



〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕 申请号 88108026.8

〔51〕 Int.Cl⁴
C07D333 / 52

〔43〕公开日 1989 年 6 月 7 日

〔22〕申请日 88.11.19

〔30〕优先权

〔32〕87.11.20 〔33〕JP 〔31〕294736 / 87

〔71〕申请人 田边制药株式会社

地址 日本国大阪府大阪市

〔72〕发明人 岩崎为雄 高岛佐毅

〔74〕专利代理机构 上海专利事务所
代理人 张绮霞

C07D221 / 06 C07D495 / 04
C07D491 / 04

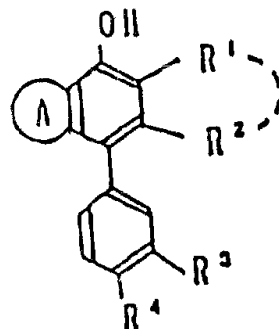
说明书页数: 17 附图页数:

〔54〕发明名称 联苯衍生物及其制法

〔57〕摘要

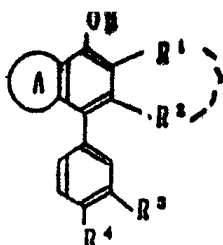
本发明揭示了一种联苯衍生物(见附图), 其中 R¹ 是氢原子或低级烷氧羰基, R² 是低级烷氧羰基, 或

者 R¹ 和 R² 结合在一起形成式为  的基团; R³ 和 R⁴ 各自为一个低级烷氧基; A 环是取代的或非取代的含硫或含氮杂环, 和其药理学上可接受的盐。所说的联苯衍生物和它的盐具有极好的降低血脂的活性并对高脂血症和 / 或动脉硬化症的治疗或预防是有用的。



< 20 >

1. 一种下列通式的联苯衍生物:



其特征在于, 通式中的 R^1 是氢原子或低级烷氧羰基, R^2 是低级烷氧羰基, 或者 R^1 和 R^2 结合在一起形成式为 $\text{--}\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{--}$ 的基团, R^3 和 R^4 各自为一个低级烷氧基, A 环是取代的或非取代的含硫或含氮杂环, 或者为其盐。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于其中 A 环是噻吩环、吡咯环、咪唑环、吡啶环、吡嗪环、喹啉环、噻唑环或噁唑环, 这些环可用苯磺酰基或低级烷基苯磺酰基任意取代。

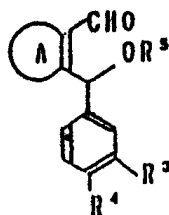
3. 如权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于其中 R^1 和 R^2 各自是有 2 至 5 个碳原子的烷氧羰基化合物, 或者 R^1 和 R^2 结合在一起形成式为 $\text{--}\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{--}$ 的基团, R^3 和 R^4 各自为有 1 至 4 个碳原子的烷氧基, A 环是噻吩环、吡啶环、吡嗪环或 N- 苯磺酰基吡嗪环。

4. 如权利要求 3 所述的化合物, 其特征在于其中 A 环是噻吩环。

5. 如权利要求 4 所述的化合物, 其特征在于, 该化合物是 4-羟基-5,6-二-(甲氧羰基)-7-(3,4-二甲氧苯基)-苯并[b]噻吩或它的盐。

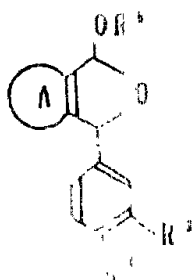
6. 如权利要求 4 所述的化合物, 其特征在于该化合物是 4-羟基-5-羟甲基-7-(3,4-二甲氧苯基) 苯并[b]噻吩-6-羧酸内酯或它的盐。

7. 一种具有下列通式的醛化合物:



其特征在于其中 R^3 和 R^4 各自为一个较低级烷氧基， R^5 是氢原子、烷基或酰基，A 环是取代的或非取代的含硫或含氮杂环、它的双一低级烷基乙缩醛或其盐。

8. 一种具有下列通式的二氢呋喃化合物：

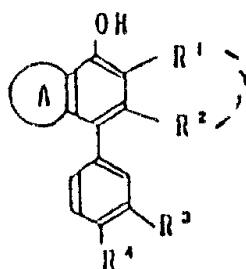


其特征在于其中 R^3 和 R^4 各自为一个低级烷氧基， R^5 是低级烷基，A 环是取代的或非取代的含硫或含氮杂环，或为它的盐。

9. 如权利要求 7 或 8 所述的化合物，其特征在于其中 A 环是噻吩环、吡咯环、咪唑环、吡啶环、吡嗪环、喹啉环、噻唑环或噁唑环，这些环可用苯磺酰基或低级烷基苯磺酰基任意取代。

10. 如权利要求 7 或 8 所述的化合物，其特征在于其中 R^3 和 R^4 各自为有 1 至 4 个碳原子的烷氧基，A 环是噻吩环、吡啶环、吡嗪环或 N-苯磺酰基吡嗪环。

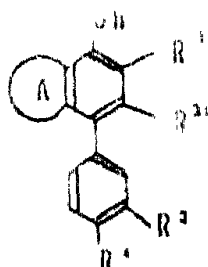
11. 一种具有血脂减少的活性的药物组成物，其特征在于它包括有治疗有效量的下列通式的联苯衍生物：



其中 R^1 是氢原子或较低级烷氧羰基, R^2 是较低级烷氧羰基, 或者 R^1 和 R^2 结合在一起形成式为  的基团; R^3 和 R^4 各自为 低级烷氧基; A 环是取代或非取代含硫或含氮杂环或者为它的盐。

12. 如权利要求 11 所述的药物组成物, 其特征在于它可用作血脂过多症或动脉硬化症的治疗或预防

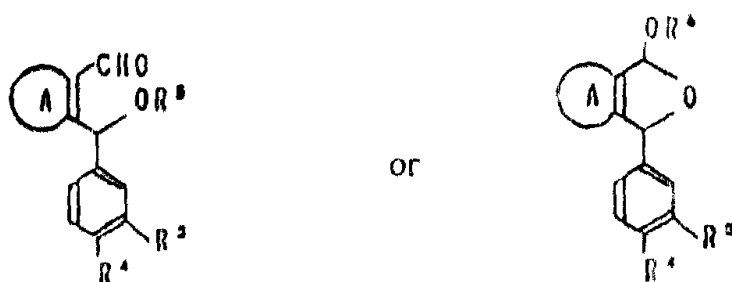
13. 一种下列通式的联苯衍生物的制备方法:



其中 R'' 是氢原子或低级烷氧羰基; $R^{2'}$ 是低级烷氧羰基; R^3 和 R^4 各自为低级烷氧基; A 环是取代或非取代的含硫或含氮杂环或其盐, 其特征在于, 该方法包括具有下列通式的乙炔化合物

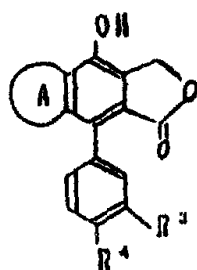


其中 R'' 和 $R^{2'}$ 与上面的定义相同, 与具有下列通式的化合物反应

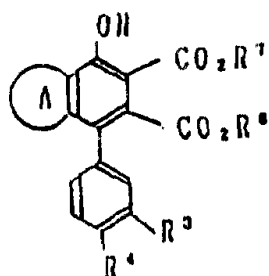


其中 R^5 是氢原子、烷基或酰基; R^6 是低级烷基; R^3 、 R^4 和 A 环与上述定义相同或为其盐, 并且, 如果需要可进一步将产物转化成它相应的盐。

14. 一种具有下列通式的联苯衍生物的制备方法



其中 R^3 和 R^4 是低级烷氧基，A 环是取代或非取代含硫或含氮杂环或为它们的盐，其特征在于该方法包括对下列通式的双低级烷氧羰基联苯化合物进行还原性内酯化反应：



其中 R^7 和 R^8 各自为一个低级烷基， R^3 、 R^4 和 A 环如上述定义或为其盐，并且，如果需要，可进一步将产物转化成它相应的盐。

联苯衍生物及其制法

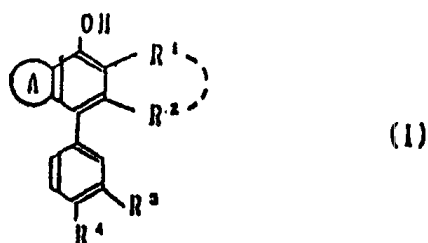
本发明涉及用作血脂减少剂的联苯衍生物。

诸如胆甾醇过多的高脂血症是包括动脉粥样硬化的动脉硬化的一个主要的危险因素，可用作血脂减少剂的药物是诸如氯贝丁酯〔化学名：2-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯〕、普罗布可(probucol)〔化学名：4,4'-[(1-甲基亚乙基)双(硫代)]双-[2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯酚]和考来烯胺树脂(cholestyramine resin)。

已经了解到血清中的胆甾醇以诸如极低密度脂蛋白(VLDL)胆甾醇、低密度脂蛋白(LDL)胆甾醇和高密度脂蛋白(HDL)胆甾醇的不同形式存在。在这方面也已了解到HDL对动脉硬化有治疗和预防作用因为对胆甾醇沉积于动脉血管壁上有防止作用，而VLDL和LDL则能诱发胆甾醇的沉积它们是动脉硬化形成的原因〔内科年鉴(Annals of Internal Medicine)第90卷,85-91页(1979)〕。

因此，在治疗或预防动脉硬化的领域中，必须发展可降低血清总胆甾醇浓度并同时可增加血清HDL-胆甾醇浓度的一种血脂减少剂。

作为各种研究的结果，我们发现下列通式(I)的联苯衍生物显示出强有力的降低血脂的活性能力。



其中 R^1 是氢原子或低级烷氧羰基， R^2 是低级烷氧羰基，或者 R^1 和 R^2 结

合在一起形成式为  的基团； R^3 和 R^4 各自为一个低级烷氧基，A环是一个取代或非取代的含硫或含氮杂环。

因此，本发明的一个目的是提供一种新颖的联苯衍生物 (I)，它对于高脂血症和/或动脉硬化症的治疗或预防是有用的。本发明的另一个目的是提供一种用作血脂减少剂的新颖药物组成物，它含有联苯衍生物 (I) 作为治疗用的活性成分。本发明的其它目的是提供制备所说的新颖联苯衍生物的方法。本发明的再一个目的是提供在制备联苯衍生物 (I) 中的中间体。

联苯衍生物 (I) 或它的药学上可接受的盐表现出有强有力的降低血脂的活力，尤其是它的特征在于可增加血清 HDL 胆固醇浓度而降低血清总胆固醇浓度。例如，当用胆固醇和胆酸钠补充的饮食喂养大鼠检测试验化合物 (剂量：在饮食中占 100 毫克%) 对血清总胆固醇浓度或血清 HDL-胆固醇浓度的效果时，本发明的 4-羟基-5,6-双(甲氧基羰基)-7-(3,4-二甲氧基苯基) 苯并 [b] 噻吩显示出对血清总胆固醇浓度降低 51% 以及对血清 HDL-胆固醇浓度增加 88%。

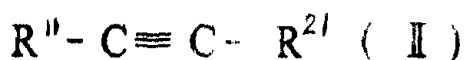
此外，联苯衍生物 (I) 和其药学上可接受的盐是低毒的并基本上没有诸如肝机能障碍的不良副作用。例如，当本发明的上述化合物以 1000 毫克/公斤的剂量给小鼠口服，那么即使口服后 5 天也无鼠死亡。

本发明的联苯衍生物的代表性例子包括于通式 (I) 中，其中 R^1 是氢原子或低级烷氧羰基 (如，甲氧羰基、乙氧羰基)， R^2 是低级烷氧羰基 (如，甲氧羰基、乙氧羰基)，或者 R^1 和 R^2 结合在一起形成式为

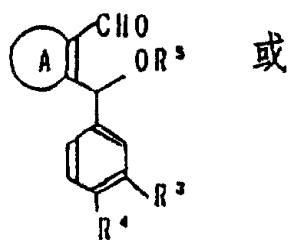
 的基团； R^3 和 R^4 各自表示一个低级烷氧基 (如，甲氧基、乙氧基)；A环呈取代的或非取代的含硫或含氮杂环 (如，噻吩环、吡咯环、咪唑环、吡啶环、吡嗪环、喹啉环、噻唑环、噁唑环)、在含硫或含氮杂环上的取代基例子包括苯磺酰基和用低级烷基取代的苯磺酰基 (

如，甲苯磺酰基)。在这些衍生物中，优选的例子包括通式 (I) 中 R^1 是氢原子或有 2 至 5 个碳原子的烷氧羰基， R^2 是有 2 至 5 个碳原子的烷氧羰基， R^1 和 R^2 结合在一起形成式为  的基团， R^3 和 R^4 各自是 1 至 4 个碳原子的烷氧基，A 环是噻吩环、吡啶环、吡咯或 N-苯磺酰基吡咯环。

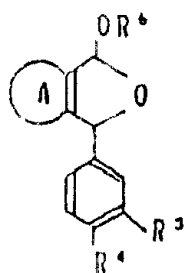
根据本发明，通式 (I) 中 R^1 是氢原子或低级烷氧羰基， R^2 是低级烷氧羰基的联苯衍生物通过下列通式的乙炔化合物 (R'' 是氢原子或低级烷氧羰基， $R^{2'}$ 是低级烷氧羰基)



与下列通式的化合物反应制得。



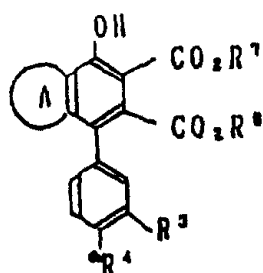
(III)



(IV)

其中 R^5 是氢原子、烷基或酰基， R^6 是低级烷基， R^3 、 R^4 和 A 环与上述的定义相同，或者是它们的二低级烷基乙缩醛。

另一方面，通式 (I) 中 R^1 和 R^2 结合在一起形成式为  基团的联苯衍生物可通过将下列通式的双低级烷氧羰基联苯化合物进行还原性内酯化作用制得



(I-a)

其中 R^7 和 R^8 各自为一个较低级烷基， R^3 、 R^4 和 A 环与上述的定义相同。

上述的每个起始化合物可用它们的盐。起始化合物的盐的例子是：

(Ⅱ)(及其双低级烷基乙缩醛)的盐、(Ⅳ)的盐以及A环是含氮杂环的(I-a)的盐它包括有机酸盐或无机酸盐等。R是氢原子的起始化合物(Ⅱ)(及其双一低级烷基乙缩醛)盐和化合物(I-a)盐的例子包括碱金属盐、碱土金属盐、季铵盐等。

伴有酸的存在下，溶剂中或无溶剂存在下可将乙炔化合物(Ⅱ)与醛化合物(Ⅲ)、它的双低级烷基乙缩醛或它的盐进行反应。酸的例子包括无机酸(例如，硫酸)和有机酸(例如，三氟乙酸、乙酸、甲酸、甲磺酸、对-甲苯磺酸)。苯、甲苯、二甲苯、四氢呋喃、二甲氧基乙烷、二噁烷等可较好地被用作溶剂。该反应在冰冷却和溶剂的沸点温度之间进行。

乙炔化合物(Ⅱ)与二氢呋喃化合物(Ⅳ)或它的盐反应可在有酸或碱的存在下，在溶剂中或无溶剂存在的情况下进行。碱的例子包括碱金属醇盐、碱金属双低级烷基酰胺类，在乙炔化合物(Ⅱ)和醛化合物(Ⅲ)或其双低级烷基乙缩醛反应中所使用的酸和溶剂也可较好地用于本反应中。在冰冷却温度和溶剂的沸点温度之间该反应可顺利地进行。

另一方面，双低级烷氧羰基联苯化合物(I-a)或它的盐的还原性内酯化作用可在溶剂中以常规的还原剂还原所说的化合物，接着再将这得到的产物用酸处理。还原剂的例子包括甲硼烷络合物、氢硼化钠-三氟化硼合乙醚络合物、氢硼化钙、氢硼化锂、氢化锂铝等。四氢呋喃、二噁烷等可较好地用作溶剂。用作乙炔化合物或其双低级烷基乙缩醛反应所有有机酸或无机酸可较好地用于连续诱导还原产物的内酯化作用。用于诱导的内酯化作用的溶剂的例子包括低级烷醇、四氢呋喃、乙酸乙酯、二噁烷等。上述的还原性内酯化作用每一个步骤可较好在室温或加热下进行。

进一步地，通式(I)中A环是非取代含氮杂环的联苯衍生物可

根据常规方法通过除去联苯衍生物 (I) 上的氮原子上的取代基，其中环 A 是一个 N- 取代的含氮杂环而制得。例如，当 A 环是 N- 苯磺酰基吡啶环时，所说的 N- 取代基可用常规还原方法（例如，阴极还原）除去。

用作本发明构思的联苯衍生物 (I) 可以是游离形式的或为药学上可接受的盐的形式。联苯衍生物 (I) 药学上可接受盐的例子包括碱金属（例如，钠盐、钾盐）、碱土金属盐（例如，钙盐）、季铵盐（例如，四甲基季铵盐、四乙基季铵盐）等等。进一步地，通式 (I) 中 A 环是含氮杂环的联苯衍生物可用作无机酸加成盐（例如，氯化氢、溴化氢、硫酸盐）、有机酸加成盐（例如，乙酸盐、草酸盐、苯磺酸盐）等。

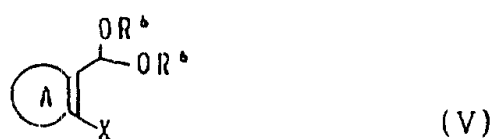
联苯衍生物 (I) 或其药学上可接受的盐在包括常人的恒温动物中可进行口服给药或非胃肠道给药，但通过口服途径给药通常是优选的途径。联苯衍生物 (I) 或药学上可接受的盐与适合药用佐剂或它的载体混合形式的药物组成物可被使用。例如，用作口服的药物组成物可以为诸如片剂、丸剂、粉末剂、胶囊剂或颗粒剂的固体剂型；它可含有诸如碳酸钙、磷酸钙、玉米淀粉、土豆淀粉、糖、乳糖、滑石粉、硬脂酸镁等的适合药用的佐剂或载体。所述的固体型药物组成物可进一步含有粘合剂、稀释剂、崩解剂、润湿剂等等。另一方面，口服用的药物组成物可以是诸如油或水的悬浮剂、溶液剂、糖浆剂、酏剂等。这些液体制剂的合适赋料包括液体载体、混悬剂、表面活性剂、非液体载体等等。另一方面，非胃肠道给药的药物组成物可以是注射剂或栓剂。注射剂可为溶液或悬浮液，它可含有适合药用的载体比如香料油（例如，花生油、玉米油）或非质子传递溶剂（例如，聚乙二醇、聚丙二醇、羊毛脂、椰子油）。

正如前面本文所述及的，联苯衍生物 (I) 及其适合药用的盐具

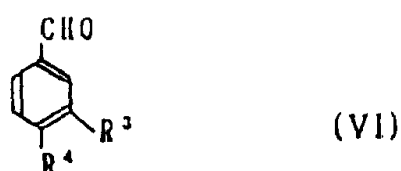
有强烈的减少血脂的活性，尤其是联苯衍生物及其药学上可接受的盐可以降低血清总胆固醇浓度并同时增加血清中HDL-胆固醇的血浓度为其特征。因此，联苯衍生物（I）和其盐可用作治疗或预防包括常人的恒温动物的高血脂症（如，高胆固醇血症）或动脉硬化症（如，动脉粥样硬化Moenkefeng's 硬化症，动脉硬化症）。

根据病情的严重程度、年龄、体重以及病人的情况等的条件，联苯衍生物（I）或其适合药用的盐的每日剂量在可在很大的范围内变动。但是优选的每日剂量范围常为1.5 至3.5 毫克/公斤体重，更好为5 至25毫克/公斤体重为佳。

相伴随地，起始化合物（III）和（IV）都是新颖的，通过下列通式的乙缩醛化合物

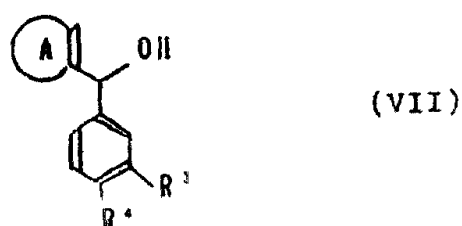


（其中 X是氢或省原子； R⁶和 A环与上述定义相同）与下列通式的取代苯甲醛反应可制得起始化合物（III）或其双一低级烷基乙缩醛。



（R³和 R⁴与上述的定义相同），在烷基锂的存在下可得到 R⁵是氢原子的化合物（III），并且如果需要，也将乙缩醛基进行水解和/或将产物的羟基进行烷基化或乙酰化。

同时， R^5 是低级烷基的起始化合物 (Ⅲ) 可能过将下列通式的化合物烷基化进行制备：



其中 R^3 、 R^4 和 A 环与上述定义相同，根据常规的方法，在烷基锂存在下，与二甲基甲酰胺反应得到所要的产物。

此外，通过醛化合物 (Ⅲ) (R^5 - 氢原子) 的二烷基乙缩醛与硼酸或乙酸在溶剂中加热反应可制得二氢呋喃化合物 (Ⅳ)。

实验

(对血清总胆甾醇浓度和血清 HDL- 胆甾醇浓度的作用)

雄性 SD 大鼠 (体重: 110 到 170 克, 每组由 5 或 6 只鼠) 用含 2 W/W% 的胆甾醇和 0.5 W/W% 的氯化钠饮食任意喂养 4 天。然后, 大鼠进一步用含 100mg% 的试验化合物的饮食任意喂养。对照组的大鼠用不含试验化合物的饮食喂养。三天后, 大鼠用乙醚麻醉。称体重后, 从大鼠的腹部主动脉收集血样, 血样室温下静置一小时然后离心。然后, 根据临床化学 (Clinical Chemistry), 卷 20, 470 页 (1974) 所描述的方法, 对由此得到的血清中总胆甾醇采用酶法测定。另一方面, 用葡聚糖硫酸盐把 VLDL- 胆甾醇和 LDL- 胆甾醇沉淀后得溶解部分即为上述所得血清的 HDL- 胆甾醇 [加拿大生物化学杂志 (Canadian Journal of Biochemistry) 47 卷 1043 页 (1969 年)], 然后根据上述的方法用酶法测定血清 HDL- 胆甾醇浓度。在上述所得的结果基础上, 试验化合物对血清总胆甾醇浓度和对血清 HDL- 胆甾醇浓度的作用可根据下列公式计算

血清中总胆甾醇浓度下降百分率

$$= \left[1 - \frac{\text{给药组大鼠血清总胆甾醇浓度的平均值}}{\text{对照组大鼠血清总胆甾醇浓度的平均值}^{**}} \right] \times 100$$

血清HDL-胆甾醇浓度的增加百分率

$$= \left[\frac{\text{给药组大鼠血清HDL-胆甾醇浓度平均值}}{\text{对照组大鼠血清HDL-胆甾醇浓度平均值}^{**}} - 1 \right] \times 100$$

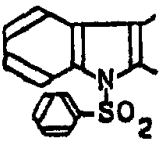
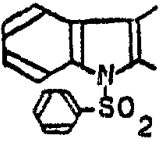
注释

*: 对照组的血清总胆甾醇浓度平均值为152 至230mg/dl

**：对照组的血清HDL-胆甾醇浓度平均值为
13.6至27.6毫克/分升。

结果如表所示。

表 1

化合物 (I)			血清总胆 甾醇的下降	HDL-胆 甾醇的增加
环 A	R ¹ / R ²	R ³ / R ⁴	(%)	(%)
	各自为 -CO ₂ Me	各自为 -OMe	51	88
	各自为 -CO ₂ Et	"	46	42
	"	"	25	28
		"	35	39
	"	"	20	74

进一步地，在上述实验中收集了血样后，马上再取出每只大鼠的

肝脏，进行称重。然后根据下列公式算出肝脏的相对重量，并且将给药组的平均相对肝脏重量与对照组的相比较，用作上述实验中的试验化合物不会引起相对肝重量的增加。

$$\text{相对重量} = \frac{\text{肝脏重量}}{\text{体重}} \times 100$$

实施例1

将三氟醋酸29毫克加到2- (α - 乙酰氧基-3,4- 二甲氧苄基)-3-噻吩羰醛1.5 克和乙炔二羧酸二甲酯1.8 克溶于2.5ml 苯的溶液中，混合物回流一小时。冷却后，减压蒸去溶剂残留物用硅胶柱层析纯化 [溶剂：己烷- 乙酸乙酯 (1 : 1)]，洗脱液减压下蒸去溶剂，从而得到4-羟基-5,6- 双 (甲氧羰基)-7-(3,4- 二甲氧苄基) 苯并[b] 噻吩350 毫克的无色晶体。

产物用己烷和乙酸乙酯混合物重结晶得到无色棱形晶。

熔点：147—148 °C

NMR (CDCl₃) δ : 3.62(S, 3H), 3.86(S, 3H), 3.93(S, 6H), 6.94(S, 3H),

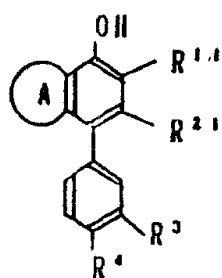
7.38(d, J=6Hz, 1H), 7.65(d, J=6Hz, 1H), 11.73(S, 1H)

质谱 (m/z) : 402 (M⁺)

实施例2 至5

用实施例1 所述的相同方法使相应的起始化合物进行反应，从而得到列于表2 内的化合物 (在下列表中，Me 和 Et 依次代表甲基和乙基)

表 2



(I - α)

实施例序号	化合物 (I-α)			物理性质
	R ¹ /R ²	R ³ /R ⁴	环 A	
2	-CO ₂ Me	-OMe		熔点 188°C
3	"	-OEt		熔点 129 - 130°C
4	-CO ₂ Et	-OMe	"	熔点 119 - 120°C
5	"	-OEt	"	熔点 87 - 88°C

实施例6

将1.55M正丁基锂的己烷溶液45ml在-70 至-50 °C下加至二异丙基胺7.0 克溶于100ml 四氢呋喃的溶液中。混合物在0 至10 °C温度下搅拌30分钟，然后骤冷至-70 °C。进一步在10分钟内加入3-(3,4-二甲氧苯基)-1-甲氧基-1H,3H-吡啶并[2,3- C]呋喃5.0 克溶于四氢呋喃20ml的溶液，再向内加入乙酸4.2 克和乙炔二羧酸二甲酯2.7 克溶于四氢呋喃20ml的溶液混合物在相同的温度下搅拌10分钟。室温下，向混合物中加入乙酸4.2 克在四氢呋喃10ml中的溶液，再搅拌10分钟。反应混合物倾入300ml 水中并用乙酸乙酯提取。提取液干燥并蒸发除去溶剂。残留物用硅胶柱层析纯化〔溶剂：己烷-乙酸乙酯(1:2)〕,洗脱液减压蒸去溶剂，从而得到1.8 克淡褐色的油状物。将所说的油溶于苯中，把1.6 克三氟乙酸加至溶液中。混合物在室温下搅拌

一小时，并减压下蒸去溶剂。把乙酸乙酯100ml 加入至残留物中，混合物用饱和碳酸氢钠水溶液100ml 中和。干燥有机层并减压蒸去溶剂。所得的淡褐色结晶用醚洗涤，得到5-羟基-6,7- 双(甲氧羰基)-8-(3,4- 二甲氧苯基) 喹啉1.3 克。产物用乙酸乙酯和己烷混合溶液重结晶得到淡褐色的针晶。

熔点:183—184 °C

NMR (CDCl₃) δ : 3.56 (s, 3H) 3.83(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.94(s,3H),

6.88(s, 3H), 7.42(dd, J=9Hz, 5Hz, 1H), 8.73(dd, J=9Hz, 2Hz, 1H),

8.96(dd, J=5Hz, 2Hz, 1H), 12.31(s, 1H)

质谱(m/z) : 397 (M⁺)

实施例7

将3-(3,4- 二甲氧苯基)-1-甲氧基-4- 苯磺酰基-1H,3H- 吡啶并[2,3-c] 咪唑31.4克和乙炔二羧酸二甲酯28.5克溶于苯400ml 的溶液回流30分钟。向溶液内加入对一甲苯磺酸单水化物127 毫克，混合物再回流一小时。冷却后混合物进行蒸发除去溶剂，再加入400ml 乙醚至残留物中。通过过滤收集结晶状沉淀，从而得到4-羟基-2,3- 二(甲氧羰基)-1-(3,4- 二甲氧苯基)-9-苯磺酰基咪唑27.5克。

熔点:192—193 °C

NMR (CDCl₃) δ : 3.80 (s, 3H) 3.86 (s, 3H), 5.27 (s,2H), 6.60 to

8.33 (m, 12H), 9.90 to 10.16 (m, 1H)

质谱(m/z): 515 (M⁺)

实施例8

用实施例7 所述的相同方法将相应的起始化合物进行反应，从而得到4-羟基-2,3- 二(乙氧羰基)-1-(3,4- 二甲氧苯基)-9-苯磺酰基

唑。

熔点: 202—203 °C。

实施例9:

甲磺酸-二甲硫络合物0.24毫升加至4-羟基-5,6-二(甲氧羰基)-7-(3,4-二甲氧苯基)苯并[b]噻吩5.0克在四氢呋喃50ml中的溶液中。混合物回流40分钟,然后向内加入甲醇80ml及一滴三氟乙酸。混合物再加回流2.5小时。冷却后,反应混合物减压蒸发,用甲醇洗涤残留物,从而得到3.95克4-羟基-5-羟甲基-7-(3,4-二甲氧苯基)-苯并[b]噻吩-6-羧酸内酯的浅黄色无定形物。

产物用乙酸乙酯和四氢呋喃的混合溶剂重结晶得到黄绿色无定形物。

熔点: 223—224 °C (分解)

NMR (CDCl₃) δ : 3.86 (s, 3H) 3.93 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.90 to

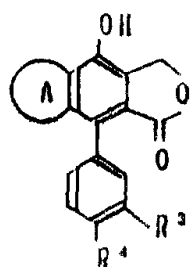
7.20 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 9.96 (br, 1H)

质谱(m/z): 342 (M⁺)

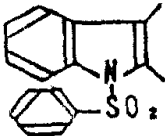
实施例10和11

用实施例9所述的相同方式处理相应的起始化合物,从而得到表3所列的化合物。

表 3



(1 - β)

实施例序号 Nos.	化合物 (I-e)		物理性质
	环 A	R ³ / R ⁴	
10		-OEt	熔点 223 - 224°C (分解点)
11		-OMe	熔点 192 - 193°C

实施例12

4-羟基-2,3-二(甲氧羰基)-1-(3,4-二甲氧苯基)-9-苯磺酰基
 咪唑4.0克溶于N,N-二甲基甲酰胺50ml的溶液以及甲苯磺酸四乙
 基铵盐4.2克置于汞池阴极装备的阴极室内。N,N-二甲基甲酰胺
 10ml和甲苯磺酸四乙基铵4.2克置于石墨阳极装备的阳极室。在冰冷
 却下持续将200mA电流通入溶液，并当电量达13.51库仑时停止通电。
 用50ml甲醇取出阴极电解液并向内加入乙酸0.9ml。在减压条件下蒸
 发溶液以除去溶剂，残留物加至饱和碳酸氢钠水溶液中。过滤得到所
 需的结晶并用水洗涤，从而得到4-羟基-2,3-二(甲氧羰基)-1-(3,4-
 二甲氧苯基)咪唑2.2克。

产物用甲醇和四氢呋喃混合液重结晶得到无色棱形晶。

熔点: 252—253 °C。(分解点)

NMR (CDCl₃) δ: 3.71(s, 3H), 3.95(s, 3H), 4.00(s, 6H), 6.93 to

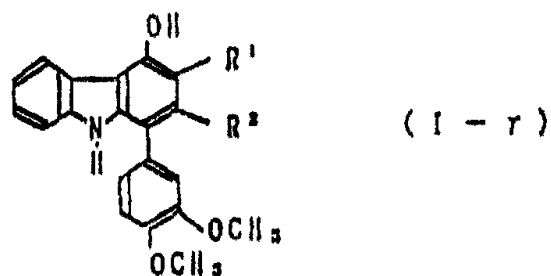
8.35(m, 8H), 10.80 to 12.03(m, 1H)

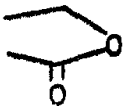
质谱(m/z): 435 (M⁺)

实施例13和14

用实施例12所述的相同方法处理相关的起始化合物，从而得到表
 4 所列的化合物。

表4



实施例序号	化合物 (I-r)	物理性质
	R ¹ / R ²	
13	CO ₂ Et 各自为	熔点 249 - 250°C
14		熔点 290 - 291°C (分解点)

对照实施例1

(1) 1.55 M 正丁基锂的己烷溶液32.6毫升加到2-溴代-3-二甲氧甲基吡啶11.6克的四氢呋喃溶液中。加入过程系在冷却搅拌下进行。在冷却条件下搅拌混合物后，向内加入3,4-二甲氧苯甲醛8.3克的四氢呋喃溶液。混合物搅拌，然后倾入水中。再向内加入乙酸乙酯，分离有机层。将所说的有机层进行洗涤、干燥并蒸去溶剂。用硅胶柱层析纯化残留物，从而得到2-(α -羟基-3,4-甲氧苄基)-3-二甲氧基甲基吡啶的黄色晶体8.4克。

熔点: 91 - 92°C (用乙酸乙酯和己烷重结晶)。

(2) 第(1)段所得的产物11克在加热下溶解于甲苯中，向内加入32克硼酸。混合物经冷却后，蒸去溶剂，残留物中加入乙酸乙酯，用水洗涤混合物，干燥并减压蒸去溶剂。残留物用硅胶柱层析纯化，从而得到3-(3,4-二甲氧苄基)-1-甲氧基-1H,3H-吡啶并[2,3-c]呋喃的淡褐色浆状物6.5克。

对照实施例2

(1) 10.0 克 3-二甲氧甲基噻吩用对照实施例 1-(1) 所述的相同方法进行反应，从而得到浆状物的 2- (α -羟基-3,4-二甲氧苄基)-3-二甲氧基甲基噻吩 18 克。

(2) 在第 (1) 段所得产物 1.0 克在甲苯的溶液中加入硼酸 1.9 克，将混合物进行回流。冷却后，混合物减压蒸去溶剂。残留物中加入乙酸乙酯。混合物进行洗涤、干燥并减压蒸发除去溶剂。残留物用硅胶柱层析纯化，从而得到 2- (α -羟基-3,4-二甲氧苄基)-3-噻吩羧醛的无色晶体 470 毫克。

(3) 将 818 毫克三乙胺在四氢呋喃中的溶液在冰冷却下加至 20 毫克 N, N-二甲氨基吡啶在四氢呋喃中的溶液里，搅拌混合物。向反应混合物中加入甲醇，在减压下对混合物进行蒸发以除去溶剂，残留物中加入乙酸乙酯，混合物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，干燥并减压蒸去溶剂。残留物用硅胶柱层析纯化，从而得到 2- (α -乙酰氧基-3,4-二甲氧基苄基)-3-噻吩羧醛的无色结晶 1.7 克。

熔点: 91 — 92 °C (用乙酸乙酯和己烷混合液进行重结晶)

对照实施例 3

用对照实施例 2 所述的相同方法使相应的起始化合物反应，从而得到 2- (α -乙酰氧基-3,4-二甲氧基苄基)-3-噻吩羧醛。

熔点: 68 °C

对照实施例 4

(1) 1.55 M 正丁基镁的己烷溶液 40 毫升在搅拌及冷却下加至 19 克 1-苯磺酰基-3-二甲氧甲基吡啶及 6.5 克 N, N, N, N-四甲基乙二胺的四氢呋喃溶液中。混合物在室温下搅拌，然后在冷却条件下向内加入 9.3 克 3,4-二甲氧基苯甲醛在四氢呋喃中的溶液。混合物在室温下进一步搅拌，倾倒入水中，然后用乙酸乙酯提取。提取液进行干燥并减压蒸去溶剂，残留物用硅胶柱层析纯化。得到浆状物的 1-苯磺

酰基-2-(α -羟基-3,4-二甲氧基苄基)-3-二甲氧基甲基吡啶17克。

红外光谱 ν 液体石蜡
最大值 (cm^{-1}) : 3450

(2) 硼酸0.6克加至第(1)段所得的产物0.5克在甲苯中的溶液中，混合物进行回流。冷却后，混合物蒸去溶剂。残留物中加入乙酸乙酯，并用水洗涤混合物，然后干燥并蒸去溶剂。残留物用硅胶柱层析纯化，从而得到3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-甲氧基-4-苯磺酰基-1H, H-吡啶并[2,3-c]呋喃的浅黄色结晶370毫克。

熔点: 131—132 °C

对照实施例5

(1) 2.5M正丁基锂的己烷溶液24毫升在冷却条件下滴加至10.85克4-溴代邻二甲氧基苯溶于四氢呋喃的溶液。对混合物进行搅拌后，向内加入3-噻吩羧醛5.61克，并温热至室温。向内加入水，混合物用乙酸乙酯提取。提取液进行干燥并减压蒸去溶剂，从而得到3-(α -羟基-3,4-二甲氧基苄基)噻吩。2.8克氢氧化钠加到产物的二甲基甲酰胺溶液中，混合物在室温下进行搅拌。向内加入甲基磺4.7毫升并搅拌混合物。向内加入少量的水，混合物减压蒸去溶剂。残留物中加入水，混合物用乙酸乙酯提取。提取液干燥并减压蒸去溶剂。残留物用硅胶柱层析纯化，从而得到3-(α -甲氧基-3,4-二甲氧基苄基)噻吩10.5克。

红外光谱 ν 液体石蜡
最大值 (cm^{-1}) : 3100, 1595, 1510.

(2) 2.5M正丁基锂的己烷溶液6.8ml 在冷却条件下滴加入4.10克第(1)段所得的产物在四氢呋喃的溶液中。搅拌混合物后，向内加入N, N-二甲基甲酰胺1.25克，对混合物进行搅拌然后温热至室温。向内加入水，混合物用乙酸乙酯提取。提取液干燥并减压蒸去溶剂。残留物用硅胶柱层析纯化，从而得到3-(甲氧基-3,4-二甲氧基苄基)-2-噻吩羧醛3.81克。

红外光谱 ν 液体石蜡 (cm⁻¹)
最大值