

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利说明书

C07D401 / 08

C07D213 / 79

A61K 31 / 44

[21] ZL 专利号 92112250.0

[45]授权公告日 1998 年 7 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1038935C

[22]申请日 92.11.12 [24]颁证日 98.4.9

[21]申请号 92112250.0

[30]优先权

[32]91.11.12 [33]DE [31]P4137151.8

[32]92.7.1 [33]DE [31]P4221583.8

[73]专利权人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72]发明人 M·米勒-吉里曼

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 齐曾度

[56]参考文献

CN1068109A 1993. 1.20 C07D213 / 26

EP435827 1991. 7. 3 C07D413 / 12

EP445811A 1991. 9.11 C07D213 / 80

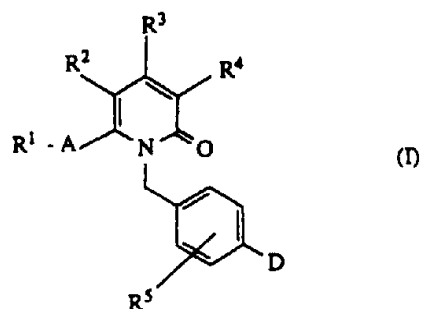
审查员 00 00

权利要求书 3 页 说明书 87 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 取代的联苯吡啶酮化合物及其盐的制备方法

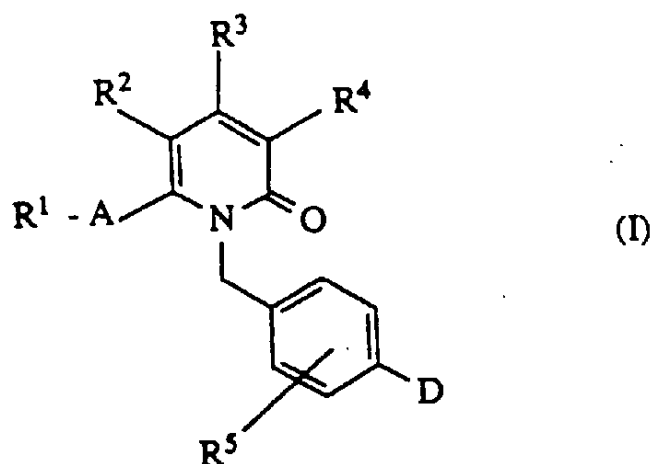
[57]摘要

取代的联苯吡啶酮可通过将吡啶酮在其氮上烷基化而制备。该取代的联苯吡啶酮适用于在药物中,特别是在低血压和抗动脉粥样硬化的药物中作为活性物质。



权 利 要 求 书

1. 通式(I)取代的联苯吡啶酮化合物及其盐的制备方法, 所述通式(I)如下:



其中

R^1 代表 C_1 - C_{10} 烷基,

A 代表一个单键,

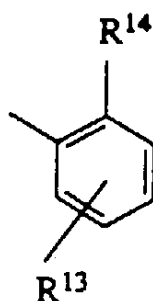
R^2 代表氢,

R^3 代表 C_1 - C_6 烷氧羰基,

R^4 代表氢,

R^5 代表卤素,

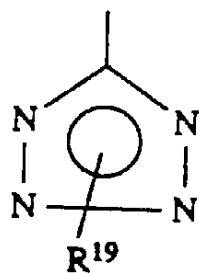
D 代表下式基团:



其中

R^{13} 代表氢或卤素, 以及

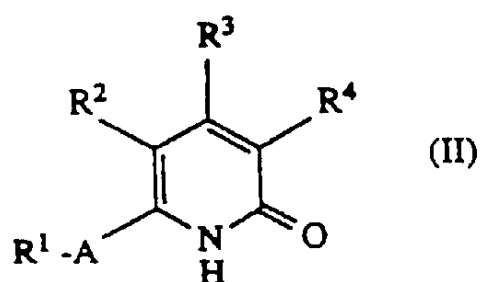
R^{14} 代表下式基团:



其中

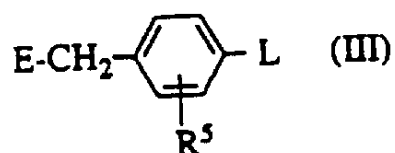
R^{19} 代表氢;

所述制备方法的特征在于: 使通式(II)吡啶酮与通式(III)化合物在惰性溶剂中, 在碱存在下以及如果合适在加有催化剂的条件下进行反应,



其中

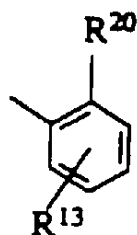
R^1 、 R^2 、 R^4 和 A 的定义同上,



其中

E 代表卤素, 以及

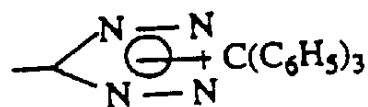
L 代表下式基团,



其中

R^{13} 具有上述定义, 以及

R^{20} 代表下式基团,



然后, 按照惯用的条件在有机溶剂和/或水中用酸除去三苯甲基, 以及, 如果合适, 取代基 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{13} 和 R^{19} 也按照已知的方法变化。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于所述反应在 $-100 \sim +100^\circ\text{C}$ 的温度下进行。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法, 其特征在于所述通式(III)中的 E 是溴。

4. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于所述化合物是 6-丁基-4-乙氧羰基-2-氧代-1-[(2'-四唑-5-基-联苯-4-基)甲基]-1, 2-二氢吡啶及其盐。

5. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于所述化合物是 6-丁基-4-甲氧羰基-2-氧代-1-[(2'-四唑-5-基-联苯-4-基)甲基]-1, 2-二氢吡啶及其盐。

6. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于所述化合物是 6-丁基-4-羧基-2-氧代-1-[(2'-四唑-5-基-联苯-4-基)甲基]-1, 2-二氢吡啶及其盐。

说明书

取代的联苯吡啶酮化合物及其盐的制备方法

本发明涉及取代的联苯吡啶酮，其制备方法以及其在药物中特别是作为降低血压剂和抗动脉粥样硬化剂的应用。

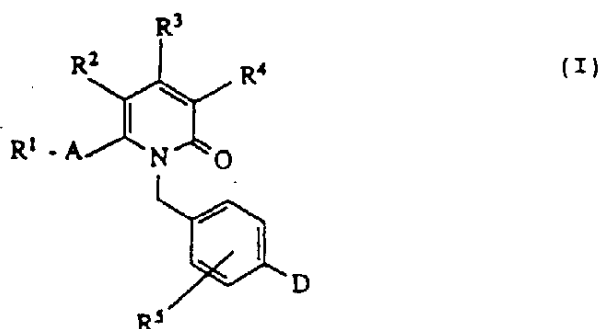
已知血管紧张肽原酶，蛋白分解酶可从体内的血管紧张肽原中排除十肽血管紧张肽I，该十肽在肺、肾或其它组织中又降解为高血压八肽血管紧张肽II。血管紧张肽II的各种作用，例如血管收缩、肾中 Na^+ 滞留、肾上腺中醛甾酮释放和交感神经系统紧张性增强在血压升高的意义上都会产生协同作用。

另外，血管紧张肽II具有促进细胞例如心肌细胞和平滑肌细胞的生长和复制的性质，而这些细胞在各种病态(例如高血压、动脉粥样硬化和心机能不全)下以增加的方式生长和增生。

除了抑制血管紧张肽原酶活性以外，一个干涉血管紧张肽原酶-血管紧张肽体系(RAS)的可能的起点是抑制血管紧张肽转化酶(ACE)的活性和血管紧张肽II受体的阻塞。

另外，在EP 407,342;424,317;435,827和419,048 中已公开了联苯取代的嘧啶酮。

本发明涉及通式(I)的取代的联苯吡啶酮及其盐，



其中

R^1 代表具有至多10个碳原子的直链或支化烷基, 它可被具有3-6个碳原子的环烷基、羟基或被具有至多6个碳原子的直链或支化烷氧基任意取代, 或代表具有3-6个碳原子的环烷基或卤素,

A 代表一个直键, 或

代表氧或硫原子;

代表 $-CH_2-$ 基团或式 $-NR^6$ 的基团,

其中

R^6 代表氢或具有至多6个碳原子的直链或支化烷基, 或

R^6 与包括氮原子的 R^1 一起形成5-或6-饱和或不饱和杂环,

R^2 、 R^3 和 R^4 是相同或不同的并且

代表氢、硝基、氰基、甲酰基或卤素, 或

代表各具有至多8个碳原子的直链支化烷基、链烯基、炔基、烷氧基或烷硫基, 它们每个可被相同或不同的取代基任意取代至多2次, 所述取代基选自羟基、氰基、卤素、羰基、各具有至多6个碳原子的直链或支化烷氧基、酰基或烷氧羰基, 或被苄基、苯基、苯氧基或苯甲酰基或被具有至多3个杂原子的5-至7-元饱和或不饱和杂环任意取代至多2次, 其中所述环又可被相同或不同的取代基取代至多2次, 所述取代基选自三氟甲基、三氟甲氧基、卤素、硝基、氰基、羟基、羟甲基或各具有至多6个碳原子的直链或支化烷基或烷氧基, 或

代表各具有至多8个碳原子的直链或支化酰基或烷氧羰基、苯氧羰基、苄氧羰基或羧基, 或

代表具有3-8个碳原子的环烷基或环烯基、或具有至多3个选自

S、N 或 O 的杂原子的 5-至 7-元不饱和杂环、苯基、苯氧基和苯硫基，它们每个可被相同或不同的取代基或被各具有至多 6 个碳原子的直链或支化烷基或烷氧基任意取代至多 3 次，所述取代基选自卤素、硝基、氰基、羟基、羟甲基、三氟甲基和三氟甲氧基，或

代表四唑基或

代表式 $\text{CH} = \text{N}-\text{OH}$ 、 $-\overset{\text{R}^7}{\underset{|}{\text{C}}} = \overset{\text{R}^8}{\underset{\text{CO}_2\text{R}^9}{\underset{|}{\text{C}}}}$ 、 $-\text{NR}'^{\text{10}}\text{R}''$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}'^{\text{10}}\text{R}''$ 或 $-\text{CH}_2-\text{OR}'^{\text{12}}$

的基团，

其中

R^7 代表氢或具有至多 6 个碳原子的直链或支化烷基，

R^8 代表氢或具有至多 8 个碳原子的直链或支化烷基，它可被具有 3-6 个碳原子的环烷基、苯基或具有至多 3 个选自 S、N 和 O 的杂原子的 5-至 7-元饱和或不饱和杂环任意取代，其中所述环可被羟基、羟甲基或卤素或被各具有至多 6 个碳原子的直链或支化烷基或烷氧基任意取代，或代表具有 3-6 个碳原子的环烷基或苯基，

R^9 代表氢、具有至多 8 个碳原子的直链或支化烷基或苯基，

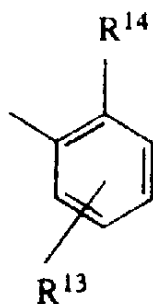
R'^{10} 和 R'' 是相同或不同的并代表氢、具有 3-8 个碳原子的环烷基或具有至多 8 个碳原子的直链或支化烷基，它可被苯基任意取代，

R'^{12} 代表具有至多 6 个碳原子的直链或支化酰基或苯甲酰基，或

$-\text{A}-\text{R}^1$ 和 R^2 一起代表具有至多 5 个碳原子的亚烷基链，

R^5 代表氢、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、羟基、三氟甲氧基或各具有至多 6 个碳原子的直链或支化烷基或烷氧基，

D 代表下式的基团，



其中

R^{13} 具有上述 R^5 的定义, 并且与 R^5 是相同的或不同的, 以及 R^{14} 代表式 $-CO-R^{15}$ 、 $-CO-NR^{16}R^{17}$ 或 $-SO_2R^{18}$ 的基团,

其中

R^{15} 代表羟基或具有至多 6 个碳原子的直链或支化烷氧基,

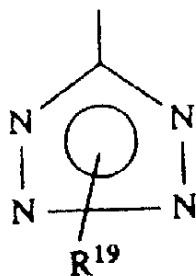
R^{16} 和 R^{17} 是相同或不同的并具有上述 R^{10} 和 R^{11} 的定义, 或

R^{16} 代表氢, 以及

R^{17} 代表基团 $-SO_2R^{18}$,

R^{18} 代表羟基、各具有至多 6 个碳原子的直链或支化烷氧基或烷基、氨基或 (C_1-C_6) 单或二烷基氨基或苯基, 该苯基可被相同或不同的取代基任意取代至多 2 次, 所述取代基选自卤素、三氟甲基和具有至多 4 个碳原子的直链或支化烷基, 或

R^{14} 代表下式的基团,



其中

R^{19} 代表氢或具有至多 8 个碳原子的直链或支化烷基, 它可被具有至多 6 个碳原子的直链或支化酰基任意取代, 或代表三苯甲基。

本发明的取代的联苯吡啶酮也可以其盐的形式存在。通常, 此处所

提及的是与有机或无机碱或酸形成的盐。

在本发明的范围内，优选生理上可接受的盐。本发明化合物的生理上可接受的盐可以是本发明的化合物与无机酸、羧酸或磺酸形成的盐。特别优选的盐是例如那些与盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、柠檬酸、富马酸、马来酸或苯甲酸形成的盐。

生理上可接受的盐也可以是本发明化合物的金属盐或铵盐，该化合物具有游离羧基或四唑基。特别优选的盐是例如钠、钾、镁或钙盐，以及由氨或有机胺得到的铵盐，所述有机胺有例如乙胺、二或三乙胺、二或三乙醇胺、二环己胺、二甲氨基乙醇、精氨酸、赖氨酸、乙二胺或2-苯基乙胺。

本发明的化合物也可以表现为像和镜像(对映体)或未表现为像和镜像(非对映体)的立体异构形式存在。本发明涉及对映体或非对映体或涉及其相应的混合物。外消旋形式，例如非对映体可用已知的方式拆分为立体异构均匀的组分(参见E. L. Eliel, 碳化合物的立体化学, McGraw Hill, 1962]。

杂环通常代表含有至多2个氧、硫和/或氮原子作为杂原子的5-至7-元，优选为5-至6-元饱和或不饱和环。优选的5-和6-元环是那些具有氧、硫和/或至多2个氮原子的环。优选的有下列杂环：噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或四唑基。

优选的通式(I)的化合物是那些化合物及其盐，

其中

R' 代表具有至多8个碳原子的直链或支化烷基，它可以被环丙基、环戊基、环己基或羟基或被具有至多4个碳原子的直链或支化烷氧基任意取代，或

代表环丙基、环戊基、环己基、氟、氯、溴或碘,

A 代表一个直键或 $-\text{CH}_2-$ 基团, 或

代表氧或硫原子,

R^2 、 R^3 和 R^4 是相同或不同的, 并且

代表氢、硝基、氰基、甲酰基、氟、氯、溴或碘, 或

代表各具有至多6个碳原子的直链或支化烷基、链烯基、炔基、烷氧基或烷硫基, 它们每个可被羟基、氰基、氟、氯、溴、羧基、各具有至多4个碳原子的直链或支化烷氧基、酰基或烷氧羰基, 或被苄基、苯基、苯氧基、苯甲酰基或噻吩基任意取代, 其中所述环又可被三氟甲氧基、三氟甲基、羟甲基、氟、氯、溴、碘或各具有至多6个碳原子的直链或支化烷基或烷氧基取代, 或

代表各具有至多6个碳原子的直链或支化酰基或烷氧羰基、苯氧羰基、苄氧羰基或羧基,

或代表环戊烯基、环丙基、环戊基、环己基、噻吩基、呋喃基、苯基、苯氧基或苯硫基, 它们每个可被相同或不同的取代基或被各具有至多4个碳原子的直链或支化烷基或烷氧基任意取代至多2次, 所述取代基选自氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基和羟甲基, 或

代表四唑基, 或

代表式 $\text{HC}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\overset{\text{R}^7}{\underset{|}{\text{C}}}=\overset{\text{R}^8}{\underset{|\text{CO}_2\text{R}^9}{\text{C}}}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}''$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{10}-\text{R}''$ 或

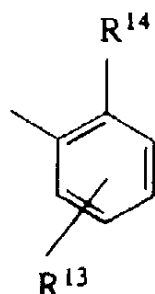
$-\text{CH}_2-\text{OR}^{12}$ 的基团,

其中

R^7 代表氢或具有至多4个碳原子的直链或支化烷基,

R^8 代表氢或具有至多6个碳原子的直链支化烷基, 它可被环丙基、环己基、噻吩基或苯基任意取代, 其中所述环可被羟基、羟甲基或各具有至

多4个碳原子的直链或支化烷基或烷氧基任意取代,
 R^9 代表氢、具有至多6个碳原子的直链或支化烷基,
 R^{10} 和 R^{11} 是相同或不同的并代表氢、环丙基、环戊基、环己基或具有至多6个碳原子的直链或支化烷基, 它可被苯基任意取代,
 R^{12} 代表具有至多6个碳原子的直链或支化酰基或苯甲酰基,
 或 $-A-R^1$ 和 R^2 一起代表具有至多5个碳原子的亚烷基链,
 R^5 代表氢、氟、氯、溴、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基或各具有至少4个碳原子的直链或支化烷基或烷氧基, D 代表下式的基团,

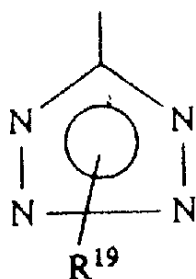


其中

R^{13} 具有上述 R^5 的定义并与 R^5 是相同或不同的, 以及
 R^{14} 代表式 $-CO-R^{15}$ 、 $-CO-NR^{16}R^{17}$ 或 $-SO_2R^{18}$ 的基团,

其中

R^{15} 代表羟基或具有至多4个碳原子的直链或支化烷氧基,
 R^{16} 和 R^{17} 是相同或不同的并且具有上述 R^{10} 和 R^{11} 的定义, 或
 R^{16} 代表氢, 以及
 R^{17} 代表基团 $-SO_2R^{18}$,
 R^{18} 代表具有至多4个碳原子的直链或支化烷基或对甲苯基, 或
 R^{14} 代表下式的基团,



其中

R^{19} 代表氢或具有至多6个碳原子的直链或支化烷基, 它可被具有至多4个碳原子的直链或支化酰基任意取代, 或代表三苯甲基。

特别优选的通式(I) 的化合物是那些化合物及其盐,

其中

R^1 代表具有至多6个碳原子的直链或支化烷基, 它可被环丙基、羟基或甲氧基任意取代, 或

代表环丙基、氯或碘,

A 代表一个直键, $-\text{CH}_2-$ 基团或氧原子,

R^2 、 R^3 和 R^4 是相同或不同的并且

代表氢、硝基、氰基、甲酰基、氟、氯、溴或碘, 或

代表各具有至多4个碳原子的直链或支化烷基、链烯基、炔基、烷氧基或烷硫基, 它们每个可被羟基、氰基或被各具有至多3个碳原子的直链或支化烷氧基或烷氧羰基、苄基、苯基、苯氧基或苯甲酰基任意取代,

代表各具有至多4个碳原子的直链或支化酰基或烷氧羰基、苯氧羰基、苄氧羰基或羧基, 或

代表环丙基、环戊基、噻吩基、苯基、苯氧基或苯硫基, 它们每个可被氟、氯、溴、碘或三氟甲基任意取代, 或

代表四唑基, 或

代表式 $\text{HC} = \text{N} - \text{OH}$ 、 $-\text{C} = \begin{array}{c} \text{R}^7 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{CO}_2\text{R}^9 \end{array}$ 、 $-\text{CO} - \text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 或 $-\text{CH}_2 - \text{OR}^{12}$ 的基团,

其中

R^7 代表氢或甲基,

R^8 代表氢或具有至多4个碳原子的直链或支化烷基, 它可被苯基任意取代, 该苯基又可被羟基、羟甲基或被各具有至多3个碳原子的直链或支化烷基或烷氧基取代,

R^9 代表氢或具有至多4 个碳原子的直链或支化烷基,

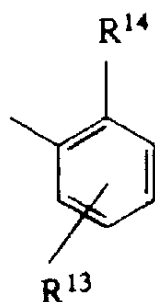
R^{10} 和 R^{11} 是相同或不同的并代表氢、环丙基、环戊基或具有至多4 个碳原子的直链或支化烷基, 它可被苯基任意取代,

R^{12} 代表具有至多4 个碳原子的直链或支化酰基或苯甲酰基,

或 $-A-R^1$ 和 R^2 一起代表具有至多4 个碳原子的亚烷基链,

R^5 代表氢、氟、氯或甲基,

D 代表下式的基团,



其中

R^{13} 代表氢, 以及

R^{14} 代表式 $-CO-R^{15}$ 、 $-CO-NR^{16}R^{17}$ 或 $-SO_2-R^{18}$ 的基团,

其中

R^{15} 代表羟基或具有至多3 个碳原子的直链或支化烷氧基,

R^{16} 和 R^{17} 是相同或不同的并具有上述 R^{10} 和 R^{11} 的定义, 或

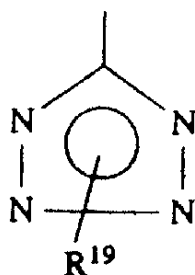
R^{16} 代表氢, 以及

R^{17} 代表基团 $-SO_2R^{18}$,

其中

R^{18} 代表甲基或对- 甲苯基, 或

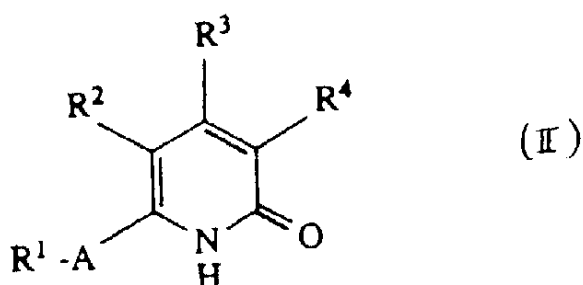
R^{14} 代表下式的四唑基,



其中

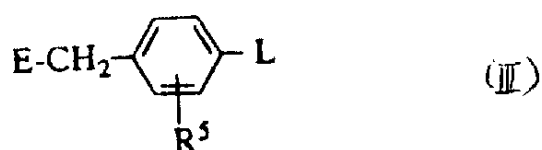
R^1 代表氢或具有至多4个碳原子的直链或支化烷基，它可被具有至多4个碳原子的直链或支化酰基任意取代，或代表三苯甲基。

此外，已发现一种制备本发明通式(I)化合物的方法，其特征在于使通式(II)的吡啶酮与通式(III)的化合物在惰性溶剂中，在碱存在下以及如果合适在加有催化剂的条件下进行反应，



其中

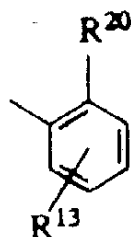
R^1 、 R^2 、 R^4 和A 具有上述定义，



其中

E 代表卤素，最好为溴，以及

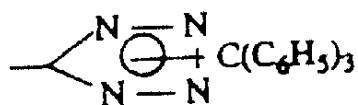
L 代表下式的基团



其中

R^{13} 具有上述定义，以及

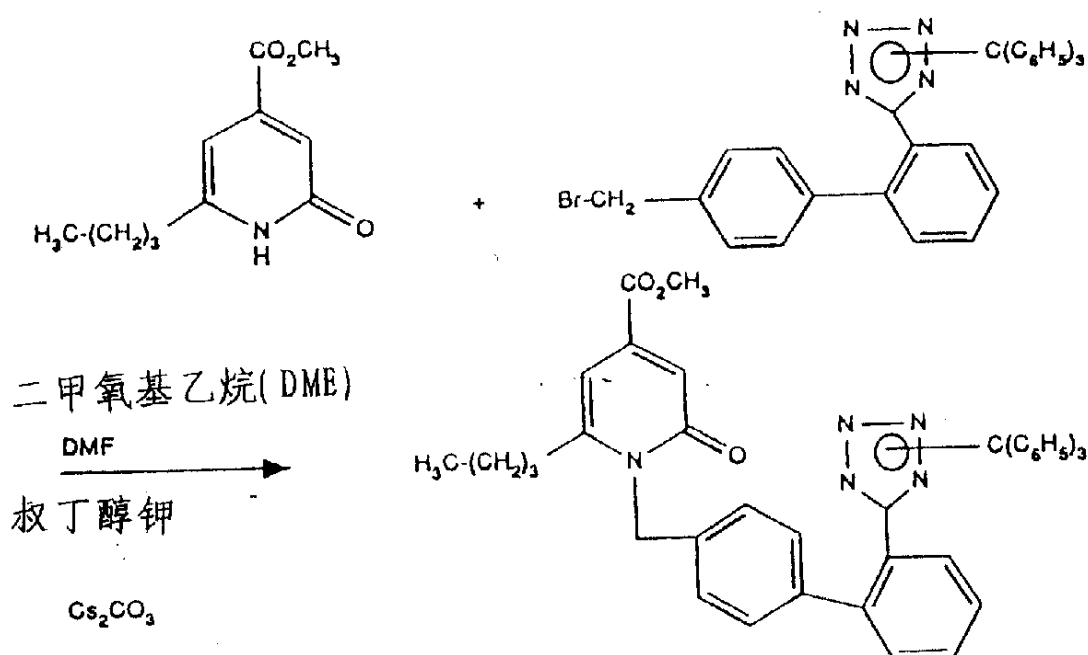
R^{20} 代表 C_1 - C_4 烷氧羰基或下式的基团，

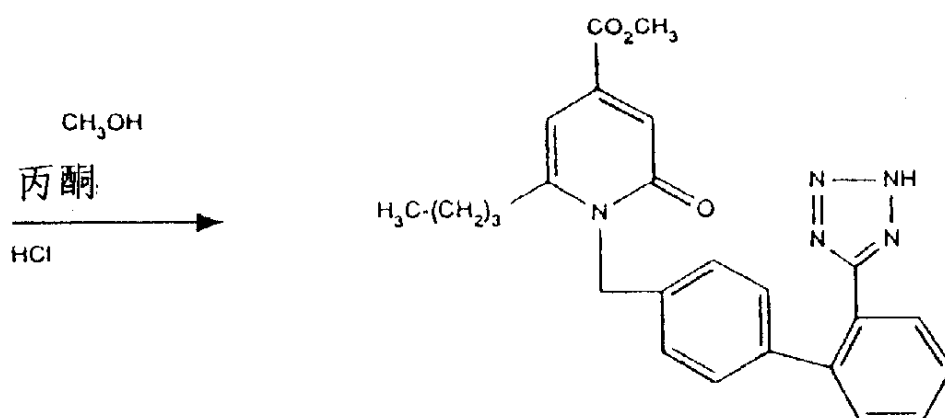


然后在四唑基团的情况下，按照惯用的条件在有机溶剂和/或水中用酸除去三苯甲基，

以及如果合适，在对取代基 R^{14} 和/或 R^{15} 所述的羰基的情况下，在相应的酯水解后，例如通过按常规方法进行酰胺化反应的或磺酰胺化反应而将其衍生，以及，如果合适，取代基 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{13} 和 R^{19} 也按照已知的方法变化。

本发明的方法可以用下列反应式举例说明：





适于该方法的溶剂是在所述反应条件下不会变化的常用的有机溶剂。这些溶剂较好包括醚例如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚，或烃例如苯、甲苯、二甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分，或卤代烃例如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、二氯乙烯、三氯乙烯或氯苯，或乙酸乙酯、三乙胺、吡啶、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺或二甲氧基乙烷、六甲基磷酰胺、乙腈、丙酮或硝基甲烷。也可以使用上述溶剂的混合物。优选的是四氢呋喃、丙酮、二甲基甲酰胺和二甲氧基乙烷。

可用于本发明方法的碱通常是无机或有机碱。这些碱较好包括碱金属氢氧化物例如氢氧化钠或氢氧化钾，碱土金属氢氧化物例如氢氧化钡，碱金属碳酸盐例如碳酸钠或碳酸钾，碱土金属碳酸盐例如碳酸钙或碳酸钡，或碱金属或碱土金属醇盐或氨基化物例如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钾，或二异丙基氨基锂(LDA) 或有机胺(三(C₁-

C₆) 烷基胺) 例如三乙胺, 或杂环例如1,4-二氮杂双环[2.2.2.]辛烷(DABCO)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、吡啶、二氨基吡啶、甲基哌啶或吗啉。作为碱也可以使用碱金属例如钠, 或它们的氢化物例如氢化钠。优选的是碳酸钾、氢化钠、叔丁醇钾或碳酸铯。

通常, 相对于1 mol 式(III)的化合物, 碱的用量为0.05~10 mol, 优选为1~2 mol。

本发明的方法通常在-100~+100℃, 优选为0~80℃的温度下进行。

本发明的方法通常在常压下进行。然而, 也可以在加压或减压(例如0.5~5巴的范围)的压力下进行该方法。

用乙酸或三氟乙酸和水或上述醇之一, 或用盐酸水溶液在丙酮存在下或同样用醇脱除三苯甲基。

脱除反应通常在0~150℃, 优选为20~100℃的温度下以及在常压下进行。

合适的催化剂是碘化钾或碘化钠, 优选碘化钠。

烷基化反应通常用烷基化剂例如(C₁-C₆)烷基卤、磺酸酯或取代的或未取代的(C₁-C₆)二烷基或(C₁-C₆)二芳基磺酸酯, 优选甲基或二甲基磺酸酯进行。

烷基化反应通常在0~70℃、优选为0~30℃的温度下及常压下, 于上述溶剂之一, 优选二甲基甲酰胺中进行。

适于水解的碱是常用的无机碱。这些碱较好包括碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物例如氢氧化钠, 氢氧化钾或氢氧化钡, 或碱金属碳酸盐例如碳酸钠或碳酸钾或碳酸氢钠, 或碱金属醇盐例如甲醇钠、乙醇钠、甲醇钾、乙醇钾或叔丁醇钾。特别优选使用氢氧化钠或氢氧化钾。

适于该水解反应的溶剂是水或常用于水解反应的有机溶剂。这些溶剂较好包括醇类例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或丁醇, 或醚类例如四

氢呋喃或二噁烷，或二甲基甲酰胺，或二甲基亚砷。特别优选使用醇类例如甲醇、乙醇、丙醇、或异丙醇。也可以使用所述溶剂的混合物。

该水解反应也可任意地用酸例如三氟乙酸、乙酸、盐酸、氢溴酸、甲磺酸、硫酸或高氯酸，优选三氟乙酸进行。

该水解反应通常在 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ ，优选为 $20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行。

通常，该水解反应在常压下进行。然而，也可以在减压或加压（例如 $0.5 \sim 5$ 巴）下操作。

当进行该水解反应时，对于 1 mol 酯来说，碱的用量通常为 $1 \sim 3 \text{ mol}$ ，优选为 $1 \sim 2.5 \text{ mol}$ 。特别优选使用反应物的摩尔量。

叔丁酯的水解反应通常用酸例如盐酸或三氟乙酸，在上述溶剂之一和/或水或其混合物，优选二噁烷或四氢呋喃的存在下进行。

酰胺化反应和磺酰胺化反应通常在上述溶剂之一存在下进行，优选二氯甲烷或四氢呋喃。

酰胺化反应和磺酰胺化反应可任意地通过酰基卤的活化步骤来进行，而酰基卤可通过使相应的酸与亚硫酰氯、三氯化磷、五氯化磷、三溴化磷或草酰氯反应来制备。

该酰胺化反应和磺酰胺化反应通常在 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ ，优选为 $-10 \sim 30^{\circ}\text{C}$ 的温度及常压下进行。

除上述碱外，适用于本发明的碱优选为三乙胺和/或二甲氨基吡啶、DBU 或DABCO。

相对于 1 mol 相应的酸或酯来说，碱的用量为 $0.5 \sim 10 \text{ mol}$ ，优选为 $1 \sim 2 \text{ mol}$ 。

可用于磺酰胺化反应的酸结合剂是碱金属或碱金属碳酸盐例如碳酸钠、碳酸钾，碱金属或碱土金属氢氧化物例如氢氧化钠或氢氧化钾，或有机碱例如吡啶、三乙胺、N-甲基哌啶，或双环脒例如1,5-二氮杂双环[3.4.0]-壬-5-烯(DBN) 或1,5-二氮杂双环[3.4.0]-十一碳-5-烯(DBU)。优选碳酸钾。

合适的脱水试剂是碳化二亚胺例如二异丙基碳化二亚胺、二环己基

碳化二亚胺或N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐, 或羰基化合物例如羰基二咪唑, 或1,2-咪唑鎓化合物例如2-乙基-5-苯基-1,2-咪唑鎓-3-磺酸盐, 或丙烷磷酸酐, 或氯甲酸异丁酯, 或苯并三唑氧基-三(二甲氨基)六氟磷酸鎓, 或二苯基磷酰胺化物, 或甲磺酰氯, 如果合适, 在碱例如三乙胺或N-乙基吗啉或N-甲基哌啶或二环己基碳化二亚胺和N-羟基琥珀酰亚胺存在下(参见J. C. Sheehan, S. L. Ledis, J. Am. Chem. Soc. 95, 875(1973); F. E. Freeman等人, J. Biol. Chem. 225, 507(1982) 和N. B. Benoiton, K. Kluroda, Int. Pept. Prot. Res. 13, 403(1979), 17, 187(1981)]。

相对于1 mol 相应的羧酸, 所述酸结合剂和脱水试剂的用量通常为0.5-3 mol, 优选1-1.5 mol。

通式II的化合物在某些情况下是已知的, 或是新的, 而在该情况下可按与已知方法类似的方法制备(参见例如DE 3,406,329 A1, R. P. Mariella, R. Stansfield, J. Am. Chem. Soc. 73, 1368(1951) 和O. Isler等人, Helv. Chim. Acta 38, 1033(1955))。

通式(III)的化合物本身是已知的。

上述制备方法仅仅是为了说明而给出的。

本发明通式(I)化合物的制备不限于这些方法, 可以同样方式使用这些方法的改进方法来进行该制备。

本发明的取代的联苯吡啶酮具有意想不到的有效谱的药理学作用。

由于本发明的化合物可竞争地抑制血管紧张肽II受体的结合, 因此它们具有特殊的血管紧张肽II的对抗作用。它们抑制血管紧张肽II的血管收缩性和醛固酮刺激分泌作用。而且它们抑制平滑肌细胞的生长。

因此, 它们可用于治疗动脉高血压和动脉粥样硬化的药物。此外, 它们可用治疗冠心病、心机能不全、大脑功能紊乱、胸局部缺血疾病、外周循环紊乱、肾和肾上腺功能紊乱、呼吸通道的支气管痉挛和血管紊

乱, 钠滞留和浮肿。

抑制由主动肌诱导的收缩的研究

两种性别的兔子通过击其颈部将其击晕并放血, 或者在某些情况下用戊巴比妥钠(约60-80 mg/kg 静脉注射) 麻醉并通过开胸将其杀死。取出胸主动脉, 去掉粘连的结缔组织, 分成1.5 mm宽的环部分并且以约3.5 g 的初始加入量逐一加到10 ml 的器官浴中, 该浴含有充95%O₂ 和5% CO₂的37℃的Krebs-Henseleit 营养液, 该营养液具有下列组成: 119 mmol/l NaCl; 2.5 mmol/l CaCl₂ × 2H₂O; 1.2 mmol/l KH₂PO₄; 10 mmol/l 葡萄糖; 4.8 mmol/l KCl; 1.4 mmol/l MgSO₄ × 7H₂O和25 mmol/l NaHCO₃。

通过桥式放大器(ifd Mulheim或DSM Aalen)用Statham UC2 电池等比例测定收缩, 并通过一个A/D 转换器(570系统, Keithley Munich) 进行数字化和分析。每小时做主动肌剂量响应曲线(DRC) 。对于每个DRC以4 分钟的间隔将3 或4 个单一浓度加到浴中。在DRC 结束以及接着的冲洗循环(16 次, 在每种情况下, 用上营养液冲洗约5 秒/ 分以后, 进行28分钟静置或保温, 在该过程中, 收缩通常又达到初始值。

在正常情况下, 用第3 个DRC 的高度作为测定待研究的试验物质在其它节的参考量, 而该待研究的试验物质在每种情况下是在保温期开始时以递增的剂量加到下列DRC 的浴中。每个胸环节总是用同样的主动肌以这种方式刺激一整天。

主动肌及其浮标准浓度(加入量/ 单个剂量=100 μl)

KCl	22.7; 32.7; 42.7; 52.7	mmol/l
去甲肾上腺素	3×10^{-9} ; 3×10^{-8} ; 3×10^{-7} ; 3×10^{-6}	g/ml
血清素	10^{-8} ; 10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
B-HT 920	10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
甲氧胺	10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml

血管紧张肽II 3×10^{-9} ; 10^{-8} ; 3×10^{-8} ; 10^{-7} g/ml

为了计算IC₅₀ (待研究物质产生50%抑制的浓度), 在每种情况下, 其作用是基于第3次二次最大主动肌浓度。

本发明的化合物以与剂量有关的方式抑制由血管紧张肽II诱导的分离的兔胸的收缩。由钾肌松弛药或其它主动肌诱导的收缩未得到抑制, 或者在高浓度下只有很弱的抑制。

表A:

体外抑制兔子分离的胸环节的脉管收缩

由 AII诱导的收缩的IC (g/ml)

试验编号	IC ₅₀ [nM]
XCII	120
LXXVIII	34
XLIII	39
XLV	3.7
LIV	13
XXXIII	7.3
LXXIII	8.6

对注入血管紧张肽II的鼠的血压测量

用戊硫巴比妥(100 mg/kg腹膜内) 使体重为300-350 g 的雄性 Wistar 鼠(Moellegard, Copenhagen, Denmark) 麻醉。在切开气管后, 将一个导管插入股动脉以测量血压, 将一个导管插入股静脉以注入血管紧张肽II, 并用一个导管给药物。在给药神经节阻滞药安血定(5 mg/kg 静脉注射) 后, 开始注入血管紧张肽II($0.3 \mu\text{g/kg/分钟}$)。当血压值一达到稳定水平, 以于0.5%中的悬浮液或溶液静脉内或口服给药试验物质。以平均值 $\pm$ SEM 在表中给出的该物质影响下的血压变化。

试验编号I: 0.3 mg/kg 口服, 血压降低 > 50 mmHg

测定神志清醒的高血压鼠的抗高血压活性

对已经过外科手术导致单侧肾动脉狭窄的神志清醒的鼠试验本发明化合物的口服抗高血压活性。为了进行该试验，用内宽度为0.18 mm 的银夹限制右肾动脉。在这种形式的高血压中，在手术后头六月周内血浆血管紧张肽原酶活性升高。在用“tail cuff”给药物质以后，在一定的时间间隔以无血方式测量这些动物的肾血压。以悬浮于悬浮液中的各种剂量通过胃管肠胃内(口服)给药待试验物质。本发明的化合物以与临床有关的剂量降低了高血压鼠的肾血压。

另外，本发明的化合物以与浓度有关的方式抑制了放射活性的血管紧张肽II的特有粘结。

本发明化合物与血管紧张肽II受体在肾上腺皮质(牛)的膜部分上的相互作用。

将新取出并仔细去除髓质的牛肾上腺皮质用Ultra-Turrax(Janke & Kunkel, Staufen i. B.) 在蔗糖溶液中粉碎，得到粗的膜匀浆并以两步离心进行部分纯化，得到膜部分。用放射活性的血管紧张肽II以0.25 ml 的试验量对部分纯化的牛ACC 膜部分进行受体粘连的研究，所述膜部分具体含有部分纯化的膜(50-80 μ g)、 ^3H -血管紧张肽II(3-5 nM)、试验缓冲液(50 mM TRIS, pH7.2, 5 mM MgCl_2) 和待研究物质。在室温下保温60分钟后，通过湿的玻璃纤维过滤器(Whatman GF/C)分离出该样品的非结合放射性，并且在用冰冷的缓冲液(50 mM tris/HCl, pH7.4, 5 %PEG 6000)洗涤蛋白质后，在闪烁鸡尾酒中用分光光度法测量该非结合放射性。用计算机程序进行原始数据的分析，得到 K_i 和 IC_{50} 值(K_i : 对于所用的放射性校正的 IC_{50} 值; IC_{50} 值: 待研究物质对放射性配体的特殊结合产生50% 抑制的浓度)。

试验编号	Ki [nM]
XXXIV	>10,000
XLVII	220
XCIV	42
LV	15
LVI	9
LXXXII	79

本发明化合物抑制平滑肌增生的研究

为了测定化合物的抗增生作用，使用平滑肌细胞，该细胞是通过培养基移植方法[R. ROSS, J. Cell. Biol. 50, 172, 1971]主鼠主动脉得到的。将该细胞接种在合适的培养皿中，该培养皿通常为24-孔的平板，并在含有7.5%FCS 和7.5% NCS、2 mM L- 谷氨酰胺和15 mM HEPES 的培养基199 中在37℃下于5% CO₂中培养2-3 天。然后将该细胞通过收回血浆而同步化2-3 天，再用A I I 、血浆或其它因素刺激增长。同时加入试验化合物。16-20 小时后，加入1 μ Ci ³H- 胸苷，再过4 小时后，测定该物质在细胞TCA 可沉淀的DNA 中的掺合。

该新的活性物质可以用已知方式使用惰性、非毒性的药用赋形剂或溶剂转化成常用的制剂，例如片剂、包衣片剂、丸剂、颗粒剂、气雾剂、浆剂、乳液、悬浮液和溶液。在该情况下，治疗活性的化合物的浓度应该为整个混合物的约0.5-90%(重量)，即其含量足以达到所示的剂量范围。

所述制剂是例如通过用溶剂和/ 或赋形剂增量活性物质，如果合适用乳化剂和/ 或分散剂制备的，例如在用水作为稀释剂的情况下，可任选地用有机溶剂作为辅助溶剂。

以常用的方式，优选经口服或肠胃外，尤其是经舌或静脉内进行给药。

在肠胃外给药的情况下，可以采用使用合适的液体赋形剂材料的活性物质溶液。

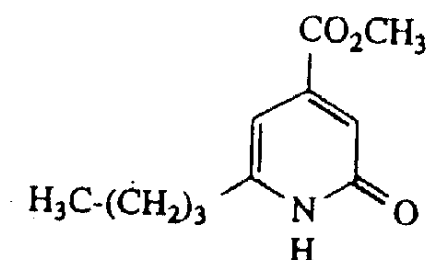
通常，已证明，对于静脉内给药，为了达到有效的结果，其给药量较好为约0.01-1 mg/kg，优选为0.01-0.5 mg/kg 体重，而在口服给药的情况下，剂量为约0.01-20 mg/kg，优选为0.1-10 mg/kg 体重。

尽管如此，有时可能必须偏离上述用量，这尤其要取决于体重或给药途径的类型，个人对药物的反应，其制剂方式以及进行给药的时间或间隔。因此，在某些情况下，可能用低于上述最小用量的药量处理就足够了，而在其它情况下，可能必须超过上述用量范围。在较大量给药的情况下，将其在一天中分成几个单个剂量可能是比较合适的。

起始化合物

实施例1

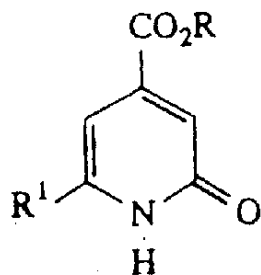
6-丁基-4-甲氧羰基-2-氧代-1,2-二氢吡啶



冰冷却下，往29.25 g (0.15 mol) 6-丁基-2-氧代-1,2-二氢异烟酸的200 ml 甲醇悬浮液中滴加12.5 ml (0.17 mol) 亚硫酰氯，并于室温搅拌混合物过夜。浓缩至干后，采用二氯甲烷→二氯甲烷/甲醇(10:1)在450 g 硅胶(230-400目)上层析分离残余物。用二氯甲烷、乙醚和石油醚结晶出29.6 g (94%) 无色晶体m. p.: 106 °C。

表1 中所示的实施例是按照实施例1 类似方法得到的：

表 1



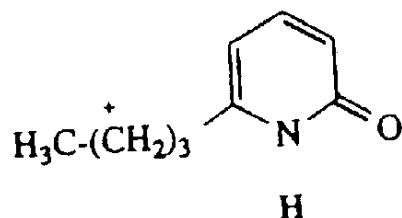
实施例号	R¹	R	m. p. [°C]	产率 (理率值 %)	起始化合物
2	-n-C₄H₉*	-C₂H₅	98	- 97	-n-C₄H₉
3	-n-C₄H₉*	-CH(CH₃)₂	127	86	-n-C₄H₉
4	-n-C₃H₇	-CH₃	144	88	-n-C₃H₇
5	-n-C₃H₇*	-C₂H₅	129	93	-n-C₃H₇
6	-C₂H₅	-CH₃	192	85	-C₂H₅
7		-CH₃	191	35	
8	-n-C₅H₁₁	-CH₃	100	87	-n-C₅H₁₁
9	-CH₃*	-C₂H₅	184-186		-CH₃

* 与实施例1 的方法不同之处是用乙醇或异丙醇代替甲醇，并将混

合物于50℃搅拌过夜。

实施例10

6-丁基-2-氧代-1,2-二氢吡啶

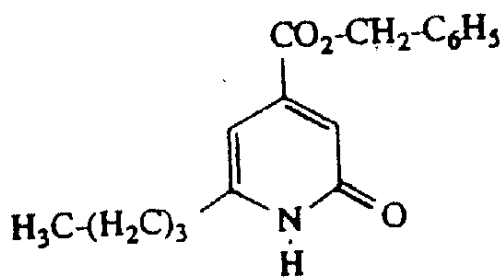


将4.9 g (25 mmol) 6-丁基-2-氧代-1,2-二氢异烟酸与1.79 g (12.5 mmol) 氧化铜(I) 的50 ml 喹啉液一起回流沸腾(237℃)1.5小时。过滤之后, 真空(110℃, 17 mbar, 然后67℃, 9 mbar) 蒸馏除掉挥发性组分。采用二氯甲烷/ 甲醇(40:1)→(20:1) 在硅胶上层析残余物两次, 并将产物在石油醚中搅拌。

产率: 1.95 g (52%) 浅棕色晶体, m. p. : 68℃

实施例11

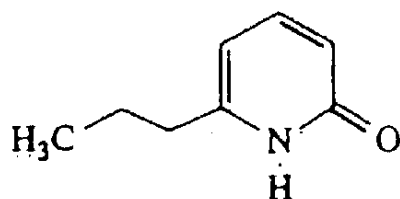
6-丁基-4-苄氧羰基-2-氧代-1,2-二氢吡啶



将13.3 g (123 mmol) 苄醇和4.7 g (31 mmol) 羟基苯并三唑加到6.0 g (31 mmol) 6-丁基-2-氧代-1,2-二氢异烟酸的100 ml DMF溶液。将所得透明液冷却到0℃, 然后加入7.0 g (34 mmol) 二环己基碳化二亚胺和4.2 ml (31 mmol) 三乙胺。让混合物于20℃溶化, 再搅拌2小时, 并进行水处理。得到6.8 g (77% 理论值) 的标题化合物。m. p. : 139℃

实施例12

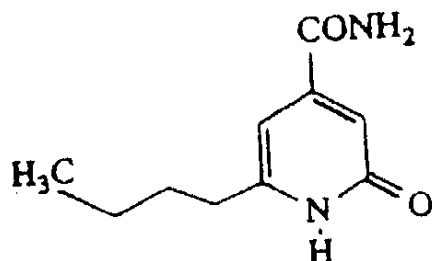
6-丙基-2-氧代-1,2-二羟基吡啶



按照实施例10类似方法得到标题化合物, m. p. : 80-90 °C, 71%理论产率。

实施例13

6-丁基-4-氨基甲酰基-2-氧代-1,2-二氢吡啶



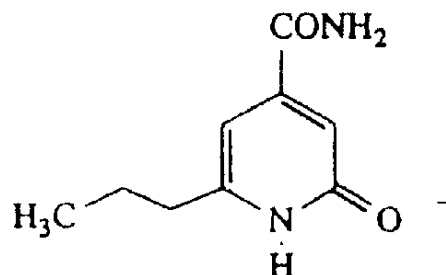
将3 g (14.3 mmol) 实施例1 的化合物在10 ml 乙醇和20 ml 浓氨水中加热几分钟。然后再加三次每次5 ml 浓氨水, 并将混合物再次短时加热沸腾。冷却后, 吸滤沉淀, 并在P₂O₅上用真空干燥。

产率: 1.19 g (43%) 无色晶体

m. p. : 290 °C (分解)

实施例14

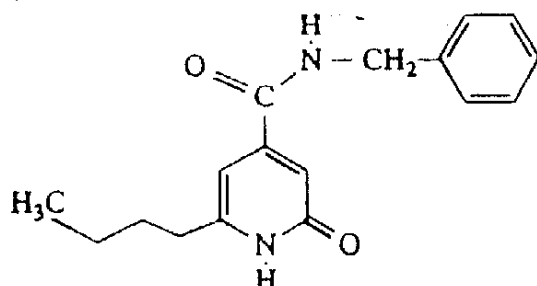
4-氨基甲酰基-2-氧代-6-丙基-1,2-二氢吡啶



按实施例13类似方法, 由实施例4 的化合物得到标题化合物, 产率: 66% 理论值(无色晶体, m. p. : >280 °C) 。

实施例15

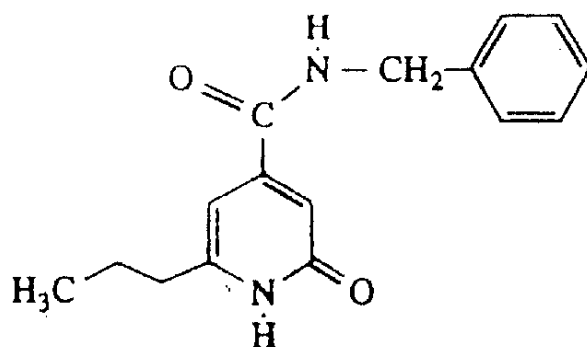
4-苄基氨基甲酰基-6-丁基-2-氧代-1,2-二氢吡啶



按实施例11类似方法, 用2 mol 当量的苄胺代替苄醇和三乙胺, 得到无色晶体状标题化合物: m. p.: 170 °C, 产率: 47%。

实施例16

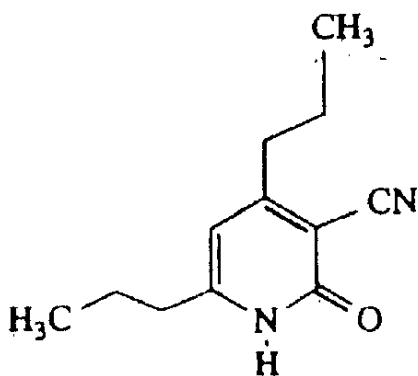
4-苄基氨基甲酰基-2-氧代-6-丙基-1,2-二氢吡啶



按实施例15的类似方法, 由2-氧代-6-丙基-1,2-二氢异烟酸得到标题化合物, 产率44%(无色晶体, p. p. 210 °C)。

实施例17

3-氰基-4,6-二丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶

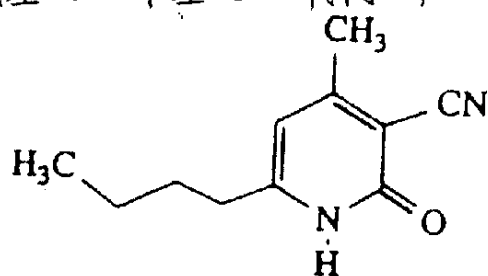


将15.6 g(0.1 mol) 4,6-壬二酮与8.4 g(0.1 mol) 氰乙酰胺和13.8 g(0.1 mol) 碳酸钾的100 ml 丙酮溶液一起回流加热4 小时。真空汽提掉丙酮, 残余物悬浮在250 ml 水中并用浓盐酸酸化至pH1-2, 吸滤沉淀物, 水洗并在P₂O₅上真空干燥。

产率: 18.2 g(89%) 无色晶体, m. p.: 148 °C。

实施例18

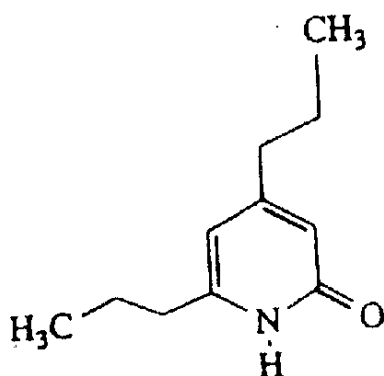
6-丁基-3- 氰基-4- 甲基-2- 氧代-1,2- 二氢吡啶



按照实施例17类似的方法, 由2,4-辛二酮得到标题化合物, 产率: 95%; m. p.: 144-148 °C。所得产物含有约15% 杂质—4-丁基-3- 氰基-6- 甲基吡啶-2(1H) 酮异构体。

实施例19

4,6-二丙基-2- 氧代-1,2- 二氢吡啶

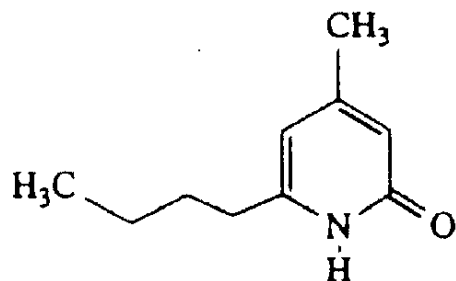


将13.1 g(64 mmol) 实施例17的化合物在22 ml 水和22 ml 浓硫酸中加热回流4 小时。用碳酸钠使pH为约6, 析出的油溶于乙酸乙酯中, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤并用硫酸钠干燥。汽提掉溶剂后, 残余物在高真空中干燥。

产率: 9.5 g (83%), 浅黄色固体, m. p.: 62 °C。

实施例20

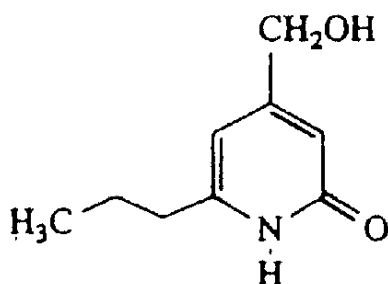
6-丁基-4-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶



按前例类似方法, 由实施例18的化合物得到标题化合物, m. p.: 95 °C。产物含约10% 杂质—4-丁基-6-甲基-吡啶-2-(1H) 酮。

实施例21

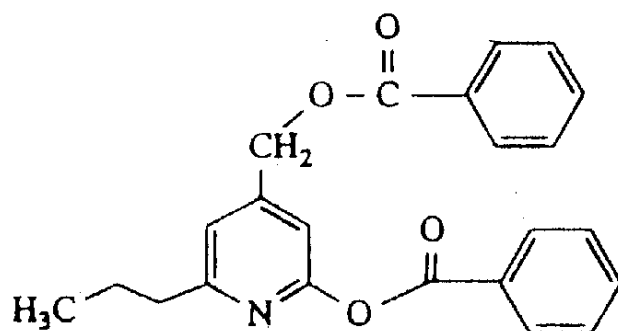
4-羟甲基-6-丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶



于0 °C, 往3.0 g (16.6 mmol) 2-氧代-6-丙基-1,2-二氢异烟酸的悬浮液中滴加27.8 ml 1M BH₃的THF 溶液, 1小时后于室温再加27.8 ml, 并将混合物于室温再搅拌1 小时。将66.8 ml 1N盐酸和100ml 水加到目前透明的溶液中, 并于室温搅拌1 小时, 并用每次75 ml 乙酸乙酯萃取三次。倒出有机相, 水相用饱和碳酸氢钠溶液调节到pH约7, 并吸滤析出的沉淀。在旋转蒸发器中将含水滤液浓缩至干并用约80 ml 水和起始沉淀一起进行重结晶。得到1.28 g (46%) 无色晶体, m. p.: 167 °C。

实施例22

2-苯甲酰氧基-4-苯甲酰氧甲基-6-丙基吡啶



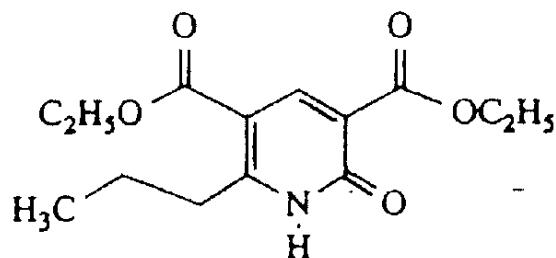
于约10℃，将3.1 ml (22.6 mmol) 三乙胺、0.28 g (2.3 mmol) 4-二甲基氨基吡啶和1.3 ml (11.3 mmol) 苯甲酰氯加到1.26 g (7.5 mmol) 实施例21化合物于40 ml THF 中的悬浮液，并将混合物于室温搅拌3 小时。然后，加50 ml 水，混合物用每次30 ml 乙酸乙酯萃取三次，合并的有机相用饱和碳酸氢钠溶液、柠檬酸溶液和硫酸氢钠溶液洗涤，用硫酸钠干燥和浓缩。残余物在40 g 硅胶(230-400 目) 上层析，用二氯甲烷/ 乙酸乙酯100:1 → 20:1 洗脱。

产率: 1.67 g (59%) 无色固体

Rf: 0.73(二氯甲烷/ 乙酸乙酯20:1) 。

实施例23

6-丙基-3,5- 二乙氧羰基-2- 氧代- 1,2-二氢吡啶



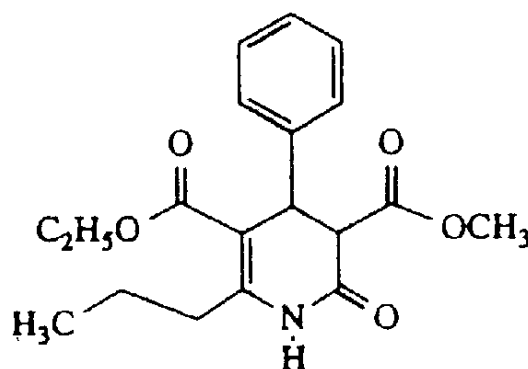
将62.8 g (0.4 mol) 3- 氨基- 己烯-2- 酸乙酯和86.4 g (0.4 mol) 乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯于100 ℃搅拌40 小时。混合物冷却到20℃，吸滤出固体并用乙醇重结晶。

产率: 36.2 g, 32.2% 理论值。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.05 (t, 3H), 1.4 (dt, 6H), 1.8 (m, 2H), 3.15 (t, 2H), 4.35 (m, 4H), 8.8 (s, 1H), 13.1 (s, 1H) ppm.

实施例24

5-乙氧羰基-3-甲氧羰基-2-氧代-4-苯基-6-丙基-1,2,3,4-四氢吡啶



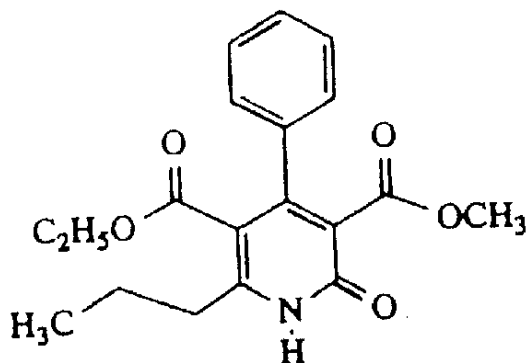
于140 °C, 将26.2 g (0.128 mol) 亚苄基丙二酸二甲酯和20.1 g (0.128 mol) 3-氨基己烯-2-酸乙酯用沾满乙醇钠的刮刀尖搅拌3天。采用二氯甲烷在硅胶上层析混合物并用石油醚结晶。

产率: 6.7 g, 15% 理论值,

R_f = 0.47 乙酸乙酯: 石油醚1:1。

实施例25

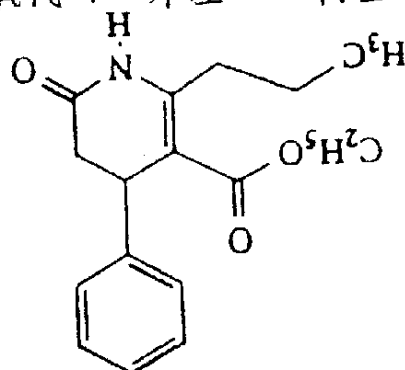
5-乙氧羰基-3-甲氧羰基-2-氧代-4-苯基-6-丙基-1,2-二氢吡啶



于20℃，将5.7 g (16.5 mmol) 实施例24化合物和18.0 g (33 mmol) 硝酸高铈铵在100 ml 乙腈/50 ml 水中搅拌过夜，蒸馏除乙醇，水相用二氯甲烷洗涤，有机层用水洗涤，硫酸钠干燥并浓缩。产量5.0 g, 88% 理论值。Rf=0.19 乙酸乙酯/石油醚1:1。

实施例26

5-乙氧羰基-2-氧代-4-苯基-6-丙基-1,2,3,4-四氢吡啶



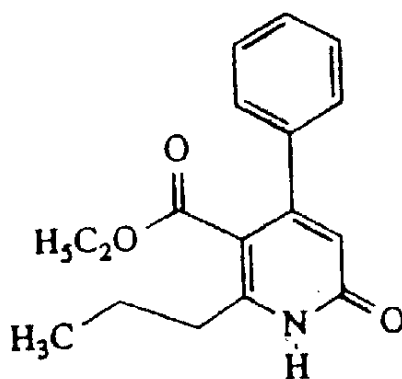
将8.7 g (25 mmol) 实施例24化合物和1.5 g 氯化钠于180℃在25 ml DMSO/1.2 ml 水中搅拌过夜。混合物冷却到20℃，倒入水中并用乙酸乙酯洗涤。水洗有机相并用硫酸钠干燥。

产率: 3.9 g (67%理论值)

Rf=0.45 石油醚/乙酸乙酯2:1。

实施例27

5-乙氧羰基-2-氧代-4-苯基-6-丙基-1,2-二氢吡啶

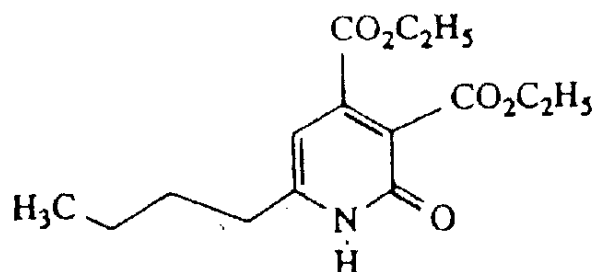


按照实施例25的类似方法，使6.5 g 实施例26的化合物反应，得到3.6 g 标题化合物。产率: 56% 理论值。

Rf=0.21 石油醚/ 乙酸乙酯1:1。

实施例28

6-丁基-3,4- 二乙氧羰基-2- 氧代-1,2- 二氢吡啶

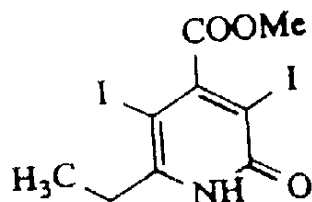


在100 ml 乙醇中, 使10 g(50 mmol)2,4- 二氧代辛烷甲酸乙酯、5.65 g(50 mmol) 氰基乙酸乙酯和5 g(50 mmol) 三乙胺回流加热过夜。蒸馏除溶剂, 残余物溶于二氯甲烷中, 溶液用稀盐酸和水洗涤, 有机相用硫酸钠干燥。使用二氯甲烷/ 甲醇梯度在硅胶上层析混合物。

产率: 8.8 g(60% 理论值)。MS(DCI)296(M+H)。

实施例29

6-乙基-3,5- 二碘-4- 甲氧羰基-2- 氧代-1,2- 二氢吡啶



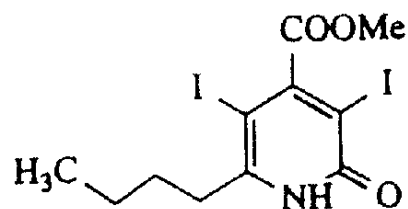
将6-乙基-3,5- 二碘-4- 羧基-2- 氧代-1,2- 二氢吡啶(0.10 g; 0.24 mmol)的亚硫酰氯(1.1 ml)溶液于80℃加热3 小时, 然后浓缩并在加入甲醇(5 ml)之后回流沸腾1 小时。浓缩、将残余物分配在乙酸乙酯和碳酸氢钠溶液之间并用饱和氯化钠溶液和硫酸钠干燥有机相, 浓缩后得到0.10 g 固体(96%理论值)。

Rf=0.43(二氯甲烷: 甲醇: 甲酸=10:1:0.1)

MS(EI):433(100%, M)

实施例30

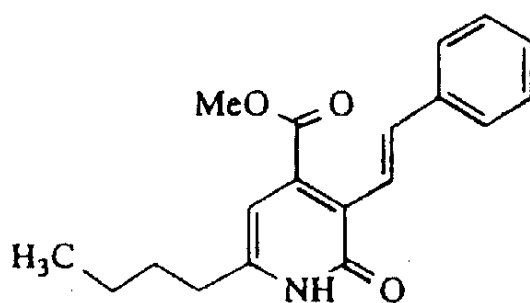
6-丁基-3,5-二碘-4-甲氧羰基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-甲酸甲酯



于0℃, 6-丁基-1,2-二氢-3,5-二碘-2-氧代-吡啶-4-甲酸(50 g, 0.11 mol)的二甲基甲酰胺(250 ml)溶液用碳酸钾(17 g, 0.12 mol)和甲基碘(6.7 ml; 0.11 mol)的二甲基甲酰胺(50 ml)溶液处理, 然后于室温搅拌过夜。浓缩反应溶液, 残余物溶入乙酸乙酯中, 溶液用硫酸氢钾溶液、碳酸钠溶液和氯化钠溶液洗涤。干燥和浓缩有机相, 硅胶层析(二氯甲烷: 乙酸乙酯=10:1)后得到30 g黄色固体(58%理论值)。Rf=0.47(二氯甲烷: 乙酸乙酯=20:1)。MS(DCI): 336(100%, M+H)。

实施例31

6-丁基-3,5-二碘-4-甲氧羰基-2-氧代-3-(2-苯基乙烯基)-1,2-二氢吡啶

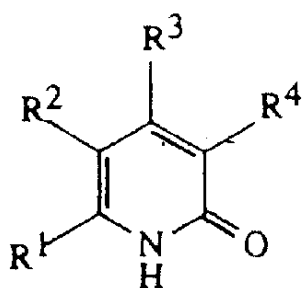


在氩气下, 实施例30的化合物(3.0 g; 6.5 mmol)的N-甲基吡咯烷-2-酮溶液用乙酸钼(II)(15 mg; 0.065 mmol)、三丁基胺(1.6 ml; 6.5 mmol)和苯乙烯(0.82 ml; 7.2 mmol)处理并于80℃加热48小时。然后加入三丁基锡(5.3 ml, 20 mmol), 混合物于80℃搅拌过夜, 加入四(三苯

膦) 钯(1.2 g, 1.0 mmol), 混合物于80℃再搅拌过夜。浓缩、将残余分配在乙酸乙酯和硫酸氢钾溶液之间、干燥和浓缩有机相, 并用硅胶层析(己烷: 乙酸乙酯=3:1) 得到0.49 g 黄色树脂(23%理论值)。Rf=0.20(己烷: 乙酸乙酯=3:1)。MS(DCI): 312(100%, M+H)。

按实施例17的类似方法制备表2 所示化合物:

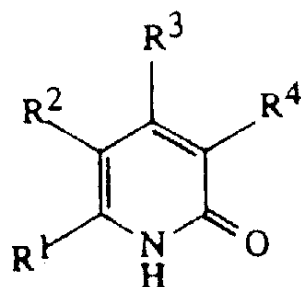
表 2



实施例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m.p. (°C)	原料
32	CH ₃ OCH ₂ -	H	-COOCH ₃	-CN	200-203° (dec.)	<chem>CH3OCH2C(=O)CH2C(=O)OCH3</chem>
33	(CH ₃) ₂ CH-	H	-COOCH ₂ CH ₃	-CN	191	<chem>(CH3)2CHC(=O)CH2C(=O)OCH2CH3</chem>

按实施例1 和19 的类似制备方法分两步制备表3 中的化合物。

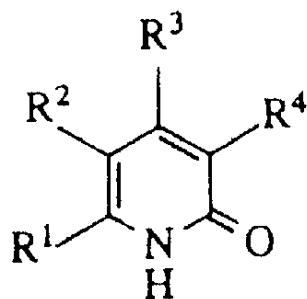
表 3



实施例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m.p. [°C]	原料/ 例号
34	CH ₃ OCH ₂ -	H	-COOCH ₃	H	165	32
35	(CH ₃) ₂ CH-	H	-COOCH ₃	H	188	33

按照所给方法制备以下化合物。

表 4



实施 例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	产率 (%, 理论值)	Rf *	原料/ 例号	按某实施 例的方法
36	n-C ₃ H ₇	-COOCH ₂ CH ₃	H	-COOH	55	0.151)	23	CV
37	n-C ₃ H ₇	-COOCH ₂ CH ₃	H	H	28	0.461)	36	10
38	n-C ₄ H ₉	-H	H	-COOH	86	0.451)	2)	conc. HCl/100*
39	n-C ₄ H ₉	-H	H	-COOCH ₃	95	0.641)	38	1

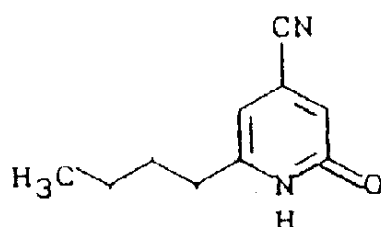
* 溶剂混合物

1) 二氯甲烷/ 甲醇(20:1)

2) 3-氰基-6-丁基-吡啶-2(1H)-酮

实施例40

6-丁基-4-氰基-2-氧代-1,2-二氢吡啶

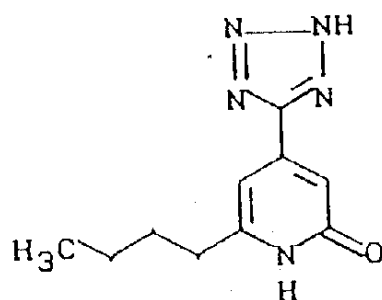


于10℃, 往实施例13的化合物(4.6 g, 24 mmol) 的50 ml 二噁烷悬浮液中加入吡啶(3.8 ml, 48 mmol) 和一滴三氟乙酸酐, 混合物于室温搅拌6小时。加150 ml 二氯甲烷, 滤除沉淀, 滤液用水和盐水洗涤, 硫酸钠干燥并蒸干。残余物用乙醚处理并用吸滤的方法收集晶体。

产率: 2.03 g (52%) 无色晶体, m. p. 273℃。

实施例41

6-丁基-2-氧代-4-(四唑-5-基)-1,2-二氢吡啶

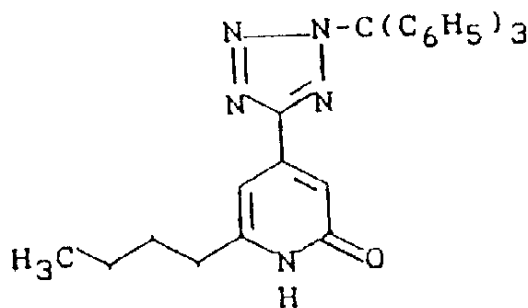


在约130 °C 烧瓶温度(罩后), 将实施例40 化合物(1.6 g, 9.7 mmol) 与三乙基氯化铵(6.97 g, 50.7 mmol) 和叠氮化钠在100 ml DMF 中搅拌。将混合物不完全蒸干, 加400 g 冰并用1N硫酸将pH调节到1.2 。用每次400 ml 乙酸乙酯萃取三次, 硫酸钠干燥合并的有机相, 并蒸发。残余物用二氯甲烷、乙醚、石油醚结晶。

产率: 1.95 g (90%) 无色晶体, m. p. 227 °C。

实施例42

6-丁基-2- 氧代-4(N- 三苯基甲基四唑-5- 基)-1,2-二氢吡啶



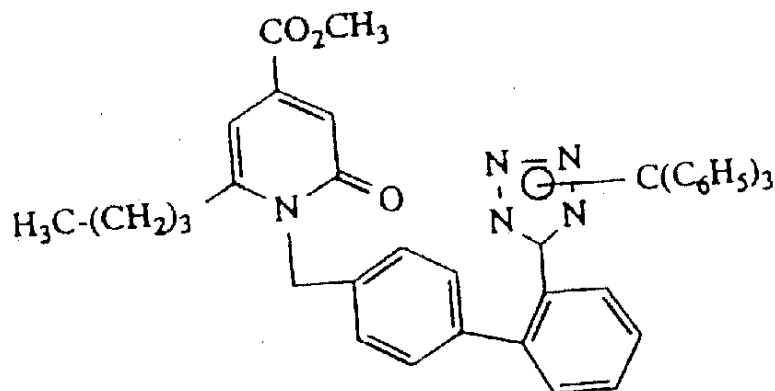
实施例41 的化合物(1.0 g, 4.6 mmol) 溶于30 ml 二氯甲烷中并与三苯基甲基氯(1.46 g, 5.4 mmol) 和三乙基胺(0.8 ml, 5.8 mmol) 一起回流2 小时。用水和盐水洗涤之后蒸干并用二氯甲烷/ 乙醚/ 石油醚结晶。

产率: 1.73 g (82%) 无色晶体, 于208 °C 分解。

制备例

例I

6-丁基-4-甲氧羰基-2-氧代-1-([2'-(N-三苯基甲基四唑-5-基)联苯-4-基]甲基)-1,2-二氢吡啶



方法A

20.92 g (0.1 mol) 实施例I 的化合物溶于200 ml DMF, 分几次用13.5 g 叔丁氧钾处理, 并于室温搅拌10分钟。然后, 滴加55.75 g (0.1 mol) N-三苯基甲基-5-[2-(4'-溴代甲基联苯)]四唑的200 ml DMF溶液, 混合物于室温搅拌过夜。滴加500 ml 水, 混合物用每次300 ml 乙酸乙酯萃取三次, 合并的有机相用硫酸钠干燥和浓缩。用石油醚/乙酸乙酯(5:1) → (1:2) 的梯度在450 g 硅胶(250-400目) 上层析残余物。

产率: 9.69 g (14%) 无色泡沫

Rf: 0.3 石油醚/乙酸乙酯(2:1)

方法B

61.1 g (0.188 mol) 碳酸铯加到31.4 g (0.15 mmol) 实施例I 化合物的600 ml 二甲氧基乙烷溶液中, 混合物于室温搅拌15分钟, 然后加入100.4 g (0.18 mol) N-三苯基甲基-5-[2-(4'-溴代甲基联苯)]四唑, 并将混合物于室温搅拌过夜并回流沸腾3 小时。

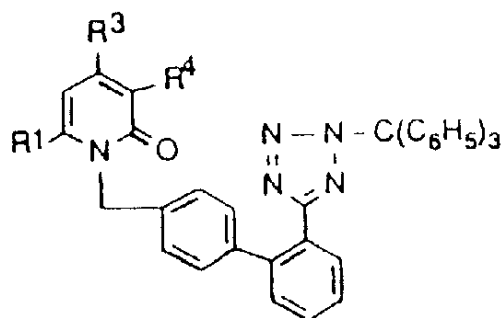
然后, 将反应混合物分配在水和乙酸乙酯(各约0.8 L) 之间, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 硫酸钠干燥和浓缩。采用石油醚/乙酸乙酯(5:1) → (1:1) 的梯度用2 kg 硅胶(230-400目) 过滤残余物。

产率: 39.8 g (38.6 %) 浅黄色非结晶固体, Rf: 0.3 石油醚/ 乙酸乙酯(2:1) 。

作为付产物分离出约20 g 6- 丁基-4- 甲氧羰基-2-([2'-(N- 三苯基甲基- 四唑-5- 基) 联苯-4- 基] 甲氧基吡啶粗品。Rf: 0.78 石油醚 / 乙酸乙酯(2:1) 。

按例I 的方法A 和B 的类似方法, 得到表I 所示的化合物:

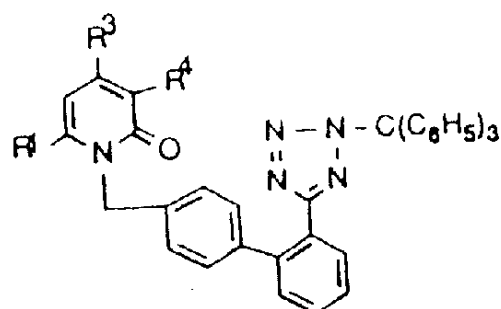
表 I



实施例号 R1 R3 R4 产率(% R_f^{*} 原料/ 方法A/B
理论值)

II	-n-C ₄ H ₉	H	H	14	0.16 ¹⁾	10/A
III	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	CN	20	0.12 ¹⁾	A
IV	-n-C ₄ H ₉	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	16	0.40 ¹⁾	2/B
V	-n-C ₄ H ₉	-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	H	34	0.48 ¹⁾	3/B
VI	-n-C ₃ H ₇	-CO ₂ CH ₃	H	26	0.24 ¹⁾	4/B
VII	-n-C ₃ H ₇	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	25	0.29 ¹⁾	5/B
VIII	-C ₂ H ₅	-CO ₂ CH ₃	H	25	0.15 ¹⁾	6/B
IX		-CO ₂ CH ₃	H	39	0.12 ¹⁾	7/B
X	-n-C ₅ H ₁₁	-CO ₂ CH ₃	H	33	0.29 ¹⁾	8/B
XI	-CH ₃	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	41	0.18 ¹⁾	9/B
XII	-n-C ₄ H ₉	-CO ₂ -CH ₂ C ₆ H ₅	H	30	0.40 ¹⁾	11/B
XIII	-n-C ₃ H ₇	H	H	13	0.08 ¹⁾	12/B
XIV	-n-C ₄ H ₉	-CONH ₂	H	20	0.33 ²⁾	13/B
XV	-n-C ₄ H ₉	-CONH-CH ₂ C ₆ H ₅	H	27	0.11 ¹⁾	15/B
XVI	-n-C ₄ H ₉	-CO ₂ C ₂ H ₅	CN	19	0.19 ¹⁾	B→

表 I (续)



实施例号	R1	R3	R4	产率(% 理论值)	R ₂	原料/ 方法A/B
XVII	-n-C ₃ H ₇	-CO ₂ C ₂ H ₅	CN	21	0.07 ¹⁾	B
XVIII	-C ₂ H ₅	-CO ₂ C ₂ H ₅	CN	14	0.11 ¹⁾	B
XIX		-CO ₂ C ₂ H ₅	CN	5	0.15 ¹⁾	B
XX	-n-C ₃ H ₇	H	CN	10	0.16 ¹⁾ ** A	
XXI	-n-C ₃ H ₇	-n-C ₃ H ₇	CN	44	0.2 ¹⁾	17/B
XXII	-n-C ₄ H ₉	-CH ₃	CN	22	0.19 ¹⁾	18/B
XXIII	-n-C ₃ H ₇	-n-C ₃ H ₇	H	30	0.17 ¹⁾	19/B
XXIV	-n-C ₄ H ₉	-CH ₃	H	23	0.14 ¹⁾	20/B
XXV	-n-C ₃ H ₇	-CH ₂ O-CO-C ₆ H ₅	H	13	0.21 ¹⁾	22/B
XXVI	-n-C ₃ H ₇	-CONH ₂	H	14	0.5 ²⁾	14/B
XXVII	-n-C ₃ H ₇	-CO ₂ -NHCH ₂ -C ₆ H ₅	H	16	0.16 ³⁾	16/B

*洗脱剂混合物:

1) 石油醚/ 乙酸乙酯2:1

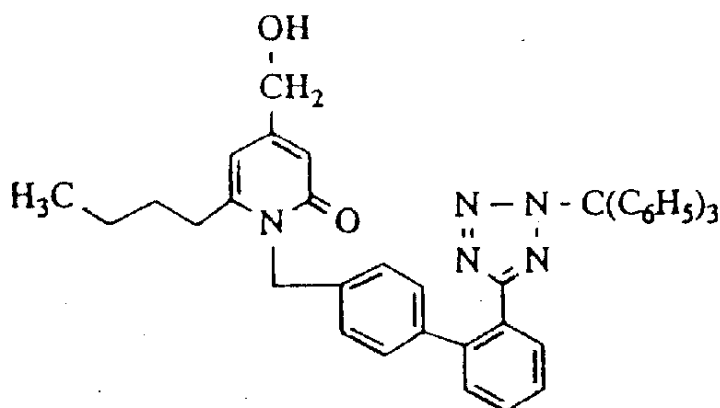
2) 二氯甲烷/ 甲醇10:1

3) 石油醚/ 乙酸乙酯1:1

**原料: 3- 氨基-6- 丙基吡啶-2- 酮

例 XXV III

6-丁基-4-羟甲基-2-氧代-1-[[2'-(N-三苯基甲基四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-1,2-二氢吡啶

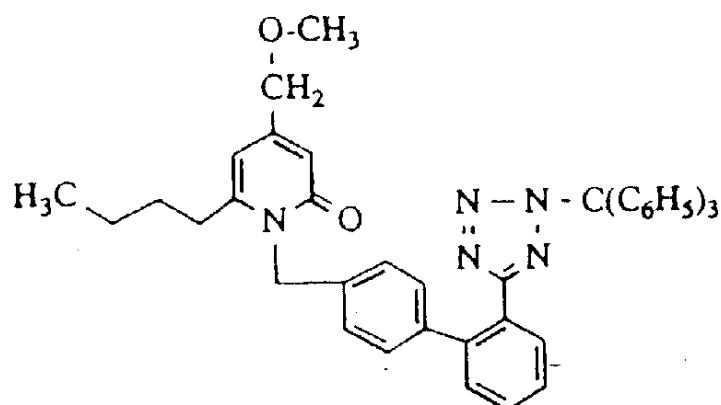


用THF 将3.5 mol 二(2-甲氧基乙氧基)二氢铝酸钠的甲苯溶液1:10 稀释, 以得到0.35 mol 溶液。于0℃, 往6.86 g (10 mmol) 例I 化合物的25 ml THF 溶液中滴加43 ml (15 mmol) 该溶液, 并将混合物于0℃ 搅拌1 小时, 于室温搅拌3 小时, 再次冷却到0℃, 再滴加14.3 ml (5 mmol) 该铝酸盐溶液, 混合物于室温搅拌过夜。

仔细滴加水, 直至完全挥发出气体, 然后加6N 盐酸直至PH 为约7。加入硅藻土之后, 吸滤出固体, 残余物用每次150 ml THF/乙酸乙酯(1:1) 沸腾3 次。合并的滤液用水和饱和氯化钠溶液萃取, 有机相用硫酸钠干燥并在旋转蒸发器中浓缩。采用二氯甲烷/乙酸乙酯(10:1)→(1:2) 在200 g 硅胶(230-400 目) 上层析残余物。产率: 3.82 g (58%) 无色泡沫, Rf: 0.37 (二氯甲烷/甲醇10:1)。

例 XXIX

6-丁基-4-甲氧基甲基-2-氧代-1-[[2'-(N-三苯基甲基四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-1,2-二氢吡啶



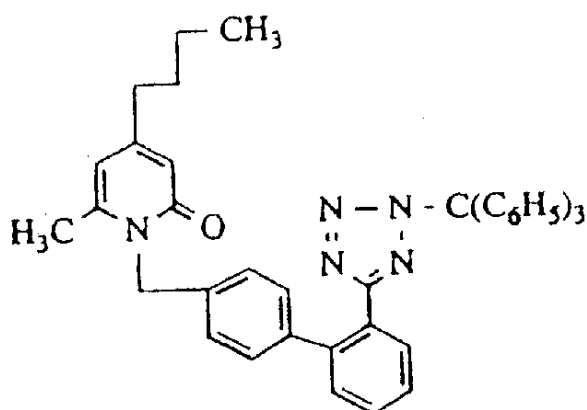
于0℃氩气下，将658 mg(1 mmol)例I 化合物滴加到31.5 mg(1.05 mmol) 80% 强度氢氧化钠的5 ml THF悬浮液中。然后滴加142 mg(1 mmol) 甲基碘的2 ml THF溶液，混合物于室温搅拌3 天。用约50 ml 水处理，用每次30 ml 乙酸乙酯萃取三次，合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩至干。用二氯甲烷→二氯甲烷/ 乙酸乙酯1:2 的梯度在18 g 硅胶(230-400 目) 上层析残余物。

产率: 371 mg(55%) 无色泡沫

Rf: 0.47 (二氯甲烷/ 乙酸乙酯3:1)。

例XXX

4-丁基-6- 甲基-2- 氧代-1-{[2'-(N- 三苯基甲基四唑-5- 基) 联苯-4- 基] 甲基}-1,2-二氢吡啶

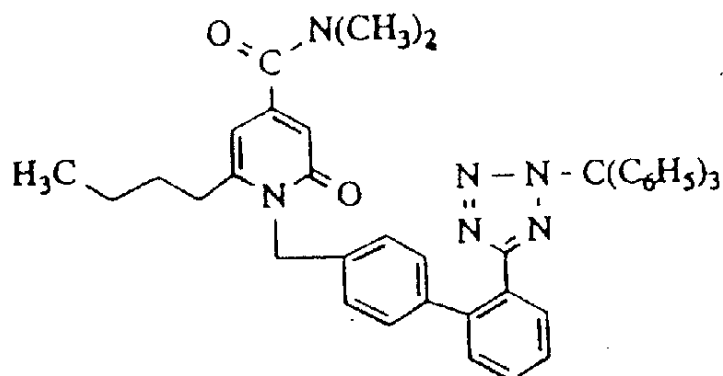


在层析纯化(硅胶, 石油醚/ 乙酸乙酯1:1) 例XXIV化合物的过程中, 得到产率为3%的付产物的标题化合物。

Rf: 0.42(石油醚/ 乙酸乙酯1:1)。

例XXXI

6-丁基-4- 二甲基氨基甲酰基-2- 氧代-1 [(2'- (N-三苯基甲基四唑-5- 基) 联苯-4- 基) 甲基]-1,2-二氢吡啶



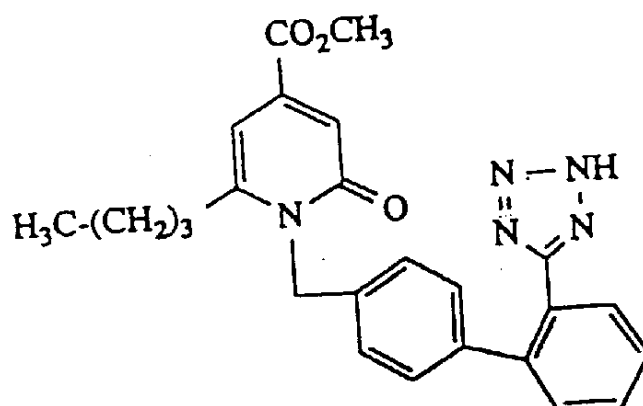
将3 ml (6 mmol) 三甲基铝于甲苯中的2 M 溶液在氩气下用5 ml 甲苯稀释。于-10 °C—15 °C, 往该混合物中滴加0.44 ml (0.3 g, 6.6 mmol) 冷凝的二甲胺, 并于-15 °C 搅拌15分钟, 于室温搅拌45分钟。然后滴加2 g (3 mmol) 例I 化合物的5 ml 甲苯溶液, 混合物回流沸腾2 小时。

冷却之后, 仔细用50 ml 水和7 ml 1N 盐酸处理, 悬浮液强搅拌15分钟, 并用乙酸乙酯萃取2 次。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤。硫酸钠干燥和浓缩。

残余物用二氯甲烷/ 甲醇40:1→10:1的梯度在50 g (230-400 目) 硅胶上层析。产率: 0.86 g (41%) 浅黄色泡沫, Rf: 0.7 (二氯甲烷/ 甲醇, 10:1)。

例 XXX II

6-丁基-4- 甲氧羰基-2- 氧代-1 [(2'- 四唑-5- 基联苯-4- 基) 甲基]-1,2-二氢吡啶



〔方法A〕

于室温，使3.0 g(4.37 mmol) 实施例I 化合物的40 ml 丙酮溶液与0.4 ml 37%强度盐酸一起搅拌30分钟，然后在水浴上加热约1 分钟。进一步加入0.4 ml 37%强度盐酸之后，重复该过程。

混合物浓缩至干，残余物用二氯甲烷、二氯甲烷/ 甲醇(50:1) → (10:1) 的梯度在90 g 硅胶(230-400 目) 上层析残余物。产率: 1.045 g(54%) 无色沫泡。

〔方法B〕

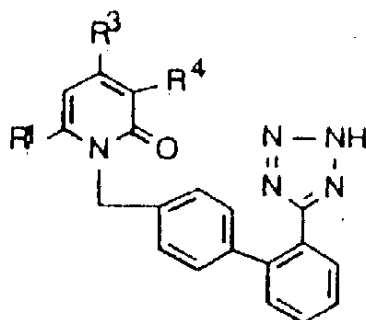
5 g(7.3 mmol) 例I 化合物悬浮在35 ml 甲醇中，并用2.5 ml 浓盐酸处理，由此形成透明的溶液。

于室温搅拌混合物3 小时，滤出析出的沉淀，用甲醇洗涤并于真空中在P₂O₅上干燥。产率: 2.6 g(80.3%) 无色固体, m. p.: 209 °C(分解) 。

MS(FAB) =444(100%, M+H), 235, (93%)

按照例 XXX II(方法A 或B) 的类似方法得到表II所示化合物。

表 II

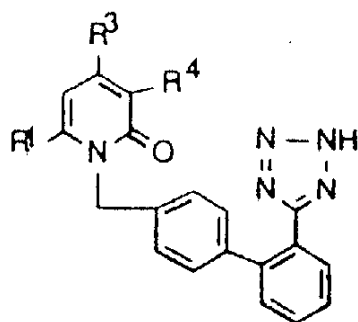


实施例号	R ¹	R ³	R ⁴	产率(%理论值)/ 方法	MS (FAB/ (DCI)	原料
XXXIII	-n-C ₄ H ₉	H	H	27/A	424 (50%, M+H) 386 (100%, M+H)	II
XXXIV	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	CN	58/A	386 (100%, M+H) 411 (70%, M+H)	III
XXXV	-n-C ₄ H ₉	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	19/A	411 (70%, M+H)	IV
XXXVI	-n-C ₄ H ₉	-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	H	67/B	472 (100%, M+H)	V
XXXVII	-n-C ₃ H ₇	-CO ₂ CH ₃	H	44/A	430 (100%, M+H)	VI
XXXVIII	-n-C ₃ H ₇	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	51/A	444 (100%, M+H)	VII

表 II(续)

实施例号	R ¹	R ³	R ⁴	产率(% 理论值) / 方法	MS (FAB/ (DCI)	原料
XXXIX	-C ₂ H ₅	-CO ₂ CH ₃	H	67/A	416 (100%, M+H)	VIII
XL		-CO ₂ CH ₃	H	70/A	428 (100%, M+H)	IX
XLI	-n-C ₅ H ₁₁	-CO ₂ CH ₃	H	71/B	458 (100%, M+H)	X
XLII	-CH ₃	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	73/B	460 (100%, M+H)	XI
XLIII	-n-C ₄ H ₉	-CO ₂ CH ₂ -C ₆ H ₅	H	53/A	520 (100%, M+H)	XII
XLIV	-n-C ₃ H ₇	H	H	75/A	372 (100%, M+H)	XIII
XLV	-n-C ₄ H ₉	-CONH ₂	H	75/A	429 (100%, M+H)	XIV
XLVI	-n-C ₄ H ₉	-CO-NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	65/A	519 (100%, M+H)	XV

表 II(续)

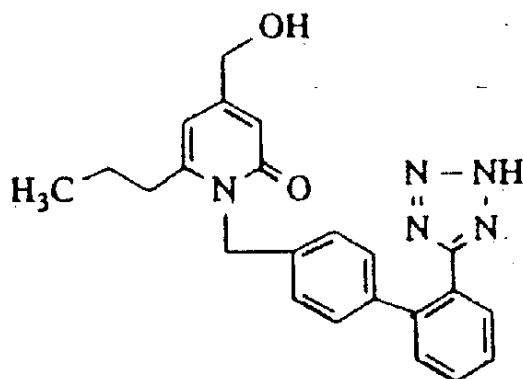


实施例号	R ¹	R ³	R ⁴	产率(% 理论值) / 方法	MS (FAB/ (DCI)	原料
XLVII	-n-C ₄ H ₉	-CO ₂ C ₂ H ₅	-CN	51/A	483 (50%, M+H) 235 (100%, M+H)	XVI
XLVIII	-n-C ₃ H ₇	-CO ₂ C ₂ H ₅	-CN	39/A	469 (50%, M+H) 235 (100%, M+H)	XVII
XLIX	-C ₂ H ₅	-CO ₂ C ₂ H ₅	-CN	38/A		XVIII
L		-CO ₂ C ₂ H ₅	-CN	45/A	467 (60%, M+H) 295 (100%)	XIX
LI	-n-C ₃ H ₇	H	-CN	42/A	397 (50%, M+H) 235 (100%)	XX

实施例号	R ¹	R ³	R ⁴	产率(% 理论值) / 方法	MS (FAB/ (DCI)	原料
LII	-n-C ₄ H ₉	-CH ₃	-CN	47/A	425 (60%, M+H) 235 (100%)	XII
LIII	-n-C ₃ H ₇	-n-C ₃ H ₇	-CN	52/A	439 (90%, M+H) 235 (100%)	XI
LIV	-n-C ₄ H ₉	-CH ₂ OH	H	93/A	416 (100%, M+H)	XXVIII
LV	-n-C ₄ H ₉	-CH ₂ OCH ₃	H	59/A	430 (100%, M+H)	XXIX
LVI	-n-C ₃ H ₇	-CO-NH ₂	H	67/A	415 (100%, M+H)	XXVI
LVII	-n-C ₃ H ₇	-CONH-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	43/A	505 (100%, M+H)	XXVII
LVIII	-n-C ₃ H ₇	-CH ₂ -O-CO-C ₆ H ₅	H	60/A	506 (70%), M+H)	XXV
LIX	-n-C ₄ H ₉	-CH ₃	H	48/A	400 (90%, M+H)	XXIV
LX	-CH ₃	-n-C ₄ H ₉	H	46/A	400 (70%, M+H)	XXX
LXI	-n-C ₃ H ₇	-n-C ₃ H ₇	H	69/A	414 (100%, M+H)	XXI
LXII	-n-C ₄ H ₉	-CO-N(CH ₃) ₂	H	74/B	457 (100%, M+H)	XXXI

实施例LXIII

4-羟甲基-2-氧代-6-丙基-1[(2'-四唑-5-基-联苯-4-基)甲基]-1,2-二氢吡啶



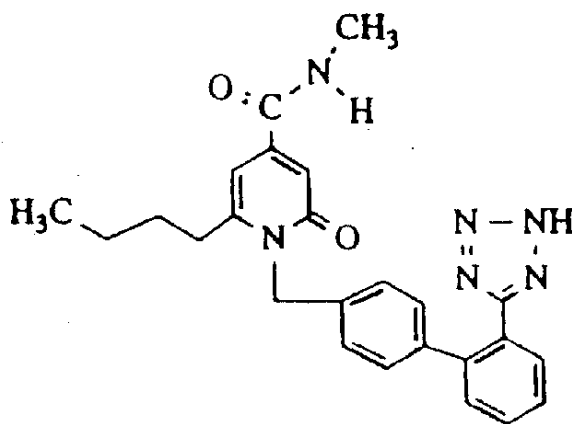
于室温, 在含有14 mg(0.2 mmol) 甲醇钠的6 ml 甲醇中搅拌120 mg(0.24 mmol) 例LVIII化合物1 小时。加入0.28 ml(1N盐酸之后, 浓缩混合物并将残余物在10 g 硅胶上层析, 用二氯甲烷/ 甲醇20:1→5:1 的梯度洗脱。

产率: 92 mg(97%) 无色泡沫

FAB-MS: 402(100%, M+H)。

例LXIV

6-丁基-4-甲基-4-甲基氨基甲酰基-2-氧代-1[(2'-四唑-5-基联苯-4-基)-甲基]-1,2-二氢吡啶



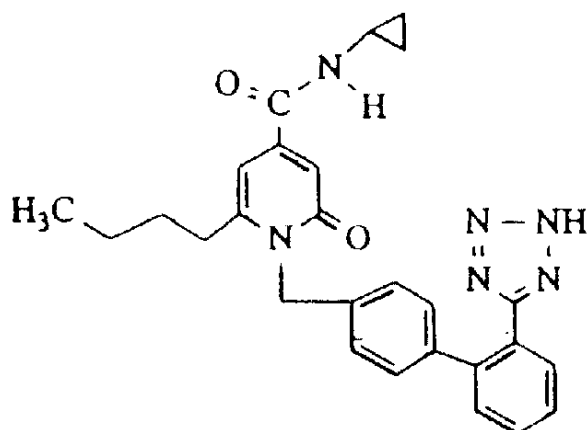
在7.5 ml THF、2.5 ml CH OH和5 ml 40%强度甲氨水溶液中, 将0.67 g(1.5 mmol) 例 XXXII 化合物沸腾10分钟。浓缩和通过50 g 硅胶过

滤(用二氯甲烷/甲醇(5:1))之后, 剩下0.56 g(84%) 非晶形无色固体。

FAB-MS: 443(80%, M+H)。

例LXV

6-丁基-4-环丙基氨基甲酰基-2-氧代-1-[(2'-四唑-5-基联苯-4-基)甲基]-1,2-二氢吡啶。



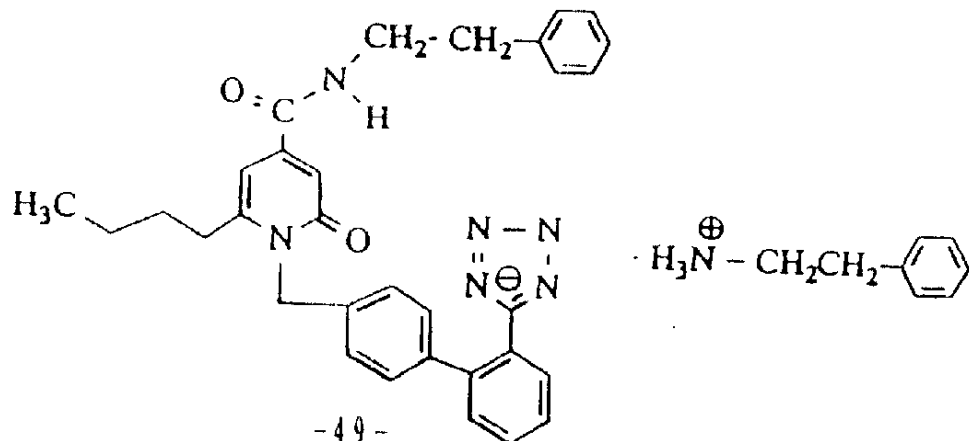
将0.67 g(1.5 mmol)例 XXX II化合物在10 ml 环丙胺中回流4 小时。汽提掉所述胺之后, 残余物溶于5 ml THF和5 ml 甲醇中, 用0.33M 浓盐酸处理并再次浓缩。用二氯甲烷/ 甲醇(5:1) 在20 g 硅胶上层析残余物。

产率: 0.48 g(68%) 非晶形固体

FAB-MS: 469(90%, M+H)

例LXVI

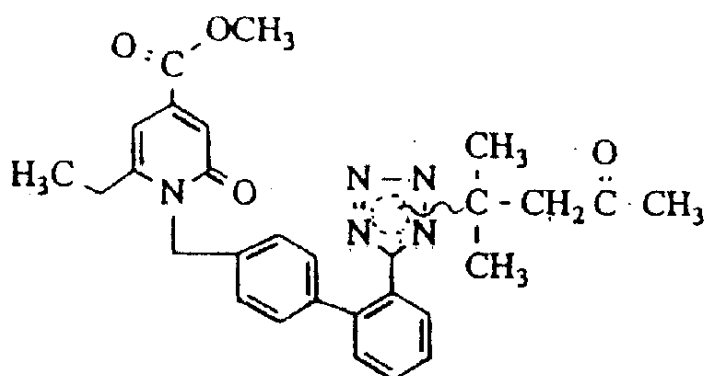
6-丁基-2-氧代-4-(2-苯乙基氨基甲酰基)-1-[(2'-四唑-5-基联苯-4-基甲基)-1,2-二氢吡啶·2-苯乙基铵盐。



将215 ml (0.5 mmol) 例LXX 化合物与 181 mg(1.5 mmol) 2-苯乙胺和77 mg(0.5 mmol) 羟基苯并三唑一起溶于10 ml DMF 中, 混合物于0 °C用106 mg(0.55 mmol) N-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳化二亚胺盐酸盐处理, 并于室温搅拌1.5 小时。加50 ml 水之后, 用每次30 ml 乙酸乙酯萃取三次, 合并的有机相用硫酸钠干燥和浓缩。用二氯甲烷→二氯甲烷/ 甲醇10:1的梯度在12 g 硅胶(230-400目) 上层析, 得到80 mg (25%) 无色泡沫。FAB-MS: 654(12%, M+H), 533(100%, M-C₈H₁₁N+H) 。

例 LXV II

6-乙基-4-甲氧基氨基甲酰基-2-氧代-1-[[2'-(N-(1,1-二甲基-3-氧代-丁基)-四唑-5-基)-联苯-4-基] 甲基]-1,2-二氢吡啶。

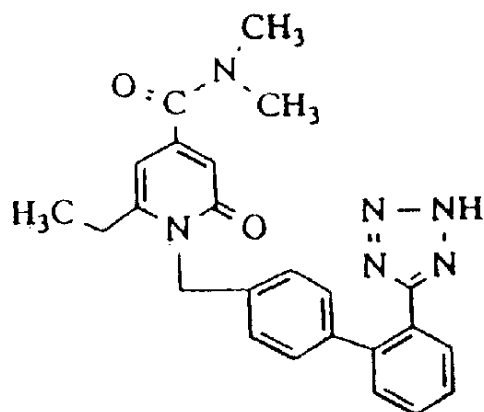


对例 XXX II /A的方法变化三次, 在制备XXXIX 化合物中使用用量为37% 强度盐酸。在本方法中, 层析分离中得到付产物标题化合物(无色泡沫, 产率:25%) 。

¹H-NMR (D₆-DMSO): 1.53 (s, 6H); 1.95 (s, 3H); 3.15 (s, 3H) .

例 LXV III

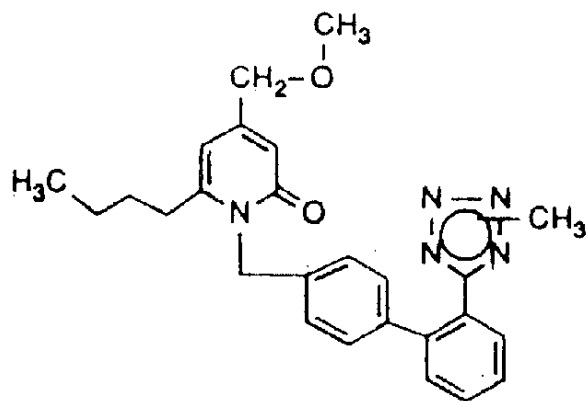
4-二甲基氨基甲酰基-6-乙基-2-氧代-1-[(2'-四唑-5-基联苯-4-基) 甲基]-1,2-二氢吡啶



在10 ml 甲醇和5 ml 40% 强度二甲胺水溶液中, 746 mg (1.45 mmol) 例 LXV II 化合物加热沸腾5 分钟。浓缩后, 用二氯甲烷/ 甲醇→5:1 在 40 g 硅胶上层析。产率: 73 mg (12%) 无色沫泡, FAB-MS: 429 (58%, M+H), 154 (100%)。

例 LXIX

6-丁基-4- 甲氧基甲基-2- 氧代-1-([2'-(N- 甲基) 四唑-5- 基] 联苯-4- 基] 甲基)-1,2-二氢吡啶



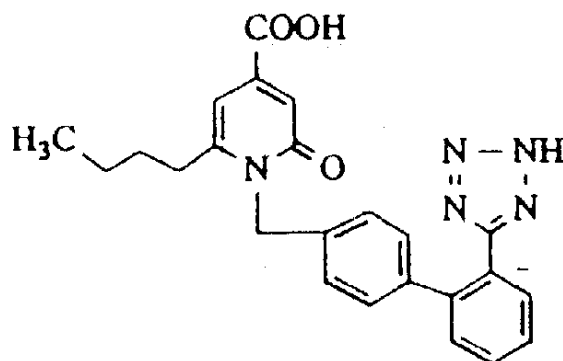
按例XXIX类似方法, 其中混合物于室温搅拌2 小时, 回流0.5 小时, 由435 mg (1 mmol) 例LV化合物得到380 mg (84%) 无色泡沫, 即两种 N- 甲基异构体的1:2 混合物。

FAB-MS: 444 (100 %, M + H) .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.23 (s, 2H, N-CH₃); 3.42 (two s, 3H, OCH₃); 4.23 (s, 1H, N-CH₃); 4.3 (s, 2H, CH₂-O) .

例LXX

6-丁基-4-羧基-2-氧代-1-[(2'-四唑-5-基联苯-4-基)甲基]-1,2-二氢吡啶



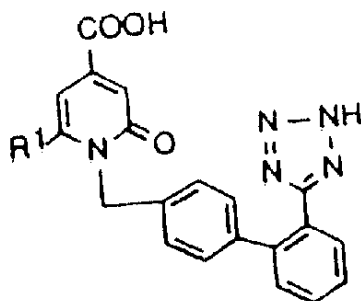
在160 ml 甲醇和7 ml (35 mmol) 5N 氢氧化钠溶液中, 4.4 g (10 mmol) 例 XXX II 化合物于室温搅拌1.5 小时。然后用6.5 ml (39 mmol) 6N 盐酸处理混合物并浓缩, 残余物通过200 g 硅胶过滤, 其中使用二氯甲烷 / 甲醇 / 乙酸(10:1:0.3) 作洗脱液。由洗脱液得到油状残余物, 使其与乙醚一起搅拌并吸滤。

产率: 3.8 g (88%) 无色固体

FAB-MS: 430 (100%, M+H); 452 (30%, M+Na)。

按例LXX 的类似方法制备表III 所示化合物。

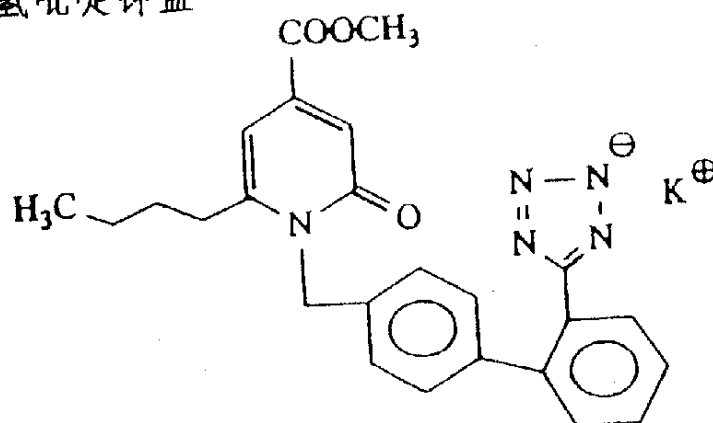
表 III



例号	R'	产 率 (% 理论值)	MS
LXXI	-n-C ₃ H ₇	84 %	416 (100%, M+H)
LXXII	-C ₂ H ₅	92 %	
LXXIII		71 %	414 (70%, M+H)
LXXIV	-n-C ₅ H ₁₁	76 %	444 (70%, M+H)

例LXXV

6-丁基-4-甲氧羰基-2-氧代-1[(2'-四唑-5-基联苯-4-基)甲基]1,2-二氢吡啶钾盐



1.33 g (3 mmol) 例 XXXII 化合物热溶于30 ml TFH 和30 ml 甲醇中, 溶液用15 ml 水处理并于约5 °C 滴加2.85 ml 1N 氢氧化钾溶液。混合物浓缩至干, 残余物于乙醚中搅拌、过滤并在P₂O₅上真空干燥。

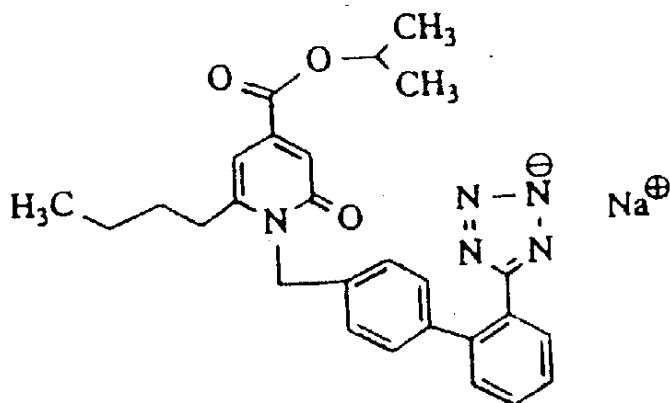
产率: 1.25 g (86.5%) 无色无定形固体

FAB-MS: 482 (100 %, M+H), 520 (20 %, M+K).

¹H-NMR, [D₆]-DMSO δ = 0.8 [t, 3H, (CH₂)₃CH₃]
3.35 [s, 3H, COOCH₃]
5.3 [s, 2H, N-CH₂]

例LXXVI

6-丁基-4-异丙氧羰基-2-氧代-1[(2'-四唑-5-基-联苯-4-基)-甲基]-1,2-二氢吡啶钠盐



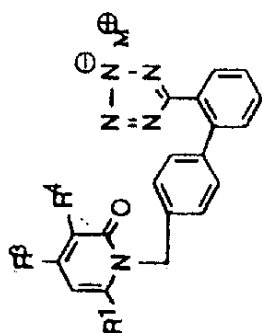
838 mg (1.78 mmol) 例XXXVI 化合物溶于5 ml THF和5 ml 水中, 于约5 °C滴加1.69 ml 1N氢氧化钠溶液处理混合物。真空汽提掉THF, 然后冻干混合物。

产率: 600 mg (94%) 无色泡沫

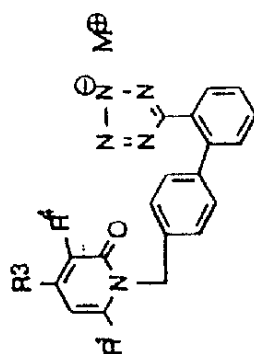
FAB-MS: 516 (100% M+Na); 494 (70% m+h)

按例LXXV和LXXVI 的类似方法, 制备表IV所示化合物。

表 IV



实施例号	R ¹	R ³	R ⁴	M	产率(%理论值)	MS	按某例号的 类似方法
LXXVII	-n-C ₄ H ₉	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	Na	96	502 (100%)	LXXVI
LXXVIII	-n-C ₃ H ₇	-CO ₂ CH ₃	H	Na	88	480 (95%, M+H) 452 (90%, M+H)	LXXVI
LXXIX	-C ₂ H ₅	-CO ₂ CH ₃	H	Na	94		LXXVI
LXXX		-CO ₂ CH ₃	H	Na	92		LXXVI
LXXXI	-n-C ₃ H ₇	-CO ₂ ⁶ Na ⁶	H	Na [*]	98	460 (80%, M+H) 482 (60%, M+Na)	LXXV
LXXXII	-n-C ₄ H ₉	-CH ₂ -OCH ₃	H	K	92	468 (100%, M+H)	LXXVI
LXXXIII	-n-C ₄ H ₉	-CH ₂ OH	H	K	88	454 (10%, M+H) 307 (100%)	LXXVI
LXXXIV	-C ₂ H ₅	-CO ₂ ⁶ Na ⁶	H	Na [*]	98		LXXVI
LXXXV	-n-C ₄ H ₉	-CONH ₂	H	Na	93		LXXVI



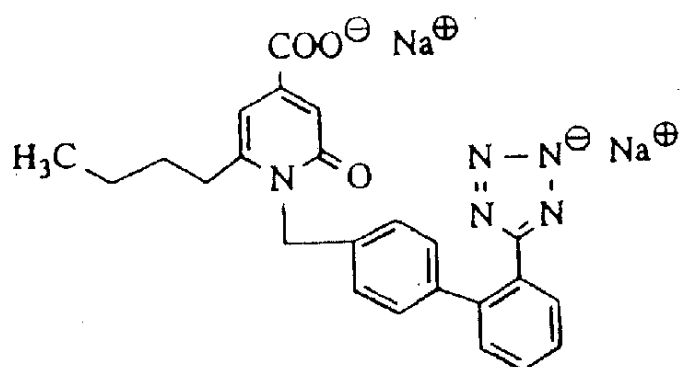
IV

实施例号	R ¹	R ³	R ⁴	M	产率(%理论值)	MS	按某例号的 类似方法
LXXXVI	-n-C ₄ H ₉	-CONHCH ₃	H	Na	98	465 (70%, M+H) 491 (70%, M+H) 469 (100%, M-Na+H)	LXXVI LXXVI LXXVI
LXXXVII	-n-C ₄ H ₉	-CONH- 	H	Na	97	422 (90%, M+H) 400 (100%, M-Na+H) 458 (50%, M+H) 436 (60%, M-Na+H) 436 (100%, M+H)	LXXVI LXXVI LXXVI LXXVI LXXVI
LXXXVIII	-n-C ₄ H ₉	-CH ₃	H	Na	98	479 (100%, M+H)	LXXVI
LXXXIX		-CO ₂ ^o Na [*]	H	Na [*]	98		
XC	-n-C ₃ H ₇	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	Na	94		
XCI	-n-C ₄ H ₉	-CON(CH ₃) ₂	H	Na	96		

*) 使用2 mol 当量的氢氧化钠溶液

例XC II

6-丁基-4-羧基-2-氧代-1[(2'-四唑-5-基联苯-4-基)甲基]-1,2-二氢吡啶二钠盐



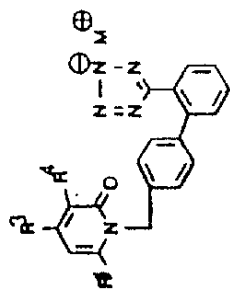
于室温, 0.66 g (1.5 mmol) 例 XXX II 化合物的悬浮液与 3 ml 1N 氢氧化钠溶液一起在 30 ml THF 和 15 ml 水中搅拌 2 小时, 得到透明溶液。浓缩至干, 残余物于 THF/乙醚中搅拌, 吸滤和在 P_2O_5 上真空干燥。

产率: 0.7 g (99%) m. p. 290 °C (分解)

FAB-MS: 474 (70%, M+H); 452 (70% M-Na+H)

按例 XC II 的类似方法制备表 V 所示的化合物。冻干化合物(这类化合物不能用过滤的方法收集)。

表 V



原料 / 例号

MS

产率(%理论值)

M

R¹R³R²

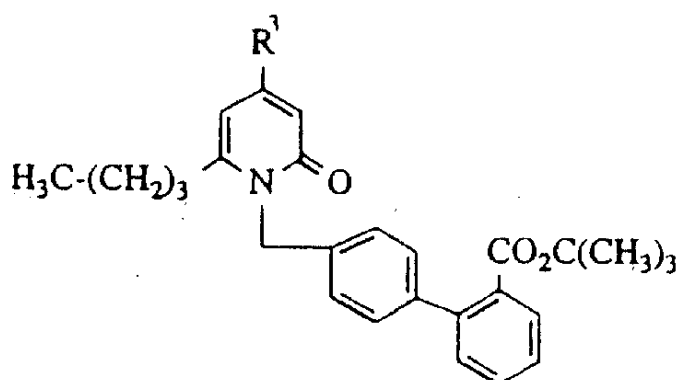
实施例号

XCIII	-n-C ₂ H ₅	-CO ₂ [⊖] Na [⊕]	CN	Na	80		
XCIV		-CO ₂ [⊖] Na [⊕]	CN	Na	36	483 (20%, M+H)	
XCV	-n-C ₃ H ₇	-CO ₂ [⊖] Na [⊕]	CN	Na	99	461 (100%, M-Na+H)	
XCVI	-n-C ₄ H ₉	-CO ₂ [⊖] Na [⊕]	CN	Na	88	485 (60%, M+H)	
XCVII	CH ₃ OCH ₂ -	-CO ₂ [⊖] K [⊕]	CN	K ⁺	96	499 (70%, M+H)	CXLVII
XCVIII	-n-C ₃ H ₁₁	-CO ₂ [⊖] Na [⊕]	H	Na	99	519 (50%, M+H)	XLI
XCIX	CH ₃ OCH ₂ -	-CO ₂ [⊖] Na [⊕]	H	Na	100	488 (60%, M+H)	CXLIX
						462 (40%, M+H)	

*用氢氧化钾溶液代替氢氧化钠溶液

按例I /B 的类似方法制备表VI 中所示化合物, 用4'- 溴甲基三苯基
-2- 甲酸叔丁酯作烷基化剂:

表VI



例号

R³

C

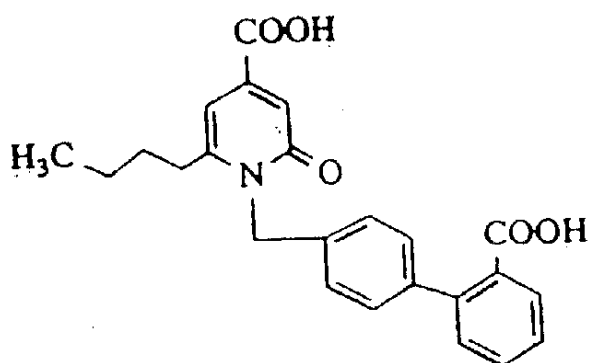
-CO₂CH₃

CI

-CO₂-CH₂-C₆H₅

例 C II

6-丁基-4-羧基-2-氧代-1-[(2'-羧基联苯-4-基)甲基]-1,2-二氢吡啶



于20℃, 使390mg(0.71 mmol)例CI化合物与1 ml 三氟乙酸在4 ml 二氯甲烷中反应。3 小时后, 用2M氢氧化钠水溶液处理混合物并用乙醚萃取。在旋转蒸发器中真空除掉残余有机溶剂, 于0℃用2M盐酸水溶液由碱溶液中沉淀出产物。吸滤沉淀物, 水洗并用五氧化二磷和氢氧化钠真

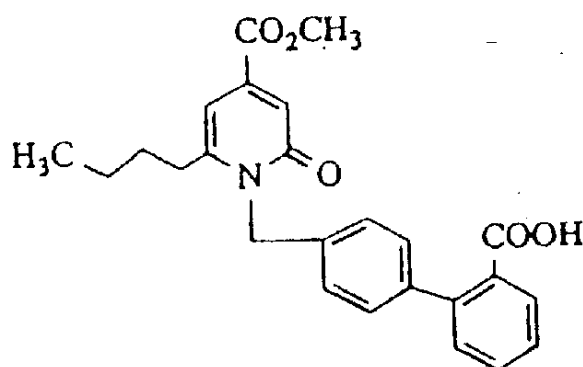
空干燥。

产率: 240 mg (68%)

Rf = 0.09 (二氯甲烷: 甲醇 = 7:1)。

例 C III

6-丁基-4-甲氧羰基-2-氧代-1-[(2'-羧基联苯-4-基)甲基]-1,2-二氢吡啶

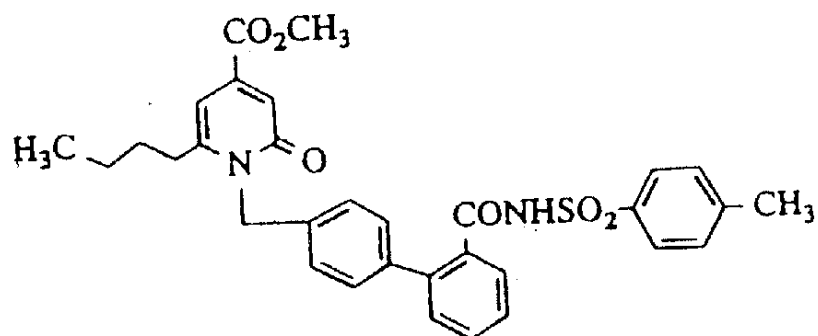


在210 ml 二氯甲烷中, 使4.52 g (9.5 mmol) 例C 化合物与100 ml 37% 强度盐酸反应, 于20℃20分钟后, 把混合物倒入水/乙酸乙酯中, 用乙酸乙酯萃取几次, 用硫酸钠干燥合并的有机相并蒸发。在硅胶60 (Merck, 从二氯甲烷, 经二氯甲烷: 甲醇 = 100:1, 50:1, 20:1, 10:1 到甲醇) 上层析纯化后, 得到3.56 g (89%理论值) 产物。

Rf = 0.19 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1)。

例CIV

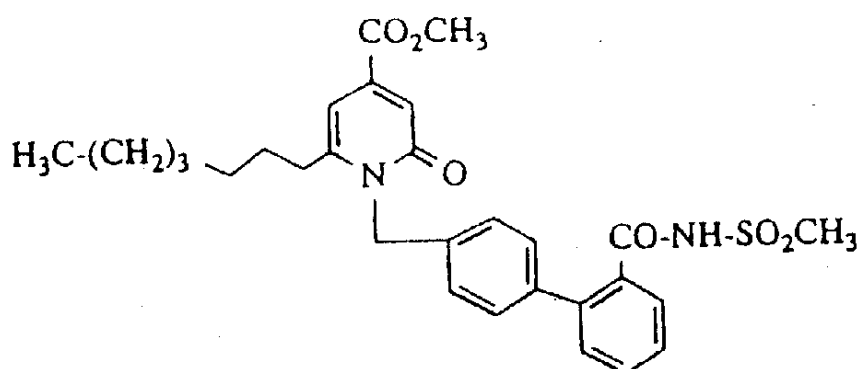
6-丁基-4-甲氧羰基-2-氧代-1-[2-(4-甲基苯基磺酰基氨基甲酰基)联苯-4-基]-1,2-二氢吡啶



于0℃, 使例C 化合物与0.22 ml (2.78 mmol) 甲磺酰氯和0.512 g (5.06 mmol) 三乙胺在10 ml 无水四氢呋喃中反应。30分钟后, 加入0.52 g (3.04 mmol) 4- 甲苯磺酰胺和0.31 g (2.53 mmol) 4-(N,N-二甲氨基)吡啶, 边升温到20℃边搅拌混合物20小时。用缓冲液(pH=2)和乙酸乙酯萃取。有机相用硫酸钠干燥和蒸发。层析纯化(硅胶60, Merck, 二氯甲烷- 二氯甲烷: 甲醇=100:1—50:1) 得到0.83 g (1 mmol) 产物。Rf=0.50 (二氯甲烷: 甲醇=10:1)。

例CV

6-丁基-4- 甲氧基甲基-2- 氧代-1-([2'-甲磺酰基氨基甲酰基联苯-4-基] 甲基)-1,2-二氢吡啶

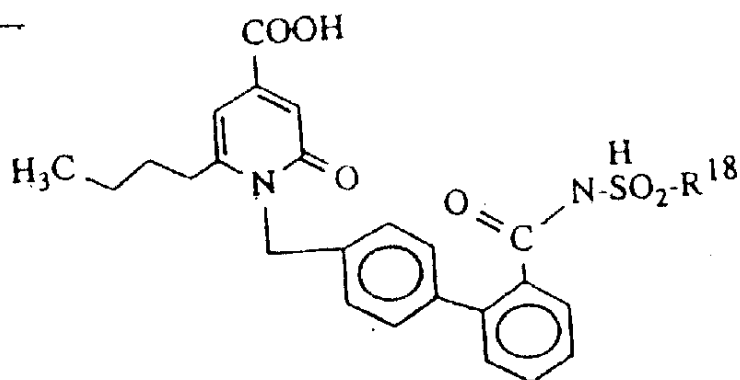


按例CIV 的类似方法, 用甲磺酰胺制备标题化合物。

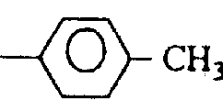
Rf=0.46 (二氯甲烷: 甲醇=10:1)。

按例LXX 的类似方法制备表 VII 所示化合物。

表 VII

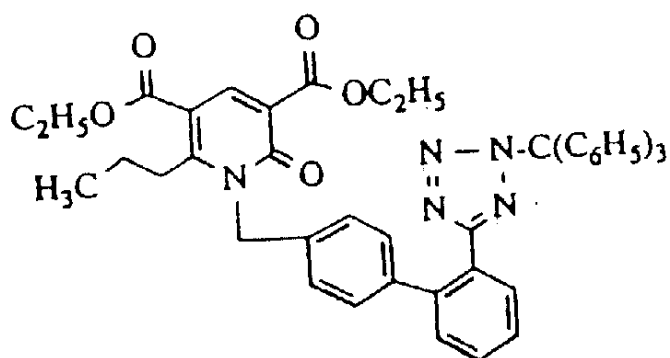


例号	R ¹⁸	产 率 (%理论值)	Rf 二氯甲烷: Me OH(5:1)	原料 (例号)
----	-----------------	---------------	---------------------------	-------------

CVI		95	0.17	CIV
CVII	CH ₃	71	0.04	CV

例CV III

6-丙基-3,5-二乙氧羰基-2-氧代-1-[[2'-(N-三苯基甲基四唑-5-基)-联苯-4-基]甲基]-1,2-二氢吡啶



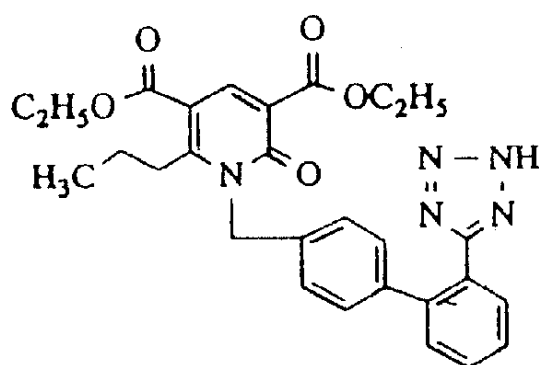
7.2 g (25.6 mmol) 例23化合物、0.92 g (30.7 mmol) 氢氧化钠(80%, 于油中) 和14.3 g (25.6 mmol) N-三苯基甲基-5-[2-(4'-溴甲基联苯)]四唑于20℃在100ml 二甲基甲酰胺中搅拌过夜。真空蒸馏除溶剂, 残余物溶于乙酸乙酯中, 并水洗该溶液, 硫酸钠干燥并在硅胶上(使用石油醚/乙酸乙酯10:1) 进行层析。

产率: 4.9 g (25%理论值)

Rf: 0.17 石油醚/ 乙酸乙酯10:1。

例CIX

6-丙基-3,5-二乙氧羰基-2-氧代-1-[2'-四唑-5-基联苯-4-基) 甲基]-1,2-二氢吡啶



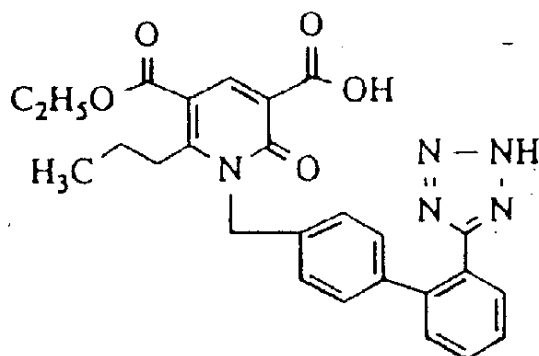
按例 XXX II 的类似方法, 由 1.9 g (2.5 mmol) 例 CV III 化合物得到 1.1 g 标题化合物。

产率: 85%理论值

MS (FAB): 516 (M+1)

例CX

6-丙基-3-羟基羰基-5-乙氧羰基-2-氧代-1-[2'-四唑-5-基联苯-4-基) 甲基]-1,2-二氢吡啶



2.0 g (2.6 mmol) 例 CV III 化合物和 145.6 mg (2.6 mmol) 氢氧化钾

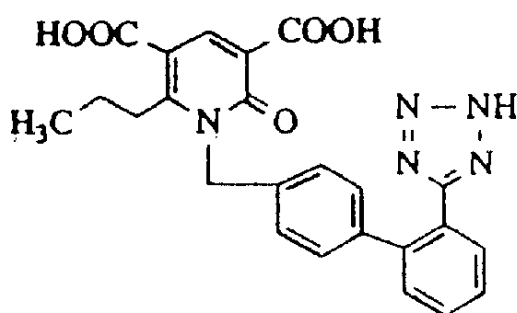
在27 ml 甲醇中回流加热20分钟。蒸馏除溶剂，将残余物溶于加有1 g 碳酸钾的水中。溶液用乙酸乙酯洗涤，水相用盐酸酸化并用二氯甲烷对沉淀产物进行重结晶。

产率: 0.1 g, 5.3% 理论值

熔点: 128 °C (分解)

例CXI

6-丙基-2-氧代-1-[(2'-四唑-5-基-联苯-4-基)甲基]-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酸



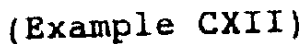
1.88 g (2.5 mmol) 例CV III和1.12 g (20 mmol) 氢氧化钾在50 ml 乙醇中加热回流48小时。蒸馏除溶剂，残余物溶于水，溶液用乙醚洗涤，水相用盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取。硫酸钠干燥有机相，蒸馏除溶剂，残余物用乙醚研制。

产率: 0.6 g, 48% 理论值

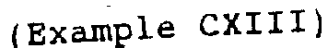
SI-MS: 458, (M-H)

例CX II和CX III

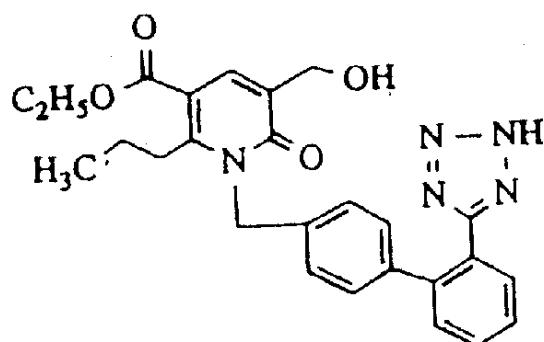
6-丙基-3-羟甲基-5-乙氧羰基-2-氧代-1-[(2'-(N-三苯甲基四唑-5-基)联苯-4-基)甲基]-1,2-二氢吡啶



(Example CXIII)



- 66 -



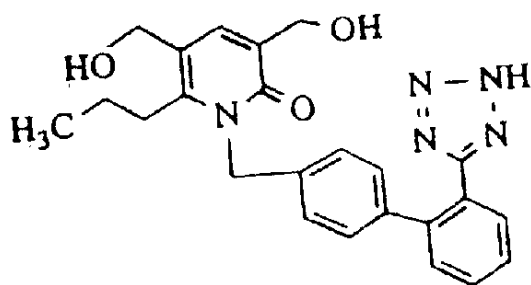
按照例XXX II类似方法, 由85 mg (0.121 mmol) 例CX II化合物得到37.6 mg 标题化合物。

产率: 66%

MS (FAB): 474 (M+1), 496 (M+Na)。

例CXV

6-丙基-3,5-二(羟甲基)-2-氧代-1-[(2'-四唑-5-基联苯-4-基)甲基]-1,2-二氢吡啶



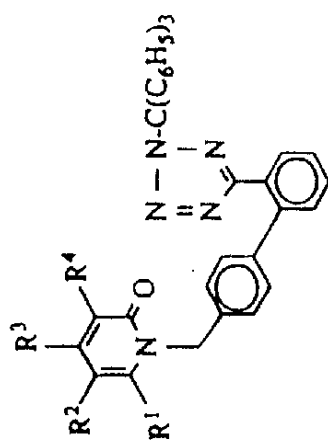
按照例XXX II的类似方法, 由200 mg 例CX化合物得到85 mg 标题化合物。

产率: 66.3%理论值

MS (FAB): 432 (M+H), 454 (M+Na)。

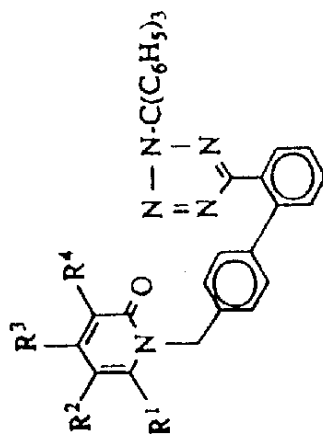
按照所给的制备方法制备表V III所示化合物。

表 VIII



例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	产率(%理论值)	R _f [*]	原料/按某例号类似方法
CXVI	n-C ₃ H ₇	-COOCH ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	COOCH ₃	46	0.21 ¹⁾	25/CVIII
CXVII	n-C ₃ H ₇	-COOCH ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	H	18	0.2 ²⁾	27/CVIII
CXVIII	n-C ₄ H ₉	H	-COOCH ₂ CH ₃	COOCH ₂ CH ₃	11	0.16 ³⁾	28/IB
CXIX	n-C ₄ H ₉	I	-COOCH ₃	I	13	0.31 ⁴⁾	30/IB
CXX	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		-COOCH ₂ CH ₃	H	65	0.16 ¹⁾	31/IB
CXXI	n-C ₄ H ₉	H	-COOCH ₃				

表 VIII



例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	产率(%理论值)	R _f [*]	原料/按某 例号类似方法
CXXII	CH ₃ OCH ₂ -	E	-COOCH ₃	CN	25	0.25 ⁴⁾	32/IB
CXXIII	(CH ₃) ₂ CH-	H	-COOCH ₂ CH ₃	CN	5	0.22 ¹⁾	33/IB
CXXIV	CH ₃ OCH ₂ -	H	-COOCH ₃	H	46	0.11 ²⁾	34/IB
CXXV	(CH ₃) ₂ CH-	H	-COOCH ₃	H	12	0.20 ²⁾	35/IB
CXXVI	n-C ₃ H ₇	-COOCH ₂ CH ₃	H	H	15	0.42 ³⁾	37/IB
CXXVII	n-C ₃ H ₇	-CH ₂ OH	H	H	79	0.5 ⁶⁾	CXXVI/XXVIII
CXXVIII	n-C ₃ H ₇	-CH ₂ OCH ₃	H	H	96	0.25 ³⁾	CXXVII/XXIX

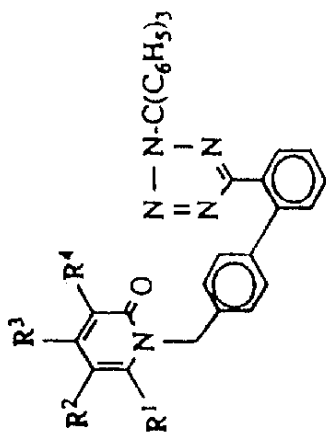
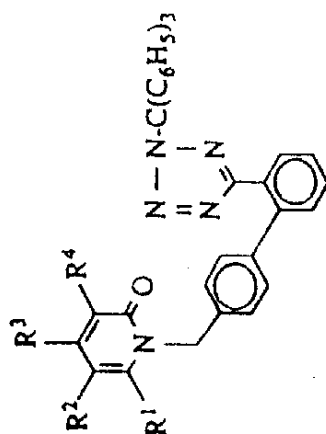


表 VIII

例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	产率(%理论值)	R _T *	原料/ 按某 例号类似方法
CXXIX	-n-C ₃ H ₇	-CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	85	0.39 ³⁾	CXXVII/XXIX
CXXX	n-C ₃ H ₇	-CHO	H	H	75	0.5 ¹⁾	CXXVII/pyrid- inium chloro- chromate dichloro- methane, RT
CXXXI	n-C ₄ H ₉	H	H	-COOCH ₃	14	0.43 ³⁾	39/IB
CXXXII	n-C ₄ H ₉	H	-COOCH ₂ CH ₃	-COOH	39	0.17 ³⁾	CXVIII/CX
CXXXIII	n-C ₄ H ₉	H	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	20	0.35 ⁶⁾	CXVIII/XXVII

表 VIII



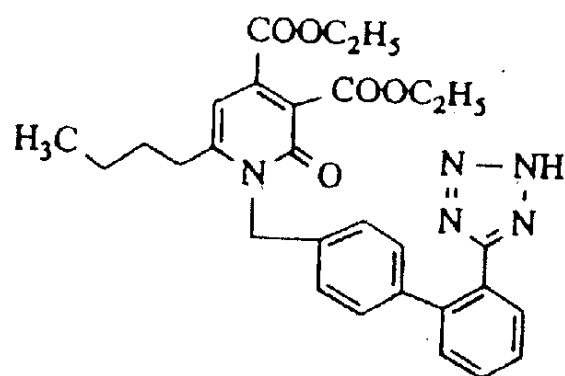
例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	产率(%理论值)	R _f [*]	原料/按某 例号类似方法
CXXXIV	Cl	H	H	H	15	0.18 ¹⁾	6-氯吡啶-2-酮/IB

溶剂混合物:

- *1) 石油醚/ 乙酸乙酯(2:1)
- *2) 石油醚/ 乙酸乙酯(10:1)
- *3) 石油醚/ 乙酸乙酯(5:1)
- *4) 己烷/ 乙酸乙酯(3:1)
- *5) 二氯甲烷/ 甲醇(10:1)
- *6) 石油醚/ 乙酸乙酯(1:1)

例CXXXV

6-丁基-1-[(2'-四唑-5-基-联苯-4-基)甲基]吡啶-2-酮-3,4-二甲酸二乙酯

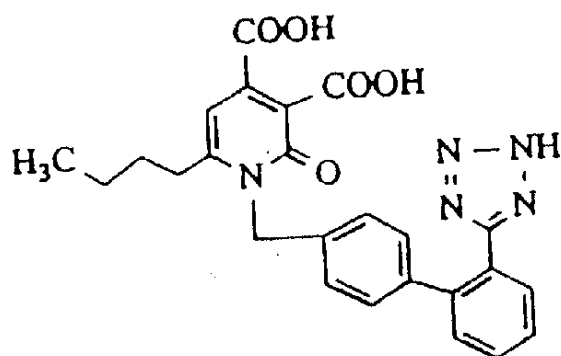


按照例XXX II的类似方法, 由1 g 例CXV III化合物得到0.35 g (51%
) 标题化合物。

MS (FAB): 530 (M+H), 552 (M+Na)。

例CXXXVI

6-丁基-1-[(2'-四唑-5-基联苯-4-基)甲基]吡啶-2-酮-3,4-二甲酸



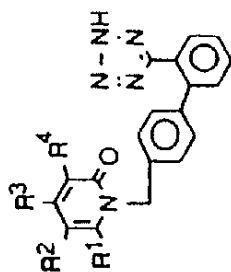
按照例CXI 的类似方法, 由120 mg(0.28 mmol) 例CXXXV 化合物得到120 mg 标题化合物。

产率: 88%理论值

Rf=0.16 (乙腈/ 水10:1) 。

表IX化合物按照XXX IIB 的类似方法制备, 除非另外注明。

表 IX



例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	产率(%理论值)	MS (R _f)	原料例号
CXXVII	n-C ₃ H ₇	-COOCH ₂ CH ₃	H	-COOCH ₂ CH ₃	85	516(M+H)	CVIII
CXXVIII	n-C ₃ H ₇	CH ₂ OCH ₃	H	CH ₂ OCH ₃			CXIII
CXXIX	n-C ₄ H ₉	H	H	CN			6-丁基-3-氨基-吡啶-2-酮
CXL	n-C ₃ H ₇	-COOCH ₂ CH ₃	-C ₆ H ₅	-COOCH ₃	28	(R _f :0.37 ¹)	CXVI
CXLI	n-C ₃ H ₇	-COOCH ₂ CH ₃	-C ₆ H ₅	H	77	(R _f :0.31 ¹)	CXVII
CXLII	n-C ₄ H ₉	I	-COOCH ₃	-I	28	(R _f :0.43 ²)	CXIX
CXLIII	n-C ₄ H ₉	H	-COOH	-I		556/80%, (M+H)	
						391/200%)	

表 IX

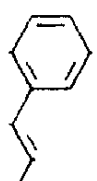
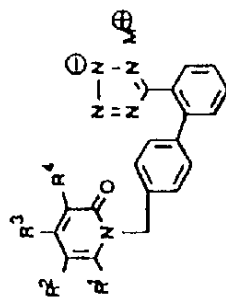
例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	产率(%理论值)	MS (R _f)	原料例号
CXLIV	-n-C ₄ H ₉	H	-COOCH ₃			652(M+Ag)	CXXI
CXLV	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		-COOCH ₂ CH ₃	H	89	441(60%, M ⁺)	CXX
CXLVI	-CH ₃ OCH ₂ -	H	-COOCH ₃	CN	52	457(60%, M+H)	CXXII
CXLVII	(CH ₃) ₂ CH-	H-	-COOCH ₃	CN	40	469(80%, M+H)	CXXIII
CXLVIII	CH ₃ OCH ₂ -	H	-COOCH ₃	H	89	431(10%, M ⁺)	CXXIV
CXLIX	(CH ₃) ₂ CH-	H	-COOCH ₃	H	79	429(20%, M ⁺)	CXXV
CL	n-C ₃ H ₇	CH ₂ OH	H	H	76	(0.19 ¹)	CXXVI
CLI	n-C ₃ H ₇	CH ₂ OCH ₃	H	H			CXXVII
CLII	n-C ₃ H ₇	-CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H			CXXVIII
CLIII	n-C ₃ H ₇	-COOCH ₂ CH ₃	H	H	32	(0.33 ¹)	CXXIX
CLIV	-n-C ₃ H ₇	-COOH	H	H		(0.13 ¹)	Process from Ex. CX
CLV	-n-C ₃ H ₇	-CHO	H	H		(0.13 ³)	CXXX

表 IX

例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	产率(%理论值) (% of theory)	MS (R _f)	原料例号
CLVI	n-C ₄ H ₉	H	H	-COOCH ₃			CXXXI
CLVII	n-C ₄ H ₉	H	H	-COOH			CLVIII, 例CX方法
CLVIII	n-C ₄ H ₉	H	-CO ₂ C ₂ H ₅	-COOH	58	(0.19 ¹)	CXXXII
CLIX	n-C ₄ H ₉	H	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	62	(0.28 ⁴)	CXXXIII, 例XXV方法
CLX	Cl	H	H	H	71	(0.29 ¹)	CXXXIV
1)	二氯甲烷/ 甲醇(10:1)						
2)	二氯甲烷/ 乙酸乙酯(10:1)						
3)	石油醚/ 乙酸乙酯(2:1)						
4)	二氯甲烷/ 甲醇(5:1)						

表X 中所示化合物制法如下：把合适的酸或四唑溶于甲醇/THF中，对每个酸基加1 当量氢氧化钾、氢氧化钠或氢氧化锂、1/2 当量碳酸铯、1/2 当量氧化钙、碳酸氢钠或碳酸氢钾水溶液。蒸馏除溶剂，冻干剩下的水溶剂。



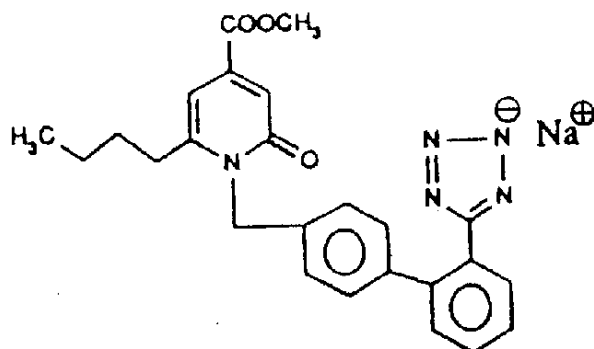
例号 R¹ R² R³ R⁴ M⁺ 产率(%理论值) MS (R_f) 原料例号

CLXI	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CO ₂ C ₂ H ₅ ⊖ K	H	-CO ₂ C ₂ H ₅ ⊖ K	K			
CLXII	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CO ₂ ⊖ K	H	-CO ₂ ⊖ K	K			
CLXIII	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	-CO ₂ ⊖ K	K			
CLXIV	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	-CH ₂ OH	K			
CLXV	H ₃ C-(CH ₂) ₂ -	HO-CH ₂	H	-CH ₂ OH	K			
CLXVI	H ₃ C-(CH ₂) ₂ -	-CO ₂ C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	CO ₂ CH ₃	K			
CLXVII	H ₃ C-(CH ₂) ₂ -	-CO ₂ C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	K			
CLXVIII	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	H	-CO ₂ C ₂ H ₅ ⊖ K	-CO ₂ C ₂ H ₅ ⊖ K	K			
CLXIX	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	H	-CO ₂ ⊖ K	-CO ₂ ⊖ K	K			
CLXX	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	-CO ₂ C ₂ H ₅ ⊖ K	H	H	K			
CLXXI	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	-CO ₂	H	H	K			
CLXXII	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		-CO ₂ CH ₂ CH ₃	H	Na	95	464(60%, M+H)	CXLVI
CLXXIII	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	H	-CO ₂ CH ₃	H	Li	98	450(80%, M+H)	XXXII
							456(100%, M+Li)	

例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	M ⁺	产率(%理论值)	MS (R _f)	原料例号
CLXXIV	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	H	-CO ₂ CH ₃	H	Cs	97	708(100%M+Cs)	XXXII
CLXXV	H ₃ C-(CH ₂) ₄ -	H	-CO ₂ CH ₃	H	Na	94	480(70%,M+H)	XLI
CLXXVI	CH ₃ OCH ₂	H	-CO ₂ CH ₃	H	Na	100	454(100%,M+H)	CXLIX
CLXXVII	-n-C ₄ H ₉	H	-CO ₂ CH ₃	H	1/2 Ca	95	482(40%,M+1/2Ca)	XXXII
							925(30%,2M+H)	
CLXXVIII	(CH ₃) ₂ CH	H	-CO ₂ CH ₃	H	Na	97	452(100%,M+H)	CLXII

例CLXXIX

6-丁基-4-甲氧羰基-2-[[氧代-1-[(2'-四唑-5-基联苯-4-基)甲基]1,2-二氢吡啶钠盐

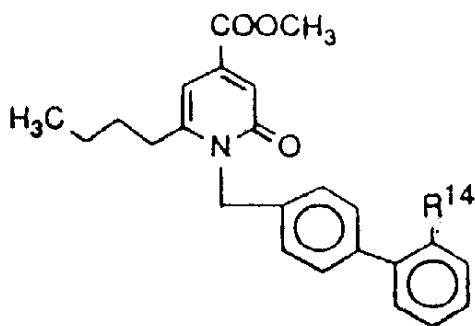


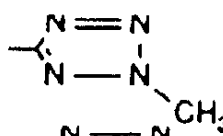
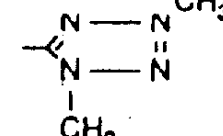
51 mg (0.95 mmol) 甲醇钠加到443 mg (1 mmol) 例XXX II化合物的10 ml 甲醇和5 ml 丙酮中，浓缩和冻干混合物。

产率460 mg (99%理论值) 非晶形固体。

表XI 中所示化合物按所给方法制备：

表XI

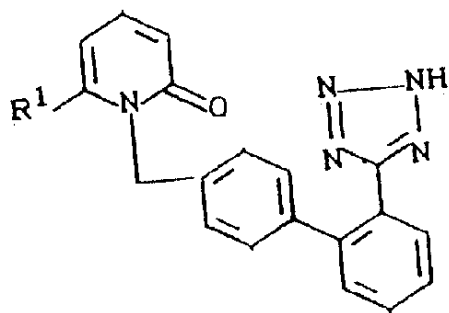


例号	R ¹⁴	产率 (% 理论值)	Rf 石油醚/ 乙酸乙酯1:1	1 -NMR (D ₆ DMS O) (四唑-CH ₃)
CLXXX		40	0.25	4.28 ppm
CLXXXI		44	0.15	3.45 ppm

1.19 g (2.47 mmol) 例LXXV化合物与770 mg (5.4 mmol) 甲基碘一起在30 ml THF中于室温搅拌3天。混合物用100 ml水处理,并用每次50 ml 二氯甲烷萃取3次,有机相干燥、浓缩并用石油醚/乙酸乙酯(2:1→1:3)在75 g硅胶上层析。分别得到448 mg (40%) 例CLXXV III和493 mg (44%) 例CLXXXV II无色非晶形固体。

由例CLX III化合物开始, 制备以下化合物:

表X II

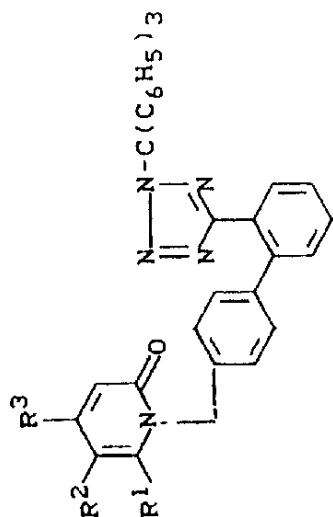


例号	R ¹	Rf :	产率	反应条件
CLXXXII	CH ₃ CH ₂ O-	0.29	86%	0.5 NaOEt, 于EtOH, 1d. 回流
CLXXXIII	CH ₃ CH ₂ -S-	0.29	24%	0.16 MKSEt, 于THF 1d. 回流
CLXXXIV	CH ₃ CH ₂ -N- H			凝胶H ₂ NEt, -Lsg. 于 TMF, 1d. 回流

溶剂: 二氯甲烷/ 甲醇(10:1)

按照例I 的方法B 得到以下化合物:

表 XIII



例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	产率(%理论值)	R _f *	原料例号
CLXXXV	n-C ₄ H ₉	H	CN	H	28	0.43 ¹⁾	40
CLXXXVI	n-C ₄ H ₉	H		H	12	0.72 ²⁾	42
CLXXXVII	CH ₃	H	COOCH ₃	H	33	0.27 ²⁾	6-甲基-4-甲氧羰基-2-氧代-1,2-二氢吡啶
CLXXXVIII	-(CH ₂) ₄ -		COOCH ₃	H	43	0.33 ²⁾	4-甲氧羰基-2-氧代-1,2,5,6,7,8-六氢喹啉

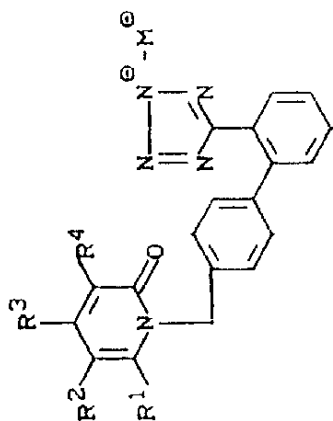
* 溶剂混合物

1) 石油醚/乙酸乙酯2:1

2) 石油醚/乙酸乙酯1:1

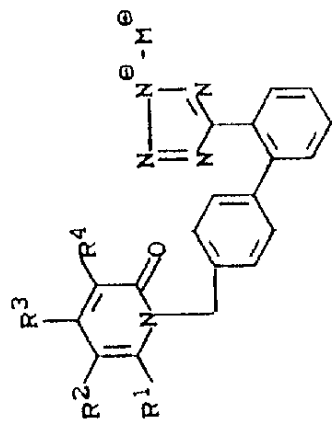
按照表XIV 所给方法合成以下化合物:

表 XIV



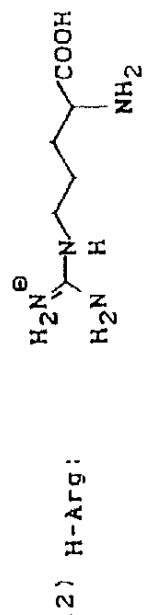
例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	M [⊖]	产率(%理论值)	MS	原料例号	方法(按某例号)
CLXXXIX	n-C ₄ H ₉	H	CN	H	H	48	410(40%, M ⁺)	CLXXXV	XXXIIB
CXC	n-C ₄ H ₉	H		H	H	68	454(80%, M+H)	CLXXXVI	XXXIIB ¹⁾
CXCI	CH ₃	H	COOCH ₃	H	H	64	402(100%, M+H)	CLXXXVII	XXXIIB
CXCII	-(CH ₂) ₄ -		COOCH ₃	H	H	73	442(100%, M+H)	CLXXXVIII	XXXIIB
CXCIII	CH ₃	H	COOCH ₃ [⊖]	H	H	96	388(80%, M+H)	CLXXXVIII	LXX
CXCIV	-(CH ₂) ₃ -		COO [⊖] H ⁺	H	H	100	426(40%, M+H)	CLXXXVIII	XCII
CXCV	CH ₃ -O-CH ₂	H	COOH	H	H	40	418(80%, M+H)	XCIX	碱: LiOH 用AcOH中和层析
CXCVI	(CH ₃) ₂ CH	H	COO [⊖] Na ⁺	H	Na	99	460(60%, M+H)	CXLIX	XCII
CXCVII	(CH ₃) ₂ CH	H	COOH	H	H	62	416(100%, M+H)	CXCVI	用AcOH中和层析

表 XIV



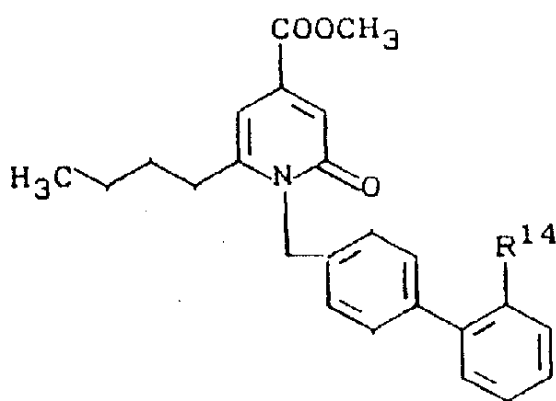
例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	M [⊖]	产率 (%理论值)	MS	原料例号	方法(按某例号)
CXCVIII	n-C ₄ H ₉	H	COOCH ₃	H	H-Arg ²)	99	618(80%, M+H)	XXXII	LXXVI 碱: 精氨酸
CXCIX	n-C ₄ H ₉	H	COOCH ₃	H	HNEt ₃	96	545(50%, M+H)	XXXII	LXXVI 碱: 三乙胺
CIC	n-C ₄ H ₉	H	COOCH ₃	H	H ₂ NEt ₂	96	517(40% M+H)	XXXII	LXXVI 碱: 二乙胺
CC	CH ₃	H	COOCH ₃	H	Na	100	424(70%, M+H)	CXCVII	LXXVI 碱: NaHCO ₃

1) 使用双倍量的浓盐酸

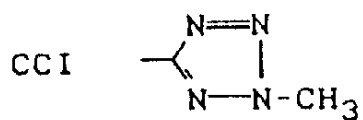


按照例XC II方法，但与1 摩尔当量的NaOH一起搅拌过夜并冻干，合成以下化合物

表XV

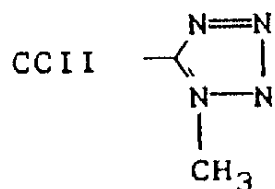


例号	R ¹⁴	产率(%理论值)	MS	原料
----	-----------------	----------	----	----



97%

466 (70%, M+H) CLXXX



99%

466 (100%, M+H) CLXXXI