



(12) 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 92110594.0

[51] Int.Cl⁵
C07D471/04

(43) 公开日 1993 年 4 月 14 日

[22] 申请日 92.9.10

[30] 优先权

[32]91.9.10 [33]JP [31]308561/91

[32]92.1.27 [33]JP [31]53043/92

[71] 申请人 田边制药株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 本间靖 关根康雄 野村纯宏

内藤一秋 成田宽

[74] 专利代理机构 上海专利事务所

代理人 张恒康

A61K 31/44

// (C07D471/04, 221:00, 235:00)

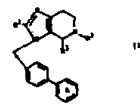
说明书页数: 49 附图页数:

[54] 发明名称 咪唑并吡啶衍生物及其制备方法

[57] 摘要

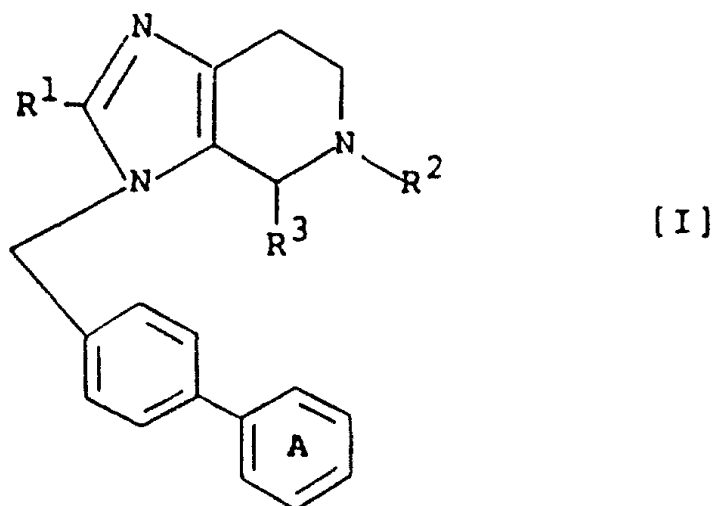
一种式(I)的咪唑并吡啶衍生物:

其中 R¹ 是氢原子或低级烷基基团; R² 是氢原子, 低级烷基磺酰基基团或式: -C-R⁰ 的基团, (Z 是氧原子或两个氢原子, 而 R⁰ 是取代或未取代低级烷基基团, 低级烷氧基基团, 5-或 6-元单杂环基团, 取代或未取代的苯基基团, 氢原子, 取代或未取代的氨基基团或低级链烯基基团), R³ 是羧基基团或低级烷氧基磺基基团和环 A 是取代的或未取代的苯基, 和其药物上可接受的盐, 和其制备方法, 该咪唑并吡啶衍生物具有优异的抗血管紧张肽活性, 用于预防和治疗高血压。



< 20 >

1. 一种式[I]的咪唑并吡啶衍生物:



其中 R¹ 是氢原子或低级烷基基团; R² 是氢原子, 低级烷基磺酰基

基团或式: $\begin{matrix} Z \\ || \\ -C-R^0 \end{matrix}$ 的基团, 其中 Z 是氧原子或两个氢原子, 而 R⁰ 是 i) 取代或未取代低级烷基基团, ii) 低级烷氧基基团, iii) 5-或 6-元单杂环基团, iv) 取代或未取代的苯基基团, v) 氢原子, vi) 取代或未取代的氨基基团或 vii) 低级链烯基基团, R³ 是羧基基团或低级烷氧基碳基基团; 和环 A 是取代或未取代的苯环,

或其药物上可接受的盐。

2. 如权利要求 1 的化合物, 其特征在于, 其中 R⁰ 是 i) 低级烷基基团, 它可任选地被 1 到 2 个选自苯基基团, 卤苯基基团, 羧基基团, 低级烷氧羰基基团, 氰基基团, 苄氧羰基基团, 低级烷硫基基团, 低级烷基羰基氨基基团, 苯甲酰基基团和低级烷基羰基基团的基团取代, ii) 低级烷氧基基团, iii) 5-或 6-元杂环基团, 它选自吡啶基基团, 咪唑基基团和噻吩基基团, iv) 苯基基团, v) 氢原子, vi) 二(低级烷基)氨基基团或 vii) 低级烯基基团; 和环 A 是苯基基团,

它是被选自被护或非被护四唑基基团，羧基基团和低级烷氧基羰基基团的基团取代的。

3. 如权利要求 1 和 2 任何之一的化合物，其特征在于，其中 Z 是氧原子；和环 A 是被选自四唑基基团，羧基基团和低级烷氧基羰基基团的基团取代的苯基基团。

4. 如权利要求 1、2 和 3 的任何一个的化合物，其特征在于，其中 R¹ 的低级烷基基团。

5. 如权利要求 1、2、3 和 4 任何之一的化合物，其特征在于，其中 R¹ 是低级烷基基团；R² 是低级烷基羰基基团；和环 A 是被选自四唑基基团和羧基基团的基团取代的苯基基团。

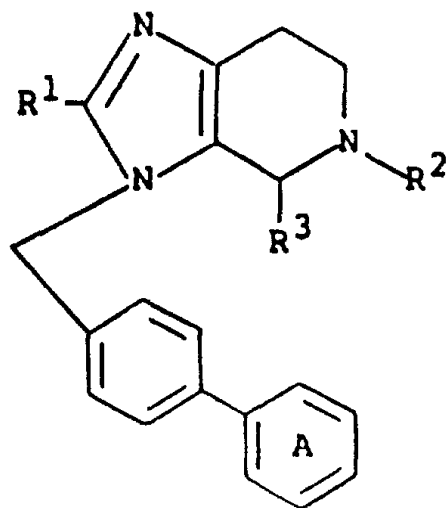
6. 如权利要求 5 的化合物，其特征在于，其中环 A 是四唑基取代的苯基基团；和 R³ 是羧基基团。

7. 2-正丙基-5-乙酰基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸或其药物上可接受的盐。

8. 2-正丁基-5-乙酰基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸或其药物上可接受的盐。

9. 2-正丁基-5-丙酰基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸和其药物上可接受的盐。

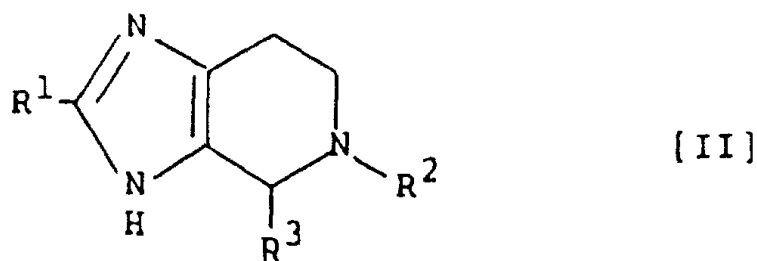
10. 一种制备[I]的化合物的方法：



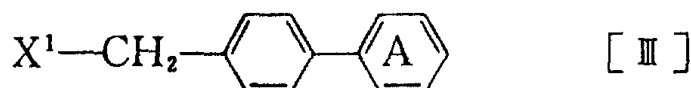
[I]

其中 R^1 是氢原子或低级烷基基团； R^2 是氢原子，低级烷基磺酰基

基团或式： $\begin{matrix} Z \\ || \\ -C-R^0 \end{matrix}$ 的基团，其中 Z 是氧原子或两个氢原子，而 R^0 是 i) 取代或未取代低级烷基基团，ii) 低级烷氧基基团，iii) 5-或6-元单杂环基团，iv) 取代或未取代的苯基基团，v) 氢原子，vi) 取代或未取代的氨基基团，或 vii) 低级链烯基基团， R^3 是羧基基团或低级烷氧基碳基基团；和环 A 是取代的或未取代的苯环，或其药物上可接受的盐，它包括将式 [II]：

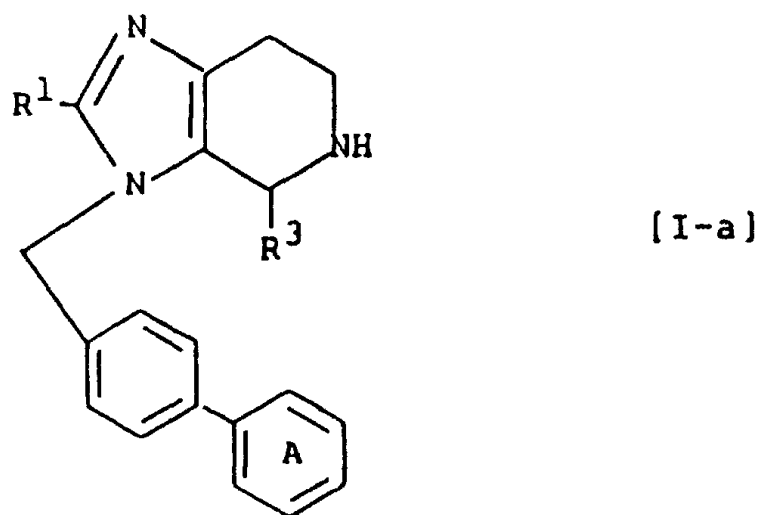


的化合物，其中记号定义同前，或其盐与式 [III]：

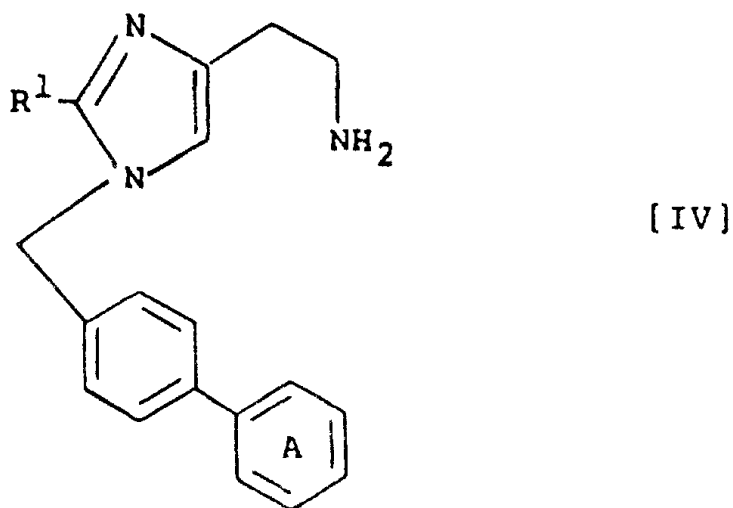


的化合物反应，其中环 A 定义同前而 X^1 是活性残基，如果必要，然后将产物转变成其药物上可接受的盐。

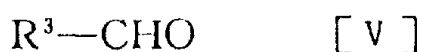
11. 一种制备式 [I-a] 的咪唑并吡啶衍生物的方法



其中 R^1 是氢原子或低级烷基基团； R^3 是羧基基团或低级烷氧基羰基基团；和环 A 是取代的或未取代的苯基基团，或其药物上可接受的盐，它包括将式 [IV]：

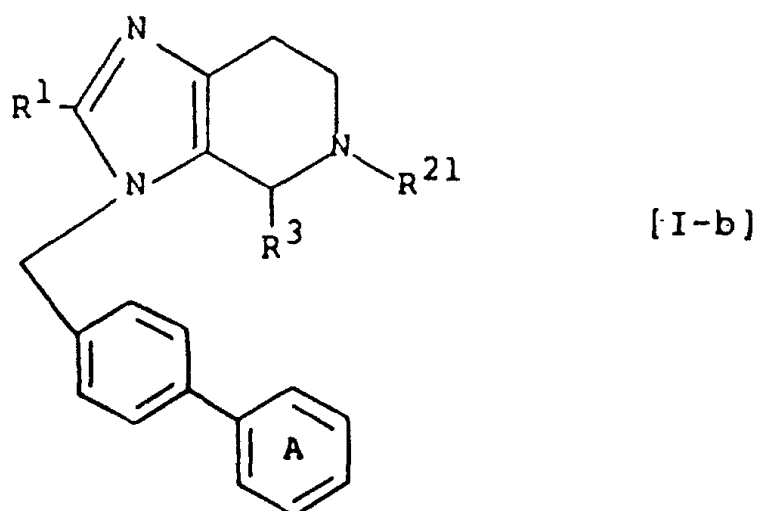


的化合物，其中符号定义同前，或其盐，与式 [V]；



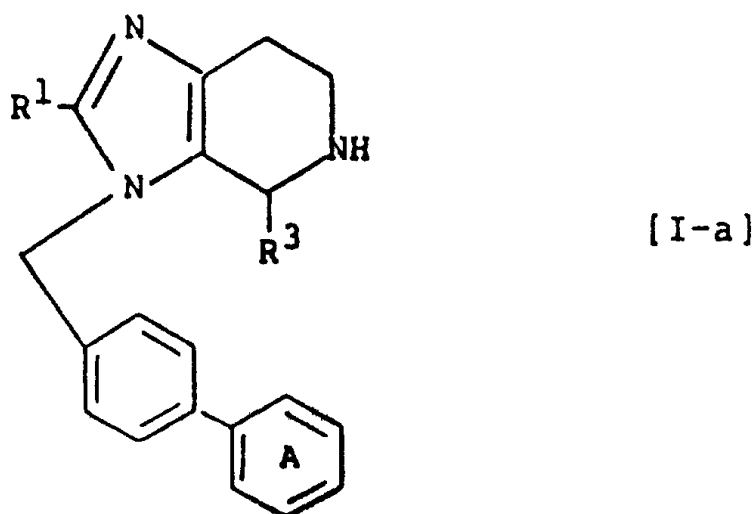
的化合物，其中 R^3 定义同前，或其盐反应，如果必要，然后将产物转化成其药物上可接受的盐。

12. 一种制备式 [I-b] 的咪唑衍生物：



其中 R^1 是氢原子或低级烷基基团； R^{21} 是低级烷基磺酰基基团

或式 $\begin{matrix} Z \\ || \\ -C-R^0 \end{matrix}$ 的基团，其中 Z 是氧原子或两个氢原子，而 R⁰ 是 i) 取代或未取代的低级烷基基团，ii) 低级烷氧基基团，iii) 5-或 6-元单杂环基团，iv) 取代或未取代的苯基基团，v) 氢原子，vi) 取代的或未取代的氨基基团或 vii) 低级链烯基基团；R³ 是羧基基团或低级烷氧基羰基基团；和环 A 是取代的或未取代的苯基基团，或其药物上可接受的盐的方法，它包括将式 [I-a] 的化合物：

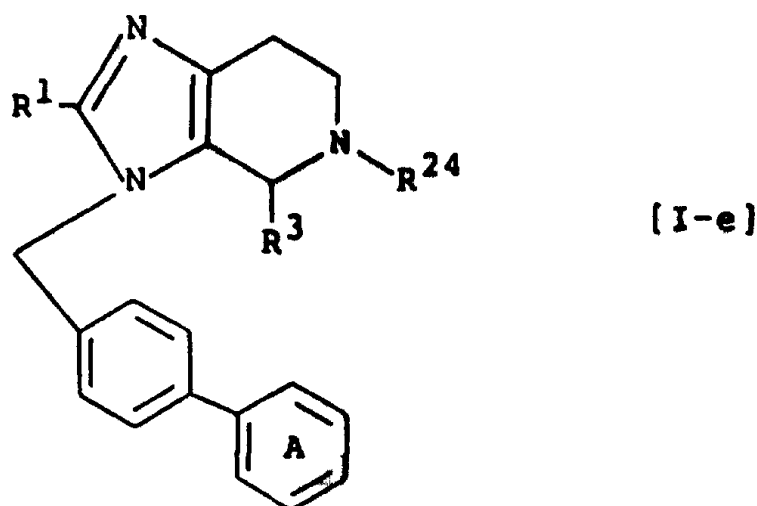


其中 R¹, R³ 和环 A 定义同前，或其盐与式 [VI] 的化合物：

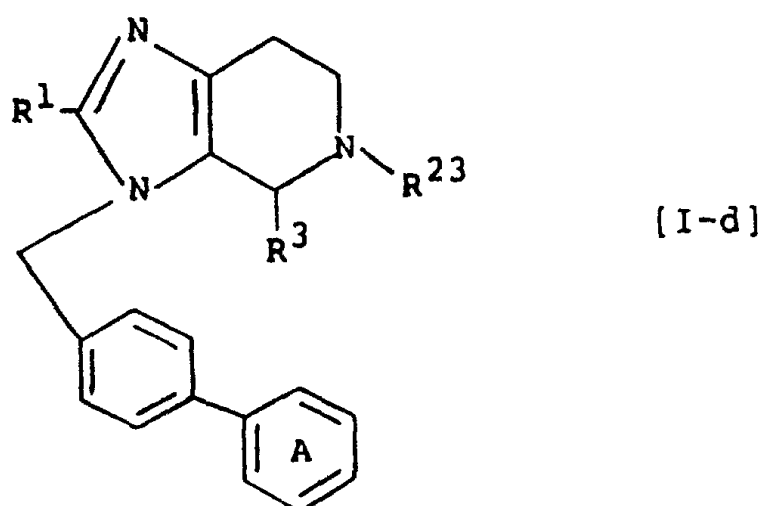


其中 R²¹ 定义同前，而 X² 是羟基基团，其盐或活性衍生物反应，如果必要，随后将产物转化成其药物上可接受的盐。

13. 一种制备式 [I-e] 的咪唑并吡啶衍生物：



其中 R^1 是氢原子或低级烷基基团； R^{24} 是羧基低级烷基羰基基团； R^3 是羧基基团或低级烷氧羰基基团；和环 A 是取代的或未取代的苯基基团，或其药物上可接受的盐的方法，它包括将式[I-d]的化合物：



其中 R^1 , R^3 和环 A 定义同前，而 R^{23} 是低级烷氧基羰基低级烷基羰基基团，或其盐进行水解，如果必要，随后将产物转变成其药物上可接受的盐。

14. 如权利要求 10、11、12 和 13 任何之一的的方法，其特征在于，它包括，当环 A 是被保护四唑基取代的苯基基团时，除去保护该四唑基基团的保护基团，如果必要，随后将产物转变成其药物上可接受的盐。

15. 一种药物组合物，它包括治疗有效量的权利要求 1 给出化合物与药物上可接受的载体或稀释剂的混合物。

咪唑并吡啶衍生物及其制备方法

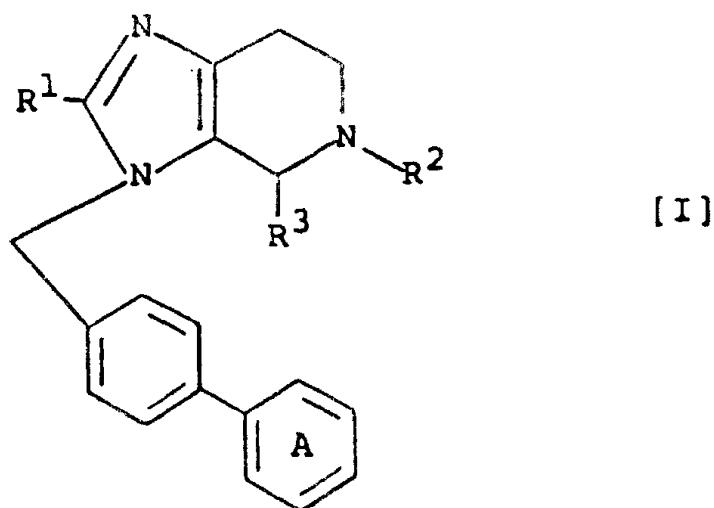
本发明涉及具有降血压活性的新颖的咪唑并吡啶衍生物，及其制备方法。

血管紧张肽Ⅱ是生物活性肽，包括八种氨基酸，主要在肺循环过程中它通过血管紧张肽转变酶由血管紧张肽Ⅰ的特定转变而产生。所述血管紧张肽Ⅱ使血管平滑肌收缩，也促进肾上腺皮质中的醛甾酮的分泌，血管紧张肽Ⅱ由此来增高血压。因而，众所周知，血管紧张肽Ⅱ受体拮抗剂可用于治疗高血压。

基于上述作用机理，已经知道了一些降血压剂，例如 2-正丁基-4-氯-5-羟甲基-1-([2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基)咪唑等(参考欧洲专利公开 253310A 号)，但这些传统的降压剂都是具有单环核，即咪唑核的化合物。

本发明的一个目的是提供新颖的稠环型咪唑并吡啶衍生物及其药物上可接受的盐，它具有有效力的抑制血管紧张肽活性并用作降血压剂。本发明的另一目的是提供制备该咪唑并吡啶衍生物的方法。

本发明涉及以下式(I)的咪唑并吡啶衍生物，及其药物上可接受的加成盐，并进一步涉及其制备方法。



其中 R^1 是氢原子或低级烷基基团； R^2 是氢原子，低级烷基磺酰基基团或式 $\begin{matrix} Z \\ || \\ -C-R^0 \end{matrix}$ 的基团，其中 Z 是氧原子或两个氢原子，而 R^0 是 i) 取代或未取代低级烷基基团，ii) 低级烷氧基基团，iii) 5-或 6-元单杂环基团，iv) 取代或未取代的苯基基团，v) 氢原子，vi) 取代或未取代的氨基基团，或 vii) 低级链烯基基团； R^3 是羧基基团或低级烷氧基羰基基团；和环 A 是取代的或未取代的苯环。

本发明的化合物 [I] 的优选的例子是式 [I] 的化合物，其中 R^0 是 i) 低级烷基基团，它可任选地被 1 到 2 个选自苯基基团，卤代苯基基团，羧基基团，低级烷氧基羰基基团，氰基基团，苄氧基羰基基团，低级烷硫基基团，低级烷基羰基氨基基团，苯甲酰基基团，和低级烷基羰基基团的基团取代，ii) 低级烷氧基基团，iii) 5-或 6-元杂环基团，它选自吡啶基基团，咪唑基基团和噻吩基基团，iv) 苯基基团，v) 氢原子，vi) 二（低级烷基）氨基基团或 vii) 低级链烯基基团，和环 A 是苯基基团，它是被选自被保护或未被保护四唑基基团，羧基基团和低级烷氧基羰基基团的基团所取代。

当环 A 是被保护的四唑基取代苯环时，四唑基基团的保护基团包括，例如，三苯甲基基团，三低级烷基甲硅烷基基团，氰基低

级烷基基团，低级烷氧基苄基基团等等。

就其优秀药理学活性而言的优选的化合物[I]是式[I]的化合物，其中 R^1 是低级烷基基团； R^2 是氢原子，低级烷基羰基基团，羧基低级烷基羰基基团，苯基羰基基团或噻吩基羰基基团； R^3 是羧基基团或低级烷氧羰基基团；和环 A 是苯基基团，它是被选自四唑基基团，羧基基团和低级烷氧基羰基基团的基团所取代。

作为药物的更好的化合物是式[I]的化合物，其中 R^1 是低级烷基基团； R^2 是低级烷基羰基基团； R^3 是羧基基团；且环 A 是四唑基取代的苯基基团。

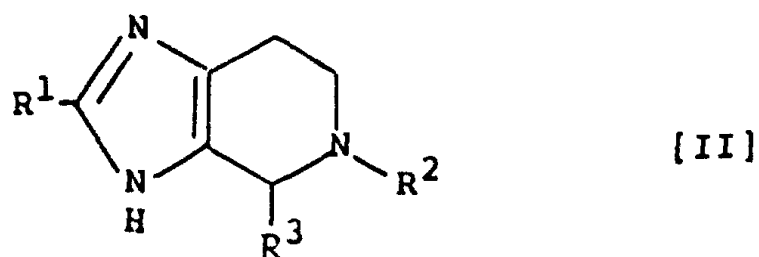
本发明的化合物[I]可以游离碱或其药物上可接受的盐的形式用作药物。药物上可接受的盐是，例如，碱金属盐（如钠盐，钾盐等），碱土金属盐（如钙盐，镁盐等），重金属盐（如锌盐等），和有机胺盐（如铵盐，三乙胺盐，吡啶盐，乙醇胺盐，碱性氨基酸盐等）。这些盐可在适当的溶剂中用相应的无机或有机碱处理化合物[I]而容易地制得。

本发明的化合物[I]由于其不对称碳原子可以两种光学活性异构体的形式存在，并且本发明也包括这些光学活性异构体及其混合物。

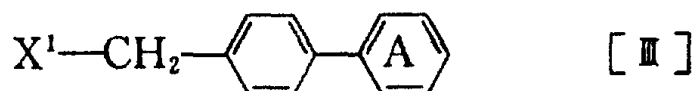
本发明的化合物[I]及其药物上可接受的盐可口服或非肠胃给药，也可以与适于口服或非肠胃给药的药理学上可接受的赋形剂混合的药物制剂形式使用。药物制剂可以是固态的如片剂，胶囊剂，粉剂等，或液态的如溶液，悬浮液，乳液等等。当非肠胃给药时，可以注射制剂的形式使用。

本发明的化合物[I]及其药理学上可接受的盐的每日剂量依年龄，体重，病人条件和疾病的严重性而不同，但当口服时，通常为 0.01 到 10 mg/kg，较好是 0.03 到 5 mg/kg，当非肠胃给药时，通常为 0.002 到 1 mg/kg，较好为 0.01 到 0.3 mg/kg。

根据本发明，化合物[I]可通过式[I]：

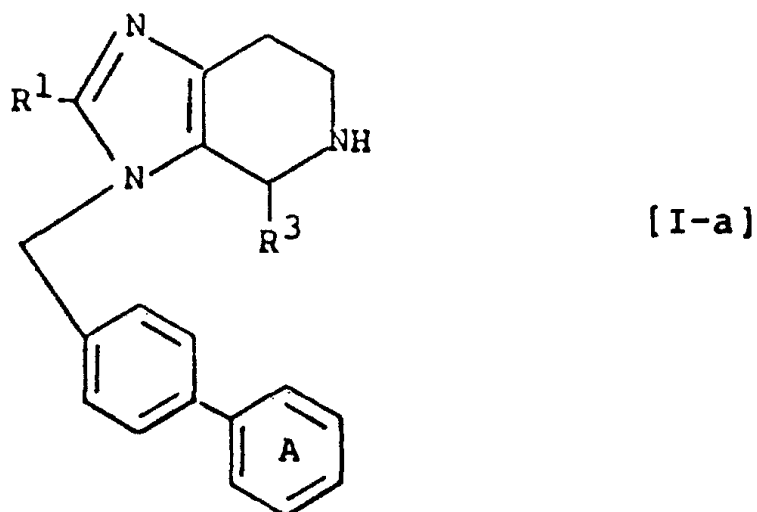


的化合物，其中符号定义同前，或其盐与式[III]：

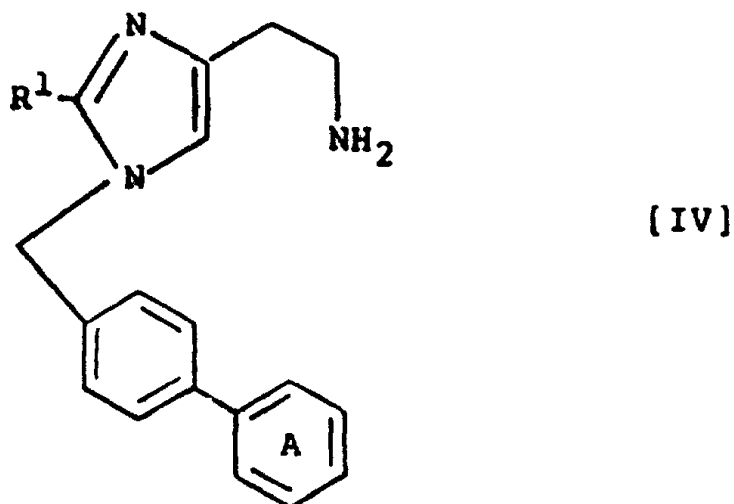


的化合物，其中 X¹ 是活性残基，环 A 定义同前，或其盐反应制备。

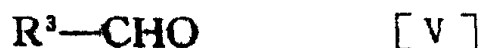
在本发明的化合物[I]中，式[I-a]：



的化合物，其中符号定义同前，可通过式[IV]：

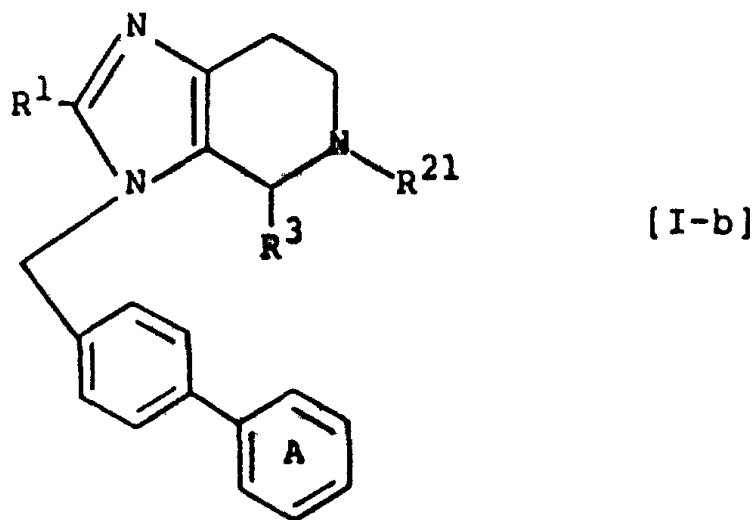


的化合物，其中符号定义同前，或其盐，与式[V]：



的化合物，其中 R^3 定义同前，或其盐反应制备。

更进一步，式[I-b]：



的化合物，其中 R^{21} 是低级烷基磺酰基基团或式： $\begin{matrix} Z \\ || \\ -C-R^0 \end{matrix}$ 的基团，其中 Z 是氧原子或两个氢原子，而 R^0 是 i) 取代或未取代的低级烷基基团，ii) 低级烷氧基基团，iii) 5-或 6-元单杂环基团，iv) 取代或未取代的苯基基团，v) 氢原子，vi) 取代的或未取代的氨基基团或 vii) 低级链烯基基团，其它符号定义同前，可通过式[I-a]的化合物或其盐与化合物[VI]：



其中 X^2 是羟基基团，而 R^{21} 定义同前，其盐或反应基反应制备。

化合物[I]与化合物[III]的反应在碱金属氢化物或碱金属烷氧化物存在下，或在酸受体存在下进行。化合物[III]的反应基(X^1)的合适的例子是，例如，卤原子等。

当反应在碱金属氢化物或碱金属烷氧化物存在下进行，碱金属氢化物包括，例如，氢化钠，氢化钾等，碱金属烷氧化物包括，例

如，甲氧基钠，乙氧基钠，正丁氧基钾等等。反应较好是在适当的溶剂中，在冷却或加热下，例如，在 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 到 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，更好是 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 到室温下进行。溶剂包括，例如，二低级烷基甲酰胺，二低级烷基亚砷，二低级烷基乙酰胺，低级链烷醇，等等。

当反应在酸受体存在下进行，酸受体包括，例如，碱金属碳酸盐等。反应在适当的溶剂中在冷却下或加热下，例如在 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 到 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下进行。溶剂包括，例如，丙酮，二甲基甲酰胺，二甲基亚砷，等等。

在反应中，化合物[I]能被以两种位置异构体的混合物的形式得到，它们是由化合物[II]与化合物[III]在化合物[II]的咪唑并吡啶环的1-或3-位反应而制得。在这种情况下，所得位置异构体混合物形式的化合物[I]可用常规的硅胶柱色谱法和重结晶法分离。

化合物[IV]化合物[V]的反应可在或不在酸或碱存在下进行。酸包括，例如，无机酸如盐酸，硫酸，磷酸等，而碱包括，例如，无机碱如碱金属氢氧化物，碱金属碳酸盐，碱金属碳酸氢盐，等等。反应在适当的溶剂中在冷却或加热，例如 $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 到 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，较好是从室温到所用溶剂的沸点温度下进行。溶剂包括，例如，水，低级醇，或四氢呋喃，二噁烷，或水和其它这些溶剂之一的混合物。

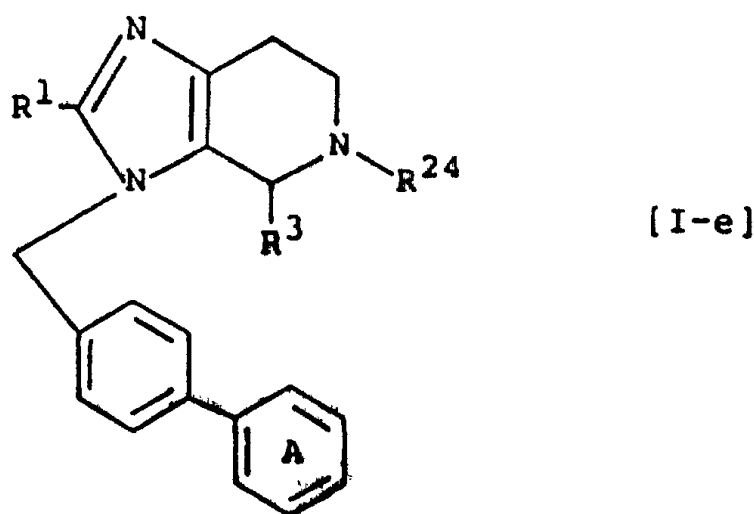
化合物[I -a]和化合物[VI]的反应可按常规方法进行。例如，反应在碱或缩合剂存在下进行。在反应中，化合物[VI]也可以以其酸酐，或其活性衍生物，即，化合物[VI]的 X^2 是卤原子等，的形式使用。而且，当式[VI]的 R^{21} 是乙酰乙酰基时，化合物[VI]可以是其酸酐，即双烯酮的形式。

当反应在碱存在下进行，碱可以是任何常用的碱，较好包括，例如，有机碱如三低级烷基胺，吡啶，4-二低级烷基氨基吡啶，等等，或无机碱如碱金属碳酸氢盐，碱金属碳酸盐，碱金属氢氧化钠，等等。反应在适当的溶剂中在冷却或加热下，例如，在 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 到

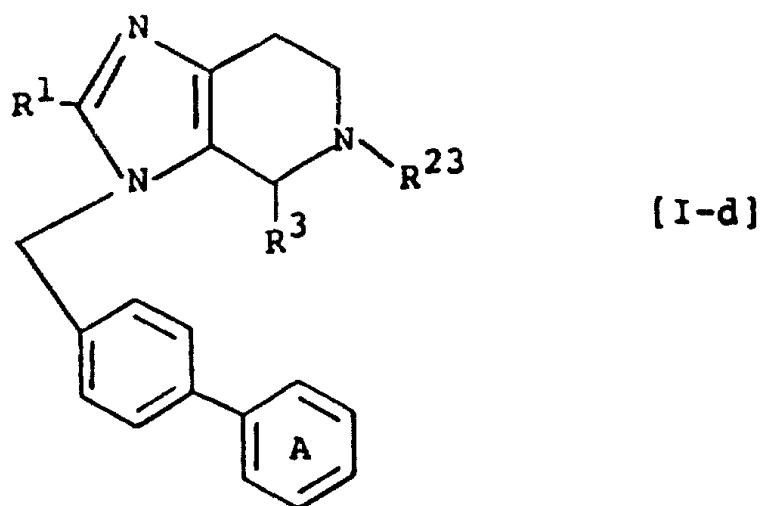
100 °C，较好是在-10 °C到所用溶剂的沸点下进行。溶剂包括例如，二氯甲烷，氯仿，乙酸乙酯，四氢呋喃，乙醚，或这些溶剂之一与水的混合物。

当反应在缩合剂存在下进行，缩合剂包括，例如，二环己基碳二亚胺，1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺，苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷鎓六氟代磷酸盐，等等。另外，化合物如羟基苯并三唑，N-羟基琥珀酰亚胺等，可用作助催化剂。反应在适当的溶剂中在冷却下或加热下，例如，在-10 °C到80 °C，较好在室温下进行。溶剂包括，例如，二氯甲烷，氯仿，二低级烷基甲酰胺，乙腈，四氢呋喃，等等。

上述所列的化合物[I]，如果需要的话可相互转变，例如，化合物[I]其中R²是羧基低级烷基羰基基团，即式[I-e]：



的化合物，其中R²⁴是羧基低级烷基羰基基团，而其它符号定义同前，可由式[I-d]：



的化合物，其中 R^{23} 是低级烷氧基羰基低级烷基羰基基团，而其它符号定义同前，或其盐经水解制得。

化合物 [I-d] 的水解可按常规方法进行。例如，反应较好在适当的溶剂在冷却或加热下，例如， 0°C 到 100°C ，更好是 20°C 到 50°C ，在碱（如碱金属氢氧化物等）存在下进行。溶剂包括，例如，低级链烷醇，或低级链烷醇与水混合物。

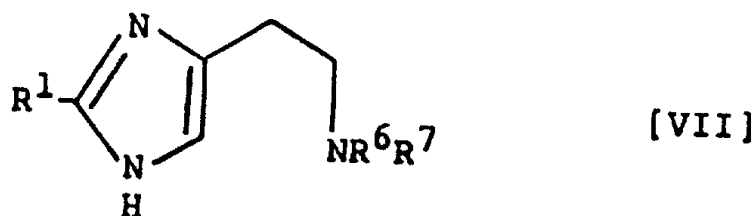
在上述反应中，每种起始化合物均可以游离碱或其盐的形式使用。化合物 [I-a] 和 [I-d] 的盐是，例如，碱金属盐，碱土金属盐，重金属盐，有机胺盐，无机或有机酸盐，等等。化合物 [I] 的盐是，例如，盐酸盐，氢溴酸盐，草酸盐，等等。化合物 [IV] 的盐是，例如，盐酸盐，氢溴酸盐，草酸盐，等等。化合物 [V] 的盐是，例如，当 R^3 是羰基基团时是碱金属盐等。化合物 [VI] 的盐是，例如，当 R^{21} 是吡啶基羰基时是盐酸盐等。

当化合物 [I] 是以外消旋混合物的形式得到的时，外消旋化合物 [I] 可以容易地用常规方法光学析分。

当化合物 [I] 是式 [I] 的化合物，其中环 A 是被保护的四唑基取代的苯基基团时，对所述羰基基团和/或对所述四唑基基团的保护基团可用常规方法容易地除去。

起始化合物[Ⅰ]可由日本专利第一次公开(特开)第167687/1986号或日本专利第一次公开(特开)第101062/1990号揭示的方法制备。

起始化合物[Ⅳ]可由化合物[Ⅵ]:



其中 R⁶ 和 R⁷ 分别是氢原子或对氨基的保护基团, 而 R¹ 定义同前, 与化合物[Ⅲ]在与化合物[Ⅰ]与化合物[Ⅲ]的反应相同的条件下进行反应制得, 当 R⁶ 和/或 R⁷ 是对氨基的保护基团时, 随后除去保护基团。

在本说明书中, 低级烷基基团和低级烷氧基基团表示具有 1 到 6 个碳原子, 较好是 1 到 4 个碳原子。

通过下面的实施例和参考实施例更详细地阐述本发明, 但不应当认为本发明仅限于它。

实施例 1

将 5-二苯乙酰基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲酯 (1.60 g) 溶于二甲基甲酰胺 (20 ml) 中, 在冰冷却下向其中加入氢氧化钠 (60% 油分散物, 176 mg)。混合物在 0 °C 搅拌 20 分钟, 向其中加入 [2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基) 联苯-4-基] 甲基溴 (2.40 g), 混合物在冰冷却下搅拌 1 小时, 进一步在室温下搅拌 1 小时。减压浓缩反应溶液, 向残留物中加入氯仿和水。干燥有机层, 蒸去溶剂。所得残留物用硅胶柱色谱(溶剂: 氯仿/ 甲醇 = 100 : 1) 纯化得 5-二苯乙酰基-3-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基) 联苯-4-基] 甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲酯 (430 mg), 为无色泡

沫状物。

FAB-MS (m/z): 852 (M+H), 792, 610, 567, 244

NMR (CDCl₃) δ: 3.56 (3H, s), 5.12 (2H, ABq)

结果, 得到 5-二苯乙酰基-1-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲酯 (1.17 g), 为无色泡沫状物。

FAB-MS (m/z): 852 (M+H), 792, 610, 567, 244

NMR (CDCl₃) δ: 3.79 (3H, s), 4.81 (2H, s)

实施例 2

向 5-二苯乙酰基-3-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲酯 (400 mg) 和氯仿 (1 ml) 的混合物中加入 18% 盐酸-甲醇 (5 ml), 混合物在室温下搅拌 30 分钟。反应完成后, 蒸去溶剂, 所得残留物溶于甲醇 (5 ml), 用 1 N 氢氧化钠水溶液 (5 ml) 调节至 pH10—12, 再在室温下搅拌 3 小时。用乙醚萃取除去三苯甲烷, 减压蒸馏水层。所得残留物溶于少量水中, 用非离子吸附树脂 (商品名; HP-20 日本 Mitsubishi Kasei Corporation 制造) 柱色谱法纯化并冷冻干燥得以下化合物。

5-二苯乙酰基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸二钠盐 (170 mg)。

IR (Nujol; cm⁻¹): 1630

实施例 3

盐酸 2-正丁基-4-(2-氨基乙基)-1-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基咪唑 (8.09 g), 水合二羧乙酸 (1.73 g), 1N NaOH 水溶液 (53 ml) 和二噁烷 (50 ml) 的混合物在 50℃ 搅拌两天。用盐酸酸化反应溶液, 并减压蒸发。残留物溶于甲醇 (100 ml), 并将混合物冷至 -30℃, 向其中滴加亚硫酸氯 (12.4 g)。加完后, 在 60℃ 搅拌混合物

2天。减压蒸发混合物除去溶剂。用NaHCO₃水溶液中和混合物，用氯仿萃取。干燥萃取液，减压蒸发，所得油状产物用硅胶柱色谱法(溶剂；氯仿/甲醇=15:1)纯化，得2-正丁基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲酯(3.74 g)，为粉末。

FAB-MS (m/z): 472 (M+H) (碱)

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.90 (3H, t), 3.72 (3H, s), 5.20 (2H, s)

实施例 4

向实施例 3 得到的化合物(296 mg)，三乙胺(317 mg)和氯仿(10 ml)的混合物中在冰冷却下滴加在氯仿(1 ml)中的乙酰氯(148 mg)。混合物在室温下搅拌 2 小时，洗涤反应溶液，干燥并蒸去溶剂。所得残留物用硅胶柱色谱法(溶剂；氯仿/甲醇=30:1)纯化得5-乙酰基-2-正丁基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲酯(158 mg)。

FAB-MS (m/z): 514 (M+H), 119 (碱)

NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t), 2.16 (3H, s), 3.78 (3H, s)

实施例 5

实施例 3 得到的化合物(361 mg)，二氯甲烷(10 ml)，三乙胺(85 mg)，苯甲酸(103 mg)，盐酸 N-羟基苯并三唑(114 mg)和 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(162 mg)的混合物在室温下搅拌过夜。洗涤反应溶液，干燥并蒸去溶剂。所得油状残留物用硅胶柱色谱法(溶剂；氯仿/甲醇=20:1)纯化得2-丁基-5-苯甲酰基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲酯(297 mg)。

FAB-MS (m/z): 576 (M+H), 105 (碱)

NMR (CDCl₃) δ: 0.97 (3H, t), 3.79 (3H, s)

实施例 6

实施例 3 得到的化合物(483 mg)和噻吩-2-羧酸(158 mg)用与实施例 5 相同的方法处理得 2-正丁基-5-(2-噻吩基)羰基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲酯(300 mg)。

FAB -MS (m/z): 582 (M+H), 111 (碱)

NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, t), 3.73 (3H, s)

实施例 7

将实施例 3 得到的化合物(2.98 g), 1N NaOH 水溶液(14 ml)和甲醇(30 ml)的混合物在室温下搅拌过夜, 蒸去溶剂。

用甲醇水溶液重结晶残留物并收集得 2-正丁基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸(2.11 g)。

m. p. 216—217 °C (分解)

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.97 (3H, t), 4.37 (1H, s), 5.17 (1H, d), 6.01 (1H, d)

实施例 8

实施例 4 得到的化合物(142 mg), 1N NaOH 水溶液(0.60 ml)和甲醇(5 ml)的混合物在室温下搅拌过夜, 减压蒸馏除去溶剂。所得残留物用非离子型吸附树脂(商品名; HP-20, 日本 Mitsubishi Kasei Corporation 制造)柱色谱法纯化, 冷冻干燥得 2-正丁基-5-乙酰基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸二钠盐(100 mg)。

m. p. > 265 °C

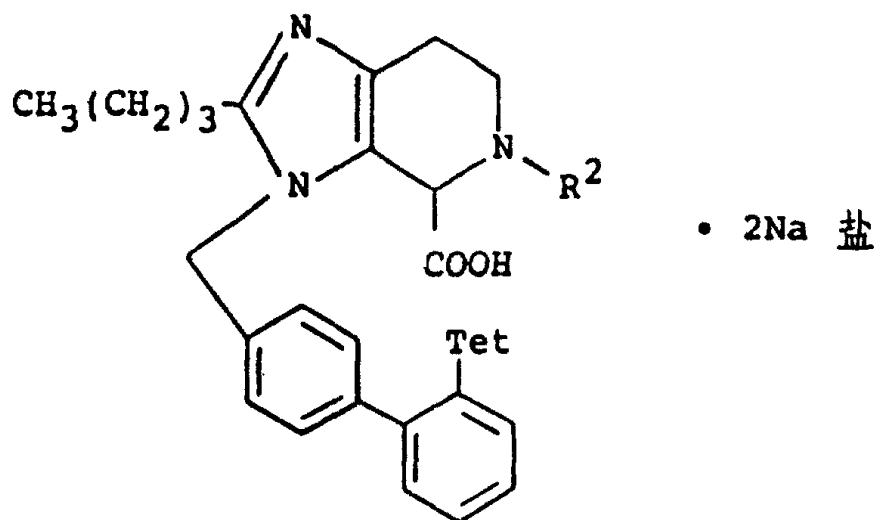
IR (Nujol; cm⁻¹): 1620

实施例 9—10

用本与实施例 8 相同的方法处理实施例 5—6 得到的化合物得

以下列于表 1 的化合物。

表 1



(Tet: 1H-四唑-5-基基团)

实施例	R ²	IR(液体石蜡; cm ⁻¹)	m. p. (°C)
9		1620	>200 (分解)
10		1620	>72 (湿)

实施例 11

(1) 向 2-正丙基-4-(2-氨基乙基)-1-[2'-(1-三苯甲基基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基咪唑(3.66 g)和甲醇(30 ml)的混合物中加入 9% 盐酸-甲醇液(50 ml),混合物在室温下搅拌 40 分钟。减压蒸发混合物除去溶剂,向残留物中加水。用乙酸乙酯洗涤混合物,减压蒸馏水层,进一步用甲苯共沸蒸馏处理,得粗的盐酸 2-正丙基-4-(2-氨基乙基)-1-[2'-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基咪唑(2.68 g)。

(2) 用与实施例 3 相同的方法处理上述化合物(2.15 g),得 2-正丙基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑

并[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲酯(0.76 g),为泡沫状物。

FAB-MS (m/z): 458 (M+H), 207 (碱)

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.98 (3H, t), 3.84 (3H, s), 5.06 (2H, ABq)

实施例 12

盐酸 2-正丁基-4-(2-氨基乙基)-1-(2'-甲氧基羰基联苯-4-基)甲基咪唑(1.80 g)用与实施例 3 相同的办法处理,得粗的 2-正丁基-3-(2'-甲氧基羰基联苯-4-基)甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲酯(1.70 g)。

实施例 13

向实施例 12 得到的化合物(1.70 g)和吡啶(20 ml)的混合物中加入乙酸酐(5 ml),并将混合物搅拌过夜。蒸去溶剂,向所得残留物加氯仿,洗涤混合物,干燥,蒸去溶剂。残留物用硅胶柱色谱法(溶剂;氯仿/甲醇 = 10:1)纯化,得 2-正丁基-5-乙酰基-3-(2'-甲氧基羰基联苯-4-基)甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲酯(0.47 g),为油状物。

NMR (CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t), 2.21 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.64 (3H, s), 5.33 (2H, ABq)

实施例 14

盐酸 2-正丁基-4-(2-氨基乙基)-1-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基咪唑(0.278 g),二羟基乙酸乙酯(0.179 g)和乙醇(5 ml)的混合物回流三天。向混合物中加入氯仿,洗涤混合物,干燥并蒸去溶剂。残留物用硅胶柱色谱法(溶剂;氯仿/甲醇 = 10:1)纯化,得 2-正丁基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(0.136 g),为泡沫状物。

NMR (CDCl₃) δ : 0.92 (3H, t), 1.35 (3H, t), 5.08 (2H, ABq)

实施例 15

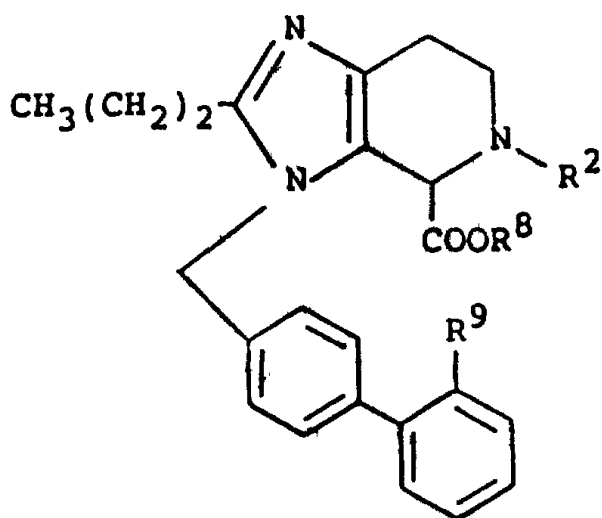
向 2-正丁基-4-(2-叔丁氧基羰基氨基乙基)-1-(2'-甲氧基羰基联苯-4-基) 甲基咪唑(2.02 g)和氯仿(50 ml)的混合物中加入三氟乙酸(25 ml),混合物在室温搅拌 30 分钟。减压蒸发混合物除去溶剂,向残留物加入四氢呋喃(30 ml),水(1 ml)和 NaHCO_3 (1.13 g),搅拌混合物。向混合物加入氯仿,干燥混合物,减压蒸去溶剂。向残留物加入二羟乙酸乙酯水合物(0.570g)和乙酸(40 ml),混合物回流 15 分钟。减压蒸去溶剂,所得残留物用硅胶柱色谱法(溶剂;氯仿/甲醇=20:1)纯化得 2-正丁基-3-(2'-甲氧基羰基联苯-4-基) 甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(0.551 g),为泡沫状物。

NMR (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, t), 1.23 (3H, t), 3.65 (3H, s) 5.24 (2H, ABq)

实施例 16—31

实施例 3, 11 和 15 得到的化合物用与实施例 4 或 5 相同的方法处理,得以下列于表 2 和 3 的化合物。

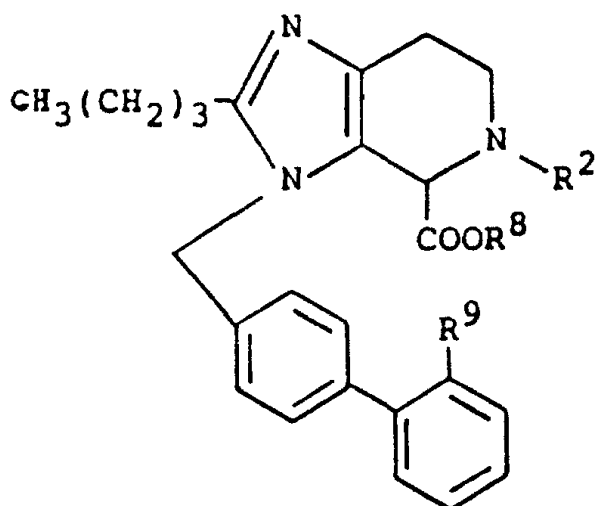
表 2

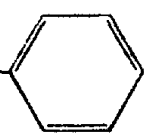
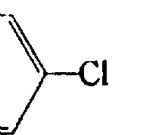


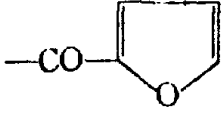
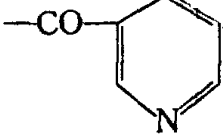
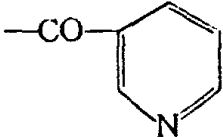
实施例	R ²	R ⁴	R ⁹	NMR (CDCl ₃)	FAB-MS (m/z)
16	-COCH ₃	CH ₃	Tet	1.04 (3H,t) 2.17 (3H,s) 3.75 (3H,s)	500 (M+1) 207 (碱)
17	-COCH ₂ COOCH ₂ CH ₃	CH ₃	Tet	1.03 (3H,t) 1.18 (3H,t) 3.73 (3H,s)	572 (M+1) 207 (碱)

Tet: 1H-四唑-5-基基团

表 3



实施例	R ²	R ⁴	R ⁹	NMR (CDCl ₃)	FAB-MS(m/z)
18	-COCH ₂ COOCH ₂ - 	CH ₃	Tet	0.96 (3H,t) 3.59 (2H,s) 3.69 (3H,s)	648 (M+1) 154 (碱)
19	-COCH ₂ -  -Cl	CH ₃	Tet	0.97 (3H,t) 3.75 (3H,s) 3.78 (2H,s)	624 (M+1) 207 (碱)

实施例	R ²	R ^a	R ^b	NMR (CDCl ₃)	FAB-MS(m/z)
20		CH ₃	Tet	0.95 (3H,t) 3.75 (3H,s) 6.46-6.48 (1H,m)	566(M+1) 119 (碱)
21		CH ₃	Tet	0.96 (3H,t) 3.77 (3H,s) 8.58-8.62 (1H,m)	577(M+1) 207 (碱)
22	-COCH ₂ CH ₃	CH ₃	Tet	0.96 (3H,t) 1.08 (3H,t) 3.75 (3H,s)	528 (M+1) 207 (碱)
23	-COCH ₂ CH ₂ COOCH ₃	CH ₃	Tet	0.96 (3H,t) 3.46 (3H,s) 3.72 (3H,s)	586 (M+1) 207 (碱)
24		CH ₃	Tet	0.85-1.01 (3H,m) 3.80 (3H,s) 8.66-8.71 (1H,m)	577 (M+1) 207 (碱)
25	-COCH(CH ₃) ₂	CH ₃	Tet	0.96 (3H,t) 1.08 (3H,d) 1.11 (3H,d)	542 (M+1) 207 (碱)
26	-SO ₂ CH ₃	CH ₃	Tet	0.96 (3H,t) 3.00 (3H,s) 3.77 (3H,s)	550 (M+1) 154 (碱)
27	-COOCH ₂ CH ₃	CH ₃	Tet	0.94 (3H,t) 1.23 (3H,t) 3.69 (3H,s)	544 (M+1) 207 (碱)
28	-COCH ₂ SCH ₃	CH ₃	Tet	0.96 (3H,t) 2.11 (3H,s) 3.75 (3H,s)	560 (M+1) 154 (碱)
29	-COCH ₂ COOCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	COOCH ₃	0.84-0.96 (3H,m) 3.57 (2H,s)	590 (M+1) 225 (碱)

实施例	R ²	R ¹	R ⁰	NMR (CDCl ₃)	FAB-MS(m/z)
30	-COCH ₂ COOCH ₂ CH ₃	CH ₃	Tet	0.95 (3H,t) 1.18 (3H,t) 3.50 (2H,s) 5.28 (2H,ABq) 5.41 (1H,s)	586 (M+1) 207 (碱)
31	-COCH ₂ CN	CH ₃	Tet	0.94 (3H,t) 3.67 (3H,s) 3.75 (3H,s) 5.29 (2H,s)	539 (M+1)

Tet: 1H-四唑-5-基基团

实施例 32

向实施例 3 得到的化合物(0.50 g)和甲醇(10 ml)的混合物中加入双烯酮(0.20 g),混合物在室温搅拌 2 小时。混合物减压蒸去溶剂,向残留物加入氯仿。洗涤混合物,干燥并减压蒸发。所得残留物通过硅胶柱色谱法(溶剂;氯仿/乙酸乙酯/甲醇=10:10:1)纯化,得 2-正丁基-5-乙酰乙酰基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲酯(0.29 g),为泡沫。

FAB-MS (m/z): 556 (M+1), 207 (碱)

NMR (CDCl₃) δ: 0.96 (3H, t), 2.22 (3H, s), 3.74 (3H, s)

实施例 33

向实施例 16 得到的化合物(0.131g)和甲醇(2ml)的混合物中加入 0.5M NaHCO₃ 水溶液(0.53ml)。过 5 分钟后,混合物减压蒸去溶剂,残留物用非离子吸附树脂(商品名;HP-20,日本 Mitsubishi Kasei Corporation 制造)柱色谱法纯化并冷冻干燥,得 2-正丙基-5-乙酰基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲酯钠盐(0.089 g),为粉末。

m. p. > 196 °C

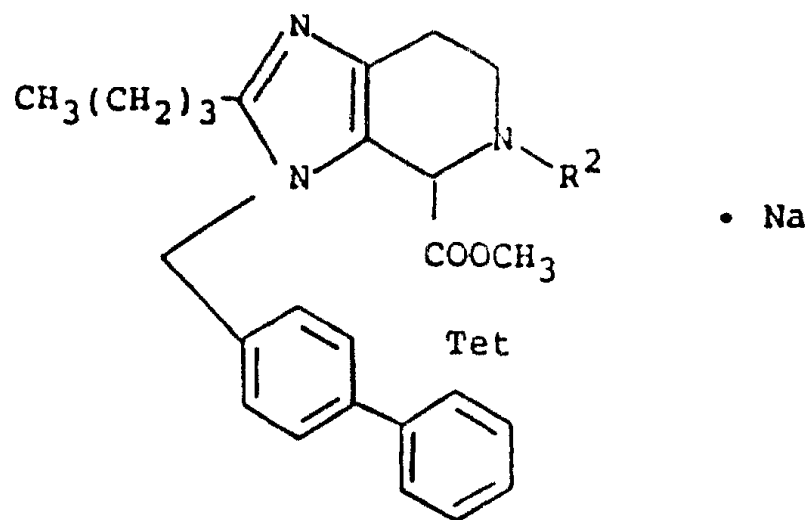
NMR (DMSO -d₆) δ: 0.83-0.92 (3H,m), 1.92 和 2.12(3H, s), 3.27 和 3.32 (3H,s)

实施例 34—37.

用与实施例 33 相同的方法处理实施例 4、20、21 和 24 得到的

化合物，得以下列于表 4 的化合物。

表 4



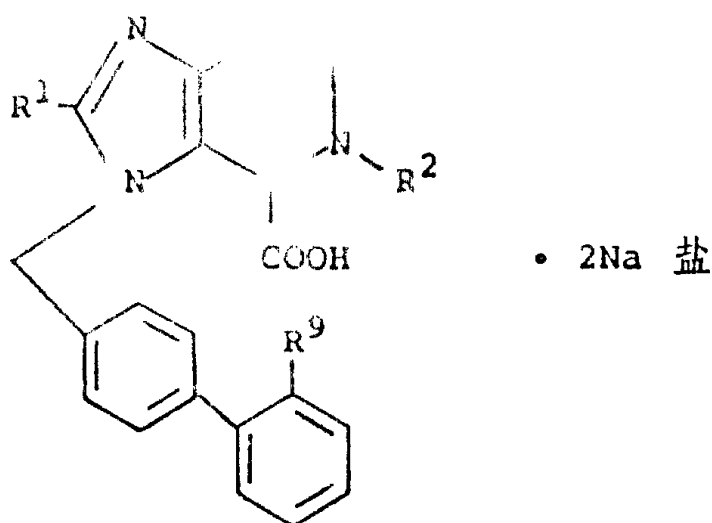
(Tet: 1H-四唑-5-基基团)

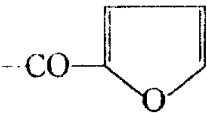
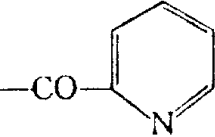
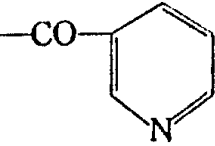
实施例	R ²	NMR (D ₂ O)
34		0.73 (3H,t) 3.10-3.90 (4H,b)
35		0.82 (3H,t) 3.25 和 3.56 (3H,s)
36		0.69-0.81 (3H,m) 3.23 和 3.62 (3H,s)
37	-COCH ₃ -	0.71-0.80 (3H,m) 3.21 和 3.47 (3H,s)

实施例 38—46

用与实施例 8 相同的方法处理实施例 13、16、20—25 和 27 得到的化合物，得到以下列于表 5 的化合物。

表 5



实施例	R ¹	R ²	R ⁹	IR (液体石蜡; cm ⁻¹)
38	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-COCH ₃	Tet	1610
39	-(CH ₂) ₃ CH ₃		Tet	1620
40	-(CH ₂) ₃ CH ₃		Tet	1620
41	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-COCH ₂ CH ₃	Tet	1620
42*	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-COCH ₂ CH ₂ COOH	Tet	1620-1560
43	-(CH ₂) ₃ CH ₃		Tet	1620
44	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-COCH(CH ₃) ₂	Tet	1620
45	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-COOCH ₂ CH ₃	Tet	1680, 1610
46	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-COCH ₃	COOH	1630-1560

* : 实施例 42 的化合物是三钠盐

Tet: 1H-四唑-5-基基团

实施例 47

(1) 向 2-正丁基-5-乙氧基羰基乙酰基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲酯(2.0

g), 三乙胺(0.69 g)和氯仿(20 ml)的混合物中加入三苯甲基氯(1.43 g), 混合物在室温搅拌30分钟。洗涤反应溶液, 干燥, 并减压蒸发。所得残留物用硅胶柱色谱法(溶剂; 乙酸乙酯/正己烷)纯化, 得2-正丁基-5-乙氧基羰基乙酰基-3-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲酯(1.29 g), 为针状。

m. p. 124—126 °C (分解)

(2) 用 HPLC (商品名; Chiralcel OD, 日本 Daicel Chemical Industries, Ltd. 制造) 柱色谱法(溶剂; 正己烷/乙醇=7:3)分离光学活性异构体以光学拆分上述产物, 得分离的(+)-异构体和(-)-异构体。

(+)-异构体:

$[\alpha]_D: -25.2^\circ$ (C=0.5, 氯仿, 25 °C)

(-)-异构体:

$[\alpha]_D: -22.8^\circ$ (C=0.5, 氯仿, 25 °C)

实施例 48

向(+)-2-正丁基-5-乙氧基羰基乙酰基-3-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲酯(395 mg)的四氢呋喃(4 ml)的混合物中在冰冷却下加入90%甲酸(8 ml), 混合物在室温下搅拌30分钟, 减压蒸去溶剂。所得残留物用硅胶柱色谱法(溶剂; 氯仿/甲醇)纯化, 得(+)-2-正丁基-5-乙氧基羰基乙酰基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲酯(270 mg), 为泡沫状物。

$[\alpha]_D: +70.4^\circ$ (C=0.5, 氯仿, 20 °C)

实施例 49

(一) 将-2-正丁基-5-乙氧基羰基乙酰基-3-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲酯用与实施例48相同的方法处理得到(-)-2-正丁基-5-乙氧基羰基乙酰基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲酯, 为泡沫状物。

$[\alpha]_D: -70.8^\circ (C=0.5, \text{氯仿}, 25^\circ\text{C})$

实施例 50

2-正丙基-5-(2-氨基乙基)-3-[2'-(1-三苯甲-1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基咪唑(1.01 g)溶于四氢呋喃(10 ml)中,向其中加入水合二羧乙酸乙酯(195 mg),混合物在室温搅拌过夜。再在 50℃加热 30 分钟,冷却后,向混合物加入 7%盐酸-甲醇溶液(3 ml)和氯仿(10 ml),回流 20 分钟。混合物减压蒸发除去溶剂,所得残留物溶于氯仿(30 ml)。向混合物中加入乙酸酐(290 mg)和在水(20 ml)中的 Na-CHO_3 (1.2 g),混合物在室温搅拌过夜。混合物用柠檬酸酸化,并用氯仿萃取。水洗萃取液,干燥,蒸发。向残留物加入富马酸(100mg)和乙醇(35ml),混合物回流 5 小时。然后,减压蒸馏反应混合物,用甲醇/乙醚重结晶混合物,得 2-正丙基-5-乙酰基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酸 1/2 富马酸盐(728 mg)。

m. p. 184—185℃

产率: 80%

实施例 51

向 2-正丙基-4-(2-氨基乙基)-1-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基咪唑(21.95 g)和四氢呋喃(200 ml)的混合物中在 5℃加入水合二羧乙酸乙酯(4.25 g)在四氢呋喃(20 ml)中的溶液。混合物在室温搅拌过夜,回流 30 分钟。在室温向混合物加入 8% HCl 乙醇溶液(100 ml)。反应混合物搅拌 30 分钟,然后蒸发。将残留物溶于氯仿并用饱和 NaHCO_3 溶液和盐水充分洗涤。干燥有机层并蒸发。将该草酸盐在乙醇中重结晶得 2-正丙基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯草酸盐(10.84 g)。

m. p. 140—142℃

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.84 (3H, t), 4.95 (1H, s) 5.29 (2H, brs)

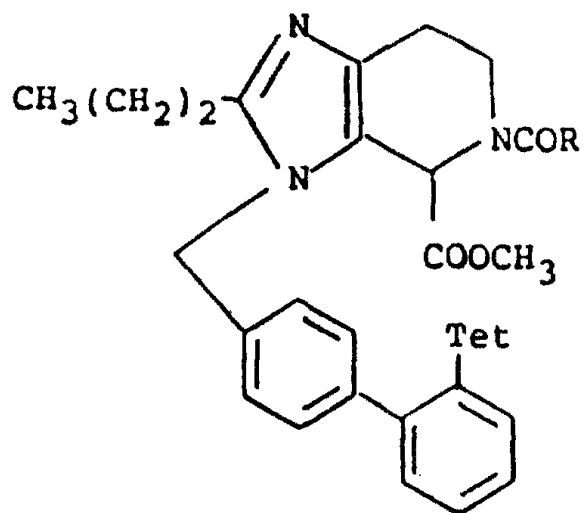
游离羧酸

NMR (CDCl_3): δ : 1.00 (3H, t), 3.98 (1H, s) 5.09 (2H, q)

实施例 52—59

用与实施例 4 或 5 相同的方法处理实施例 11 得到的化合物和相应的起始化合物，得以下表 6 和表 7 列出的化合物。

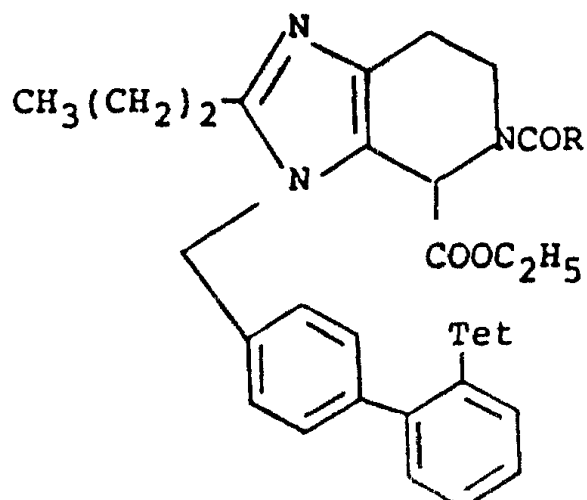
表 6



(Tet: 1H-四唑-5-基基团)

实施例	R	NMR	FAB-MS (m/z)
52		1.01 (3H,t) 3.71 (3H,s)	552 (M ⁺ +H) 95 (碱)
53	-CH(CH ₃) ₂	1.00-1.13 (9H) 3.70 (3H,s)	528(M ⁺ +H) 149 (碱)

表 7



(Tet: 1H-四唑-5-基基团)

实施例	R	NMR	FAB-MS (m/z)
54	-CH ₂ CH ₃	1.03 (3H,t) 5.29 (2H,s) 5.42 (1H,s)	528 (M ⁺ +H) 207 (碱)
55	-(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	1.04 (3H,t) 5.29 (2H,ABq) 5.32 (1H,s)	600 (M ⁺ +H) 207 (碱)
56	-OCH ₂ CH ₃	1.00(3H,t) 4.95 (1H,s) 5.29 (2H,s)	544 (M ⁺ +H) (碱) 207
57	-N(CH ₃) ₂	1.01 (3H,t) 5.28 (2H,ABq) 4.77 (1H,s)	543 (M ⁺ +H) 72 (碱)
58	-CH ₂ CN	0.99 (3H,t) 1.26 (3H,t) 1.84 (2H,dt) 5.95 (1H,s)	539 (M ⁺ +H) 207 (碱)
59	-CH ₂ NHCOCH ₃	1.00, 1.03 (3H, each t) 1.32 (3H,t) 1.94, 1.97(3H, each s)	571 (M ⁺ +H) 207 (碱)

实施例 60

用与实施例 32 相同的方法用乙醇代替甲醇处理 2-正丙基-3-[2'-(1H-四唑-5-基) 联苯-4-基] 甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c] 吡啶-4-羧酸乙酯(1.00 g), 得 2-正丙基-5-乙酰乙酰基-3-[2'-(1H-

四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(1.00 g),为白色泡沫状物。

NMR (CDCl₃) δ: 1.03 (3H, t), 2.22 (3H, s), 3.61 (2H, ABq), 5.30 (2H, ABq), 5.36 (1H, s)

实施例 61

在冰冷却下向 2-正丙基-5-乙酰乙酰基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(200 mg), MgCl₂(34 mg), 吡啶(58 μl)和乙腈(2 ml)的混合物中加入苯甲酰氯(42 μl)。反应混合物在室温搅拌过夜,然后用氯仿(50 ml)稀释。用 10% HCl 和盐水洗涤溶液,干燥,蒸馏得粗产物(266 mg),为油状物。将上述产物(260 mg)与在乙醇(5.0 ml)中的 10% HCl (1.0 ml)回流 1 小时。反应混合物用氯仿(30 ml)稀释,用盐水洗涤,干燥,然后蒸发。用硅胶柱色谱法(溶剂;氯仿/乙醇)纯化,得 2-正丙基-5-苯甲酰基乙酰基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(144 mg),为白色泡沫。

FAB-MS (m/z): 618 (MH⁺), 207 (碱)

NMR (CDCl₃) δ: 1.04 (3H, t), 4.00-4.28 (5H, m), 5.30 (2H, s), 5.40 (1H, s)

实施例 62

在室温下向 2-正丙基-4-(2-氨基乙基)-1-[2'-(叔丁氧基羰基)联苯-4-基]甲基咪唑(10.0 g)和四氢呋喃(100 ml)的混合物中加入水合二羧乙酸乙酯(2.90 g)在四氢呋喃中的溶液。将反应混合物搅拌过夜,再回流 30 分钟,蒸发。残留物溶于氯仿中,用 2% HCl 溶液,饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤溶液。干燥有机层并蒸馏。粗产物与草酸在乙醇-乙醚中重结晶,得 2-正丙基-3-[2'-(叔丁氧基羰基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯草酸盐

(8.45 g)。

m. p. 166—168 °C

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.87 (3H, t), 1.25 (9H, s), 5.10 (1H, s), 5.40 (2H, s)

实施例 63

将实施例 62 得到的化合物 (1.00 g) 悬浮于氯仿中。用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤悬浮液，用 MgSO_4 干燥并蒸发。向粗产物 (0.75g)，乙氧基羰基乙酸 (0.33 g) 和二氯甲烷 (10 ml) 中在室温加入盐酸 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳二亚胺 (0.48 g)。将反应混合物搅拌 1 小时，并用 10% 柠檬酸溶液，饱和 NaHCO_3 溶液和盐水洗涤。干燥有机层并蒸发。粗产物用硅胶柱色谱法 (溶剂；氯仿/乙酸乙酯) 纯化，得 2-正丙基-3-[2'-(叔丁氧基羰基) 联苯-4-基] 甲基-5-乙氧基羰基乙酰基-4-羧酸乙酯 (0.70 g)。

FAB-MS (m/z): 618 (MH^+), 211 (碱)

NMR (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t), 1.28 (9H, s), 3.57 (2H, s), 5.37 (2H, ABq)

实施例 64

在室温下向实施例 62 得到的化合物 (1.00 g)， NaHCO_3 (1.41 g)，氯仿 (20 ml) 和水 (10 ml) 的混合物中加入乙酸酐 (516 mg)。混合物搅拌过夜。分离有机层，用盐水洗涤，干燥，蒸馏。用硅胶柱色谱法 (溶剂：氯仿/甲醇 = 20 : 1) 得到 2-正丙基-5-乙酰基-3-[2'-(叔丁氧基羰基) 联苯-4-基] 甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-羧酸乙酯 (0.90 g) 为白色泡沫状物。

FAB-MS (m/z): 546 (MH^+), 211 (碱)

NMR (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t), 1.28 (9H, s), 5.37 (2H, ABq), 6.02 (1H, s)

实施例 65

用与实施例 64 相同的方法，只是用丙酰氯(0.23 g)代替乙酸酐处理实施例 62 得到的化合物(1.0 g)，得 2-正丙基-5-丙酰基-3-[2'-(叔丁氧基羰基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(0.82 g)，为白色泡沫。

FAB-MS (m/z): 560 (MH⁺), 211 (碱)

NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t), 1.12 (3H, t), 1.18 (3H, t), 1.29 (9H, s)

实施例 66

用与实施例 64 相同的方法，只是用氯甲酸乙酯(0.27 g)代替乙酸酐处理实施例 62 所得的化合物(1.00 g)，得到 2-正丙基-5-乙氧基羰基-3-[2'-(叔丁氧基羰基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(0.82 g)，为白色泡沫状物。

FAB-MS (m/z): 576 (MH⁺), 211 (碱)

NMR (CDCl₃) δ: 0.95, 0.96 (3H, t), 1.12-1.31 (15H, m), 5.22-5.60 (3H, m)

实施例 67

将 2-正丙基-3-[2'-(叔丁氧基羰基)联苯-4-基]甲基-5-乙氧基羰基乙酰基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(657 mg)，三氟乙酸(3 ml)和二氯甲烷(10 ml)的混合物在室温搅拌过夜。用饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤反应混合物，干燥，蒸发。粗产物用硅胶柱色谱法(溶剂：氯仿/甲醇)纯化，得到 2-正丙基-3-(2'-羧酸联苯-4-基)甲基-5-乙氧基羰基乙酰基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(516 mg)。

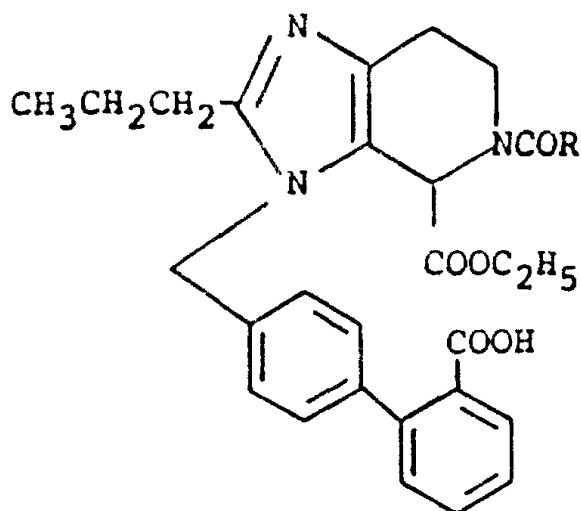
FAB-MS (m/z): 562 (MH⁺), 211 (碱)

NMR (CDCl₃) δ: 0.76 (3H, t), 3.35 (2H, s), 5.34 (2H, ABq)

实施例 68—70

用与实施例 67 相同的方法处理实施例 64 到 66 得到的化合物得以下列于表 8 的化合物。

表 8



实施例	R	NMR (CDCl ₃) δ	DI-EI-MS (m/z)
68	-CH ₃	0.79 (3H, t) 2.18 (3H, s) 5.93 (1H, s)	489 (M ⁺) 416 (碱)
69	-C ₂ H ₅	0.81 (3H, t) 1.15 (3H, t) 1.18 (3H, t) 5.91 (1H, s)	503 (M ⁺) 430 (碱)
70	-OC ₂ H ₅	0.68, 0.75 (3H, t) 1.13-1.51 (8H, m) 5.15-5.54 (3H, m)	519 (M ⁺) 446 (碱)

实施例 71

将 2-乙基-4-(2-氨基乙基-1-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基咪唑(7.48 g)溶于四氢呋喃(60 ml)中,向其中加入水合二羧乙酸乙酯(1.56g)。反应混合物在室温搅拌过夜,然后回流 1 小时。蒸去溶剂,残留物用硅胶柱色谱法(溶剂:氯仿/甲醇)纯化得 2-乙基-3-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(5.54 g),为泡沫状物表现成它的草酸盐的特性。

m. p. 142—146 °C

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.93 (1H, s), 5.23 (2H, s)

实施例 72

2-乙基-3-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(1.94 g),丙二酸单乙酯(0.74 g),盐酸 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(0.80 g),三乙胺(1.40 g)在二氯甲烷(20 ml)中的溶液在室温搅拌过夜。水洗反应混合物,用 Na_2SO_4 干燥,然后蒸发。残留物溶于乙醇(30 ml),加入富马酸(2.00 g),并将溶液回流 3 小时。蒸去溶剂,用饱和 NaHCO_3 溶液处理残留物,然后用氯仿萃取。干燥有机层并蒸馏。用硅胶柱色谱法(溶剂:氯仿/甲醇)纯化,得 2-乙基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-5-乙氧基羰基乙酰基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(1.07 g),为泡沫状物。

NMR (CDCl_3) δ : 5.29 (2H, s), 5.48 (1H, s), 6.92 (2H, d), 7.10 (2H, d)

实施例 73

2-乙基-3-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(1.51 g),乙酸酐(0.44 g), NaHCO_3 (1.09 g),氯仿(18 ml)和水(18 ml)的混合物在室温

搅拌过夜。用氯仿萃取水层，并将合并的有机层用柠檬酸水溶液和盐水洗涤，干燥，蒸馏。向残留物(1.46 g)加入富马酸(1.2 g)和乙醇(20 ml)，混合物回流4小时，然后蒸发。残留物用饱和NaHCO₃水溶液洗涤，然后用氯仿萃取。干燥有机层并蒸发。用硅胶柱色谱法(溶剂：氯仿/甲醇)纯化，得2-乙基-5-乙酰基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(0.76 g)，为白色泡沫状物。

FAB-MS (m/z): 500 (M+1 碱), 207

NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t), 2.16 (3H, s), 5.30 (2H, s), 5.45 (1H, s)

实施例 74

向2-乙基-4-(2-氨基乙基)-1-[2'-(叔丁氧基羰基)联苯-4-基]甲基咪唑(5.30 g)在四氢呋喃(40 ml)中的溶液中加入水合二羟乙酸乙酯(1.67 g)。反应混合物在室温搅拌过夜，然后回流两小时。蒸去溶剂，残留物用硅胶柱色谱法(溶剂：氯仿/甲醇)纯化，得2-乙基-3-[2'-(叔丁氧基羰基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(5.90 g)，为黄色油状物。

FAB-MS (m/z): 490 (M+1), 211 (碱),

NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (3H, t), 1.28 (9H, s), 1.31 (3H, t), 4.36 (1H, s)

实施例 75

2-乙基-3-[2'-(叔丁氧基羰基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(2.26 g)，乙酸酐(0.94 g)，NaHCO₃(2.23 g)，氯仿(18 ml)和水(18 ml)的混合物在室温搅拌过夜。分离有机层，盐水洗涤，干燥，蒸馏。残留物用硅胶柱色谱法(溶剂：氯仿/甲醇)纯化，得2-乙基-5-乙酰基-3--3-[2'-(叔丁氧基羰基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(2.

10 g), 为白色泡沫状物。

FAB-MS (m/z): 532 (M+1), 211 (碱),

NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (3H, t), 1.28 (9H, s), 2.22 (3H, t),
6.05 (1H, s)

实施例 76

将 2-乙基-3-[2'-(叔丁氧基羰基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(1.72 g), 丙二酸单乙酯(0.94 g), 盐酸 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(1.02 g), 三乙胺(1.78 g)在二氯甲烷(20 ml)中的溶液在室温下搅拌过夜。水洗反应混合物, 用 Na₂SO₄ 干燥然后蒸发。残留物用硅胶柱色谱法(溶剂: 氯仿/ 甲醇)纯化, 得 2-乙基-3-[2'-(叔丁氧基羰基)联苯-4-基]甲基-5-乙氧基羰基乙酰基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(1.57 g), 为油状物。

NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (3H, t), 1.28 (9H, s), 5.35 (2H, q),
6.00 (1H, s)

实施例 77

向上述产物(2.05 g)在二氯甲烷(20 ml)中的溶液中加入三氟乙酸(6 ml)。反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后蒸发。残留物溶于氯仿并用饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥有机层, 然后浓缩得到粗产物, 用硅胶柱色谱法(溶剂: 氯仿/ 甲醇)纯化, 得到 2-乙基-3-(2'-羧基联苯-4-基)甲基-5-乙氧基羰基乙酰基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(1.17 g), 为白色泡沫状物。

NMR (CDCl₃) δ: 0.98 (3H, t), 1.16 (3H, s), 1.27 (3H, t),
5.33 (2H, q), 6.00 (1H, s)

实施例 78

用与实施例 67 相同的方法处理实施例 75 得到的化合物(2.05 g), 得 2-乙基-5-乙酰基-3-(2'-羧基联苯-4-基)甲基-4,5,6,7-四氢

咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(1.53 g), 为白色泡沫状物。

FAB-MS (m/z): 476 (MH+1), 211 (碱)

NMR (CDCl₃) δ: 1.00 (3H, t), 2.20 (3H, s), 6.00 (1H, s), 6.95 (2H, d)

实施例 79

将 2-正丙基-3-[2'-(叔丁氧基羰基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(0.20 g), K₂CO₃(0.082 g), 烯丙基溴(0.057 g) 和四氢呋喃(2 ml)的混合物在室温搅拌过夜。向混合物加入氯仿, 洗涤混合物, 干燥并蒸发。残留物用硅胶柱色谱法(溶剂: 氯仿/ 甲醇)纯化, 得 2-正丙基-5-烯丙基-3-[2'-(叔丁氧基羰基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(0.128 g)。

FAB-MS (m/z): 544 (M+1), 211 (碱)

NMR (CDCl₃) δ: 0.96 (3H, t), 1.19 (3H, t), 1.30 (9H, s), 4.25 (1H, s)

实施例 80

向 2-正丙基-3-[2'-(叔丁氧基羰基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(0.65 g), K₂CO₃(0.533 g) 和 二甲基甲酰胺(6 ml)的混合物加入苄基溴(0.33 g)。混合物在室温搅拌 1 小时, 然后用乙酸乙酯稀释。水洗溶液, 干燥, 并蒸发。残留物用硅胶柱色谱法(溶剂: 氯仿/ 甲醇)纯化, 得 2-正丙基-5-苄基-3-[2'-(叔丁氧基羰基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(0.49 g)。

FAB-MS (m/z): 594 (M+1), 91 (碱)

NMR (CDCl₃) δ: 0.96 (3H, t), 1.16 (3H, t), 1.28 (9H, s), 4.22 (1H, s)

实施例 81

用与实施例67相同的方法处理实施例79得到的化合物,得2-正丙基-5-烯丙基-3-(2'-羧基联苯-4-基)甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯。

FAB-MS (m/z): 488 (M+1), 43 (碱)

NMR (CDCl₃) δ: 0.74 (3H,t), 1.18 (3H, t), 4.34 (1H, s)

实施例 82

用与实施例67相同的方法处理实施例80得到的化合物,得2-正丙基-5-苄基-3-(2'-羧基联苯-4-基)甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯。

FAB-MS (m/z): 538 (M+1), 91 (碱)

NMR (CDCl₃) δ: 0.77 (3H,t), 1.09 (3H, t), 3.63 (1H, d), 3.76 (1H, d), 4.18 (1H, s)

实施例 83

2-正丙基-4-(2-氨基乙基)-1-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基咪唑(6.92 g),水合二羟乙酸乙酯(1.30 g)和四氢呋喃(70 ml)的混合物在室温搅拌过夜。蒸发混合物,残留物用硅胶柱色谱法(溶剂:氯仿/乙醇)纯化,)得2-正丙基-3-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(5.32 g),为泡沫状物。

FAB-MS (m/z): 714 (M+1), 243 (碱)

NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (3H,t), 1.21 (3H, t), 1.92 (brs), 4.17 (1H, s), 5.10 (2H, ABq)

实施例 84

2-正丙基-3-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(2.00 g), K₂CO₃(1.16g), 乙基溴(0.61 g)和二甲基甲酰胺(10 ml)的混合物在室温搅拌过夜。混合物用乙酸乙酯稀释,水洗溶液,干燥并蒸发。残留物用

硅胶柱色谱法（溶剂：氟仿/ 甲醇）纯化，得 5-乙基-2-正丙基-3-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基) 联苯-4-基] 甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(1.12 g)，为白色泡沫状物。

FAB-MS (m/z): 742 (M+1), 243 (碱)

NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H,t), 0.97 (3H, t), 1.15 (3H, t), 4.15 (1H, s)

实施例 85

2-正丙基-3-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基) 联苯-4-基] 甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯 (2.00 g), K₂CO₃(1.16 g), 苄基溴(0.72 g)和二甲基甲酰胺(10ml)的混合物在冰冷却下搅拌 2 小时。混合物用乙酸乙酯稀释，水洗溶液，干燥并蒸发。残留物用硅胶柱色谱法（溶剂：正己烷/ 乙酸乙酯）纯化，得-5-苄基-2-正丙基-3-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基) 联苯-4-基] 甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(1.50 g)，为白色泡沫状物。

FAB-MS (m/z): 804 (M+1), 243 (碱)

NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H,t), 1.13 (3H, t), 3.64 (1H, d), 3.77 (1H, d), 4.13 (1H, s)

实施例 86

5-乙基-2-正丙基-3-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基) 联苯-4-基] 甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(1.10 g)，富马酸 (1.2 g)和乙醇 (20 ml)的混合物回流 1 小时。蒸发混合物，残留物溶于氟仿，用饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤混合物，干燥并蒸馏。残留物用硅胶柱色谱法（溶剂：氟仿/ 甲醇）纯化，得 5-乙基-2-正丙基-3-[2'-(1H-四唑-5-基) 联苯-4-基] 甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯 (0.65 g)，为白色泡沫状物。

FAB-MS (m/z): 500 (M+1), 43 (碱)

NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H,t), 0.99 (3H, t), 1.05 (3H, t),

4.05 (1H, s)

实施例 87

用与实施例 86 相同的方法处理实施例 85 所得的化合物, 得到 5-苄基-2-正丙基-3-[2'-(1H-四唑-5-基) 联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯。

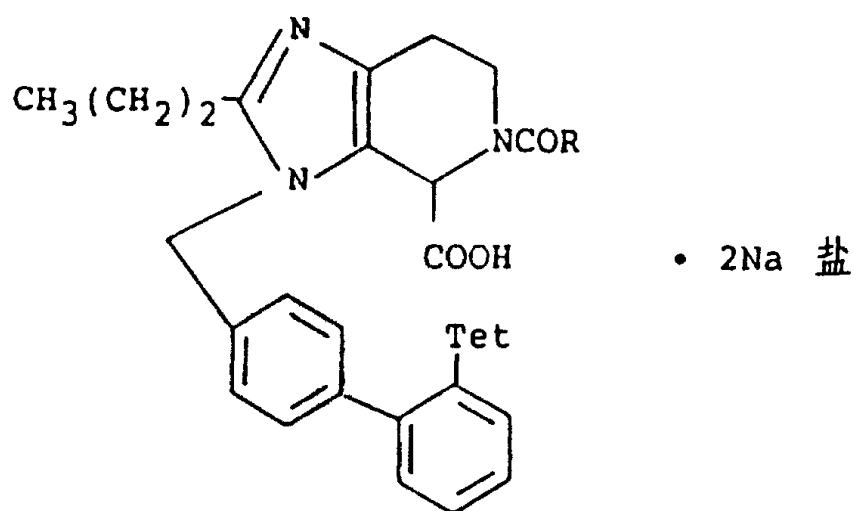
FAB-MS (m/z): 562 (M+1), 91 (碱)

NMR (CDCl₃) δ: 0.89 (3H, t), 1.03 (3H, t), 3.54 (1H, d), 3.68 (1H, d), 4.02 (1H, s)

实施例 88—102

用与实施例 8 相同的方法处理实施例 52 到 56、59、68 到 70、73、78、81、82、86 和 87 所得的化合物, 得到以下列于表 9 到 12 中的化合物。

表 9



(Tet: 1H-四唑-5-基基团)

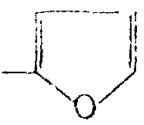
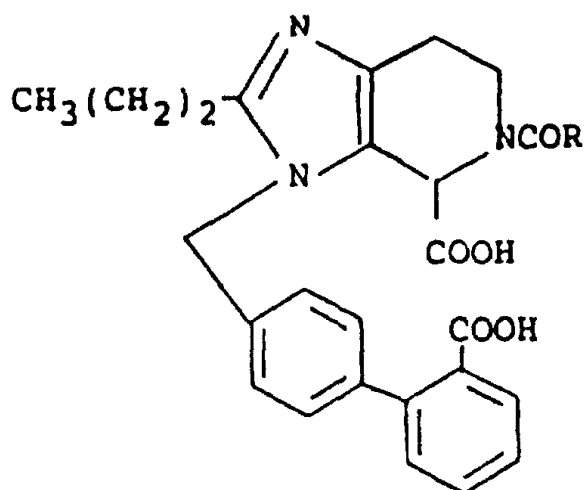
实施例	R	NMR (D ₂ O)δ	FAB-MS (m/z)
88		0.87 (3H, t) 6.23 (2H, dd)	582 (M+1) 155 (碱)
89	-CH(CH ₃) ₂	0.89 (3H, t) 0.44, 0.96, 1.04, 1.14 (6H, d)	558 (M+1) 154 (碱)
90	-CH ₂ CH ₃	0.70-1.19 (6H, m) 5.14-5.78 (3H, m)	566 (M+Na) 544 (M+1) 154 (碱)
91	-(CH ₂) ₂ COONa	0.76-0.92 (6H, m) 5.18-5.78 (3H, m)	632 (M+Na) 610 (M+1) 154 (碱)
92	-OCH ₂ CH ₃	0.82 (3H, t) 0.94, 1.26 (3H, t)	582 (M+Na) 560 (M+1) 154 (碱)
93	-CH ₂ NHCOCH ₃	0.81, 0.93, (3H, each t) 4.06, 4.56 (1H, each dd) 4.45, 5.68 (1H, each s)	609 (M+Na) 587 (M+1) 154 (碱)

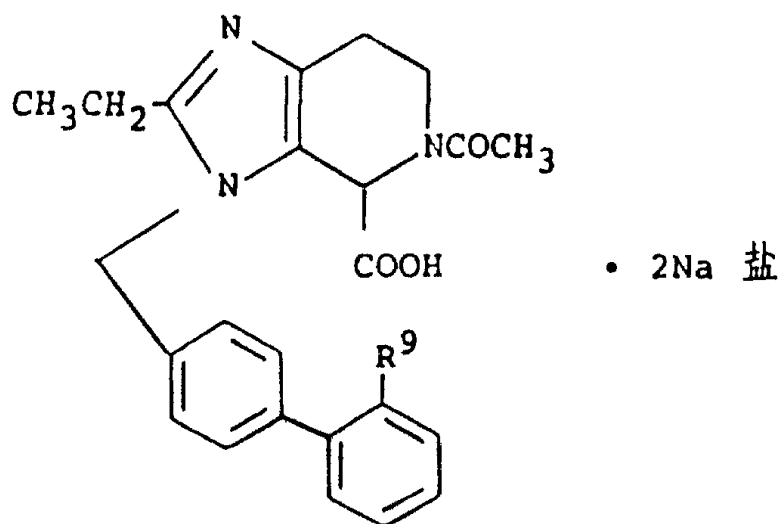
表 10



• 2Na 盐

实施例	R	m. p.	NMR (D ₂ O) δ	FAB-MS (m/z)
94	-CH ₃	>300 °C	0.88, 0.95 (3H, each t) 1.72, 2.21 (3H, each s)	528 (M+Na) 506 (M+1) 177 (碱)
95	-CH ₂ CH ₃	>300 °C	0.72, 0.87 (3H, each t) 0.97, 1.10 (3H, each t)	542 (M+Na) 520 (M+1)
96	-OCH ₂ CH ₃	>280 °C	0.86, (3H, t) 1.27 (3H, t)	582 (M+Na) 560 (M+1) 177 (碱)

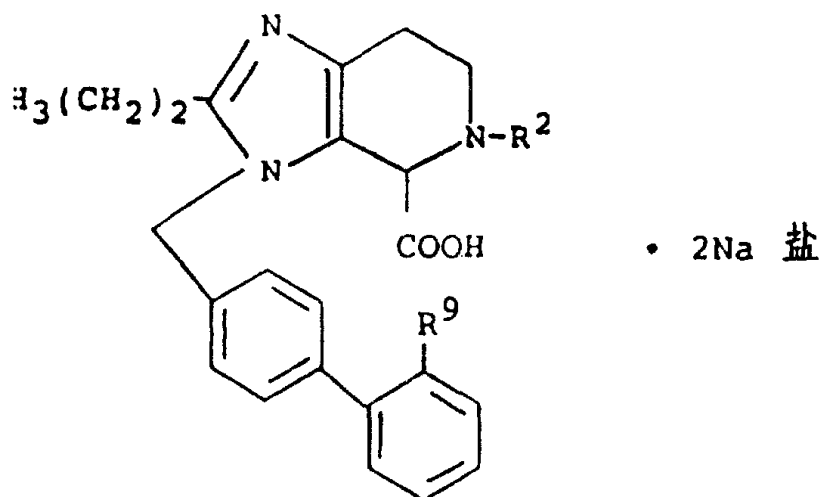
表 11



实施例	R ⁹	NMR (D ₂ O) δ	FAB-MS (m/z)
95	Tet	1.06-1.16 (3H, m)	538 (M+Na)
		1.71, 2.04 (3H, each s)	516 (M+1)
		5.50, 6.01 (1H, each s)	177 (碱)
98	-COOH	1.15 6 (3H, t)	514 (M+Na)
		1.75, 2.03 (3H, each s)	492 (M+1)
		5.97, 6.31 (1H, each s)	177 (碱)

Tet: 1H-四唑-5-基基团

表 12



实施例	R ²	R ⁹	NMR (D ₂ O)	FAB-MS (m/z)
99	-CH ₂ CH ₂	Tet	0.82 (3H, t)	538 (M+Na)
			0.99 (3H, t)	516 (M+1)
			4.01 (1H, s)	177 (碱)
100	-CH ₂ -	Tet	0.88 (3H, t)	600 (M+Na)
			3.84 (1H, s)	578 (M+1)
			4.94 (1H, d)	177 (碱)
101	-CH ₂ CH=CH ₂	-COOH	0.90 (3H, t)	526 (M+Na)
			3.99 (1H, s)	504 (M+1)
			7.05 (2H, d)	177 (碱)
102	-CH ₂ -	-COOH	0.93 (3H, t)	554 (M+1)
			3.52 (1H, d)	177 (碱)
			3.78 (1H, d)	

Tet: 1H-四唑-5-基基团

实施例 103

向 2-正丙基-5-乙酰基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸乙酯(50.0 g)在甲醇(500 ml)中的溶液在冰冷却下加入 4 N NaOH 水溶液(50 ml)。混合物在室温搅拌过夜,然后蒸发。残留物从乙醇重结晶,得 2-正丙基-5-乙酰基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸二钠盐(44.3 g)。

m. p. >300 °C

FAB-MS (m/z): 552 (M+Na), 530 (M+1), 177 (碱)

NMR (D₂O) δ: 0.81-0.93 (3H, m), 1.67, 2.02 (3H, 每个 s), 4.53, 5.44 (1H, 每个 s)

参考实施例 1

用与实施例 5 相同的方法处理 4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲酯,得 5-二苯基乙酰基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲酯,为淡黄色泡沫状物。

NMR (CDCl₃) δ: 3.68 (3H, s), 6.07 (1H, s)

参考实施例 2

(1) 1-叔丁氧基羰基-4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]咪唑(78.1 g)溶于乙腈(500 ml)中,并向其中加入甲氧基氯甲烷(22.2 g)。混合物在室温搅拌过夜,倒入 10%Na₂CO₃水溶液中,用乙酸乙酯萃取。洗涤萃取液,干燥并蒸馏,得 5-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]-1-甲氧基甲基咪唑(54.4 g),为油状物。

NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (9H, s), 3.27 (3H, s), 5.20 (2H, s)

(2) 将上述化合物 55 g)溶于四氢呋喃(1.5 升),混合物冷却至 -40 °C。向混合物滴加 1.6 M 正丁基锂/正己烷溶液(150 ml),混合物搅拌 30 分钟。向混合物加入六甲基磷酰胺(150 ml),再加入正丁基锂(137 ml),在 -30 °C 向混合物滴加正丁基碘(37.5 g)。将混合物

搅拌 10 分钟，用氯化铵水溶液终止反应。向反应混合物加入乙酸乙酯，收集有机层，洗涤，干燥并蒸去溶剂。所得油状残留物用硅胶柱色谱法（溶剂：氯仿/乙酸乙酯/甲醇 = 32 : 8 : 1）纯化，得 5-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]-2-正丁基-1-甲氧基甲基咪唑 (44.8 g)，为油状。

NMR (CDCl₃) δ : 0.94 (3H, t), 1.44 (9H, s), 3.27 (3H, s), 5.09 (2H, s)

(3) 将上述化合物 (80.7 g)，氯甲酸乙酯 (84.5 g) 和氯仿 (1.3 升) 的混合物回流 2.5 小时，并蒸去溶剂。向残留物加入乙醇 (300 ml) 和 10% NaOH 水溶液 (200 ml)，混合物在冰冷却下搅拌 20 分钟。蒸去溶剂，向残留物加入氯仿和水。将氯仿层干燥并蒸发。所得残留物从异丙醚重结晶，得 4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]-2-正丁基咪唑 (50.3 g)。

m. p. 118—120 °C

(4) 用与实施例 1 相同的处理方法上述化合物，得到 4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]-2-正丁基-1-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基咪唑。

NMR (CDCl₃) δ : 0.89 (3H, t), 1.43 (9H, s), 4.85 (2H, s)

(5) 上述化合物 (15.2 g)，10% HCl (40 ml) 和甲醇 (60 ml) 的混合物回流 1 小时。反应完成后，混合物蒸去甲醇，洗涤水层并减压浓缩至干。所得残留物经与干甲苯共沸蒸馏，得粗的盐酸 2-正丁基-4-(2-氨基乙基)-1-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基咪唑 (9.7 g)，为酱色状物。

FAB-MS (m/z): 402 (M+H) (碱)

NMR (DMSO-d₃) δ : 0.84 (3H, t), 1.43 (9H, s), 5.40 (2H, s)

参考实施例 3

(1) 2-丙基-4-羟甲基咪唑(2.61 g)加入到亚硫酸酐(4.5 ml)中, 混合物在 50℃ 加热 2 小时。蒸去溶剂, 将残留物溶于二甲基甲酰胺(20 ml)中, 并将混合物滴加到氰化钠(5.47 g)在二甲基甲酰胺(120 ml)中的溶液中。混合物在室温下搅拌过夜, 蒸去溶剂。向所得残留物加乙酸乙酯, 洗涤混合物, 干燥并蒸发。残留物用硅胶柱色谱法(溶剂: 乙酸乙酯)纯化, 得到 2-正丙基-4-氰基甲基咪唑(3.08 g), 为油状物。

NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, t), 3.67 (2H, d)

(2) 将上述产物(3.08 g)溶于乙酸(30 ml)中, 向其中加入 10% HCl (10 ml)。混合物用氧化铂作催化剂催化加氢。反应完成后, 过滤除去氧化铂, 减压蒸发滤液, 得盐酸 2-正丙基组胺(4.83 g)。

(3) 上述化合物(4.83 g), 邻苯二甲酸酐(3.04 g), 乙酸钠(6.10 g)和乙酸(50 ml)的混合物回流 19 小时。减压蒸发该混合物, 向所得残留物加水。用 NaHCO₃ 中和混合物, 并用氯仿萃取。干燥萃取液, 蒸发, 所得残留物用硅胶柱色谱法(溶剂; 氯仿/ 甲醇 = 20 : 1)纯化, 得 2-正丙基-4-(2-邻苯二甲酰亚胺基乙基)咪唑。

m. p. 137—139 °C

NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (3H, t), 3.95 (2H, t), 7.6, 7.86 (4H, m)

参考实施例 4

以实施例如同样的方法处理参考实施例子所得的化合物, 得 2-正丙基-4-(2-邻苯二甲酰亚胺基乙基)-1-(2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基)甲基咪唑为泡沫状物

NMR (CDCl₃) δ: 0.86 (3H, t) 4.82 (2H, s).

参考实施例 5

向参考实施例 4 所得化合物(4.11 g)和乙醇(100 ml)的混合物

中加 10% 水合肼 (2 ml)。混合物在室温下搅拌 5 小时。反应完毕后，向反应混合物加入氯仿，洗涤混合物，干燥并蒸发，得粗 2-正丙基-4-(2-氨基乙基)-1-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基咪唑 (3.68 g)，为油状。

参考实施例 6

用与实施例 1 相同的方法处理 4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]-2-正丁基咪唑 (3.0 g) 和 4'-溴甲基二苯基-2-羧酸甲酯 (3.75 g)，得到 2-正丁基-4-(2-叔丁氧基羰基氨基乙基)-1-[2'-甲氧基羰基联苯-4-基]甲基咪唑 (2.65 g)，为油状物。

EI-MS (m/z): 491 (M⁺), 225 (碱)

NMR (CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t); 3.66 (3H, s), 5.02 (2H, s)

参考实施例 7

将参考实施例 6 所得的化合物，10% HCl (40 ml) 和甲醇 (60 ml) 的混合物回流 1 小时。反应完毕后，混合物蒸去甲醇，洗涤水层并减压浓缩至干。所得残余物经与干甲苯共沸蒸馏得粗盐酸 2-正丁基-4-(2-氨基乙基)-1-(2'-甲氧基羰基联苯-4-基)甲基咪唑。

参考实施例 8

正丁脒 (5.0 g) 和 K₂CO₃ (11.4 g) 悬浮在乙腈 (100 ml) 中，在 50°C—90°C 加热。在搅拌下向混合物中滴加 1-邻苯二甲酰亚胺 (10.0 g) 在乙腈 (200 ml) 中的溶液，搅拌 2 小时，滤去不溶物，浓缩滤液。所得残留物干燥，蒸馏。向残留物加入富马酸，得到 2-正丙基-4-(2-邻苯二甲酰亚胺基乙基)咪唑 (9.9 g)。

富马酸酯 (13.7 g) 悬浮于乙酸乙酯/水中，向其中加入 2-正丙基-4-(2-邻苯二甲酰亚胺基乙基)咪唑 (9.9 g)，得到 2-正丙基-4-(2-邻苯二甲酰亚胺基乙基)咪唑富马酸酯 (13.7 g)。

基)咪唑(9.24 g)。向该产物(9.24 g)和 4-(2'-氟基苯基)苄基溴(9.3 g)在四氢呋喃(150 ml)和二甲基甲酰胺(10 ml)中的溶液中在 50℃滴加叔丁基氧化钾(3.84 g)在四氢呋喃中的溶液。将混合物冷却至 20℃,搅拌 2 小时。用 NH_4Cl 水溶液终止反应,用乙酸乙酯萃取混合物,水洗乙酸乙酯层,用 Na_2SO_4 干燥,蒸发得到无色油状产物(15.3 g)。将该产物溶于乙醇中,向其中加入草酸,用乙醇重结晶产物,得 2-正丙基-4-(2-邻苯二甲酰亚胺基乙基)-1-(2'-氟基联苯-4-基)甲基咪唑草酸盐(13.44 g)。

m. p. 162—166 °C

NMR (DMSO-d_6) δ : 0.82 (3H, t), 2.60—3.10 (4H, m), 5.34 (2H, s)

(3)2-正丙基-4-(2-邻苯二甲酰亚胺基乙基)-1-(2'-氟基联苯-4-基)甲基咪唑(0.5 g)和三丁基叠氮化锡(0.70 g)的混合物在 110℃加热过夜。向反应混合物加 8% HCl 乙醇溶液(5 ml),在室温下搅拌溶液 30 分钟,然后蒸发。将残留物溶于水(30 ml),用乙醚洗涤溶液。用 NaHCO_3 中和水层,并用氯仿萃取。干燥氯仿溶液,蒸馏。向残留物(575 mg)加入三苯基氟甲烷(0.38 g),三乙胺(0.20 ml)和氯仿(5.0 ml)。溶液在室温搅拌 2 小时,然后用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,蒸发。向残留物加入草酸(0.10 g),混合物用乙醇重结晶,得到 2-正丙基-4-(2-邻苯二甲酰亚胺基乙基)-1-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基咪唑草酸盐(0.70 g)。

m. p. 112°C (烧结)

参考实施例 9

向 1-(二乙氧基)甲基咪唑(260 g)在四氢呋喃(5 升)中的溶液中在 -45 °C 下滴加入 1.6 M 的正丁基锂在己烷(1 升)中的溶液。30 分钟后,在相同温度下向混合物滴加正丁基碘(294 g)。反应混合物

在室温搅拌过夜然后蒸发。向残留物加乙醚(2升),用10% HCl 萃取该溶液。水溶液用10% NaOH 溶液碱化,然后用氯仿萃取。洗涤有机层,干燥并蒸发。向粗产品(204 g),三乙胺(170 g)和氯仿(2升)在冰冷却下滴加二甲基氨基磺酰氯(200 g)在氯仿(200 ml)中的溶液。混合物在室温搅拌过夜,以盐水洗涤,干燥,蒸发。并蒸馏纯化粗产品,得2-正丁基-1-二甲基氨基磺酰基咪唑(249.4g)。

b. p. 124°C (1mmHg)

参考实施例 10

用与参考实施例 9 相同的方法处理 1-(二乙氧基) 甲基咪唑和正丙基锂,得到 2-正丙基-1-二甲基氨基磺酰基咪唑。

b. p. 141 —143 °C (3 mmHg)

参考实施例 11

在 0 °C 下向搅拌的 2-乙基咪唑(100 g) 和三乙胺(115 g) 在氯仿(800 ml)中的溶液加入二甲基氨基磺酰氯(153 g) 在氯仿(200ml)中的溶液。混合物在室温搅拌过夜。向反应混合物加水(1.5 升),然后分离有机层并浓缩。将残留物溶于乙酸乙酯(1 升)并水洗,然后用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。蒸馏得到 1-二甲基氨基磺酰基-2-乙基咪唑(182 g),为无色液体。

b. p. 139 —142 °C (5 mmHg)

NMR (CDCl₃) δ: 1.37 (3H, t), 2.89 (6H, s), 6.94 (1H, d), 7.23 (1H, d)

参考实施例 12

在-78 °C 向上述产品(53 g)在四氢呋喃(1 升)中的溶液中加入 1.6 M 的正丁基锂在己烷(185 ml)中的溶液。在-78 °C 搅拌溶液 1 小时,向其中加入 1-叔丁氧基羰基氮丙啶(52 g)在四氢呋喃(300 ml)中的溶液,再向其中加入乙醚合三氟化硼(147 g)。在-78 °C 再搅拌反应混合物 2 小时,然后倒入冰冷却的饱和 K₂CO₃ 水溶液(2 升)

中。蒸去剩余的四氢呋喃后，用乙酸乙酯萃取水层，水洗并用 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。初用硅胶柱色谱法（溶剂：氯仿/甲醇）纯化，得到 1-二甲基氮磺酰基-2-乙基-5-[2-(叔丁氧基羰基氨基)]乙基咪唑 (67 g)，为黄色油状物。

NMR (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t), 1.43 (9H, s), 2.87 (6H, s), 6.72 (1H, s)

参考实施例 13

上述产物 (67 g) 在 10% HCl (600 ml) 中的溶液回流 2 小时。减压蒸去溶剂，将所得油状黑色残留物溶于乙酸 (300 ml) 中。加入 NaOAc (62 g) 和邻苯二甲酸酐 (34 g) 后，反应混合物回流过夜。减压浓缩反应混合物，将残留物在丙酮 (300 ml) 中研制，得到粗的 2-乙基-4-(2-邻苯二甲酰亚胺基乙基) 咪唑 (26 g)，为白色粉末。该产物用于下面的反应，无需进一步纯化。

参考实施例 14

在 $-60\text{ }^\circ\text{C}$ 下向上述产物 (6.56 g) 和 2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基) 联苯-4-基甲基溴 (16.3 g) 在四氢呋喃 (100 ml) 二甲基甲酰胺 (50 ml) 中的溶液中加入正丁基氯化钾 (3.01 g)。在 5 小时内让反应混合物缓慢暖至室温，然后倒入盐水 (2 升) 中，用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥。浓缩后，残留物用硅胶柱色谱法（溶剂：己烷/乙酸乙酯）纯化，得 2-乙基-4-(2-邻苯二甲酰亚胺基乙基)-1-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基) 联苯-4-基] 甲基咪唑 (10.69 g)，为白色泡沫状物，系以其富马酸盐表示特性。

m. p. 173—174 $^\circ\text{C}$

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.92 (3H, t), 2.35 (2H, q), 2.73 (2H, t), 3.78 (2H, t), 4.99 (2H, s)

参考实施例 15

在 0 °C 向上述产物 (10.69 g) 在乙醇 (150 ml) 和四氢呋喃 (90 ml) 中的溶液中加入水合肼 (6.25 g)。反应混合物在室温搅拌过夜，硅藻土垫过滤并蒸发。用 0.5 N NaOH 溶液 (300 ml) 处理残留物并用氯仿萃取。用 NO_2SO_4 干燥有机层并浓缩得到粗的 2-乙基-4-(2-氨基乙基)-1-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基) 联苯-4-基] 甲基咪唑 (7.48 g)，为泡沫状物。使用该产物无需进一步纯化。

参考实施例 16

在 -60 °C 下向 2-乙基-4-(2-邻苯二甲酰亚胺基乙基) 咪唑 (9.00 g) 和 2'-(叔丁氧基羰基) 联苯-4-基甲基溴 (13.93 g) 在四氢呋喃 (150 ml) 和二甲基甲酰胺 (100 ml) 中的溶液中加入正丁基氯化钾 (4.12 g)。在 4 小时内让反应混合物缓慢暖至室温，然后倒入水 (100 ml) 中。减压除去四氢呋喃，然后用乙酸乙酯萃取水层。用盐水洗涤有机层，用 Na_2SO_4 干燥，然后蒸发得油状残留物。用硅胶柱色谱法 (溶剂: 己烷/ 乙酸乙酯) 纯化，得到 2-乙基-4-(2-邻苯二甲酰亚胺基乙基)-1-[2'-(叔丁氧基羰基) 联苯-4-基] 甲基咪唑 (9.39 g)，为油状物。

NMR (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, t), 1.25 (9H, s), 5.02 (2H, s), 6.64 (1H, s)

参考实施例 17

用与参考实施例 15 相同的方法处理参考实施例 16 所得化合物，得到 2-乙基-4-(2-氨基乙基)-1-[2'-(叔丁氧基羰基) 联苯-4-基] 甲基咪唑。

FAB-MS (m/s): 406 (M+1), 211⁺ (碱)

NMR (CDCl_3) δ : 1.26 (9H, s), 1.29 (3H, t), 5.06 (2H, s), 6.60 (1H, s)

参考实施例 18

用与参考实施例 12 相同的方法处理 2-正丁基-1-二甲氨基磺酰基咪唑(46.0 g), 得 2-正丁基-1-二甲氨基磺酰基-5-[2'-(叔丁氧基羰基)氨基乙基]咪唑(69 g), 为油状物。

NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, t), 1.43 (9H, s), 2.86 (6H, s)

参考实施例 19

用与参考实施例 15 相同的方法处理 2-正丁基-1-二甲氨基磺酰基-5-[2'-(叔丁氧基羰基)氨基乙基]咪唑(15.3 g), 得 2-正丁基-4-(2-邻苯二甲酰亚胺乙基)咪唑(64 g)。

m. p. 114—117 °C

NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t), 2.66 (2H, t), 2.97 (2H, t), 3.95 (2H, t), 6.67 (1H, s)

参考实施例 20

用与参考实施例 14 相同的方法处理参考实施例 19 所得的化合物, 得 2-正丁基-1-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基-4-(2-邻苯二甲酰亚胺乙基)咪唑。

NMR (CDCl₃) δ: 0.84 (3H, t), 4.81 (2H, s)

参考实施例 21

将 2-正丁基-4-(2-邻苯二甲酰亚胺乙基)-1-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基咪唑(96.0 g), 水合肼(44.7 g)和乙醇(1.3 升)的混合物在室温搅拌过夜, 然后用硅藻土垫过滤并蒸发。用 5% NaOH 溶液(200 ml)处理残留物并用氯仿萃取。干燥有机层并浓缩得到粗的 2-正丁基-4-(2-氨基乙基)-1-[2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基咪唑(84.0 g)。向上述产物(84.0 g)在甲醇中的溶液中加入 24% 的 HCl 甲醇溶液(200 ml), 并蒸发混合物。向残留物加水(2 升), 并用乙醚洗涤混合物。浓缩水层得到盐酸 2-正丁基-4-(2-氨基乙基)-1-[2'-(1-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基咪

唑(52.8 g), 为泡沫状物。

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.92 (3H, t), 2.92 (2H, t), 5.41 (2H, s)

参考实施例 22

用与参考实施例 12 相同的方法处理 2-正丙基-1-二甲氨基磺酰基咪唑(20.0 g) 得 2-正丙基-1-二甲氨基磺酰-5-(2-叔丁氧基羰基氨基乙基)咪唑(24.4 g), 为油状物。

NMR (CDCl₃) δ : 1.01 (3H, t), 1.43 (9H, s), 2.86 (6H, s), 6.71 (1H, s)

参考实施例 23

用与参考实施例 15 相同的方法处理参考实施例 22 所得的产物, 得到 2-正丙基-4-(2-邻苯二甲酰亚胺基乙基)咪唑。

m. p. 137—139 °C

NMR (CDCl₃) δ : 0.90 (3H, t), 3.95 (2H, t), 6.68 (1H, s)

参考实施例 24

在-60 °C 向 2-正丙基-4-(2-邻苯二甲酰亚胺基乙基)咪唑(10.0 g), 2'-(叔丁氧基羰基)联苯-4-基甲基溴(13.5 g), 四氢呋喃(150 ml)和二甲基甲酰胺(15 ml)的混合物中加入正丁基氯化钾(4.16 g)在四氢呋喃(40 ml)中的溶液。使混合物缓慢暖至室温, 然后用水终止反应。用乙酸乙酯萃取混合物, 洗涤有机层, 干燥并蒸馏。用草酸从乙醇/乙醚重结晶粗产物, 得到 2-正丙基-4-(2-邻苯二甲酰亚胺基乙基)-1-[2'-(叔丁氧基羰基)联苯-4-基]甲基咪唑草酸盐(15.6 g)。

m. p. 128—131 °C

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.84 (3H, t), 1.19 (9H, s), 5.30 (2H, s)

参考实施例 25

在室温下向 2-正丙基-4-(2-邻苯二甲酰亚胺基乙基)-1-[2'-(叔丁

氧基羰基)联苯-4-基]甲基咪唑(15.5 g)和乙酸(150 ml)的混合物中加入水合肼(8.45 g)。将混合物搅拌过夜,滤去沉淀。蒸发滤液,将残留物溶于氯仿并用3% NaOH溶液和盐水洗涤。干燥有机层并蒸馏,得到粗的2-正丙基-4-氨基-1-[2'-(叔丁氧基羰基)联苯-4-基]甲基咪唑(10.0 g)。该化合物用于下一步,不必进一步纯化。

本发明的效果

本发明的咪唑并吡啶衍生物[I]及其药物上可接受的盐显示出优异的抗血管紧张肽Ⅱ的活性,用于预防和/或治疗高血压。例如,当用自发高血压大白鼠以3 mg/kg剂量口服本发明的期望化合物[I]来测定降压活性时,与作为对照组的口服净化水的鼠相比较,可观测到明显的降压活性。而且,本发明的化合物[I]及其药物上可接受的盐显示出低毒性,因而,它们具有作为药物的高度安全性。