



(12) 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 90100544.4

[51] Int.Cl⁸

C07D403/12

(43) 公开日 1990年9月26日

[22] 申请日 90.2.2

[30] 优先权

[32]89.2.2 [33]JP [31]25397/89

[32]89.2.28 [33]JP [31]48897/89

[32]89.10.20 [33]JP [31]273444/89

[32]89.12.28 [33]JP [31]342939/89

[71] 申请人 山之内制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 太田光昭 小出德雄 铃木健师
松久彰 官田桂司 大森淳弥
柳沢勲

[74] 专利代理机构 上海专利事务所

代理人 吴俊

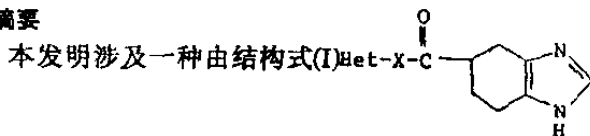
C07D235/06

// (C07D403/12, 235:06, 209:40)

说明书页数: 50 附图页数:

[54] 发明名称 四氢苯并咪唑衍生物

[57] 摘要

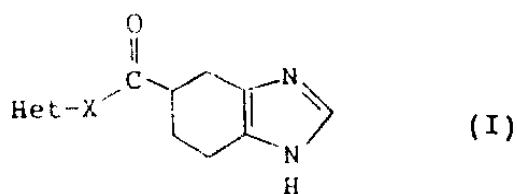


表示的四氢苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐, 式中 Het 代表可由选自低级烷基基团、低级烯基基团、低级炔基基团、环烷基-低级烷基基团、芳烷基基团、低级烷氧基基团、硝基基团、羟基基团、低级烷氧基羰基基团和卤素原子构成的组的 1 至 3 个取代基取代的杂环基团; X 代表结合到杂环的碳原子或氮原子上的单键或-NH-。结构式为(I)的化合物及其盐对 5-HT₂ 接受体表现出拮抗性。

<20>

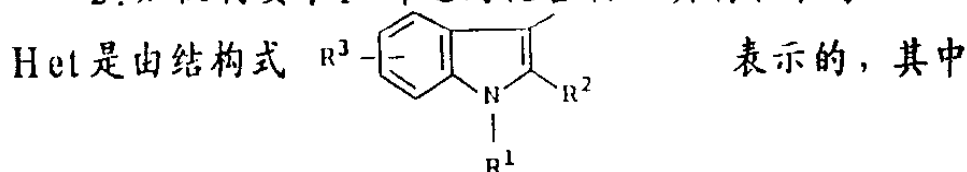
权 利 要 求 书

1. 一种由结构式 (I):



代表的四氢苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐，其中 Het 表示可由选自低级烷基基团、低级链烯基基团、低级炔基基团、环烷基-低级烷基基团、芳烷基基团、低级烷氧基基团、硝基基团、羟基基团、低级烷氧基羰基基团和卤素原子构成的组的 1 至 3 个取代基取代的杂环基团；X 表示结合到杂环的碳原子或氮原子上的单键或 -NH-。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于



R¹ 代表氢原子、低级烷基基团、低级链烯基基团、低级炔基基团、环烷基-低级烷基基团或芳烷基基团；R² 表示氢原子、低级烷基基团或芳烷基基团；R³ 代表氢原子、低级烷氧基基团、硝基基团、羟基基团、低级烷氧基羰基基团或卤素原子；并且 X 表示单键。

3. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于 Het 表示含氮杂环基团；X 为连接到含氮杂环的氮原子上的单键。

4. 如权利要求 2 所述的化合物，其特征在于所述化合物是 5-[(1-甲基咪唑-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑。

5. 如权利要求 4 所述的化合物，其特征在于所述化合物是 (R)-化合物。

6. 如权利要求 4 所述的化合物，其特征在于所述化合物是 (S)-

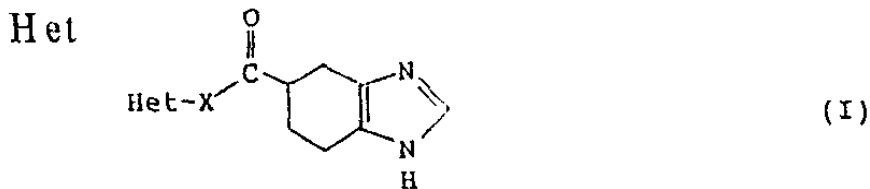
化合物。

7. 如权利要求2所述的化合物, 其特征在于所述化合物是5-[[1-(2-丙炔基) 咪唑-3-基] 羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑。

8. 如权利要求3所述的化合物, 其特征在于所述化合物是5-[(2,3-二氢咪唑-1-基) 羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑。

9. 如权利要求3所述的化合物, 其特征在于所述化合物是1-[(4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-基) 羰基]-2,3-二氢苯并咪唑-2-酮。

10. 一种包含由下列结构式(I)表示的四氢苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐以及和药学上可接受的载体的药物组合物和



其中Het表示可由选自由低级烷基基团、低级链烯基基团、低级炔基基团、环烷基低级烷基基团、芳烷基基团、低级烷氧基基团、硝基基团、羟基基团、低级烷氧基羰基基团和卤素原子构成的组的1至3个取代基取代的杂环基团; X表示结合到杂环的碳原子或氮原子上的单键或-NH-。

11. 如权利要求10所述的药物组合物, 其特征在于所述组合物是5-HT₃-拮抗物。

12. 如权利要求11所述的药物组合物, 其特征在于所述组合物是一种胃肠功能紊乱治疗剂。

13. 如权利要求12所述的药物组合物, 其特征在于所述胃肠功能紊乱是过敏性肠道综合征。

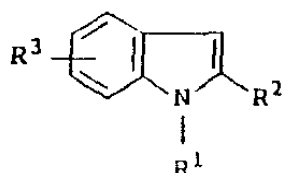
14. 如权利要求11所述的药物组合物, 其特征在于所述组合物是一种治疗由化疗或辐射引起的恶心和/或呕吐的药剂。

15. 如权利要求11所述的药物组合物, 其特征在于所述组合物是

用于治疗偏头痛、偏头痛 (Cluster headache 和 三叉神经痛的药剂。

16. 如权利要求11所述的药物组成物, 其特征在于所述组成物是一种焦虑和精神病治疗剂。

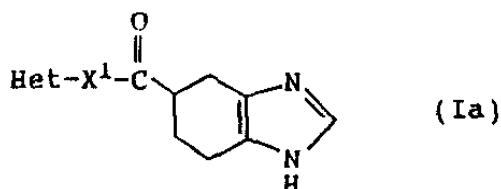
17. 如权利要求10所述的药物组成物, 其特征在于Het由结构式



表示, 其中 R^1 代表氢原子、低级烷基基团、低级链烯基基团、低级炔基基团、环烷基低级烷基基团或芳烷基基团; R^2 代表氢原子、低级烷基基团或芳烷基基团; R^3 代表氢原子、低级烷氧基基团、硝基基团、羟基基团、低级烷氧基羰基基团或卤素原子; X 代表单键。

18. 如权利要求10所述的药物组合物, 其特征在于Het代表含氮杂环基团; X代表结合到所述含氮杂环的氮原子上的单键。

19. 一种制备由结构式 (Ia):

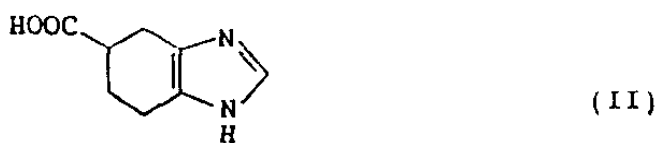


表示的四氢苯并咪唑衍生物的方法, 其中Het代表可由选自由低级烷基基团、低级链烯基基团、低级炔基基团、环烷基低级烷基基团、芳烷基基团、低级烷氧基基团、硝基基团、羟基基团、低级烷氧基羰基基团和卤素原子构成的组的1至3个取代基取代的杂环基团; X^1 代表连接到杂环的氮原子上的单键或连接到杂环的碳原子上的 $-NH-$, 该方法包括使由下式 (III)



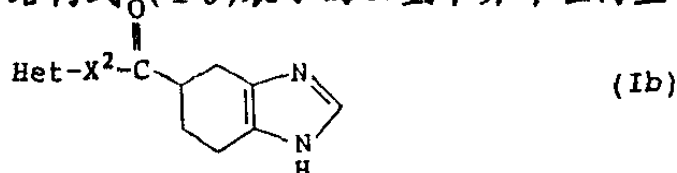
(其中Het和 X^1 如上所定义)

表示的胺、酰胺或脲与由式 (II)



表示的羧酸或其活性衍生物进行反应。

20. 一种制备由结构式 (I b) 表示的四氢苯并咪唑衍生物的方法，



其中Het代表可由选自由低级烷基基团、低级链烯基基团、低级炔基基团、环烷基低级烷基基团、芳烷基基团、低级烷氧基基团、硝基基团、羟基基团、低级烷氧基羰基基团和卤素原子构成的组的1至3个取代基取代的杂环基团；X²代表连接到由Het表示的杂环的碳原子上的单键，该方法包括使由下式 (III a)

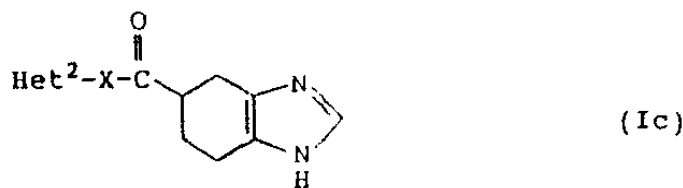


(其中Het和X²如上所定义) 代表的杂环化合物与由下式 (II)

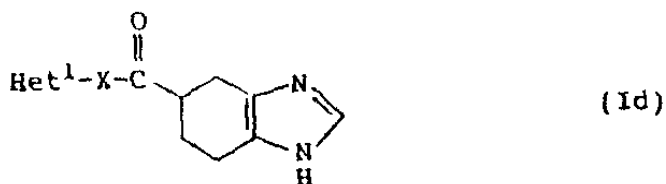


代表的羧酸或其活性衍生物进行反应。

21. 一种制备由结构式 (I c) 表示的四氢苯并咪唑衍生物的方法



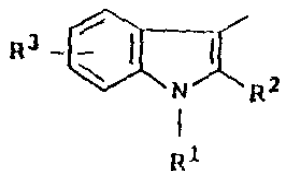
其中 Het^2 表示由 Het^1 衍生而来的杂环基团, Het^1 表示可由选自低级烷基基团、低级链烯基基团、低级炔基基团、环烷基低级烷基基团、芳烷基基团、低级烷氧基基团、硝基基团、羟基基团、低级烷氧基羰基基团和卤素原子构成的组的 1 至 3 个取代基取代的, 且在其环中有 $-\text{NH}-$ 的杂环基团, 所述 Het^1 中的 $-\text{NH}-$ 被转变成 Het^2 中的 $\begin{array}{c} -\text{N}- \\ | \\ \text{R} \end{array}$, 其中 R 表示低级烷基基团、低级链烯基基团、低级炔基基团、环烷基低级烷基基团或芳烷基基团; X 代表结合到杂环的碳原子或氮原子上的单键或 $-\text{NH}-$, 该方法包括将由结构式 (Id) 表示的化合物的 N 烷基化, (即氮原子烷基化)



其中 Het^1 和 X 如上所定义。

22, 如权利要求 19 所述的方法, 其特征在于 Het^1 是含氮杂环基团, X 是单键。

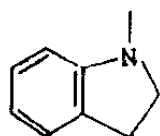
23, 如权利要求 20 所述的方法, 其特征在于 Het^1 是由结构式



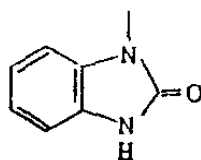
表示的杂环基团, 其中 R^1 代表氢原子、低级烷基基团、低级链烯基基

团、低级炔基基团、环烷基低级烷基基团或芳烷基基团； R^2 代表氢原子、低级烷基基团、或芳烷基基团； R^3 代表氢原子、低级烷氧基基团、硝基基团、羟基基团、低级烷氧基羰基基团或卤素原子。

24. 如权利要求22所述的方法，其特征在于所述含氮杂环基团是



25. 如权利要求22所述的方法，其特征在于所述含氮杂环基团是

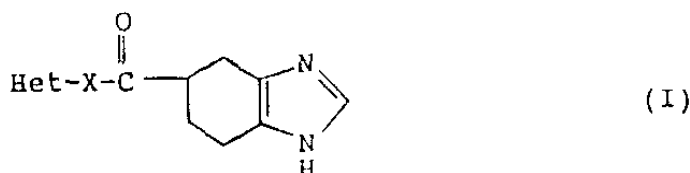


26. 如权利要求23所述的方法，其特征在于 R^1 是甲基基团， R^2 和 R^3 各是氢原子。

27. 如权利要求23所述的方法，其特征在于 R^1 是2-丙炔基基团， R^2 和 R^3 各是氢原子。

四氢苯并咪唑衍生物

本发明涉及由下式 (I) 表示的四氢苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐, 它们可用作为5-H T₃受体的拮抗物



式中Het表示可以被选自下述基团的1至3个取代基取代的杂环, 所述基团包括低级烷基, 低级链烯基, 低级炔基, 环烷基-低级烷基, 芳烷基, 低级烷氧基, 硝基, 羟基, 低级烷氧基羰基, 卤原子; X表示单键或-NH-, 连结在杂环基的碳原子或氮原子。

对于5-H T₃受体, 一般已知的拮抗物包括如在英国专利2125398, 2166726, 2166727 和2126728(相应于J P-A-59-36675 和J P-A-59-67284, 术语J P-A-在此是指未审查的已公开的日本专利申请) 中公开的氮杂双环化合物, 如在英国专利2153821(相应于J P-A-60-214784) 中公开的四氢吡唑化合物, 以及如在欧洲专利200444 (相应于J P-A-61-275276) 中公开的氮杂双环化合物。

本发明人对显示出对5-H T₃受体有拮抗性的化合物进行了广泛的调查研究, 结果发现, 由一般式 (I) 表示的化合物是一种显示出高5-H T₃受体拮抗活性的新颖化合物, 并由此产生了本发明。本发明的化合物与上述任何一种已知的5-H T₃受体的拮抗物在结构上是完全不同的。

在一般式 (I) 中, 用Het表示的杂环基团包括单环残基或稠环的杂环残基。杂环特殊例子有吡咯烷, 哌啶, 哌嗪, 吗啉, 吡咯, 咪

喃，噻吩，咪唑，噁唑，噻唑，吡唑，异噁唑，异噻唑，三唑，噻二唑，噁二唑，吡啶，哒嗪，嘧啶，吡嗪，4H-环戊噻唑，吡啶，异吡啶，2,3-二氢吡啶（二氢吡啶），异二氢吡啶，羟基吡啶，吡唑，中氮茛，苯并噻吩，苯并咪唑，苯并噻唑，苯并咪唑，苯并噁唑，4,5,6,7-四氢苯并噻吩，2,3-二氢苯并咪唑-2-酮，喹啉，异喹啉，1,2,3,4-四氢喹啉，1,2,3,4-四氢异喹啉，1,4-苯并噁嗪，吩噻嗪，吡嗪， β -吡啶，等等。

杂环基团可以在合适的位置有取代基，比如低级烷基，低级链烯基，低级炔基，环烷基低级烷基，芳烷基，低级烷氧基，硝基，羟基，低级烷氧基羰基，卤原子，等等。

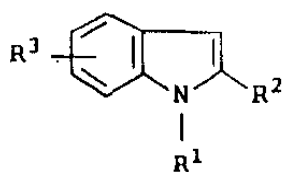
除非特别指定，术语“低级烷基”在此的意义是指直链的或带支链的具有1至6个碳原子的烷基。低级烷基的特别例子有甲基，乙基，丙基，丁基，戊基，己基，异丙基，异丁基，叔-丁基，异戊基，叔-戊基，异己基，等等。

“低级链烯基”的例子包括乙烯，烯丙基，1-丙烯基，2-丁烯基，异丙烯基，等等。“低级炔基”的例子包括乙炔，2-丙炔基等等。

“环烷基-低级烷基”的例子包括环丙基甲基，环戊基甲基，环己基甲基，环己基乙基，环庚基甲基，等等。“芳烷基”的例子包括苄基，苯乙基，等等。“低级烷氧基”的例子包括甲氧基，乙氧基，丙氧基，丁氧基，戊氧基，己氧基，异丙氧基，异丁氧基，叔-丁氧基，异戊氧基，叔-戊氧基，异己氧基，2-乙基丁氧基，等等。“低级烷氧基羰基”的例子包括甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，异丙氧基羰基，丁氧基羰基，叔-丁氧基羰基，戊氧基羰基，己氧基羰基，等等。

卤原子包括氯，溴，碘和氟原子。

由一般式(I)表示的化合物中，较好的是其中的Het由下式表示：

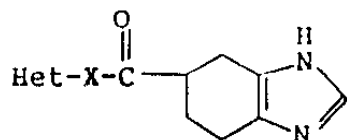


式中 R^1 表示氢原子，低级烷基，低级链烯基，低级炔基，环烷基-低级烷基，或低级炔基，环烷基-低级烷基，或芳烷基； R^2 表示氢原子，低级烷基，或芳烷基； R^3 表示氢原子，低级烷氧基，硝基，羧基，低级烷氧基羰基，或卤原子；

以及 X 是表示单键的，且其中的 Het 代表了含氮的杂环，以及 X 是连接于含氮杂环的氮原子的单键。

本发明还包括了一般式 (I) 化合物的一些盐，作为例子的盐有与无机碱成的盐，如，钠盐和钾盐，与有机碱成的盐，如乙胺，丙胺，二乙胺，三乙胺，吗啉，哌啶，N-乙基哌啶，二乙醇胺，和环己胺；与氨基酸成的盐，如赖氨酸，鸟氨酸，铵盐；与无机酸成的盐，如盐酸，硫酸，磷酸，和氢溴酸，和有机酸所成的盐如醋酸，草酸，琥珀酸，柠檬酸，马来酸，苹果酸，富马酸，二苯甲酰基酒石酸，酒石酸，及甲磺酸；与酸性氨基酸成的盐，如谷氨酸和天门冬氨酸。

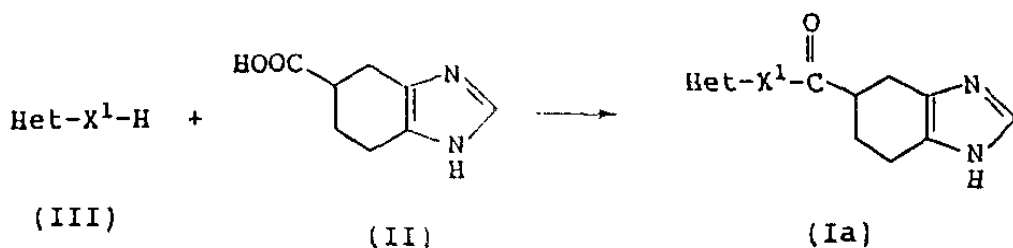
尽管本发明化合物是由一般式 (I) 表示的，本发明还进一步包括了这些化合物的互变异构体：



另外，本发明化合物在分子中带有不对称碳原子，以及所有赋予这些不对称碳原子的异构体，比如，光学活性化合物，外消旋物，非对映体，等等，都被包括在本发明的化合物中。

下面描述制备本发明化合物的方法。

方法1(酰胺化)



式中Het如上所述，X¹表示连结于杂环的氮原子的单键，或者X¹表示连结于杂环的碳原子的-NH-。

本发明的一般式(Ia)化合物可以通过由一般式(III)表示的胺、酰胺、或尿素与由一般式(II)表示的4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-羧酸或其反应性衍生物反应而制得。

所述反应是通过各种任意已知的制备酰胺键的连结方法而进行的，要用的溶剂是无特殊限定的，包括二噁烷，二乙醚，四氢呋喃，氯仿，乙酸乙酯，以及二甲基甲酰胺。

将一般式(II)化合物与一般式(III)化合物进行反应，或者是以游离酸的形式或者是以其反应性衍生物的形式，例如，酰基卤，酸酐，酰基叠氮，以及各种通常用在肽类合成中的活性酯。在前种情形中，形成酰胺连结可以通过使用任意常用的缩合剂来实现，比如N,N-二环己基碳化二亚胺。

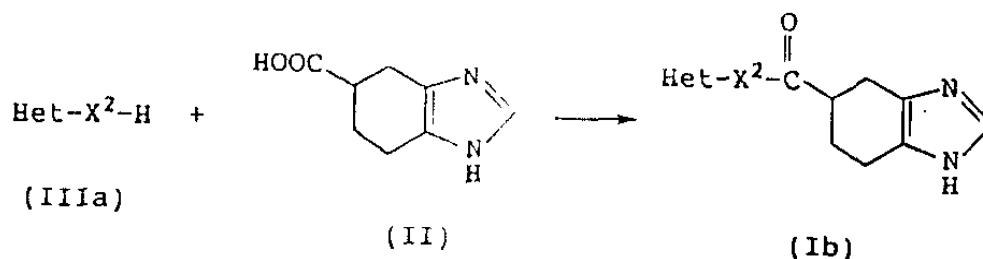
在某些情形中，根据一般式(II)化合物的活性衍生物种类，反应较好地是在碱存在下进行，比如无机碱，有碳酸氢钠，碳酸氢钾，碳酸钠，和碳酸钾；以及有机碱，有三乙基胺，二异丙基乙基胺、二甲基苯胺和吡啶。

化合物(III)通常是以其本身使用，或者如果需要，在被转化成相应的碱金属盐后使用。

化合物(III)要求以相对于化合物(II)或其活性衍生物是等摩尔或过量的量使用。

反应可以在室温下冷却，或在加热下进行，根据各种酰胺连结反应模式而选择，一般在室温下或冷却下进行。

方式2:



式中Het如上所述， X^2 代表连结于如Het所表示的杂环的碳原子的单键。

化合物 (Ib) 可以通过将一般式 (IIIa) 代表的杂环化合物与一般式 (II) 代表的羧酸化合物或其反应性衍生物反应而得到。

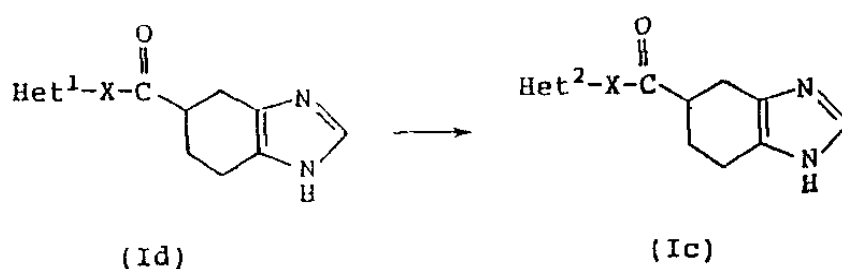
所述反应可以由任意的各种已知的用羧酸或其衍生物合成羰基化合物的方法进行。

当使用一般式 (II) 的羧酸时，与一般式 (IIIa) 化合物的反应是使用多磷酸，例如，作为缩合剂的脱水缩合反应。反应可以用溶剂也可以不用溶剂。可以用的溶剂无限定，只要对反应是惰性的，但一般地，选择溶剂具有一适当的沸点，考虑到反应温度。合适溶剂的例子有，苯烷，四氢化萘，二甘油二甲醚，等等。反应在室温，或较好地加热下进行。

当使用一般式 (II) 的羧酸的酰基卤时，所述反应是Friedel-Crafts 反应，可以通过已知的使用路易斯酸的方法或其各种改变的方法来进行，路易斯酸有氯化铝，氯化铁，氯化锡，乙醚合三氯化硼，和四氯化钛。可以使用对反应是惰性的溶剂，较好地根据所用的各种路易斯酸来选择。合适溶剂的例子有乙腈和二硫化碳。反应在室温下，通常在加热下进行。

在使用一般式 (II) 羧酸的酰胺时, 所述反应为 Vilsmeier 反应, 这是个经常用来合成杂环羰基化合物的已知反应模式。将酰胺转化成 Vilsmeier 复合物的试剂包括通常的卤化剂, 比如五氯化磷和磷酰氯。反应可以用溶剂, 也可以不用溶剂。在用溶剂时, 可用各种溶剂, 只要对反应是惰性的。合适溶剂的例子有, 1,2- 二氯乙烷。反应在室温下或在加热下进行, 较好地是在加热下进行。

方法3(N- 烷基化反应)



式中 X 如上所述; Het¹ 表示在其环中具有 -NH- 的杂环基团; Het² 表示在 Het¹ 中的 -NH- 部分被转化成 -N- 的杂环基团, 其中 R⁴ 代表低级烷基, 低级链烯基, 低级炔基, 环烷基- 低级烷基, 或芳烷基。

所述反应是 N- 烷基化反应。术语“烷基化”在此用来表示引入低级烷基, 低级链烯基, 低级炔基, 环烷基- 低级烷基或芳烷基。可以使用各种已知的烷基化技术。例如, 烷基化可通过使用烷基化试剂直接进行 N- 烷基化, 反应在冷却下、在室温下、或在加热下进行, 较好地是反应在冷却或室温下进行。可以使用各种对反应是惰性的溶剂, 比如, 二噁烷和二甲基甲酰胺。反应在碱存在下生效或使用化合物 (Id) 在其氨基基团的碱金属盐生效。合适的烷基化试剂的例子包括烷基卤和烷基硫酸盐。合适的碱的例子包括无机碱, 比如氢氧化钠, 碳酸氢钠, 碳酸氢钾, 碳酸钠, 和碳酸钾, 以及有机碱, 比如三乙基

胺，二异丙基胺，二甲基苯胺和吡啶。

由此而得到本发明化合物通过常用的化学手段被分离和纯化成为要么是游离态形式要么是盐的形式，化学手段有比如抽提，结晶，重结晶，及各种层析技术制得。

作为外消旋形式得到的化合物，可以通过合适的起始化合物或通过一般的拆分技术被引成立体化学上纯的异构体（所述技术比如是，一种包含括中途用一般的光学活性酸，比如二苯甲酰酒石酸，得到非对映异构体盐然后进行光学拆分的方法）。

本发明化合物及其盐特别地抑制在被麻醉的鼠子中由5-羟色胺引起的瞬变心搏徐缓，如在后面描述的试验实施例1中所证实的，并由此而相信它们具有对5-HT₂-受体的拮抗性。因此，本发明化合物及其盐被认为可抑制由于抗癌物，比如顺铂，引起的呕吐，或者由辐照引起的呕吐，并在防止和处理周期性偏头痛，cluster 头痛，三叉神经痛，忧虑症，胃肠紊乱，胃溃疡，过敏性肠综合症等方面是有用的。

含有至少一种本发明化合物或其盐作为活性成分的药物组合物是以各种剂型形式制备的，例如，片剂，粉剂，粒剂，胶囊，丸剂，液剂，注射剂，栓剂，软膏，糊剂以及类似形式，使用通常在药物中使用的载体、赋形剂和其他在药物中的添加剂。制剂可以口服，包括舌下服用，或不经肠道的。

用于药物组合物的载体或赋形剂包括固体或液体，是药理学上可接受的无毒性材料，比如乳糖，硬脂酸镁，淀粉，滑石，明胶，琼脂，果胶，阿拉伯胶，橄榄油，芝麻油，椰子油，乙二醇，以及类似物。

本发明化合物的临床剂量是大致确定的，考虑到病人各种条件，体重，年龄，性别，等等。常用的是静脉注射的为0.1至10毫克/天的范围，口服的为0.5至50毫克/天，对于成年人的一次或分开几次服用的剂量。

本发明化合物的药理作用由试验实施例来证实。

试验实施例1

对于5-H T₃-受体的拮抗性

静脉注射1克/公斤剂量的尿烷麻醉九周龄大的Wistar 雄性鼠，在人工呼吸下测量血压和心率。将静脉施用对5-H T₃-是选择性拮抗的5-羟色胺或2-甲基5-羟色胺引起的心率和血压的瞬间下降作为对5-H T₃-受体反应的指数 [Bezold-Jarish reflex; Paintal, A. S. Physiol. Rev. vol. 53, p. 159 (1973)]。

当在施用5-羟色胺（或2-甲基5-羟色胺）前10分钟或60分钟静脉注入（0.03至3微克/千克）或口服（1至30微克/千克）本发明化合物或其盐时，由5-羟色胺或2-甲基5-羟色胺引起心率和血压下降是依据剂量而被抑制。

本发明化合物对5-羟色胺引起的老鼠中的Bezold-Jarish (BJ) 反射的抑制活性显示在下列表1中

表 1

试验化合物的 样品编号	BJ反射抑制活性 (ED ₅₀ , 微克/千克, i.v.)
2	0.29
4	0.044
9	0.80
36	0.063

试验实施例2

对抗癌药物引起的呕吐的抑制

当对体重1至1.5公斤的雄性雪貂皮下注射或口服0.01至0.3毫克/公斤本发明化合物时，由腹腔内施用10毫克/千克的顺铂引起的

呕吐被抑制。

试验实施例3

应激反应性的排粪的抑制

将九周龄大的雄性Wistar 鼠关在笼子里以限制其应激反应，测定排粪量。静脉注射本发明的化合物和其盐(1至100 微克/ 千克)可依剂量地抑制由限制应激反应而引起的加速排粪量。

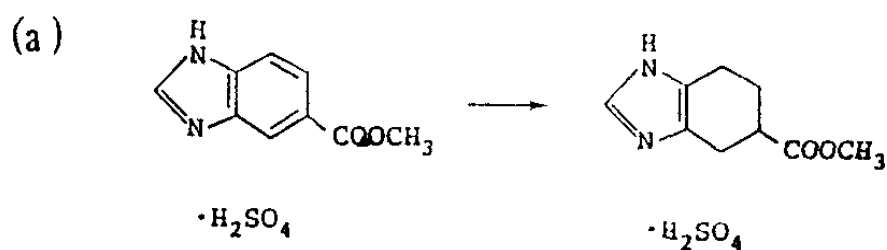
试验实施例4

毒性

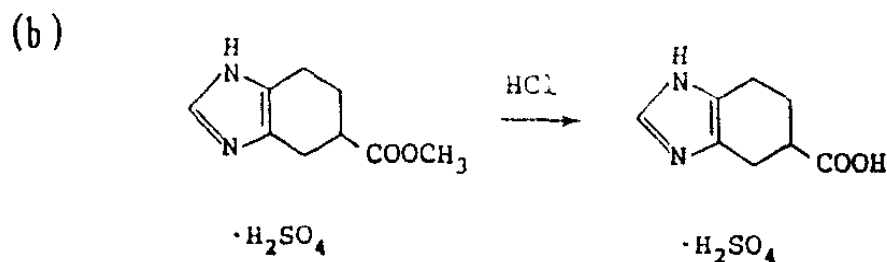
本发明化合物在雄性小鼠中的急性毒性是100 至150 毫克/ 千克(静脉) i.v.,按由上而下的方法测定的，由此显示出本发明化合物是低毒性的。

本发明化合物更详细地用参考实施例，实施和配方实施例来描述，应说明的本发明不被这些实施例所限制。

参考实施例1



在1 升容积的压热锅中，在600 毫升乙酸中溶解40.0克5-苯并咪唑羧酸甲酯硫酸盐，往其中加入11克10% 钨碳作为催化剂进行80℃、60大气压下的氢化反应5 小时。过滤去掉催化剂，减压浓缩母液，得41.0克4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-羧酸甲酯硫酸盐，为油状物。



将由上得到的油状脂硫酸盐41.0克溶解在350 毫升水和340 毫升浓盐酸的混合物中，在100 °C 搅拌混合物3 小时。浓缩后，生成结晶用丙酮洗涤所得的晶体，得到29.6克(76.8%，以苯并咪唑酯为基础)的4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5- 羧酸硫酸盐。

物理化学性能:

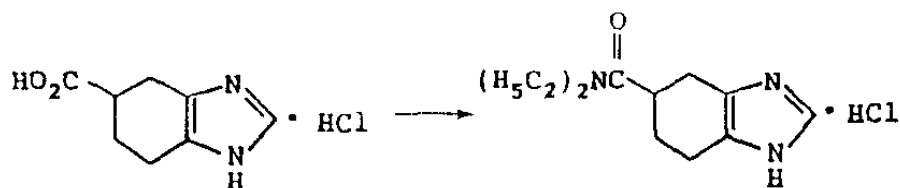
熔点: 145—148 °C

NMR (d_6 -DM SO) δ 1.60 —3.00 (7H, m), 8.84 (1H, s)

质谱 (E I): m/z , 166 (M^+ , 游离态化合物)

(C I): m/z , 167 (M^+ , 游离态化合物)

参考实施例2



往含有氯化钠的0.30克4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5- 羧酸氯化氢中加入5 毫升亚硫酸氯，在90 °C 搅拌2 小时，减压蒸馏去除过量的亚硫酸氯。往剩余物中加入10毫升二氯甲烷，在5 °C 下再往其中加入2 毫升二乙基胺，接着室温搅拌16小时。往所得混合物中加入40毫升二氯甲烷，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤混合物，再用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏去除溶剂，得到0.22克N, N- 二乙基 -4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5- 羧酰胺

NMR (TMS, $CDCl_3$): δ 1.15 (t, 6H),

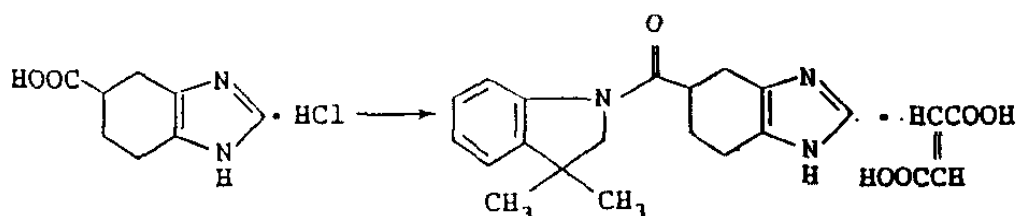
2.0—3.5 (m, 7H), 3.10 (q, 4 H),

8.15 (s, 1 H), 9.50 (s, 1H),

质谱 (FAB, P_{DS}) m/z , 222 ($M^+ + 1$)

往上述所得化合物中加入1 毫升4 N溶于乙酸乙酯的盐酸溶液，减压蒸馏去除溶剂，得到0.27克N, N- 二乙基- 4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5- 羧酰氯。

实施例1



在0.7 毫升的亚硫酸氯中，回流0.13克4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5- 羧酸氢氯化物 (含有氯化钠)30 分钟，减压蒸馏去除挥发性物质。在冰冷浴中往剩余物中加入0.15克3,3-二甲基二氢吲哚和0.15毫升三乙基胺在2 毫升二氯甲烷中的溶液。在于室温下搅拌混合物过夜后，往其中加入5 毫升碳酸钠水溶液，用氯仿抽提混合物。干燥有机层，减压蒸馏去除溶剂，将剩余物进行硅胶柱层析，用氯仿/ 甲醇作为洗脱剂，得到0.11克5[(2,3- 二氢-3,3- 二甲基吲哚-1- 基) 羰基]-4, 5,6,7-四氢苯并咪唑，为油状物。然后用甲醇/ 乙腈中的富马酸溶液处理油状物，得到0.09克5-[(2,3-二氢-3,3- 二甲基吲哚-1- 基) 羰基- 4,5,6,7-四氢苯并咪唑富马酸盐。

物理化学性质：

熔点： 119—123 °C

元素分析 $C_{18}H_{21}N_3O \cdot C_4H_4O \cdot H_2O \cdot 0.3 CH_3CN$

计算值(%) C 61.44 H 6.36 N 10.46

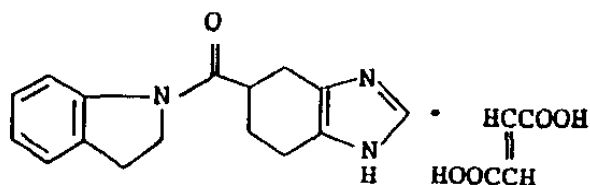
实验值(%) C 61.60 H 6.03 N 10.46

质谱：(E I)： m/z ， 295 (M^+ ,为游离态化合物)

以与实施1 相同的方式合成下列化合物

实施例2

5-[(2,3-二氢咪唑-1-基) 羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑富马酸盐



物理化学性质:

熔点: 206—208 °C (甲醇/乙腈)

元素分析 $C_{16} H_{17} N_3 O \cdot C_4 H_4 O_4 \cdot 0.3 H_2 O$

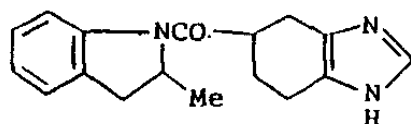
计算值(%) C 61.78 H 5.60 N 10.81

实验值(%) C 61.92 H 5.53 N 10.68

质谱:(EI): m/z , 267(M^+ , 为游离态化合物)

实施例3

5-[(2-甲基-2,3-二氢咪唑-1-基) 羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑



物理化学性质:

熔点: 230—234 °C (dec.) (从乙酸乙酯/己烷中重结晶)

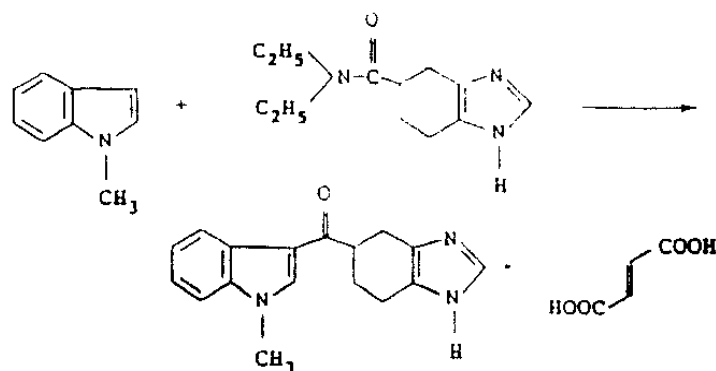
元素分析 $C_{17} H_{19} N_3 O$

计算值(%) C 72.57 H 6.81 N 14.93

实验值(%) C 72.76 H 6.78 N 14.62

质谱: m/z , 281(M^+)

实施例4



在80℃边搅拌边加热0.27克(1.05毫摩尔)的N,N-二乙基4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-羧酰胺氢氯化物,0.16毫升(1.25毫摩尔)的1-甲基吲哚,和0.15毫升(1.65毫摩尔)的磷酰氯混合物1使在80℃反应2小时。往其中加入30毫升水,用1N氢氧化钠水溶液使混合物呈碱性,然后用乙酸乙酯抽提。用无水硫酸镁干燥乙酸乙酯层并过滤,减压蒸馏滤液,硅胶柱层析残留物(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇/氨水=10:1:0.1的体积比)并用制备型薄层层析(展开剂:二氯甲烷/甲醇/氨水=10:1:10.1体积比),得到20毫克泡沫状物。往所得产品中加入富马酸使其转化成富马酸盐,从乙酸乙酯/甲醇(10:1体积比)中重结晶,给出10毫克5-[(1-甲基吲哚-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑富马酸盐。

物理化学性质:

熔点: 97—102℃

质谱: (EI):m/z, 279(M⁺,游离态化合物)

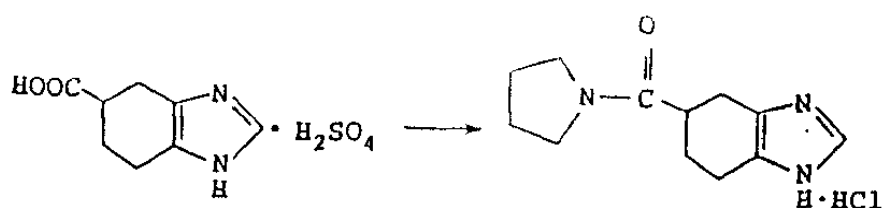
NMR(CDCl₃) δ(游离态化合物)

1.90—3.00(7H,m,CH,CH),

3.80(3H,s,N-Me),7.20(2H,m,ArH),

7.50—8.00(4H,m,ArH),8.30(1H,m,NH)。

例5



在53毫升的乙腈中加入5.3克的4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-羧酸盐和2.9毫升的亚硫酸氯，而且在53—55℃对该混合物搅拌1.5小时。在减压下蒸馏上述混合物以便除去溶剂10至15毫升。随后，把15毫升的乙腈加入其中，在减压下再对该混合物进行蒸馏以便除去溶剂10到15毫升。在2℃或2℃以下把残留液滴加入14.2克的吡咯烷溶解在50毫升乙腈的溶液中。滴加结束后，把温度回升到室温，并对该混合物搅拌1小时，接着在减压下浓缩，对残留物加入30毫升的饱和的氯化钠水溶液，而且用氯仿(50ml × 3)萃取该混合物。上述氯仿层用无水硫酸镁进行干燥，在减压下浓缩，在乙醇中用盐酸来处理，从乙醇/乙酸乙酯中进行重结晶从而可得4.25克(82.9%)的N-[(4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-基)羰基]吡咯烷氢氯化物。

物理化学性质：

熔点：234—236℃

$C_{12}H_{18}N_3OCl \cdot 0.2H_2O$ 的元素分析：

计算值(%)：C 55.57；H 7.15；N 16.20；Cl 113.67

测得值(%)：C 55.64；H 6.99；N 16.18；Cl 113.79

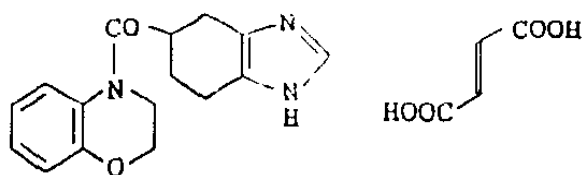
质谱(EI)： m/z , 291(M^+ ，作为一种单体化合物)

以下化合物是按照例5的相同方法进行合成的。

例6

4-(4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-基羰基)-2,3-二氢-1,4-苯并噁

噻富马酸盐



物理化学性质:

熔点: 176—178 °C (甲醇/ 乙腈)

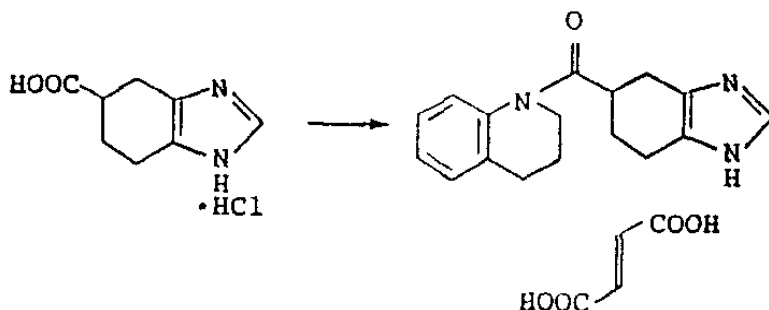
质谱(E I): m/z : 283 (M^+ , 作为一种游离化合物)

$C_{16}H_{17}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$ 的元素分析:

计算值(%): C 60.14, H 5.30, N 10.52,

测得值(%): C 59.95, H 5.28, N 10.55

例7



在5 毫升的亚硫酸氯中加入具有纯度34.5%(含氯化钠) 的0.58克 (0.98mmol) 4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5- 羧酸氢氯化物, 并把该混合物在90°C 搅拌4 小时。冷却以后, 在减压下把这溶液进行蒸馏以便除去亚硫酸氯。对残留物加入10毫升二氯甲烷, 并把0.20毫升(1.59mmol) 1,2,3,4-四氢喹啉和0.35毫升(2.53mmol) 三乙胺加入其中, 接着在室温下搅拌48小时。对上述反应混合物加入40毫升二氯甲烷, 并用1 N 的氢氧化钠水溶液这混合物进行洗涤, 然后用无水硫酸镁进行干燥。

在减压下通过蒸馏以除去溶剂，并采用二氯甲烷/ 甲醇/ 氨水(按体积比为10:1:0.1)作为洗脱剂把残留物经过硅胶柱色谱法纯化以便得到100 毫克的泡沫状物质，然后用乙醇中的富马酸40毫克来处理以便转换成富马酸酯。从乙酸乙酯/ 甲醇(体积比10:1) 重结晶可得90毫克(33.3%) 的1-[(4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-基) 羰基]-1,2,3,4-四氢喹啉富马酸酯。

物理化学性质:

熔点:98 —100 °C

$C_{17} H_{19} N_3 O \cdot C_4 H_4 O_4 \cdot 2 H_2 O$ 的元素分析:

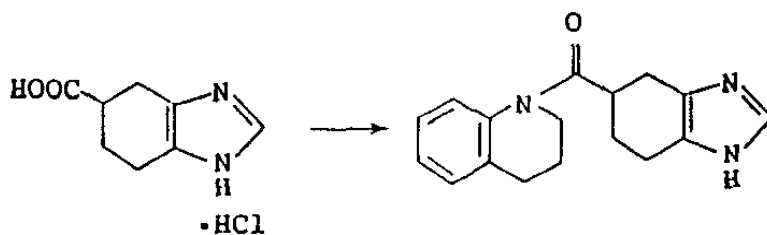
计算值(%): C 58.19, H 6.27, N 9.69

测得值(%): C 58.43, H 5.73, N 9.53

NMR (DM SO- d_6) δ ppm: 1.90 (4H ,q, 7Hz, 喹啉 $CH_2 \times 2$)
 2.00 —3.00 (7H ,m, 苯并咪唑 $CH_2 \times 3, CH$),
 3.70 (2H ,t, J = 7 Hz, $CH_2 N$),
 6.60 (2H ,s, 富马酸 $CHX Z$),
 7.16 (5H ,m, Ar H, NH),
 7.55 (1H ,s, 咪唑 CH)

质谱 (E I): m/z ; 281 (M^+ , 作为一种游离化合物)

例8



对5 毫升亚硫酸氯中加入具有纯度34.5%(含氯化钠)的0.58克(0.98mmol)4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-羧酸氢氯化物,随后在90℃搅拌4小时。冷却后,在减压下把上述反应混合物进行蒸馏以便除去亚硫酸氯。对残留物加入10毫升二氯甲烷、0.20毫升(1.57mmol)1,2,3,4-四氢异喹啉和0.35毫升(2.53mmol)三乙胺,并在室温下把该混合物搅拌48小时。对该反应混合物加入40毫升二氯甲烷,并用1 N 氢氯化钠水溶液洗涤这混合物,而且把它用无水硫酸镁进行干燥。在减压下通过蒸馏从残留物中除去溶剂。接着采用二氯甲烷/甲醇/氨水(体积比10:1:0.1)作为洗脱剂把上述残留物经过硅胶柱色谱法纯化以便获得0.15克的白色泡沫状物质,然后让它从二乙醚/乙酸乙酯中重结晶以便获得40毫克(14.8%)2-[(4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-基)羰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉。

物理化学性质:

熔点:128—130 °C

NMR (DM SO- d_6) δ ppm: 2.00—3.00 (7H, m, $\text{CH}_2 \times 3$, CH 苯并咪唑)
 3.00 (2H, t, $J = 5 \text{ Hz}$, CH_2),
 3.40 (2H, t, $J = 5 \text{ Hz}$, $-\text{CH}_2-$), 4.24 (2H, s, CH_2N),
 7.22 (6H, m, Ar H, NH)

质谱 (EI): m/z , 281 (M^+)

例9



把0.78克的4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-羧酸硫酸盐和3毫升的亚硫酸氯的混合物在50℃时加热20分钟,接着,在减压下通过浓缩来除去过量的亚硫酸氯从而得到一种羧酸的氯化物。在冰冷却下把在3毫升的二甲基甲酰胺中的上述反应结果所得的溶液加入到1.61克的2-羟基苯并咪唑和0.50克的60%油状氢氧化钠的二甲基甲酰胺溶液(30毫升)中,然后,在室温下搅拌该反应混合物1小时,接着,在减压下浓缩,用0.5 N盐酸把残留物进行酸化,并过滤去任何不溶物质。滤液用碳酸钾进行碱化,然后用过滤方法来收集生成的晶体,用水来洗涤晶体并在丙酮中搅拌过夜。再通过过滤来收集生成的晶体从而获得0.20克(24%)的1-[(4,5,6,7-四氢化苯并咪唑-5-基)羰基]-2,3-二氢化苯并咪唑-2-酮。

物理化学性质:

熔点:271—274 °C (分解)

$C_{15}H_{14}N_4O_2 \cdot 0.4 H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C 62.23; H 5.15; N 19.35

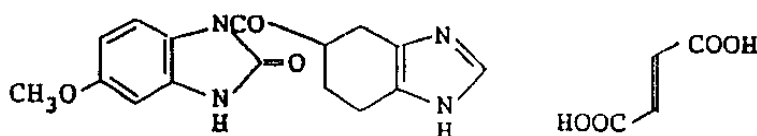
测得值(%): C 62.41; H 5.02; N 19.06

质谱(EI): m/z , 282 (M^+)

以下化合物的合成以例9的相同方式进行。

例10

5-甲氧基-1-[(4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-基)-羰基]-2,3-二氢苯并咪唑-2-酮富马酸盐



物理化学性质:

熔点: 215—218 °C (分解) (从甲醇中重结晶的)

质谱 (E I): m/z : 312 (M^+ , 作为一种游离化合物)

NMR (DM SO- d_6) δ ppm: 1.57—2.34 (2H, m)

2.34 — 3.10 (4H, m), 3.76 (3H, s),

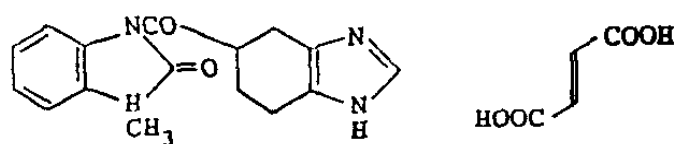
3.90 — 4.28 (1H, m), 6.58 (2H, s),

6.32 — 6.84 (2H, m), 7.62 (1H, s),

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

例11

1-甲基-3-[(4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-基)-羰基]-2,3-二氢苯并咪唑-2-酮富马酸盐



物理化学性质:

熔点: 145—147 °C (从甲醇/乙腈中重结晶的)

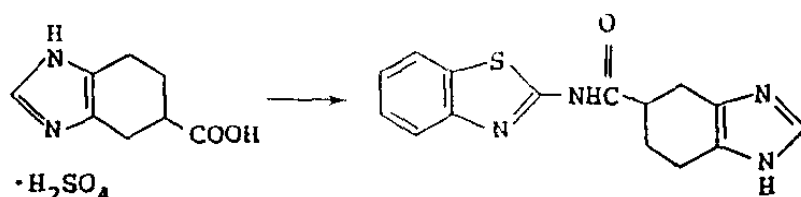
质谱 (E I): m/z : 296 (M^+ , 作为一种游离化合物)

$C_{16}H_{16}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.5 H_2O$ 的元素分析:

计算值 (%): C 57.00, H 5.02, N 13.30

测得值 (%): C 56.91, H 5.06, N 13.31

例12



在10毫升的1,2-二氯乙烷中把1.32克的4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-羧酸硫酸盐和1.78克亚硫酸氯进行加热回流30分钟。在减压下通过蒸馏把过量的亚硫酸氯和溶剂除去。残留物溶解在4毫升的干二甲基甲酰胺中。在冰冷却下把上述溶液加入在干的10毫升二甲基甲酰胺的2.7克2-氨基苯并咪唑的溶液中，接着在室温下搅拌1小时。在减压下通过蒸馏除去溶剂，并用硅胶柱色谱法使用二氯甲烷/甲醇混合溶剂作为展开溶剂来提纯剩余液，接着从甲醇中来重结晶从而获得0.8克(53.7%)的N-(2-苯并咪唑基)-4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-基甲酸酰胺

物理化学性质：

熔点：165—167 °C

$C_{15}H_{14}N_4OS \cdot 0.25H_2O$ 的元素分析：

计算值(%)：C 59.49；H 4.82；N 18.50；S 10.59

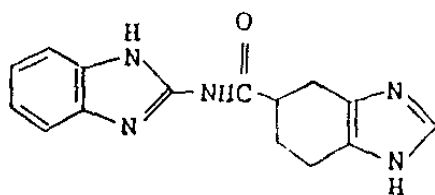
测得值(%)：C 59.30；H 4.73；N 18.49；S 10.68

质谱(EI)： m/z ，298(M^+)

以下化合物按照例12相同的方式进行合成的。

例13

N-(2-苯并咪唑基)-4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-基甲酸酰胺



物理化学性质：

熔点：182—185 °C

$C_{15}H_{15}N_5O \cdot 0.6H_2O$ 的元素分析：

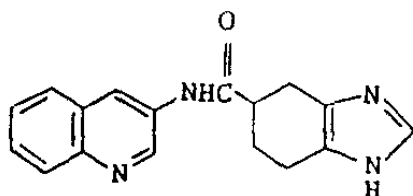
计算值(%)：C 61.67, H 5.58, N 23.97

测得值(%)：C 61.63, H 5.44, N 23.97

质谱(EI)： m/z ；281(M^+)

例14

N-(喹啉并-3-基)-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑-5-基甲酰胺



物理化学性质：

熔点：296—297 °C

$C_{17}H_{16}N_4O \cdot 0.25H_2O$ 的元素分析：

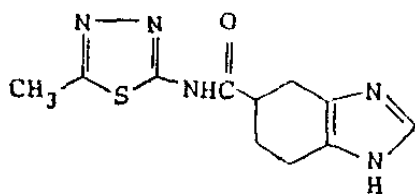
计算值(%)：C 68.79, H 5.60, N 18.87

测得值(%)：C 68.69, H 5.66, N 18.75

质谱(EI)： m/z ；292(M^+)

例15

N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-甲酰胺



物理化学性质:

熔点: > 300 °C

$C_{11} H_{13} N_5 O S \cdot 0.2 H_2O$ 的元素分析:

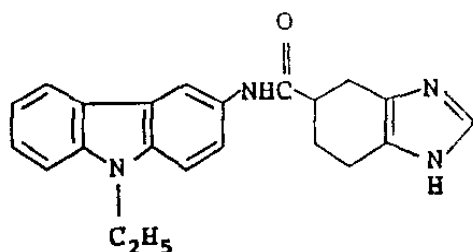
计算值(%): C 49.50, H 5.06, N 26.24, S 12.01

测得值(%): C 49.86, H 4.97, N 26.40, S 11.68

质谱(E I): m/z , 263 (M^+)

例16

N-(9-乙基咪唑-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-甲酰胺



物理化学性质:

熔点: 168—170 °C

$C_{22} H_{22} N_4 O \cdot 0.5 H_2O$ 的元素分析:

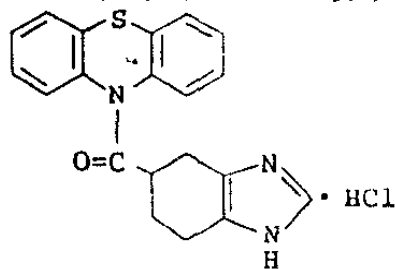
计算值(%): C 71.91, H 6.31, N 15.25

测得值(%): C 71.77, H 6.13, N 15.13

质谱(E I): m/z , 358 (M^+)

例17

N-[(4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-基)羰基]吩噻嗪氯化氢



物理化学性质:

熔点: 268—270 °C

$C_{20}H_{17}N_3OS \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

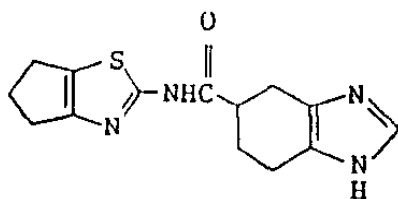
计算值(%): C 61.14, H 4.87, N 10.69, Cl 9.02

测得值(%): C 61.15, H 4.64, N 10.60, Cl 8.59

质谱(EI): m/z : 347 (M^+ , 作为一种游离化合物)

例18

N-(5,6-二氢)-4H-环五噻唑-2-基)-4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-甲酸酰胺



物理化学性质:

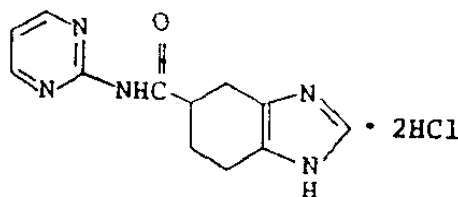
熔点: 164—165 °C

核磁共振 δ ppm: 1.70—3.00 (13 H), 7.426 (1 H)

质谱(EI): m/z : 288 (M^+), 255

例19

N-(吡啶-2-基)-4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-甲酸酰胺二氯化物盐



物理化学性质:

熔点: 287—289 °C

$C_{12}H_{13}N_5O \cdot 2HCl \cdot 1.4H_2O$ 的元素分析:

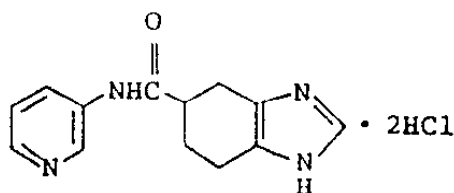
计算值(%): C 42.22, H 5.25, N 20.51, Cl 20.77

测得值(%): C 42.35, H 5.00, N 20.69, Cl 20.45

质谱(EI): m/z ; 243 (M^+ , 作为一种游离化合物)

例20

N-(吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-甲酰胺二氢氯化物
盐



物理化学性质:

熔点: 285—287 °C

$C_{13}H_{14}N_4O \cdot 2HCl$ 的元素分析:

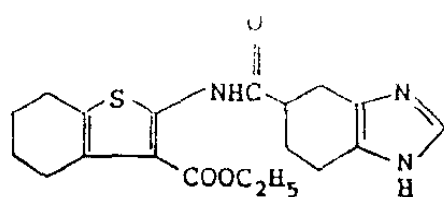
计算值(%): C 49.54, H 5.12, N 17.77

测得值(%): C 49.74, H 5.26, N 17.53

质谱(EI): m/z ; 242 (M^+ , 作为一种游离化合物)

例21

N-(3-乙氧基羰基-4,5,6,7-四氢化苯并[b]噻吩-2-基)-4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-甲酰胺



物理化学性质:

熔点: 159—161 °C

$C_{19}H_{23}N_3O_3S$ 的元素分析:

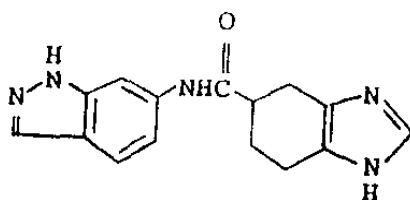
计算值(%): C 61.10, H 6.21, N 11.25, S 8.59

测得值(%): C 60.87, H 6.16, N 11.05, S 8.62

质谱 (EI): m/z , 373 (M^+)

例 22

N-(吡唑-6-基)-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑-5-甲酰胺



物理化学性质:

熔点: > 300 °C

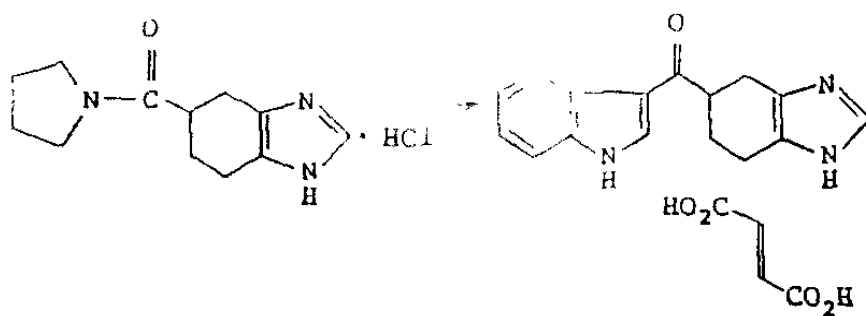
$C_{15}H_{15}N_5O$ 的元素分析:

计算值(%): C 64.04, H 5.37, N 24.89

测得值(%): C 63.79, H 5.42, N 24.75

质谱 (EI): m/z , 281 (M^+)

例 23



把例5 所得的4 克N-[(4,5,6,7- 四氢化苯并咪唑-5- 基)-羰基]吡咯烷氢氯化物加入到40毫升的二氯乙烷中，而且把2.74克的吡啶和4.4 毫升的磷酸氯加入其中，把该混合物在80℃至85℃搅拌7 小时，然后在室温时过夜。对上述混合物加入40毫升冷的碳酸钾水溶液，接着用氯仿萃取。用无水硫酸镁干燥萃取物，并在减压下通过蒸馏除去溶剂。使用氯仿/ 甲醇作为洗脱剂把上述残留物经过柱式色谱法纯化以便获得作为一种泡沫状物质的1.82克5-[(吡啶-3- 基) 羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑。以1 毫升的甲醇溶解0.16克上述结果产物和0.06克的富马酸而且把5 毫升的乙腈加入到上述溶液。通过过滤来收集生成的晶体以便获得0.13克的5-[(吡啶-3- 基) 羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑富马酸盐

物理化学性质：

熔点：153—154 °C

$C_{16} H_{15} N_3 O \cdot C_4 H_4 O_4 \cdot 0.15 C H_3 C N \cdot 0.65 H_2 O$ 的元素分析：

计算值(%)： C 61.07, H 5.24, N 11.05

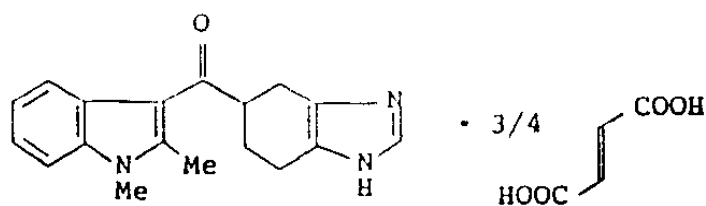
测得值(%)： C 61.11, H 5.01, N 11.04

质谱(FAB)： m/z ： 266 (M_{+1}^+ 作为一种游离化合物)

以下的化合物是以例23的相同方法进行合成的。

例 24

5-[(1,2-二甲基吡啶-3- 基) 羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑3/4富马酸盐



物理化学性质:

熔点: 220—223 °C

$C_{18}H_{19}N_3O \cdot 3/4 C_4H_4O_4$ 的元素分析:

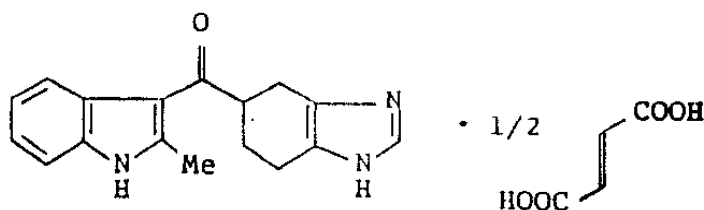
计算值(%): C 66.30, H 5.83, N 11.05

测得值(%): C 66.50, H 5.83, N 11.13

质谱(EI): m/z , 293 (M^+ 作为一种游离化合物)

例 25

5-[(2-甲基咪唑-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑1/2 富马酸盐



物理化学性质:

熔点: 221—223 °C

$C_{17}H_{17}N_3O \cdot 1/2 C_4H_4O_4 \cdot 0.25H_2O$ 的元素分析:

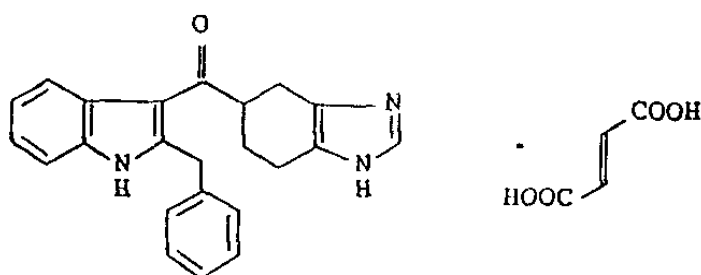
计算值(%): C 66.75, H 5.75, N 12.29

测得值(%): C 66.73, H 5.75, N 12.29

质谱(EI): m/z , 279 (M^+ , 作为一种游离化合物)

例 26

5-[(2-苄基咪唑-3-基)-羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑富马酸盐



物理化学性质:

熔点: 183—186 °C

$C_{23}H_{21}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.1 H_2O$ 的元素分析:

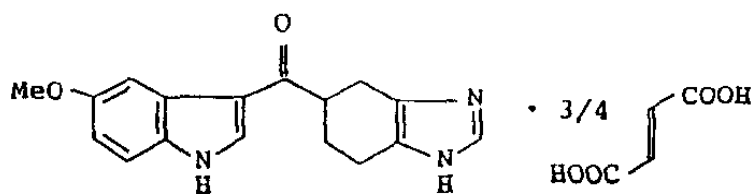
计算值(%): C 68.52, H 5.37, N 8.88

测得值(%): C 68.38, H 5.50, N 8.87

质谱(EI): m/z ; 355 (M^+ , 作为一种游离化合物)

例27

5-[(5-甲氧基咪唑-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑3/4 富马酸盐



物理化学性质:

熔点: 162—164 °C

$C_{17}H_{17}N_3O_2 \cdot 3/4 C_4H_4O_4 \cdot 0.2 CH_3CN \cdot 0.85H_2O$ 的元素分析:

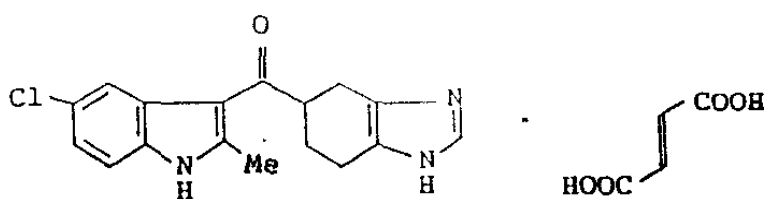
计算值(%): C 60.36, H 5.54, N 11.04

测得值(%): C 60.33, H 5.25, N 10.93

质谱(EI): m/z , 295 (M^+ , 作为一种游离化合物)

例 28

5-[5-氯代-2-甲基咪唑-3-基]-羧基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑富马酸盐



物理化学性质:

熔点: 212—213 °C

$C_{17}H_{16}N_3OCl \cdot C_4H_4O_4$ 的元素分析:

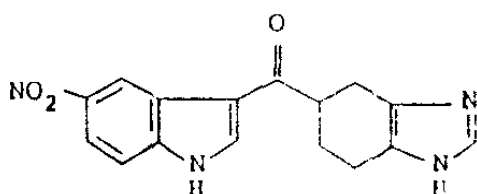
计算值(%): C 58.68, H 4.67, N 9.78, Cl 18.25

测得值(%): C 58.43, H 4.91, N 9.67, Cl 18.24

质谱(FAB, Pos): m/z , 314 (M^+ , 作为一种游离化合物)

例 29

5-[(5-硝基咪唑-3-基)羧基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑



物理化学性质:

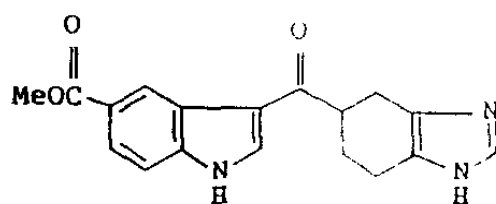
熔点: 227—229 °C

NMR (DM SO- d_6) 100 M δ : 2.00 (2 H, m), 2.70 (4 H, m),
6.63 (1 H, m), 7.44 (1 H, s),
7.64 (1 H, d, $J_{b,7}=12$ Hz),
8.10 (1 H, dd, $J_{b,7}=12$ Hz, $J_{4,b}=4$ Hz),
8.72 (1 H, s), 9.07 (1 H, d,
 $J_{4,b}=4$ Hz), 12.56 (1 H, br)

质谱 (EI): m/z , 310 (M^+)

例 30

5-[5-甲氧基羰基吲哚-3-基]-羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑



物理化学性质:

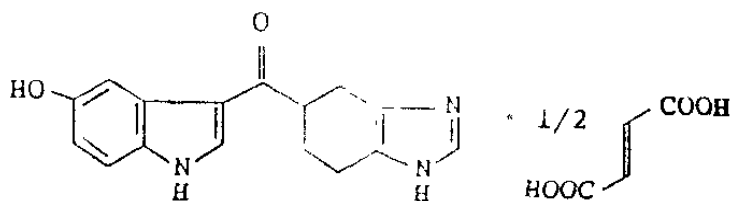
熔点: 205—209 °C

NMR (DM SO- d_6) 100 M δ : 1.90-2.15 (2 H, m), 2.83 (4 H, br),
3.75 (1 H, br), 7.56 (1 H, d,
 $J_{b,7}=2$ Hz),
7.84 (1 H, dd; $J_{b,7}=12$ Hz,
 $J_{4,b}=3$ Hz),
8.62 (1 H, d, $J_{2,NH}=4$ Hz), 8.90
(2 H, s), 12.60 (1 H, d,
 $J_{2,NH}=4$ Hz)

质谱 (E I): m/z : 323 (M^+)

例 31

5-[(5-羟基吲哚-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑1/2 富马酸盐



物理化学性质:

熔点: 282—286 °C

NMR (DM SO- d_6) 100 M δ : 1.90 (2 H, br), 2.85

(4 H, br), 3.74 (1 H, br),

6.76 (1 H, S), 6.84 (1 H,

dd, $J_{b,7} = 12$ Hz, $J_{4,b} = 4$ Hz)

7.41 (1 H, d, $J_{l,7} = 12$ Hz)

7.74 (1 H, d, $J_{4,b} = 4$ Hz,

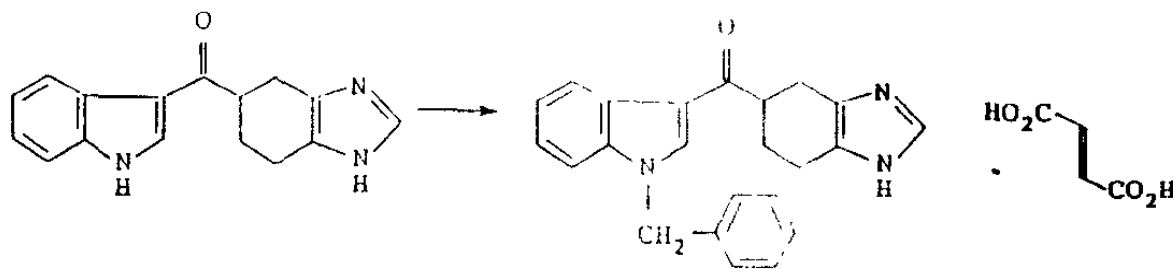
8.50 (1 H, d, $J_{2,3H} = 5$ Hz)

9.07 (1 H, S), 11.95 (1 H

d, $J_{7,NH}$)

质谱 (E I): m/z : 281 (M^+ , 作为一种游离化合物)

例 32



以5毫升干的二甲基甲酰胺中加入0.04克的60%油状氯化钠，并且把按例23所获得的0.51克5-[(吡啶-3-基)-羰基]-4,5,6,7-四氢化-1H-苯并咪唑慢慢地 在室温下加入其中。30分钟后，把0.07克的苄基溴在0℃时慢慢地加入其中，接着在室温下搅拌过夜。对上述反应的混合物加入20毫升水和20毫升氯仿来作液-液分离。上述有机层用水洗涤并用无水硫酸镁干燥。通过蒸馏来除去溶剂。使用氯仿/甲醇作为洗脱剂把残留物经过色谱法。产生来的泡沫状物质(0.12克)与0.04克富马酸一起从乙醇/乙酸乙酯中进行重结晶从而可得0.10克的5-[(1-苄基吡啶-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑富马酸盐

物理化学性质：

熔点：117—118℃

$C_{23}H_{21}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.75H_2O$ 的元素分析：

计算值(%)：C 66.86, H 5.51, N 8.66

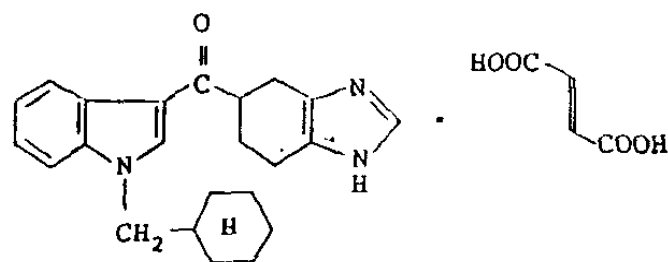
测得值(%)：C 66.83, H 5.48, N 8.88

质谱(EI)：m/z, 321(M⁺, 作为一种游离化合物)

以下化合物按照例32相同的方法进行合成的。

例 33

5-[(1-环己基甲基吡啶-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑富马酸盐



物理化学性质:

熔点 95—100 °C (乙醇/乙醇乙酯)

$C_{17}H_{17}N_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.5 AcOEt$ 的元素分析:

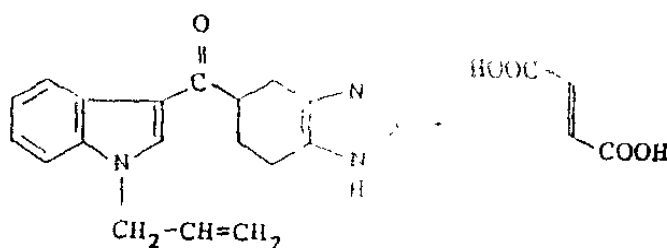
计算值(%): C 62.46, H 7.05, N 7.54

测得值(%): C 62.59, H 6.69, N 7.19

质谱(EI): m/z : 361 (M^+ , 作为一种游离化合物)

例 34

5-[(1-烯丙基吲哚-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑富马酸盐



物理化学性质:

熔点: 144—145 °C (甲醇/乙酸乙酯)

$C_{17}H_{17}N_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.35 AcOEt \cdot 0.3 H_2O$ 的元素分析:

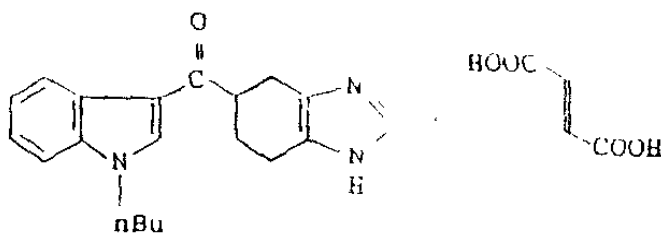
计算值(%): C 64.03, H 5.81, N 9.18

测得值(%): C 64.00, H 5.74, N 9.17

质谱(EI): m/z : 305 (M^+ , 作为一种游离化合物)

例 35

5-[(1-n-丁基吲哚-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑富马酸盐



物理化学性质:

熔点: 104—106 °C (乙醇/乙腈)

$C_{26}H_{25}N_3O \cdot C_7H_4O_4 \cdot 0.8 H_2O$ 的元素分析:

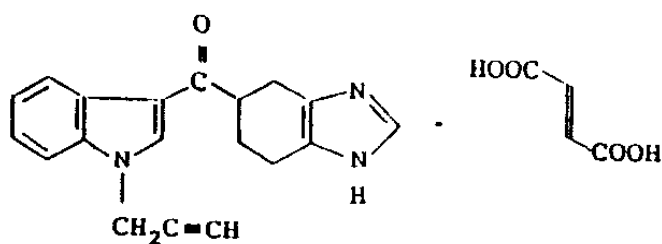
计算值(%): C 63.78, H 6.38, N 9.30

测得值(%): C 63.82, H 6.14, N 9.33

质谱(EI): m/z : 321 (M^+ , 作为一种游离化合物)

例 36

5-[[1-(2-丙炔基)咪唑-3-基]羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑富马酸盐



物理化学性质:

熔点: 130—131 °C (乙醇/乙腈)

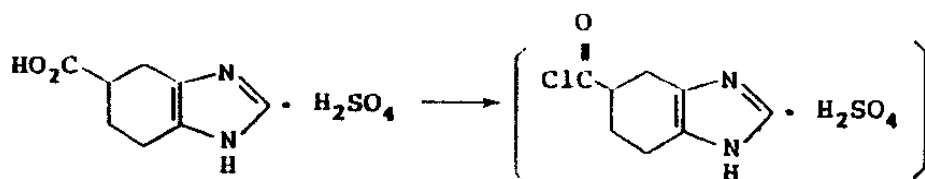
$C_{19}H_{17}N_3O \cdot C_4H_2O_4 \cdot 1.3 H_2O$ 的元素分析:

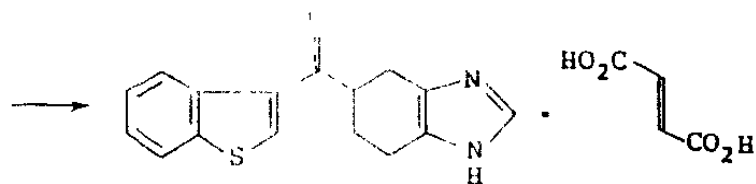
计算值(%): C 62.38, H 5.37, N 9.49

测得值(%): C 62.38, H 5.19, N 9.21

质谱(EI): m/z : 303 (M^+ , 作为一种游离化合物)

例 37





在5 毫升的乙腈中悬浮着0.53克的4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-羧酸硫酸盐,接着,把0.29毫升的亚硫酸氯加入到上述悬浮液中。在55至60℃搅拌该悬浮液1小时。在减压下通过蒸馏来除去溶剂。对残留物加4.6毫升的苯并噻吩,然后把0.4克的氯化铝加入其中。在60℃搅拌3小时以后,把反应的混合物注入冷的碳酸钾水溶液。调节该溶液的pH值到8—9随后用氯仿萃取。有机层用无水硫酸镁进行干燥,并通过蒸馏来除去溶剂。残留物采用硅胶柱色谱法使用氯仿/甲醇作为洗脱剂进行提纯,从而获得5-[(苯并噻吩-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑。该产品用等摩尔量的富马酸按照通常的方法进行处理。再从乙醇/乙腈中进行重结晶就可以获得0.04克的5-[(苯并噻吩-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑富马酸盐

物理化学性质:

熔点:135—137℃

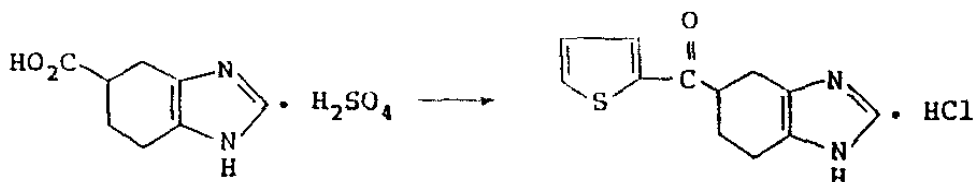
$C_{16}H_{11}N_2O_2S \cdot C_4H_2O_4 \cdot 0.3 EtOH \cdot 0.2 H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C 59.50; H 4.90; N 6.74; S 7.71

测得值(%): C 59.41; H 5.07; N 6.53; S 7.91

质谱(EI): m/z : 282(M^+ 作为一种游离化合物)

例 38



把2克的多磷酸、5毫升的噻吩和2.91克的4,5,6,7-四氢化苯并咪唑-5-羧酸硫酸盐的混合物在100℃搅拌8小时。冷却以后,把20毫升冷水加入其中,并用甲苯(20ml × 2)洗涤该反应混合物。用碳酸钾调节水层的pH为8到9,再用氯仿进行萃取。把有机层用无水硫酸镁进行干燥,然后通过蒸馏除去溶剂,残留物用4N的在乙酸乙酯中的氯化氢溶液进行处理,然后在甲醇/乙腈中重结晶从而获得0.12克的5-[(噻吩-2-基)羰基]4,5,6,7-四氢化苯并咪唑氢氯化物。

物理化学性质:

熔点:218—220℃

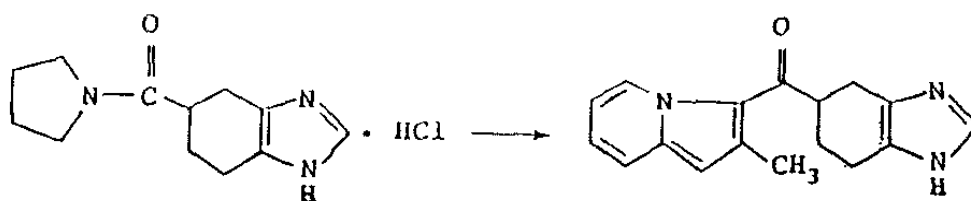
$C_{12}H_{12}N_3O S \cdot Cl$ 的元素分析:

计算值(%): C 53.63; H 4.88; N 10.42; S 11.93

测得值(%): C 53.25; H 4.98; N 10.62; S 11.70

质谱(EI): m/z : 232(M^+ , 作为一种游离化合物)

例 39



对在5毫升1,2-二氯乙烷中的0.50克的N-[(4,5,6,7-四氢化苯并咪唑-5-基)羰基]吡咯烷氢氯化物和0.39克的2-甲基中氮茛的溶液滴加0.90克的磷酰氯。把该反应混合物在85℃回流过夜。在冷却到

室温以后，加5 毫升水到其中，移出有机层，并加10毫升氯仿到水溶液层。再用20%的氢氧化钠水溶液来调节上述溶液的 pH到9 随后用氯仿萃取。有机相用无水硫酸镁干燥，并通过蒸馏除去溶剂。再把残留物通过硅胶柱色谱法使用氯仿/ 甲醇作为洗脱剂来进行提纯从而获得0.21克的5-[(2-甲基中氮茛-3-基) 羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑。

物理化学性质：

熔点：260—264 °C

$C_{17}H_{17}N_2O \cdot 0.15C_2H_5OH \cdot 0.2H_2O$ 的元素分析：

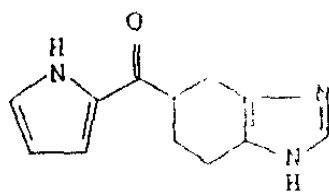
计算值(%)： C 71.68; H 6.36; N 14.50

测得值(%)： C 71.71; H 6.16; N 14.46

质谱(EI)： m/z： 279(M^+)

例 40

除采用吡咯代替2-甲基中氮茛以外根据例39相同的方法来进行如下所示结构式的5-[(2-咯吡基) 羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑的合成。



物理化学性质：

熔点：225—226 °C

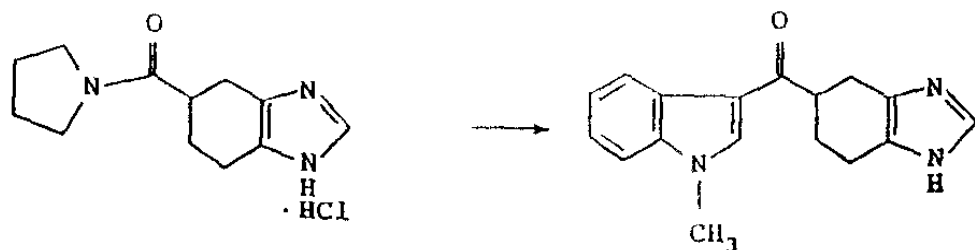
$C_{12}H_{13}N_2O$ 的元素分析：

计算值(%)： C 66.96; H 6.09; N 19.52

测得值(%)： C 66.74; H 6.23; N 19.41

质谱(E I): m/z : 215(M^+)

例 41



在7.0克N-[(4,5,6,7-四氢化苯并咪唑-5-基)羰基]吡咯烷氢氯化物和5.4克的N-甲基咪唑溶在70毫升的氯化乙烯的悬浮中加入12.6克磷酸氯,并把该混合物在80到85℃搅拌7小时。然后让该混合物冷却,把该混合物冷却到0—5℃,接着,慢慢加70毫升冷水到该反应混合物中同时要保持该混合物的温度低于室温以便分解过量的磷酸氯。除去有机层,并用20%的氢氧化钠溶液在冷却下调节水溶液层的pH值为9,随后用氯仿萃取。对氯仿层加70毫升水,而且在冰冷却下把6N盐酸加入其中同时搅拌直调到pH从2.4至2.8。再移去氯仿层。用氯仿洗涤水溶液层,并把40毫升甲醇加入其中。在冷却时用20%的氢氧化钠溶液使该溶液成为碱性。通过过滤来收集生成的晶体,并用冷却的甲醇和水(按体积比)1:1来洗涤该晶体从而可得6.87克(89.9%)的5-[(1-甲基咪唑-3-基)羰基]4,5,6,7-四氢化苯并咪唑。

物理化学性质:

熔点: 139—141℃

质谱(E I): m/z : 279(M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - DMSO-d_6):

1.80-2.32(m, 2 H), 2.56-3.04(m, 4 H), 3.32-3.60(m, 1 H),
3.90(s, 3 H), 7.12-7.20(m, 3 H), 7.40(s, 1 H), 7.92(s, 1 H),

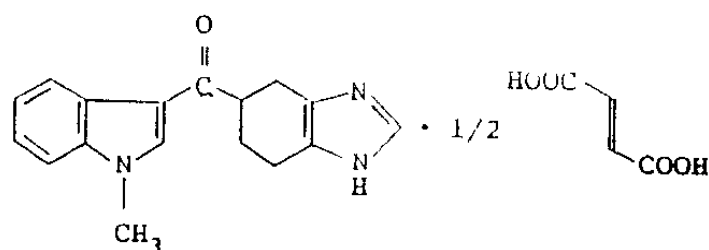
8.20-8.40(m, 1 H)

$C_{17}H_{17}N_2O \cdot 0.2 EtOH \cdot 0.35H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C 70.88, H 6.46, N 14.25

测得值(%): C 70.83, H 6.50, N 14.23

例42



使用一半摩尔量的富马酸乙醇溶液以已知的方法来处理5-[(1-甲基吲哚-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑从而获得5-[(1-甲基吲哚-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑1/2 富马酸盐。

物理化学性质:

熔点: 224 — 225 °C

$C_{17}H_{17}N_2O_3$ 的元素分析:

计算值(%): C 67.64, H 5.68, N 12.45

测得值(%): C 67.56, H 5.66, N 12.35

质谱 (FAB): m/z : 280 (M^+ , 作为一种单体化合物)

例43

5-[(1-甲基吲哚-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑的光学性析分(1)

(a) 在60毫升的甲醇中加入例41所制得的5-[(1-甲基吲哚-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑5.87克, 而且把7.52克(+)-二苯甲酰基酒石酸溶于240 毫升甲醇中的溶液也加入其中从而立刻就得到一种清

激的溶液。让该溶液在室温下放置过一夜，就有沉淀的晶体存在，通过过滤来收集晶体，并且从二甲基甲酰胺/水中重结晶三次从而获得2.30克 (R)-(-)-5-[(1-甲基咪唑-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑(+)-二苯甲酰基酒石酸盐

物理化学性质：

$[d]_D^{20} = +30.6$ (C=1.10, 二甲基甲酰胺)

熔点：169.0 — 170.0 °C

$C_{17}H_{17}N_3O \cdot C_{15}H_{14}O_5 \cdot H_2O$ 的元素分析：

计算值(%)： C 64.12; H 5.07; N 6.41

测得值(%)： C 64.13; H 5.03; N 6.55

质谱 (FAB): m/z, 280 (M+1, 作为一种单体化合物)

(b) 在 2N 的盐酸溶液中加入以上 (a) 所获得的化合物 2.2 克，接着用乙酸乙酯洗涤上述溶液，然后用碳酸钠调节 pH 至大约为 9。该水溶液层用氯仿/甲醇 (按体积比 4:1) 来萃取。把萃取物用无水硫酸镁干燥，再通过蒸馏除去溶剂从而获得 0.94 克的 (R)-(-)-5-[(1-甲基咪唑-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑作为一种泡沫状物质

$[d]_D^{20} = -16.5$ (C=1.13, 甲醇)

(c) 用 0.21 克的富马酸溶于甲醇/乙腈的溶液来处理以上 (b) 所获得的 (R)-(-)-5-[(1-甲基咪唑-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑 (0.56 克) 从而获得 (R)-(-)-5-[(1-甲基咪唑-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑富马酸盐

$[d]_D^{20} = -28.1$ (C=1.22, 一甲醇)

熔点：150.5 — 151.5 °C

$C_{17}H_{17}N_3O \cdot C_4H_2O_4 \cdot 0.35C_2H_3CN \cdot 0.25H_2O$ 的元素分析：

计算值(%): C 62.91, H 5.49, N 11.33

测得值(%): C 62.94, H 5.41, N 11.35

质谱 (F I): m/z : 279 (M^+ , 作为一种单体化合物)

例44

在乙醇/乙酸乙酯中溶解例43(b) 所得的100 毫克 (R)-(-)-5-[(1-甲基-3- 咪唑基) 羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑, 而且把一种乙酸乙酯的氯化氢溶液也加入其中. 然后收集生成的晶体并把晶体从乙醇中重结晶从而获得70毫克的 (R)-(-)-5-[(1-甲基咪唑-3- 基) 羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑氢氯化物。

$[d]_D^{20} = -42.9^\circ$ ($C=1.02$, 甲醇)

熔点: 215 — 230 °C

$C_{17}H_{17}N_3O \cdot HCl$ 的元素分析:

计算值(%): C 64.66, H 5.75, N 13.31, Cl 11.23

测得值(%): C 64.37, H 5.80, N 13.12, Cl 11.17

质谱 (E I): m/z : 279 (M^+ , 作为一种单体化合物)

例45

5-[(1-甲基咪唑-3- 基) 羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑的光学拆分(2)

(a) 除使用(-)-二苯甲酰基酒石酸以外, 以与例43(a) 的相同方法来获得 (S)-(+)-5-[(1-甲基咪唑-3- 基) 羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑(-)-二苯甲酰基酒石酸盐

$[d]_D^{20} = -30.3^\circ$ ($C=1.07$, 二甲基甲酰胺)

熔点: 168.5 — 169.5 °C

$C_{17}H_{17}N_3O \cdot C_{18}H_{15}O_4 \cdot H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C 64.12, H 5.07, N 6.41

测得值(%): C 64.13, H 5.13, N 6.71

质谱 (F A B): m/z : 280 (M^+ , 作为一种单体化合物)

(b) 除掉使用上述(a) 所得的盐类不同以外, 以与例43(b) 相同的方法来获得 (S)-(+)-5-[(1-甲基咪唑-3-基) 羧基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑作为一种泡沫状物质。

$[d]_D^{20} = +16.7 \cdot (C=0.35, \text{甲醇})$

(c) 除了使用以上(b) 所获得的 (S)-(+)-5-[(1-甲基咪唑-3-基) 羧基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑以外, 以与例43(c) 相同的方法来获得 (S)-(+)-5-[(1-甲基咪唑-3-基) 羧基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑富马酸盐的一种晶体。

$[d]_D^{20} = +28.3 \cdot (C=1.14, \text{甲醇})$

熔点: 151.0 — 152.0 °C

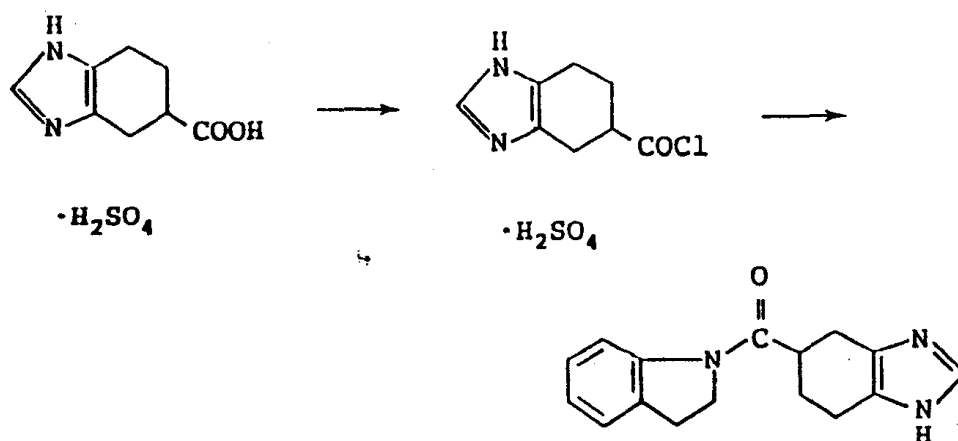
$C_{17}H_{17}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.35CH_3CN \cdot 0.25H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C 62.91, H 5.49, N 11.33

测得值(%): C 62.96, H 5.39, N 11.37

质谱 (E I): m/z : 279 (M^+ , 作为一种单体化合物)

例46



把4,5,6,7-四氢化苯并咪唑·羧酸硫酸盐(1.32克)在10毫升1,2-二氯乙烷中与1.78克亚硫酸氯一起回流30分钟,接着,在减压下通过蒸馏除去过量的亚硫酸氯和溶剂。对残留物加10毫升1,2-二氯乙烷,然后在搅拌的同时在30℃或30℃以下把1.6毫升的二氢吡啶滴加入其中,随后在室温下搅拌2小时。接着依次地用30毫升水把该反应混合物萃取一次,用20毫升水把该反应混合物萃取二次。用10%的氢氧化钠水溶液把合并的水相调节pH为9到10,然后用二氯甲烷萃取。用水洗涤合并的二氯甲烷相并用无水硫酸镁进行干燥。在减压下通过蒸馏除去溶剂。再把残留物从乙酸乙酯中重结晶从而可获得1.1克(82.7%)的5-[(2,3-二氢吡啶-1-基)羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑。

熔点: 175—178℃

质谱(EI): m/z: 267 (M⁺)

¹H核磁共振

¹H-NMR (CDCl₃-DM SO-d₆):

1.80—2.36(m, 2H), 2.48—3.12(m, 5H), 3.24(t, 2H), 4.20(t, 2H), 6.84—7.30(m, 3H), 7.50(s, 1H), 8.20(dd, 1H)

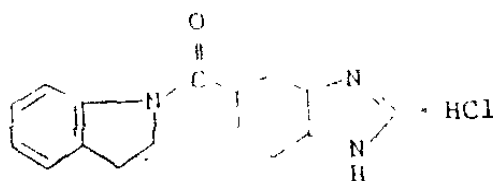
C₁₆H₁₇N₃O·0.25H₂O的元素分析:

计算值(%): C 70.70; H 6.49; N 15.46

测得值(%): C 70.79; H 6.37; N 15.19

例47

用在乙醇中的盐酸按常规方法来处理如例46所获得的5-[(2,3-二氢吡啶-1-基)羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑从而获得5-[(2,3-二氢吡啶-1-基)羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑氢氯化物,分子式:



物理化学性质：

熔点：> 250 °C

$C_{16}H_{13}N_2OCl$ 的元素分析

计算值(%)：C 63.26； H 5.97； N 13.83； Cl 11.67

测得值(%)：C 63.15； H 5.97； N 13.80； Cl 11.78

质谱 (E I) : m/z 267 (M^+ , 作为一种游离化合物)

例48

5-[(2,3-二氢吲哚-1-基)羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑的光学性的拆分(1)

(a) 把如例46所获得的5-[(2,3-二氢吲哚-1-基)羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑4克溶解于50毫升的甲醇中，而且把2.70克的(-)-二苯甲酰基酒石酸的一种甲醇溶液也加入其中。通过过滤收集如此生成的晶体。再把这晶体从二甲基甲酰胺/水中重结晶二次从而获得2.88克的(-)-二苯甲酰基酒石酸盐显示旋光度为 -34.0° (20°C 钠D-线 $C=0.63g/dl$ 二甲基甲酰胺)。

物理化学性质：

熔点：163.5 — 165.0 °C

$C_{16}H_{17}N_2O \cdot C_{18}H_{14}O_8 \cdot 0.7DMF \cdot 2.2H_2O$ 的元素分析：

计算值(%)：C 60.59； H 5.66； N 7.22

测得值(%)：C 60.53； H 5.28； N 7.26

质谱 (E I) : m/z 267 (M^+ , 作为一种游离化合物)

(b) 把上述制备的盐(2.65克)加入 2N 盐酸中，而且把该溶液用乙酸乙酯洗涤。然后用碳酸钠来调节该溶液的 pH 为 9。用氯仿/甲醇 (按体积比 4:1) 来萃取该水溶液层，并把萃取物用无水硫酸镁干燥。通过蒸馏除去溶剂从而获得 0.95 克显示旋光度为 -6.3° (20°C

Na D- 线, C=1.05g/dl, 甲醇) 的一种碱作为一种泡沫状物质。

物理化学性质:

熔点: 100 — 106 °C

$C_{16}H_{17}N_3O \cdot 0.2AcOEt \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C 68.64; H 6.72; N 14.29;

测得值(%): C 68.62; H 6.53; N 14.30;

质谱 (E I): m/z 267 (M^+)

(c) 把上述获得的泡沫状的游离碱溶解于乙醇/ 乙酸乙酯中, 并在乙酸乙酯中的氯化氢溶液来处理上述溶液从而获得0.94克的一种氮氯化物晶体显示旋光度为+19.1° (20°C, Na D- 线, C=1.06g/dl, 甲醇)。

物理化学性质:

熔点: 241 — 244 °C (分解)

$C_{16}H_{17}N_3O \cdot HCl$ 的元素分析:

计算值(%): C 63.26; H 5.97; N 13.83; Cl 11.67

测得值(%): C 63.18; H 6.04; N 13.78; Cl 11.45

质谱 (E I): m/z 267 (M^+ , 作为一种游离化合物)

例49

5-[(2,3-二氢吡啶-1-基) 羧基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑的光学拆分。

(a) 除了使用(+)-二苯甲酰酒石酸以外, 以与例48(a) 的相同方法来获得(+)-二苯甲酰酒石酸盐的一种晶体显示旋光度为+33.4°

(20°C, Na D- 线, C=0.60, 二甲基甲酰胺)

物理化学性质:

熔点: 165.0 — 166.5 °C

$C_{16}H_{17}N_3O \cdot C_8H_9O_8 \cdot 0.7DMF \cdot 1.85H_2O$ 的元素

分析:

计算值(%): C 61.13; H 5.61; N 7.28

测得值(%): C 61.12; H 5.28; N 7.28

质谱 (E I) : m/z 267 (M^+ , 作为一种游离化合物)

(b) 除使用上述(a) 所得盐以外, 以与例48(b) 相同的方法来获得显示光旋为 $+7.9^\circ$ (20°C , Na D- 线, $C=1.06$, 甲醇) 的一种碱作为一种泡沫状物质。

物理化学性质:

熔点: $98-103^\circ\text{C}$

$C_{16}H_{17}N_3O \cdot 0.15\text{AcOEt} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

计算值(%): C 68.86; H 6.68; N 14.51

测得值(%): C 68.65; H 6.66; N 14.45

质谱 (E I) : m/z 267 (M^+)

(c) 除使用上述(b) 所得的泡沫状碱以外, 以与例48(c) 相同的方法来获得具有旋光为 -19.2° (20°C , Na D- 线, $C=1.07$, 甲醇) 氢氯化物的一种晶体。

物理化学性质:

熔点: $239-242^\circ\text{C}$ (分解)

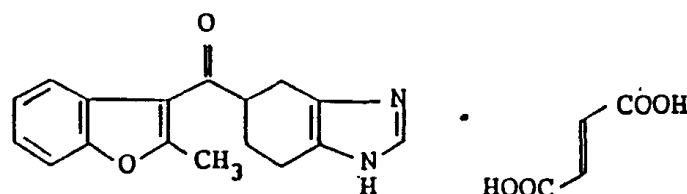
$C_{16}H_{17}N_3O \cdot \text{HCl}$ 的元素分析:

计算值(%): C 63.26; H 5.97; N 13.83; Cl 11.67

测得值(%): C 63.07; H 5.99; N 13.76; Cl 11.58

质谱 (E I) : m/z 267 (M^+ , 作为一种游离化合物)

例50



在40毫升乙腈中悬浮着5.00克的4,5,6,7-四氢化苯并咪唑-5-羧酸硫酸盐, 再把2.75毫升的亚硫酸氯加入其悬浮液中。在55℃搅拌该悬浮液1小时。在减压下蒸出溶剂, 对残留物加20毫升硝基苯和1.80毫升2-甲基苯并咪唑, 然后把2.20毫升的四氯化锡也加入其中。在85℃搅拌一夜以后, 把40毫升的1M盐酸溶液和40毫升乙酸乙酯加入其中。除去有机层。加40毫升氯仿并用10%的氢氧化钠溶液把上述溶液的pH调到9。通过硅藻土过滤反应溶液, 再用含10%甲醇的氯仿来萃取。收集有机相蒸去溶剂。使用氯仿/甲醇硅胶柱色谱法来处理上述残留物就可以获得本产品的游离碱, 对该碱加入计算量的富马酸把它转变成一种富马酸盐, 再从乙醇中重结晶便获得0.14克的5-[(2, 甲基苯并咪唑-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑富马酸盐

物理化学性质:

熔点: 188—189℃

$C_{17}H_{16}N_2O_5$ — $C_{11}H_4O_2$ 的元素分析:

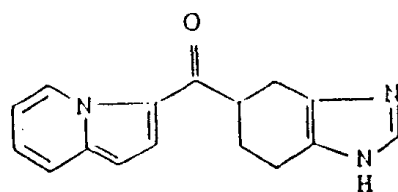
计算值(%): C 63.63; H 5.09; N 7.07

测得值(%): C 63.47; H 5.06; N 7.01

质谱(EI): m/z 280 (M^+ , 作为一种游离化合物)

例51

5-[(中氮茛-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑



除用中氮茛代替2-甲基中氮茛以外，以与例39相同的方法来获得上述的化合物。

物理化学性质：

熔点：210 — 212 °C

$C_{16}H_{15}N_3O \cdot 0.1H_2O$ 的元素分析

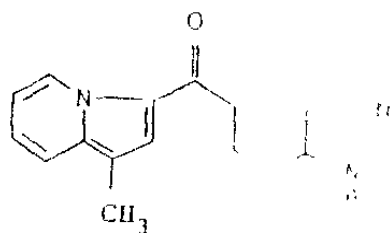
计算值(%)：C 71.94； H 5.74； N 15.73；

测得值(%)：C 72.08； H 5.79； N 15.67；

质谱 (E I) : m/z 265 (M^+)

例52

5-[(1-甲基中氮茛-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢化苯并咪唑



除掉用1-甲基中氮茛代替2-甲基中氮茛以外，以与例39相同的方法来获得上述化合物。

物理化学性质：

熔点：122 — 123 °C

$C_{17}H_{17}N_3O \cdot 0.25C_{12}H_{10}O \cdot 0.4H_2O$ 的元素分析：

计算值(%)：C 70.87； H 6.71； N 13.77；

测得值(%)：C 70.88； H 6.68； N 13.66；

质谱 (E I) : m/z 279 (M^+)

配方例1(片剂)

例44的化合物 (以后称为化合物A)

0.2mg

乳糖	106.4mg
玉米淀粉	48.0mg
羟基丙基纤维素	4.8mg
硬脂酸镁	0.6mg

总重 160.0 毫克/片

把化合物 A (200 毫克),乳糖(106.4克)和玉米淀粉(48 克)均匀混合,再把10% 羟基丙基纤维素水溶液48毫升加入其中。通过制颗粒机把该混合物进行制颗粒剂化。对着颗粒剂加0.6g的硬脂酸镁,最后冲成每片重160 毫克的1000片的片剂。

配方例2(粉剂)

化合物 A	0.4mg
甘露糖醇	770.0mg
玉米淀粉	199.6mg
聚乙烯吡咯烷酮	30.0mg

总重: 1,000.0mg

把化合物 A (0.4g),甘露糖醇(770g)和玉米淀粉(199.6g)均匀混合,再把10% 聚乙烯吡咯烷酮的水溶液300 ml加入其中,接着用成粒机进行粒剂化作用以便制备1 kg的粉剂

配方例3(胶囊剂)

化合物 A	0.2mg
玉米淀粉	198.8mg
硬脂酸钙	1.0mg

总重: 200mg

把化合物 A (0.2 g), 玉米淀粉 (198.8 g) 和硬脂酸钙 (1g) 均匀混合, 接着把该混合物按 200 mg 重装入 No. 3 胶囊以制备 1000 个胶囊剂。

配方例 4 (糖浆剂)

化合物 A 0.2mg

蔗糖 8.0mg

以纯水加至 5ml

把化合物 A (0.2 g) 和蔗糖 (8g) 溶解于蒸馏水以便制备 5 毫升糖浆。

配方例 5 (针剂)

化合物 A 0.3mg

氯化钠 9 mg

制备作为针剂的蒸馏水 1.0mg

把化合物 A (300 mg) 和氯化钠 (9g) 溶解于针剂用的蒸馏水中来制 1000ml 的溶液。过滤上述溶液并把该溶液装入安培瓶内 (该安培瓶用氮气冲入以置换其中的空气) 将上述安培瓶通过压热器处理消毒使用。

尽管本发明结合了它的专门的实施例已作了详细的阐明, 但是很明显, 对于本技术领域的熟练人员仍能作出各种各样的变化和进步都不会偏离本发明的精神实质和保护范围。