

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D233/90

C07D235/06

[12]发明专利说明书

C07D401/12 A61K 31/4164

A61K 31/44

[21] ZL 专利号 93119912.3

[45]授权公告日 2000年9月6日

[11]授权公告号 CN 1056140C

[22]申请日 1993.12.17 [24]颁证日 2000.6.10

[21]申请号 93119912.3

[30]优先权

[32]1992.12.17 [33]JP [31]337675/1992

[73]专利权人 三共株式会社

地址 日本东京

[72]发明人 柳泽宏明 雨宫由哉 金崎拓郎
下地康雄 小池博之 佐田登志夫

[56]参考文献

CN1050539 1991.4.10 C07D233/56

CN1057256 1991.12.25 C07D235/08

CN1065063 1992.10.7 C07D233/28

EP253310 1988.1.20 C07D233/68

审查员 耿文军

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 杨九昌

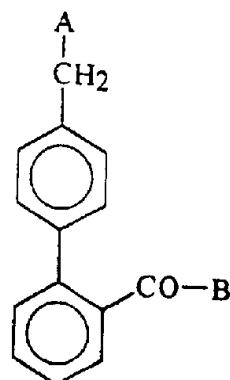
权利要求书 6 页 说明书 144 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 联苯衍生物,它们的制备以及它们在治疗
高血压和心脏病方面的应用

[57]摘要

式(I)化合物:

及其药学上可接受的盐和酯具有抑制血管紧张肽 II 的能力,因而它们可被用于治疗 and 预防高血压和心脏病。

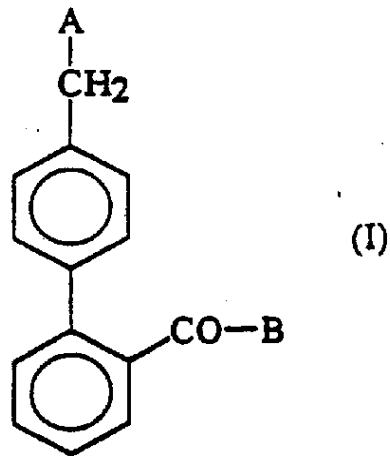


(I)

ISSN 1008-4274

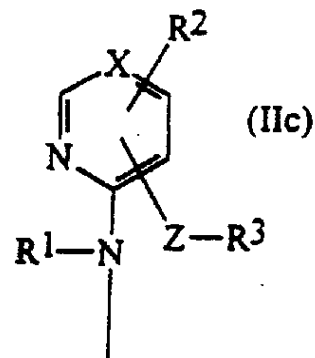
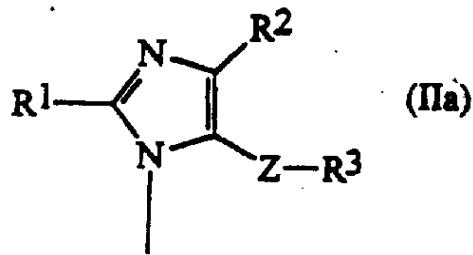
权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物及其药学上可接受的盐和酯:



其中:

A 代表式 IIa 或 IIc 基团:



R^1 代表含有 1 至 6 个碳原子的烷基或式 R^4-Y-R^5 -基团, 其中:

R^4 代表含有 1 至 6 碳原子的烷基,

R^5 代表单键或含有 1 至 4 碳原子的亚烷基, 和

Y 代表氧原子, 或亚氨基($>NH$);

R^2 代表氢原子, 含有 1 至 6 碳原子的未被取代的烷基, 含有 2 至 6 碳原子的未被取代的链烯基, 或含有 1 至 6 碳原子并被至少一个羟基取代的被取代的烷基;

R^3 代表氢原子, 含有 1 至 6 碳原子的烷基, 羧基, 被保护的羧基, 氨基甲酰基或四唑-5-基;

X 代表式 $-CH=$, $-N=$ 或 $-C(COOR^6)=$ 基团, 其中 R^6 表示氢原子或羧基保护基;

Z 代表单键; 以及

B 代表羧基或被保护的羧基;

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 A 代表式(IIa)基团, 且 R^1 代表含有 2 至 4 个碳原子的烷基, 其中烷氧基部分含有 1 至 3 个碳原子而烷基部分含有 1 或 2 个碳原子的烷氧烷基。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 A 代表式(IIa)基团, 而 R^2 代表氢原子, 含有 1 至 6 个碳原子的烷基, 含有 3 至 6 个碳原子的链烯基或含有 1 至 6 个碳原子并被一个羟基取代的被取代的烷基。

4. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 A 代表式(IIa)基团, 而 R^3 代表羧基, 被保护的羧基, 氨基甲酰基或四唑-5-基;

5. 根据权利要求 2 的化合物, 其中 A 代表式(IIa)基团, 而 R^1 代表乙基, 丙基, 丁基, 乙氧基甲基。

6. 根据权利要求 5 的化合物, 其中 A 代表式(IIa)基团, 而 R^1 代表乙基, 丙基或丁基。



7. 根据权利要求 3 的化合物, 其中 A 代表式(IIa)基团, 而 R^2 代表异丙基, 异丙烯基, 羟甲基, 1-羟基-1-甲基乙基, 1-羟基-2-甲基丙基或 1-羟基-2,2-二甲基丙基。

8. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 A 代表式(IIa)基团, 而 R^2 代表异丙烯基, 或 1-羟基-1-甲基乙基; 以及 R^3 代表羧基, 被保护的羧基或四唑-5-基。

9. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 A 代表式(IIa)基团, 而 R^2 代表 1-羟基-2-甲基丙基或 1-羟基-2,2-二甲基丙基, 以及 R^3 代表氨基甲酰基。

10. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 A 代表式(IIa)基团, 而 Z 代表单键。

11. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 A 代表式(IIa)基团, 以及:

R^1 代表乙基, 丙基, 丁基, 或乙氧甲基;

R^2 代表异丙基, 异丙烯基, 羟甲基, 1-羟基-1-甲基乙基, 1-羟基-2-甲基丙基或 1-羟基-2,2-二甲基丙基;

R^3 代表羧基, 被保护的羧基, 氨基甲酰基或四唑-5-基; 和 Z 代表 - 单键。

12. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 A 代表式(IIa)基团, 以及:

R^1 代表乙基, 丙基或丁基;

R^2 代表异丙基, 或 1-羟基-1-甲基乙基;

R^3 代表羧基, 被保护的羧基或四唑-5-基; 和

Z 代表单键。

13. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 A 代表式(IIa)基团, 以及:



R^1 代表乙基, 丙基或丁基;

R^2 代表 1-羟基-2-甲基丙基或 1-羟基-2,2-二甲基丙基;

R^3 代表氨基甲酰基; 和

Z 代表单键。

14. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 A 代表式(IIc)基团, 而 R^1 代表含有 2 至 4 个碳原子的烷基, 或其烷氧基部分含有 1 至 3 个碳原子的烷氧乙基。

15. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 A 代表式(IIc)基团而 R^2 代表氢原子。

16. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 A 代表式(IIc)基团, 而 R^3 代表羧基。

17. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 A 代表式(IIc)基团, 而 X 代表式-CH=基团。

18. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 A 代表式(IIc)基团, 而 Z 代表单键。

19. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 A 代表式(IIc)基团, 而 R^1 代表丙基或 2-甲氧基乙基。

20. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 A 代表式(IIc)基团, 以及:

R^1 代表丙基, 或 2-甲氧基乙基;

R^2 代表氢原子;

R^3 代表羧基;

X 代表式-CH=基团; 和

Z 代表单键。

21. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^3 代表被保护的羧基, 所述的被保护的基为: 其中烷酰基部分含有 2 至 5 个碳原子而烷

基部分含有 1 或 2 个碳原子的烷酰氧基烷基; 或(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基。

22. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 B 代表羧基。

23. 根据权利要求 21 的化合物, 其中 R³ 代表被保护的羧基, 而所述的被保护的基团为新戊酰氧基甲基或(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基。

24. 根据权利要求 1 的化合物, 所述化合物选自:

4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基]-2-丙基咪唑-5-羧酸;

4-异丙基-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基]-2-丙基咪唑-5-羧酸;

4-(1-羟基-2-甲丙基)-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基]-2-丙基咪唑-5-甲酰胺;

4-(1-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基]-2-丙基咪唑-5-甲酰胺;

4-(1-羟基-1-甲乙基)-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基]-2-丙基咪唑-5-羧酸新戊酰氧甲酯;

4-(1-羟基-1-甲乙基)-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基]-2-丙基咪唑-5-羧酸(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲酯;

{4'-[4-(1-羟基-1-甲乙基)-2-丙基-5-(四唑-5-基)咪唑-1-基甲基]联苯-2-基}-乙醛酸; 和

2-{N-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基]-N-丙基氨基}烟酸;
以及它们的药学上可接受的盐和酯。

25. 一种药物组合物, 包括任一前述权利要求中所定义的化合物以及与其混合的在药学上可接受的载体或稀释剂。

26. 权利要求 1 至 24 任一项权利要求所定义的化合物在制备

说明书

联苯衍生物，它们的制备以及它们在治疗 高血压和心脏病方面的应用

本发明涉及一系列新的具有抑制血管紧张肽 II（以下简称作 A II）作用能力的联苯衍生物，因而所述化合物可被用于治疗 and 预防高血压和心脏病。本发明还提供了利用这些新化合物的方法和组合物以及它们的制备方法。

已知肾素-血管紧张肽系统提供了一种维持活体动物内血压体内平衡的重要机理。当血压降低或体液中钠离子浓度降低时，该系统被激活。结果高血压蛋白原酶和血管紧张肽转化酶（在下文中通常简写作“ACE”）被激活并对血管紧张肽原起作用，血管紧张肽原首先被肾素分解产生血管紧张肽 I（以下简写作“A I”）。然后所述 AI 被 ACE 转化成 A II。由于 A II 能诱导血管强烈收缩并加快醛固酮（一种便于体液和钠离子积蓄的激素）分泌，上述系统的活化导致了血压升高。肾素-血管紧张肽系统的抑制剂或抑制药如肾素抑制剂，ACE 抑制剂和 A II 拮抗药能扩张血管，引起血压降低并改善循环功能，其中改善循环功能是这些因素在治疗心脏病方面应用的基础。

目前仅有 ACE 抑制剂被临床应用，但肾素抑制剂和 A II 拮抗剂正在被广泛研究用于这些应用。其中，一些肽类 A II 拮抗剂，如肌丙抗增压素，已经被知道多年，但某些非肽类拮抗剂最近才被发现（例

如，如欧洲专利公开号 2 8 8 3 3，2 8 8 3 4，2 4 5 6 3 7，
2 5 3 3 1 0 和 3 2 3 8 4 1 以及日本专利申请公开昭 5 7 - 98270
和平 3 - 6 3 2 6 4 中所公开的那些)。大部分已发现具有较强活性的
A II 拮抗剂在其分子中具有 (2' - 羧基联苯 - 4 - 基) 甲基基团
或 [2' - (四唑 - 5 - 基) - 联苯 - 4 - 基] 甲基基团，例如，见
欧洲专利公开号 2 5 3 3 1 0 和 3 2 4 3 7 7，以及日本专利申请公
开号平 3 - 5 8 9 4 2，平 3 - 6 3 2 6 4 和平 3 - 9 5 1 8 1 中所
公开的那些。

然而，最接近的现有技术被认为是已转让给本受让人的欧洲专利
公开号 5 4 5 9 1 2，该文献描述了一系列具有优良 A II 拮抗活性的
1 - 联苯甲基咪唑衍生物，但这些化合物在几方面与本发明化合物不
同，主要是未与甲基咪唑基团连结的联苯基部分的苯环上的取代基的
性质不同。

但是这些现有技术化合物的活性仍然不够，因而需要一种具有更
强活性的 A II 拮抗剂供治疗应用。

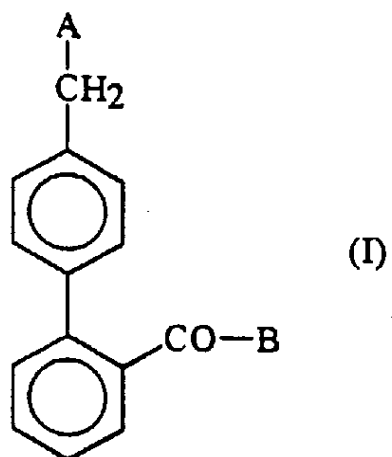
我们现已发现有限系列联苯甲基衍生物具有优良的 A II 受体拮抗
活性，因此这些化合物可用作抗高血压药物并用于治疗 and 预防心脏病。

为此，本发明的目的是提供了一系列新的联苯甲基衍生物。

本发明的另一个目的是提供了具有 A II 抑制活性的这类化合物。

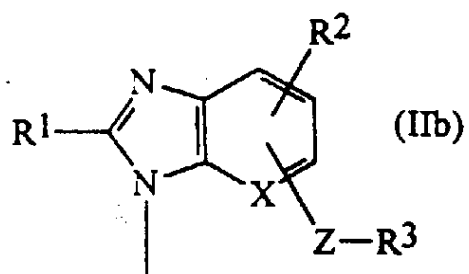
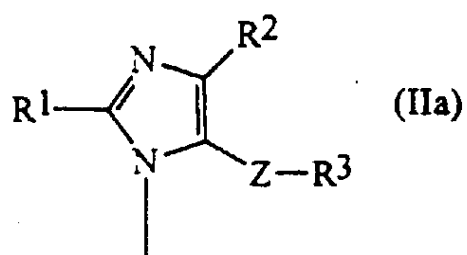
本发明的其它目的和优点随着下面描述将十分清楚。

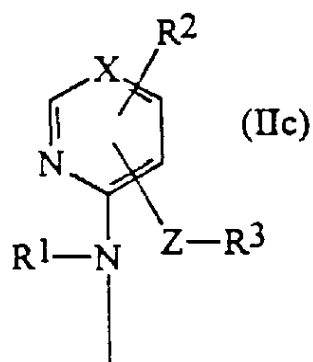
因此，本发明提供了式 (I) 化合物及其药学上可接受的盐和酯：



其中：

A 代表基团 (IIa)，(IIb) 或 (IIc)：





R^1 代表含有 1 至 6 个碳原子的烷基，含有 2 至 6 个碳原子的链烯基，含有 3 至 8 环碳原子的环烷基或式 $R^4 - Y - R^5$ 基团，其中：

R^4 代表氢原子，含有 1 至 6 碳原子的烷基，或含有 3 至 8 环碳原子的环烷基，

R^5 代表单键或含有 1 至 4 碳原子的亚烷基，和

Y 代表氧原子，硫原子或亚氨基 ($>NH$)；

R^2 代表氢原子，卤原子，含有 1 至 6 碳原子的未取代烷基，含有 2 至 6 碳原子的未取代的链烯基，含有 3 至 8 碳原子的未取代环烷基，羟基，氨基，含有 1 至 6 碳原子的烷基氨基，其中各烷基部分含有 1 至 6 碳原子的二烷基氨基，甲酰基，含有 2 至 7 碳原子的烷基羰基，含有 1 至 6 碳原子的烷氧基，含有 1 至 6 碳原子的烷硫基，氰基，硝基，含有 1 至 6 个碳原子且被至少一个选自如下定义的取代基 α 的取代基所取代的取代烷基，含有 2 至 6 碳原子且被至少一个选自如下定义的取代基 α 的取代基所取代的取代链烯基，或含有 3 至 8 碳原子且被至少一个选自如下定义的取代基 α 的取代基所取代的取代环烷基；

R^3 代表氢原子，含有 1 至 6 碳原子的烷基，羧基，被保护羧基，氨

基甲酰基或四唑-5-基；

X代表式 $-CH=$ ， $-N=$ 或 $-C(COOR^6)=$ 基团，其中

R^6 表示氢原子或羧基保护基；

Z代表单键，含有1至4碳原子的亚烷基或1,2-亚乙烯基；以及

B代表羧基，被保护羧基或四唑-5-基；

所述取代基 α 选自卤原子，羟基，氨基，含有1至6碳原子的烷氨基，其中各烷基部分含有1至6碳原子的二烷基氨基，甲酰基，含有2至7碳原子的烷基羰基，含有1至6碳原子的烷氧基，含有1至6碳原子的烷硫基，氰基和硝基。

本发明还提供了用于治疗或预防高血压或心血管疾病的药物组合物，该组合物包含有效量抗高血压剂和与其混合的药学上可接受的载体或稀释剂，其中所述抗高血压剂选自式(I)化合物及其药学上可接受的盐和酯。

本发明进一步提供了用于治疗或预防哺乳动物，如人高血压或心血管疾病的方法，该方法包括对所述哺乳动物施用有效量抗高血压剂，其中所述抗高血压剂选自式(I)化合物及其药学上可接受的盐和酯。

本发明还进一步提供了制备式(I)化合物及其药学上可接受的盐和酯的方法，该方法在下文中更详细描述。

当 R^1 ， R^2 ， R^3 或 R^4 代表烷基时，它们可以是含有1至6碳原子的直链或支链基团，其实例包括甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，仲丁基，叔丁基，异丁基，戊基，2-甲基丁基，3-甲基丁基，2,2-二甲基丙基，己基，2-甲基戊基，3-甲基戊基，4-甲基戊基，3,3-二甲基丁基和2-乙基丁基。优选： R^1 代表含有2至5碳原子的烷基，尤其是乙基，丙基或丁基； R^2 和 R^3 各

自代表甲基，乙基，异丙基，叔丁基，异丁基或3，3-二甲基丁基；以及R⁴代表含有1至4碳原子烷基，尤其是甲基或乙基。

当R²或取代基α代表烷基氨基，二烷基氨基，烷基羰基，烷氧基，烷硫基或取代烷基时，这些烷基或各烷基部分可以是上述R¹中所述的那些含有1至6个碳原子的烷基的任一基团，并优选含有1至4碳原子的烷基。特别优选甲基和乙基。

这类单一和二-烷基氨基的具体实例包括甲氨基，乙氨基，丙氨基，异丙氨基，丁氨基，异丁氨基，仲丁氨基，叔丁氨基，戊氨基，己氨基，二甲氨基，二乙氨基，二丙氨基，二异丙氨基，二丁氨基，二异丁氨基，二叔丁氨基，N-乙基-N-甲基氨基，N-甲基-N-丙基氨基，N-乙基-N-丙基氨基，N-甲基-N-异丙氨基，N-甲基-N-丁氨基和N-甲基-N-叔丁氨基。

这类含有2至7个碳原子的烷基羰基的具体实例包括乙酰基，丙酰基，丁酰基，异丁酰基，戊酰基，异戊酰基，新戊酰基，己酰基和庚酰基，其中优选乙酰基和丙酰基。

这类含有1至6碳原子的烷氧基的具体实例包括甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基，丁氧基，仲丁氧基，叔丁氧基，异丁氧基，戊氧基，2-甲基丁氧基，3-甲基丁氧基，2，2-二甲基丙氧基，己氧基，2-甲基戊氧基，3-甲基戊氧基，4-甲基戊氧基，3，3-二甲基丁氧基和2-乙基丁氧基，其中优选甲氧基和乙氧基。

这类含有1至6碳原子的烷硫基的具体实例包括甲硫基，乙硫基，丙硫基，异丙硫基，丁硫基，仲丁硫基，叔丁硫基，异丁硫基，戊硫基，2-甲基丁硫基，3-甲基丁硫基，2，2-二甲基丙硫基，己硫基，2-甲基戊硫基，3-甲基戊硫基，4-甲基戊硫基，3，3-二甲基丁硫基和2-乙基丁硫基，其中优选甲硫基和乙硫基。

当 R^2 代表取代烷基时，烷基本身含有 1 至 6 个碳原子且被至少一个选自定义如上的取代基 α 的取代基所取代。取代基的数量没有严格限制，它们只是受可取代碳原子数量和可能的有限空间限制；优选的取代基数量依赖于取代基的性质。例如，当取代基为卤原子时，优选的数量为 1 至 5（在取代的甲基情况下为 1 至 3），较优选 2 至 5（在取代的甲基情况下为 2 或 3）。在其它取代基情况下，优选单取代基。当具有两个或多个取代基时，它们可以相同或不同。这类取代基的实例包括：卤原子，如氟，氯，溴和碘原子，其中优选氟和氯原子，最优选氟原子；羟基；氨基；烷基氨基和二烷基氨基，如上述 R^2 所列举的基团；甲酰基；烷基羰基，烷氧基和烷硫基，如上述 R^2 中所列举的那些基团；氰基以及硝基。这类被取代的烷基的实例包括三氟甲基，五氟乙基，七氟丙基，羟甲基，1-羟基乙基，2-羟基乙基，1-羟基-1-甲基乙基，1-羟基丙基，1-羟基-1-甲基丙基，1-羟基-2-甲基丙基，1-乙基-1-羟基丙基，1-羟基-2，2-二甲基丙基，2-乙基-1-羟基丁基，2-乙基-1-羟基戊基，氨基，1-氨基乙基，2-氨基乙基，1-氨基-1-甲基乙基，1-氨基丙基，1-氨基-1-甲基丙基，1-氨基-2-甲基丙基，1-氨基-1-乙基丙基，N-甲基氨基甲基，N-乙基氨基，N，N-二甲基氨基甲基，N，N-二乙氨基甲基，甲酰基甲基，甲酰基乙基，乙酰基甲基，乙酰基乙基，丙酰基甲基，丁酰基甲基，异丁酰基甲基，甲氧基甲基，1-甲氧基乙基，2-甲氧基乙基，1-甲氧基-1-甲基乙基，1-甲氧基丙基，1-甲氧基-1-甲基丙基，1-甲氧基-2-甲基丙基，1-乙基-1-甲氧基丙基，1-甲氧基-2，2-二甲基丙基，2-乙基-1-甲氧基丁基，甲硫基甲基，乙硫基

甲基，1-甲硫基乙基，2-甲硫基乙基，氰基甲基，1-氰基乙基，2-氰基乙基，硝基甲基，1-硝基乙基和2-硝基乙基，其中我们优选三氟甲基，五氟乙基，羧甲基，1-羧基乙基，1-羧基-1-甲基乙基，1-羧基丙基，1-羧基-2-甲基丙基，1-羧基-2，2-二甲基丙基，氨基甲基，N-甲氨基甲基，N，N-二甲氨基甲基，N，N-二乙氨基甲基，乙酰甲基，丙酰甲基，甲氧甲基和1-甲氧基-1-甲基乙基。

当 R^1 或 R^2 代表未取代的链烯基或 R^2 代表取代的链烯基时，该链烯基可以是任何含有2至6个碳原子的链烯基并可以是直链或支链基团。这类基团的实例包括乙烯基，烯丙基，1-丙烯基，异丙烯基，1-丁烯基，2-丁烯基，2-甲基-1-丙烯基，1-戊烯基，2-戊烯基，3-甲基-2-丁烯基和1-己烯基，其中优选那些含有2至4碳原子的链烯基，较优选那些含有3或4碳原子的链烯基。对于 R^1 ，我们优选含有3或4碳原子的链烯基，特别是1-丙烯基和1-丁烯基。对于 R^2 ，我们优选含有3或4碳原子的链烯基，特别是异丙烯基和2-甲基-1-丙烯基。

当 R^2 代表被取代的链烯基时，所述一个或多个取代基可选自如上定义和例举的取代基 α 。如前所述，对这类取代基的数量没有严格限制，它们只是受可取代碳原子的数量和可能的有限空间限制，并且优选的取代基数量依赖于取代基的性质。在这种情况下，当取代基为卤原子时，优选的数量为1至3。对于其它取代基，优选单个取代基。当具有两个或多个取代基时，它们可以相同或不同。这类取代基的实例包括2，2-二氟乙烯基，2，2-二氯乙烯基，3-羧基-1-丙烯基，3-羧基-2-甲基-1-丙烯基，3-氨基-1-丙烯基，

3-氨基-2-甲基-1-丙烯基, 3-甲氨基-1-丙烯基, 3-甲氨基-2-甲基-1-丙烯基, 3-(N,N-二甲氨基)-1-丙烯基, 3-(N,N-二甲氨基)-2-甲基-1-丙烯基, 3-甲酰基-1-丙烯基, 3-甲酰基-2-甲基-1-丙烯基, 2-乙酰基乙烯基, 2-丙酰基乙烯基, 3-甲氧基-1-丙烯基, 3-甲氧基-2-甲基-1-丙烯基, 3-甲硫基-1-丙烯基, 3-甲硫基-2-甲基-1-丙烯基, 3-氰基-1-丙烯基, 3-氰基-2-甲基-1-丙烯基, 3-硝基-1-丙烯基和2-甲基-3-硝基-1-丙烯基, 其中我们优选2, 2-二氟乙烯基, 2, 2-二氯乙烯基, 3-羟基-2-丙烯基, 3-羟基-2-甲基-1-丙烯基, 3-甲氧基-1-丙烯基和3-甲氧基-2-甲基-1-丙烯基。

当 R^1 , R^2 或 R^4 代表环烷基或 R^2 代表被取代的环烷基时, 所述环烷基含有3至8, 优选3至6碳原子, 其实例包括环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基和环辛基, 其中优选环丙基, 环丁基, 环戊基和环己基。对于 R^1 和 R^4 , 优选环丙基。对于 R^2 , 优选环戊基和环己基。

当 R^2 代表被取代的环烷基时, 其可以是上面例举的任何环烷基, 优选含有3至6环碳原子并可被至少一个选自如上定义和例举的取代基 α 的取代基所取代。如前所述, 这类取代基的数量并没有特别限制, 它们只是受可取代碳原子的数量以及可能的有限空间限制, 并且优选的取代基的数量依赖于取代基的性质。在这种情况下, 当取代基为卤原子时, 优选的数量为1至3。对于其它取代基, 优选单个取代基。当存在两个或多个取代基时, 它们可以相同或不同。这类取代基的实例包括1-氟环戊基, 1-氟环己基, 1-羟基环丙基, 1-羟基环

丁基，1-羟基环戊基，3-羟基环戊基，1-羟基环己基，4-羟基环己基，1-羟基环庚基，1-氨基环戊基，1-氨基环己基，1-(甲氨基)环戊基，1-(甲氨基)环己基，1-(N,N-二甲氨基)环戊基，1-(N,N-二甲氨基)环己基，1-甲酰基环戊基，1-甲酰基环己基，1-乙酰基环戊基，1-乙酰基环己基，1-甲氧基环丙基，1-甲氧基环丁基，1-甲氧基环戊基，1-甲氧基环己基，1-甲硫基环戊基，1-甲硫基环己基，1-氰基环戊基，1-氰基环己基，1-硝基环戊基和1-硝基环己基。其中我们优选1-羟基环戊基，1-羟基环己基，1-甲氧基环戊基和1-甲氧基环己基。

当 R^2 或取代基 α 表示卤原子时，它们可以是，例如，氟，氯，溴或碘原子，优选氟，氯或溴原子，较优选氟或氯原子。

当 R^5 或 Z 表示亚烷基时，它们可以是含有1至4，优选1或2碳原子的直链或支链基团。当“自由”价存在于同一碳原子上时，这类基团有时被称作“1,1-亚烷基”（“alkylidene”），不过其中“自由”价存在于同一碳原子上的亚烷基以及那些“自由”价存在于不同碳原子上的亚烷基在本文中共同称作“亚烷基”（“alkylene”），这也更符合常规。这类基团的实例包括亚甲基，1,2-亚乙基，1,3-亚丙基，1,4-亚丁基，1,1-亚乙基，1,1-亚丙基，1,1-亚丁基和1,1-亚异丁基，优选亚甲基和1,2-亚乙基，最优选亚甲基。

当 R^3 或 B 代表被保护羧基，或 R^6 代表羧基保护基时，该羧基保护基可以是任一有机合成化学领域中广泛知道的那些羧基保护基或是在生命体内转化成羧基的酯基。这类保护基的实例包括：含有1至6碳原子的烷基，如上述 R^1 所代表的烷基中所列举的那些

烷基，尤其是甲基，乙基和叔丁基；

含有 1 至 6 个，优选 1 至 4 个碳原子的卤代烷基，如三氟甲基，2，2，2-三氟乙基，2，2，2-三氯乙基，2-氟乙基，2-氯乙基，2-碘乙基，3-氯丙基，4-氟丁基和 6-碘己基，优选 2，2，2-三氟乙基和 2-氯乙基；

含有 1 至 6 个，优选 2 至 4 个碳原子并具有一或多个，优选 1 或 2 个羟基的羟烷基，如羟甲基，2-羟乙基，2，3-二羟基丙基，3-羟基丙基，3，4-二羟基丁基，4-羟基丁基，5-羟基戊基和 6-羟基己基，优选 2-羟基乙基；

烷氧烷基和烷氧基烷氧烷基，其中烷氧基或各烷氧基以及各烷基含有 1 至 6 个碳原子，优选 1 至 4 个碳原子，较优选 1 或 2 个碳原子，如甲氧甲基，2-甲氧基乙基，2-乙氧基乙基和 2-甲氧基乙氧基甲基，优选甲氧甲基；

苯甲酰甲基；

烷氧羰基烷基，其中烷氧基和烷基各含有 1 至 6 个，优选 1 至 4 个，较优选 1 或 2 个，碳原子，如甲氧羰基甲基；

氰基烷基，其中烷基部分含有 1 至 6 个，优选 1 至 4 个，较优选 1 或 2 个，碳原子，如氰甲基和 2-氰基乙基；

烷硫甲基，其中烷基部分含有 1 至 6 个，优选 1 至 4 个，较优选 1 或 2 个碳原子，如甲硫甲基和乙硫甲基；

芳硫基甲基，其中芳基部分含有 6 至 10 个，优选 6 或 10 个碳原子，如苯硫甲基和萘硫基甲基；

烷磺酰烷基，其中各烷基部分含有 1 至 6 个，优选 1 至 4 个，较优选 1 或 2 个碳原子，并且其中烷磺酰部分的烷基可以是未取代的或被一

个或多个，优选 1 至 3 个卤原子取代，如 2-甲磺酰乙基和 2-三氟甲磺酰乙基；

芳基磺酰烷基，其中芳基部分含有 6 至 10 个，优选 6 或 10 个环碳原子且烷基部分含有 1 至 6 个，优选 1 至 4 个，较优选 1 或 2 个碳原子，如 2-苯磺酰乙基和 2-甲苯磺酰乙基；

芳烷基，其中烷基被一个或多个（优选 1 至 3 个，较优选 1 或 2 个）芳基取代，所述芳基各自含有 6 至 10 个，优选 6 或 10 个碳原子并被一个或多个烷基，烷氧基或卤素取代基任意取代；烷基部分含有 1 至 6 个，优选 1 至 4 个，较优选 1 或 2 个碳原子且芳烷基本身总计芳基和烷基部分优选含有 7 至 13 个碳原子，如苄基，苯乙基，3-苯基丙基，4-苯基丁基，二苯甲基和萘甲基；

含有 6 至 10 碳原子的芳基，如苯基和萘基；

烷酰氧基烷基，其中烷酰基含有 1 至 6 个，优选 2 至 5 个碳原子以及烷基含有 1 至 6 个，优选 1 至 4 个，较优选 1 或 2 个碳原子。如甲酰氧基甲基，乙酰氧基甲基，丙酰氧基甲基，丁酰氧基甲基，新戊酰氧基甲基，戊酰氧基甲基，异戊酰氧基甲基，己酰氧基甲基，1-甲酰氧基乙基，1-乙酰氧基乙基，1-丙酰氧基乙基，1-丁酰氧基乙基，1-新戊酰氧基乙基，1-戊酰氧基乙基，1-异戊酰氧基乙基，1-己酰氧基乙基，2-甲酰氧基乙基，2-乙酰氧基乙基，2-丙酰氧基乙基，2-丁酰氧基乙基，2-新戊酰氧基乙基，2-戊酰氧基乙基，2-异戊酰氧基乙基，2-己酰氧基乙基，1-甲酰氧基丙基，1-乙酰氧基丙基，1-丙酰氧基丙基，1-丁酰氧基丙基，1-新戊酰氧基丙基，1-戊酰氧基丙基，1-异戊酰氧基丙基，1-己酰氧基丙基，1-乙酰氧基丁基，1-丙酰氧基丁基，1-丁酰氧

基丁基，1-新戊酰氧基丁基，1-乙酰氧基戊基，1-丙酰氧基戊基，1-丁酰氧基戊基，1-新戊酰氧基戊基和1-新戊酰氧基己基，其中我们优选甲酰氧基甲基，乙酰氧基甲基，丙酰氧基甲基，丁酰氧基甲基，新戊酰氧基甲基，1-甲酰氧基乙基，1-乙酰氧基乙基，1-丙酰氧基乙基，1-丁酰氧基乙基和1-新戊酰氧基乙基，较优选乙酰氧基甲基，丙酰氧基甲基，丁酰氧基甲基，新戊酰氧基甲基，1-乙酰氧基乙基，1-丙酰氧基乙基，1-丁酰氧基乙基和1-新戊酰氧基乙基，且最优选新戊酰氧基甲基和1-新戊酰氧基乙基；

其中环烷基含有5或6碳原子以及烷基含有1至6个，优选1至4个，较优选1或2个碳原子的环烷羰氧基烷基，如环戊烷羰氧基甲基，环己烷羰氧基甲基，1-环戊烷羰氧基乙基，1-环己烷羰氧基乙基，1-环戊烷羰氧基丙基，1-环己烷羰氧基丙基，1-环戊烷羰氧基丁基和1-环己烷羰氧基丁基，其中我们优选环戊烷羰氧基甲基，环己烷羰氧基甲基，1-环戊烷羰氧基乙基和1-环己烷羰氧基乙基；

烷氧羰氧基烷基，其中烷氧基和烷基各含有1至6个碳原子，烷基部分优选含有1至5个，较优选1或2个碳原子，且烷氧基部分优选含有1至4个碳原子，如甲氧羰氧基甲基，乙氧羰氧基甲基，丙氧羰氧基甲基，异丙氧羰氧基甲基，丁氧羰氧基甲基，异丁氧羰氧基甲基，戊氧羰氧基甲基，己氧羰氧基甲基，1-甲氧羰氧基乙基，1-乙氧羰氧基乙基，1-丙氧羰氧基乙基，1-异丙氧羰氧基乙基，1-丁氧羰氧基乙基，1-异丁氧羰氧基乙基，1-戊氧羰氧基乙基，1-己氧羰氧基乙基，2-甲氧羰氧基乙基，2-乙氧羰氧基乙基，2-丙氧羰氧基乙基，2-异丙氧羰氧基乙基，2-丁氧羰氧基乙基，2

—异丁氧羰氧基乙基，2-戊氧羰氧基乙基，2-己氧羰氧基乙基，
1-甲氧羰氧基丙基，1-乙氧羰氧基丙基，1-丙氧羰氧基丙基，
1-异丙氧羰氧基丙基，1-丁氧羰氧基丙基，1-异丁氧羰氧基丙
基，1-戊氧羰氧基丙基，1-己氧羰氧基丙基，1-甲氧羰氧基丁
基，1-乙氧羰氧基丁基，1-丙氧羰氧基丁基，1-异丙氧羰氧基
丁基，1-丁氧羰氧基丁基，1-异丁氧羰氧基丁基，1-甲氧羰氧
基戊基，1-乙氧羰氧基戊基，1-甲氧羰氧基己基和1-乙氧羰氧
基己基，其中我们优选甲氧羰氧基甲基，乙氧羰氧基甲基，丙氧羰氧
基甲基，异丙氧羰氧基甲基，丁氧羰氧基甲基，异丁氧羰氧基甲基，
1-甲氧羰氧基乙基，1-乙氧羰氧基乙基，1-丙氧羰氧基乙基，
1-异丙氧羰氧基乙基，1-丁氧羰氧基乙基，1-异丁氧羰氧基乙
基，1-甲氧羰氧基丙基，1-乙氧羰氧基丙基，1-丙氧羰氧基丙
基，1-异丙氧羰氧基丙基，1-丁氧羰氧基丙基，1-异丁氧羰氧
基丙基，1-甲氧羰氧基丁基，1-乙氧羰氧基丁基，1-丙氧羰氧
基丁基，1-异丙氧羰氧基丁基，1-丁氧羰氧基丁基和1-异丁氧
羰氧基丁基，较优选甲氧羰氧基甲基，乙氧羰氧基甲基，丙氧羰氧基
甲基，异丙氧羰氧基甲基，丁氧羰氧基甲基，异丁氧羰氧基甲基，1
-甲氧羰氧基乙基，1-乙氧羰氧基乙基，1-丙氧羰氧基乙基，1
-异丙氧羰氧基乙基，1-丁氧羰氧基乙基和1-异丁氧羰氧基乙基，
且最优选甲氧羰氧基甲基，乙氧羰氧基甲基，异丙氧羰氧基甲基，1
-甲氧羰氧基乙基，1-乙氧羰氧基乙基和1-异丙氧羰氧基乙基；
其中环烷基含有5或6个碳原子以及烷基含有1至6个，优选1至4
个，较优选1或2个碳原子的环烷氧基羰氧基烷基，如环戊氧基羰氧
基甲基，环己氧基羰氧基甲基，1-环戊氧基羰氧基乙基，1-环己

氧基羰氧基乙基，1-环戊氧基羰氧基丙基，1-环己氧基羰氧基丙基，1-环戊氧基羰氧基丁基和1-环己氧基羰氧基丁基，其中我们优选环戊氧基羰氧基甲基，环己氧基羰氧基甲基，1-环戊氧基羰氧基乙基和1-环己氧基羰氧基乙基；

其中芳基部分含有6至10个，优选6或10个碳原子并被一个或多个烷基，烷氧基或卤素取代基任意取代，且烷基部分含有1至6个，优选含有1至4个，较优选1或2个碳原子的(5-芳基-或5-烷基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基，如(5-苯基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基，[5-(4-甲苯基)-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基]甲基，[5-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基]甲基，[5-(4-氟苯基)-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基]甲基，[5-(4-氯苯基)-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基]甲基，(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基，(5-乙基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基，(5-丙基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基，(5-异丙基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基和(5-丁基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基，其中我们优选(5-苯基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基，(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基和(5-乙基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基，最优选(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基；以及2-苯并[C]咪喃酮基。

上述那些其中含有芳基环的保护基可以是取代的或未取代的，并

且，当为被取代的时，可以含有一个或多个具有1至6碳原子的烷基，具有1至6个碳原子的烷氧基，或卤原子，所有这些基团可以是如上文中所各自例举的基团。

优选的保护基包括：含有1至4碳原子的烷基；苯基；萘基；苄基；具有至少一个选自甲基，乙基，甲氧基，乙氧基，氟和氯取代基的取代基的苄基；二苯甲基；萘甲基；烷酰氧基烷基，其中烷酰基部分含有1至5个碳原子且烷基部分含有1至4个碳原子；环烷烃羰氧基烷基，其中环烷烃部分含有5或6个碳原子且烷基部分包含1至4个碳原子；烷氧羰氧基烷基，其中烷氧基和烷基部分均含有1至4个碳原子；环烷氧基羰氧基烷基，其中环烷烃部分含有5或6个碳原子且烷基部分含有1至4个碳原子；（5-苯基-或5-烷基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基）甲基，其中烷基部分含有1至4个碳原子，以及2-苯并[C]呋喃酮基。

较优选的保护基包括：含有1至4碳原子的烷基；苄基；烷酰氧基烷基，其中烷酰基部分含有1至5个碳原子且烷基部分含有1或2个碳原子；环烷基羰氧基烷基，其中环烷基部分含有5或6个碳原子且烷基部分含有1或2个碳原子；烷氧羰氧基烷基，其中烷氧基部分含有1至4个碳原子且烷基部分含有1或2个碳原子；环烷氧基羰氧基烷基，其中环烷基部分含5或6个碳原子且烷基部分含1或2个碳原子；（5-苯基-或5-烷基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基）甲基，其中烷基部分含有1或2个碳原子；以及2-苯并[C]呋喃酮基。

更优选的保护基包括：烷酰氧基烷基，其中烷酰基部分含2至5个碳原子且烷基部分含1或2个碳原子；烷氧羰氧基烷基，其中烷氧

基部分含 1 至 4 个碳原子且烷基部分含 1 或 2 个碳原子；环烷氧基羰氧基烷基，其中环烷烃部分含有 5 或 6 个碳原子且烷基部分含 1 或 2 个碳原子；以及（5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基）甲基。

最优选的保护基包括：乙酰氧基甲基；新戊酰氧基甲基，乙氧羰氧基甲基，1-(乙氧羰氧基)乙基，异丙氧羰氧基甲基，1-(异丙氧羰氧基)乙基，环己氧基羰氧基甲基，1-(环己氧基羰氧基)乙基和（5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基）甲基。

本发明化合物可以形成盐。对这类盐的性质没有特别限制，只是当它们用于治疗应用时，它们应是药学上可接受的，即众所周知，它们应不低于母体化合物的活性（或不是不能接受的低活性）或不高于母体化合物的毒性（或不能接受的高毒性）。因而由于本发明化合物的分子内含有至少一个碱性基团，故可以形成酸加成盐。这类酸加成盐的实例包括：与无机酸，尤其是与氢卤酸（如氢氟酸，氢溴酸，氢碘酸或盐酸），硝酸，碳酸，硫酸或磷酸形成的盐；与低级烷磺酸形成的盐，如甲磺酸，三氟甲磺酸或乙磺酸；与芳基磺酸如苯磺酸或对-甲苯磺酸所形成的盐；以及与有机羧酸形成的盐，如乙酸，甲酸，酒石酸，草酸，马来酸，苹果酸，琥珀酸，苯甲酸，扁桃酸，抗坏血酸，乳酸，葡糖酸或柠檬酸。这类酸加成盐可通过使式（I）化合物与酸在常规条件下反应制得。

同样，当本发明化合物为其中 R^3 和 \diagup 或 B 代表羧基或四唑基和 \diagup 或 X 代表式 $-C(COOR^6)=$ 基团，其中 R^6 代表氢原子的化合物时，该化合物与碱反应将产生盐。这类盐的实例包括：与碱金属如钠，钾

或锂形成的盐；与碱土金属如钡或钙形成的盐；与其它金属如镁或铝形成的盐；铵盐；以及有机碱盐，如与三乙胺，二异丙胺，环己胺，胍或二环己基胺。

本发明化合物的分子中可以含有一个或多个不对称碳原子并因此可形成旋光异构体。尽管这些化合物在本文中均以单一分子式表示，但本发明既包括单一离析出的异构体又包括包含其外消旋体的混合物。当应用立体有择合成技术或利用光学活性化合物作起始原料时，可直接制得单一异构体；反之，如果已制得异构体的混合物，则可通过常规拆分技术得到单一异构体。

优选的本发明化合物组是下述那些式 (I) 化合物及其药学上可接受的盐和酯，其中：

1 (i). A 代表式 (IIa) 基团，且 R^1 代表含有 2 至 4 个碳原子的烷基，含有 3 至 5 个碳原子的链烯基，其中烷氧基部分含有 1 至 3 个碳原子且烷基部分含有 1 或 2 个碳原子的烷氧烷基，其中烷硫基部分含有 1 至 3 个碳原子且烷基部分含有 1 或 2 个碳原子的烷硫基烷基，或含有 1 至 3 个碳原子的烷硫基；

1 (ii). A 代表式 (IIa) 基团，且 R^2 代表氢原子，卤原子，含有 1 至 6 个碳原子的烷基，含有 3 至 6 个碳原子的链烯基或含有 1 至 6 个碳原子且被卤原子或羟基取代的取代烷基；

1 (iii). A 代表式 (IIa) 基团， R^3 代表羧基，被保护羧基，氨基甲酰基或四唑 - 5 - 基；

1 (iv). A 代表式 (IIa) 基团，且 Z 代表一单键，亚甲基或 1, 2 - 亚乙烯基；

并且特别是那些其中 A 代表式 (IIa) 基团，且 R^1 的定义如 1 (i)，

R^2 的定义如 1 (ii), R^3 的定义如 1 (iii) 以及 Z 的定义如 (iv) 的化合物。

2 (i). A 代表式 (IIb) 基团, 且 R^1 代表含有 2 至 4 个碳原子的烷基, 环丙基, 其中烷氧基部分含有 1 至 3 个碳原子且烷基部分含有 1 或 2 个碳原子的烷氧烷基, 其中烷硫基部分含有 1 至 3 个碳原子且烷基部分含有 1 或 2 个碳原子的烷硫基烷基, 含有 1 至 3 个碳原子的烷氧基或含有 1 至 3 个碳原子的烷硫基;

2 (ii). A 代表式 (IIb) 基团, R^2 代表氢原子, 卤原子或含有 1 至 4 个碳原子的烷基;

2 (iii). A 代表式 (IIb) 基团, R^3 代表氢原子, 含有 1 至 4 个碳原子的烷基, 羧基, 被保护羧基或四唑-5-基;

2 (iv). A 代表式 (IIb) 基团, X 代表式 $-CH=$ 基团, 式 $-N=$ 基团或式 $-C(COOR^6)=$ 基团, 其中 R^6 代表氢原子或羧基保护基;

2 (v). A 代表式 (IIb) 基团, Z 代表一单键, 亚甲基或 1, 2-亚乙烯基;

并且特别是那些其中 A 代表式 (IIb) 基团, 且 R^1 的定义如 2 (i), R^2 的定义如 2 (ii), R^3 定义如 2 (iii) X 定义如 2 (iv) 以及 Z 的定义如 2 (v) 的化合物。

3 (i). A 代表式 (IIc) 基团, R^1 代表含有 2 至 4 碳原子的烷基, 其中烷氧基部分含有 1 至 3 个碳原子的烷氧乙基或其中烷硫基部分含有 1 至 3 个碳原子的烷硫乙基;

3 (ii). A 代表式 (IIc) 基团, R^2 代表氢原子, 卤原子或含有 1 至 4 个碳原子的烷基;

3 (iii). A 代表式 (IIc) 基团, R^3 代表氢原子, 含有 1 至 4 个碳原子的烷基, 羧基, 被保护羧基或四唑-5-基;

3 (iv). A 代表式 (IIc) 基团, X 代表式 $-CH=$ 基团或式 $-N=$ 基团;

3 (v). A 代表式 (IIc) 基团, Z 代表一单键, 亚甲基或 1, 2-亚乙烯基;

并且特别是那些其中 A 代表式 (IIc) 基团, 且 R^1 定义如 3 (i), R^2 定义如 3 (ii), R^3 定义如 3 (iii), X 定义如 3 (iv) 以及 Z 的定义如 3 (v) 的化合物。

4. 当 R^3 或 B 代表被保护羧基或 R^6 代表羧基保护基时, 此保护基为其中烷酰基部分含有 2 至 5 个碳原子且烷基部分含有 1 或 2 个碳原子的烷酰氧基烷基, 其中烷氧基部分含有 1 至 4 个碳原子且烷基部分含有 1 或 2 个碳原子的烷氧基羧氧基烷基, 其中环烷烃部分含有 5 或 6 碳原子且烷基部分含有 1 或 2 个碳原子的环烷氧基羧氧基烷基, 或 (5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基) 甲基。

5. B 代表羧基或四唑-5-基。

较优选的本发明化合物组是下述那些式 (I) 化合物及其药学上可接受的盐和酯，其中：

6 (i). A 代表式 (IIa) 基团，且 R^1 代表乙基，丙基，丁基，1-丙烯基，1-丁烯基，2-丁烯基，甲氧甲基，乙氧基甲基，甲硫甲基，乙硫基甲基，甲硫基或乙硫基；

6 (ii). A 代表式 (IIa) 基团，且 R^2 代表氟原子，溴原子，或甲基，乙基，异丙基，异丙烯基，三氟甲基，五氟甲基，羟甲基，1-羟基乙基，1-羟基-1-甲基乙基，1-羟基丙基，1-羟基-1-甲基丙基，1-羟基-2-甲基丙基或1-羟基-2,2-二甲基丙基；

6 (iii). A 代表式 (IIa) 基团，且 R^3 代表羧基，被保护羧基，氨基甲酰基或四唑-5-基；

6 (iv). A 代表式 (IIa) 基团，且 Z 代表一单键或亚甲基；

并且特别是那些其中 A 代表式 (IIa) 基团，且 R^1 的定义如 6 (i)， R^2 的定义如 6 (ii)， R^3 的定义如 6 (iii) 以及 Z 的定义如 6 (iv) 的化合物。

7 (i). A 代表式 (IIb) 基团，且 R^1 代表乙基，丙基，环丙基，甲氧基，乙氧基，丙氧基，甲硫基或乙硫基；

7 (ii). A 代表式 (II b) 基团, 以及 R^2 代表氢原子, 氟原子, 氯原子, 或甲基, 乙基或异丙基;

7 (iii). A 代表式 (II b) 基团, R^2 代表氢原子或甲基, 乙基, 羧基, 被保护羧基或四唑 - 5 - 基;

7 (iv). A 代表式 (II b) 基团, 且 X 代表式 $-CH=$ 基团, 式 $-N=$ 基团或式 $-C(COOR^6)=$ 基团, 其中 R^6 代表氢原子或羧基保护基;

7 (v). A 代表式 (II b) 基团, 且 Z 代表一单键或亚甲基;

并且特别是那些其中 A 代表式 (II b) 基团, 且 R^1 的定义如 7 (i), R^2 的定义如 7 (ii), R^3 的定义如 7 (iii), X 的定义如 7 (iv) 以及 Z 的定义如 7 (v) 的化合物。

8 (i). A 代表式 (II c) 基团, 且 R^1 代表乙基, 丙基, 丁基, 2 - 甲氧基乙基或 2 - 甲硫基乙基;

8 (ii). A 代表式 (II c) 基团, 且 R^2 代表氢原子, 氟原子, 氯原子, 或甲基, 乙基或异丙基;

8 (iii). A 代表式 (II c) 基团, 且 R^3 代表氢原子, 或甲基, 乙基, 羧基, 被保护羧基或四唑 - 5 - 基;

8 (iv). A 代表式 (II c) 基团, 且 X 代表式 $-CH=$ 基团或式 $-N=$

基团；

8 (v). A 代表式 (IIc) 基团，且 Z 代表一单键或亚甲基；
并且特别是那些其中 A 代表式 (IIc) 基团，且 R¹ 的定义如 8 (i)，
R² 的定义如 8 (ii)，R³ 的定义如 8 (iii)，X 的定义如 8 (iv) 以
及 Z 的定义如 8 (v) 的化合物。

9. 当 R³ 或 B 代表被保护羧基或 R⁶ 代表羧基保护基时，所述保护
基为乙酰氧基甲基，新戊酰氧基甲基，乙氧羰氧基甲基，异丙氧羰氧
基甲基，1-乙氧羰氧基乙基，1-异丙氧羰氧基乙基，环己氧羰氧
基甲基，1-环己氧基羰氧基乙基或 (5-甲基-2-氧代-1,3-
-二氧杂环戊烯-4-基) 甲基。

最优选的本发明化合物组是下述那些式 (I) 化合物及其药学上
可接受的盐和酯，其中：

10 (i). A 代表式 (IIa) 基团，且 R¹ 代表乙基，丙基或丁基；

10 (ii). A 代表式 (IIa) 基团，且 R² 代表氯原子，或代表异丙
基，异丙烯基，三氟甲基，五氟乙基，1-羟基乙基或 1-羟基-1
-甲基乙基；以及 R³ 代表羧基，被保护羧基或四唑-5-基；

10 (iii). A 代表式 (IIa) 基团，且 R² 代表 1-羟基-2-甲基
丙基或 1-羟基-2,2-二甲基丙基，以及 R³ 代表氨基甲酰基；

10 (iv). A 代表式 (IIa) 基团，且 Z 代表一单键；

并且特别是那些其中A代表式(IIa)基团,且R¹的定义如10(i),R²和R³的定义如10(ii)或10(iii)且Z的定义如10(iv)的化合物。

11(i). A代表式(IIb)基团,且R¹代表乙基,丙基,环丙基,乙氧基,甲硫基或乙硫基;

11(ii). A代表式(IIb)基团,且R²代表氢原子或甲基;

11(iii). A代表式(IIb)基团,且R³代表氢原子,或甲基,羧基,被保护羧基或四唑-5-基;

11(iv). A代表式(IIb)基团,且X代表式-CH=基团,式-N=基团或式-C(COOR⁶)=基团,其中R⁶代表氢原子或羧基保护基;

11(v). A代表式(IIb)基团,且Z代表一单键;

并且特别是那些其中A代表式(IIb)基团,且R¹的定义如11(i),R²的定义如11(ii),R³的定义如11(iii),X的定义如11(iv)且Z的定义如11(v)的化合物。

12(i). A代表式(IIc)基团,且R¹代表乙基,丙基,丁基,2-甲氧基乙基或2-甲硫基乙基;

1 2 (ii). A 代表式 (II c) 基团, 且 R^2 代表氢原子或甲基;

1 2 (iii). A 代表式 (II c) 基团, 且 R^3 代表羧基, 被保护羧基或四唑 - 5 - 基;

1 2 (iv). A 代表式 (II c) 基团, 且 X 代表式 $-CH=$ 基团;

1 2 (v). A 代表式 (II c) 基团, 且 Z 代表一单键;

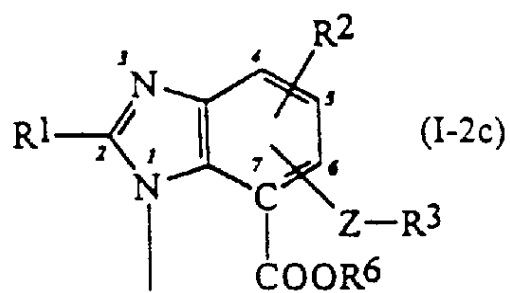
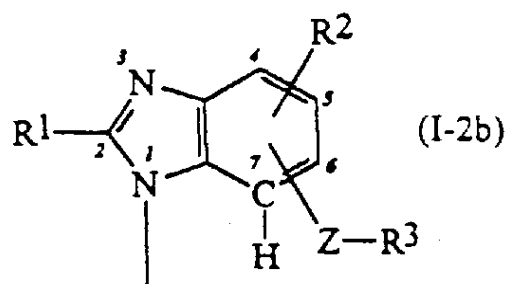
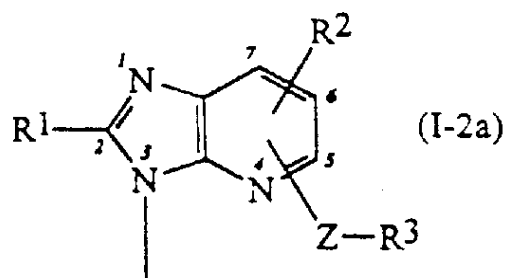
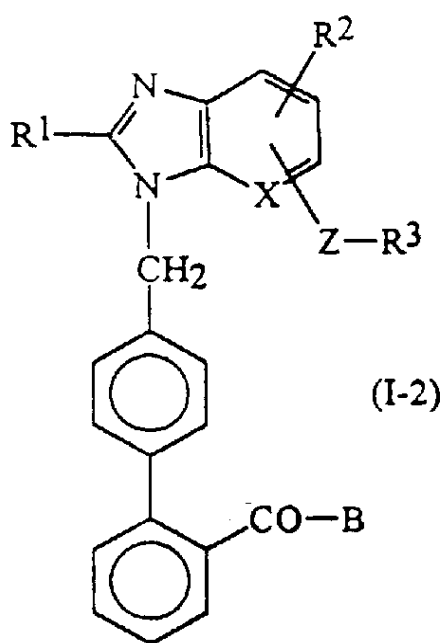
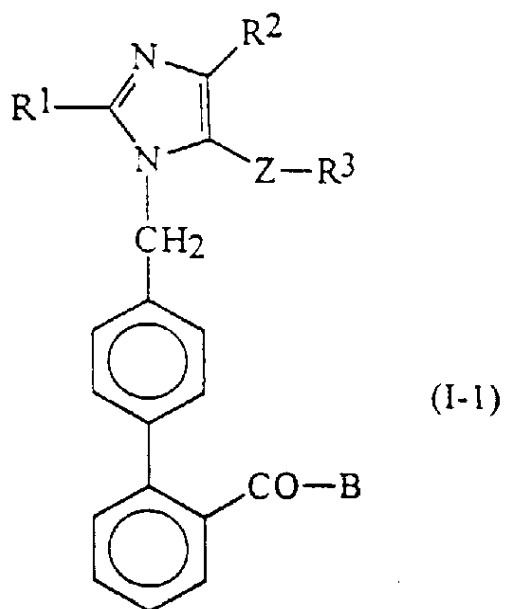
并且特别是那些其中 A 代表式 (II c) 基团, 且 R^1 的定义如 1 2 (i), R^2 的定义如 1 2 (ii), R^3 的定义如 1 2 (iii), X 的定义如 1 2 (iv) 以及 Z 的定义如 1 2 (v) 的化合物。

1 3. 当 R^3 或 B 代表被保护羧基或 R^4 代表羧基保护基时, 所述保护基为乙酰氧基甲基, 新戊酰氧基甲基, 乙氧羰氧基甲基, 异丙氧羰氧基甲基, 1 - 乙氧羰氧基乙基, 1 - 异丙氧羰氧基乙基, 环己氧羰氧基甲基, 1 - 环己氧羰氧基乙基或 (5 - 甲基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 甲基。

本发明的单一化合物的具体实例由下式 (I - 1) 至 (I - 3) 给出。其中所用各种符号如相应表 1 至 3 之一的定义, 即表 1 涉及式 (I - 1), 表 2 涉及式 (I - 2), 以及表 3 涉及式 (I - 3)。为避免产生疑问, 式 (I - 2) 和 (I - 3) 中已给出了用于确定杂环上取代基位置的外部位置编号系统。应当注意的是, 为了方便和清楚起见, 当式 (I - 2) 中 X 代表式 $-N=$ 基团时, 用于确定式 (I

- 2) 中杂环上取代基位置的外部位置编号系统在部分结构式 (I - 2 a) 中说明, 同时当式 (I - 2) 中 X 代表式 $-CH=$ 或 $-C(COOR^{\ominus})=$ 基团时用于确定式 (I - 2) 中杂环上取代基位置的外部位置编号系统分别在部分结构式 (I - 2 b) 和 (I - 2 c) 中给出。下文化合物的命名中使用相同的根据国际纯粹化学和应用联合会建议的编号系统。在下述表中一些基团用下列缩写表示:

Bu	丁基
tBu	叔丁基
Et	乙基
cHx	环己基
Me	甲基
Mod	(5 - 甲基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 甲基
Pom	新戊酰氧基甲基
Pr	丙基
cPr	环丙基
iPr	异丙基
Tz	四唑 - 5 - 基



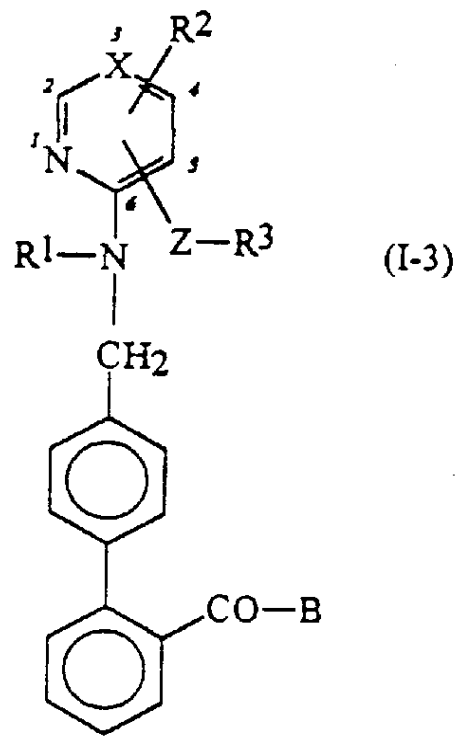


表 1

化合物 编号	R ¹	R ²	Z-R ³ -	B
1-1	Et	C(Me ₂)OH	COOH	COOH
1-2	Pr	C(Me ₂)OH	COOH	COOH
1-3	Bu	C(Me ₂)OH	COOH	COOH
1-4	Pr	CH ₂ OH	COOH	COOH
1-5	Bu	CH ₂ OH	COOH	COOH
1-6	Pr	CH(Me)OH	COOH	COOH
1-7	Bu	CH(Me)OH	COOH	COOH
1-8	Pr	CH(Me ₂)	COOH	COOH
1-9	Bu	CH(Me ₂)	COOH	COOH
1-10	Pr	C(=CH ₂)Me	COOH	COOH
1-11	Bu	C(=CH ₂)Me	COOH	COOH
1-12	Pr	Et	COOH	COOH
1-13	Bu	Et	COOH	COOH
1-14	Pr	Me	COOH	COOH
1-15	Bu	Me	COOH	COOH
1-16	Pr	Cl	COOH	COOH
1-17	Bu	Cl	COOH	COOH
1-18	Pr	CF ₃	COOH	COOH
1-19	Bu	CF ₃	COOH	COOH
1-20	Pr	C ₂ F ₅	COOH	COOH
1-21	Bu	C ₂ F ₅	COOH	COOH
1-22	Pr	CH(<i>i</i> Pr)OH	CONH ₂	COOH
1-23	Bu	CH(<i>i</i> Pr)OH	CONH ₂	COOH
1-24	Pr	CH(<i>t</i> Bu)OH	CONH ₂	COOH
1-25	Bu	CH(<i>t</i> Bu)OH	CONH ₂	COOH
1-26	Pr	C(Me ₂)OH	COOEt	COOH
1-27	Pr	C(Me ₂)OH	COOPom	COOH

表 1 (续)

化合物 编号	R ¹	R ²	Z-R ³ -	B
1-28	Pr	C(Me ₂)OH	COOMod	COOH
1-29	Pr	C(Me ₂)OH	COOCH ₂ OCOOEt	COOH
1-30	Pr	C(Me ₂)OH	COOCH ₂ OCOO <i>i</i> Pr	COOH
1-31	Pr	C(Me ₂)OH	COOCH(Me)OCOOEt	COOH
1-32	Pr	C(Me ₂)OH	COOCH(Me)OCOO <i>i</i> Pr	COOH
1-33	MeCH=CH-	C(Me ₂)OH	COOH	COOH
1-34	EtCH=CH-	C(Me ₂)OH	COOH	COOH
1-35	MeCH=CHCH ₂ -	C(Me ₂)OH	COOH	COOH
1-36	MeOCH ₂	C(Me ₂)OH	COOH	COOH
1-37	EtOCH ₂	C(Me ₂)OH	COOH	COOH
1-38	MeSCH ₂	C(Me ₂)OH	COOH	COOH
1-39	EtSCH ₂	C(Me ₂)OH	COOH	COOH
1-40	Pr	C(Me ₂)OH	Tz	COOH
1-41	Bu	C(Me ₂)OH	Tz	COOH
1-42	Pr	C(Me ₂)OH	COOH	Tz
1-43	Bu	C(Me ₂)OH	COOH	Tz
1-44	Pr	C(Me ₂)OH	CH ₂ COOH	COOH
1-45	Pr	<i>i</i> Pr	CH ₂ COOH	COOH
1-46	Pr	C(Me ₂)OH	CH=CHCOOH	COOH
1-47	Pr	<i>i</i> Pr	CH=CHCOOH	COOH
1-48	MeNHCH ₂	C(Me ₂)OH	COOH	COOH
1-49	EtNHCH ₂	C(Me ₂)OH	COOH	COOH
1-50	Pr	C(Me ₂)OH	COOEt	Tz

表 2

化合物 编号	R ¹	R ²	-Z-R ³ -	X	B
2-1	Et	7-Me	5-Me	= <u>N</u> -	COOH
2-2	Pr	7-Me	5-Me	= <u>N</u> -	COOH
2-3	Bu	7-Me	5-Me	= <u>N</u> -	COOH
2-4	cPr	7-Me	5-Me	= <u>N</u> -	COOH
2-5	Et	7-Me	H	= <u>N</u> -	COOH
2-6	Pr	7-Me	H	= <u>N</u> -	COOH
2-7	cPr	7-Me	H	= <u>N</u> -	COOH
2-8	Et	5-Me	H	= <u>N</u> -	COOH
2-9	Pr	5-Me	H	= <u>N</u> -	COOH
2-10	cPr	5-Me	H	= <u>N</u> -	COOH
2-11	Et	7-Me	5-Et	= <u>N</u> -	COOH
2-12	Et	H	H	= <u>N</u> -	COOH
2-13	Pr	H	H	= <u>N</u> -	COOH
2-14	Et	H	5-COOH	= <u>N</u> -	COOH
2-15	Pr	H	5-COOH	= <u>N</u> -	COOH
2-16	Et	7-Me	5-COOH	= <u>N</u> -	COOH
2-17	Pr	7-Me	5-COOH	= <u>N</u> -	COOH
2-18	Et	H	5-CH ₂ COOH	= <u>N</u> -	COOH
2-19	Pr	H	5-CH ₂ COOH	= <u>N</u> -	COOH
2-20	Et	H	5-CH=CHCOOH	= <u>N</u> -	COOH
2-21	Pr	H	5-CH=CHCOOH	= <u>N</u> -	COOH
2-22	Et	H	6-COOH	=CH-	COOH
2-23	Pr	H	6-COOH	=CH-	COOH
2-24	Et	7-Me	6-COOH	=CH-	COOH
2-25	Pr	7-Me	6-COOH	=CH-	COOH
2-26	Et	H	H	=C(COOH)-	COOH
2-27	Pr	H	H	=C(COOH)-	COOH
2-28	Et	H	H	=C(COOPom)-	COOH

表 2 (续.)

化合物 编号	R ¹	R ²	-Z-R ³ -	X	B
2-29	Pr	H	H	=C(COOPom) -	COOH
2-30	Et	H	H	=C(COOMod) -	COOH
2-31	Pr	H	H	=C(COOMod) -	COOH
2-32	Et	H	H	=C(COOCH ₂ OCOOEt) -	COOH
2-33	Pr	H	H	=C(COOCH ₂ OCOOEt) -	COOH
2-34	Et	H	H	=C(COOCH ₂ OCOOcHx) -	COOH
2-35	Pr	H	H	=C(COOCH ₂ OCOOcHx) -	COOH
2-36	Et	H	H	=C[COOCH(Me)OCOOEt] -	COOH
2-37	Pr	H	H	=C[COOCH(Me)OCOOEt] -	COOH
2-38	Et	H	H	=C[COOCH(Me)OCOOcHx] -	COOH
2-39	Pr	H	H	=C[COOCH(Me)OCOOcHx] -	COOH
2-40	EtO	7-Me	5-Me	=N-	COOH
2-41	PrO	7-Me	5-Me	=N-	COOH
2-42	MeS	7-Me	5-Me	=N-	COOH
2-43	EtS	7-Me	5-Me	=N-	COOH
2-44	EtO	H	H	=C(COOH) -	COOH
2-45	EtO	H	H	=C(COOPom) -	COOH
2-46	EtO	H	H	=C(COOMod) -	COOH
2-47	EtO	H	H	=C(COOCH ₂ OCOOEt) -	COOH
2-48	EtO	H	H	=C(COOCH ₂ OCOOcHx) -	COOH
2-49	EtO	H	H	=C[COOCH(Me)OCOOEt] -	COOH
2-50	EtO	H	H	=C[COOCH(Me)OCOOcHx] -	COOH
2-51	Et	7-Me	5-Me	=N-	Tz
2-52	Et	H	H	=C(COOH) -	Tz
2-53	Bu	H	5-COOH	=CH-	COOH
2-54	Bu	H	6-COOH	=CH-	COOH

表 3

化合物 编号	R ¹	R ²	-Z-R ³ -	X	B
3-1	Et	H	5-COOH	=CH-	COOH
3-2	Pr	H	5-COOH	=CH-	COOH
3-3	Bu	H	5-COOH	=CH-	COOH
3-4	Et	H	5-Tz	=CH-	COOH
3-5	Pr	H	5-Tz	=CH-	COOH
3-6	Bu	H	5-Tz	=CH-	COOH
3-7	Et	4-Me	5-COOH	=CH-	COOH
3-8	Pr	4-Me	5-COOH	=CH-	COOH
3-9	Bu	4-Me	5-COOH	=CH-	COOH
3-10	Pr	4-Et	5-COOH	=CH-	COOH
3-11	Pr	4-iPr	5-COOH	=CH-	COOH
3-12	Pr	4-CH ₂ OH	5-COOH	=CH-	COOH
3-13	Pr	4-CH(Me)OH	5-COOH	=CH-	COOH
3-14	Pr	4-C(Me ₂)OH	5-COOH	=CH-	COOH
3-15	Pr	H	5-COOH	=N-	COOH
3-16	Pr	2-Me	5-COOH	=N-	COOH
3-17	Pr	4-Me	5-COOH	=N-	COOH
3-18	cPr	H	5-COOH	=CH-	COOH
3-19	MeOCH ₂ CH ₂	H	5-COOH	=CH-	COOH
3-20	Pr	H	5-COOH	=CH-	Tz
3-21	Pr	H	5-CH ₂ COOH	=CH-	COOH
3-22	Pr	H	5-CH=CHCOOH	=CH-	COOH
3-23	Pr	H	5-COOPom	=CH-	COOH
3-24	Pr	H	5-COOMod	=CH-	COOH
3-25	Pr	H	5-COOEt	=CH-	Tz
3-26	Bu	H	4-COOH	=CH-	COOH

上述化合物中，优选下列化合物，即所说化合物编号为：1-1，1-2，1-3，1-4，1-6，1-7，1-8，1-9，1-10，1-11，1-16，1-17，1-18，1-19，1-20，1-21，1-22，1-23，1-24，1-25，1-27，1-28，1-29，1-30，1-31，1-32，1-36，1-37，1-38，1-39，1-40，1-41，2-1，2-2，2-3，2-4，2-8，2-9，2-10，2-12，2-13，2-14，2-15，2-26，2-27，2-28，2-29，2-30，2-31，2-32，2-33，2-34，2-35，2-36，2-37，2-38，2-39，2-40，2-44，2-45，2-46，2-47，2-48，2-49，2-50，3-1，3-2，3-3，3-4，3-5，3-6，3-8，3-11，3-12，3-13，3-14，3-16，2-23 和 3-24。

较优选的化合物为下述编号的化合物：1-2，1-3，1-6，1-7，1-8，1-9，1-22，1-23，1-24，1-25，1-27，1-28，1-29，1-30，1-31，1-32，1-40，1-41，2-1，2-2，2-3，2-4，2-26，2-27，2-28，2-29，2-30，2-31，2-32，2-33，2-34，2-35，2-40，2-44，2-45，2-46，2-47，2-48，3-1，3-2，3-3，3-4，3-5 和 3-6。

最优选的化合物为下述编号的化合物：

1-2. 4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基]-2-丙基咪唑-5-羧酸；

1-6. 4-(1-羟基乙基)-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基]-2-丙基咪唑-5-羧酸；

1-8. 4-异丙基-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基]-2-丙基咪唑-5-羧酸；

1-22. 4-(1-羟基-2-甲丙基)-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基]-2-丙基咪唑-5-甲酰胺；

1-24. 4-(1-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-[(2'

- 乙二酸一酰基联苯 - 4 - 基) 甲基] - 2 - 丙基咪唑 - 甲酰胺 ;
 1 - 27 . 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基) - 1 - [(2' - 乙二酸
 一酰基联苯 - 4 - 基) 甲基] - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸新戊酰氧甲
 酯 ;
 1 - 28 . 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基) - 1 - [(2' - 乙二酸
 一酰基联苯 - 4 - 基) 甲基] - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸 (5 - 甲基
 - 2 - 氧代 - 1 , 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 甲酯 ;
 1 - 40 . { 4' - [4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基) - 2 - 丙基 - 5
 - (四唑 - 5 - 基) 咪唑 - 1 - 基甲基] 联苯 - 2 - 基 } - 乙醛酸 ;
 2 - 1 . 2 - 乙基 - 5 , 7 - 二甲基 - 3 - (2' - 乙二酸一酰基联
 苯 - 4 - 基) 甲基 - 3 H - 咪唑并 [4 , 5 - b] 吡啶 ;
 2 - 2 . 5 , 7 - 二甲基 - 3 - (2' - 乙二酸一酰基联苯 - 4 - 基)
 甲基 - 2 - 丙基 - 3 H - 咪唑并 [4 , 5 - b] 吡啶 ;
 2 - 26 . 2 - 乙基 - 1 - [(2' - 乙二酸一酰基联苯 - 4 - 基)
 - 甲基] 苯并咪唑 - 7 - 羧酸 ;
 2 - 28 . 2 - 乙基 - 1 - [(2' - 乙二酸一酰基联苯 - 4 - 基)
 甲基] 苯并咪唑 - 7 - 羧酸新戊酰氧基甲酯 ;
 2 - 30 . 2 - 乙基 - 1 - [(2' - 乙二酸一酰基联苯 - 4 - 基)
 甲基] 苯并咪唑 - 7 - 羧酸 (5 - 甲基 - 2 - 氧代 - 1 , 3 - 二氧杂
 环戊烯 - 4 - 基) 甲酯 ;
 2 - 44 . 2 - 乙氧基 - 1 - [(2' - 乙二酸一酰基联苯 - 4 - 基)
 甲基] 苯并咪唑 - 7 - 羧酸 ;
 2 - 45 . 2 - 乙氧基 - 1 - [(2' - 乙二酸一酰基联苯 - 4 - 基)
 甲基] 苯并咪唑 - 7 - 羧酸新戊酰氧基甲酯 ;

2-46. 2-乙氧基-1-[(2'-乙二酸-酰基联苯-4-基)甲基]苯并咪唑-7-羧酸(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲酯;

3-2. 2-{N-[(2'-乙二酸-酰基联苯-4-基)甲基]-N-丙基氨基}烟酸; 和

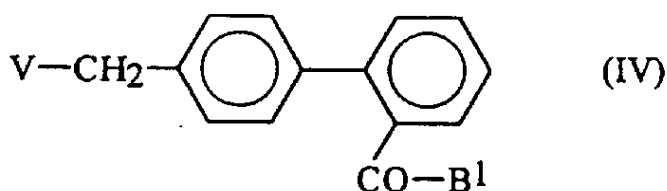
3-5. (N-丙基-N-{4'-[3-(四唑-5-基)吡啶-2-基]氨基甲基}联苯-2-基)乙醛酸;

以及它们的药学上可接受的盐和酯。

本发明化合物可通过各种已知的此类化合物的制备方法制备。例如, 一般它们的制备按下述方式进行: 使式(III)化合物



(其中A* 代表任一由A代表的基团或其中任何反应性基团或原子被保护或为A所代表的基团的前体)与式(IV)化合物反应:



(其中B¹ 代表被保护羧基或被保护的四唑-5-基且V代表卤原子, 优选氯, 溴或碘原子), 并且, 如果需要, 除去任何保护基和/或将A* 所代表的任何前体转化成定义如上的A所代表的基团, 并任意地将所得产物成盐, 酯化或脱酯化。

更详细地说, 本发明化合物可按下列反应图A, B和C所述方法制备。

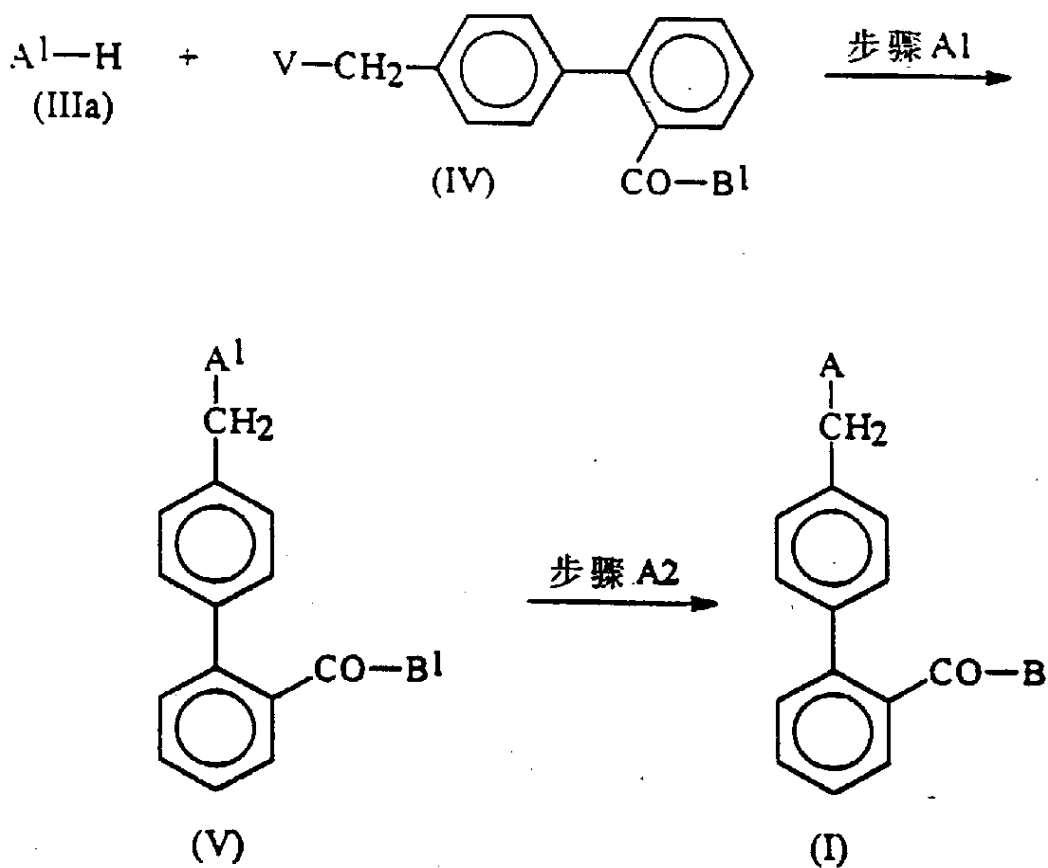
反应图 A

在本反应图中，式 (IV) 化合物与式 (IIIa) 化合物反应：



(其中 A^1 ，在下文中更完全定义，代表其中适当基团被保护的基团 A)，然后，如果需要，脱去保护基。

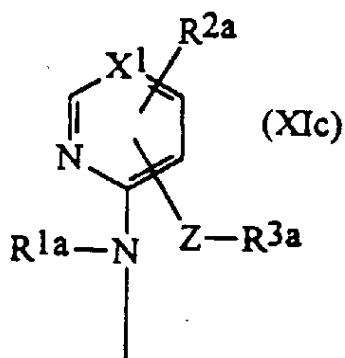
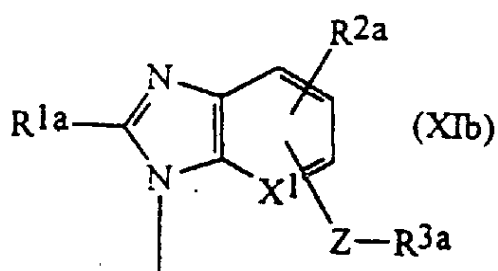
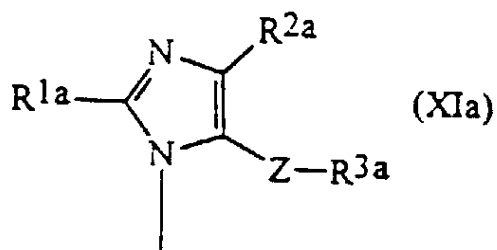
反应图 A：



在上述各式中：

A, B, V 和 B^1 的定义同上；

A^1 代表式 (XIa), (XIb) 或 (XIc) 基团：



其中 R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} 和 X^1 的定义分别同上 R^1 , R^2 , R^3 和 X , 但其中任何伯或仲氨基, 任何羧基或任何四唑-5-基被保护, 且 Z 的定义同上。

对用于 R^{1a} 或 R^{2a} 所表示的伯氨基和仲氨基的保护基的性质没有特别限制, 本领域中通常用于该目的任何保护基在这里都可同样使用。这类保护基的实例包括: 芳烷基, 如苄基, 二苯甲基和三苯甲基; 脂酰基, 如甲酰基和三氟乙酰基; 芳烷氧基羰基, 如苄氧羰基和对-溴苄氧羰基; 以及烷氧羰基, 如叔丁氧羰基。其中, 我们优选苄基, 三苯甲基, 三氟乙酰基, 苄氧羰基和叔丁氧羰基, 较优选苄基, 苄氧

羰基和叔丁氧羰基。

同样对用于 R^{3a} 和 B^1 所代表的四唑-5-基的保护基的性质没有特别限制，而且常规用于该目的任何基团均可使用。其实例包括芳烷基，如苄基，二苯甲基和三苯甲基，优选三苯甲基。

R^{3a} ， X^1 和 B^1 所代表的或包括它们的羧基保护基可以是那些上述 R^3 和 B 所定义的例举的任何基团。

步骤 A 1

在步骤 A 1 中，式 (V) 化合物通过使式 (IIIa) 化合物与式 (IV) 化合物反应制得。

该反应通常且优选在溶剂存在下进行，对所用溶剂的性质没有特别限制，只要其对反应或所用试剂没有不利影响且能够溶解试剂，至少在一定程度上溶解即可。适宜溶解的实例包括：烃，尤其是芳香烃，如苯或甲苯；醚，如四氢呋喃或二噁烷；醇，如甲醇，乙醇或叔丁醇；酰胺，如二甲基乙酰胺，二甲基甲酰胺，N-甲基-2-吡咯烷酮或六甲基磷酰三胺；酮，如丙酮，甲乙酮；腈，如乙腈；以及亚砷，如二甲亚砷。可使用这些溶剂的单独一种或任何两种或多种它们的混合物。其中，我们优选醚，酰胺，酮，腈和亚砷。

此反应在碱存在下进行，所用碱的性质对本发明并不十分重要，只要其对试剂没有不利影响即可。适宜碱的实例包括：碱金属碳酸盐，如碳酸钠或碳酸钾；碱金属氢化物，如氢化钠，氢化钾或氢化锂；碱金属醇盐，如甲醇钠，乙醇钠，叔丁醇钾或甲醇锂；烷基锂，如甲基锂或丁基锂；氨基锂，如二乙基氨基锂，二异丙基氨基锂或双(三甲基甲硅烷基)氨基锂；以及碱金属碳酸氢盐，如碳酸氢钠或碳酸氢钾。其中，我们优选碱金属碳酸盐，碱金属氢化物，氨基化锂和碱金属醇

盐。

反应可以在较宽温度范围内进行，且确切的反应温度对本发明并不重要。通常，我们发现，根据所用式 (III a) 和 (IV) 原料化合物，所用溶剂和所用碱的性质，反应适宜在 -10°C 至 100°C 温度下，较优选 0°C 至 80°C 温度下进行。反应所需时间也在较宽范围内变化，这依赖于多种因素，特别是反应温度和所用试剂和溶剂的性质。但是，当反应在上述的优选条件下进行，通常 30 分钟至 24 小时，较优选 1 至 16 小时的时间就足够了。

反应完成后，利用常规方法从反应混合物中收集所要的式 (V) 化合物。例如，它可通过下述步骤得到：减压蒸发除去溶剂；向残留物中加入水；用与水不混溶溶剂萃取残留物，所述溶剂如乙酸乙酯；干燥萃取液，例如用无水硫酸镁干燥；并除去溶剂，例如通过蒸发。如果需要，所得产物可进一步通过常规方法纯化，如重结晶或各种色谱技术，特别是柱色谱技术。

步骤 A 2

如果需要可以进行 A 2 步，该步包括任何一步或多步下述反应：
反应 (a)：在该反应中有选择或非选择性地除去 R^{3a} ， X^1 和 B^1 中羧基的保护基
反应 (b)：在该反应中除去 R^{3a} 和 B^1 中四唑基的保护基；以及
反应 (c)：在该反应中除去包括 R^{1a} 和 R^{2a} 中伯氨基和仲氨基的保护基。

这些反应可以以任何适当次序进行。

反应 (a)：

用于消除羧基保护基的反应依据保护基的种类而不同，并可按有

机合成化学中周知的方法进行。

例如，当保护基为芳烷基如苄基时，保护基可通过在适宜溶剂中以及催化还原催化剂（优选钨-碳或氧化铂）存在下和氢存在下，优选在大气压至5大气压的压力下催化还原除去。反应通常且优选在溶剂存在下进行。所用溶剂的性质并没有特别限制，只要其对反应或所用试剂没有不良影响并且能够溶解试剂，至少在一定程度上溶解即可。合适溶剂的实例包括：醇，如甲醇或乙醇；和羧酸，如乙酸。

当羧基保护基为叔丁基或二苯甲基时，其可通过在适宜溶剂中与酸反应被除去（所用酸优选无机酸，如盐酸或硫酸，或有机酸，如三氟乙酸，甲磺酸或对-甲苯磺酸），所用溶剂的性质并不重要，只要对反应或所用试剂不产生不利影响且能够溶解所用试剂，至少在一定程度上溶解即可。合适溶剂的实例包括：醇，如甲醇或乙醇；醚，如四氢呋喃或二噁烷；水；或水与一种或多种上述有机溶剂的混合物。

同样，当羧基保护基为一酯基时，它可通过在适宜溶剂中与碱反应水解除去（所用碱优选碱金属氢氧化物，如氢氧化锂，氢氧化钠或氢氧化钾，或碱金属碳酸盐，如碳酸钠或碳酸钾）。反应通常且优选在溶剂存在下进行。所用试剂的性质并没有特别限制，只要其对反应或所用试剂没有不利影响并且能够溶解试剂，至少在一定程度上溶解即可。合适溶剂的实例包括：醇，如甲醇或乙醇；醚，如四氢呋喃或二噁烷；水；或水与一种或多种上述有机溶剂的混合物。

反应可在较宽的温度范围内进行，确切的反应温度对本发明并不关键，不过优选的反应温度和反应时间将依据所采用的消除方法，溶剂和其它因素而改变。通常，我们发现反应适宜在0℃至100℃，优选室温至80℃的温度下进行。反应所需时间也不同，它依赖于多

种因素，特别是反应温度和所用试剂和溶剂的性质。然而，当反应在上述优选的条件下进行，通常30分钟至24小时，较优选1至20小时的时间就足够了。

如果脱保护是通过催化还原进行的，最好在反应完成之后滤除催化剂，并蒸发溶剂得到产物。反之，如果脱保护是通过用酸处理进行的，则产物可通过收集反应体系中的晶体沉淀得到或通过浓缩反应混合物而得到。此外，如果脱保护作用通过用碱水解来进行，则产物可通过蒸去有机溶剂得到，或通过用酸中和所得体系并过滤收集由此在含水溶剂中所得沉淀的晶体而得到，或通过酸化反应混合物，用水不混溶的有机溶剂萃取并蒸去溶剂而得到。如果需要，所得产物可按常规方法进一步纯化，所述方法如重结晶或各种色谱技术，特别是柱色谱法。

通过适当选择反应条件和脱除反应，有可能有选择性或非选择性脱去包含在 R^{3a} ， X^1 和 B^1 中的羧基保护基。

反应 (b)：

尽管根据保护基的种类不同而用于消除包含在 R^{3a} 和 B^1 中的四唑基保护基的性质的性质不同，但可采用有机合成化学中周知的方法来进行脱保护。

例如，当保护基为三苯甲基时，脱保护作用可通过在溶剂中用酸处理来完成。对所用溶剂的性质没有特别限制，只要其对反应或所用试剂没有不利影响并且能溶解试剂，至少在一定程度上溶解即可。适宜溶剂的实例包括：水；有机酸，如甲酸或乙酸；醚，如四氢呋喃或二噁烷；醇，如甲醇或乙醇；或这些溶剂的任何两种或多种的混合物。可使用酸的实例包括：有机羧酸或有机磺酸，如甲酸，乙酸，草酸，

甲磺酸，对-甲苯磺酸及三氟乙酸；以及无机酸，如盐酸，氢溴酸，硫酸和磷酸。其中我们优选乙酸，三氟乙酸或盐酸。

反应可在较宽的温度范围内进行，确切的反应温度对本发明并不关键。通常，我们发现反应适宜在 0 °C 至 120 °C，较优选 10 °C 至 100 °C 的温度下进行。反应所需时间变化也较大，这依赖于多种因素，特别是反应温度和所用试剂和溶剂的性质。但是，当反应在上述优选的条件下进行时，通常 30 分钟至 24 小时，较优选 1 至 16 小时的时间就足够了。

当保护基为苄基或二苯甲基时，它们可通过采用钯，氧化铂，或类似催化剂，按反应图 A 步骤 A 2 中的反应 (a) 中当羧基保护基被芳烷基保护时的保护基消去方法采用催化还原除去。

反应完成之后，按常规方法，例如，与反应图 A，步骤 A 2 中的反应 (a) 中所述的相同方法从反应混合物中回收所要化合物。

反应 (c)：

尽管用于消除包含在 R^{1a} 和 R^{2a} 中的伯和仲氨基的保护基的反应依据保护基的性质而不同，但此反应可按有机合成化学中周知的方法来进行。

例如，当保护基为芳烷基如苄基或为芳烷氧羰基如苄氧羰基时，它们可通过在适宜溶剂中及催化还原催化剂（优选钯-碳或氧化铂）存在下和氢气存在下，优选在大气压至 5 大气压下催化还原而消去。对所用溶剂的性质并没有特别限制，只要其对反应或所用试剂没有不利影响并且能够溶解试剂，至少在一定程度上溶解即可。合适溶剂的实例包括：醇，如甲醇或乙醇；和羧酸，如乙酸。该反应有时可通过加入盐酸，例如以每摩尔被保护化合物加入 1 至 5 摩尔盐酸而被加速。

当保护基为叔丁氧羰基时，它可通过在适宜溶剂中与酸（优选：无机酸，如氢氟酸或硫酸；或有机酸，如三氟乙酸，甲磺酸，对-甲苯磺酸，甲酸或乙酸）反应而被除去。对所用溶剂的性质没有特别限制，只要其对反应或所用试剂没有不利影响并且能溶解试剂，至少在一定程度上溶解即可。适宜溶剂的实例包括：醇，如甲醇或乙醇；醚，如四氢呋喃或二噁烷；卤代烃，如二氯甲烷或氯仿；水；以及水与这些有机溶剂的一种或多种的混合物。

当保护基为脂酰基如甲酰基或三氟乙酰基时，其可通过与碱（优选碱金属氢氧化物，如氢氧化钠或氢氧化钾，或碱金属碳酸盐，如碳酸钠或碳酸钾）在适宜溶剂中进行水解而被除去。反应通常且优选在溶剂存在下进行。对所用溶剂的性质并没有特别限制，只要其对反应或所用试剂没有不利影响并且能溶解所用试剂，至少在一定程度上溶解即可。适宜溶剂的实例包括：醇，如甲醇或乙醇；醚，如四氢呋喃或二噁烷；水；以及水与这些有机溶剂的一种或多种的混合物。

反应可在较宽的温度范围内进行，确切的反应温度对本发明并不关键。通常，我们发现反应适宜在 0 °C 至 100 °C，较优选室温至 80 °C 的范围下进行。反应所需的时间也变化较大，这依赖多种因素，特别是反应温度和所用试剂和溶剂的性质，但是，当反应在上述优选的条件下进行时，则通常 30 分钟至 24 小时，较优选 1 至 16 小时的时间就足够了。

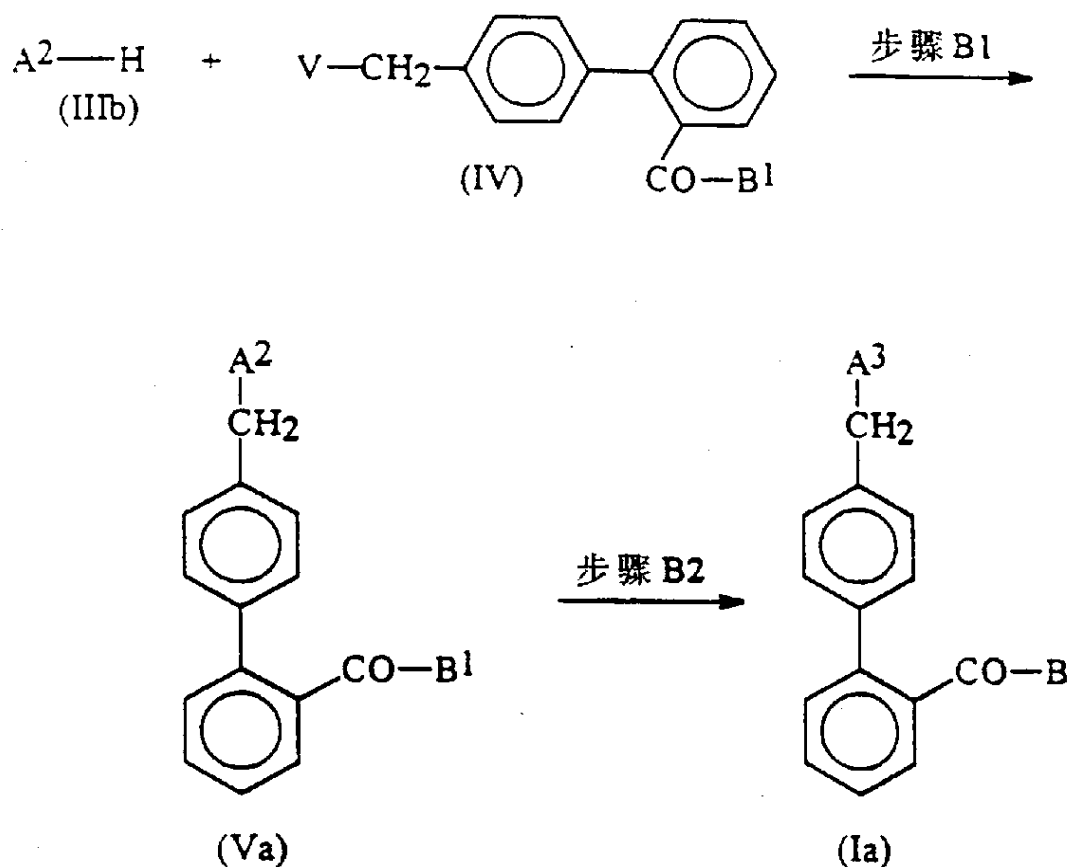
然后将所要产物按常规方法从反应混合物中回收。例如，当脱保护作用是通过催化还原进行时，在还原完成之后最好先滤除催化剂，并蒸发溶剂得到所要产物。反之，当脱保护作用是通过用酸处理进行时，通过收集反应体系中所沉淀的盐或通过浓缩反应混合物可以得到

所要产物的盐。此外，当脱保护是通过碱水解而进行时，产物可通过收集反应体系中的沉淀或通过用与水不混溶的有机萃取并蒸发溶剂而得到。如果需要，所得产物可用常规方法进一步纯化，如采用重结晶或各种色谱技术，特别是柱色谱法。

反应图 B

反应图 B 说明了式 (Ia) 化合物的制备，式 (Ia) 化合物对应于其中 R³ 代表氨基甲酰基的式 (I) 化合物。

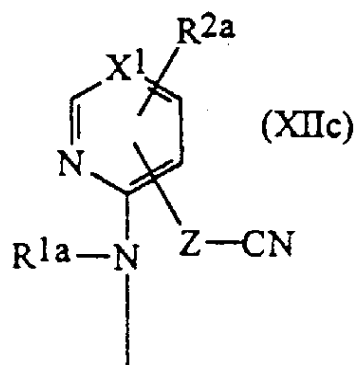
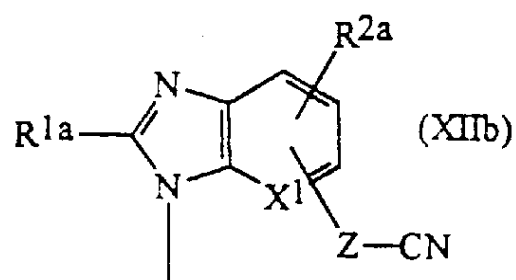
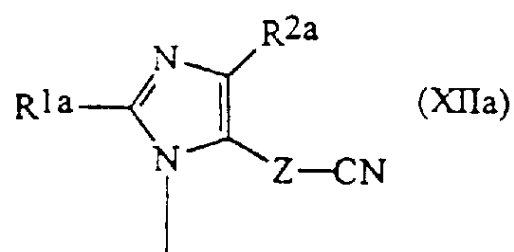
反应图 B :



在上述各结构式中：

V 和 B¹ 的定义同上：

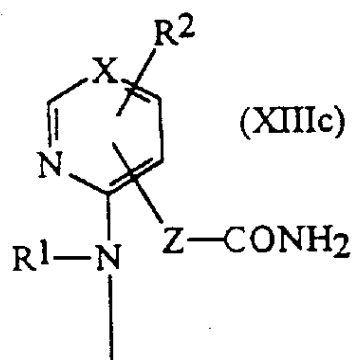
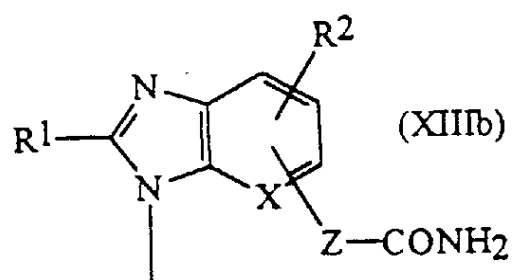
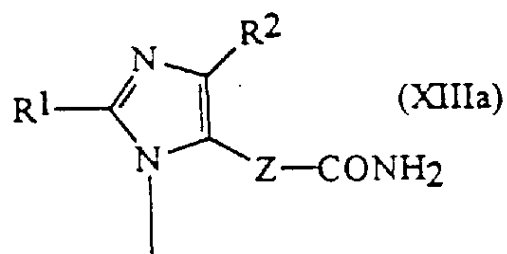
A² 代表式 (XIIa)，(XIIb) 或 (XIIc) 基团：



其中 R^{1a}，R^{2a}，X¹ 和 Z 的定义同上；

以及

A³ 代表式 (XIIIa)，(XIIIb) 或 (XIIIc) 基团：



其中 R^1 , R^2 , X 和 Z 的定义同上。

步骤 B 1 :

在步骤 B 1 中, 式 (Va) 化合物通过式 (IIIb) 化合物与式 (IV) 化合物反应制得。该步与所述反应图 A 步骤 A 1 基本相同并可采用相同试剂和反应条件来进行。

步骤 B 2

步骤 B 2 不是必需的, 该步可包括下列反应:

反应 (a): 在此反应中将 A^2 中所包含的氰基转换成氨基甲酰基;

反应(b)：在此反应中包含在 B^1 和 X^1 中的羧基保护基被除去；

反应(c)：在此反应中包含在 B^1 中的四唑基保护基被除去；和

反应(d)：在此反应中包含在 R^{1a} 和 R^{2a} 中的伯氨基和仲氨基的保护基被除去。

这些反应可以任何适当次序进行。

反应(a)：

在反应(a)中可通过使式(Va)化合物与碱反应而将羰基转换成氨基甲酰基。

此反应中所用碱的性质没有特别限制，只要其对试剂没有不利影响即可，并且通常用于此类反应的任何碱都可在这里同样使用。适宜碱的实例包括：碱金属氢氧化物，如氢氧化锂，氢氧化钠或氢氧化钾，和碱金属碳酸盐，如碳酸钠或碳酸钾。

反应通常且优选在溶剂存在下进行。对所用溶剂的性质并没有特别限制，只要其对反应或所用试剂没有不利影响并且能溶解所用试剂，至少在一定程度上溶解即可。适宜溶剂的实例包括：醇，如甲醇或乙醇，醚，如四氢呋喃或二噁烷；水；以及水与这些有机溶剂的一种或多种的混合物。

反应可在较宽的温度范围内进行，确切的反应温度对本发明并不关键。通常，我们发现反应适宜在 0°C 至 100°C ，较优选室温至 80°C 的范围下进行。反应所需的时间也变化较大，这依赖多种因素，特别是反应温度和所用试剂和溶剂的性质，但是，当反应在上述优选的条件下进行时，则通常30分钟至24小时，较优选1至16小时的时间就足够了。

反应完成之后，可通过常规方法从反应混合物中回收所要产物。例如，在一合适的方法中，将反应混合物中和并过滤收集由此所沉淀的产物，或将中和过的反应混合物用与水不混溶有机溶剂（如乙酸乙酯）萃取，并蒸去溶剂得到所要产物。如果需要，可按常规方法将所得产物进一步纯化，如采用重结晶或各种色谱技术，特别是柱色谱法。

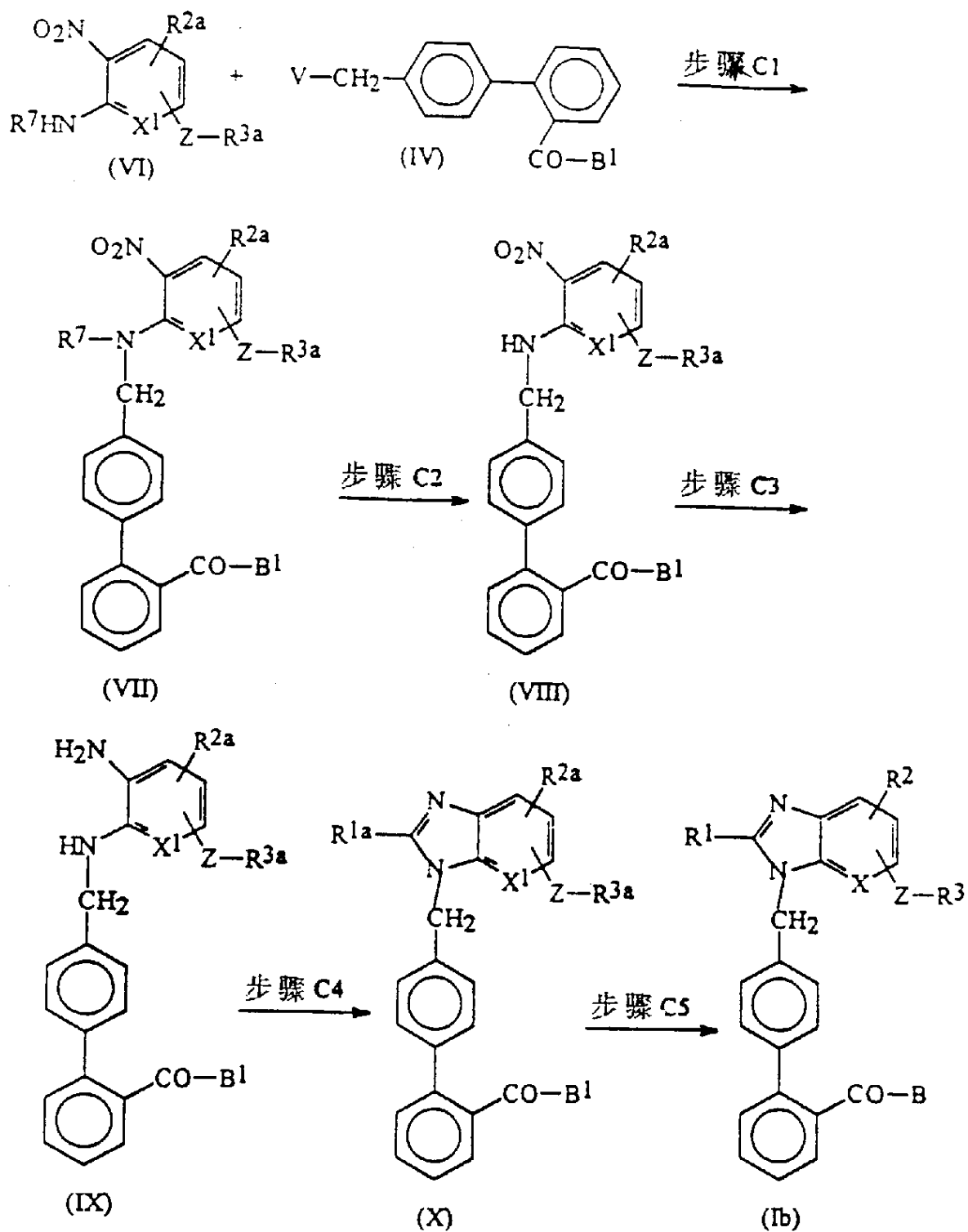
反应 (b)，(c) 和 (d)

本步中的反应 (b)，(c) 和 (d) 各自对应于反应图 A 的步骤 A 2 中的反应 (a)，(b) 和 (c)，并可采用相同的试剂和反应条件。

反应图 C

反应图 C 说明了式 (I b) 化合物的制备，该式 (I b) 相应于其中 A 代表式 (II b) 基团的式 (I) 化合物。

反应图 C :



在上述各式中：

R^1 , R^2 , R^3 , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , X , X^1 , Z , B , B^1 和 V 的定义同上；和

R^7 代表氨基保护基。

R^7 所代表的氨基保护基可以是任何上面 R^{1a} 和 R^{2a} 所定义和例举的那些基团。

步骤 C 1 :

在步骤 C 1 中，式 (VII) 化合物通过式 (IV) 化合物与式 (VI) 化合物反应制得。该步基本上与反应图 A 的步骤 A 1 所述相同并可采用相同的试剂和反应条件来进行。

步骤 C 2 :

在步骤 C 2 中，将氨基保护基 R^7 脱保护制得式 (VIII) 化合物。此步可按与反应图 A 步骤 A 2 中的反应 (c) 所述的相同方式进行。如果需要，氨基保护基 R^7 可以与包含在 R^{2a} 中的伯氨基和仲氨基的保护基区分开并可通过选择适当的脱保护反应或反应条件选择性被除去。

步骤 C 3 :

在步骤 C 3 中，式 (IX) 化合物可通过还原式 (VIII) 化合物的硝基而制得。此步可采用有机合成化学中周知的方法进行。

例如，此步可通过催化还原完成。该反应在催化还原催化剂，如铂，铂-碳或阮内镍存在下和氢气存在下，优选在大气压至 5 大气压氢气下进行。对所用溶剂的性质没有特别限制，只要其对反应或所用试剂没有不利影响并且能够溶解试剂，至少在一定程度上溶解即可。适宜溶剂的实例包括：醇，如甲醇或乙醇；醚，如四氢呋喃或二噁烷；

酯，如乙酸乙酯或乙酸丁酯；以及羧酸，如乙酸，最优选醇。

该反应可在较宽的温度范围内进行，确切的反应温度对本发明并不关键。通常，我们发现反应适宜在 0 °C 至 60 °C，较优选 10 °C 至 40 °C 范围内进行。反应所需的时间也变化较大，这依赖多种因素，特别是反应温度和所用试剂和溶剂的性质。但是，当反应在上述优选的条件下进行时，则通常 30 分钟至 24 小时，较优选 1 至 8 小时的反应时间就足够了。

反应完成之后通过过滤除去催化剂，并减压蒸发溶剂得到所要产物。如果需要，可用常规方法将所得产物进一步纯化，如采用重结晶或各种色谱技术，特别是柱色谱法。

当使用二氯化锡作还原剂时，该方法可通过在惰性溶剂中使式 (VIII) 硝基化合物与还原剂反应来进行（其中所述溶剂优选醇，如甲醇和乙醇）。

反应可在较宽的温度范围内进行，确切的反应温度对本发明并不关键。通常，我们发现反应适宜在室温至 150 °C，较优选 50 °C 至 100 °C 范围内进行。反应所需的时间也变化较大，这依赖多种因素，特别是反应温度和所用试剂和溶剂的性质。但是，当反应在上述优选的条件下进行时，则通常 1 小时至 24 小时，较优选 2 至 8 小时的反应时间就足够了。

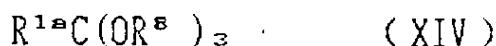
反应完成之后，可通过常规方法从反应混合物中回收所要产物。例如，在一合适的回收方法中，通过将反应混合物浓缩；向所得残留物中加入与水不混溶的有机溶剂，如乙酸乙酯，和碱水溶液，如氢氧化钠水溶液，并搅拌所形成的混合物；过滤除去由此形成的氧化锡不溶物；分离有机溶液；并减压蒸去溶剂可得到所要产物。如果需要，

所得产物可用常规方法进一步纯化，如采用重结晶或各种色谱技术，特别是柱色谱法。

同样也可以在步骤 C 1 之后进行步骤 C 3 的还原反应，接着进行步骤 C 2 的氨基脱保护反应。

步骤 C 4 :

在步骤 C 4 中，式 (X) 化合物通过式 (IX) 化合物与式 (XIV) 化合物反应制得，



其中 R^{1a} 的定义同上；且 R^b 代表含有 1 至 6 个碳原子的烷基，优选甲基或乙基。

反应通常且优选在溶剂存在下进行。对所用溶剂的性质并没有特别限制，只要其对反应或所用试剂没有不利影响并且能够溶解试剂，至少在一定程度上溶解即可。适宜溶剂的实例包括：烃，如己烷，苯，甲苯和二甲苯；卤代烃，尤其是卤代脂肪烃，如二氯甲烷和 1, 2 - 二氯乙烷；醚，如四氢呋喃和二噁烷；和酯，如乙酸乙酯和乙酸丁酯。其中，我们优选烃和卤代烃。

反应可在较宽的温度范围内进行，确切的反应温度对本发明并不关键。通常，我们发现反应适宜在 0 °C 至 120 °C，较优选 20 °C 至 100 °C 的范围内进行，不过优选的反应温度依据式 (IX) 和 (XIV) 原料化合物，所用溶剂和碱的性质而改变。反应所需时间变化也较大，这依赖于多种因素，特别是反应温度和所用试剂和溶剂的性质。然而，当反应在上述优选的条件下进行时，通常 30 分钟至 24 小时，较优选 1 至 8 小时的反应时间就足够了。此反应有时可通过加入催化量酸，如盐酸，对 - 甲磺酸或乙酸而加速。

反应完成之后，可采用常规方法从反应混合物中收集所要的式 (X) 化合物。例如，在一合适的回收方法中：通过过滤收集沉淀的产物，或通过减压蒸发溶剂，向残余物中加入水，并用与水不混溶的有机溶剂，如乙酸乙酯萃取所形成的混合物，然后将其干燥，例如用无水硫酸镁干燥，并减压蒸发溶剂，得到所要产物。如果需要，所得产物可用常规手段进一步纯化，如采用结晶或各种色谱技术，特别是柱色谱法。

当式 (XIV) 化合物被允许存在于步骤 C 3 的反应体系中时，有时步骤 C 4 的反应可与步骤 C 3 的反应同时进行。

步骤 C 5：

步骤 C 5 不是必需的，该步可包含下列反应：

反应 (a)：在此反应中包含在 R^{3a} ， X^1 和 B^1 中的羧基保护基被选择性或非选择性除去；

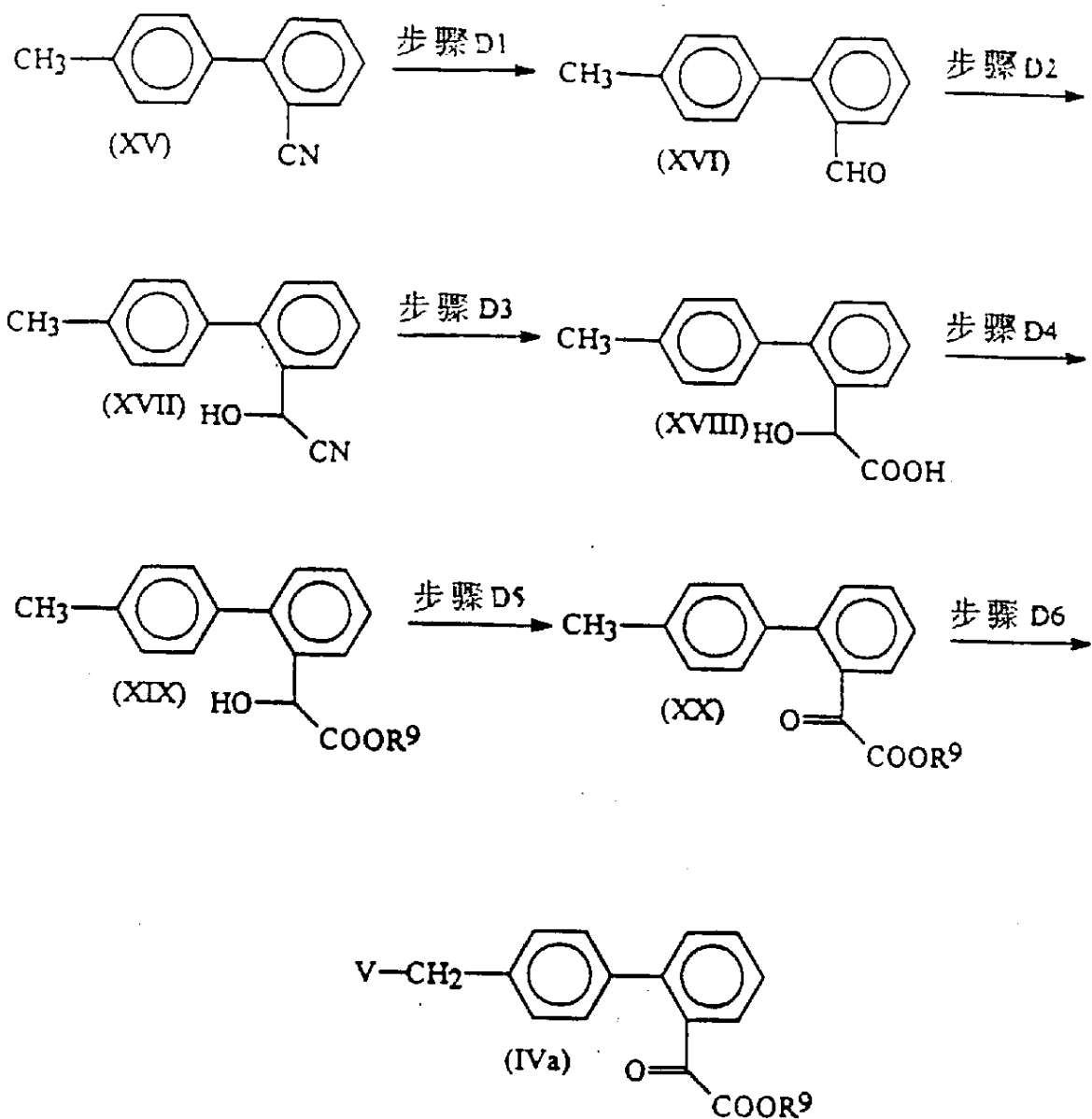
反应 (b)：在此反应中包含在 R^{3a} 和 B^1 中的四唑基保护基被除去；
和

反应 (c)：在此反应中包含在 R^{1a} 和 R^{2a} 中的伯氨基和仲氨基的保护基被除去。

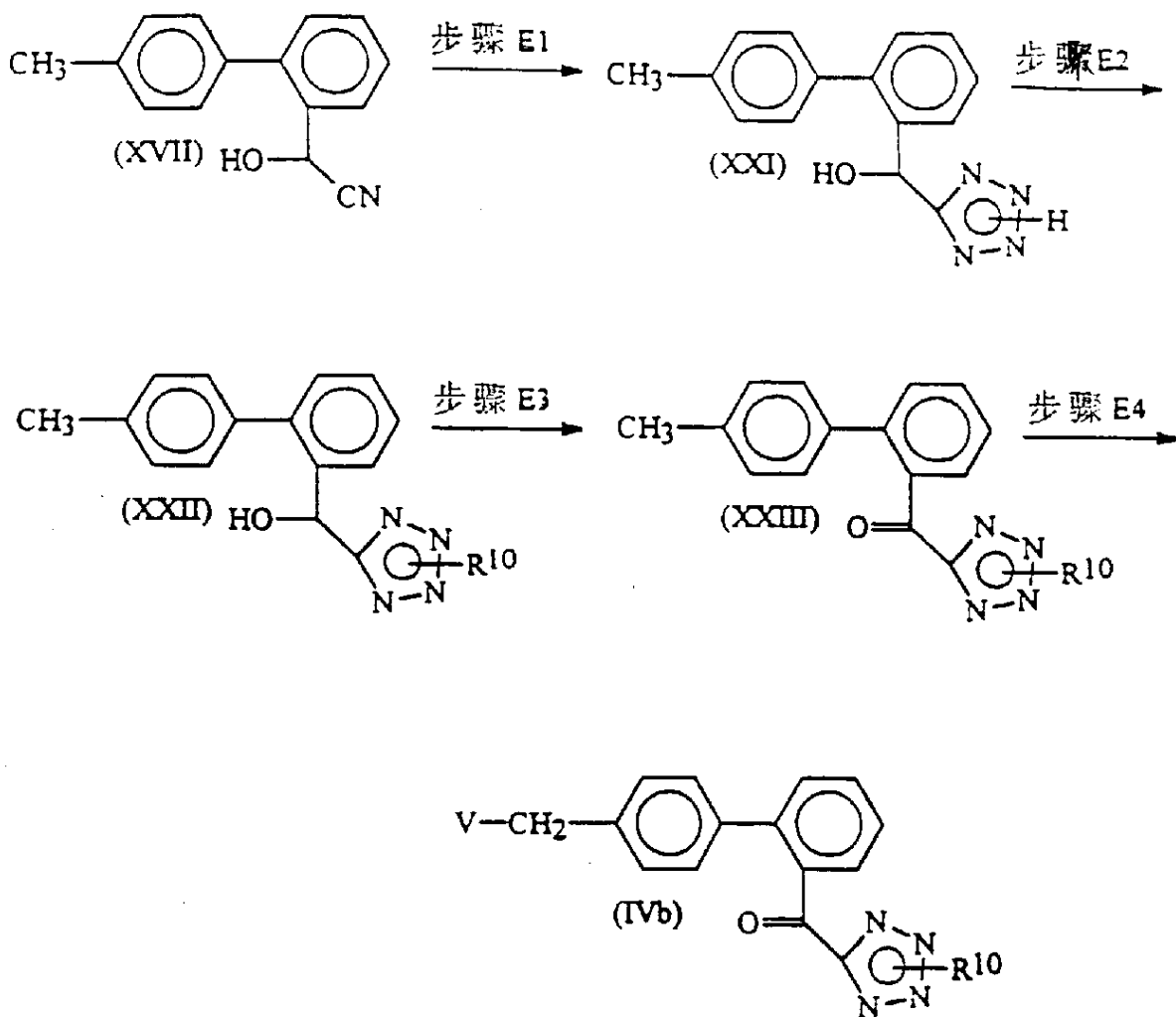
这些反应可按与步骤 A 2 中相应反应的相同方式进行。

反应图 A 至 C 中所用的式 (III)，(IIIa) 和 (IV) 原料化合物本身是已知的或可通过已知方法制备 [如参见欧洲专利公开号 503785 和 4 5 9 1 3 6 号，J. Med. Chem., 34, 2 5 2 5 (1 9 9 1)，ibid 34, P. 2 9 1 9 (1 9 9 1)，和 ibid 35, P. 3 7 1 4 (1 9 9 2) 中所述]。式 (IV) 原料化合物可按，例如，下述反应图 D 或反应图 E 中所述制备。

反应图 D :



反应图 E :



在上述各式中，V 的定义同前； R^9 代表羧基保护基；且 R^{10} 代表四唑基保护基。羧基保护基 R^9 包括 R^{3a} 和 B¹ 中所述的那些羧基保护基，四唑基保护基 R^{10} 包括 R^{3a} 和 B¹ 中所述的那些四唑基保护基。

反应图 D

反应图 D 说明了式 (IVa) 化合物的制备，该化合物相应于其中

B¹ 代表被保护羧基的式 (IV) 化合物。

步骤 D 1

在步骤 D 1 中，式 (XVI) 化合物的制备按下述方式进行：在惰性溶剂中（优选芳香烃，如苯，甲苯和二甲苯，或醚，如四氢呋喃和二噁烷）用适当量，优选 1 至 3 当量，较优选 1.5 至 2 当量的还原剂（例如：金属氢化物，如二异丁基氢化铝或三乙氧基氢化铝锂；阮氏镍-甲酸；或氯化亚锡，优选二异丁基氢化铝）与式 (XV) 化合物反应。

反应可在较宽的温度范围内进行，确切的反应温度对本发明并不关键。通常，我们发现反应适宜在 -80 °C 至 60 °C，较优选 -30 °C 至室温的范围进行。反应所需时间变化也较大，这依赖多种因素，特别是反应温度和所用试剂和溶剂的性质。然而，当反应在上述优选的条件下进行时，则通常 10 分钟至 8 小时，较优选 30 分钟至 4 小时的反应时间就足够了。

反应结束后，如果需要，加入醇以分解任何过量的还原剂，并向反应混合物中加入稀盐酸和与水不混溶的有机溶剂（如乙酸乙酯），搅拌混合物，分出有机溶剂，并蒸发除去溶剂得到反应产物。如果需要，所得产物可用常规手段进一步纯化，如采用重结晶或各种色谱技术，特别是柱色谱法。

步骤 D 2：

在步骤 D 2 中，式 (XVII) 化合物按下述方法制备：在惰性溶剂中使式 (XVI) 化合物与氰基化合物反应（所述氰基化合物优选碱金属氰化物，如氰化钠或氰化钾，或三烷基甲硅烷基氰化物，其中烷基部分含有 1 至 6 个碳原子，如氰化三甲基甲硅烷）。当使用氰化三烷

基甲硅烷时，然后用酸处理，由此得到O-三烷基甲硅烷基衍生物。

当使用碱金属氰化物时，每摩尔式(XVI)化合物最好使用1至3当量，较优选1.2至2当量的碱金属氰化物。反应通常且优选在溶剂存在下进行。对所用溶剂的性质并没有特别限制，只要其对反应或所用试剂没有不利影响并且能够溶解试剂，至少在一定程度上溶解即可。适宜溶剂的实例包括：醚，如乙醚，四氢呋喃或二噁烷；卤代烃，尤其是卤代脂肪烃，如二氯甲烷或氯仿；醇，如甲醇或乙醇；水；或水与这些有机溶剂中一种或多种的混合物。反应可在较宽的温度范围内进行，确切的反应温度对本发明并不关键。通常，我们发现反应适宜在-10℃至80℃，较优选0℃至30℃范围内进行。反应所需时间变化也较大，这依赖于多种因素，特别是反应温度和所用试剂和溶剂的性质。然而，当反应在上述优选的条件下进行，通常1至24小时，较优选2至16小时的反应时间就足够了。如果必要，此反应可通过加入亚硫酸氢钠而被加速。反应完成之后，可用常规方法回收产物，例如用与水不混溶的有机溶剂（如乙酸乙酯）萃取反应混合物并蒸除萃取液中的溶剂。如果需要，所得产物可用常规方法进一步纯化，如采用重结晶或各种色谱技术，特别是柱色谱法。

如果使用三烷基甲硅烷基氰化物，则其用量优选为每摩尔式(XVI)化合物使用1至2当量，较优选1.05至1.2当量，且反应优选在催化量碘化锌存在下进行。反应通常且优选在溶剂存在下进行。对所用溶剂的性质没有特别限制，只要其对反应或所用试剂没有不利影响并且能够溶解试剂，至少在一定程度上溶解即可。适宜溶剂的实例包括：醚，如乙醚，四氢呋喃或二噁烷；和卤代烃，尤其是卤代脂肪烃，如二氯甲烷和氯仿。反应可在较宽的温度范围内进行，

确切的反应温度对本发明并不重要。通常，我们发现反应适宜在 -10°C 至 80°C ，较优选在 10°C 至 40°C 范围内进行。反应所需时间变化也较大，这依赖多种因素，特别是反应温度和所用试剂和溶剂的性质。然而，当反应在上述优选的条件下进行，通常30分钟至24小时，较优选1至16小时的反应时间就足够了。反应完成之后，所要的式(XVII)产物(以其O-三烷基甲硅烷基衍生物形式存在)可通过浓缩反应混合物，并用与水不混溶的有机溶剂萃取浓缩物，用弱碱水溶液洗涤萃取液，所述碱如碳酸氢钠水溶液，并蒸除溶剂而得到。如果需要，所得产物可用常规方法进一步纯化，如采用重结晶或各种色谱技术，特别是柱色谱法。

然后除去O-三烷基甲硅烷基。该反应可通过用催化量酸(例如对-甲苯磺酸，甲磺酸或盐酸)在适宜溶剂中处理而完成，所用溶剂的性质并不关键，只要其对反应或所用试剂没有不利影响且能够溶解所用试剂，至少在一定程度上溶解即可。适宜溶剂的实例包括醇，如甲醇或乙醇。反应可在较宽的温度范围内进行，并且确切的反应温度对本发明并不关键。通常，我们发现反应适宜在 -20°C 至 60°C ，较优选室温左右进行。反应所需时间变化也较大，这依赖多种因素，特别是反应温度和所用试剂和溶剂的性质。然而，当反应在上述优选的条件下进行，通常10分钟至5小时，较优选30分钟至2小时的反应时间就足够了。

反应完成之后，可通过常规方法将产物从反应混合物回收，例如：通过浓缩反应混合物，用与水不混溶的有机溶剂如乙酸乙酯萃取浓缩物，用弱碱水溶液如碳酸氢钠水溶液洗涤，并蒸除溶剂来回收产物。如果需要，所得产物可用常规方法进一步纯化，如采用重结晶或各种

色谱技术，特别是柱色谱法。

但是，如果必要，O-三烷基甲硅烷基衍生物也可用作步骤D 3的起始原料。

步骤 D 3 :

在步骤 D 3 中，式 (XVIII) 化合物可通过在合适溶剂中用酸 (优选浓硫酸或浓盐酸) 处理式 (XVII) 化合物的 O-三烷基甲硅烷基衍生物而制得，其中所用溶剂的性质并不关键，只要其对反应或所用试剂没有不利影响并且能够溶解试剂，至少在一定程度上溶解即可。合适溶剂的实例包括：脂肪酸，如乙酸或丙酸；醚如二噁烷；和水。

反应可在较宽的温度范围内进行，确切的反应温度对本发明并不关键。通常，我们发现在 50 °C 至 120 °C，较优选 80 °C 至 100 °C 下进行反应是十分适宜的。反应所需时间变化也较大，这依赖于多种因素，特别是反应温度和所用试剂和溶剂的性质。然而，当反应在上述优选的条件下进行时，通常 8 小时至 3 天，较优选 18 至 40 小时的反应时间就足够了。

反应产物可采用常规方法从反应混合物中回收，例如：通过浓缩反应混合物，用碱水溶液萃取浓缩物，如用氢氧化钠水溶液，并用酸如盐酸酸化含水萃取液，将混合物用与水不混溶的有机溶剂萃取，如用乙酸乙酯，并蒸除溶剂来回收。如果需要，所得产物可用常规方法进一步纯化，如采用重结晶或各种色谱技术，特别是柱色谱法：

步骤 D 4 :

在步骤 D 4 中，式 (XIX) 化合物可通过酯化式 (XVIII) 化合物而制得。此反应可采用有机合成化学专业中公知的技术来进行：

例如，该酯化作用可通过式 (XVIII) 的羧酸与式 (XXIV) 化合物

反应来完成：



其中 R° 的定义同上；且 W 代表卤原子，如氟原子，溴原子或碘原子，或代表式 $-OSO_2R^{\circ}$ 基团（其中 R° 的定义同上）。此反应通常且优选在溶剂存在下进行。对所用溶剂的性质没有特别限制，只要其对反应或所用试剂没有不利影响并且能够溶解试剂，至少在一定程度上溶解即可。适宜溶剂的实例包括：酰胺，如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺；卤代烃，如二氯甲烷；酮，如丙酮或甲乙酮；以及腈，如乙腈。其中，我们优选酰胺或酮。反应在碱存在下进行，所述碱如：碱金属碳酸盐，如碳酸钠或碳酸钾；碱金属碳酸氢盐，如碳酸氢钠或碳酸氢钾；碱金属氢化物，如氢化锂，氢化钠或氢化钾；或叔胺，如三乙胺， N -甲基吗啉或二异丙基乙胺。其中，优选金属碳酸盐或叔胺。

可以使用与反应图 A 的步骤 A 1 中所用的那些相同的反应条件，包括反应温度和反应时间，以及反应产物的回收方法。

当酯残基是含有 1 - 6 个碳原子的烷基时，式 (XVIII) 的羧酸可在含有 1 - 6 碳原子的醇如甲醇，乙醇，丙醇或己醇中，在酸催化剂存在下如氯化氢或硫酸，在适宜温度，例如 $0^{\circ}\text{C} - 100^{\circ}\text{C}$ ，反应适当时间，例如 1 - 24 小时。用反应图 A 的步骤 A 1 的相同方法可回收所需化合物。

步骤 D 5：

在步骤 D 5 中，制备式 (XX) 化合物可将式 (XIX) 化合物与氧化剂 [优选金属氧化物，如二氧化锰或氧化银；吡啶-三氧化硫复合物与二甲亚砷的混合物；酸酐（如三氯乙酸酐或草酰氯二甲亚砷）或酰基氯-二甲亚砷] 在适宜溶剂中反应，所用溶剂性质没有限制，条

件是它不影响反应或所用溶剂而且至少在某种程度上可溶解试剂。

当使用金属氧化物时，优选使用溶剂为卤代烃，如二氯甲烷或氯仿；烃，如己烷，苯，甲苯或二甲苯；醚，如乙醚，四氢呋喃或二噁烷；酯，如乙酸乙酯或乙酸丁酯；或酮，如丙酮或甲乙酮。反应温度优选从 0 °C - 100 °C，更优选 10 °C - 60 °C，反应时间优选 30 分钟到 24 小时，更优选 1 - 20 小时。完成反应后，滤出不溶物质，蒸发溶剂得到产品。如果需要，将所得产品用常规方法进一步纯化，如重结晶或各种色谱技术，特别是柱色谱法。

当使用吡啶-三氧化硫复合物与二甲亚砷的混合物，酸酐-二甲亚砷或酰氯-二甲亚砷时，反应优选在碱（优选有机胺，如三乙胺或 N-甲基吗啉）的存在下进行。该反应也通常及优选在溶剂存在下进行。所用溶剂的性质没有特别限制，条件是它不影响反应和所用溶剂并且至少在某种程度上可溶解试剂。适宜溶剂的例子包括：卤代烃，如二氯甲烷或氯仿；烃，如己烷，苯，甲苯或二甲苯；醚，如乙醚，四氢呋喃或二噁烷；酯，如乙酸乙酯或乙酸丁酯；和酮，如丙酮或甲乙酮。该反应可在很宽的温度范围内进行，本发明不限定精确的反应温度。一般地，我们发现在温度为 -70 °C - 60 °C，更优选在 -50 °C - 30 °C 下进行反应是方便的。反应所需时间也可在很宽范围，取决于许多因素，特别是反应温度，所用试剂和溶剂的性质。然而，如果反应在上述优选条件下进行 30 分钟到 16 小时，更优选 1 - 8 小时通常就足够了。完成反应之后，经浓缩反应混合物，用与水不混溶有机溶剂如乙酸乙酯萃取浓缩液，用水洗涤萃取液并蒸除溶剂可回收产品。如果需要，可通过常规技术，如重结晶或各种色谱技术，特别是柱色谱法将所得产品进一步纯化。

如果羧酸的保护基 R⁹ 要被置换，可根据反应图 A 的步骤 A 2 中的反应 (a) 方法除去式 (XX) 化合物的保护基，然后根据反应图 D 的步骤 D 4 方法或下列方法将式 (XX) 化合物再保护。

将在反应图 A 的步骤 A 2 中反应 (a) 得到的羧酸与卤化试剂 (例如五氯化磷，亚硫酰氯或草酰氯) 在惰性溶剂 (优选卤代烃，如二氯甲烷或氯仿，醚，如四氢呋喃或二噁烷，或芳烃，如苯或甲苯) 中，在适当温度，例如 -10 °C - 100 °C，更优选 0 °C - 80 °C，反应适当时间，例如 30 分钟到 5 小时，得到相应的酰卤，然后将酰卤与相应醇化合物 (例如，当需要制备叔丁酯时，所需的叔丁醇钾) 在碱 (例如有机胺，如三乙胺) 存在下，在适当温度，例如大约室温，反应适当的时间，例如 30 分钟到 10 小时。然后通过常规方法，例如反应图 A 的步骤 A 1 所述相同方法回收所需产品。

步骤 D 6 :

在步骤 D 6 中，制备式 (IVa) 化合物通过式 (XX) 化合物与卤化试剂 (优选 N-氯代琥珀酰亚胺，N-溴代琥珀酰亚胺或 1, 3-二溴-5, 5-二甲基乙内酰脲) 在惰性溶剂 (优选卤代烃，如二氯甲烷，1, 2-二氯乙烷或四氯化碳) 中，在催化剂 (优选过氧化苯甲酰或偶氮二异丁腈) 存在下进行反应。

该反应可在很宽的温度范围内进行，本发明不限制精确的反应温度。一般地，在温度 0 °C - 100 °C，更优选 20 °C - 80 °C 进行反应是很方便的。反应所需时间也很宽，取决于许多因素，特别是反应温度和所用试剂和溶剂的性质。然而，如果反应在上述优选条件下进行，通常 10 分钟到 24 小时，更优选 30 分钟到 16 小时就足够了。有时该反应可通过照射如用钨灯照射而被加速。

反应完成后，反应混合物优选用水洗并干燥，例如用无水硫酸镁，之后蒸发除去溶剂得到所需产品。如果需要，用常规技术，如重结晶或各种色谱技术，特别是柱色谱法进一步纯化所得产品。

反应图 E

反应图 E 说明了式 (IVb) 化合物的制备，它相当于其中 B¹ 代表受保护的四唑基的式 (IV) 化合物。

步骤 E 1

在步骤 E 1 中，制备式 (XXI) 化合物通过将式 (XVII) 化合物中氰基转化为四唑基。这个步骤可用任何下列三个反应进行。

反应 (a)：与碱金属叠氮化物反应

该反应可用相应式 (XVII) 氰基化合物与适当当量，例如 1 - 5 当量，更优选 1 - 3 当量的碱金属叠氮化物，如叠氮化锂，叠氮化钠或叠氮化钾，优选叠氮化钠，在卤化铵存在下进行反应。该反应通常并且优选在溶剂存在下进行。对所用溶剂的性质没有特别的限制，只要它不影响反应和所用试剂的性质并在至少在某种程度上可溶解试剂。适当溶剂例子包括：醚，如二噁烷或 1, 2 - 二甲氧基乙烷；醇，如甲醇或乙醇；酰胺，如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺；和亚砷，如二甲亚砷。卤化铵的量优选为每摩尔式 (XVII) 化合物 0.5 - 2 当量，更优选 1 - 1.2 当量。适当卤化铵的例子包括氟化铵，氯化铵和溴化铵，优选氯化铵。

该反应可在很宽的温度范围内进行，本发明不限制精确的反应温度。一般地，我们发现在温度 70 °C - 150 °C，更优选 90 °C - 120 °C 下进行反应是方便的。反应所需时间也很宽，取决于许多因素，特别是反应温度和所用试剂和溶剂的性质。然而，如果反应在上

述优选条件下进行 10 小时到 7 天，更优选进行 1 - 5 天通常足够了。

反应完成后，用常规方法从反应混合物中回收产品。例如，将水与与水不混溶有机溶剂如乙酸乙酯加到反应混合物中，并分离有机溶剂相，之后，蒸除溶剂，得到产品。如果需要，可用常规方法，如重结晶或各种色谱技术，特别是柱色谱法将所得产品进一步纯化。

反应 (b)：与三烷基或三芳基叠氮化锡反应

该反应可用式 (XVII) 氰基化合物与适当量，例如 1 - 3 当量，更优选 1 - 2 当量的三烷基叠氮化锡或三芳基叠氮化锡进行反应。三烷基叠氮化锡的例子包括其中每个烷基含有 1 - 6 碳原子的那些，如三甲基叠氮化锡，三乙基叠氮化锡或三丁基叠氮化锡。三芳基叠氮化锡的例子包括三苯基叠氮化锡和三甲苯基叠氮化锡。该反应通常和优选在溶剂存在下进行。对所用溶剂性质没有特别限制，只要它不影响反应或所用试剂并且至少在某种程度上可溶解试剂。适当的溶剂的例子包括：烃，如苯，甲苯，二甲苯或庚烷；卤代烃，如二氯甲烷或氯仿；醚，如二噁烷或 1, 2 - 二甲氧基乙烷；酯，如乙酸乙酯或乙酸丁酯；酰胺，二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺；和亚砷，如二甲亚砷。然后将锡加合物用酸（优选盐酸或硫酸），碱（优选碱金属氢氧化物，如氢氧化钠或氢氧化钾，碱金属碳酸盐，如碳酸钠或碳酸钾，或碱金属碳酸氢盐，如碳酸氢钠或碳酸氢钾）或碱金属氟化物（优选氟化钠或氟化钾）处理。该反应通常和优选在溶剂存在下进行。对所用溶剂性质没有特别的限制，只要它不影响反应或所用试剂并且至少在某种程度上可溶解试剂。适当溶剂例子包括：上述那些溶剂；醇，如甲醇或乙醇；水；和醇水溶液。

该反应可在很宽的温度范围内进行，本发明不限制精确的反应温

度。一般地，我们发现在温度 $60^{\circ}\text{C} - 150^{\circ}\text{C}$ ，更优选 $80^{\circ}\text{C} - 120^{\circ}\text{C}$ 与锡化合物进行反应并且用酸、碱或氟化物在约室温处理是方便的。反应所需时间也很宽，它取决于许多因素，特别是反应温度和所用试剂和溶剂的性质。然而，只要反应在上述优选条件下与锡化合物进行 8 小时到 7 天，更优选进行 1 - 5 天反应就足够了，同时用酸、碱或氟化物处理通常需 30 分钟到 24 小时，更优选 1 - 6 小时。

反应完成后，用常规方法从反应混合物中可回收产品。例如，将水和与水不混溶有机溶剂，如乙酸乙酯加到反应混合物中，分离有机溶剂相，之后蒸除溶剂，得到产品。如果需要，用常规方法，如重结晶或各种色谱技术，特别是柱色谱法将所得产品进一步纯化。

反应 (C)：与三烷基或三芳基卤化锡和碱金属叠氮化物反应

用与反应 (b) 的相同方法进行该反应，只是用适当量，例如 1 - 3 当量，更优选 1 - 2 当量的三烷基或三芳基卤化锡（例如三甲基氯化锡，三乙基氯化锡，三丁基氯化锡或三苯基氯化锡）和适当量，例如 1 - 3 当量，更优选 1 - 2 当量的碱金属叠氮化物（优选叠氮化钠或叠氮化钾）代替三烷基或三芳基叠氮化锡。

步骤 E 2

在步骤 E 2 中，制备式 (XXII) 化合物通过保护式 (XXI) 中所含的四唑基进行。进行该步骤通过式 (XXI) 化合物与式 (XXV) 化合物反应



其中 R^{10} 和 W 如上定义。该反应通常和优选在溶剂存在下进行。对溶剂的性质没有特别的限制，只要它不影响反应或所用试剂并且至少在某种程度上可溶解试剂。适当溶剂的例子包括：酰胺，如二甲基甲酰胺

胺或二甲基乙酰胺；卤代烃如二氯甲烷或1, 2-二氯乙烷；酮，如丙酮或甲乙酮；和腈，如乙腈。其中，我们优选酰胺和酮。该反应在碱存在下进行，所述碱例如碱金属碳酸盐，如碳酸钠或碳酸钾；碱金属碳酸氢盐，如碳酸氢钠或碳酸氢钾；碱金属氢化物，如氢化锂，氢化钠或氢化钾；吡啶或其衍生物，如吡啶或1, 6-二甲基吡啶；或叔胺，如三乙胺，N-甲基吗啉或二异丙基乙胺。所有这些碱，我们优选使用金属碳酸盐，吡啶或其衍生物（其中，如果使用大大过量，它们也可作为反应溶剂）或叔胺。

可以使用那些与反应图A的步骤A 1中所用的相同的反应条件，包括反应温度和反应时间，以及反应产物的回收方法。

步骤 E 3

在步骤 E 3 中，制备式 (XXIII) 化合物是通过氧化式 (XXII) 化合物进行的。该步骤涉及与反应图 D 步骤 D 5 基本相同的反应并且可用相同试剂和反应条件进行该步骤。然后用上述步骤中所述方法回收反应产品。

步骤 E 4

在步骤 E 4 中，制备式 (IVb) 化合物通过卤化式 (XXIII) 化合物进行。该步骤包括如反应图 D 步骤 D 6 基本相同的反应并且可用相同试剂和反应条件进行该步骤。然后用上述步骤中所述方法回收反应产物。

生物活性

本发明化合物对由血管紧张肽 II 诱发的血压升高显示出优良的抑制效果并且可用作预防或治疗循环疾病的降压药或作为心血管疾病的治疗药。

用下列实验测定它们的生物活性。

通过抑制血管紧张肽 II 加压应答来评价 AII 受体阻断活性

各化合物的生物活性通过测定抑制 50% 鼠静脉内血管紧张肽 II 加压应答所需剂量 (ID_{50}) 来评估。将雄性 Wister-Imamichi 鼠, 每个体重 300 - 400 g, 通过腹膜注射 100 mg/Kg 仲丁硫巴比妥钠 [Inactin (商品名)] 使它们麻醉并且插入二个插管, 一个插入骨股动脉用于测量血压, 另一个插入骨股静脉用于注射药物。将 50 ng/Kg 血管紧张肽 II 在 10 分钟内静脉给药, 并观察血压的升高 (通常约 50 mmHg)。当获得血管紧张肽 II 恒定加压应答后, 将试验化合物静脉给药。两分钟后, 再注射血管紧张肽 II, 并估计试验化合物的抑制效果。通过测定递增试验化合物对血管紧张肽 II 加压应答的百分抑制来计算 ID_{50} 值。该试验中所用的血管紧张肽 II 溶解在 0.5% 牛血清白蛋白 (BSA) 中, 并且将试验化合物溶于 100% 二甲亚砜 (DMSO) 中。表 4 列出这样测定出的 ID_{50} 值。

本发明化合物在下文中用用于说明制备它们的下述实施例的编号标志。

表 4

试验化合物	ID50 (mg/Kg, i. v.)
(化合物的实施例号)	
1	0 . 0 0 6 5
2	0 . 0 2 6
6	0 . 0 2 0
7	0 . 0 2 1
8	0 . 0 6 0
9	0 . 0 5 3
1 0	0 . 0 2 2
1 1	0 . 0 1 7
1 2	0 . 0 4 2
1 3	0 . 0 4 8
1 4	0 . 0 0 9 6
1 6	0 . 0 2 4
2 0	0 . 0 2 6

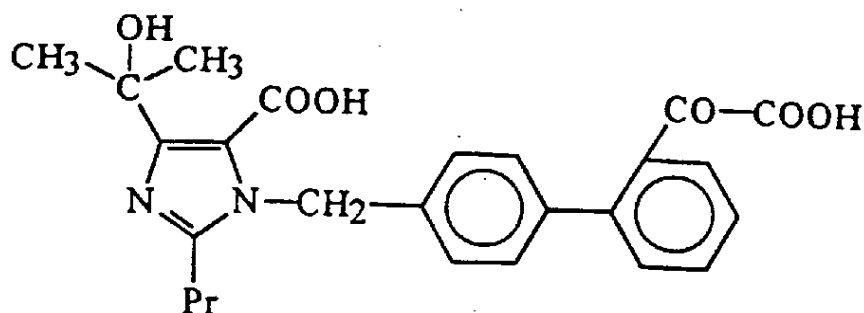
本发明化合物可单独给药或以常规药物制剂形式给药，当然，药物制剂形式将取决于所选择的给药途径。例如，对于口服，可制成片剂，胶囊，粒剂，粉剂，糖浆等，对于非肠道给药，可制成注射液，悬浮剂等。这些药物制剂可用常规方法用本领域通常已知辅料制成，如赋形剂，粘结剂，分散剂，润滑剂，稳定剂，矫味剂等。尽管剂量

可根据患者的症状和年龄，疾病或失调的性质和程度及给药途径和方式不同而变化，但是对于成年人患者口服，通常本发明化合物以总日剂量 1 - 1000 mg，优选 5 - 300 mg，即可单剂量，也可分剂量给药，例如，每天 1 - 3 次；对于静脉注射，可以每天 1 - 3 次给用剂量 0.1 - 100 mg，优选 0.5 - 30 mg。

用下列实施例进一步说明本发明，它说明了本发明各种化合物的制备。这些实施例中所用某些起始原料的制备在后面的制备例中说明。在这些实施例和制备例的式中，使用了某些缩写，它们如表 1 - 3 中定义。

实施例 1

4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 1 - [(2' - 乙二酸一酰基联苯 - 4 - 基) 甲基] - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸 (化合物号 1 - 2)



1 (a) 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 1 - [(2' - 甲草酰联苯 - 4 - 基) 甲基] - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯

在冰冷却下，将 140 mg 叔丁醇钾加到 288 g 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯的 3 ml 二甲基乙酰胺溶液中，并将所得混合物搅拌 5 分钟。然后将溶在 5 ml 二甲基

乙酰胺中的 433 mg (4'-溴甲基联苯-2-基)乙醛酸甲酯(其制备如制备例 8 所述)的溶液加到上述混合物中, 将其在室温搅拌 4 小时。之后, 将乙酸乙酯和水加到反应混合物中, 分离有机相并用无水硫酸钠干燥。然后用减压蒸馏除去溶剂。将所得残余物经过硅胶柱色谱法分离, 用体积比为 1 : 1 的乙酸乙酯和己烷混合物作洗脱剂, 得到 447 mg 浆状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 0.98 (3H, t, $J = 7.5$ Hz);
- 1.26 (3H, t, $J = 7$ Hz);
- 1.64 (6H, s);
- 1.75 (2H, sex, $J = 7.5$ Hz);
- 2.65 (2H, t, $J = 7.5$ Hz);
- 3.31 (3H, s);
- 4.27 (2H, q, $J = 7$ Hz);
- 5.51 (2H, s);
- 5.68 (1H, s);
- 6.99 (2H, d, $J = 8.5$ Hz);
- 7.27 (2H, d, $J = 8.5$ Hz);
- 7.42 (1H, d, $J = 7$ Hz);
- 7.51 (1H, t, $J = 7$ Hz);
- 7.65 (1H, t, $J = 7$ Hz);
- 7.81 (1H, d, $J = 7$ Hz).

1 (b) 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 1 - [(2' - 乙二酸 - 酰基联苯 - 4 - 基) 甲基] - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸

将溶在 3 ml 水中的 247 mg 氢氧化锂单水合物的溶液加到溶在 5 ml 二噁烷中的 447 mg 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 1 - [(2' - 甲草酰联苯 - 4 - 基) 甲基] - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯 [其制备如上述步骤 (a) 所述] 的溶液中, 并将所得混合物在室温搅拌 5 小时。之后, 减压蒸发除去反应混合物中的二噁烷, 并将 5.9 ml 1 N 盐酸水溶液加到上述残余物中。过滤收集沉淀出的结晶并在空气中干燥, 得到 310 mg 标题化合物, 软化点 163 °C, 熔点 183 - 185 °C。

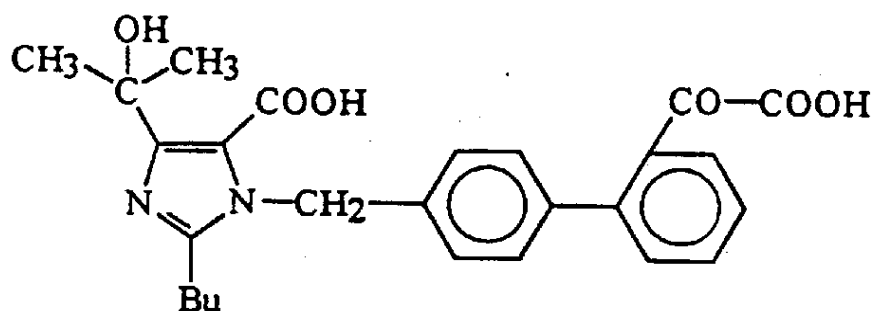
核磁共振谱 (六氘代二甲亚砜, 270 MHz), δ ppm:

- 0.88 (3H, t, J = 7.5 Hz);
- 1.56 (6H, s);
- 1.59 (2H, sex, J = 7.5 Hz);
- 2.61 (2H, t, J = 7.5 Hz);
- 5.71 (2H, s);
- 7.07 (2H, d, J = 8 Hz);
- 7.25 (2H, d, J = 8 Hz);
- 7.46 (1H, d, J = 7 Hz);
- 7.54 (1H, t, J = 7 Hz);
- 7.66 - 7.72 (2H, m).

实施例 2

2 - 丁基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 1 - [(2' - 乙二酸

一酰基联苯-4-基)甲基]咪唑-5-羧酸 (化合物 1-3)



2 (a) 2-丁基-4-(1-羟基-1-甲基)-1-[(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基]咪唑-5-羧酸乙酯

按照类似实施例 1 (a) 所述方法, 只是用 509 mg 2-丁基-4-(1-羟基-1-甲基)咪唑-5-羧酸乙酯, 247 mg 叔丁醇钾和 733 mg (4'-溴甲基联苯-2-基)乙醛酸甲酯(其制备如制备例 8 所述), 得到浆状 878 mg 标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 0.91 (3H, t, J = 7.5 Hz);
- 1.27 (3H, t, J = 7 Hz);
- 1.39 (2H, sex, J = 7.5 Hz);
- 1.64 (6H, s);
- 1.62 - 1.75 (2H, m);
- 2.67 (2H, t, J = 7.5 Hz);
- 3.31 (3H, s);
- 4.27 (2H, q, J = 7 Hz);
- 5.51 (2H, s);
- 5.69 (1H, s);

6.99 (2H, d, J = 8 Hz);
7.27 (2H, d, J = 8 Hz);
7.42 (1H, d, J = 7 Hz);
7.51 (1H, t, J = 7 Hz);
7.65 (1H, t, J = 7 Hz);
7.81 (1H, d, J = 8 Hz).

2 (b) 2-丁基-4-(1-羟基-1-甲乙基)-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基]咪唑-5-羧酸

按照类似实施例 1 (b) 所述方法, 只是用 878 mg 2-丁基-4-(1-羟基-1-甲乙基)-1-[(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基]咪唑-5-羧酸乙酯 [其制备如上述步骤(a)所述] 和 364 mg 氢氧化锂单水合物, 得到 571 mg 粉末状标题化合物, 软化点 140 °C 及熔点 165 - 170 °C。

核磁共振谱 (六氟化二甲亚砷, 270 MHz), δ ppm:

0.82 (3H, t, J = 7.5 Hz);
1.28 (2H, sex, J = 7.5 Hz);
1.47 - 1.60 (2H, m);
1.55 (6H, s);
2.63 (2H, t, J = 7.5 Hz);
6.71 (2H, s);
7.08 (2H, d, J = 8 Hz);
7.26 (2H, d, J = 8 Hz);

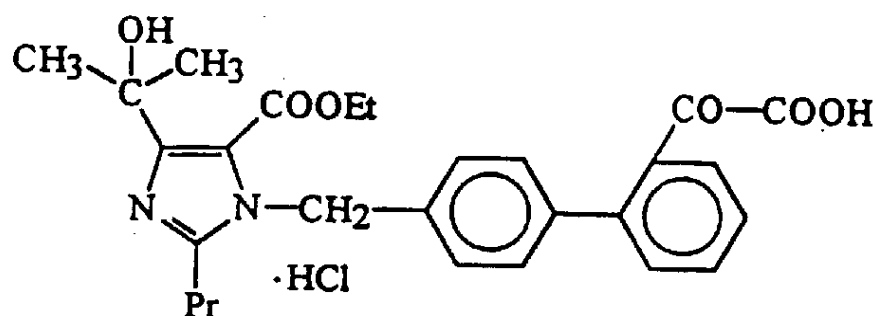
7.46 (1H, d, J = 7 Hz);

7.55 (1H, t, J = 7 Hz);

7.67 - 7.72 (2H, m).

实施例 3

4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 1 - [(2' - 乙二酸一酰基联苯 - 4 - 基) 甲基] - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯盐酸化合物
(化合物号 1 - 2 6 的盐酸化物)



3 (a) 1 - [(2' - 叔丁氧乙二酰基联苯 - 4 - 基) 甲基] - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯

按照类似实施例 1 (a) 所述方法, 只是用 2.18g 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯, 1.12g 叔丁醇钾和 3.75g (4' - 溴甲基联苯 - 2 - 基) 乙醛酸叔丁酯 (其制备如制备例 9 所述), 得到 3.73g 胶状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

0.98 (3H, t, J = 7.5 Hz);

1.16 (9H, s);

1.23 (2H, t, J = 7 Hz);

1.64 (6H, s);
1.76 (2H, sex, J = 7.5 Hz);
2.63 (2H, t, J = 7.5 Hz);
4.25 (2H, q, J = 7 Hz);
5.50 (2H, s);
5.73 (1H, s);
7.00 (2H, d, J = 8 Hz);
7.30 (2H, d, J = 8 Hz);
7.40 (1H, d, J = 7 Hz);
7.48 (1H, t, J = 7 Hz);
7.60 (1H, t, J = 7 Hz);
7.71 (1H, d, J = 7 Hz).

3 (b) 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 1 - [(2' - 乙二酸一
酰基联苯 - 4 - 基) 甲基] - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯盐酸化物

将 570 mg 1 - [(2' - 叔丁氧乙二酰基联苯 - 4 - 基) 甲
基] - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸乙
酯 [其制备如上述步骤 (a) 所述] 溶解在 6 ml 4 N 氯化氢的二噁烷
溶液中, 并将所得溶液在室温下搅拌 4 小时。之后, 减压蒸发浓缩反
应混合物, 将所得残余物在乙醚中研磨, 得到结晶粉末状 448 mg
标题化合物, 熔点 156 - 158 °C。

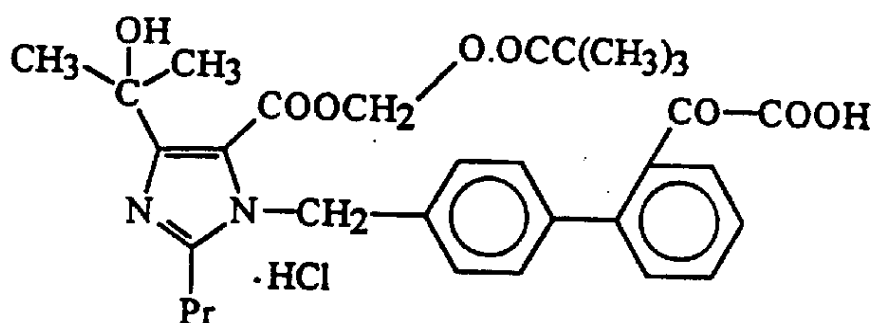
核磁共振谱 (六氟化二甲亚砷, 270 MHz), δ ppm:

0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz);
1.17 (3H, t, J = 7 Hz);

1.50 - 1.65 (2H, m);
 1.61 (6H, s);
 2.96 (2H, t, J = 7.5 Hz);
 4.24 (2H, q, J = 7 Hz);
 5.65 (2H, s);
 7.17 (1H, d, J = 8 Hz);
 7.29 (2H, d, J = 8 Hz);
 7.46 (1H, d, J = 7 Hz);
 7.57 (1H, t, J = 7 Hz);
 7.68 - 7.74 (2H, m).

实施例 4

4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 1 - [(2' - 乙二酸一酰基联苯 - 4 - 基) 甲基] - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸新戊酰氧甲酯盐酸化物
 (化合物号 1 - 2 7 的盐酸化物)



4 (a) 1 - [(2' - 叔丁氧基乙二酰基联苯 - 4 - 基) - 甲基]
 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸新戊
 酰氧甲酯

按照类似实施例 1 (a) 所述方法, 只是用 1.64 g 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基) - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸新戊酰氧甲酯, 617mg 叔丁醇钾和 2.25 g (4' - 溴甲基联苯 - 2 - 基) - 乙醛酸叔丁酯 (其制备如制备例 9 所述), 得到 936 mg 胶状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1.00 (3H, t, $J = 7.5$ Hz);
- 1.15 (9H, s);
- 1.17 (3H, s);
- 1.62 (6H, s);
- 1.82 (2H, sex, $J = 7.5$ Hz);
- 2.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz);
- 5.37 (1H, s);
- 5.48 (2H, s);
- 5.84 (2H, s);
- 7.03 (2H, d, $J = 8$ Hz);
- 7.30 (2H, d, $J = 8$ Hz);
- 7.39 (1H, d, $J = 7$ Hz);
- 7.48 (1H, t, $J = 7$ Hz);
- 7.60 (1H, t, $J = 7$ Hz);
- 7.71 (1H, d, $J = 7$ Hz).

4 (b) 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基) - 1 - [(2' - 乙二酸 - 酰基联苯 - 4 - 基) 甲基] - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸新戊酰氧甲酯
盐酸化物

用实施例 3 (b) 中所述相同方法, 将 9 3 6 mg 1 - [(2' - 叔丁氧草酰联苯 - 4 - 基) 甲基] - 4 - [1 - 羟基 1 - 甲乙基) - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸新戊酰氧甲酯 [其制备如上述步骤 (a) 所述] 用 1 0 ml 4 N 氯化氢的二噁烷溶液处理, 得到 6 5 5 mg 非晶形粉末状标题化合物, 软化点 8 5 °C。

核磁共振谱 (六氟化二甲亚砷, 2 7 0 MHz), δ ppm:

0.88 (3H, t, J = 7.5 Hz);

1.10 (9H, s);

1.48 - 1.62 (2H, m);

1.58 (6H, s);

2.90 (2H, t, J = 7.5 Hz);

5.64 (2H, s);

5.88 (2H, s);

7.17 (2H, d, J = 8 Hz);

7.28 (2H, d, J = 8 Hz);

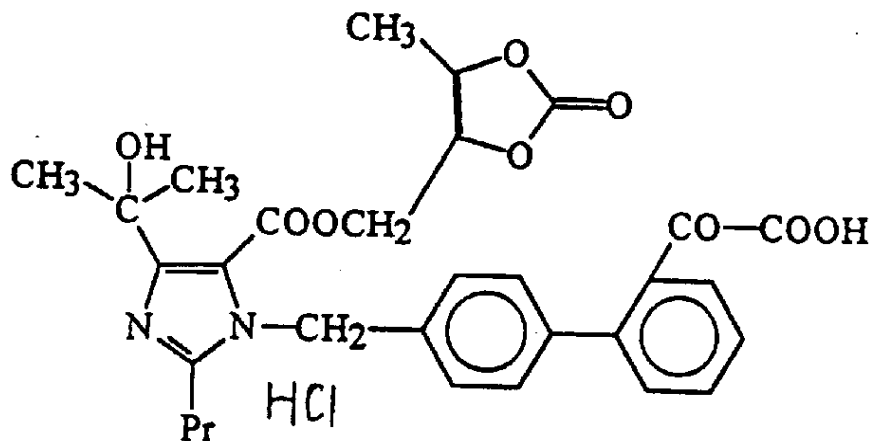
7.46 (1H, d, J = 7 Hz);

7.57 (1H, t, J = 7 Hz);

7.68 - 7.74 (2H, m).

实施例 5

4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 1 - [(2' - 乙二酸 - 酰基联苯 - 4 - 基) 甲基] - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸 (5 - 甲基 - 2 - 氧 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 甲酯盐酸盐 (化合物号 1 - 2 8 的盐酸盐)



5 (a) 1 - [2' - 叔丁氧草酰联苯 - 4 - 基) 甲基] - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸 (5 - 甲基 - 2 - 氧 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 甲酯

将溶在 10 ml 二甲基乙酰胺中的 315 mg 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸 (5 - 甲基 - 2 - 氧 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 甲酯和 364 mg (4' - 溴甲基联苯 - 2 - 基) 乙醛酸叔丁酯溶液在搅拌下滴加到 3 ml 含有 268 mg 粉状碳酸钾的二甲基乙酰胺中, 将其加热至 60 °C。滴加完之后, 将所得混合物在 60 °C 搅拌 1.5 小时。之后, 将乙酸乙酯和水加到反应混合物中, 分离有机溶剂相, 用水洗涤并用无水硫酸镁干燥。减压蒸发除去溶剂。将所得残余物经过硅胶柱色谱法分离, 用体积比为 1 : 1 乙酸乙酯和己烷的混合物作洗脱剂, 得到结晶化合物。然后用二异丙醚洗涤该产品, 得到 195 mg 标题化合物, 熔点 154 - 156 °C。核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1.00 (3H, t, J = 7.5 Hz);

1.18 (9H, s);

1.62 (6H, s);
 1.78 (2H, sex, J = 7.5 Hz);
 2.08 (3H, s);
 2.66 (2H, t, J = 7.5 Hz);
 4.92 (2H, s);
 5.43 (2H, s);
 5.55 (1H, s);
 6.96 (2H, d, J = 8 Hz);
 7.30 (2H, d, J = 8 Hz);
 7.44 (1H, d, J = 7 Hz);
 7.49 (1H, t, J = 7 Hz);
 7.63 (1H, t, J = 7 Hz);
 7.71 (1H, d, J = 7 Hz).

5 (b) 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 1 - [(2' - 乙二酸 - 酰基联苯 - 4 - 基) 甲基] - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸 (5 - 甲基 - 2 - 氧 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 甲酯盐酸盐

用实施例 3 (b) 所述相同方法、将 360 mg 1 - [2' - 叔丁氧草酰联苯 - 4 - 基) 甲基] - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸 (5 - 甲基 - 2 - 氧 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 甲酯 [制备如上述步骤 (a) 所述] 用 5 ml 4 N 氯化氢的二噁烷溶液处理, 得到 308 mg 非晶形粉末状标题化合物, 软化点 80 °C。

核磁共振谱 (六氟化二甲亚砜, 270 MHz), δ ppm:

0.89 (3H, t, $J = 7.5$ Hz);

1.50 - 1.62 (2H, m);

1.59 (9H, s);

2.12 (6H, s);

2.95 (2H, t, $J = 7.5$ Hz);

5.15 (2H, s);

5.63 (2H, s);

7.15 (2H, d, $J = 8$ Hz);

7.27 (2H, d, $J = 8$ Hz);

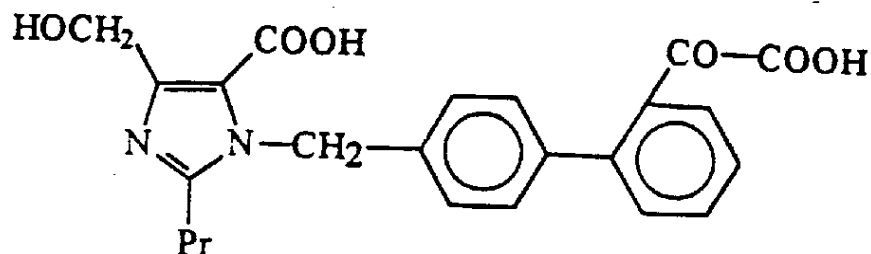
7.48 (1H, d, $J = 7$ Hz);

7.57 (1H, t, $J = 7$ Hz);

7.68 - 7.76 (2H, m).

实施例 6

4-羟甲基-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基]-2-丙基咪唑-5-羧酸 (化合物号 1-4)



6 (a) 4-乙酰氧甲基-1-[(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基]-2-丙基咪唑-5-羧酸乙酯

将 2 1 0 mg 碳酸钾和 5 8 3 mg (4' - 溴甲基联苯 - 2 - 基) 乙醛酸甲酯 (其制备如制备例 8 所述) 依次加到 5 ml 溶有 3 8 7 mg 4 - 乙酰氧甲基 - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯的二甲基乙酰胺溶液中, 并将所得混合物在室温搅拌 1 6 小时。之后, 将乙酸乙酯和水加到反应混合物中, 分离有机溶剂相, 用水和饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸镁干燥。然后减压蒸发除去溶剂。将所得残余物经过硅胶柱色谱法分离, 用体积比为 2 : 1 的乙酸乙酯和己烷混合物作洗脱剂, 从首先洗脱液中得到 6 9 6 mg 胶状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 2 7 0 MHz), δ ppm:

0.98 (3H, t, $J = 7.5$ Hz);

1.31 (3H, t, $J = 7$ Hz);

1.77 (2H, sex, $J = 7.5$ Hz);

2.12 (3H, s);

2.65 (2H, t, $J = 7.5$ Hz);

3.30 (3H, s);

4.26 (2H, q, $J = 7$ Hz);

5.33 (2H, s);

5.61 (2H, s);

7.04 (2H, d, $J = 8$ Hz);

7.27 (2H, d, $J = 8$ Hz);

7.42 (1H, d, $J = 7$ Hz);

7.51 (1H, t, $J = 7$ Hz);

7.64 (1H, t, $J = 7$ Hz);

7.82 (1H, d, $J = 7$ Hz).

从后面的洗脱液中得到 156 mg 5-乙酰氧甲基-1-[(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基]-2-丙基咪唑-4-羧酸乙酯, 它为标题化合物的异构体。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 0.96 (3H, t, J = 7.5 Hz);
- 1.41 (3H, t, J = 7 Hz);
- 1.75 (2H, sex, J = 7.5 Hz);
- 1.92 (3H, s);
- 2.63 (2H, t, J = 7.5 Hz);
- 3.41 (3H, s);
- 4.42 (2H, q, J = 7 Hz);
- 5.25 (2H, s);
- 5.43 (2H, s);
- 6.99 (2H, d, J = 8 Hz);
- 7.29 (2H, d, J = 8 Hz);
- 7.40 (1H, d, J = 7 Hz);
- 7.52 (1H, t, J = 7 Hz);
- 7.64 (1H, t, J = 7 Hz);
- 7.80 (1H, d, J = 7 Hz).

6 (b) 4-羧甲基-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基]-2-丙基咪唑-5-羧酸

将 8.2 ml 1 N 氢氧化钠水溶液加到溶有 696 mg 4-乙酰氧

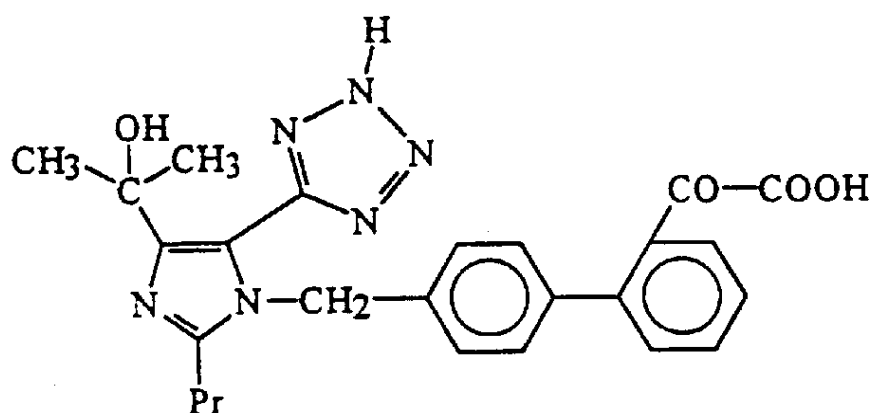
甲基-1-[(2' - 甲草酰联苯-4-基) 甲基] - 2 - 丙基咪唑
- 5 - 羧酸乙酯 [其制备如上述步骤(a) 所述] 的 8 . 9 ml 二噁烷
溶液中, 并将所得混合物在室温搅拌 1 6 小时。之后, 减压蒸馏除去
二噁烷, 并将 8 . 2 ml 1 N 盐酸水溶液加到剩余水溶液液中。过滤
收集沉淀出的结晶, 得到 4 2 8 mg 标题化合物, 熔点 2 2 3 - 225°C
(分解)。

核磁共振谱 (六氘化二甲亚砜, 2 7 0 MHz), δ ppm:

- 0.88 (3H, t, J = 7.5 Hz);
- 1.61 (2H, sex, J = 7.5 Hz);
- 2.64 (2H, t, J = 7.5 Hz);
- 4.66 (2H, s);
- 5.68 (2H, s);
- 7.09 (2H, d, J = 8 Hz);
- 7.27 (2H, d, J = 8 Hz);
- 7.45 (1H, d, J = 7 Hz);
- 7.54 (1H, t, J = 7 Hz);
- 7.65 - 7.73 (2H, m).

实施例 7

{ 4' - [4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 2 - 丙基 - 5 - (四唑
- 5 - 基) 咪唑 - 1 - 基甲基] 联苯 - 2 - 基 } 乙醛酸 (化合物号
1 - 4 0)



7 (a) { 4' - [4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 2 - 丙基 - 5 - (2 - 三苯甲基四唑 - 5 - 基) 咪唑 - 1 - 基甲基] 联苯 - 2 - 基 } 乙醛酸甲酯

按照类似实施例 1 (a) 所述方法, 只是用 4 7 9 mg 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 2 - 丙基 - 2 - (2 - 三苯甲基四唑 - 5 - 基) 咪唑, 1 2 3 mg 叔丁醇钾和 3 6 6 mg (4' - 溴甲基联苯 - 2 - 基) 乙醛酸甲酯 (其制备如制备例 8 所述), 得到 5 2 7 mg 胶状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

0.97 (3H, t, $J = 7.5$ Hz);

1.57 (9H, s);

1.74 (2H, sex, $J = 7.5$ Hz);

2.65 (2H, t, $J = 7.5$ Hz);

3.14 (3H, s);

5.32 (1H, s);

5.43 (2H, s);

6.74 (2H, d, $J = 8$ Hz);

7.00 - 7.03 (6H, m);
7.12 (2H, d, J = 8 Hz);
7.26 - 7.37 (10H, m);
7.51 (1H, t, J = 7 Hz);
7.64 (1H, t, J = 7 Hz);
7.81 (1H, d, J = 7 Hz).

7 (b) {4' - [4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 2 - 丙基 - 5 - (四唑 - 5 - 基) 咪唑 - 1 - 基甲基] 联苯 - 2 - 基} - 乙醛酸甲酯

将 1.5 ml 水加到溶有 527 mg {4' - [4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 2 - 丙基 - 5 - (2 - 三苯甲基四唑 - 5 - 基) 咪唑 - 1 - 基甲基] 联苯 - 2 - 基} 乙醛酸甲酯 [其制备如步骤(a)] 的 3.5 ml 乙酸溶液中, 并将所得混合物在 70 °C 搅拌 1.5 小时。之后, 将 2 ml 水加到混合物中。用冰冷却所得混合物, 然后过滤除去沉淀。减压蒸发浓缩滤液, 通过与甲苯共沸蒸馏除去剩余的乙酸, 得到结晶状 206 mg 标题化合物, 熔点 131 - 132 °C (从乙醚和乙酸乙酯的混合物中结晶后)。

核磁共振谱 (六氘化二甲亚砜, 270 MHz), δ ppm:

0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz);
1.47 (6H, s);
1.59 (2H, sex, J = 7.5 Hz);
2.80 (2H, t, J = 7.5 Hz);
3.16 (3H, s);
5.67 (2H, s);

7.08 (2H, d, J = 8 Hz);

7.21 (2H, d, J = 8 Hz);

7.47 (1H, d, J = 7 Hz);

7.58 (1H, t, J = 7 Hz);

7.70 - 7.77 (2H, m).

7 (c) {4' - [4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 2 - 丙基 - 5 - (四唑 - 5 - 基) 咪唑 - 1 - 基甲基] 联苯 - 2 - 基} 乙醛酸

按照类似实施例 1 (b) 的方法, 只是用 1 8 0 mg {4' - [4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 2 - 丙基 - 5 - (四唑 - 5 - 基) 咪唑 - 1 - 基甲基] 联苯 - 2 - 基} 乙醛酸甲酯 [其制备如上述步骤 (b) 所述] 和 7 7 mg 氢氧化锂单水合物, 得 9 5 mg 标题化合物, 熔点 1 6 9 - 1 7 0 °C。

核磁共振谱 (六氘化二甲亚砜, 2 7 0 MHz), δ ppm:

0.87 (3H, t, J = 7.5 Hz);

1.43 (6H, s);

1.53 (2H, sex, J = 7.5 Hz);

2.81 (2H, t, J = 7.5 Hz);

5.55 (2H, s);

7.12 (2H, d, J = 8 Hz);

7.22 (2H, d, J = 8 Hz);

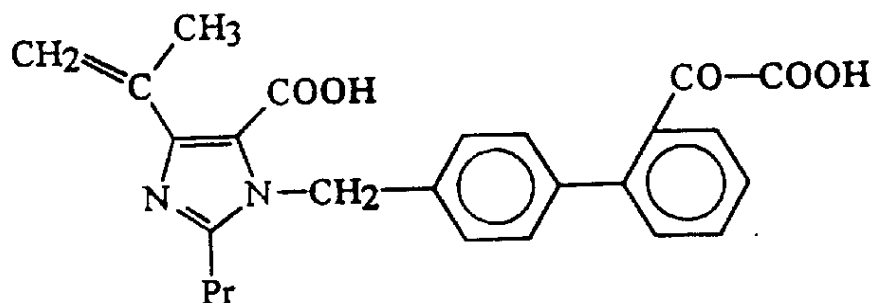
7.42 (1H, d, J = 7 Hz);

7.56 (1H, t, J = 7 Hz);

7.66 - 7.75 (2H, m).

实施例 8

4-异丙烯基-1-[(2'-乙二酸-酰基联苯-4-基)甲基]-2-丙基咪唑-5-羧酸 (化合物号 1-10)



8 (a) 4-异丙烯基-1-[(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基]-2-丙基咪唑-5-羧酸乙酯

按照类似实施例 1 (a) 所述方法, 只是用 445 mg 4-异丙烯基-2-丙基咪唑-5-羧酸乙酯, 247 mg 叔丁醇钾和 733 mg (4'-溴甲基联苯-2-基)乙醛酸甲酯(其制备如制备例 8 所述), 得到 570 mg 浆状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 1.00 (3H, t, J = 7.5 Hz);
- 1.29 (3H, t, J = 7 Hz);
- 1.78 (2H, sex, J = 7.5 Hz);
- 2.16 (3H, s);
- 2.66 (2H, t, J = 7.5 Hz);
- 3.32 (3H, s);
- 4.23 (2H, q, J = 7 Hz);
- 5.29 (2H, s);

5.57 (2H, s);
7.07 (2H, d, J = 8 Hz);
7.29 (2H, d, J = 8 Hz);
7.44 (1H, d, J = 7 Hz);
7.52 (1H, t, J = 7 Hz);
7.66 (1H, t, J = 7 Hz);
7.84 (1H, d, J = 7 Hz).

8 (b) 4-异丙烯基-1-[(2'-乙二酸-酰基联苯-4-基) 甲基]-2-丙基咪唑-5-羧酸

将溶有 279 mg 4-异丙烯基-1-[(2'-甲草酰联苯-4-基) 甲基]-2-丙基-咪唑-5-羧酸乙酯 [其制备如上述步骤 (a)] 的 3 ml 二噁烷溶液与溶有 123 mg 氢氧化锂单水合物的 3 ml 水溶液混合, 并将所得混合物在 80 °C 搅拌 5 小时。之后, 减压蒸馏除去二噁烷, 并将 2.94 ml 1 N 盐酸水溶液加到剩余水溶液中。过滤收集沉淀出的结晶, 得到 214 mg 标题化合物, 熔点 150 - 151 °C。

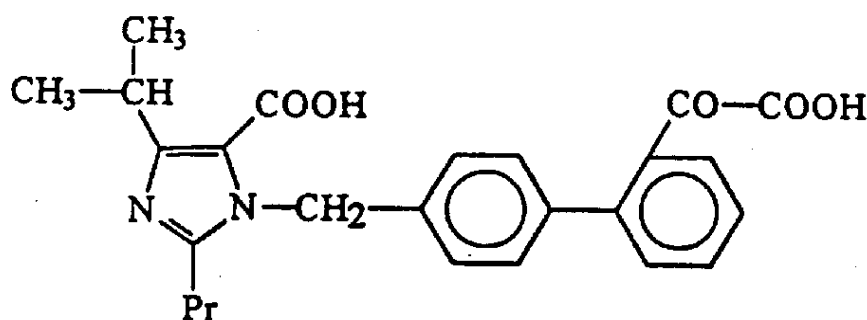
核磁共振谱 (六氟化二甲亚砷, 270 MHz), δ ppm:

0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz);
1.63 (2H, sex, J = 7.5 Hz);
2.07 (6H, s);
2.60 (2H, t, J = 7.5 Hz);
5.21 (1H, s);
5.30 (1H, s);

5.58 (2H, s);
 7.10 (2H, d, J = 8 Hz);
 7.26 (2H, d, J = 8 Hz);
 7.46 (1H, d, J = 7 Hz);
 7.54 (1H, t, J = 7 Hz);
 7.66 - 7.72 (2H, m).

实施例 9

4-异丙基-1-[(2'-乙二酸酐基联苯-4-基)甲基]-
 2-丙基咪唑-5-羧酸 (化合物号 1-8)



9 (a) 4-异丙基-1-[(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基]-
 2-丙基咪唑-5-羧酸乙酯

按照类似实施例 1 (a) 所述方法, 但是用 448 mg 4-异丙基-
 2-丙基咪唑-5-羧酸乙酯, 247 mg 叔丁醇钾和 733 mg
 (4'-溴甲基联苯-2-基)乙醛酸甲酯(其制备如制备例 8 所
 述), 得到 760 mg 浆状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

0.96 (3H, t, J = 7.5 Hz);

1.29 (6H, d, J = 7 Hz);
1.31 (3H, t, J = 7 Hz);
1.67 (2H, sex, J = 7.5 Hz);
2.65 (2H, t, J = 6.5 Hz);
3.29 (3H, s);
3.61 (1H, sep, J = 7.5 Hz);
4.24 (2H, l, J = 7 Hz);
5.56 (2H, s);
7.01 (2H, d, J = 8 Hz);
7.25 (2H, d, J = 8 Hz);
7.42 (1H, d, J = 7 Hz);
7.50 (1H, t, J = 7 Hz);
7.63 (1H, t, J = 7 Hz);
7.81 (1H, d, J = 7 Hz).

9 (b) 4-异丙基-1-[(2'-乙二酸-酰基联苯-4-基)甲基]-2-丙基咪唑-5-羧酸

按照类似实施例 8 (b) 所述方法, 但是用 760 mg 4-异丙基-1-[(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基]-2-丙基咪唑-5-羧酸乙酯 [其制备如上述步骤 (a) 所述] 和 335 g 氢氧化锂单水物, 得到 527 mg 粉末状标题化合物, 熔点 177-178°C。

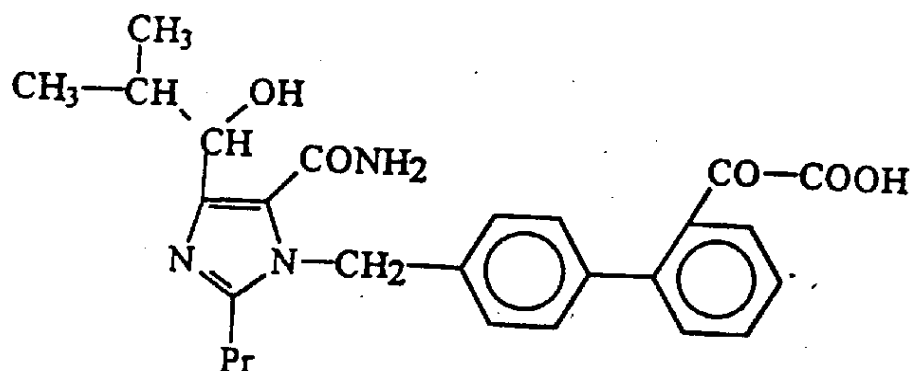
核磁共振谱 (六氟化二甲亚砷, 270 MHz), δ ppm:

0.88 (3H, t, J = 7.5 Hz);
1.21 (6H, d, J = 7.5 Hz);

1.60 (2H, sex, J = 7.5 Hz);
 2.60 (2H, t, J = 7.5 Hz);
 3.64 (1H, sep, J = 7.5 Hz);
 5.62 (2H, s);
 7.06 (2H, d, J = 8 Hz);
 7.26 (2H, d, J = 8 Hz);
 7.45 (1H, d, J = 7 Hz);
 7.53 (1H, t, J = 7 Hz);
 7.65 - 7.72 (2H, m).

实施例 10

4 - (1 - 羟基 - 2 - 甲丙基) - 1 - [(2' - 乙二酸一酰基联苯 - 4 - 基) 甲基] - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 甲酰胺 (化合物号 1 - 2 2)



10 (a) 4 - (1 - 羟基 - 2 - 甲丙基) - 1 - [(2' - 甲草酰联苯 - 4 - 基) 甲基] - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 腈

将 107 mg 碳酸钾和 309 mg (4' - 溴甲基联苯 - 2 - 基) 乙醛酸甲酯 (其制备如制备例 8 所述) 加到溶有 160 mg 4 - (1 - 羟基 - 2 - 甲丙基) - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 腈的 3.5 mg 二甲基

乙酰胺溶液中，并将所得混合物在室温搅拌 3 小时。之后，将乙酸乙酯和水加到反应混合物中。分离乙酸乙酯相，用无水硫酸镁干燥，然后减压蒸馏除去溶剂。将所得残余物经过硅胶柱色谱法分离，用体积比为 2 : 1 乙酸乙酯和己烷混合物作洗脱剂，得到 180 mg 结晶状标题化合物，熔点 113℃。

核磁共振谱 (CDCl₃ , 270 MHz) , δ ppm :

- 0.94 (3H, d, J = 6.5 Hz);
- 0.97 (3H, t, J = 7.5 Hz);
- 1.00 (3H, d, J = 6.5 Hz);
- 1.75 (2H, sex, J = 7.5 Hz);
- 2.07 - 2.20 (1H, m);
- 2.64 (2H, t, J = 7.5 Hz);
- 3.36 (3H, s);
- 4.55 (1H, d, J = 6 Hz);
- 5.24 (2H, s);
- 7.13 (2H, d, J = 8 Hz);
- 7.33 (2H, d, J = 8 Hz);
- 7.42 (1H, d, J = 7 Hz);
- 7.52 (1H, t, J = 7 Hz);
- 7.65 (1H, d, J = 7 Hz);
- 7.82 (1H, d, J = 7 Hz).

10 (b) 4 - (1 - 羧基 - 2 - 甲丙基) - [(2' - 乙二酸 - 酰基联苯 - 4 - 基) 甲基] - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 甲酰胺

将 4 ml 1 N 氢氧化钠水溶液加到溶有 170 mg 4-(1-羟基-2-甲丙基)-1-[(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基]-2-丙基咪唑-5-腈 [其制备如上述步骤(a)所述] 的 3 ml 热乙醇的溶液中, 并将所得混合物在回流下搅拌 2.5 小时。之后, 减压蒸发除去乙醇, 将乙酸乙酯加到剩余水溶液中。将 4 ml 1 N 盐酸水溶液加到混合物中后, 分离乙酸乙酯相。然后用无水硫酸镁干燥萃取液, 并减压蒸发除去溶剂, 得到 140 mg 结晶状标题化合物, 软化点 150 °C, 熔点 165-170 °C (分解)。

核磁共振谱 (六氟化二甲亚砜, 270 MHz), δ ppm:

- 0.69 (3H, d, J = 6.5 Hz);
- 0.85 (3H, t, J = 7.5 Hz);
- 1.01 (3H, d, J = 6.5 Hz);
- 1.58 (2H, sex, J = 7.5 Hz);
- 2.01 - 2.16 (2H, m);
- 2.54 (2H, t, J = 7.5 Hz);
- 4.32 (1H, d, J = 8.5 Hz);
- 5.54 (1H, d, J = 16.5 Hz);
- 5.79 (1H, d, J = 16.5 Hz);
- 6.21 (1H, 宽单峰);
- 7.06 (2H, d, J = 8 Hz);
- 7.25 (2H, d, J = 8 Hz);
- 7.41 (1H, 宽单峰);
- 7.45 (1H, d, J = 7 Hz);

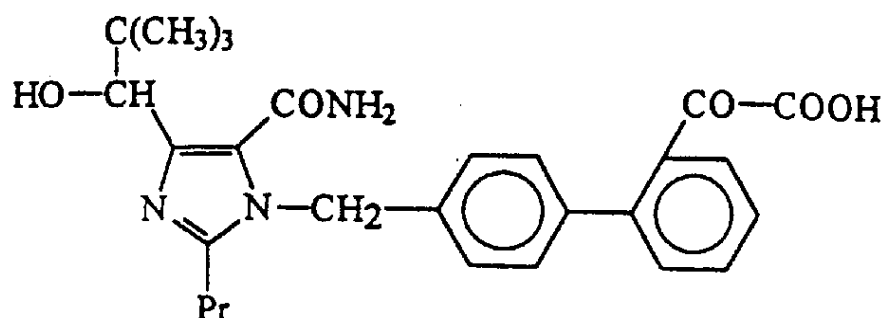
7.53 (1H, t, J = 7 Hz);

7.64 - 7.71 (2H, m);

8.49 (1H, 宽单峰).

实施例 1 1

4 - (1 - 羟基 - 2 , 2 - 二甲丙基) - 1 - [(2 ' - 乙二酸一酰基联苯 - 4 - 基) 甲基] - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 甲酰胺 (化合物号 1 - 2 4)



1 1 (a) 4 - (1 - 羟基 - 2 , 2 - 二甲丙基) - 1 - [(2 ' - 甲草酰联苯 - 4 - 基) 甲基] - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 腈

按照类似实施例 1 0 (a) 所述方法, 但是用 1 7 0 mg 4 - (1 - 羟基 - 2 , 2 - 二甲丙基) - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 腈, 3 0 7 mg (4 ' - 溴甲基联苯 - 2 - 基) 乙醛酸甲酯 (其制备如制备例 8 所述) 和 1 0 6 mg 碳酸钾, 得到 2 5 7 mg 结晶状标题化合物, 熔点 1 2 8 - 1 3 0 °C。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

0.97 (3H, t, J = 7.5 Hz);

0.99 (9H, s);

1.75 (2H, sex, J = 7.5 Hz);
2.64 (2H, t, J = 7.5 Hz);
2.76 (1H, d, J = 7 Hz);
3.35 (3H, s);
4.45 (1H, d, J = 7 Hz);
5.23 (2H, s);
7.13 (2H, d, J = 8 Hz);
7.33 (2H, d, J = 8 Hz);
7.42 (1H, d, J = 7 Hz);
7.53 (1H, t, J = 7 Hz);
7.66 (1H, t, J = 7 Hz);
7.82 (1H, d, J = 7 Hz).

1 1 (b) 4 - (1 - 羟基 - 2 , 2 - 二甲丙基) - 1 - [(2 ' - 乙二酸一酰基联苯 - 4 - 基) 甲基] - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 甲酰胺

用实施例 1 0 (b) 所述相同方法, 将 2 4 6 mg 4 - (1 - 羟基 - 2 , 2 - 二甲丙基) - 1 - [(2 ' - 甲草酰联苯 - 4 - 基) 甲基] - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 腈 [其制备如上述步骤 (a) 所述] 用 6 ml 1 N 氢氧化钠水溶液进行水解, 得到 1 8 2 mg 结晶状标题化合物, 熔点 1 9 8 - 2 0 0 °C。

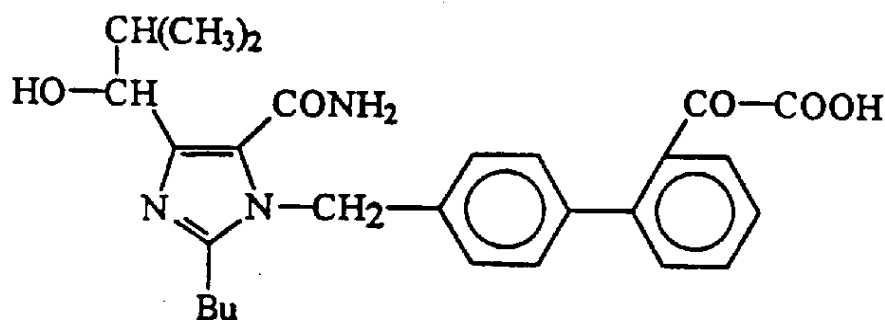
核磁共振谱 (六氘化二甲亚砜, 2 7 0 MHz), δ ppm:

0.85 (3H, t, J = 7.5 Hz);
0.89 (9H, s);

1.58 (2H, sex, J = 7.5 Hz);
 2.56 (2H, t, J = 7.5 Hz);
 4.51 (1H, s);
 5.48 (1H, d, J = 16.5 Hz);
 5.81 (1H, d, J = 16.5 Hz);
 6.22 (1H, 宽单峰);
 7.05 (2H, d, J = 8 Hz);
 7.26 (2H, d, J = 8 Hz);
 7.39 (1H, 宽单峰);
 7.44 (1H, d, J = 7 Hz);
 7.52 (1H, d, J = 7 Hz);
 7.64 - 7.71 (2H, m);
 8.68 (1H, 宽单峰).

实施例 1 2

2-丁基-4-(1-羟基-2-甲丙基)-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基]咪唑-5-甲酰胺 (化合物号 1-23)



1 2 (a) 2-丁基-4-(1-羟基-2-甲丙基)-1-[(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基]咪唑-5-腈

按照类似实施例 1 0 (a) 所述方法, 但是用 1 7 8 mg 2-丁基-4-(1-羟基-2-甲丙基)咪唑-5-腈, 3 2 2 mg (4'-溴甲基联苯-2-基)乙醛酸甲酯(其制备如制备例 8 所述)和 111 mg 碳酸钾, 得到 2 4 5 mg 浆状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 2 7 0 MHz), δ ppm:

0.91 (3H, t, $J = 7.5$ Hz);

0.94 (3H, d, $J = 6.5$ Hz);

1.00 (3H, d, $J = 6.5$ Hz);

1.37 (2H, sex, $J = 7.5$ Hz);

1.70 (2H, quin, $J = 8$ Hz);

2.07 - 2.19 (1H, m);

2.66 (2H, t, $J = 8$ Hz);

3.36 (3H, s);

4.54 (1H, d, $J = 6$ Hz);

5.23 (2H, s);

7.13 (2H, d, $J = 8$ Hz);

7.33 (2H, d, $J = 8$ Hz);

7.42 (1H, d, $J = 7$ Hz);

7.52 (1H, t, $J = 7$ Hz);

7.66 (1H, t, $J = 7$ Hz);

7.82 (1H, d, $J = 7$ Hz).

1 2 (b) 2-丁基-4-(1-羧基-2-甲丙基)-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基]咪唑-5-甲酰胺

用实施例 1 0 (b) 所述相同方法, 将 2 4 5 mg 2-丁基-4-(1-羧基-2-甲丙基)-1-[(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基]咪唑-5-腈 [其制备如上述步骤(a)所述] 用 6 ml 1 N 氢氧化钠水溶液进行水解, 得到 1 8 7 mg 粉末状标题化合物, 软化点 1 4 4 - 1 4 6 °C。

核磁共振谱 (六氟化二甲亚砷, 2 7 0 MHz), δ ppm:

0.69 (3H, d, $J = 6.5$ Hz);

0.81 (3H, t, $J = 7.5$ Hz);

1.01 (3H, d, $J = 6.5$ Hz);

1.26 (2H, sex, $J = 7.5$ Hz);

1.52 (2H, quin, $J = 7.5$ Hz);

1.99 - 2.16 (1H, m);

2.57 (2H, t, $J = 7.5$ Hz);

4.33 (1H, d, $J = 8.5$ Hz);

5.55 (1H, d, $J = 16.5$ Hz);

5.78 (1H, d, $J = 16.5$ Hz);

6.22 (1H, 宽单峰);

7.07 (2H, d, $J = 8$ Hz);

7.25 (2H, d, $J = 8$ Hz);

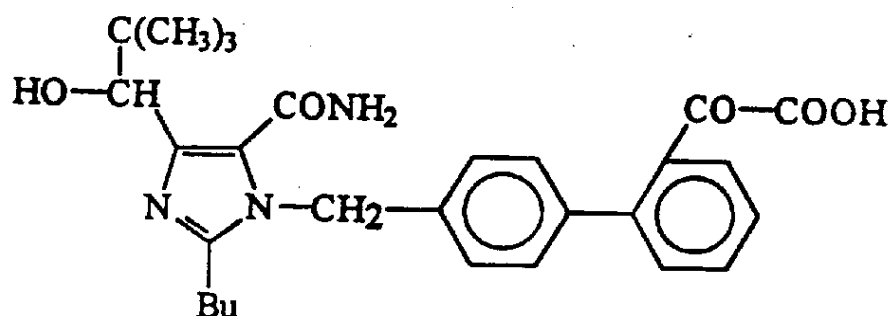
7.45 (1H, d, $J = 7$ Hz);

7.54 (1H, t, $J = 7$ Hz);

7.50 (1H, 宽单峰);
 7.64 - 7.72 (2H, m);
 8.50 (1H, 宽单峰).

实施例 13

2-丁基-4-(1-羟基-2,2-二甲丙基)-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基]咪唑-5-甲酰胺 (化合物No. 1-25)



13(a) 2-丁基-4-(1-羟基-2,2-二甲丙基)-1-[(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基]咪唑-5-腈

按照类似实施例 10(a) 所述方法, 但是用 340 mg 2-丁基-4-(1-羟基-2,2-二甲丙基)咪唑-5-腈, 340 mg (4'-溴甲基联苯-2-基)乙醛酸甲酯(其制备如制备例 8 所述)和 117 mg 碳酸钾, 得到 335 mg 浆状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

0.91 (3H, t, J = 7.5 Hz);
 0.99 (9H, s);
 1.36 (2H, sex, J = 7.5 Hz);

1.69 (2H, quin, $J = 7.5$ Hz);
2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz);
3.36 (3H, s);
4.46 (1H, s);
5.23 (2H, s);
7.13 (2H, d, $J = 8$ Hz);
7.33 (2H, d, $J = 8$ Hz);
7.42 (1H, d, $J = 7$ Hz);
7.52 (1H, t, $J = 7$ Hz);
7.63 (1H, t, $J = 7$ Hz);
7.82 (1H, d, $J = 7$ Hz).

13 (b) 2-丁基-4-(1-羟基-2,2-二甲丙基)-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基]咪唑-5-甲酰胺

用实施例10(b)所述相同方法,将335mg 2-丁基-4-(1-羟基-2,2-二甲丙基)-1-[(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基]咪唑-5-腈(其制备如上述步骤(a)所述)用7ml 1N氢氧化钠水溶液进行水解,得到256mg 结晶粉末状标题化合物,熔点192-194°C(分解)。

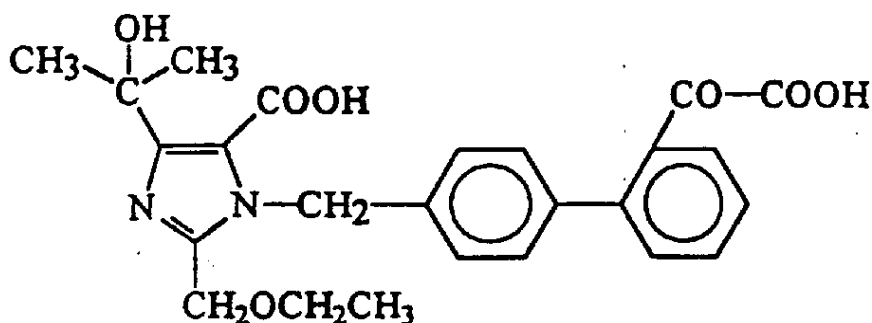
核磁共振谱(六氘化二甲亚砜, 270 MHz), δ ppm:

0.81 (3H, t, $J = 7.5$ Hz);
1.26 (2H, sex, $J = 7.5$ Hz);
1.51 (2H, quin, $J = 7.5$ Hz);
2.59 (2H, t, $J = 7.5$ Hz);

4.51 (1H, s);
 5.48 (1H, d, J = 16.5 Hz);
 5.80 (1H, d, J = 16.5 Hz);
 6.22 (1H, 宽单峰);
 7.06 (2H, d, J = 8 Hz);
 7.26 (2H, d, J = 8 Hz);
 7.42 (1H, 宽单峰);
 7.44 (1H, d, J = 7 Hz);
 7.53 (1H, t, J = 7 Hz);
 7.64 - 7.72 (2H, m);
 8.69 (1H, 宽单峰).

实施例 1 4

2-乙氧甲基-4-(1-羟基-1-甲基)-1-[(2'-乙二酸-酰基联苯-4-基)甲基]咪唑-5-羧酸 (化合物号 1-37)



1 4 (a) 2-乙氧甲基-4-(1-羟基-1-甲基)-1-[(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基]咪唑-5-羧酸乙酯

按照实施例 1 (a) 所述方法，但是用 4 0 0 mg 2-乙氧甲基-4-(1-羟基-1-甲乙基)咪唑-5-羧酸乙酯，5 4 6 mg (4'-溴甲基联苯-2-基)乙醛酸甲酯(其制备如制备例 8 所述)和 1 8 4 mg 叔丁醇钾，得到 6 8 0 mg 浆状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃ , 2 7 0 MHz) , δ ppm:

- 1.16 (3H, t, J = 7 Hz);
- 1.28 (3H, t, J = 7 Hz);
- 1.64 (6H, s);
- 3.31 (3H, s);
- 3.54 (2H, q, J = 7 Hz);
- 4.29 (3H, q, J = 7 Hz);
- 4.57 (2H, s);
- 5.55 (1H, s);
- 5.66 (2H, s);
- 7.02 (2H, d, J = 8.0 Hz);
- 7.26 (2H, d, J = 8.0 Hz);
- 7.41 (1H, d, J = 7.5 Hz);
- 7.51 (1H, t, J = 7.5 Hz);
- 7.64 (1H, t, J = 7.5 Hz);
- 7.81 (1H, d, J = 7.5 Hz).

1 4 (b) 2-乙氧甲基-4-(1-羟基-1-甲乙基)-1-[(2'-乙二酸-酰基联苯-4-基)甲基]咪唑-5-羧酸

用实施例 1 (b) 所述相同方法, 将 680 mg 2-乙氧甲基-4-(1-羟基-1-甲乙基)-1-[(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基]咪唑-5-羧酸乙酯 [其制备如上述步骤(a)所述] 用 224 mg 氢氧化锂单水合物进行水解, 得到 423 mg 粉末状标题化合物, 熔点 138-140 °C。

核磁共振谱 (六氟化二甲亚砷, 270 MHz), δ ppm:

1.04 (3H, t, J = 7.0 Hz);

1.56 (6H, s);

3.45 (2H, q, J = 7.0 Hz);

4.47 (2H, s);

5.71 (2H, s);

7.09 (2H, d, J = 8.0 Hz);

7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz);

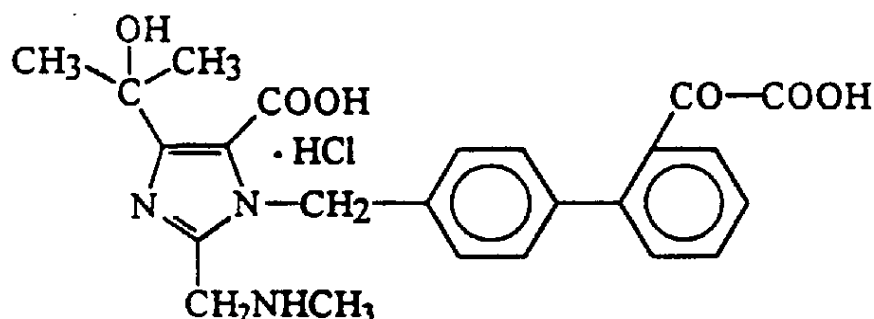
7.47 (1H, d, J = 7.5 Hz);

7.55 (1H, t, J = 8.0 Hz);

7.66 - 7.73 (2H, m).

实施例 15

4-(1-羟基-1-甲乙基)-2-(甲氨基甲基)-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基]咪唑-5-羧酸盐氯化物
(化合物号 1-48 的盐酸化物)



15 (a) 2-(N-叔丁氧羰基-N-甲氨基甲基)-4-(1-羟基-1-甲乙基)-1-[(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基]咪唑-5-羧酸甲酯

按照类似实施例 1 (a) 所述方法，但是用 265 mg 2-(N-叔丁氧羰基-N-甲氨基甲基)-4-(1-羟基-1-甲乙基)咪唑-5-羧酸乙酯，310 mg (4'-溴甲基联苯-2-基)乙醛酸甲酯（其制备如制备例 8 所述）和 92 mg 叔丁醇钾，得到 380 mg 浆状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 1.28 (3H, t, J = 7.5 Hz);
- 1.34 (9H, s);
- 1.63 (6H, s);
- 2.85 (3H, s);
- 3.32 (3H, s);
- 4.27 (2H, q, J = 7.5 Hz);
- 4.56 (2H, 宽单峰);
- 5.60 (1H, 宽单峰);
- 5.63 (2H, 宽单峰);

6.93 (2H, d, J = 8.0 Hz);
7.25 (2H, d, J = 8.0 Hz);
7.39 (1H, d, J = 8.0 Hz);
7.50 (1H, t, J = 8.0 Hz);
7.64 (1H, t, J = 8.0 Hz);
7.80 (1H, d, J = 8.0 Hz).

1 5 (b) 2 - (N - 叔丁氧羰基 - N - 甲氨基甲基) - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 1 - [(2' - 乙二酸一酰基联苯 - 4 - 基) 甲基] 咪唑 - 5 - 羧酸

将溶有 81 mg 氢氧化锂单水合物的 5 ml 水溶液加到溶有 380 mg 2 - (N - 叔丁氧羰基 - N - 甲氨基甲基) - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 1 - [(2' - 甲草酰联苯 - 4 - 基) 甲基] 咪唑 - 5 - 羧酸甲酯 [其制备如上述步骤 (a)] 的 5 mg 二噁烷溶液中, 并将所得混合物在室温搅拌 2.5 小时。之后, 减压蒸馏除去二噁烷, 然后将 1.93 ml 1 N 盐酸水溶液加到残余物中。过滤收集沉淀出的物质得到 339 mg 非晶形粉末状标题化合物。

核磁共振谱 (六氟化二甲亚砷, 270 MHz), δ ppm:

1.31 (9H, 宽单峰);
1.55 (6H, s);
2.77 (3H, 宽单峰);
4.43 (2H, 宽单峰);
5.69 (2H, 宽单峰);
7.03 (2H, d, J = 8.0 Hz);

7.25 (2H, d, J = 8.0 Hz);
7.44 (1H, d, J = 8.0 Hz);
7.55 (1H, t, J = 7.0 Hz);
7.66 - 7.72 (2H, m).

15 (c) 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 2 - (甲氨基甲基) -
1 - [(2' - 乙二酸 - 酰基联苯 - 4 - 基) 甲基] 咪唑 - 5 - 羧酸
盐酸盐

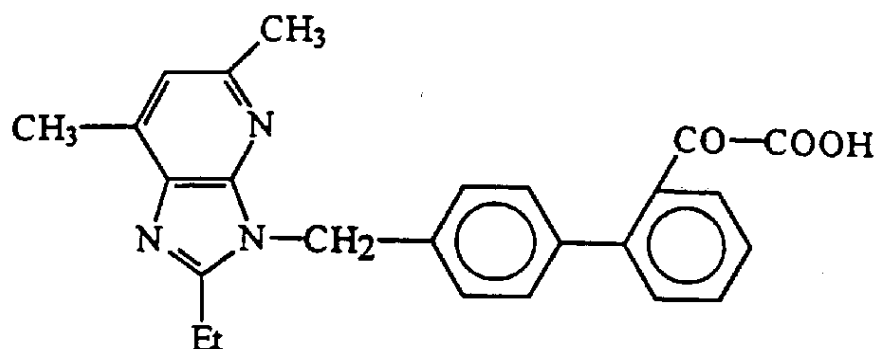
用实施例 3 (b) 所述相同方法, 将 339 mg 2 - (N - 叔丁氧
羰基 - N - 甲氨基甲基) - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 1 -
[(2' - 乙二酸 - 酰基联苯 - 4 - 基) 甲基] 咪唑 - 5 - 羧酸 [其
制备如上述步骤 (b) 所述] 用 3 ml 4 N 氯化氢的二噁烷溶液进行脱
叔丁氧羰基化作用, 得到 260 mg 标题化合物, 熔点 172 - 175°C
(分解)。

核磁共振谱 (六氟化二甲亚砷, 270 MHz), δ ppm:

1.60 (6H, s);
2.66 (3H, 宽单峰);
4.27 (2H, 宽单峰);
5.75 (2H, s);
7.12 (2H, d, J = 8.0 Hz);
7.28 (2H, d, J = 8.0 Hz);
7.48 (1H, d, J = 7.5 Hz);
7.57 (1H, t, J = 7.5 Hz);
7.68 - 7.74 (2H, m).

实施例 1 6

2-乙基-5,7-二甲基-3-(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (化合物号 2-1)



1 6 (a) 2-乙基-3-(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

按照类似实施例 1 (a) 的方法, 但是用 350 mg 2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶, 828 mg (4'-溴甲基联苯-4-基)乙醛酸甲酯(其制备如制备例 8 所述)和 247 mg 叔丁醇钾, 得到 684 mg 浆状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1.37 (3H, t, J = 7.5 Hz);

2.57 (3H, s);

2.64 (3H, s);

2.84 (2H, q, J = 7.5 Hz);

3.24 (3H, s);

5.50 (2H, s);

6.90 (1H, s);

7.18 (2H, d, J = 8 Hz);

7.24 (2H, d, J = 8 Hz);
7.41 (1H, d, J = 7 Hz);
7.50 (1H, t, J = 7 Hz);
7.63 (1H, t, J = 7 Hz);
7.80 (1H, d, J = 7 Hz).

16 (b) 2-乙基-5,7-二甲基-3-(2'-乙二酸-酰基联苯-4-基)甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

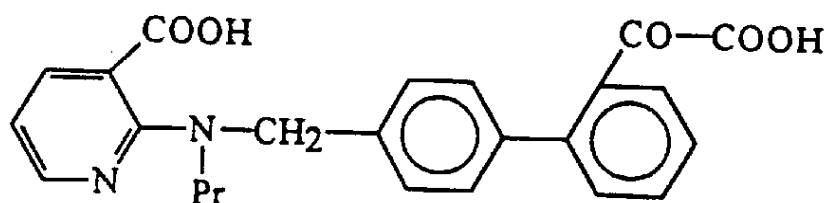
用实施例1(b)所述相同方法,将684mg 2-乙基-3-(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶[其制备如上述步骤(a)所述]用201mg 氢氧化锂单水合物进行水解,得到460mg 粉末状标题化合物,熔点209-210℃。

核磁共振谱(六氟化二甲亚砷, 270 MHz), δ ppm:

1.28 (3H, t, J = 7.5 Hz);
2.55 (6H, s);
2.83 (2H, q, J = 7.5 Hz);
5.53 (2H, s);
6.99 (1H, s);
7.19 - 7.26 (4H, m);
7.44 (1H, d, J = 7 Hz);
7.54 (1H, t, J = 7 Hz);
7.61 - 7.71 (2H, m).

实施例 17

2 - {N - [(2' - 乙二酸一酰基联苯 - 4 - 基) 甲基] - N - 丙氨基}烟酸 (化合物号 3 - 2)



17 (a) 2 - {N - [(2' - 甲草酰联苯 - 4 - 基) 甲基] - N - 丙氨基}烟酸乙酯

将 4.65 ml 1 M 双(三甲基甲硅烷基)氯化锂的四氢呋喃溶液在 $-5 - 0^{\circ}\text{C}$ 及氮气气氛下加到溶有 0.80 g 2 - (丙氨基)烟酸乙酯的 6 ml 四氢呋喃溶液和 2 ml 六甲基磷酸三酰胺的混合溶液中, 并将所得混合物在 $-5 - 0^{\circ}\text{C}$ 搅拌 10 分钟。然后将溶有 1.28 g (4' - 溴甲基联苯 - 2 - 基)乙醛酸甲酯(其制备如制备例 8 所述)的 8 ml 四氢呋喃溶液加到所得溶液中, 并将该混合物在 $10 - 15^{\circ}\text{C}$ 搅拌 4 小时。之后, 将乙酸乙酯加到反应混合物中, 用水洗涤所得乙酸乙酯溶液, 并用无水硫酸镁干燥。然后减压蒸发除去溶剂。将所得残余物进行硅胶柱色谱分离, 用体积比为 1 : 4 的乙酸乙酯和己烷混合液作洗脱剂, 得到 0.70 g 胶状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

0.80 (3H, t, $J = 7.5$ Hz);

1.39 (3H, t, $J = 7.5$ Hz);

1.60 (2H, sex, $J = 7.5$ Hz);

3.24 (3H, s);

3.26 (2H, t, J = 7.5 Hz);
4.35 (2H, q, J = 7.5 Hz);
4.76 (2H, s);
6.70 (1H, dd, J = 5 & 7.5 Hz);
7.24 (2H, d, J = 8 Hz);
7.38 (2H, d, J = 8 Hz);
7.44 (1H, d, J = 7 Hz);
7.48 (1H, t, J = 7 Hz);
7.63 (1H, t, J = 7 Hz);
7.91 (1H, dd, J = 1.5 & 7.5 Hz);
8.23 (1H, dd, J = 1.5 & 5 Hz).

17 (b) 2 - {N - [(2' - 乙二酸一酰基联苯 - 4 - 基) 甲基]
- N - 丙基氨基}烟酸

将溶有 350 mg 氢氧化锂单水合物的 10 ml 水溶液加到溶有
0.70 g 2 - {N - [(2' - 甲草酰联苯 - 4 - 基) 甲基] - N
- 丙氨基}烟酸乙酯 [其制备如上述步骤 (a) 所述] 的 5 ml 二噁烷溶
液中, 并将所得混合物在 70 °C 搅拌 4 小时。之后, 减压蒸馏除去二
噁烷, 并将 8.33 ml 1 N 盐酸水溶液加到残余水溶液中。过滤收
集沉淀出的结晶, 得到 0.57 g 标题化合物, 熔点 179 - 180 °C。

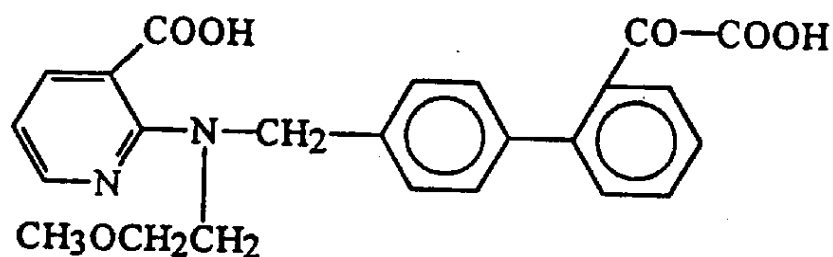
核磁共振谱 (六氟化二甲亚砜, 270 MHz), δ ppm:

0.76 (3H, t, J = 7.5 Hz);
1.53 (2H, sex, J = 7.5 Hz);
3.26 (2H, t, J = 7.5 Hz);

4.73 (2H, s);
 6.81 (1H, dd, J = 4.5 & 8 Hz);
 7.21 (2H, d, J = 8 Hz);
 7.34 (2H, d, J = 8 Hz);
 7.48 (1H, d, J = 7 Hz);
 7.54 (1H, t, J = 7 Hz);
 7.66 - 7.72 (2H, m);
 7.90 (1H, dd, J = 2 & 8 Hz);
 8.25 (1H, dd, J = 2 & 4.5 Hz).

实施例 1 8

2 - {N - (2 - 甲氧乙基) - N - [(2' - 乙二酸一酰基联苯 - 4 - 基) 甲基] 氨基} 烟酸 (化合物号 3 - 1 9)



1 8 (a) 2 - {N - [(2' - 甲草酰联苯 - 4 - 基) 甲基] - N - (2 - 甲氧乙基) 氨基} 烟酸乙酯

按照类似实施例 1 7 (a) 所述方法, 但是用 7 5 0 mg 2 - [(2 - 甲氧乙基) 氨基] 烟酸乙酯, 1 . 1 7 g (4' - 溴甲基联苯 - 4 - 基) 乙醛酸甲酯 (其制备如制备例 8 所述) 和 4 ml 1 M 双 (三甲

基甲硅烷基)氯化锂的四氢呋喃溶液, 得到 535 mg 浆状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 1.38 (3H, t, J = 7.5 Hz);
- 3.25 (3H, s);
- 3.27 (3H, s);
- 3.52 - 3.61 (4H, m);
- 4.33 (2H, q, J = 7.5 Hz);
- 4.81 (2H, s);
- 6.73 (1H, dd, J = 4.5 & 8 Hz);
- 7.24 (2H, d, J = 8 Hz);
- 7.38 (2H, d, J = 8 Hz);
- 7.44 (1H, d, J = 7 Hz);
- 7.48 (1H, t, J = 7 Hz);
- 7.62 (1H, t, J = 7 Hz);
- 7.81 (1H, d, J = 7 Hz);
- 7.92 (1H, dd, J = 2 & 8 Hz);
- 8.24 (1H, dd, J = 2 & 4.5 Hz).

18 (b) 2 - {N - (2 - 甲氧乙基) - N - [(2' - 乙二酸一酰基联苯 - 4 - 基) 甲基] 氨基} 烟酸

将溶有 535 mg 2 - {N - [(2' - 甲草酰联苯 - 4 - 基) 甲基] - N - (2 - 甲氧乙基) 氨基} 烟酸乙酯 [其制备如上述步骤 (a)]

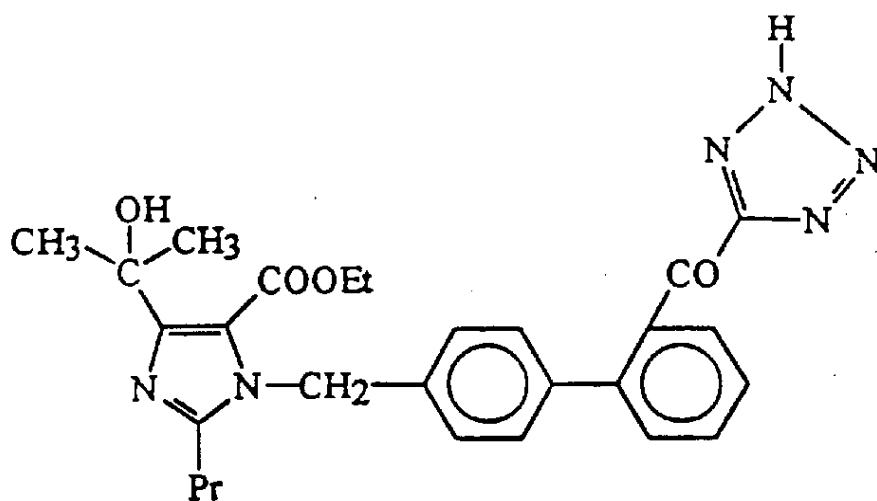
所述]的 4.5 ml 二噁烷溶液与 1 N 氢氧化钠水溶液混合, 将所得混合物在 50 °C 搅拌 19 小时。之后, 减压蒸馏除去二噁烷, 并将 4.5 ml 1 N 盐酸水溶液加到剩余水溶液中。过滤收集沉淀出的结晶, 得到 306 mg 标题化合物, 熔点 173 °C (分解)。

核磁共振谱 (六氟化二甲亚砷, 270 MHz), δ ppm:

- 3.16 (3H, s);
- 3.40 - 3.52 (4H, m);
- 4.78 (2H, s);
- 6.83 (1H, dd, J = 4.5 & 7.5 Hz);
- 7.21 (2H, d, J = 8 Hz);
- 7.34 (2H, d, J = 8 Hz);
- 7.48 (1H, d, J = 7 Hz);
- 7.54 (1H, t, J = 7 Hz);
- 7.66 - 7.72 (2H, m);
- 7.90 (1H, dd, J = 1.5 & 7.5 Hz);
- 8.24 (1H, dd, J = 1.5 & 4.5 Hz).

实施例 19

4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基) - 1 - { [2' - 四唑 - 5 - 基羰基) 联苯 - 4 - 基] 甲基} - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯 (化合物号 1 - 50)



19 (a) 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 1 - { [2' - (2 - 三苯甲基四唑 - 5 - 基羰基) 联苯 - 4 - 基] 甲基 } - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧基乙酯

按照类似实施例 1 (a) 的方法, 但是用 190 mg 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯, 93 mg 叔丁醇钾和 470 mg 4' - 溴甲基 - 2 - (2 - 三苯甲基四唑 - 5 - 基羰基) 联苯 (其制备如制备例 13 所述), 得 218 mg 非晶形粉末状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

0.89 (3H, t, $J = 7.5$ Hz);

1.12 (3H, t, $J = 7.0$ Hz);

1.63 (6H, s);

1.60 - 1.70 (2H, m);

2.52 (2H, t, $J = 8.0$ Hz);

4.14 (2H, q, $J = 7.0$ Hz);

5.35 (2H, s);

5.74 (1H, s);
6.76 (2H, d, J = 8.5 Hz);
6.92 (5H, d, J = 7.5 Hz);
7.07 (2H, d, J = 8.5 Hz);
7.25 - 7.38 (11H, m);
7.45 (1H, t, J = 7.0 Hz);
7.59 (1H, t, J = 7.5 Hz);
7.70 (1H, d, J = 8.5 Hz).

19 (b) 4 - (羟基 - 1 - 甲乙基) - 1 - { [2' - (四唑 - 5 - 基羰基) 联苯 - 4 - 基] - 甲基 } - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯

用实施例 7 (b) 所述相同方法, 将 216 mg 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 1 - { [2' - (2 - 三苯甲基四唑 - 5 - 基羰基) 联苯 - 4 - 基] 甲基 } - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯 [其制备如上述步骤 (a) 所述] 进行脱三苯甲基化作用, 得到 151 mg 非晶形粉末状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

0.86 (3H, t, J = 7.5 Hz);
1.20 (3H, t, J = 7.5 Hz);
1.53 - 1.65 (2H, m);
1.65 (6H, s);
2.68 (2H, t, J = 8.0 Hz);
4.26 (2H, q, J = 7.5 Hz);
5.41 (2H, s);

6.80 (2H, d, J = 8.0 Hz);

7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz);

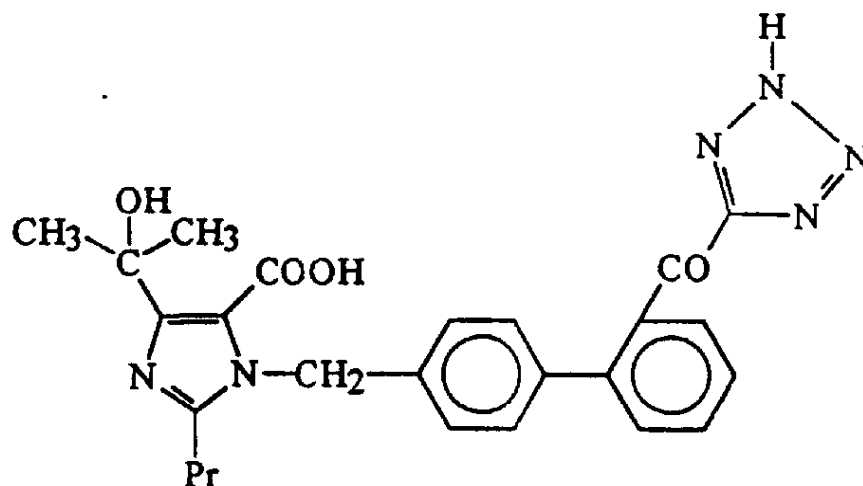
7.41 - 7.49 (2H, m);

7.58 (1H, t, J = 7.0 Hz);

7.77 (1H, d, J = 6.5 Hz).

实施例 20

4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲乙基) - 1 - { [2' - (四唑 - 5 - 基羰基) 联苯 - 4 - 基] 甲基 } - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸 (化合物号 1 - 4 2)



按照类似实施例 1 (b) 的方法, 但是用 151 mg 4 - (羟基 - 1 - 甲乙基) - 1 - { [2' - (四唑 - 5 - 基羰基) 联苯 - 4 - 基] 甲基 } - 2 - 丙基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯和 36 mg 氢氧化锂单水合物, 得到 97 mg 结晶粉末状标题化合物, 熔点 166 - 169 °C (分解)。

核磁共振谱 (六氘化二甲亚砜, 270 MHz), δ ppm:

0.87 (3H, t, $J = 7.5$ Hz);

1.45 - 1.56 (2H, m);

1.56 (6H, s);

2.58 (2H, t, $J = 7.5$ Hz);

5.61 (2H, s);

6.94 (2H, d, $J = 8.5$ Hz);

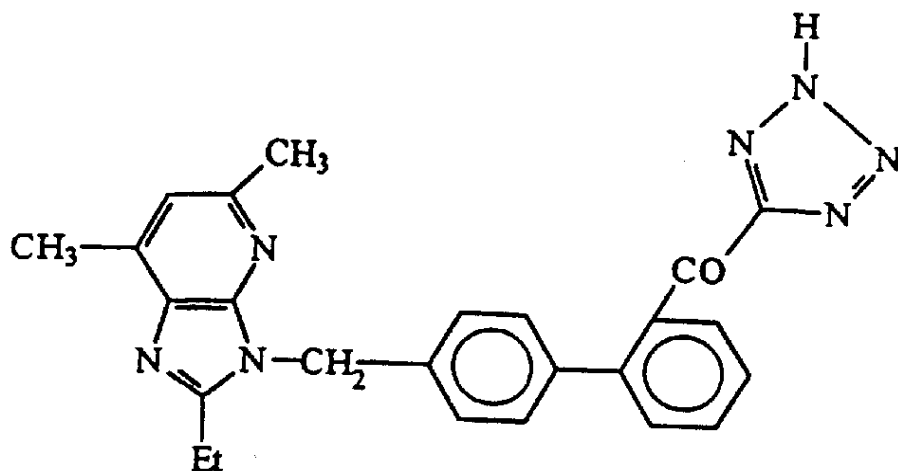
7.19 (2H, d, $J = 8.5$ Hz);

7.49 - 7.58 (2H, m);

7.67 - 7.75 (2H, m).

实施例 21

2-乙基-5,7-二甲基-3-[2'-(四唑-5-基羰基)联苯-4-基]甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (化合物号 2-51)



2 1 (a) 2-乙基-5,7-二甲基-3-[2'-(2-三苯甲基四唑-5-基羰基)联苯-4-基]甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

按照类似实施例 1 (a) 所述方法, 但是用 1 3 0 mg 2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶, 5 2 2 mg 4'-溴甲基-2-(2-三苯甲基四唑-5-基羰基)联苯(其制备如制备 1 3 所述)和 8 7 mg 叔丁醇钾, 得到 1 4 4 mg 非晶形粉末状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1.23 (3H, t, J = 7.5 Hz);

2.56 (3H, s);

2.63 (3H, s);

2.66 (2H, q, J = 7.5 Hz);

5.34 (2H, s);

6.87 - 6.95 (7H, m);

6.96 (2H, d, J = 8 Hz);

7.23 - 7.40 (10H, m);

7.37 (1H, d, J = 7 Hz);

7.46 (1H, t, J = 7 Hz);

7.58 (1H, t, J = 7 Hz);

7.71 (1H, d, J = 7 Hz).

2 1 (b) 2-乙基-5,7-二甲基-3-[2'-(四唑-5-基羰基)联苯-4-基]甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

用实施例 7 (b) 所述相同方法, 将 1.37 mg 2-乙基-5, 7-二甲基-3-[2'-(2-三苯甲基四唑-5-基羰基)联苯-4-基]甲基-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶(其制备如上述步骤(a)所述)进行脱三苯甲基化作用, 得到 6.8 mg 粉末状标题化合物, 熔点 174-177℃。

核磁共振谱(六氘化二甲亚砜, 270 MHz), δ ppm:

1.20 (3H, t, $J = 7.5$ Hz);

2.52 (6H, s);

2.73 (2H, q, $J = 7.5$ Hz);

5.44 (2H, s);

7.03 (1H, s);

7.04 (2H, d, $J = 8$ Hz);

7.17 (2H, d, $J = 8$ Hz);

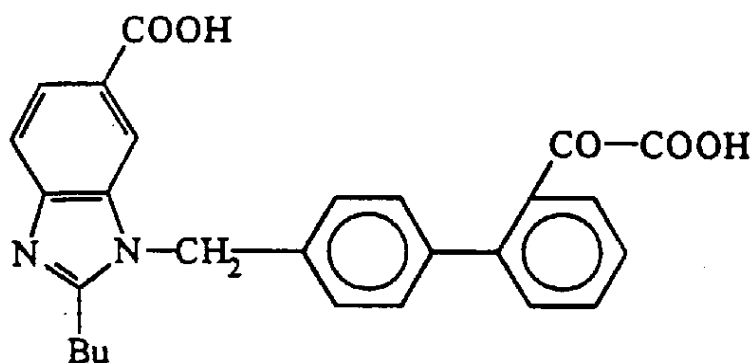
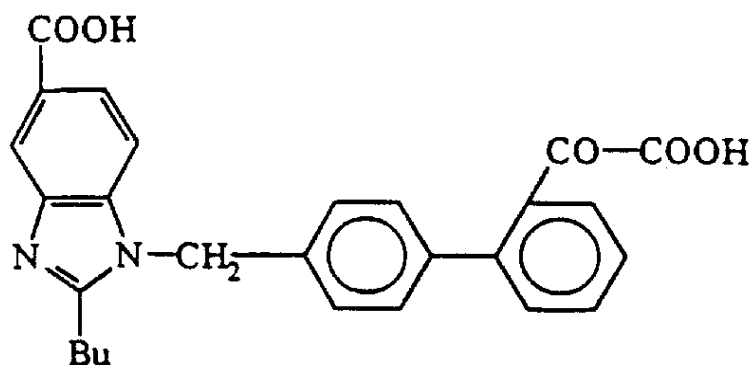
7.49 - 7.58 (2H, m);

7.67 - 7.75 (2H, m);

8.31 (1H, s).

实施例 2.2

2-丁基-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基) 甲基] 苯并咪唑-5-羧酸(化合物号 2-53) 和 2-丁基-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基) 甲基] 苯并咪唑-6-羧酸(化合物号 2-54)



2 2 (a) 2-丁基-1-[(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基]苯并咪唑-5-和6-羧酸甲酯

按照类似实施例 1 (a) 所述的方法，但是用 4 0 4 mg 2-丁基苯并咪唑-5-羧酸甲酯，6 3 7 mg 4'-溴甲基联苯-2-乙醛酸甲酯（其制备如制备例 8 所述）和 2 0 0 mg 叔-丁醇钾，得到 6 2 0 mg 胶状标题化合物。用核磁共振谱发现该产品为在苯并咪唑环的 5-和 6-位上具有甲氧羰基化合物的 1 : 1 混合物。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

0.96 (3H, t, J = 7.5 Hz);

1.47 (2H, sex, J = 7.5 Hz);

1.88 (2H, quin, J = 7.5 Hz);

2.89 (2H, t, J = 7.5 Hz);
3.24 & 3.76 (总 3H, 各为单峰);
3.90 & 3.93 (总 3H, 各为单峰);
5.41 & 5.45 (总 2H, 各为单峰);
7.08 - 7.49 (10.5H, m);
8.48 (0.5H, s).

2 2 (b) 2-丁基-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基]苯并咪唑-5-和6-羧酸

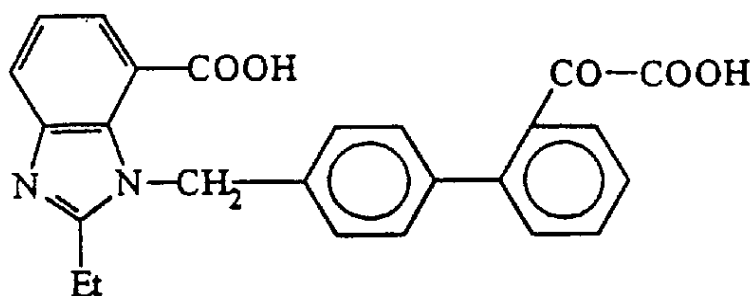
用实施例 1 (b) 所述相同方法, 将 6 2 0 mg 2-丁基-1-[(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基]苯并咪唑-5-和6-羧酸甲酯的混合物 [其制备如上述步骤(a)] 用 2 6 9 mg 氢氧化锂水合物进行水解, 得到 5 1 1 mg 粉末状标题化合物, 熔点 1 6 0 - 180°C。用核磁共振谱发现该产品为在苯并咪唑环 5-和6-位上具有羧基化合物的 1 : 1 混合物。

核磁共振谱 (六氟化二甲亚砷, 2 7 0 MHz), δ ppm:

0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz);
1.39 (2H, sex, J = 7.5 Hz);
1.75 (2H, quin, J = 7.5 Hz);
2.91 (2H, t, J = 7.5 Hz);
5.62 & 5.67 (总 2H, 各为单峰);
7.14 - 7.87 (10H, m);
8.16 - 8.20 (1H, m).

实施例 2 3

2-乙基-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基]苯并咪唑-7-羧酸 (化合物 2-26)



23 (a) 2-{N-叔丁氧羰基-N-[(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基]氨基}-3-硝基苯甲酸乙酯

按照实施例 1 (a) 所述相同方法, 但是用 1.01 g 2-叔丁氧羰基氨基-3-硝基苯甲酸乙酯, 1.2 g (4'-溴甲基联苯-2-基)乙醛酸甲酯 (其制备如制备例 8 所述) 和 155 mg 5.5% w/w 氯化钠的矿物油分散体, 得到 1.43 g 胶状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 1.35 (9H, s);
- 1.36 (3H, t, J = 7 Hz);
- 3.31 (3H, s);
- 4.26 (2H, q, J = 7 Hz);
- 4.45 (1H, q, J = 14.5 Hz);
- 4.93 (1H, d, J = 14.5 Hz);
- 7.15 - 7.27 (4H, m);
- 7.41 - 7.51 (3H, m);

7.63 (1H, t, J = 7 Hz);

7.79 (1H, d, J = 7 Hz);

7.88 (1H, d, J = 8 Hz);

8.07 (1H, d, J = 7 Hz).

23 (b) 2-乙基-1-[(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基]苯并咪唑-7-羧酸乙酯

将 1.06 g 2-{N-叔丁氧羰基-N-[(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基]氨基}-3-硝基苯甲酸乙酯 [其制备如上述步骤(a)所述] 溶在 10 ml 4 N 氯化氢的乙酸乙酯溶液中, 并将所得溶液在室温放置 4 小时。之后, 用减压蒸发浓缩反应混合物, 并将所得胶状残余物溶在 20 ml 乙醇和 10 ml 原丙酸三乙酯中。将 150 mg 5% W/W 铂-炭加到所得溶液中。将混合物在氢气氛中, 大气压和室温下搅拌 2 小时后, 在室温放置过夜。之后, 过滤除去催化剂, 然后用减压蒸发浓缩反应混合物。将所得残余物溶在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液的混合物中并振摇。分离乙酸乙酯相并用无水硫酸镁干燥。然后减压蒸发除去溶剂, 并将所得残余物进行柱色谱法分离, 用体积比为 1:1 乙酸乙酯和己烷的混合物作洗脱剂, 得到 343 mg 结晶状标题化合物。熔点: 118-119°C。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1.28 (3H, t, J = 7.5 Hz);

1.48 (3H, t, J = 7 Hz);

2.91 (2H, q, J = 7.5 Hz);

3.17 (3H, s);

4.26 (2H, q, J = 7 Hz);
5.84 (2H, s);
6.93 (2H, d, J = 8.5 Hz);
7.18 (2H, d, J = 8.5 Hz);
7.22 - 7.98 (7H, m).

23 (c) 2-乙基-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基]苯并咪唑-7-羧酸

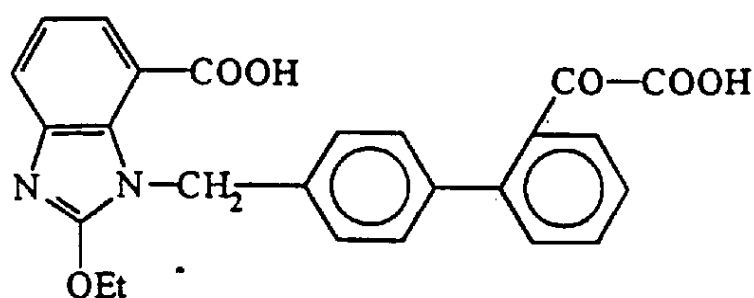
用实施例 17 (b) 的相同方法, 将 300 mg 2-乙基-1-[(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基]苯并咪唑-7-羧酸乙酯 [其制备如上述步骤 (b) 所述] 用 134 mg 氢氧化锂单水合物进行水解, 得到粉末状 264 mg 标题化合物, 熔点 278 - 281 °C。

核磁共振谱 (六氘化二甲亚砜, 270 MHz), δ ppm:

1.33 (3H, t, J = 7.5 Hz);
2.87 (2H, q, J = 7.5 Hz);
5.90 (2H, s);
6.92 (2H, d, J = 8 Hz);
7.19 (2H, d, J = 8 Hz);
7.27 (1H, t, J = 7 Hz);
7.42 (1H, d, J = 7 Hz);
7.53 (1H, t, J = 7 Hz);
7.64 - 7.70 (3H, m);
7.86 (1H, d, J = 8 Hz).

实施例 2 4

2-乙氧基-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基]苯并咪唑-7-羧酸 (化合物号 2-44)



2 4 (a) 2-乙氧基-1-[(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基]苯并咪唑-7-羧酸乙酯

按照类似实施例 2 3 (b) 所述方法, 但是用 1.48 g 2-{N-叔丁氧羰基-N-[(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基]氨基}-3-硝基苯甲酸乙酯 [其制备如实施例 2 3 (a) 所述] 及用 7 ml 原碳酸四乙酯代替原丙酸三乙酯, 得到胶状 252 mg 标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1.32 (3H, t, J = 7.5 Hz);

1.50 (3H, t, J = 7 Hz);

3.06 (3H, s);

4.31 (2H, q, J = 7 Hz);

4.67 (2H, q, J = 7.5 Hz);

5.71 (2H, s);

7.08 (2H, d, J = 8 Hz);

7.18 (2H, d, J = 8 Hz);

7.29 - 8.19 (7H, m).

2.4 (b) 2-乙氧基-1-[(2'-乙二酸一酰基联苯-4-基)甲基]苯并咪唑-7-羧酸

用实施例 1.7 (b) 所述相同方法, 将 252 mg 2-乙氧基-1-[(2'-甲草酰联苯-4-基)甲基]苯并咪唑-7-羧酸乙酯 [其制备如上述步骤 (a) 所述] 用 136 mg 氢氧化锂单水合物进行水解, 得到 186 mg 粉末状标题化合物, 熔点 158 - 161 °C。

核磁共振谱 (六氘化二甲亚砜, 270 MHz), δ ppm:

1.42 (3H, t, J = 7.5 Hz);

4.61 (2H, q, J = 7.5 Hz);

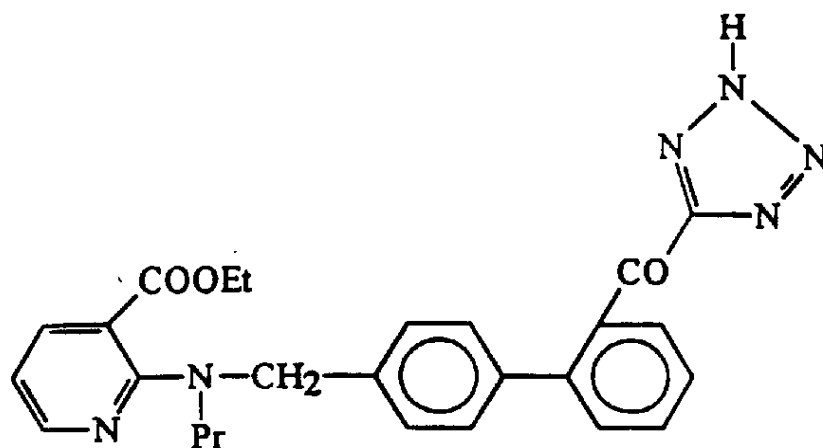
5.67 (2H, s);

7.04 (2H, d, J = 8 Hz);

7.10 - 7.97 (9H, m).

实施例 2.5

2-(N-{[2'-(四唑-5-基羰基)联苯-4-基]甲基}-N-丙基氨基)烟酸乙酯 (化合物号 3-25)



2.5 (a) 2-(N-{[2'-(2-(3-苯甲基四唑-5-基羧基)联苯-4-基]甲基}-N-丙氨基)烟酸乙酯

按照类似实施例 1.8 (a) 所述方法，但是用 6.40 mg 2-丙氨基烟酸乙酯，1.8 g 4'-溴甲基-2-(3-苯甲基四唑-5-基羧基)联苯（其制备如制备例 1.3 所述）和 3.69 ml 1 M 双（三甲基甲硅烷基）氯化锂的四氢呋喃溶液，得到 4.83 mg 泡沫固体状标题化合物。

核磁共振谱（CDCl₃，270 MHz），δ ppm：

- 0.73 (3H, t, J = 7 Hz);
- 1.33 (3H, t, J = 7 Hz);
- 1.48 (2H, sex, J = 7 Hz);
- 3.13 (2H, t, J = 7 Hz);
- 4.30 (2H, q, J = 7 Hz);
- 4.63 (2H, s);
- 6.68 (1H, dd, J = 4.5 & 7.5 Hz);
- 6.83 - 6.92 (5H, m);

6.96 (2H, d, J = 8.5 Hz);
7.05 (2H, d, J = 8.5 Hz);
7.23 - 7.44 (12H, m);
7.58 (1H, t, J = 7.5 Hz);
7.71 (1H, d, J = 6.5 Hz);
7.91 (1H, dd, J = 2 & 8 Hz);
8.20 (1H, dd, J = 2 & 4.5 Hz).

25 (b) 2 - (N - { [2' - (四唑 - 5 - 基羰基) 联苯 - 4 - 基] 甲基 } - N - 丙氨基) 烟酸乙酯

用实施例 7 (b) 所述相同方法, 将 483 mg 2 - (N - { [2' - (2 - 三苯甲基四唑 - 5 - 基羰基) 联苯 - 4 - 基] 甲基 } - N - 丙氨基) 烟酸乙酯 [其制备如上述步骤 (a) 所述] 进行脱三苯甲基化作用, 得到 320 mg 胶状标题化合物。

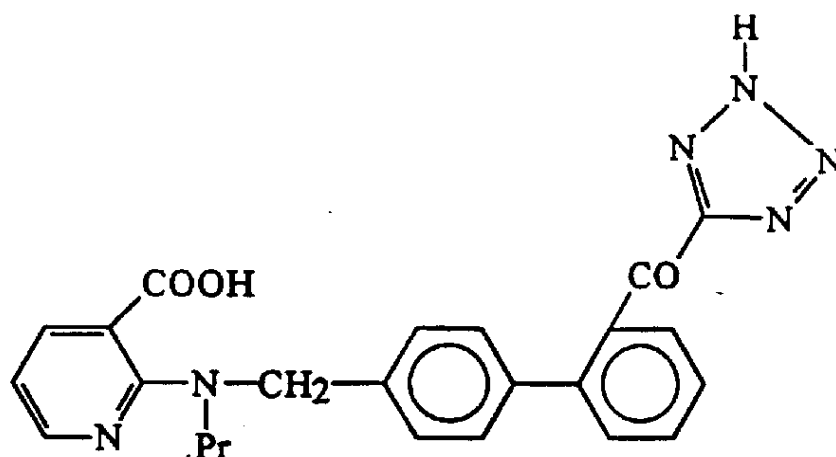
核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

0.79 (3H, t, J = 7 Hz);
1.39 (3H, t, J = 7 Hz);
1.54 (2H, sex, J = 7 Hz);
3.15 (2H, t, J = 7 Hz);
4.37 (2H, q, J = 7 Hz);
4.58 (2H, s);
6.80 (1H, dd, J = 5.5 & 7.5 Hz);
7.06 (2H, d, J = 8.5 Hz);
7.16 (2H, d, J = 8.5 Hz);

7.44 - 7.52 (2H, m);
 7.61 (1H, t, J = 7 Hz);
 7.85 (1H, d, J = 7 Hz);
 8.03 (1H, dd, J = 2 & 7.5 Hz);
 8.25 (1H, dd, J = 2 & 5 Hz).

实施例 26

2 - (N - { [2' - (四唑 - 5 - 基羰基) 联苯 - 4 - 基] 甲基 } - N - 丙氨基) 烟酸 (化合物号 3 - 20)



将 310 mg 2 - (N - { [2' - (四唑 - 5 - 基羰基) 联苯 - 4 - 基] 甲基 } - N - 丙氨基) 烟酸乙酯 [其制备如实施例 25 (b) 所述] 用 6 ml 1 N 氢氧化钠水溶液进行水解, 得到 128 mg 非晶形粉末状标题化合物, 软化点 107 - 109 °C。

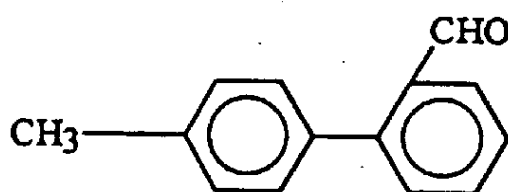
核磁共振谱 (六氟化二甲亚砷, 270 MHz), δ ppm:

0.74 (3H, t, J = 7 Hz);
 1.44 (2H, sex, J = 7 Hz);

3.12 (2H, t, $J = 7$ Hz);
4.59 (2H, s);
7.81 (1H, dd, $J = 4.5$ & 8 Hz);
7.13 (2H, d, $J = 8.5$ Hz);
7.19 (2H, d, $J = 8.5$ Hz);
7.54 - 7.61 (2H, m);
7.74 (1H, t, $J = 7.5$ Hz);
7.80 (1H, d, $J = 8$ Hz);
7.89 (1H, dd, $J = 2$ & 8 Hz);
8.22 (1H, dd, $J = 2$ & 5 Hz).

制备例 1

4'-甲基联苯-2-甲醛



将 118 ml 1.5 M 溶有二异丁基氢化铝的甲苯溶液在 -30°C - -20°C 间及氮气氛下滴加到溶有 22.8 g 4'-甲基联苯-2-睛的 200 ml 甲苯溶液中, 然后将混合物在室温搅拌 2 小时。之后, 用冰冷却反应混合物, 然后将 200 ml 乙酸乙酯和 60 ml 6 N 盐酸水溶液依次加到该混合物中。分离乙酸乙酯相, 用饱和氯化钠溶液洗涤并用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏除去溶剂, 得到 23.1 g 油状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃ , 60 MHz) , δ ppm:

2.39 (3H, s);

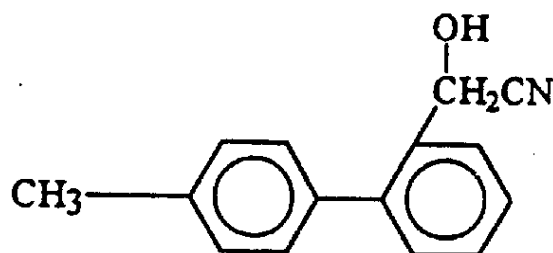
7.2 - 7.7 (7H, m);

7.95 - 8.15 (1H, m);

10.07 (1H, s).

制备例 2

α-羟基-(4'-甲基联苯-2-基)乙腈



将 1.8 ml 氰化三甲基甲硅烷滴加到溶有 23.1 g 4'-甲基联苯-2-甲醛 (其制备如制备例 1 所述) 的 250 ml 二氯甲烷溶液中, 之后, 将 0.2 g 碘化锌加到该混合物中。将所得反应混合物在 30 °C 搅拌 3 小时然后在 50 °C 搅拌 2 小时, 之后, 减压蒸馏除去溶剂。将所得残余物溶解在乙酸乙酯中, 先后用碳酸氢钠水溶液和饱和的氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂, 得到 35.0 g 油状标题化合物的 O-三甲基甲硅烷基衍生物。

核磁共振谱 (CDCl₃ , 270 MHz) , δ ppm:

0.09 (9H, s);

2.43 (3H, s);

5.47 (1H, s);

7.20 (2H, d, J = 7.5 Hz);

7.26 (2H, d, J = 7.5 Hz);

7.11 - 7.50 (3H, m);

7.79 - 7.82 (1H, m).

将得到的所有标题化合物的 O - 三甲基甲硅烷基衍生物溶在 300 ml 甲醇中, 然后将 1.5 g 对 - 甲苯磺酸单水合物加到所得溶液中, 之后, 将混合物在室温搅拌 30 分钟。之后, 减压蒸发浓缩反应混合物, 并将残余物溶在乙酸乙酯中, 先后用碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂, 得到 26.1 g 油状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2.41 (3H, s);

2.89 (1H, d, J = 6 Hz);

5.49 (1H, d, J = 6 Hz);

7.25 (4H, s);

7.26 - 7.33 (1H, m);

7.42 - 7.49 (2H, m);

7.78 - 7.81 (1H, m).

制备例 3

α - 羟基 - (4' - 甲基联苯 - 2 - 基) 乙腈

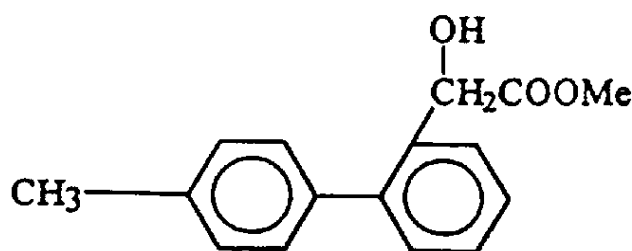
在 0 - 5 °C, 将溶有 6.0 g 氰化钾的 6 ml 水溶液和溶有 1.4 g 亚硫酸氢钠的 3.5 ml 水溶液滴加到溶有 8.00 g 4' - 甲基联苯 - 2 - 甲醛 (其制备如制备例 1 所述) 的 10 ml 乙醚溶液中, 将所

得混合物在 5 - 10 °C 搅拌 3 小时然后在 20 °C 搅拌 30 分钟。之后，用乙酸乙酯萃取该产品。用水洗涤萃取液并用无水硫酸镁干燥后，减压蒸发除去溶剂。将所得残余物用硅胶柱色谱法分离，用体积比为 1 : 4 的乙酸乙酯和己烷的混合物作洗脱剂，得到 7.7 g 油状标题化合物。

该化合物的核磁共振谱与制备例 2 获得的化合物的核磁共振谱一致。

制备例 4

α -羟基-(4'-甲基联苯-2-基)乙酸甲酯



在搅拌的同时，将 26.1 g α -羟基-(4'-甲基联苯-2-基)乙腈（其制备如制备例 2 所述）加到 150 ml 乙酸和 150 ml 浓盐酸的混合物中，并将该混合物在油浴中于 120 °C 搅拌 16 小时。之后，减压蒸发浓缩反应混合物。通过与甲苯共沸蒸馏尽量除去残余的乙酸，然后用 12 g 氢氧化钠的 200 ml 水溶液萃取该产品。用乙醚洗涤所得水溶液，然后将浓盐酸水溶液加到碱性水溶液中直到成为酸性。用乙酸乙酯萃取沉淀出的 α -羟基-(4'-甲基联苯-2-基)乙酸并用无水硫酸镁干燥。然后减压蒸发除去溶剂。将所得残余物溶解在 300 ml 甲醇中并将 13 ml 浓硫酸水溶液在冰冷却下加

到该溶液中。将溶液在室温放置 16 小时。之后，减压蒸发浓缩反应混合物，并将残余物溶在乙酸乙酯和水中。分离有机溶剂相，依次用碳酸氢钠水溶液和水洗涤，并用无水硫酸钠干燥。减压蒸发除去溶剂。将残余物进行硅胶柱色谱法分离，用体积比为 1 : 4 的乙酸乙酯和己烷混合物作洗脱剂，得到 19.5 g 结晶状标题化合物，熔点 74 - 76 °C。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2.40 (3H, s);

3.38 (1H, d, J = 4 Hz);

3.69 (3H, s);

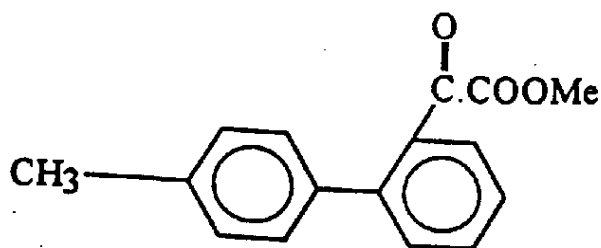
5.26 (1H, d, J = 4 Hz);

7.23 (2H, d, J = 7 Hz);

7.31 - 7.37 (6H, m).

制备例 5

(4'-甲基联苯-2-基)乙醛酸甲酯



将 40 g 二氧化锰加到溶有 10.6 g α-羟基-(4'-甲基联苯-2-基)乙酸甲酯(其制备如制备例 4 所述)的 200 ml 二氯甲烷溶液中。将所得混合物在室温搅拌 16 小时后，过滤除去不溶

物质，并减压蒸发浓缩滤液，得到 9.16 g 结晶状标题化合物，熔点 81 - 84 °C。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2.46 (3H, s);

3.39 (3H, s);

7.24 - 7.32 (4H, m);

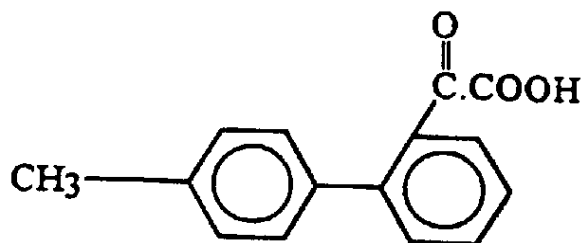
7.50 - 7.58 (2H, m);

7.70 (1H, t, J = 8 Hz);

7.89 (1H, d, J = 8 Hz).

制备例 6

(4'-甲基联苯-2-基)乙醛酸



将溶有 1.73 g 氢氧化钠的 90 ml 水溶液加到溶有 9.16 g (4'-甲基联苯-2-基)乙醛酸甲酯(其制备如制备例 5 所述)的 90 ml 甲醇溶液中，并将所得混合物在室温搅拌 2 小时。之后，减压蒸发除去甲醇，并将 14.4 ml 3 N 盐酸水溶液加到剩余的水溶液中以便将混合物 PH 调节为 2。用乙酸乙酯萃取沉淀出的标题化合物，并用无水硫酸镁干燥萃取液。然后减压蒸发除去溶剂，得到 8.75 g 结晶状标题化合物，熔点 111 - 112 °C。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2.36 (3H, s);

7.13 - 7.22 (4H, m);

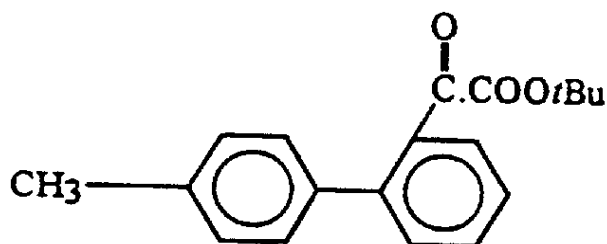
7.46 - 7.52 (2H, m);

7.65 (1H, t, J = 7 Hz);

7.80 (1H, d, J = 7 Hz).

制备例 7

(4'-甲基联苯-2-基)乙醛酸叔丁酯



将 2 滴二甲基甲酰胺加到溶有 6.35 g (4'-甲基联苯-2-基)乙醛酸 (其制备如制备例 6 所述) 的 40 ml 二氯甲烷溶液中, 之后, 在室温滴加 1.5 ml 草酰氯。将所得混合物在室温搅拌 1 小时然后在 35 °C 搅拌 3 小时, 之后减压蒸发将混合物浓缩。将残余物与苯混合, 然后减压蒸发浓缩该混合物。将该过程重复多次, 然后将结晶的残余物溶在 30 ml 四氢呋喃中。将溶有 4.00 g 叔丁醇钾的 60 ml 四氢呋喃溶液在 -40 - -30 °C 滴加到所得溶液中, 并将混合物在室温搅拌 2 小时。之后, 将水和体积比为 2 : 1 的乙醚和己烷混合物加到反应混合物中, 并分离有机溶剂相。用水洗涤该萃取液

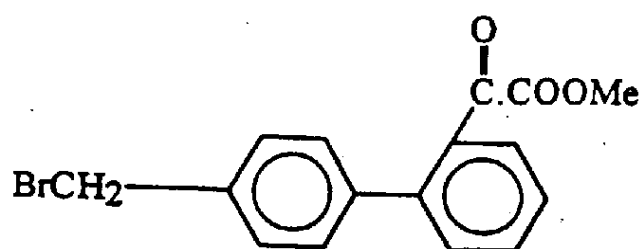
并用无水硫酸镁干燥，然后减压蒸馏除去溶剂。将残余物进行硅胶柱色谱法分离，用体积比为 1 : 9 的乙酸乙酯和己烷混合物作洗脱剂，得到 5.06 g 油状标题化合物。当在室温放置时结晶出所得产品，得到标题化合物的结晶，熔点 50 - 51 °C。

核磁共振谱 (CDCl₃ , 270 MHz) , δ ppm:

- 1.16 (9H, s);
- 2.38 (3H, s);
- 7.20 - 7.26 (4H, m);
- 7.39 - 7.45 (2H, m);
- 7.47 - 7.61 (1H, m);
- 7.73 - 7.68 (1H, m).

制备例 8

(4'-溴甲基联苯-2-基)乙醛酸甲酯



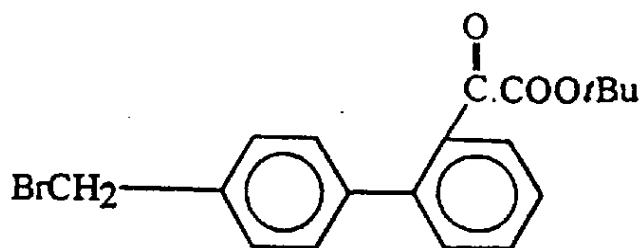
将 3.66 g (4'-甲基联苯-2-基)乙醛酸甲酯，(其制备如制备例 5 所述)，2.56 g N-溴代琥珀酰亚胺和 0.1 g 过氧化苯甲酰的 100 ml 四氯化碳悬浮液在 200 W 钨灯照射下回流 3 小时。之后，依次用碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤上述

反应混合物，并用无水硫酸镁干燥。然后减压蒸发除去溶剂，用二异丙醚洗涤结晶残余物，得到 3.68g 标题化合物，熔点 93 - 96℃。核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 3.36 (3H, s);
- 4.53 (2H, s);
- 7.29 (2H, d, J = 7 Hz);
- 7.44 - 7.55 (4H, m);
- 7.62 - 7.68 (1H, m);
- 7.84 (1H, d, J = 6.5 Hz).

制备例 9

(4'-溴甲基联苯-2-基)乙醛酸叔丁酯



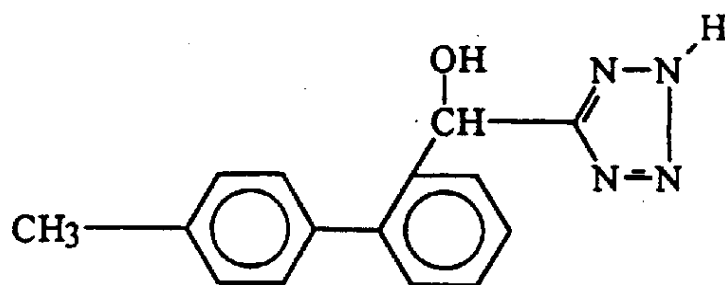
将 1.78g (4'-甲基联苯-2-基)乙醛酸叔丁酯 (其制备如制备例 7 所述), 1.12g N-溴代琥珀酰亚胺和 50mg 过氧化苯甲酰的 50ml 四氯化碳悬浮液用制备例 8 所述相同方法进行处理, 得到 2.25g 浆状标题化合物。当在室温放置时结晶出所得产品, 得到标题化合物的结晶, 熔点 100 - 102℃。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 1.18 (3H, s);
- 4.52 (2H, s);
- 7.27 (1H, d, J = 7 Hz);
- 7.32 (1H, d, J = 7 Hz);
- 7.41 - 7.52 (4H, m);
- 7.62 (1H, t, J = 7 Hz);
- 7.73 (1H, d, J = 7 Hz).

制备例 10

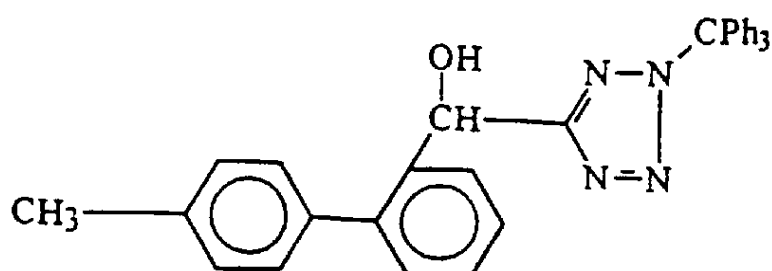
4'-甲基-2-{α-羟基(四唑-5-基)甲基}联苯



将 4.73 g α-羟基-(4'-甲基联苯-2-基)乙腈(其制备如制备例 2 所述)和 20.8 g 三丁基叠氮化锡的 60 ml 甲苯溶液在 100 °C 搅拌 20 小时。之后,将 4.05 g 氢氧化钠的 200 ml 水溶液加到反应混合物中,并将所得混合物在室温搅拌 1 小时。用己烷洗涤三次。将 8.5 ml 浓盐酸水溶液加到碱性水溶液中使混合物成为酸性。用乙酸乙酯萃取沉淀出的化合物。用无水硫酸钠干燥萃取

液，并减压蒸发除去溶剂，得到 3.57g 非晶形固体状标题化合物。将所得化合物用于下面反应步骤（制备例 1.1）无需进一步纯化。

制备例 1.1



4'-甲基-2-[α -羟基-(2-三苯甲基四唑-5-基)甲基]联苯

将 5.62g 4'-甲基-2-[α -羟基-(四唑-5-基)甲基]联苯（其制备如制备例 1.0）和 3.92g 三苯甲基氯的 100ml 吡啶溶液在 100℃ 加热 4.5 小时。之后，减压蒸发浓缩反应混合物，并将所得残余物溶在乙酸乙酯中。依次用水，0.5% W/V 碳酸钾水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤该溶液，之后，用无水硫酸钠干燥。然后减压蒸发除去溶剂。将所得残余物进行硅胶柱色谱法分离，用体积比为 2:1 的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂，得到 2.68g 非晶形固体状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

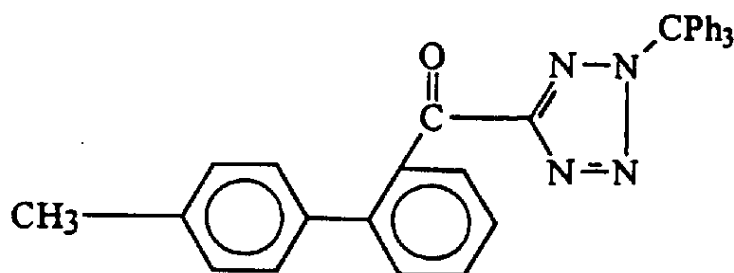
2.37 (3H, s);

6.20 (1H, s);

7.05 - 7.38 (22H, m);

7.55 - 7.59 (1H, m).

制备例 1 2



4'-甲基-2-(2-(三苯甲基四唑-5-基羰基)联苯

将 8 g 二氧化锰加到溶有 2.48 g 4'-甲基-2-[α -羰基-(2-三苯甲基四唑-5-基)甲基]联苯(其制备如制备例 1 1 所述)的 50 ml 二氯甲烷溶液中,并将所得混合物在室温搅拌 16 小时。之后,过滤除去不溶物质,并减压蒸发浓缩滤液。将所得残余物进行硅胶柱色谱法分离,用 3:1 体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂,得到 1.20 g 结晶状标题化合物,熔点 145 - 147 °C (分解)。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2.25 (3H, s);

6.82 - 6.92 (9H, m);

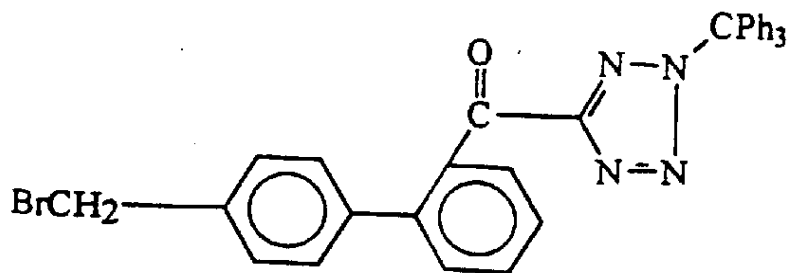
7.24 - 7.40 (11H, m);

7.46 (1H, t, J = 7.5 Hz);

7.59 (1H, t, J = 7.5 Hz);

7.74 (1H, d, J = 8.5 Hz).

制备例 13



4'-溴甲基-2-(2-三苯甲基四唑-5-基羰基)联苯

将 400 mg 4'-甲基-2-(2-三苯甲基四唑-5-基羰基)联苯 (其制备如制备例 12 所述), 150 mg N-溴代琥珀酰亚胺和 20 mg 过氧化苯甲酰用制备例 8 所述相同方法处理, 得到 465 mg 结晶粉末状标题化合物, 熔点 161-163°C (分解)。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

4.34 (2H, s);

6.84 - 6.87 (5H, m);

6.98 (2H, d, J = 8.0 Hz);

7.10 (2H, d, J = 8.0 Hz);

7.24 - 7.39 (11H, m);

7.48 (1H, t, J = 7.5 Hz);

7.61 (1H, t, J = 7.5 Hz);

7.74 (1H, d, J = 6.0 Hz).