

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D233/84

C07D233/68 C07D233/90

A61K 31/415



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 95192744.2

[43]公开日 1997 年 4 月 2 日

[11] 公开号 CN 1146765A

[22]申请日 95.2.27

[30]优先权

[32]94.3.4 [33]FR[31]94/02518

[86]国际申请 PCT/FR95/00228 95.2.27

[87]国际公布 WO95/23792 法 95.9.8

[85]进入国家阶段日期 96.10.24

[71]申请人 鲁索-艾克勒夫公司

地址 法国罗曼维尔

[72]发明人 A·科比埃 P·迪普雷茨 M·福泰恩

J·居拉米 B·赫克曼

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

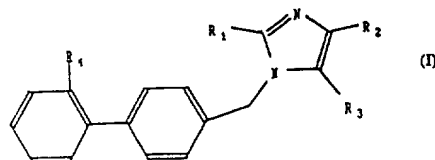
代理人 魏金玺 吴大建

权利要求书 17 页 说明书 78 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 咪唑衍生物在治疗与血管紧张肽AT₁及AT₂受体有关疾病方面的应用,某些这样的化合物,它们的制法,它们作为医药的应用以及含有它们的药物组合物

[57]摘要

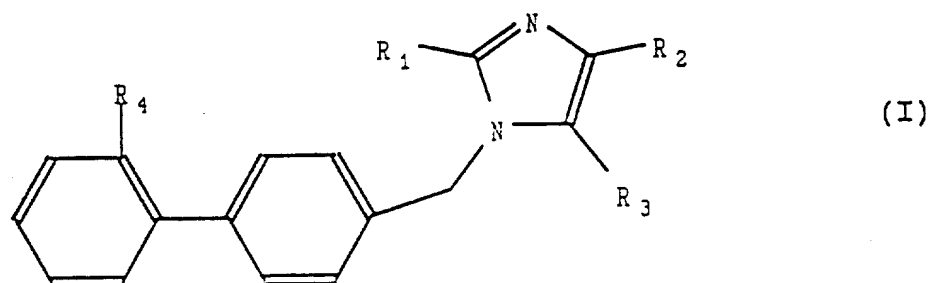
本发明的目的是式(I)的化合物在制备用于治疗由血管紧张肽(II)的AT₁受体和AT₂受体的异常刺激而导致的疾病所用药物组合物方面的应用,在该式中R₁具体表示烷基、烷硫基或烷氧基;R₂具体表示卤素、-S-R、-O-R或-C(OH)(R)COOH,这里R是烷基或烯基;R₃具体表示羧基、酰基、卤素、烷基、烯基或烷硫基;R₄具体表示-(CH₂)_{m1}-COOR₁₄、-(CH₂)_{m1}-CONHR₁₄、-(CH₂)_{m1}-CN、-SO₂-NH-SO₂-R₁₄、-NH-SO₂-R₁₄、-PO₃R₁₄或-NH-SO₂-CF₃,这里m1代表0—4的整数,R₁₄表示氢、烷基或烯基。



权 利 要 求 书

1. 式 (I) 的化合物在制备用于治疗由于血管紧张肽 II 的 AT_1 和 AT_2 受体的异常刺激而导致的疾病的药物组合物中的应用:

5



10

式中:

R_1 代表最多含有 6 个碳原子的直链或支链的烷基, 烷基硫基和烷氧基, 以及芳基、芳硫基或芳氧基, 还有基团中烷基为最多含 6 个碳原子的直链或支链烷基的芳烷基,

R_2 代表

15

a) $-S-R$ 、 $-O-R$ 和 $-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{R}}{\text{C}}}-\text{COOH}$ 等基团, 其中 R 代表最多含

有 8 个碳原子的直链或支链烷基或烯基、最多含有 6 个碳原子的环烷基, 或者芳基, 这些烷基、烯基、环烷基和芳基可任意地带有一个或多个选自卤素原子、羟基、最多含有 6 个碳原子的直链或支链烷氧基和烷硫基以及苯基等取代基, 和此苯基取代基自身又可任意地带有一个或多个选自卤素原子、羟基和最多含有 6 个碳原子的直链或支链烷氧基取代基的苯基取代基,

20

b) 卤素原子,

25

c) 基团 $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-Z$, 其中 Z 代表羟基、烷氧基或游离的、盐化或酯化的

羧基,

R_3 选自

——游离的、盐化的或酯化的羧基,

30

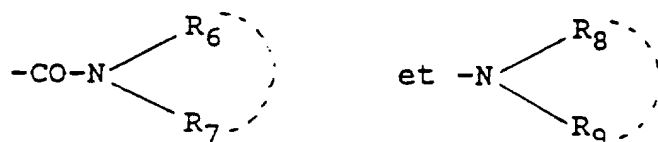
——可任意地带苯基、噻吩基或四唑基取代基的酰基,

——卤原子,

——最多含有 8 个碳原子的直链或支链烷基、烯基或烷硫基，它们可任意地含有一个或多个选自卤原子和下列基团的取代基：

- 羟基、烷氧基、酰基、芳基，
- 游离的、盐化的、酯化或酰胺化的羧基，

5



其中：

10

或者是：

R_6 和 R_7 或者 R_8 和 R_9 是相同或不同，选自：

- 氢原子，
- 最多含有 6 个碳原子的酰基、烷基和烯基、以及烷基磺酰基和芳基磺酰基，这些基团可任意具有一个或多个相同或不同的取代基，它们选自卤原子、羟基、最多含有 6 个碳原子的烷氧基或者游离的、盐化的或酰化的羧基，

15

- 芳基、芳烷基和芳烯基，其中直链或支链的烷基和烯基最多含有 6 个碳原子，这些芳基、芳烷基和芳烯基可任意带有一个或多个取代基，它们选自卤原子、羟基、硝基、最多含有 6 个碳原子的烷基、烯基、卤代烷基、烷氧基和酰基、任意含有最多含有 6 个碳原子的相同或不同烷基的氨基，以及游离的、盐化的或酯化的羧基，

20

或者是：

R_6 和 R_7 ，或者是 R_8 和 R_9 和与它们相连的氮原子分别形成杂环基，它们选自咪唑基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、哌啶基、嘧啶基、哒嗪基、哌嗪基、苯基哌嗪基、噁唑基、吗啉基和硫代吗啉基、氮杂萘基、吲哚基，这些基团可任意含有一个或多个相同或不同的取代基，它们选自卤原子、羟基、三氟甲基、烷基和烷氧基，这两种基团最多含有 6 个碳原子，

25

或者是：

R_8 和 R_9 相同或不同，代表一个氨基酸，或者 R_8 或 R_9 中有一个代表氨基甲酰基、烷氧基羰基或苄氧基羰基，或者 R_8 与 R_9 和与它们相连的氮原子一起构成苯二酰亚胺基或琥珀酰亚胺基，

30

R_4 代表

a) 基团 $-(CH_2)_{m1}-COOR_{14}$ 、 $-(CH_2)_{m1}-CONHR_{14}$ 、 $-(CH_2)_{m1}-CN$ ，其中 $m1$ 代表 0 ~ 4 的整数，

$-SO_2-NH-SO_2-R_{14}$ 、 $-NH-SO_2-R_{14}$ 、 $-PO_3R_{14}$ 、 $-NH-SO_2-CF_3$ 和

R_{14}

|

$-SO_2-N=C-N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_{m1}-SO_3R_{14}$ 、 $-CO-NH-OR_{14}$ 、

$-CO-NH-NH-SO_2-CF_3$ 、 $-CO-NH-SO_2-R_{14}$ 、 $-CH_2SO_2NHCO-R_{14}$ 、

$-CH_2-SO_2-NHR_{14}$ 、 $-CH_2CONH-SO_2R_{14}$ 、 $-NHCO_2NHCO-R_{14}$ 、

$-NHCONHSO_2-R_{14}$ 、 $NH-CH_2-SO_2-NHR_{14}$ 、 $-CONHSO_2NR_{14}R_{15}$ 、

$-SO_2NHCONR_{14}R_{15}$ 、 $-SO_2N(R_{14})OR_{15}$ 、 $-SO_2NHPO(R_{14})_2$ 、

$-CONHPO(R_{14})_2$ 、 $-SO_2NHCN$ 、 $-SO_2NHCOR_{14}$ 、 $SO_2-NHCO_2R_{14}$ 、

$-SO_2NHSO_2NR_{14}R_{15}$ 、 $-SO_2NHSO_2N(-CH_2-CH_2-)_2D$ 、 $-NHCO_2NHCO_2R_{14}$ 、

$-NHCO_2NHPO(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}COCO_2H$ 、 $-SO_2NHCO_2R_{14}$ 、

$-SO_2-NH-CS-R_{14}$ 、 $-SO_2-NH-CS-NH-R_{14}$ 、

其中 D 代表一个氧原子或硫原子，

b) 基团 $-SO_2-W-R_{14}$ ，式中 W 表示基团 $-NR_{15}-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NH-CO-O-$ 、 $-N=CH-N-R_{15}$ 或 $-NH-CO-NR_{15}-$ 基团中，

或者

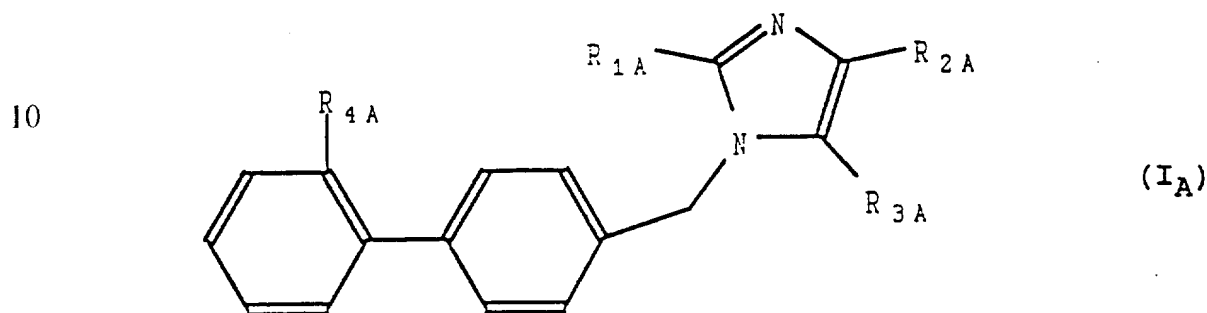
R_{14} 和 R_{15} 相同或不同，选自氢原子、最多含有 8 个碳原子的直链或支链的烷基或烯基、最多含有 6 个碳原子的环烷基，以及芳基，这些烷基、烯基、环烷基和芳基可任意带有一个或多个取代基，它们选自卤原子、羟基、最多含有 4 个碳原子的烷氧基、硝基、氰基、氨基、单烷基烷基或二烷基氨基、游离的、盐化的或酯化的羧基、卤代烷基、烷硫基、卤代烷硫基、卤代烷氧基、氨基甲酰基、酰基、酰氧基、环烷基、环烯基、芳基、苯硫基、吡啶基、四唑基、噻吩基、硝基吡啶基、嘧啶基、二唑基、哌啶基、烷基哌啶基、噻唑基、烷基噻唑基、四氢呋喃基和甲基四氢呋喃基，它们都可任意地带有一个或多个选自卤原子和羟基或最多含有 4 个碳原子的烷氧基的取代基；

或者

R_{14} 和 R_{15} 和它们相连的氮原子形成选自吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、哌嗪基、烷基哌嗪基、苯基哌嗪基、吗啉基和二氢吡啶基的基团，

而且规定在式 (I) 化合物中的烷基中可任意插入一个或多个选自氧、硫和氮的杂原子, 而且式 (I) 化合物中的硫原子可任意地与氧结合而呈砜或亚砜的形式, 所述式 (I) 化合物呈各种可能的对映体和非对映体异构体的形式, 以及所述式 (I) 化合物与无机和有机酸或者与无机或有机碱的加合盐的形式。

2. 如权利要求 1 中所定义的、对应于式 (I_A) 的式 (I) 化合物的如权利要求 1 中所定义的应用:



15 式中:

R_{1A} 代表最多含有 6 个碳原子的直链或支链烷基或烷硫基,

R_{2A} 代表:

20 a) 基团 - S - R_A 和 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{C}-\text{COOH} \\ | \\ \text{R}_A \end{array}$ 基, 其中 R_A 代表最多含有 8 个

碳原子的直链或支链烷基或烯基, 以及环烷基或苯基, 这些基团可任意带有一个或多个选自卤原子, 具体地说为氟的取代基,

b) 卤原子,

25 c) 基团 - $\begin{array}{c} \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ - Z, 其中 Z 代表游离的、盐化的或酯化的羧基,

R_{3A} 代表:

——游离的、盐化的、酯化的或酰胺化的羧基,

——可任意含有苯基、苯甲基、苯乙基或四唑基取代基的甲酰基和乙酰基,

30 ——卤原子,

——最多含有 8 个碳原子的直链或支链的烷基、烯基或烷硫基, 它们可任意带有一个或多个取代基, 它们选自羟基、烷氧基、酰基、苯基、游

离的、盐化的、酯化的或酰胺化的羧基、以及在氮原子上任意带有一个或二个选自最多含 6 个碳原子的烷基、以及酰基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、苯基苯基烷基取代基的氨基甲酰基和氨基，这些基团上任意带有一个或多个选自卤原子、羟基和最多含有 4 个碳原子的直链或支链的烷氧基的取代基，

R_{4A} 代表 $SO_2 - W_A - R_{16A}$ ，其中 W_A 代表基团 $-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-O-$ 、 $N=CH-N-R_{17A}$ 或 $-NH-CO-NH-$ ，

R_{16A} 和 R_{17A} 代表氢原子、最多含有 4 个碳原子的直链或支链烷基或烯基，或者是芳基、这些基团可任意带有一个或多个取代基，它们选自卤原子、羟基、最多含有 4 个碳原子的烷氧基、硝基、氰基、氨基、一烷基和二烷基氨基、游离的、盐化的或酯化的羧基、环己基、环己烯基、吡啶基、噻吩基和苯基，这些取代基又可任意带有卤原子或羟基或最多含有 4 个碳原子的烷氧基等取代基，

还规定，式 (I_A) 化合物中的硫原子可任意地与氧结合，呈砜及亚砜的形式，所述式 (I_A) 化合物呈各种可能的对映体或非对映体异构物，以及所述式 (I_A) 化合物与无机和有机酸，或者与无机或有机碱的加和盐的形式。

3. 如下式 (I) 化合物的如权利要求 1 中所定义的应用：

- 2 - 丁基 - 1 - [(2' - (((((环己基甲基)氨基)羧基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) - 4 - 基)甲基]4 - (甲硫基))1H - 咪唑 - 5 - 羧酸，
- 2 - 丁基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((((苯基甲基)氨基)羧基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) - 4 - 基)甲基]1H - 咪唑 - 5 - 羧酸，
- 2 - 丁基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((((1 - β - 苯基丙基)氨基)羧基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) - 4 - 基)甲基]1H - 咪唑 - 5 - 羧酸，
- 2 - 丁基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((((1 - (4 - 苯基丁基)氨基)羧基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) - 4 - 基)甲基]1H - 咪唑 - 5 - 羧酸，
- 2 - 丁基 - 1 - [(2' - ((((((4 - 甲氧基)苯基甲基)氨基)羧基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) - 4 - 基)甲基]4 - 甲硫基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸，
- 2 - 丁基 - 1 - [(2' - ((((((4 - 氟)苯基甲基)氨基)羧基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]4 - 甲硫基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸，

—— 2 - 丁基 - 1 - [(2' - (((1 - (1 - 羧基 - 2 - 苯基)乙基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]4 - 甲硫基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸,

5 —— 2 - 丁基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((2 - 噻吩基)甲氧基羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]1H - 咪唑 - 5 - 羧酸,

—— 2 - 丁基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((3 - 噻吩基)甲氧基羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]1H - 咪唑 - 5 - 羧酸,

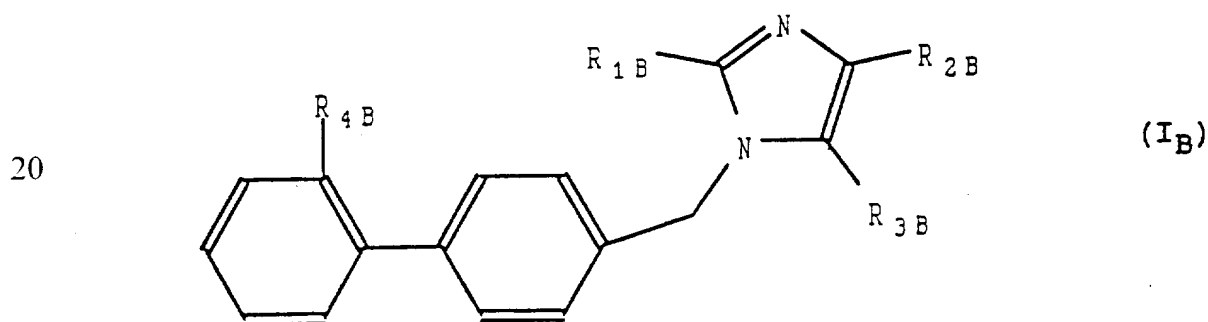
—— 2 - 丁基 - 1 - [(2' - (((环己烯 - 4 - 基)甲氧基羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]4 - 甲硫基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸,

10 —— 2 - 丁基 - 1 - [(2' - (((环己基)甲氧基羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基] - 4 - 甲硫基]1H - 咪唑 - 5 - 羧酸,

—— 2 - 丁基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((苯甲氧基羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]1H - 咪唑 - 5 - 羧酸,

15 —— ((4' - ((2 - 丁基 - 5 - 甲酰基 - 4 - 甲氧基 - 1H - 咪唑 - 1 - 基)甲基)(1,1' - 联苯基)2 - 基)磺酰基)氨基甲酸苯甲酯。

4. 式 (I_B) 的化合物:



式中

25 R_{1B} 代表最多含有 4 个碳原子的直链或支链烷基,

R_{2B} 代表可任意被一个或多个氟原子取代的, 最多含有 4 个碳原子的直链或支链的烷硫基,

R_{3B} 表示

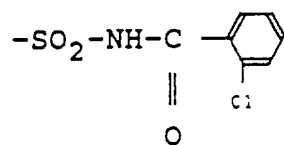
—— 游离的、盐化的、酯化或酰胺化的羧基,

30 —— 酰基、氨基甲酰基,

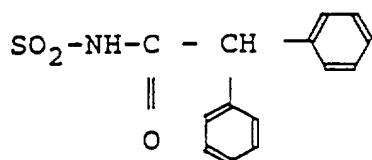
—— 烷基和烯基, 其中含有最多 6 个碳原子, 并带有一个或多个选自卤原子、羟基、烷氧基、游离的、盐化的、酯化的或酰胺化的羧基、苯基

和任意含有苯基或苄基取代基的氨基甲酰基等取代基,

R_{4B} 代表其中一个下列基团: $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、

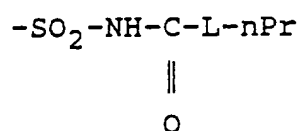


5

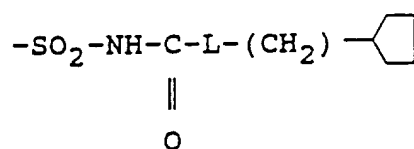


10

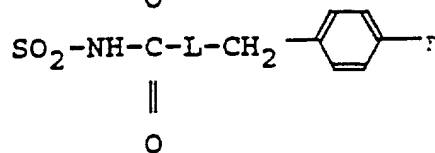
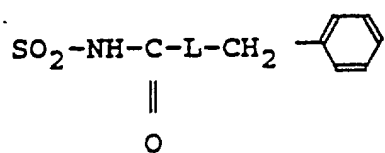
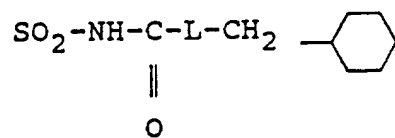
$-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}_2\text{Pr}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}_2\text{Bu}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}_2\text{H}$,



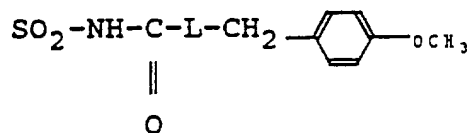
15



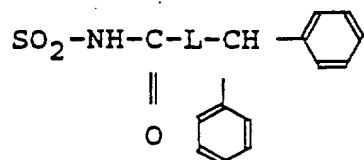
20

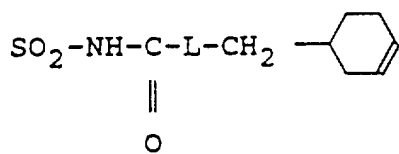


25

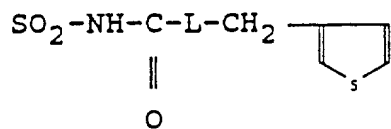


30

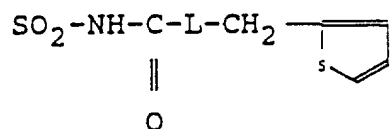




5



10



这里 L 代表 - O - 或 - NH - ,

而且规定在式 (I_B) 化合物中的硫原子可任意与氧结合, 呈砒或亚砒的形式, 所述式 (I_B) 化合物呈所有可能的外消旋、对映体、非对映体异构物, 以及所述式 (I_B) 化合物与无机及有机酸, 或者与无机或有
15 机碱的加和盐的形式。

5. 对应于下式的如权利要求 1 中所定义的式 (I_B) 化合物:

—— 2 - 丁基 - α - 羟基 - α - 甲基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((苯
基甲氧基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]1H - 咪唑 - 5 -
20 乙酸,

—— 2 - 丁基 - α - 羟基 - α - 甲基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((丙
基氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]1H - 咪唑 - 5 - 乙
酸,

—— 2 - 丁基 - α - 羟基 - α - 甲基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((苯
25 甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]1H - 咪唑 - 5
- 乙酸,

—— 2 - 丁基 - 1 - [(2' - (((((环己基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'
- 联苯基)4 - 基)甲基] α - 羟基 - α - 甲基 - 4 - (甲硫基) 1H - 咪
唑 - 5 - 乙酸,

30 —— 1 - [(2' - (((((苯甲基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基] α -
羟基 - 4 - (甲硫基) 2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸,

—— 1 - [(2' - (((((环己基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]4 - (甲硫基)2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸钠,

—— 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸,

5 —— α - 丁基 - α - 羟基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸钠,

—— α - 羟基 - 4 - (甲硫基) α - 苯基 - 1 - ((2' - (((((苯基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸,

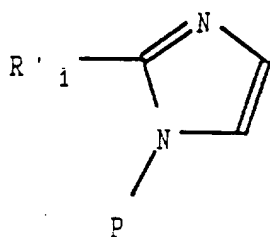
10 —— 1 - ((2' - (((((环己基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)4 - (二氟甲基)硫)2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸,

—— 4 - ((二氟甲基)硫) - 1 - ((2' - (((((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸,

15 —— 4 - ((二氟甲基)硫)2 - 丙基 - 1 - ((2' - (((((2 - 噻吩甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)1H - 咪唑 - 5 - 羧酸。

6. 制备如权利要求 1 和 4 所定义的式 (I) 化合物的方法, 其特征在于:

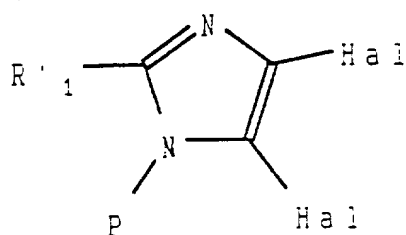
一种方法是让式 (II) 的化合物:



(II)

25 式中的 R_1' 具有如前面指定给 R_1 的定义, 其中的活性官能团可任意地被保护基团所保护, 而 P 表示氮原子的保护基团,

进行卤代反应, 得到式 (III) 的化合物:



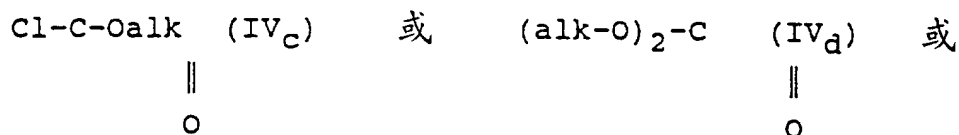
(III)

5

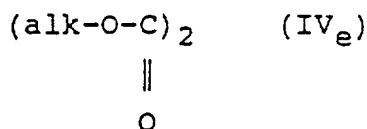
式中的 R'_1 和 P 具有如前面所指定的意义, Hal 表示卤原子,

让式 (III) 化合物的其中一个卤原子上进行卤素-金属交换反应,

10 然后与式 (IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd) 或 (IVe) 化合物

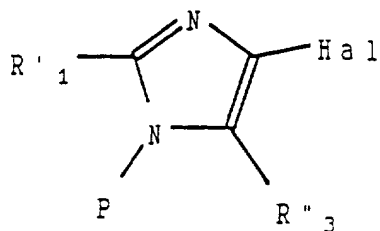


15



20

式中 R' 具有如前面指定给 R 的意义, 其中任选的反应性官能团可任意地被保护性基团保护, alk 代表最多含有 4 个碳原子的烷基,

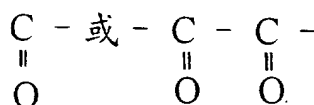


(V)

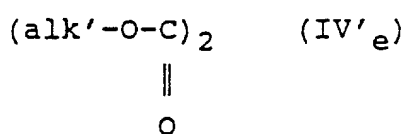
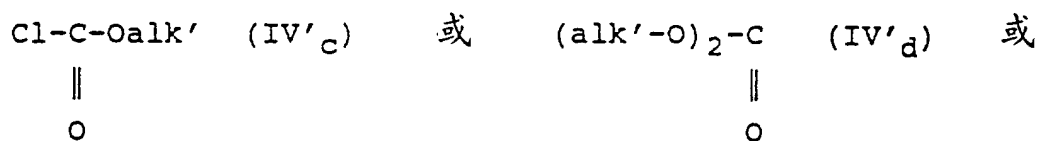
25

式中 R'_1 、 P 和 Hal 具有如前面所指定的意义, R''_3 代表如前面所定义的 $\text{S}-\text{R}'$ 或 $\text{K}-\text{O}-\text{alk}$, 这里 K 代表基团

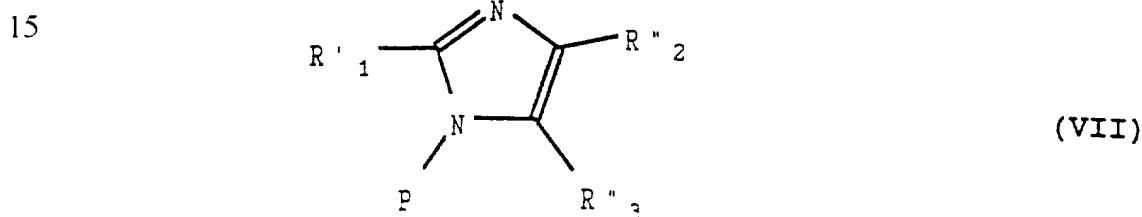
30



式 (V) 的化合物可以在该卤原子上进行卤素-金属交换反应, 然后与式 (IVa')、(IVb')、(IVc')、(IVd') 或 (IVe') 反应,

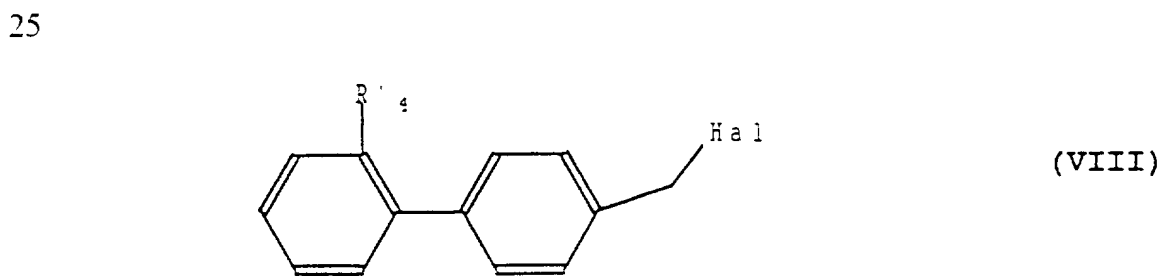


- 10 式中 R'' 可以与 R' 相同或不同，具有如前面指定给 R' 的意义，其中反应性官能团可任意地被保护性基团保护， alk' 可以与 alk 相同或不同，表示最多含有 4 个碳原子的烷基，
得到式 (VII) 的化合物：



- 20 式中 R'_1 和 P 具有如前面所指定的意义， R'_2 和 R'_3 可相同或不同，代表如前面所定义的 $-S-R'$ 、 $-S-R''$ 、 $-K-O-alk$ 或 $-K-O-alk'$ ，其中 R' 、 R'' 、 alk 、 alk' 和 K 具有如前面所定义的意义，

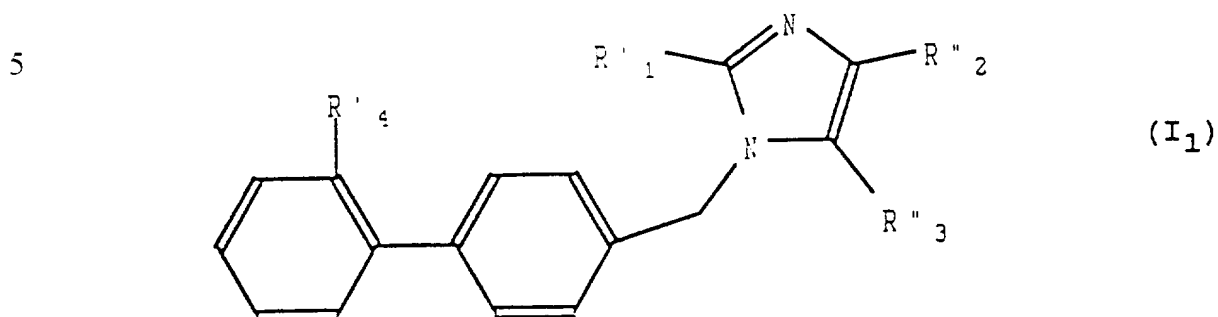
被如前所定义的 P 封闭的胺官能基从式 (VII) 的化合物中释放，
然后与式 (VIII) 的化合物反应，



30

式中 R'_4 具有如前面指定给 R_4 的意义, 其中的任选反应性基团可任意地被保护性基团保护, Hal 表示卤原子,

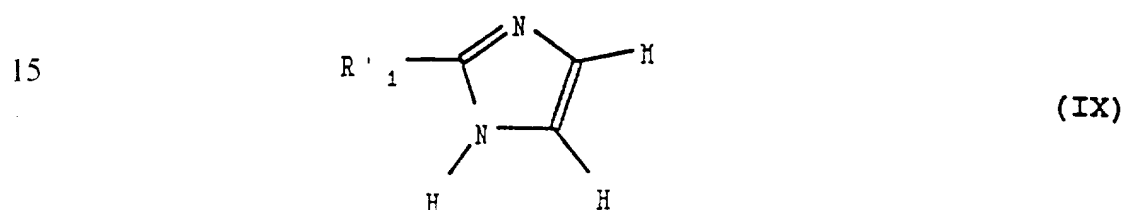
得到式 (I₁) 的化合物:



10

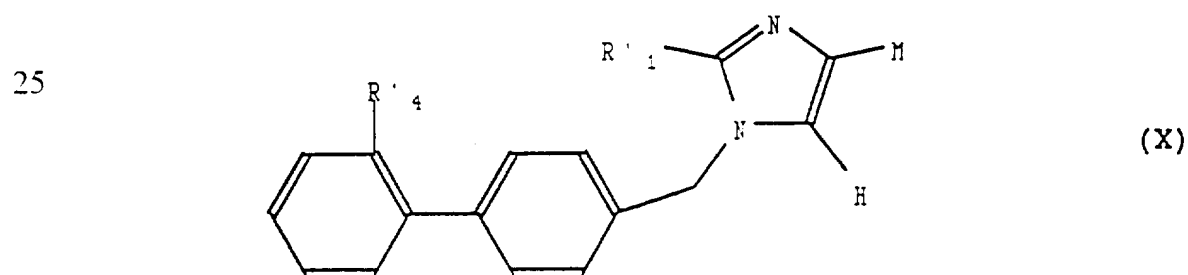
式中的 R'_1 、 R'_2 、 R'_3 和 R'_4 具有如前面所指定的意义,

另一种方法是让式 (IX) 的化合物与如前面所定义的式 (VIII) 化合物反应,



20 式中 R'_1 具有如前面所指定的意义, M 代表一个氢原子或者 R'_2 基, 其意义与前面指定给 R_2 的相同, 其中任选反应性官能基可任意地被保护性基团保护,

得到式 (X) 的化合物:

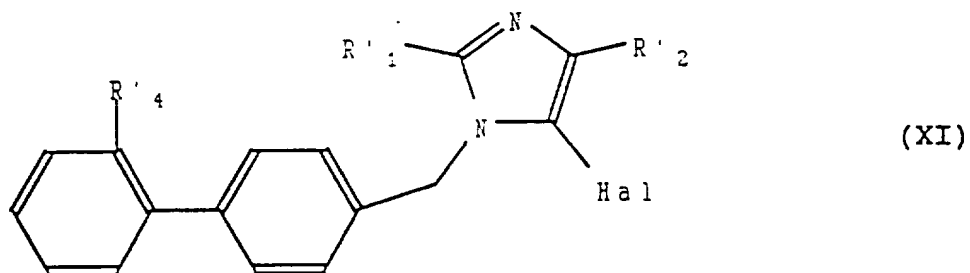


30

式中的 R'_1 、M 和 R'_4 具有如前面所指定的意义,

当 M 代表如前面所定义的 R'_2 时, 式 (X) 的化合物进行卤代反应, 得到式 (XI) 的化合物:

5



式中 R'_1 、 R'_2 、 R'_4 和 Hal 具有如前面指定的意义；让它进行卤素-金属交换反应，然后与式 (XII) 的化合物反应，

10

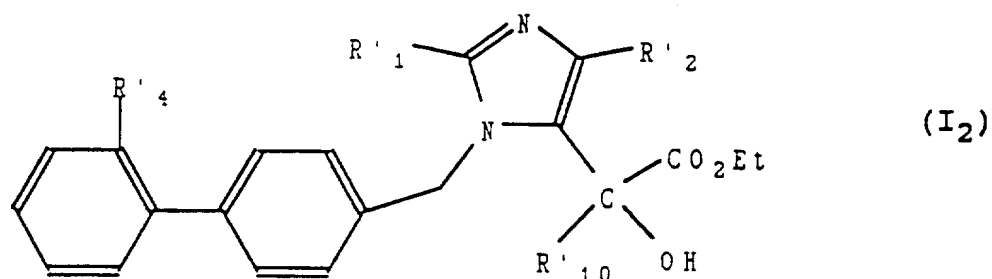


式中 R'_{10} 具有如前面指定给 R_{10} 的意义，其中活性官能基可任意地被保护基团保护：

15

得到式 (I₂) 的化合物：

20

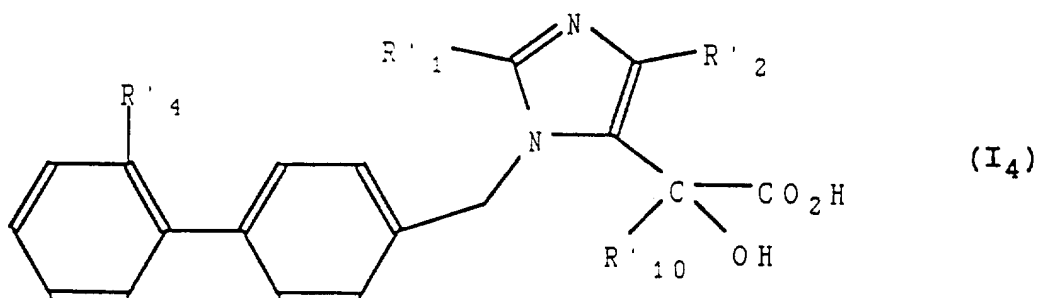


式中 R'_1 、 R'_2 、 R'_4 和 R'_{10} 具有如前面所指定的意义；

25

也可以让式 (I₂) 的化合物进行皂化反应，得到式 (I₄) 的化合物：

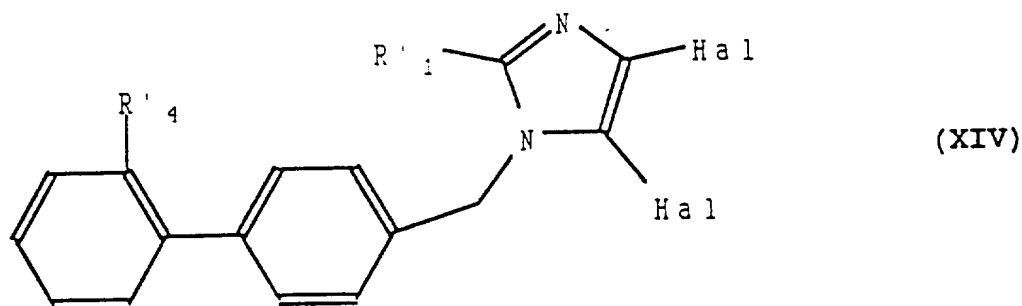
30



式中 R_1' 、 R_2' 、 R_4' 和 R_{10}' 都具有如前面所指定的意义，

当式 (X) 化合物中的 M 代表一个氢原子时，可以对它进行卤代反应，得到如式 (XIV) 的化合物：

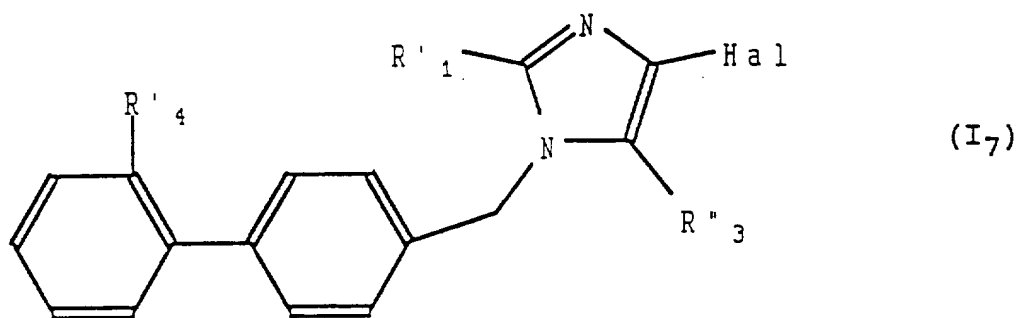
5



10

式中 R_1' 、 R_4' 和 Hal 都具有如前面所指定的意义，可对其进行卤素-金属交换反应，然后再与前面所定义的式 (IV_a)、(IV_b)、(IV_c)、(IV_d) 或式 (IV_e) 化合物反应，得到式 (I₇) 的化合物

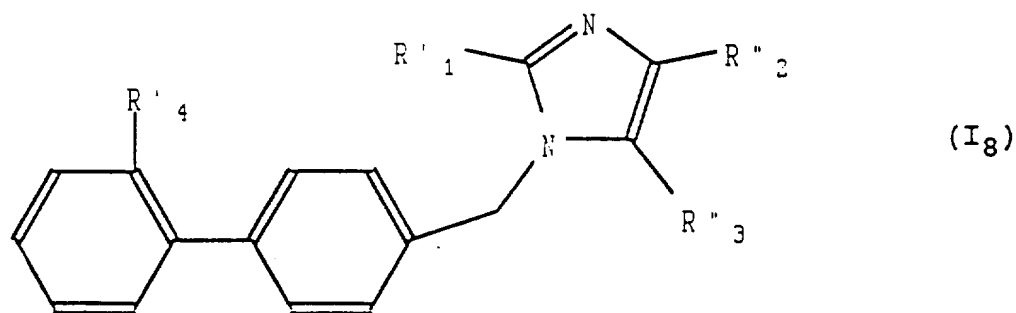
15



20

式中 R_1' 、 R_4' 、Hal 和 R_3'' 都具有如前面所指定的意义，化合物 (I₇) 可进行卤素-金属交换反应，然后再与式 (IV'_a)、(IV'_b)、(IV'_c)、(IV'_d) 或 (IV'_e) 的化合物反应，得到式 (I₈) 的化合物：

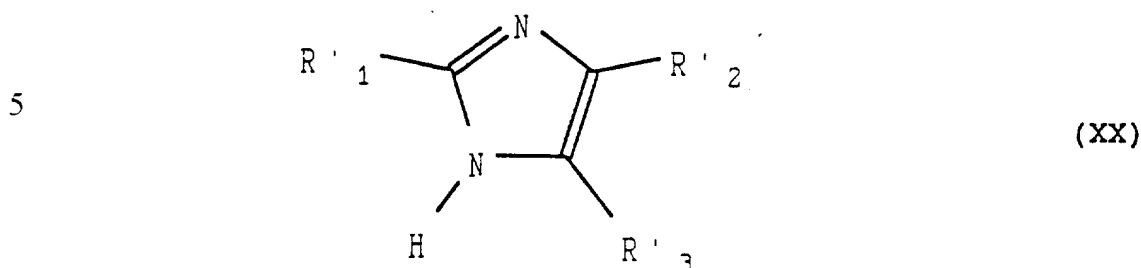
25



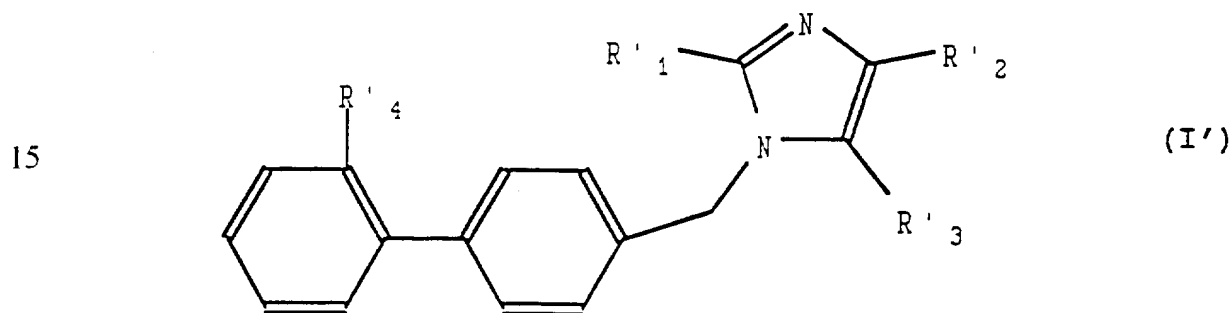
30

式中 R_1' 、 R_4' 、 R_2'' 和 R_3'' 都具有如前所定义的意义；

再一种方法是让式 (XX) 的化合物与如前面所定义的式 (VIII) 化合物反应,



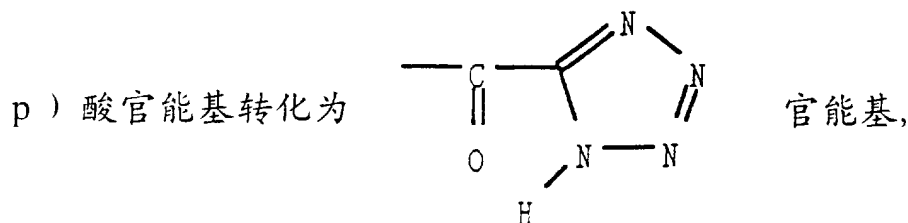
10 式中 R'_1 和 R'_2 具有如前面所指定的意义, R'_3 具有前面指定给 R_3 的意义, 其中的任选反应性官能基可任意地被保护性基团保护, 得到式 (I') 的产物:



20 其中 R'_1 、 R'_2 、 R'_3 和 R'_4 都具有如前面所指定的意义, 式 (I₁)、(I₂)、(I₃)、(I₄)、(I₅)、(I₆)、(I₇)、(I₈) 和 (I') 的产物都可以是式 (I) 的产物中之一, 而且如果希望以及有必要的话, 可以由下面以任何的顺序进行的一种或几种转化反应, 得到这些式 (I) 的产物或其它产物:

- 25
- a) 酸官能基的酯化,
 - b) 酯官能基皂化为酸官能基,
 - c) 酯官能基转化为酰官能基,
 - d) 氰官能基转化为酸官能基,
 - e) 酸官能基转化为酰胺官能基, 再任意地转化为硫代酰胺官能基,
 - f) 羧官能基还原为醇官能基,
 - 30 g) 烷氧官能基转化为羟官能基, 或羟官能基转化为烷氧官能基,
 - h) 醇官能基氧化为醛、酸或酮官能基,
 - i) 甲酰基转化为氨基甲酰基,

- j) 氨基甲酰基转化为腈基,
- k) 腈基转化为四唑基,
- l) 烷硫基或芳硫基氧化为相应的亚砷或砷,
- m) 硫官能基、亚砷或砷官能基转化为相应的硫脲官能基,
- 5 n) 氧代官能基转化为硫代官能基,
- o) 羟烷基脱水成为烯基,



- q) β -酮基亚砷官能基转化为 α -酮基硫代酯官能基,
- r) 氨基甲酸酯转化为脲, 特别是磺酰氨基甲酸酯转化为磺酰脲,
- s) 消去能被被保护的反应性官能基的携带的保护性基团,
- 15 t) 用无机或有机酸或者用碱进行盐化, 得到相应的盐,
- u) 外消旋形式离析为各种离析的产物, 这样得到的所述式(I)化合物的所有可能的消旋的、对映体的和非对映体的异构体形式。

7. 如权利要求4中由式(I_B)所定义的化合物作为药物, 所述式(I_B)化合物呈所有可能的外消旋、对映体和非对映体异构体的形式, 以及所述式(I_B)化合物与药用无机或有机酸, 或者无机或有机碱的加和盐的形式。

8. 作为药物的如在权利要求5中所定义的式(I_B)化合物, 以及所述式(I_B)化合物与药用无机或有机酸, 或者无机或有机碱的加和盐。

9. 含有如权利要求4和5中所定义的至少一种药物作为活性成分的药物组合物。

10. 如权利要求4中所定义的式(I_B)化合物在制备用于治疗由于血管紧张肽II的AT₁和/或AT₂受体的异常刺激所导致疾病的药物方面的应用。

11. 如权利要求1至5中所定义的式(I)、(I_A)和(I_B)化合物在制备用于治疗动脉高血压、心功能不全和血管成形术后重新变窄的药物组合物方面的应用。

12. 如权利要求 1 至 5 中所定义的式 (I)、(I_A) 和 (I_B) 化合物在制备用于治疗肾机能不足的药物组合物方面的应用。

13. 如权利要求 1 至 5 中所定义的式 (I)、(I_A) 和 (I_B) 化合物在制备用于治疗和预防与糖尿病有关的心血管疾病的药物方面的应用。

5

说明书

咪唑衍生物在治疗与血管紧张肽 AT_1 及 AT_2 受体有关疾病方面的应用, 某些这样的化合物, 它们的制法, 它们作为医药的应用以及含有它们的药物组合物

5

本发明涉及咪唑衍生物在治疗与血管紧张肽 AT_1 及 AT_2 受体有关疾病方面的新用途, 某些这样的化合物, 它们的制法, 它们作为医药的应用以及含有它们的药物组合物。

血管紧张肽 II 是一种已知促循环的激素, 如在欧洲专利申请 EP 10 0465368 和 EP 0503162 以及国际专利申请 WO 91/14367 中所特别指出的, 它还可作为与中枢神经系统相称的神经肽。

最近已证实, 实际上存在两亚类血管紧张肽 II 受体: 受体 AT_1 和受体 AT_2 。

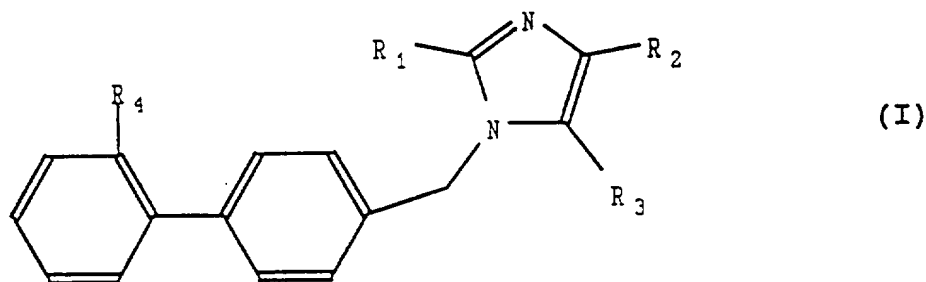
研究的兴趣首先在于, 要证实受体 AT_1 的拮抗剂是一种具有抗高血压活性的物质。

刚刚得到证实, 本发明的式 (I) 化合物不仅有对 AT_1 受体的亲和力, 也有对 AT_2 受体的亲和力。

因此, 本发明的式 (I) 化合物就特别地成为治疗由于对血管紧张肽 II 的 AT_1 受体及 AT_2 受体进行异常刺激而导致的疾病方面新用途的对象。

所以本发明的目的是式 (I) 的化合物在制备用于治疗由血管紧张肽的 AT_2 受体和 AT_2 受体受到异常刺激而导致的疾病所用药物组合物方面的新应用。

25



30

式中, R_1 代表至多含有 6 个碳原子的直链或支链的烷基, 烷基硫基和烷氧基, 以及芳基、芳硫基或芳氧基, 还有基团中烷基为最多含 6 个碳原

子的直链或支链基团的芳烷基,

R_2 代表

a) $-S-R$ 、 $-OR$ 和 $-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{R}}{\text{C}}}-COOH$ 等基团, 这里 R 代表最多含有

8 个碳原子的直链或支链烷基或烯基、最多含有 6 个碳原子的环烷基或芳基, 这些烷基、烯基、环烷基和芳基可任意地含有选自卤素原子、羟基、最多含有 6 个碳原子的直链或支链烷氧基和烷硫基和苯基的一个或多个取代基, 这里的苯基自身也可任意地含有一个或多个选自卤素原子、羟基和最多含有 6 个碳原子的直链或支链烷氧基,

b) 卤素原子,

c) $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-Z$ 基团, 这里 Z 代表羟基、烷氧基或游离的、盐化或酯化的羧基,

R_3 选自

——游离的、盐化的或酯化的羧基,

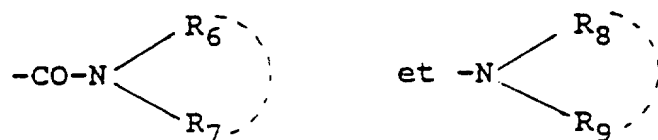
——可任意地带有苯基、噻吩基或四唑基取代基的酰基,

——卤素原子,

——含有最多 8 个碳原子的直链或支链烷基、烯基或烷硫基, 它们可任意含有选自卤原子及如下基团的一个或几个取代基

· 羟基、烷氧基、酰基、芳基,

· 游离的、盐化的、酯化或酰胺化的羧基,



其中, R_6 和 R_7 或 R_8 与 R_9 是相同或不同的, 它们选自

· 氢原子,

· 最多含有 6 个碳原子的酰基、烷基和烯基、以及烷基磺酰基和芳基磺酰基, 这些基团还可任意含有一个或多个相同或不同的, 选自卤素原子、羟基、最多含有 6 个碳原子的烷氧基或游离的、盐化的或酯化的羧基等的取代基,

· 芳基、芳基烷基和芳基烯基，这里的烷基和烯基是最多含有 6 个碳原子的直链或支链的基团，这些芳基、芳烷基和芳烯基可任意地含有一个或多个选自卤素原子、羟基、硝基、最多含有 6 个碳原子的烷基、烯基、卤代烷基、烷氧基和酰基、任意含有一个或两个相同或不同的，
5 最多含有 6 个碳原子烷基取代基的氨基，以及游离的、盐化或酯化的羧基等的取代基，

或者

R_6 和 R_7 以及 R_8 和 R_9 分别与和它们相连的氮原子构成杂环基，这些杂环基可选自咪唑基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、哌啶基、嘧啶基、
10 哒嗪基、哌嗪基、苯基哌嗪基、噁唑基、吗啉基和硫代吗啉基、氮杂萘、二氢吲哚基，这些基团可任意地带有一个或多个选自卤原子、羟基、三氟甲基、最多含有 6 个碳原子的烷基和烷氧基等的相同或不同的取代基，

或者

相同或不同的 R_8 和 R_9 代表一个氨基酸，或者 R_8 或 R_9 中的一个代表
15 氨基甲酰基、烷氧羰基或苄氧羰基，或者 R_8 与 R_9 和与它们相连的氮原子一起构成苯二亚甲酰基或琥珀亚酰基，

R_4 代表

a) $-(CH_2)_{m1} - COOR_{14}$ 、 $-(CH_2)_{m1} - CONHR_{14}$ 、 $-(CH_2)_{m1} - CN$ ，
式中 $m1$ 代表 0 ~ 4 的整数，

20 $-SO_2-NH-SO_2-R_{14}$ ， $-NH-SO_2-R_{14}$ ， $-PO_3R_{14}$ ， $-NH-SO_2-CF_3$ 和

R_{14}

|

$-SO_2-N=C-N(CH_3)_2$ ， $-(CH_2)_{m1}-SO_3R_{14}$ ， $-CO-NH-OR_{14}$ ，
 $-CO-NH-NH-SO_2-CF_3$ ， $-CO-NH-SO_2-R_{14}$ ， $-CH_2SO_2NHCO-R_{14}$ ，
 $-CH_2-SO_2-NHR_{14}$ ， $-CH_2CONH-SO_2R_{14}$ ， $-NHSO_2NHCO-R_{14}$ ，
25 $-NHCONHSO_2-R_{14}$ ， $NH-CH_2-SO_2-NHR_{14}$ ， $-CONHSO_2NR_{14}R_{15}$ ，
 $-SO_2NHCONR_{14}R_{15}$ ， $-SO_2N(R_{14})OR_{15}$ ， $-SO_2NHPO(R_{14})_2$ ，
 $-CONHPO(R_{14})_2$ ， $-SO_2NHCN$ ， $-SO_2NHCOR_{14}$ ， $SO_2-NHCO_2R_{14}$ ，
 $-SO_2NHSO_2NR_{14}R_{15}$ ， $-SO_2NHSO_2N(-CH_2-CH_2-)_2D$ ， $-NHSO_2NHSO_2R_{14}$ ，
 $-NHSO_2NHPO(R_{14})_2$ ， $-NR_{14}COCO_2H$ ， $-SO_2NHCO_2R_{14}$ ，
30 $-SO_2-NH-CS-R_{14}$ ， $-SO_2-NH-CS-NH-R_{14}$ ，

式中 D 代表氧原子或硫原子，

b) $-\text{SO}_2 - \text{W} - \text{R}_{14}$ 基, 式中 W 代表 $-\text{NR}_{15}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}-\text{R}_{15}$ 或 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}_{15}-$ 基团, 式中 R_{14} 和 R_{15} 可以是相同或不同的, 选自氢原子、最多含有 8 个碳原子的直链或支链的烷基或烯基、最多含有 6 个碳原子的环烷基和芳基, 这些烷基、烯基、环烷基和芳基可任意带有一个或几个选自卤原子、羟基、最多含有 4 个碳原子的烷氧基、硝基、氰基、氨基、单烷基或二烷基氨基、游离的、盐化的或酯化的羧基、卤代烷基、烷硫基、卤代烷硫基、卤代烷氧基、氨基甲酰基、酰基、酰氧基、环烷基、环烯基、芳基、苯硫基、吡啶基、四唑基、噻吩基、硝基吡啶基、嘧啶基、二唑基、哌啶基、烷基哌啶基、三唑基、烷基噻唑基、四氢呋喃基和甲基四氢呋喃基等的取代基, 这些基团又任意地含有一个或多个选自卤原子和羟基, 或最多含有 4 个碳原子的烷氧基的取代基;

或者

R_{14} 及 R_{15} 和它们相连的氮原子一起构成一个选自吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、哌嗪基、烷基哌嗪基、苯基哌嗪基、吗啉基、二氢吲哚基的基团, 而且规定, 在式 (I) 化合物中的烷基可任意插入一个或多个选自氧、硫和氮的杂原子, 而且在式 (I) 化合物中的硫原子可任意地与氧结合, 呈砜或亚砜的形式, 所述式 (I) 化合物呈全部可能的消旋、对映体及非对映异构体形式, 以及为所述式 (I) 化合物与无机酸和有机酸或与无机碱和有机碱的加合盐的形式。

在欧洲专利申请 EP465368 和 EP503162 中叙述了如上面所定义的式 (I) 产物, 因而可特别用在这两份欧洲专利申请所指出的方法制备它。

在式 (I) 的产物及在下文中:

——直链和支链烷基一词优选表示甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基, 但也表示戊基或己基, 特别是异戊基和异己基,

——直链和支链烯基一词优选表示乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、丁烯基以及特别是 1-丁烯基, 或者是戊烯基,

——直链和支链炔基一词优选表示乙炔基、丙炔基、丁炔基或戊炔基。

在插入一个或多个杂原子的烷基中, 我们可以列举比如甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、丙硫基丙基、丙氧基丙基、丙硫基乙基、甲硫基甲基,

——卤素原子一词优选表示氯原子，但也可以表示氟原子、溴原子和碘原子，

——直链和支链的烷氧基一词优选表示甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基，但也可以表示直链的仲或叔丁氧基，

- 5 ——酰基一词优选表示具有 1 ~ 6 个碳原子的基团，比如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基或苯甲酰基，但也可以表示戊酰基、己酰基、丙烯酰基、丁烯酰基或氨基甲酰基，

——酰氧基一词表示比如在基团中酰基有如上定义的酰氧基，优选表示甲酰氧基、乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基或苯甲酰氧基，

- 10 ——环烷基一词优选表示环丙基、环丁基和特别是环戊基和环己基，

——芳基一词表示碳环或杂环、不饱和的单环基团或由稠环构成的基团，并规定该杂环基可含有一个或多个选自氧、氮或硫原子的相同或不同杂原子。

- 作为这种芳香基团的例子，我们可列举苯基、萘基，如 2 - 噻吩基
15 和 3 - 噻吩基的噻吩基、如 2 - 呋喃基的呋喃基、如 2 - 吡啶基和 3 - 吡啶基的吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、噻三唑基、噁唑基、噁二唑基、3 - 或 4 - 异噁唑基；如 3 - 苯并噻吩基的苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并吡咯基、
20 苯并咪唑基、苯并噁唑基、萘硫基、二氢吲哚基、吲哚基或嘌呤基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基等，这些基团上可带有一个或多个如上面所定义的取代基，比如像甲基哌嗪基、氟甲基哌嗪基、乙基哌嗪基、丙基哌嗪基、苯基哌嗪基或苯甲基哌嗪基当中。

- 芳烷基一词表示在式中烷基和芳基可分别具有如上的定义的一种基团，作为这种芳烷基的例子我们可以举出苄基、二苯甲基、三苯甲基、
25 萘甲基、茛甲基、噻吩甲基（如 2 - 噻吩甲基）、呋喃甲基（如糠基）、吡啶甲基、嘧啶甲基或吡咯甲基，并规定在如上所举例的基团的非详尽清单中，烷基也完全可表示乙基、丙基或丁基，比如像在苯乙基中；

- 卤代烷基一词优选表示式中烷基如前面所定义而又被一个或多个如前定义的卤素原子取代的基团，作为例子比如在溴乙基、三氟甲基、三
30 氟乙基还有五氟乙基中，

——烷硫基一词优选表示在式中烷基如前面所定义的基团，比如在甲硫基或乙硫基中，

——卤代烷硫基一词优选表示式中烷基如前面所定义，而又被如前面所定义的一个或多个卤素原子所取代的基团，比如在溴代乙硫基、三氟甲硫基、三氟乙硫基或者五氟乙硫基中，

5 ——卤代烷氧基一词优选表示式中烷基如前面所定义，而又被如前面所定义的一个或多个卤素原子所取代的基团，如在溴代乙氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基或五氟乙氧基中，

——芳氧基一词优选表示式中芳基如前面所定义的基团，如在苯氧基中，

10 ——芳硫基一词优选表示式中芳基如前面所定义的基团，如在苯硫基中，

——烷硫基取代的芳基表示比如苯硫基，

——被一个烷硫基取代的芳基表示比如苯甲硫基或苯乙硫基。

15 在全部可以由 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 表示的如前面所定义的基团中，硫原子可以是未与氧结合的，如在烷基硫基、芳硫基、环烷硫基（如环己硫基）中，反之也可以是与氧结合的，如烷基亚磺酰基、环烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、烷基磺酰基、环烷基磺酰基或芳基磺酰基：

20 ——“烷硫基”、“烷基亚磺酰基”和“烷基磺酰基”这些词表示式中的直链或支链的烷基如前面所定义的有关基团，这些基团优选表示甲硫基、羟基甲硫基、乙硫基、氨基乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲基磺酰基、乙基磺酰基，但也可以表示丙硫基、异丙硫基、丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、异戊硫基或异己硫基，或这些基团中的硫被氧化为亚磺酰基或磺酰基的基团，

25 ——“芳硫基”、“芳基亚磺酰基”和“芳基磺酰基”这些词表示式中的芳基如前面所定义的有关基团，比如在苯硫基、吡啶硫基或嘧啶硫基、咪唑硫基、N-甲基咪唑硫基或这些基团中的硫被氧化为亚磺酰基或磺酰基的基团，比如在苯基亚磺酰基或苯基磺酰基中。

在必要时含有氧的烷硫基、烷氧基、芳硫基和芳氧基的取代基中，可以列举比如羟基、烷氧基、游离的、盐化的或酯化的羧基、酰基、酰氧基、烷基、苯基、卤素原子。

30 作为被芳基取代的烷基的例子，可以列举比如苯甲基、二苯甲基、三苯甲基、萘甲基、茚甲基、噻吩甲基（如 2-噻吩甲基）、呋喃基甲基（如糠基）、吡啶基甲基、嘧啶基甲基或吡咯基甲基、同时规定，在

如上所列这些基团例子的非详尽名单中，烷基同样可代表乙基、丙基或丁基，如在苯乙基中。

作为被芳基取代的烯基的例子，可以列举如上面给出的芳烷基中烷基被烯基所代替的例子，比如在苯乙烯基或苯烯丙基中，同时规定，在这些基团中，苯基可用萘基、吡啶基或如前面所定义的芳基代替。

如前面所定义的芳烷基优选表示烷基苯基，如苯甲基、苯乙基以及苯丙基或苯丁基。

在式 (I) 化合物中及在后面所定义的基团的一个或多个取代基所代表或拥有的氨基甲酰基及氨基，表示那些在式中与两个相同的或不同如下基团相连，而得到后一种基团的结构：如与氢相连得到氨基；与如前面定义的烷基相连得到单烷基或二烷基氨基，这时式中的直链或支链烷基含有 1 至 6 个碳原子；还可以与苯基、苯甲基、苯乙基或萘基相连，所有这些基团都可任意地带有如前面以及在下文中指出的取代基。

当如前面所定义的 R_6 和 R_7 ，或者 R_8 和 R_9 ，或者 R_{14} 和 R_{15} 与和它们相连的氮原子一起构成杂环基时，还涉及比如吡咯环基、咪唑环基、吡啶环基、二氢吡啶环基、嘌呤环基、吡咯烷环基、哌啶环基、吗啉环基、哌嗪环基、咪唑啉环基、硫代吗啉环基和氮杂茛基；这些基团可任意地带前面已经叙述过的取代基，特别是带有一个或多个选自氧原子和氟原子、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、苯甲基、甲氧基羰基、乙氧基羰基的取代基，比如在甲基哌嗪基、乙基哌嗪基、丙基哌嗪基、苯基哌嗪基或苯甲基哌嗪基中：在最后两个基团中，如同前面在芳基、芳烷基和芳烯基中所指出的那样，苯基和苯甲基可带有取代基，比如像在氯苯基或三氟苯基中那样。

可以由 R_6 和 R_7 ，或者 R_8 和 R_9 ，或者 R_{14} 和 R_{15} 分别与和它们相连的氮原子所构成的杂环基优选代表饱和杂环基。

另外，在式 (I) 的化合物中，氨基甲酰基或氨基有如下的特点，即氮原子上携带的相同的或不同的基团可以表示脂肪链或带环的链，或者如同前面所定义的 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{14} 和 R_{15} 那样与和它们相连的氮原子构成杂环基。

取代的氨基甲酰基和取代的氨基分别表示在式中氮原子被一个或两个选自前面所定义的基团，特别是被选自如前面所定义的烷基取代的基团，比如在甲氨基或乙氨基或异丙氨基中的一烷基氨基，或者在二甲氨基

基、二乙氨基或甲乙氨基中的二烷基氨基，这些烷基可任意地带有如前面所定义的取代基，比如甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基。

- 作为例子以及一种非详尽的方式，“氨基甲酰基”一词表示在氮原子上被一个或两个任意地带有如前所定义取代基的烷基取代，而特别形成了 N - 单烷基氨基甲酰基（如 N - 甲基氨基甲酰基、N - 乙基氨基甲酰基）或 N,N - 二烷基氨基甲酰基（如 N,N - 二甲基氨基甲酰基、N,N - 二乙基氨基甲酰基）、N - （羟基烷基）氨基甲酰基（如 N - 羟甲基氨基甲酰基、N - 羟乙基氨基甲酰基）、苯基氨基甲酰基、吡啶基氨基甲酰基、苯甲基氨基甲酰基、N - 甲基 - N - 苯基氨基甲酰基、吡啶基甲基氨基甲酰基等取代的氨基甲酰基。另外，在取代烷基中还可以列举被如上所定义的氨基甲酰基所取代的烷基，以形成如氨基甲酰甲基或氨基甲酰乙基的氨基甲酰烷基。

氨基可以是烷氧羰基氨基，这时此基团优选为叔丁氧羰基氨基或苯甲氧羰基氨基。

- 15 此氨基和氨基甲酰基还特别可以被一个或 2 个选自 20 种天然氨基酸的氨基酸取代，比如特别是脯氨酸，或比如甘氨酸、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸或苯丙氨酸或其它为本领域专业人员公知的天然氨基酸。

- 20 根据 m_1 代表 0、1、2、3 或 4 的值， $-(CH_2)_{m_1}-$ 表示一根单键、亚甲基、亚乙基、亚丙基或亚丁基。

式 (I) 化合物中的一个或多个羧基可以被本领域技术人员公知的基团盐化或酯化，其中可以列举有：

- 在盐化化合物中有无机碱基，如一当量的 Na、K、Li、Ca、Mg、 NH_4 ，或有机碱基团，如甲胺、丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、N,N - 二甲基乙醇胺、三（羟甲基）氨基甲烷、乙醇胺、吡啶、皮考啉、二
25 环己基胺、吗啉、苄胺、普鲁卡因、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、N - 甲基谷氨酸，

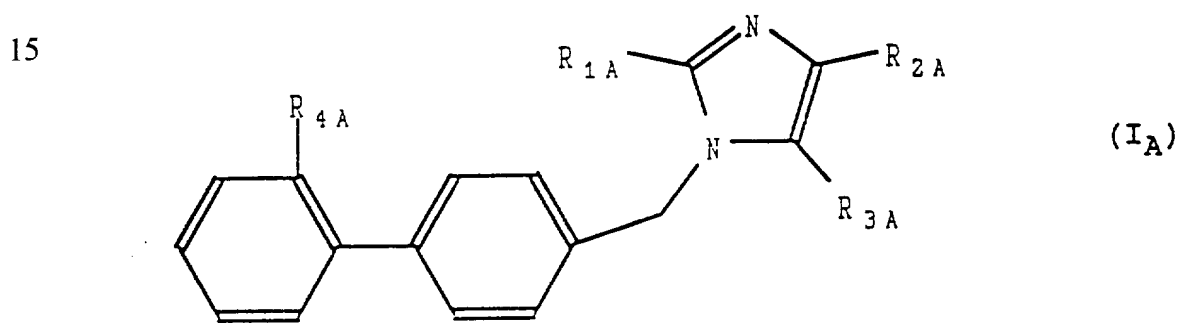
- 在酯化的化合物中，有为形成烷氧羰基的烷基，比如甲氧羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基、或苄氧羰基，这些烷基可带有选自卤素原子、羟基、烷氧基、酰基、酰氧基、烷硫基、氨基或芳基等的取代基，比如在
30 氯甲基、羟丙基、甲氧甲基、丙氧甲基、甲硫甲基、二甲基氨基乙基、苯甲基或苯乙基中。

式 (I) 化合物和无机酸或有机酸形成的加合盐可以是比如, 与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸、丙酸、乙酸、甲酸、苯甲酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、苹果酸、柠檬酸、草酸、羟基乙酸、天冬氨酸、抗坏血酸、烷基单磺酸 (如甲磺酸、乙磺酸、丙磺酸)、烷基二磺酸 (如甲二磺酸、 α 、 β 、乙二磺酸)、芳基单磺酸 (如苯磺酸) 和芳基二磺酸等形成的盐。

当 R_2 和 R_3 表示两个都含有硫的基团时, R_2 和 R_3 是相同或不同的, 在本发明的优选化合物中, 这些含硫的基团不一定具有相同的氧化度。

因此, R_2 和 R_3 可特别表示被一个或多个卤原子如氯或氟取代的烷基, 形成比如 $-S-CF_3$ 、 $-S-CHF_2$ 、 $-S-CH_2F$ 、 $-S-CF_2-CHF_2$ 、 $-S-CF_2-CF_3$ 基。

本发明的目的特别在于如上所定义并符合式 (I A) 的化合物的如前面所定义的应用:



式中 R_{1A} 表示最多含有 6 个碳原子的直链或支链烷基或烷硫基,

R_{2A} 表示

25 a) $-S-R_A$ 和 $-\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}_A \end{array}-\text{COOH}$ 基, 式中 R_A 表示最多含有 8 个碳原

子的直链或支链烷基或烯基、环烷基或苯基, 这些基团可任意地带有一个或多个选自卤素原子, 更具体为氟的取代基,

b) 卤素原子,

30 c) $-\begin{array}{c} \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array}-Z$ 基, 其中 Z 表示一个游离的、盐化的或酯化的羧基,

R_{3A} 表示

——一个游离的、盐化的、酯化或酰胺化的羧基,

——可任意带有苯基、苯甲基、苯乙基或四唑基取代基的甲酰基和乙酰基，

——卤原子，

——最多含有 8 个碳原子的直链或支链的烷基、烯基或烷硫基，它们可

- 5 任意地带有一个或多个选自羟基、烷氧基、酰基、苯基、游离的、盐化或酯化的羧基、氨基甲酰基和取代氨基等的取代基，在该取代氨基甲酰基和氨基的氮原子上可任意地带有一个或二个选自最多含有 6 个碳原子的烷基、酰基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、苯基的取代基，这些基团还任意地带有一个或多个选自卤原子、羟基和最多含有 4 个碳原子的直链或支链的烷氧基等的取代基，
- 10

R_{4A} 表示

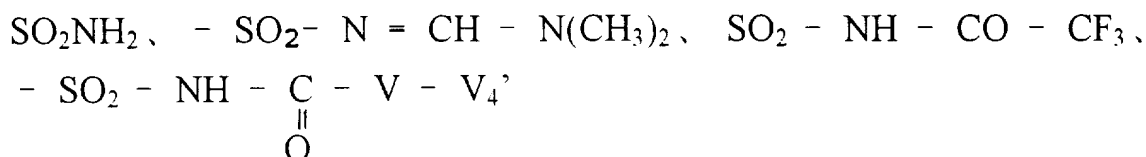
$SO_2 - W_A - R_{16A}$ ，式中 W_A 表示 $-NH-$ 、 $NH-CO-$ 、 $-NH-CO-O-$ 、 $N = CH - N - R_{17A}$ 或 $-NH - CO - NH -$ 基，而且 R_{16A} 和 R_{17A} 表示

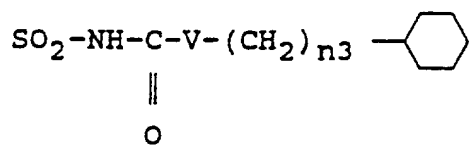
|

- 15 氢原子、最多含有 4 个碳原子的直链或支链烷基或烯基，或者芳基、这些基团可任意地带有一个或多个选自卤原子、羟基、最多含有 4 个碳原子的烷氧基、硝基、氰基、氨基、单烷基和二烷基氨基、游离的、盐化的或酯化的羧基、环己基、环己烯基、吡啶基、噻吩基和苯基等的取代基，这些基团可以任意地带有一个或多个选自卤原子、羟基或含有最多 4 个碳原子的烷氧基等取代基，而且规定，在式 (I_A) 化合物中的硫原子可任意地与氧结合，呈砒或亚砒的形式，
- 20

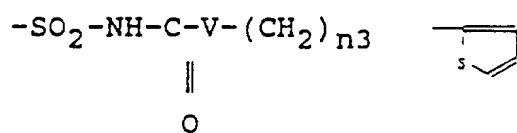
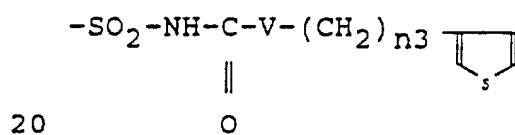
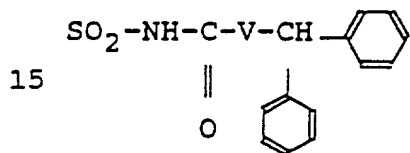
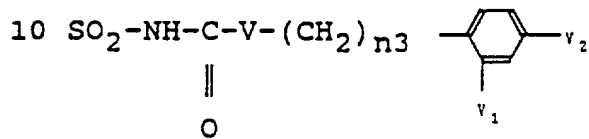
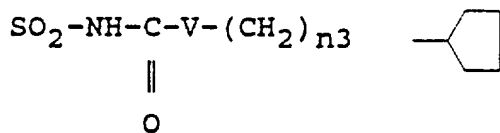
所述的式 (I_A) 化合物处于各种可能的消旋体、对映异构体和非对映异构体的形态，以及所述式 (I_A) 化合物与无机或有机酸，或者与无机或有机碱加合盐的形态。

- 25 式 R_{4A} 表示的 $SO_2 - W_A - R_{16A}$ 基可特别表示如下基团：

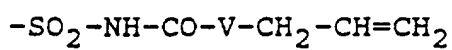
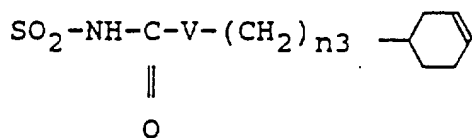




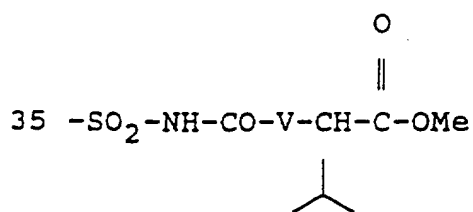
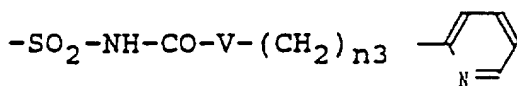
5



25



30



这里 n_3 表示 0 ~ 3 的整数, V 表示 - NH -、- O - 或一个单键, V_1 和 V_2 可相同或不同, 表示氢原子、卤原子 (特别是氯和氟) 和烷氧基 (特别是甲氧基)、 V_4 表示一个氢原子、烷基, 特别是比如甲基、乙基、丙基和丁基。

5 本发明特别具有的目的是下面分别命名为 P1 至 P13 的式 (I) 化合物的如前面所定义的应用:

—— 2 - 丁基 - 1 - [(2' - (((环己基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) - 4 - 基)甲基]4 - (甲硫基)1H - 咪唑 - 5 - 羧酸,

10 10 磺酰基)(1,1' - 联苯基) - 4 - 基)甲基]1H - 咪唑 - 5 - 羧酸,

—— 2 - 丁基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) - 4 - 基)甲基]1H - 咪唑 - 5 - 羧酸,

—— 2 - 丁基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((1 - B - 苯丙基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) - 4 - 基)甲基]1H - 咪唑 - 5 - 羧酸,

15 15 磺酰基)(1,1' - 联苯基) - 4 - 基)甲基]4 - 甲硫基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸,

—— 2 - 丁基 - 1 - [(2' - (((4 - 氟)苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]4 - 甲硫基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸,

20 20 磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]4 - 甲硫基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸,

—— 2 - 丁基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((2 - 噻吩基)甲氧基羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]1H - 咪唑 - 5 - 羧酸,

25 25 磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]1H - 咪唑 - 5 - 羧酸,

—— 2 - 丁基 - 1 - [(2' - (((环己烯 - 4 - 基)甲氧基羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]4 - 甲硫基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸,

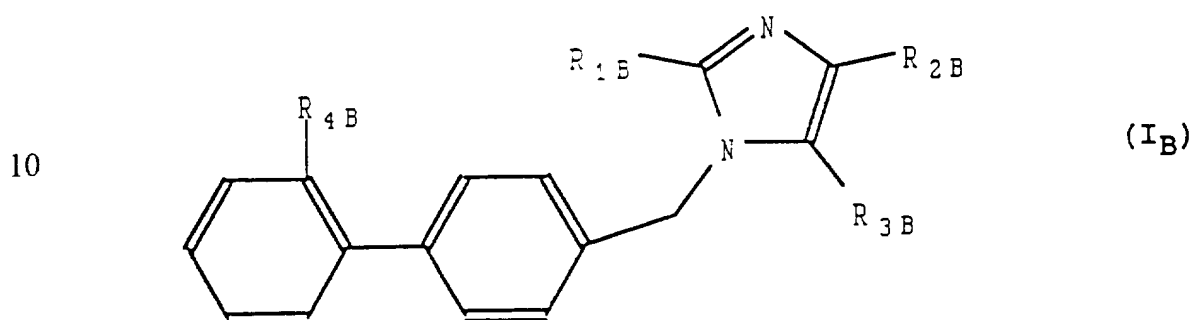
—— 2 - 丁基 - 1 - [(2' - (((环己基)甲氧基羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基] - 4 - 甲硫基]1H - 咪唑 - 5 - 羧酸,

30 30 磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]1H - 咪唑 - 5 - 羧酸,

——((4' - ((2 - 丁基 - 5 - 甲酰 - 4 - 甲氧基 - 1H - 咪唑 - 1 - 基)甲基)(1,1' - 联苯基)2 - 基)磺酰基)氨基甲酸苯甲酯。

可如在欧洲专利申请 EP 0503162 中所指出的方法来特别制备如上指出的各化合物。

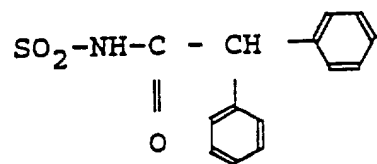
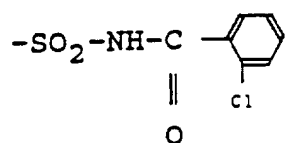
- 5 在式 (I) 和 (I_A) 的产物中, 某些式 (I_B) 的产物是新型的。
本发明还有一个具体的主题就是式 (I_B) 的化合物



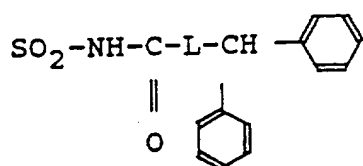
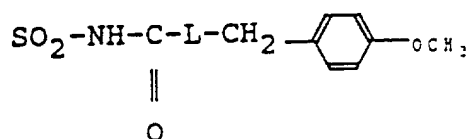
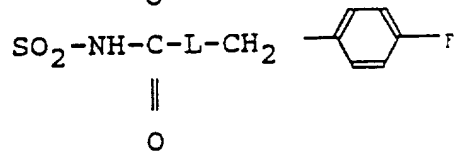
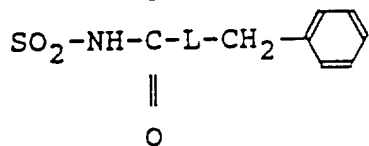
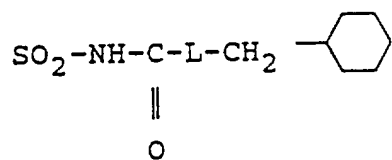
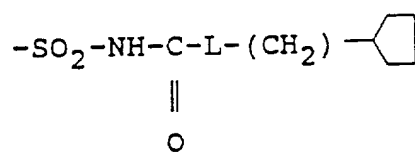
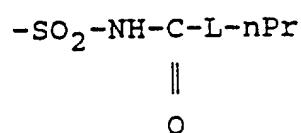
式中:

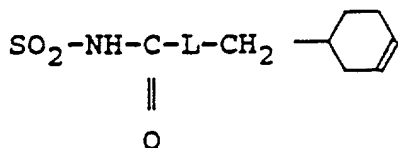
- 15 R_{1B}表示最多含4个碳原子的直链或支链烷基,
R_{2B}表示可任意带有一个或多个氟取代基, 最多含有4个碳原子的直链或支链的烷硫基,
R_{3B}表示
——游离的、盐化的、酯化的或酰胺化的羧基,
20 ——酰基、氨基甲酰基,
——最多含有6个碳原子, 并任意带有1个或多个选自卤原子、羟基、烷氧基、游离的、盐化的、酯化或酰胺化的羧基、苯基及可任意带有苯基及苯甲基取代基的氨基甲酰基等的取代基的烷基和烯基,

R_{4B} 代表 $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、

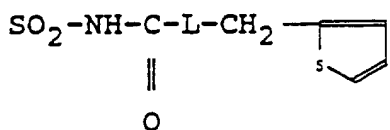
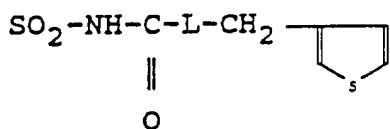


$-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}_2\text{Pr}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}_2\text{Bu}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}_2\text{H}$,





5



10

等基团，这里 L 代表 - O - 或 - NH -，还规定，式 (I_B) 化合物中的硫原子上可任意连有氧，呈砷或亚砷的形式，所述式 (I_B) 的化合物呈各种可能的消旋异构体、对映异构体和非对映异构体的形式，以及所述式 (I_B) 化合物和无机或有机酸，或者和无机或有机碱的加合盐的形式。

15

本发明特别具有的主题是对应于如下结构的如前所定义的式 (I_B) 化合物：

—— 2 - 丁基 - α - 羟基 - α - 甲基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((苯甲氧基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]1H - 咪唑 - 5 - 乙酸，

20

—— 2 - 丁基 - α - 羟基 - α - 甲基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((丙氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]1H - 咪唑 - 5 - 乙酸，

—— 2 - 丁基 - α - 羟基 - α - 甲基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]1H - 咪唑 - 5 - 乙酸，

25

—— 2 - 丁基 - 1 - [(2' - (((环己基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基] α - 羟基 - α - 甲基 - 4 - (甲硫基) 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸，

30

—— 1 - [(2' - (((苯甲基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基] α - 羟基 - 4 - (甲硫基) 2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸，

—— 1 - [(2' - (((环己基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基] 4 - (甲硫基) 2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸钠，

—— 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸,

—— α - 丁基 - α - 羟基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸钠,

—— α - 羟基 - 4 - (甲硫基) α - 苯基 - 1 - ((2' - (((((苯基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸,

10 —— 1 - ((2' - (((((环己基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)4 - (二氟甲基)硫)2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸,

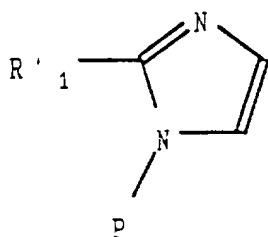
—— 4 - ((二氟甲基)硫) - 1 - ((2' - (((((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸,

—— 4 - ((二氟甲基)硫)2 - 丙基 - 1 - ((2' - (((((2 - 噻吩甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)1H - 咪唑 - 5 - 羧酸。

15 本发明的另一主题是如前面所定义的式 (I) 化合物的制备方法, 其特征在于:

一种方法是让式 (II) 的化合物进行卤化反应, 得到式 (III) 的化合物:

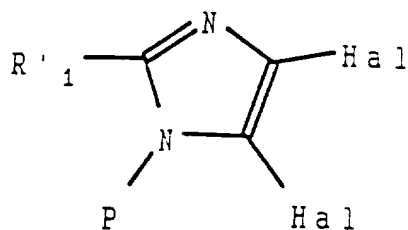
20



(II)

25

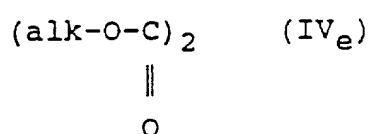
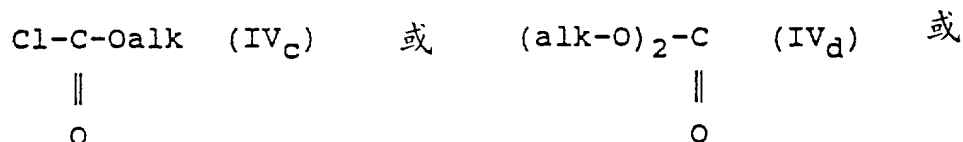
式中 R'_1 有如同前面给 R_1 的定义, 其中任意的活性官能基可任意地为保护基所保护, P 表示氮原子保护基,



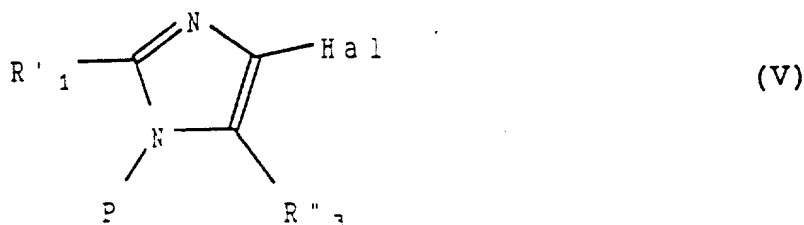
(III)

30

式中 R_1' 和 P 有如前面的定义, Hal 表示卤原子, 让此化合物的卤原子中的一个进行卤素-金属交换反应, 然后与式 (IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd) 或 (IVe) 中的一种化合物反应, 得到式 (V) 的化合物:

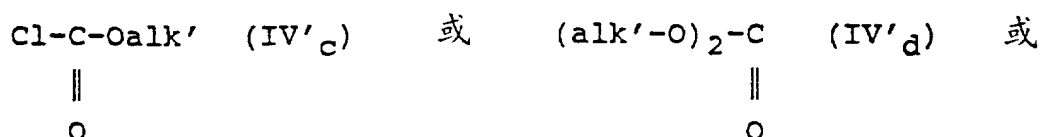


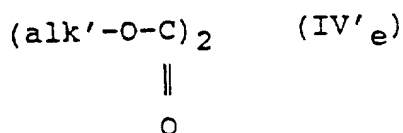
式中 R' 有如同对前面 R 的定义, 在式中任意的活性官能基可任意地被保护基保护, alk 表示最多含有 4 个碳原子的烷基,



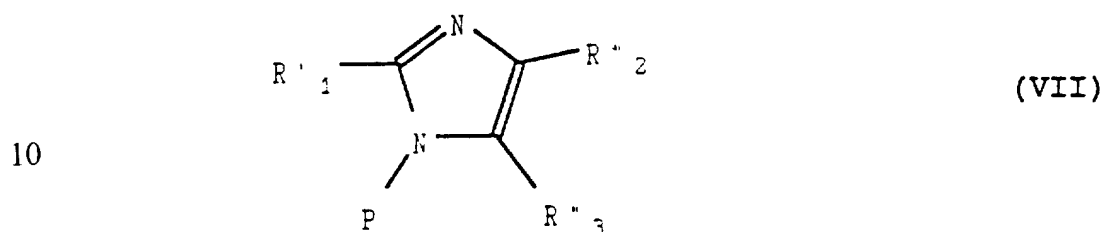
式中 R_1' 、P 和 Hal 都有如同前面所指出的意义, R_3'' 表示如前面所定义的 $S-R'$ 或 $K-O-alk$, 而 K 表示 $-\overset{\overset{O}{||}}{C}-$ 或 $-\overset{\overset{O}{||}}{C}-\overset{\overset{O}{||}}{C}-$ 基团,

式 (V) 化合物在卤素原子上可以进行卤素-金属交换反应, 然后与式 (IVa')、(IVb')、(IVc')、(IVd') 或 (IVe') 的化合物反应, 得到式 (VII) 的化合物:



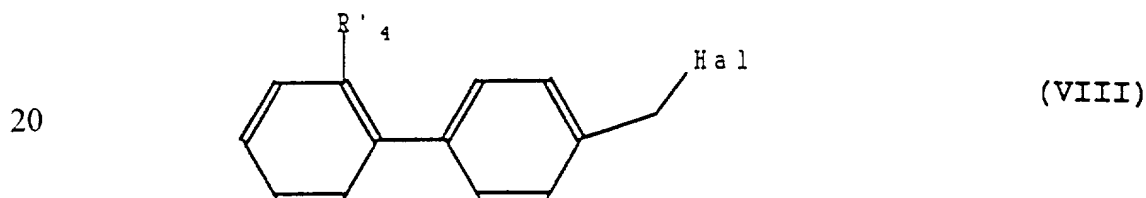


5 式中 R'' 和 R' 相同或不同，与前面 R' 的意义相同，式中任意的活性官能基任意地被保护基所保护， alk' 与 alk 相同或不同，表示最多含有 4 个碳原子的烷基，

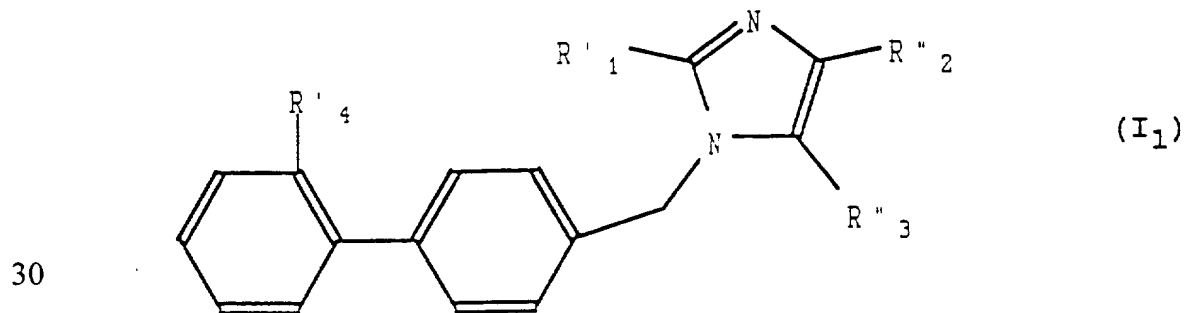


15 式中 R'_1 和 P 具有如前面所指定的意义， R'_2 和 R'_3 相同或者不同，表示如前面所定义的 $-\text{S}-R'$ 、 $-\text{S}-R''$ 、 $-\text{K}-\text{O}-\text{alk}$ 或 $-\text{K}-\text{O}-\text{alk}'$ 基团，式中 R' 、 R'' 、 alk 、 alk' 和 K 都具有如前面所指定的意义，

将式 (VII) 化合物被如前面所定义的 P 封闭的胺官能团释放，然后与式 (VIII) 的化合物反应，得到式 (I_1) 的化合物：

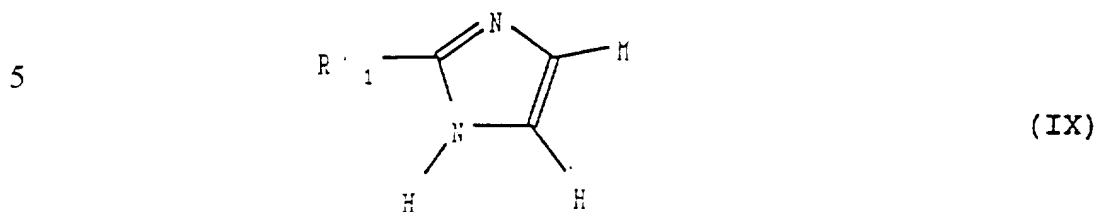


25 式中 R'_4 具有如前面指定给 R_4 的意义，在式中任意的活性官能基可被保护基任意地保护， Hal 表示卤原子，

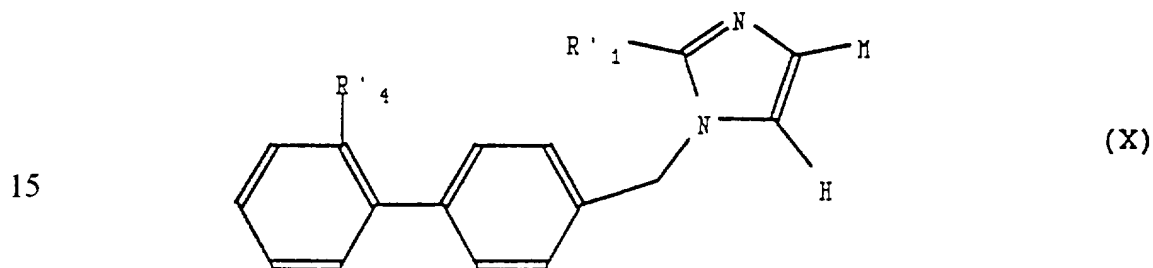


式中 R'_1 、 R'_2 、 R'_3 和 R'_4 都具有如前面所指定的意义；

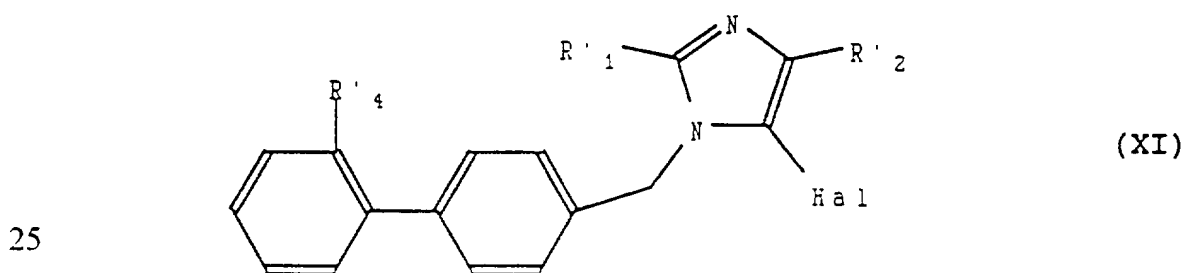
另一种方法是让式 (IX) 的化合物与如前面所定义的式 (VIII) 化合物反应, 得到式 (X) 的化合物:



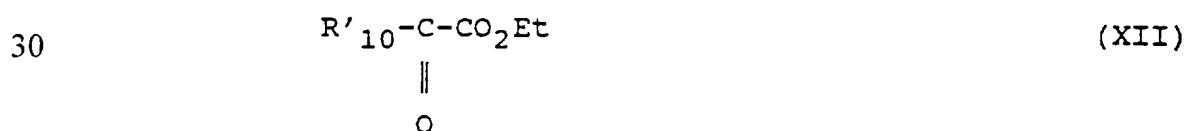
10 式中 R_1' 具有如前面所指定的意义, M 表示氢原子或 R_2' 基, R_2' 具有如前面指定给 R_2 的意义, 其中任意的活性官能基可任意地被保护基保护:



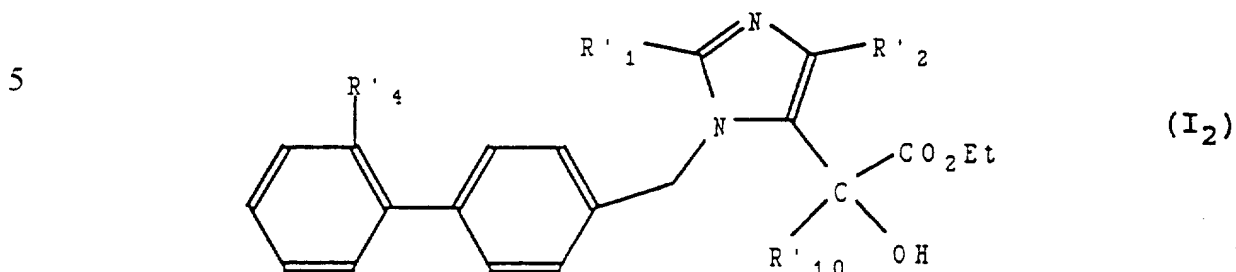
20 式中 R_1' 、 M 和 R_4' 都具有如前面所指定的意义; 当 M 表示如前面所定义的 R_2' 时, 式 (X) 的化合物进行卤代反应, 得到式 (XI) 的化合物:



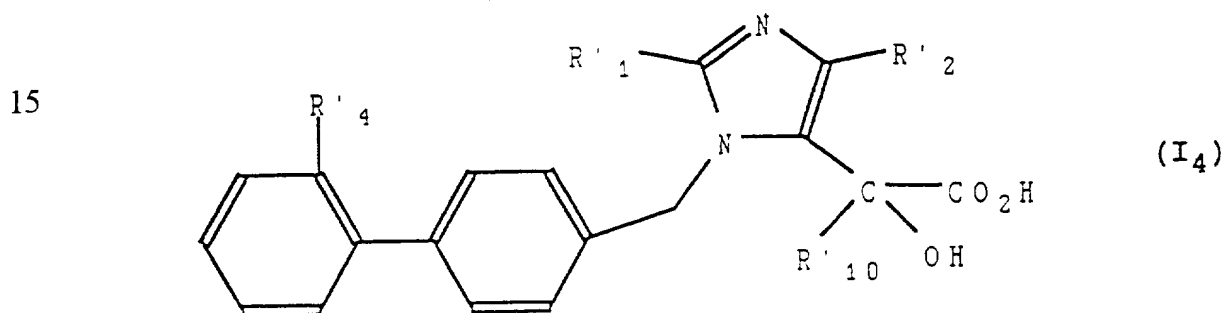
式中 R_1' 、 R_2' 和 R_4' 具有如前面指定的意义, 让它进行卤素-金属交换反应, 然后与式 (XII) 的化合物反应得到式 (I₂) 的化合物:



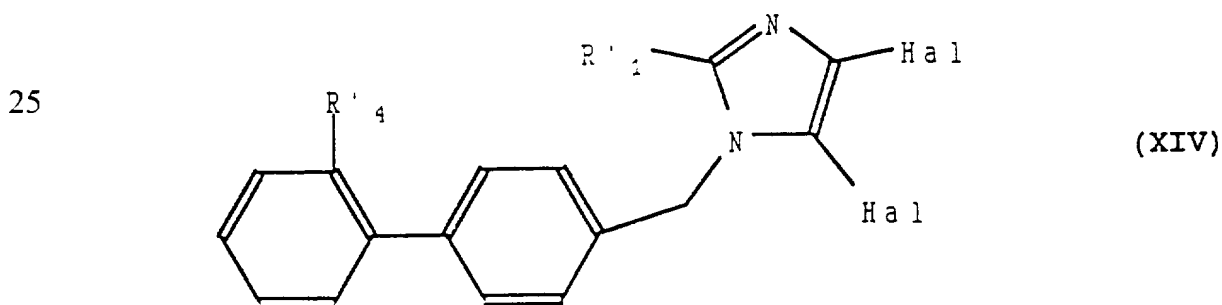
式中 R_{10}' 如前面指定给 R_{10} 的意义, 其中任意的活性官能基可任意地被保护基保护:



- 10 式中 R_1' 、 R_2' 、 R_4' 和 R_{10}' 具有如前面所指定的意义;
或者是
让式 (I₂) 的化合物进行皂化反应, 得到式 (I₄) 的化合物:

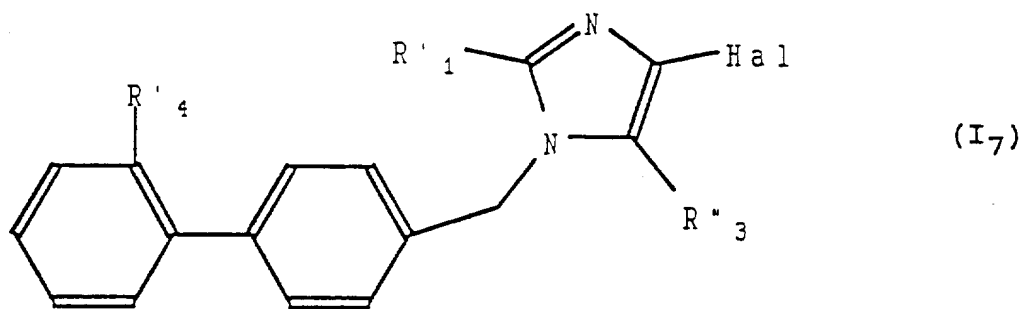


- 20 式中 R_1' 、 R_2' 、 R_4' 和 R_{10}' 具有如前面所指定的意义, 当化合物 (X) 中的 M 表示氢原子时, 可让它进行卤化反应, 得到式 (XIV) 化合物:



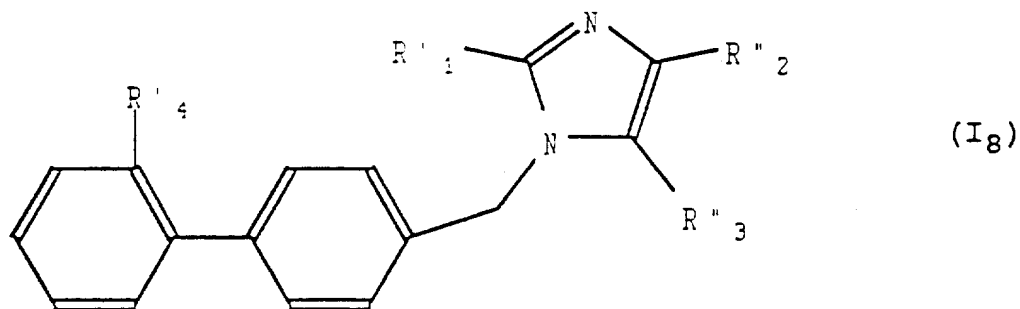
- 30 式中 R_1' 、 R_4' 和 Hal 都具有如前面所指定的意义, 可将其进行卤素-金属交换反应, 然后与前面所定义的 (IV_a)、(IV_b)、(IV_c)、(IV_d) 和 (IV_e) 化合物反应, 得到式 (I₇) 的化合物

5



式中 R'_1 、 R'_4 、Hal 和 R''_3 都具有如前面所指定的意义，产物 (I₇) 可进行卤素-金属交换反应，然后与如前面所定义的 (IV'_a)、(IV'_b)、
10 (IV'_c)、(IV'_d) 或 (IV'_e) 化合物反应，得到式 (I₈) 的化合物：

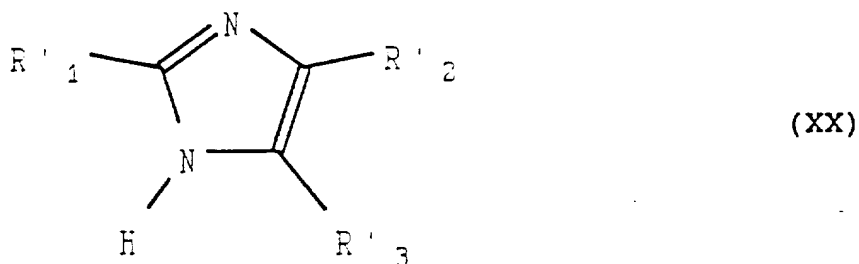
15



式中 R'_1 、 R'_4 、 R'_2 和 R'_3 具有如前面所定义的意义；

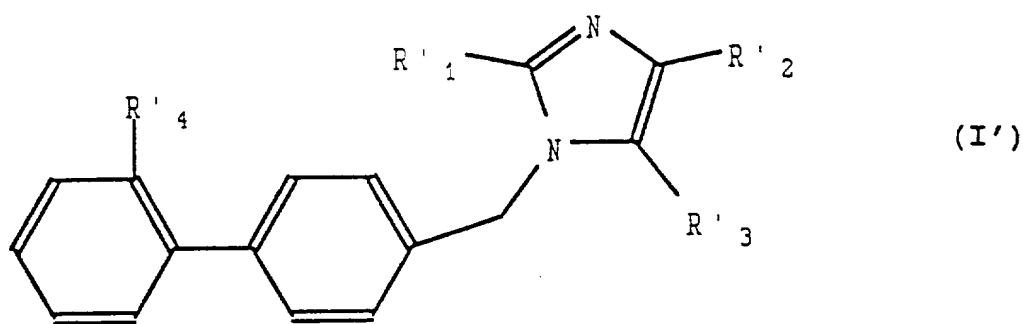
再一种方法是让式 (XX) 的化合物与如前面所定义的式 (VIII) 化合物反应，得到式 (I') 的化合物：
20

25



式中 R'_1 和 R'_2 具有如前面所指定的意义， R'_3 具有如前面指定给 R_3 的意义，其中任意的活性官能基可任意地被保护基保护，
30

5



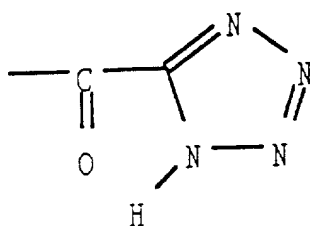
式中 R'_1 、 R'_2 、 R'_3 和 R'_4 具有如前面所指定的意义,

式 (I₁)、(I₂)、(I₃)、(I₄)、(I₅)、(I₆)、(I₇)、
 10 (I₈) 和 (I') 的化合物都可以是式 (I) 的化合物, 如果有必要, 可
 以让它们以任何顺序通过如下的一个或几个转化反应, 从一个式 (I)
 的化合物得到另一个式 (I) 的化合物:

- a) 酸官能团酯化,
- b) 酯官能团皂化成为酸官能团,
- 15 c) 酯官能团转化为酰基官能团,
- d) 氰基官能团转化为酸官能团,
- e) 酸官能团转化为酰胺官能团, 然后如有必要转化为硫代酰胺官能
 团,
- f) 羧基官能团还原为醇官能团,
- 20 g) 烷氧基官能团转化为羟基官能团或者羟基官能团转化成烷氧基官
 能团,
- h) 醇官能团氧化为醛、酸或酮官能团,
- i) 甲酰官能团转化为氨基甲酰基官能团,
- j) 氨基甲酰基转化为腈,
- 25 k) 腈基转化为四唑,
- l) 烷硫基或芳硫基氧化为相应的亚砷或砷,
- m) 硫官能团、亚砷或砷转化为相应的硫代肟官能团,
- n) 氧代官能团转化为硫代官能团,
- o) 羟基烷基脱水成为烯基,

30

p) 酸官能团转化为



官能团,

5

q) β - 氧代亚砷官能团转化为 α - 氧代硫代酯,

r) 氨基甲酸酯转化为尿素, 特别是由磺酰基氨基甲酸酯转化为磺酰脲,

s) 除去被保护基团可能带有的保护基团,

10 t) 用无机或有机酸, 或碱进行盐化, 得到相应的盐,

u) 离析对映体成为离析的产物,

所述式 (I) 化合物这样就可以以各种可能的消旋、对映体和非对映体异构的形式得到。

15 在实施本发明的优选条件中, 如前面所定义的式 (II) 和 (X) 化合物分别卤化为如前面所定义的式 (IV) 和式 (X) 或 (XIV) 化合物的反应可以在本领域技术人员所用的条件下进行, 特别是用溶于二氯甲烷中的 N - 溴琥珀酰亚胺或溶于乙酸中的溴进行溴化。

20 通过如前面所定义的式 (III) 化合物与如正丁基铝的金属有机化合物, 在如四氢呋喃 (THF) 的溶剂中, 在大约 -78°C 的温度下反应, 然后再与式 (IV_a)、(IV_b)、(IV_c)、(IV_d) 或 (IV_e) 化合物反应就可以得到相应的式 (V) 化合物。

25 如前面所定义的式 (V) 化合物与如前面所定义的 (IV_a')、(IV_b')、(IV_c')、(IV_d') 或 (IV_e') 化合物反应, 得到如前面所定义的式 (VII) 化合物的反应可以使用正丁基锂为金属化试剂, 以同样方式进行。

可以在本领域技术人员已知使用的条件下, 将被如前所定义的 P 保护的如前所定义的式 (VII) 化合物的胺基解保护, 特别是当 P 表示 $-\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 基团时, 用三氟乙酸或在氟离子下进行。

30 在式 (VIII) 化合物中, Hal 优选表示溴原子, 但也可以表示氯原子或碘原子。

式 (VIII) 化合物与式 (VII) 或式 (IX) 或式 (XX) 化合物的反应, 可以在诸如二甲基甲酰胺 (DMF) 或者二甲基乙酰胺、THF、

二甲氧基乙烷或二甲基亚砷 (DMSO) 等溶剂中, 在溶剂回流或环境温度下, 最好在搅拌下进行; 该反应优选在如 NaOH 或 KOH, 或者在 Na_2CO_3 或 K_2CO_3 或者甲醇、乙醇或叔丁醇的钠或钾醇溶液存在下进行。

5 通过在比如 THF 或甲苯的溶剂中, 使如前面所定义的式 (XII) 化合物与式 (XI) 化合物的镁衍生物反应就得到如前面所定义的式 (I_2) 化合物。

通过式中表示比如溴原子的如前面所定义的式 (XI) 化合物与比如异丙基氯化镁的镁化合物在如甲苯之类的溶剂中反应, 就得到了式 (XI) 化合物的镁衍生物。

10 可以按照本领域技术人员所知的常用方法可以使如前所定义式 I_2 化合物进行皂化反应, 生成如前面所定义的式 (I_4) 化合物, 反应在比如 Na_2CO_3 或 K_2CO_3 或者 Cs_2CO_3 存在下, 在如甲醇或乙醇、二噁烷或二甲氧基乙烷中进行。

15 在与由如前面所定义的式 (III) 化合物得到如前所定义的式 (V) 和式 (VII) 化合物时所确定的相同条件下, 可以进行由前面所定义的式 (XIV) 化合物转化为如前面所定义的式 (I_7) 化合物, 再转化为如前面所定义的式 (I_8) 化合物的反应。

20 根据 R_1' 、 R_2' 、 R_2'' 、 R_3' 、 R_3'' 和 R_4' 所代表内容的不同, 式 (I_1)、(I_2)、(I_4)、(I_7)、(I_8) 和 (I') 的化合物可构成或不构成式 (I) 的化合物, 但能得到式 (I) 的化合物, 或经过一步或几步如前面所定义的反应 a) 至 u) , 转变为另外一种式 (I) 的化合物。

如果需要, 如前面所定义的某些反应化合物可能携带的各种活性官能基可以被保护起来, 这涉及能够用适当的保护基保护的羟基、酰基、游离羧基或者氨基和单烷基氨基。

25 在下面的非详尽性清单中, 列出了保护活性官能基的例子:

——羟基可以被比如像叔丁基、三甲硅基、叔丁基二甲基硅基、甲氧甲基、四氢吡喃基、苯甲基等烷基或乙酰基保护,

——氨基可以被比如乙酰基、三苯甲基、苯甲基、叔丁氧羰基、苯二酰亚胺基或在肽化学中熟知的其它基团保护,

30 ——酰基如甲酰基被保护比如呈环状或非环状的醇缩醛或硫代醇缩醛的形式, 比如二甲基或二乙基缩醛或者亚乙基二氧缩醛, 或者是二乙基硫代缩醛或亚乙基二硫化缩醛,

——如前所述的化合物的酸官能基如果需要可在比如氯甲烷中，在环境温度和在 1 - 乙基 - 3 - 二甲基氨基丙基碳化二亚胺存在下，被伯胺或仲胺酰胺化，

——酸官能团可以被保护成为比如和容易裂解的酸所形成的酯的形式，

5 比如苯甲基酯或丁酯，或者在肽化学中熟知的酯。

如果希望或有必要，可以按如后面所指出的进行如前面所定义的可对式 (I₁)、 (I₂)、 (I₄)、 (I₇)、 (I₈) 和 (I') 化合物进行的反应。

10 a) 如果希望，前面所述的化合物可以作为与任意的羧基官能团进行酯化反应的对象，这个反应是按照本领域技术人员公知所用的方法进行。

b) 如果希望，如前所述化合物的酯官能团，任意地转化为酸官能团，是在本领域技术人员熟知使用的条件下，具体通过酸或碱，比如 Na₂CO₃ 或 K₂CO₃ 在如甲醇的醇介质中，或者通过盐酸或硫酸进行水解来实现。

15 c) 在酯基 - $\begin{array}{c} \text{C} - \text{O} - \text{E}_1 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 官能团上的加成反应，可特别通过含碳阴

离子 $\begin{array}{c} \text{E}_2 \\ \diagup \\ \text{C}^- \\ \diagdown \\ \text{E}_4 \end{array}$ 的反应来实现，在前一个酯基上，E₁ 可表示任意有取代

20 基，或任意被保护为酰基 - $\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} - \begin{array}{c} \text{E}_2 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{E}_4 \end{array}$ 的烷基或芳基，而在后边的阴

离子中，E₂、E₃ 和 E₄ 可以是相同的或不同的，选自氢原子、烷基、烷硫芳基、烷基亚砷基、芳基 亚砷基、烷基砷基、芳基砷基、酰基、游
25 离的、盐化的、酯化的或酰胺化的羧基，这里的烷基、烷硫基和芳基可任意带有如前指出的取代基或保护基。

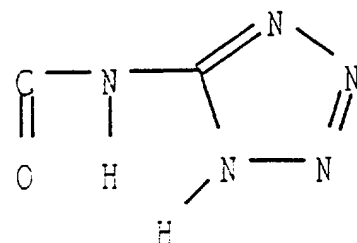
按照在实验部分特别叙述，或本领域技术人员公知使用的方法来进行这个反应。

30 d) 如果需要，如前所述化合物的任意氰基官能团，在本领域技术人员公知使用的条件下，通过在比如硫酸、冰醋酸和水混合物(最好是等比例的)酸介质中，或者在回流的碳酸钠、乙醇和水的混合物中进行双重水解、可转化为酸官能团。

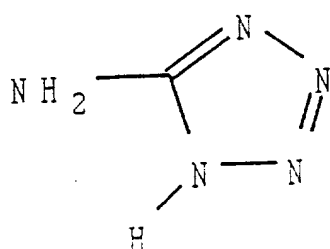
e) 酸官能团转化为酰胺官能团的反应, 特别能首先按照本领域技术人员公知使用的条件, 通过与比如 SOCl_2 反应生成酰氯, 然后进行如前面指出的酰胺化, 或者用前述的酸直接酰胺化。

具体说, 可以通过特别是在如甲苯或苯的溶剂中与 SOCl_2 反应, 可

以由酸官能团转化为酰氯官能团, 然后再与胺



反应得到基团



如果需要, 通过在甲苯中特别和 LAWESSON 试剂反应, 可将如此得到的酰胺转变为硫代酰胺。

f) 如果希望, 可通过本领域技术人员公知的方法, 将前述化合物的任意游离或酯化的羧基官能团还原为醇官能团: 按照本领域技术人员公知的方法, 特别是在如 THF 或者二噁烷或乙醚的溶剂中, 用氢化锂铝将任意的酯化羧基官能团还原为醇官能团。

如果希望, 特别可用硼化氢将前述化合物的任意游离羧酸官能团还原为醇官能团。

g) 如果希望, 在本领域技术人员公知使用的条件下, 比如在如二氯甲烷的溶剂中, 通过三溴化硼, 通过吡啶的氢溴酸盐或盐酸盐, 或在水或回流三氟醋酸中的氢溴酸或盐酸, 就可将前述化合物的任意烷氧基官能团, 具体如甲氧基转化为羟基官能团。

h) 如果希望, 在本领域技术人员公知使用的条件下, 比如与氧化镁作用生成醛, 或者与 Jones 试剂作用而成为酸, 能将如前所述化合物的任意醇官能团转化为醛官能团, 或氧化为酸。

i) j) 按照本领域技术人员公知使用的条件, 比如通过酮基肼和用胺取代 (Chem. Comm. 1971, p733) 可以特别针对 R_3 和 R_4 进行将甲酰基转变为氨基甲酰基, 及将氨基甲酰基转变为脒的反应。

k) 如果希望, 在本领域技术人员熟知使用的条件下, 比如通过如在以下参考文献中叙述的方法中所指出的, 通过金属叠氮化合物, 如叠氮钠或叠氮三烷基锡与腈官能团进行环化加成, 可以将如前所述化合物的任意腈官能团转化为四唑基:

5 J. Organometallic Chemistry, 33 337 (1971) KOZIMA S 等。

l) 如果希望, 在本领域技术人员熟知使用的条件下, 比如在如二氯甲烷或二噁烷中, 在环境温度下用过氧酸, 如过乙酸或间氯过苯甲酸, 或臭氧、过硫酸氢钾、过碘酸钠作用, 可将如前所述化合物的任意烷硫基或芳硫基转变为相应的亚砷基或砷基。

10 通过将含有烷硫基或芳硫基的化合物与特别如过氧酸的试剂等摩尔混合, 可优先得到亚砷基官能团。

通过将含有烷硫基或芳硫基的化合物与过量的特别如过氧酸的试剂混合, 可优先得到砷基官能团。

m) 如果希望, 在本领域技术人员熟知使用的条件下, 可将如前所述化合物中的任意硫、亚砷及砷官能团转化为相应的硫脲; 前面已叙述过含有硫脲官能团化合物制备方法的一个非限定性实例。

这样, 比如为了制备如 N - (芳磺酰基) 硫脲, 比如当芳基为甲苯基时, 通过在比如如下参考文献中所指出的, 在铜存在下, 让甲苯磺酰叠氮化合物与相应的亚砷, 优选的 - S(O)CH₃ 反应, 就得到了硫脲:

20 J. A. C. S., 95, pp. 4287(1973) Johnson C. R. 等。

也使用的另一个方法包括, 用氧化剂, 比如次氯酸钠, 在如下参考文献所指出的相转变条件下处理 N - 甲苯磺酰硫亚胺, 后者本身是由硫与氯胺 T 反应而制得的:

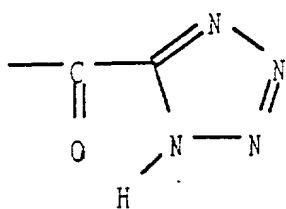
J. Org. Chem., 49, pp. 2282(1984) Akutagawa 等人。

25 n) 在如前所述的条件下, 特别通过 Lawesson 试剂可进行将氧代官能团转变为硫代官能团的反应。

o) 藉助于酸, 比如在乙醇或二噁烷中的浓盐酸或硫酸可以进行羟基烷基脱水为烯基的反应。

p) 按照本领域技术人员熟知使用的条件, 比如通过如前所述的先将酸官能团转变为酰氯官能团, 然后将如此得到的酰氯与氰化亚铜反应, 得到 - $\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ - C $\equiv$ N 基, 再在甲苯中通过比如化合物 Sn(Bu₃)N₃ 作用,

将其转变为



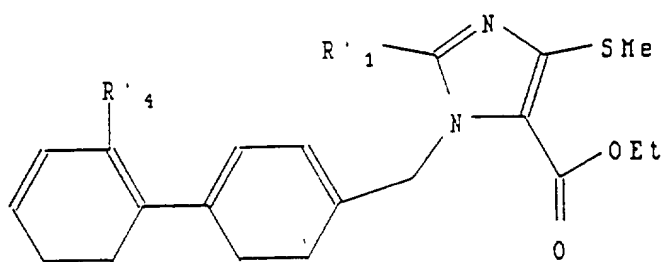
从而实现酸官能团转变为四唑羧基。

5

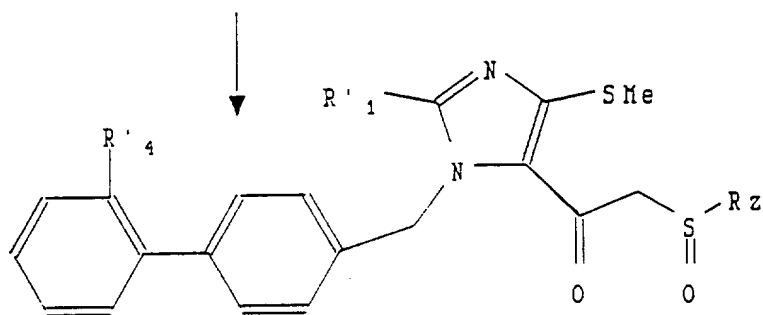
q) 通过比如在二氯甲烷中用 N - 溴代琥珀酰亚胺进行作用, 在酮亚砷的 α 位溴化, 然后在三氟乙酸和二氯甲烷的混合物中或硫酸与二噁烷的混合物中进行 Pummerer 反应, 从而实现 β 酮基亚砷转化为 α 酮基硫代酯的反应。

10 特别地, 正如如前面 c) ~ q) 所定义的实现如下的反应:

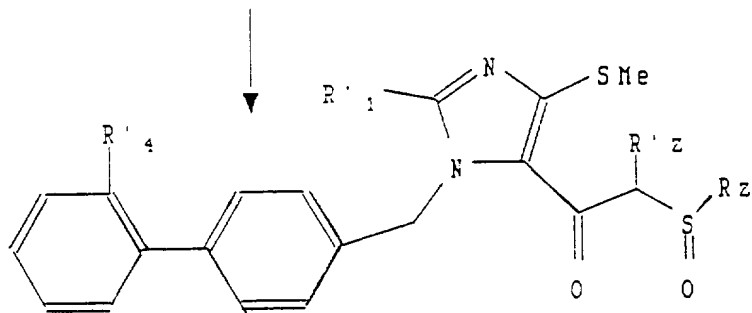
15



20

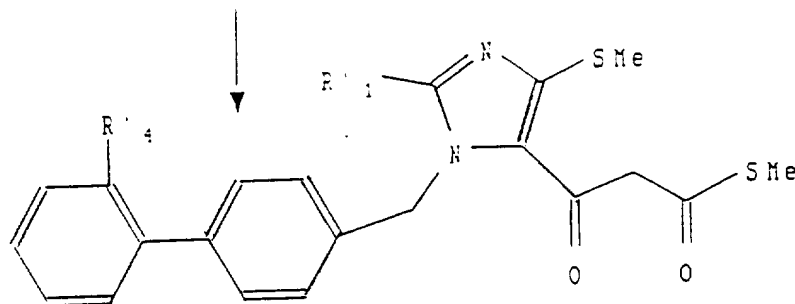


25



30

5



在如上化合物中， R_1 和 R_4 具有如前面所指出的意义， R_2 和 R_2' 可相同或不同，表示如前所定义的可任意取代的烷基或芳基。

后面，在制备例 4 的实验部分给出了对此反应式的说明。

- 10 r) 在比如适当的胺存在下，在回流的溶剂如甲苯中可实现氨基甲酸酯转化为脲，特别是由磺酰基氨基甲酸酯转化为磺酰脲的反应。

s) 在本领域技术人员熟知使用的条件下，具体为用酸如盐酸、苯磺酸或对甲苯磺酸、甲酸或三氟醋酸进行水解，或通过催化加氢都可实现比如如前所述指定的保护基的去除反应。

- 15 用胼可以去除苯二酰亚胺基。

在比如专利 BF 2,499,995 中可见到各种可用的保护基的清单。

t) 如果希望，如前所述的化合物可作为比如按照本领域技术人员熟知使用的方法，用无机或有机酸，或者无机或有机碱进行成盐反应的对象。

- 20 u) 通过按照本领域技术人员熟知使用的方法所进行的对映体离析作用，可制备如前所述化合物的任意光学活性形式。

在后面将要叙述的各实施例的制备方法中给出了对如前面所定义的这些反应的说明。

- 25 某些式 (II)、(IX) 和 (XX) 的原料是已知的，可以按照在比如欧洲专利 EP 168,950 中所指出的方法制备。

另一些式 (II)、(IX) 和 (XX) 的原料则特别可按照在欧洲专利 EP 0465368 或在后面将叙述的制备实例 1 ~ 5 中指出的方法制备。

某些式 (II)、(IX) 和 (XX) 的原料是商品，比如如下的式 (II) 原料：

- 30 — 2 - 苯基咪唑
 — 2 - 甲氧甲基咪唑
 — 2 - 丙基咪唑

- 2 - 异丙基咪唑
- 2 - 乙基咪唑
- 2 - 甲基咪唑

如下的式 (IX) 原料

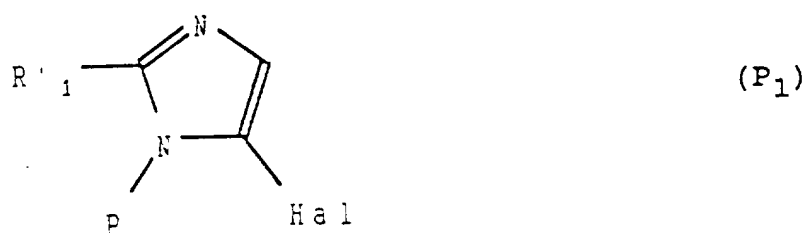
- 5 —— 4 - 甲基 - 2 - 苯基咪唑
- 2,4 - 二甲基咪唑
- 2 - 乙基 - 4 - 甲基咪唑。

在专利 EP 0465368 或 EP 0503162 中给出了式 (XX) 原料商品的例子。

- 10 还可以特别由其它式 (II) 或 (IX) 的原料制备某些式 (II)、(IX) 和 (XX) 的原料, 比如按如上所指出的进行一个或几个在由上面 a) ~ u) 项中所述的反应。

也可以通过对如前所定义的式 (II) 化合物一卤代成为如下式 (P₁) 的化合物来得到某些式 (IX) 和 (XX) 的化合物:

15

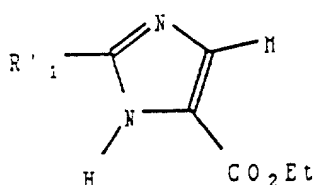


20

式中 R'₁ 和 P 具有前面对式 (II) 化合物所指定的意义, 在按照本领域技术人员熟知的卤素金属反应进行交换之后, 可按照如前所述的让式 (III) 化合物, 转变为式 (V) 化合物方法让式 (P₁) 化合物与适当的亲电子试剂反应。用同样的工艺, 也能由如前面所定义的式 (III) 化

- 25 合物得到式 (IX) 和 (XX) 的某些化合物。还可以注意到, 在 EP 0465368 中所述的下式的化合物可进行热皂化反应, 然后脱羧得到如前所定义的式 (IX) 化合物:

30



式中 R_1' 和 M 有如前面所指定的意义。

在下面要叙述的实验部分给出那种说明。

在式中 R_1' 代表烷硫基的式 (III) 化合物, 可以如在前面所述由在前面定义的式 (II) 化合物得到, 也可以如前面所述由式 (III) 化合物得到式 (V) 化合物那样由商品化合物, 具体为 2,4,5 - 三溴咪唑或 4,5 - 二溴 - 2 - 苯基咪唑得到。

式(VIII)的原料化合物可以作为商品购得, 或者按照本领域技术人员熟知使用的方法制备。

式 (IV_a)、(IV_b)、(IV_c)、(IV_d)、(IV_e)、(XII) 和 (XV) 的原料化合物都是商品, 特别是式 (IV_a) 的化合物可作为叔丁基二硫化物、乙基二硫化物、异丙基二硫化物、甲基二硫化物、苯甲基二硫化物、苯基二硫化物、丙基二硫化物,

式 (IV_b) 的化合物可作为甲硫基磺酸甲酯,

式 (IV_c) 的化合物可作为氯甲酸甲酯、氯甲酸苯甲酯、氯甲酸异丁酯、氯甲酸乙酯、氯甲酸正丙酯,

式 (IV_d) 的化合物可作为碳酸二甲酯、碳酸二乙酯,

式 (IV_e) 的化合物可作为甲酸二叔丁酯、草酸二乙酯、草酸二甲酯,

式 (XII) 的化合物可作为噻吩 2 - 乙醛酸乙酯、3 - 甲基 - 2 - 酮基丁酸乙酯、苯基乙醛酸乙酯、丙酮酸甲酯、苯甲基甲酸甲酯,

式 (XV) 的化合物可作为异氰酸甲酯、异氰酸 2 - 甲氧甲酰基苯酯、异氰酸苯甲酯、异氰酸环己酯、异氰酸正丙酯、异氰酸烯丙酯、异氰酸苯酯。

在欧洲专利 EP 0465368 中特别叙述了某些式 (VIII) 化合物的制法。

在文献中也叙述了式(VIII)化合物的制备实例, 在专利 US 4,880,804 或例如在参考文献 Chemistry and Industry 1987 年 9 月 7 日, Howard 和 Colquhoun pp612 - 617 中特别给出过实例。

如前面所定义的式 (I_B) 化合物及其与酸的加合盐具有有意义的药性性质。

该化合物被赋予血管紧张肽 II 受体的拮抗性质, 因此特别是血管紧张 II 的效果抑制剂, 特别是对肌细胞的血管收缩效果和营养效果。

这个性质证实了它们在治疗上的应用，本发明也就有了在医药方面的目的就是如前面所定义的式 I_B 化合物，所述式 (I_B) 化合物呈各种可能的消旋或光学活性异构体的形式，以及所述式 (I_B) 化合物与药物可接受的无机或有机酸加合的盐。

5 本发明在医药方面更具体的主题就是下面在各实施例中叙述的化合物，具体为如下的式 (I_B) 化合物及其药用盐：

—— 2 - 丁基 - α - 羟基 - α - 甲基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((苯基甲氧基) 羰基) 氨基) 磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基]1H - 咪唑 - 5 - 乙酸，

10 —— 2 - 丁基 - α - 羟基 - α - 甲基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((丙基氨基) 羰基) 氨基) 磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基]1H - 咪唑 - 5 - 乙酸，

—— 2 - 丁基 - α - 羟基 - α - 甲基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((苯基甲基) 氨基) 羰基) 氨基) 磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基]1H - 咪唑 - 5 - 乙酸，

15 —— 2 - 丁基 - 1 - [(2' - (((((环己基甲基) 氨基) 羰基) 氨基) 磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基) α - 羟基 - α - 甲基 - 4 - (甲硫基) 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸，

—— 1 - [(2' - (((苯基甲基) 氨基) 磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基] α - 羟基 - 4 - (甲硫基) - 2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸，

—— 1 - [(2' - (((((环己基甲基) 氨基) 羰基) 氨基) 磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基] 4 - (甲硫基) 2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸钠，

—— 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((((苯基甲基) 氨基) 羰基) 氨基) 磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基] 2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸，

25 —— α - 丁基 - α - 羟基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((苯基甲基) 氨基) 羰基) 氨基) 磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基]2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸钠，

—— α - 羟基 - 4 - (甲硫基) α - 苯基 - 1 - [(2' - (((((苯基甲基) 氨基) 羰基) 氨基) 磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基] 2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸，

30 —— 1 - [(2' - (((((环己基甲基) 氨基) 羰基) 氨基) 磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基] 4 - (二氟甲基) 硫基 - 2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5

- 乙酸,

—— 4 - ((二氟甲基) 硫) - 1 - [(2' - (((((苯甲基) 氨基) 羰基) 氨基) 磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基]1H - 咪唑 - 5 - 羧酸,

5 — 4 - ((二氟甲基) 硫) - 2 - 丙基 - 1 - [(2' - (((((2 - 噻吩甲基) 氨基) 羰基) 氨基) 磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基]1H - 咪唑 - 5 - 羧酸。

作为本发明的药物可用来治疗与血管舒缩能力或循环血容量变化有关的心血管疾病: 心肌梗塞及其后遗症、心机能不全、肾机能不全、胸肺绞痛、醛甾酮过多症、动脉高血压及其后遗症。作为本发明主题的药物也能用来治疗青光眼、动脉粥样硬化和各种类型的内脏痉挛, 以及用作神经元保护物质或用于预防血管成形术后的重新变窄。

作为本发明主题的药物具体应用于其在心血管方面的抗肥大和抗纤维化作用。更具体说, 它们可用于治疗和预防糖尿病有关的心血管病。

15 它们还可以用于治疗某些胃肠病、妇科病。特别是利用其对子宫的松弛作用。

作为本发明目的的药物还可用于治疗记忆力故障和识别功能障碍, 以及焦虑不安。

本发明还涉及含有至少一种如前面所定义的药物作为活性成分的药物组合物。

20 因此, 本发明的式 (I_B) 化合物不仅对血管紧张肽的 AT₁ 受体具有亲合力, 而且对 AT₂ 受体也具有亲和力。

因此本发明的一个具体主题就是, 用如前所定义的式 (I_B) 化合物制备用来治疗由于对血管紧张肽的 AT₁ 和/或 AT₂ 受体的异常刺激所导致疾病的药物组合物。

25 对 AT₁ 受体和 AT₂ 受体同时具有亲和力的这类式 (I)、(I_A) 和 (I_B) 化合物所具有的优点是, 由于同时阻断了这两种受体, 增大了由于服用这类药物而对所触及的器官, 如心脏、血管和肾脏的效果, 即保护作用, 而且还扩大了适应症, 特别是对于如泌尿生殖器官之类的非心血管器官。

30 由于当 AT₁ 受体阻断时的反控制现象会增大血管紧张肽 II 的循环量, 同时阻断 AT₂ 受体将使得长期治疗动脉高血压和预防并发症, 特别是心血管肥大以及靶器官纤维化的进行有更好的效果。

还能强调这种同时对 AT₁ 和 AT₂ 受体有亲和力的化合物对认识性能的改善。

因此，本发明的更特定目的是利用如前面所定义的式 (I)、(I_A) 和 (I_B) 化合物，制备用于治疗动脉高血压、心机能不全和血管成形术后重新变窄的药物组合物。

本发明的十分具体的目的是利用如前面所定义的式 (I)、(I_A) 和 (I_B) 化合物，制备用于治疗肾机能不全的药物组合物。

本发明还有一个主题，就是利用如前面所定义的式 (I)、(I_A) 和 (I_B) 化合物，制备用于治疗和预防与糖尿病有关的心血管疾病的药物组合物。

如前面所定义的药物组合物可以通过口、肠途径、通过肠道外途径、通过局部涂敷在皮肤和粘膜的局部途径或通过静脉或肌肉注射的途径给药。

此组合物可以是固态或液态的，可以具有当前用于人类医学的各种药剂形式，比如简装或糖衣片剂、胶囊剂、小丸剂、栓剂、注射制剂、软膏、蜡状膏、凝胶或气溶剂制剂；它们都可以按照通常的方法制备。活性组分可以加到在这些药物组合物中经常使用的赋形剂当中，比如滑石粉、阿拉伯树脂、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、可可脂、水性或非水性赋形剂、动物源或植物源脂肪体、石蜡衍生物、乙二醇、各种润湿剂、分散剂或乳化剂，防腐剂。

常用剂量视所用化合物治疗对象和所涉及的疾病不同而异，当口服时比如可以为 1 ~ 100mg/人·日。

如下各实施例用来说明本发明，而完全不构成限制。

制备实例 1

2 - 丁基 - α - 羟基 - α - 甲基 - 1 - [(2' - (((二甲基氨基)亚甲基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]4 - (甲硫基) 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

步骤 A:

4' - [(2 - 丁基 4 - (甲硫基) 1H - 咪唑 - 1 - 基)甲基]N - [(二甲基氨基)亚甲基](1,1' - 联苯基) 2 - 磺酰胺

a) 2 - 丁基 - 4 - (甲硫基) 1H - 咪唑

在 15cm³ 的 2N NaOH 中加入 760mg 按照在欧洲专利申请 EP 0465368

中所述方法制备的 2 - 正丁基 - 4 - 甲硫基咪唑 - 5 - 羧酸乙酯。回流并搅拌 24 小时。冷却后, 用 50cm³ 水稀释, 用 3 × 20cm³ 的二氯甲烷萃取, 用 20cm³ H₂O 洗涤并干燥, 得到 535mg 目标产物。

M.p. = 64 °C,

5 红外光谱: (CHCl₃)

C = O 无

= C - NH 3452cm⁻¹

共轭体系 1596 ~ 1502cm⁻¹

10 b) 4' - [(2 - 丁基 - 4 - (甲硫基) 1H - 咪唑 - 1 - 基) 甲基]N - [(二甲基氨基) 亚甲基](1,1' - 联苯基) 2 - 磺酰胺

15 在 120cm³ THF 中溶解 5g 2 - 丁基 - 4 - (甲硫基) 1H - 咪唑。然后在得到的橙色溶液中慢慢加入 1.55g NaH 在油中分散的 50 % 悬浮液。将温度升至 25 °C。在此温度下搅拌 30 分钟, 然后加入 14g 4' - 溴甲基 - N - [(二甲基氨基) 亚甲基](1,1' - 联苯基) 2 - 磺酰胺。在环境温度下搅拌至反应終了, 大约需 3 小时。产物放于水中, 用醋酸乙酯萃取, 在硅胶上用醋酸乙酯洗脱进行色谱分离, 然后在异丙醚中形成浆状物, 过滤并干燥。如此得到 9.35g 无色结晶的目标产物。

M.p. = 148 °C,

红外光谱: CHCl₃

20 = C - NH - 无

- SO₂ - N = C - N < 1627cm⁻¹

芳环、芳杂环 1593 - 1564 - 1516 - 1500cm⁻¹

步骤 B:

25 4' - [(5 - 溴 - 2 - 丁基 - 4 - (甲硫基) 1H - 咪唑 - 1 - 基) 甲基]N - [(二甲基氨基) 亚甲基](1,1' - 联苯基) 2 - 磺酰胺

在 450cm³ CH₂Cl₂ 中溶解 10.4g 在前面步骤 A 得到的产物, 并加入 3.9g N - 溴琥珀酰亚胺。

在环境温度下搅拌约 15 分钟, 用水和盐水洗涤, 倾析、干燥、过滤并在真空下在 50 °C 除去溶剂。

30 在异丙醚 (iso ether) 中制成糊状, 过滤并干燥, 得到 11.8g 无色晶体目标产物, M. p. = 158 °C。

红外光谱: CHCl₃

- N = CH - N < 1628cm⁻¹

芳环及芳杂环 1592 - 1568cm⁻¹

微量分析: 溴合金

计算量 14.54%

5 实测量 14.4~14.7 %

步骤 C:

2 - 丁基 - α - 羟基 - α - 甲基 - 1 - [(2' - (((二甲基氨基)亚甲基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基]4 - (甲硫基) 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

10 将 11.8g 在前面步骤 B 中得到的产物溶于 160cm³ THF 中。然后在不高于 25 °C 的温度下加入 17.5cm³ 异丙基氯化镁溶于乙醚的 1M 溶液。在环境温度下搅拌大约 30 分钟后, 慢慢加入 4cm³ 的丙酮酸乙酯。在环境温度下搅拌大约 1 小时, 加入 1cm³ 丙酮酸乙酯, 继续搅拌约 1 小时。

15 用 200cm³ 10% 的 NH₄Cl 溶液溶解, 并用醋酸乙酯萃取, 干燥并浓缩至 200cm³, 过滤并干燥得到的晶体。

得到 6g 无色晶体目标产物。M.p. = 208 - 210 °C

红外光谱: CHCl₃

配合 OH ~ 3530cm⁻¹

C=O 1722cm⁻¹

20 C=N 1626cm⁻¹

杂环和芳环 1565, 1518cm⁻¹

紫外光谱:

1) 在乙醇中

infl. 274nm ϵ = 3100

25 infl. 231nm ϵ = 23000

2) 在乙醇 - 盐酸 N/10 中

infl. 228nm ϵ = 30000

infl. 273nm ϵ = 3400

制备实例 2

30 2 - 甲基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((二甲基氨基)亚甲基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基) 甲基] - α - 氧代 - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

步骤 A:

4,5 - 二溴 - 2 - 甲基 - 1 - [(2 - (三甲硅基)乙氧基)甲基] - 1H - 咪唑

通过相继 2 个反应得到此产物。

5 1) 保护 2 - 甲基咪唑的步骤

将 6.8g 2 - 甲基咪唑溶于 250cm^3 THF, 分成数小份地加入 4g NaH 在油中形成的 50 % 悬浮液。保持介质温度在环境温度进行放热反应约 30 分钟。

10 这时在反应介质中滴加 17.5cm^3 SEM 氯化物。在 20°C 搅拌约 20 分钟后, 加入 20°C 的 THF 水溶液水解过量 NaH。

将得到的溶液蒸干, 用醋酸乙酯溶解, 并用水洗涤。干燥如此回收的有机相。得到黄色油状物, 在硅胶上用 $\text{CH}_2 - \text{Cl}_2 - \text{甲醇}$ (90/10) 洗脱色谱提纯此油状物。

如此得到 14g 被保护的产物。

15 2) 溴化

将前面得到的被保护产物溶于 250cm^3 CH_2Cl_2 。然后向此溶液中以一小份一小份地加入 25g N - 溴琥珀酰亚胺。

20 在环境温度下维持搅拌约 30 分钟。用 NaHCO_3 水溶液洗涤此有机相, 然后用大量水洗。在干燥和蒸发后, 回收 13.4g 均匀黄色油状目标产物。

红外光谱: CHCl_3

= C - NH - 无

共轭体系 1520cm^{-1}

- Si - 1253cm^{-1} , 862cm^{-1} , 840cm^{-1}

25 |

步骤 B:

2 - 甲基 - 1 - [(2 - (三甲硅基)乙氧基)甲基]5 - (甲硫基)
 α - 氧代 1H - 咪唑 - 4 - 乙酸乙酯

30 在无水气氛下, 将 3g 在前面步骤 A 得到的产物溶于 20cm^3 无水 THF 中。这时将此溶液冷却至 -78°C , 一边保持 -78°C 的温度, 一边向其中加入 5.6cm^3 正丁基锂在己烷中的 1.5M 溶液。在 -78°C 维持搅拌约 10 分钟。

然后加入 0.76cm^3 二甲基二硫化物，然后慢慢让温度升至 $20\text{ }^\circ\text{C}$ ，并搅拌约 30 分钟。

- 5 重新将反应介质冷却至 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ，像前面一样向其中加入 5.6cm^3 正丁基锂在己烷中的 1.5M 溶液。在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌大约 10 分钟后，一次加入 5.5cm^3 草酸二乙酯。在环境温度下维持搅拌约 30 分钟。用醋酸乙酯萃取，并用碳酸氢钠溶液和水先后洗涤有机相并干燥，回收棕色油状物，在硅胶上用醋酸乙酯 - 环己烷 (50/50) 洗脱将油状物色谱提纯，得到 1.63g 油状目标产物。

红外光谱: CHCl_3

- 10 $\text{C} = \text{O}$ $1738 - 1673\text{cm}^{-1}$
共轭体系 1538cm^{-1}
|
- Si - 1502cm^{-1} ,
|

- 15 步骤 C:

2 - 甲基 - 5 - (甲硫基) α - 氧代 1H - 咪唑 - 4 - 乙酸乙酯

- 将 1.6g 前面步骤 B 中得到的产物溶于 30cm^3 CH_2Cl_2 并加入 10cm^3 三氟乙酸。这时将反应介质加热到回流约 10 小时。然后将溶液蒸干，用水吸收残渣。加入 NaHCO_3 碱化水相，用醋酸乙酯萃取，先用水洗涤，
20 然后干燥，回收 920mg 黄色油状目标产物，将其原样用于后面的合成中。

红外光谱: CHCl_3

- = C - NH 3415cm^{-1}
 $\text{C} = \text{O}$ $1716 - 1633\text{cm}^{-1}$
共轭体系 $1530 - 1502\text{cm}^{-1}$

- 25 步骤 D:

2 - 甲基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((二甲基氨基)亚甲基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) - 4 - 基)甲基] α - 氧代 1H 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

- 30 将 880mg 在前面步骤 C 中得到的产物溶于 10cm^3 无水 DMF 中，相继加入 800mg K_2CO_3 ，然后加入 2.2g 4 - 溴甲基 N - [(二甲基氨基)亚甲基](1,1' - 联苯基) 2 - 磺酰胺。在环境温度维持搅拌约 3 小时。将如此得到的黄色悬浮液倒入水中。用醋酸乙酯萃取并用水洗涤然后干

干燥，回收黄色树脂状物，在硅胶上用醋酸乙酯洗脱将其提纯。

如此得到 1.17g 目标产物。

红外光谱: CHCl_3

= C - NH 无

5 酯 C = O 1735cm^{-1}

其它 C = O 1629cm^{-1}

C = N

芳香 1570cm^{-1}

杂原子 1516cm^{-1}

10 制备实例 3

1 - [(2' - (氨基磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基)甲基]4 - (甲硫基)
 α - 氧代 - 2 - 丙基 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

步骤 A:

4,5 - 二溴 - 2 - 正丙基 - 1 - [(2 - (三甲硅基)乙氧基)甲基]1H

15 - 咪唑

如制备实例步骤 A 的操作，只是用 2 - 丙基 1H - 咪唑代替 2 - 甲基 1H 咪唑

通过相继 2 个反应得到如此化合物

1) 保护 2 - 丙基咪唑阶段

20 将 30g 2 - 丙基咪唑溶于 500cm^3 THF 中，分小份加入 12.5g NaH 在油中形成的 50 % 悬浮液。

这时向反应介质中加入 53cm^3 SEM 氯化物，用 20 % 的 THF 水溶液水解。

如此得到 57.3g 被保护的产物。

25 2) 溴化

将前面得到的被保护产物溶于 500cm^3 CH_2Cl_2 。加入 93.5g N - 溴琥珀酰亚胺，得到 93.7g 目标产物。

红外光谱: CHCl_3

= C - NH - 无

30 共轭体系 1520cm^{-1}

- Si - 1253cm^{-1} , 862cm^{-1} , 840cm^{-1}

|

步骤 B:

2 - 正丙基 - 1 - [(2 - (三甲硅基)乙氧基)甲基]5 - (甲硫基)
 α - 氧代 - 1H - 咪唑 - 4 - 乙酸乙酯

5 在无水气氛下, 将 36.7g 在前面步骤 A 中得到的产物加到 200cm³ THF 中, 在 - 78 °C 加入 63.7cm³ 的 1.5M 正丁基锂己烷溶液, 然后加入 8.62cm³ 二甲基二硫化物, 让其升温到环境温度。然后像前面一样在 - 78 °C 加入 63.7cm³ 1.5M 的正丁基锂己烷溶液, 然后加入 55cm³ 草酸乙酯。得到 11.75g 目标产物。

红外光谱: CHCl₃

10 C = O 1737 - 1672cm⁻¹
共轭体系 1527cm⁻¹
|
- Si - 1501cm⁻¹,
|

15 步骤 C:

2 - 正丙基 - 5 - (甲硫基) α - 氧代 - 1H - 咪唑 - 4 - 乙酸乙酯

如制备实例 2 的步骤 C 中由 11 g 在前面步骤 B 中得到的产物在 200cm³ 的 CH₂Cl₂ 中的溶液和 40cm³ 三氟乙酸进行处理, 得到 7.15g 目标产物。

20 红外光谱: CHCl₃

= C - NH 3413cm⁻¹
C = O 1714 - 1633cm⁻¹
共轭体系 1524 - 1492cm⁻¹

步骤 D:

25 2 - 正丙基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((二甲基氨基)亚甲基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基)甲基] α - 氧代 - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

30 如制备实例 2 的步骤 D 中由 7g 在前面步骤 C 中得到的产物在 100cm³ 的 DMF 中的溶液以及 7.5g 碳酸钾和 15.6g 4' - (溴甲基) N - [(二甲基氨基)亚甲基](1,1' - 联苯基) 2 - 磺酰胺进行处理。得到 7.83g 目标产物。

红外光谱: CHCl_3

= C - NH 无

酯 C = O 1735cm^{-1}

其它 C = O 1630cm^{-1} (F)

5 C = N

步骤 E:

1 - [(2' - (氨基磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基] 2 - 正丙基 - 4 - (甲硫基) α - 氧代 - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

10 如在制备实例 2 的步骤 A 那样由 7.8g 在前面步骤 D 所得到的产物溶解在 100cm^3 乙醇和 30cm^3 浓盐酸中, 这样得到 3.6g 目标产物。

红外光谱: CHCl_3

- NH_2 $3443 - 3343\text{cm}^{-1}$

C = O $1734 - 1627\text{cm}^{-1}$

芳烃 1393cm^{-1}

15 杂原子 1565cm^{-1}

NH_2 def. 1542cm^{-1}

制备实例 4

1 - [(2' - (氨基磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基] 2 - 丁基 4 - (甲硫基) α - 氧代 - 1H - 咪唑 - 5 - 硫代乙酸 S - 甲酯

20 步骤 A:

4' - [(2 - 丁基 - 5((甲基亚磺酰)乙酰基) 4 - (甲基硫基) 1H - 咪唑 - 1 - 基) 甲基] (1,1' - 联苯基) - 2 - 磺酰胺

25 首先通过加入 3.36g NaH 在油中的 50 % 悬浮液来制备 DMSO 阴离子。连续用戊烷洗涤 3 次清除其油。然后干燥, 并加入 70cm^3 无水二甲基亚砷, 将混合物加热到 75°C 约 1 小时。这时降温到 0°C , 在如此形成的 DMSO 阴离子中加入 70cm^3 无水 THF 和 9.5g 溶于 70cm^3 无水 THF 中的 2 - 丁基 - 1 - [(2' - (((二甲基氨基)亚甲基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) - 4 - 基) 甲基] 4 - (甲硫基) 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸乙酯, 该化合物是按欧洲专利申请 EP 0503162 所述制备的。然后升至环境温度, 并搅拌约 1/2 小时。将反应混合物倒到 400cm^3 水中。

用 2N 盐酸将此溶液酸化至 pH2。用 $4 \times 200\text{cm}^3$ 二氯甲烷萃取, 并用 $4 \times 100\text{cm}^3$ 蒸馏水洗涤有机相。干燥此有机相, 过滤及蒸发。

在硅胶上用 CH_2Cl_2 - 甲醇 (9/1) 洗脱提纯, 回收 7.5g 目标产物。

红外光谱: CHCl_3

$\text{SO}_2\text{N}=\text{N}<$ 无

NH_2 3440 - 3340 cm^{-1}

5 $\text{C}=\text{O}$ 1628 cm^{-1}

芳环、杂环 1545 - 1525 - 1495 cm^{-1}

SO_2 1345 - 1165 cm^{-1}

SO 1050 cm^{-1}

步骤 B:

10 4' - [[5 - [溴 (甲基亚磺酰基) 乙酰基]2 - 丁基 4 - (甲硫基) 1H - 咪唑 - 1 - 基]甲基](1,1' - 联苯基) 2 - 磺酰胺

加入 1g 在前边步骤 A 中得到的产物和 530mg K_2CO_3 , 然后加入 10 cm^3 无水 CH_2Cl_2 , 将介质温度升到 0 $^\circ\text{C}$, 滴加溶于尽可能少的无水 CH_2Cl_2 中的 342mg N - 溴琥珀酰亚胺。这时加入 100 cm^3 CH_2Cl_2 , 并用 3 $\times$ 200 cm^3 蒸馏水和 1 $\times$ 100 cm^3 饱和 NaCl 溶液洗涤有机相。干燥、
15 过滤并浓缩至干燥。

得到 1.09g 目标产物。

红外光谱: CHCl_3

NH_2 3440 - 3344 cm^{-1}

20 >=O 1634 cm^{-1}

共轭体系 1542 - 1520 cm^{-1}

+ 芳烃 + NH_2

步骤 C:

25 1 - [(2' - (氨基磺酰基) (1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基]2 - 丁基 - 4 - (甲硫基) α - 氧代 - 2 - 丙基 - 1H-咪唑 - 5 - 硫代乙酸 S - 甲酯

在 60 cm^3 的 25 cm^3 TFA - 75 cm^3 CH_2Cl_2 混合物中加入 6.8g 在前面步骤 B 中得到的产物, 加热到 CH_2Cl_2 回流温度约 5 小时。用饱和 NaHCO_3 溶液中和来处理反应物, 直至 pH5 ~ 6, 用 2 $\times$ 200 cm^3 醋酸乙酯萃取, 用 1 $\times$ 100 cm^3 饱和 NaCl 洗涤, 干燥, 过滤并浓缩至干。在硅
30 胶上用醋酸乙酯 - 环己烷 (5 - 5) 洗脱提纯、如此回收 2.7g 目标产物。

红外光谱: CHCl_3

NH_2 3445 - 3350 cm^{-1}

$>=O$ 1670 - 1614 cm^{-1}

芳环 + 杂环 1542 cm^{-1} - 1518 cm^{-1}

+ $\text{NH}_2(\text{dif})$

制备实例 5

- 5 1 - [(2' - (氨基磺酰基) (1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基] 4 - (甲硫基) 2 - 丙基 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸乙酯

步骤 A:

氰基 - [(1 - 氧代丁基) 氨基] 乙酸乙酯

- 10 混合 5g 乙基 (羟基亚胺基) 氰基乙酸酯、40 cm^3 THF、11.5 cm^3 丁酸酐和 2.5g 铂, 在氢气氛下搅拌直至饱和。用 $5 \times 15\text{cm}^3$ 乙醚过滤、漂洗, 蒸出乙醚, 一点一点加入 200 cm^3 石脑油 G, 分离, 用 $3 \times 10\text{cm}^3$ 石脑油 G 洗涤, 在大约 75 $^{\circ}\text{C}$ 干燥。浓缩至约 10 cm^3 , 加入 50 cm^3 石脑油 G, 在环境温度下结晶 30 分钟, 分离出晶体, 用 $3 \times 3\text{cm}^3$ 石脑油 G 洗涤并在约 75 $^{\circ}\text{C}$ 干燥。得到 5.73g 产物。M.p. = 110 $^{\circ}\text{C}$

- 15 重结晶进行分析:

在回流下将 540mg 得到的产物溶于 50 cm^3 异丙醚中, 过滤、浓缩、在环境温度下静止放置约 1 小时, 分离、用异丙醚洗涤, 干燥。得到 440mg 目标产物。

M.p. = 110 $^{\circ}\text{C}$ 。

- 20 对 $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3 = 198.22$ 进行微量分析

	C	H	N	O
% 计算	54.53	7.12	14.13	24.22
% 实测	54.5	7.2	14.0	

红外光谱: CHCl_3

- 25 = C - NH ~ 3430 cm^{-1}
- C $\equiv$ N ~ 2245 cm^{-1}
酯 C = O 1758 cm^{-1}
酰胺 C = O 1692 cm^{-1}
酰胺 II 1492 cm^{-1}

- 30 步骤 B:

3 - 氨基 2 - [(1 - 氧代丁基) 氨基] 3 - (甲硫基) 2 - 丙烯酸乙酯
在前面步骤 A 中得到的 20g 腈于 400ml 乙醇中的溶液里加入 1.4ml 三

乙胺，冷却至于 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，通过鼓泡加入约 22g 甲硫醇。在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下搅拌约 72 小时。用乙醇冲洗除去过量甲硫醇，在石脑油 G 中调成糊状，过滤并干燥。得到 24.3g 无色结晶目标产物。 $M.p.K115 = 120 - 124\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

对于 $C_{10}H_{18}N_2O_3S = 246.33$ 进行微量分析

5		C	H	N	S	O
	% 计算	48.76	7.37	11.37	13.02	19.49
	% 实测	48.6	7.5	11.4	12.6	-

红外光谱: $CHCl_3$

	= C - NH_2	3500, 3412 cm^{-1}
10	= C - NH	3365, 3275 cm^{-1}
	配合 C = O	1665 cm^{-1}
	C=C 和 NH_2 def.	1592 cm^{-1}
	酰胺 II	1488 cm^{-1}

紫外光谱 在乙醇中

15	Max. 220nm	$\epsilon = 5500$
	Max. 291-292	$\epsilon = 19400$

步骤 C:

4 - (甲硫基) 2 - 丙基 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸乙酯

20 在 20.1g 五氯化磷在 $300cm^3$ 二氯甲烷中的溶液冷却至约 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，加入 12.9g 4 - 二甲氨基吡啶在 $90cm^3$ 二氯甲烷中的溶液。

在大约 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 再维持大约 15 分钟，然后加入 12g 在前面步骤 B 中得到的产物在 $120cm^3$ 二氯甲烷中的溶液。恢复到环境温度，并在搅拌下保持大约 22 小时。

25 将反应混合物倒入 2.5L 水 + 冰中，加入大约 60g $NaHCO_3$ 进行中和。搅拌大约 30 分钟，沉降并用 $500cm^3$ CH_2Cl_2 萃取。用盐水洗涤，干燥并在大约 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 除去溶剂。在硅胶上用 CH_2Cl_2 - 醋酸乙酯 (90/10) 洗脱，然后用 CH_2Cl_2 - 醋酸乙酯 (80/20) 洗脱进行色谱提纯。在大约 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 除去溶剂，用石脑油 G 调成糊状，过滤并干燥。得到 7.4g 无色结晶目标产物。 $M.p.K95 = 85\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

30 微量分析

符合 $C_{10}H_{16}N_2O_2S = 228.32$

	C	H	N	S	O
% 计算	52.61	7.06	12.27	14.04	14.02
% 实测	52.7	7.3	12.2	14.0	

红外光谱: CHCl_3

5 $= \text{C} - \text{NH}$ $3440 - 3260\text{cm}^{-1}$
 最大配合 $\text{C} = \text{O}$ $\sim 1672\text{cm}^{-1}$
 杂环 $1542 - 1498\text{cm}^{-1}$

紫外光谱 在乙酯中

Max. 213 - 214nm $\epsilon = 14500$
 10 Infl. 229nm $\epsilon = 7200$
 Max. 286nm $\epsilon = 12200$

紫外光谱 在乙醇/HCl N/10 中

Max. 238nm $\epsilon = 6800$
 Max. 277nm $\epsilon = 9600$

15 通过基本反射 $\rightarrow$ max. 296nm。

步骤 D:

1 - [(2' - (((二甲基氨基)亚甲基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基]4 - (甲硫基) 2 - 丙基 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸乙酯

20 将 8.1g 在前面步骤 C 中得到的产物溶解于 80cm^3 二甲基甲酰胺 (DMF) 中, 加入 16.1g 4 - (溴甲基) N - [(二甲基氨基)亚甲基] (1,1' - 联苯基) 2 - 磺酰胺和 4.9g K_2CO_3 。在环境温度下搅拌约 24 小时。在 50°C 除去 DMF, 在水中调成糊状, 过滤、用水洗涤并在大约 60°C 干燥。

25 在 240cm^3 醋酸乙酯中调成糊状, 并在大约 50°C 下搅拌大约 30 分钟, 加入 160cm^3 己烷, 过滤并干燥, 得到 14g 无色结晶状目标产物。

M.p._{K163}: 182°C

红外光谱: CHCl_3

30 $= \text{C} - \text{NH}$ 无
 $\text{C} = \text{O}$ 1690cm^{-1}
 $\text{C} = \text{N}$ 1628cm^{-1}
 杂环 $1504 - 1565\text{cm}^{-1}$

紫外光谱 在乙醇中

lnfl. 230nm $\epsilon = 32000$

Max. 287nm $\epsilon = 15500$

步骤 E:

- 5 1 - [(2' - (氨基磺酰基) (1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基]4 - (甲硫基) 2 - 丙基 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸乙酯

将 11.2g 在前面步骤 D 中得到的产物与 200cm³ 乙醇及 100cm³ 浓盐酸混合。回流加热大约 2 小时。蒸发掉乙醇, 加入 400cm³ 水稀释, 在搅拌下加入碳酸钠碱液碱化及用醋酸乙酯萃取。用水和盐水洗涤, 干燥、

- 10 过滤, 并在大约 50 °C 下除去溶剂。

在硅胶上用醋酸乙酯 60 己烷 40 洗脱进行色谱提纯。得到 9.3g 无色结晶目标产物。

M.p._{K135} = 130 ~ 132 °C

红外光谱: CHCl₃

- 15 原料化合物 无

C = O 1689cm⁻¹

NH₂ 3444 - 3340cm⁻¹

共轭体系 + 芳烃 1618 - 1590 - 1560 - 1540 - 1508cm⁻¹

NH₂ def.

- 20 紫外光谱 在乙醇中

lnfl. 210nm $\epsilon = 45000$

lnfl. 234nm $\epsilon = 17000$

Max. 286nm $\epsilon = 15000$

实施例 1

- 25 1 - [(2' - (氨基磺酰基) (1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基]2 - 丁基
 α - 羟基 α - 甲基 - 4 - (甲硫基) 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

加入 1.24g 在制备实例 1 中得到的产物、30cm³ 乙醇 (95%) 和 10cm³ 浓盐酸。

回流加热得到的溶液直至完全转化, 大约需 2 小时。

- 30 冷却后, 用水稀释, 加入醋酸钠碱化, 再用 K₂CO₃ 使水溶液饱和, 用醋酸乙酯萃取, 然后在硅胶上以溶剂醋酸乙酯进行色谱提纯。得到 930mg 淡黄色树脂状目的产物。

红外光谱: CHCl_3

- SO_2 - $\text{N} = \text{CH} - \text{N} <$ 无

OH $\sim 3520\text{cm}^{-1}$ 复合

NH_2 $\sim 3442\text{cm}^{-1}$, $\sim 3355\text{cm}^{-1}$

5 C = O 1721cm^{-1}

芳烃 1614cm^{-1}

芳杂环 1592cm^{-1}

NH_2 $1565 - 1543 - 1517\text{cm}^{-1}$

实施例 2

10 2 - 丁基 1 - [(2' - (((乙氧基羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基] α - 亚甲基 4 - (甲硫基) 1H 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

步骤 A:

1 - [(2' - (氨基磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基)甲基]2 - 丁基 α - 亚甲基 4 - (甲硫基) 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

15 在 300cm^3 二噁烷中加入 5.7g 在制备实例 1 中得到的产物, 并加入 30cm^3 浓硫酸。回流加热大约 5 小时。用水和用醋酸乙酯溶解, 再用浓碳酸钠碱化, 加入 K_2CO_3 使之饱和并接着用醋酸乙酯萃取。在硅胶上用 $\text{AcOEt} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (60/40) 洗脱提纯, 得到 1.33g 目标产物。

步骤 B:

20 2 - 丁基 - 1 - [(2' - (((乙氧基羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基] α - 亚甲基 4 - (甲硫基) 1H 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

将溶于 15cm^3 二甲氧基乙烷的 1g 在前面步骤 A 中得到的产物和 550mg K_2CO_3 及 0.4cm^3 氯甲酸乙酯混和。回流加热大约 1 小时, 用水稀释并用 AcOEt 萃取。在硅胶上用 $\text{AcOEt} - \text{己烷}$ (60/40) 洗脱提纯,

25 然后用含 2 % 甲醇的 CHCl_3 洗脱, 回收 720mg 目标产物。

实施例 3

2 - 丁基 - α - 亚甲基 4 - (甲硫基) 1 - [(2' - (((乙氧基羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基] 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸

30 将 650mg 实施例 2 的产物在 10cm^3 二噁烷中的溶液在环境温度下与 5cm^3 2N NaOH 一起搅拌 6 小时。用水稀释, 用 AcOEt 萃取中性馏分, 加入浓盐酸酸化再用 AcOEt 萃取。先在硅胶上用 $\text{CHCl}_3 - \text{甲醇}$ (80/20) 洗脱提纯, 除去溶剂, 在异丙醚中调成糊, 过滤并在环境温度下干燥。

将 200mg 得到的酸溶于 10cm³ 2N NaOH 中，用 10cm³ 水稀释。

过滤，用乙醚洗涤水相，然后加入浓盐酸酸化，用 AcOEt 萃取，用水和盐水洗涤，干燥，过滤并除去溶剂。在石脑油 G 中调成糊状，过滤并在环境温度下干燥。得到 118mg 目标产物。

5 微量分析

符合 C₂₇H₃₁N₃O₆S₂ = 557.69

	C	H	N	S
% 计算	58.15	5.6	7.53	11.50
% 实测	57.8	5.7	7.7	11.9

10 实施例 4

1 - [(2' - (氨基磺酰基) (1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基]2 - 丁基
4 - (甲硫基) α - 亚甲基 - 1H 咪唑 - 5 - 乙酸

步骤 A:

15 1 - [(2' - (氨基磺酰基) (1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基]2 - 丁基
α - 羟基 - α - 甲基 - 4 - (甲硫基) 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸

在 300cm³ 二噁烷中加入 5g 制备实例 1 中得到的产物，加入 30cm³ 50 % 的稀硫酸。加热到大约 100 °C，搅拌大约 3 小时。蒸发二噁烷，用水稀释，并用含有 20 % 甲醇的 CHCl₃ 萃取。在硅胶上用 CHCl₃ - MeOH (80/20) 洗脱提纯，回收 4.5g 目标产物。

20 步骤 B:

1 - [(2' - (氨基磺酰基) (1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基]2 - 丁基
4 - (甲硫基) α - 亚甲基 - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸

25 在 50cm³ 二噁烷中加入 1g 在前面步骤 A 中得到的产物，加入 5cm³ 浓硫酸。加热大约 5 小时，用水稀释，再用 NaCl 饱和及用含 20 % MeOH 的 CHCl₃ 萃取。

在硅胶上用 CHCl₃ - MeOH (80/20) 洗脱提纯，得到 595mg 目标产物。

实施例 5

30 2 - 丁基 - α - 亚甲基 - 4 - (甲硫基) 1 - [(2' - (((丙基氨基) 羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基] - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸
(钠盐)

545mg 实施例 4 的产物、310mg K_2CO_3 在 $20cm^3$ 丙酮中的混合物回流加热，加入 $0.12cm^3$ 异氰酸丙酯。然后再回流 3 小时。

除去部分丙酮，用水稀释，加入浓盐酸酸化后再加入 NaCl 饱和，用含有 20 % MeOH 的 $CHCl_3$ 萃取。在硅胶上用 $CHCl_3$ - MeOH (80/20) 洗脱提纯，然后溶于 $20cm^3$ 2N NaOH 中，在搅拌下加入浓盐酸酸化使 pH 为 1。在环境温度下搅拌大约 3 小时，过滤、用水洗至中性并干燥。得到 190mg 目标产物。

微量分析

符合 $C_{23}H_{33}N_4NaO_5S_2 = 592.72$

10		C	H	N	S
	% 计算	56.74	5.61	9.45	10.82
	% 实测	56.6	5.7	9.7	11.1

实施例 6

15 2 - 丁基 - α - 羟基 - α - 甲基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((苯基甲氧基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基)甲基]1H - 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

在 265mg 实施例 1 的产物在 $4cm^3$ 二甲氧基乙烷的溶液中，加入 138mg K_2CO_3 和 $0.08cm^3$ 氯甲酸苄酯。回流加热 30 分钟，用水稀释，用 AcOEt 萃取，在硅胶上用 $CHCl_3$ - MeOH (95/5) 洗脱提纯。回收 20 180mg 目标产物。

实施例 7

2 - 丁基 α - 羟基 α - 甲基 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((苯基甲氧基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基)甲基]1H - 咪唑 - 5 - 乙酸

25 在 $10cm^3$ MeOH 中加入 311mg 实施例 6 的产物，再加入 $10cm^3$ 2N NaOH，在环境温度下搅拌大约 2 小时。用乙醚萃取，然后加入浓盐酸将水相酸化至 pH 1，用含 MeOH 20 % 的 $CHCl_3$ 萃取，然后蒸发。再将其溶于 $10cm^3$ 2N 的碳酸钠溶液及 $15cm^3$ 水中，过滤，加入浓盐酸酸化，过滤，用水洗涤，用石油醚 G 洗涤并干燥。得到 216mg 目标产物。

30 M.p. = 140 - 150 $^{\circ}C$

红外光谱: 凡士林油

复合吸收区 OH/NH

C = O	1744cm ⁻¹ 复合
芳烃	1620cm ⁻¹
杂环	1591cm ⁻¹
酰胺	1500cm ⁻¹

5 微量分析

符合 C₃₂H₃₅N₃O₇S₂ = 637.78

	C	H	N	S	O
% 计算	60.26	5.53	6.59	10.05	17.56
% 实测	59.95	5.3	6.6	10.4	

10 实施例 8

2 - 丁基 - α - 羟基 - α - 甲基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((丙基氨基) 羧基) 氨基) 磺酰基) (1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基]1H - 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

在 40cm³ 丙酮中加入 1.3g 实施例 1 的产物, 加入 680mg K₂CO₃。

15 回流加热, 加入 0.25cm³ 异氰酸丙酯, 然后继续回流约 2 小时。在硅胶上用 CHCl₃ - MeOH (98/2) 洗脱提纯, 在异丙醚中调成糊状, 过滤并在环境温度下干燥。得到 170mg 目标产物。

红外光谱: CHCl₃

	OH	3510cm ⁻¹ 复合
20	= C - NH	3403cm ⁻¹ + 组合
	>=O	1707cm ⁻¹
	酰胺 II	1615cm ⁻¹
	芳烃	1603cm ⁻¹
	杂环	1539cm ⁻¹ (F)

25 实施例 9

2 - 丁基 - α - 羟基 - α - 甲基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((丙基氨基) 羧基) 氨基) 磺酰基) (1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基]1H - 咪唑 - 5 - 乙酸

30 向 582mg 实施例 8 的产物在 10cm³ MeOH 的溶液中加入 5cm³ 2N NaOH。在环境温度下搅拌大约 5 小时。在真空下除去甲醇, 用水稀释剂并用 AcOEt 萃取中性馏分。过滤水相, 加入浓盐酸进行酸化, 用含有 20 % MeOH 的 CHCl₃ 萃取, 然后蒸发。在搅拌下在异丙醚中 调成糊

状、过滤并在环境温度下干燥。为了提纯，将 420mg 得到的产物在搅拌下，溶于 N 苏打中，用乙酸萃取中性馏分，过滤水相，并在搅拌下慢慢加入浓盐酸进行酸化。再搅拌约 30 分钟，过滤，用水洗涤及用石脑油 G 洗涤并干燥。得到 170mg 目标产物。

5 红外光谱:

OH 区很复杂

$$= \text{C} - \text{NH}$$
 3400cm^{-1}
$$C = O$$

1753 - 1705 - 1632cm⁻¹

芳烴

1592cm⁻¹

10

杂环

1551cm⁻¹ (F)

酰胺 II

1504cm⁻¹

紫外光谱: 在乙醇中, 对于 $M = 588.75$

Max. 268nm

 $\varepsilon = 3100$

Max. 276nm

 $\varepsilon = 2800$

15

Infl. 215, 236nm

实施例 10

2-丁基- α -羟基- α -甲基-4-(甲硫基)-1-[(2'-(((苯
甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4-基)甲基]H-咪唑
-5-乙酸乙酯

20

在 15cm³ 丙酮中加入 550mg 实施例 1 的产物，并加入 260mg K₂CO₃。回流加热，再加入 0.13cm³ 异氰酸苄酯。然后继续回流大约 1 小时。过滤，除去溶剂，并在硅胶上用 CHCl₃ - MeOH (98/2) 洗脱提纯，回收 590mg 目标产物。

实施例 11

25

2-丁基- α -羟基- α -甲基-4-(甲硫基)-1-[(2'-(((苯
甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4-基)甲基]H-咪唑
-5-乙酸

30

向 590mg 实施例 10 的产物在 10cm³ 甲醇的溶液中加入 2N 碳酸钠，并在环境温度下搅拌约 1 小时。用冰将其冷却，用水稀释，用浓盐酸酸化，并用含有 20 % MeOH 的 CHCl₃ 萃取。为了进行提纯，将得到的产物溶于 20cm³ 2N NaOH，和 30cm³ 水中，用乙醚萃取，过滤水溶液，在搅拌下加入浓 HCl 酸化。过滤并用水洗涤，然后干燥。得到 444mg 目

标产物。M.p._K = 158 - 160 °C

微量分析

符合 C₃₂H₃₆N₄O₆S₂ = 636.79

		C	H	N	S
5	% 计算	60.36	5.70	8.80	10.07
	% 实测	60.2	5.5	8.6	10.2

实施例 12

2 - 丁基 - 1 - [(2' - (((((环己基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基] α - 羟基 - α - 甲基 - 4 - (甲硫基) - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

在 10cm³ 丙酮中加入 178mg 实施例 1 的产物, 加入 46mg K₂CO₃。回流加热, 然后加入 47mg 环己基甲基异氰酸酯。回流加热大约 1 小时。滤去不溶物并除去溶剂。在硅胶上用 AcOEt - 己烷 (60/40) 洗脱, 然后用 CHCl₃ - MeOH (95/5) 洗脱提纯。

15 回收 200 mg 目标产物。

实施例 13

2 - 丁基 - 1 - [(2' - (((((环己基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基] α - 羟基 - α - 甲基 - 4 - (甲硫基) - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸

20 在 2 cm³ 乙醇中加入 200mg 实施例 12 的产物, 加入 0.2cm³ 6N KOH, 并在环境温度下搅拌约 48 小时。用水稀释并加入浓盐酸酸化。过滤, 用水洗涤并干燥。用乙醚萃取, 过滤水相, 用浓盐酸酸化, 过滤, 用水洗涤并在环境温度下干燥。得到 129mg 目标产物。

微量分析

25 对于 C₃₂H₄₂N₄O₆S₂ = 642.84

		C	H	N	S
	% 计算	59.79	6.59	8.72	9.98
	% 实测	59.3	6.5	8.7	9.9

实施例 14

30 1 - [(2' - (氨基磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基] α - 羟基 - α - 2 - 二甲基 - 4 - (甲硫基) - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

步骤 A:

α - 羟基 - α - 2 - 二甲基 - 4 - (甲硫基) 1 - [(2' - (((二甲基氨基)亚甲基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基] - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

5 在 20cm³ THF 中加入 1.1g 在制备实例 2 中得到的产物, 在其中慢慢加入 2.4cm³ 甲基氯化镁。在环境温度下维持搅拌大约 1 小时。向介质中慢慢加入 NH₄Cl 饱和溶液, 在用醋酸乙酯萃取后, 先用水洗涤, 然后干燥, 在硅胶上用醋酸乙酯 + 5 % 乙醇洗脱进行提纯, 得到 770mg 目标产物。

10 红外光谱: CHCl₃

OH	3520cm ⁻¹
C = O	1725cm ⁻¹
C = N	1624cm ⁻¹
芳烃	1592 - 1564cm ⁻¹
15 芳杂环	1531 - 1517cm ⁻¹

步骤 B:

1 - [(2' - (氨基磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基] α - 羟基 - α - 2 - 二甲基 - 4 - (甲硫基) 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

20 在甲醇 (20cm³) 盐酸 (5cm³) 混合物中加入 750mg 在步骤 A 中得到的产物, 回流加热大约 5 小时。然后浓缩, 再用冰水溶解, 加入 NH₄OH 碱化、分离、用水洗涤然后在环境温度下干燥。用醋酸乙酯萃取水相, 再用水洗涤, 干燥, 全部回收 540mg 目标产物。

红外光谱: CHCl₃

- N = CH -	无
25 NH ₂	3445 - 3440cm ⁻¹
OH	3515cm ⁻¹
C = O	1722cm ⁻¹
芳烃	1591 - 1563cm ⁻¹
芳杂环	1530 - 1517cm ⁻¹

30 NH₂ - def

实施例 15

N - (苯甲基) 1 - [(2' - (((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'

- 联苯基) 4 - 基) 甲基] α - 2 - 二甲基 - α - 羟基 - 4 - (甲硫基)
- 1H - 咪唑 - 5 - 乙酰胺

在 20cm³ 丙酮中加入 500mg 实施例 14 的产物, 在其中加入 282mg K₂CO₃ 并回流加热。在搅拌下回流大约 3 小时。进行分离, 用醋酸乙酯
5 洗涤, 然后将有机溶液蒸干, 先在硅胶上用 CH₂Cl₂ - 甲醇 (95/5) 洗脱
提纯, 然后在 20cm³ 乙醇中调成糊状, 分离, 再用 2 × 5cm³ 乙醇洗涤,
然后干燥。将其溶于 10cm³ 乙醇和 10cm³ 2N NaOH 的混合物中, 然
后在环境温度下过夜。加入磷酸氢钠来酸化反应介质, 用醋酸乙酯萃取,
用水洗涤再干燥。在硅胶上用 CH₂Cl₂ - 甲醇 (90/10) 洗脱先进行提纯,
10 然后在 5cm³ 热乙醇中调成糊状, 分离并用 5cm³ 乙醇洗涤。得到 144mg
白色固体状目标产物。M.p. = 220 °C。

红外光谱: 凡士林油

	OH/NH	复合吸收区
	C = O	1711 - 1645cm ⁻¹
15	芳烃	1592 - 1547cm ⁻¹
	芳杂环	1518 - 1493cm ⁻¹

酰胺 II

实施例 16

α - 羟基 - α - 2 - 二甲基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((((苯甲
20 基) 氨基) 羰基) 氨基) 磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基] - 1H - 咪唑
- 5 - 乙酸乙酯

步骤 A:

1 - [(2' - (氨基磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基] 2 - 甲基 -
4 - (甲硫基) α - 氧代 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

25 在 50cm³ 乙醇与 30cm³ 浓盐酸的混合物中加入 4.8g 在制备实例 2 中
得到的产物。将反应介质加热回流约 5 小时。此时, 在真空下浓缩此溶
液, 然后溶于冰水。加入 NH₄OH 碱化直至 pH 到 8, 再用乙酸乙酯萃取,
用水洗涤, 干燥, 再在硅胶上用醋酸乙酯洗脱进行色谱提纯。

如此得到 2.4g 目标产物。

30 红外光谱: CHCl₃

- NH ₂	3443 - 3343cm ⁻¹
C = O	1734 - 1627cm ⁻¹

芳烃	1593cm ⁻¹
芳杂环	1565cm ⁻¹
NH ₂ - def	1542cm ⁻¹

步骤 B:

- 5 2 - 甲基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((((苯甲基) 氨基) 羰基) 氨基) 磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基] α - 氧代 - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

10 在 25cm³ 丙酮中加入 0.8g 在前面步骤 A 中得到的产物, 再加入 465mg K₂CO₃。这时将介质加热至回流, 再滴加 0.2cm³ 异氰酸苄酯, 在此条件下维持搅拌约 1 小时。蒸发至干, 用水溶解残渣, 然后加入磷酸氢钠酸化, 分离沉淀, 用大量水洗涤, 然后干燥。在 10cm³ 异丙醇和 20cm³ 异丙醚的混合物中调成糊状提纯, 分离, 用 2 × 25cm³ 异丙醚洗涤, 得到 480mg 黄色固体状目标产物。M.p. = 130 °C。

红外光谱: CHCl₃

15	SO ₂ NH ₂	无
	复合 - NH - C =	3395 - 3375cm ⁻¹
	C = O	1732 - 1714 - 1624cm ⁻¹ 宽
	芳烃	1539cm ⁻¹
	杂原子	1497cm ⁻¹
20	酰胺 II	

步骤 C:

α - 羟基 - α - 2 - 二甲基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((((苯甲基) 氨基) 羰基) 氨基) 磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基] - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

- 25 在 10cm³ THF 中加入 455mg 在前面步骤 B 中得到的产物, 在其中慢慢加入 1.25cm³ 甲基氯化镁, 在环境温度下维持搅拌约 30 分钟, 将如此得到的溶液倒入水中, 用醋酸乙酯萃取, 用水洗涤有机相并干燥。在硅胶上用 CH₂Cl₂ - 甲醇 (95/5) 洗脱提纯, 得到 270mg 目标化合物。M.p = 110 °C。

30	红外光谱: CHCl ₃	
	- OH	3515cm ⁻¹ + 组合
	=C - NH	3395cm ⁻¹

C = O	1713cm ⁻¹ 复合
芳烃	1605 - 1592cm ⁻¹
杂原子	1562 - 1535cm ⁻¹
酰胺 II	1498cm ⁻¹

5 实施例 17

α - 2 - 二甲基 - α - 羟基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基)甲基] - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸

在 NaOH - 乙醇 (5cm³ - 5cm³) 混合物中加入 250mg 实施例 16 的产物, 在环境温度下维持搅拌约 3 小时。将反应介质倒入水中, 然后加入 2N HCl 酸化, 再加入 20cm³ 醋酸乙酯。在大约 0℃ 搅拌大约 30 分钟后, 用大量水洗涤, 在 2 × 10cm³ 沸乙醇中, 然后用 10cm³ 异丙醚调成糊状, 然后干燥。得到 165mg 白色固体目标产物。M.p. = 245℃。

红外光谱: CHCl₃

15	OH/NH	3350cm ⁻¹ + 一般吸收
	C = O	1666cm ⁻¹
	COO ⁻ 区	1625cm ⁻¹
	芳烃	1607 - 1580cm ⁻¹
	杂原子	1560 - 1535cm ⁻¹
20	酰胺 II	1497cm ⁻¹

实施例 18

α - 羟基 - α - 2 - 二甲基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((丙基氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基)甲基] - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

25 步骤 A:

2 - 甲基 - 4 - (甲硫基) α - 氧代 - 1 - [(2' - (((丙基氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基)甲基] - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

按照实施例 16 的步骤 B 操作。在 15cm³ 丙酮中加入 0.85g 在实施例 16 步骤 A 中所得到的产物, 在其中加入 500mg K₂CO₃。加热至回流, 再加入 0.17cm³ 异氰酸正丙酯, 然后维持回流约 1 小时。接着浓缩此悬浮液, 用水溶解得到的残渣, 然后加入 2N HCl 酸化至 pH 为 2, 然后分离, 用水洗涤并在环境温度下干燥。在硅胶上用 CH₂Cl₂ + 3% 甲醇洗脱

提纯, 得到 380mg 目标产物。

红外光谱: CHCl_3

	$= \text{C} - \text{NH}$	$3402 - 3378\text{cm}^{-1}$
	$\text{C} = \text{O}$	$1732 - 1716 - 1625\text{cm}^{-1}$
5	COO^- 区	1625cm^{-1}
	芳烃	1561cm^{-1}
	酰胺 II	1540cm^{-1}

步骤 B:

10 α - 羟基 - α - 2 - 二甲基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((丙基氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基] - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

15 如在实施例 16 中的步骤 C 那样操作, 使用在 10cm^3 THF 中 350mg 在前面步骤 A 中得到的产物为原料, 在大约 10°C 的温度下加入 1cm^3 甲基氯化镁。然后在环境温度下维持搅拌约 1 小时。然后加入 NH_4Cl 饱和溶液, 用醋酸乙酯萃取, 用水洗涤然后干燥。在硅胶上用 CH_2Cl_2 - 甲醇 (95 - 5) 洗脱提纯, 得到 130mg 目标产物。

实施例 19

20 α - 2 - 二甲基 - α - 羟基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((丙氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基] - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸

如实施例 17 的操作, 使用在 5cm^3 N NaOH 中的 130mg 实施例 18 的产物, 并在环境温度下搅拌 16 小时。

然后加入磷酸氢钠酸化, 再分离, 用大量水洗涤并干燥。在 5cm^3 醋酸乙酯中调成糊状提纯, 得到 70mg 目标产物。M.p. = 205°C 。

25 红外光谱: 凡士林油

	OH/NH	复合吸收区
	$\text{C} = \text{O}$	$1709 - 1667 - 1629\text{cm}^{-1}$
	芳烃	$1575 - 1559\text{cm}^{-1}$
	酰胺 II	$1550 - 1513\text{cm}^{-1}$

30 实施例 20

α - 羟基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基]2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸

乙酯

步骤 A:

1 - [(2' - (((乙氧基羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基)甲基]
4 - (甲硫基) α - 氧代 - 2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

- 5 在 60cm³ 二甲氧基乙醇中加入 3.3g 在制备实施例 3 中得到的产物，
在里面相继加入 1.81g K₂CO₃ 和 1.25cm³ 氯甲酸乙酯。此时将溶液升温
至回流约 5 小时，然后过滤，用醋酸乙酯洗涤并将有机溶液蒸干。用
CH₂Cl₂ 溶解，用大量水洗涤然后干燥。在硅胶上用 CH₂Cl₂ - 甲醇
(96/4) 洗脱进行色谱提纯，得到 1.5g 目标产物。

10 红外光谱: CHCl₃

= C - NH 3384cm⁻¹

C = O 1739 - 1626cm⁻¹

芳烃 1564cm⁻¹

杂原子 1516cm⁻¹

15 酰胺 II 1480cm⁻¹

步骤 B:

1 - [(2' - (((乙氧基羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基)甲基]
 α - 羟基 - 4 - (甲硫基) 2 - 丙基 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

- 20 在 50cm³ 乙醇中加入 1.3g 在前面步骤 A 中得到的产物，冷却至 -20 ~
- 25 °C，加入 90mg 硼氢化钠。在 - 20 °C 维持搅拌约 15 分钟。蒸发乙
醇，然后溶于 100cm³ 冰水中，加入 50cm³ 醋酸乙酯，然后蒸发有机相，
分离，用大量 (水) 洗涤，然后干燥。得到 1.05g 目标化合物。M.p. =
147 °C

红外光谱: CHCl₃

25 共轭酮键 无

OH 3590 - 3508cm⁻¹

- NH+一般吸收 3385cm⁻¹

C = O 1746cm⁻¹

杂环 1560 - 1540cm⁻¹

30 酰胺 II 1538 - 1500cm⁻¹

步骤 C:

α - 羟基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((((苯甲基)氨基)羰基)氨基)

磺酰基)(1,1'-联苯基) 4-基) 甲基]2-丙基-1H-咪唑-5-乙酸乙酯

在 30cm³ 甲苯中加入 1g 在前面步骤 B 中得到的产物, 在里面加入 1cm³ 苕胺, 升温至回流约 30 分钟、干燥, 然后溶于水, 加入磷酸氢钠酸化。用醋酸乙酯萃取, 用水洗涤有机相然后干燥, 在硅胶上用 CH₂Cl₂ - 乙醇 (96/4) 洗脱提纯, 得到 730mg 目标产物。

红外光谱: CHCl₃

吸收 OH	3500cm ⁻¹
NH	3370cm ⁻¹ 复合
C = O	1714cm ⁻¹
共轭体系	1664 - 1592cm ⁻¹
芳烃	1538 - 1502cm ⁻¹
酰胺 II	
实施例 21	

15 1 - [(2'-((((苯甲基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基) 4-基) 甲基) α-羟基-4-(甲硫基) 2-丙基-1H-咪唑-5-乙酸

在乙醇 - NaOH (5cm³ - 5cm³) 混合物中加入 400mg, 实施例 20 的产物并在环境温度下维持搅拌约 3 小时。然后浓缩, 用水溶解并加入 N HCl 酸化, 分离, 用大量水洗涤, 然后干燥。为进行提纯, 在加热下 20 将其溶于 25cm³ 醋酸乙酯和 25cm³ 乙醇的混合物中, 过滤, 浓缩至 50 %, 然后在环境温度下放置过夜。分离后, 相继用 20cm³ 醋酸乙酯和 20cm³ 乙醇洗涤沉淀, 并干燥, 回收 136mg 目标产物。 M.p. = 225 °C。

红外光谱: CHCl₃

吸收 OH/NH

C = O	1672 - 1640cm ⁻¹
-------	-----------------------------

实施例 22

1 - [(2'-((((环己基甲基)氨基)羧基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基) 4-基) 甲基]4-(甲硫基) 2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸乙酯

在 5ml 无水丙酮中加入 400mg 在制备实施例 5 中得到的产物和 30 236mg K₂CO₃。加热至回流, 加入 200 μl 异氰酸环己基甲酯。在大约 1 小时的加热搅拌之后, 将溶液冷却至环境温度, 用饱和 NH₄Cl 水溶液水解, 再用 CH₂Cl₂ 萃取。在干燥及蒸发后, 在乙醚中重结晶, 在溶于尽可

能少的 CH_2Cl_2 后, 然后过滤、干燥, 得到 420mg 白色固体状目标产物。

NMR 光谱: CDCl_3

实施例 23

- 5 1 - [(2' - (((((环己基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)
4 - 基)甲基]4 - (甲硫基)2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸钠

在 8ml 乙醇中加入 380mg 实施例 22 中的产物和 5ml 2N NaOH, 在环境温度下搅拌放置约 48 小时。然后蒸发乙醇, 加入 10ml 水后, 用醋酸乙酯萃取水相, 然后过滤并放在 0°C , 慢慢酸化至 pH2。在搅拌大
10 约 30 分钟后过滤出沉淀, 并干燥, 得到 240mg 目标产物。

红外光谱: CHCl_3

根据 OH 区的酸

= C - NH 3390cm^{-1}

>=O $1705 - 1680\text{cm}^{-1}$

15 芳烃 1606cm^{-1}

杂原子 1545cm^{-1}

酰胺 II 1517cm^{-1}

实施例 24

- 20 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸乙酯

将 2g 制备实例 5 中得到的产物溶于 25ml 无水丙酮中, 加入 1.2g K_2CO_3 。加热至回流, 再加入 740 μl 异氰酸苄酯。搅拌约 2 小时后, 冷却至环境温度, 用饱和 NH_4Cl 水溶液水解, 然后用 CH_2Cl_2 萃取。干燥并在乙醚中重结晶, 过滤, 得到 1.9g 目标产物。

25 实施例 25

- 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基]2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸

在 10ml 乙醇和 10ml 2N 碳酸钠中加入 1.8g 在实施例 24 中得到的产物, 然后在环境温度下搅拌放置大约 36 小时。蒸去乙醇, 在加入 25ml
30 水以后用乙醚萃取水相, 然后过滤, 放在 0°C 处, 并用 1N HCl 慢慢酸化至 pH 1.5。过滤, 干燥, 得到 1.4g 目标产物。

红外光谱: CHCl_3

根据 OH 区的酸

= C - NH	3480cm^{-1}
$>=\text{O}$	$1706 - 1690\text{cm}^{-1}$ 复合
芳烃	1539cm^{-1}
芳杂环	1521cm^{-1}
酰胺 II	1500cm^{-1}

实施例 26

- 4'-((5-乙酰基-2-丁基-4-(甲硫基)1H-咪唑-1-基)甲基) N-((丙氨基)羰基)(1,1'-联苯基)-2-磺酰胺

步骤 A

4'-((2-丁基-5-((甲基亚磺酰基)乙酰基)4-(甲硫基)1H-咪唑-1-基)甲基) N-((丙氨基)羰基)(1,1'-联苯基)2-磺酰胺

- 加入 3.52g NaH 在油中的 50 % 悬浮液, 相继用戊烷洗涤 3 次洗去 NaH 上的油。然后干燥, 加入 42cm^3 无水 DMSO, 将混合物升温至 75°C , 大约 1 小时然后将混合物冷却至 0°C , 加入在 40cm^3 无水 THF 中形成的 DMSO 阴离子, 滴加溶解在 80cm^3 无水 THF 中的 12g 2-丁基-H-(甲硫基)-1-[[2'-((((丙氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4基] 甲基] 1H-咪唑-5-羧酸乙酯。让其回升至环境温度, 并在搅拌下放置约 1 小时。然后将反应混合物倒入到 400cm^3 蒸馏水中, 用 2N 盐酸酸化至 pH2。用 $3 \times 200\text{cm}^3$ CH_2Cl_2 萃取, 并用 $1 \times 200\text{cm}^3$ 的饱和 NH_4Cl 溶液及 $2 \times 200\text{cm}^3$ 蒸馏水洗涤有机相。

- 干燥、过滤有机相并浓缩至干。用异丙醚调成糊状, 再在硅胶上用 CH_2Cl_2 -甲醇 (95/5) 洗脱提纯, 再在乙醚中调成糊状, 得到 8.95g 白色粉末状目标产物。

微量分析

	C	H	N	S	O
% 计算	55.61	5.99	9.27	15.9	13.23
% 实测	55.5	5.9	9.2	16.0	-

红外光谱: CHCl_3

NH	$\sim 3370\text{cm}^{-1}$ 结合
$>=\text{O}$	$1710 \sim 1635\text{cm}^{-1}$

步骤 B

4'-((5-乙酰基-2-丁基-4-(甲硫基)-1H-咪唑-1-基)甲基)N-((丙氨基)羰基)(1,1'-联苯基)-2-磺酰胺

在 1g 在前面步骤 A 中得到的产物在 35cm³ 乙醇的溶液中加入 20cm³ 的 10% NH₄Cl 水溶液和 650mg 电环化锌。搅拌 24 小时，然后过滤、蒸发，再溶于醋酸乙酯中，用水洗涤、干燥及蒸发。通过硅胶，用含 2% 甲醇的 CH₂Cl₂ 洗脱来提纯残渣。得到 711mg 目标产物，熔点 176 - 177 °C。

微量分析

	C	H	N	S
% 计算	59.75	6.31	10.32	11.82
% 实测	59.6	6.3	10.1	11.7

红外光谱: CHCl₃

	NH	3402 和 3368cm ⁻¹
	>=O	1716 和 1632cm ⁻¹
	芳环 + 芳杂环 + 酰胺 II	1541 - 1493cm ⁻¹

实施例 27

2-丁基 4-(甲硫基)1-[(2'-((((二苯基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4-基)甲基]-1H-咪唑-5-羧酸乙酯

将 1.8g 2-丁基-1-[(2'-(((乙氧基羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4-基)甲基]4-(甲硫基)-1H-咪唑-5-羧酸乙酯(如 EP 0503162 中指出的方法制备)及 1.16g 二苯基氨基甲烷溶于 70cm³ 甲苯中。在 85 °C 加热大约 14 小时，冷却，加入 AcOEt，用 NHCl 洗涤有机相，然后用水洗涤。干燥、蒸发、在乙醚中重结晶，分离，得到 0.8g 目标产物。M.p. = 125 °C。

红外光谱: CHCl₃

= C - NH	3366cm ⁻¹
>=O	1715 - 1689 - 1665cm ⁻¹

实施例 28

2-丁基-1-[(2'-((((二苯基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4-基)甲基]4-(甲硫基)-1H-咪唑-5-羧酸钾(钾的二盐)

在 350mg 实施例 27 的产物中加入 7ml (99%) 的乙醇，然后滴加 0.33ml 6N 的 KOH。在环境温度下搅拌大约 48 小时，分离，用 2 × 2ml 99% 的乙醇洗涤。在 3.5cm³ 96% 的乙醇中调成糊，搅拌大约 45 分钟，

分离，先用 $2 \times 1\text{cm}^3$ 96 % 乙醇，再用乙醚洗涤。经加热和冷却在 5cm^3 96 % 乙醇中重结晶，得到 170mg 目标产物，M.p.>260 °C。

红外光谱：凡士林油

复合吸收区 OH/NH

5	>=O	1600cm ⁻¹
	芳烃	1539cm ⁻¹
	杂原子	1517cm ⁻¹
		1494cm ⁻¹

微量分析

10 对 $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{K}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2\text{H}_2$

	C	H	N	S
% 计算	56.6	4.7	7.3	8.4
% 实测	56.0	4.7	7.2	8.5

实施例 29

15 2 - 丁基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((二苯基乙酰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基] - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸乙酯

在 10ml 甲苯中悬浮按照 EP 0503162 中所指出方法制备的 365mg 1 - [(2' - (氨基磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基] 2 - 丁基 4 - (甲硫基) - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸乙酯，，加入 225mg 二苯基乙酰氯和 119mg DMAP。在 70 °C 加热大约 30 分钟，冷却，溶于水，用醋酸乙酯萃取，干燥并蒸发。在 5cm^3 乙腈中结晶，然后在 7cm^3 乙腈中加热及冷却，得到 200mg 目标产物。Mp>210 °C。

红外光谱：CHCl₃

	NH ₂	无
25	NH	3360cm ⁻¹ + 结合
	C = O	1725 - 1680cm ⁻¹ (酯)
	芳烃	1613 - 1600cm ⁻¹
	杂环	1560 - 1508cm ⁻¹
	酰胺 II	1496 - 1483cm ⁻¹
30	SO ₂	1346cm ⁻¹

实施例 30

2 - 丁基 - 1 - [(2' - (((二苯基乙酰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基] 4 - (甲硫基) - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸

在 10ml 甲醇中溶解 500mg 实施例 29 的产物, 加入 5ml 2N NaOH。在环境温度下搅拌大约 18 小时, 蒸发甲醇, 溶于水, 用 AcOEt 萃取再用 2N HCl 酸化至 pH 1, 用 CH₂Cl₂ 萃取, 然后干燥及蒸发。在 50cm³ 乙醇中加热及冷却进行重结晶, 得到 340mg 目标产物。M.p. = 205

5 °C。

红外光谱: 凡士林油

OH /NH 区 max 3249cm⁻¹ + 一般吸收

> = O 1728 - 1645cm⁻¹

芳烃 + 1584 - 1565cm⁻¹

10 杂芳环 1545 - 1510 - 1495cm⁻¹

紫外光谱: 在乙醇中

Max. 284nm ε = 14400

Infl. 213, 241

实施例 31

15 α - 丁基 - α - 羟基 - 4 - (甲硫基) - 1 - [(2' - (((((苯甲基) 氨基) 羰基) 氨基) 磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基]2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

步骤 A:

20 4 - (甲硫基) α - 氧代 - 1 - [(2' - (((((苯甲基) 氨基) 羰基) 氨基) 磺酰基)(1,1' - 联苯基) 4 - 基) 甲基]2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸乙酯

25 在 50cm³ 丙酮中加入 3.6g 在制备实例 3 中得到的产物, 然后一次加入 2g K₂CO₃。这时将介质升温至回流, 再滴加 1cm³ 异氰酸苄酯。维持回流 2 小时。然后倒入 500cm³ 冰水中, 加入 N HCl 酸化介质, 分离, 用大量水洗涤, 在 50 °C 干燥。在 50cm³ 二异丙醚中调成糊来提纯, 得到 4.2g 产物, 其中 500mg 在 25cm³ 乙醇中经重结晶提纯, 在分离与干燥后, 得到 300mg 目标产物。M.p. = 188 °C。

红外光谱: CHCl₃

= C - NH 3375cm⁻¹

30 C = O 1714 - 1621cm⁻¹

共轭体系 + 1537cm⁻¹

芳烃 + 1495cm⁻¹

酰胺 II +

步骤 B:

α -丁基- α -羟基-4-(甲硫基)-1-[(2'-((((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)-4-基)甲基]2-丙基-1H-咪唑-5-乙酸乙酯

- 5 在 50cm³ 无水 THF 中加入 750mg 在前面步骤 A 中得到的产物, 冷却至 0℃ 滴加 2.8cm³ 正丁基氯化镁, 在 0℃ 下维持搅拌 30 分钟, 然后在环境温度下搅拌 1 小时。加入 0.1N HCl 酸化反应介质, 然后用醋酸乙酯萃取, 用大量水洗涤有机相, 然后干燥。回收黄色树脂状物。在硅胶上用 CH₂Cl₂ + 2.5% 甲醇洗脱相继进行 2 次色谱提纯, 得到 300mg 目标产物。

红外光谱: CHCl₃

	OH	3520cm ⁻¹
	NH	3408cm ⁻¹
	C=O	1714cm ⁻¹
15	共轭体系	1604cm ⁻¹
	芳烃	1532cm ⁻¹ (复合 F)
	酰胺 II	1500cm ⁻¹

实施例 32

- 20 α -丁基- α -羟基-4-(甲硫基)-1-[(2'-((((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)-4-基)甲基]2-丙基-1H-吡唑-5-乙酸钠

- 25 在 5cm³ 碳酸钠, 20cm³ 乙醇中加入 260mg 在实施例 31 中得到的产物, 在环境温度下维持搅拌 4 小时。加入 2N HCl 酸化反应介质, 在用醋酸乙酯萃取后, 用水洗涤有机相, 然后干燥, 在硅胶上用 CH₂Cl₂-甲醇洗脱, 进行色谱提纯, 在硅胶上用 H₂O-甲醇 (60/40) 洗脱重新进行 HPL 色谱提纯, 得到 90mg 目标产物。M.p.=210℃。

红外光谱: 凡士林油

复合吸收区 OH/NH

	C = O	1610cm ⁻¹ (F)
30	芳烃	1520cm ⁻¹
	杂原子	1500cm ⁻¹
	酰胺 II	

实施例 33

4'-[(5-(1,2-二羟乙基)4-(甲硫基)2-丙基-1H-咪唑-1-基)甲基)-N-(((苯甲基)氨基)羰基)(1,1'-联苯基)]-2-磺酰胺

将 500mg 在实施例 31 步骤 A 中得到的产物溶于 10cm³ THF 中。冷却至 0℃ 再加入 2ml 2M 的 LiBH₄ 的 THF 溶液。在环境温度下 3 小时以后加入 2cm³ 乙酸、20cm³ 水并用 AcOEt 萃取。干燥并蒸发至干。在硅胶上用 CH₂Cl₂/MeOH (94/6) 洗脱色谱提纯后, 在异丙基醚中调成糊, 回收 75mg 目标产物。M.p. = 140℃。

实施例 34

10 α-羟基-4-(甲硫基)α-苯基-1-((2'-((((苯基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4-基)甲基)2-丙基-1H-咪唑-5-乙酸

将 250mg 在实施例 31 的步骤 A 中得到的产物溶于 5cm³ 无水 THF 中。滴加 430 μl ph Mg Br 在乙醚中的 3M 溶液。在环境温度下 1 小时

15 后, 用 2N HCl 水解, 用 AcOEt 萃取, 干燥并蒸发至干。将得到的粗产物溶于 5cm³ 乙醇和 5cm³ 2N 的 NaOH 中。在环境温度下过夜后, 用 1N HCl 酸化, 过滤, 先用水, 再用 5cm³ AcOEt 和 5cm³ 异丙醚洗涤得到的沉淀。得到 67mg 白色固体。M.p. = 170℃。

实施例 35

20 2-丁基-4-(甲硫基)-1-((2'-((((丙氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4-基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸酰胺

在 15ml 甲苯中加入 600mg 2-丁基-H-(甲硫基)1-[[2'-((((丙氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4-基]甲基]-1H-咪唑-5-羧酸, 加入 600 μl; 亚磺酰氯 SOCl₂。在环境温度下搅拌

25 大约 1 小时, 然后在大约 55℃ 过夜。然后蒸发溶剂, 溶于甲苯中并重新蒸发, 干燥, 溶于 15ml 二噁烷中并加入 10 滴 20% 的 NH₄OH。搅拌大约 1 小时后, 用 1N HCl 酸化至 pH4, 然后用 CH₂Cl₂ 萃取并干燥。在硅胶上先用 CH₂Cl₂-AcOEt (50/50) 然后用 AcOEt-CH₂Cl₂-MeOH (50-50-5%) 洗脱提纯, 在蒸发后得到 350mg 白色固体目标产物。

30 红外光谱: CHCl₃

= C - NH ₂	3383-3375cm ⁻¹
= C - NH	3315cm ⁻¹
>=O	1710 - 1651cm ⁻¹
芳烃	1616cm ⁻¹
35 杂环	1584cm ⁻¹

酰胺 II 1545cm^{-1}
 NH₂ 1506cm^{-1}

微量分析: C₂₆H₃₃N₅O₄S₂ M = 543

		C	H	N	S
5	% 计算	57.4	6.12	12.87	11.79
	% 实测	57.6	6.0	12.4	11.6

按照在实施例 23 或 25 中所述的方法, 使用适当的原料, 制备如下产物。

实施例 36

10 4 - 溴 - 1 - ((2'-((((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4 - 基) 甲基)2 - 丙基 - 1H 咪唑 - 5 - 羧酸

M.p $\approx 128\text{ }^{\circ}\text{C}$, Rf=0.34(MeOH-CH₂Cl₂ 20/80)

实施例 37

15 4 - 溴 - α - 羟基 - α - 甲基 - 1 - ((2'-((((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4 - 基) 甲基)2 - 丙基 - 1H 咪唑 - 5 - 乙酸

M.p $\approx 153\text{ }^{\circ}\text{C}$, Rf=0.46(MeOH-CH₂Cl₂ 20/80)

实施例 38

20 4 - (丁硫基) α - 氧代 1 - ((2'-((((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4-基) 甲基)2 - 丙基 - 1H 咪唑 - 5 - 乙酸

M.p $\approx 192\text{ }^{\circ}\text{C}$, Rf=0.36(MeOH-CH₂Cl₂ 20/80)

实施例 39

4 - (丁硫基) 1 - ((2'-((((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1''-联苯基)4-基) 甲基)2 - 丙基 - 1H 咪唑 - 5 - 羧酸

M.p = $197\text{ }^{\circ}\text{C}$

25 实施例 40

1 - ((2' - (((3 - 环戊基 - 1 - 氧化丙基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4 - 基)4 - (甲硫基)2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸

M.p $\approx 190\text{ }^{\circ}\text{C}$ Rf = 0.4(CH₂Cl₂-MeOH 95/5)

实施例 41

30 α - 羟基 - α - 甲基 - 4 - (甲硫基) - 1' - ((2' - ((((- 苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4 - 基)甲基)2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5-乙酰胺酸

M.p = 213 - 215 °C Rf = 0.25(CH₂Cl₂-MeOH 9/1)

实施例 42

2 - 丁基 - 4 - (甲硫基)1 - (2' - (((苯基乙酰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)1H - 咪唑 - 5 - 羧酸

5 M.p ≈ 175 °C

实施例 43

2 - 丁基 - α - 羟基 - α - 甲基 - 4 - (甲硫基)1 - ((2' - (((苯基乙酰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基) - 5 - 咪唑乙酸

Rf=0.4 (AcOEt-EtOH-H₂O 70/20/10)

10 实施例 44

2-乙基 - 4 - (甲硫基)1 - ((2' - (((((苯基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)1H-咪唑-5-羧酸

M.p=164 °C, Rf=0.6 (AcOEt-EtOH-H₂O 70/20/10)

实施例 45

15 1 - ((2' - (((((环己基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)4 - (二氟甲基)硫)2 - 丙基 - 1H-咪唑-5-羧酸

M.p=125 °C, Rf = 0.1(CH₂Cl₂-MeOH 95/5)

实施例 46

20 4 - ((二氟甲基)硫)1 - ((2' - (((((苯基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)2 - 丙基 - 1H-咪唑-5-羧酸

M.p=150 °C, Rf = 0.1(CH₂Cl₂-MeOH 95/5)

实施例 47

4 - ((二氟甲基)硫)2-丙基 1 - ((2' - (((((2 - 噻吩 - 2 - 基乙基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)1H - 咪唑 - 5 - 羧酸

25 M.p=130 °C, Rf = 0.1(CH₂Cl₂-MeOH 95/5)

实施例 48

4 - ((二氟甲基)硫)1 - (2' - (((((2 - 苯基乙基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸

M.p=118 °C, Rf = 0.1(CH₂Cl₂-MeOH 95/5)

30 实施例 49

1 - ((2' - (((((2 - 氯苯基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)4 - ((二氟甲基)硫)2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸

M.p=134 °C, Rf = 0.1(CH₂Cl₂-MeOH 95/5)

实施例 50

4 - ((二氟甲基)硫)2 - 丙基 - 1 - ((2' - (((2 - 噻吩基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基) - 1H-咪唑-5-羧酸

5 M.p=142 °C, Rf = 0.1(CH₂Cl₂-MeOH 95/5)

实施例 51

1 - ((2' - (((((1,3 - 苯并间二氧杂环戊烯 - 5 - 基)甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)4 - ((二氟甲基)硫)2 - 丙基 - 1H-咪唑-5-羧酸

10 M.p=124 °C, Rf = 0.1(CH₂Cl₂-MeOH 95/5)

实施例 52

4 - ((二氟甲基)硫)1 - ((2' - (((((1 - 萘基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)2 - 丙基 - 1H-咪唑-5-羧酸

M.p=144 °C, Rf = 0.1(CH₂Cl₂-MeOH 95/5)

15 实施例 53

4 - ((二氟甲基)硫)1 - ((2' - (((((3 - 苯基丙基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)2 - 丙基 - 1H-咪唑-5-羧酸

M.p=108 °C, Rf = 0.1(CH₂Cl₂-MeOH 95/5)

实施例 54

20 1 - ((2' - (((2 - 环戊基乙基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)4 - ((二氟甲基)硫)2 - 丙基 - 1H-咪唑-5-羧酸

M.p=118 °C, Rf = 0.2(CH₂Cl₂-MeOH 95/5)

实施例 55

25 4 - ((二氟甲基)硫)1 - ((2' - (((((4-氟苯基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸

M.p=122 °C, Rf=0.1(CH₂Cl₂-MeOH, 95/5)

实施例 56

1 - ((2' - (((((2-环己烯 - 1 - 基乙基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)4 - ((二氟甲基)硫)2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸

30 M.p=114 °C, Rf=0.1(CH₂Cl₂-MeOH, 95/5)

实施例 57

4 - (甲硫基)1 - ((2' - (((((1-苯基乙基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' -

联苯基)4 - 基)甲基)2 - 丙基 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸

M.p=139 °C, Rf=0.15(CH₂Cl₂-MeOH, 95/5)

实施例 58

1 - ((2'-((((环己基氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4 - 基)甲基)4 - (甲硫基)2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸

M.p=150 °C, Rf=0.1(CH₂Cl₂-MeOH, 95/5)

实施例 59

2 - 丁基 - 4 - 氯 - 1 - ((2'-((((苯基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4 - 基)甲基) - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸

10 M.p ≈ 135 °C

实施例 60

2 - 丁基 - 4 - ((二氟甲基)硫)1-((2'-((((苯基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4 - 基)甲基)1H - 咪唑 - 5 - 羧酸

Rf=0.4 (CH₂Cl₂-MeOH 90/10)

15 实施例 61

2 - 丁基 - 1 - ((2'-((((环己基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4 - 基)甲基)4-((二氟甲基)硫)1H - 咪唑 - 5 - 羧酸

M.p=130 °C

实施例 62

20 4 - (甲硫基)1 - ((2'-((((苯基氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4 - 基)甲基)2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸

Rf=0.55(AcOEt - EtOH - H₂O 70/20/10)

实施例 63

25 1 - ((2'-((((4-甲基苯基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基) - 4 基)甲基)4 - (甲硫基)2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸

Rf=0.70(AcOEt - EtOH - H₂O 70/20/10)

实施例 64

30 2 - 乙基 - α - 羟基 - 4 - (甲硫基) α - 苯基 1 - ((2'-((((苯基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基) - 4 基)甲基)1H - 咪唑 - 5 - 乙酸

M.p ≈ 200 °C (分解) Rf=0.25 (CH₂Cl₂-MeOH 90/10)

实施例 65

2 - 丁基 - β - 羟基 - 4 - (甲硫基)1 - ((2'-((((苯基甲基)氨基)羰基)

氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)-4基)甲基)1H-咪唑-5-丙酸

M.p $\approx$ 190 $^{\circ}\text{C}$, Rf=0.1 (CH_2Cl_2 -MeOH 90/10)

实施例 66

5 1 - ((2'-(((丁氧羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)-4基)甲基)4 - (甲
硫基)2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸

M.p $\approx$ 202~204 $^{\circ}\text{C}$, Rf=0.30 (CH_2Cl_2 -MeOH 90/10)

实施例 67

4 - (甲硫基)2-丙基-1 - ((2'-((((2-噻吩基甲基)氨基)羰基)氨基)
基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4-基)甲基)1H-咪唑-5-羧酸

10 M.p $\approx$ 140 $^{\circ}\text{C}$, Rf=0.10 (CH_2Cl_2 -MeOH 95/5)

实施例 68

1 - ((2'-((((环戊基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4 -
基)甲基)4 - (甲硫基)2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸

M.p $\approx$ 190 $^{\circ}\text{C}$, Rf=0.4 (CH_2Cl_2 -MeOH 90/10)

15 按与实施例 28 相同的方式操作, 制备:

实施例 69

1 - ((2'-((((环己基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4 -
基)甲基)2-乙基4 - (甲硫基)1H-咪唑-5-羧酸钾(钾盐)

M.p > 260 $^{\circ}\text{C}$, Rf=0.33 (CH_2Cl_2 -MeOH 90/10)

20 按照实施例 5 操作, 用适当的酸或酯和异氰酸酯为原料, 制备:

实施例 70

4' - ((5-甲酰基-4 - (甲硫基)2-丙基-1H-咪唑-1-基)甲
基)N-(((苯基甲基)氨基)羰基)(1,1'-联苯基)2-磺酰胺

M.p=180 $^{\circ}\text{C}$, Rf=0.3 (CH_2Cl_2 -AcOEt 70/30)

25 实施例 71

2-丁基-1 - ((2'-((((环己基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-
联苯基)4-基)甲基) α -羟基-4 - (甲硫基) α - (三氟甲基)1H-咪唑
- 5-乙酸

Rf=0.45 (AcOEt - EtOH - H_2O 70/20/10)

30 实施例 72

2-丁基- α -羟基-4 - (甲硫基)1 - ((2'-((((苯基甲基)氨基)羰基)
氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4-基)甲基) α - (三氟甲基)1H-咪唑-5-乙

酸

Rf=0.60 (AcOEt - EtOH - H₂O 70/20/10)

实施例 73

2 - 丁基 - 4 - (甲硫基)1 - ((2'-((((苯基氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4-基)甲基) 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸

M.p $\approx$ 165 °C, Rf=0.65 (AcOEt - EtOH - H₂O 70/20/10)

实施例 74

2 - 丁基 - α - 羟基 - 5 - (甲硫基)1 - ((2'-((((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4-基)甲基) α - (三氟甲基)1H - 咪唑 - 4 - 乙

10 酸

Rf=0.25 (AcOEt - EtOH - H₂O 70/20/10)

实施例 75

2 - 丁基 1 - ((2'-((((环己基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4-基)甲基)4 - (甲硫基) 1H - 咪唑 - 5-羧酸

15 M.p $\approx$ 175 °C, Rf=0.6 (CH₂Cl₂-MeOH 80/20)

实施例 76

1 - ((2'-((((环己基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4-基)甲基)4 - (甲硫基)2-丙基 - 1H - 咪唑 - 5-羧酸乙酯

M.p $\approx$ 104 °C, Rf=0.30 (CHCl₃-MeOH 80/20)

20 按照实施例 26 操作, 使用适当的酯和氯甲酸酯为原料, 制备:

实施例 77

1 - ((2'-((丁氧羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4-基)4 - (甲硫基)2-丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸乙酯

Rf=0.40 (AcOEt-己烷 60/40)

25 按照实施例 20 步骤 B 操作, 以适当衍生物为原料制备:

实施例 78

4'-((2-丁基 - 5 - (α - 羟基(1H - 四唑基)甲基)4 - (甲硫基)1H - 咪唑 - 1 - 基)甲基)N - (((苯甲基)氨基)羰基)(1,1'-联苯基)2-磺酰胺, 含钠衍生物

30 M.p $\approx$ 180 °C, Rf=0.2 (CH₂Cl₂-MeOH 80/20)

实施例 79

3 - (2 - 丁基 ((2' - (((丙基氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1'-联苯基)4-

基)甲基] 4 - (甲硫基)1H - 咪唑 - 5 - 基)3 - 羟基丙酸乙酯

M.p $\approx$ 135~136 $^{\circ}\text{C}$

按照实施例 31 的步骤 B 或实施例 34 操作, 使用适当的含镁化合物和酯制备:

5 实施例 80

α - 乙基 - α - 羟基 - 4 - (甲硫基)1 - ((2' - (((((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)2 - 丙基 - 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸钠(钠盐)

M.p $\approx$ 215 $^{\circ}\text{C}$, Rf=0.35 (CH_2Cl_2 -MeOH 90/10)

10 实施例 81

α - 羧基 - α 己基 - 4 - (甲硫基)1 - ((2' - (((((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)1H - 咪唑 - 5 - 乙酸钠(钠盐)

M.p $\approx$ 190 $^{\circ}\text{C}$, Rf=0.35 (CH_2Cl_2 -MeOH 90/10)

实施例 82

15 α - 羧基 - 4 - (甲硫基) α (苯甲基)1 - ((2' - (((((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)2-丙基 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸钠(钠盐)

M.p $\approx$ 220 $^{\circ}\text{C}$, Rf=0.3 (CH_2Cl_2 -MeOH 90/10)

实施例 83

20 α - 羧基 α - (1-甲基乙基)4 - (甲硫基) 1 - ((2' - (((((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)2-丙基 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸

M.p $\approx$ 180 $^{\circ}\text{C}$, Rf=0.36 (CH_2Cl_2 -MeOH 90/10)

实施例 84

25 α - 乙烯基 - α - 羟基 - 4 - (甲硫基) 1 - ((2' - (((((苯基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)2-丙基 1H - 咪唑 - 5 - 乙酸

M.p $\approx$ 225 $^{\circ}\text{C}$, Rf=0.15 (CH_2Cl_2 -MeOH 90/10)

在 100 $^{\circ}\text{C}$ 将适当的氨基甲酸酯与环戊基甲胺一起在甲苯中加热, 制备:

30

实施例 85

1 - ((2' - (((((环戊基甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4

- 基)甲基)4 - (甲硫基)2-丙基 1H - 咪唑 - 5 - 羧酸乙酯

M.p $\approx$ 163 °C, Rf=0.5 (CH₂Cl₂-AcOEt 80/20)

在催化剂存在下, 在 2 巴压力下, 在 50 °C 将适当的衍生物在甲醇中加氢 2 小时, 制备:

5 实施例 86

2 - 丁基 - α - 甲基 - 4 - (甲硫基)- 1 - ((2' - (((苯甲基)氨基)羰基)氨基)磺酰基)(1,1' - 联苯基)4 - 基)甲基)1H - 咪唑 - 5 - 乙酸

Rf=0.30 (CHCl₃ - MeOH 90/10)

实施例 87

10 药物组合物。

制备相当于如下配方的片剂:

实施例 15 的产物 50mg

压成片剂使用的赋形剂 200mg

(赋形剂具体包括乳糖、滑石粉、淀粉、硬脂酸镁等)

15 药物效果:

1 - 对血管紧张肽 II 的 AT₁ 受体的测试

使用由鼠肝得到的新鲜膜标本。组织在 50mM, pH7.4 的 Tris 缓冲液中, 在 Polytron 中研碎, 在研磨后, 在 30,000 G 下离心分离 3 次, 每次 15 分钟, 将残渣的中间部分溶于 pH 7.4 的 Tris 缓冲液中。

20 将残渣的最后部分在培养缓冲液(Tris 20mM, NaCl 135mM, KCl 10mM, 葡萄糖 5mM, MgCl₂ 135mM, PMSF 0.3mM, 杆菌肽 0.1mM, 溶菌酶 0.1 %)中制成悬浮液。

将分成各 1ml 的各份分配在玻璃试管中, 加入 I¹²⁵ 的血管紧张肽 (25,000 DPM/管)和待研究的化合物。化合物先以 3×10^{-5} M 的浓度测试 3 次, 当被测试的化合物将与受体特异性结合的放射性的移动值超过 50 % 时, 则在 7 个浓度下再次进行测定, 以确定能抑制特异性结合在受体上的 50 % 放射性的浓度。这样就测定了 50 % 的抑制浓度。

25 以 10^{-5} M 加入欧洲专利 0253310 实施例 94 的产物来测定非特异性结合(测三次)。在 25 °C 下培养 150 分钟, 再放到 0 °C 的水浴中 5 分钟, 30 在真空下过滤, 用 Tris pH7.4 缓冲液冲洗, 在闪烁固体存在下进行放射性计数。

结果直接用 50 % 抑制浓度(CI₅₀)表示, 这是所研究化合物的一种浓度, 用 nM 表示, 这表示为了移动 50 % 特异性固定所研究的受体之上的放射性所必需的浓度。

结果:

第几实施例的产物	AT ₁ 受体的 CI ₅₀ (纳摩尔)
7	0.7
9	3.4
11	24
13	6.3
21	2.5
23	0.2
25	0.2
32	0.5
34	0.7
44	0.06
45	0.07
46	0.11
47	0.03
50	0.06
59	0.08
75	0.05

5 2)对血管紧张肽 II 的 AT₂ 受体进行测试

使用由兔的子宫得到的新鲜膜标本, 该兔事先先经皮下给药 50 μ g 雌二醇 4 天。组织在 pH7.4 50mM 三羟甲基氨基甲烷缓冲液里用 Polytron 研碎, 研磨后经 30,000g 三次离心分离每次 15 分钟, 将中间一次的残渣溶于 pH7.4 三羟甲基氨基甲烷缓冲液中。

10 将最后一次残渣在培养缓冲液(三羟甲基氨基甲烷 20mM NaCl 135mM, KCl 10mM,葡萄糖 5mM, MgCl₂ 10mM, PMSF 0.3mM, 杆菌肽 0.1mM, 溶菌酶 0.1 % pH7.4)中制成悬浮液。

在 25 $^{\circ}$ C 和二硫苏糖醇 10mM 存在下预培养 20 分钟, 得到组织匀浆, 然后恢复到 0~4 $^{\circ}$ C。

将分成各 1ml 的等分试样分配到玻璃试管中，加入 I^{125} 血管紧张肽 (25,000 DMM/管)和待研究的物质。该化合物先在 $3 \times 10^{-5}M$ 下测试 3 次，当被测试的化合物将与受体特异性结合的放射性的移动值超过 50 % 时，则在 7 个浓度下再次进行测定，以确定能抑制特异性结合在受体上的 50 % 放射性的浓度。这样就测定了 50 % 的抑制浓度。

以 $10^{-5}M$ 加入 EXP655(=PD 123-177, Warner-Lamber)来测定非特异性结合，共测 3 次。在 25 °C 下培养 150 分钟，再放到 0 °C 的水浴中 5 分钟，在真空下过滤，用 Tris pH 7.4 缓冲液冲洗，在闪烁固体存在下进行放射性计数。

10 结果直接用 50 % 抑制浓度(CI_{50})表示，这是所研究化合物一种表示为了移动 50 % 的特异性固定在所研究的受体之上的放射性所必需的浓度，表示为 nM。

结果:

第几实施例的产物	AT ₁ 受体的 CI_{50} (纳摩尔)
7	5.2
9	8.5
11	1.6
13	1.9
21	6.5
23	2.0
25	5.9
32	0.8
34	2.1
45	1.7
46	0.26
50	7.4
54	2.1
56	5.8
63	3.5
69	1.3

对于前面所举例的 P₁~P₁₃ 的化合物, 具体还得到如下的结果:

化合物	对 AT ₁ 受体的 CI ₅₀	对 AT ₂ 受体的 CI ₅₀
P1	0.23	17
P2	0.10	14
P3	1.1	11
P4	0.5	47
P5	0.3	25
P6	0.27	10
P7	0.4	49
P8	0.14	17
P9	0.19	53
P10	0.7	31
P11	0.14	24
P12	0.8	54
P13	5.9	63

3. 用去骨髓鼠进行血管紧张肽 II 拮抗活性试验

- 5 往腹膜内注射戊巴比妥钠麻醉 Sprague-Dawley 雄鼠(250~350g), 剂量 60mg/kg。由在动物的左颈动脉插入涂有肝素的插管(PE50)来记录动脉舒张压, 通过 Gould 压力传感器, 将此压力与一个压力计算机(Gould, 压力处理器)相联。

一根插管插在动物的右颈静脉, 以便注入所研究的分子。

- 10 动物置于辅助呼吸之下。迷走神经实施双向切开, 然后为鼠去骨髓。在经过足够的稳定时期后, 按照如下方法进行各化合物对血管紧张肽(增压素, CIBA 公司生产)的拮抗作用的研究:

1. 间隔 15 分钟连续 3 次注射血管紧张肽(0.75 μ g/kg), 使得得到可重交的和稳定的血压响应。

- 15 2. 维持 15 分钟的血管紧张肽 II 的给药周期, 在血管紧张肽 II 之前 5 分钟注入研究的化合物(0.01~10mg/kg)。

在拮抗剂存在下血管紧张肽 II 的升压效果表示为只给入血管紧张肽 II 升压效果的百分数。这样就确定了被研究效果的 50 % 抑制剂量(ID 50) 将每个动物看作是自身的对照组。

结果:

第几实施例化合物	DI ₅₀ 单位 mg/kg	
	IV	PO
7	0.6	-
23	0.3	1.54
25	0.22	1.45
30	0.93	-
32	0.46	-
35	0.05	-
45	0.22	1.1
46	0.26	2
47	0.33	3
48	0.64	-
50	0.13	-
62	0.52	-
65	0.05	-
75	0.35	-