

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D233/64

A61K 31/415

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 93108727.9

[45]授权公告日 2000年4月26日

[11]授权公告号 CN 1051766C

[22]申请日 1993.6.2 [24]颁证日 2000.1.15

[21]申请号 93108727.9

[30]优先权

[32]1992.6.2 [33]JP [31]141160/1992

[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 下地康雄 雨宫由哉

金崎拓郎 小池博之 佐田登志夫

[56]参考文献

EP0253310 1988. 1.20 C07D233/68

EP0324377 1989. 7.19 C07D233/64

审查员 李虹奇

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

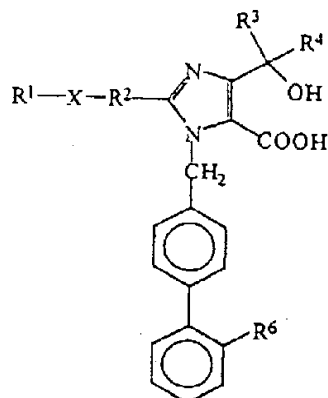
代理人 王景朝

权利要求书 5 页 说明书 141 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 血管紧张素 II 拮抗剂咪唑衍生物,它们的制备及其治疗用途

[57]摘要

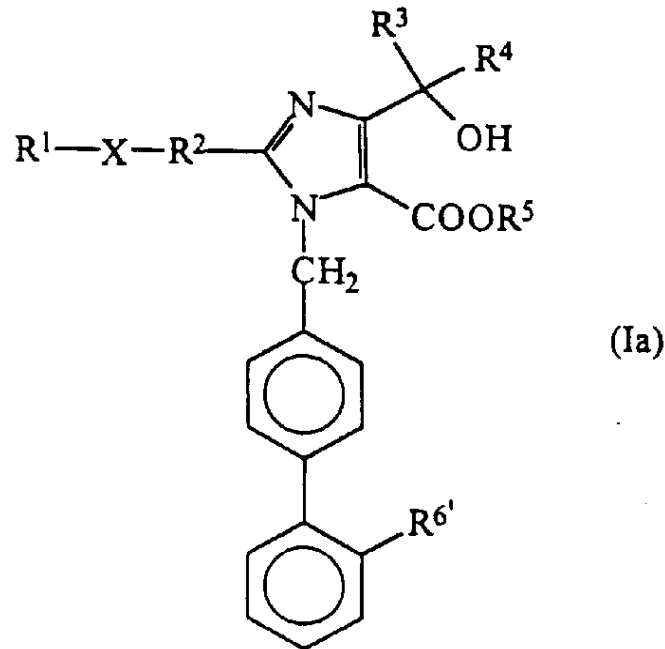
式(I)化合物和其药学上可接受的盐和酯,通式中的 R¹为氢、烷基、环烷基或链烷酰基;R²为单键,烷撑或亚烷基;R³和 R⁴各自为氢或烷基;R⁶为羧基或四唑-5-基;以及 X 为氧或硫。上述化合物为 A II 拮抗剂,可以用其治疗和预防高血压和心血管疾病。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或酯,



其中:

R^1 代表氢原子或 1 到 6 个碳原子的烷基;

R^2 代表单键或具有 1 到 4 个碳原子的亚烷基;

R^3 和 R^4 独立地选自氢原子和 1 到 6 个碳原子的烷基;

R^5 代表: 氢原子,

1 到 4 个碳原子的烷基,

链烷酰氧烷基, 其中链烷酰基部分具有 1 到 5 个碳原子而烷基部分具有 1 到 4 个碳原子, 或

(5-烷基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基) 甲基, 其中的烷基部分具有 1 到 4 个碳原子;

R^6' 代表羧基, 酯化的羧基或四唑-5-基; 和

X 代表氧或硫原子。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 代表氢原子、甲基或乙基。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 代表单键, 亚甲基或 1,1 - 亚乙基。

4. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^3 和 R^4 相同或不同, 各自代表氢原子、甲基或乙基。

5. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^6 代表羧基或四唑 - 5 - 基。

6. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

R^1 代表氢原子、甲基或乙基;

R^2 代表单键、亚甲基或 1, 1 - 亚乙基;

R^3 和 R^4 相同或不同, 各自代表氢原子、甲基或乙基;

R^5 代表

氢原子,

1 到 4 个碳原子的烷基,

链烷酰氧烷基, 其中链烷酰基部分具有 1 到 5 个碳原子, 烷基部分具有 1 到 4 个碳原子, 或

(5 - 烷基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 甲基, 其中的烷基部分具有 1 到 4 个碳原子; 和

R^6 代表羧基或四唑 - 5 - 基。

7. 根据权利要求 1 的化合物, 其中式 $R^1 - X - R^2$ 基团代表甲氧甲基、乙氧甲基、1 - 甲氧甲基、甲硫甲基、甲硫基或乙硫基。

8. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^3 和 R^4 相同或不同, 各代表甲基或乙基。

9. 根据权利要求 2 的化合物, 其中 R^5 代表氢原子, 1 到 4 个

碳原子的烷基，其中链烷酰基部分具有 1 到 5 个碳原子而烷基部分具有 1 或 2 个碳原子的链烷酰氧基烷基，或（5 - 甲基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基）甲基。

10. 根据权利要求 1 的化合物，其中：

式 $R^1 - X - R^2$ - 基团代表甲氧基甲基、乙氧基甲基、1 - 甲氧基乙基、甲硫基甲基、甲硫基或乙硫基；

R^3 和 R^4 相同或不相同，各代表甲基或乙基；

R^5 代表氢原子，1 到 4 个碳原子的烷基，其中链烷酰基部分具有 1 到 5 个碳原子且烷基部分具有 1 或 2 个碳原子的链烷酰氧基烷基，或（5 - 甲基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基）甲基；和

R^6 代表羧基或四唑 - 5 - 基。

11. 根据权利要求 1 的化合物，其中式 $R^1 - X - R^2$ - 基团代表甲氧基甲基、乙氧基乙基、甲硫基甲基、甲硫基或乙硫基。

12. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R^3 和 R^4 两者都代表甲基。

13. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R^5 代表氢原子、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。

14. 根据权利要求 1 的化合物，其中：

式 $R^1 - X - R^2$ - 基团代表甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲硫基甲基、甲硫基或乙硫基；

R^3 和 R^4 都代表甲基；

R^5 代表氢原子、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；和

R^6 代表羧基或四唑 - 5 - 基。

15. 根据权利要求 1 的化合物, 选自下述化合物:

- 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基 - 1 - { 4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸 ;
- 2 - 乙氧基甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 1 - { 4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸 ;
- 2 - 乙硫基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) 1 - { 4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸 ;
- 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基 - 1 - { 4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸新戊酰氧基甲基酯 ;
- 2 - 乙氧基甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 1 - { 4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸新戊酰氧基甲基酯 ;
- 2 - 乙硫基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 1 - { 4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸新戊酰氧基甲基酯 ;
- 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基 - 1 - { 4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸 (5 - 甲基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 甲基酯 ;
- 2 - 乙氧基甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 1 - { 4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸 (5 - 甲基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 甲基酯 ;
- 2 - 乙硫基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 1 - { 4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸 (5 - 甲基 -

2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯;
或其药理学上可接受的盐或酯。

16. 治疗或预防高血压或心血管疾病的药物组合物, 该组合物含有有效量的抗高血压剂与药理学上可接受的载体或稀释剂的混合物, 其中的抗高血压剂选自权利要求 1 所要求保护的式 (Ia) 化合物或其药理学上可接受的盐或酯。

17. 权利要求 1 中定义的式 (Ia) 化合物或其药理学上可接受的盐或酯在制备用于治疗或预防哺乳动物高血压或心血管疾病的药物中的应用。

说明书

血管紧张素 II 拮抗剂咪唑衍生物，它们的制备及其治疗用途

本发明涉及一系列新的咪唑衍生物，它们是血管紧张素 II（以下简称“ A_{II} ”）拮抗剂，因而可用其治疗和预防由高血压引起的疾病以及治疗或预防心血管疾病。本发明还提供使用这些新化合物的方法和组合物，以及它们的制备方法。

已知在活的动物体内，肾素-血管紧张素体系对保持血压的内环境稳定提供了一种重要的机理。当血压降低或体液中的钠离子浓度下降时，此体系则被激活。其结果是，酶肾素和血管紧张素转化酶（根据惯例在下文简称之为“ ACE ”）被活化，且作用于血管紧张素原，它首先被肾素分解产生血管紧张素 I（下文简称其为“ A_I ”）。然后 A_I 被 ACE 转化为 A_{II} 。因为 A_{II} 导致血管的强烈收缩，促进了醛甾酮（一种由肾上腺产生的激素，它可通过肾来控制钠的排泄以保持体液中盐和水的平衡）的分泌，此体系的活化导致血压的升高。肾素-血管紧张素体系的抑制剂或抑制器如肾素抑制剂， ACE 抑制剂和 A_{II} 拮抗剂，扩张了血管，引起血压降低以及改进循环功能，这就是使用这些药剂治疗心血管疾病的根据。

虽然为此目的也在研究肾素抑制剂和 A_{II} 拮抗剂，但目前仅有 ACE 抑制剂用于临床。其中，多年来已知一些肽型 A_{II} 拮抗剂如肌丙抗增压素，而一些非肽型 A_{II} 拮抗剂是最近才发现（如，公开于

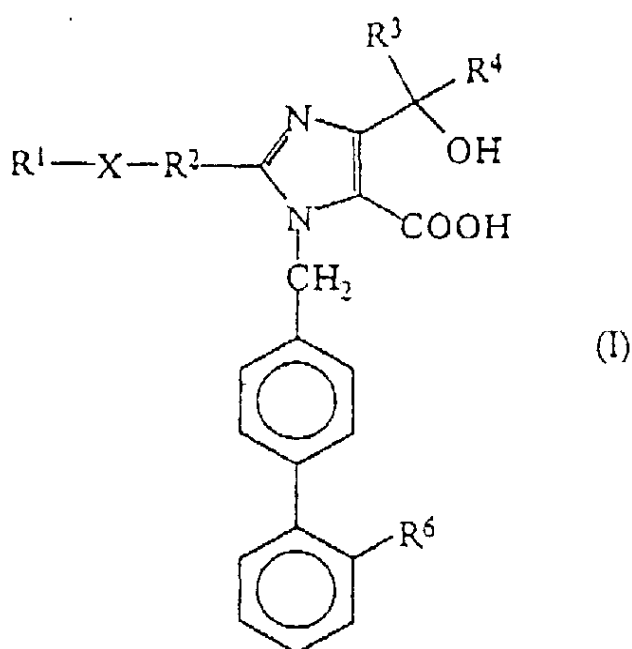
欧洲专利公开号28833; 28834; 245 637; 253 310;
323 841; 324 377和492 105; 以及日本专利
公开昭和57-98270)。然而, 最接近的现有技术为EP-
324 377和DE-4 036 706。

EP-324 377公开了一系列1-(取代苯基)-, 1-(
取代苯乙基)-或1-(取代苄基)-咪唑衍生物, 据称其有能够
抑制A II的活性。包括在这篇现有技术中的化合物是许多1-联苯甲
基咪唑衍生物, 然而它们和本发明化合物在咪唑4-位上的取代基的
性质不同。

DE-4 036 706也公开了一系列这样的化合物, 它们
和本发明化合物的差别和上述类似。所有这些现有技术中的化合物包
括EP-324 377和DE 4 036 706中的那些化合物的
活性是不够的, 因此要寻求更有效的A II拮抗剂以得到更好的临床
效果。

现在我们已经发现了在咪唑4-位上具有某些特定取代基的有限的
系列1-(联苯基甲基)咪唑-5-羧酸衍生物, 结果是, 这些化合
物具有优良的A II受体拮抗剂活性, 所以可用作抗高血压药物, 以及
用于治疗 and 预防心血管疾病。

因而, 根据本发明, 提供了式(I)化合物和其药学上可接受的
盐和酯:



其中：

R^1 代表氢原子，1到6个碳原子的烷基，3到6个环碳原子的环烷基或1到6个碳原子的链烷酰基；

R^2 代表单键或1到4个碳原子的烷叉或烷撑

R^3 和 R^4 独立地选自氢原子和1到6个碳原子的烷基；

R^6 代表羧基或四唑-5-基；和

X代表氧原子或硫原子。

本发明也提供治疗或预防高血压或心血管疾病的药物组合物，它包括有效量的抗高血压剂和与之混合的药学上可接受的载体或稀释剂，其中抗高血压剂选自式(I)化合物和其药学上可接受的盐和酯。

本发明进一步提供了治疗或预防哺乳动物如人体高血压或心血管疾病的方法，它包括对所述哺乳动物给药以有效量的抗高血压剂，其中抗高血压剂选自式(I)化合物和其药学上可接受的盐和酯。

本发明进而还提供制备式(I)化合物和其药学上可接受盐和酯

的方法，下文将对其进行更详细地描述。

当 R^1 、 R^3 或 R^4 代表 1 到 6 个碳原子的烷基时，它可以是有 1 到 6 个碳原子的直链或支链基团，例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、2-甲基丁基、1-乙基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3, 3-二甲基丁基、2, 2-二甲基丁基、1, 1-二甲基丁基、1, 2-二甲基丁基、1, 3-二甲基丁基、2, 3-二甲基丁基、2-乙基丁基、己基和异己基。其中具有 1 到 4 个碳原子的那些基团是优选的，优选的这些基团包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和异丁基，更优选的是甲基和乙基，最优选的是甲基。

当 R^1 代表环烷基时，它具有 3 到 6 个环碳原子，其例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基，优选环丙基。

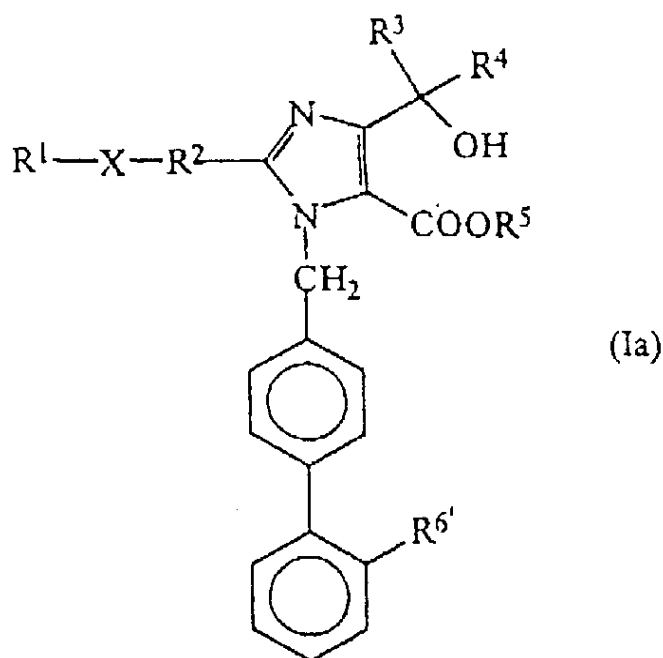
当 R^1 代表 1 到 6 个碳原子的链烷酰基时，它们可以是 1 到 6 个碳原子的直链或支链基团，其例有甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、新戊酰基、戊酰基、异戊酰基和己酰基，其中乙酰基和丙酰基为优选的，最优选的为乙酰基。

当 R^2 代表烷撑或或烷叉时，为具有 1 到 4 个碳原子的二价饱和脂肪烃基。如果这二个“自由”价键位于同一个碳原子上，此基团通常作“烷撑”基团，而如果它们位于不同的碳原子上，通常称其为“烷叉”基团。术语“烷撑”通常也用作包含上述两种基团。这些基团的例子包括亚甲基、1,2-亚乙基、三亚甲基、1,3-亚丙基、乙基乙撑、四亚甲基、1,1-亚乙基、

1, 1-亚丙基、1, 1-亚丁基和1, 1-异亚丁基, 其中具有1到2个碳原子的那些基团是优选的, 尤其是亚甲基。

本发明化合物在咪唑的5-位上含有一个羧基, 而当R⁵的定义为羧基时, 可有另一个羧基, 当然它们可以形成酯基。对酯基的性质没有特别限制, 条件是当这些化合物用于治疗目的时, 它是药学上可接受的(即, 它和游离酸相比, 其活性不能更小或其活性的减小不是不可接受地, 或和游离酸相比, 其毒性不能更大, 或其毒性的增加不是不可接受地)。然而, 当化合物用于非治疗目的, 如作为制备其它可能具有更高活性化合物的中间体时, 这些限制则不适用。通常, 有机合成化学领域常用的任何保护基或在生理条件下能转化为羧基的任何酯基都可以使用以形成前药。

式(1)化合物和它们的酯可概括性地用式(1a)代表:



(其中: R¹、R²、R³、R⁴和X的定义同上; R⁵代表氢原子或酯基; R⁶代表羧基, 酯化的羧基或四唑-5-基)。

R⁵ 表示的酯基或 R⁶ 表示的酯化羧基中所包括的酯基的实例包括：

具有 1 - 6 个碳原子的烷基，例如上文关于 R¹ 等所列举的实例。

具有 1 到 6 个碳原子的卤代烷基，例如氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、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，其中优选的是 2, 2, 2 - 三氯乙基和 2 - 氯乙基；

具有 1 到 6 个碳原子以及至少含 1 个，优选地为 1 或 2 个羟基的羟烷基，如 2 - 羟乙基、2, 3 - 二羟基丙基、3 - 羟丙基、3, 4 - 二羟基丁基和 4 - 羟基丁基，其中优选的为 2 - 羟乙基；

烷氧基烷基和烷氧基烷氧基烷基，其中烷氧基或每个烷氧基部分含有 1 到 6 个碳原子，烷基部分含有 1 到 6 个碳原子，例如甲氧基甲基、2 - 甲氧基乙基、2 - 乙氧基乙基、3 - 甲氧基丙基、4 - 甲氧基丁基、丙氧基甲基、丁氧基甲基和 2 - 甲氧基乙氧基甲基，其中甲氧基甲基为优选基团；

烷氧基羰基烷基，其中烷氧基部分含有 1 到 8 个碳原子而烷基部分含有 1 到 6 个碳原子，例如甲氧羰基甲基、乙氧羰基甲基、丙氧羰基甲基、异丙氧羰基甲基、丁氧羰基甲基、叔丁氧羰基甲基、戊氧羰基甲基、己氧羰基甲基、庚氧羰基甲基、辛氧羰基甲基、2 - 甲氧羰基乙基、2 - 乙氧羰基乙基、2 - 丙氧羰基乙基、2 - 异丙氧羰基乙基、2 - 丁氧羰基乙基、2 - 叔丁氧羰基乙基、2 - 戊氧羰基乙基、2 - 己氧羰基乙基、2 - 庚氧羰基乙基、2 - 辛氧羰基乙基、3 - 甲氧羰基丙基、3 - 乙氧羰基丙基、4 - 甲氧羰基丁基、4 - 乙氧羰基丁基、5 - 甲氧羰基戊基、5 - 乙氧羰基戊基、6 - 甲氧

羰基己基和 6-乙氧羰基己基，其中甲氧羰基甲基是优选的；

氰基烷基，其中的烷基部分具有 1 到 6 个碳原子，例如氰甲基、2-氰乙基、3-氰基丙基、4-氰基丁基、5-氰基戊基和 6-氰基己基，其中氰甲基和 2-氰乙基是优选的；

烷硫基甲基，其中的烷基部分具有 1 到 6 个碳原子，例如甲硫基甲基、乙硫基甲基、丙硫基甲基、丁硫基甲基、戊硫基甲基和己硫基甲基，其中甲硫基甲基和乙硫基甲基是优选的；

芳硫基甲基，其中的芳香基部分是具有 6 到 10 个环碳原子的碳环芳环，它可以是未取代或取代的，优选未取代的，例如苯硫基甲基和萘硫基甲基；

烷基磺酰基烷基，其中的每个烷基部分（每个烷基可以相同或相互不同）具有 1 到 6 个碳原子，而且烷基部分可以是未取代或被至少一个卤原子取代，例如 2-甲磺酰基乙基和 2-三氟甲磺酰基乙基；

芳基磺酰基烷基，其中的芳基部分具有 6 到 10 个环碳原子，烷基部分具有 1 到 6 个碳原子，芳基部分可以是未取代或取代的，优选被至少一个烷基取代，例如 2-苯磺酰基乙基、2-(1-萘磺酰基)乙基、2-对甲苯磺酰基乙基、3-苯磺酰基丙基、3-(1-萘磺酰基)丙基、3-对甲苯磺酰基丙基、6-苯磺酰基己基、6-(1-萘磺酰基)己基、6-对甲苯磺酰基己基、苯磺酰基甲基和对甲苯磺酰基甲基、2-苯磺酰基乙基和 2-对甲苯磺酰基乙基是优选的；

芳烷基，其中具有 1 到 6 个碳原子的烷基被至少一个（优选为 1 到 3 个）具有 6 到 10 个环碳原子的芳基取代，芳基为未取代或取代的，优选的为未取代的；实例包括：苄基、二苯甲基、三苯甲基、1-萘甲基、2-萘甲基、苯乙基、1-苯乙基、3-苯丙基、2-苯

丙基、1-苯丙基、4-苯丁基、5-苯戊基和6-苯己基，其中苄基，二苯甲基和1-萘甲基是优选的，而苄基是最优选的；

具有6到10个，优选6或10个环碳原子的芳基，它可以为未取代或取代的（优选为未取代的），例如苯基和萘基，其中苯基是优选的；

链烷酰氧基烷基，其中链烷酰基和烷基部分都具有1到6个碳原子，例如甲酰氧基甲基、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-新戊酰氧基乙基是优选的，更优选的基团是乙酰氧基甲基、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，而新戊酰氧基甲基和1-

新戊酰氧基乙基是最优选的；

环烷羧氧基烷基，其中环烷基部分含有5或6个环碳原子，烷基部分具有1到6个碳原子，例如环戊烷羧氧基甲基，环己烷羧氧基甲基，1-环戊烷羧氧基乙基，1-环己烷羧氧基乙基，1-环戊烷羧氧基丙基，1-环己烷羧氧基丙基，1-环戊烷羧氧基丁基和1-环己烷羧氧基丁基，优选地为环戊烷羧氧基甲基，环己烷羧氧基甲基，1-环戊烷羧氧基乙基和1-环己烷羧氧基乙基；

烷氧羧氧基烷基，其中烷氧基和烷基部分都具有1到6个碳原子，例如甲氧羧氧基甲基、乙氧羧氧基甲基、丙氧羧氧基甲基、异丙氧羧氧基甲基、丁氧羧氧基甲基、异丁氧羧氧基甲基、戊氧羧氧基甲基、己氧羧氧基甲基、1-甲氧羧氧基乙基、1-乙氧羧氧基乙基、1-丙氧羧氧基乙基、1-异丙氧基羧氧基乙基、1-丁氧基羧氧基乙基、1-异丁氧基羧氧基乙基、1-戊氧基羧氧基乙基、1-己氧基羧氧基乙基、2-甲氧羧氧基乙基、2-乙氧羧氧基乙基、2-丙氧羧氧基乙基、2-异丙氧羧氧基乙基、2-丁氧羧氧基乙基、2-异丁氧羧氧基乙基、2-戊氧基羧氧基乙基、2-己氧基羧氧基乙基、1-甲氧羧氧基丙基、1-乙氧羧氧基丙基、1-丙氧羧氧基丙基、1-异丙氧羧氧基丙基、1-丁氧羧氧基丙基、1-异丁氧羧氧基丙基、1-戊氧基羧氧基丙基、1-己氧基羧氧基丙基、1-甲氧羧氧基丁基、1-乙氧羧氧基丁基、1-丙氧羧氧基丁基、1-异丙氧羧氧基丁基、1-丁氧羧氧基丁基、1-异丁氧羧氧基丁基、1-戊氧羧氧基丁基、1-己氧基羧氧基丁基、1-甲氧羧氧基戊基、1-乙氧羧氧基戊基、1-甲氧基羧氧基己基和1-乙氧基羧氧基己基、其中优选的基团为甲羧氧基甲基、乙氧羧氧基甲基、丙氧羧氧基甲基、异丙氧羧氧基甲基、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，更优选的是甲氧羰氧基甲基、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，而甲氧羰氧基甲基、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-异丙氧羰氧基乙基是最优选的；

环烷氧羰氧基烷基，其中环烷基部分具有5或6个环碳原子，烷基部分具有1到6个碳原子，例如环戊氧羰氧基甲基，环己氧羰氧基甲基，1-环戊氧基羰氧乙基，1-环己氧基羰氧乙基，1-环戊氧基羰氧基丙基，1-环己氧基羰氧基丙基，1-环戊氧羰氧基丁基和1-环己氧羰氧基丁基，其中环戊氧羰氧基甲基，环己氧羰氧基甲基，1-环戊氧羰氧基乙基和1-环己氧羰氧基乙基是优选的；

[5-(芳基或烷基)-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基]甲基，其中的芳基为具有6到10个，优选为6或10个环碳原子的碳环芳基（它是取代的，优选被卤原子、烷基或烷氧基取代，或未取代的，优选的为未取代的，烷基部分具有1到6个碳原子，例如(5-苯基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基]甲基、

[5-(4-甲基苯基)-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，更优选的是(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。

在上述基团中，当芳基被取代时，适宜的取代基的例子包括：

具有1到6个碳原子的烷基，例如关于R¹等的定义中所列举的那些烷基；

具有1到6个碳原子的烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基；

卤原子，如氟、氯、溴和碘原子；

优选1到4个碳原子的烷基、1到4个碳原子的烷氧基、氟、氯或溴原子，最优选地为甲基、乙基、甲氧基或乙氧基或氟或氯原子，

优选的酯基的例子包括：

具有 1 到 4 个碳原子的烷基；

未取代的或被至少一个选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氟原子和氯原子的取代基取代的苯基；

萘基；

未取代的或被至少一个选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氟原子和氯原子的取代基取代的苜基；

二苯甲基；

萘甲基；

烷酰氧基烷基，其中烷酰基部分具有 1 到 5 个碳原子，烷基部分具有 1 到 4 个碳原子；

环烷基羧氧基烷基，其中环烷基部分具有 5 或 6 个环碳原子；烷基部分具有 1 到 4 个碳原子；

烷氧羧氧基烷基，其中烷氧基和烷基部分都有 1 到 4 个碳原子；

环烷氧羧氧基烷基，其中环烷基部分含 5 或 6 个环碳原子，烷基部分含有 1 到 4 个碳原子；

[5 - 苜基 - 或 5 - 烷基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基] 甲基，其中烷基烷基部分具有 1 到 4 个碳原子；和 2 - 苜并 [C] 呋喃酮基。

更优选的酯基包括：

具有 1 到 4 个碳原子的烷基；

苜基；

烷酰氧基烷基，其中烷酰基部分含有 1 到 5 个碳原子，烷基部分含有 1 或 2 个碳原子；

环烷基羧氧基烷基，其中环烷基部分具有 5 或 6 个环碳原子，烷

基部分具有1或2个碳原子；

烷氧羰氧基烷基，其中烷氧基部分具有1到4个碳原子，烷基部分具有1或2个碳原子；

环烷氧羰氧基烷基，其中环烷基部分具有5或6个环碳原子，烷基部分具有1或2个碳原子；

[5-苯基-，5-甲基-或5-乙基-2-氧代-1，3-二氧杂环戊-4-基]甲基；和

2-苯并[C]咪喃酮基。

最优的酯基包括新戊酰氧基甲基，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，(5-甲基-2-氧代-1，3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基和2-苯并[C]咪喃酮基。

本发明的化合物也可形成盐。这些盐的例子包括：与碱金属，例如钠、钾和锂形成的盐；与碱土金属，如镁、钡或钙形成的盐；与其它金属，如铝的盐；铵盐；有机碱盐，如与三乙胺，二异丙胺，胍或二环己胺形成的盐；以及与碱性氨基酸如赖氨酸或精氨酸形成的盐。由于本发明的化合物在其分子中含有一个碱性氮原子，所以它可能形成酸加成盐。这种酸加成盐的例子包括：与无机酸特别是氢卤酸（如氢氟酸，氢溴酸，氢碘酸或氢氯酸），硝酸，碳酸，硫酸或磷酸形成的盐；与低级烷基磷酸如甲磷酸，三氯甲磷酸或乙磷酸形成的盐；与芳基磷酸如苯磷酸或对甲苯磷酸形成的盐；与有机羧酸如乙酸、富马酸、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、葡萄糖酸或柠檬酸形成的盐；以及和酸性氨基酸如谷氨酸或天冬氨酸形成的盐。

本发明的化合物在其分子中可以存在一个或多个不对称碳原子，在这种情况下，能形成光学异构体。尽管所有这些在这里都用一个分子式表示，但本发明包括单一的、分离的异构体和混合物，包括其外消旋体的混合物。当使用立体有择合成技术或用光学活性化合物作为起始原料时，可直接制得单一异构体；另一方面，如果制得了异构体的混合物，可以通过常规的拆分技术得到单一异构体。

本发明的化合物中，我们优选这样一些式 (I) 或 (I a) 化合物和其盐和其 (适当的) 酯，其中：

(A) R^1 代表氢原子，甲基，乙基，环丙基或乙酰基，特别是甲基或乙基；

(B) R^2 代表单键，亚甲基，1, 2-亚乙基或1, 1-亚乙基；

(C) R^3 和 R^4 相同或不同，各自代表氢原子，甲基或乙基，特别是甲基或乙基；

(D) R^5 代表

氢原子，

1 到 4 个碳原子的烷基，

苯基，

被至少一个选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氟原子和氯原子的取代基取代的苯基；

萘基，

苄基，

被至少一个选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氟原子和氯原子的取代基取代的苄基；

二苯甲基，

萘甲基，

烷酰氧基烷基，其中烷酰基部分具有1到5个碳原子，烷基部分具有1到4个碳原子，

环烷氧基烷基，其中环烷基部分含有5或6个碳原子，烷基部分含有1到4个碳原子，

烷氧羰氧基烷基，其中烷氧基部分和烷基部分都具有1到4个碳原子，

环烷氧羰氧基烷基，其中环烷基部分含有5或6个碳原子，烷基部分含有1到4个碳原子，

(5-苯基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基，

(5-烷基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基，

其中烷基部分具有1到4个碳原子，或

2-苯并[C]咪喃酮基；

(E) $R^{6'}$ 代表羧基或四唑-5-基。

特别优选的，(Ia)化合物和其盐和酯是其中 R^1 如上文(A)中定义， R^2 如上文(B)中定义， R^3 和 R^4 如上文(C)中定义， R^5 如上文(D)中定义和 $R^{6'}$ 如上文(E)中定义。

本发明化合物中更优选的是下述定义的式(I)或(Ia)化合物和其盐和(适当的)酯，其中：

(F) 式 $R^1 - X - R^2$ 基团代表甲氧基甲基，乙氧基甲基，1-甲氧基乙基，2-甲氧基乙基，2-乙氧基乙基，甲硫基甲基，乙硫基甲基，1-甲硫基乙基，2-甲硫基乙基，2-乙硫基乙基，甲硫基或乙硫基；

(G) R^3 和 R^4 相同或不同，各自代表甲基或乙基；

(H) R^5 代表氢原子, 1到4个碳原子的烷基, 苄基, 其中烷酰基部分含有1至5个碳原子以及烷基部分含有1或2个碳原子的烷酰氧基烷基, 其中环烷基部分含有5或6个环碳原子以及烷基部分含有1或2个碳原子的环烷基羧基烷基, 其中烷氧基部分含有1至4个碳原子以及烷基部分含有1或2个碳原子的烷氧羧基烷基, 其中环烷基部分含有5或6个环碳原子以及烷基部分含有1或2个碳原子的环烷氧羧基烷基, (5-苄基, 5-甲基-或5-乙基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基, 或2-苯并[C]咪喃基。

其中 $R^1 - X - R^2$ 的定义如上述(F), R^3 和 R^4 的定义如上述(G), R^5 的定义如上述(H)以及 $R^{6'}$ 的定义如上述(E)的式(Ia)化合物和其盐和酯是特别优选的。

本发明最优选的化合物是那些式(I)或(Ia)化合物和其盐和其(适当的)酯, 其中:

(I) 式 $R^1 - X - R^2$ 基团代表甲氧基甲基, 乙氧基甲基, 甲硫基甲基, 甲硫基或乙硫基;

(J) R^3 和 R^7 两者都代表甲基; 和

(K) R^5 代表氢原子、新戊酰氧甲基、乙氧羧基甲基、1-(乙氧羧基)乙基、异丙氧羧基甲基、1-(异丙氧羧基)乙基、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基或2-苯并[C]咪喃基。

特别优选那些其中 $R^1 - X - R^2$ 的定义同上述(I), R^3 和 R^4 的定义如上(J), R^5 的定义如上述(K)和 $R^{6'}$ 的定义如上述(E)的式(Ia)化合物和其盐和酯。

本发明化合物的具体实例是上述式 (I a) 化合物，其中 $R^1 - X - R^2 -$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 如下面的表 1 中定义。在此表中，使用了如下缩写：

B u	丁基
E t	乙基
E t c	乙氧基羰基
M e	甲基
M o d	(5 - 甲基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 甲基
P h t h	3 - 苯并 [C] 呋喃酮基
P o m	新戊酰氧甲基
P r	丙基
i P r	异丙基
i P r c	异丙氧基羰基
T z	四唑 - 5 - 基

表 1

化合物 No.	R ¹ -X-R ² -	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶ '
1	MeOCH ₂ -	Me	Me	H	COOH
2	MeOCH ₂ -	Me	Me	H	Tz
3	EtOCH ₂ -	Me	Me	H	COOH
4	EtOCH ₂ -	Me	Me	H	Tz
5	PrOCH ₂ -	Me	Me	H	COOH
6	PrOCH ₂ -	Me	Me	H	Tz
7	BuOCH ₂ -	Me	Me	H	COOH
8	BuOCH ₂ -	Me	Me	H	Tz
9	iPrOCH ₂ -	Me	Me	H	COOH
10	iPrOCH ₂ -	Me	Me	H	Tz
11	1-(MeO)Et	Me	Me	H	COOH
12	1-(MeO)Et	Me	Me	H	Tz
13	2-(MeO)Et	Me	Me	H	COOH
14	2-(MeO)Et	Me	Me	H	Tz
15	2-(EtO)Et	Me	Me	H	COOH
16	2-(EtO)Et	Me	Me	H	Tz
17	MeSCH ₂ -	Me	Me	H	COOH
18	MeSCH ₂ -	Me	Me	H	Tz
19	EtSCH ₂ -	Me	Me	H	COOH
20	EtSCH ₂ -	Me	Me	H	Tz
21	1-(MeS)Et	Me	Me	H	COOH
22	1-(MeS)Et	Me	Me	H	Tz
23	MeS-	Me	Me	H	COOH
24	MeS-	Me	Me	H	Tz
25	EtS-	Me	Me	H	COOH
26	EtS-	Me	Me	H	Tz
27	PrS-	Me	Me	H	COOH
28	PrS-	Me	Me	H	Tz
29	MeOCH ₂ -	Me	Et	H	COOH

表 1 (续)

化合物 No.	R ¹ -X-R ² .	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶ '
30	MeOCH ₂ -	Me	Et.	H	Tz
31	EtOCH ₂	Me	Et	H	COOH
32	EtOCH ₂ -	Me	Et	H	Tz
33	PrOCH ₂ -	Me	Et	H	COOH
34	PrOCH ₂ -	Me	Et	H	Tz
35	BuOCH ₂ -	Me	Et	H	COOH
36	BuOCH ₂ -	Me	Et	H	Tz
37	iPrOCH ₂ -	Me	Et	H	COOH
38	iPrOCH ₂ -	Me	Et	H	Tz
39	1-(MeO)Et	Me	Et	H	COOH
40	1-(MeO)Et	Me	Et	H	Tz
41	2-(MeO)Et	Me	Et	H	COOH
42	2-(MeO)Et	Me	Et	H	Tz
43	2-(EtO)Et	Me	Et	H	COOH
44	2-(EtO)Et	Me	Et	H	Tz
45	MeSCH ₂ -	Me	Et	H	COOH
46	MeSCH ₂ -	Me	Et	H	Tz
47	EtSCH ₂ -	Me	Et	H	COOH
48	EtSCH ₂ -	Me	Et	H	Tz
49	1-(MeS)Et	Me	Et	H	COOH
50	1-(MeS)Et	Me	Et	H	Tz
51	MeS-	Me	Et	H	COOH
52	MeS-	Me	Et	H	Tz
53	EtS-	Me	Et	H	COOH
54	EtS-	Me	Et	H	Tz
55	PrS-	Me	Et	H	COOH
56	PrS-	Me	Et	H	Tz
57	MeOCH ₂ -	Et	Et	H	COOH
58	MeOCH ₂ -	Et	Et	H	Tz

表 1 (续)

化合物 No.	R ¹ -X-R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ^{5'}
59	EtOCH ₂ -	Et	Et	H	COOH
60	EtOCH ₂ -	Et	Et	H	Tz
61	PrOCH ₂ -	Et	Et	H	COOH
62	PrOCH ₂ -	Et	Et	H	Tz
63	BuOCH ₂ -	Et	Et	H	COOH
64	BuOCH ₂ -	Et	Et	H	Tz
65	iPrOCH ₂ -	Et	Et	H	COOH
66	iPrOCH ₂ -	Et	Et	H	Tz
67	1-(MeO)Et	Et	Et	H	COOH
68	1-(MeO)Et	Et	Et	H	Tz
69	2-(MeO)Et	Et	Et	H	COOH
70	2-(MeO)Et	Et	Et	H	Tz
71	2-(EtO)Et	Et	Et	H	COOH
72	2-(EtO)Et	Et	Et	H	Tz
73	MeSCH ₂ -	Et	Et	H	COOH
74	MeSCH ₂ -	Et	Et	H	Tz
75	EtSCH ₂ -	Et	Et	H	COOH
76	EtSCH ₂ -	Et	Et	H	Tz
77	1-(MeS)Et	Et	Et	H	COOH
78	1-(MeS)Et	Et	Et	H	Tz
79	MeS-	Et	Et	H	COOH
80	MeS-	Et	Et	H	Tz
81	EtS-	Et	Et	H	COOH
82	EtS-	Et	Et	H	Tz
83	PrS-	Et	Et	H	COOH
84	PrS-	Et	Et	H	Tz
85	MeOCH ₂ -	Me	Me	Pom	COOH
86	MeOCH ₂ -	Me	Me	Pom	Tz
87	EtOCH ₂ -	Me	Me	Pom	COOH

表 1 (续)

化合物 No.	R ¹ -X-R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
88	EtOCH ₂ -	Me	Me	Pom	Tz
89	MeSCH ₂ -	Me	Me	Pom	COOH
90	MeSCH ₂ -	Me	Me	Pom	Tz
91	MeS-	Me	Me	Pom	COOH
92	MeS-	Me	Me	Pom	Tz
93	EtS-	Me	Me	Pom	COOH
94	EtS-	Me	Me	Pom	Tz
95	MeOCH ₂ -	Me	Me	Mod	COOH
96	MeOCH ₂ -	Me	Me	Mod	Tz
97	EtOCH ₂ -	Me	Me	Mod	COOH
98	EtOCH ₂ -	Me	Me	Mod	Tz
99	MeSCH ₂ -	Me	Me	Mod	COOH
100	MeSCH ₂ -	Me	Me	Mod	Tz
101	MeS-	Me	Me	Mod	COOH
102	MeS-	Me	Me	Mod	Tz
103	EtS-	Me	Me	Mod	COOH
104	EtS-	Me	Me	Mod	Tz
105	MeOCH ₂ -	Me	Me	EtCOCH ₂ -	COOH
106	MeOCH ₂ -	Me	Me	EtCOCH ₂ -	Tz
107	EtOCH ₂ -	Me	Me	EtCOCH ₂ -	COOH
108	EtOCH ₂ -	Me	Me	EtCOCH ₂ -	Tz
109	MeSCH ₂ -	Me	Me	EtCOCH ₂ -	COOH
110	MeSCH ₂ -	Me	Me	EtCOCH ₂ -	Tz
111	MeS-	Me	Me	EtCOCH ₂ -	COOH
112	MeS-	Me	Me	EtCOCH ₂ -	Tz
113	EtS-	Me	Me	EtCOCH ₂ -	COOH
114	EtS-	Me	Me	EtCOCH ₂ -	Tz
115	MeOCH ₂ -	Me	Me	iPrCOCH ₂ -	COOH
116	MeOCH ₂ -	Me	Me	iPrCOCH ₂ -	Tz

表 1 (续)

化合物	No.	R ¹ -X-R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
	117	EtOCH ₂ -	Me	Me	iPrCOCH ₂ -	COOH
	118	EtOCH ₂ -	Me	Me	iPrCOCH ₂ -	Tz
	119	MeSCH ₂ -	Me	Me	iPrCOCH ₂ -	COOH
	120	MeSCH ₂ -	Me	Me	iPrCOCH ₂ -	Tz
	121	MeS-	Me	Me	iPrCOCH ₂ -	COOH
	122	MeS-	Me	Me	iPrCOCH ₂ -	Tz
	123	EtS-	Me	Me	iPrCOCH ₂ -	COOH
	124	EtS-	Me	Me	iPrCOCH ₂ -	Tz
	125	MeOCH ₂ -	Me	Me	1-(EtCO)Et	COOH
	126	MeOCH ₂ -	Me	Me	1-(EtCO)Et	Tz
	127	EtOCH ₂ -	Me	Me	1-(EtCO)Et	COOH
	128	EtOCH ₂ -	Me	Me	1-(EtCO)Et	Tz
	129	MeSCH ₂ -	Me	Me	1-(EtCO)Et	COOH
	130	MeSCH ₂ -	Me	Me	1-(EtCO)Et	Tz
	131	MeS-	Me	Me	1-(EtCO)Et	COOH
	132	MeS-	Me	Me	1-(EtCO)Et	Tz
	133	EtS-	Me	Me	1-(EtCO)Et	COOH
	134	EtS-	Me	Me	1-(EtCO)Et	Tz
	135	MeOCH ₂ -	Me	Me	1-(iPrCO)Et	COOH
	136	MeOCH ₂ -	Me	Me	1-(iPrCO)Et	Tz
	137	EtOCH ₂ -	Me	Me	1-(iPrCO)Et	COOH
	138	EtOCH ₂ -	Me	Me	1-(iPrCO)Et	Tz
	139	MeSCH ₂ -	Me	Me	1-(iPrCO)Et	COOH
	140	MeSCH ₂ -	Me	Me	1-(iPrCO)Et	Tz
	141	MeS-	Me	Me	1-(iPrCO)Et	COOH
	142	MeS-	Me	Me	1-(iPrCO)Et	Tz
	143	EtS-	Me	Me	1-(iPrCO)Et	COOH
	144	EtS-	Me	Me	1-(iPrCO)Et	Tz
	145	MeOCH ₂ -	Me	Me	Phth	COOH

表₁ (续)

化合物	No.	R ¹ -X-R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
146		MeOCH ₂ -	Me	Me	Phch	Tz
147		EtOCH ₂ -	Me	Me	Phth	COOH
148		EtOCH ₂ -	Me	Me	Phch	Tz
149		MeSCH ₂ -	Me	Me	Phth	COOH
150		MeSCH ₂ -	Me	Me	Phth	Tz
151		MeS-	Me	Me	Phth	COOH
152		MeS-	Me	Me	Phth	Tz
153		EtS-	Me	Me	Phth	COOH
154		EtS-	Me	Me	Phth	Tz
155		MeOCH ₂ -	Me	Me	Me	COOH
156		MeOCH ₂ -	Me	Me	Me	Tz
157		EtOCH ₂ -	Me	Me	Et	COOH
158		EtOCH ₂ -	Me	Me	Et	Tz
159		PrOCH ₂ -	Me	Me	Pr	COOH
160		PrOCH ₂ -	Me	Me	Pr	Tz
161		iPrOCH ₂ -	Me	Me	iPr	COOH
162		iPrOCH ₂ -	Me	Me	iPr	Tz
163		1-(MeO)Et	Me	Me	Me	COOH
164		1-(MeO)Et	Me	Me	Me	Tz
165		MeSCH ₂ -	Me	Me	Et	COOH
166		MeSCH ₂ -	Me	Me	Et	Tz
167		MeS-	Me	Me	Et	COOH
168		MeS-	Me	Me	Et	Tz
169		EtS-	Me	Me	Et	COOH
170		EtS-	Me	Me	Et	Tz
171		PrS-	Me	Me	Et	COOH
172		PrS-	Me	Me	Et	Tz
173		1-(EtO)Et	Me	Me	H	COOH
174		1-(EtO)Et	Me	Me	H	Tz

表 1 (续)

化合物	No.	R ¹ -X-R ² -	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶ '
		--				
	175	1-(EtO)Et	Me	Me	Pom	COOH
	176	1-(EtO)Et	Me	Me	Pom	Tz
	177	1-(EtO)Et	Me	Me	Mod	COOH
	178	1-(EtO)Et	Me	Me	Mod	Tz
	179	1-(EtO)Et	Me	Me	Et	COOH
	180	1-(EtO)Et	Me	Me	Et	Tz
	181	HOCH ₂ -	Me	Me	H	COOH
	182	HOCH ₂ -	Me	Me	H	Tz
	183	HOCH ₂ -	Me	Me	Et	COOH
	184	HOCH ₂ -	Me	Me	Et	Tz
	185	MeOCH ₂ -	Me	Et	Pom	COOH
	186	MeOCH ₂ -	Me	Et	Pom	Tz
	187	MeSCH ₂ -	Me	Et	Pom	COOH
	188	MeSCH ₂ -	Me	Et	Pom	Tz
	189	MeS-	Me	Et	Pom	COOH
	190	MeS-	Me	Et	Pom	Tz
	191	MeOCH ₂ -	Me	Et	Mod	COOH
	192	MeOCH ₂ -	Me	Et	Mod	Tz
	193	MeSCH ₂ -	Me	Et	Mod	COOH
	194	MeSCH ₂ -	Me	Et	Mod	Tz
	195	MeS-	Me	Et	Mod	COOH
	196	MeS-	Me	Et	Mod	Tz
	197	EtS-	Me	Et	Mod	COOH
	198	EtS-	Me	Et	Mod	Tz
	199	MeOCH ₂ -	Me	Et	EtCOCH ₂ -	COOH
	200	MeOCH ₂ -	Me	Et	EtCOCH ₂ -	Tz
	201	MeSCH ₂ -	Me	Et	EtCOCH ₂ -	COOH
	202	MeSCH ₂ -	Me	Et	EtCOCH ₂ -	Tz
	203	MeS	Me	Et	EtCOCH ₂ -	COOH

表 1 (续)

化合物 No.	R ¹ -X-R ² -	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶ '
204	MeS-	Me	Et	EtCOCH ₂ -	Tz
205	MeOCH ₂ -	Me	Et	iPrCOCH ₂ -	COOH
206	MeOCH ₂ -	Me	Et	iPrCOCH ₂ -	Tz
207	MeSCH ₂ -	Me	Et	iPrCOCH ₂ -	COOH
208	MeSCH ₂ -	Me	Et	iPrCOCH ₂ -	Tz
209	MeS-	Me	Et	iPrCOCH ₂ -	COOH
210	MeS-	Me	Et	iPrCOCH ₂ -	Tz
211	EtS-	Me	Et	iPrCOCH ₂ -	Tz
212	MeOCH ₂ -	Me	Et	1-(EtCO)Et	COOH
213	MeOCH ₂ -	Me	Et	1-(EtCO)Et	Tz
214	MeSCH ₂ -	Me	Et	1-(EtCO)Et	COOH
215	MeSCH ₂ -	Me	Et	1-(EtCO)Et	Tz
216	MeS-	Me	Et	1-(EtCO)Et	COOH
217	MeS-	Me	Et	1-(EtCO)Et	Tz
218	MeOCH ₂ -	Me	Et	1-(iPrCO)Et	COOH
219	MeOCH ₂ -	Me	Et	1-(iPrCO)Et	Tz
220	MeSCH ₂ -	Me	Et	1-(iPrCO)Et	COOH
221	MeSCH ₂ -	Me	Et	1-(iPrCO)Et	Tz
222	MeS-	Me	Et	1-(iPrCO)Et	COOH
223	MeS-	Me	Et	1-(iPrCO)Et	Tz
224	MeOCH ₂ -	Me	Et	Phth	COOH
225	MeOCH ₂ -	Me	Et	Phth	Tz
226	MeSCH ₂ -	Me	Et	Phth	COOH
227	MeSCH ₂ -	Me	Et	Phth	Tz
228	MeS-	Me	Et	Phth	COOH
229	MeS-	Me	Et	Phth	Tz
230	MeOCH ₂ -	Me	H	H	COOH
231	MeOCH ₂ -	Me	H	H	Tz
232	EtOCH ₂ -	Me	H	H	COOH

表 1 (续)

化合物 No.	R ¹ -X-R ² -	R ³	R ⁴	R ⁵	R ^{6'}
233	EtOCH ₂ -	Me	H	H	Tz
234	1-(MeO)Et	Me	H	H	COOH
235	1-(MeO)Et	Me	H	H	Tz
236	MeSCH ₂ -	Me	H	H	COOH
237	MeSCH ₂ -	Me	H	H	Tz
238	EtSCH ₂ -	Me	H	H	COOH
239	EtSCH ₂ -	Me	H	H	Tz
240	1-(MeS)Et	Me	H	H	COOH
241	1-(MeS)Et	Me	H	H	Tz
242	MeS-	Me	H	H	COOH
243	MeS-	Me	H	H	Tz
244	EtS-	Me	H	H	COOH
245	EtS-	Me	H	H	Tz
246	MeOCH ₂ -	Me	H	Pom	COOH
247	MeOCH ₂ -	Me	H	Pom	Tz
248	MeSCH ₂ -	Me	H	Pom	COOH
249	MeSCH ₂ -	Me	H	Pom	Tz
250	MeS-	Me	H	Pom	COOH
251	MeS-	Me	H	Pom	Tz
252	MeOCH ₂ -	Me	H	Mod	COOH
253	MeOCH ₂ -	Me	H	Mod	Tz
254	MeSCH ₂ -	Me	H	Mod	COOH
255	MeSCH ₂ -	Me	H	Mod	Tz
256	MeS-	Me	H	Mod	COOH
257	MeS-	Me	H	Mod	Tz
258	EtS-	Me	H	Mod	COOH
259	EtS-	Me	H	Mod	Tz
260	MeOCH ₂ -	Me	H	EtCOCH ₂ -	Tz
261	MeSCH ₂ -	Me	H	EtCOCH ₂ -	COOH

表 1 (续)

化合物	No.	R ¹ -X-R ² .	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶ '
	262	MeSCH ₂ -	Me	H	EtCOCH ₂ -	Tz
	263	MeS-	Me	H	EtCOCH ₂ -	Tz
	264	MeOCH ₂ -	Me	H	iPrCOCH ₂ -	COOH
	265	MeOCH ₂ -	Me	H	iPrCOCH ₂ -	Tz
	266	MeSCH ₂ -	Me	H	iPrCOCH ₂ -	COOH
	267	MeSCH ₂ -	Me	H	iPrCOCH ₂ -	Tz
	268	MeS-	Me	H	iPrCOCH ₂ -	COOH
	269	MeS-	Me	H	iPrCOCH ₂ -	Tz
	270	MeOCH ₂ -	Me	H	1-(EtCO)Et	Tz
	271	MeSCH ₂ -	Me	H	1-(EtCO)Et	COOH
	272	MeSCH ₂ -	Me	H	1-(EtCO)Et	Tz
	273	MeS-	Me	H	1-(EtCO)Et	COOH
	274	MeS-	Me	H	1-(EtCO)Et	Tz
	275	MeOCH ₂ -	Me	H	1-(iPrCO)Et	Tz
	276	MeSCH ₂ -	Me	H	1-(iPrCO)Et	Tz
	277	MeS-	Me	H	1-(iPrCO)Et	Tz
	278	MeOCH ₂ -	Me	H	Phth	Tz
	279	MeSCH ₂	Me	H	Phth	Tz
	280	MeS-	Me	H	Phth	COOH
	281	MeS-	Me	H	Phth	Tz
	282	MeOCH ₂ -	H	H	H	Tz
	283	EtOCH ₂ -	H	H	H	COOH
	284	EtOCH ₂ -	H	H	H	Tz
	285	1-(MeO)Et	H	H	H	Tz
	286	MeSCH ₂ -	H	H	H	COOH
	287	MeSCH ₂ -	H	H	H	Tz
	288	EtSCH ₂ -	H	H	H	COOH
	289	EtSCH ₂ -	H	H	H	Tz
	290	1-(MeS)Et	H	H	H	COOH

表 1 (续)

化合物	No.	R ¹ -X-R ² .	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶ '
	291	1-(MeS)Et	H	H	H	Tz
	292	MeS-	H	H	H	COOH
	293	MeS-	H	H	H	Tz
	294	EtS-	H	H	H	COOH
	295	EtS-	H	H	H	Tz
	296	MeOCH ₂ -	H	H	Pom	Tz
	297	MeSCH ₂ -	H	H	Pom	COOH
	298	MeSCH ₂ -	H	H	Pom	Tz
	299	MeS-	H	H	Pom	Ta
	300	MeOCH ₂ -	H	H	Mod	COOH
	301	MeOCH ₂ -	H	H	Mod	Tz
	302	MeSCH ₂ -	H	H	Mod	COOH
	303	MeSCH ₂ -	H	H	Mod	Tz
	304	MeS-	H	H	Mod	COOH
	305	MeS-	H	H	Mod	Tz
	306	EtS-	H	H	Mod	COOH
	307	EtS-	H	H	Mod	Tz
	308	MeOCH ₂ -	H	H	EtCOCH ₂ -	Tz
	309	MeSCH ₂ -	H	H	EtCOCH ₂ -	Tz
	310	MeS-	H	H	EtCOCH ₂ -	Tz
	311	MeOCH ₂ -	H	H	iPrCOCH ₂ -	Tz
	312	MeSCH ₂ -	H	H	iPrCOCH ₂ -	Tz
	313	MeS-	H	H	iPrCOCH ₂ -	Tz
	314	MeOCH ₂ -	H	H	1-(EtCO)Et	Tz
	315	MeSCH ₂ -	H	H	1-(EtCO)Et	Tz
	316	MeS-	H	H	1-(EtCO)Et	Tz
	317	MeOCH ₂ -	H	H	1-(iPrCO)Et	Tz
	318	MeSCH ₂ -	H	H	1-(iPrCO)Et	Tz
	319	MeS-	H	H	1-(iPrCO)Et	Tz

表 1 (续)

化合物 No.	R ¹ -X-R ² -	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
320	MeOCH ₂ -	H	H	Phth	Tz
321	MeSCH ₂ -	H	H	Phch	Tz
322	MeS-	H	H	Phth	COOH
323	MeS-	H	H	Phth	Tz
324	EtOCH ₂ -	Me	H	Pom	COOH
325	EtOCH ₂ -	Me	H	Pom	Tz
326	EtOCH ₂ -	Me	H	Mod	COOH
327	EtOCH ₂ -	Me	H	Mod	Tz
328	EtOCH ₂ -	Me	H	EtCOCH ₂ -	COOH
329	EtOCH ₂ -	Me	H	EtCOCH ₂ -	Tz
330	EtOCH ₂ -	Me	H	iPrCOCH ₂ -	COOH
331	EtOCH ₂ -	Me	H	iPrCOCH ₂ -	Tz
332	EtOCH ₂ -	Me	H	1-(iPrCO)Et	COOH
333	EtOCH ₂ -	Me	H	1-(iPrCO)Et	Tz
334	EtOCH ₂ -	Me	H	Phth	COOH
335	EtOCH ₂ -	Me	H	Phth	Tz
336	EtOCH ₂ -	H	H	Pom	COOH
337	EtOCH ₂ -	H	H	EtCOCH ₂ -	Tz
338	EtOCH ₂ -	H	H	1-(EtCO)Et	Tz
339	EtOCH ₂ -	H	H	Phth	Tz
340	MeOCH ₂ -	H	H	H	COOH

在上述所列化合物中优选的化合物序号为：

1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11,
12, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 85, 86, 87,
88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100,
101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122,
123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133,
134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144,
145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 230, 231,
232, 233, 236, 237, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,
249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259,
260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270,
271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281,
282, 283, 284, 286, 287, 388, 289, 292, 293, 294, 295,
296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317,
318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328,
329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339

和 340；更优选的化合物序号为：

1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 25, 26, 85, 86, 87,
88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100,
101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122,
123, 124, 231, 233, 247, 253, 260, 265, 270, 275, 278,
282, 284, 296, 301, 308, 311, 314, 317, 320, 325, 327,
329, 331, 333, 335, 337, 338 和 339.

最优选的特定化合物的化合物序号是：

2. 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基 - 1 - (4 - [2 - 四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸；
4. 2 - 乙氧甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 1 - (4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸；

26. 2-乙硫基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-(4-[2-(四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸;

86. 4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-甲氧基甲基-1-(4-[2-(四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸新戊酰氧基甲基酯;

88. 2-乙氧甲基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-(4-[2-(四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸新戊酰氧基甲基酯;

94. 2-乙硫基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-(4-[2-(四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸新戊酰氧基甲基酯;

96. 4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-甲氧基甲基-1-(4-[2-(四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯;

98. 2-乙氧甲基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-(4-[2-(四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯;

104. 2-乙硫基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-(4-[2-(四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯;

106. 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧甲基 - 1 -
{ 4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸乙
氧羧氧基甲基酯;

108. 2 - 乙氧甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 1 -
{ 4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸乙
氧羧氧基甲基酯;

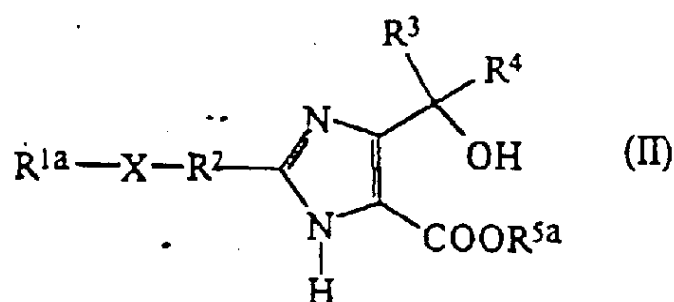
114. 2 - 乙硫基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 1 - { 4
- [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸乙氧羧
氧甲基酯;

116. 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧甲基 - 1 -
{ 4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸异
丙氧羧氧基甲基酯;

118. 2 - 乙氧甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 1 -
{ 4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸异
丙氧羧氧基甲基酯; 和

124. 2 - 乙硫基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 1 - { 4
- [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸异丙氧
羧氧基甲基酯; 和它们药学上可接受的盐和酯。

本发明的化合物可用现有技术中熟知的许多制备此类化合物的方
法制得。例如, 它们可通过使式(II)化合物:



(其中：

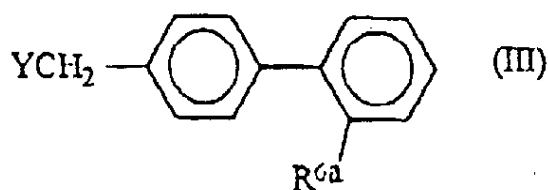
R^2 、 R^3 、 R^4 和 Z 定义如上；

R^{1a} 代表

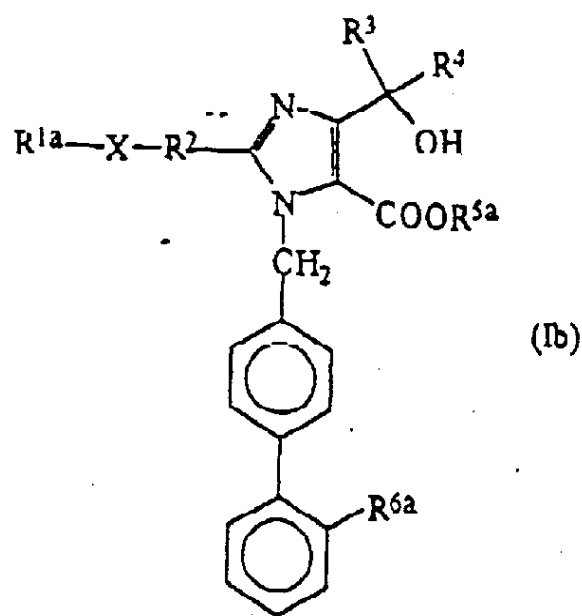
当 X 代表氧原子时，它是氢原子，1 到 6 个碳原子的烷基，3 到 6 个碳原子的环烷基或基团 $R^7 CO-$ ，这里的 R^7 代表氢原子，1 到 6 个碳原子的烷基或 6 到 10 个环碳原子的芳基；或

当 X 代表硫原子时，它为 1 到 6 个碳原子的烷基，3 到 6 碳原子的环烷基，巯基保护基或上述的式 $R^7 CO-$ 基团；和

R^{5a} 代表羧基保护基) 和式 (III) 化合物：



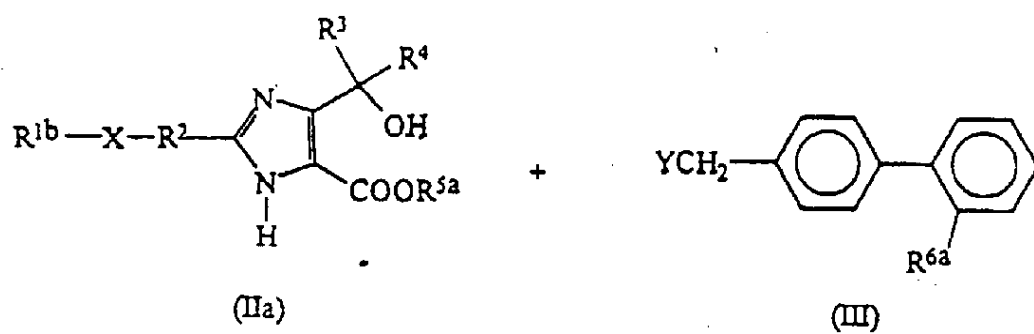
(其中， Y 代表卤原子；以及 R^{6a} 代表保护的羧基，保护的四唑-5-基、氰基、氨基甲酰基或烷基部分含有 1 到 6 个碳原子的烷基氨基甲酰基) 反应，得到式 (I b) 化合物：



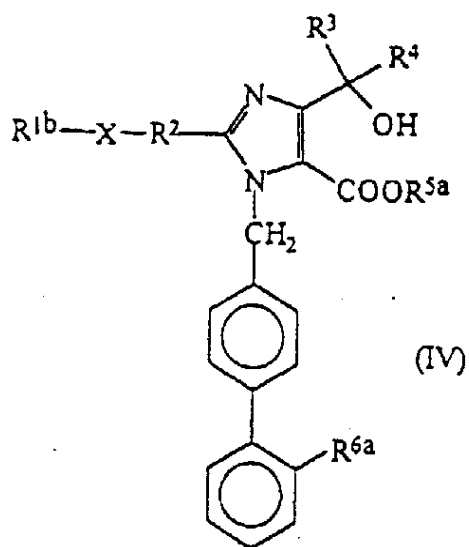
(其中 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{6a} 和 X 定义同上)，如需要，分别将 R^{1a} 或 R^{6a} 代表的任何基团转化成 R^1 或 R^6 代表的基团，以及，任意地，移去任何保护基团，将所得的化合物成盐和/或酯化。

更详细地，本发明化合物可以用下述反应流程 A、B 和 C 所示的方法制备：

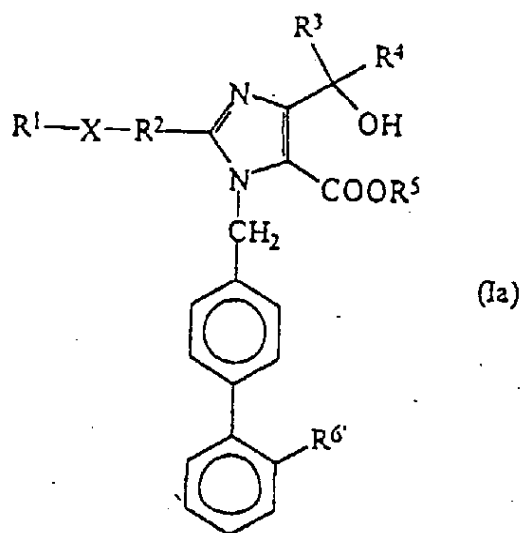
反应流程A:



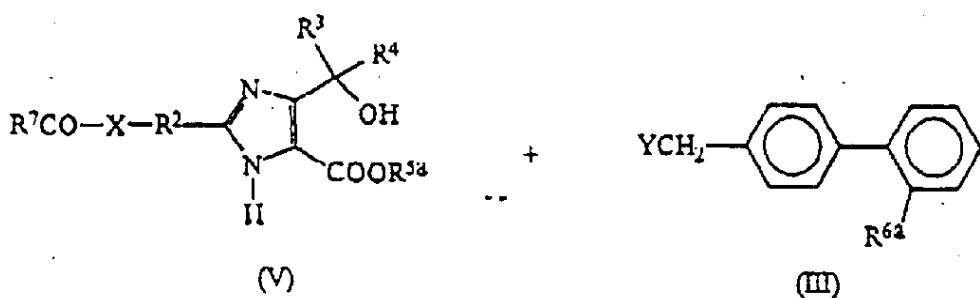
步骤 A1



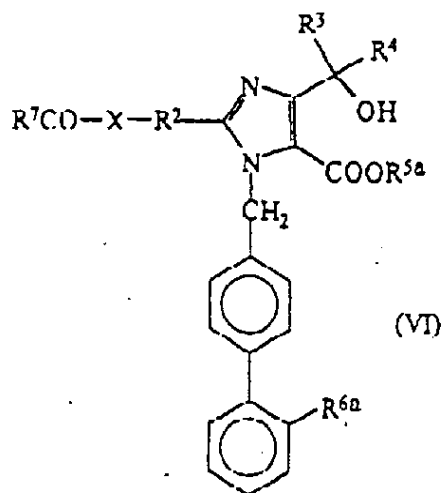
步骤 A2



反应流程 B:

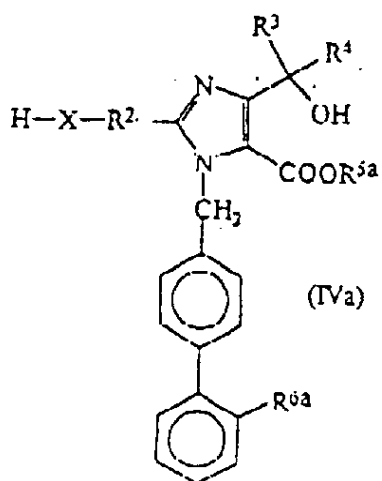


步骤 B1

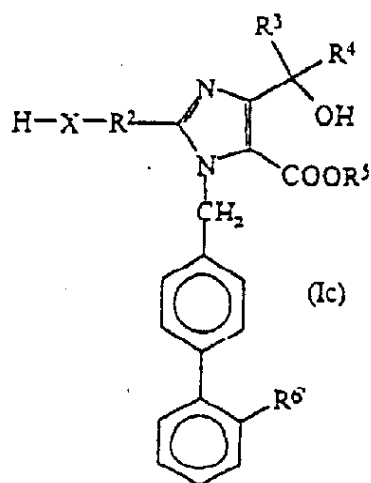


步骤 B2

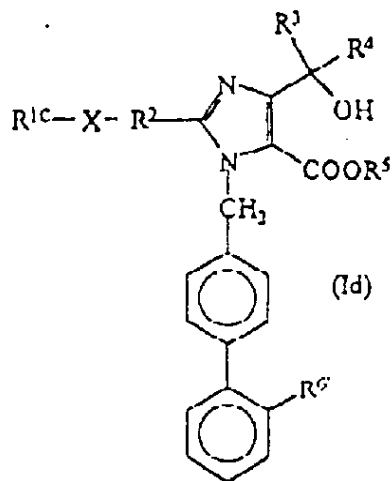
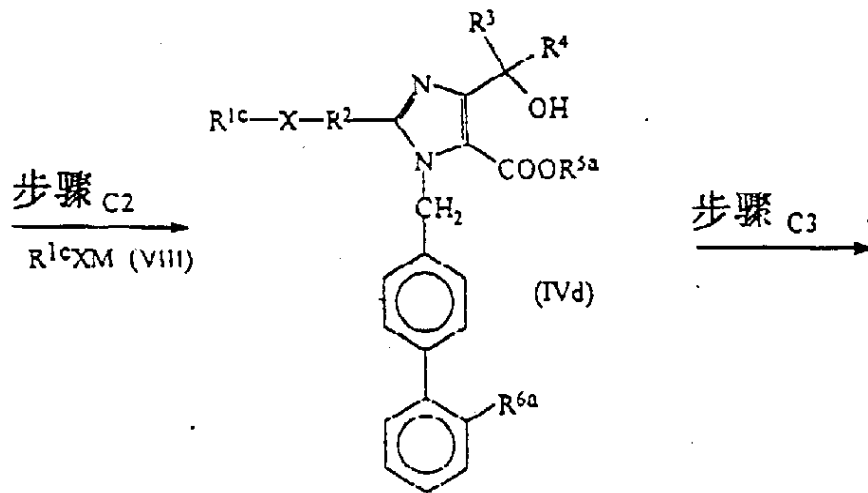
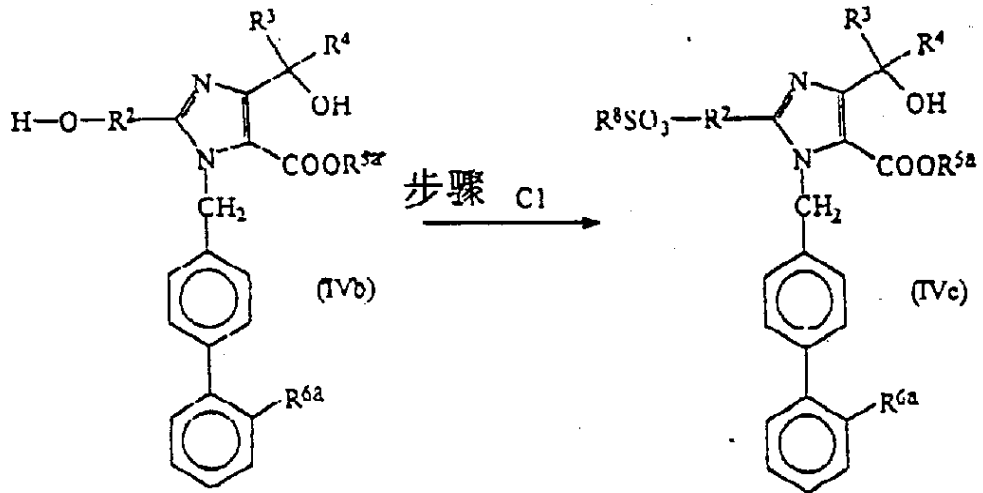
R^{5a}OM (VII)



步骤 B3



反应流程 C:



在上述各式中：

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5a} 、 $R^{6'}$ 、 R^{6a} 、 R^7 、 X 和 Y 定义同上；

R^{1b} 代表

当 X 代表氧原子时，为氢原子，1到6个碳原子的烷基或3或6个碳原子的环烷基，或

当 X 代表硫原子时，为1到6个碳原子的烷基、3到6个碳原子的环烷基或巯基保护基；

R^{1c} 代表1到6个碳原子的烷基或3到6个碳原子的环烷基；

R^8 代表1到6个碳原子的烷基或3到6个碳原子的卤代烷基或未取代苯基或被至少一个选自卤原子、1到6个碳原子的烷基和硝基的取代基取代的苯基；

M 代表碱金属。

R^{1b} 代表的巯基保护基的例子包括：芳烷基，其中1到4个碳原子的烷基（如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基）被至少一个（优选1到3个）芳基取代。芳基是具有6到10个，优选是6或10个环碳原子的芳香碳环基，它是未取代的或被至少一个选自卤原子、1到4个碳原子的烷基和1到4个碳原子的烷氧基的取代基取代。这些芳烷基的例子包括二苯甲基，双（4-甲基苯基）甲基，双（4-甲氧基苯基）甲基和三苯甲基，优选的为三苯甲基。

R^{5a} 代表的或包括于 R^{6a} 代表的被护基中的羧基保护基包括上文关于 R^5 代表的基团中所列举的酯基。

包含在代表的被护基中的四唑基保护基的例子包括：上文关于包含于 R^{1b} 中的巯基保护基所定义的芳烷基，例如苯基、二苯

甲基和三苯甲基，优选的是三苯甲基。

R^{1b} 和 R^{1c} 代表的烷基和环烷基相应于上文关于 R^1 表示的基团中所定义和例举的基团。

由 R^{6a} 代表的烷基氨基甲酰基的例子包括甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、丙基氨基甲酰基、丁基氨基甲酰基、叔丁基氨基甲酰基、戊基氨基甲酰基、叔戊基氨基甲酰基和己基氨基甲酰基，优选的是叔丁基氨基甲酰基和叔戊基氨基甲酰基。

当 R^7 代表烷基时，它可以是例如甲基、乙基、丙基、丁基、叔丁基、戊基、叔戊基或己基，优选为甲基或乙基。当 R^7 代表芳基时，它可以是具有6到10个，优选为6或10个环碳原子的碳环芳基，它可以是未取代或如上述一般定义被取代的，例如取代或未取代的苯基或萘基，优选为苯基。

当 R^8 代表烷基时，它可以具有1到6个碳原子，并且是上述有关 R^1 例举的烷基中的任一烷基，最优选的是甲基，当 R^8 代表卤代烷基，它具有1到6个碳原子，并且可以是上述有关 R^5 例举的任何卤代烷基，例如三氟甲基、三氯甲基或2, 2, 2-三氯乙基，优选的为三氟甲基。当 R^8 代表苯基时，它可是未取代的或被卤原子、1到6个碳原子的烷基或硝基取代，这些基团优选的例子包括苯基，对甲苯基，对氯苯基，对溴苯基和对硝基苯基。

Y代表的卤原子的例子包括氯，溴和碘原子。

M代表的碱金属的例子包括锂，钠和钾原子，其中优选的是锂和钠原子。

反应流程 A

此反应流程说明式 (I a) 化合物的制备。

步骤 A 1 :

步骤 A 1 中，通过式 (II a) 化合物和式 (III) 化合物反应制得式 (IV) 化合物，通常并且优选的是在惰性溶剂和碱存在下进行。

对所用溶剂的性质没有特别限制，条件是它对反应或其中的试剂没有不良作用，而且能够溶解试剂，至少一定程度的溶解。适宜的例子包括：烃类，特别是芳香烃，如苯或甲苯；醚类，如四氢呋喃或二噁烷；醇类，如甲醇、乙醇或叔丁醇；酰胺类，如 N, N - 二甲基乙酰胺、N, N - 二甲基甲酰胺或 N - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮；酮类，如丙酮或甲乙酮；腈类，如乙腈；亚砷类，如二甲亚砷。其中，酰胺类，酮类或亚砷类是优选的。

对本反应中所用的碱的性质也没有特别的限制，条件是它对任何试剂没有负作用。可使用的碱的优选例子包括：碱金属碳酸盐，例如碳酸钠或碳酸钾；碱金属氢化物，如氢化钠、氢化钾或氢化锂；碱金属醇盐，例如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾或甲醇锂；以及碱金属碳酸氢盐，如碳酸氢钠或碳酸氢钾。其中，碱金属碳酸盐，碱金属氢化物或碱金属醇盐是优选的。

本反应可在很宽的温度范围内进行，对本发明不要求精确的反应温度。通常，反应在 -10° 到 100°C 方便地进行，优选 0° 到 80°C 。反应所需的时间亦可在很宽的范围内变化，它依赖于诸多因素，特别是反应温度和所用试剂、溶剂和碱的性质，然而，如果在上述所列的优选条件下进行反应，30 分钟到 24 小时，优选为 1 到 16 小时的反应时间通常是足够的。

反应完成后，所要的式 (IV) 化合物可用常规方法从反应混合物

中回收。适宜的回收方法包括：减压下蒸除溶剂；向残留物中加入水；以与水不溶混的有机溶剂如乙酸乙酯提取混合物；干燥提取液，如以无水硫酸镁干燥；然后蒸出溶剂。如果需要，产物可用常规方法进一步纯化，例如用重结晶，或各种色谱技术，特别是柱色谱法。

步骤 A 2 :

步骤 A 2 是选择性的，根据需要，它包括进行一系列反应中的一种或多种反应：

反应 A 2 (a) : 其中 R^{5a} 代表的以及包含于 R^{6a} 中的羧基保护基可选择或非选择地去保护；

反应 A 2 (b) : 将包含于 R^{6a} 的四唑保护基去保护；

反应 A 2 (c) : 其中氨基、氨基甲酰基或烷基部分具有 1 到 6 个碳原子的烷基氨基甲酰基可转变为四唑基；

反应 A 2 (d) : 其中 R^5 代表氢原子或 R^6 代表羧基的化合物中的羧基可被保护；

反应 A 2 (e) : 其中把 R^{1b} 表示的巯基保护基脱保护；

反应 A 2 (f) : 当 R^{1b} 代表氢原子时，使所生成的羟基或巯基酰化。

这些反应可以以任何适宜的次序进行，下文将详细地描述。

反应 A 2 (a) :

当然，正如现有技术中熟知的，在反应 A 2 (a) 中所用的脱去羧基保护基的反应的性质依赖于要脱去的保护基的性质。本反应可用有机合成化学领域已知的方法进行。

例如，当羧基保护基是芳烷基如苄基时，它可经过在氢气中的催化还原方式移去。氢气的压力优选的从 1 到 5 个大气压。反应通常且

优选地在溶剂存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制，条件是其对反应或其中的试剂无不良作用，以及它能溶解，至少在一定程度上溶解试剂。适宜溶剂的例子包括：醇类，如甲醇或乙醇；羧酸类，如乙酸。任何通常用于催化还原的催化剂同样可用于此反应。其例包括钨一碳和氧化铂。

当羧基保护基是叔丁基或二苯甲基时，它可通过与酸反应去掉（优选的无机酸，如盐酸或硫酸；或有机酸，如三氯乙酸，甲磺酸或对甲苯磺酸）。反应通常并优选在溶剂存在下进行。所使用的溶剂的性质没有特别限制，条件是其对反应或其中的试剂无不良作用，并可以溶解试剂，至少某种程度上溶解试剂。适宜的溶剂的例子包括：醇类，如甲醇和乙醇；醚类，如四氢呋喃和二噁烷；水；或水和任何一种或多种上述有机溶剂的混合物。

使用一种碱，优选的为碱金属氢氧化物，如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾；或一种碱金属碳酸盐，如碳酸钠或碳酸钾进行通常的水解反应可去掉酯的残基。该反应通常并且优选的在溶剂存在下进行，对所用溶剂的性质没有特殊限制，条件是它对反应或其中的试剂无不良作用，而且能溶解，至少是某种程度上溶解试剂。适宜的溶剂的例子包括：醇类，如甲醇和乙醇；醚类，如四氢呋喃和二噁烷；水；或水和任何一种或多种上述有机溶剂的混合物。

这些反应可在很宽的温度范围内进行，本发明不要求精确的反应温度，但优选的反应温度随脱保护的方法和溶剂的性质而变化。但通常反应在0℃到100℃，比较优选的是室温左右到60℃可方便地进行。所需的反应时间也可有很大的变化，这依赖于众多因素，主要是反应温度以及所用试剂的和溶剂的性质。然而，当反应于上述优选

条件下进行时，30分钟到24小时，较优选1到16小时通常足够了。

完成反应后，可用常规方法将所要的产物从反应混合物中回收，所用的方法依赖于去保护反应的性质。例如，当使用催化还原去保护时，产物可通过滤去催化剂然后蒸除溶剂的方法回收得到。而当使用酸去保护时，产物可通过过滤收集反应体系中析出的结晶或其它适宜的方法，或蒸去溶剂的方法回收，当去保护通过碱性水解进行时，产物可通过蒸去溶剂，用酸中和残留物，然后收集水溶性溶剂中析出的晶体来回收；或者用酸中和混合物，用与水不相溶混的有机溶剂如乙酸乙酯提取，然后蒸去溶剂进行回收。如需要，产物可通过常规方法进一步纯化，例如通过重结晶，或通过各种色谱技术，特别是柱色谱法。

包括于 R^{5a} 和 R^{6a} 的保护基团可通过选择合适的反应条件选择性除去。

反应 A 2 (b) :

在反应 A 2 (b) 中，正如现有技术所知，所用脱去包括在 R^{6a} 表示的保护基中的四唑基保护基的反应的性质依赖于保护基的性质。这些反应使用有机合成化学领域熟知的方法进行。

例如，当保护基团是三苯甲基时，可用酸处理保护的化合物而除去。此反应通常并且优选在溶剂存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特殊的限制，条件是它对反应或其中的试剂无不良作用，而且能够溶解，至少是某种程度上溶解试剂，适宜的溶剂的例子包括水和有机溶剂，例如：羧酸类，如甲酸和乙酸；醚类，如四氢呋喃和二噁烷；醇类，如甲醇和乙醇；以及任意两种或多种上述溶剂的混合物。

在此反应中可使用的酸的例子包括：有机羧酸和磷酸，如甲酸、乙酸、草酸、甲磺酸、对甲苯磺酸或三氟乙酸，和无机酸，例如盐酸、氢溴酸、硫酸或磷酸。其中，优选的是乙酸、三氟乙酸或盐酸。

本反应可在宽的温度范围内进行，对本发明而言不要求精确的反应温度。通常，在 0 °C 到 120 °C，较优选的从 10 °C 到 100 °C 的温度下反应可方便地进行。反应所需的时间也可以有很大的变化，这取决于诸多因素，特别是反应温度以及所用的试剂和溶剂的性质。然而，当反应在上述的优选条件下进行时，30 分钟到 24 小时，较优选的从 1 到 16 小时的反应时间通常足够了。

当四唑基保护基是苄基或二苯甲基时，它可通过使用如钨或氧化钨等催化剂，进行催化还原的方法除去，此方法如上文 A 2 (a) 反应中关于脱去作为羧基保护基的芳烷基时所述。

完成反应后，所要的反应产物可通过常规方法，例如用类似于反应流程 A 中反应 A 2 (a) 描述的方法，从反应混合物中回收得到。

反应 A 2 (c) :

反应 A 2 (c) 中将 R^{6a} 代表的氨基转变为四唑基的反应可用下面三种方法中的任意一种进行。

A 2 (c 1 - 1) 与碱金属叠氮化物的反应

本反应可通过氨基化合物与碱金属叠氮化物（如叠氮化锂、叠氮化钠或叠氮化钾，优选为叠氮化钠）进行反应。虽然优选使用叠氮化物的量至少与氨基化合物等当量，但叠氮化物的量不是关键。适宜的量是每摩尔氨基化合物使用 1 到 5 摩尔（较优选的是 1 到 3 摩尔）叠氮化合物。此反应通常且优选地是在溶剂存在下进行。对所用溶剂的性质没有特别限制，条件是它对反应或其中的试剂没有不良作用，

而且能够溶解，至少某种程度溶解试剂。适宜的溶剂的例子包括：醚类，例如二噁烷和1, 2-二甲氧基乙烷；醇类，例如甲醇和乙醇；酰胺；例如N, N-二甲基甲酰胺和N, N-二甲基乙酰胺；以及亚砷类，如二甲基亚砷。反应优选在卤化铵（如氟化铵、氯化铵和溴化铵，优选为氯化铵）存在下进行，对本发明来说卤化铵的量不是关键，但通常优选每摩尔氰基化合物使用0.5到2摩尔，更优选地为1到1.2摩尔卤化铵。

反应可在很宽的温度范围内进行，对本发明精确的反应温度不是关键。通常由70℃到150℃，更优选地从90℃到120℃可方便地进行反应。所需的反应时间亦可很大变化，这依赖于许多因素，特别是反应温度和所用试剂和溶剂的性质。然而，如果在上述优选条件下进行反应，通常10小时到7天，更优选的1天到5天则足够。

完成反应后，通过把水和水不溶混有机溶剂，如乙酸乙酯加到反应混合物中，分离所得的有机溶剂层和蒸去溶剂的方法，回收产物。如需要，产物可通过常规方法，如通过重结晶，或通过各种色谱技术，特别是柱色谱法进行进一步纯化。

A 2 (c-1-2) 与三烷基-或三芳基-锡叠氮化物的反应

此反应进行的第一步可通过相应的氰基化合物与其中每个烷基都具有1到6个碳原子的三烷基锡叠氮化物（优选地为三甲基锡叠氮化物或三丁基锡叠氮化物）或三芳基锡叠氮化物（优选地为三苯基锡叠氮化物或三（甲萘基）锡叠氮化物）反应形成锡加成物，然后第二步将其用酸，碱或碱金属氟化物处理。三烷基-或三芳基锡叠氮化物的使用量不严格，但通常相应于氰基化合物至少使用等当量的三烷基-或三芳基锡叠氮化物，优选每摩尔氰基化合物使用1到3摩尔，更优

选的为 1 到 2 摩尔的三烷基-或三苯基-锡叠氮化物，此反应通常且优选在溶剂存在下进行。对所用的溶剂的性质没有严格限制，条件是其对反应或其中的试剂无负作用，以及它可溶解，至少是某种程度溶解试剂。适宜的溶剂的例子包括：烃类，如苯、甲苯、二甲苯和庚烷；卤代烃，特别是卤代脂肪烃如二氯甲烷和氯仿；醚类，如二噁烷和 1, 2-二甲氧基乙烷；酯类，例如乙酸乙酯和乙酸丁酯；酰胺类，如 N, N-二甲基甲酰胺和 N, N-二甲基乙酰胺；以及亚砷类，如二甲亚砷。

然后所得的锡加成物以酸（优选为盐酸或硫酸），碱（优选为碱金属氢氧化物，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，例如碳酸氢钠或碳酸氢钾）或碱金属氟化物（优选为氟化钠或氟化钾）处理。此反应通常且优选在溶剂存在下进行。对所用的溶剂的性质没有严格限制，条件是它对反应或其中的试剂无不良作用；以及可溶解，至少一定程度地溶解试剂。适宜的溶剂的例子包括：上述第一步中所列的溶剂；醇类，如甲醇和乙醇；水以及醇的水溶液。

这些反应可在很宽的温度范围内进行。本发明精确的反应温度不是关键。通常，反应的第一步，从 60 °C 至 150 °C，更优选的从 80 °C 到 120 °C 的温度下可方便地进行反应。每步反应所需的时间也可在很宽的范围内变化，它取决于众多因素，主要是反应温度以及所用试剂和溶剂的性质。然而，当反应在上述优选条件下进行时，通常在 8 小时到 7 天，更优选的从 1 天到 5 天范围就足够。反应的第二步，适宜的反应温度通常在室温左右，反应一般在 30 分钟到 24 小时，更优选在 1 小时到 6 小时范围内完成。

反应完成后，可通过向反应混合物中加入水和与水不溶混的有机溶剂（如乙酸乙酯），以无机酸（如盐酸）酸化水层，分离所得的有机溶剂层并蒸去溶剂的方式回收产物。如需要，产物可通过常规方法如通过重结晶，或各种色谱技术，特别是柱色谱法进行进一步纯化。

A 2 (c - 1 - 3) 与三烷基-或三芳基-锡卤化物和碱金属叠氮化物的反应

本反应可用相应的氨基化合物与三烷基锡卤化物或三芳基锡卤化物（优选为三甲基氯化锡、三乙基氯化锡、三丁基氯化锡或三苯基氯化锡）和碱金属叠氮化物反应来进行，以代替反应 A 2 (c - 1 - 2) 中的三烷基锡叠氮化物或三芳基锡叠氮化物。适宜的碱金属叠氮化物的例子包括叠氮化钠和叠氮化锂。所用的三烷基-或三芳基-锡卤化物和碱金属叠氮化物的量不是关键，但通常使用至少相应于氨基化合物等摩尔量的三烷基-或三芳基-锡卤化物和碱金属叠氮化物，对每摩尔氨基化合物优选使用 1 到 3 摩尔，更优选为 1 到 2 摩尔的三烷基锡卤化物或三芳基锡卤化物，以及优选地使用 1 到 3 摩尔，更优选的 1 到 2 摩尔碱金属叠氮化合物可方便地进行反应。反应分两步进行。每步以类似于上面反应 A 2 (c - 1 - 2) 描述的方法进行。

将 R 6^{6a}代表的烷基氨基甲酰基或氨基甲酰基转变为四唑基可通过先把烷基氨基甲酰基或氨基甲酰基转化为氨基，然后使用 A 2 (c - 1 - 1)，A 2 (c - 1 - 2) 和 A 2 (c - 1 - 3) 所述反应将氨基转化为四唑基。烷基氨基甲酰基或氨基甲酰基向氨基的转化可用下面两种方法中的一种进行。

A 2 (c - 2 - 1) 与卤化剂反应，使烷基氨基甲酰基转化为氨基

此反应可用相应的烷基氨基甲酰基化合物与卤化剂，优选为草酰

氯，三氯氧磷或亚硫酸氯进行反应。所用卤化剂的量不严格，但通常宜于使用至少相应于烷基氨基甲酰基化合物等摩尔的量，优选每摩尔烷基氨基甲酰基化合物使用1到3摩尔，更优选的为1到2摩尔的卤化剂。反应通常并优选在溶剂存在下进行。对所用溶剂的性质没有严格限制，条件是它对反应或其中的试剂没有不良作用，而且能溶解，至少能某种程度地溶解试剂。适宜溶剂的例子包括：烃类，如苯、甲苯、二甲苯和庚烷；卤代烃类，特别是卤代脂肪烃类，如二氯甲烷和氯仿；醚类，如乙醚、四氢呋喃和二噁烷；以及酯类，如乙酸乙酯和乙酸丁酯。

反应可在宽的温度范围内进行，本发明不限定精确的反应温度。通常在 -10°C 到 100°C ，更优选在 0°C 到 50°C 可方便地进行反应。反应所需的时间也可有很大的变化，它依赖于许多因素，特别是反应温度，以及所用的试剂和溶剂的性质。然而，在上述所列的优选条件下进行反应，通常10分钟到16小时，更优选从30分钟到6小时的范围就足够。

完成反应后，产物可通过常规方法回收。例如，适宜的回收方法包括：向反应混合物中加入弱碱性水溶液，例如碱金属碳酸氢盐（优选碳酸氢钠）水溶液，以及与水不溶混的有机溶剂，如乙酸乙酯；分离所得的有机溶剂层；以及蒸去溶剂。如需要，产物然后可用常规方法，例如重结晶，或各种色谱技术，特别是柱色谱法进一步纯化。

A 2 (c - 2 - 2) 与脱水剂反应使氨基甲酰基转化为氨基

本反应可通过相应的氨基甲酰基化合物与一种脱水剂，优选为酸酐，如乙酸酐、三氯乙酸酐、甲磺酸酐或三氟甲磺酸酐、或亚硫酸氯进行反应。反应通常并且优选在溶剂存在下进行。对所用溶剂的性质

没有严格限制，条件是它对反应或其中的试剂没有不良作用，而且能够溶解，至少在某些程度上溶解试剂。适宜的溶剂的例子包括：烃类，如苯、甲苯、二甲苯和庚烷；卤代烃类，特别是卤代脂肪烃类，例如二氯甲烷和氯仿；醚类，如乙醚，四氢呋喃和二噁烷，以及酯类，如乙酸乙酯和乙酸丁基。反应在有机胺，优选为三乙胺、吡啶或N-甲基吗啉存在下进行。

反应可在宽的温度范围内进行，本发明不严格限定精确的反应温度。通常， -10°C 到 100°C ，更优选地从 0°C 到 50°C 的温度范围可方便地进行反应。所用的反应时间亦可有很大的变化，它取决于众多因素，特别是反应温度以及所用的试剂和溶剂的性质。然而，如果在上述优选的反应条件下进行反应，10分钟到16小时，更优选的30分钟到6小时通常是足够的。

反应完成后，通过向反应混合物中加入弱碱性水溶液（如碳酸氢钠水溶液）和与水不溶混的有机溶剂，如乙酸乙酯，分离所得的有机层并蒸去溶剂的方法回收产物。如需要，产物可以通过常规方法，例如，重结晶，或各种色谱技术，特别是柱色谱法进一步纯化。

反应 A 2 (d) :

反应 A 2 (d) 中保护羧基的反应可通过有机合成化学领域熟知的常规方法进行。

例如，此反应可以通过以相应的羧酸与式 $\text{R}^{5a}-\text{Z}$ (IX) 化合物（其中： R^{5a} 定义如上；Z 代表卤原子，如氯、溴或碘原子，或式 $-\text{OSO}_2$ R^{5a} 基团，其中 R^{5a} 定义同上）反应，优选在碱存在下进行反应。

反应通常并优选地在溶剂存在下进行。对所用的溶剂的性质没有

特别的限制，条件是它对反应或所用的试剂无不良作用，以及能够溶解，至少是某种程度溶解试剂。适宜的溶剂的例子包括：酰胺类，例如N，N-二甲基甲酰胺或N，N-二甲基乙酰胺；卤代烃类，特别是卤代脂肪烃类，例如二氯甲烷或1，2-二氯乙烷；酮类，例如丙酮或甲乙酮；以及腈类，如乙腈。其中，酰胺类或酮类是优选的。

可以使用的碱的例子包括：碱金属碳酸盐，如碳酸钠和碳酸钾；碱金属碳酸氢盐，如碳酸氢钠和碳酸氢钾；碱金属氢化物，如氢化锂、氢化钠和氢化钾；以及叔胺类，例如三乙胺、N-甲基吗啉和二异丙基乙胺。其中，碱金属碳酸盐或叔胺类是优选的。

反应条件，包括反应温度和时间，以及回收方法都与反应流程A步骤A1中描述类似。

当引入的羧基保护基为1到6个碳原子的烷基时，反应可以通过以醇作溶剂，在酸催化剂（如氯化氢或硫酸）存在下，以相应的羧酸与具有1到6个碳原子的醇（如甲醇、乙醇、丙醇或己醇）反应来进行。此反应可在宽的温度范围内进行，对本发明精确的反应温度不是关键。通常，0℃到100℃可方便地进行反应。反应需要的时间亦可有很大变化，这取决于诸多因素，特别的是反应温度以及所用试剂和溶剂的性质。然而，如在上述所列的优选条件下进行，反应通常用1到24小时就足够。或者，这种保护基团也可以这样引入：在惰性溶剂（优选地为卤代烃如二氯甲烷或氯仿；醚，例如四氢呋喃或二噁烷；或芳香烃，如苯或甲苯）中，以卤化剂（如五氯化磷，亚硫酰氯或草酰氯）处理相应的羧酸得到相应的酰卤，然后将这酰卤与相应的醇（当制备叔丁酯时，用叔丁醇钾代替醇）在碱（例如有机胺，如三乙胺）存在下反应。同样这些反应可在宽的温度范围内进行，对本发

明精确的反应温度不是关键。通常，两个反应在室温左右很方便地进行。反应所需要的时间亦可很大的变化，它依赖于许多因素，主要是反应温度以及所用溶剂和试剂的性质。然而，当反应在上述优选条件下进行时，第一个反应通常用30分钟到5个小时就足够，而第二个反应通常30分钟到1.0小时足够。然后目的化合物可通过常规方法，例如类似于反应流程A步骤A1中描述的那些方法回收。

反应A2(e)：

反应A2(e)中由R^{1b}代表的巯基保护基的脱去可用酸（如三氯乙酸或氢溴酸与乙酸的混合物）处理被保护的化合物来完成，也可以用上述反应A2(a)中用酸脱去羧基保护基的方法进行。

反应A2(f)：

反应A2(f)中的酰化作用可以以R^{1b}代表氢原子的化合物与下述化合物进行反应：具有2到6个碳原子的烷酰卤，例如乙酰氯、丙酰氯、丁酰溴、戊酰氯或己酰氯；混合酸酐，如甲酸和乙酸的混合酸酐；或具有2到6个碳原子的羧酸酐，如乙酸酐、丙酸酐、戊酸酐或己酸酐。此反应通常且优选在溶剂存在下进行。对所用溶剂的性质无特别限制，条件是它对反应或所用试剂无不良作用，且能溶解，至少某种程度溶解试剂。适宜的溶剂的例子包括：卤代烃类，特别是卤代脂肪烃类，如二氯甲烷和氯仿；酯类，如乙酸乙酯；以及醚类，如四氢呋喃和二噁烷。反应在碱，例如有机叔胺，如三乙胺、吡啶、甲基吡啶、卢剔啶或N,N-二乙基-N-异丙基胺存在下进行。

反应可在很宽的范围内进行，对本发明来说精确的反应温度不是关键。通常，反应在0℃到120℃，更优选地在0℃到80℃范围内可方便地进行。反应所需的时间也可作很大的变化，它依赖于众多

因素，特别是反应温度以及所用试剂和溶剂的性质。然而，如果反应在上述的优选条件下进行，通常在1小时到24小时，更优选地从1到16小时的时间范围就足够。

反应完成后，反应产物可通过常规方法，例如，类似于上文反应流程A步骤A1中描述的回收化合物的方法从反应混合物进行回收。

在这个反应中，为了酰化其中 R^{1b} 代表氢原子的式 $R^{1b}-X-R^2$ -基团，而又不影响咪唑环4-位取代基上的羟基[在基团 $-C(OH)R^3R^4$ 中]，优选该反应只用于当 R^3 和 R^4 代表的基团为烷基以及 $R^{1b}-X-$ 代表的羟基或巯基连接于 R^2 代表的基团中的伯或仲碳原子[如 $-CH_2-$ 或 $CH(CH_3)-$]上的化合物。

然而，在其中 R^3 和 R^4 代表的基团是氢原子，而 $R^{1b}-X-$ 代表的羟基或巯基连接到 R^2 代表的基团的伯或叔碳原子上的那些化合物的情况下，或在其中的 R^3 为烷基， R^4 代表氢原子，而 $R^{1b}-X-$ 代表的羟基或巯基连接到 R^2 代表的基团中的叔碳原子上的那些化合物的情况下，优选羟基或巯基化合物与其中苯环为未取代或被具有1到4个碳原子的烷基或烷氧基取代的苄基卤(如苄基氯、苄基溴、对甲基苄基氯、或对甲氧基苄基氯，优选苄基氯或对甲氧苄基氯)反应来保护咪唑环4-位取代基中的羟基。当咪唑环4-位取代基中的羟基被保护起来以后，进行 $R^{1b}-X-$ 代表的羟基或巯基的上述酰化反应，然后去掉保护羟基的苄基或取代苄基。羟基保护反应可以上述反应流程A步骤A1描述的类似方法进行，而脱去被保护羟基的反应可用类似于上文反应A2(a)中所述当羧基保护基为芳烷基时去除羧基保护基的脱保护反应来进行。

反应流程 B

在此反应流程中，制得了式 (I c) 化合物，它是其中 R^1 代表氢原子的式 (I a) 化合物。

步骤 B 1:

在步骤 B 1 中，式 (VI) 化合物可由式 (III) 化合物与式 (V) 化合物反应制得。此反应基本上和上述反应流程 A 步骤 A 1 相同，并且可用同样的试剂和反应条件进行。

步骤 B 2:

在步骤 B 2 中，式 (IV a) 化合物可通过式 (VI) 化合物与式 $R^{5a}OM$ (VII) 化合物反应制得。在此反应中所用的式 (VII) 化合物的量并不重要，但通常相对于式 (VI) 化合物，至少使用等摩尔量的式 (VII) 化合物。较优选地，每摩尔式 (VI) 化合物使用 1 到 3 摩尔，更优选的为 1 到 2 摩尔的式 (VII) 化合物。

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限制，条件是它对反应或其中的试剂无不良作用，而且它可溶解，至少是某种程度上溶解试剂。适宜的溶剂的例子包括：式 $R^{5a}OH$ (其中 R^{5a} 的定义同上) 代表的醇；醚类，例如四氢呋喃的二噁烷；卤代烃类，特别是卤代脂肪烃类，例如二氯甲烷和氯仿。可以使用这些有机溶剂中的某种单一溶剂，或者使用它们任何两种或多种的混合物。在这些溶剂中，醇类或醚类是优选的。

此反应可在很宽的温度范围内进行，对本发明来说精确的反应温度不是关键，优选的反应温度取决于用作原料的化合物的性质。通常，在 $-20^{\circ}C$ 到 $80^{\circ}C$ ，更优选地在 $-10^{\circ}C$ 到 $40^{\circ}C$ 温度范围内反应可方便地进行。反应所需要的时间亦有很大的变化，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。但是，当反应在上述优选条件下进行时，通常30分钟到24小时，更优选1小时到16小时的时间范围是足够的。

反应完成后，可用常规方法从反应混合物中回收式(IV a)化合物反应产物。一种合适的回收技术包括：减压蒸去溶剂；向残留物中加入水和水不溶混的有机溶剂如乙酸乙酯；分离含有目的化合物的有机溶剂层；用干燥剂如无水硫酸镁干燥；以及蒸去溶剂。如需要，产物可用常规方法，例如重结晶或多种色谱技术，尤其是柱色谱法进一步纯化。

步骤 B 3：

在步骤 B 3 中，式(I c)化合物可用类似于上述反应流程 A 步骤 A 2 中反应 A 2 (a) 到 A 2 (d) 的方法，从式(IV a)化合物制得。

反应流程 C

在此反应路线中，制得了式(I d)化合物，它是 R¹ 为 1 到 6 个碳原子的烷基或 3 到 6 个碳原子的环烷基的式(I a)化合物。

步骤 C 1：

在步骤 C 1 中，式(IV c)化合物是在碱存在下，由式(IV b)化合物与式(XI)或式(XI a)化合物反应制得



或



(其中 R^o 和 Y 定义如上)。

在此反应中式 (XI) 或 (XI a) 化合物的使用量不重要, 但相对于式 (IV b) 化合物, 优选至少使用等摩尔量的式 (XI) 或 (XI a) 化合物, 更优选地是每摩尔式 (IV b) 化合物使用 1 到 3 摩尔, 更优选地为 1 到 2 摩尔式 (XI) 或 (XI a) 化合物。

此反应中所用碱的性质也不是关键, 条件是它对试剂无不良作用, 任何常用于这类磷酸化反应的碱都同样可在这里使用。可以使用的碱的优选例子包括有机胺类, 如三乙胺, N, N-二异丙基-N-乙胺, 4-二甲氨基吡啶, 1, 5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯, 1, 8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯和 1, 4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷, 其中, 特别优选三乙胺或 N, N-二异丙基-N-乙胺。此反应中所用碱的量也无限制, 但优选相对于式 (IV b) 化合物, 至少使用等摩尔量的碱。较优选地, 每摩尔式 (IV b) 化合物使用 1 到 3 摩尔, 更优选地使用 1 到 2 摩尔碱。

此反应通常且优选地在溶剂存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制, 条件是它对反应或对其中的试剂无坏作用, 而且它能溶解试剂, 至少在某种程度上溶解试剂。适宜溶剂的例子包括: 烃类, 例如苯、甲苯或己烷; 卤代烃类, 特别是卤代脂肪烃类, 例如二氯甲烷或氯仿; 醚类, 如乙醚、四氢呋喃或二噁烷; 以及酯类, 如乙酸乙酯。其中, 优选的为卤代烃类或醚类。

反应可在宽温度范围内进行, 对于本发明精确的反应温度不重要, 优选的反应温度依赖于用作原料的化合物的性质。通常, 反应从 -10℃ 到 80℃, 更优选地从 0℃ 到 50℃ 的温度范围可方便地进行。反应所需的时间也可有很大的变化, 它依赖于诸多因素, 主要是

反应温度以及所用试剂和溶剂的性质。然而，当反应在上述优选条件下进行时，1到24小时，更优选4到16小时的时间通常是足够的。

反应完成后，可用常规方法从反应混合物中回收式(IVc)反应产物。一种合适的回收技术包括：向残留物中加入水；以与水不溶混的有机溶剂如乙酸乙酯提取；用干燥剂如无水硫酸镁干燥提取液；及蒸去溶剂。如需要，用常规方法，例如重结晶，或各种色谱技术，特别是柱色谱法，对产物进行进一步纯化。

在此反应中，为了磺酰化式 $H-O-R^2$ 基团而不影响咪唑环4-位取代基上的羟基[它是式 $-C(OH)R^3R^4$ 中的基团]，优选此反应只应用于其中 R^3 和 R^4 代表的基团为烷基，而羟基连接在 R^2 所示基团的伯或仲碳原子上[如 $-CH_2-$ 或 $-CH(CH_3)-$]的那些化合物。

但是，如果这些化合物中的 R^3 和 R^4 代表的基团为氢原子，羟基连接在 R^2 所示基团的仲或叔碳原子上，或者这些化合物中的 R^3 代表的基团为烷基， R^4 代表的基团是氢原子，而羟基连接在 R^2 所示基团的叔碳原子上时，优选使这些化合物与其中苄基为未取代或被1到4个碳原子烷基或烷氧基取代的苄基卤(如苄基氯、苄基溴、对甲基苄基氯或对甲氧基苄基氯，优选苄基氯或对甲氧基苄基氯)反应以保护咪唑环4-位取代基中的羟基。在咪唑环4-位取代基中的羟基被保护起来以后进行式 $H-O-R^2$ 表示的基团中的羟基的磺酰化反应，然后脱去保护羟基的苄基或取代苄基。

羟基保护反应可用类似于上文反应流程A步骤A1中描述的方法进行，而脱去保护羟基的基团的反应可用类似于上面反应A2(a)中描述的脱去作为羧基保护基的芳烷基的脱保护反应进行。

步骤 C 2 :

在步骤 C 2 中，通过化合物 (IV c) 与式 $R^{1c}XM$ (VII) 化合物的反应制得式 (IV d) 化合物。

在此反应中所用式 (VII) 化合物的量不是关键，但相对于式 (IV c) 化合物，优选至少使用等摩尔的 (VII) 化合物。较优选地，每摩尔式 (IV c) 化合物使用 1 到 3 摩尔，更优选地为 1 到 2 摩尔的式 (VII) 化合物。

反应通常并且优选在溶剂存在下进行。对所用的溶剂的性质无特别限制，条件是它对反应或其中的试剂无不良作用，以及可以溶解，至少在某种程度上溶解试剂。适宜的溶剂的例子包括：烃类，例如苯、甲苯或己烷；卤代烃类，特别是卤代脂肪烃类，例如二氯甲烷或氯仿；醚类，例如乙醚、四氢呋喃或二噁烷；醇类，如甲醇、乙醇或叔丁醇 [优选地，当式 (VII) 化合物为碱金属醇盐时，所用的醇为与醇盐相应的醇]；酮类，如丙酮或甲乙酮；酰胺类，如 N, N-二甲基甲酰胺或 N, N-二甲基乙酰胺；以及亚砷类，如二甲亚砷。其中，醚类，醇类，酮类或酰胺类为优选的。

此反应可在很宽的温度范围内进行，对于本发明精确的反应温度并不重要，优选的反应温度取决于作为原料的化合物的性质。通常，反应方便地在 -10°C 到 120°C ，更优选地在 0°C 到 100°C 范围内进行。反应所需的时间也可有很大的变化，它取决于诸多因素，特别是反应温度以及所用的试剂和溶剂的性质。然而，当反应在上述优选条件下进行时，30 分钟到 24 小时，更优选 1 到 16 小时的时间通常是足够的。

完成反应后，式 (IV d) 反应产物可通过常规方法，例如类似于

反应流程A步骤A 1中描述的方式，从反应混合物中回收。

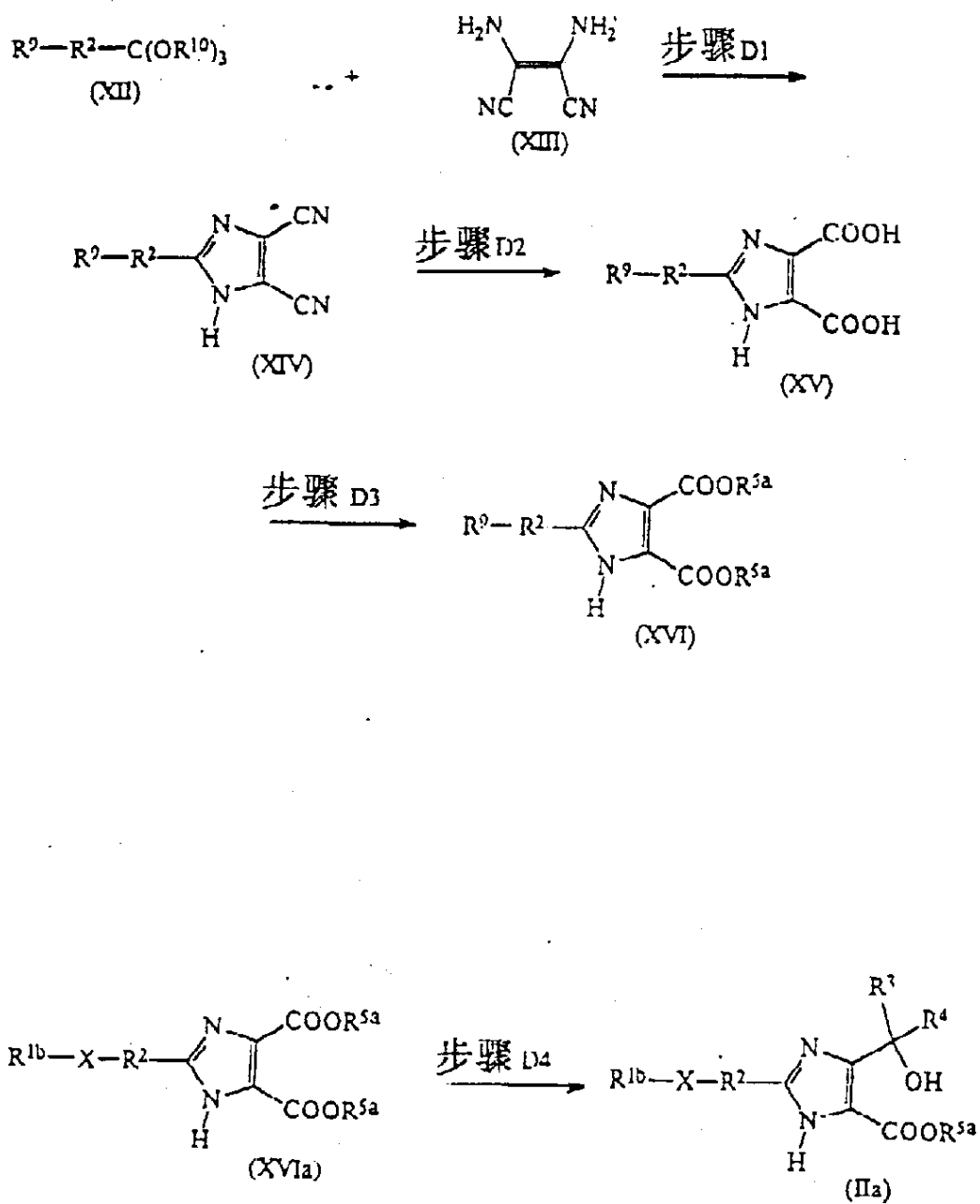
步骤C 3：

步骤C 3中，按照类似于上文反应流程A步骤A 2反应A 2 (a)至A 2 (d)中描述方法，由式(IV d)化合物制得式(I d)化合物。

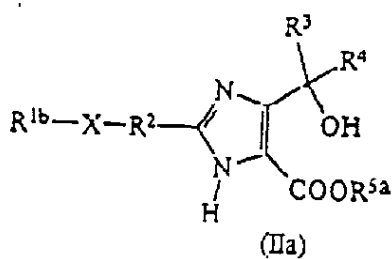
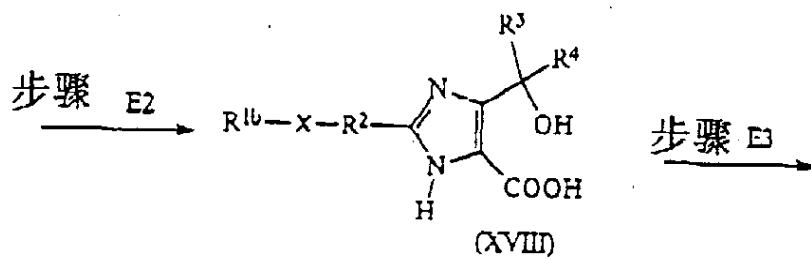
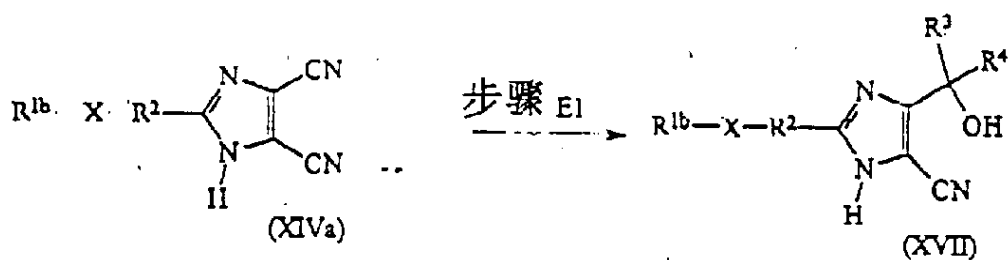
起始原料的制备

这些反应中使用的许多起始原料是已知化合物，而其它化合物则可通过用于制备类似化合物常用已知反应制得。反应流程A和B中使用的式(II a)和(V)起始原料可根据下面反应流程D至G的说明制得。

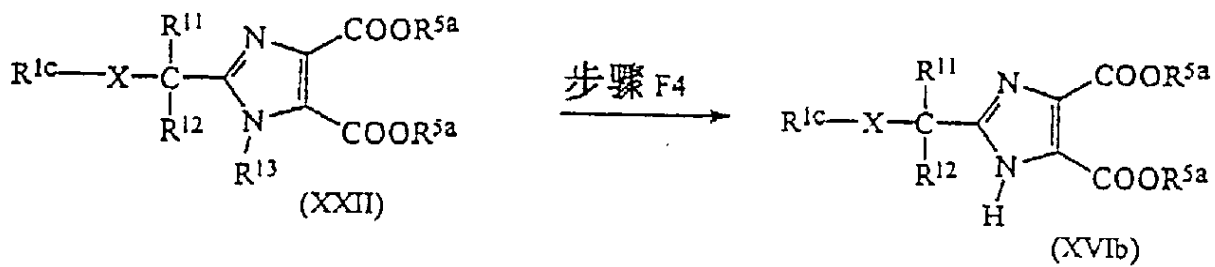
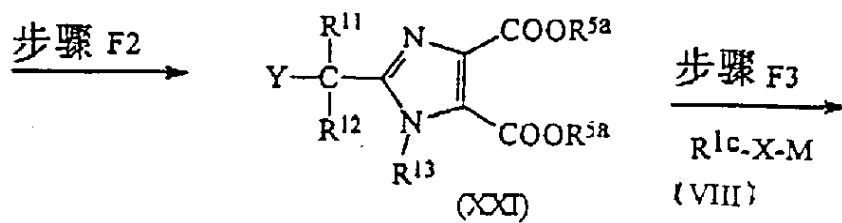
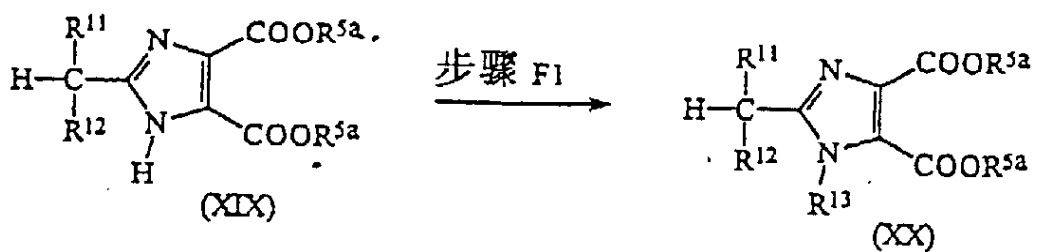
反应流程D:



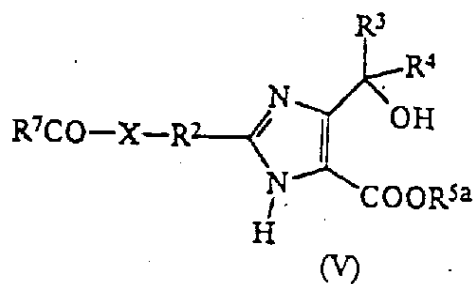
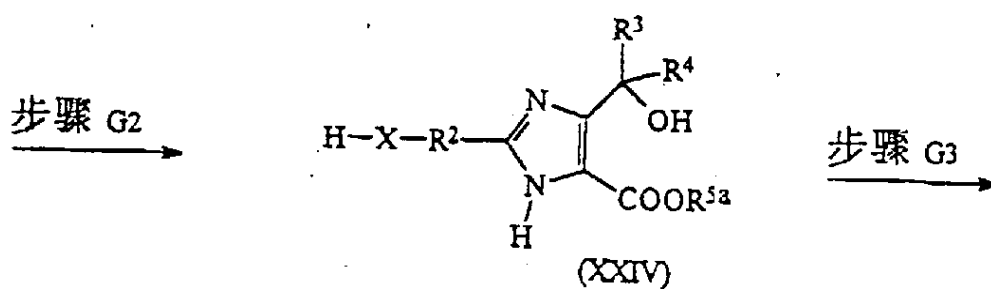
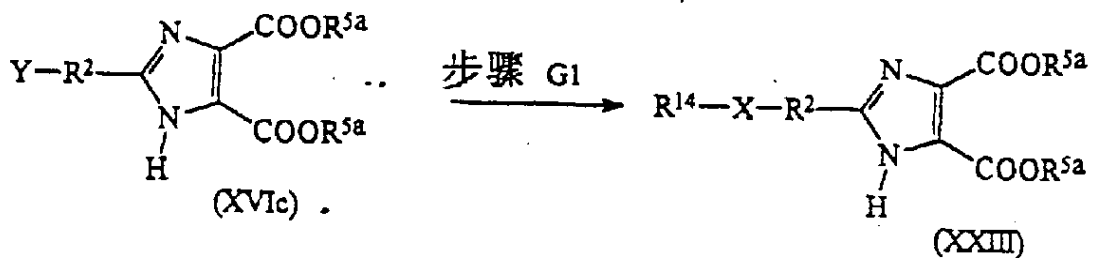
反应流程 E:



反应流程F:



反应流程 G:



上式中：

R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^7 、 X 、 Y 和 M
如上文定义；

R^9 表示卤素原子，优选氯、溴或碘原子，或者表示式 $R^{1b}-X-$
(其中 R^{1b} 和 X 如上文定义)的基团；

R^{10} 表示有1至6个碳原子的烷基，优选甲基或乙基；

R^{11} 和 R^{12} 相同或不同，各自表示氢原子或有1至3个碳原子的
烷基，条件是用 R^{11} 和 R^{12} 表示的原子或基团中碳原子总数为了或低
于3；

R^{13} 表示咪唑保护基；以及

R^{14} 表示有2至6个碳原子的链烷酰基。

R^{13} 表示的咪唑保护基的实例包括：芳烷基，其中在有1至4个
碳原子的烷基上至少有一个(优选1至3个)芳基取代基，该芳基可
被至少一个硝基或有1至4个碳原子的烷氧基任意取代，例如苄基、
对硝基苄基、对甲氧基苄基、二苯甲基和三苯甲基；以及烷氧基甲基，
其中烷氧基部分有1至4个碳原子，例如甲氧基甲基、乙氧基甲基、
丙氧基甲基和丁氧基甲基。在这些基团中，优选苄基、对硝基苄基、
对甲氧基苄基、三苯甲基、甲氧基甲基和乙氧基甲基，更优选的是苄
基或三苯甲基。

反应流程 D

反应流程 D 是式 (II a) 化合物的制备。

步骤 D 1

在步骤 D 1 中式 (XIV) 的咪唑-4, 5-二腈是由式
(XII) 的原酸酯与式 (III) 的二氨基丙二腈反应制备的，此反应可

用常规方法进行 [例如 R. W. Begland 等, J. org. chem., 39; 2341 (1974) 中的方法]。在此的反应中, 式 (XII) 的原酸酯化合物与二氨基丙二腈在惰性溶剂中反应。对所用溶剂的性质及有特别的限制, 条件是它对反应或对反应涉及的溶剂无相反作用, 并且可以溶解, 至少在一定程度上溶解试剂。适宜溶剂的实例包括: 芳香烃类, 如苯、甲苯或二甲苯; 卤代烃类, 如 1, 2-二氯乙烷和四氯化碳; 醚类, 如四氢呋喃和二噁烷; 以及腈类, 如乙腈。

反应可在宽温度范围内进行, 确切的反应温度不是本发明的关键。一般来说, 发现反应适宜在 50 °C 至 180 °C, 更优选在 80 °C 至 150 °C 进行。反应所需时间也可有很大变化, 它取决于很多因素, 特别是反应温度和所用试剂的性质。但是如果反应在上述优选条件下进行, 则 1 至 24 小时, 更优选 2 至 10 小时的时间一般就足够了。

通过过滤收集出现的结晶或者蒸出溶剂可从反应混合物中回收式 (XIV) 反应产物。如有必要, 产物可用常规方法, 例如重结晶, 或各种色谱技术, 特别是柱色谱法进一步纯化。

步骤 D 2

步骤 D 2 包括制备式 (XV) 化合物, 它是把式 (XIV) 化合物在无机酸水溶液, 如盐酸水溶液、硫酸水溶液或硝酸水溶液存在下, 加热回流适当时间, 例如 1 至 20 小时 (更优选 3 至 17 小时)。过滤收集冷却后沉积的结晶或者蒸除溶剂可以回收式 (XV) 反应产物。

步骤 D 3

步骤 D 3 包括保护式 (XV) 化合物的羧基制备式 (XVI) 化合物。此反应基本上与上文反应流程 A 的步骤 A 2 中的反应 A 2 (d)

所述反应相同，并以所述类似方式进行。

步骤 D 4

在步骤 D 4 中，使 R³ 表示式 R^{1b}-X-（其中 R^{1b}和 X 如上文定义）的式 (XVI) 化合物，即式 (XVI a) 化合物与式-(XXV) 和 / 或 (XXV a) 的还原剂和 / 或格氏试剂：



（其中 Y 如上文定义，R^{3a}和 R^{4a}相同或不同，各自表示有 1 至 6 个碳原子的烷基）进行反应制备式 (II a) 化合物。

在此反应中，R³ 和 R⁴ 都表示氢的式 (II a) 化合物是由式 (XVI a) 化合物与 3 或更多摩尔（优选 3 至 4 摩尔）的还原剂反应制备的。R³ 表示有 1 至 6 个碳原子的烷基和 R⁴ 表示氢原子的式 (II a) 化合物是由式 (XVI a) 化合物与差不多 2 摩尔还原剂反应，然后再与式 (XXV) 的格氏试剂反应制备的。R³ 和 R⁴ 相同或不同，各自表示具有 1 至 6 个碳原子的烷基的式 (II a) 化合物是使式 (XVI a) 化合物先与差不多 2 摩尔的式 (XXV) 格氏试剂反应，再与式 (XXV a) 的格氏试剂反应制得的。还有，R³ 和 R⁴ 表示具有 1 至 6 个碳原子的相同烷基的式 (II a) 化合物是使式 (XVI a) 化合物与差不多 3 摩尔或更多（优选 3 至 4 摩尔）的式 (XXV) 或 (XXV a) 格氏试剂反应制得的。

式 (XVI a) 化合物与还原剂的反应优选在惰性溶剂中进行。

可以使用的还原剂的实例包括：烷基氢化铝，如二异丁基氢化铝；碱金属硼氢化物，如硼氢化钠或氨基硼氢化钠，其中优选二异丁基氢

氢化铝或硼氢化钠。

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，条件是它对反应或反应所涉及的试剂无不良作用，并且能溶解，至少是一定程度地溶解试剂。适宜溶剂的实例包括：烃类，如甲苯或己烷；醚类，如四氢呋喃或二噁烷；醇类，如甲醇或乙醇；水；或水和任意一种或多种上述有机溶剂的混合物。优选的溶剂将根据还原剂的性质变化。例如，当还原剂是烷基氢化铝时，优选烃类或醚类；当还原剂是碱金属硼氢化物时，优选选用醇类、水或醇的水溶液类。

反应可在宽温度范围内进行，确切的反应温度不是本发明的关键。一般反应在 -30°C 至 80°C 进行是适宜的。通常，在还原剂是烷基氢化铝时，优选温度为 -20°C 至 20°C 范围内；当还原剂是碱金属硼氢化物时，优选温度为 0°C 至 50°C 范围内。反应时间也可有很大变化，这取决于许多因素，特别是反应温度以及所用试剂和溶剂的性质。但如果反应是在上述优选条件下进行的，则1至24小时，更优选5至16小时一般就足够了。

式(XV1a)化合物与格氏试剂之间的反应一般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，条件是它对反应或对反应所涉及的试剂无不良影响，并且能够，至少是一定程度地溶解试剂。适宜溶剂的实例包括：烃类，如己烷或甲苯；醚类，如四氢呋喃或乙醚；和卤代烃类，如二氯甲烷。其中优选醚类或卤代烃类。

反应可在宽温度范围内进行，确切的反应温度不是本发明的关键。一般来说，反应适宜在 -50°C 至 100°C ，更优选在 -10°C 至 50°C 进行。反应所需时间可有很大变化，这取决于多种因素，特别是反应温度和所用试剂和溶剂的性质。但如果反应在上文所列优选条

件下进行，则用30分钟至24小时，更优选1至16小时通常就足够了。

在反应完成后，每个反应的目的产物可用常规技术从反应混合物中回收。一种适宜的回收技术包括：在反应溶液中加入水或氯化铵水溶液；在室温下搅拌所得混合物；如果有不溶物，将其滤出；用与水不相溶混的有机溶剂萃取该混合物，例如用乙酸乙酯；用水洗涤；用干燥剂，如无水硫酸镁干燥萃取液；蒸除溶剂，如有必要，产物可用常规技术，如重结晶，或各种色谱技术，特别是柱色谱法进一步纯化。

反应流程 E

反应流程 E 提供了制备式 (II a) 化合物的另一种方法。

步骤 E 1

在步骤 E 1 中，式 (XVII) 化合物可用式 (XIV a) 化合物，即 R^9 表示式 $R^{1b}-X-$ (其中 R^{1b} 和 X 如上文定义) 的式 (XIV) 化合物与式 (XXV) 和/或 (XXV a) 的还原剂和/或格氏试剂进行反应来制备。此反应基本上与上文反应流程 D 的步骤 D 4 所述相同，并可以所述类似的方式进行。

在此反应中， R^3 和 R^4 二者都表示氢原子的式 (XVII) 化合物是由式 (XIV a) 化合物与 2 或更大摩尔量的还原剂反应制备的。 R^3 表示氢原子和 R^4 表示具有 1 至 6 个碳原子的烷基的式 (XVII) 化合物是先由式 (XIV a) 化合物与差不多 2 摩尔还原剂反应，然后再与式 (XXV a) 的格氏试剂反应制备的。 R^3 和 R^4 相同或不同，各表示具有 1 至 6 个碳原子的烷基的式 (XVII) 化合物是先由式 (XIV a) 化合物和差不多 2 摩尔式 (XXV) 的格氏试剂反应，然后再与式 (XXV a) 格氏试剂反应制备的。 R^3 和 R^4 为具有 1 至

6个碳原子的相同烷基的式(XVII)化合物是由式(XVIIa)化合物与大约3或更大摩尔量的式(XXV)或(XXVa)的格氏试剂反应制备的。

步骤E 2

在步骤E 2中式(XVIII)化合物是用碱或酸使式(XVII)化合物上的氨基水解而制备的。

用碱的水解作用可使式(XVII)化合物和碱(优选碱金属氢氧化物如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾)在惰性溶剂(优选醇如甲醇或乙醇;醚,如四氢呋喃或二噁烷;水;或者水与任意一种或多种上述有机溶剂的混合物)中完成。

反应可在宽温度范围内进行,确切的反应温度不是本发明的关键。一般来说,反应适宜在0℃至120℃,更优选在20℃至100℃进行。反应所需时间可有很大变化,这取决于多种因素,特别是反应温度温度和所用试剂和溶剂的性质。但如果反应在上文所列优选条件下进行,则用30分钟至24小时,更优选1至16小时通常就足够了。

反应完成以后,产品可用常规回收方法回收,例如用下述方法:用无机酸,如盐酸中和反应混合物,过滤收集反应体系中析出的结晶,或蒸出溶剂。另一种回收方法包括:在中和后的反应混合物中加水 and 与水不相溶混的有机溶剂;分离有机层,用水洗涤有机层,然后干燥;蒸除溶剂。如有必要,产品可用常规技术,如重结晶或用各种色谱技术,特别是柱色谱技术进一步纯化。

酸的水解作用可以与上文反应流程D步骤D 2所述类似的方式进行。

步骤 E 3

步骤 E 3 中，式 (II a) 化合物是通过保护式 (XVIII) 化合物上的羧基制备的。该反应基本与上文反应流程 A 步骤 A 2 的反应 A 2 (d) 所述相同，并且可按所述类似的方式进行。

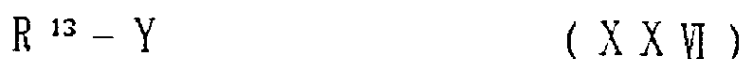
反应流程 F

反应流程 F 是制备式 (XVI b) 化合物的另一种方法，该化合物是 R^9 表示式 $R^{1c} - X -$ (其中 R^{1c} 和 X 如上文定义)，以及 R^2 表示式 $-C(R^{11})(R^{12})-$ 基团 (式中 R^{11} 和 R^{12} 如上文定义，并且优选 R^{11} 和 R^{12} 都是氢原子) 的式 (XVI) 化合物。

步骤 F 1

在步骤 F 1 中保护式 (XIX) 化合物的咪唑基制得式 (XX) 化合物。

此反应可使式 (XIX) 化合物与式 (XXVI) 化合物



进行反应来实现 (其中 R^{13} 和 Y 如上文定义)。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，条件是它对反应或对反应所涉及的试剂无相反作用并且能够溶解，至少是一定程度的溶解试剂。适宜的溶剂的实例包括：卤代烃类，例如二氯甲烷或氯仿；醚类，如四氢呋喃或二噁烷；酰胺类，如 N, N-二甲基甲酰胺或 N, N-二甲基乙酰胺；以及酮类，例如丙酮或甲乙酮。

反应可在宽温度范围内进行，确切的反应温度不是本发明的关键。一般来说，该反应在 0 °C 至 120 °C，更优选在 20 °C 至 80 °C 进行是适宜的。反应所需时间也可有很大变化，这取决于许多因素，特别

是反应温度以及所用试剂和溶剂的性质。但如果反应在上文所列优选条件下进行，则1到24小时，更多优选3至8小时一般就足够了。

式(X X)的反应产物可按下述方法回收：在反应混合物中加水，用水不混溶有机溶剂萃取混合物，用水洗涤萃取液，使其干燥，蒸出溶剂。如果必要，产品可用常规方法，例如如重结晶或各种色谱技术，特别是柱色谱技术进一步纯化。

步骤 F 2

步骤 F 2 中，卤化式(X X)化合物制得式(X II)化合物。

此反应可由式(X X)化合物与卤化剂(优选N-氯代琥珀酰亚胺、N-溴代琥珀酰亚胺、N-碘代琥珀酰亚胺或1,3-二溴-5,5-二甲基-乙内酰脲)反应来进行。反应一般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，条件是它对反应或对反应所涉及的试剂无相反作用并且能够溶解，至少是一定程度的溶解试剂。适宜溶剂的实例包括：卤代烃类，例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷和四氯化碳。反应在催化剂存在下进行，优选催化剂为过氧化苯甲酰或偶氮二异丁腈。

反应可在宽温度范围内进行，确切的反应温度不是本发明的关键。一般来说，该反应在0℃至100℃，更优选在20℃至80℃进行是适宜的。反应所需时间也可有很大变化，这取决于许多因素，特别是反应温度以及所用试剂和溶剂的性质。但如果反应在上文所列优选条件下进行，则10分钟至24小时，更优选30分钟至16小时通常就足够了。

如果需要，将反应用钨灯照射可明显加速。

式(X II)的反应产物可用下面方法回收：用水洗涤反应混合物，

用干燥剂如无水硫酸镁干燥，以及蒸出溶剂。如有必要，产物可用常规方法进一步纯化，例如用重结晶或多种色谱技术，特别是柱色谱法。

步骤 F 3

在步骤 F 3 中，式 (X X II) 化合物是由式 (X XI) 化合物与式 (I V) 化合物反应制备的。此反应与反应流程 C 步骤 C 2 的反应相同并可用与所述类似的方式进行。

步骤 F 4

在步骤 F 4 中，使式 (X X II) 化合物的咪唑保护基脱保护制备式 (X VI b) 化合物。脱去保护基所用的反应随保护基的性质变化，但所有的反应都是有机合成化学中熟知的。

例如，当咪唑保护基是三苯甲基或烷氧基甲基时，可以通过使被保护的化合物与酸（优选无机酸，如盐酸或硫酸，或有机酸，如甲酸、乙酸、三氟乙酸、甲磺酸或对甲苯磺酸）反应来去除。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，条件是其对反应或对参与反应的试剂无相反作用，并且能够溶解，至少是一定程度地溶解试剂。适宜的溶剂的实例包括醇类，如甲醇或乙醇；醚类，如四氢呋喃或二噁烷；脂肪酸类，如乙酸；水；或水与上述有机溶剂中的任意一种或多种的混合物。

反应可在宽的温度范围内进行，精确的反应温度不是本发明的关键。一般来说，我们发现在 0 °C 至 120 °C，更优选在 10 °C 至 100 °C 的温度进行反应是适宜的。反应所需时间也可以有很大变化，这取决于许多因素，特别是反应温度以及所用试剂和溶剂的性质。但是，如果反应是在上面所列优选条件下进行，则 30 分钟至 24 小时，

更优选 1 至 16 小时的时间一般就足够了。

反应完成后，产物可用常规技术回收，例如一种适宜的回收方法包括：蒸出溶剂和用例如重结晶方法纯化产品；或者用弱碱水溶液，例如碳酸氢钠水溶液中和反应混合物，用与水不相溶混的有机溶剂萃取该混合物并蒸出溶剂。如果必要，产品可用常规技术，如重结晶或各种色谱技术，特别是柱色谱法进一步纯化产品。

当咪唑保护基是芳烷基如苄基、对硝基苄基或二苯甲基时，可用与上文反应流程 A 步骤 A 2 反应 A 2 (a) 所述催化还原反应类似的反应去除。在此反应中，向反应系统中添加 1 至 3 摩尔盐酸水溶液或对甲苯磺酸常常可以加速反应。

反应流程 G

反应流程 G 制备式 (V) 化合物。

步骤 G 1

在步骤 G 1 中，式 (XXIII) 化合物是由 R⁹ 表示卤素原子的式 (XVI) 化合物，即式 (XVIc) 化合物与式 (XXVII) 化合物：



(其中 R¹⁴、X 和 M 如上文定义) 进行反应制得的。反应通常并且优选在有溶剂存在下进行，对所用溶剂的性质没有特别的限制，条件是其对反应或对参与反应的试剂无相反作用，并且能够溶解，至少是一定程度地溶解试剂。适宜溶剂的实例包括：酰胺类，如 N, N-二甲基甲酰胺或 N, N-二甲基乙酰胺；和酮类，如丙酮或甲乙酮。

反应可在宽的温度范围内进行，精确的反应温度不是本发明的关

键。一般来说，我们发现在 0 °C 至 120 °C，更优选在 20 °C 至 80 °C 的温度下进行反应是适宜的。反应所需时间也可以有很大变化，这取决于许多因素，特别是反应温度以及所用试剂和溶剂的性质。但是，如果反应是在上面所列优选条件下进行，则 30 分钟至 24 小时，更优选 1 至 16 小时的时间一般就足够了。

反应完成以后，式 (XXIII) 反应产物可从反应混合物中用常规技术，如与上述反应流程 A 步骤 A 1 中所述类似的方法回收。

步骤 G 2

在步骤 G 2 中，式 (XXIV) 化合物是由式 (XXIII) 化合物与式 (XXV) 和 / 或 (XXVa) 的还原剂和 / 或格氏试剂反应制备的。此反应与上文所述反应流程 D 步骤 D 4 基本相同并且可以所述类似的方式完成。

步骤 G 3

在步骤 G 3 中，式 (V) 化合物由式 (XXIV) 化合物的酰化制备。此反应可按上文所述反应流程 A 步骤 A 2 反应 A 2 (f) 中所述的方法，用芳基羧基卤化物 (例如苯甲酰氯、对甲基苯甲酰氯、对甲氧基苯甲酰氯、对氯代苯甲酰氯或萘甲酰氯) 或烷酰基卤化物或酸酐完成反应。

此反应的产物可用如反应流程 A 步骤 A 2 (f) 所述的常规技术由反应混合物回收。

生物活性

本发明的化合物对血管紧张素 II 诱导的血压升高显示了良好的抑制作用，因此它在循环疾病的预防或治疗中作为心血管疾病的预防药或治疗药是特别有用的。

它们的生物活性用下面的试验测定。

通过对血管紧张素II的增压响应的抑制评价AII受体阻断活性。

通过测定对大鼠静脉内血管紧张素II的增压响应抑制50%时所需剂量 (ID_{50}) 来评价每种化合物的生物活性。用雄性 Wister - Imamichi 大鼠, 每个体重 300 - 400 g, 通过腹膜内注射 100 mg/Kg [商品名称 Inactin] 使其麻醉, 插入二个插管: 一个插入股骨动脉以测量血压, 另一个插入股骨静脉以注射药物。在10分钟内由静脉给约血管紧张素II 50 ng/Kg, 可观察到血压升高 (通常为大约 50 mmHg)。在达到恒定的增压响应以后, 由静脉给药试验化合物。两分钟以后, 再注射血管紧张素II, 就可测定试验化合物的抑制作用。逐步增加试验化合物的量, 用得到的对血管紧张素II的增压响应的抑制百分数计算 ID_{50} 值。此试验中使用的血管紧张素II溶于0.5%牛血清清蛋白 (BSA), 试验化合物溶于100%二甲亚砜 (DMSO)。表II列出了这样测得的 ID_{50} 值。

表 2

试验化合物 (化合物的实施例编号)	I D ₅₀ (mg/Kg, i. v.)
2	0.0066
6	0.0059
10	0.016
14	0.074
22	0.025
25	0.026
27	0.019

下文通过一系列说明其制备的下述实施例来鉴别本发明的化合物。

本发明的化合物可以，例如，以片剂、胶囊剂、粒剂、粉剂、糖浆等形式口服给药，或经非肠造注射、栓剂等形式给药。这些药物制剂可用现有技术中普通的辅料，例如赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、稳定剂、矫味剂等等，采用常规技术生产。剂量可根据患者的症状和年龄，疾病或失调的性质和严重的程度以及给药的途径和方式而变化，在对成人患者口服给药的情况下，本发明化合物每天给药的总剂量通常是1至1000mg，优选5至300mg，可以是一次用药，也可以分成数剂，如一天一至三次；在静脉注射的情况下，剂量为0.1至100mg，优选0.5至30mg，每天可以用药1至3次。

本发明用下面的实施例进一步说明，这些实施例列举了多种本发

明化合物的制备。在这些实施例中所用的某些起始原料的制备列于后面的制备例中。

实施例 1

4 - (1 - 羧基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基 - 1 - { 4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸甲酯

1 (a) 4 - (1 - 羧基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基 - 1 - { 4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸甲酯

在 359 mg 4 - (1 - 羧基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基咪唑 - 5 - 羧酸甲酯 [按制备 1 (V) 所述制备] 于 5 ml N, N - 二甲基乙酰胺的溶液中加入 194 mg 叔丁醇钾, 同时用冰冷却, 把混合物搅拌 15 分钟。搅拌结束时加入 1.32 g 4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苄基溴在 10 ml N, N - 二甲基乙酰胺中的溶液。混合液先在室温下搅拌 4 小时, 再在 50 °C 搅拌 2 小时。然后把反应混合物与水混合并用乙酸乙酯萃取。萃取液用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏除去溶剂。得到的残余物通过硅胶, 用柱色谱法纯化, 用 1 : 2 体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱液, 得到 848 mg 标题化合物结晶, m. p. 120 - 137 °C (分解)。

NMR (CDCl₃), δ ppm :

- 1.64 (6H, singlet);
- 3.29 (3H, singlet);
- 3.63 (3H, singlet);
- 4.36 (2H, singlet);
- 5.49 (2H, singlet);
- 5.56 (1H, singlet);

6.76 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);
6.95 (6H, doublet, $J = 7$ Hz);
7.09 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);
7.23 - 7.53 (12H, multiplet);
7.89 (1H, doublet, $J = 7$ Hz).

1 (b) 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基 - 1 - { 4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸甲酯

将 705 mg 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基 - 1 - { 4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸甲酯 [按上文所述步骤 (a) 制得] 溶于 10 ml 25% 乙酸水溶液, 混合物在 60 °C 搅拌 4 小时。搅拌结束时, 加入 10 ml 水, 同时用冰冷却, 将出现的三苯甲醇结晶滤出。减压蒸馏浓缩滤液, 然后使乙酸和水以苯的共沸混合物形式蒸出, 得到 460 mg 无定形粉末状标题化合物。

NMR ($CDCl_3$), δ ppm:

1.54 (6H, singlet);
3.34 (3H, singlet);
3.75 (3H, singlet);
4.45 (2H, singlet);
5.54 (2H, singlet);
6.89 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);
7.09 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);
7.42 - 7.62 (3H, multiplet);
7.93 (1H, doublet, $J = 7$ Hz).

实施例 2

4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基 - 1 - (4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸

把 462 mg 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基 - 1 - (4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸甲酯 [按实施例 1 (b) 所述制备] 在 4 ml 1 N 氢氧化钠水溶液中的溶液于室温下搅拌 5 小时。搅拌结束时, 滤出不溶物, 把 4 ml 1 N 盐酸水溶液加入滤液。然后过滤收集得到的晶状粉末, 给出 338 mg 标题化合物; m. p. 187 °C (在 192 - 195 °C 分解)。NMR (CDCl₃), δ ppm:

1.54 (6H, singlet);
3.20 (3H, singlet);
4.42 (2H, singlet);
5.63 (2H, singlet);
6.96 (2H, doublet, J = 8 Hz);
7.05 (2H, doublet, J = 8 Hz);
7.52 - 7.70 (4H, multiplet).

实施例 3

4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基 - 1 - (4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸 (5 - 甲基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 甲基酯

3 (a) 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基 - 1 - (4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸 (5 - 甲基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 -

基) 甲基酯

在 2.72 g 4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-甲氧基甲基-1-(4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸甲基酯按实施例 1(a)所述制备]的 33 ml 二噁烷溶液中加入含有 243 mg 氢氧化锂-水合物的 15 ml 水溶液, 同时用冰冷却, 所得混合物在 5-10 °C 搅拌 16 小时。搅拌结束时, 在反应溶液中加入小块干冰, 并把反应溶液减压蒸馏浓缩至体积约为 15 ml。把浓缩液与乙酸乙酯及饱和氯化钠水溶液混合并搅拌得到的反应混合物用乙酸乙酯萃取, 萃取液用无水硫酸钠干燥。然后减压蒸除溶剂, 给出玻璃状 4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-甲氧基甲基-1-(4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸锂盐。把所有的产品溶于 25 ml N,N-二甲基乙酰胺并在溶液中加入 533 mg 碳酸钾, 然后把 1.13 g 4-氯甲基-5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯(纯度 74%) 在 5.6 ml N,N-二甲基乙酰胺的溶液滴加到混合物中, 同时用冰冷却。而后把混合物在 50 °C 搅拌 3 小时, 再用乙酸乙酯和水稀释, 混合物用乙酸乙酯萃取, 萃取液用无水硫酸镁干燥、减压浓缩, 得到的晶状残余物用乙醚洗涤, 给出 2.70 g 标题化合物, m.p. 144-146 °C (分解)。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

- 1.63 (6H, singlet);
- 1.98 (3H, singlet);
- 3.29 (3H, singlet);
- 4.37 (2H, singlet);

4.72 (2H, singlet);
5.42 (1H, singlet);
5.47 (2H, singlet);
6.70 (2H, doublet, J = 8.5 Hz);
6.96 (6H, doublet, J = 8.5 Hz);
7.09 (2H, doublet, J = 8.5 Hz);
7.24 - 7.55 (12H, multiplet);
7.88 (1H, doublet, J = 7 Hz).

3 (b) 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基 - 1 - (4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸 (5 - 甲基 - 2 - 氧代 - 1 , 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 甲基酯

按照与实施例 1 (b) 所述类似的方法, 但是用 25% V/V 乙酸水溶液使 2.5 g 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基 - 1 - (4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸 (5 - 甲基 - 2 - 氧代 - 1 , 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 甲基酯 [如上文步骤 (a) 所述制备] 脱三苯甲基, 得到 916 mg 目的化合物晶体, m. p. 138 - 140 °C。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

1.64 (6H, singlet);
2.21 (3H, singlet);
3.30 (3H, singlet);
4.44 (2H, singlet);
5.01 (2H, singlet);
5.60 (3H, singlet);

6.83 (2H, doublet, J = 8 Hz);
7.11 (2H, doublet, J = 8 Hz);
7.43 - 7.64 (3H, multiplet);
7.89 (1H, doublet, J = 8.5 Hz).

实施例 4

4 - (1 - 羟基 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基
- 1 - { 4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 -
羧酸新戊酰氧基甲基酯

4 (a) 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基
- 1 - { 4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪
唑 - 5 - 羧酸新戊酰氧基甲基酯

在 0.75 g 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基 - 1 - { 4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸甲酯 [按实施例 1 (a) 所述制备] 的 15 ml 二噁烷溶液中加入 41.9 mg 氢氧化锂 - 水合物的 15 ml 水溶液, 同时用冰冷却, 将混合物在室温搅拌过夜。搅拌结束时, 在反应溶液中加入少量干冰, 减压蒸馏去除二噁烷。然后把残余物溶于少量氯化钠水溶液和乙酸乙酯水溶液, 分离出乙酸乙酯层, 用氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到的残余物在真空下于 50°C 减压干燥 1 小时。把 0.25 g 碳酸钾加入所得残余物在 10 ml N, N - 二甲基乙酰胺中的溶液, 把混合物用冰水冷却。把 0.31 ml 新戊酰氧基甲基氯的 3 ml N, N - 二甲基乙酰胺的溶液滴加到上述混合物中, 并将其在 70°C 搅拌 1.5 小时。搅拌结束后, 把水和乙酸乙酯加入到反应溶液中。乙酸乙酯层经分离, 用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥,

减压蒸除溶剂，得到的残余物通过硅胶，用柱色谱法纯化，用1：1体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱液，给出0.79g泡沫状固体标题化合物。

NMR (CDCl_3), δ ppm:

1.14 (9H, singlet);
1.64 (6H, singlet);
3.28 (3H, singlet);
4.33 (2H, singlet);
5.24 (1H, singlet);
5.50 (2H, singlet);
5.71 (2H, singlet);
6.76 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);
6.94 (6H, doublet, $J = 7.5$ Hz);
7.09 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);
7.30 - 7.52 (12H, multiplet);
7.90 (1H, doublet, $J = 9$ Hz).

4 (b) 4 - (1 - 羟基 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基 - 1 - (4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸新戊酰氧基甲基酯

按照与实施例1(b)所述类似的方法，但使用0.79g 4-(1-羟基-甲基乙基)-2-甲氧基甲基-1-(4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸新戊酰氧基甲基酯溶液[按上述步骤(a)制备]作起始物，得到0.44g 标题化合物晶体， $m.p. 71 - 72^\circ\text{C}$ 。

NMR (CDCl_3), δ ppm:

1.10 (9H, singlet).
 1.63 (6H, singlet);
 3.33 (3H, singlet);
 5.40 (1H, broad singlet);
 5.57 (2H, singlet);
 5.82 (2H, singlet);
 6.91 (2H, doublet, J = 8 Hz);
 7.14 (2H, doublet, J = 8 Hz);
 7.28 - 7.60 (3H, multiplet);
 8.08 (1H, doublet, J = 8 Hz).

实施例 5

2-乙氧基甲基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-(4-[2-(四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸乙酯

5 (a) 2-乙氧基甲基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-(4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸乙酯

在 450 mg 2-乙氧基甲基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)咪唑-5-羧酸乙酯 [按制备 3 (iii) 所述制备] 的 5 ml N, N-二甲基乙酰胺的溶液中加入 217 mg 叔丁醇钾, 同时用冰冷却, 把混合物搅拌 30 分钟。搅拌结束后, 在混合物中滴加 1.47 g 4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苄基溴于 10 ml N, N-二甲基乙酰胺中的溶液。该混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后使其与乙酸乙酯和水混合并振荡。乙酸乙酯经分离和用无水硫酸镁干燥。减压蒸除溶剂, 得到的残余物通过硅胶用柱色谱法纯化, 用己烷和乙酸乙酯的 1:1 体积比混合物作洗脱液, 给出 1.2 g 标题化合物无定形

粉末。

1.08 (3H, triplet, $J = 7$ Hz);
1.13 (3H, triplet, $J = 7$ Hz);
1.64 (6H, singlet);
3.44 (2H, quartet, $J = 7$ Hz);
4.14 (2H, quartet, $J = 7$ Hz);
4.39 (2H, singlet);
5.54 (2H, singlet);
5.67 (1H, singlet);
6.75 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);
6.96 (6H, doublet, $J = 7$ Hz);
7.09 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);
7.23 - 7.52 (12H, multiplet);
7.88 (1H, doublet, $J = 7$ Hz).

5 (b) 2 - 乙氧基甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 甲基乙基) - 1 - (4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯

把 600 mg 2 - 乙氧基甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 甲基乙基) - 1 - (4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯 [如上述步骤 (a) 所述制备] 在 10 ml 25% V/V 乙酸水溶液中的溶液于 60 °C 搅拌 2 小时。加入 10 ml 水, 然后用冰冷却混合物。滤出析出的三苯基甲醇结晶。减压蒸除溶剂, 再把乙酸和水以与甲苯形成共沸混合物的形式蒸出, 给出 400 mg 标题化合物的无定形粉末。

NMR (CDCl_3), δ ppm:

1.13 (3H, triplet, J = 7 Hz);
 1.15 (3H, triplet, J = 7 Hz);
 3.49 (2H, quartet, J = 7 Hz);
 4.40 (2H, singlet);
 5.57 (2H, singlet);
 6.82 (2H, doublet, J = 8 Hz);
 7.05 (2H, doublet, J = 8 Hz);
 7.40 - 7.61 (3H, multiplet);
 7.84 (1H, doublet, J = 7 Hz).

实施例 6

2-乙氧基甲基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-(4-[2-(四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸

把 400 mg 2-乙氧基甲基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-(4-[2-(四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸乙酯 [如实施例 5 (b) 所述制备] 在 3.5 ml 1 N 氢氧化钠水溶液中的溶液在室温下搅拌 1 小时。滤出不溶物, 在滤液中加入 3.5 ml 1 N 盐酸水溶液, 收集沉淀出的无定形粉末, 给出 301 mg 标题化合物, m. p. 150°C (软化)。

NMR (DMSO-d₆), δ ppm:

0.96 (3H, triplet, J = 7 Hz);
 1.54 (6H, singlet);
 3.40 (2H, quartet, J = 7 Hz);
 4.45 (2H, singlet);
 5.63 (2H, singlet);
 6.96 (2H, doublet, J = 8 Hz);
 7.05 (2H, doublet, J = 8 Hz);
 7.51 - 7.70 (4H, multiplet).

实施例 7

2-乙氧基甲基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-(4-[2-(四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸新戊酰氧基甲基酯

7(a) 2-乙氧基甲基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-(4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸新戊酰氧基甲基酯

按照与实施例 4 (a) 所述相同的方法, 但使用 0.58 g 2-乙氧基甲基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-(4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸乙酯作起始原料, 得到 0.45 g 泡沫固体的标题化合物。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

- 1.14 (9H, singlet);
- 1.14 (3H, triplet, J = 7 Hz);
- 1.63 (6H, singlet);
- 3.45 (2H, quartet, J = 7 Hz);
- 4.38 (2H, singlet);
- 5.25 (1H, singlet);
- 5.53 (2H, singlet);
- 5.71 (2H, singlet);
- 6.77 (2H, doublet, J = 8 Hz);
- 6.95 (6H, doublet, J = 7.5 Hz);
- 7.09 (2H, doublet, J = 8 Hz);
- 7.22 - 7.36 (10H, multiplet);
- 7.43 - 7.49 (2H, multiplet);
- 7.90 (1H, doublet, J = 9 Hz).

7 (b) 2 - 乙氧基甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 1 - (4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸新戊酰氧基甲基酯

按照与实施例 1 (b) 所述相同的方法, 但用 0.45 g 2 - (乙氧基甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 1 - (4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸新戊酰氧基甲基酯 [如上文步骤 (a) 所述制备] 作为起始物, 得到 0.28 g 标题化合物的无定形粉末, m. p. 56 - 61 °C.

NMR (CDCl₃), δ ppm:

- 1.07 (3H, triplet, J = 7 Hz);
- 1.10 (9H, singlet);
- 1.61 (6H, singlet);
- 3.48 (2H, quartet, J = 7 Hz);
- 4.50 (2H, singlet);
- 5.57 (2H, singlet);
- 5.80 (2H, singlet);
- 6.89 (2H, doublet, J = 8 Hz);
- 7.11 (2H, doublet, J = 8 Hz);
- 7.42 (1H, doublet, J = 7.5 Hz);
- 7.52 - 7.60 (2H, multiplet);
- 8.01 (1H, doublet, J = 7.5 Hz).

实施例 8

2 - 乙氧基甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 1 - (4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸 (5 - 甲基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 甲基酯

8 (a) 2 - 乙氧基甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 1 - (4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸 (5 - 甲基 - 2 - 氧代 - 1 , 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 甲基酯

把 5 1 . 5 mg 氢氧化锂 - 水合物在 8 ml 水中的溶液加入到 6 0 0 mg 2 - 乙氧基甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 1 - (4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯 [如实施例 5 (a) 所述制备] 的 1 9 . 5 ml 二噁烷溶液中, 同时用冰冷却, 混合物在 5 - 1 0 °C 搅拌 1 6 小时。搅拌结束时, 加入小块干冰, 减压蒸发使反应溶液浓缩至大约 8 ml。然后浓缩液与乙酸乙酯和氯化钠混合和搅拌。乙酸乙酯层经分离、用无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂给出 2 - 乙氧基甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 1 - (4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸锂, 为无定形粉末。把所有的产品溶于 6 ml N, N - 二甲基乙酰胺, 在所得溶液中加入 1 1 3 mg 碳酸钾, 然后在混合液中滴加 2 4 0 mg 4 - 氯甲基 - 5 - 甲基 - 2 - 氧代 - 1 , 3 - 二氧杂环戊烯 (纯度 7 4 %) 的 2 ml N, N - 二甲基乙酰胺溶液。混合物在 5 0 °C 搅拌 1 小时, 然后与乙酸乙酯和水混合, 分离乙酸乙酯层并用无水硫酸镁干燥, 减压蒸除溶剂, 所得残余物用柱色谱法经硅胶柱纯化, 用 3 : 1 体积比的二氯甲烷和乙酸乙酯混合物作洗脱液, 得到 5 4 8 mg 标题化合物晶体, m . p . 1 2 9 - 1 3 0 . 5 °C。NMR (C D C l ₃), δ p p m :

1.14 (3H, triplet, $J = 7$ Hz);
 1.64 (6H, singlet);
 1.99 (3H, singlet);
 3.46 (2H, quartet, $J = 7$ Hz);
 4.43 (2H, singlet);
 4.73 (2H, singlet);
 5.44 (1H, singlet);
 5.51 (2H, singlet);
 6.72 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);
 6.98 (6H, doublet, $J = 7$ Hz);
 7.10 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);
 7.25 - 7.55 (12H, multiplet);
 7.88 (1H, doublet, $J = 8$ Hz).

8 (b) 2-乙氧基甲基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-甲基乙基)-1-(4-[2-(四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯

按照与实施例 1 (b) 所述相似的方法, 但是用 25% V/V 乙酸水溶液使 456 mg 2-乙氧基甲基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-甲基乙基)-1-(4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯脱三苯甲基, 得到 286 mg 标题化合物晶体, m. p. 166-167°C.
 NMR (CDCl₃), δ ppm:

1.03 (3H, triplet, J = 7 Hz);
 1.64 (6H, singlet);
 2.22 (3H, singlet);
 3.44 (2H, quartet, J = 7 Hz);
 4.48 (2H, singlet);
 5.01 (2H, singlet);
 5.62 (3H, singlet);
 6.84 (2H, doublet, J = 8 Hz);
 7.11 (2H, doublet, J = 8 Hz);
 7.42 - 7.61 (3H, multiplet);
 7.89 (1H, doublet, J = 8.5 Hz).

实施例 9

4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 丙氧基甲基) - 1 - (4 -
 [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸丙酯

9 (a) 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 丙氧基甲基)
 - 1 - (4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪
 唑 - 5 - 羧酸丙酯

按照与实施例 1 (a) 所述类似的方法, 但用 189 mg 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 丙氧基甲基咪唑 - 5 - 羧酸丙酯 [按制备 4 (i i i) 所述制备]、78 mg 叔丁醇钾和 445 mg 4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基溴作起始原料, 然后用柱色谱法, 通过硅胶柱, 用 1 : 1 己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱液, 得到 395 mg 泡沫状固体的标题化合物。

NMR (CDCl₃), δ ppm :

0.76 (3H, triplet, J = 7.5 Hz);
 0.86 (3H, triplet, J = 7.5 Hz);

1.49 (2H, sextet, J = 7.5 Hz);
 1.52 (2H, sextet, J = 7.5 Hz);
 1.66 (6H, singlet);
 3.34 (2H, triplet, J = 7.5 Hz);
 4.06 (2H, triplet, J = 7.5 Hz);
 4.37 (2H, singlet);
 5.56 (2H, singlet);
 5.70 (1H, singlet);
 6.74 (2H, doublet, J = 8.5 Hz);
 6.96 (6H, doublet, J = 7.5 Hz);
 7.09 (2H, doublet, J = 8.5 Hz);
 6.22 - 7.51 (12H, multiplet);
 7.88 (1H, doublet, J = 8 Hz).

9 (b) 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 丙氧基甲基
- 1 - (4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 -
羧酸丙酯

按照与实施例 1 (b) 所述类似的方法, 但用 394 mg 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 丙氧基甲基) - 1 - (4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸丙酯 [按上文步骤 (a) 所述制备], 得到 259 mg 泡沫状标题化合物。
 NMR (CDCl₃), δ ppm:

0.83 (3H, triplet, J = 7 Hz);
 0.85 (3H, triplet, J = 7 Hz);
 1.45 - 1.60 (4H, multiplet);

1.50 (6H, singlet);
 3.38 (2H, triplet, J = 6.5 Hz);
 4.11 (2H, triplet, J = 7 Hz);
 4.37 (2H, singlet);
 5.58 (2H, singlet);
 6.79 (2H, doublet, J = 8 Hz);
 7.04 (2H, doublet, J = 8 Hz);
 7.39 (1H, doublet, J = 8 Hz);
 7.46 - 7.60 (2H, multiplet);
 7.78 (1H, doublet, J = 7.5 Hz).

实施例 10

4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 丙氧基甲基) - 1 - (4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸

把 394 mg 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 丙氧基甲基) - 1 - (4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸丙酯 [按实施例 9 (b) 所述制备] 溶于 88 mg 氢氧化锂 - 水合物的 10 ml 50% V/V 二噁烷水溶液, 把混合物在室温下搅拌 3 小时。搅拌结束后将反应溶液减压蒸发浓缩, 减压蒸出二噁烷。然后浓缩液用冰冷却, 并向其中加入 2.1 ml 1 N 盐酸水溶液, 过滤收集沉淀的晶体, 给出 235 mg 标题化合物, m. p. 166 - 168 °C。
 NMR (CDCl₃), δ ppm;

0.75 (3H, triplet, J = 7.5 Hz);
 1.36 (2H, sextet, J = 7.5 Hz);
 1.54 (6H, singlet);
 3.32 (2H, triplet, J = 7.5 Hz);
 4.46 (2H, singlet);
 5.63 (2H, singlet);

6.96 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);

7.05 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);

7.50 - 7.70 (4H, multiplet).

实施例 11

4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 异丙氧基甲基) - 1 - { 4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸异丙酯

11 (a) 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 异丙氧基甲基 - 1 - { 4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸异丙酯

在 550 mg 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 异丙氧基甲基) - 1 - { 4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸异丙酯 [按制备 5 (iii) 所述制备] 的 6 ml N, N - 二甲基乙酰胺溶液中加入 239 mg 叔丁醇钾, 同时用冰冷却, 把得到的混合物搅拌 30 分钟。然后滴加 1.62 g 4 - (2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苄基溴的 10 ml N, N - 二甲基乙酰胺溶液, 混合物于室温下搅拌 2 小时。搅拌结束后, 将反应混合物与水和乙酸乙酯混合并振荡, 乙酸乙酯层经分离, 无水硫酸镁干燥, 减压蒸出溶剂。得到的残余物用柱色谱法纯化, 通过硅胶柱, 用 1 : 1 体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂, 给出 1.47 g 无定形粉末标题化合物。NMR ($CDCl_3$), δ ppm:

1.06 (6H, doublet, $J = 6.5$ Hz);

1.10 (6H, doublet, $J = 6$ Hz);

3.57 (1H, septet, $J = 6$ Hz);

4.38 (2H, singlet);

5.07 (1H, septet, $J = 6.5$ Hz);

5.56 (2H, singlet);
5.80 (1H, singlet);
6.73 (2H, doublet, J = 8 Hz);
6.96 (6H, doublet, J = 7 Hz);
7.10 (2H, doublet, J = 8 Hz);
7.23-7.52 (12H, multiplet);
7.86 (1H, doublet, J = 7 Hz).

11 (b) 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 异丙氧基
甲基 - 1 - (4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 -
5 - 羧酸异丙酯

把 609 mg 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 异丙氧基甲
基 - 1 - (4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基
咪唑 - 5 - 羧酸异丙酯 [按上述步骤 (a) 所述制备] 在 10 ml 25
% V/V 乙酸水溶液中的溶液于 60 °C 搅拌 2.5 小时。加入 10 ml
水, 然后用冰冷却。滤出的三苯甲醇晶体。减压蒸发浓缩滤液, 然后
将乙酸和水以苯的共沸混合物形式蒸出; 得到 398 mg 无定形粉末的
标题化合物。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

1.13 (12H, doublet, J = 6 Hz);
1.51 (6H, singlet);
3.63 - 3.72 (1H, septet, J = 6 Hz);
4.37 (2H, singlet);
5.09 - 5.18 (1H, septet, J = 6 Hz);
5.62 (2H, singlet);
6.20 (1H, broad singlet);

6.85 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);
 7.12 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);
 7.39 (1H, doublet, $J = 7.5$ Hz);
 7.51 - 7.63 (2H, multiplet);
 7.92 (1H, doublet, $J = 6.5$ Hz).

实施例 12

4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 异丙氧基甲基 - 1 - (4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸

把 393 mg 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 异丙氧基甲基 - 1 - (4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸异丙酯 [按实施例 11 (b) 所述制备] 于 3 ml 1 N 氢氧化钠水溶液中的溶液在室温搅拌 2 小时, 然后滤出不溶物。在滤液中加入 3 ml 1 N 盐酸水溶液, 过滤收集沉淀的无定形粉末, 得到 325 mg 标题化合物, m. p. 153 - 161 °C (软化)。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

1.00 (6H, doublet, $J = 6$ Hz);
 1.54 (6H, singlet);
 3.58 (1H, septet, $J = 6$ Hz);
 4.43 (2H, singlet);
 5.64 (2H, singlet);
 6.96 (2H, doublet, $J = 8.5$ Hz);
 7.05 (2H, doublet, $J = 8.5$ Hz);
 7.50 - 7.69 (4H, multiplet).

实施例 13

4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - (1 - 甲氧基乙基) - 1 -
{ 4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸甲酯
 13 (a) 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - (1 - 甲
氧基乙基) - 1 - { 4 - [2 - 三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 }
甲基咪唑 - 5 - 羧酸甲酯

在 1.12 g 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - (1 - 甲
 氧基乙基) - 咪唑 - 5 - 羧酸甲酯 [按制备 6 (V) 所述制备] 的
 11 ml N, N - 二甲基乙酰胺溶液中加入 570 mg 叔丁醇钾, 同时用
 冰冷却, 把混合物搅拌 20 分钟, 然后向反应混合物中滴加 3.86 g
 4 - [2 - 三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苄基溴的 20 ml N, N -
 二甲基乙酰胺溶液。把反应混合物在室温下搅拌 2.5 小时后再与乙
 酸乙酯和水混合。乙酸乙酯层经分离和无水硫酸镁干燥, 减压蒸除溶
 剂。所得残余物用柱色谱法, 通过硅胶柱, 用 1:1 体积的己烷和乙
 酸乙酯混合物作洗脱液, 得到 1.69 g 标题化合物晶体, m. p.
 131 - 133 °C。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

- 1.44 (3H, doublet, J = 6.5 Hz);
- 1.63 (6H, singlet);
- 3.18 (3H, singlet);
- 3.57 (3H, singlet);
- 4.54 (1H, quartet, J = 6.5 Hz);
- 5.56 (2H, AB-quartet, Δδ = 0.17 ppm, J = 16.5 Hz);
- 5.59 (1H, singlet);

6.75 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);
 6.97 (6H, doublet, $J = 7$ Hz);
 7.09 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);
 7.24 - 7.52 (12H, multiplet);
 7.83 (1H, doublet, $J = 7$ Hz).

13 (b) 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - (1 - 甲氧基乙基) - 1 - (4 - [2 - 四唑 - 5 - 基] 苯基) 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸甲酯

把 600 mg 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - (1 - 甲氧基乙基) - 1 - (4 - [2 - 三苯甲基四唑 - 5 - 基] 苯基) 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸甲酯 [按上文步骤 (a) 所述制备] 在 10 ml 25% V/V 乙酸水溶液中的溶液在 60 °C 搅拌 1.5 小时, 然后把溶液与 10 ml 水混合并用冰冷却。滤出析出的三苯甲醇晶体。减压蒸馏浓缩滤液, 把乙酸和水以甲苯共沸混合物的形式蒸出, 给出 331 mg 标题化合物无定形粉末。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

1.51 (3H, doublet, $J = 6.5$ Hz);
 1.56 (6H, singlet);
 3.23 (3H, singlet);
 3.71 (3H, singlet);
 4.63 (1H, quartet, $J = 6.5$ Hz);
 5.61 (2H, AB-quartet, $\Delta\delta = 0.10$ ppm, $J = 16.5$ Hz);
 6.87 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);
 7.09 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);
 7.27 - 7.58 (3H, multiplet);
 7.89 (1H, doublet, $J = 7$ Hz).

实施例 14

4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - (1 - 甲氧基乙基) - 1 - (4 - [2 - 四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸

把 331 mg 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - (1 - 甲氧基乙基) - 1 - (4 - [2 - 四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸甲酯 [按 6213 (b) 所述制备] 在 3 ml 1 N 氢氧化钠水溶液中的溶液于室温下搅拌 2.5 小时。搅拌结束后, 滤出不溶物, 在滤液中加入 3 ml 1 N 盐酸水溶液。过滤收集沉淀的无定形粉末, 给出 209 mg 标题化合物, m. p. 174 - 185 °C (软化)。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

- 1.35 (3H, doublet, J = 6.5 Hz);
- 1.55 (6H, singlet);
- 3.02 (3H, singlet);
- 4.54 (1H, quartet, J = 6.5 Hz);
- 5.70 (2H, AB-quartet, Δδ = 0.14 ppm, J = 16.5 Hz);
- 6.93 (2H, doublet, J = 8 Hz);
- 7.05 (2H, doublet, J = 8 Hz);
- 7.52 - 7.70 (4H, multiplet).

实施例 15

1 - [4 - (2 - 羧基苯基) 苯基] 甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基咪唑 - 5 - 羧酸甲酯

15 (a) 1 - { 4 - [2 - (叔丁氧羰基) 苯基] 苯基 } 甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基咪唑 - 5 - 羧酸甲酯

按照与实施例 1 (a) 所述类似的方法, 但使用 230 mg 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基咪唑 - 5 - 羧酸甲酯 [按制备 1 (v) 所述制备], 119 mg 叔丁醇钾和 420 ml 4 - [2 - (叔丁氧羰基) 苯基] 苄基溴, 然后产物经柱色谱法纯化, 通过硅胶柱, 以 1 : 2 体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱液, 得到 468 mg 标题化合物浆状物。

NMR (CDCl₃), δ ppm :

1.24 (9H, singlet);
1.63 (6H, singlet);
3.38 (3H, singlet);
3.79 (3H, singlet);
4.54 (2H, singlet);
5.54 (1H, singlet);
5.62 (2H, singlet);
6.99 (2H, doublet, J = 8 Hz);
7.26 - 7.48 (5H, multiplet);
7.77 (1H, doublet, J = 7.5 Hz).

15 (b) 1 - [4 - (2 - 羧基苯基) 苯基] 甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基咪唑 - 5 - 羧酸甲酯
把 468 mg 1 - (4 - [2 - (叔丁氧羰基) 苯基] 苯基) 甲基

- 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基咪唑 - 5 - 羧酸甲酯 [如上步骤 (a) 所述制备] 溶于 10 ml 4 N 盐酸的二噁烷溶液, 混合物在室温下静置 2 小时, 然后减压蒸馏浓缩反应混合物, 给出 445 mg 泡沫状固体的标题化合物的氢氯化物。

NMR (CDCl₃), δ ppm :

- 1.72 (6H, singlet);
- 3.41 (3H, singlet);
- 3.80 (3H, singlet);
- 4.93 (2H, singlet);
- 5.65 (2H, singlet);
- 7.04 (2H, doublet, J = 8.5 Hz);
- 7.32 (3H, doublet, J = 8.5 Hz);
- 7.39 - 7.56 (2H, multiplet);
- 7.93 (1H, doublet, J = 6.5 Hz).

实施例 16

1 - [4 - (2 - 羧基苯基) 苯基] 甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基咪唑 - 5 - 羧酸

重复与实施例 10 所述相同的方法, 但是使用 445 mg 1 - [4 - (2 - 羧基苯基) 苯基] 甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基咪唑 - 5 - 羧酸甲酯氢氯化物 [如实施例 15 (b) 所述制备], 得到 250 mg 标题化合物晶体, m. p. 164 - 165 °C。

NMR (CDCl₃), δ ppm :

1.55 (6H, singlet);
 3.25 (3H, singlet);
 4.47 (2H, singlet);
 5.67 (2H, singlet);
 7.06 (2H, doublet, J = 8 Hz);
 7.28 (2H, doublet, J = 8 Hz);
 7.36 (1H, doublet, J = 7.5 Hz);
 7.40 - 7.58 (2H, multiplet);
 7.70 (1H, doublet, J = 8.5 Hz).

实施例 17

1 - [4 - (2 - 羧基苯基) 苯基] 甲基 - 2 - 乙氧基甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) 咪唑 - 5 - 羧酸乙酯

17 (a) 1 - { 4 - [2 - 叔丁氧羰基) 苯基] 苯基 } 甲基 - 2 - 乙氧基甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) 咪唑 - 5 - 羧酸乙酯

重复实施例 1 (a) 所述相同的方法, 只是使用 315 mg 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 乙氧基甲基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯 [制备 3 (iii) 所述制备]、145 mg 叔丁醇钾和 510 mg 4 - [2 - (叔丁氧羰基) 苯基] 苄基溴, 产物经柱色谱法纯化, 通过硅胶柱, 用 1 : 1 体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱液, 得到 600 mg 浆状化合物。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

1.18 (3H, triplet, J = 7 Hz);
 1.26 (9H, singlet);
 1.26 (3H, triplet, J = 7 Hz);
 1.64 (6H, singlet);
 3.54 (2H, quartet, J = 7 Hz);

4.27 (2H, quartet, J = 7 Hz);
4.57 (2H, singlet);
5.65 (1H, singlet);
5.67 (2H, singlet);
6.99 (2H, doublet, J = 8 Hz);
7.25 - 7.29 (3H, multiplet);
7.38 - 7.47 (2H, multiplet);
7.76 (1H, doublet, J = 7.5 Hz).

17 (b) 1 - [4 - (2 - 羧基苯基) 苯基] 甲基 - 2 - 乙
氧基甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) 咪唑 - 5 - 羧酸乙酯

按照实施例 15 (b) 所述相同的方法, 但是使用 600 mg 1 -
(4 - [2 - 叔丁氧羰基) 苯基] 苯基 } 甲基 - 2 - 乙氧基甲基 - 4
- (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) 咪唑 - 5 - 羧酸乙酯 [如上文步骤
(a) 所述制备], 得到 585 mg 标题化合物的氢氯化物, 为泡沫状
固体。

NMR (CD₃OD), δ ppm:

1.15 (3H, triplet, J = 7 Hz);
1.23 (3H, triplet, J = 7 Hz);
1.69 (6H, singlet);
3.61 (2H, quartet, J = 7 Hz);
4.30 (2H, quartet, J = 7 Hz);
5.78 (2H, singlet);
5.80 (2H, singlet);
7.18 (2H, doublet, J = 8 Hz);
7.29 - 7.58 (5H, multiplet);
7.82 (1H, doublet, J = 8 Hz).

实施例 18

1 - [4 - (2 - 羧基苯基) 苯基] 甲基 - 2 - 乙氧基甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) 咪唑 - 5 - 羧酸

重复实施例 10 所述相同方法, 只是使用 585 mg 1 - [4 - (2 - 羧基苯基) 苯基] 甲基 - 2 - 乙氧基甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) 咪唑 - 5 - 羧酸乙酯氢氯化物 [如实施例 17 (b) 所述制备], 得到 465 mg 标题化合物, 为晶状粉末, m. p. 166 - 169 °C

NMR (DMSO - d₆), δ ppm:

- 1.01 (3H, triplet, J = 7 Hz);
- 1.55 (6H, singlet);
- 3.44 (2H, quartet, J = 7 Hz);
- 4.50 (2H, singlet);
- 5.68 (2H, singlet);
- 7.06 (2H, doublet, J = 8 Hz);
- 7.28 (2H, doublet, J = 8 Hz);
- 7.35 (1H, doublet, J = 7 Hz);
- 7.41 - 7.58 (2H, multiplet);
- 7.70 (1H, doublet, J = 8.5 Hz).

实施例 19

1 - [4 - (2 - 羧基苯基) 苯基] 甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 丙氧基甲基咪唑 - 5 - 羧酸丙酯

19 (a) 1 - { 4 - [2 - (叔丁氧羰基) 苯基] 苯基 } 甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 丙氧基甲基咪唑 - 5 - 羧酸丙酯

按照实施例 1 (a) 所述类似的方法, 但是使用 0.20 g 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 丙氧基甲基咪唑 - 5 - 羧酸丙酯 [按制备 4 (iii) 所述制备], 82 mg 叔丁醇钾和 290 mg 4 - [2 - (叔丁氧羰基) 苯基] 苄基溴, 产品通过硅胶用柱色谱法纯化, 使用 1 : 1 体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂, 得到 293 mg 浆状标题化合物。

NMR (CDCl₃), δ ppm :

0.89 (6H, triplet, J = 7.5 Hz);
1.26 (9H, singlet);
1.53 - 2.59 (4H, multiplet);
1.64 (6H, singlet);
3.44 (2H, triplet, J = 7.5 Hz);
4.17 (2H, triplet, J = 7.5 Hz);
4.56 (2H, singlet);
5.67 (1H, singlet);
5.69 (2H, singlet);
6.98 (2H, doublet, J = 8.5 Hz);
7.27 (3H, doublet, J = 8.5 Hz);
7.38 - 7.47 (2H, multiplet);
7.76 (1H, doublet, J = 6.5 Hz).

19 (b) 1 - [4 - (2 - 羧基苯基) 苯基] 甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 丙氧基甲基咪唑 - 5 - 羧酸丙酯

重复实施例 15 (b) 所述相同的方法, 只是使用 293 mg 1 - [4 - (2 - 羧基苯基) 苯基] 甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙

基) - 2 - 丙氧基甲基咪唑 - 5 - 羧酸丙酯 [按上述步骤 (a) 所述制备], 得到 281 mg 标题化合物的氢氯化物, 为泡沫状固体。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

0.85 (3H, triplet, J = 7.5 Hz);
0.88 (3H, triplet, J = 7.5 Hz);
1.53 - 1.65 (4H, multiplet);
1.75 (6H, singlet);
3.54 (2H, doublet, J = 6.5 Hz);
4.19 (2H, triplet, J = 6.5 Hz);
4.98 (2H, singlet);
5.70 (2H, singlet);
7.01 (2H, doublet, J = 8 Hz);
7.24 - 7.39 (3H, multiplet);
7.41 - 7.56 (2H, multiplet);
7.92 (1H, doublet, J = 7.5 Hz).

实施例 20

1 - [4 - (2 - 羧基苯基) 苯基] 甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 丙氧基甲基咪唑 - 5 - 羧酸

重复实施例 10 所述相同方法, 只是使用 281 mg 1 - [4 - (2 - 羧基苯基) 苯基] 甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 丙氧基甲基咪唑 - 5 - 羧酸丙酯氢氯化物 [如实施例 19 (a) 所述制备], 得到 212 mg 标题化合物, 为晶状粉末, m. p. 109 - 111°C.

NMR (CMSO - d₆), δ ppm:

0.78 (3H, triplet, J = 7.5 Hz);
 1.41 (2H, sextet, J = 7.5 Hz);
 1.56 (6H, singlet);
 3.36 (2H, triplet, J = 7.5 Hz);
 4.51 (2H, singlet);
 5.69 (2H, singlet);
 7.06 (2H, doublet, J = 8 Hz);
 7.28 (2H, doublet, J = 8 Hz);
 7.34 (1H, doublet, J = 7.5 Hz);
 7.41 - 7.58 (2H, multiplet);
 7.70 (1H, doublet, J = 6.5 Hz).

实施例 21

4 - (1 - 羧基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲硫基甲基 - 1 - { 4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯
21 (a) 2 - 乙酰氧基 - 4 - (1 - 羧基 - 1 - 甲基乙基) - 1 - { 4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯

按照实施例 1 (a) 所述类似的方法, 但用 730 mg 2 - 乙酰氧基甲基 - 4 - (1 - 羧基 - 1 - 甲基乙基) 咪唑 - 5 - 羧酸乙酯 [如制备 7 (iii) 所述制备]、320 mg 叔丁醇钾和 2.11 g 4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基 (苯基) 苄基溴, 然后产品用柱色谱法纯化, 通过硅胶柱, 用 2 : 1 体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂, 得到 1.23 g 标题化合物, 为泡沫状固体。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

1.08 (3H, triplet, J = 7 Hz);
 1.66 (6H, singlet);
 1.84 (3H, singlet);

4.15 (2H, quartet, J = 7 Hz);
 5.04 (2H, singlet).
 5.49 (2H, singlet);
 5.58 (1H, singlet);
 6.76 (2H, doublet, J = 8.5 Hz);
 6.98 (6H, doublet, J = 7.5 Hz);
 7.11 (2H, doublet, J = 8.5 Hz);
 7.23 - 7.37 (10H, multiplet);
 7.41 - 7.53 (2H, multiplet);
 7.84 (1H, doublet, J = 8 Hz).

21 (b) 2-羟基甲基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-(4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸乙酯

在 1.69 g 2-乙酰氧基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-(4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸乙酯 [按实施例 21 (a) 所述制备] 的 15 ml 乙醇溶液中加入 0.75 ml 0.15 N 乙醇钠的乙醇溶液, 混合物在室温下搅拌 5 分钟。反应混合物经减压蒸发浓缩, 在残余物中加入乙酸乙酯和水, 分离乙酸乙酯层。将其用氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 然后减压蒸发浓缩, 得到的残余物在乙醚和二异丙醚混合物中重结晶进行纯化, 给出 1.47 g 标题化合物晶体, m. p. 151 - 152 °C。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

1.09 (3H, triplet, $J = 7$ Hz);
 1.62 (6H, singlet);
 4.17 (2H, quartet, $J = 7$ Hz);
 4.48 (2H, singlet);
 5.46 (2H, singlet);
 5.66 (1H, singlet);
 6.74 (2H, doublet, $J = 8.5$ Hz);
 6.94 (6H, doublet, $J = 8$ Hz);
 7.10 (2H, doublet, $J = 8.5$ Hz);
 7.22 - 7.53 (12H, multiplet);
 7.91 (1H, doublet, $J = 9$ Hz).

2.1 (c) 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲磺酰氧
基甲基 - 1 - (4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基)
甲基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯

在氮气氛下, 向 500 mg 2 - 羟甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 1 - (4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯 [如上文步骤 (b) 所述制备] 的 10 ml 四氢呋喃溶液中加入 0.371 ml N, N -二异丙基 - N -乙基胺, 然后 0.371 g 加入甲磺酸酐。混合物在室温下搅拌 1.5 小时, 然后将其与乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液混合。乙酸乙酯层经分离, 无水硫酸镁干燥并减压蒸发浓缩, 给出 610 mg 标题化合物无定形粉末。此化合物可不经任何进一步的纯化用于后续的反应中。

$NMR (CDCl_3), \delta$ ppm:

1.11 (3H, triplet, $J = 7$ Hz);
 1.65 (6H, singlet);
 2.83 (3H, singlet);
 4.20 (2H, quartet, $J = 7$ Hz);
 5.09 (2H, singlet);
 5.47 (1H, broad singlet);
 5.53 (2H, singlet);
 6.77 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);
 6.97 (6H, doublet, $J = 7$ Hz);
 7.12 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);
 7.24 - 7.52 (12H, multiplet);
 7.87 (1H, doublet, $J = 7$ Hz).

21 (d) 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲磺基甲
 基 - 1 - (4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基
 咪唑 - 5 - 羧酸乙酯

在 610 mg 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲磺酰氧基
 甲基 - 1 - (4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲
 基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯 [如上文步骤 (c) 所述制备] 的 6 ml N,
 N - 二甲基甲酰胺溶液中加入 50.3 mg 甲磺醇钠。将混合物在室温
 下搅拌 45 分钟, 再与乙酸乙酯和水混合。乙酸乙酯层经分离, 无水
 硫酸镁干燥和减压蒸发浓缩, 然后残余物通过硅胶, 以 10:1 体积
 比的二氯甲烷和乙酸乙酯混合物作洗脱液, 用柱色谱法纯化, 得到
 338 mg 标题化合物结晶, m. p. 174.5 - 176.5 °C (分
 解)。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

1.10 (3H, triplet, J = 7 Hz);
 1.65 (6H, singlet);
 2.06 (3H, singlet);
 3.46 (2H, singlet);
 4.17 (2H, quartet, J = 7 Hz);
 5.49 (2H, singlet);
 5.72 (1H, singlet);
 6.73 (2H, doublet, J = 8 Hz);
 6.93 (6H, doublet, J = 7 Hz);
 7.10 (2H, doublet, J = 8 Hz);
 7.23 - 7.52 (12H, multiplet);
 7.92 (1H, doublet, J = 7 Hz).

21 (e) 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲硫基甲
 基 - 1 - { 4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪唑 - 5
 - 羧酸乙酯

把 300 mg 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲硫基甲基
 - 1 - { 4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基 } 甲基咪
 唑 - 5 - 羧酸乙酯 [如上文步骤 (d) 所述制备] 与 5 ml 25% V /
 V 乙酸水溶液的混合物在 60 °C 搅拌 1 小时。搅拌结束后, 将得到的
 溶液与 5 ml 水混合并用冰冷却。滤出析出的三苯甲醇结晶, 减压蒸发
 浓缩滤液。残余物中的乙酸和水以甲苯共沸物的形式蒸出, 得到

217 mg 标题化合物的无定形粉末。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

1.18 (3H, triplet, $J = 7.5$ Hz);
 1.55 (6H, singlet);
 2.09 (3H, singlet);
 3.63 (2H, singlet);
 4.24 (2H, quartet, $J = 7.5$ Hz);
 5.58 (2H, singlet);
 6.89 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);
 7.12 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);
 7.41 - 7.62 (3H, multiplet);
 7.95 (1H, doublet, $J = 7$ Hz).

实施例 2 2

4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲硫基甲基 - 1 - (4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸

把 217 mg 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲硫基甲基 - 1 - (4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯 [如实施例 2 1 (e) 所述制备] 和 3.2 ml 0.5 N 氢氧化钠水溶液的混合物在室温下搅拌 1 小时。搅拌结束后, 滤出不溶物, 把滤液与 1.6 ml 1 N 盐酸水溶液混合, 过滤收集沉淀的无定形粉末, 得到 155 mg 标题化合物, m. p. 172 - 181 °C (软化)。

NMR (CMSO - d_6), δ ppm:

1.54 (6H, singlet);
 2.05 (3H, singlet);
 3.73 (2H, singlet);
 5.66 (2H, singlet);
 6.96 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);
 7.06 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);
 7.51 - 7.69 (4H, multiplet).

实施例 2 3

1 - [4 - (2 - 羧基苯基) 苯基] 甲基 - 2 - 乙氧基甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) 咪唑 - 5 - 羧酸新戊酰氧基甲基酯

2 3 (a) 1 - [4 - [2 - (叔丁氧羰基) 苯基] 苯基] 甲基 - 2 - 乙氧基甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) 咪唑 - 5 - 羧酸新戊酰氧基甲基酯

重复与实施例 4 (a) 所述类似的方法, 只是使用 3 7 4 mg 1 - [4 - [2 - (叔丁氧羰基) 苯基] 苯基] 甲基 - 2 - 乙氧基甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) 咪唑 - 5 - 羧酸乙酯 [按实施例 1 7 (a) 所述制备], 得到 3 9 6 mg 标题化合物浆状物。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

- 1.18 (9H, singlet);
- 1.20 (3H, triplet, $J = 7.5$ Hz);
- 1.24 (9H, singlet);
- 1.63 (6H, singlet);
- 3.56 (2H, quartet, $J = 7.5$ Hz);
- 4.58 (2H, singlet);
- 5.24 (1H, singlet);
- 5.67 (2H, singlet);
- 5.84 (2H, singlet);
- 7.03 (2H, doublet, $J = 8$ Hz);
- 7.25 - 7.29 (3H, multiplet);
- 7.38 - 7.48 (2H, multiplet);
- 7.77 (1H, doublet, $J = 6$ Hz).

2 3 (b) 1 - [4 - (2 - 羧基苯基) 苯基] 甲基 - 2 - 乙氧基甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) 咪唑 - 5 - 羧酸新戊酰

氧基甲基酯

按照与实施例 15 (b) 所述类似的方法, 但使用 396 mg 1 - (4 - [2 - (叔丁氧羰基) 苯基] 苯基) 甲基 - 2 - 乙氧基甲基 - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) 咪唑 - 5 - 羧酸新戊酰氧基甲基酯 [如上文步骤 (a) 所述制备], 得到 312 mg 标题化合物的氢氯化物, 为无定形粉末, m. p. 65 °C (软化)。

NMR (CMSO - d₆), δ ppm:

- 1.02 (3H, triplet, J = 7 Hz);
- 1.09 (9H, singlet);
- 1.55 (6H, singlet);
- 3.48 (2H, quartet, J = 7 Hz);
- 4.71 (2H, singlet);
- 5.62 (2H, singlet);
- 5.85 (2H, singlet);
- 7.15 (2H, doublet, J = 8 Hz);
- 7.29 - 7.35 (3H, multiplet);
- 7.43 - 7.59 (2H, multiplet);
- 7.73 (1H, doublet, J = 6.5 Hz).

实施例 24

4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲硫基 - 1 - (4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯

24 (a) 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲硫基 - 1 - (4 - [2 - (三苯甲基四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯

在 500 mg 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲硫基咪唑

-5-羧酸乙酯 [按制备 8 (ii) 所述制备] 的 10 ml N, N-二甲基乙酰胺溶液中加入 242 mg 叔丁醇钾, 同时用冰冷却, 将其搅拌 30 分钟。然后在得到的溶液中分批加入 1.26 g 4-[4-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苄基溴, 混合物在室温下搅拌 4 小时。搅拌结束时, 把反应混合物与乙酸乙酯和水混合并振荡。将乙酸乙酯层分离, 先用水, 再用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥。减压蒸除溶剂, 得到的残余物用柱色谱法纯化, 通过硅胶柱, 用 1:5 体积比乙酸乙酯和己烷混合物作洗脱剂, 给出 940 mg 标题化合物无色晶体, m. p. 125-127 °C。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

- 1.11 (3H, triplet, J = 7.5 Hz);
- 1.63 (6H, singlet);
- 2.61 (3H, singlet);
- 4.16 (2H, quartet, J = 7.5 Hz);
- 5.34 (2H, singlet);
- 5.75 (1H, singlet).
- 6.80 - 7.90 (23H, multiplet).

24 (b) 4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-甲硫基-1-(4-[2-(四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸乙酯

把 900 mg 4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-甲硫基-1-(4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸乙酯 [如上文步骤 (a) 所述制备] 加入到 10 ml 25% V/V; 乙酸水溶液中, 混合物在 60 °C 搅拌 1 小时。搅拌结束后, 将

反应混合物冷却，把析出的三苯甲醇晶体滤出。用50% V/V乙酸水溶液洗涤上述晶体，把滤液和洗液混合。把得到的混合物减压蒸发浓缩，得到的残余物在乙酸乙酯中结晶，给出529 mg标题化合物晶体，m. p. 209 - 210°C。

NMR (CMSO-d₆), δ ppm:

- 1.07 (3H, triplet, J = 7.5 Hz);
- 1.49 (6H, singlet);
- 2.62 (3H, singlet);
- 4.16 (2H, quartet, J = 7.5 Hz);
- 5.37 (2H, singlet);
- 5.41 (1H, singlet);
- 6.95 (2H, doublet, J = 8 Hz);
- 7.08 (2H, doublet, J = 8 Hz);
- 7.50 - 7.72 (4H, multiplet).

实施例 25

4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲硫基 - 1 - (4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸

把500 mg 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲硫基 - 1 - (4 - [2 - (四唑 - 5 - 基) 苯基] 苯基) 甲基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯 [如实施例 24 (b) 所述制备] 和 131 mg 氢氧化锂 - 水合物加入到 5 ml 水和 5 ml 二噁烷的混合物中，得到的混合物在室温下搅拌 24 小时。搅拌结束后，减压蒸发浓缩反应混合物，把得到的残余物溶于水。然后加入 3.1 ml 1 N 盐酸水溶液，过滤收集析出的晶体。把这些晶体溶于乙酸乙酯，加水使之产生结晶。过滤收集析出的晶体，用乙酸乙酯和水洗涤，得到 290 mg 标题化合物晶体，m. p.

169 - 171 °C (分解)。

NMR (CMSO-d₆), δ ppm:

- 1.55 (6H, singlet);
- 2.59 (3H, singlet);
- 5.51 (2H, singlet);
- 7.01 (2H, doublet, J = 8 Hz);
- 7.07 (2H, doublet, J = 8 Hz);
- 7.47 - 7.75 (4H, multiplet).

实施例 26

2-乙硫基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-(4-[2-(四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸乙酯

26(a) 2-乙硫基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-(4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸乙酯

把 478 mg 叔丁醇钾加入到 1.00 g 2-乙硫基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)咪唑-5-羧酸乙酯 [如制备 9(ii) 所述制备] 的 20 ml N,N-二甲基乙酰胺溶液中, 同时用冰冷却, 混合物搅拌 30 分钟。搅拌结束后, 在混合物中分批加入 2.59 g 4-(2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基)苄基溴。按照与实施例 24(a) 所述类似的方法以及用柱色谱法纯化残余物, 通过硅胶柱, 用 1:5 体积比的乙酸乙酯和己烷混合物作洗脱液, 得到 2.22 g 标题化合物, 为无定形粉末。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

1.10 (3H, triplet, $J = 7.5$ Hz);
1.34 (3H, triplet, $J = 7.5$ Hz);
1.63 (6H, singlet);
3.19 (2H, quartet, $J = 7.5$ Hz);
4.17 (2H, quartet, $J = 7.5$ Hz);
5.35 (2H, singlet);
5.78 (1H, singlet);
6.78 - 7.88 (23H, multiplet).

26 (b) 2-乙硫基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-(4-[2-(四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸乙酯

把 2.22 g 2-乙硫基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-(4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸乙酯 [如上文步骤 (a) 所述制备] 加入到 20 ml 25% V/V 乙酸水溶液中, 混合物在 60 °C 搅拌 2 小时。然后减压蒸发浓缩反应混合物, 加入乙酸乙酯使得到的残余物结晶, 得到 1.22 g 标题化合物结晶, m. p. 185 - 188 °C。

NMR (CMSO- d_6), δ ppm:

1.06 (3H, triplet, $J = 7.5$ Hz);
1.30 (3H, triplet, $J = 7.5$ Hz);
1.49 (6H, singlet);
3.17 (2H, quartet, $J = 7.5$ Hz);
4.16 (2H, quartet, $J = 7.5$ Hz);
5.38 (2H, singlet);
6.95 (2H, doublet, $J = 8.5$ Hz);

7.08 (2H, doublet, $J = 8.5$ Hz);

7.50 - 7.74 (4H, multiplet).

实施例 27

2-乙硫基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-(4-[2-(四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸

把 1.00 g 2-乙硫基 2-乙硫基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-(4-[2-(四唑-5-基)苯基]苯基)甲基咪唑-5-羧酸乙酯 [如实施例 26 (b) 所述制备] 和 256 mg 氢氧化锂一水合物加入到 10 ml 水和 10 ml 二噁烷的混合物中。然后混合物在室温下搅拌 24 小时, 之后减压蒸发浓缩该混合物。把得到的残余物溶于水, 再加入 6.1 ml 1 N 盐酸水溶液, 析出的油状物用乙酸乙酯萃取, 萃取液经饱和氧化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 减压蒸发浓缩给出 95.5 mg 标题化合物, 为无定型粉末。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

1.29 (3H, triplet, $J = 7.5$ Hz);

1.60 (6H, singlet);

3.11 (2H, quartet, $J = 7.5$ Hz);

5.55 (2H, singlet);

6.92 (2H, doublet, $J = 8.5$ Hz);

6.98 (2H, doublet, $J = 8.5$ Hz);

7.36 - 7.60 (3H, multiplet);

7.81 (1H, doublet, $J = 7.5$ Hz).

实施例 28

2-羟甲基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-{4-[2-(四唑-5-基)苯基]苯基}甲基咪唑-5-羧酸乙酯

重复与实施例 1 (b) 所述相同的方法, 只是用 400 mg 2-羟甲基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-{4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯基}甲基咪唑-5-羧酸乙酯 [如实施例 21 (b) 所述制备作为起始物, 得到 264 mg 标题化合物晶体, m. p. 98-99°C。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

- 1.14 (3H, triplet, J = 7.5 Hz);
- 1.48 (6H, singlet);
- 4.20 (2H, quartet, J = 7.5 Hz);
- 4.55 (2H, singlet);
- 5.57 (2H, singlet);
- 6.77 (2H, doublet, J = 8 Hz);
- 6.99 (2H, doublet, J = 8 Hz);
- 7.28 - 7.59 (3H, multiplet);
- 7.83 (1H, doublet, J = 7.5 Hz).

实施例 29

2-羟甲基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-{4-[2-(四唑-5-基)苯基]苯基}甲基咪唑-5-羧酸

按照与实施例 10 所述类似的方法, 但是使用 200 mg 2-羟甲基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-{4-[2-(四唑-5-基)苯基]苯基}甲基咪唑-5-羧酸乙酯 (如实施例 28 所述制备), 得到 169 mg 标题化合物结晶, m. p. 201-202°C。

NMR (CMSO-d₆), δ ppm:

- 1.54 (6H, singlet);
- 4.46 (2H, singlet);
- 5.69 (2H, singlet);
- 6.98 (2H, doublet, J = 9 Hz);
- 7.05 (2H, doublet, J = 9 Hz);
- 7.52 - 7.70 (4H, multiplet).

制备 1

(1-羟基-1-甲基乙基)-2-甲氧基甲基咪唑-5-羧酸乙酯
1(i) 1-苄基-2-甲基咪唑-4,5-二羧酸二乙酯

在氮气中和在冰冷却下把 5.21 g 叔丁醇钾加入到 10.0 g 甲基咪唑-4,5-二羧酸二乙酯的 100 ml N,N-二甲基乙酰胺溶液中把混合物搅拌 30 分钟直至得到均相溶液,然后在冰冷却下向此溶液滴加 5.78 mg 苄基溴。得到的混合物在室温下搅拌 1 小时,然后与乙酸乙酯混合并振荡,乙酸乙酯层经分离,用氯化钠水溶液洗涤和用无水硫酸镁干燥。减压蒸除溶剂,得到的残余物通过硅胶用柱色谱法纯化,以 3:1 体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂,得到 12.38 g 浆状标题化合物。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

- 1.26 (3H, triplet, J = 7.5 Hz);
- 1.39 (3H, triplet, J = 7.5 Hz);
- 2.39 (3H, singlet);
- 4.28 (2H, quartet, J = 7.5 Hz);

4.39 (3H, quartet, $J = 7.5$ Hz);
5.39 (2H, singlet);
7.01 (2H, doublet, $J = 6$ Hz);
7.24 - 7.34 (3H, multiplet).

1 (ii) 1-苄基-2-溴甲基咪唑-4,5-二羧酸二乙酯

把 2.52 g N-溴代琥珀酰亚胺和 0.42 g 过氧化苯甲酰加入 4.07 g 1-苄基-2-甲基咪唑-4,5-二羧酸二乙酯 (如上文步骤 (i) 所述制备) 的 80 ml 四氯化碳溶液中, 混合液用 375 W 钨灯照射 50 分钟, 同时搅拌。照射结束时, 反应混合物依次用 5% W/V 硫代硫酸钠水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 然后减压蒸发浓缩。得到的残余物通过硅胶用柱色谱法纯化, 以 3:2 体积比己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱液, 给出 3.81 g 标题化合物浆状物。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

1.25 (3H, triplet, $J = 7.5$ Hz);
1.39 (3H, triplet, $J = 7.5$ Hz);
4.28 (2H, quartet, $J = 7.5$ Hz);
4.39 (2H, singlet);
4.40 (2H, quartet, $J = 7.5$ Hz);
5.52 (2H, singlet);
7.10 (2H, doublet, $J = 5.5$ Hz);
7.27 - 7.39 (3H, multiplet).

1 (iii) 1-苄基-2-甲氧基甲基咪唑-4,5-二羧酸二

甲酯

在 6.55 mg 1-苄基-2-溴甲基咪唑-4,5-二羧酸二乙酯 [如上文步骤 (ii) 所述制备] 的 7 ml 甲醇溶液中加入 4.92 mg 2.8% W/V 甲醇钠的甲醇溶液, 混合物在室温下放置 1.3 小时。在此之后, 向反应溶液中加入 2.5 ml 1 N 盐酸水溶液, 减压蒸除甲醇, 把浓缩液与乙酸乙酯和水混合并振荡, 乙酸乙酯层经分离, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥。减压蒸除溶剂, 然后残余物用柱色谱法纯化, 通过硅胶柱, 以 5:1 体积比的二氯甲烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂, 得到 3.91 mg 浆状标题化合物。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

3.34 (3H, singlet);
3.81 (3H, singlet);
3.92 (3H, singlet);
4.51 (2H, singlet);
5.52 (2H, singlet);
7.05 (2H, doublet, J = 8 Hz);
7.25 - 7.34 (3H, multiplet).

1 (iv) 2-甲氧基甲基咪唑-4,5-二羧酸二甲酯

在 6.5 g 1-苄基-2-甲氧基甲基咪唑-4,5-二羧酸二甲酯 [如上文步骤 (iii) 所述制备] 的 6.5 ml 甲醇溶液中加入 6.50 mg 10% W/W 钨-碳和 6.1 ml 4 N 盐酸的二噁烷溶液。然后混合物在氢气氛中于室温搅拌 1.5 小时。反应结束后, 滤出催化剂, 减压蒸发浓缩滤液, 给出结晶化合物。将此结晶混合物用乙酸乙酯洗涤, 得到 5.13 g 标题化合物的氢氯化物, m.p. 108

- 111°C。

NMR (DMSO-d₆), δ ppm:

3.29 (3H, singlet);
3.82 (6H, singlet);
4.43 (2H, singlet);
7.28 (2H, broad singlet).

1 (v) 4 - (1 - 羧基) - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲氧基甲基
咪唑 - 5 - 羧酸甲酯

在氮气中，于 4 - 6°C 向 575 mg 2 - 甲氧基甲基咪唑 - 4，
5 - 二羧酸二甲酯氢氯化物 [如上文步骤 (iv) 所述制备] 的 40 ml
二氯甲烷溶液中滴加 8.87 ml 0.98 M 甲基镁化碘的乙醚溶液。
混合物在室温下搅拌 1 小时，然后先与乙酸乙酯，再与氯化铵水溶液
混合，同时用冰冷却。把氯化钠加入水层直至饱和，然后再振荡混合
物。把乙酸乙酯层分离并用无水硫酸镁干燥，减压蒸除溶剂，得到的
残余物用柱色谱法纯化，通过硅胶柱，以 1 : 20 体积比的甲醇和二
氯甲烷混合物作洗脱剂，得到 391 mg 标题化合物晶体，m. p.

94.5 - 96.0°C。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

1.63 (6H, singlet);
3.46 (3H, singlet);
3.92 (3H, singlet);
4.55 (2H, singlet).

制备 2

2-甲氧基甲基咪唑-4,5-二羧酸二甲酯

2 (i) 2-甲基-1-(4-硝基苄基)咪唑-4,5-二羧酸二乙酯

按照与制备 1 (i) 所述类似的方法, 但是用 6.65 g 2-甲基咪唑-4,5-二羧酸二乙酯和 6.35 g 对硝基苄基溴作起始原料, 得到 8.57 g 标题化合物晶体, m. p. 109°C.

NMR (CDCl₃), δ ppm:

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

1.41 (3H, triplet, J = 7.5 Hz);

2.40 (3H, singlet);

4.28 (2H, quartet, J = 7.5 Hz);

4.41 (2H, quartet, J = 7.5 Hz);

5.53 (2H, singlet);

7.19 (2H, doublet, J = 9 Hz);

8.21 (2H, doublet, J = 9 Hz).

2 (ii) 2-溴甲基-1-(4-硝基苄基)咪唑-4,5-二羧酸二乙酯

按照与制备 1 (ii) 所述相似的方法, 但是用 3.9 g N-溴代琥珀酰亚胺溴化 6.6 g 2-甲基-1-(4-硝基苄基)咪唑-4,5-二羧酸二乙酯 [如上述步骤 (i) 所述制备], 得到 5.75 g 浆状标题化合物。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

1.26 (3H, triplet, $J = 7.5$ Hz);
1.41 (3H, triplet, $J = 7.5$ Hz);
4.27 (2H, quartet, $J = 7.5$ Hz);
4.42 (2H, quartet, $J = 7.5$ Hz);
5.66 (2H, singlet);
7.27 (2H, doublet, $J = 8.5$ Hz);
8.22 (2H, doublet, $J = 8.5$ Hz).

2 (iii) 2-甲氧基甲基-1-(4-硝基苄基)咪唑-4,5-二羧酸二甲酯

按照与制备 1 (iii) 所述相似的方法, 但是使用 2.63 g 2-溴甲基-1-(4-硝基苄基)咪唑-4,5-二羧酸乙酯 [如上述步骤 (ii) 所述制备], 得到 1.38 g 标题化合物晶体, m.p. 107.110 °C.

NMR (CDCl₃), δ ppm:

3.82 (3H, singlet);
3.94 (3H, singlet);
4.28 (3H, singlet);
4.54 (2H, singlet);
5.56 (2H, singlet);
7.23 (2H, doublet, $J = 8.5$ Hz);
8.19 (2H, doublet, $J = 8.5$ Hz).

2 (iv) 2-甲氧基甲基咪唑-4,5-二羧酸二甲酯

按照与制备 1 (iv) 所述相似的方法, 但是使 1.25 g 2-甲氧基甲基-1-(4-硝基苄基)咪唑-4,5-二羧酸二甲酯 [按上文步骤 (iii) 所述制备] 催化还原, 得到标题化合物的氢氯化物

和对甲苯胺的混合物。将其与乙酸乙酯混合并用饱和碳酸氢钠水溶液中和，然后分离乙酸乙酯层。将其用无水硫酸镁干燥，减压蒸除溶剂，把得到的浆液加入二异丙醚，收集析出的结晶，得到 563 mg 标题化合物，m. p. 93 - 95 °C。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

3.43 (3H, singlet);

3.93 (6H, singlet);

4.59 (2H, singlet).

制备 3

2-甲氧基甲基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)咪唑-5-羧酸乙酯

3(i) 1-苄基-2-乙氧基甲基咪唑-4,5-二羧酸二乙酯

把 1.80 g 1-苄基-2-溴甲基咪唑-4,5-二羧酸二乙酯 [如制备 1(ii) 所述制备] 的 50 ml 乙醇溶液滴加到乙醇钠的乙醇溶液中 (由 0.18 g 钠和 50 ml 乙醇制备)，得到的混合物在室温下放置 13 小时。反应结束后，重复与制备 1(iii) 所述相似的方法，残余物用柱色谱法纯化，通过硅胶柱，以 1:1 体积比己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱液，得到 1.14 g 棒状标题化合物。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

1.13 (3H, triplet, $J = 7$ Hz);
1.22 (3H, triplet, $J = 7$ Hz);
1.38 (3H, triplet, $J = 7$ Hz);
3.50 (2H, quartet, $J = 7$ Hz);
4.25 (2H, quartet, $J = 7$ Hz);
4.38 (2H, quartet, $J = 7$ Hz);
4.56 (2H, singlet);
5.53 (2H, singlet);
7.06 (2H, doublet, $J = 6$ Hz);
7.26 - 7.39 (3H, multiplet).

3 (ii) 2-乙氧基甲基咪唑-4, 5-二羧酸二乙酯

按照与制备 1 (IV) 所述类似的方法, 但是用 4.37 g 1-苄基-2-乙氧基甲基咪唑-4, 5-二羧酸二乙酯 [如上文步骤 (i) 所述制备], 得到 3.49 g 标题化合物的氢氯化物晶体, m. p. 60 - 61 °C

NMR (CDCl₃), δ ppm:

1.16 (3H, triplet, $J = 7$ Hz);
1.38 (6H, triplet, $J = 7$ Hz);
3.65 (2H, quartet, $J = 7$ Hz);
4.40 (4H, quartet, $J = 7$ Hz);
4.96 (2H, singlet).

在如此制得的 2-乙氧基甲基咪唑-4, 5-二羧酸二乙酯氢氯化物的乙酸乙酯溶液中加入饱和碳酸氢钠溶液进行中和。乙酸乙酯层经分离, 用无水硫酸镁干燥, 减压蒸发浓缩, 得到标题化合物晶体, m. p. 71 - 74 °C。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

- 1.26 (3H, triplet, J = 7 Hz);
- 1.39 (4H, triplet, J = 7 Hz);
- 3.63 (2H, quartet, J = 7 Hz);
- 4.41 (4H, quartet, J = 7 Hz);
- 4.64 (2H, singlet).

3 (iii) 2 - 甲氧基甲基 - 4 - (1 - 羧基 - 1 - 甲基乙基)

咪唑 - 5 - 羧酸乙酯

在氮气中，于 4 - 8 °C，把 800 mg 2 - 乙氧基甲基咪唑 - 4，5 - 二羧酸二乙酯氢氯甲烷溶液滴加到 8.6 ml 甲基镁化碘乙醚溶液（由 285 mg 镁和 731 ml 甲基碘制备）中，将反应溶液在室温下搅拌 1.5 小时，然后减压蒸发浓缩。把得到的残余物溶于乙酸乙酯，加入饱和氯化铵水溶液，同时用冰冷却。混合物搅拌 30 分钟后，分离出乙酸乙酯层并用无水硫酸镁干燥。然后减压蒸发浓缩，残余物用柱色谱法纯化，通过硅胶柱，用 20 : 1 体积比的二氯甲烷和甲醇混合物作洗脱液，给出 495 mg 标题化合物晶体，m. p. 112 - 113 °C。

NMR (CMSO - d₆), δ ppm:

- 1.12 (3H, triplet, J = 7 Hz);
- 1.29 (3H, triplet, J = 7 Hz);
- 1.52 (6H, singlet);
- 3.48 (2H, quartet, J = 7 Hz);
- 4.25 (2H, quartet, J = 7 Hz);
- 5.79 (1H, broad singlet).

制备 4

4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 丙氧基甲基咪唑 - 5 - 羧酸
丙酯

4 (i) 1 - 苄基 - 2 - 丙氧基甲基咪唑 - 4 , 5 - 二羧酸二丙
酯

把 2.59 g 1 - 苄基 - 2 - 溴甲基咪唑 - 4 , 5 - 二羧酸二乙酯 [如制备 1 (ii) 所述制备] 在 10 ml 丙醇和 5 ml 四氢呋喃中的溶液滴加到丙醇钠的丙醇溶液中 (由 0.23 g 钠和 20 ml 丙醇制备) 得到的混合物在室温下放置 3 小时。之后, 按照与制备 1 (iii) 所述类似的方法, 残余物用柱色谱法纯化, 通过硅胶柱, 以 3 : 1 体积比己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱液, 给出 0.99 g 浆状标题化合物。

NMR (CDCl₃), δ ppm :

0.87 (6H, triplet, J = 7 Hz);
0.98 (3H, triplet, J = 7 Hz);
1.53 (2H, quartet, J = 7 Hz);
1.60 (2H, quartet, J = 7 Hz);
1.77 (2H, quartet, J = 7 Hz);
3.40 (2H, triplet, J = 7 Hz);
4.14 (2H, triplet, J = 7 Hz);
4.28 (2H, triplet, J = 7 Hz);
4.56 (2H, singlet);
5.53 (2H, singlet);
7.06 (2H, doublet, J = 7 Hz);
7.23 - 7.39 (3H, multiplet).

4 (ii) 2-丙氧基甲基咪唑-4,5-二羧酸二丙酯

[如上文步骤(i)所述制备]作为起始物,得到0.83g浆状标题化合物的氢氯化物。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

0.85 (3H, triplet, J = 7 Hz);
0.98 (6H, triplet, J = 7 Hz);
1.57 (2H, sextet, J = 7 Hz);
1.79 (4H, sextet, J = 7 Hz);
3.59 (2H, triplet, J = 7 Hz);
4.30 (4H, triplet, J = 7 Hz);
5.11 (2H, singlet).

4 (iii) 4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙氧基甲基咪唑-5-羧酸丙酯

按照与制备3(iii)所述相似的方法,但使用0.83g 2-丙氧基甲基咪唑-4,5-二羧酸二丙酯氢氯化物[如上文步骤(ii)所述制备],然后用柱色谱法纯化产物,通过硅胶柱,用1:20体积比的醇和二氯甲烷混合物作洗脱液。得到0.63g标题化合物晶体, m. p. 72-73°C

NMR (CDCl₃), δ ppm:

0.94 (3H, triplet, J = 7 Hz);
0.99 (3H, triplet, J = 7 Hz);
1.54 - 1.68 (2H, multiplet);
1.62 (6H, singlet);
1.78 (2H, sextet, J = 7 Hz);

3.50 (2H, triplet, $J = 7$ Hz);
4.28 (2H, doublet, $J = 7$ Hz);
4.58 (2H, singlet);
5.74 (1H, singlet).

制备 5

4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 异丙氧基甲基咪唑 - 5 - 羧酸异丙酯

5 (i) 1 - 苄基 - 2 - 异丙氧基甲基 咪唑 - 4, 5 - 二羧酸二异丙酯

在异丙醇钠的异丙醇溶液 (由 0.77 g 钠和 100 ml 异丙醇制备) 中滴加 5.19 g 1 - 苄基 - 2 - 溴甲基咪唑 - 4, 5 - 二羧酸二乙酯 [如制备咪喃的溶液中, 然后反应混合物加热回流 5 小时。然后将反应溶液按制备 1 (iii) 所述类似方法处理。残余物用柱色谱法纯化, 通过硅胶柱, 用 3 : 2 体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱液, 给出 1.47 g 浆状标题化合物。

NMR (CDCl_3), δ ppm:

1.13 (6H, doublet, $J = 6$ Hz);
1.19 (6H, doublet, $J = 6.5$ Hz);
1.38 (6H, doublet, $J = 6.5$ Hz);
3.65 (1H, septet, $J = 6$ Hz);
4.54 (2H, singlet);
5.08 (2H, septet, $J = 6.5$ Hz);
5.25 (2H, septet, $J = 6.5$ Hz);

5.52 (2H, singlet);
7.06 (2H, doublet, $J = 6$ Hz);
7.25 - 7.33 (3H, multiplet).

5 (ii) 2-异丙氧基甲基咪唑-4, 5-二羧酸二异丙酯

按照与制备 1 (IV) 所述类似的方法, 但是使用 1.47 g 1-苄基-2-异丙氧基甲基咪唑-4, 5-二羧酸二异丙酯 [如上文步骤中结晶, 得到 1.0 g 标题化合物的氢氯化物结晶, m. p. NMR (CDCl₃), δ ppm:

1.20 (3H, doublet, $J = 6$ Hz);
1.40 (6H, doublet, $J = 6.5$ Hz);
3.91 (1H, septet, $J = 6$ Hz);
5.09 (2H, singlet);
5.24 (2H, doublet, $J = 6.5$ Hz).

5 (iii) 4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-异丙氧基甲基咪唑-5-羧酸异丙酯

在氮气气氛中, 温度保持在 7 °C 或更低的条件下, 于 4.5 ml 甲基镁碘的乙醚溶液 (由 298 mg 镁和 0.763 ml 甲基碘制备) 中滴加 950 mg 2-异丙氧基甲基咪唑-4, 5-二羧酸二异丙酯 [如上文步骤 (ii) 所述制备] 的 10 ml 二氯甲烷溶液。使得到的混合物在室温搅拌 2 小时, 然后减压蒸发浓缩反应溶液。把得到的残余物溶于乙酸乙酯中, 加入饱和氯化铵水溶液, 同时用冰冷却。把混合物搅拌 30 分钟分离出乙酸乙酯层, 萃取液用无水硫酸镁干燥, 然后减压蒸发浓缩。得到的残余物用柱色谱法纯化, 通过硅胶柱, 用 20:1

体积比的二氯甲烷和甲醇混合液作洗脱液，给出 603 mg 标题化合物
结晶，m. p. 153.5 - 155 °C

NMR (CDCl₃), δ ppm:

- 1.24 (6H, doublet, J = 6 Hz);
- 1.38 (6H, doublet, J = 6 Hz);
- 1.60 (6H, singlet);
- 3.75 (1H, septet, J = 6 Hz);
- 4.61 (2H, singlet);
- 5.26 (1H, septet, J = 6 Hz);
- 5.71 (1H, singlet)

制备 6

4 - (1 - 羧基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - (1 - 甲氧基乙基) 咪唑 - 5 - 羧酸甲酯

6 (i) 1 - 苄基 - 2 - 乙基咪唑 - 4, 5 - 二羧酸二乙酯

按照与制备 1 (i) 所述类似的方法，用 2.20 ml 苄基溴使
4.00 g 2 - 乙基咪唑 - 4, 5 - 二羧酸二乙酯苄基化。产物用柱
色谱法纯化，通过硅胶柱，用 1 : 1 体积比的二氯甲烷和乙酸乙酯混
合物作洗脱液，给出 5.19 g 浆状标题化合物。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

- 1.24 (3H, triplet, J = 7 Hz);
- 1.28 (3H, triplet, J = 7 Hz);
- 1.40 (3H, triplet, J = 7 Hz);
- 2.70 (2H, quartet, J = 7 Hz);
- 4.26 (2H, quartet, J = 7 Hz);

4.40 (2H, quartet, $J = 7$ Hz);
5.41 (2H, singlet);
7.01 (2H, doublet, $J = 6$ Hz);
7.27 - 7.35 (3H, multiplet).

6 (ii) 1-苄基-2-(1-溴乙基)咪唑-4,5-二羧酸二乙酯

在5.191-苄基-2-乙基咪唑-4,5-二羧酸二乙酯 [如上文步骤(i)所述制备]的100ml四氯化碳溶液中加入3.08g N-溴代琥珀酰亚胺和0.51g过氧化苯甲酰,把得到的混合物加热回流1小时,按照制备1(ii)所述类似的步骤,由所得反应溶液中得到6.29g浆状标题化合物。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

1.24 (3H, triplet, $J = 7$ Hz);
1.38 (3H, triplet, $J = 7$ Hz);
2.12 (3H, doublet, $J = 6.5$ Hz);
4.26 (2H, quartet, $J = 7$ Hz);
4.40 (2H, quartet, $J = 7$ Hz);
4.92 (1H, quartet, $J = 6.5$ Hz);
5.35 (1H, doublet, $J = 16$ Hz);
5.74 (1H, doublet, $J = 16$ Hz);
7.06 (2H, doublet, $J = 6$ Hz);
7.26 - 7.50 (3H, multiplet).

6 (iii) 1-苄基-2-(1-甲氧基乙基)咪唑-4,5-二羧酸二甲酯

按照与制备1(iii)所述类似的方法,但使用7.60g 1-

苜基-2-(溴乙基)咪唑-4,5-二羧酸二乙酯 [如上文步骤 (ii) 所述制备], 产物用柱色谱法纯化, 通过硅胶, 用已烷和乙酸乙酯的 3:2 体积比混合物作洗脱液, 得到 4.36 g 浆状标题化合物。

NMR (CDCl₃); δ ppm:

1.51 (3H, doublet, J = 7 Hz);
3.23 (3H, singlet);
3.73 (3H, singlet);
3.83 (3H, singlet);
4.68 (1H, quartet, J = 7 Hz);
5.56 (1H, doublet, J = 16 Hz);
5.65 (1H, doublet, J = 16 Hz);
7.00 (2H, doublet, J = 7 Hz);
7.23 - 7.33 (3H, multiplet).

6 (iv) 2-(1-甲氧基乙基)咪唑-4,5-二羧酸二甲酯

按照与制备 1 (iv) 所述类似的方法, 但使用 3.30 g 1-苜基-2-(1-甲氧基乙基)咪唑-4,5-二羧酸二甲酯 [如上文步骤 (iii) 所述制备], 得到 2.02 g 浆状标题化合物的氢氯化物。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

1.74 (3H, doublet, $J = 6.5$ Hz);
3.42 (3H, singlet);
3.52 (3H, singlet);
4.00 (3H, singlet);
5.31 (1H, quartet, $J = 6.5$ Hz).

6 (v) 2 - (1 - 甲氧基乙基) - 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) 咪唑 - 5 - 羧酸甲酯

在氮气氛中, 保持温度为 5°C 或更低, 在 30 ml 甲基镁化碘乙醚溶液 (由 746 mg 镁和 1.91 mg 甲基碘制备) 中滴加 1.9 g 2 - (1 - 甲氧基乙基) 咪唑 - 4, 5 - 二羧酸二甲酯氢氯化物 [如上文步骤 (iv) 所述制备] 在 30 ml 二氯甲烷中的悬浮液。得到的混合物于室温下搅拌 1 小时后, 减压蒸发浓缩。残余物溶于乙酸乙酯, 在冰冷却下加入饱和氯化钠水溶液。把混合物搅拌 30 分钟后分离出乙酸乙酯层。萃取液用无水硫酸镁干燥, 然后减压蒸发浓缩。残余物用柱色谱法纯化, 通过硅胶柱, 以二氯甲烷和甲醇的 $20:1$ 体积比混合液作洗脱剂, 给出 1.12 g 浆状的标题化合物。

NMR (CDCl_3), δ ppm:

1.52 (3H, doublet, $J = 6$ Hz);
1.61 & 1.67 (total 6H, each singlet);
3.36 & 3.40 (total 3H, each singlet);
3.92 & 3.94 (total 3H, each singlet);
4.53 (1H, quartet, $J = 6$ Hz);
5.51 & 5.62 (total 1H, each singlet).

制备 7

2-乙酰氧基甲基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)咪唑-5-羧酸乙酯

7 (i) 2-乙酰氧基甲基-1-苄基咪唑-4,5-二羧酸二乙酯

把 1.11 g 乙酸钠加入到 2.67 g 1-苄基-2-溴甲基咪唑-4,5-二羧酸二乙酯 [按制备 1 (ii) 所述制备] 的 30 ml 二甲基甲酰胺溶液中, 使得到的混合物在 40 °C 加热 5 小时。加热结束后, 把反应混合物与乙酸乙酯及水混合, 然后分离出乙酸乙酯层。把得到的乙酸乙酯萃取液用氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥。然后减压蒸除溶剂。残余物用柱色谱法纯化, 通过硅胶, 用己烷和乙酸乙酯的 1:1 体积比混合物作洗脱剂, 给出 1.52 g 浆状标题化合物。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

- 1.23 (3H, triplet, $J = 7$ Hz);
- 1.39 (3H, triplet, $J = 7$ Hz);
- 1.89 (3H, singlet);
- 4.27 (2H, quartet, $J = 7$ Hz);
- 4.40 (2H, quartet, $J = 7$ Hz);
- 5.15 (2H, singlet);
- 5.47 (2H, singlet);
- 7.01 (2H, doublet, $J = 6$ Hz);
- 7.29 - 7.34 (3H, multiplet).

7 (ii) 2-乙酰氧基甲基咪唑-4,5-二羧酸二乙酯

按照与制备 1 (iv) 所述类似的方法, 但用 2.00 g 2-乙酰

氧基甲基-1-苄基咪唑-4,5-二羧酸二乙酯 [制备描述于上述步骤 (i)] 作起始物, 得到 1.70 g 浆状标题化合物的氢氯化物。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

1.39 (6H, triplet, J = 7 Hz);

2.12 (3H, singlet);

4.40 (4H, quartet, J = 7 Hz);

5.64 (2H, singlet);

13.1 (3H, broad singlet).

把如上文所述制得的 1.70 g 标题化合物的氢氯化物溶于乙酸乙酯和水的混合物, 使所得溶液与 0.47 g 碳酸氢钠混合, 然后分离出乙酸乙酯层, 将其用氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥, 然后减压蒸除溶剂, 给出 1.49 g 浆状标题化合物。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

1.34 (6H, doublet, J = 7 Hz);

2.06 (3H, singlet);

4.36 (4H, quartet, J = 7 Hz);

5.20 (2H, singlet).

7 (iii) 2-乙酰氧基甲基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)咪唑-5-羧酸乙酯

按照与制备 3 (iii) 所述类似的方法, 使 1.54 g 2-乙酰氧基甲基咪唑-4,5-二羧酸二乙酯与 6.5 当量的甲基镁化碘反应, 然后向反应溶液中加入乙酸乙酯, 同时用冰冷却, 减压蒸发浓缩反应溶液。把得到的残余物与 50 ml 吡啶和 25 ml 乙酸酐混合, 使其

在室温下静置过夜。之后在反应溶液中加入 10 ml 甲醇，再搅拌 30 分钟，溶液经减压蒸发浓缩，残余物和乙酸乙酯及水混合，乙酸乙酯层经分离，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤二次，用氯化钠水溶液洗涤一次，再用无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶液，得到残余物用柱色谱法纯化，通过硅胶柱，用己烷和乙酸乙酯的 1 : 4 体积比混合物作洗脱剂，给出 1.46 g 浆状标题化合物。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

- 1.33 (3H, triplet, J = 6.5 Hz);
- 1.64 (6H, singlet);
- 2.06 (3H, singlet);
- 4.37 (2H, quartet, J = 6.5 Hz);
- 5.10 (2H, singlet);
- 5.83 (1H, broad singlet).

制备 8

4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - 甲硫基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯
8 (i) 2 - 甲硫基咪唑 - 4, 5 - 二羧酸二乙酯

在 2.00 g 2 - 硫基咪唑 - 4, 5 - 二羧酸二乙酯的 100 ml 丙酮溶液中加入 1.14 g 碳酸钾和 1.17 g 甲基碘，把混合物加热回流搅拌 30 分钟。搅拌结束后，由反应混合物中过滤除去不溶物，减压蒸发浓缩滤液，残余物用柱色谱法纯化，通过硅胶柱，用乙酸乙酯作洗脱液，得到 1.72 g 标题化合物结晶，m. p. 119 - 121°C。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

1.37 (6H, triplet, $J = 7.5$ Hz);
2.67 (3H, singlet);
4.39 (4H, quartet, $J = 7.5$ Hz).

8 (ii) 4 - (1-羟基-1-甲基乙基) - 2-甲硫基咪唑 - 5-羧酸乙酯

在氮气氛围下，在 565 mg 镁于 30 ml 乙醚的混合物中滴加 3.30 g 甲基碘的 5 ml 乙醚溶液，将所得溶液加热回流同时搅拌 30 分钟。搅拌结束后，把 1.50 g 2-甲硫基咪唑-4, 5-二羧酸二乙酯 [如上文步骤 (i) 所述制备] 的 10 ml 二氯甲烷溶液滴加到反应溶液中，然后将该溶液在室温下搅拌 1 小时。在反应混合物中加入 50 ml 饱和氯化铵水溶液之后，搅拌混合物，用乙酸乙酯萃取产物。萃取液用饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥，减压蒸除溶剂，得到的结晶残余物用己烷洗涤，得到 1.00 g 标题化合物， $m.p. 128 - 129^{\circ}C$ 。

NMR ($CDCl_3$), δ ppm:

1.36 (3H, triplet, $J = 7.5$ Hz);
1.62 (6H, singlet);
2.62 (3H, singlet);
4.35 (2H, quartet, $J = 7.5$ Hz);
5.74 (1H, singlet).

制备 9

2-乙硫基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)咪唑-5-羧酸乙酯

9 (i) 2-乙硫基咪唑-4, 5-二羧酸二乙酯

在 2.00 g 2-巯基咪唑-4,5-二羧酸二乙酯的 40 ml 丙酮溶液中加入 1.19 g 碳酸钾和 1.34 g 乙基碘,使所得混合物加热回流搅拌 2 小时。搅拌结束后,混合物用与制备 8(i) 所述类似的方法处理。残余物用柱色谱法纯化,通过硅胶柱,用乙酸乙酯作洗脱液,给出 2.03-g 油状标题化合物。

NMR (CDCl₂), δ ppm:

- 1.30 - 1.40 (9H, multiplet);
- 3.20 (2H, quartet, J = 7.5 Hz);
- 4.39 (4H, quartet, J = 7.5 Hz).

9(ii) 2-乙巯基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)咪唑-5-羧酸乙酯

在氮气氛下把 4.20 g 甲基碘滴加到 714 mg 镁在 30 ml 乙醚中的混合物之中,将所得溶液加热回流同时搅拌 30 分钟。搅拌结束后,把 2.00 g 2-乙巯基咪唑-4,5-二羧酸二乙酯 [如上文步骤 (i) 所述制备] 的 20 ml 二氯甲烷溶液滴加到反应溶液中,该混合物用与制备 8(ii) 所述类似的方式处理,得到的结晶残余物用己烷和异丙醚混合物洗涤,给出 1.32 g 标题化合物, m. p. 82 - 85 °C。

NMR (CDCl₃), δ ppm:

- 1.30-1.42 (6H, multiplet);
- 1.62 (6H, singlet);
- 3.14 (2H, quartet, J = 7.5 Hz);
- 4.37 (2H, quartet, J = 7.5 Hz);
- 5.64 (1H, singlet).