

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D487/04

C07F 9/09 A61K 31/55

C07D249/04 C07C 69/738

C07C 59/90 C07C229/22

C07C205/56



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98810735.X

[45] 授权公告日 2004 年 6 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1155599C

[22] 申请日 1998.9.29 [21] 申请号 98810735.X

[30] 优先权

[32] 1997. 9. 29 [33] JP [31] 264611/1997

[32] 1998. 3. 4 [33] JP [31] 52063/1998

[86] 国际申请 PCT/JP1998/004363 1998.9.29

[87] 国际公布 WO1999/016770 日 1999.4.8

[85] 进入国家阶段日期 2000.4.28

[71] 专利权人 明治制果株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 大塚晏央 西塚俊雄 盐川宗二郎

堤诚司 川口真美 北川英男

高田浩巳 宍仓孝 石仓丰昭

节原谦一 冈田裕美子 宫本幸子

盐原万纪

审查员 姚云

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

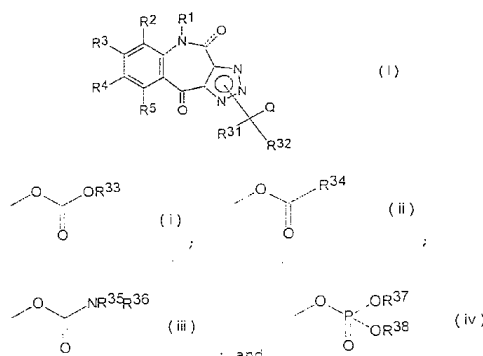
代理人 杨宏军

权利要求书 5 页 说明书 80 页

[54] 发明名称 三环三唑并苯并氮杂萘衍生物、用于制备该衍生物的方法和抗变态反应剂

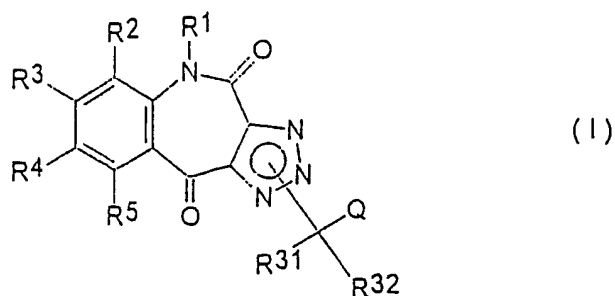
[57] 摘要

提供了前体药物形式的三环三唑并苯并氮杂萘衍生物。根据本发明的化合物是由式(I)所代表的和其药理学上可接受的盐及溶剂化物。该化合物可用作抗变态反应剂，表现出极好的生物利用度。其中 R<sup>1</sup>代表氢、OH、烷基或苯基烷基，R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和 R<sup>5</sup>代表氢，卤素，可选被保护的羟基，甲酰基，可选被取代的烷基、烯基、烷氧基等，Q 代表选自下列基团(i)至(iv)的一种、卤素或烷氧基。



ISSN 1008-4274

1、由式(I)代表的化合物或其生理学上可接受的盐或溶剂化物:



其中

$R^1$  代表氢原子、或者  $C_{1-4}$  烷基;

$R^2$  和  $R^5$  可以是相同的或不同的, 代表氢原子、 $C_{1-4}$  烷基、或者甲氧基;

$R^3$  和  $R^4$  可以是相同或不同的, 代表下列 (a) 至 (n) 的任意一种:

(a) 氢原子;

(b) 羟基;

(c) 甲酰基;

(d) 可以被卤原子取代的  $C_{1-12}$  烷基;

(e) 具有一个或多个碳-碳双键的  $C_{2-12}$  烯基, 并且可以被下列基团取代:

(1) 卤原子,

(2) 氰基,

(3)  $-COR^9$ , 其中  $R^9$  代表  $C_{1-6}$  烷基,

(4)  $-COOR^{10}$ , 其中  $R^{10}$  代表氢原子或  $C_{1-6}$  烷基,

(5)  $-CONR^{11}R^{12}$ , 其中  $R^{11}$  和  $R^{12}$  可以是相同或不同的, 代表

(i) 氢原子,

(ii) 被下列基团取代的  $C_{1-6}$  烷基: 被  $C_{1-4}$  烷基取代的氨基、可选被  $C_{1-4}$  烷基取代的苯基, 其中烷基是可以被  $C_{1-4}$  烷基取代的哌嗪基取代的, 或者被吡啶基取代的苯基,

(iii) 被羧基取代的苯基, 或

(iv) 四唑基或吡啶基,

(6) 吡啶基, 它可以被  $C_{1-4}$  烷基取代, 或者可以构成与另一个环稠合的喹啉基;

(f) 可以被下列基团取代的  $C_{1-12}$  烷氧基:

(1) 羟基,

(2) 氟基,

(3) 苯基,

(4)  $C_{1-4}$  烷氧基,

(5) 苯氧基,

(6) 可以被  $C_{1-4}$  烷基取代的氨基,

(7)  $-COR^{13}$ , 其中  $R^{13}$  代表  $C_{1-6}$  烷基、可选被卤原子或  $C_{1-4}$  烷氧基取代的苯基、或苯基  $C_{1-4}$  烷基,

(8)  $-COOR^{14}$ , 其中  $R^{14}$  代表氢原子或  $C_{1-6}$  烷基,

(9)  $-CONR^{15}R^{16}$ , 其中  $R^{15}$  和  $R^{16}$  可以是相同或不同的, 代表氢原子或可以被不饱和六元杂环取代的  $C_{1-6}$  烷基, 或

(10) 可以被  $C_{1-4}$  烷基或苯基  $C_{1-4}$  烷基取代的哌啶基或吗啉基;

(g)  $-\text{CH}=\text{N}-\text{OR}^{16}$ , 其中  $R^{16}$  代表氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或者苯基  $C_{1-4}$  烷基;

(h)  $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^{17}$ , 其中  $m$  是 1 至 4 的整数,  $R^{17}$  代表  $C_{1-6}$  烷基;

(i)  $-(\text{CH}_2)_j-\text{COOR}^{19}$ , 其中  $j$  是 0 至 4 的整数,  $R^{19}$  代表  $C_{1-6}$  烷基;

(j)  $-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^{20}R^{21}$ , 其中  $p$  是 1 至 4 的整数,  $R^{20}$  和  $R^{21}$  可以是相同或不同的, 代表

(1) 氢原子,

(2) 可以被氨基取代的  $C_{1-6}$  烷基, 该氨基被  $C_{1-4}$  烷基取代,

(3) 苯基  $C_{1-4}$  烷基,

(4)  $-\text{COR}^{22}$ , 其中  $R^{22}$  代表可以被羧基取代的  $C_{1-4}$  烷基, 或

(5)  $-\text{SO}_2R^{23}$ , 其中  $R^{23}$  代表  $C_{1-4}$  烷基或可以被卤原子取代的苯基;

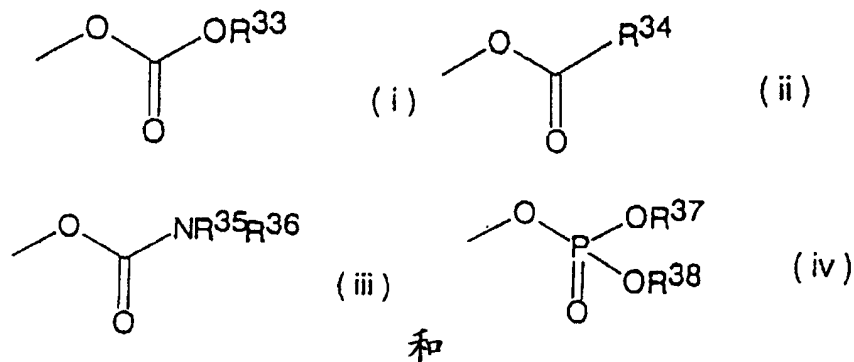
(k)  $-(\text{CH}_2)_q-\text{CONR}^{24}R^{25}$ , 其中  $q$  是 0 至 4 的整数,  $R^{24}$  和  $R^{25}$  可以是

相同或不同的,代表氢原子、吡啶基、或可以被吡啶基取代的  $C_{1-6}$  烷基,或者  $R^{24}$  和  $R^{25}$  可以与它们所连接的氮原子一起构成哌嗪基,其中该杂环可以进一步与另一个环构成四氢噻吩并吡啶基或四氢异喹啉基;

(1)  $-NR^{26}R^{27}$ , 其中  $R^{26}$  和  $R^{27}$  可以是相同或不同的,代表氢原子或  $-COR^{28}$ , 其中  $R^{28}$  代表  $C_{1-6}$  烷基、或被  $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基取代的苯基,该  $C_{1-6}$  烷氧基被苯基取代;

$R^{31}$  和  $R^{32}$  可以是相同或不同的,代表氢原子或  $C_{1-6}$  烷基;

Q 代表选自下列 (i) 至 (iv) 的基团或卤原子或  $C_{1-6}$  烷氧基:



其中

$R^{33}$  代表

被可以被  $C_{1-6}$  烷氧基取代的  $C_{1-6}$  烷氧基取代的  $C_{1-6}$  烷基,或被  $C_{1-6}$  烷氧基、硝基取代的苯基,

$R^{34}$  代表

可以被下列基团取代的  $C_{1-16}$  烷基或者  $C_{3-6}$  环状烷基: 卤原子,羧基,或者被  $C_{1-6}$  烷氧基取代的苯基,

可以被氨基取代的苯基,或不饱和六元含氮杂环,

$R^{35}$  代表氢原子,  $R^{36}$  代表二  $C_{1-4}$  烷基取代的氨基取代的  $C_{1-6}$  烷基,

$R^{37}$  和  $R^{38}$  可以是相同或不同的,代表  $C_{1-6}$  烷基,

但是基团  $-CR^{31}R^{32}Q$  不代表被卤原子或  $C_{1-6}$  烷氧基取代的  $C_{1-6}$  烷基。

2、根据权利要求 1 的化合物,其中  $R^1$  代表氢原子,  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  代表氢原子或  $R^2$ 、 $R^5$  代表甲氧基或  $R^3$ 、 $R^4$  代表 (f)  $C_{1-12}$  烷氧基。

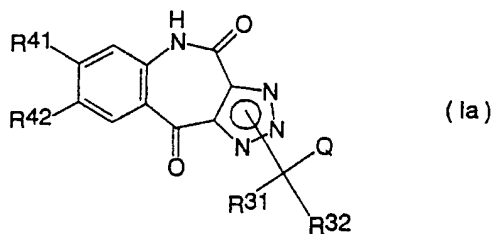
3、根据权利要求 1 的化合物,其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^5$  代表氢原子,  $R^3$  和

$R^4$  代表氢原子或 (f)  $C_{1-12}$  烷氧基。

4、根据权利要求 1 的化合物，其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  和  $R^5$  代表氢原子， $R^3$  代表 (f)  $C_{1-12}$  烷氧基。

5、根据权利要求 1 的化合物，其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^5$  代表氢原子， $R^4$  代表 (f)  $C_{1-12}$  烷氧基。

6、根据权利要求 1 的化合物，由式 (Ia) 代表的化合物或其药理学上可接受的盐或溶剂化物：



其中  $R^{41}$  和  $R^{42}$  可以是相同或不同的，代表氢原子、羟基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或可以被卤原子取代的  $C_{1-6}$  烷基， $R^{31}$ 、 $R^{32}$  和  $Q$  定义同权利要求 1。

7、根据权利要求 6 的化合物，其中  $R^{41}$  和  $R^{42}$  代表  $C_{1-6}$  烷氧基， $Q$  代表基团 (i)。

8、根据权利要求 1 记载的化合物是，2-(1-异丙氧羰基氧-2-甲基丙基)-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂革，

2-(1-(1,3-二乙氧基-2-丙氧羰基氧)-2-甲基丙基)-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂革，

2-(1-(1,3-二乙氧基-2-丙氧羰基氧)-2-甲基丙基)-8-异丙氧基-7-甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂革，或

8-异丙氧基-2-(1-异丙氧羰基氧-2-甲基丙基)-7-甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂革，或它们的盐或溶剂化物。

---

9、药物组合物，包含根据权利要求1的化合物或其药理学上可接受的盐或溶剂化物。

三环三唑并苯并氮杂萘衍生物、  
用于制备该衍生物的方法和抗变态反应剂

### 发明领域

本发明涉及作为前体药物具有抗变态反应活性的三环三唑并苯并氮杂萘衍生物、用于合成该衍生物的中间体、用于制备该衍生物的方法和抗变态反应剂。

### 背景技术

最近几年，由免疫反应等各种刺激诱导的变态反应可被明确地分为两类反应，即，刺激后立即发生的即现反应和刺激后数小时发生的迟延反应（例如参见“Late Asthmatic Responses”，P. M. O’byrne, J. Dolovich and F. E. Hargreave, 《美国呼吸系统疾病评论》1987; 136: 740-751）。后者反应的控制尤其变得重要。

临床研究显示，几乎没有显著有效抑制迟延变态反应的药物。因此，本领域期望研制出有效治疗即现反应和迟延反应的药物。

已知色甘酸钠是抑制即现与迟延变态反应的代表性药物。该药物在临床上是通过吸入法给药的，因为当口服给药时无效。

不过，吸入法给药的不利之处在于，难以恰当地对婴儿和儿童给药，难以连续地对吸入刺激非常过敏的患者给药。

因此，本领域期望研制出能够抑制即现与迟延变态反应、并且具有优异功效的口服药物。

最近几年，本领域对抗变态反应剂和气喘治疗剂进行了很多研究。已经进行过研究的含有七元环的三环化合物包括二苯并氧杂萘(dibenzoxepine)衍生物（日本专利未决公开 10784/1988 和 78292/1993, 《化学与药学通报杂志》39 卷 10 期 2724 页和 2729 页(1991)）、二苯并氧氮杂萘(dibenzoxazepine)衍生物（日本专利未决公开 184963/1991、211071/1992 和 65257/1993, EP 5180720）和二

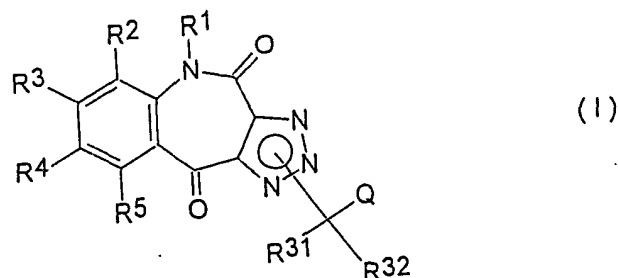
苯并环庚烯衍生物 (WO 93/13068)。而且, EP 0686636、WO 95/18130 和 WO 97/00258 公开了三环苯并氮杂萘衍生物和三环苯并硫氮杂萘 (benzothiazepine) 衍生物。

同时, 已知前体药物工艺是提高药物生物利用度的方法之一 (《口服制剂的设计和测定》: Mitsuru Hashida, Yakugyo Jiho Co., Ltd., pp. 216-231 (1995))。通过酯、酰氨基、缩醛或其他键对药物的羧基、羟基、氨基或其他基团进行化学修饰, 能够提高药物的生物利用度。不过, 本领域还没有报道任何 1, 2, 3-三唑修饰的前体药物。

### 发明概述

本发明人合成了三环三唑并苯并氮杂萘衍生物, 它具有化学修饰的三唑环, 发现该衍生物所具有的生物利用度高于相应的三唑并苯并氮杂萘。

本发明在一方面提供了作为前体药物的、由式 (I) 代表的三环三唑并苯并氮杂萘衍生物及其药理学上可接受的盐和溶剂化物:



其中

$R^1$  代表氢原子、羟基、 $C_{1-4}$  烷基、或苯基  $C_{1-4}$  烷基;

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  可以是相同或不同的, 代表下列 (a) 至 (n) 的任意一种:

- (a) 氢原子;
- (b) 卤原子;
- (c) 可选被保护的羟基;
- (d) 甲酰基;
- (e) 可以被卤原子取代的  $C_{1-12}$  烷基;

(f) 具有一个或多个碳-碳双键的  $C_{2-12}$  烯基, 并且可以被下列基团取代:

- (1) 卤原子,
- (2) 氰基,
- (3)  $-COR^9$ , 其中  $R^9$  代表氢原子或  $C_{1-6}$  烷基,
- (4)  $-COOR^{10}$ , 其中  $R^{10}$  代表氢原子或  $C_{1-6}$  烷基,
- (5)  $-CONR^{11}R^{12}$ , 其中  $R^{11}$  和  $R^{12}$  可以是相同或不同的, 代表

(i) 氢原子,

(ii) 可以被下列基团取代的  $C_{1-6}$  烷基: 可选被  $C_{1-4}$  烷基取代的氨基、可选被  $C_{1-4}$  烷基或者饱和或不饱和五至七元杂环取代的苯基, 后者  $C_{1-4}$  烷基可以被含有一或两个氮原子的饱和五至七元杂环(该杂环可以被  $C_{1-4}$  烷基取代),

(iii) 可以被羧基取代的苯基, 或

(iv) 饱和或不饱和五至七元杂环,

(6) 饱和或不饱和五至七元杂环, 它可以被  $C_{1-4}$  烷基取代, 或者可以构成与另一个环稠合的二环;

(g) 可以被下列基团取代的  $C_{1-12}$  烷氧基:

(1) 卤原子,

(2) 羟基,

(3) 氰基,

(4)  $C_{3-7}$  环烷基,

(5) 苯基,

(6)  $C_{1-4}$  烷氧基,

(7) 苯氧基,

(8) 可以被  $C_{1-4}$  烷基取代的氨基,

(9)  $-COR^{13}$ , 其中  $R^{13}$  代表氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、可选被卤原子或  $C_{1-4}$  烷氧基取代的苯基、或苯基  $C_{1-4}$  烷基,

(10)  $-COOR^{14}$ , 其中  $R^{14}$  代表氢原子或  $C_{1-6}$  烷基,

(11)  $-CONR^{15}R^{16}$ , 其中  $R^{15}$  和  $R^{16}$  可以是相同或不同的, 代表

氢原子或可以被饱和或不饱和五至七元杂环取代的  $C_{1-6}$  烷基, 或

(12) 可以被  $C_{1-4}$  烷基或苯基  $C_{1-4}$  烷基取代的饱和或不饱和五至七元杂环;

(h)  $-C=N-OR^{16}$ , 其中  $R^{16}$  代表氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、苯基  $C_{1-4}$  烷基、或苯基;

(i)  $-(CH_2)_mOR^{17}$ , 其中  $m$  是 1 至 4 的整数,  $R^{17}$  代表氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或苯基  $C_{1-4}$  烷基, 其中苯环上的一个或多个氢原子可以被  $C_{1-4}$  烷基取代;

(j)  $-(CH_2)_k-COR^{18}$ , 其中  $k$  是 1 至 4 的整数,  $R^{18}$  代表氢原子或  $C_{1-4}$  烷基;

(k)  $-(CH_2)_j-COOR^{19}$ , 其中  $j$  是 0 至 4 的整数,  $R^{19}$  代表氢原子或  $C_{1-6}$  烷基;

(l)  $-(CH_2)_p-NR^{20}R^{21}$ , 其中  $p$  是 1 至 4 的整数,  $R^{20}$  和  $R^{21}$  可以是相同或不同的, 代表

(1) 氢原子,

(2) 可以被氨基取代的  $C_{1-6}$  烷基, 该氨基可选被  $C_{1-4}$  烷基取代,

(3) 苯基  $C_{1-4}$  烷基,

(4)  $-COR^{22}$ , 其中  $R^{22}$  代表氢原子或可以被羧基取代的  $C_{1-4}$  烷基, 或

(5)  $-SO_2R^{23}$ , 其中  $R^{23}$  代表  $C_{1-4}$  烷基或可以被卤原子取代的苯基;

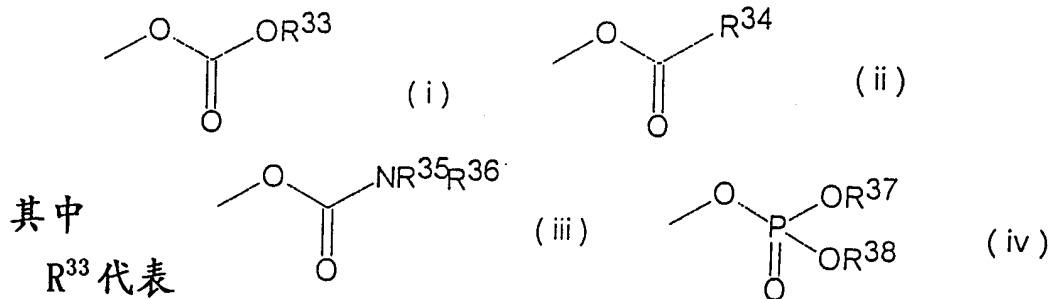
(m)  $-(CH_2)_q-CONR^{24}R^{25}$ , 其中  $q$  是 0 至 4 的整数,  $R^{24}$  和  $R^{25}$  可以是相同或不同的, 代表氢原子、饱和或不饱和五至七元杂环、或可以被饱和或不饱和五至七元杂环取代的  $C_{1-6}$  烷基, 或者  $R^{24}$  和  $R^{25}$  可以与它们所连接的氮原子一起构成饱和或不饱和五至七元杂环 (该杂环可以进一步含有至少一个氧、氮或硫原子, 可以与另一个环构成稠合的二环, 或者可以被  $C_{1-4}$  烷基取代);

(n)  $-NR^{26}R^{27}$ , 其中  $R^{26}$  和  $R^{27}$  可以是相同或不同的, 代表氢原子或  $-COR^{28}$ , 其中  $R^{28}$  代表氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或可以被  $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷

氧基取代的苯基, 该  $C_{1-6}$  烷氧基可选被苯基取代;

$R^{31}$  和  $R^{32}$  可以是相同或不同的, 代表氢原子或可以被卤原子取代的  $C_{1-6}$  烷基;

Q 代表选自下列 (i) 至 (iv) 的基团或卤原子或  $C_{1-6}$  烷氧基:



可以被下列基团取代的  $C_{1-6}$  烷基: 可选被  $C_{1-6}$  烷氧基取代的  $C_{1-6}$  烷氧基, 可选被  $C_{1-6}$  烷氧基、氨基或硝基取代的苯基, 或可选被  $C_{1-6}$  烷氧基、氨基或硝基取代的饱和或不饱和五至七元杂环,

可以被  $C_{1-6}$  烷氧基、氨基或硝基取代的苯基, 或

可以被  $C_{1-6}$  烷氧基、氨基或硝基取代的饱和或不饱和五至七元杂环,

或者  $R^{33}$  可以与  $R^{31}$  或  $R^{32}$  中任一个一起构成  $C_{1-4}$  亚烷基,

$R^{34}$  代表

可以被下列基团取代的  $C_{1-16}$  烷基: 卤原子, 羧基, 可选被  $C_{1-6}$  烷氧基、氨基或硝基取代的苯基, 或可选被  $C_{1-6}$  烷氧基、氨基或硝基取代的饱和或不饱和五至七元杂环,

可以被  $C_{1-6}$  烷氧基、氨基或硝基取代的苯基, 或

可以被  $C_{1-6}$  烷氧基、氨基或硝基取代的饱和或不饱和五至七元杂环,

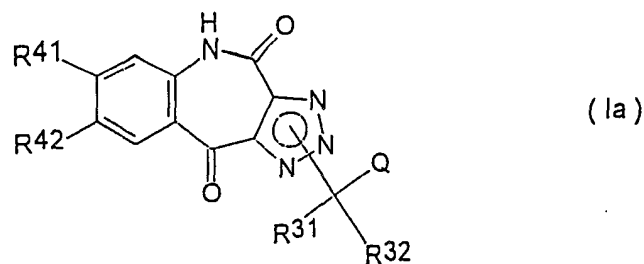
$R^{35}$  和  $R^{36}$  可以是相同或不同的, 代表氢原子或可以被氨基取代的  $C_{1-6}$  烷基, 该氨基可选被  $C_{1-4}$  烷基取代,

或者  $R^{35}$  和  $R^{36}$  可以与它们所连接的氮原子一起构成饱和或不饱和五至七元杂环,

$R^{37}$  和  $R^{38}$  可以是相同或不同的, 代表  $C_{1-6}$  烷基。

本发明在另一方面提供了作为前体药物的、由式 (Ia) 代表的三环

苯并氮杂萘衍生物及其药理学上可接受的盐和溶剂化物:



其中

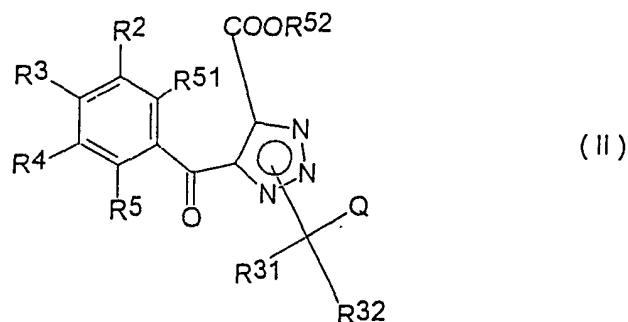
$R^{41}$  和  $R^{42}$  可以是相同或不同的, 代表氢原子、可选被保护的羟基、可以被卤原子取代的  $C_{1-6}$  烷氧基、或可以被卤原子取代的  $C_{1-6}$  烷基,  $R^{31}$ 、 $R^{32}$  和  $Q$  定义同上。

根据本发明的三环三唑并苯并氮杂萘衍生物可用于变态反应疾病的治疗。

本发明在另一方面提供了药物组合物, 包含由式 (I) 或 (Ia) 代表的化合物或其药理学上可接受的盐或溶剂化物作为活性成分。

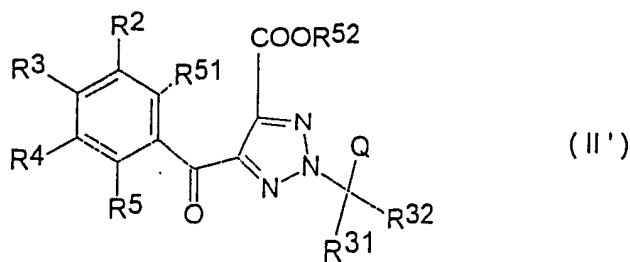
本发明在另一方面进一步提供了用于合成由式 (I) 和 (Ia) 代表的化合物的中间体。

确切地说, 根据本发明的中间体是由式 (II) 代表的化合物或其盐或溶剂化物:



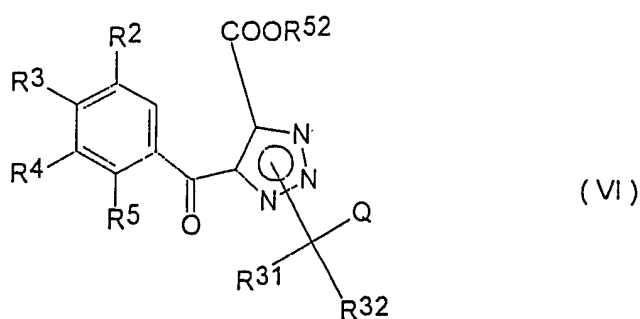
其中  $R^{51}$  代表硝基或氨基,  $R^{52}$  代表氢原子或羧基保护基团,  $Q$ 、 $R^2$  至  $R^5$ 、 $R^{31}$  和  $R^{32}$  定义同上。

另一种根据本发明的中间体是由式 (II') 代表的化合物或其盐或溶剂化物:



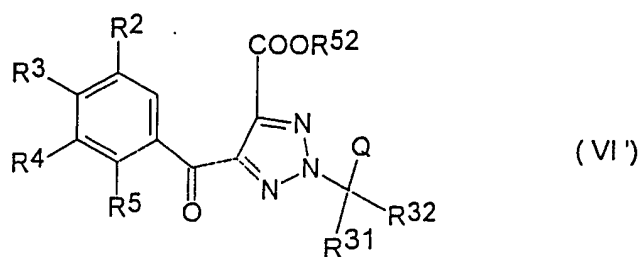
其中 Q、R<sup>2</sup> 至 R<sup>5</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>51</sup> 和 R<sup>52</sup> 定义同上。

另一种根据本发明的中间体是由式 (VI) 代表的化合物或其盐或溶剂化物:



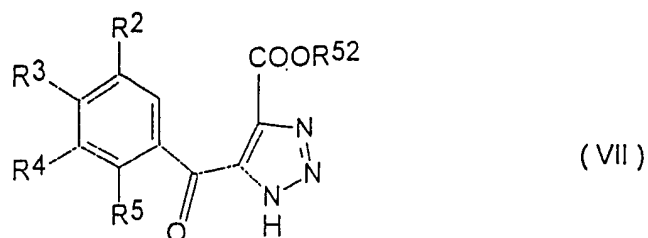
其中 Q、R<sup>2</sup> 至 R<sup>5</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup> 和 R<sup>52</sup> 定义同上。

另一种根据本发明的中间体是由式 (VI') 代表的化合物或其盐或溶剂化物:



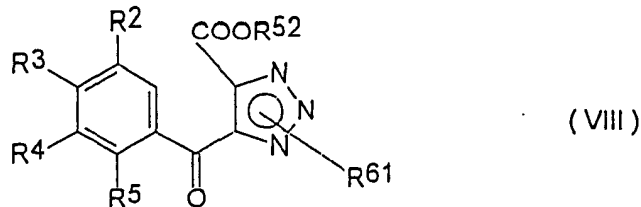
其中 Q、R<sup>2</sup> 至 R<sup>5</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup> 和 R<sup>52</sup> 定义同上。

另一种根据本发明的中间体是由式 (VII) 代表的化合物或其盐或溶剂化物:



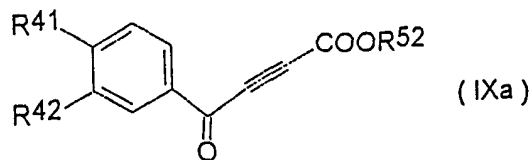
其中  $R^2$  至  $R^5$  和  $R^{52}$  定义同上。

另一种根据本发明的中间体是由式 (VIII) 代表的化合物或其盐或溶剂化物:



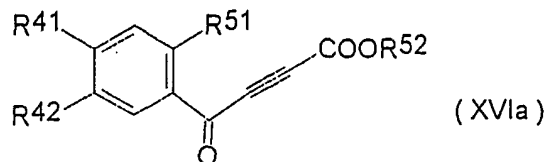
其中  $R^{61}$  代表三唑保护基团,  $R^2$  至  $R^5$  和  $R^{52}$  定义同上。

另一种根据本发明的中间体是由式 (IXa) 代表的化合物或其盐或溶剂化物:



其中  $R^{41}$  至  $R^{42}$  和  $R^{52}$  定义同上, 但是  $R^{41}$  和/或  $R^{42}$  不代表氢原子。

另一种根据本发明的中间体是由式 (XVIa) 代表的化合物或其盐或溶剂化物:



其中  $R^{41}$  至  $R^{42}$ 、 $R^{51}$  和  $R^{52}$  定义同上。

这些中间体可用于制备由式 (I) 和 (Ia) 代表的化合物。

## 发明的详细说明

### 定义

本文所用的术语“烷基”或“烷氧基”作为一个基团或基团的一部分, 指的是直链、支链或环状烷基或烷氧基。

本文所用的  $C_{1-6}$  烷基包括直链烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基和正己基, 支链烷基, 例如异丙基、异丁基、叔丁基和 3-戊基, 和环状烷基, 例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

本文所用的  $C_{1-6}$  烷氧基包括具有 1 至 6 个碳原子的直链烷氧基, 例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、正戊氧基和正己氧基,

支链烷氧基，例如异丙氧基、异丁氧基和叔丁氧基，和环状烷氧基，例如环丙氧基和环己氧基。

本文所用的  $C_{1-16}$  烷基除了上述  $C_{1-6}$  烷基以外包括具有 7 至 16 个碳原子的烷基，例如 1-甲基己基、5-甲基己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基和十五烷基。

本文所用的术语“卤原子”指的是氟、氯、溴或碘原子。

本文所用的术语“异种原子”指的是氧、氮或硫原子。

本文所用的术语“饱和或不饱和五至七元杂环”指的是含有一个或多个选自氧、氮和硫原子的杂原子的杂环。杂环的实例包括吡啶、咪唑、噁唑、噻唑、嘧啶、呋喃、噻吩、吡咯、吡咯烷、哌啶、四氢呋喃、噁唑啉、四唑，或它们与另一个环稠合的喹啉、四氢噻吩并吡啶或四氢异喹啉。

化合物

式(I)中， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  各自独立地代表基团(a)至(n)的任意一种。

羟基(c)保护基团的实例包括乙酰基、氯乙酰基、二氯乙酰基、三氯乙酰基、苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基、3-氧丁酰基、苄基、二苯甲基、三苯甲基、4-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、苄氧基甲基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、2-四氢吡喃基和三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基。

(e)  $C_{1-12}$  烷基优选为  $C_{1-6}$  烷基，更优选为  $C_{1-4}$  烷基。

(f)  $C_{2-12}$  烯基优选为  $C_{2-6}$  烯基，更优选为  $C_{2-4}$  烯基，最优选为乙烯基。

烯基上至少一个氢原子可以被下列基团取代：(1) 卤原子、(2) 氰基、(3)  $-COR^9$ 、(4)  $-COOR^{10}$ 、(5)  $-CONR^{11}R^{12}$ 、或(6) 饱和或不饱和五至七元杂环。

(5)  $-CONR^{11}R^{12}$  中， $R^{11}$  和  $R^{12}$  可以是相同或不同的，代表氢原子或  $C_{1-6}$  烷基（优选为  $C_{1-4}$  烷基）、苯基、或饱和或不饱和五至七元杂环。

在这种情况下，该烷基可以进一步被氨基、苯基、或饱和或不饱

和五至七元杂环。

而且，该氨基上的一或两个氢原子可以被  $C_{1-4}$  烷基取代。

该苯基也可以被  $C_{1-4}$  烷基取代。在这种情况下，该  $C_{1-4}$  烷基可以被含有一或两个氮原子的饱和五至七元杂环取代，该氮原子可选被  $C_{1-4}$  烷基取代。其优选实例包括哌啶子基、4-哌啶基、1-吡咯烷基、哌嗪基、4- $C_{1-4}$  烷基哌嗪基和吗啉代。

(g)  $C_{1-12}$  烷氧基优选为  $C_{1-6}$  烷氧基，更优选为  $C_{1-4}$  烷氧基。

该烷氧基可以被 (9)  $-COR^{13}$  取代，其中  $R^{13}$  代表氢原子、 $C_{1-6}$  烷基（优选为  $C_{1-4}$  烷基）、苯基、或苯基  $C_{1-4}$  烷基。在这种情况下，该苯基可以被卤原子或  $C_{1-4}$  烷氧基取代。取代基的位置没有特别限制，不过苯环上的 2 或 4 位是优选的。

(g)  $C_{1-12}$  烷氧基可以被作为取代基 (12) 的饱和或不饱和五至七元杂环取代。该杂环优选为含有一或两个氮原子的五或六元饱和杂环，例如哌啶子基、4-哌啶基、1-吡咯烷基、哌嗪基和吗啉代。杂环上的一个或多个氢原子可以进一步被  $C_{1-4}$  烷基或苯基  $C_{1-4}$  烷基取代。苯基  $C_{1-4}$  烷基的优选实例包括苜基类，例如苜基、4-甲基苜基、4-氯苜基、4-羟基苜基、4-硝基苜基、4-甲氧基苜基和 4-羧基苜基，苯乙基，3-苯丙基和 4-苯丁基。

(i)  $-(CH_2)_mOR^{17}$  中， $m$  是 1 至 4 的整数，优选为 1 或 2 的整数。

(j)  $-(CH_2)_kCOR^{18}$  中， $k$  是 0 至 4 的整数，优选为 0、1 或 2。

(k)  $-(CH_2)_jCOOR^{19}$  中， $j$  是 0 至 4 的整数，优选为 0、1 或 2。

(m)  $-(CH_2)_qCONR^{24}R^{25}$  中， $q$  是 0 至 4 的整数，优选为 0、1 或 2。

$R^{24}$  和  $R^{25}$  可以与它们所连接的氮原子一起构成饱和或不饱和五至七元杂环。该杂环可以进一步含有至少一个或多个氧、氮或硫原子。该杂环可以被  $C_{1-4}$  烷基取代。杂环的优选实例包括哌嗪子基、哌啶子基、N-甲基哌嗪子基、吗啉代、琥珀酰亚胺、吡啶基、4-甲基吡啶基、5-甲基吡啶基、异吡啶基、苯二酰亚氨基、4-甲基苯二酰亚氨基和 1,1-二酮基-2-苯并噻唑基。

式 (I) 和 (Ia) 中，Q 可以代表卤原子、 $C_{1-6}$  烷氧基（优选为  $C_{1-4}$  烷氧

基)、或基团(i)至(iv)的任意一种。

基团(i)中,由 $R^{33}$ 代表的该 $C_{1-6}$ 烷基上的一个或多个氢原子可以被 $C_{1-6}$ 烷氧基、苯基、或饱和或不饱和五至七元杂环(优选为含有一个杂原子的六元杂环)取代。而且,该 $C_{1-6}$ 烷氧基上的一个或多个氢原子可以被 $C_{1-6}$ 烷氧基取代。该苯基和杂环上的一个或多个氢原子可以被 $C_{1-6}$ 烷氧基、氨基或硝基取代。

由 $R^{33}$ 代表的 $C_{1-6}$ 烷基的优选实例包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、异丙基、异丁基、叔丁基、3-戊基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1,3-二乙氧基-2-丙基、2-异丙氧基乙基、苯乙基、3-吡啶甲基、4-甲氧基苯乙基和2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基。

$R^{33}$ 可以代表苯基。该苯基可以被 $C_{1-6}$ 烷氧基、氨基或硝基取代,优选为硝基。由 $R^{33}$ 代表的苯基的优选实例包括4-硝基苯基。

而且, $R^{33}$ 可以代表饱和或不饱和五至七元杂环(优选为含有一个杂原子的六元杂环)。该杂环上至少一个氢原子可以被 $C_{1-6}$ 烷氧基、氨基或硝基取代,优选为硝基。由 $R^{33}$ 代表的饱和或不饱和五至七元杂环的优选实例包括4-哌嗪基、4-哌啶基和4-四氢吡喃基。

而且, $R^{33}$ 可以与 $R^{31}$ 和 $R^{32}$ 的任意一个一起构成 $C_{1-4}$ 亚烷基。 $C_{1-4}$ 亚烷基的优选实例包括亚甲基。若 $R^{33}$ 与 $R^{31}$ 或 $R^{32}$ 一起构成亚甲基,且不与 $R^{33}$ 结合的 $R^{31}$ 或 $R^{32}$ 代表氢原子,则 $-CQR^{31}R^{32}$ 代表4-(2-氧)-1,3-二氧戊环基。

基团(ii)中,由 $R^{34}$ 代表的 $C_{1-16}$ 烷基上的一个或多个氢原子可以被卤原子、羧基、苯基、或饱和或不饱和五至七元杂环(优选为含有一个杂原子的六元杂环)取代。而且,该苯基和杂环上的一个或多个氢原子可以被 $C_{1-6}$ 烷氧基、氨基或硝基取代。

由 $R^{34}$ 代表的 $C_{1-16}$ 烷基的优选实例包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、异丙基、异丁基、叔丁基、3-戊基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-甲基己基、5-甲基己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十五烷基、氯甲基、3-氯丙基、2-羧乙基、吗啉代甲基、4-甲氧基苄基和4-哌嗪甲基。

$R^{34}$  可以代表苯基。该苯基可以被  $C_{1-6}$  烷氧基、氨基或硝基取代，优选为氨基。由  $R^{34}$  代表的苯基的优选实例包括 4-氨基苯基。

而且， $R^{34}$  可以代表饱和或不饱和五至七元杂环（优选为含有一个杂原子的六元杂环）。该杂环上至少一个氢原子可以被  $C_{1-6}$  烷氧基、氨基或硝基取代，优选为氨基。由  $R^{34}$  代表的饱和或不饱和五至七元杂环的优选实例包括 3-吡啶基和 4-吡啶基。

基团 (iii) 中，由  $R^{35}$  和  $R^{36}$  代表的  $C_{1-6}$  烷基上的一个或多个氢原子可以被氨基取代。由  $R^{35}$  和  $R^{36}$  代表的  $C_{1-6}$  烷基的优选实例包括 2-(N,N-二甲氨基)乙基。由  $R^{35}$  与  $R^{36}$  结合构成的饱和或不饱和五至七元杂环的优选实例包括 1-吗啉代、1-咪唑基和 4-哌嗪基。

一组优选的由式 (I) 代表的化合物包括：

一组化合物，其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  代表氢原子或 (g)  $C_{1-12}$  烷氧基（优选为  $C_{1-6}$  烷氧基），Q 代表基团 (i)（优选地， $R^{33}$  代表可选被  $C_{1-4}$  烷氧基取代的  $C_{1-4}$  烷基）；

一组化合物，其中  $R^1$  代表氢原子， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  代表氢原子或 (g)  $C_{1-12}$  烷氧基（优选为  $C_{1-6}$  烷氧基），Q 代表基团 (i)（优选地， $R^{33}$  代表可选被  $C_{1-4}$  烷氧基取代的  $C_{1-4}$  烷基）；

一组化合物，其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^5$  代表氢原子， $R^3$  和  $R^4$  代表氢原子或 (g)  $C_{1-12}$  烷氧基（优选为  $C_{1-6}$  烷氧基），Q 代表基团 (i)（优选地， $R^{33}$  代表可选被  $C_{1-4}$  烷氧基取代的  $C_{1-4}$  烷基）；

一组化合物，其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^5$  代表氢原子， $R^3$  和  $R^4$  代表氢原子或 (f)  $C_{2-12}$  烯基，Q 代表基团 (i)（优选地， $R^{33}$  代表可选被  $C_{1-4}$  烷氧基取代的  $C_{1-4}$  烷基）；

一组化合物，其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^5$  代表氢原子， $R^3$  和  $R^4$  代表氢原子或 (e)  $C_{1-12}$  烷基，Q 代表基团 (i)（优选地， $R^{33}$  代表可选被  $C_{1-4}$  烷氧基取代的  $C_{1-4}$  烷基）；

一组化合物，其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^5$  代表氢原子， $R^3$  和  $R^4$  代表氢原子或 (j)  $-(CH_2)_k-COR^{18}$ 、(l)  $-(CH_2)_p-NR^{20}R^{21}$ 、(m)  $-(CH_2)_q-CONR^{22}R^{23}$  或 (n)  $-NR^{29}R^{30}$ ，Q 代表基团 (i)（优选地， $R^{33}$  代表可选被  $C_{1-4}$  烷氧基取代的  $C_{1-4}$

烷基)；

一组化合物，其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  和  $R^5$  代表氢原子， $R^3$  代表(g)  $C_{1-12}$  烷氧基（优选为  $C_{1-6}$  烷氧基）， $Q$  代表基团(i)（优选地， $R^{33}$  代表可选被  $C_{1-4}$  烷氧基取代的  $C_{1-4}$  烷基）；和

一组化合物，其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^5$  代表氢原子， $R^4$  代表(g)  $C_{1-12}$  烷氧基（优选为  $C_{1-6}$  烷氧基）， $Q$  代表基团(i)（优选地， $R^{33}$  代表可选被  $C_{1-4}$  烷氧基取代的  $C_{1-4}$  烷基）。

式(I)和(Ia)中， $-CR^{31}R^{32}Q$  优选位于三唑环的 2-位。

式(I)和(Ia)中由  $R^{31}$  和  $R^{32}$  代表的  $C_{1-6}$  烷基上的一个或多个氢原子和式(Ia)中由  $R^{41}$  和  $R^{42}$  代表的  $C_{1-6}$  烷基上和  $C_{1-6}$  烷氧基烷基部分上的一个或多个氢原子可以被卤原子取代。该取代烷基和烷基部分的实例包括三氟甲基、2-氟乙基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、三氯甲基、2-氯乙基、二氯甲基、2,2,2-三氯乙基、三溴甲基、2-溴乙基、二溴甲基、2,2,2-三溴乙基、五氟乙基、氟甲基、3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氯丁基、5,5,5-三氟戊基和 6,6,6-三氯己基。

可以由  $R^{41}$  和  $R^{42}$  代表的可选被保护的羟基的保护基团包括乙酰基、氯乙酰基、二氯乙酰基、三氯乙酰基、苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基、3-氧丁酰基、苄基、二苯甲基、三苯甲基、4-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、苄氧基甲基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、2-四氢吡喃基和三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基。

$R^{41}$  和  $R^{42}$  优选地代表  $C_{1-4}$  烷氧基，更优选为甲氧基或异丙氧基。更优选地， $R^{41}$  代表甲氧基， $R^{42}$  代表甲氧基或异丙氧基。

一组优选的由式(Ia)代表的化合物包括这样一组化合物，其中  $R^{41}$  和  $R^{42}$  代表  $C_{1-6}$  烷氧基（优选为  $C_{1-4}$  烷氧基，更优选为甲氧基或异丙氧基）， $Q$  代表基团(i)（优选地， $R^{33}$  代表可选被  $C_{1-4}$  烷氧基取代的  $C_{1-4}$  烷基）。

根据本发明的化合物中，特别优选的化合物包括

2-(1-异丙氧羰基氧-2-甲基丙基)-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮

基-2H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-c][1]苯并氮杂萆,

2-(1-(1, 3-二乙氧基-2-丙氧羰基氧)-2-甲基丙基)-7, 8-二甲氧基-4(5H), 10-二酮基-2H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-c][1]苯并氮杂萆,

2-(1-(1, 3-二乙氧基-2-丙氧羰基氧)-2-甲基丙基)-8-异丙氧基-7-甲氧基-4(5H), 10-二酮基-2H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-c][1]苯并氮杂萆, 和

8-异丙氧基-2-(1-异丙氧羰基氧-2-甲基丙基)-7-甲氧基-4(5H), 10-二酮基-2H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-c][1]苯并氮杂萆。

本发明中,  $R^{52}$  代表的羧基的保护基团例如包括甲基、乙基、叔丁基、苄基、4-甲氧基苄基、二苄甲基、4-硝基苄基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基、2-苄磺酰乙基、2-甲氧羰基乙基、2-氟基乙基、和 2-三甲基甲硅烷基乙基。

本发明中,  $R^{61}$  代表的“三唑的保护基团”例如包括可选被卤原子、羟基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基取代的苄基, 二苄甲基, 三苄甲基, 4-甲氧基苄基, 3, 4-二甲氧基苄基, 3, 4, 5-三甲氧基苄基, 三甲基甲硅烷基, 叔丁基二甲基甲硅烷基, 甲氧基甲基, 苄氧基甲基, 和甲氧基乙氧基。

由式(II)、(II')、(VI)和(VI')代表的一组优选的中间体化合物包括这样的化合物, 其中  $R^2$  和  $R^5$  代表氢原子,  $R^3$  和  $R^4$  各自独立地代表氢原子、可选被保护的羟基、可选被取代的  $C_{1-6}$  烷氧基、可选被取代的  $C_{1-6}$  烷基(优选为可选被取代的  $C_{1-6}$  烷氧基),  $Q$  代表基团(i)(优选地,  $R^{33}$  代表可选被  $C_{1-4}$  烷氧基取代的  $C_{1-4}$  烷基)。

由式(VII)和(VIII)代表的一组优选的中间体化合物包括这样的化合物, 其中  $R^2$  和  $R^5$  代表氢原子,  $R^3$  和  $R^4$  各自独立地代表氢原子、可选被保护的羟基、可选被取代的  $C_{1-6}$  烷氧基、和可选被取代的  $C_{1-6}$  烷基(优选为可选被取代的  $C_{1-6}$  烷氧基)。

由式(VI)和(VI')代表的优选化合物实例包括

5-(3, 4-二甲氧基苯甲酰基)-2-(1-异丙氧羰基氧-2-甲基丙基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯,

2-(1-异丙氧羰基氧-2-甲基丙基)-5-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯甲酰基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯,

5-(3, 4-二甲氧基苯甲酰基)-2-(1-(1, 3-二乙氧基-2-丙氧基)羰基氧-2-甲基丙基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯, 和

2-(1-(1, 3-二乙氧基-2-丙氧基)羰基氧-2-甲基丙基)-5-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯甲酰基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯。

由式(VII)代表的优选化合物实例包括

5-(3, 4-二甲氧基苯甲酰基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸甲酯,

5-(3, 4-二甲氧基苯甲酰基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯,

5-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯甲酰基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸甲酯, 和

5-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯甲酰基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯,

由式(IX)代表的优选化合物实例包括

4-(3, 4-二甲氧基苯基)-4-酮基-2-丁炔酸甲酯,

4-(3, 4-二甲氧基苯基)-4-酮基-2-丁炔酸乙酯,

4-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-4-酮基-2-丁炔酸甲酯, 和

4-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-4-酮基-2-丁炔酸乙酯。

由式(XVI)代表的优选化合物实例包括

4-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯基)-4-酮基-2-丁炔酸乙酯, 和

4-(5-异丙氧基-4-甲氧基-2-硝基苯基)-4-酮基-2-丁炔酸乙酯。

根据本发明的化合物中, 三唑环可以存在互变异构体和位置异构体, 作为取代基的烯基可以存在顺反异构体, 基团-CQR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>可以存在对映异构体, 任意异构体及其混合物都落在本发明的范围内。

根据本发明的化合物可以形成其药理学上可接受的盐。这样的盐包括无毒性的盐。优选的盐包括碱金属或碱土金属盐、例如钠、钾和钙盐, 氢卤酸盐、例如氢氟酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐和氢碘酸盐, 无机酸盐、例如硝酸盐、高氯酸盐、硫酸盐和磷酸盐, 低级烷基磺酸盐、例如甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐和乙磺酸盐, 芳磺酸盐、例如苯磺酸盐

和对甲苯磺酸盐, 有机酸盐, 例如富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、草酸盐和马来酸盐, 和氨基酸盐, 例如谷氨酸盐和天门冬氨酸盐。

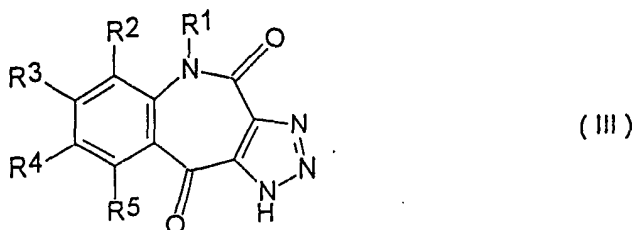
根据本发明的化合物的溶剂化物包括水合物和乙醇化物。

化合物的制备

根据本发明的化合物可以按照下列方法 1 或 2 合成。

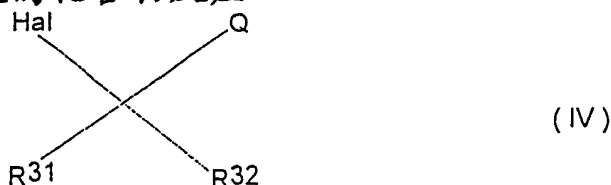
方法 1

由式 (I) 代表的化合物可以按照下列方法制备: 在一种碱的存在下, 使由式 (III) 代表的化合物



其中  $R^1$  至  $R^5$  定义同上,

与由式 (IV) 代表的化合物反应



其中 Q、 $R^{31}$  和  $R^{32}$  定义同上, Hal 代表卤原子,

反应溶剂是不参与反应的 (例如水、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、二异丙醚、二氯甲烷、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷), 反应温度为 0 至 150℃, 反应时间为 1 至 48 小时。这里所用的碱包括有机碱, 例如吡啶和三乙胺, 和无机碱, 例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸氢钠、氢氧化钠和氢氧化钾。优选地, 该化合物可以按照下列反应条件制备: 在 N,N-二甲基甲酰胺中, 在碳酸氢钠的存在下, 反应温度为 20 至 100℃, 反应时间为 1 至 24 小时。由式 (I) 代表的化合物是所制备的 1-取代三唑、2-取代三唑与 3-取代三唑以任意比例的混合

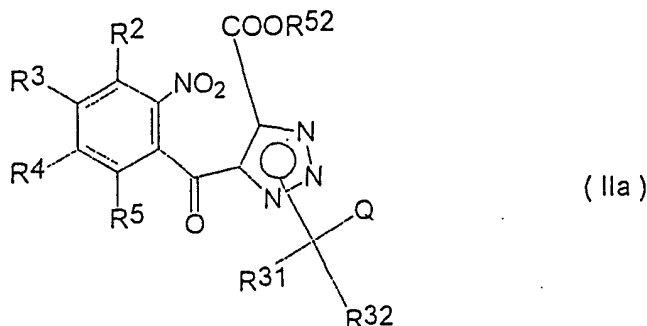
物。

由式(III)代表的化合物例如可以按照 WO 95/18130 和 WO 97/00258 所述方法制备。

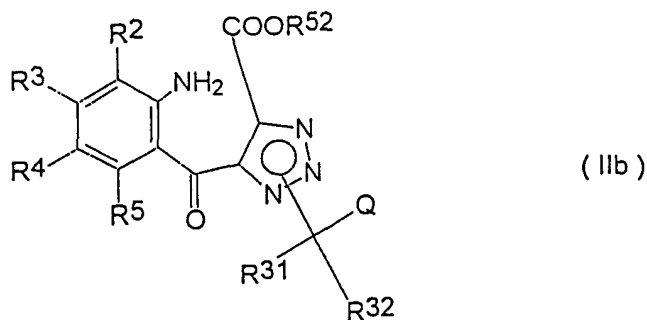
由式(I)代表的化合物可以按照常规纯化方法纯化, 例如重结晶、重沉淀、溶剂萃取、硅胶柱色谱或吸附树脂柱色谱。

### 方法 2

由式(I)代表的化合物可以按照下列方法制备: 还原式(IIa)化合物



其中 Q、R<sup>2</sup> 至 R<sup>5</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup> 和 R<sup>52</sup> 定义同上, 制得由式(IIb)代表的化合物



其中 Q、R<sup>2</sup> 至 R<sup>5</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup> 和 R<sup>52</sup> 定义同上, 然后环化由式(IIb)代表的化合物。

该还原反应可以使用常规的催化还原(优选在一种镍或钨催化剂的存在下, 在一种溶剂中, 例如乙酸乙酯, 一种醇溶剂、如乙醇, 水, 或它们的混合物)或使用锌或铁等金属的还原, 例如在锌-乙酸系统中的还原, 等等。还原可以在 10 至 100℃ 下进行 0.1 至 10 小时。

环化可以按照下列方法进行: 使由式(IIb)代表的化合物与一种强

碱反应，例如氢化钠、氢化钾、甲醇钠、乙醇钠或叔丁醇钠，反应溶剂是不参与反应的（例如醇、如甲醇、乙醇或异丙醇，甲苯，N,N-二甲基甲酰胺，二甲基亚砷，二噁烷，四氢呋喃，或两种或多种这些溶剂的混合物），反应温度为 0 至 100℃，反应时间为 1 至 48 小时，一般为 5 至 24 小时。

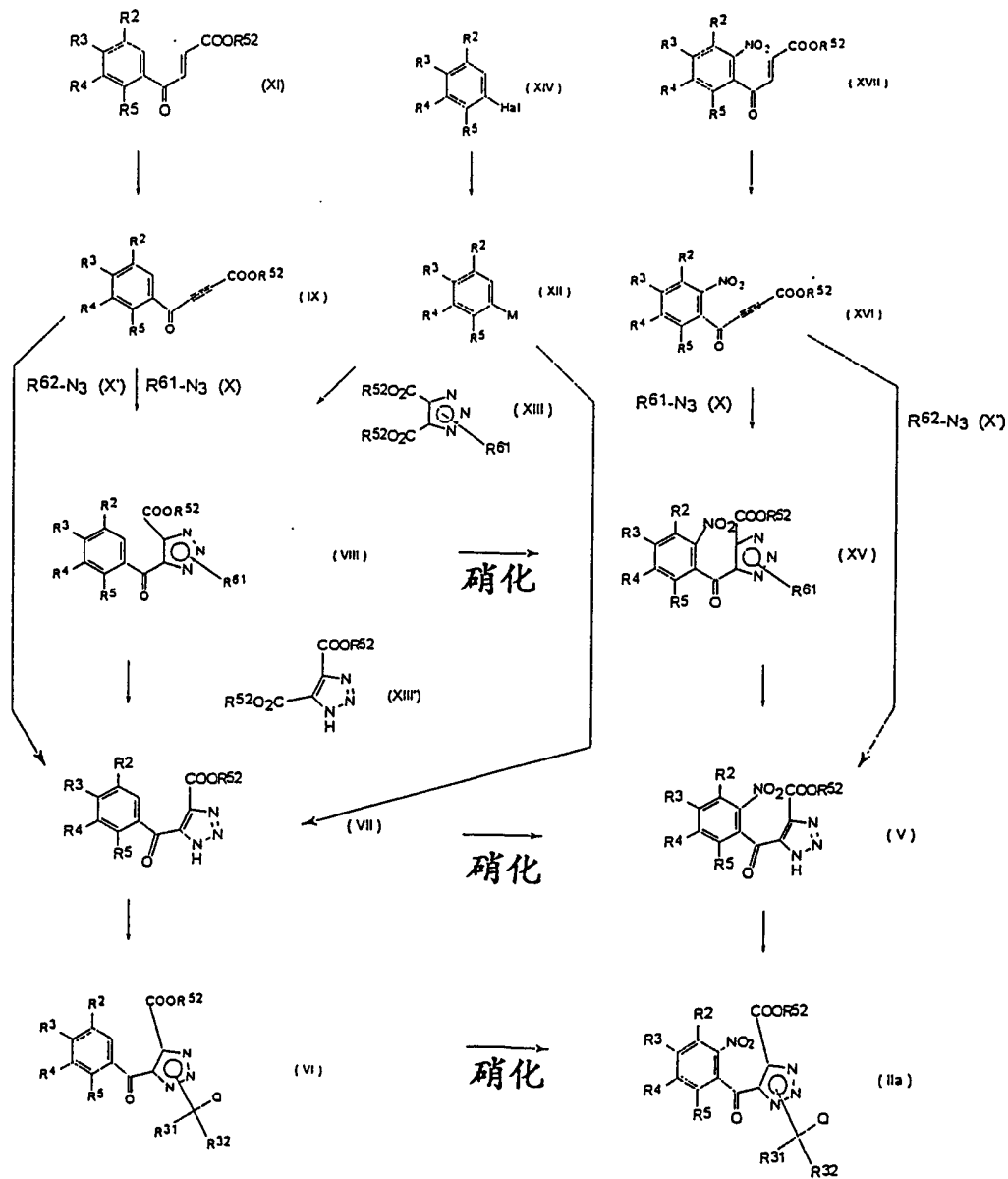
环化反应也可以在乙酸或三氟乙酸溶剂中进行，使由式 (IIb) 代表的化合物在 20 至 100℃ 下反应 1 至 24 小时。

环化后，Q 可以进一步转化为另一种取代基。

上述还原和环化反应中，都没有观察到三唑上取代基的位置异构化作用。当单独使用由式 (IIa') 代表的化合物时，所得由式 (I) 代表的化合物是单一的化合物。

由式 (I) 代表的化合物可以按照常规纯化方法纯化，例如重结晶、重沉淀、溶剂萃取、硅胶柱色谱或吸附树脂柱色谱。

由式 (IIa) 代表的化合物可以按照下列流程合成。该流程中，M 代表锂、氯化镁、溴化镁、碘化镁、溴化锌、碘化锌、溴化镉、碘化镉、或铜， $R^{62}$  代表钠、 $C_{1-6}$  烷基甲硅烷基（例如三甲基甲硅烷基）或  $C_{1-6}$  烷基锡，Q、Hal、 $R^2$  至  $R^5$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{52}$  和  $R^{61}$  定义同上。

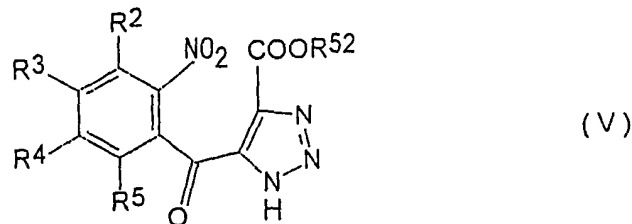


### 式(IIa)化合物的合成(1)

由式(IIa)代表的化合物可以从由式(V)代表的化合物按照下列方法 A、B、C 或 D 制备。按照方法 B、C 或 D, 可以制备具有取代基 $-CQR^{31}R^{32}$ 的由式(IIa)代表的化合物(由式(IIa')代表), 其中该取代基是在三唑环的 2-位引入的。

#### 方法 A

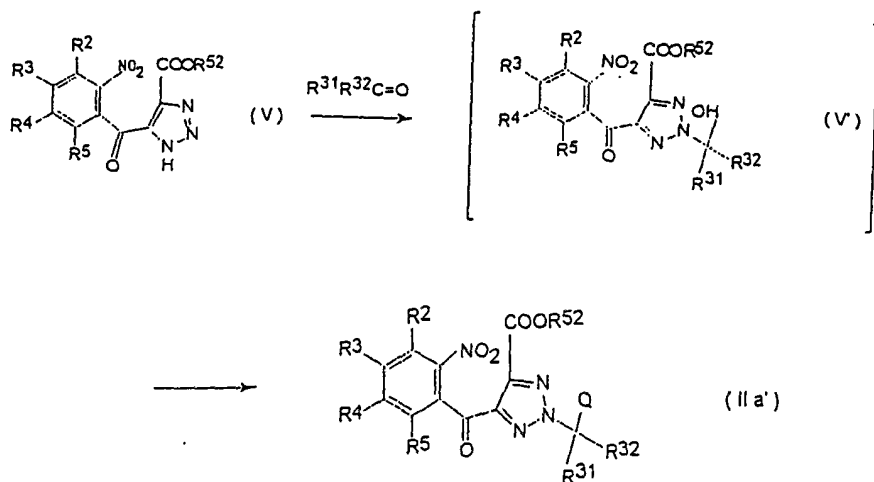
由式(IIa)代表的化合物可以按照下列方法制备: 使由式(V)代表的化合物



其中 Q、 $R^2$  至  $R^5$  和  $R^{52}$  定义同上,

与由式(IV)代表的化合物按照方法 1 反应。关于由方法 1 制备的化合物(I), 如此制备的由式(IIa)代表的化合物是三种类型异构体的混合物。例如, 由式(V)代表的化合物可以按照 WO 95/18130 所述方法制备。

#### 方法 B



其中 Q、 $R^2$  至  $R^5$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$  和  $R^{52}$  定义同上。

由式(V)代表的化合物与由  $R^{31}R^{32}C=O$  代表的酮或醛反应, 反应溶剂是不参与反应的(例如二氯甲烷、乙酸乙酯或乙腈), 反应温度为 $-78$ 至 $100^{\circ}\text{C}$ , 优选为 $-20$ 至 $50^{\circ}\text{C}$ , 反应时间为 $0.1$ 至 $24$ 小时, 一般为 $0.1$ 至 $1$ 小时。在这种情况下, 反应系统中生成由化合物(V')代表的半缩醛。加入一种酸催化剂可促进反应的进行。这里所用的优选酸催化剂包括质子酸、如对甲苯磺酸、对甲苯磺酸的吡啶鎓盐、D-(+)-樟脑磺酸、三氟乙酸、硫酸、盐酸、高氯酸和磷酸, 和路易斯酸、如三氯化硼-二乙醚配合物、氯化铝和四氯化钛。

向由式(V')代表的化合物中进一步加入不同试剂, 可以引入式(IIa')的Q。其中Q是基团(i)至(iv)任意一种、卤原子或 $C_{1-6}$ 烷氧基的由式(IIa')代表的化合物可以按照下列方法合成。

(1)其中Q是基团(i)的由式(IIa')代表的化合物可以按照下列方法制备: 可选在吡啶等一种碱的存在下, 使含有由式(V')代表的化合物与由式 $R^{71}-C(=O)-R^{72}$ (其中 $R^{71}$ 和 $R^{72}$ 各自独立地代表氯原子、4-硝基苯基或1-咪唑基)代表的化合物的反应溶液进行反应, 后者化合物包括1,1'-羰基二咪唑、光气、氯甲酸对硝基苯基酯或碳酸双(对硝基苯基)酯, 制得其中Q代表 $-OCOR^{71}$ (其中 $R^{71}$ 代表氯原子、4-硝基苯基或1-咪唑基)的由式(IIa')代表的化合物, 然后使所得化合物与由式 $R^{33}OH$ (其中 $R^{33}$ 定义同上)代表的醇反应。取代基Q可以进一步转化为另一种取代基。

(2)其中Q代表基团(ii)的由式(IIa')代表的化合物可以按照下列方法制备: 可选在吡啶等一种碱的存在下, 向含有由式(V')代表的化合物的反应溶液中加入由 $R^{34}COHal$ (其中Hal和 $R^{34}$ 定义同上)或 $(R^{34}CO)_2O$ (其中 $R^{34}$ 定义同上)代表的酰化剂。

其中Q代表基团(ii)的由式(IIa')代表的化合物也可以按照下列方法制备: 使由式(V')代表的化合物与由式 $R^{34}COOH$ (其中 $R^{34}$ 定义同上)代表的化合物稠合。这里所用的优选稠合剂包括活性酯化剂、如二环己基碳二亚胺、吡啶衍生物和磷酸衍生物, 和脱水剂、如亚硫酸氯和三氯化磷。

该化合物也可以按照下列方法制备：在四正丁基溴化铵的存在下，使化合物(IIa')（其中取代基 Q 代表卤原子，可以按照方法(4)所述方法合成）与由式  $R^{34}COOH$ （其中  $R^{34}$  定义同上）代表的羧酸的钠盐或钾盐反应，反应溶剂是不参与反应的。Q 可以进一步转化为另一种取代基。

(3)其中 Q 代表基团(iii)的由式(IIa')代表的化合物可以按照下列方法制备：使方法(1)中制得的由式(IIa')（其中  $R^2$  至  $R^5$ 、 $R^3$ 、 $R^{32}$  和  $R^{52}$  定义同上，Q 代表  $-OCOR^{71}$ （其中  $R^{71}$  定义同上））代表的化合物可选在分离后与由  $R^{35}R^{36}NH$ （其中  $R^{35}$  和  $R^{36}$  定义同上）代表的胺反应。

(4)其中 Q 代表基团(iv)、卤原子或  $C_{1-6}$  烷氧基的由式(IIa')代表的化合物可以按照下列方法制备：向含有化合物(V')的反应溶液中加入由  $(R^{37}O)(R^{38}O)POCl$  代表的氯磷酸酯、由  $R^{73}OH$ （其中  $R^{73}$  代表  $C_{1-6}$  烷基）代表的醇、或亚硫酸氯或亚硫酸溴等一种卤化剂。反应一般可以在  $-20$  至  $100^\circ C$  的温度下进行 0.1 至 48 小时。

按照由化合物(V')代表的半缩醛方法合成的所有由式(IIa')代表的化合物是所得的 2-位取代的三唑。

#### 方法 C

其中 Q 代表基团(i)的由式(IIa')代表的化合物可以按照下列方法制备：使由式(V)代表的化合物与由  $R^{31}R^{32}C=O$ （其中  $R^{31}$  和  $R^{32}$  定义同上）代表的化合物（例如异丁醛）反应，反应溶剂为一种有机溶剂，例如丙酮、乙腈或乙酸乙酯，反应温度为  $-20$  至  $100^\circ C$ ，优选为  $22$  至  $28^\circ C$ ，制得由(V')代表的化合物，然后使由(V')代表的化合物在相同溶液中与由  $HalCOOR^{33}$ （其中 Hal 和  $R^{33}$  定义同上）代表的化合物（例如氯碳酸异丙酯）及一种碱金属碳酸盐（例如碳酸钠或碳酸钾）与一种碱金属碘化物（例如碘化钠或碘化钾）反应，反应温度为  $25$  至  $60^\circ C$ ，后处理反应产物，再将处理过的产物结晶。结晶所用溶剂包括低级醇，例如甲醇、乙醇和异丙醇。这些溶剂可以与水一起使用。

按照这种方法合成的所有由式(IIa')代表的化合物是所得的 2-位取代的三唑。上述方法的优点在于不使用 1,1'-羰基二咪唑作为试剂，

它既昂贵又不稳定，也不会生成任何从 1, 1'-羰基二咪唑衍生的副产物，因此得到高纯度、高产率的其中 Q 代表基团 (i) 的由式 (IIa') 代表的化合物。

#### 方法 D

其中 Q 代表基团 (i) 的由式 (IIa') 代表的化合物也可以按照下列方法制备：直接使由式 (V) 代表的化合物与由式 (IV) 代表的化合物（例如碳酸 1-氯-2-甲基丙基异丙基酯）反应。

更确切地说，由式 (V) 代表的化合物可以与由式 (IV) 代表的化合物及一种无机碱（例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯或氢氧化钠）和一种碱金属碘化物（例如碘化钠或碘化钾）反应，反应溶剂为一种有机溶剂，例如丙酮、乙腈、乙酸乙酯或 N,N-二甲基甲酰胺，反应温度为 25 至 60 °C，反应时间为 1 至 70 小时。

由式 (IIa') 代表的化合物可以按照常规纯化方法纯化，例如溶剂萃取、结晶或硅胶柱色谱。

按照上述方法合成的所有由式 (IIa') 代表的化合物是所得的 2-位取代的三唑，这一点是有利的。其原因可能是由于向反应系统中加入了碱金属碘化物。该方法进一步的优点在于由式 (IIa') 代表的化合物能够从由式 (V) 代表的化合物经过单一步骤简单地制备。该方法另外的优点是能够避免副产物的生成，副产物来自方法 B 和 C 中由  $R^{31}R^{32}C=O$  代表的酮或醛中含有的杂质（例如，异丁醛中的异丁酸）与由式 (V) 代表的化合物的反应，因此能够得到由式 (IIa') 代表的高纯度化合物。

#### 式 (IIa) 化合物的合成 (2)

由式 (IIa) 代表的化合物可以通过由式 (VI) 代表的化合物的硝化作用制备。硝化作用可以在一种硝化剂的存在下进行，例如（浓）硝酸或发烟硝酸，反应不需要溶剂或需要不参与反应的溶剂（例如乙酸酐、浓硫酸、二氯甲烷或氯仿），反应温度为 -10 至 50 °C，反应时间为 10 分钟至 24 小时。

由式 (VI) 代表的化合物可以按照下列方法制备：向由式 (VII) 代表的化合物的三唑基引入  $-CQR^{31}R^{32}$ 。可以按照方法 A、B、C 或 D 引入取

代基-CQR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>。

由式(VII)代表的化合物可以通过由式(VIII)代表的化合物的去保护作用制备。

去保护作用可以按照 D. R. Buckle 和 C. J. M. Rockell 《英国化学会志》Perkin Trans. I, 627 (1982)、F. E. Nielsen, E. B. Pedersen 《杂环化学杂志》22, 1693 (1985)所述方法制备。确切地说, 当 R<sup>61</sup> 代表苄基、二苯甲基、三苯甲基、4-甲氧基苄基、3,4,5-三甲氧基苄基、苄氧基甲基或三甲基甲硅烷基时, 去保护作用可以按照下列方法进行: 使由式(VIII)代表的化合物与一种无机酸、如稀盐酸或稀硫酸、或一种有机酸、如三氟乙酸反应, 酸可以是本身或用不参与反应的溶剂(例如二氯甲烷或甲苯)稀释过, 反应温度为 15 至 80 °C, 反应时间为 1 至 24 小时。

由式(VII)代表的化合物也可以按照下列方法制备: 使由式(XII)代表的化合物与由式(XIII')代表的化合物反应, 反应溶剂是不参与反应的(例如四氢呋喃、二乙醚、二异丙醚、叔丁基甲基醚或甲苯), 反应温度为-78 至 100 °C, 反应时间为 15 分钟至 24 小时。由式(XIII')代表的化合物可以容易地按照下列方法制备: 使由式(X')代表的金属叠氮化物、各种烷基甲硅烷基叠氮化物和各种烷基锡叠氮化物与一种炔属二羧酸二酯反应, 金属叠氮化物例如叠氮化钠。

由式(VII)代表的化合物也可以按照下列方法制备: 使由式(IX)代表的化合物与由式(X')代表的金属叠氮化物反应, 反应溶剂是不参与反应的(例如水、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、二异丙醚、二氯甲烷、丙酮、甲苯、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷), 反应温度为 0 至 120 °C, 反应时间为 1 至 24 小时。

由式(VIII)代表的化合物的合成

由式(VIII)代表的化合物可以按照下列方法制备: 使由式(IX)代表的化合物与由式(X)代表的有机叠氮化物反应, 例如对甲氧基苄基叠氮化物。该反应可以通过由式(IX)代表的化合物与由式(X')代表的化合物的反应进行。

由式(IX)代表的化合物可以按照下列方法制备:使由式(XI)代表的化合物与氯、溴或碘反应,反应溶剂是不参与反应的(例如水、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、二异丙醚、二氯甲烷、乙酸、N,N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷),反应温度为-10至30℃,反应时间为10分钟至24小时,然后使所得卤化物与一种有机碱反应,例如三乙胺、二异丙基乙胺、三异丙胺、吡啶、甲基吡啶、二甲吡啶、三甲吡啶或喹啉,或与一种无机碱反应,例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸氢钾或碳酸氢钠,反应不需要溶剂或需要不参与反应的溶剂(例如水、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、二异丙醚、二氯甲烷、丙酮、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷),反应温度为0至50℃,反应时间为1至24小时。

由式(XI)代表的化合物例如可以按照《欧洲医药化学杂志》23, 45 (1988)或美国专利4562068所述方法制备。

由式(VIII)代表的化合物也可以按照下列方法制备:将由式(XIV)代表的卤代苯转化为由式(XII)代表的有机金属化合物(例如M代表锂、氯化镁、碘化锌、溴化镉、碘化镉、铜等),然后使由式(XII)代表的化合物与由式(XIII)代表的化合物反应,反应溶剂是不参与反应的(例如四氢呋喃、二乙醚、二异丙醚、叔丁基甲基醚或甲苯),反应温度为-78至100℃,反应时间为15分钟至24小时。由式(XIII)代表的化合物可以容易地按照下列方法制备:使叠氮化物(X)与一种炔属二羧酸二酯反应,化合物(X)例如是按照《杂环化学杂志》21, 1669 (1984)所述方法合成的。

#### 式(V)化合物的合成

由式(V)代表的化合物可以通过由式(XV)代表的化合物的去保护作用制备。去保护作用可以按照所述关于由式(VIII)代表的化合物的去保护作用制备由式(VII)代表的化合物的方法进行。

由式(V)代表的化合物也可以按照下列方法制备:使由式(XVI)代表的化合物与由式(X')代表的化合物反应。该反应可以按照上述关于由式(IX)代表的化合物与由式(X')代表的化合物的反应方法进行。

由式(V)代表的化合物也可以通过硝化由式(VII)代表的化合物进行制备。硝化作用可以按照上述关于由式(VI)代表的化合物的硝化作用制备由式(IIa)代表的化合物的方法进行。

由式(XV)代表的化合物可以按照下列方法制备：使由式(XVI)代表的化合物与由式(X)代表的化合物反应。该反应可以按照上述关于由式(IX)代表的化合物与由式(X)代表的化合物的反应方法进行。

按照上述关于由式(XI)代表的化合物制备由式(IX)代表的化合物的方法，由式(XVI)代表的化合物可以从由式(XVII)代表的化合物制备。

由式(XVII)代表的化合物例如可以按照《欧洲医药化学杂志》23, 45 (1988)或美国专利 4562068 所述方法制备。

由式(XV)代表的化合物也可以通过硝化由式(VIII)代表的化合物进行制备。硝化作用可以按照上述关于由式(VI)代表的化合物的硝化作用制备由式(IIa)代表的化合物的方法进行。

而且，由式(XV)代表的化合物例如也可以按照 WO 95/18130 所述方法制备。

### 药物组合物

根据本发明的由式(I)代表的化合物对实验动物口服给药显示，所检测到的由式(III)代表的化合物血浆浓度高于由式(III)代表的化合物单独给药。WO 95/18130 和 WO 97/00258 公开了由式(III)代表的化合物作为变态反应疾病治疗剂的用途。由式(I)代表的化合物在穿过包括消化道在内的各种黏膜之后，体内转化为由式(III)代表的化合物，发挥抗变态反应活性。

根据本发明的化合物可用作变态反应疾病治疗剂，例如支气管性气喘、湿疹(aczema)、荨麻疹、变应性胃肠炎、变应性鼻炎和变应性结膜炎。术语“疗法”或“治疗”包括“防止”或“预防”。

当口服给药时，可以使用常规的药学上可接受的赋形剂（例如乳糖、晶性纤维素、淀粉和磷酸钙）、黏合剂（例如淀粉、羧甲基纤维素钠和羟丙基纤维素）、崩解剂（羧甲基纤维素钙、碳酸钙等）和润

滑剂（硬脂酸镁、滑石等）将根据本发明的化合物按照常规方法配制成片剂、胶囊、颗粒、干糖浆和各种医疗常用的液体制剂。而且，这些不同的制剂也可以是缓释制剂，长时间释放各成分。

按照包括抗变态反应在内的由式(III)代表的化合物药理学活性，根据本发明的化合物通过口服以外的给药途径可应用于各种治疗。为此，剂型包括但不限于舌下片、栓剂、吸入剂、滴鼻剂、滴眼剂和经皮吸收制剂，例如贴剂或软膏/霜剂。

根据本发明的化合物在药物组合物中的含量因制剂而异，不过一般在1至70重量%的范围内，优选约为5至50重量%，以总组合物计。

变态反应疾病的治疗剂量可以根据使用指导、患者年龄和性别、症状严重性等具体情况进行适当确定。不过在口服制剂、舌下片或栓剂的情况下，根据本发明的化合物或其盐或溶剂化物的给药剂量可以在0.05至5g/天的范围内，优选为0.1至1.0g/天，分一次或若干次给药。关于其他剂型，可以根据使用目的适当增加或减少剂量。

## 实施例

### 合成例 1

7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-1H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂草

(a)在-78℃氩气氛下，向二异丙胺(6.0ml, 42.8mmol)的四氢呋喃(75ml)溶液中加入1.5N丁基锂(26.8ml, 40.2mmol)。混合物搅拌一小时。向其中按顺序加入丙炔酸乙酯(3.4ml, 33.5mmol)和4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲醛(5.0g, 23.7mmol)的四氢呋喃(50ml)溶液，混合物在-78℃下再搅拌1.5小时。向其中加入乙酸(7.0ml, 122mmol)的四氢呋喃(20ml)溶液，然后加入水。混合物用乙酸乙酯萃取。有机层按顺序用稀盐酸、水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水溶液。有机层然后经无水硫酸镁干燥。在减压下蒸发溶剂，得到4-羟基-4-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯基)-2-丁炔酸乙酯(8.59g)，为一种油。将所得4-羟基-4-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯基)-2-丁炔酸乙酯溶于甲苯(80ml)。

向该溶液中加入4-甲氧基苄基叠氮化物(11.6g, 71.1mmol)。混

合物在 100℃下加热并搅拌过夜。将反应溶液冷却至室温，然后用硅胶柱色谱法纯化（己烷：乙酸乙酯=2:1）。

过滤收集洗脱液中产生的沉淀，得到 4-(羟基-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯基)甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯（a-1: 低极性产物(LP)）和 5-(羟基-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯基)甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯（a-2: 高极性产物(MP)）的 1:5 混合物(2.60g, 23%)。另一方面，在减压下浓缩滤液，得到化合物(a-1: (LP))和化合物(a-2: (MP))的 2.5:1 混合物(4.68g, 42%)。

#### a-1 (LP)和 a-2 (MP)的 2.5:1 混合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 (15/7H, t), 1.39 (6/7H, t), 3.56 (6/7H, s), 3.72 (6/7H, s), 3.78 (15/7H, s), 3.91 (6/7H, s), 3.97 (15/7H, s), 3.99 (15/7H, s), 4.41 (4/7H, q), 4.44 (10/7H, q), 4.97 (5/7H, d), 5.07 (2/7H, d), 5.48 (2/7H, d), 5.78 (5/7H, d), 5.71 (2/7H, d), 5.84 (5/7H, d), 6.32 (2/7H, s), 6.83 (10/7H, d), 6.67 (4/7H, d), 6.99 (4/7H, d), 7.07 (2/7H, d), 7.21 (10/7H, d), 7.48 (2/7H, s), 7.51 (5/7H, s), 7.71 (5/7H, s).

EIMS:  $m/z$  472 ( $\text{M}^+$ ).

(b)向步骤(a)中制得的化合物(a-1)与化合物(a-2)的 2.5:1 混合物(4.63g, 9.80mmol)的二氯甲烷(100ml)溶液中加入二氧化锰(14g)。混合物在室温下搅拌过夜。向其中加入二氧化锰(4.6g)，混合物在室温下搅拌 8 小时。反应溶液通过硅藻土过滤，然后用乙酸乙酯洗涤。在减压下蒸发溶剂。残余物用硅胶柱色谱法纯化（己烷：乙酸乙酯=2:1），得到 1-(4-甲氧基苄基)-4-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯(b-1: LP) (2.75g, 60%)，为棕色晶体粉末，和 1-(4-甲氧基苄基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(b-2: MP) (1.12g, 24%)，为棕色晶体粉末。

b-1 (LP):

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 (3H, t), 3.78 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.43 (2H, q), 5.72 (2H, s), 6.85 (2H, d), 6.99 (1H, s), 7.24 (2H, d), 7.69 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  471 ( $M^+ + 1$ ).

b-2 (MP):

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.19 (3H, t), 3.79 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.10 (2H, q), 5.79 (2H, s), 6.80 (1H, s), 6.88 (2H, d), 7.42 (2H, d), 7.52 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  470 ( $M^+$ ).

(c) 向步骤(b)中制得的 1-(4-甲氧基苄基)-4-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯(b-1) (3.04g, 6.46mmol) 的四氢呋喃(40ml)溶液中加入 1N 氢氧化钠水溶液(13ml)。混合物在室温下搅拌 3.5 小时。反应溶液用乙醚稀释, 向其中加入水。含水层用盐酸酸化, 用乙酸乙酯萃取, 然后用水和饱和盐水溶液洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥。在减压下蒸发溶剂, 得到 1-(4-甲氧基苄基)-4-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸, 为浅黄色油(c-1': LP) (2.55g, 89%)。将所得 1-(4-甲氧基苄基)-4-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸(c-1': LP) (1.07g, 2.42mmol) 溶于由乙醇(50ml)与乙酸乙酯(50ml)组成的混合溶剂中。向其中加入 10%钯-碳(129mg)。混合物在室温氢气氛下搅拌 4 小时。向反应溶液中加入二氯甲烷, 以溶解沉淀出来的晶体, 然后通过硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液, 得到 4-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸(c-1: LP) (1.06g, 100%)。

c-1' (LP);

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.78 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.02 (2H, s), 6.84 (2H, d), 6.94 (1H, s), 7.40 (2H, d), 7.76 (1H, s), 13.80 (1H, brs).

SIMS:  $m/z$  443 ( $M^+ + 1$ ).

c-1 (LP);

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.78 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.06 (2H, s), 6.11 (1H, s), 6.86 (2H, d), 7.45 (2H, d), 8.58 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  413 ( $M^+ + 1$ ).

同样, 将步骤(b)中制得的 1-(4-甲氧基苄基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(b-2) (3.12g, 6.63mmol) 在四氢呋喃(100ml)溶液中用 1N 氢氧化钠水溶液(13ml)在室温下水解 3.5 小时。于是得到 1-(4-甲氧基苄基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(c-2': MP) (2.32g, 79%), 为黄色晶体粉末。

c-2' (MP);

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.80 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.79 (2H, s), 6.89 (1H, s), 6.91 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.54 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  443 ( $M^+ + 1$ ).

(d)在冰冷却下, 在氩气氛中, 向 4-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸(c-1) (1.05g, 2.55mmol) 的二氯甲烷(30ml)溶液中按顺序加入三丁胺(0.64ml, 2.69mmol)、对甲苯磺酸 2-氟-1-甲基吡啶鎓(793mg, 2.80mmol)和 3,4-二氢-2H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-酮(453mg, 3.06mmol)。混合物在冰冷却下搅拌一小时, 然后在室温下搅拌 2 小时。

向反应混合物中加入水, 混合物用氯仿萃取。有机层用稀盐酸、水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水溶液洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥。在减压下蒸发溶剂。过滤收集所得沉淀, 用二乙醚和水洗涤, 干燥, 得到 7,8-二甲氧基-3-(4-甲氧基苄基)-4(5H),10-二酮基-3H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂革(d-1: LP) (477mg, 48%), 为浅黄色晶体粉末。

d-1 (LP):

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.72 (3H, s), 3.84 (6H, s),  
6.09 (2H, s), 6.90 (2H, d), 7.16 (1H, s), 7.30 (2H, d),  
7.67 (1H, s), 11.33 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  394 ( $M^+$ ).

(e) 向 7,8-二甲氧基-3-(4-甲氧基苄基)-4(5H),10-二酮基-3H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂萆(d-1) (471mg, 1.19mmol) 中加入茴香醚(0.5ml)和三氟乙酸(5.0ml)。混合物在 60℃ 下搅拌 3 小时。然后,在减压下蒸发溶剂。过滤收集所得沉淀,用二乙醚和水洗涤,然后干燥,得到标题化合物 7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-1H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂萆(e) (319mg, 98%), 为黄色粉末。将 7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-1H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂萆(e) (238mg, 0.867mmol) 溶于 1N 氢氧化钠水溶液。将该溶液在 Diaion HP-20 上纯化(水:丙酮=9:1), 得到标题化合物: 7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-1H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂萆的钠盐(e'), 为浅黄色粉末(231mg, 90%)。

e:

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.85 (3H, s), 3.86 (3H, s),  
7.22 (1H, s), 7.70 (1H, s), 11.23 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  275 ( $M^+ + 1$ ).

e':

FDMS:  $m/z$  274 ( $M^+ - \text{Na} + 1$ ).

## 合成例 2

5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯  
向 1-(4-甲氧基苄基)-4-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯(合成例 1, b-1) 与 1-(4-甲氧基苄基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(合成例 1, b-2) 的约 1:1 混合物(4.4g) 的三氟乙酸(10ml) 溶液中加入茴香醚(1ml), 混合物在 60℃ 下搅拌 10 小时。混合物放冷后, 在减压下蒸发

溶剂，然后用甲苯进行共沸蒸发。过滤收集所得晶体，用二乙醚洗涤，然后干燥，得到 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (3.12g, 95%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.42 (3H, t), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.47 (2H, q), 7.02 (1H, s), 7.67 (1H, s)。

### 合成例 3

4-(5-异丙氧基-4-甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯和 5-(5-异丙氧基-4-甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯

(a) 在  $-78^\circ\text{C}$  氩气氛下，向二异丙胺 (5.0ml, 36.0mmol) 的四氢呋喃 (75ml) 溶液中加入 1.5N 丁基锂 (22.6ml, 33.8mmol)，混合物搅拌一小时。然后向其中按顺序加入丙炔酸乙酯 (2.9ml, 28.2mmol) 和 5-异丙氧基-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛 (4.5g, 18.8mmol) 的四氢呋喃 (50ml) 溶液，混合物在  $-78^\circ\text{C}$  下再搅拌 1.5 小时。向反应溶液中加入乙酸 (5.9ml, 102mmol) 的四氢呋喃 (20ml) 溶液。然后向其中加入水，然后用乙酸乙酯萃取。有机层用稀盐酸、水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水溶液洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥。在减压下蒸发溶剂，得到 4-(5-异丙氧基-4-甲氧基-2-硝基苯基)-4-羟基-2-丁炔酸乙酯 (7.27g)。将所得 4-(5-异丙氧基-4-甲氧基-2-硝基苯基)-4-羟基-2-丁炔酸乙酯溶于甲苯 (60ml)。向该溶液中加入 4-甲氧基苄基叠氮化物 (9.2g, 56.4mmol)。混合物在  $100^\circ\text{C}$  下加热并搅拌过夜。将反应溶液冷却至室温。在减压下蒸发溶剂。残余物用硅胶柱色谱法纯化 (己烷:乙酸乙酯 = 1:2)，得到 4-(1-羟基-(5-异丙氧基-4-甲氧基-2-硝基苯基)甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯 (a-1: 低极性产物 (LP)) 和 5-(1-羟基-(5-异丙氧基-4-甲氧基-2-硝基苯基)甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (a-2: 高极性产物 (MP)) 的 1:1 混合物 (7.01g, 75%)。

a-1 (LP) 和 a-2 (MP) 的 1:1 混合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.34 - 1.55 (9H, m), 3.59 (1H, d), 3.77 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.41 (2H, q), 4.69 - 4.76 (1H, m), 5.81 (1H, s), 5.83 (1H, s), 6.82 (2H, d), 6.93 (1H, d), 7.20 (2H, d), 7.43 (1H, s), 7.67 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  501 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 向步骤(a)中制得的化合物(a-1)与化合物(a-2)的 1:1 混合物 (7.01g, 14.02mmol) 的二氯甲烷 (160ml) 溶液中加入活性二氧化锰 (24g)。混合物在室温下搅拌过夜。反应溶液通过硅藻土过滤, 用二氯甲烷洗涤。然后在减压下蒸发溶剂, 得到 4-(5-异丙氧基-4-甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-1, 2, 3-三唑-5-羧酸乙酯 (b-1: LP) 和 5-(5-异丙氧基-4-甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯 (b-2: MP) 的 1:1 混合物 (6.98g, 100%), 为泡沫。

b-1 (LP) 和 b-2 (MP) 的 1:1 混合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.17 (3/2H, t), 1.37 - 1.43 (9/2H, m), 3.78 (3H, s), 3.97 (3/2H, s), 3.99 (3/2H, s), 4.08 (1H, q), 4.42 (1H, q), 4.55 - 4.60 (1/2H, m), 4.67 - 4.72 (1/2H, m), 5.70 (1H, s), 5.78 (1H, s), 6.79 (1/2H, s), 6.84 - 6.88 (2H, m), 6.97 (1/2H, s), 7.24 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.52 (1/2H, s), 7.67 (1/2H, s).

EIMS:  $m/z$  498 ( $M^+$ ).

中间体 1: 4-(3,4-二甲氧基苯基)-4-酮基-2-丁炔酸甲酯

在冰冷却下, 经过 20 分钟向 4-(3,4-二甲氧基苯基)-4-酮基-2-丁烯酸甲酯 (201mg, 0.8mmol) 的二氯甲烷 (5ml) 溶液中滴加溴 (0.05ml) 的二氯甲烷 (5ml) 溶液。混合物在冰冷却下搅拌 1 小时。然后使反应温度升至室温。反应溶液用常规方法处理, 得到非对映混合物 (混合物比=61:39) 形式的 2,3-二溴-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4-酮基丁酸甲酯 (332mg, 100%), 为无色泡沫。该非对映混合物不经分离即可用在下面的反应中。

主要成分:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.74 (3H, -s), 3.92 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.83 (1H, d), 5.44 (1H, d), 6.91 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.64 (1H, dd).

EIMS:  $m/z$  411 ( $M^+ + 1$ ).

次要成分:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.88 (3H, s), 3.94

(3H, s), 3.96 (3H, s), 4.96 (1H, d), 5.62 (1H, d), 6.92 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.64 (1H, dd).

EIMS:  $m/z$  411 ( $M^+ + 1$ ).

向上面制备的 2,3-二溴-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4-酮基丁酸甲酯 (49mg, 0.1mmol) 的二氯甲烷 (0.5ml) 溶液中加入三乙胺 (27mg) 的二氯甲烷 (0.5ml) 溶液。混合物在室温下搅拌 15 分钟, 然后加热回流并搅拌 2 小时。混合物然后用常规方法处理, 粗产物用硅胶柱色谱法纯化 (己烷/乙酸乙酯), 得到标题化合物, 为黄色晶体 (21mg, 71%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.89 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.94 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.82 (1H, dd).

EIMS:  $m/z$  248 ( $M^+$ ).

中间体 2: 4-(3,4-二甲氧基苯基)-4-酮基-2-丁炔酸乙酯

从 4-(3,4-二甲氧基苯基)-4-酮基-2-丁烯酸乙酯 (4.8g, 18mmol) 的二氯甲烷 (500ml) 溶液和溴 (1.1ml) 的二氯甲烷 (100ml) 溶液开始, 重复上述关于中间体 1 的操作, 制得非对映混合物 (混合物比=63:37) 形式的 2,3-二溴-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4-酮基丁酸乙酯 (7.3g, 95%), 为无色泡沫。该非对映混合物不经分离即可用在下面的反应中。

主要成分:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.24 (3H, t), 3.94

(3H, s), 3.97 (3H, s), 4.20 (2H, q), 4.84 (1H, d), 5.46 (1H, d), 6.93 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.66 (1H, dd).

EIMS:  $m/z$  424 ( $M^+$ ).

次要成分:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 (3H, t), 3.96 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.36 (1H, q), 4.97 (1H, d), 5.65 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.67 (1H, dd).

EIMS:  $m/z$  424 ( $M^+ + 1$ ).

对上面制备的 2,3-二溴-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4-酮基丁酸乙酯 (4.76g, 11.2mmol) 的二氯甲烷 (20ml) 溶液和三乙胺 (4g) 的二氯甲烷 (5ml) 溶液进行与上述关于中间体 1 方式相同的反应和处理。粗产物用硅胶柱色谱法纯化 (己烷/乙酸乙酯), 得到标题化合物 (2.4g, 82%), 为黄色晶体。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.37 (3H, t), 3.94 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.35 (2H, q), 6.95 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.83 (1H, dd).

EIMS:  $m/z$  262 ( $M^+$ ).

中间体 3: 4-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯基)-4-酮基-2-丁炔酸乙酯  
从 4-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯基)-4-酮基-2-丁烯酸乙酯 (199mg, 0.6mmol) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液和溴 (0.04ml) 的二氯甲烷 (5ml) 溶液开始, 重复上述关于中间体 1 的操作, 制得非对映混合物 (混合物比 =2:1) 形式的 2,3-二溴-4-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯基)-4-酮基丁酸乙酯 (337mg, 100%), 为浅棕色油。该非对映混合物不经分离即可用在下面的反应中。

主要成分:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 (3H, t), 4.01 (6H, s), 4.31 (2H, q), 5.03 (1H, d), 5.52 (1H, d), 6.99 (1H, s), 7.63 (1H, s).

次要成分:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.34 (3H, t), 4.01 (6H, s), 4.31 (2H, q), 4.91 (1H, d), 5.25 (1H, d), 7.02 (1H, s), 7.65 (1H, s).

使二异丙基乙胺 (74 $\mu$ l) 作用于上面制得的产物 (90mg, 0.2mmol) 的二氯甲烷 (1ml) 溶液。粗产物用硅胶柱色谱法纯化 (己烷/乙酸乙酯), 得到标题化合物 (17mg, 29%), 为黄色晶体粉末。

该化合物也可以按照下列方法制备: 在常规反应条件 (例如室温, 10 小时) 下, 用活性二氧化锰氧化合成例 1 所述的 4-羟基-4-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯基)-2-丁炔酸乙酯。

中间体 4: 5-(3,4-二甲氧基苯甲酰基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯和 4-(3,4-二甲氧基苯甲酰基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸甲酯

向 4-(3,4-二甲氧基苄基)-4-酮基-2-丁炔酸甲酯(47mg, 0.2mmol) (中间体 1) 的甲苯(1ml)溶液中加入 4-甲氧基苄基叠氮化物(37mg, 0.2mmol)的甲苯(1ml)溶液。混合物在 100℃下搅拌 18 小时。在减压下浓缩反应溶液。残余物用硅胶柱色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯), 得到标题化合物(低极性无色的油(30mg, 39%)和高极性化合物, 为浅黄色泡状化合物(40mg, 51%) )。

低极性化合物:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.71 (3H, s),  
3.72 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.75 (2H, s),  
6.80 (2H, d), 6.82 (1H, d), 7.26 (2H, d), 7.58 (1H, dd),  
7.62 (1H, d).

EIMS:  $m/z$  411 ( $\text{M}^+$ ).

高极性化合物:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.60 (3H, s),  
3.64 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.43 (2H, s),  
6.57 (2H, d), 6.60 (1H, d), 6.77 (1H, d), 6.99 (2H, d),  
7.25 (1H, d).

EIMS:  $m/z$  412 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

中间体 5: 5-(3,4-二甲氧基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯

以与中间体 4 相同的方式, 向 4-(3,4-二甲氧基苄基)-4-酮基-2-丁炔酸乙酯(中间体 2) (2.4g, 9.2mmol)的甲苯(80ml)溶液中加入 4-甲氧基苄基叠氮化物(1.8g)的甲苯(10ml)溶液。混合物在 100℃下搅拌 18 小时。在减压下浓缩反应溶液, 得到 5-(3,4-二甲氧基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯和 4-(3,4-二甲氧基苯甲酰基)-1H-

1, 2, 3-三唑-5-羧酸乙酯的混合物, 为一种油。该油不经分离即可用在下面的反应中。

主要成分:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.08 (3H, t),  
3.68 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.18 (2H, q),  
5.51 (2H, s), 6.64 (2H, d), 6.67 (1H, d), 6.86 (2H, d),  
7.07 (1H, dd), 7.31 (1H, d).

次要成分:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.14 (3H, t), 3.80  
(3H, s), 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.24 (2H, q), 5.82  
(2H, s), 6.85 - 6.90 (3H, m), 7.33 (2H, d), 7.63 (1H, dd),  
7.68 (1H, d).

将上述粗产物、三氟乙酸(7.9ml)和茴香醚(1.2g)的混合物在 90 $^{\circ}\text{C}$ 下加热搅拌 2 小时。向残余物中加入乙酸乙酯。混合物用饱和碳酸氢钠水溶液萃取。含水层用盐酸中和, 再用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水溶液洗涤, 经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 得到标题化合物(2.9g, 两步中的产率为 91%), 为浅黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.96  
(3H, s), 4.31 (2H, q), 5.59 (2H, s), 6.87 (1H, d), 7.41  
(1H, dd), 7.62 (1H, d).

中间体 6: 5(或 4)-(3, 4-二甲氧基苯甲酰基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-1, 2, 3-三唑-4(或 5)-羧酸乙酯

(a)在-78 $^{\circ}\text{C}$ 氩气氛下, 向 4-溴藜芦醇(50 $\mu\text{l}$ , 0.35mmol)的四氢呋喃(1.5ml)溶液中加入丁基锂的己烷溶液(1.58M, 0.24ml, 0.39mmol)。15 分钟后, 在-78 $^{\circ}\text{C}$ 下将该溶液加入到 1-(4-甲氧基苄基)-1H-1, 2, 3-三唑-4, 5-二羧酸二乙酯(117mg, 0.35mmol)的四氢呋喃(1ml)溶液中。混合物搅拌 40 分钟。向反应溶液中加入饱和氯化铵水溶液。混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水溶液洗涤, 干燥。蒸发溶剂。残余物用硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯/己烷), 得到标题化合物(60mg, 40%), 为单一化合物。硅胶薄层色谱的  $R_f$  值和  $^1\text{H-NMR}$  谱与将中间体 5 转化为三唑化合物所得两种位置异构体混合物的主要

成分相同。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.08 (3H, t), 3.68 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.18 (2H, q), 5.51 (2H, s), 6.64 (2H, d), 6.67 (1H, d), 6.86 (2H, d), 7.07 (1H, dd), 7.31 (1H, d).

EIMS:  $m/z$  425 ( $\text{M}^+$ ).

(b)在室温氩气氛下,向镁(33mg, 1.36mg 原子)与四氢呋喃(1ml)的混合物中加入 4-溴藜芦醇(183mg, 0.84mmol)的四氢呋喃(1ml)溶液。20 分钟后,反应溶液加热回流 30 分钟。向其中加入少量碘,然后再搅拌 20 分钟。在冰冷却下,将该反应溶液加入到 1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4,5-二羧酸二乙酯(218mg, 0.84mmol)的四氢呋喃(1ml)溶液中。升高反应溶液温度,然后在室温下搅拌 3 天。向反应溶液中加入饱和氯化铵水溶液,以终止反应。反应混合物经过与步骤(a)相同方式的处理,用硅胶柱色谱法纯化,得到标题化合物(68mg, 19%)。

中间体 7: 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯和 4-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯

以与中间体 4 相同的方式,向上述关于中间体 3 合成的 4-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯基)-4-酮基-2-丁炔酸乙酯(17mg, 0.055mmol)的甲苯(1ml)溶液中加入 4-甲氧基苄基叠氮化物(19mg)。混合物在 60℃下搅拌 20 小时。浓缩反应溶液。残余物用硅胶柱色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯),得到黄色晶体粉末(低极性产物:高极性产物=2:3 混合物)(19mg, 73%)。硅胶薄层色谱的  $R_f$  值和  $^1\text{H-NMR}$  谱与合成例 1 制备的化合物 b-1(高极性产物)及 b-2(低极性产物)相同。

中间体 8: 5-(3,4-二甲氧基苯甲酰基)-2-(1-异丙氧羰基氧-2-甲基丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯

在-20℃氩气氛下,向上述关于中间体 5 相同方式制得的 5-(3,4-二甲氧基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(7.7g, 25mmol)的二氯甲烷(115ml)溶液中加入对甲苯磺酸一水合物(482mg, 2.5mmol)和

异丁醛(3.4ml, 37mmol)。混合物在-20℃下搅拌一小时。向其中加入羰基二咪唑(6.2g, 38mmol), 然后再在-20℃下搅拌一小时。向其中加入异丙醇(20ml)。将混合物冷却至-30℃。向其中加入三氟乙酸(5.8ml, 75mmol)。混合物在室温下搅拌 18 小时。反应溶液用常规方法处理, 用硅胶柱色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯), 得到标题化合物(10.9g, 93.4%), 为无色液体。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.87 (3H, d), 1.15 (3H, d), 1.27 (3H, t), 1.28 (3H, d), 1.33 (3H, d), 2.76 (1H, m), 3.94 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.34 (2H, q), 4.90 (1H, sept), 6.54 (1H, d), 6.89 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.64 (1H, s).

TSPMS:  $m/z$  464 ( $M^+ + 1$ ).

中间体 9: 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2-(1-异丙氧羰基氧-2-甲基丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯

在冰冷却下, 向中间体 8 的 5-(3,4-二甲氧基苯甲酰基)-2-(1-异丙氧羰基氧-2-甲基丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(86mg, 0.19mmol)中加入 70%硝酸(1ml)。混合物在该温度下搅拌 30 分钟。将反应溶液倒入冰, 然后用乙酸乙酯萃取。有机层按顺序用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水溶液洗涤, 经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 得到标题化合物(49mg, 52%), 为单一化合物。硅胶薄层色谱的  $R_f$  值和  $^1\text{H-NMR}$  谱与实施例 20(a)的标题化合物相同。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.72 (3H, d), 1.05 (3H, d), 1.25 (3H, d), 1.28 (3H, d), 1.44 (3H, t), 2.56 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.49 (2H, q), 4.85 (1H, m), 6.35 (1H, d), 7.06 (1H, s), 7.62 (1H, s).

### 实施例 1

1-(1-异丙氧羰基氧乙基)-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-1H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂萆(1-位被取代)、2-(1-异丙氧羰基氧乙基)-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂萆(2-位被取代)和 3-(1-异丙氧羰基氧乙基)-7,8-二

甲氧基-4(5H), 10-二酮基-3H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-c][1]苯并氮杂草  
(3-位被取代)

在氩气氛下, 向 7, 8-二甲氧基-4(5H), 10-二酮基-1H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-c][1]苯并氮杂草(合成例 1) (1.00g) 的 N,N-二甲基甲酰胺(20ml)溶液中加入碳酸 1-碘乙基异丙酯(2.82g)和碳酸氢钠(919mg)。混合物在 60℃下搅拌 18 小时。在减压下蒸发溶剂。向其中加入水和乙酸乙酯。分离有机层, 按顺序用水和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥。在减压下蒸发溶剂。所得混合物反复用硅胶柱色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯)。结果按洗脱顺序得到 3-位取代的化合物(275mg)、2-位取代的化合物(55mg)和 1-位取代的化合物(66mg), 均为黄色粉末。

1-(1-异丙氧羰基氧乙基)-7, 8-二甲氧基-4(5H), 10-二酮基-1H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-c][1]苯并氮杂草(1-位被取代)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.24 (3H, d), 1.29 (3H, d), 2.14 (1H, d), 3.98 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.80 - 4.90 (2H, m), 7.10 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.80 (1H, q), 11.07 (1H, s).

2-(1-异丙氧羰基氧乙基)-7, 8-二甲氧基-4(5H), 10-二酮基-2H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-c][1]苯并氮杂草(2-位被取代)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.27 (3H, d), 1.31 (3H, d), 2.06 (1H, d), 4.00 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.85 - 4.95 (2H, m), 6.85 (1H, s), 7.13 (1H, q), 7.87 (1H, s), 9.97 (1H, s).

3-(1-异丙氧羰基氧乙基)-7, 8-二甲氧基-4(5H), 10-二酮基-3H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-c][1]苯并氮杂草(3-位被取代)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.21 (3H, d), 1.29 (3H, d), 2.12 (1H, d), 4.00 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.75 - 4.85 (2H, m), 6.57 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.91 (1H, q), 8.86 (1H, s).

## 实施例 2

7, 8-二甲氧基-4(5H), 10-二酮基-1-(新戊酰氧甲基)-1H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-c][1]苯并氮杂草(1-位被取代)、7, 8-二甲氧基-4(5H), 10-二酮基-2-(新戊酰氧甲基)-2H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-c][1]苯并氮杂草

(2-位被取代) 和 7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-3-(新戊酰氧甲基)-3H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂革(3-位被取代)

除了用新戊酰氧甲基氯和碘化钠代替碳酸 1-碘乙基异丙酯以外, 以与实施例 1 相同的方式, 从 7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-1H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂革(合成例 1) (296mg) 制得标题化合物(345mg, 89%), 为三种化合物的混合物。用硅胶柱色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯)以分离三种异构体, 为黄色粉末。

7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-1-(新戊酰氧甲基)-1H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂革(1-位被取代)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.13 (9H, s), 3.85 (6H, s), 6.74 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.70 (1H, s), 11.48 (1H, s).

7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2-(新戊酰氧甲基)-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂革(2-位被取代)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.16 (9H, s), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.54 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.64 (1H, s), 11.17 (1H, s).

7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-3-(新戊酰氧甲基)-3H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂革(3-位被取代)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.12 (9H, s), 3.83 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.70 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.59 (1H, s), 11.29 (1H, s).

### 实施例 3

2-(乙氧羰基氧甲基)-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂革

(3a) 在氩气氛下, 将 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(合成例 2) (70mg) 和对甲苯磺酸一水合物(17mg) 悬浮在二氯甲烷(10ml) 中。向其中加入低聚甲醛(6mg)。混合物在室温下搅拌 30 分钟。向其中加入吡啶(0.05ml) 和氯甲酸乙酯(0.04ml), 混合物在室温下搅拌一小时。进一步向其中加入吡啶(0.02ml)

和氯甲酸乙酯(0.04ml), 混合物搅拌 10 分钟。在减压下蒸发溶剂。向其中加入乙酸乙酯(15ml)和饱和碳酸氢钠水溶液(10ml), 然后分离。有机层按顺序用饱和碳酸氢钠水溶液(10ml)和饱和盐水溶液(10ml)洗涤, 经无水硫酸镁干燥。在减压下蒸发溶剂, 得到 2-(乙氧羰基氧甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(48mg, 53%), 为浅黄色泡沫。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.31 (3H, t), 1.44 (3H, t), 4.01 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.25 (2H, q), 4.49 (2H, q), 6.21 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.66 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  452 ( $\text{M}^+$ ).

(3b)将步骤(3a)中制备的 2-(乙氧羰基氧甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(45mg)溶于乙酸乙酯(1ml)。向该溶液中加入氢氧化钡(15mg)。混合物在室温氩气氛中搅拌 15 小时。反应溶液通过硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液, 得到 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(乙氧羰基氧甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(40mg, 95%), 为黄色的油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.27 (3H, t), 1.33 (3H, t), 3.66 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.27 (2H, q), 4.34 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.38 (2H, s), 6.49 (2H, brs), 6.76 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  422 ( $\text{M}^+$ ).

(3c)将步骤(3b)中制备的 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(乙氧羰基氧甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(40mg)溶于乙酸(2ml)。溶液在 100℃下搅拌 2 小时。溶液冷却后, 在减压下蒸发溶剂。向残余物中加入水。过滤收集所得沉淀, 用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 干燥, 得到标题化合物(20mg, 56%), 为黄色晶体粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.23 (3H, t), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.22 (2H, q), 6.56 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.65 (1H, s), 11.2 (1H, brs).

EIMS:  $m/z$  376 ( $\text{M}^+$ ).

#### 实施例 4

2-(异丁氧羰基氧甲基)-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂草

(4a) 以与实施例 3(3a) 相同的方式, 但是用氯甲酸异丁酯代替氯甲酸乙酯, 从 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(合成例 2)(140mg) 制备 2-(异丁氧羰基氧甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(172mg, 90%), 为浅黄色油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.92 - 0.96 (6H, m), 1.44 (3H, t), 1.93 - 2.04 (1H, m), 3.90 - 3.98 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.50 (2H, q), 6.21 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.65 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  480 ( $\text{M}^+$ ).

(4b) 以与实施例 3(3b) 相同的方式, 从步骤(4a) 中制备的 2-(异丁氧羰基氧甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(170mg) 制备 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(异丁氧羰基氧甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(148mg, 94%), 为黄棕色油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.93 - 0.96 (6H, m), 1.27 (3H, t), 1.95 - 2.02 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.99 (2H, d), 4.34 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.38 (2H, s), 6.49 (2H, brs), 6.76 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  450 ( $\text{M}^+$ ).

(4c) 以与实施例 3(3c) 相同的方式, 从步骤(4b) 中制备的 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(异丁氧羰基氧甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(143mg) 制备标题化合物(45mg, 31%), 为黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0.87 (3H, d), 0.89 (3H, d), 1.88 - 1.95 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.98 (2H, dd), 6.57 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.65 (1H, s), 11.16 (1H, brs).

EIMS:  $m/z$  404 ( $M^+$ ).

### 实施例 5

2-(己氧羰基氧甲基)-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂草

(5a) 以与实施例 3(3a) 相同的方式, 但是用氯甲酸己酯(0.2ml) 代替氯甲酸乙酯, 从 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(合成例 2)(140mg) 制备 2-(己氧羰基氧甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(168mg, 83%), 为浅黄色油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.86 - 0.90 (3H, m), 1.20 - 1.32 (6H, m), 1.44 (3H, t), 1.58 - 1.67 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.18 (2H, t), 4.50 (2H, q), 6.20 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.65 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  508 ( $M^+$ ).

(5b) 以与实施例 3(3b) 相同的方式, 从步骤(5a) 中制备的 2-(己氧羰基氧甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(165mg) 制备 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(己氧羰基氧甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(149mg, 96%), 为黄色的油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.88 (3H, t), 1.27 (3H, t), 1.31 - 1.43 (6H, m), 1.62 - 1.69 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.20 (2H, t), 4.34 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.37 (2H, s), 6.50 (2H, brs), 6.77 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  478 ( $M^+$ ).

(5c) 以与实施例 3(3c) 相同的方式, 从步骤(3b) 中制备的 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(己氧羰基氧甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(145mg) 制备标题化合物(88mg, 68%), 为黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0.83 (3H, t), 1.24 - 1.28 (6H, m), 1.58 - 1.62 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.17

(2H, t), 6.56 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.65 (1H, s), 11.16 (1H, brs).

EIMS:  $m/z$  432 ( $M^+$ ).

### 实施例 6

2-(正丁氧羰基氧甲基)-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂革

(6a) 以与实施例 3(3a) 相同的方式, 但是用氯甲酸正丁酯 (0.26ml) 代替氯甲酸乙酯, 从 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (合成例 2) (140mg) 制备 2-(正丁氧羰基氧甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (166mg, 86%), 为黄色的油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.94 (3H, t), 1.35 - 1.41 (2H, m), 1.44 (3H, t), 1.61 - 1.68 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.19 (2H, t), 4.50 (2H, q), 6.20 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.66 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  480 ( $M^+$ ).

(6b) 以与实施例 3(3b) 相同的方式, 从步骤 (6a) 中制备的 2-(正丁氧羰基氧甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (160mg) 制备 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(正丁氧羰基氧甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (150mg, 100%), 为黄色的油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.83 (3H, t), 1.27 (3H, t), 1.36 - 1.42 (2H, m), 1.63 - 1.69 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.20 (2H, t), 4.34 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.38 (2H, s), 6.50 (2H, brs), 6.76 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  450 ( $M^+$ ).

(6c) 以与实施例 3(3c) 相同的方式, 从步骤 (6b) 中制备的 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(正丁氧羰基氧甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (150mg) 制备标题化合物 (78mg, 64%), 为黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0.87 (3H, t), 1.28 - 1.36 (2H, m), 1.55 - 1.62 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.18 (2H, t), 6.56 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.64 (1H, s), 11.16 (1H, brs).

EIMS:  $m/z$  404 ( $\text{M}^+$ ).

### 实施例 7

2-(异丙氧羰基氧甲基)-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂革

(7a)以与实施例 3(3a)相同的方式,但是用氯甲酸异丙酯的 1M 甲苯溶液(6ml)代替氯甲酸乙酯,从 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(合成例 2)(700mg)制备 2-(异丙氧羰基氧甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯与 2-(异丙氧羰基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的 2:1 混合物(906mg),为浅黄色泡沫。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.29 (6H, d), 1.43 - 1.50 (3H, m), 4.01 - 4.04 (6H, m), 4.47 - 4.55 (2/3H, m), 5.28 - 5.35 (1/3H, m), 6.19 (4/3H, s), 7.01 (2/3H, s), 7.04 (1/3H, s), 7.65 (2/3H, s), 7.67 (1/3H, s).

(7b)使步骤(7a)中制备的 2-(异丙氧羰基氧甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯与 2-(异丙氧羰基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的 2:1 混合物(870mg)按照与实施例 3(3a)相同的方式进行反应。反应产物用硅胶柱色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯),得到 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(异丙氧羰基氧甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯与 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(异丙氧羰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的 4:1 混合物(612mg),为浅黄色泡沫。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.25 - 1.30 (3H, m), 1.31 (6H, d), 3.66 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.32 - 4.39 (2H, m), 4.90 - 4.96 (4/5H, m), 5.30 - 5.46 (1/5H, m), 6.14 (1H, s), 6.36 (8/5H, s), 6.49 (2H, brs), 6.77 (1H, s).

(7c) 以与实施例 3(3c) 相同的方式, 从步骤 (7b) 中制备的 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(异丙氧羰基氧甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯与 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(异丙氧羰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的 4:1 混合物 (610mg) 制备标题化合物 (450mg, 75%), 为浅黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.25 (6H, d), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.83 - 4.88 (1H, m), 6.66 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.65 (1H, s), 11.18 (1H, s).

### 实施例 8

2-(苯甲酰氧基甲基)-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂草

(8a) 以与实施例 3(3a) 相同的方式, 但是用苯甲酰氯 (0.28ml) 代替氯甲酸乙酯, 从 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (合成例 2) (210mg) 制备 2-(苯甲酰氧基甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的粗产物 (230mg), 为浅黄色油。

(8b) 以与实施例 3(3b) 相同的方式, 从步骤 (8a) 中制备的 2-(苯甲酰氧基甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的粗产物 (230mg) 制备 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(苯甲酰氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的粗产物 (195mg), 为黄色的油。

(8c) 以与实施例 3(3c) 相同的方式, 从步骤 (8b) 中制备的 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(苯甲酰氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的粗产物制备标题化合物 (40mg, 三步中的产率为 56%), 为黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.82 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.80 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.56 (2H, t), 7.62 (1H, s), 7.72 (1H, t), 8.01 (2H, d), 11.14 (1H, brs).

## 实施例 9

2-(月桂酰氧基甲基)-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂草

(9a) 以与实施例 3(3a) 相同的方式, 但是用月桂酰氯(0.37ml) 代替氯甲酸乙酯, 从 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(合成例 2)(140mg) 制备 2-(月桂酰氧基甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(190mg, 85%), 为浅黄色油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.88 (3H, t), 1.20 - 1.30 (16H, m), 1.44 (3H, t), 1.55 - 1.65 (2H, m), 2.35 (2H, t), 4.01 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.50 (2H, q), 6.19 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.65 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  562 ( $\text{M}^+$ ).

(9b) 以与实施例 3(3b) 相同的方式, 从步骤(9a) 中制备的 2-(月桂酰氧基甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(172mg) 制备 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(月桂酰氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(157mg, 96%), 为黄色的油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.86 (3H, t), 1.24 - 1.29 (16H, m), 1.27 (3H, t), 1.55 - 1.65 (2H, m), 2.38 (2H, t), 3.66 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.34 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.36 (2H, s), 6.50 (2H, brs), 6.75 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  532 ( $\text{M}^+$ ).

(9c) 以与实施例 3(3c) 相同的方式, 从步骤(9b) 中制备的 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(月桂酰氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(150mg) 制备标题化合物(95mg, 70%), 为黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0.83 (3H, t), 1.15 - 1.20 (16H, m), 1.51 (2H, m), 2.41 (2H, t), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.54 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.65 (1H, s), 11.17 (1H, brs).

EIMS:  $m/z$  486 ( $\text{M}^+$ ).

## 实施例 10

7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2-(棕榈酰氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂草

(10a)以与实施例 3(3a)相同的方式,但是用棕榈酰氯(0.49ml)代替氯甲酸乙酯,从 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(合成例 2)(140mg)制备 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2-(棕榈酰氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(194mg, 79%),为浅黄色油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.88 (3H, t), 1.20 - 1.30 (24H, m), 1.44 (3H, t), 1.55 - 1.59 (2H, m), 2.35 (2H, t), 4.01 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.50 (2H, q), 6.19 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.65 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  618 ( $M^+$ ).

(10b)以与实施例 3(3b)相同的方式,从步骤(10a)中制备的 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2-(棕榈酰氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(190mg)制备 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(棕榈酰氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(158mg, 88%),为黄色的油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.88 (3H, t), 1.24 - 1.29 (24H, m), 1.27 (3H, t), 1.60 - 1.65 (2H, m), 2.38 (2H, t), 3.66 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.34 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.36 (2H, s), 6.50 (2H, brs), 6.76 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  588 ( $M^+$ ).

(10c)以与实施例 3(3c)相同的方式,从步骤(10b)中制备的 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(棕榈酰氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(155mg)制备标题化合物(117mg, 82%),为黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0.84 (3H, t), 1.14 - 1.21 (24H, m), 1.51 (2H, m), 2.41 (2H, t), 3.84 (3H, s), 3.85

(3H, s), 6.54 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.65 (1H, s), 11.18 (1H, brs).

EIMS: m/z 542 (M<sup>+</sup>).

### 实施例 11

2-(4-氯丁酰氧基甲基)-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂草

(11a) 以与实施例 3(3a) 相同的方式, 但是用 4-氯丁酰氯 (0.36ml) 代替氯甲酸乙酯, 从 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (合成例 2) (280mg) 制备 2-(4-氯丁酰氧基甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (312mg, 80%), 为浅黄色泡沫。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (3H, t), 2.05 - 2.14 (2H, m), 2.55 - 2.64 (2H, m), 3.55 - 3.60 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.50 (2H, q), 6.22 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.65 (1H, s).

EIMS: m/z 484 (M<sup>+</sup>).

(11b) 以与实施例 3(3b) 相同的方式, 从 2-(4-氯丁酰氧基甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (315mg) 制备 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(4-氯丁酰氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (270mg, 91%), 为黄色的油。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.24 - 1.29 (3H, m), 2.12 (2H, m), 2.60 (2H, t), 3.58 - 3.61 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.34 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.38 (2H, s), 6.51 (2H, brs), 6.74 (1H, s).

EIMS: m/z 454 (M<sup>+</sup>).

(11c) 以与实施例 3(3c) 相同的方式, 从 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(4-氯丁酰氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (270mg) 制备标题化合物 (180mg, 74%), 为黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.96 - 2.03 (2H, m), 2.38 (2H, t), 3.66 (2H, t), 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.54 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.63 (1H, s), 11.14 (1H, brs).

EIMS:  $m/z$  408 ( $\text{M}^+$ ).

### 实施例 12

2-(4-氨基苯甲酰氧基甲基)-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂草

(12a) 以与实施例 3(3a) 相同的方式, 但是用对硝基苯甲酰氯 (223mg) 代替氯甲酸乙酯, 从 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (合成例 2) (140mg) 制备 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2-(4-硝基苯甲酰氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (118mg, 56%), 为浅黄色泡沫。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (3H, t), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.51 (2H, q), 6.48 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.62 (1H, s), 8.20 (2H, d), 8.30 (2H, d).

EIMS:  $m/z$  529 ( $\text{M}^+$ ).

(12b) 以与实施例 3(3b) 相同的方式, 从步骤 (12a) 中制备的 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2-(4-硝基苯甲酰氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (315mg) 制备 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(4-氨基苯甲酰氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (100mg, 98%), 为黄棕色油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.29 (3H, t), 3.54 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.15 (2H, brs), 4.33 (2H, q), 6.14 (1H, s), 6.40 (2H, brs), 6.56 (2H, s), 6.56 - 6.67 (2H, m), 6.76 (1H, s), 7.83 - 7.91 (2H, m).

EIMS:  $m/z$  469 ( $\text{M}^+$ ).

(12c) 以与实施例 3(3c) 相同的方式, 从步骤 (12b) 中制备的 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(4-氨基苯甲酰氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (102mg) 制备标题化合物 (54mg, 59%), 为黄色粉末。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s),

6.21 (2H, s), 6.56 (2H, d), 6.68 (2H, s), 7.16 (1H, s),  
7.64 (1H, s), 7.67 (2H, d), 11.14 (1H, brs).

EIMS: m/z 423 ( $M^+$ ).

### 实施例 13

7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2-(3-吡啶羰基氧甲基)-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂草

(13a) 以与实施例 3(3a) 相同的方式, 但是用亚硫酸氯(0.06ml) 代替氯甲酸乙酯, 从 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(合成例 2)(140mg) 制备 2-氯甲基-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(146mg, 92%), 为浅黄色泡沫。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (3H, t), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.66 (1H, s).

EIMS: m/z 398 ( $M^+$ ).

(13b) 以与实施例 3(3b) 相同的方式, 从步骤(13a) 中制备的 2-氯甲基-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(140mg) 制备 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-氯甲基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(120mg, 93%), 为浅黄色油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.28 (3H, t), 3.66 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.34 (2H, q), 6.15 (3H, s), 6.42 (2H, brs), 6.73 (1H, s).

EIMS: m/z 368 ( $M^+$ ).

(13c) 以与实施例 3(3c) 相同的方式, 从步骤(13b) 中制备的 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-氯甲基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(114mg) 制备 2-氯甲基-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂草(66mg, 66%), 为浅黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3.84 (3H, s) 3.85 (3H, s),  
6.68 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.64 (1H, s), 11.16 (1H, brs).

EIMS:  $m/z$  322 ( $M^+$ ).

(13d) 将步骤(13c)中制备的 2-氯甲基-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂草(47mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5ml)。向该溶液中加入四正丁基溴化铵(10.5mg)、烟酸(20mg)和碳酸钾(34mg)。混合物在 70℃下搅拌 1.5 小时。混合物放冷后,反应溶液用常规方法进行后处理,分离并纯化,得到标题化合物(41mg, 67%), 为浅黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.83 (2H, s), 7.16 (1H, s), 7.60 (1H, dd), 7.64 (1H, s), 8.35 (1H, ddd), 8.86 (1H, dd), 9.12 (1H, d), 11.16 (1H, brs).

FABMS:  $m/z$  410 ( $M^+ + 1$ ).

#### 实施例 14

7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2-(4-吡啶羧基氧甲基)-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂草

(14a) 以与实施例 13(13d)相同的方式,但是用异烟酸(24mg)代替烟酸,从步骤(13c)中制备的 2-氯甲基-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂草(52mg)制备标题化合物(30mg, 46%), 为浅黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.84 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.87 (2H, d), 8.83 (2H, d), 11.18 (1H, brs).

FABMS:  $m/z$  410 ( $M^+ + 1$ ).

#### 实施例 15

2-(1-异丁酰氧基乙基)-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂草

(15a) 以与实施例 3(3a)相同的方式,但是分别用乙醛(0.13ml)和亚硫酸氯(0.7ml)代替低聚甲醛和氯甲酸乙酯,从 5-(4,5-二甲氧基-2-

硝基苯甲酰基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯 (合成例 2) (840mg) 制备 2-(1-氯乙基)-5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯 (736mg, 74%), 为浅黄色泡沫。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (3H, t), 2.14 (3H, d), 4.01 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.50 (2H, q), 6.42 (1H, q), 7.06 (1H, s), 7.64 (1H, s).

LCMS:  $m/z$  413 ( $M^+ + 1$ ).

(15b) 以与实施例 3(3b) 相同的方式, 从步骤(15a) 中制备的 2-(1-氯乙基)-5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯 (735mg) 制备 5-(2-氨基-4, 5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(1-氯乙基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯 (545mg, 80%), 为浅黄色泡沫。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.28 (3H, t), 2.28 (3H, d), 3.65 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.35 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.51 (2H, brs), 6.6 (1H, q), 6.75 (1H, s).

LCMS:  $m/z$  383 ( $M^+ + 1$ ).

(15c) 以与实施例 3(3c) 相同的方式, 从步骤(15b) 中制备的 5-(2-氨基-4, 5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(1-氯乙基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯 (540mg) 制备 2-(1-氯乙基)-7, 8-二甲氧基-4(5H), 10-二酮基-2H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-c][1]苯并氮杂萘 (426mg, 90%), 为浅黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2.20 (3H, d), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.18 (1H, s), 7.21 (1H, q), 7.65 (1H, s), 11.19 (1H, s).

FABMS:  $m/z$  337 ( $M^+ + 1$ ).

(15d) 以与实施例 13(13d) 相同的方式, 但是用异丁酸 (0.023ml) 代替氯甲酸乙酯, 从步骤(15c) 中制备的 2-(1-氯乙基)-7, 8-二甲氧基-4(5H), 10-二酮基-2H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-c][1]苯并氮杂萘 (67mg) 制备标题化合物 (32mg, 41%), 为浅黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.05 (3H, d), 1.10 (3H, d), 1.88 (3H, d), 2.60 - 2.67 (1H, m), 3.84 (3H, s) 3.85 (3H,

s), 7.18 (1H, s), 7.23 (1H, q), 7.65 (1H, s), 11.16 (1H, brs).

LCMS: m/z 389 ( $M^+ + 1$ ).

### 实施例 16

7,8-二甲氧基-2-(4-甲氧基苯乙酰氧基甲基)-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂草

(16a) 以与实施例 3(3a) 相同的方式, 但是用从对甲氧基苯乙酸(400mg)与亚硫酸氯(0.88ml)制备的酰氯的二氯甲烷溶液代替氯甲酸乙酯, 从 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(合成例 2)(210mg)制备 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2-(4-甲氧基苯乙酰氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(210mg, 66%), 为浅黄色油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (3H, t), 3.61 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.50 (2H, q), 6.20 (2H, s), 6.84 (2H, d), 7.03 (1H, s), 7.14 (2H, d), 7.64 (1H, s).

LCMS: m/z 528 ( $M^+$ ).

(16b) 以与实施例 3(3b) 相同的方式, 从步骤(16a)中制备的 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2-(4-甲氧基苯乙酰氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(200mg)制备 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(4-甲氧基苯乙酰氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(180mg, 95%), 为黄色的油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.28 (3H, t), 3.60 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.35 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.37 (2H, s), 6.50 (2H, brs), 6.73 (1H, s), 6.84 (2H, d), 7.17 (2H, d).

LCMS: m/z 499 ( $M^+ + 1$ ).

(16c) 以与实施例 3(3c) 相同的方式, 从步骤(16b)中制备的 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(4-甲氧基苯乙酰氧基甲基)-2H-

1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯 (175mg) 制备标题化合物 (118mg, 75%), 为黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.71 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.56 (2H, s), 6.85 (2H, d), 7.18 (1H, s), 7.18 (2H, d), 7.65 (1H, s), 11.17 (1H, brs).

LCMS:  $m/z$  453 ( $M^+ + 1$ ).

### 实施例 17

7, 8-二甲氧基-2-(N-(2-(N, N-二甲氨基) 乙基) 氨基甲酰基氧甲基)-4(5H), 10-二酮基-2H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-c][1] 苯并氮杂草

(17a) 以与实施例 3(3a) 相同的方式, 但是用氯甲酸对硝基苯基酯 (806mg) 代替氯甲酸乙酯, 从 5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯 (合成例 2) (700mg) 制备 5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2-(4-硝基苯氧羰基氧甲基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯 (778mg, 71%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.46 (3H, t), 4.01 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.52 (2H, q), 6.34 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.40 (2H, d), 7.64 (1H, s), 8.30 (2H, d).

(17b) 在冰冷却下, 向步骤(17a)中制备的 5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2-(4-硝基苯氧羰基氧甲基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯 (83mg) 的二氯甲烷 (1.5ml) 溶液中加入 N, N-二甲基乙二胺 (0.02ml)。混合物搅拌 2 小时。反应溶液用常规方法进行后处理, 分离并纯化, 得到 5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2-(N-(2-(N, N-二甲氨基) 乙基) 氨基甲酰基氧甲基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯 (64mg, 85%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.43 (3H, t), 2.21 (6H, s), 2.41 (2H, t), 3.20 - 3.30 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.49 (2H, q), 5.49 (1H, s), 6.18 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.65 (1H, s).

(17c) 以与实施例 3(3b) 相同的方式, 从步骤(17b)中制备的 5-

(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2-(N-(2-(N,N-二甲氨基)乙基)氨基甲酰基氧甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(59mg)制备 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(N-(2-(N,N-二甲氨基)乙基)氨基甲酰基氧甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(56mg, 100%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.25 (3H, t), 2.75 (6H, s), 3.05 - 3.15 (2H, m), 3.58 - 3.68 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.32 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.37 (2H, s), 6.50 (2H, brs), 6.75 (1H, s).

FABMS:  $m/z$  465 ( $M^+ + 1$ ).

(17d) 以与实施例 3(3c) 相同的方式, 从步骤(17c) 中制备的 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(N-(2-(N,N-二甲氨基)乙基)氨基甲酰基氧甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(56mg) 制备标题化合物(28mg, 56%), 为白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2.77 (6H, s), 3.10 - 3.20 (2H, m), 3.35 - 3.45 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.49 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.98 (1H, t), 11.16 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  418 ( $M^+ + 1$ ).

### 实施例 18

2-(二乙氧基磷酰氧基甲基)-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂卓

(18a) 以与实施例 3(3a) 相同的方式, 但是用氯磷酸二乙酯(0.12ml) 代替氯甲酸乙酯, 从 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(合成例 2)(255mg) 制备 2-(二乙氧基磷酰氧基甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的粗产物(205mg)。

(18b) 以与实施例 3(3b) 相同的方式, 从步骤(18a) 中制备的 2-(二乙氧基磷酰氧基甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的粗产物(205mg) 制备 5-(2-氨基-4,5-二甲氧

基苯甲酰基)-2-(二乙氧基磷酰氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的粗产物(186mg)。

(18c)以与实施例3(3c)相同的方式,从步骤(18b)中制备的5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(二乙氧基磷酰氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的粗产物(179mg)制备标题化合物(73mg,三步中的产率为41%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.20 (6H, t), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.00 - 4.10 (4H, m), 6.41 (2H, d), 7.19 (1H, s), 7.66 (1H, s), 11.18 (1H, s).

FABMS:  $m/z$  441 ( $M^+ + 1$ ).

### 实施例 19

7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2-(1-(3-戊氧羰基氧)丙基)-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂革

(19a)在氩气氛下,将5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(合成例2)(2.1g)和对甲苯磺酸一水合物(23mg)悬浮在二氯甲烷(60ml)中。向该混悬液中加入丙醛(0.48ml)。混合物在室温下搅拌10分钟。向其中加入1,1'-羰基二咪唑(1.07g),混合物在室温下搅拌10分钟。混合物用常规方法进行后处理,然后进行分离和纯化,得到2-(1-(咪唑羰基氧)丙基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(2.35g,78%),为浅黄色泡沫。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.95 (3H, t), 1.45 (3H, t), 2.34 - 2.46 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.50 (2H, q), 6.94 (1H, t), 7.08 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.39 - 7.40 (1H, m), 7.60 (1H, s), 8.12 (1H, m).

(19b)将步骤(19a)中制备的2-(1-(咪唑羰基氧)丙基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(377mg)溶于甲苯(12ml)。向该溶液中加入3-戊醇(1.6ml)。混合物加热回流20小时。混合物用常规方法进行后处理,分离并纯化,得到5-(4,5-二甲氧基-

2-硝基苯甲酰基)-2-(1-(3-戊氧羰基氧)丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(280mg), 为浅黄色油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.82 - 0.99 (9H, m), 1.44 (3H, t), 1.56 - 1.79 (4H, m), 2.18 - 2.29 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.50 (2H, q), 4.54 - 4.60 (1H, m), 6.62 (1H, t), 7.04 (1H, s), 7.62 (1H, s).

LCMS:  $m/z$  522 ( $\text{M}^+$ ).

(19c) 以与实施例 3(3b) 相同的方式, 从步骤(19b) 中制备的 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2-(1-(3-戊氧羰基氧)丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(270mg) 制备 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(1-(3-戊氧羰基氧)丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(185mg, 两步中的产率为 50%), 为浅黄色油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.85 (3H, t), 0.92 (3H, t), 0.97 (3H, t), 1.28 (3H, t), 1.57 - 1.67 (4H, m), 2.30 - 2.49 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.34 (2H, q), 4.56 - 4.62 (1H, m), 6.14 (1H, s), 6.48 (2H, brs), 6.77 (1H, t), 6.78 (1H, s).

LCMS:  $m/z$  493 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

(19d) 以与实施例 3(3c) 相同的方式, 从步骤(19c) 中制备的 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(1-(3-戊氧羰基氧)丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(180mg) 制备标题化合物(135mg, 83%), 为浅黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.84 (3H, t), 0.92 (3H, t), 0.98 (3H, t), 1.55 - 1.67 (4H, m), 2.39 - 2.50 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.60 (1H, quintet), 6.75 (1H, s), 6.92 (1H, t), 7.88 (1H, s), 9.54 (1H, s).

LCMS:  $m/z$  447 ( $\text{M}^+$ ).

## 实施例 20

2-(1-异丙氧羰基氧-2-甲基丙基)-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮

基-2H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-c][1]苯并氮杂革

(20a)在氩气氛下, 将 5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯(合成例 2)(1.07g)和对甲苯磺酸一水合物(53mg)悬浮在二氯甲烷(10ml)中。向该混悬液中加入异丁醛(330mg)。混合物在室温下搅拌 25 分钟。向其中加入 1, 1'-羰基二咪唑(744mg)和二氯甲烷(5.0ml), 混合物在室温下搅拌 25 分钟。向其中加入异丙醇(920mg), 混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后回流 21 小时。混合物用常规方法进行后处理, 分离并纯化, 得到 2-(1-异丙氧羰基氧-2-甲基丙基)-5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯(520mg, 34%), 为浅黄色泡沫。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.72 (3H, d), 1.05 (3H, d), 1.25 (3H, d), 1.28 (3H, d), 1.44 (3H, t), 2.56 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.49 (2H, q), 4.85 (1H, m), 6.35 (1H, d), 7.06 (1H, s), 7.62 (1H, s).

(20a')将 5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯(合成例 2)(50g)悬浮在乙酸乙酯(500ml)中。在 25℃氩流下, 向该混悬液中加入异丁醛(20ml)。混合物在该温度下搅拌 20 分钟。

下面, 向其中加入碘化钠(21.4g)和碳酸钾(78.9g)。进一步向其中加入 50ml 氯甲酸异丙酯, 在搅拌的同时使反应在 60℃下进行 45 小时。

向反应溶液中加入乙酸乙酯(100ml)。混合物用 750ml 水洗涤两次, 然后用 20%氯化钠水溶液(500ml)洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。

残余物用含水甲醇结晶, 得到 2-(1-异丙氧羰基氧-2-甲基丙基)-5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯(70.2g, 96.7%)。该化合物的  $^1\text{H-NMR}$  谱与步骤(2a)中制备的化合物相同。

(20a'')将 5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯(合成例 2)(5.00g)悬浮在乙酸乙酯(50ml)中。在 25℃氩流

下，向该混悬液中加入碳酸 1-氯-2-甲基丙基异丙酯(8.34g)、碘化钠(2.14g)和碳酸钾(7.89g)。在搅拌的同时使反应在 60℃下进行 96 小时。

向反应溶液中加入乙酸乙酯(10ml)。混合物用水(75ml)洗涤两次，然后用 20%氯化钠水溶液(50ml)洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥，在减压下浓缩。

残余物用硅胶柱色谱法纯化(正己烷/乙酸乙酯)，得到 2-(1-异丙氧羰基氧-2-甲基丙基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(0.89g, 12.3%)。该化合物的  $^1\text{H-NMR}$  谱与步骤(20a)中制备的化合物相同。

(20b) 以与实施例 3(3b)相同的方式，从步骤(20a)中制备的 2-(1-异丙氧羰基氧-2-甲基丙基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(520mg)制备 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(1-异丙氧羰基氧-2-甲基丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(485mg, 99%)，为浅黄色泡沫。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.85 (3H, d), 1.14 (3H, d), 1.26 (3H, d), 1.28 (3H, t), 1.31 (3H, d), 2.75 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.34 (2H, q), 4.86 (1H, m), 6.14 (1H, s), 6.49 (2H, brs), 6.51 (1H, d), 6.77 (1H, s).

(20c) 以与实施例 3(3c)相同的方式，从步骤(20b)中制备的 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(1-异丙氧羰基氧-2-甲基丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(485mg)制备标题化合物(273mg, 62%)，为浅黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.85 (3H, d), 1.15 (3H, d), 1.25 (3H, d), 1.31 (3H, d), 2.80 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.86 (1H, m), 6.68 (1H, d), 6.73 (1H, s), 7.88 (1H, s), 9.47 (1H, brs).

LCMS:  $m/z$  433 ( $M^+ + 1$ ).

## 实施例 21

2-(乙酰氧基甲基)-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂草

(21a)以与实施例 19(a)相同的方式,但是分别用低聚甲醛(45mg)和乙酸酐(0.3ml)代替丙醛和 1,1'-羰基二咪唑,从 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(合成例 2)(525mg)制备 2-(乙酰氧基甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(618mg, 98%),为浅黄色泡沫。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (3H, t), 2.12 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.50 (2H, q), 6.19 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.65 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  422 ( $\text{M}^+$ ).

(21b)以与实施例 3(3b)相同的方式,从步骤(21a)中制备的 2-(乙酰氧基甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(610mg)制备 2-(乙酰氧基甲基)-5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(510mg, 90%),为黄色的油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.27 (3H, t), 2.15 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.34 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.35 (2H, s), 6.50 (2H, brs), 6.75 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  392 ( $\text{M}^+$ ).

(21c)以与实施例 3(3c)相同的方式,从步骤(21b)中制备的 2-(乙酰氧基甲基)-5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(492mg)制备标题化合物(360mg, 84%),为黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2.12 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.52 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.63 (1H, s), 11.2 (1H, brs).

EIMS:  $m/z$  346 ( $\text{M}^+$ ).

## 实施例 22

2-(异丁酰氧基甲基)-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂草

(22a) 以与实施例 19(19a) 相同的方式, 但是分别用低聚甲醛(12mg) 和异丁酸酐(0.17ml) 代替丙醛和 1,1'-羰基二咪唑, 从 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(合成例 2)(140mg) 制备 2-(异丁酰氧基甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(178mg, 99%), 为浅黄色油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.15 (3H, d), 1.21 (3H, d), 1.45 (3H, t), 2.57 - 2.68 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.50 (2H, q), 6.20 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.65 (1H, s).

(22b) 以与实施例 3(3b) 相同的方式, 从步骤(22a) 中制备的 2-(异丁酰氧基甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(610mg) 制备 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(异丁酰氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(510mg, 90%), 为黄色的油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.18 (6H, d), 1.28 (3H, t), 2.61 - 2.66 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.34 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.36 (2H, s), 6.50 (2H, brs), 6.75 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  420 ( $M^+$ ).

(22c) 以与实施例 3(3c) 相同的方式, 从步骤(22b) 中制备的 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(异丁酰氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(492mg) 制备标题化合物(360mg, 84%), 为黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.10 (6H, d), 2.62 - 2.69 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.54 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.64 (1H, s), 11.16 (1H, brs).

EIMS:  $m/z$  374 ( $M^+$ ).

### 实施例 23

2-(正丁酰氧基甲基)-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂革

(23a) 以与实施例 19(19a) 相同的方式, 但是分别用低聚甲醛(12mg) 和丁酸酐(0.13ml) 代替丙醛和 1,1'-羰基二咪唑, 从 5-(4,5-二甲氧基

-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(合成例2)(140mg)制备2-(正丁酰氧基甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(178mg, 99%), 为浅黄色油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.92 (3H, t), 1.44 (3H, t), 1.61 - 1.71 (2H, m), 2.44 (2H, t), 4.01 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.50 (2H, q), 6.20 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.65 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  450 ( $\text{M}^+$ ).

(23b) 以与实施例3(3b)相同的方式, 从步骤(23a)中制备的2-(正丁酰氧基甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(160mg)制备5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(正丁酰氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(126mg, 83%), 为黄色的油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.95 (3H, t), 1.27 (3H, t), 1.64 - 1.70 (2H, m), 2.37 (2H, t), 3.65 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.34 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.36 (2H, s), 6.50 (2H, brs), 6.75 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  420 ( $\text{M}^+$ ).

(23c) 以与实施例3(3c)相同的方式, 从步骤(23b)中制备的5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(正丁酰氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(120mg)制备标题化合物(86mg, 80%), 为黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0.87 (3H, t), 1.51 - 1.60 (2H, m), 2.43 (2H, t), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.54 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.64 (1H, s), 11.2 (1H, brs).

EIMS:  $m/z$  374 ( $\text{M}^+$ ).

## 实施例24

2-(3-羧基丙酰氧基甲基)-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂草

(24a) 以与实施例19(19a)相同的方式, 但是分别用低聚甲醛(15mg)和从琥珀酸-苄基酯(520mg)与亚硫酸氯(0.91ml)制备的酰氯的二氯甲烷溶液代替丙醛和1,1'-羧基二咪唑, 从5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯

甲酰基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯(合成例 2)(175mg)制备 2-(3-(苄氧羰基)丙酰氧基甲基)-5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯(148mg, 58%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.44 (3H, t), 2.69 (4H, s), 3.99 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.49 (2H, q), 5.11 (2H, s), 6.19 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.30 - 7.40 (5H, m), 7.63 (1H, s)。

(24b) 以与实施例 3(3b)和 3(3c)相同的方式, 从步骤(24a)中制备的 2-(3-(苄氧羰基)丙酰氧基甲基)-5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯(100mg)制备标题化合物(7mg, 26%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2.60 (4H, m), 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.54 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.64 (1H, s), 11.16 (1H, s), 12.54 (1H, brs)。

FABMS:  $m/z$  405 ( $M^+ + 1$ )。

## 实施例 25

2-(环己烷基氧甲基)-7, 8-二甲氧基-4(5H), 10-二酮基-2H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-c][1]苯并氮杂革

(25a) 以与实施例 19(19a)相同的方式, 但是分别用低聚甲醛(15mg)和环己烷基氯(0.54ml)代替丙醛和 1, 1'-羰基二咪唑, 从 5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯(合成例 2)(175mg)制备 2-(环己烷基氧甲基)-5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯(416mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.20 - 2.00 (10H, m), 1.44 (3H, t), 2.35 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.49 (2H, q), 6.19 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.65 (1H, s)。

FABMS:  $m/z$  491 ( $M^+ + 1$ )。

(25b) 以与实施例 3(3b)和 3(3c)相同的方式, 从步骤(25a)中制备的 2-(环己烷基氧甲基)-5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯(200mg)制备标题化合物(32mg, 18%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.16 - 1.90 (10H, m), 2.45 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.51 (2H, s), 7.16 (1H, s), 7.64 (1H, s), 11.15 (1H, s).

FABMS:  $m/z$  415 ( $M^+ + 1$ ).

### 实施例 26

7,8-二甲氧基-2-(3-甲氧基戊-3-基)-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂革

(26a)向3-戊酮(3.1ml)与原甲酸三甲酯(3.3ml)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入对甲苯磺酸一水合物(20mg)。混合物在搅拌的同时加热一小时。将该溶液(4ml)加入到5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(合成例2)(140mg)的二氯甲烷(2ml)溶液中。混合物在室温下搅拌一小时,然后向其中加入三乙胺(0.05ml)。混合物用常规方法进行后处理,进行分离和纯化,得到5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2-(3-甲氧基戊-3-基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(140mg,78%),为黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.75 - 0.79 (6H, m), 1.45 (3H, t), 2.19 - 2.25 (4H, m), 2.97 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.49 (2H, q), 7.10 (1H, s), 7.60 (1H, s).

FABMS:  $m/z$  451 ( $M^+ + 1$ ).

(26b)以与实施例3(3b)相同的方式,从步骤(26a)中制备的5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2-(3-甲氧基戊-3-基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(130mg)制备5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(3-甲氧基戊-3-基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(110mg,91%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.87 (6H, t), 1.26 (3H, t), 2.33 - 2.45 (4H, m), 3.13 (3H, s), 3.61 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.33 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.49 (2H, brs), 6.74 (1H, s).

FABMS:  $m/z$  421 ( $M^+ + 1$ ).

(26c)在氨气氛下,将5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(3-

甲氧基戊-3-基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯 (80mg) 溶于异丙醇 (1.5ml)。向该溶液中加入叔丁醇钾 (25mg)。混合物在室温下搅拌 15 分钟。混合物用常规方法进行后处理, 进行分离和纯化, 得到标题化合物 (35mg, 49%), 为黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.87 (6H, t), 2.42 (2H, q), 2.53 (2H, q), 3.13 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 6.66 (1H, s), 7.90 (1H, s), 9.14 (1H, brs).

FABMS:  $m/z$  374 ( $\text{M}^+$ ).

### 实施例 27

2-(4-乙氧基庚-4-基)-7, 8-二甲氧基-4(5H), 10-二酮基-2H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-c][1]苯并氮杂萘

(27a) 在氩气氛下, 将 5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯 (合成例 2) (140mg) 和对甲苯磺酸一水合物 (2mg) 悬浮在二氯甲烷 (2ml) 中。向该混悬液中加入 4-庚烷 (0.14ml) 和原甲酸三乙酯 (0.17ml)。混合物在室温下搅拌 2 小时。进一步向其中加入对甲苯磺酸一水合物 (4.5mg)。混合物在室温下搅拌 2 小时。混合物用常规方法进行后处理, 进行分离和纯化, 得到 2-(4-乙氧基庚-4-基)-5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯 (160mg, 82%), 为黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.90 (6H, t), 1.00 - 1.15 (2H, m), 1.04 (3H, t), 1.26 - 1.28 (2H, m), 1.44 (3H, t), 2.05 - 2.21 (4H, m), 3.10 (2H, q), 4.01 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.48 (2H, q), 7.08 (1H, s), 7.61 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  492 ( $\text{M}^+$ ).

(27b) 以与实施例 3(3b) 相同的方式, 从步骤 (27a) 中制备的 2-(4-乙氧基庚-4-基)-5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯 (190mg) 制备 5-(2-氨基-4, 5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(4-乙氧基庚-4-基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯 (160mg, 90%), 为黄色的油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.95 (6H, t), 1.10 - 1.19 (2H, m), 1.11 (3H, t), 1.25 (3H, t), 1.35 - 1.38 (2H, m), 2.24 - 2.42 (4H, m), 3.25 (2H, q), 3.61 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.32 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.50 (2H, brs), 6.74 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  462 ( $M^+$ ).

(27c) 以与实施例 26(26c) 相同的方式, 从步骤(27b) 中制备的 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(4-乙氧基庚-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(143mg) 制备标题化合物(75mg, 60%), 为黄色晶体粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.96 (6H, t), 1.11 - 1.19 (2H, m), 1.13 (3H, t), 1.34 - 1.43 (2H, m), 2.30 - 2.38 (2H, m), 2.44 - 2.52 (2H, m), 3.28 (2H, q), 4.00 (3H, s), 4.05 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.90 (1H, s), 9.68 (1H, brs).

FABMS:  $m/z$  417 ( $M^+ + 1$ ).

## 实施例 28

2-(乙氧基甲基)-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂革

(28a) 在氩气氛下, 将 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(合成例 2)(210mg) 和对甲苯磺酸一水合物(62mg) 悬浮在二氯甲烷(5ml) 中。向该混悬液中加入二乙氧基甲烷(0.5ml)。混合物在 80℃ 下搅拌 2 小时。混合物用常规方法进行后处理, 进行分离和纯化, 得到 2-(乙氧基甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(242mg, 99%), 为黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.17 (3H, t), 1.45 (3H, t), 3.55 (2H, q), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.49 (2H, q), 5.62 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.64 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  408 ( $M^+$ ).

(28b) 以与实施例 3(3b) 相同的方式, 从步骤(28a) 中制备的 2-(乙

氧基甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(220mg)制备 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(乙氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(178mg, 88%), 为黄色的油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.21 (3H, t), 1.26 (3H, t), 3.63 (3H, s), 3.70 (2H, q), 3.90 (3H, s), 4.43 (2H, q), 5.78 (2H, s), 6.15 (1H, s), 6.50 (2H, brs), 6.73 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  378 ( $\text{M}^+$ ).

(28c) 以与实施例 26(26c)相同的方式, 从步骤(28b)中制备的 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(乙氧基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(142mg)制备标题化合物(116mg, 92%), 为黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.12 (3H, t), 3.64 (2H, q), 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.94 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.65 (1H, s), 11.2 (1H, brs).

EIMS:  $m/z$  332 ( $\text{M}^+$ ).

### 实施例 29

2-(异丙氧基甲基)-7,8-二甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂萘

(29a) 以与实施例 19(19a)相同的方式, 但是分别用低聚甲醛(42mg)和异丙醇(0.092ml)代替丙醛和 1,1'-羰基二咪唑, 从 5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(合成例 2)(210mg)制备 2-(异丙氧基甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(215mg, 85%), 为浅黄色油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.17 (6H, d), 1.45 (3H, t), 3.74 - 3.80 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.49 (2H, q), 5.63 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.64 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  422 ( $\text{M}^+$ ).

(29b) 以与实施例 3(3b)相同的方式, 从步骤(29a)中制备的 2-(异丙氧基甲基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(200mg)制备 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(异丙氧

基甲基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯 (190mg), 为黄色的油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.17 (6H, d), 1.26 (3H, t), 3.63 (3H, s), 3.80 - 3.90 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.43 (2H, q), 5.80 (2H, s), 6.16 (1H, s), 6.50 (2H, brs), 6.72 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  392 ( $\text{M}^+$ ).

(29c) 以与实施例 26 (26c) 相同的方式, 从步骤 (29b) 中制备的 5-(2-氨基-4, 5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(异丙氧基甲基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯 (180mg) 制备标题化合物 (110mg, 70%), 为黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.12 (6H, d), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.93 - 3.95 (1H, m), 5.96 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.66 (1H, s), 11.1 (1H, brs).

EIMS:  $m/z$  346 ( $\text{M}^+$ ).

### 实施例 30

2-(1-(1, 3-二乙氧基-2-丙氧羰基氧)-2-甲基丙基)-7, 8-二甲氧基-4(5H), 10-二酮基-2H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-c][1]苯并氮杂萘

(30a) 以与实施例 19 (19a) 相同的方式, 但是用异丁醛 (0.078ml) 代替丙醛, 从 5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯 (合成例 2) (280mg) 制备 2-(1-(1-咪唑羰基氧)-2-甲基丙基)-5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯 (252mg, 61%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.82 (3H, d), 1.12 (3H, d), 1.44 (3H, t), 2.64 - 2.81 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.50 (2H, q), 6.67 (1H, d), 7.08 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.59 (1H, s), 8.14 (1H, m).

LCMS:  $m/z$  517 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

(30b) 以与实施例 19 (19b) 相同的方式, 但是用 1, 3-二乙氧基-2-丙醇 (0.6ml) 代替 3-戊醇, 从步骤 (30a) 中制备的 2-(1-(1-咪唑羰基氧)-2-甲基丙基)-5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1, 2, 3-三

唑-4-羧酸乙酯(325mg)制备 2-(1-(1,3-二乙氧基-2-丙氧羰基氧)-2-甲基丙基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(165mg, 44%), 为浅黄色油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.71 (3H, d), 1.08 - 1.25 (9H, m), 1.45 (3H, t), 2.49 - 2.61 (1H, m), 3.38 - 3.63 (8H, m), 4.01 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.50 (2H, q), 4.92 - 4.94 (1H, m), 6.38 (1H, d), 7.06 (1H, s), 7.62 (1H, s).

LCMS:  $m/z$  597 ( $M^+ + 1$ ).

(30c) 以与实施例 3(3b) 相同的方式, 从步骤(30b) 中制备的 2-(1-(1,3-二乙氧基-2-丙氧羰基氧)-2-甲基丙基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(240mg) 制备 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(1-(1,3-二乙氧基-2-丙氧羰基氧)-2-甲基丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(177mg, 78%), 为浅黄色油。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.85 (3H, d), 1.08 - 1.21 (9H, m), 1.29 (3H, t), 2.75 - 2.81 (1H, m), 3.40 - 3.72 (11H, m), 3.91 (3H, s), 4.34 (2H, q), 4.92 - 4.97 (1H, m), 6.15 (1H, s), 6.50 (2H, brs), 6.54 (1H, d), 6.79 (1H, s).

LCMS:  $m/z$  567 ( $M^+ + 1$ ).

(30d) 以与实施例 3(3c) 相同的方式, 从步骤(30c) 中制备的 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(1-(1,3-二乙氧基-2-丙氧羰基氧)-2-甲基丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(180mg) 制备标题化合物(65mg, 40%), 为黄色晶体粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.85 (3H, t), 1.09 (3H, t), 1.16 - 1.19 (6H, m), 2.75 - 2.85 (1H, m), 3.38 - 3.66 (8H, m), 4.00 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.88 - 4.93 (1H, m), 6.68 (1H, s), 6.70 (1H, d), 7.88 (1H, s), 9.31 (1H, s).

FABMS:  $m/z$  521 ( $M^+ + 1$ ).

### 实施例 31

7,8-二甲氧基-2-(1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧羰基氧)-2-甲基丙

基)-4(5H), 10-二酮基-2H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-c][1]苯并氮杂萘

(31a) 以与实施例 19(19b) 相同的方式, 但是用二甘醇一甲醚(3.6ml) 代替 3-戊醇并加入三氟乙酸(3.8ml), 从步骤(30a) 中制备的 2-(1-(1-咪唑羰基氧)-2-甲基丙基)-5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯(13.0g) 制备 2-(1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧羰基氧)-2-甲基丙基)-5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯(8.82g, 52%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.72 (3H, d), 1.07 (3H, d), 1.44 (3H, t), 2.50 - 2.65 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.50 - 3.55 (2H, m), 3.60 - 3.65 (2H, m), 3.65 - 3.75 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.20 - 4.35 (2H, m), 4.49 (2H, q), 6.35 (1H, d), 7.07 (1H, s), 7.62 (1H, s)。

(31b) 以与实施例 3(3b) 相同的方式, 从步骤(31a) 中制备的 2-(1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧羰基氧)-2-甲基丙基)-5-(4, 5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯(1.15g) 制备 5-(2-氨基-4, 5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧羰基氧)-2-甲基丙基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯(1.14g, 100%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.85 (3H, d), 1.15 (3H, d), 1.29 (3H, t), 2.70 - 2.85 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.50 - 3.55 (2H, m), 3.60 - 3.65 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.69 - 3.75 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.35 (2H, q), 4.20 - 4.40 (2H, m), 6.14 (1H, s), 6.49 (2H, s), 6.53 (1H, d), 6.78 (1H, s)。

(31c) 以与实施例 3(3c) 相同的方式, 从步骤(31b) 中制备的 5-(2-氨基-4, 5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧羰基氧)-2-甲基丙基)-2H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯(1.11g(原文为“1.11mg——译者注)) 制备标题化合物(750mg, 75%), 为浅黄色晶体粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.86 (3H, d), 1.17 (3H, d), 2.75 - 2.90 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.50 - 3.55 (2H, m), 3.60 - 3.65 (2H, m), 3.71 (2H, t), 4.00 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.26 (1H, dt), 4.34 (1H, dt), 6.68 (1H, d), 6.85 (1H, s),

7.88 (1H, s), 9.94 (1H, s).

### 实施例 32

2-(1-(1,3-二乙氧基-2-丙氧羰基氧)-2-甲基丙基)-8-异丙氧基-7-甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂革

(32a)以与合成例 2 相同的方式,从 4-(5-异丙氧基-4-甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯(合成例 3, b-1)和 5-(5-异丙氧基-4-甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(合成例 3, b-2)的 1:1 混合物(2.49g)制备 5-(5-异丙氧基-4-甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(1.47g, 78%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.43 (9H, d), 4.00 (3H, s), 4.47 (2H, q), 4.65 - 4.80 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.66 (1H, s).

(32b)在 $-20^\circ\text{C}$ 下,向步骤(32a)中制备的 5-(5-异丙氧基-4-甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(1.14g)的二氯甲烷(17ml)溶液中加入对甲苯磺酸一水合物(57mg)和异丁醛(0.41ml)。混合物在该温度下搅拌一小时。向反应溶液中加入 1,1'-羰基二咪唑(732mg)。一小时后,进一步向其中加入 1,3-二乙氧基-2-丙醇(4.70ml)。将反应溶液冷却至 $-30^\circ\text{C}$ 。向其中加入三氟乙酸(0.70ml)。使温度升至室温,然后搅拌 25 小时。在冰冷却下,向反应溶液中加入 0.5M 盐酸以终止反应,然后进行分离。有机层用 7%碳酸氢钠水溶液洗涤五次。在减压下蒸发溶剂。向残余物中加入二乙醚和水。分离后的有机层连续用水洗涤两次、用 0.5M 盐酸洗涤、用水洗涤两次、然后用 20%盐水洗涤。在减压下蒸发溶剂。残余物用硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯/己烷),得到 2-(1-(1,3-二乙氧基-2-丙氧羰基氧)-2-甲基丙基)-5-(5-异丙氧基-4-甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的粗产物(1.15g)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.71 (3H, d), 1.07 (3H, d), 1.10 (3H, t), 1.15 (3H, t), 1.41 - 1.47 (9H, m), 2.54 - 2.65 (1H, m), 3.40 - 3.64 (8H, m), 4.01 (3H, s), 4.49 (2H, q), 4.68 - 4.76 (1H, m), 4.90 - 4.96 (1H, m), 6.39 (1H, d), 7.03 (1H, s), 7.61 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  624 ( $\text{M}^+$ ).

(32b) 以与实施例 3(3b) 相同的方式, 从步骤 (32a) 中制备的 2-(1-(1,3-二乙氧基-2-丙氧羰基氧)-2-甲基丙基)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (1.12g) 制备 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(1-(1,3-二乙氧基-2-丙氧羰基氧)-2-甲基丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (1.08g, 100%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.85 (3H, d), 1.13 (3H, t), 1.18 (3H, t), 1.23 (6H, 2d), 1.26 (3H, t), 1.49 (3H, d), 2.73 - 2.82 (1H, m), 3.40 - 3.68 (8H, m), 4.09 - 4.17 (1H, m), 4.33 (2H, q), 4.93 - 5.00 (1H, m), 6.13 (1H, s), 6.46 (2H, s), 6.56 (1H, d), 6.83 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  594 ( $\text{M}^+$ ).

(32c) 以与实施例 3(3c) 相同的方式, 从步骤 (32b) 中制备的 5-(2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(1-(1,3-二乙氧基-2-丙氧羰基氧)-2-甲基丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (1.08g) 制备标题化合物 (634mg, 两步中的产率为 65%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.85 (3H, d), 1.08 (3H, t), 1.17 (3H, d), 1.18 (3H, t), 1.42 (6H, d), 2.78 - 2.90 (1H, m), 3.36 - 3.66 (8H, m), 4.03 (3H, s), 4.68 - 4.79 (1H, m), 4.90 - 5.00 (1H, m), 6.70 (1H, d), 6.79 (1H, s), 7.90 (1H, s), 9.74 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  548 ( $\text{M}^+$ ).

### 实施例 33

8-异丙氧基-2-(1-异丙氧羰基氧-2-甲基丙基)-7-甲氧基-4(5H),10-二酮基-2H-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂革

(33a)在室温氩气氛下,向步骤(32a)中制备的 5-(5-异丙氧基-4-甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(8.01g)的丙酮(150ml)溶液中按顺序加入异丁醛(2.9ml)、碘化钠(3.18g)、碳酸钾(11.69g)和氯甲酸异丙酯(7.2ml)。混合物在该温度下搅拌 19.5 小时。向反应混合物中加入水以终止反应。混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用 20%盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂。所得混合物用硅胶柱色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯),得到 2-(1-异丙氧羰基氧-2-甲基丙基)-5-(5-异丙氧基-4-甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(10.12g, 89%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.72 (3H, d), 1.05 (3H, d), 1.26 (3H, d), 1.28 (3H, d), 1.44 (3H, t), 2.57 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.49 (2H, q), 4.72 (1H, m), 4.85 (1H, sept.), 6.36 (1H, d), 7.01 (1H, s), 7.60 (1H, s).

TSPMS: 537 ( $M^+ + 1$ ).

(33b)以与实施例 3(3b)相同的方式,从步骤(33a)中制备的 2-(1-异丙氧羰基氧-2-甲基丙基)-5-(5-异丙氧基-4-甲氧基-2-硝基苯甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(10.12g)制备 5-(2-氨基-5-异丙氧基-4-甲氧基苯甲酰基)-2-(1-异丙氧羰基氧-2-甲基丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.85 (3H, d), 1.15 (3H, d), 1.22 (6H, d), 1.2 - 1.4 (9H, m), 2.76 (1H, d), 3.87 (3H, s), 4.10 (1H, m), 4.30 (2H, m), 4.88 (1H, sept.), 6.13 (1H, s), 6.53 (1H, d), 6.81 (1H, s).

TSPMS: 507 ( $M^+ + 1$ ).

(33c)在 90°C 氩气氛下,将步骤(33b)中制备的 5-(2-氨基-5-异丙氧基-4-甲氧基苯甲酰基)-2-(1-异丙氧羰基氧-2-甲基丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的乙酸(100ml)溶液搅拌 3.5 小时。浓缩反应混合物。向浓缩液中加入甲苯,然后再次浓缩溶液。浓缩液用二氯甲烷萃取,然后用 7%碳酸氢钠水溶液洗涤两次,用 10%盐水洗涤一次。

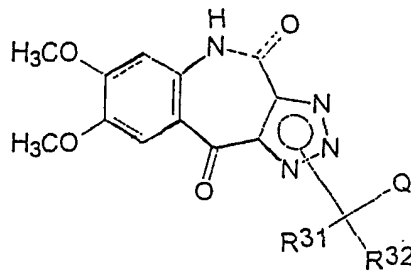
浓缩有机层。蒸发溶剂。所得混合物用异丙醇洗涤两次，用柱色谱法纯化（氯仿/乙酸乙酯），得到标题化合物（4.02g，两步中的产率为45%）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.85 (3H, s), 1.16 (3H, d), 1.26 (3H, d), 1.31 (3H, d), 1.42 (6H, d), 2.81 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.74 (1H, sept.), 4.86 (1H, sept.), 6.68 (1H, d), 6.76 (1H, s), 7.90 (1H, s), 9.64 (1H, brs).

FABMS: 461 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

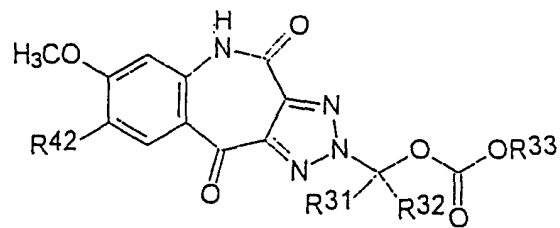
实施例 1 至 33 的标题化合物分别具有下列化学式。

表 1



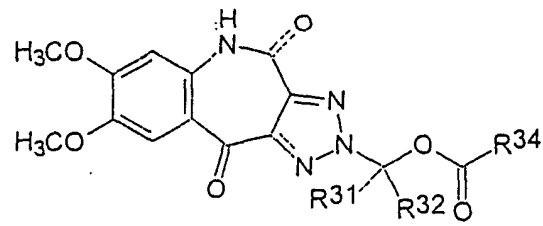
实施例	$\text{R}^{31}$ (或 $\text{R}^{32}$ )	$\text{R}^{32}$ (或 $\text{R}^{31}$ )	Q
1	H	$\text{CH}_3$	$\text{OCO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
2	H	H	$\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$

表 2



实施例	R <sup>42</sup>	R <sup>31</sup> (或 R <sup>32</sup> )	R <sup>32</sup> (或 R <sup>31</sup> )	R <sup>33</sup>
3	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
5	OCH <sub>3</sub>	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>
6	OCH <sub>3</sub>	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
7	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
17a	OCH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -p
19	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
20	OCH <sub>3</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
30	OCH <sub>3</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
31	OCH <sub>3</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
32	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
33	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

表 3






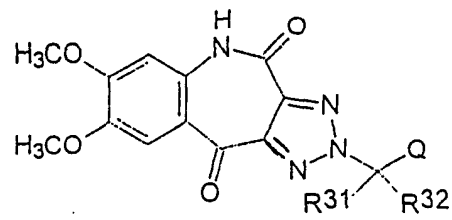
实施例	R <sup>31</sup> (R <sup>32</sup> )	R <sup>32</sup> (R <sup>31</sup> )	R <sup>34</sup>
8	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
9	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>
10	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
11	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl
12	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> -p
13	H	H	
14	H	H	
15	H	CH <sub>3</sub>	CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
16	H	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -p
21	H	H	CH <sub>3</sub>
22	H	H	CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
23	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
24	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
25	H	H	

表 4



实施例	R <sup>31</sup> (R <sup>32</sup> )	R <sup>32</sup> (R <sup>31</sup> )	Q
13c	H	H	Cl
15c	H	CH <sub>3</sub>	Cl
17	H	H	OCONH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
18	H	H	OPO(OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
26	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
27	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
28	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
29	H	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

### 制剂例 1: 片剂的制备

将实施例 20 化合物 (50.0g)、乳糖 (139.0g)、羟丙基纤维素 (HPC-SL: 6.0g)、羧甲基纤维素钙 (4.0g) 和纯净水 (9.0g) 彼此充分混合。混合物造粒, 干燥, 并进行粒径调整。加入硬脂酸镁 (1.0g), 与颗粒充分混合, 然后压片, 制得每片含有 50mg 实施例 20 化合物的片剂。

### 制剂例 2: 细粒的制备

将实施例 20 化合物 (50.0g)、乳糖 (420g)、羟丙基纤维素 (HPC-SL: 15g)、羧甲基纤维素钙 (10g) 和纯净水 (30g) 彼此充分混合。混合物造粒, 干燥, 进行粒径调整, 并过筛。加入硬脂酸镁 (5.0g), 与之充分混合, 制得每 g 制剂含有 100mg 实施例 20 化合物的细粒。

### 药理试验例

将合成例 1 化合物、实施例 7 化合物和实施例 20 化合物悬浮或溶解在 0.5% 甲基纤维素水溶液中。所得溶液以等摩尔量对狗和大鼠口服给药。给药后, 用 HPLC 定量测定每只动物个体血浆所含有的各化合物的量。结果总结在表 5 中。利用药物血浆水平对时间曲线下的面积 (AUC) 测定各样本中的吸收。结果, 在狗中作为前体药物的实施例 7 和 20 化合物所得 AUC 比作为活化体的合成例 1 化合物高 3 至 4 倍, 在大鼠中前者比后者高 3 至 7 倍。

表 5

化合物	AUC	
	狗 ( $\mu\text{mol. hr/L}$ )	大鼠 ( $\mu\text{mol. hr/L}$ )
合成例 1	0.3±0.1	0.2±0.1
实施例 7	0.9±0.1	0.6±0.1
实施例 20	1.2±0.3	1.4±0.1

### 单次给药的急性毒性试验

将实施例 20 化合物均匀悬浮在 0.5% 甲基纤维素水溶液中。将混悬液强制对 ICR 雄性小鼠 (5 周龄) 口服给药。结果, 在 2g/kg 实施例 20 化合物的剂量下, 全部小鼠存活, 没有异常。