 2H), 3.43 ~ 3.69(m, 6H), 4.37 ~ 4.42(m, 1H), 5.19(s, 2H), 6.91 ~ 7.03(m, 4H), 7.33 ~ 7.55(m, 4H), 7.82 ~ 7.88(dd, 1H).

20

例 70: 2-正丁基-5-[2' -((S)-2'' -氨基羰基吡咯烷基)-羰乙基]-6-甲基-3-[[2' -(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 60)

25

M.P.: 213 ~ 219 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620, 1555.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.72 ~ 0.92(t, 3H), 1.12 ~ 1.32(m, 2H), 1.47 ~ 1.61(m, 2H), 1.82 ~ 1.91(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.41 ~ 2.62(m, 4H), 2.81 ~ 2.92(t, 2H), 3.28 ~ 3.69(m, 4H), 4.49 ~ 4.54(m, 1H), 5.18(s, 2H), 6.81 ~ 7.15(m, 4H), 7.38 ~ 7.62(m, 4H), 7.72 ~ 7.78(dd, 1H).

30

例 71: 2-正丁基-5-[2' -(3'' -吡咯烷基)-羰乙基]-6-甲基-3-[[2' -(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 61)

35

M.P.: 176 ~ 178 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620, 1555.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.82 ~ 0.89(t, 3H), 1.17 ~ 1.39(m, 2H), 1.47 ~ 1.71(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.48 ~ 2.62(m, 4H), 2.81 ~ 2.85(t, 2H), 4.08 ~ 4.19(dd, 4H), 5.19(s, 2H), 5.74(s, 2H), 6.83 ~ 6.96(m, 4H), 7.26 ~ 7.51(m, 4H), 7.79 ~ 7.84(dd, 1H).

5

例 72: 2-正丁基-5-[2'-哌啶子基羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 62)

M.P.: 120 ~ 127 °C.

10 IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620, 1555.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.86 ~ 0.92(t, 3H), 1.17 ~ 1.69(m, 10H), 2.28(s, 3H), 2.45 ~ 2.78(m, 6H), 3.39 ~ 3.50(m, 4H), 5.22(s, 2H), 7.09 ~ 7.13(m, 4H), 7.38 ~ 7.62(m, 4H), 7.91 ~ 7.95(dd, 1H).

15 例 73: 2-正丁基-5-[2'-(4"-苄基哌啶子基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 63)

M.P.: 125 ~ 129 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620, 1555.

20 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.86 ~ 0.94(t, 3H), 1.11 ~ 1.39(m, 4H), 1.52 ~ 1.82(m, 6H), 2.35(s, 3H), 2.36 ~ 2.63(m, 7H), 2.82 ~ 2.92(t, 2H), 3.91 ~ 4.02(m, 1H), 4.58 ~ 4.67(m, 1H), 5.19(s, 2H), 7.09 ~ 7.63(m, 13H), 7.94 ~ 8.02(dd, 1H).

25 例 74: 2-正丁基-5-[2'-(4"-甲基哌啶子基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 64)

M.P.: 160 ~ 165 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620, 1555.

30 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.85 ~ 1.12(m, 6H), 1.15 ~ 1.40(m, 3H), 1.57 ~ 1.69(m, 6H), 2.29(s, 3H), 2.42 ~ 2.81(m, 7H), 2.89 ~ 3.03(m, 1H), 3.81 ~ 3.93(m, 1H), 4.41 ~ 4.52(m, 1H), 5.22(s, 2H), 7.06 ~ 7.09(m, 4H), 7.41 ~ 7.59(m, 4H), 7.90 ~ 7.95(dd, 1H).

35 例 75: 2-正丁基-5-[2'-(3", 3"-二甲基哌啶子基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 65)

M.P.: 124 ~ 129 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620, 1555.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.88 ~ 0.95(m, 6H), 1.31 ~ 2.11(m, 11H),
5 2.31(s, 3H), 2.49 ~ 2.84(m, 4H), 3.09 ~ 3.21(m, 2H), 3.31 ~ 3.48(m, 2H),
3.95(m, 1H), 5.23(s, 2H), 7.09 ~ 7.13(m, 4H), 7.42 ~ 7.58(m, 4H), 7.91 ~
8.02(dd, 1H).

10 例 76: 2-正丁基-5-[2'-(4"-乙氧基羰基哌啶子基)羰乙基]-6-甲
基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 66)

M.P.: 129 ~ 132 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1740, 1660, 1620, 1555.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.84 ~ 0.88(t, 3H), 0.92 ~ 1.42(m, 5H), 1.53 ~
15 1.71(m, 3H), 1.81 ~ 1.99(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.46 ~ 2.84(m, 8H), 3.02 ~
3.15(t, 1H), 3.83 ~ 3.97(m, 2H), 4.05 ~ 4.16(m, 2H), 4.23 ~ 4.39(m, 1H),
5.21(s, 2H), 6.95 ~ 7.14(m, 4H), 7.37 ~ 7.67(m, 4H), 7.86 ~
7.91(dd, 1H).

20 例 77: 2-正丁基-5-[2'-(2"-乙氧基羰基哌啶子基)羰乙基]-6-甲
基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 67)

M.P.: 128 ~ 134 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1740, 1660, 1620, 1555.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.86 ~ 0.94(t, 3H), 1.20 ~ 1.44(m, 7H), 1.62 ~
25 1.71(m, 4H), 1.81 ~ 2.17(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.55 ~ 2.79(m, 6H), 3.15 ~
3.31(m, 1H), 3.81 ~ 3.98(t, 2H), 4.08 ~ 4.21(q, 2H), 5.23(s, 2H), 7.03 ~
7.18(m, 4H), 7.36 ~ 7.61(m, 4H), 7.93 ~ 8.01(dd, 1H).

30 例 78: 2-正丁基-5-[2'-(4"-氨基羰基哌啶子基)羰乙基]-6-甲
基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 68)

M.P.: 240 ~ 246 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620, 1555.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.78 ~ 0.86(t, 3H), 1.22 ~ 1.74(m, 11H), 2.37(s,
35 3H), 2.48 ~ 2.62(m, 4H), 2.81 ~ 2.98(t, 2H), 3.93 ~ 4.08(m, 1H), 4.31 ~

4.42(dd, 1H), 5.19(s, 2H), 6.78(s, 1H), 6.91 ~ 7.13(m, 4H), 7.28 ~ 7.61(m, 5H)。

5 例 79：2-正丁基-5-[2'-(3"-二乙氨基羰基哌啶子基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 69)

M.P.: 126 ~ 129 °C。

IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1620, 1555。

10 ¹H NMR(CDCl₃): δ 0.79 ~ 0.99(t, 3H), 1.10 ~ 1.29(m, 3H), 1.31 ~ 1.48(m, 2H), 1.63 ~ 1.78(m, 6H), 2.35(s, 3H), 2.41 ~ 2.72(m, 6H), 2.81 ~ 3.52(m, 6H), 3.84 ~ 3.91(m, 1H), 4.61 ~ 4.73(m, 1H), 5.19(s, 2H), 6.98 ~ 7.12(m, 4H), 7.42 ~ 7.61(m, 4H), 7.72 ~ 7.89(dd, 1H)。

15 例 80：2-正丁基-5-(2'-六亚甲基亚胺基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 70)

M.P.: 110 ~ 116 °C。

IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1620, 1555。

20 ¹H NMR(CDCl₃): δ 0.84 ~ 0.92(t, 3H), 1.17 ~ 1.73(m, 12H), 2.26(s, 3H), 2.44 ~ 2.62(m, 4H), 2.71 ~ 2.79(t, 2H), 3.37 ~ 3.45(m, 4H), 5.19(s, 2H), 6.98 ~ 7.12(m, 4H), 7.32 ~ 7.57(m, 4H), 7.79 ~ 7.84(dd, 1H)。

25 例 81：2-正丁基-5-(2'-七亚甲基亚胺基羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 71)

M.P.: 126 ~ 130 °C。

IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1620, 1555。

30 ¹H NMR(CDCl₃): δ 0.85 ~ 0.92(t, 3H), 1.23 ~ 1.65(m, 14H), 2.28(s, 3H), 2.45 ~ 2.62(m, 4H), 2.72 ~ 2.78(t, 2H), 3.34 ~ 3.41(m, 4H), 5.21(s, 2H), 7.02 ~ 7.19(m, 4H), 7.32 ~ 7.57(m, 4H), 7.86 ~ 7.93(dd, 1H)。

35 例 82：2-正丁基-5-噻唑烷基羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 72)

M.P.: 218 ~ 224 °C。

IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1620, 1555。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.86 ~ 0.94(t, 3H), 1.31 ~ 1.39(m, 2H), 1.56 ~ 1.66(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.48 ~ 2.65(m, 4H), 2.71 ~ 2.76(t, 2H), 2.92 ~ 3.09(m, 2H), 3.68 ~ 3.78(m, 2H), 4.43 ~ 4.49(d, 2H), 5.22(s, 2H), 7.01 ~ 7.27(m, 4H), 7.36 ~ 7.59(m, 4H), 7.87 ~ 7.94(dd, 1H).

5

例 83: 2-正丁基-5-吗啉代羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 73)

M.P.: 88 ~ 92 °C.

10

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620, 1555.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.82(t, 3H), 1.15 ~ 1.38(m, 2H), 1.45 ~ 1.65(m, 2H), 2.18(s, 3H), 2.60(t, 2H), 3.46(s, 2H), 3.59 ~ 3.62(m, 8H), 5.28(s, 2H), 7.08(s, 4H), 7.45 ~ 7.72(m, 4H).

15

例 84: 2-正丁基-5-(3', 5'-二甲基吗啉代羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 74)

M.P.: 98 ~ 104 °C.

20

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620, 1555.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.82 ~ 0.89(t, 3H), 1.22 ~ 1.41(m, 2H), 1.58 ~ 1.68(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.49 ~ 2.63(m, 6H), 3.62(s, 2H), 3.88 ~ 3.95(m, 4H), 5.17(s, 2H), 6.95 ~ 7.08(m, 4H), 7.26 ~ 7.68(m, 4H), 7.71 ~ 7.75(dd, 1H).

25

例 85: 2-正丁基-5-硫代吗啉代羰甲基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 75)

M.P.: 139 ~ 144 °C.

30

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620, 1555.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.80 ~ 0.84(t, 3H), 1.14 ~ 1.42(m, 8H), 1.52 ~ 1.59(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.47 ~ 2.56(t, 2H), 3.26 ~ 3.42(m, 2H), 3.51 ~ 3.77(m, 4H), 3.98 ~ 4.15(m, 2H), 5.17(s, 2H), 6.89 ~ 7.08(m, 4H), 7.21 ~ 7.62(m, 4H), 7.82 ~ 7.92(dd, 1H).

35

例 86: 2-正丁基-5-(4'-甲基哌嗪基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 76)

M.P.: 166 ~ 170 °C.

IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1620, 1555.

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 0.88(t, 3H), 1.25 ~ 1.45(m, 2H), 1.55 ~
5 1.75(m, 2H), 2.23(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.59 ~ 2.80(m, 6H), 3.60(s, 2H),
3.61 ~ 3.75(m, 4H), 5.25(s, 2H), 7.05 ~ 7.22(m, 4H), 7.35 ~ 7.70(m, 4H).

例 87: 2-正丁基-5-(4'-乙酰基哌嗪基羰甲基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-
四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 77)

10

M.P.: 161 ~ 166 °C.

IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1620, 1555.

¹H NMR(CDCl₃): δ 0.85 ~ 0.95(t, 3H), 1.31 ~ 1.45(m, 2H), 1.61 ~
1.74(m, 2H), 1.99 ~ 2.07(m, 2H), 2.51(s, 3H), 2.61 ~ 2.72(m, 2H), 3.27 ~
15 3.72(m, 10H), 5.21(s, 2H), 7.01 ~ 7.09(m, 4H), 7.39 ~ 7.61(m, 3H), 7.81 ~
7.94(dd, 1H).

例 88: 2-正丁基-5-(2'-吗啉代羰乙基)-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑
-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 78)

20

M.P.: 137 ~ 142 °C.

IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1620, 1555.

¹H NMR(CDCl₃): δ 0.86 ~ 0.94(t, 3H), 1.32 ~ 1.45(m, 2H), 1.58 ~
1.78(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.48 ~ 2.82(m, 6H), 4.43 ~ 4.61(m, 8H), 5.32(s,
25 2H), 7.07 ~ 7.15(m, 4H), 7.39 ~ 7.61(m, 4H), 7.95 ~ 7.99(dd, 1H).

例 89: 2-正丁基-5-[2'-(3'', 5''-二甲基吗啉代)羰乙基]-6-甲基
-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 79)

30

M.P.: 180 ~ 185 °C.

IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1620, 1555.

¹H NMR(CDCl₃): δ 0.86 ~ 0.94(t, 3H), 1.13 ~ 1.32(m, 8H), 1.58 ~
1.62(m, 2H), 2.36(s, 3H), 2.48 ~ 2.93(m, 8H), 3.44 ~ 3.53(m, 2H), 3.74 ~
3.84(d, 1H), 4.41 ~ 4.48(d, 1H), 5.18(s, 2H), 6.90 ~ 7.08(m, 4H), 7.29 ~
35 7.55(m, 4H), 7.81 ~ 7.88(dd, 1H).

例 90: 2-正丁基-5-硫代吗啉代羰乙基-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 80)

M.P.: 186 ~ 190 °C.

5 IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1620, 1555.

¹H NMR(CDCl₃): δ 0.82 ~ 0.93(t, 3H), 1.27 ~ 1.42(m, 2H), 1.52 ~ 1.64(m, 2H), 1.88 ~ 2.07(m, 3H), 2.23(s, 3H), 2.55 ~ 2.84(m, 10H), 3.74 ~ 3.89(m, 4H), 5.17(s, 2H), 6.91 ~ 7.06(m, 4H), 7.31 ~ 7.48(m, 4H), 7.77 ~ 7.82(dd, 1H).

10

例 91: 2-正丁基-5-[2'-(4"-乙酰基哌嗪基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 81)

M.P.: 144 ~ 148 °C.

15 IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1620, 1555.

¹H NMR(CDCl₃): δ 0.85 ~ 0.93(t, 3H), 1.31 ~ 1.45(m, 2H), 1.61 ~ 1.74(m, 2H), 1.99 ~ 2.07(m, 3H), 2.35(s, 3H), 2.61 ~ 2.72(m, 4H), 2.72 ~ 3.59(m, 10H), 5.21(s, 2H), 7.01 ~ 7.09(m, 4H), 7.39 ~ 7.61(m, 4H), 7.81 ~ 7.94(dd, 1H).

20

例 92: 2-正丁基-5-[2'-(4"-2"-吡啶基)哌嗪基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 82)

M.P.: 142 ~ 147 °C.

25 IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1620, 1555.

¹H NMR(CDCl₃): δ 0.82 ~ 0.90(t, 3H), 1.25 ~ 1.42(m, 2H), 1.54 ~ 1.68(m, 2H), 2.29(s, 3H), 2.58 ~ 2.65(m, 4H), 2.83 ~ 3.23(d, 2H), 3.22 ~ 3.25(d, 2H), 3.33 ~ 3.53(m, 4H), 3.63 ~ 3.68(q, 2H), 5.19(s, 2H), 7.04 ~ 7.21(m, 4H), 7.41 ~ 7.59(m, 4H), 7.78 ~ 7.92(dd, 1H).

30

例 93: 2-正丁基-5-[2'-(4"-反式-肉桂基哌嗪基)羰乙基]-6-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-嘧啶-4-(3H)-酮(化合物 83)

M.P.: 134 ~ 139 °C.

35 IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1620, 1555.

¹H NMR(CDCl₃): δ 0.86 ~ 0.94(t, 3H), 1.29 ~ 1.43(m, 2H), 1.58 ~

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620, 1555.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.86 ~ 0.94(t, 3H), 1.29 ~ 1.43(m, 2H), 1.58 ~ 1.68(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.63 ~ 2.84(m, 8H), 3.20 ~ 3.32(m, 4H), 3.61 ~ 3.67(m, 2H), 4.43 ~ 4.61(m, 8H), 5.17(s, 2H), 6.01 ~ 6.14(d, 1H), 6.46 ~ 6.54(d, 1H), 7.04 ~ 7.12(m, 4H), 7.26 ~ 7.54(m, 9H), 7.79 ~ 7.84(dd, 1H).

实验测试结果

本发明的代表性化合物的拮抗活性是用下面描述的方法来评价的。结果见表 1。

从新西兰白兔中分离出主动脉，把主动脉上的脂肪及与其相连的器官去除。把主动脉切成 3 ~ 4mm 形成环状试样。主动脉试样悬浮在 20ml 含被 95% O_2 / 5% CO_2 (PH 7.4)饱和的改良 Krebs-Henseleit 溶液的器官浴中(37 $^{\circ}\text{C}$)。

接着，主动脉试样在 90 分钟内间歇地受到 2g 抗拉强度的测试，每隔 30 分钟清洗试样，然后把试样放到 30mM 的 KCl 中观察其收缩反应。主动脉试样洗过三次以上后为稳定起见又每隔 30 分钟添加血管紧张肽 II(10mM)使之收缩三次。第三次对于血管紧张肽 II 的收缩反应被定为参比标准。

第三次收缩后 10 分钟，把试验用的化合物注入已温育 20 分钟的主动脉试样中。

把从以上抑制试验中得到的血管紧张肽 II 的收缩曲线与参比标准对比，得到每一种测试化合物的 IC_{50} (抑制 50%血管紧张肽 II 引起的收缩效果所需的浓度)。

表 1

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
化合物 1	9.05	化合物 28	92.3
化合物 2	14.2	化合物 29	17.0
化合物 3	22.3	化合物 30	7.26
化合物 4	15.1	化合物 31	17.0
化合物 5	30.7	化合物 32	2.95
化合物 6	22.7	化合物 33	11.2
化合物 7	2.84	化合物 34	4.17
化合物 8	73.6	化合物 35	62.0
化合物 9	4.35	化合物 36	44.5
化合物 10	37.1	化合物 37	2.74
化合物 11	7.71	化合物 38	335
化合物 12	5.59	化合物 39	36.1
化合物 13	4.99	化合物 40	2.74
化合物 14	7.39	化合物 41	119
化合物 15	19.4	化合物 42	2.06
化合物 16	174	化合物 43	2.08
化合物 17	4.63	化合物 44	2.04
化合物 18	93.3	化合物 45	2.46
化合物 19	2.63	化合物 46	405
化合物 20	8.53	化合物 47	128
化合物 21	2.63	化合物 48	>10 ⁻⁵ (M)
化合物 22	2.37	化合物 49	8.96
化合物 23	3.50	化合物 50	28.4
化合物 24	169	化合物 51	5.99
化合物 25	9.43	化合物 52	3.56
化合物 26	42.8	化合物 53	6.24
化合物 27	30.8	化合物 54	2.20

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
化合物 55	3.64	化合物 70	11.6
化合物 56	3.33	化合物 71	16.8
化合物 57	3.60	化合物 72	9.13
化合物 58	5.86	化合物 73	1.75
化合物 59	3.36	化合物 74	1.03
化合物 60	2.88	化合物 75	2.76
化合物 61	7.85	化合物 76	3.59
化合物 62	9.62	化合物 77	2.17
化合物 63	302	化合物 78	5.22
化合物 64	>10 ⁻⁵ (M)	化合物 79	13.1
化合物 65	7.60	化合物 80	4.06
化合物 66	9.70	化合物 81	9.87
化合物 67	30.4	化合物 82	53.0
化合物 68	2.29	化合物 83	151
化合物 69	10.7		

正如表 1 所示, 本发明的嘧啶酮化合物显示出对血管紧张肽 II 的高效拮抗能力, 说明在浓度低于 10⁻⁸mol 即对血管紧张肽 II 的受体产生抑制作用。

5

所以, 本发明的化合物可以用于治疗心血管病, 尤其对高血压有效。这种化合物的日有效剂量为 0.1 到 25mg, 优选为 5 到 15mg, 患者可依医嘱每天给药一或两次。

10

本发明中的化合物可用来与药学上可接受的载体、赋形剂、粘合剂等配制成制剂如片剂、胶囊等。

本发明的化合物(I)作为的药物组合物有效成分之一描述如下。

15

例 94: 片剂

成分	重量(mg)
(1) 化合物(40)	15
(2) 乳糖	45
(3) 玉米淀粉	110
(4) 微晶纤维素	25
(5) 硬脂酸镁	5
	200

把上述成分(1)到(4)混合并研磨成粒。把硬脂酸镁加入其中混合并压缩成单位片剂(200mg)。

5

含其它化合物的片剂也用类似的方法制得。每一种片剂患者可依医嘱每日给药一次。

例 95： 胶囊

10

成分	重量(mg)
(1) 化合物(40)	15
(2) 乳糖	135
(3) 微晶纤维素	45
(4) 硬脂酸镁	5
	200

各组分按传统的方法混合并研磨成粒再配成一单位胶囊(200mg)。

15

含其它化合物的胶囊也用类似的办法配制。每种胶囊对患者每日给药一次。