

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96180137.9

C07D235/08
C07D235/10 C07D235/22
C07D235/24 C07D235/26
C07D235/28 C07D235/30
C07D401/06 C07D401/12
C07D405/06 C07D417/14
C07D417/10 A61K 31/415
[11]公开号 CN 1211238A

[43]公开日 1999 年 3 月 17 日

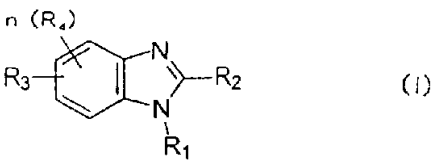
[22]申请日 96.12.27 [21]申请号 96180137.9
[30]优先权
[32]95.12.28 [33]JP [31]343425/95
[32]96.10.8 [33]JP [31]287676/96
[86]国际申请 PCT/JP96/03858 96.12.27
[87]国际公布 WO97/24334 日 97.7.10
[85]进入国家阶段日期 98.8.27
[71]申请人 藤泽药品工业株式会社
地址 日本大阪府
[72]发明人 山崎则次 井本隆文 村井良行
平邑隆弘 奥照夫 泽田弘造

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所
代理人 张平元

权利要求书 22 页 说明书 198 页 附图页数 58 页

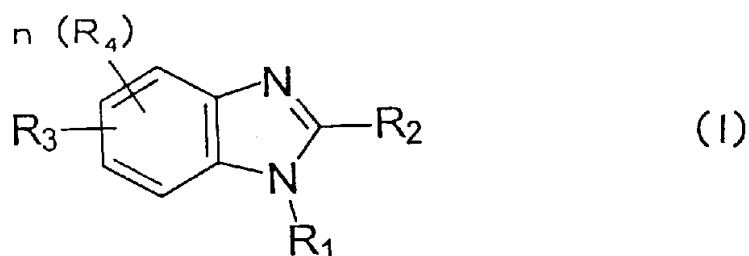
[54]发明名称 苯并咪唑衍生物
[57]摘要

式(1)所示的新的苯并咪唑衍生物或其药物可接受盐,其中 R₃为羧基、酯化羧基、酰胺化的羧基、氨基、酰氨基或磺酰基。由于其抑制血糖浓度活性或抑制 PDE5 活性,这些化合物或其盐可用作药物治疗葡萄糖耐量下降、糖尿病、糖尿病合并症、胰岛素抗药性综合症、高脂血症、动脉粥样硬化、葡萄糖耐量下降、糖尿病、糖尿病合并症、胰岛素抗菌性综合症、高脂血症、动脉粥样硬化、心血管失调、高血糖症或高血压;或心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血的心力衰竭、肾小球病、肾小管间质紊乱、肾衰竭、动脉粥样硬化、血管狭窄、远侧血管病、大脑中风、慢性可逆梗阻、过敏性鼻炎、荨麻疹、青光眼、肠动力紊乱性疾病、阳痿、糖尿病合并症、肾病、癌性恶病质或 PT CA 后再狭窄。



权 利 要 求 书

1. 一种用于防止和治疗下列疾病的药用组合物: 葡萄糖耐量下降、糖尿病、糖尿病合并症、胰岛素抗药性综合症、高脂血症、动脉粥样硬化、心血管失调、高血糖症或高血压; 或心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血的心力衰竭、肾小球病、肾小管间质紊乱、肾衰竭、动脉粥样硬化、血管狭窄、末梢血管病、大脑中风、慢性可逆梗阻、过敏性鼻炎、荨麻疹、青光眼、肠动力紊乱性疾病、阳痿、糖尿病合并症、肾病、癌性恶病质或 PTCA 后再狭窄; 该组合物包括下列分子式的化合物及其药物可接受性盐作为活性成分:



在式(1)中:

R_1 代表氢原子、芳基磺酰基或低级烷基; 该低级烷基可以被芳基或取代的芳基取代; 可所述芳基的取代基为一个或两个取代基, 其选自卤素原子、卤芳基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、硝基、氨基、氰基、芳基、芳基低级烷基、芳基低级烷氧基、卤芳基低级烷氧基、芳基磺酰基低级烷基、芳基磺酰氨基、氰基芳基以及杂环基; 该低级烷基也可被杂环基取代;

R_2 代表氢原子、低级环烷基、羟基、低级烷氧基、巯基、低级烷基巯基、氨基、低级烷氨基、羧基、芳基或低级烷基; 该低级烷基可以被卤素原子、低级烷氧基、氰基、氯羰基、芳基或杂环基取代;

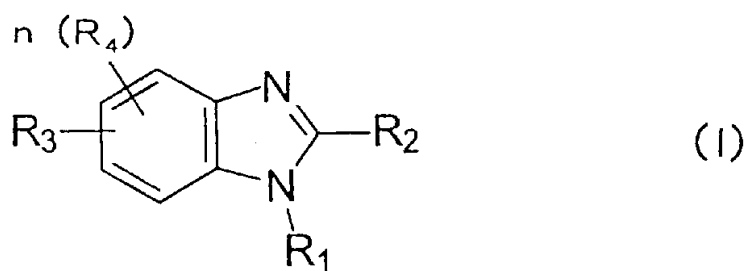
R_3 代表羧基、酯化的羧基、酰胺化了的羧基、氨基、酰氨基或磺酰基; 所述氨基和所述酰氨基可以被酰基或磺酰基取代; 并且卤素原子、氨基或酰氨基可以与所述磺酰基相连; 或 R_3 可由低级亚烷基或亚链烯基键合到骨架上;

R_4 代表中性取代基; 且

n 代表从 0 到 3 的整数。

2. 下式(1)的化合物及其药物可接受性盐在制备用于防止和治疗下列疾

病的药物组合物中的应用：葡萄糖耐量下降、糖尿病、糖尿病合并症、胰岛素抗药性综合症、高脂血症、动脉粥样硬化、心血管失调、高血糖症或高血压、心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血的心力衰竭、肾小球病、肾小管间质紊乱、肾衰竭、动脉粥样硬化、血管狭窄、末梢血管病、大脑中风、慢性可逆梗阻、过敏性鼻炎、荨麻疹、青光眼、肠动力紊乱性疾病、阳痿、糖尿病合并症、肾病、癌性恶病质或 PTCA 后的再狭窄；



R_1 代表氢原子、芳基磺酰基或低级烷基；该低级烷基可以被芳基或取代的芳基取代，可所述芳基的取代基为一个或两个取代基，其选自卤素原子、卤芳基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、硝基、氨基、氰基、芳基、芳基低级烷基、芳基低级烷氧基、卤芳基低级烷氧基、芳基磺酰基低级烷基、芳基磺酰氨基、氰芳基以及杂环基；该低级烷基也可被杂环基取代；

R_2 代表氢原子、低级环烷基、羟基、低级烷氧基、巯基、低级烷硫基、氨基、低级烷氨基、羧基、芳基或低级烷基；该低级烷基可以被卤素原子、低级烷氧基、氰基、氯羰基、芳基或杂环基取代；

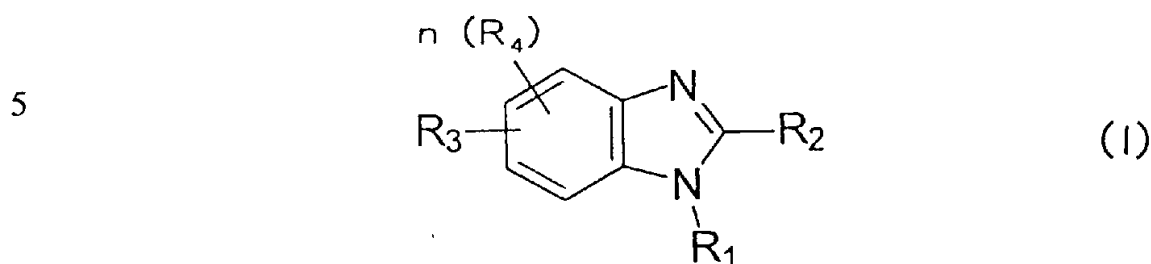
R_3 代表羧基、酯化的羧基、酰胺化了的羧基、氨基、酰氨基或磺酰基；所述氨基和所述酰氨基可以被酰基或磺酰基取代；并且卤素原子、氨基或酰氨基可以与所述磺酰基相连；或 R_3 可由低级亚烷基或亚链烯基键合到骨架上；

R_4 代表中性取代基；且

n 代表从 0 到 3 的整数。

3. 一种防止或治疗下列疾病的方法，包括施用下式的化合物及其药物可接受性盐：葡萄糖耐量下降、糖尿病、糖尿病合并症、胰岛素抗药性综合症、高脂血症、动脉粥样硬化、心血管失调、高血糖症或高血压；或心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血的心力衰竭、肾小球病、肾小管间质紊乱、肾衰竭、动脉粥样硬化、血管狭窄、末梢血管病、大脑中风、慢性可逆梗阻、过

敏性鼻炎、荨麻疹、青光眼、肠动力紊乱性疾病、阳萎、糖尿病合并症、肾病、癌性恶病质或 PTCA 后的再狭窄；



在式(I)中：

10 R_1 代表氢原子、芳基磺酰基或低级烷基；该低级烷基可以被芳基或取代的芳基取代；所述芳基的取代基为一个或两个取代基，其选自卤素原子、卤芳基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、硝基、氨基、氰基、芳基、芳基低级烷基，芳基低级烷氧基、卤芳基低级烷氧基、芳基磺酰基低级烷基、芳基磺酰氨基、氰芳基以及杂环基；该低级烷基也可被杂环基取代；

15 R_2 代表氢原子、低级环烷基、羟基、低级烷氧基、巯基、低级烷硫基、氨基、低级烷氨基、羧基、芳基或低级烷基；该低级烷基可以被卤素原子、低级烷氧基、氰基、羧基、芳基或杂环基取代；

R_3 代表羧基、酯化的羧基、酰胺化了的羧基、氨基、酰氨基或磺酰基；所述氨基和所述酰氨基可以被酰基或磺酰基取代；并且卤素原子、氨基或酰氨基可以与所述磺酰基相连；或 R_3 可由低级亚烷基或亚链烯基键合到骨架上；

20

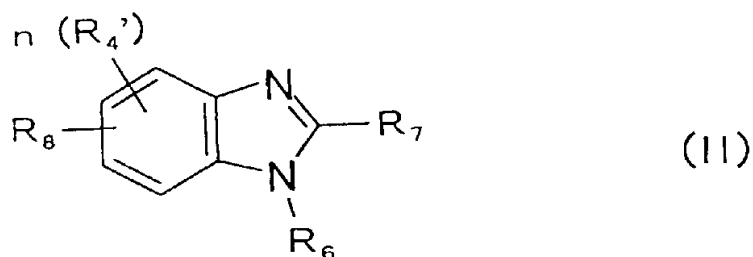
R_4 代表中性取代基；且

n 代表从 0 到 3 的整数。

4. 一种用于防止和治疗下列疾病的药用组合物：葡萄糖耐量下降、糖尿病、糖尿病合并症、胰岛素抗药性综合症、高脂血症、动脉粥样硬化、心血管失调、高血糖症或高血压；或心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血的心力衰竭、肾小球病、肾小管间质紊乱、肾衰竭、动脉粥样硬化、血管狭窄、末梢血管病、大脑中风、慢性可逆梗阻、过敏性鼻炎、荨麻疹、青光眼、肠动力紊乱性疾病、阳萎、糖尿病合并症、肾病、癌性恶病质或 PTCA 后的再狭窄；该组合物包括下列分子式的化合物及其药物可接受性盐作为活性成分：

25

30



在式(II)中:

R_6 代表芳基 - 低级烷基或由一种或两种下述取代基所取代的芳基 - 低级烷基, 这些取代基为: 卤素原子、卤代芳基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、硝基、氨基、氰基、芳基、氰芳基、芳基 - 低级烷氧基、芳基磺酰基 - 低级烷基、芳基磺酰氨基、芳基 - 低级烷基、以及杂环基;

R_7 代表低级烷基或低级环烷基;

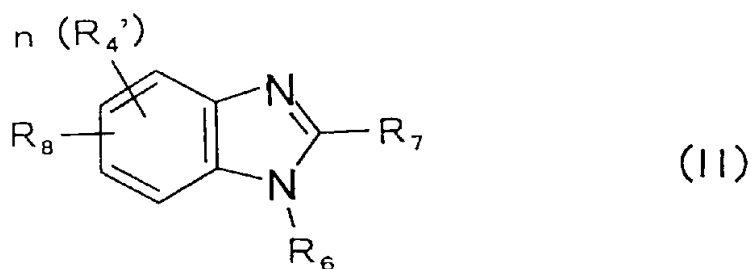
R_8 代表氨基甲酰基、被已取代的或未取代的芳基或已取代的或未取代的杂环基所取代的低级烷基、芳基、杂环基或分子式为



的基团; 所述的氨基甲酰基可被低级烷基取代; 式(IIa)中 R_9 代表了具有多达 8 个碳原子的烷基、卤代低级烷基、芳基 - 低级烷基、羟基 - 低级烷基、三 - 低级烷基甲硅烷基 - 低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、低级烷基硫低级烷基、杂环基或芳香基; 所述芳香基可被卤素原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或硝基取代; 或者 R_8 由低级亚烷基或亚链烯基结合到骨架上;

R_4' 代表了烃基或卤化的烃基; 且 n 表示从 0 到 3 的整数。

5. 下式化合物及其药物可接受性盐, 其用于制备用来防止和治疗下列疾病的药物组合物: 葡萄糖耐量下降、糖尿病、糖尿病合并症、胰岛素抗药性综合症、高脂血症、动脉粥样硬化、心血管失调、高血糖症或高血压; 或心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血的心力衰竭、肾小球病、肾小管间质紊乱、肾衰竭、动脉粥样硬化、血管狭窄、末梢血管病、大脑中风、慢性可逆性梗阻、过敏性鼻炎、荨麻疹、青光眼、肠动力紊乱性疾病、阳痿、糖尿病合并症、肾病、癌性恶病质或 PTCA 后再狭窄;



在式(II)中:

R_6 代表芳基 - 低级烷基或由一种或两种下述取代基所取代的芳基 - 低级烷基, 这些取代基为: 卤素原子、卤代芳基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、硝基、氨基、氰基、芳基、氰芳基、芳基 - 低级烷氧基、芳基磺酰基 - 低级烷基、芳基磺酰氨基、芳基 - 低级烷基以及杂环基;

R_7 代表低级烷基或低级环烷基;

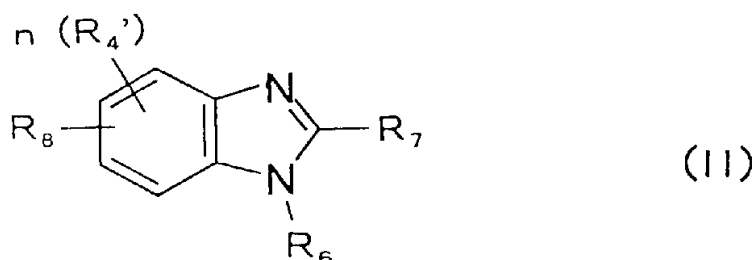
R_8 代表氨基甲酰基、被已取代的或未取代的芳基或已取代的或未取代的杂环基所取代的低级烷基、芳基、杂环基或分子式为



的基团; 所述的氨基甲酰基可被低级烷基取代; 式(IIa)中 R_9 代表了具有多达 8 个碳原子的烷基、卤代低级烷基、芳基 - 低级烷基、羟基 - 低级烷基、三 - 低级烷基甲硅烷基 - 低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、低级烷基硫低级烷基、杂环基或芳香基; 所述芳香基可被卤素原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或硝基取代; 或者 R_8 由低级亚烷基或亚链烯基结合到骨架上;

R_4' 代表了烃基或卤化的烃基; 且 n 表示从 0 到 3 的整数。

6. 一种防止和治疗下列疾病的方法, 包括施用下式的化合物及其药物可接受性的盐: 葡萄糖耐量下降、糖尿病、糖尿病合并症、胰岛素抗药性综合症、高脂血症、动脉粥样硬化、心血管失调、高血糖症或高血压; 或心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血的心力衰竭、肾小球病、肾小管间质紊乱、肾衰竭、动脉粥样硬化、血管狭窄、远侧血管病、大脑中风、慢性可逆梗阻、过敏性鼻炎、荨麻疹、青光眼、肠动力紊乱性疾病、阳痿、糖尿病合并症、肾病、癌性恶病质或 PTCA 后再狭窄;



5

在式(II)中:

R_6 代表芳基 - 低级烷基或由一种或两种下述取代基所取代的芳基 - 低级烷基, 这些取代基为: 卤素原子、卤代芳基、低级烷基、卤代低级烷基、
10 低级烷氧基、硝基、氨基、氰基、芳基、氰芳基、芳基 - 低级烷氧基、芳基磺酰基 - 低级烷基、芳基磺酰氨基、芳基 - 低级烷基以及杂环基;

R_7 代表低级烷基或低级环烷基;

R_8 代表氨基甲酰基、被已取代的或未取代的芳基或已取代的或未取代的杂环基所取代的低级烷基、芳基、杂环基或分子式为

15

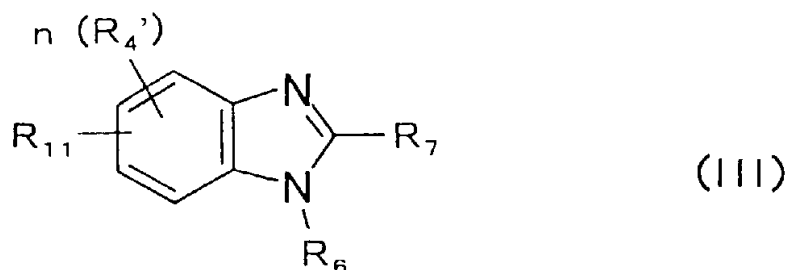


的基团; 所述氨基甲酰基可被低级烷基取代; 式(IIa)中 R_9 代表了具有多达 8
个碳原子的烷基、卤代低级烷基、芳基 - 低级烷基、羟基 - 低级烷基、三 -
20 低级烷基甲硅烷基 - 低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、低级烷基硫低级烷基、杂环基或芳香基; 所述芳香基可被卤素原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或硝基取代; 或者 R_8 由低级亚烷基或亚链烯基结合到骨架上;

R_4' 代表了烃基或卤化的烃基; 且 n 表示从 0 到 3 的整数。

7. 一种用于防止和治疗下列疾病的药用组合物: 葡萄糖耐量下降、糖尿病、
25 糖尿病合并症、胰岛素抗药性综合症、高脂血症、动脉粥样硬化、心血管失调、高血糖症或高血压; 或心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血的心力衰竭、肾小球病、肾小管间质紊乱、肾衰竭、动脉粥样硬化、血管狭窄、末梢血管病、大脑中风、慢性可逆梗阻、过敏性鼻炎、荨麻疹、青光眼、肠动力紊乱性疾病、阳痿、糖尿病合并症、肾病、癌性恶病质或 PTCA 后的再
30 狭窄; 该组合物包括下列分子式的化合物及其药物可接受性盐作为活性成分:

5



在式(III)中:

10 R_6 代表了芳基低级烷基或被以下所述的一种或两种取代基所取代的芳基 - 低级烷基, 这些取代基为: 卤素原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、硝基、氨基、氰基、芳基、卤芳基、氰芳基、芳基低级烷氧基、芳基磺酰基低级烷基、芳基磺酰氨基、芳基低级烷基和杂环基;

R_7 代表了低级烷基或低级环烷基;

R_{11} 代表如下式所示的取代基:

15



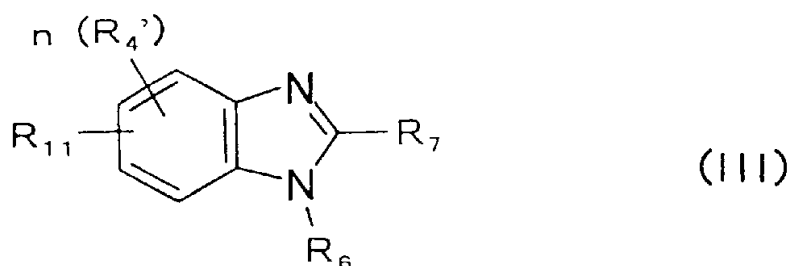
20 式(IIIa)中 R_{12} 代表具有高可达 8 个碳原子的烷基、卤代低级烷基、芳基低级烷基、羟基低级烷基、三 - 低级烷基甲硅烷基 - 低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、低级烷基硫低级烷基、杂环基或芳基; 所述芳基可被卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或硝基取代; 或者 R_{11} 可由低级亚烷基或亚链烯基键合到骨架上;

R_4' 代表烃基或卤化的烃基; 且 n 表示了从 0 到 3 的整数。

25

8. 下式化合物及其药物可接受性盐在制备用于防止和治疗下列疾病的药物组合物中的应用: 葡萄糖耐量下降、糖尿病、糖尿病合并症、胰岛素抗药性综合症、高脂血症、动脉粥样硬化、心血管失调、高血糖症或高血压; 或心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血的心力衰竭、肾小球病、肾小管间质紊乱、肾衰竭、动脉粥样硬化、血管狭窄、末梢血管病、大脑中风、慢性可逆梗阻、过敏性鼻炎、荨麻疹、青光眼、肠动力紊乱性疾病、阳痿、糖尿病合并症、肾病、癌性恶病质或 PTCA 后的再狭窄;

30

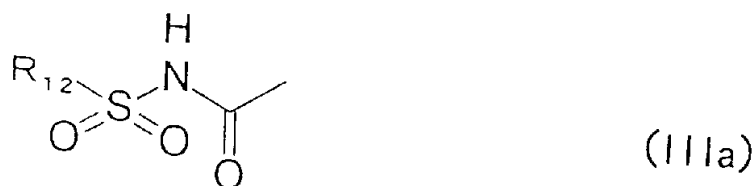


在式(III)中:

R_6 代表了芳基低级烷基或被以下所述的一种或两种取代基所取代的芳基-低级烷基, 这些取代基为: 卤素原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、硝基、氨基、氰基、芳基、卤芳基、氰芳基、芳基低级烷氧基、芳基磺酰基低级烷基、芳基磺酰氨基、芳基低级烷基和杂环基;

R_7 代表了低级烷基或低级环烷基;

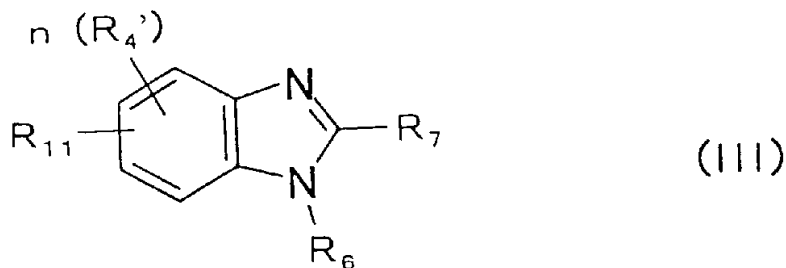
R_{11} 代表如下式所示的取代基:



式(IIIa)中 R_{12} 代表具有高达 8 个碳原子的烷基、卤代低级烷基、芳基低级烷基、羟基低级烷基、三-低级烷基甲硅烷基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、低级烷基硫低级烷基、杂环基或芳基; 所述芳基可被卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或硝基取代; 或者 R_{11} 可由低级亚烷基或亚链烯基键合到骨架上;

R_4' 代表烃基或卤化的烃基; 且 n 表示了从 0 到 3 的整数。

9. 一种防止和治疗下列疾病的方法, 包括施用下式的化合物及其药物可接受性的盐: 葡萄糖耐量下降、糖尿病、糖尿病合并症、胰岛素抗药性综合症、高脂血症、动脉粥样硬化、心血管失调、高血糖症或高血压; 或心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血的心力衰竭、肾小球病、肾小管间质紊乱、肾衰竭、动脉粥样硬化、血管狭窄、末梢血管病、大脑中风、慢性可逆梗阻、过敏性鼻炎、荨麻疹、青光眼、肠动力紊乱性疾病、阳痿、糖尿病合并症、肾病、癌性恶病质或 PTCA 后的再狭窄;



在式(III)中:

R₆ 代表了芳基低级烷基或被以下所述的一种或两种取代基所取代的芳基-低级烷基, 这些取代基为: 卤素原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、硝基、氨基、氰基、芳基、卤芳基、氰芳基、芳基低级烷氧基、芳基磺酰基低级烷基、芳基磺酰氨基、芳基低级烷基和杂环基;

R₇ 代表了低级烷基或低级环烷基;

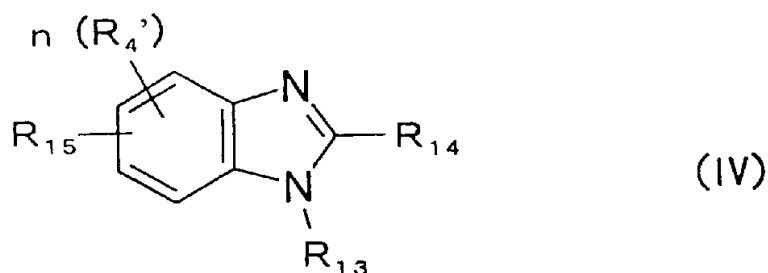
R₁₁ 代表如下式所示的取代基:



式(IIIa)中 R₁₂ 代表具有高达 8 个碳原子的烷基、卤代低级烷基、芳基低级烷基、羟基低级烷基、三-低级烷基甲硅烷基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、低级烷基硫低级烷基、杂环基或芳基; 所述芳基可被卤原子、低级烷基、卤素低级烷基、低级烷氧基或硝基取代; 或者 R₁₁ 可由低级亚烷基或亚链烯基键合到骨架上;

R_{4'} 代表烃基或卤化的烃基; 且 n 表示了从 0 到 3 的整数。

10. 一种用于防止和治疗下列疾病的药用组合物: 葡萄糖耐量下降、糖尿病、糖尿病合并症、胰岛素抗药性综合症、高脂血症、动脉粥样硬化、心血管失调、高血糖症或高血压; 或心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血的心力衰竭、肾小球病、肾小管间质紊乱、肾衰竭、动脉粥样硬化、血管狭窄、末梢血管病、大脑中风、慢性可逆梗阻、过敏性鼻炎、荨麻疹、青光眼、肠动力紊乱性疾病、阳痿、糖尿病合并症、肾病、癌性恶病质或 PTCA 后再狭窄; 该组合物包括下列分子式的化合物及其药物可接受性盐作为活性成分:



5 在式(IV)中:

R_{13} 代表芳基低级烷基或被一种或两种下述取代基所取代的芳基低级烷基, 所述取代基为: 卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、硝基、氨基、氰基、芳基、卤芳基、氰芳基、芳基低级烷基、芳基磺酰基-低级烷基、芳基磺酰氨基和杂环基;

10 R_{14} 代表低级烷基;

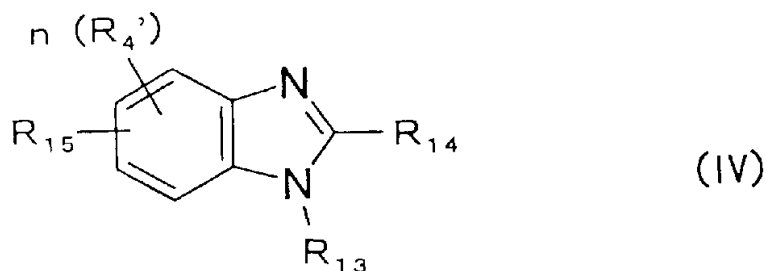
R_{15} 代表下式的取代基:



15 式(IVa)中 R_{16} 代表低级烷基或芳基;

R_4' 代表烃基或卤化的烃基; 且 n 表示从 0 到 3 的整数。

11. 下式化合物及其药物可接受性盐在制备用于防止和治疗下列疾病的药物组合物中的应用: 葡萄糖耐量下降、糖尿病、糖尿病合并症、胰岛素抗药性综合症、高脂血症、动脉粥样硬化、心血管失调、高血糖症或高血压; 或心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血的心力衰竭、肾小球病、肾小管间质紊乱、肾衰竭、动脉粥样硬化、血管狭窄、末梢血管病、大脑中风、慢性可逆梗阻、过敏性鼻炎、荨麻疹、青光眼、肠动力紊乱性疾病、阳痿、糖尿病合并症、肾病、癌性恶病质或 PTCA 后再狭窄;



在式(IV)中:

R_{13} 代表芳基低级烷基或被一种或两种下述取代基所取代的芳基低级烷基, 所述取代基为: 卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、硝基、氨基、氰基、芳基、卤芳基、氰芳基、芳基低级烷基、芳基磺酰基 - 低级烷基、芳基磺酰氨基和杂环基;

R_{14} 代表低级烷基;

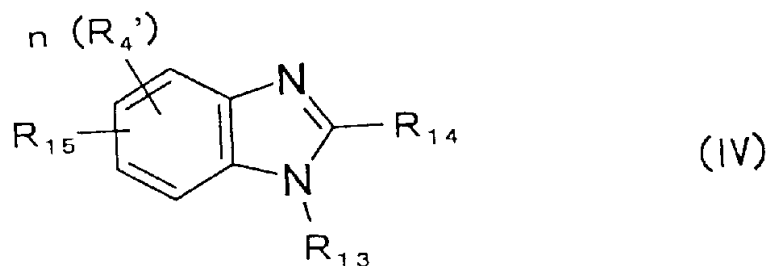
R_{15} 代表下式的取代基:



式(IVa)中 R_{16} 代表低级烷基或芳基;

R'_4 代表烃基或卤化的烃基; 且 n 表示从 0 到 3 的整数。

12. 一种防止和治疗下列疾病的方法, 包括施用下式的化合物及其药物可接受性的盐:



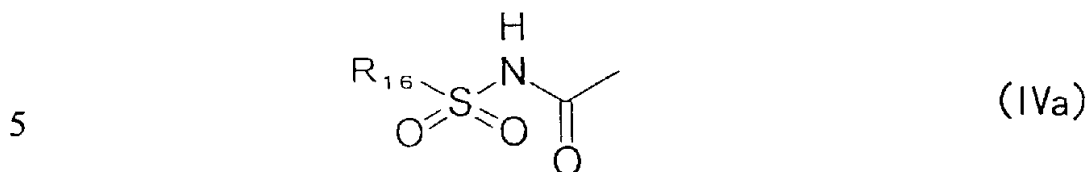
葡萄糖耐量下降、糖尿病、糖尿病合并症、胰岛素抗药性综合症、高脂血症、动脉粥样硬化、心血管失调、高血糖症或高血压; 或心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血的心力衰竭、肾小球病、肾小管间质紊乱、肾衰竭、动脉粥样硬化、血管狭窄、末梢血管病、大脑中风、慢性可逆梗阻、过敏性鼻炎、荨麻疹、青光眼、肠动力紊乱性疾病、阳痿、糖尿病合并症、肾病、恶性恶病质或 PTCA 后再狭窄;

在式(IV)中:

R_{13} 代表芳基低级烷基或被一种或两种下述取代基所取代的芳基低级烷基, 这些取代基为: 卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、硝基、氨基、氰基、芳基、卤芳基、氰芳基、芳基低级烷基、芳基磺酰基 - 低级烷基、芳基磺酰氨基和杂环基;

R_{14} 代表低级烷基;

R_{15} 代表下式的取代基:

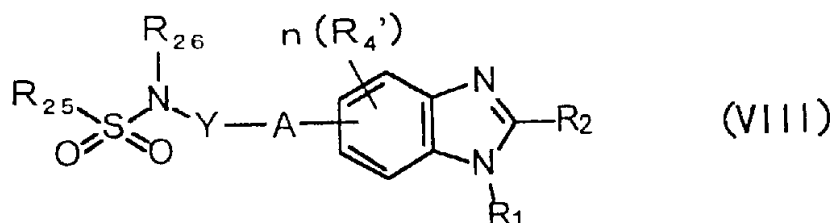


式(IVa)中 R_{16} 代表低级烷基或芳基;

R_4' 代表烃基或卤化的烃基; 且 n 表示从 0 到 3 的整数。

13. 下式的苯并咪唑衍生物及其药物可接受性盐:

10



15 在式(VIII)中:

R_1 代表氢原子、芳基磺酰基或低级 烷基; 该低级烷基可被芳基或取代的芳基或杂环基所取代; 所述芳基的取代基为一个或两个取代基, 其选自卤素原子、卤芳基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、硝基、氨基、氰基、芳基、芳基低级烷氧基、芳磺酰基低级烷基、芳基低级烷基、卤芳基低级烷氧基、芳基磺酰氨基、芳基羧氨基、芳基羧基、芳基链烯基、氰芳基、以及杂环基;

20

R_2 代表了氢原子、低级环烷基、羟基、羟基低级烷基、低级烷氧基、巯基、低级烷基硫、氨基、低级烷氨基、羧基、芳基或低级烷基; 所述低级烷基可被卤原子、低级烷氧基、氰基、卤羧基、芳基或杂环基取代;

25

R_{25} 代表具有高达 8 个碳原子的烷基、低级环烷基、卤代低级烷基、三低级烷基甲硅烷基低级烷基、低级烷氧基低级烷基、低级烷硫基低级烷基、芳基、杂环基、芳基低级烷基、或羟基低级烷基; 该芳基可被卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或硝基取代;

30

R_{26} 代表氢原子或低级烷基; 假如 R_{25} 和 R_{26} 都是低级烷基, 它们可以键合成一个环;

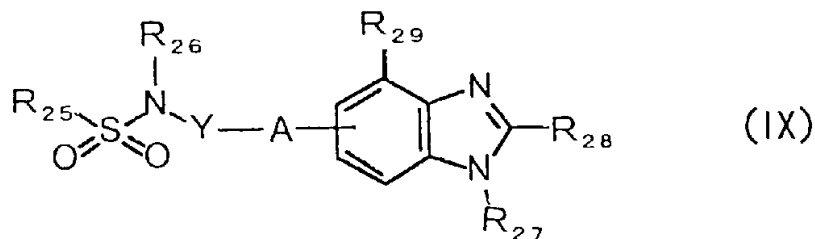
Y 代表羰基或低级亚烷基;

A 代表单键或低级亚烷基或亚链烯基;

R'₄ 代表烃基或卤化烃基; 且 n 表示从 0 到 3 的整数。

14. 下式的苯并咪唑衍生物及其药物可接受性盐:

5



在式(IX)中:

10

R₂₇ 代表氢原子、高达 7 个碳原子的烷基、卤代低级烷基、芳基磺酰基、芳基低级烷基、杂环低级烷基、或卤代杂环低级烷基; 在芳基低级烷基上的芳环部分可被一个或两个取代基取代, 该取代基选自卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、氟芳基、氨基、低级烷氧基、硝基、氰基、芳基、卤代芳基、芳基磺酰基低级烷基、芳基磺酰氨基、芳基低级烷氧基、芳基低级烷基、杂环基、芳氧基、芳羰基、芳羰氨基和被一个或两个卤原子取代的芳基低级烷氧基;

15

R₂₈ 代表氢原子、高达 7 个碳原子的烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基低级烷基、低级环烷基、芳基、芳基低级烷基、低级烷氨基、低级烷氧基、低级烷硫基、羟基、巯基、氨基或羧基;

20

R₂₅ 代表具有高达 8 个碳原子的烷基、卤代低级烷基、三 - 低级烷基甲硅烷基低级烷基、低级烷氧低级烷基、低级烷硫基低级烷基、芳基、杂环基、芳基低级烷基或羟基低级烷基; 且所述芳基可被卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或硝基取代;

25

R₂₆ 代表氢原子或低级烷基; 假如 R₂₅ 和 R₂₆ 都是低级烷基, 它们可键合为一个环;

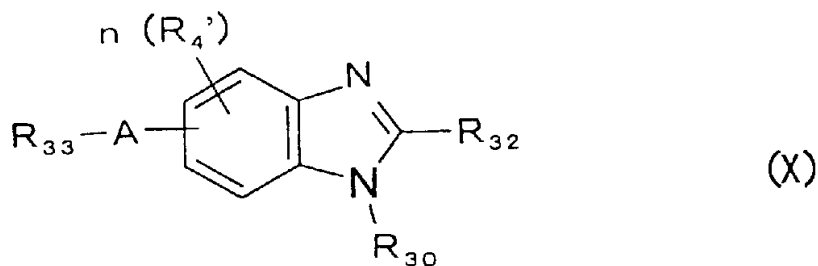
Y 代表羰基或低级亚烷基;

A 代表单键或低级亚烷基或亚链烯基; 且

R₂₉ 代表氢原子或低级烷基。

15. 下式的苯并咪唑衍生物及其药物可接受性盐:

30



在式(X)中:

R_{30} 代表氢原子、低级烷基、下式(Xa)的取代的或未取代的苄基:

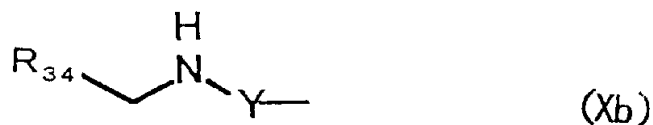


(Xa)式中, R_{31} 代表氢原子、氟芳基、氨基、低级烷氧基、硝基、氰基、芳基、卤代芳基、芳基磺酰基低级烷基、芳磺酰氨基、芳基低级烷氧基、芳基低级烷基、杂环基或芳氧基,

或者 R_{30} 代表芳基-低级烷氧基或被一个或两个卤原子取代的芳基低级烷氧基、芳磺酰基、杂环低级烷基、芳羰氨基、芳羰基、芳链烯基或低级亚烷二氧芳基; 而且所述苄基的 α -位置可被低级烷基取代;

R_{32} 代表氢原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级环烷基、芳基、芳基低级烷基、低级烷氨基、低级烷氧基、低级烷硫基、低级烷氧基低级烷基或杂环低级烷基;

R_{33} 代表羧基、低级烷氧羰基、(2-氟芳基)氧羰基或如式(Xb)的基团:



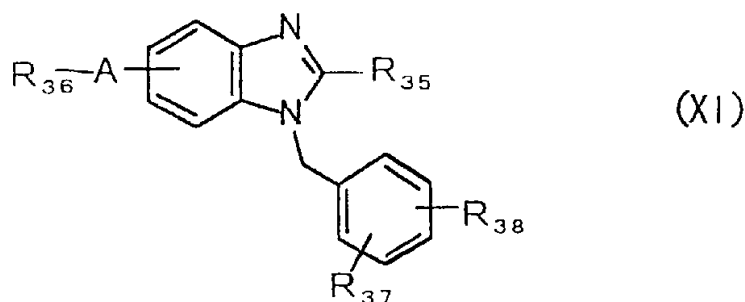
式(Xb)中 Y 代表羰基或低级亚烷基;

R_{34} 代表低级烷基或被取代或未取代的芳基或杂环基取代的低级烷基, 或者代表芳基或杂环基;

A 代表单键或低级亚烷基或亚链烯基;

R_4' 代表烃基或卤化的烃基; n 表示从 0 到 3 的整数; 当 R_{30} 为氢时, n 为 0。

16. 下式的苯并咪唑衍生物及其药物可接受性盐



在式(XI)中:

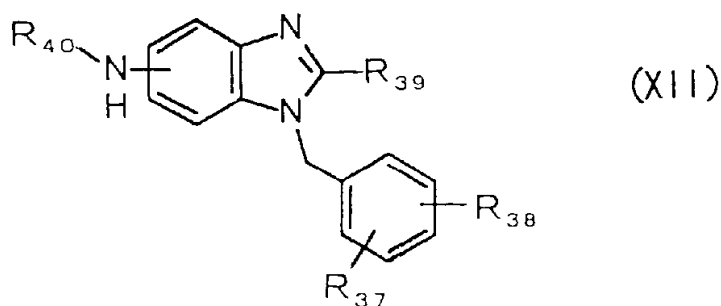
R_{35} 代表氢原子、芳基、低级烷氧基-低级烷基、低级烷基或芳基低级烷基;

R_{36} 代表羧基、低级烷氧羰基、杂环低级烷氨基或杂环低级烷氨基甲酰基;

R_{37} 和 R_{38} 分别代表氢原子、卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、芳基、芳基低级烷基或芳基低级烷氧基; 并且

A 代表单键或低级亚烷基或亚链烯基; 如果 R_{35} 是低级烷基, A 就是低级亚烷基或低级亚链烯基。

17. 下式的苯并咪唑衍生物及其药物可接受性盐:



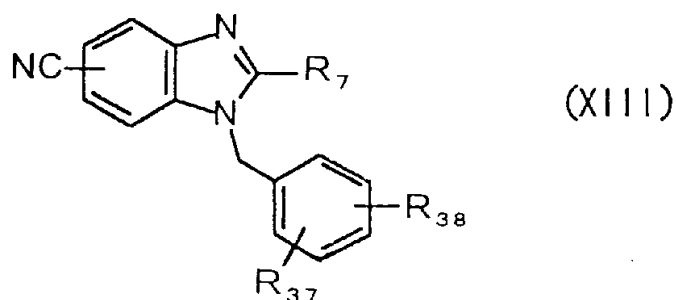
在式(XII)中:

R_{37} 和 R_{38} 分别代表氢原子、卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、芳基、芳基低级烷基或芳基低级烷氧基;

R_{39} 代表低级烷基; 并且

R_{40} 代表氢原子、低级烷氧羰基、低级烷酰基、低级链烷磺酰基或氨基甲酰基。

18. 下式的苯并咪唑衍生物及其药物可接受性盐:

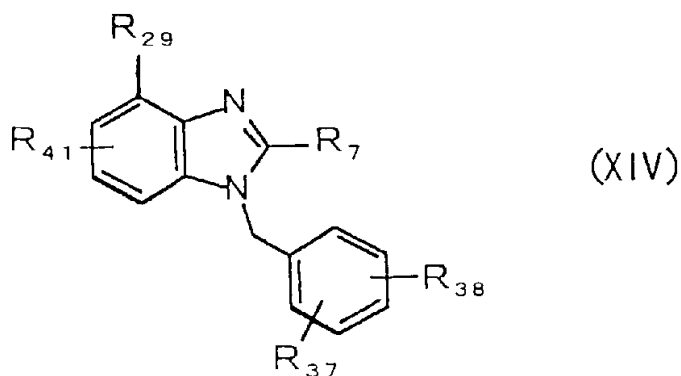


在式(XIII)中:

R_{37} 和 R_{38} 分别代表氢原子、卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、芳基、芳基低级烷基或芳基低级烷氧基;

R_7 代表低级烷基或低级环烷基。

19. 下式的苯并咪唑衍生物及其药物可接受性盐:



其中, R_{37} 和 R_{38} 分别代表氢原子、卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、芳基、芳基低级烷基或芳基低级烷氧基;

R_7 代表低级烷基或低级环烷基;

R_{41} 代表 2 - 吡啶氨基甲酰基、2 - 羧基 - 1 - 吡咯烷基羧基、N - 甲基 - N - (2 - 吡啶甲基)氨基甲酰基、高哌啶子基羧基、[2 - (N - 氧代) - 吡啶甲基]氨基甲酰基、4 - (二甲基氨基)苄基氨基甲酰基、胡椒基氨基甲酰基、N - 甲基 - N - (2 - 吡啶)氨基甲酰基、硫代吗啉代羧基、卤代磺酰基、氨基磺酰基、酰基氨基磺酰基、低级烷氧羧基或羧基;

R_{29} 代表氢原子或低级烷基; 如果 R_{41} 是低级烷羧基或羧基, R_{29} 就是低级烷基。

20. 选自下列化合物的苯并咪唑衍生物及其盐类: 1-(2-溴苄基)-6-乙酯基-2-正丙基苯并咪唑、6-乙酯基-1-(2-氟苄基)-2-正丙基苯并咪唑、6-乙

- 酯基-1-(4-氟苄基)-2-正丙基苯并咪唑、 6-乙酯基-1-(3-氟苄基)-2-正丙基苯并咪唑、 1-(2,6-氯苄基)-6-乙酯基-2-正丙基苯并咪唑、 1-(3-甲基苄基)-6-乙酯基-2-正丙基苯并咪唑、 2-环丙基-6-乙酯基-1-(2-氟苄基)苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-2-环丁基-6-乙酯基苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-6-乙酯基-2-正戊基苯并咪唑、 5-羧基-1-(2-氯苄基)-2-正丙基苯并咪唑、 6-羧基-1-(3-甲基苄基)-2-正丙基苯并咪唑、 2-正丁基-7-羧基-1-(2-氯苄基)苯并咪唑、 6-羧基-1-(2-氯苄基)-2-环丙基苯并咪唑、 2-正丁基-6-羧基-1-(2-氯苄基)苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-6-氯羰基-2-环丙基苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-6-吗啉代氨基甲酰基-2-正丙基苯并咪唑、 2-正丁基-1-(2-氯苄基)-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 2-正丁基-5-氨基甲酰基-1-(2-氯苄基)苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-2-环丙基-6-吗啉代羰基苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-2-环丙基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-2-环丁基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-2-正丙基-5-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-6-苯基氨基甲酰基-2-正丙基苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-2-正丙基-6-[(4-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-2-正丙基-6-[(3-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 1-(3-甲基苄基)-2-正丙基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-2-乙基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 2-正丁基-1-(2-氯苄基)-7-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 2-正丁基-1-(2-氯苄基)-6-(2-吡啶甲基氨基甲酰基)苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-6-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、 1-(3-氯苄基)-6-乙酯基-2-正丙基苯并咪唑、 1-苄基-6-乙酯基-2-正丙基苯并咪唑、 1-(4-氯苄基)-6-乙酯基-2-正丙基苯并咪唑、 6-乙酯基-2-甲基-1-[2-(三氟甲基)苄基]苯并咪唑、 6-乙酯基-2-甲基-1-[4-(三氟甲基)苄基]苯并咪唑、 1-(3,4-二氯苄基)-6-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、 6-乙酯基-2-甲基-1-(2-甲基苄基)苯并咪唑、 1-苄基-6-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、 1-(4-叔丁基苄基)-6-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-5-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、 1-(2,6-二氯苄基)-6-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、 1-(2,4-二氯苄基)-6-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、 6-羧基-1-(4-氯苄基)-2-正丙基苯并咪唑、 6-羧基-1-(2,6-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、 6-羧基-2-甲基-1-[2-(三氟甲基)苄基]苯并咪唑、 6-羧基-2-甲基-1-[4-(三氟甲基)苄基]苯并咪唑、 6-羧基-1-(3,4-二氯苄

基)-2-甲基苯并咪唑、 1-苄基-6-羧基-2-正丙基苯并咪唑、 6-羧基-1-(3-氯苄基)-2-正丙基苯并咪唑、 6-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、 1-(4-叔丁基苄基)-6-羧基-2-甲基苯并咪唑、 6-羧基-2-甲基-1-(2-甲基苄基)苯并咪唑、 1-苄基-6-羧基-2-甲基苯并咪唑、 5-羧基-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、 6-羧基-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 1-(3-氯苄基)-2-正丙基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 1-苄基-2-[正丙基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 1-(4-氯苄基)-2-丙基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 1-(2,6-二氯苄基)-2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]-1-[2-(三氟甲基)苄基]苯并咪唑、 2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]-1-[4-(三氟甲基)苄基]苯并咪唑、 1-(3,4-二氯苄基)-2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 2-甲基-1-(2-甲基苄基)-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 1-苄基-2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 1-(4-叔丁基苄基)-2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 6-氨基甲酰基-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-5-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 1-(2,4-二氯苄基)-7-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、 7-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、 1-(2,4-二氯苄基)-4-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、 4-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、 6-(叔丁基氨基甲酰基)-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、 1-(2,4-二氯苄基)-5-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、 5-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑。

21. 一种药物组合物，包括权利要求 1、4、7 和 10 之一所述的式(I)到(IV)的化合物作为活性成分，并且其具有抑制血糖浓度活性和/或抗 PDE5 活性。

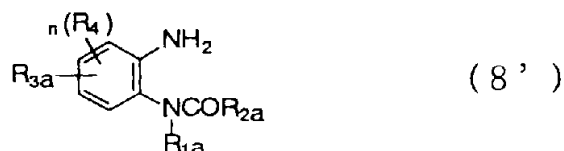
22. 权利要求 1、4、7 和 10 之一所述的式(I)至式(IV)的化合物在制备具有抑制血糖浓度活性和/或抑制 PDE - 5 活性的药物组合物中的应用。

23. 一种降低患者血糖浓度和/或抑制患者 PDE - 5 的方法，包括给该患者服用权利要求 1、4、7 和 10 之一中所述的式(I)至式(IV)的化合物。

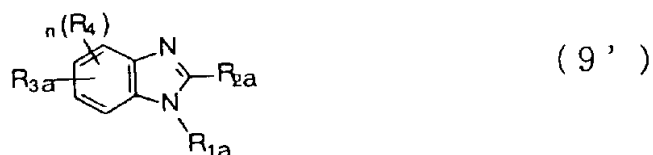
24. 一种药物组合物, 包括权利要求 13 - 20 之一的化合物作为活性成分。

25. 一种制备权利要求 13 - 15 或 19 之一的苯并咪唑衍生物的方法, 其包括任一下列步骤(A) - (D):

5 (A)将式(8')的化合物进行成环反应生成式(9')的苯并咪唑衍生物:



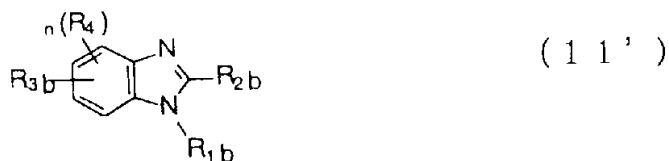
10



15 (B)将式(10')的化合物与羧酸、酰基卤或具有取代基 R2b 的酸酐反应生成式(11')的苯并咪唑衍生物;

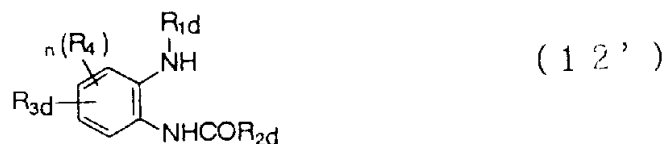


20

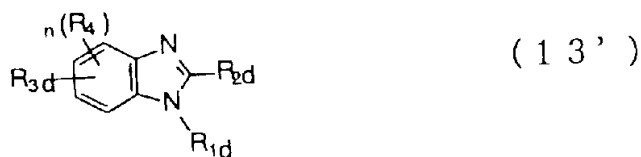


(C)将式 12'的化合物与酸反应生成式(13')的苯并咪唑衍生物;

25



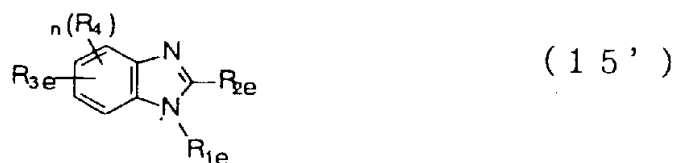
30



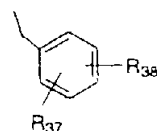
(D)让碱与式(14')的化合物作用, 并将所述化合物与式 $R_{1e}Z$ 表示的化合物反应生成式(15')的苯并咪唑衍生物



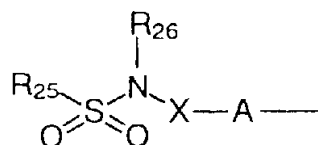
10



在 $R_{1e}Z$ 式中, Z 为氯、溴、甲苯磺酰氧基或甲磺酰氧基:
在上述分子式中, R_{1a} 至 R_{1e} 为 R_1 、 R_{27} 、 R_{32} 或式



表示的取代基; 其中 R_{37} 和 R_{38} 具有如上所述的定义,
 R_{2a} 至 R_{2e} 分别指 R_2 、 R_7 、 R_{28} 、 R_{30} 或 R_{35} ,
 R_{3a} 至 R_{3e} 独立地表示下式的取代基



25

其中 R_{25} 和 R_{26} 如上所述,

式 $R_{33} - A -$ 表示的取代基,

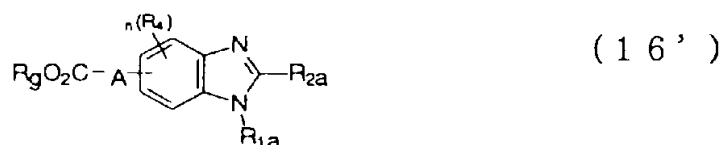
其中 R_{33} 和 A 如上所述,

或式 $R_{36} - A -$ 的取代基,

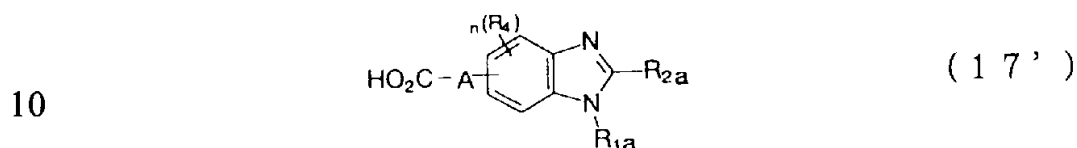
30 其中 R_{36} 和 A 如上所述,

R_4 定义如上所述, 包括 R_4' 和 R_{29} , n 为 1 - 3 的整数。

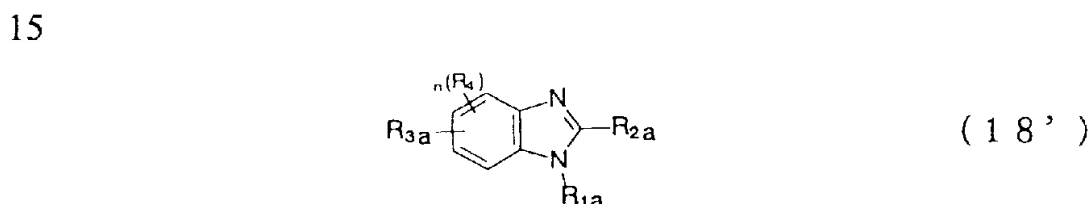
26. 制备权利要求 15 或 16 的苯并咪唑的方法, 其中将式(16')的化合物用碱水解生成式 17'的苯并咪唑衍生物,



在式 16'中, R_g 为低级烷基、 R_{1a} 、 R_{2a} 、 n 和 A 定义如上所述

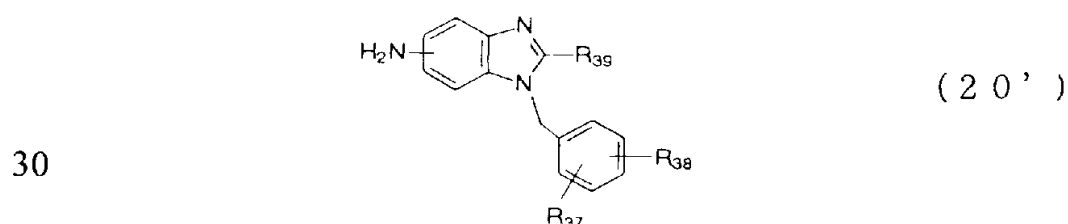
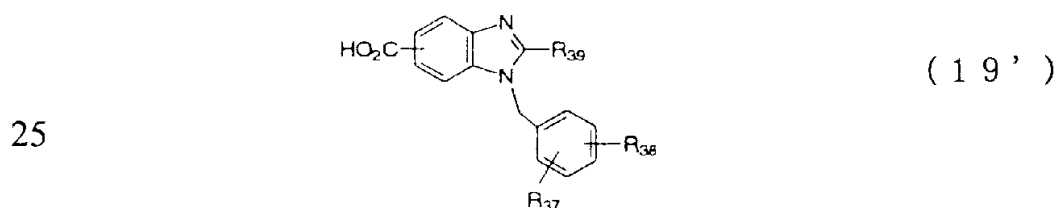


27. 一种制备权利要求 13 - 16 或 19 之一的苯并咪唑衍生物的方法, 其中将羧基二咪唑与式(17')的化合物作用, 然后在碱存在下与胺和磺酰胺反应得到式 18'的苯并咪唑:

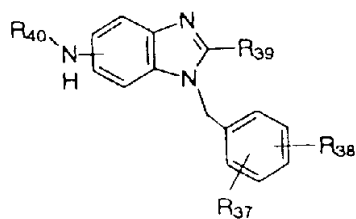


其中 R_{1a} 、 R_{2a} 、 n 和 A 定义如上所述。

20 28. 权利要求 17 的苯并咪唑衍生物的制备方法, 其中在醇存在下, 将式(19')的化合物与叠氮化物反应或式(20')的化合物与式 $R_{40}Z$ 表示的化合物反应生成式(21')的苯并咪唑衍生物:



5

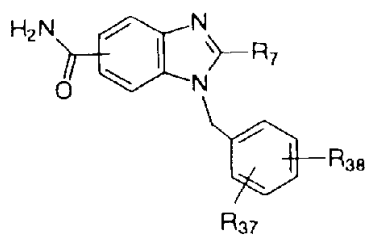


(2 1 ')

在式 $R_{40}Z$ 中, R_{40} 定义如上, Z 为氯或溴,
在式(21')中, $R_{37} - R_{40}$ 定义同上。

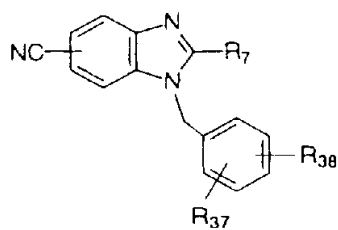
- 10 29. 权利要求 18 所述苯并咪唑衍生物的制备方法, 其中将式(22')的化合物与四氯化钛反应得到式(23')的苯并咪唑衍生物

15



(2 2 ')

20



(2 3 ')

在式(23')中, R_7 、 R_{37} 和 R_{38} 定义如上。

说明书

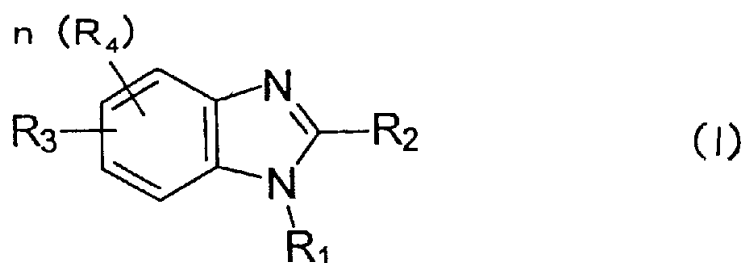
苯并咪唑衍生物

5 本发明涉及新的苯并咪唑衍生物, 更具体地说, 涉及具有抑制血糖浓度(水平)活性或抗 PDE 5 活性的苯并咪唑衍生物及其药物可接受盐。本发明还涉及含有上述苯并咪唑衍生物或其盐作为活性成分的药物组合物。

10 本发明主题是提供新的苯并咪唑衍生物及其药物可接受盐以及含有这类苯并咪唑衍生物及其药物可接受盐作为活性成分的药物组合物。这种药物组合物可用于防止和治疗葡萄糖耐受性下降, 糖尿病(II 型糖尿病), 糖尿病合并症(如糖尿病的肾病、糖尿病的神经病、糖尿病的视网膜疾病, 等等), 胰岛素抗药性综合症(如胰岛素受体紊乱、 Rabson - Mendenhall 综合症、leprechaunism、Kobberling - Dunnigan 综合症、Seip 综合症、Lawrence 综合症、Cushing(库欣)综合症、肢端肥大症等等)、高血脂症、动脉粥样硬化、
15 心血管失调(如心绞痛、心力衰竭等)、高血糖症(如, 糖的新陈代谢异常如进食紊乱等), 或高血压; 或心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血的心力衰竭、肾小球病(如糖尿病的肾小球硬化症, 等)、肾小管间质紊乱(如, 由 FK506, 环孢菌素等引起的肾病等)、肾衰竭、动脉粥样硬化、血管狭窄(如, 经皮的动脉成形术后)、末梢血管病、大脑中风、慢性可逆梗阻(如, 支气管炎、气喘(慢性气喘、过敏气喘)等)、过敏性鼻炎、荨麻疹、青光眼、以肠动力紊乱为特征的疾病(如过敏性肠病综合症等)、阳萎(如器质性阳萎、精神性阳萎等), 以及糖尿病合并症(如, 糖尿病性的坏疽、糖尿病性的关节病、糖尿病性的肾小球硬化、糖尿病的皮肤病、糖尿病的神经症、糖尿病的白内障、糖尿病性的视网膜疾病等等)、肾炎、癌性的恶病质、或 PTCA 后的再狭窄。

25 本发明提供了包括下列分子式(I)到(IV)和(VIII)到(XIV)的任何一种苯并咪唑衍生物及其药物可接受盐作为活性成分的药物组合物, 这种药物组合物可用于防止和治疗葡萄糖耐受性下降, 糖尿病(II 型糖尿病), 糖尿病合并症如糖尿病的肾病、糖尿病的神经病、糖尿病的视网膜疾病, 胰岛素抗药性综合症(如胰岛素受体紊乱、 Rabson - Mendenhall 综合症、leprechaunism、
30 Kobberling - Dunnigan 综合症、Seip 综合症、Lawrence 综合症、Cushing 综合症、肢端肥大症等等)、高血脂症、动脉粥样硬化、心血管失调(如心绞

痛、心力衰竭等)、高血糖症(如, 糖的新陈代谢异常如进食紊乱等), 或高血压; 或心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血的心力衰竭、肾小球病(如糖尿病的肾小球硬化等)、肾小管间质紊乱(如, 由FK506, 环孢菌素等引起的肾病)、肾衰竭、动脉粥样硬化、血管狭窄(如, 经皮的动脉成形术后)、末梢血管病、大脑中风、慢性可逆梗阻(如, 支气管炎、气喘(慢性气喘、过敏气喘)等)、过敏性鼻炎、荨麻疹、青光眼、以肠动力紊乱为特征的疾病(如过敏性肠病综合症等)、阳痿(如器质性阳痿、精神性阳痿等), 以及糖尿病合并症(如, 糖尿病的坏疽、糖尿病的有关节病、糖尿病的肾小球硬化、糖尿病的皮肤病、糖尿病的神症、糖尿病的白内障、糖尿病的视网膜疾病等等)、肾炎、癌性的恶病质、或 PTCA 后的再狭窄。



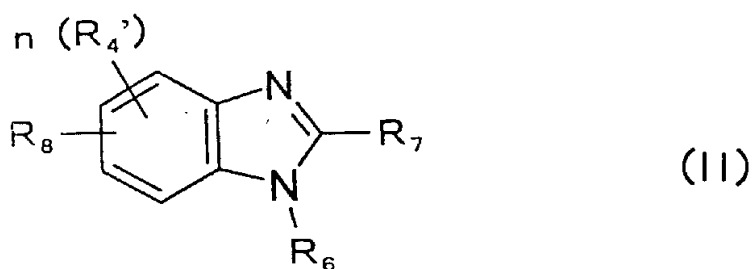
在式(I)中:

R_1 代表氢原子、芳基磺酰基或低级烷基; 该低级烷基可以被芳基或取代的芳基取代(所述芳基的取代基为一个或两个取代基, 其选自卤素原子、卤芳基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、硝基、氨基、氰基、芳基、芳基低级烷基, 芳基低级烷氧基、卤芳基低级烷氧基、芳基磺酰基低级烷基、芳基磺酰氨基、氰芳基以及杂环基)。该低级烷基也可被杂环基取代;

R_2 代表氢原子、低级环烷基、羟基、低级烷氧基、巯基、低级烷巯基、氨基、低级烷氨基、羧基、芳基或低级烷基; 该低级烷基可以被卤素原子、低级烷氧基、氰基、氯羰基、芳基或杂环基取代;

R_3 代表羧基、酯化的羧基、酰胺化的羧基、氨基、酰氨基或磺酰基; 所述氨基和所述酰氨基可以被酰基或磺酰基取代; 并且卤素原子、氨基或酰氨基可以与所述磺酰基相连; 或 R_3 可由低级亚烷基或亚链烯基(alkenylene)键合到骨架;

R_4 代表了中性取代基; 且 n 代表从 0 到 3 的整数。



5

在式(II)中:

R_6 代表芳基 - 低级烷基或由一种或两种下述取代基所取代的芳基 - 低级烷基, 所述取代基为: 卤素原子、卤代芳基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、硝基、氨基、氰基、芳基、氰芳基、芳基 - 低级烷氧基、芳基磺酰基 - 低级烷基、芳基磺酰氨基、芳基 - 低级烷基以及杂环基;

10

R_7 代表低级烷基或低级环烷基;

R_8 代表氨基甲酰基(其可被低级烷基取代)、被已取代的或未取代的芳基或已取代的或未取代的杂环基所取代的低级烷基、芳基、杂环基或分子式为

15

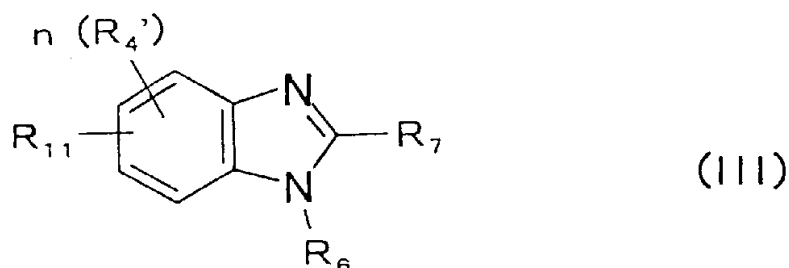


的基团, 式(IIa)中 R_9 代表了具有多达 8 个碳原子的烷基、卤代低级烷基、芳基 - 低级烷基、羟基 - 低级烷基、三 - 低级烷基甲硅烷基 - 低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、低级烷基硫低级烷基、杂环基或芳香基; 所述芳香基可被卤素原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或硝基取代; 或者 R_8 由低级亚烷基或亚链烯基结合到骨架;

20

R_4' 代表了烃基或卤化的烃基; 且 n 表示从 0 到 3 的整数。

25



在式(III)中:

30

R_6 代表了芳基低级烷基或被以下所述的一种或两种取代基所取代的芳基 - 低级烷基, 所述取代基为: 卤素原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级

烷氧基、硝基、氨基、氰基、芳基、卤芳基、氰芳基、芳基低级烷氧基、芳基磺酰基低级烷基、芳基磺酰氨基、芳基低级烷基和杂环基；

R_7 代表了低级烷基或低级环烷基；

R_{11} 代表如下式所示的取代基：

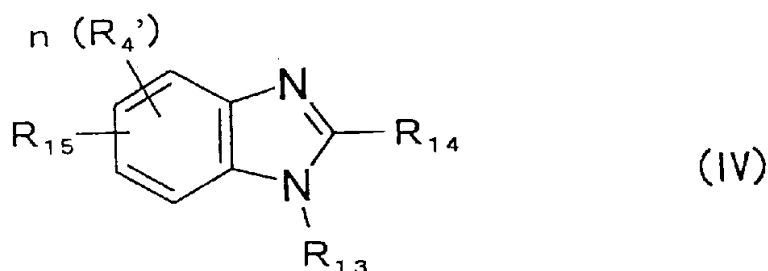
5



式(IIIa)中 R_{12} 代表具有高达 8 个碳原子的烷基、卤代低级烷基、芳基低级烷基、羟基低级烷基、三 - 低级烷基甲硅烷基 - 低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、低级烷基硫低级烷基、杂环基或芳基；所述芳基可被卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或硝基取代；或者 R_{11} 可由低级亚烷基或亚链烯基键合到骨架上；

R'_4 代表烃基或卤化的烃基；且 n 表示了从 0 到 3 的整数。

15



20

在式(IV)中：

R_{13} 代表芳基低级烷基或被一种或两种下述取代基所取代的芳基低级烷基，这些取代基为：卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、硝基、氨基、氰基、芳基、卤芳基、氰芳基、芳基低级烷基、芳基磺酰基 - 低级烷基、芳基磺酰氨基和杂环基；

25

R_{14} 代表低级烷基；

R_{15} 代表下式所示的取代基：

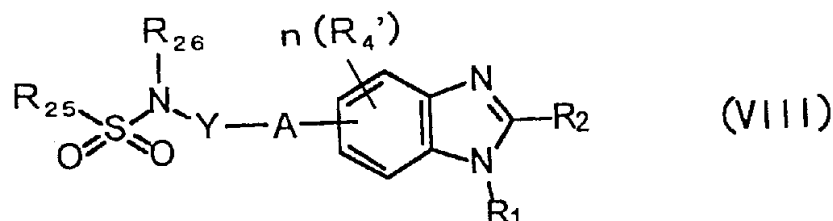
30



式(IVa)中 R_{16} 代表低级烷基或芳基;

R'_4 代表烃基或卤化的烃基; 且 n 表示从 0 到 3 的整数。

5



在式(VIII)中:

10 R_1 代表氢原子、芳基磺酰基或低级烷基; 该低级烷基可被芳基或一个或两个取代基取代的芳基所取代(所述芳基的取代基选自卤素原子、卤芳基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、硝基、氨基、氰基、芳基、芳基低级烷基、芳基低级烷氧基、芳基磺酰基低级烷基、卤芳基低级烷氧基、芳基磺酰氨基、芳基羰氨基、芳基羰基、芳基链烯基、氰芳基以及杂环基)。该低级烷基也可被杂环基取代。

15 R_2 代表了氢原子、低级环烷基、羟基、羟基低级烷基、低级烷氧基、巯基、低级烷基硫、氨基、低级烷氨基、羧基、芳基或低级烷基; 所述低级烷基可被卤原子、低级烷氧基、氰基、卤代羰基、芳基或杂环基取代;

20 R_{25} 代表具有可达 8 个碳原子的烷基、低级环烷基、卤代低级烷基、三-低级烷基甲硅烷基低级烷基、低级烷氧基低级烷基、低级烷基硫代低级烷基、芳基、杂环基、芳基低级烷基或羟基低级烷基。该芳基可被卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或硝基取代;

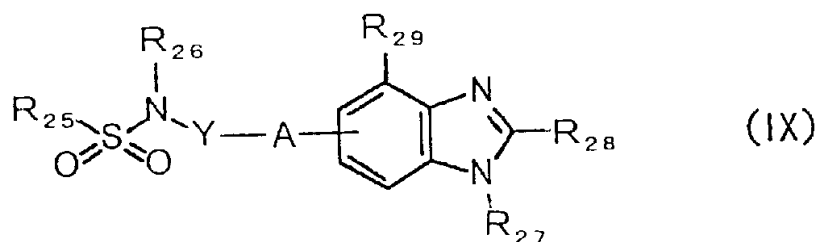
R_{26} 代表氢原子或低级烷基; 假如 R_{25} 和 R_{26} 都是低级烷基, 它们可以键合成一个环;

Y 代表羰基或低级亚烷基;

25 A 代表单键或低级亚烷基或亚链烯基;

R'_4 代表烃基或卤化烃基; 且 n 表示从 0 到 3 的整数。

30



在式(IX)中:

R_{27} 代表氢原子、高达 7 个碳原子的烷基、卤代低级烷基、芳基磺酰基、芳基低级烷基、杂环低级烷基或卤代杂环低级烷基; 并且芳基低级烷基的芳环部分可被一个或两个取代基取代(该取代基选自卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、氰芳基、氨基、低级烷氧基、硝基、氰基、芳基、卤代芳基、芳基磺酰基低级烷基、芳基磺酰氨基、芳基低级烷氧基、芳基低级烷基、杂环基、芳氧基、芳羰基、芳羰基氨基和被一个或两个卤原子取代的芳基低级烷氧基;

R_{28} 代表氢原子、具有达 7 个碳原子的烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基低级烷基、低级环烷基、芳基、芳基低级烷基、低级烷氨基、低级烷氧基、低级烷基硫基(lower alkylthio)、羟基、巯基、氨基或羧基;

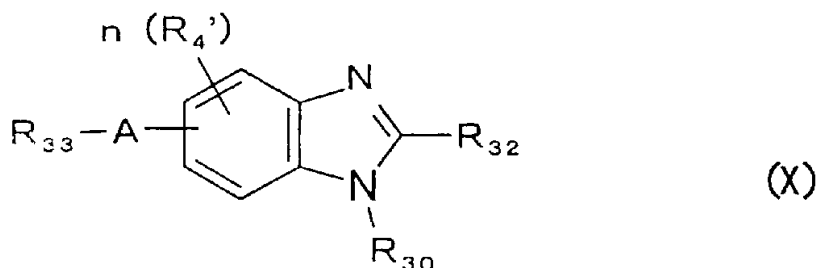
R_{25} 代表具有达 8 个碳原子的烷基、卤代低级烷基、三-低级烷基甲硅烷基低级烷基、低级烷氧低级烷基、低级烷基硫-低级烷基、芳基、杂环基、芳基低级烷基或羟基低级烷基; 且所述芳基可被卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或硝基取代;

R_{26} 代表氢原子或低级烷基; 假如 R_{25} 和 R_{26} 都是低级烷基, 它们可键合为一个环;

Y 代表羰基或低级亚烷基;

A 代表单键或低级亚烷基或亚链烯基; 且

R_{29} 代表氢原子或低级烷基。



在式(X)中:

R_{30} 代表氢原子、低级烷基、下式(Xa)的取代的或未取代的芳基-低级烷基:

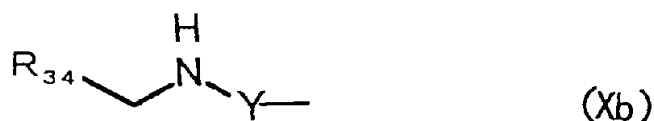


(Xa)式中, R_{31} 代表氢原子、氟芳基、氨基、低级烷氧基、硝基、氰基、芳基、卤代芳基、芳基磺酰基低级烷基、芳磺酰氨基、芳基低级烷氧基、芳基低级烷基、杂环基或芳氧基,

或者 R_{30} 代表芳基 - 低级烷氧基或被一个或两个卤原子取代的芳基低级烷氧基、芳磺酰基、杂环低级烷基、芳羰氨基、芳羰基、芳链烯基或低级亚烷二氧芳基(alkylene dioxyaryl group); 而且所述芳基低级烷基上的烷基部分可被低级烷基取代;

R_{32} 代表氢原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级环烷基、芳基、芳基低级烷基、低级烷氨基、低级烷氧基、低级烷基硫基、低级烷氧基低级烷基或杂环低级烷基;

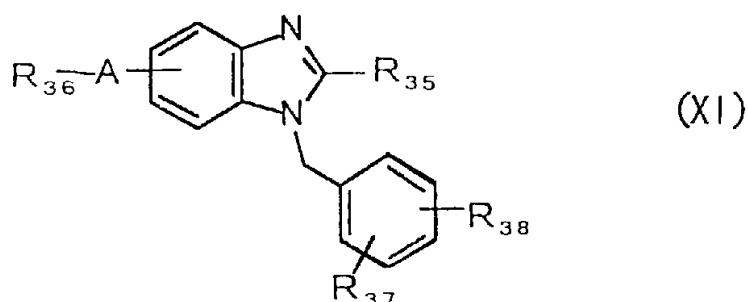
R_{33} 代表羧基、低级烷氧羰基(烷酯基)、(2 - 氟芳基)氧羰基((2 - cyanoaryl)oxy carbonyl group)或如式(Xb)的基团:



式(Xb)中, Y 代表羰基或低级亚烷基; R_{34} 代表低级烷基或被取代的或未取代的芳基或杂环基取代的低级烷基, 或者代表芳基或杂环基;

A 代表单键或低级亚烷基或亚链烯基;

R'_4 代表烃基或卤化的烃基。 R'_4 可含有烷基、芳烷基、炔基和这些基团的卤化基团。 R'_4 可以为饱和或不饱和, 可以是线型或环型, 甚至可以分枝, 如果条件允许。对于已卤化的基团, 这里的卤素类型没有特殊定义, 卤素取代基的数目也没有特殊限制。 n 表示从 0 到 3 的整数。所以, 一个、两个或三个 R'_4 可键合到骨架, 或骨架上不连接 R'_4 。 R'_4 的位置没有特别限制, 相对于其它取代基, 可以处于邻位、间位和对位任何一种。然而, 当 R_{30} 为氢时, n 为 0, 即骨架上没有 R'_4 。



在式(XI)中:

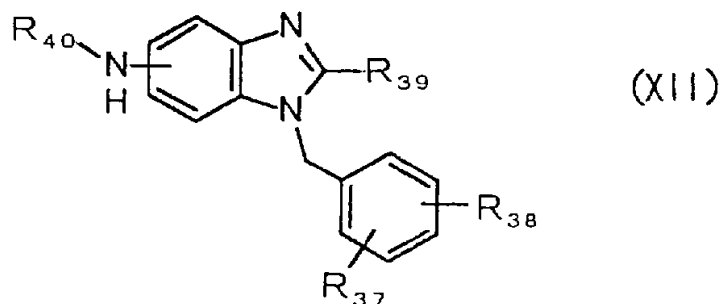
R_{35} 代表氢原子、芳基、低级烷氧基-低级烷基、低级烷基、或芳基低级烷基;

5 R_{36} 代表羧基、低级烷氧羰基、杂环低级烷基氨基或杂环低级烷基氨基甲酰基;

R_{37} 和 R_{38} 分别代表氢原子、卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、芳基、芳基低级烷基或芳基低级烷氧基; 并且

A 代表单键或低级亚烷基或亚链烯基; 如果 R_{35} 是低级烷基, A 就是低级亚烷基或亚链烯基。

10



15

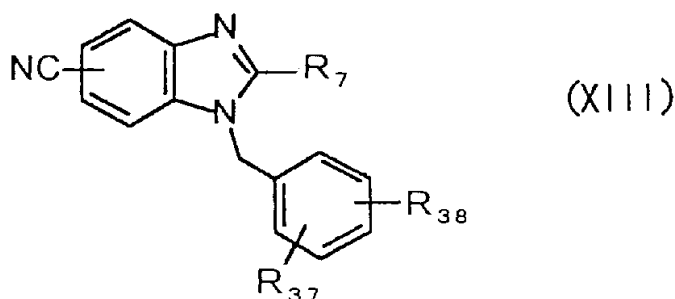
在式(XII)中:

R_{37} 和 R_{38} 分别代表氢原子、卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、芳基、芳基低级烷基、或芳基低级烷氧基;

R_{39} 代表低级烷基; 并且

20 R_{40} 代表氢原子、低级烷氧羰基、低级烷酰基(alkanoyl)、低级链烷磺酰基或氨基甲酰基。

25

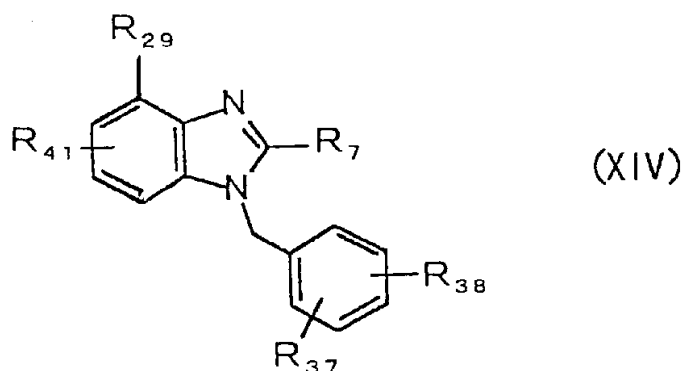


在式(XIII)中:

30 R_{37} 和 R_{38} 分别代表氢原子、卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、芳基、芳基低级烷基或芳基低级烷氧基;

R_7 代表低级烷基或低级环烷基。

5



10

在式(XIV)中:

R_{37} 和 R_{38} 分别代表氢原子、卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、芳基、芳基低级烷基或芳基低级烷氧基;

R_7 代表低级烷基或低级环烷基。

15

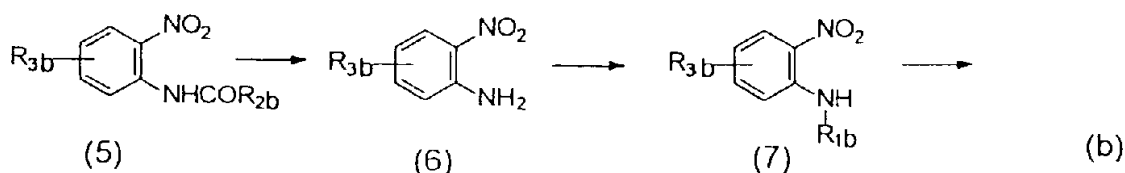
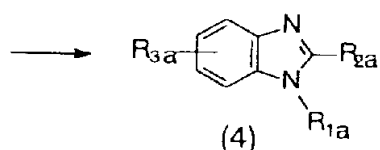
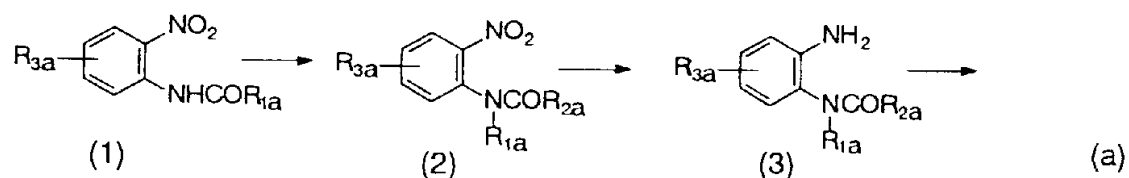
R_{41} 代表 2 - 吡啶基氨基甲酰基、2 - 羧基 - 1 - 吡咯烷基羰基、N - 甲基 - N - (2 - 吡啶甲基)氨基甲酰基、高哌啶子基羰基、[2 - (N - 氧代) - 吡啶甲基]氨基甲酰基、4 - (二甲基氨基)苄基氨基甲酰基、胡椒基氨基甲酰基、N - 甲基 - N - (2 - 吡啶)氨基甲酰基、硫代吗啉代羰基、卤代磺酰基、氨基磺酰基、酰基氨基磺酰基、低级烷氧羰基或羧基;

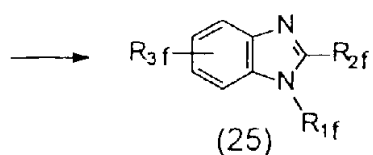
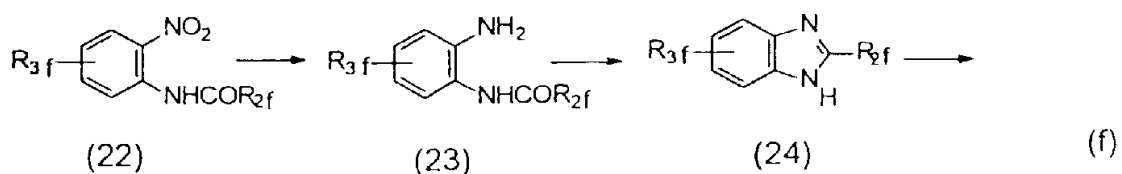
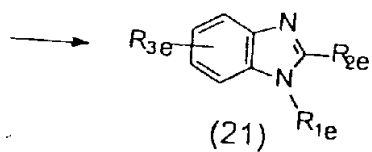
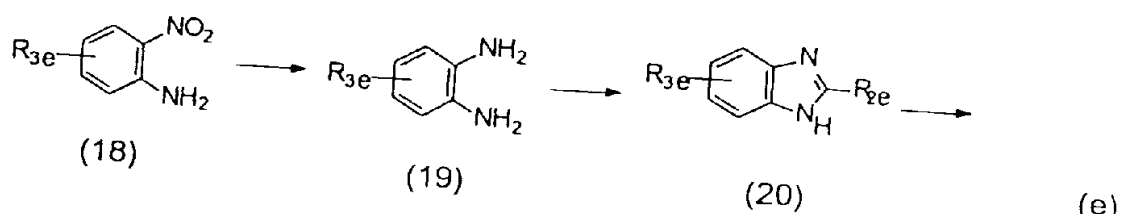
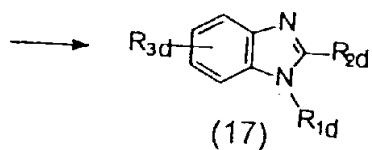
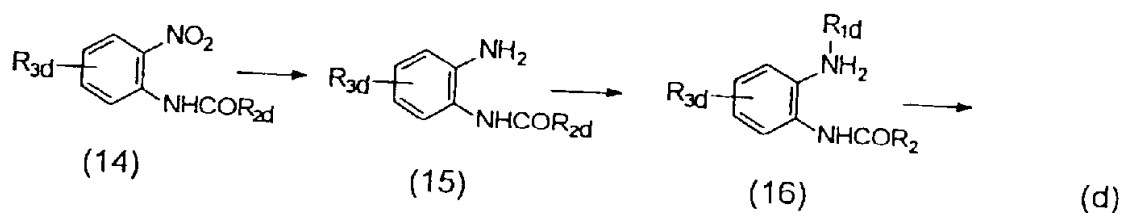
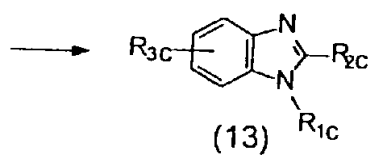
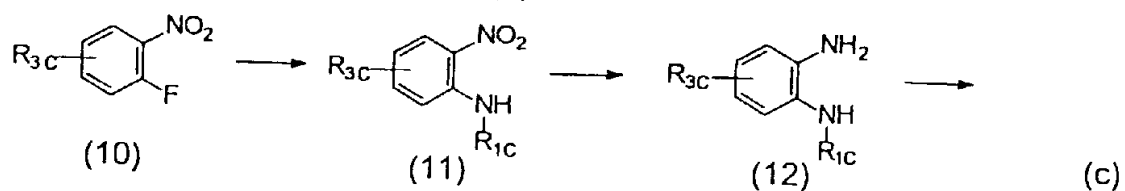
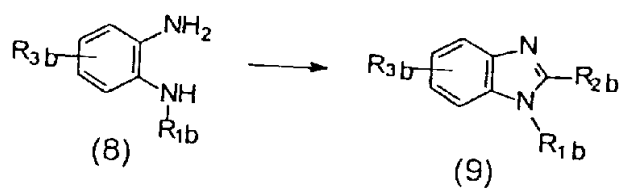
20

R_{29} 代表氢原子或低级烷基; 如果 R_{41} 是低级烷羰基或羧基, R_{29} 就是低级烷基。

本发明也涉及到上述(VIII)到(XIV)的新的苯并咪唑衍生物及其盐。

本发明提供的苯并咪唑衍生物能够按照下列(a)到(f)的反应式制备:

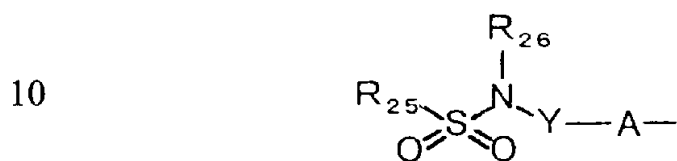




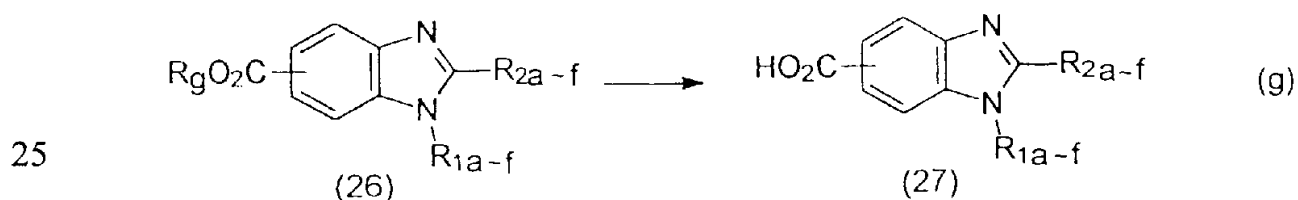
在上述反应式中, R_{1a} 到 R_{1f} 可选自上述 R_1 、 R_6 、 R_{13} 、 R_{17} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{27} 、 R_{30} 或者是下式的取代苄基:



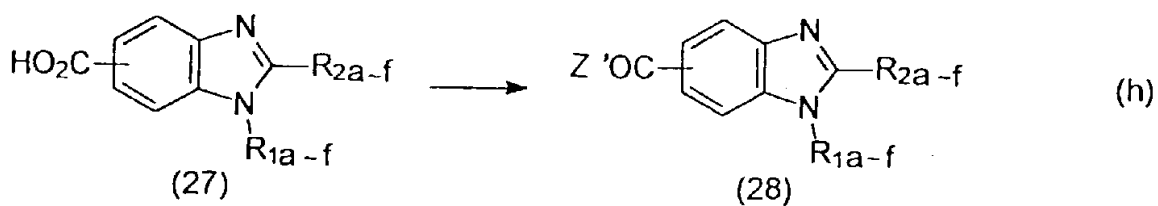
其中, R_{37} 和 R_{38} 与上述的含义相同。 R_{2a} 到 R_{2f} 可以是上述的 R_2 、 R_7 、 R_{14} 、 R_{18} 、 R_{28} 、 R_{32} 、 R_{35} 或 R_{39} 取代基。 R_{3a} 到 R_{3f} 可以是下式的取代基:



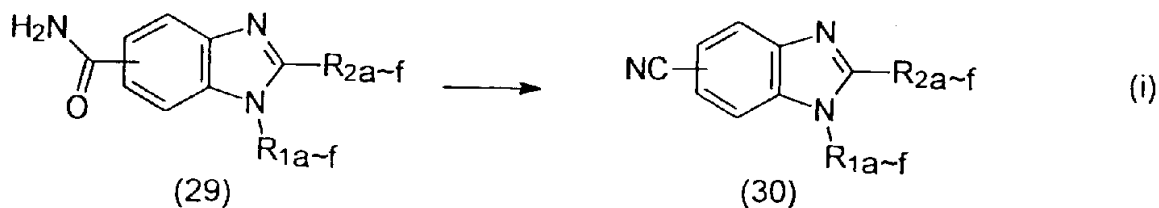
其中, R_{25} 、 R_{26} 、 Y 和 A 与上述的那些基团的意义相同; 也可以是前面提到的 R_3 、 R_8 、 R_{11} 、 R_{15} 、 R_{19} 、 R_{24} 、 AR_{33} 、 AR_{36} 、 NHR_{40} 、 CN 或 R_{41} 等取代基。 R_{3a} 到 R_{3f} 这些取代基能够相互转化。例如, 按照下述的步骤 (g) 或 (h), 酯 (26) 能够转化成相应的酸 (27) 或者酰基卤 (28)。理想的苯并咪唑能够由这些化合物与胺或磺酰胺类 (sulfonamides) 化合物反应制备。按照下述的步骤 (i) 或 (j) 或 (k) 或 (l) 或 (m) 或 (n), 能进一步制备各种苯并咪唑衍生物。步骤 (a) 到 (f) 的任何一步, 都会对 R_{3a} 到 R_{3f} 的基团转化产生影响, 这取决于化合物中 R_{1a} 至 R_{1f} 以及 R_{2a} 至 R_{2f} 的稳定性, 甚至取决于所形成的产品能相互分离的容易程度。



在这个反应式中, R_9 代表低级的烷基; 而 R_{1a-f} 和 R_{2a-f} 所表示的含义与上文相同。

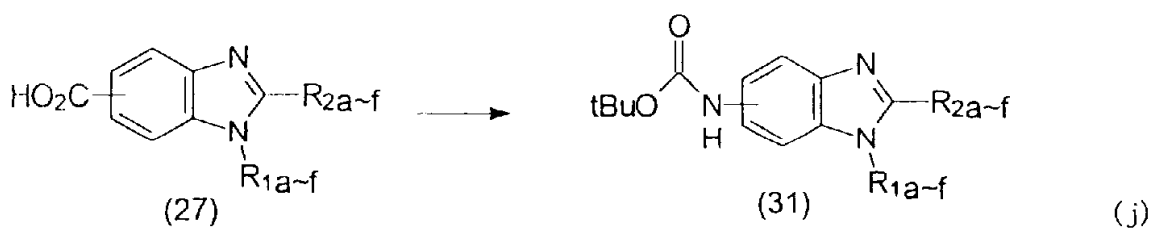


5 在这个反应式中，Z'代表氯原子或溴原子；R_{1a-f}和R_{2a-f}所表示的含义与上文相同。

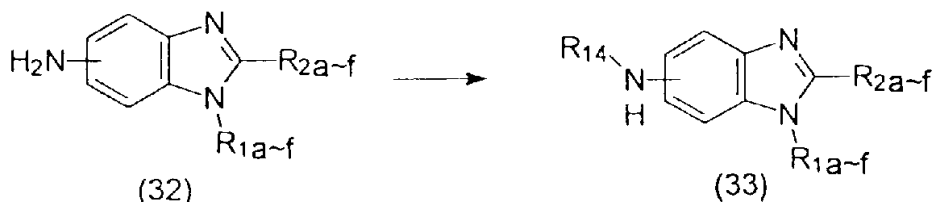


10

在这个反应式中，R_{1a-f}和R_{2a-f}所表示的含义与上文相同。



15



20

在这个反应式中，R_{1a-f}和R_{2a-f}所表示的含义与上文相同。

在反应步骤(a)中，式(1)化合物可以与碱及R_{1a}Z表示的化合物(Z代表氯原子、溴原子、甲苯磺酸基(toluenesulfonyloxy group)、甲磺酸基)反应，生成化合物(2)。碱包括如氢氧化钠、二异丙氨基锂、碳酸氢锂、碳酸锂、氢氧化锂、碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钾、碳酸钾、氢氧化钾等。

25 在下列条件下，式(2)化合物能被还原生成式(3)化合物：1)酸性条件下，与还原铁或锌起还原反应；2)在氢气气氛中，与过渡金属起还原反应，典型的过渡金属如钯、铂、钌或者镍等；3)在甲酸的存在下，与过渡金属起还原反应，典型的过渡金属如钯、铂、钌或者镍等；4)与连二亚硫酸钠反应。在1)的反应过程中，化合物(3)经常在反应体系中发生环化，直接生成化合物(4)。

30 在1)至4)的任一反应中，都可能部分生成化合物(4)，这要取决于被还原的

化合物(2)。化合物(3)可以用羧酸、磺酸，或者无机酸，如醋酸、对-甲苯磺酸、盐酸、硫酸、磷酸等处理，生成化合物(4)。

在步骤(b)中，化合物(5)能被碱或酸水解或溶解，生成化合物(6)，碱类物质如碳酸氢锂、碳酸锂、氢氧化锂、碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钾、碳酸钾、氢氧化钾等；酸类物质包括羧酸、磺酸或无机酸，如醋酸、对-甲苯磺酸、盐酸、硫酸、磷酸等。化合物(6)能与碱及 $R_{1b}Z$ (Z 代表氯原子、溴原子、甲苯磺酸基、甲磺酸基) 反应，生成化合物(7)，碱包括如氢氧化钠、二异丙氨基锂、碳酸氢锂、碳酸锂、氢氧化锂、碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钾、碳酸钾、氢氧化钾等。在下列反应条件下，化合物(7)能被还原生成化合物(8)：1) 酸性条件下，与亚铁或锌起还原反应；2) 在氢气气氛中，与过渡金属发生还原反应，典型的过渡金属如钯、铂、钌或者镍等；3) 在甲酸存在下，与过渡金属发生还原反应，典型的过渡金属如钯、铂、钌或者镍等；4) 与连二亚硫酸钠发生还原反应。化合物(9)能够由化合物(8)及相应的羧酸或酰基氯、酰基溴、酸酐等来制备。

在步骤(c)中，化合物(11)能够由化合物(10)及化合物 $R_{1c}NH_2$ 来制备。从化合物(11)到化合物(13)的转化，与步骤(b)中化合物(7)到化合物(9)的转化相同。

在步骤(d)中，在下列反应条件下，化合物(14)能被还原生成化合物(15)：1) 在氢气气氛中，与过渡金属催化剂发生还原反应，典型的过渡金属如钯、铂、钌或者镍等；2) 与连二亚硫酸钠发生还原反应。化合物(15)能与碱及 $R_{1d}Z$ 表示的化合物(Z 代表氯原子、溴原子、甲苯磺酸基、甲磺酸基) 反应，生成化合物(16)，碱包括如碳酸氢锂、碳酸锂、氢氧化锂、碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钾、碳酸钾、氢氧化钾等。化合物(16)用醋酸、对-甲苯磺酸、盐酸、硫酸、磷酸等羧酸、磺酸、或无机酸处理，得到化合物(17)。

在步骤(e)，在下列反应条件下，化合物(18)能被还原生成化合物(19)：1) 酸性条件下，与亚铁或锌起还原反应；2) 在氢气气氛中，与过渡金属催化剂起还原反应，典型的过渡金属如钯、铂、钌或者镍等；3) 在甲酸的存在下，与过渡金属催化剂起还原反应，典型的过渡金属如钯、铂、钌或者镍等；4) 与连二亚硫酸钠起还原反应。化合物(20)能够由化合物(19)及相应的羧酸或酸酐、酰基氯、酰基溴等来制备。化合物(20)能与碱及 $R_{1e}Z$ 表示的化合物(Z 代表氯原子、溴原子、甲苯磺酸基、甲磺酸基) 反应，生成化合物

(21), 碱包括如氢化钠、二异丙氨基锂、碳酸氢锂、碳酸锂、氢氧化锂、碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钾、碳酸钾、氢氧化钾等。

在上述步骤的处理过程中,得到的产品通常可能是含有式(21)化合物的混合物,其中, R_{3e} 占据 5-位及 6-位;或者 R_{3e} 占据 4-位及 7-位。式(21)中的每一种化合物都能从混合物中用适当的方法提纯成单一化合物,如重结晶法、柱色谱法、薄层色谱法、高效液相色谱法等。

在步骤(f),在下列反应条件下,化合物(22)能被还原生成化合物(23): 1)酸性条件下,与亚铁或锌起还原反应; 2)在氢气气氛中,与过渡金属催化剂起还原反应,典型的过渡金属如钨、铂、钨或者镍等; 3)在甲酸的存在下,与过渡金属催化剂起还原反应,典型的过渡金属如钨、铂、钨或者镍等; 4)与连二亚硫酸钠起还原反应。在1)的反应过程中,化合物(23)经常在反应体系中发生环化,直接生成化合物(24)。在1)至4)的任一反应中,都可能部分生成化合物(24),这要取决于被还原的化合物(22)。化合物(23)可以用羧酸、磺酸、或者无机酸,如醋酸、对-甲苯磺酸、盐酸、硫酸、磷酸等处理,生成化合物(24)。化合物(24)能够与步骤(e)中化合物(20)变成化合物(21)的相同方式转化成化合物(25)。在这一步骤中,得到的产品通常可能是含有式(25)化合物的混合物,其中, R_{3f} 占据 5-位及 6-位;或者 R_{3f} 占据 4-位及 7-位。式(25)中的每一种化合物都能从混合物中用适当的方法提纯成单一化合物,如重结晶法、柱色谱法、薄层色谱法、高效液相色谱法等。

在步骤(g),化合物(26)能被碱类物质水解,生成化合物(27),碱类物质如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等。化合物(27)与羰基二咪唑反应,然后在碱性条件下,与胺或磺胺(磺酰胺)反应,可得到不同的苯并咪唑衍生物。

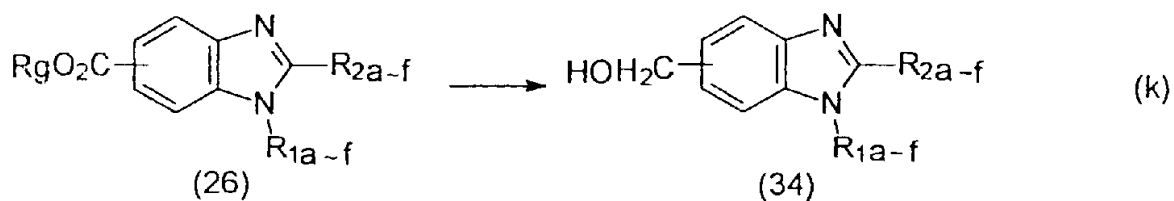
在步骤(h),化合物(27)用亚硫酸酐或亚硫酸溴、三氯化磷、五氯化磷、三氯化磷等处理,转化成化合物(28)的酰基卤。化合物(28)能与胺或磺胺反应,得到不同的苯并咪唑衍生物。

在步骤(i),化合物(27)能与四氯化钛反应,生成化合物(30)。

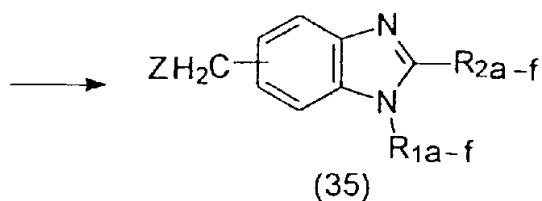
在步骤(j),化合物(27)在醇(如叔丁醇)的存在下,能与叠氮化物,如二苯磷酰基叠氮化物,发生反应,生成化合物(31)。化合物(31)能被酸分解,生成化合物(32)。化合物(32)能与化合物 $R_{40}Z$ (Z 代表氯原子、或溴原子)反

应, 生成化合物 (33)。

5

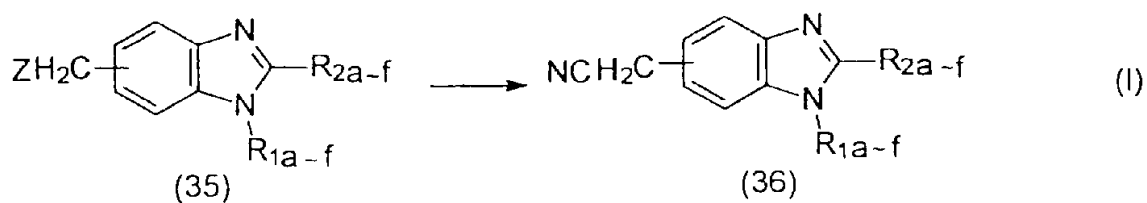


10

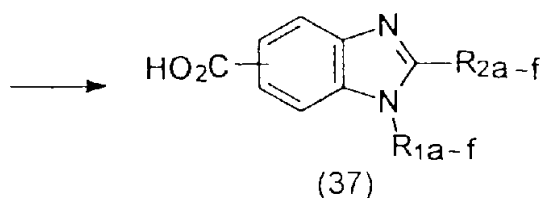


其中, R_g 、 R_{1a-f} 和 R_{2a-f} 所代表的含义同上所述; Z 代表氯原子, 或溴原子、甲苯磺酸基或甲磺酸基。

15

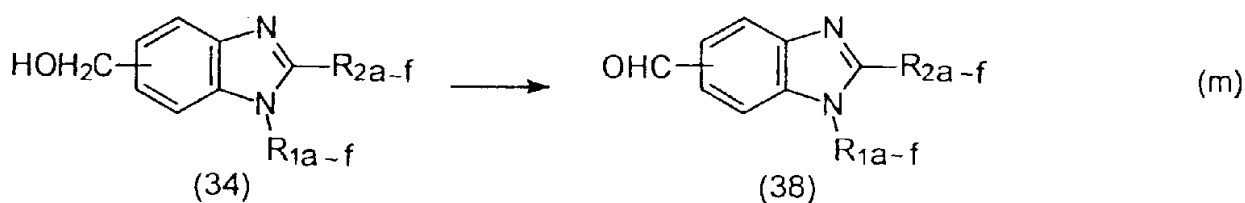


20

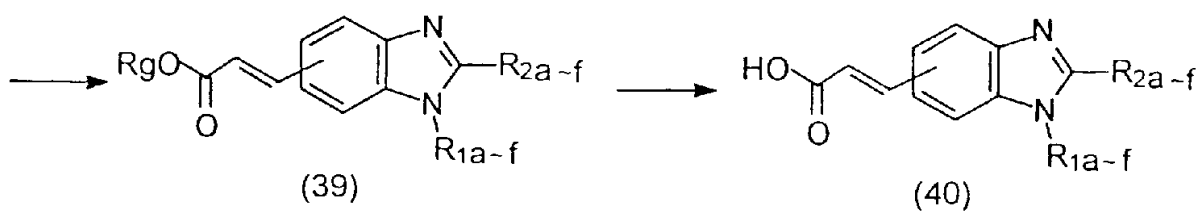


其中, R_{1a-f} 、 R_{2a-f} 和 Z 所代表的含义同上所述。

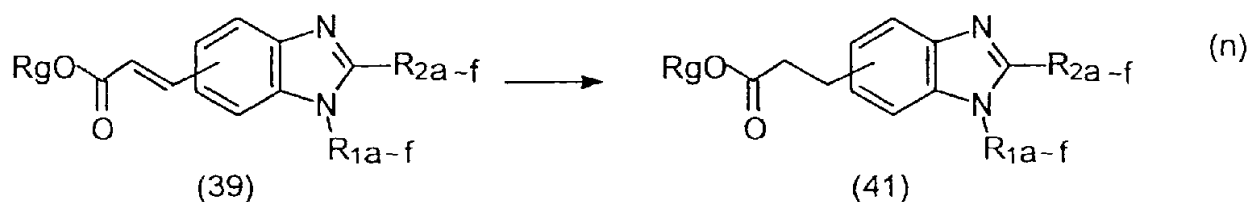
25



30



其中, R_{1a-f} 、 R_{2a-f} 和 R_g 所代表的含义同上所述。



其中, R_{1a-f} 、 R_{2a-f} 和 R_9 所代表的含义同上所述。

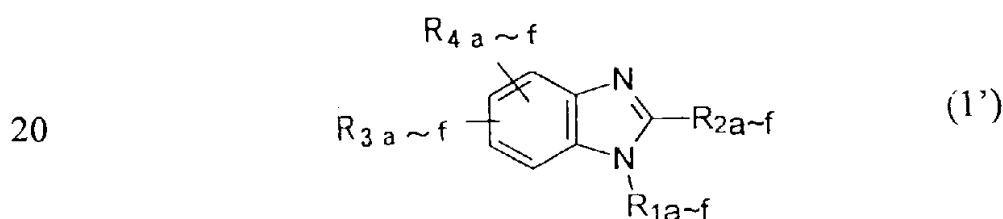
5 在步骤(k), 化合物(26)能被还原成化合物(34)。然后用亚硫酸氯、亚硫酸溴、三氯化磷、三溴氧化磷、三氯化磷、五氯化磷、甲磺酰氯、甲苯磺酰氯等处理化合物(34), 转化成化合物(35)。

在步骤(l), 化合物(35)能与氰化钠或氰化钾反应, 生成化合物(36); 然后用氢氧化锂或氢氧化钠或氢氧化钾水解, 生成羧酸(37)。

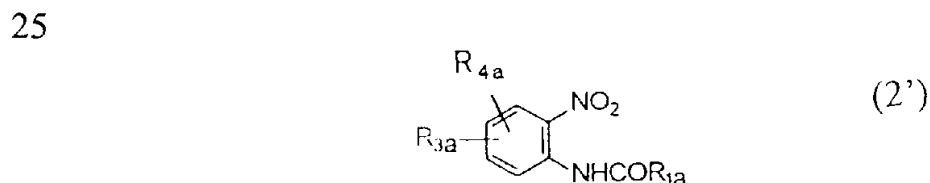
10 在步骤(m), 由氧化化合物(34)获得的化合物(38), 能与烷基(三苯基磷苯胺)乙酸酯(alkyl (triphenyl phosphoranilidene) acetate)反应, 生成化合物(39); 然后用氢氧化锂或氢氧化钠、氢氧化钾水解得到羧酸化合物(40)。化合物(35)、(37)、(40)能与胺或磺胺反应, 生成不同的苯并咪唑化合物。

15 在步骤(n), 化合物(39)在氢气气氛中或在甲酸存在下, 用钨、铂、钨等过渡金属催化剂还原成化合物(41)。

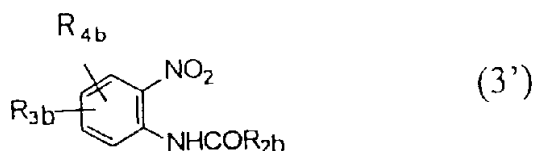
下列化合物:



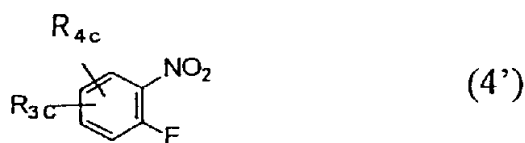
其中, R_{1a-f} 、 R_{2a-f} 和 R_{3a-f} 所代表的含义同上所述; 而 R_{4a-f} 可选自 R_4 、 R_4' 和 R_{29} , 能按照步骤(a)至(f), 由下列物质开始生产:



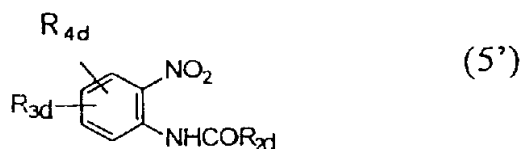
其中, R_{1a} 、 R_{2a} 和 R_{3a} 所代表的含义同上所述; 而 R_{4a} 可从前面所提的 R_4 、 R_4' 和 R_{29} 中选择;



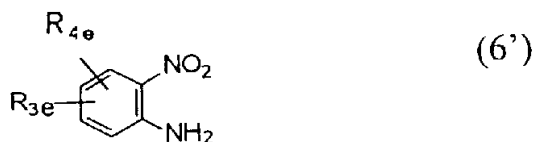
其中， R_{1b} 、 R_{2b} 和 R_{3b} 所代表的含义同上所述；而 R_{4b} 可从前面所提的
5 R_4 、 R_4' 和 R_{29} 中选择；



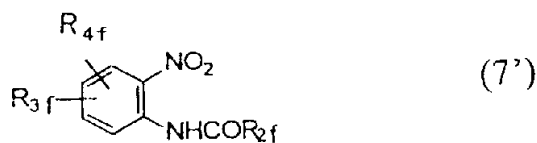
其中， R_{1c} 、 R_{2c} 和 R_{3c} 所代表的含义同上所述；而 R_{4c} 可从前面所提的 R_4 、
10 R_4' 和 R_{29} 中选择；



其中， R_{1d} 、 R_{2d} 和 R_{3d} 所代表的含义同上所述；而 R_{4d} 可从前面所提的 R_4 、
15 R_4' 和 R_{29} 中选择；



其中， R_{1e} 、 R_{2e} 和 R_{3e} 所代表的含义同上所述；而 R_{4e} 可从前面所提的 R_4 、
20 R_4' 和 R_{29} 中选择；



其中， R_{1f} 、 R_{2f} 和 R_{3f} 所代表的含义同上所述；而 R_{4f} 可从前面所提的 R_4 、
25 R_4' 和 R_{29} 中选择。

如希望的话，在上述步骤形成的中间体，在进行后续步骤之前，可进行
选择性提纯，提纯方式可按任何例行的提纯方法进行，例如，重结晶法、柱
色谱法、薄层色谱法、高效液相色谱法等。同样，本发明的这些化合物的最
30 后产品，也能通过现有技术中任何用来纯化有机化合物的例行提纯方式，进
行选择性提纯，提纯方法包括重结晶法、柱色谱法、薄层色谱法、高效液相

色谱法等。要鉴别这些物质，所用的方法有：核磁共振光谱、质谱法、红外光谱、元素分析、熔点的测定等等。

在本发明所涉及的范围内，优选的方案和 在此所引的各种定义将在下文描述。

- 5 除非有其它的专门说明，术语“低级”在这里表示基团中含有 1 到 6 个碳原子。此处所说的低级烷基的优选实施例为直链的或支链的烷基，包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、2-甲基丁基、正己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基-1-甲基丙基等等。

- 10 含高达 7 个碳原子的烷基是直链形的或带有链的烷烃基团，包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、2-甲基丁基、正己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、3-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基-1-甲基丙基、正庚基、1-甲基己基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、1-乙基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、4-乙基戊基、1,1-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、4,4-二甲基戊基、1-丙基丁基等。

- 20 含 8 个以上碳原子的烷基是直链形的或带有链的烷烃基团，包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、2-甲基丁基、正己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、3-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基-1-甲基丙基、正庚基、1-甲基己基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、1-乙基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、4-乙基戊基、1,1-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、4,4-二甲基戊基、1-丙基丁基、正辛基、1-甲基庚基、2-甲基庚基、3-甲基庚基、4-甲基庚基、5-甲基庚基、6-甲基庚基、1-乙基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、5-乙基己基、1,1-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、5,5-二甲基己基、1-丙基戊基、2-丙基戊基等。

低级亚烷基是含有 6 个以下碳原子的亚烷基基团, 包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基等基团。低级亚链烯基是含有 6 个或 6 个以下碳原子的亚链烯基基团, 包括 1, 2 - 亚乙烯基、1, 3 - 亚丙 - 1 - 烯基、1, 3 - 亚丙 - 2 - 烯基、1, 4 - 亚丁 - 1 - 烯基、1, 4 - 亚丁 - 2 - 烯基、1, 4 - 亚丁 - 3 - 烯基、1, 5 - 亚戊 - 1 - 烯基、1, 5 - 亚戊 - 2 - 烯基、1, 5 - 亚戊 - 3 - 烯基、1, 5 - 亚戊 - 4 - 烯基、1, 6 - 亚己 - 1 - 烯基、1, 6 - 亚己 - 2 - 烯基、1, 6 - 亚己 - 3 - 烯基、1, 6 - 亚己 - 4 - 烯基、1 - 6 - 亚己 - 5 - 烯基等。

卤素原子指的是氟、氯、溴及碘原子。优先为氟原子、氯原子和溴原子。

10 卤代低级烷基是直链和支链的含有 8 个或以下碳原子的烷烃基团, 其可被一个或多个卤原子——氟、氯、溴、碘原子, 所取代。优选的是直链形和带有支链的含有 8 个及 8 个以下碳原子的烷烃基团, 基团中的氢原子被一个或多个卤原子——氟、氯、溴原子, 所取代。例如, 它包括一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、一溴甲基、二溴甲基、三溴甲基、1-氟乙基、1-氯乙基、1-溴乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、1,2-二氟乙基、1,2-二氯乙基、1,2-二溴乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟乙基、1-氟丙基、1-氯丙基、1-溴丙基、2-氟丙基、2-氯丙基、2-溴丙基、3-氟丙基、3-氯丙基、3-溴丙基、1,2-二氟丙基、1,2-二氯丙基、1,2-二溴丙基、2,3-二氟丙基、2,3-二氯丙基、2,3-二溴丙基、3,3,3-三氟丙基、2,2,3,3,3-五氟丙基、2-氟丁基、2-氯丁基、2-溴丁基、4-氟丁基、4-氯丁基、4-溴丁基、4,4,4-三氟丁基、2,2,3,3,4,4,4-七氟丁基、全氟代丁基、2-氟戊基、2-氯戊基、2-溴戊基、5-氟戊基、5-氯戊基、5-溴戊基、全氟代戊基、2-氟己基、2-氯己基、2-溴己基、6-氟己基、6-氯己基、6-溴己基、全氟代己基、2-氟庚基、2-氯庚基、2-溴庚基、7-氟庚基、7-氯庚基、7-溴庚基、全氟代庚基等。

25 低级烷氧基基团是直链形和带有支链的含有 6 个或以下碳原子的基团。例如, 它包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、仲戊氧基、叔戊氧基、2-甲基丁氧基、正己氧基、异己氧基、叔己氧基、仲己氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、1-乙基丁氧基、2-乙基丁氧基、1,1-二甲基丁氧基、

2,2-二甲基丁氧基、3,3-二甲基丁氧基、1-乙基-1-甲基丙氧基等。优选为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

5 低级环烷基基团是由3至7个碳原子构成的环烷基团，优选它包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。较常见的是环丙基、环丁基等。

10 低级烷氧基-低级烷基基团是直链形和带有支链的含有8个或以下碳原子的烷烃，其被直链形和带有支链的含有8个或以下碳原子的烷氧基团取代后的产物。例如，这类基团有：甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、甲氧基戊基、甲氧基己基、甲氧基庚基、甲氧基辛基、乙氧基甲
15 基、乙氧基乙基、乙氧基丁基、乙氧基戊基、乙氧基己基、乙氧基庚基、乙氧基辛基、丙氧基甲基、丙氧基乙基、丙氧基丙基、丙氧基丁基、丙氧基戊基、异丙氧基甲基、异丙氧基乙基、异丙氧基丙基、异丙氧基丁基、异丙氧基戊基、丁氧基甲基、丁氧基乙基、丁氧基丙基、丁氧基丁基、异丁氧基甲
20 基、异丁氧基乙基、异丁氧基丙基、异丁氧基丁基、仲丁氧基甲基、仲丁氧基乙基、仲丁氧基丙基、仲丁氧基丁基、叔丁氧基甲基、叔丁氧基乙基、叔丁氧基丙基、叔丁氧基丁基、戊氧基甲基、戊氧基乙基、戊氧基丙基、戊氧基丁基、己氧基甲基、己氧基乙基、己氧基丙基等。

20 三-低级烷基甲硅烷基-低级烷基是联结有三-低级烷基甲硅烷基的上述低级烷基基团。这类低级烷基甲硅烷基包括三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三丙基甲硅烷基等。

25 低级烷基氨基基团是直链形和带有支链的含有高达6个碳原子的基团。例如，这类基团有：甲氨基、乙氨基、正丙氨基、异丙氨基、正丁氨基、异丁氨基、仲丁氨基、叔丁氨基、正戊氨基、异戊氨基、仲戊氨基、叔戊氨基、2-甲基丁氨基、正己氨基、1-甲基戊氨基、2-甲基戊氨基、3-甲基戊氨基、4-甲基戊氨基、1-乙基丁氨基、2-乙基丁氨基、3-乙基丁氨基、1,1-二甲
30 基丁氨基、2,2-二甲基丁氨基、3,3-二甲基丁氨基、1-乙基-1-甲基丙氨基等等。更优选的是甲氨基、乙氨基、正丙氨基、异丙氨基、正丁氨基、异丁氨基、仲丁氨基、叔丁氨基等。

30 低级烷基硫基团是直链形和带有支链的含有高达6个碳原子的基团。例如，这类基团有：甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、正戊硫基、异戊硫基、仲戊硫基、叔戊硫基、

2-甲基丁硫基、正己硫基、异己硫基、叔己硫基、仲己硫基、2-甲基戊硫基、3-甲基戊硫基、1-乙基丁硫基、2-乙基丁硫基、1,1-二甲基丁硫基、2,2-二甲基丁硫基、3,3-二甲基丁硫基、1-乙基-1-甲基丙硫基等。更优选的是甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基等。

低级烷基硫-低级烷基是上述的直链形和带有支链的含有高达6个碳原子的烷烃基团中的氢原子被上文所提的直链形和带有支链的含有高达6个碳原子的烷基硫取代后的基团。

低级烷氧基羰基基团是直链形和带有支链的烷氧基羰基(烷酯基)基团,其中,烷基部分含有的碳原子数最大为6。例如,这类基团有:甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、正戊氧基羰基、异戊氧基羰基、仲戊氧基羰基、叔戊氧基羰基、2-甲基丁氧基羰基、正己氧基羰基、异己氧基羰基、叔己氧基羰基、仲己氧基羰基、2-甲基戊氧基羰基、3-甲基戊氧基羰基、1-乙基丁氧基羰基、2-乙基丁氧基羰基、1,1-二甲基丁氧基羰基、2,2-二甲基丁氧基羰基、3,3-二甲基丁氧基羰基、1-乙基-1-甲基丙氧基羰基等。更优选的是甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基等。

低级烷酰基基团是直链形和带有支链的含有6个或以下碳原子的基团。例如,这类基团有:甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基、异丁基羰基、仲丁基羰基、叔丁基羰基、正戊基羰基、异戊基羰基、仲戊基羰基、叔戊基羰基、2-甲基丁基羰基、正己基羰基、异己基羰基、叔己基羰基、仲己基羰基、2-甲基戊基羰基、3-甲基戊基羰基、1-乙基丁基羰基、2-乙基丁基羰基、1,1-二甲基丁基羰基、2,2-二甲基丁基羰基、3,3-二甲基丁基羰基、1-乙基-1-甲基丙基羰基等。更优选的是甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基、异丁基羰基、仲丁基羰基、叔丁基羰基等。

低级烷磺酰基基团是直链形和带有支链的含有高达6个碳原子的烷磺酰基团。例如,这类基团有:甲磺酰基、乙磺酰基、1-丙基磺酰基、2-丙磺酰基、1-丁磺酰基、2-丁磺酰基、1,1-二甲基乙磺酰基、1-(2-甲基丙烷)磺酰基、1-戊磺酰基、2-戊基磺酰基、3-戊磺酰基、1-(3-甲基丁烷)磺酰

基、1,1-二甲基丙基磺酰基、1-己磺酰基、2-己磺酰基、3-己磺酰基、1-(2-甲基戊烷)磺酰基、1-(3-甲基戊烷)磺酰基、1-(4-甲基戊烷)磺酰基、2-乙基丁磺酰基、3-乙基丁磺酰基、1,1-二甲基丁磺酰基、2,2-二甲基丁磺酰基、3,3-二甲基丁磺酰基、1-乙基-1-甲基丙磺酰基等。

- 5 芳基包括苯基、萘基等。“萘基”有1-萘基和2-萘基。这类基团中的苯环或萘环中的氢原子，可任选被上面所讲的一个或多个取代基，如卤原子、低级烷基、氰基、硝基、三氟甲基等，取代。

芳磺酰基是其上连有上述芳基的磺酰基，包括苯磺酰基、甲苯磺酰基、萘磺酰基等。

- 10 芳基-低级烷基是联结有一个上述芳基的上述低级烷基基团。例如，苄基、1-苄乙基、2-苄乙基、苄丙基、苄丁基、苄戊基、苄己基、萘甲基、萘乙基、萘丙基、萘丁基、萘戊基、萘己基等。

- 芳基-低级烷氧基基团有：苄氧基、1-苄乙氧基、2-苄乙氧基、苄丙氧基、苄丁氧基、苄戊氧基、苄己氧基、萘甲氧基、萘乙氧基、萘丙氧基、萘丁氧基、萘戊氧基等，其中，苯环或萘环中的氢原子可被选择性取代。

芳磺酰基-低级烷基是联结有上述芳磺酰基的一类低级烷基基团。低级烷基，如上所述。芳磺酰基烷基包括苯磺酰甲基、甲苯磺酰甲基、萘磺酰甲基等。

- 20 芳磺酰氨基是联结有一个如上所述的芳磺酰基的一类氨基基团。这类基团包括苯磺酰氨基、甲苯磺酰氨基、萘磺酰氨基等。

芳氧基是联结有一个氧原子的一类上述芳基。这类基团有：苯氧基、1-萘氧基、2-萘氧基等。

芳羰基是一类羰基基团，其上联结有如上所述的芳基。这类基团有：苯羰基、萘羰基等。

- 25 芳羰氨基是其上联结有一个如上所述的的芳羰基的一类氨基基团。这类基团有：苯羰氨基、萘羰氨基等。

芳基-低级链烯基是含有6个或6个以下碳原子的一类链烯基基团，链烯基中的氢原子被芳基取代。这类基团有：苯乙烯基、萘乙烯基等。

- 30 杂环基团有：吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、噻二唑基、苯并咪唑基、二苯并咪唑基、硫萘基(thianaphthalenyl group)、1H-1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、嘧啶基、

吡啶基、苯并咪唑基等等。杂环基可被一个或多个卤原子及如上述的低级烷基进行选择取代。这类被取代的杂环基团有：卤代异喹啉、甲基异喹啉等。

杂环低级烷基是如上所述低级烷基其被上述的杂环基团取代。例如，吡啶甲基就属于这类基团。卤代杂环低级烷基是如上所述的一类杂环低级烷基基团，杂环部分被一个或多个卤素原子所取代。

杂环低级烷氨基属于一类氨基基团，氨基中的氢原子被上述的杂环低级烷基所取代。例如，吡啶甲氨基等，就属于这类基团。杂环低级烷基氨基甲酰基属指氨基甲酰基被上述的杂环低级烷基所取代。例如，吡啶甲基氨基甲酰基等，就属于这类基团。

10 术语“吡啶”包含 2-吡啶、3-吡啶和 4-吡啶，其化学键的位置没有特别的限定。这也应用于其它杂环基团的命名，即，杂环基团中的化学键的没有特别的限定。

低级亚烷基二氧苄基(lower alkylene dioxybenzyl)包括亚甲基二氧基苄基、亚乙基二氧苄基、亚丙基二氧苄基等。

15 这里所用的杂环基团指的是饱和或未饱和的单环或多环杂环，杂环中至少含有一个杂原子，如氧原子、硫原子、氮原子等。

优选的杂环基团的例子如下：

- 7 至 12 元环，优选的是 9 或 10 元含有 1 到 5 个氮原子的不饱和的稠合杂环基团（优选的是双环），如：吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基(indolidinyl)、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、吡唑基、苯并三唑基、四唑吡啶基、四唑哒嗪基（例如，四唑[1,5-b]哒嗪基等）、二氢三唑哒嗪基等；
- 7 至 12 元环，优选 9 或 10 元含有 1 到 3 个硫原子或相应的 S, S-二氧化物的不饱和的稠和杂环基团（优选是双环），如：二硫萘基（例如，4H-1,3-二硫萘基、1,4-二硫萘基等）、苯并噻吩基或它的 S, S-二氧化物（例如，苯并[a]噻吩或它的 S, S-二氧化物、苯并[b]噻吩或它的 S, S-二氧化物）等等；
- 3 至 8 元环，优选的是 5 或 6 元含有 1 至 4 个氮原子的不饱和的杂单环基团，如：吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基和它的 N-氧化物，嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基（例如，4H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基等）、二氢三嗪基（例如，4,5-二氢-1,2,4-三

嗟基、2,5-二氢-1,2,4-三嗪基等)等;

- 3至8元环,优选的是5或6元含有1至4个氮原子的饱和的杂单环基团,如:氮杂环丁烷基(azetidinyl)、吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、吡唑烷基、哌啶基(piperidinyl)等;
- 5 ● 7至12元环,优选的是9或10元含有1至2个氧原子及1到3个氮原子的不饱和的杂稠环基团(优选的是双环基团),如:苯并噁唑基、苯并噁二唑基等;
- 3至8元环,优选的是5或6元含有1至2个氧原子及1到3个氮原子的不饱和的杂单环基团,如:噁唑基、异噁唑基、噁二唑基(例如,1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基等)等;
- 10 ● 3至8元环,优选的是5或6元含有1至2个氧原子及1到3个氮原子的饱和的杂单环基团,如:吗啉基等;
- 7至12元环,优选的是9或10元含有1至2个硫原子及1到3个氮原子的不饱和的杂稠环基团(优选的是双环基团),如:苯并噻唑基、苯并噻二唑基等。
- 15 ● 3至8元环,优选的是5或6元含有1至2个硫原子及1到3个氮原子的不饱和的杂单环基团,如:噻唑基、1,2-噻唑基、噻二唑基(例如,1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基等)等;
- 20 ● 3至8元环,优选的是5或6元含有1至2个硫原子及1到3个氮原子的饱和的杂单环基团,如:噻唑烷基等;
- 3至8元环,优选的是5或6元含有1个硫原子的不饱和的杂单环基团,如:噻吩基等。

恰当的“酯化的羧基基团”举例如下:

- 25 酯化了的羧基中的酯部分包括低级烷基酯,如:甲基酯、乙基酯、丙基酯、异丙基酯、丁基酯、异丁基酯、叔丁基酯、戊基酯、己基酯,这些酯中可以具有至少一个适当的取代基。低级烷基酯的实例包括低级烷酸(lower alkanoyloxy)(低级)烷基酯,如:乙酸甲酯、丙酸甲酯、丁酸甲酯、戊酸甲酯、新戊酸甲酯、己酸甲酯、1-(或2-)乙酸乙酯、1-(或2-,或3-)乙酸丙酯、1-(或2-,或3-,或4-)乙酸丁酯、1-(或2-)丙酸乙酯、1-(或2-,或3-)丙酸丙酯、1-(或2-)丁酸乙酯、1-(或2-)异丁酸乙酯、1-(或2-)
- 30

新戊酸乙酯、1-(或2-)己酸乙酯、异丁酸甲酯、2-乙基丁酸甲酯、3,3-二甲基丁酸甲酯或1-(或2-)戊酸乙酯。低级烷基酯包括低级烷磺酰基(低级)烷基酯,如:2-甲磺酰基乙酯、单(双,或三);卤代(低级)烷基酯,如:2-碘乙基酯、2,2,2-三氯乙基酯。低级烷基酯包括烷氧基羰氧基(低级)烷基酯,如:甲氧基羰氧基甲基酯、乙氧基羰氧基甲基酯、丙氧基羰氧基甲基酯、叔丁氧基羰氧基甲基酯、1-(或2-)甲氧基羰氧基乙基酯、1-(或2-)乙氧基羰氧基乙基酯或1-(或2-)异丙氧基羰氧基乙基酯。低级烷基酯包括亚苯酐基(phthalizilidene)(低级)烷基酯或(5-低级烷基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)烷基酯,如:(5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯、(5-乙基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯或(5-丙基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)乙基酯((5-propyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl) ethyl ester)。低级烃基酯包括低级链烯基酯,如:乙烯基酯或烯丙基酯。低级烃基酯包括低级炔基酯,如:乙炔基酯或丙炔基酯。低级烃基酯包括至少有一个取代基的芳(低级)烷基酯,如:苄基酯、4-甲氧基苄基酯、4-硝基苄基酯、苄乙基酯、三苯甲基酯、二苯甲基酯、双(甲氧基苯基)甲基酯、3,4-二甲氧基苄基酯或4-羟基-3,5-二叔丁基苄基酯。低级烃基酯包括至少有一个取代基的芳基酯,如:苯基酯、4-氯代苯基酯、甲苯基酯、叔丁基苯基酯、二甲苯基酯、三甲苯基酯、或异丙苯基酯、2-苯并[c]呋喃酮基酯,等等。

20 酯化作用保护的羧基,更好的例子有:低级烷氧羰基和苯基(或硝基苯基)(C₁ ~ C₄)烷氧羰基。最优选的是甲氧基羰基、乙氧基羰基和苄氧基羰基。

合适的酰胺化了的羧基有下列一些种类:

- 氨基甲酰基;
- 单-或双-低级烷基氨基甲酰基(能使用前面所述的那些低级烷基),如:甲氨基甲酰基、二甲氨基甲酰基、异丙基氨基甲酰基、正丁基氨基甲酰基、叔丁基氨基甲酰基、N-甲基-N-(吡啶甲基)氨基甲酰基,等等;
- 芳(低级烷基)氨基甲酰基(能使用前面所述的那些芳基和低级烷基),如:苄氨基甲酰基、3,4-亚甲二氧基苄氨基甲酰基、二氨基苄氨基甲酰基、苄乙基氨基甲酰基;
- 含有3到7个碳原子的环(低级烷基)氨基甲酰基(能使用前面所述的那些环低级烷基),如:环丙烷基氨基甲酰基、环丁烷基氨基甲酰基、环戊烷

基氨基甲酰基、环己烷基氨基甲酰基等；

- 芳基氨基甲酰基(能使用前面所述的那些芳基)，如：苯氨基甲酰基、萘氨基甲酰基等；

5 ● 杂环氨基甲酰基(能使用前面所述的那些杂环基团)，如：噻唑氨基甲酰基、噻二唑氨基甲酰基、吡啶氨基甲酰基、三唑氨基甲酰基、四唑氨基甲酰基、N-甲基-N-吡啶氨基甲酰基、吗啉代氨基甲酰基，等等；

- 杂环(低级烷基)氨基甲酰基(能使用前面所述的那些杂环低级烷基)，如：吗啉代乙基氨基甲酰基、吡啶甲基氨基甲酰基、亚甲基二氧基苄氨基甲酰基，等等；

10 ● 杂环中含有氮原子的N-二-取代氨基甲酰基，如：吗啉代羰基、硫代吗啉代羰基、1-全氢化吡啶因羰基、1,1-二氧代噻唑烷羰基、哌啶子基羰基、1-哌嗪基羰基(1-piperazinyl carbonyl)、4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪基羰基、4-甲基-1-哌嗪基羰基、羧吡咯烷羰基(carboxy pyrrolidino carbonyl)，等等；

15 ● 取代的磺酰基氨基甲酰基等。

取代的磺酰基氨基甲酰基中的取代基包括前面所讲的一些基团，如：最多含有8个碳原子的烷基、卤代低级烷基、芳低级烷基、羟基-低级烷基、三(低级烷基)甲硅烷(低级烷基)、低级烷氧基-低级烷基、低级烷基硫-低级烷基、杂环基团、芳基等。芳基可被卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、硝基等取代。取代的磺酰基氨基甲酰基的典型例子有：萘磺酰基氨基甲酰基、苯磺酰基氨基甲酰基、硝基苯磺酰基氨基甲酰基、三卤代苯磺酰基氨基甲酰基、低级烷氧基苯磺酰基氨基甲酰基、卤代苯基磺酰基氨基甲酰基、一或二(低级烷基)-苯磺酰基氨基甲酰基、含有1至8个碳原子的烷磺酰基氨基甲酰基(如：叔丁基磺酰基氨基甲酰基、丁基磺酰基氨基甲酰基、丙基磺酰基氨基甲酰基、异丙基磺酰基氨基甲酰基、甲基磺酰基氨基甲酰基、辛烷基磺酰基氨基甲酰基、戊烷基磺酰基氨基甲酰基、异戊烷基磺酰基氨基甲酰基、己烷基磺酰基氨基甲酰基，等等)、三卤代(低级)烷基磺酰基氨基甲酰基、苯基(低级)烷基磺酰基氨基甲酰基、三(低级)烷基磺酰基氨基甲酰基、低级烷基硫(低级)烷基磺酰基氨基甲酰基、低级烷氧基(低级)烷基磺酰基氨基甲酰基、喹啉磺酰基氨基甲酰基，等等。

合适的酰基包括脂肪族酰基、芳香族酰基、杂环族酰基及被芳香基团或

杂环基团取代的脂肪族酰基，其由羧酸、碳酸、硫酸、氨基甲酸等派生出来的。

脂肪族酰基的例子包括饱和的或不饱和的非环状或环状的一些基团。例如烷酰基，如低级烷酰基(例如：甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、特戊酰基、己酰基等)；烷基磺酰基，如低级烷基磺酰基(例如：甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、异丙磺酰基、丁磺酰基、异丁磺酰基、戊磺酰基、己磺酰基等)；氨基甲酰基；N-烷基氨基甲酰基(例如：甲氨基甲酰基、乙氨基甲酰基等)；烷氧基羰基，如低级烷氧基羰基(例如：甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、叔丁氧基羰基等)；烯氧基羰基，如低级烯氧基羰基(例如：乙烯氧基羰基、烯丙氧基羰基等)；烯酰基，如低级烯酰基(例如：丙烯酰基、异丁烯酰基、戊烯酰基(chlotonyol)等)；环烷羰基，如环(低级)烷羰基(例如：环丙烷羰基、环戊烷羰基、环己烷羰基等)；等等。

芳香族酰基的例子包括C₆至C₁₀的芳酰基(例如：苯甲酰、甲苯酰、二甲苯酰基等)、N-(C₆-C₁₀)芳基氨基甲酰基(例如：N-苯基氨基甲酰基、N-甲苯基氨基甲酰基、N-萘基氨基甲酰基等)、C₆至C₁₀的芳磺酰基(例如：苯磺酰基、甲苯磺酰基等)，等等。

杂环酰基的例子包括杂环羰基、杂环(低级)烷酰基(例如：杂环乙酰基、杂环丙酰基、杂环丁酰基、杂环戊酰基、杂环己酰基等)、杂环(低级)烯酰基(例如：杂环丙烯酰基、杂环丁烯酰基、杂环戊烯酰基、杂环己烯酰基等)、杂环乙醛酰基、杂环亚硫酰基、杂环磺酰基等。

联结有芳基的脂肪酰基包括芳烷氧基羰基，如：苯(低级)烷氧基羰基(例如：苯甲氧基羰基、苯乙氧基羰基等)。

这些酰基可被一个或多个适当的取代基(如：硝基)所取代，硝基芳烷氧基羰基就是其中一例(例如：硝基苯甲氧基羰基等)。

本发明优选的苯丙咪唑衍生物的盐，是无毒的普通药用盐。这些盐是衍生物与碱及酸反应得到的。其包括，例如，与无机碱反应制得的盐，如含有碱金属的盐类(如：钠、钾)；含有碱土金属的盐(如：钙、镁)；氨盐；有机胺盐(如：三乙胺、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、三乙醇胺、二环己胺、N,N'-二苄基乙二胺)；与无机酸(如：盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸)反应制得的盐；与有机羧酸(如：甲酸、乙酸、三氟乙酸、马来酸、酒石酸)反应制备的盐；

与磺酸(如: 甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸)反应制备的盐; 与碱性或酸性的氨基酸(如: 精氨酸、天冬氨酸、谷氨酸)反应制备的盐。

本发明的化合物可含有一个或多个手性中心, 因此, 它们可能是对映体或非对映体。含有烯烃基团的化合物很少可能有顺、反异构体。在这两种情况下, 这类异构体及其混合物都属于本发明的范围。

本发明的化合物可以以互变异构体存在, 这些互变异构体的每一种或其混合物均在本发明的范围内。

本发明的化合物及它们的盐都是可溶性物质, 这也在发明的范围内。适宜的溶剂是水或乙醇。

- 10 化学式(IX)中的苯并咪唑衍生物的具体例子有: 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(2-氯代苄基)-2-甲基苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-乙基苯并咪唑、 5-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(2-氯代苄基)-2-甲基苯并咪唑、 5-(4-氯代苯磺酰基氨基甲酰基)-1-(2-氯代苄基)-2-甲基苯并咪唑、 1-(2-氯代苄基)-2-甲基-5-(2-萘磺酰基氨基甲酰基)苯并咪唑、 1-(2-氯代苄基)-6-甲磺酰基氨基甲酰基-2-甲基苯并咪唑、 6-(1-丁磺酰基氨基甲酰基)-1-(2-氯代苄基)-2-甲基苯并咪唑、 1-(2-氯代苄基)-2-甲基-6-(1-辛磺酰基氨基甲酰基)苯并咪唑、 1-(2-氯代苄基)-2-甲基-6-(2-丙磺酰基氨基甲酰基)苯并咪唑、 1-(联苯-4-基甲基)-6-(1-丁磺酰基氨基甲酰基)-2-甲基苯并咪唑、 6-(1-丁磺酰基氨基甲酰基)-1-(2,4-二氯代苄基)-2-甲基苯并咪唑、 1-(联苯-4-基甲基)-6-(1-丁磺酰基氨基甲酰基)-2-乙基苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-三氯代甲基苯并咪唑、 5-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-三氯代甲基苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-2-环丙基-1-(2-氯代苄基)苯并咪唑、 N-苯磺酰基-3-[1-(2-氯代苄基)-2-甲基苯并咪唑-6-基]丙烯酰胺、 N-苯磺酰基-2-[1-(2-氯代苄基)-2-甲基苯并咪唑-6-基]乙酰胺、 1-(2-氯代苄基)-2-甲基-6-(2-萘磺酰基氨基甲酰基)苯并咪唑、 1-(2-氯代苄基)-2-甲基-6-(1-萘磺酰基氨基甲酰基)苯并咪唑、 6-(4-氯代苯磺酰基氨基甲酰基)-1-(2-氯代苄基)-2-甲基苯并咪唑、 6-(3-氯代苯磺酰基氨基甲酰基)-1-(2-氯代苄基)-2-甲基苯并咪唑、 5-苯磺酰基氨基甲酰基-2-苄基-1-(2-氯代苄基)苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-2-苄基-1-(2-氯代苄基)苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-甲基苯
- 15
- 20
- 25
- 30

并咪唑、 1-(2-氯代苄基)-2-甲基-6-三氟代甲磺酰基氨基甲酰基苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(2,4-二氯代苄基)-2-甲基苯并咪唑、 1-(2-氯代苄基)-6-(4-甲氧基苯磺酰基氨基甲酰基)-2-甲基苯并咪唑、 1-(2-氯代苄基)-2-甲基-6-(α -甲苯磺酰基氨基甲酰基)苯并咪唑、 1-(2-氯代苄基)-6-(2,5-二甲苯磺酰基氨基甲酰基)-2-甲基苯并咪唑、 1-(2-氯代苄基)-2-甲基-6-(4-硝基苯磺酰基氨基甲酰基)苯并咪唑、 1-(2-氯代苄基)-2-甲基-6-[4-(三氟甲基)苯磺酰基氨基甲酰基]苯并咪唑、 6-(2-氯苯磺酰基氨基甲酰基)-1-(2-氯代苄基)-2-甲基苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-2-苄基-1-(2,4-二氯代苄基)苯并咪唑、 5-苯磺酰基氨基甲酰基-2-苄基-1-(2,4-二氯代苄基)苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-羟基苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-巯基苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-甲氧基苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-羧基苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-甲氨基苯并咪唑、 2-氨基-6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-正丙基苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-正庚基苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-氯甲基苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-甲氧甲基苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-异丙基苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-甲硫基苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-乙硫基苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-正丙硫基苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-正己硫基苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(2,4-二氟代苄基)-2-甲基苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-苄基苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-2-甲基-1-(2-硝基苄基)苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-2-甲基-1-苄基苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-2-甲基-1-(4-硝基苄基)苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(4-苄氧苄基)-2-甲基苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、 N-苯磺酰基-3-[1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑-6-基]丙酰胺、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-2-甲基-1-[4-(1,2,3-

- 噻二唑基-4-基) 苄基] 苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-2-甲基-6-(8-喹啉磺酰基氨基甲酰基) 苯并咪唑、 6-(4-叔丁基磺酰基氨基甲酰基)-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-2-甲基-1-[4-(三氟甲基) 苄基] 苯并咪唑、 5-苯磺酰基氨基甲酰基-2-甲基苯并咪唑、 1-(联苯-4-基甲基)-6-(1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-2-甲氧甲基苯并咪唑、 1-(4-苄氧苄基)-6-(1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-2-甲氧甲基苯并咪唑、 6-(1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲氧甲基苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-2-甲基-6-(1-丙磺酰基氨基甲酰基) 苯并咪唑、 6-乙磺酰基氨基甲酰基-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、 6-(丙磺内酰胺-1-基羰基)-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、 6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-环丙基苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-2-甲基-6-(1-戊烷磺酰基氨基甲酰基) 苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-2-甲基-6-[(3-甲基丁烷) 磺酰基氨基甲酰基] 苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-6-(1-己烷磺酰基氨基甲酰基)-2-甲基苯并咪唑、 7-(1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-2-甲基-6-[1-[3-(三甲基甲硅烷基) 丙烷] 磺酰基氨基甲酰基] 苯并咪唑、 4-(1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、 1-(4-苄氧苄基)-6-(1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-2-甲基苯并咪唑、 6-(1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-1-[(2'-氟基联苯-4-基) 甲基]-2-甲基苯并咪唑、 6-(1-乙烷磺酰基-氨基甲酰基)-1-[(2'-氟代联苯-4-基) 甲基]-2-甲基苯并咪唑、 6-(1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-1-[(3-氟代联苯-4-基) 甲基]-2-甲基苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-6-[(2-甲氧乙烷)-磺酰基-氨基甲酰基]-2-甲基苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-6-(1-己烷磺酰基-氨基甲酰基)-2-甲基苯并咪唑、 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基(1-戊烷磺酰基氨基甲酰基) 苯并咪唑、 1-(联苯-4-基甲基)-2-乙基-6-[1-[3-(甲硫基) 丙烷] 磺酰基氨基甲酰基] 苯并咪唑、 1-(联苯-4-基甲基)-2-乙基-6-(1-戊烷磺酰基氨基甲酰基) 苯并咪唑、 6-(1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-1-(2,4-二氯苄基)-2-乙基苯并咪唑、 1-(4-联苯甲基)-2-乙基-6-[1-(3-甲基)-丁烷磺酰基氨基甲酰基] 苯并咪唑、 5-(1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、 1-(4-联苯甲基)-5-(1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-2-乙基苯并咪唑、 1-(4-联苯甲基)-2-乙基-6-(2-甲氧乙烷磺酰基氨基甲酰基) 苯并咪唑、 6-(1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-2-乙基-1-[4-(4-氟苄氧基) 苄基] 苯并咪唑、 6-

- (1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-1-[4-(3,4-二氯苄氧基)苄基]-2-乙基苯并咪唑、6-(1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-1-[仲-(2,4-二氯苄乙基)]-2-甲基苯并咪唑、6-(1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-1-[4-(2-吡啶)苄基]-2-甲基苯并咪唑、6-(1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-1-(2,4-二氯苄基)-2,4-二甲基苯并咪唑、
- 5 6-(1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-2-甲基-1-(4-苄氧苄基)苯并咪唑、6-(丁烷磺酰基氨基甲酰基)-2-甲基-1-(2-吡啶甲基)苯并咪唑、1-[(4-苯甲酰氨基)苄基]-6-(1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-2-甲基苯并咪唑、6-(1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-2-甲基-[4-(2-苄乙基)苄基]苯并咪唑、1-[(4-苯甲酰基)苄基]-6-(1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-2-甲基苯并咪唑、6-(1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-2-甲基-[4-(2-苄亚乙烯基)苄基]苯并咪唑、
- 10 1-(二苯并呋喃-2-基甲基)-6-(1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-2-甲基苯并咪唑、6-(1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-1-(2,4-二氯苄基)-2-羟基苯并咪唑、6-(1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-2-甲基-1-(2-喹啉甲基)苯并咪唑、6-(1-丁烷磺酰基氨基甲酰基)-2-甲基-1-[3-(4-溴异喹啉基)甲基]苯并咪唑，等等。
- 15 化学式(X)中的化合物的具体例子有：1-(2-氟基苄基)-6-乙酯基-2-正丙基苯并咪唑、6-乙酯基-2-正丙基-1-(2-吡啶甲基)苯并咪唑、6-乙酯基-1-甲基-2-正丙基苯并咪唑、1-正丁基-6-乙酯基-2-正丙基苯并咪唑、1-(联苯-4-基甲基)-6-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、6-乙酯基-1-(2-甲氧苄基)-2-甲基苯并咪唑、6-乙酯基-1-(4-甲氧苄基)-2-甲基苯并咪唑、
- 20 [2-(苯磺酰甲基)苄基]-6-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、1-(2-氟基苄基)-6-(2-氟基苄酯基)-2-甲基苯并咪唑、1-(联苯-2-基甲基)-6-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、6-乙酯基-2-甲基-1-(2-萘甲基)苯并咪唑、1-(联苯-4-基甲基)-6-乙酯基-2-乙基苯并咪唑、6-乙酯基-2-正丙基-1-异丙基苯并咪唑、2-苄基-6-乙酯基-1-甲基苯并咪唑、6-羧基-1-甲基-2-正丙基苯并咪唑、
- 25 6-羧基-2-正丙基-1-异丙基苯并咪唑、1-正丁基-6-羧基-2-正丙基苯并咪唑、6-羧基-2-甲基-1-(2-硝基苄基)苯并咪唑、1-(联苯-4-基甲基)-6-羧基-2-甲基苯并咪唑、6-羧基-1-(2-甲氧苄基)-2-甲基苯并咪唑、6-羧基-1-(4-甲氧苄基)-2-甲基苯并咪唑、6-羧基-2-甲基-1-[2-(苯磺酰甲基)苄基]苯并咪唑、6-羧基-1-(2-氟基苄基)-2-甲基苯并咪唑、6-羧基-1-(联苯-2-基甲基)-2-甲基苯并咪唑、6-羧基-2-甲基-1-(2-萘甲基)苯并咪唑、1-(联苯-4-基甲基)-6-羧基-2-乙基苯并咪唑、5-羧基
- 30

- 2-甲基-1-(2-硝基苄基)苯并咪唑、1-(联苯-4-基甲基)-6-羧基-2-三氟甲基苯并咪唑、1-(联苯-4-基甲基)-5-羧基-2-三氟甲基苯并咪唑、5-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、2-苄基-5-乙酯基苯并咪唑、6-乙酯基-2-甲基-1-(2-硝基苄基)苯并咪唑、5-乙酯基-2-甲基-1-(2-硝基苄基)苯并咪唑、
- 5 5-乙酯基-2-三氟甲基苯并咪唑、1-(联苯-4-基甲基)-6-乙酯基-2-三氟甲基苯并咪唑、1-(联苯-4-基甲基)-5-乙酯基-2-三氟甲基苯并咪唑、1-甲基-2-正丙基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、2-正丙基-1-异丙基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、1-正丁基-2-正丙基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、2-苄基-1-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、1-(2-甲氧苄基)-2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、1-(4-甲氧苄基)-2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、1-[2-(苯磺酰甲基)苄基]-2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、1-(2-氟苄基)-2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、1-(联苯-2-基甲基)-2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、
- 15 2-甲基-1-(2-萘基)-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、1-(联苯-4-基甲基)-2-乙基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、2-甲基-1-(2-硝基苄基)-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、2-甲基-1-(2-硝基苄基)-5-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、1-(联苯-4-基甲基)-2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、1-(4-苄氧苄基)-2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、2-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]-1-[4-(1,2,3-噁二唑-4-基)苄基]苯并咪唑、2-甲基-5-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、1-苯磺酰基-2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、1-苯磺酰基-2-甲基-5-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、
- 25 2-甲基-1-(4-硝基苄基)-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、2-甲基-1-(4-硝基苄基)-5-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、2-甲基-1-(2-苯乙基)-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、2-甲基-1-(2-苯乙基)-5-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、1-(4-氟苄基)-2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、1-(4-氟苄基)-2-甲基-5-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、1-[4-(苯磺酰氨基)-苄基]-2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、1-(联-4-基苯甲基)-2-甲基-6-
- 30

[(2-吡啶甲基)氨基]苯并咪唑、 2-苄基-6-羧基-1-甲基苯并咪唑、 4-乙
 酯基-2-甲基苯并咪唑、 1-(4-苄氧苄基)-6-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、 1-
 (4-苄氧苄基)-6-羧基-2-甲基苯并咪唑、 6-乙酯基-1-[(2'-氟基联苯-4-基)
 甲基]-2-甲基苯并咪唑、 6-羧基-1-[(2'-氟基联苯-4-基)甲基]-2-甲基苯并咪
 5 唑、 6-乙酯基-1-[(2'-氟基联苯-4-基)甲基]-2-甲基苯并咪唑、 6-羧基-1-
 [(2'-氟基联苯-4-基)甲基]-2-甲基苯并咪唑、 6-乙酯基-1-[(3-氟基联苯-4-基)
 甲基]-2-甲基苯并咪唑、 6-羧基-1-[(3-氟基联苯-4-基)甲基]-2-甲基苯并咪
 唑、 1-(4-联苯基甲基)-5-乙酯基-2-乙基苯并咪唑、 1-(4-联苯基甲基)-5-
 羧基-2-乙基苯并咪唑、 6-乙酯基-2-乙基-1-[4-(4-氟苄氧基)苄基]苯并
 10 咪唑、 6-羧基-2-乙基-1-[4-(4-氟苄氧基)苄基]苯并咪唑、 1-[4-(3,4-
 二氯苄氧基)苄基]-6-乙酯基-2-乙基苯并咪唑、 6-羧基-1-[4-(3,4-二氯苄
 氧基)苄基]-2-乙基苯并咪唑、 1-(4-联苯基甲基)-6-(正丁基氨基甲酰基)-2-乙基苯并咪唑、
 1-(4-联苯基甲基)-2-乙基-6-(噻唑-2-基氨基甲酰基)
 苯并咪唑、 1-(4-联苯基甲基)-2-乙基-6-(2-吡啶氨基甲酰基)苯并咪唑、 1-
 15 [仲-(2,4-二氯苄基)]-6-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、 6-羧基-1-[仲-(
 2,4-二氯苄基)]-2-甲基苯并咪唑、 1-(4-联苯基甲基)-2-乙基-6-(苄基氨
 基甲酰基)苯并咪唑、 1-(4-联苯基甲基)-2-乙基-6-(1,3,4-噻二唑-2-基氨基
 甲酰基)苯并咪唑、 1-(4-联苯基甲基)-2-乙基-6-(四唑-5-基氨基甲酰基)苯
 并咪唑、 1-(4-联苯基甲基)-2-乙基-6-(1,3,4-三唑-3-基氨基甲酰基)苯并咪
 20 唑、 1-(4-联苯基甲基)-2-乙基-6-(1,3,4-三唑-2-基氨基甲酰基)苯并咪唑、
 1-(4-联苯基甲基)-2-乙基-6-(4-吡啶氨基甲酰基)苯并咪唑、 1-(4-联苯甲
 基)-2-乙基-6-(3-吡啶氨基甲酰基)苯并咪唑、 1-(2,4-二氯苄基)-2,4-二
 甲基-6-甲酯基苯并咪唑、 6-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-2,4-二甲基苯并咪
 唑、 6-乙酯基-2-甲基-1-(4-苄氧苄基)苯并咪唑、 6-羧基-2-甲基-1-(4-
 25 苄氧苄基)苯并咪唑、 6-乙酯基-2-甲基-1-(2-吡啶甲基)苯并咪唑、 6-羧基
 -2-甲基-1-(2-吡啶甲基)苯并咪唑、 6-乙酯基-2-甲基-1-(4-硝基苄基)苯
 并咪唑、 1-(4-氨基苄基)-6-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、 1-[(4-苯甲酰胺基)
 苄基]-6-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、 1-[(4-苯甲酰胺基)苄基]-6-羧基-2-甲
 基苯并咪唑、 6-乙酯基-2-甲基-1-[4(2-苯亚乙烯基)苄基]苯并咪唑、 6-
 30 乙酯基-2-甲基-1-[4(2-苯乙基)苄基]苯并咪唑、 6-羧基-2-甲基-1-[4-(2-
 苯乙基)苄基]苯并咪唑、 1-[(4-苯甲酰基)苄基]-6-乙酯基-2-甲基苯并咪

唑、 1-[(4-苯甲酰基)苄基]-6-羧基-2-甲基苯并咪唑、 6-羧基-2-甲基-[4-(2-苯亚乙烯基)苄基]苯并咪唑、 1-(二苯并呋喃-2-基甲基)-6-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、 6-羧基-1-(二苯并呋喃-2-基甲基)-2-甲基苯并咪唑、 6-乙酯基-2-甲基-1-(2-喹啉甲基)苯并咪唑、 6-羧基-2-甲基(2-喹啉甲基)苯并咪唑、 1-(2,4-二氯苄基)-2-羟基-6-乙酯基苯并咪唑、 6-乙酯基-2-甲基-1-[3-(4-溴异喹啉基)甲基]苯并咪唑、 6-羧基-2-甲基-1-[3-(4-溴异喹啉基)甲基]苯并咪唑, 等等。

化学式(XI)中的苯并咪唑衍生物具体例子有:

- 10 1-(2-氯苄基)-6-乙酯基-2-苯基苯并咪唑、
2-苄基-5-羧基-1-(2-氯苄基)苯并咪唑、
2-苄基-6-羧基-1-(2-氯苄基)苯并咪唑、
2-苄基-5-羧基-1-(2,4-二氯苄基)苯并咪唑、
2-苄基-6-羧基-1-(2,4-二氯苄基)苯并咪唑、
2-苄基-1-(2-氯苄基)-6-乙酯基-苯并咪唑、
15 2-苄基-1-(2-氯苄基)-5-乙酯基-苯并咪唑、
2-苄基-1-(2,4-二氯苄基)-6-乙酯基-苯并咪唑、
2-苄基-1-(2,4-二氯苄基)-5-乙酯基-苯并咪唑、
1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑-6-乙酸、
1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑-6-丙烯酸甲酯、
20 1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑-6-丙烯酸、
1-(2-氯苄基)-6-[2-(吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、
1-(联苯-4-基甲基)-6-乙酯基-2-甲氧甲基苯并咪唑、
1-(联苯-4-基甲基)-6-羧基-2-甲氧甲基苯并咪唑、
1-(4-苄氧苄基)-6-乙酯基-2-甲氧甲基苯并咪唑、
25 1-(4-苄氧苄基)-6-羧基-2-甲氧甲基苯并咪唑、
1-(2,4-二氯苄基)-6-乙酯基-2-甲氧甲基苯并咪唑、
6-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲氧甲基苯并咪唑, 等等。

化学式(XII)中的苯并咪唑衍生物具体例子有:

- 30 6-叔丁氧羰基氨基-1-(2-氯苄基)-2-正丙基苯并咪唑、
1-(2-氯苄基)-6-甲磺酰氨基-2-正丙基苯并咪唑、

6-乙酰氨基-1-(2-氯苄基)-2-正丙基苯并咪唑、

6-氨基-1-(2-氯苄基)-2-正丙基苯并咪唑、

1-(2-氯苄基)-2-正丙基-6-脲基苯并咪唑、

6-叔丁氧羰氨基-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、

5 6-氨基-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、

6-(1-丁磺酰氨基)-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑，等等。

化学式(X III)中的苯并咪唑衍生物具体例子有：1-(2-氯苄基)-6-氟基-2-环丙基苯并咪唑和1-(2-氯苄基)-6-氟基-2-正丙基苯并咪唑等。化学式

(VI)中的苯并咪唑衍生物具体例子有：1-(2-氯苄基)-6-(4-二甲氨基苯甲
10 基氨基甲酰基)-2-正丙基苯并咪唑、1-(2-氯苄基)-2-正丙基-6-硫代吗啉
代羰基苯并咪唑、1-(2-氯苄基)-2-环丙基-6-(2-吡啶氨基甲酰基)-苯并咪
唑、6-(2-羧基-1-吡咯烷基羰基)-1-(2-氯苄基)-2-正丙基苯并咪唑、1-
(2-氯苄基)-6-[N-甲基-N-(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]-2-正丙基苯并咪唑、
1-(2-氯苄基)-6-胡椒基氨基甲酰基-2-正丙基苯并咪唑、1-(2-氯苄基)-6-
15 (高哌啶子基氨基甲酰基)-2-正丙基苯并咪唑、1-(2-氯苄基)-6-[N-甲基-
N-(2-吡啶基)氨基甲酰基]-2-正丙基苯并咪唑、2-正丁基-1-(2-氟苄基)-
6-[N-甲基-N-(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、2-环丙基-1-(2-氟苄
基)-6-(胡椒基氨基甲酰基)苯并咪唑、2-[[1-(2-氯苄基)-2-乙基苯并咪唑
-6-基]羰基氨基甲基]吡啶-1-氧化物、1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-6-(2-吡啶
20 氨基甲酰基)苯并咪唑，等等。

本发明的范围还包括下列新颖的苯并咪唑衍生物：1-(2-溴苄基)-6-乙
酯基-2-正丙基苯并咪唑、6-乙酯基-1-(2-氟苄基)-2-正丙基苯并咪唑、6-
乙酯基-1-(4-氟苄基)-2-正丙基苯并咪唑、6-乙酯基-1-(3-氟苄基)-2-正
丙基苯并咪唑、1-(2,6-氯苄基)-6-乙酯基-2-正丙基苯并咪唑、1-(3-
25 甲基苄基)-6-乙酯基-2-正丙基苯并咪唑、2-环丙基-6-乙酯基-1-(2-氟苄
基)苯并咪唑、1-(2-氯苄基)-2-环丁基-6-乙酯基苯并咪唑、1-(2-氯苄
基)-6-乙酯基-2-正戊基苯并咪唑、5-羧基-1-(2-氯苄基)-2-正丙基苯并咪
唑、6-羧基-1-(3-甲基苄基)-2-正丙基苯并咪唑、2-正丁基-7-羧基-1-(2-
氯苄基)苯并咪唑、6-羧基-1-(2-氟苄基)-2-环丙基苯并咪唑、2-正丁基-
30 6-羧基-1-(2-氟苄基)苯并咪唑、1-(2-氯苄基)-6-氯羰基-2-环丙基苯并咪

唑、 1-(2-氯苄基)-6-吗啉代氨基甲酰基-2-正丙基苯并咪唑、 2-正丁基-
 1-(2-氯苄基)-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 2-正丁基-5-氨基
 甲酰基-1-(2-氯苄基)苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-2-环丙基-6-吗啉代羰基苯
 并咪唑、 1-(2-氯苄基)-2-环丙基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪
 5 唑、 1-(2-氯苄基)-2-环丁基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、
 1-(2-氯苄基)-2-正丙基-5-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 1-(2-氯
 苄基)-6-苯基氨基甲酰基-2-正丙基苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-2-正丙基-6-
 [(4-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-2-正丙基-6-[(3-吡
 啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 1-(3-甲基苄基)-2-正丙基-6-[(2-吡啶甲
 10 基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-2-乙基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲
 酰基]苯并咪唑、 2-正丁基-1-(2-氯苄基)-7-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯
 并咪唑、 2-正丁基-1-(2-氯苄基)-6-[(2-吡啶甲基氨基甲酰基)]苯并咪
 唑、 1-(2-氯苄基)-6-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、 1-(3-氯苄基)-6-乙酯基
 -2-正丙基苯并咪唑、 1-苄基-6-乙酯基-2-正丙基苯并咪唑、 1-(4-氯苄
 15 基)-6-乙酯基-2-正丙基苯并咪唑、 6-乙酯基-2-甲基-1-[2-(三氟甲基)苄
 基]苯并咪唑、 6-乙酯基-2-甲基-1-[4-(三氟甲基)苄基]苯并咪唑、 1-
 (3,4-二氯苄基)-6-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、 6-乙酯基-2-甲基-1-(2-甲基
 苄基)苯并咪唑、 1-苄基-6-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、 1-(4-叔丁基苄基)-
 6-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、 1-(2-氯苄基)-5-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、
 20 1-(2,6-二氯苄基)-6-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、 1-(2,4-二氯苄基)-6-乙酯
 基-2-甲基苯并咪唑、 6-羧基-1-(4-氯苄基)-2-正丙基苯并咪唑、 6-羧基-
 1-(2,6-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、 6-羧基-2-甲基-1-[2-(三氟甲基)苄
 基]苯并咪唑、 6-羧基-2-甲基-1-[4-(三氟甲基)苄基]苯并咪唑、 6-羧基
 -1-(3,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、 1-苄基-6-羧基-2-正丙基苯并咪
 25 唑、 6-羧基-1-(3-氯苄基)-2-正丙基苯并咪唑、 6-羧基-1-(2,4-二氯苄
 基)-2-甲基苯并咪唑、 1-(4-叔丁基苄基)-6-羧基-2-甲基苯并咪唑、 6-羧
 基-2-甲基-1-(2-甲基苄基)苯并咪唑、 1-苄基-6-羧基-2-甲基苯并咪唑、
 5-羧基-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、 6-羧基-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯
 并咪唑、 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪
 30 唑、 1-(2-氯苄基)-2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、 1-(3-

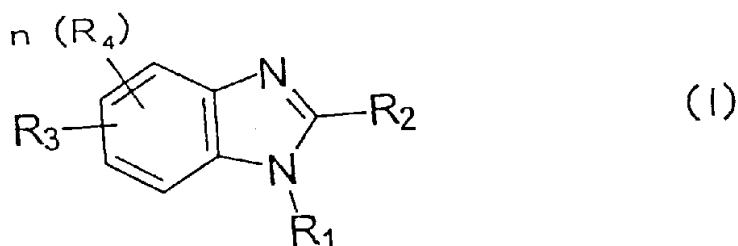
氯苄基)-2-正丙基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、1-苄基-2-
 正丙基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、1-(4-氯苄基)-2-
 正丙基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、1-(2,6-二氯苄基)-
 2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)
 5 氨基甲酰基]-1-[2-(三氟甲基)苄基]苯并咪唑、2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)
 氨基甲酰基]-1-[4-(三氟甲基)苄基]苯并咪唑、1-(3,4-二氯苄基)-2-甲基
 -6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、2-甲基-1-(2-甲基苄基)-6-[(2-
 吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、1-苄基-2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲
 酰基]苯并咪唑、1-(4-叔丁基苄基)-2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]
 10 苯并咪唑、6-氨基甲酰基-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、1-(2,4-二
 氯苄基)-2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、1-(2,4-二氯苄
 基)-2-甲基-5-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑、1-(2,4-二氯苄基)-
 7-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、7-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、
 1-(2,4-二氯苄基)-4-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、4-羧基-1-(2,4-二氯苄
 15 基)-2-甲基苯并咪唑、1-(2,4-二氯苄基)-5-乙酯基-2-甲基苯并咪唑、5-
 羧基-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、6-(叔丁基氨基甲酰基)-1-
 (2,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑。

上文所述的本发明苯并咪唑衍生物及其药物可接受盐可有效地防止和
 治疗各种疾病，例如，基于其抑制血糖浓度的活性，可以有效地防止和治疗
 20 葡萄糖耐受性下降，糖尿病(II型糖尿病)，糖尿病合并症(如糖尿病的肾病、
 糖尿病的神经病、糖尿病的视网膜疾病，等等)，胰岛素抗药性综合症(如胰
 岛素受体紊乱、Rabson - Mendenhall 综合症、leprechaunism、Kobberling
 - Dunnigan 综合症、Seip 综合症、Lawrence 综合症、Cushing 综合症、肢
 端肥大症等等)、高血脂症、动脉粥样硬化、心血管失调(如心绞痛、心力衰
 25 竭等)、高血糖症(如，糖的新陈代谢异常如进食紊乱等)和高血压；基于其抑
 制 cGMP - PDE(特别是 PDE) - V)的活性、平滑肌肉松弛活性、支气管扩张
 活性、血管舒张活性、平滑肌细胞抑制活性和抗过敏活性，可以有效地防止
 和治疗心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血的心力衰竭、肾小球病(如糖尿
 病的肾小球硬化，等)、肾小管间质紊乱(如，由 FK506、环孢菌素等引起的
 30 肾病等)、肾衰竭、动脉粥样硬化、血管狭窄(如，经皮的动脉成形术后)、末

梢血管病、大脑中风、慢性可逆梗阻(如, 支气管炎、气喘(慢性气喘、过敏气喘)等), 过敏性鼻炎、荨麻疹、青光眼、以肠动力紊乱为特征的疾病(如过敏性肠病综合症等)、阳萎(如器质性阳萎、精神性阳萎等), 以及糖尿病合并症(如, 糖尿病的坏疽、糖尿病的有关节病、糖尿病的肾小球硬化、糖尿病的皮肤病、糖尿病的神症、糖尿病的白内障、糖尿病的视网膜疾病、等等)、肾炎、癌性的恶病质、或 PTCA 后的再狭窄。

另外, 本发明人还发现在日本专利申请公开 No.5 - 222000 中公开的作为 c - GMP 磷酸二酯酶抑制剂的苯并咪唑衍生物也具有上述活性。本发明人现还证实这些苯并咪唑衍生物如同上述所提及的化合物一样也可以有效地用于防止和治疗上述疾病。

相应地, 本发明还包括含有下式(I)任一种苯并咪唑衍生物及其药用盐作为活性成分的药物组合物, 其可有效地用于防止和治疗下列疾病: 葡萄糖耐受性下降, 糖尿病(II 型糖尿病), 糖尿病合并症(如糖尿病的肾病、糖尿病的神症、糖尿病的视网膜疾病, 等等), 胰岛素抗药性综合症(如胰岛素受体紊乱、Rabson - Mendenhall 综合症、leprechaunism、Kobberling - Dunnigan 综合症、Seip 综合症、Lawrence 综合症、Cushing 综合症、肢端肥大症、等等)、高血脂症、动脉粥样硬化、心血管失调(如心绞痛、心力衰竭等)、高血糖症(如, 糖的新陈代谢异常如进食紊乱等), 或高血压; 或心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血的心力衰竭、肾小球病(如糖尿病的肾小球硬化, 等)、肾小管间质紊乱(如, 由 FK506, 环孢菌素等引起的肾病等)、肾衰竭、动脉粥样硬化、血管狭窄(如, 经皮的动脉成形术后)、末梢血管病、大脑中风、慢性可逆梗阻(如, 支气管炎、气喘(慢性气喘、过敏气喘)等)、过敏性鼻炎、荨麻疹、青光眼、以肠动力紊乱为特征的疾病(如过敏性肠病综合症等)、阳萎(如器质性阳萎、精神性阳萎等), 以及糖尿病合并症(如, 糖尿病的坏疽、糖尿病的有关节病、糖尿病的肾小球硬化、糖尿病的皮肤病、糖尿病的神症、糖尿病的白内障、糖尿病的视网膜疾病、等等)、肾炎、癌性的恶病质、或 PTCA 后的再狭窄。



在式(1)中:

R_1 代表氢原子、芳基磺酰基或低级烷基; 该低级烷基可以被芳基或取代的芳基取代(所述芳基的取代基为一个或两个取代基, 其选自卤素原子、卤芳基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、硝基、氨基、氰基、芳基、芳基低级烷基, 芳基低级烷氧基、卤芳基低级烷氧基、芳基磺酰基低级烷基、芳基磺酰氨基、氟芳基以及杂环基)。该低级烷基也可被杂环基取代;

R_2 代表氢原子、低级环烷基、羟基、低级烷氧基、巯基、低级烷硫基、氨基、低级烷氨基、羧基、芳基或低级烷基; 该低级烷基可以被卤素原子、低级烷氧基、氰基、氟羰基、芳基或杂环基取代;

R_3 代表羧基、酯化的羧基、酰胺化了的羧基、氨基、酰氨基或磺酰基; 所述氨基和所述酰氨基可以被酰基或磺酰基取代; 并且卤素原子、氨基或酰氨基与所述磺酰基相连; 或 R_3 可由低级亚烷基或亚链烯基键合到骨架上;

R_4 代表了中性取代基;

R_4 包括卤原子、低级烷基、芳烷基、炔基、低级烷氧基及其卤代基团。若 R_4 为烃基, 其可以是饱和或不饱和、线型或环状的, 甚至是支链的。对于卤原子和卤素取代的基团, 卤素种类并不特别限定。对于卤素取代的基团, 所取代的卤素原子数目也并不特别限制。

n 为 0 - 3 的整数。因此, 骨架上可连接一、二、三个 R_4 , 或没有 R_4 。

相对其它取代基, R_4 的位置可以是邻、间和对位。

式(I)苯并咪唑衍生物的具体实例包括:

2 - 丁基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - 乙氧羰基苯并咪唑,

1 - (4 - 溴 - 2 - 氟苄基) - 2 - 丁基 - 6 - 乙氧羰基苯并咪唑,

2 - 丁基 - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 6 - 乙氧羰基苯并咪唑,

2 - 丁基 - 6 - 乙氧羰基 - 1 - (4 - 甲氧基羰基苄基)苯并咪唑,

2 - 丁基 - 6 - 乙氧羰基 - 1 - (2 - 氟苄基)苯并咪唑,

- 2 - 丁基 - 6 - 乙氧羰基 - 1 - (2 - 三氟甲基苄基)苯并咪唑,
 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 乙基苯并咪唑,
 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 丙基苯并咪唑,
 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 环丙基 - 6 - 乙氧羰基苯并咪唑,
 5 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 异丙基苯并咪唑,
 2 - 丁基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 5 - 乙氧羰基苯并咪唑,
 2 - 丁基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 7 - 乙氧羰基苯并咪唑,
 1 - (2 - 氯苄基) - 5 - 乙氧羰基 - 2 - 丙基苯并咪唑,
 2 - 丁基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - 羧基苯并咪唑,
 10 2 - 丁基 - 6 - 羧基 - 1 - (4 - 羧苄基)苯并咪唑,
 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 乙基苯并咪唑,
 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 丙基苯并咪唑,
 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 环丙基苯并咪唑,
 2 - 丁基 - 5 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基)咪唑,
 15 2 - 丁基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - 二甲基氨基甲酰基苯并咪唑,
 6 - (苄基氨基甲酰基) - 2 - 丁基 - 1 - (2 - 氯苄基)苯并咪唑,
 2 - 丁基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - 吗啉代羰基苯并咪唑,
 2 - 丁基 - 6 - 氨基甲酰基 - (2 - 氯苄基) - 苯并咪唑,
 2 - 丁基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - (4 - 甲基哌嗪基)羰基苯并咪唑,
 20 2 - 丁基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - (甲基氨基甲酰基)苯并咪唑,
 6 - 氨基甲酰基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 乙基苯并咪唑,
 6 - 氨基甲酰基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 丙基苯并咪唑,
 6 - 氨基甲酰基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 环丙基苯并咪唑,
 2 - 丁基 - 5 - 氨基甲酰基 - 1 - (2 - 氯苄基)苯并咪唑,
 25 2 - 丁基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - (异丙羰基)苯并咪唑,
 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - 氯甲酰 - 2 - 丙基苯并咪唑,
 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - (甲氨基甲酰基) - 2 - 丙基苯并咪唑,
 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - (乙氨基甲酰基) - 2 - 丙基苯并咪唑,
 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - (异丙氨基甲酰基) - 2 - 丙基苯并咪唑,
 30 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - (哌啶子基羰基) - 2 - 丙基苯并咪唑,
 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - (吗啉代羰基) - 2 - 丙基苯并咪唑,

1 - (2 - 氯苄基) - 6 - (2 - 吗啉代乙基)氨基甲酰基 - 2 - 丙基苯并咪唑,
1 - (2 - 氯苄基) - 6 - [4 - (2 - 羟乙基)哌嗪基]羧基 - 2 - 丙基苯并咪唑,
1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 丙基 - 6 - (2 - 吡啶甲基)氨基甲酰基苯并咪唑,
1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 丙基 - 6 - [4 - (4 - 苯基 - 1,2,3,6 - 四氢吡啶 - 1
5 - 基)丁基]氨基甲酰基苯并咪唑等。

为了利用本发明的苯并咪唑衍生物治疗上面所述疾病或机能障碍, 可将其配制成一般形式的药物组合物, 这种药物组合物含有任一种上述衍生物以及药物可接受载体, 如有机或无机固体或液体媒介物; 而且其适于口服、肠胃外投药或外敷。药物组合物可以是片剂、粒剂、粉剂、胶囊等任何固体形式, 或者是溶剂、悬浮液、糖浆、乳剂、柠檬水等任何液体形式。

如果需要, 该药物组合物还可以含有药物助剂、稳定剂、湿润剂以及任何通用添加剂, 如乳糖、柠檬酸、酒石酸、硬脂酸、硬脂酸镁、白土、蔗糖、玉米淀粉、滑石、明胶、琼脂、果胶、花生油、橄榄油、可可油、乙二醇等。

根据病人的年龄和病情、疾病或障碍的类型和情况以及所用衍生物的类型, 上述本发明的衍生物的用量可以变化。一般地, 对于口服, 衍生物的剂量可以是 1 到 100mg/kg; 而对于肌肉注射或静脉内注射, 剂量为 0.1 到 10mg/kg。病人施用这样的单位剂量为每天 1 到 4 次。

图 1 表示化合物(42)到化合物(47)的化学式。

图 2 表示化合物(48)到化合物(53)的化学式。

20 图 3 表示化合物(54)到化合物(59)的化学式。

图 4 表示化合物(60)到化合物(65)的化学式。

图 5 表示化合物(66)到化合物(71)的化学式。

图 6 表示化合物(72)到化合物(77)的化学式。

图 7 表示化合物(78)到化合物(83)的化学式。

25 图 8 表示化合物(84)到化合物(89)的化学式。

图 9 表示化合物(90)到化合物(95)的化学式。

图 10 表示化合物(96)到化合物(101)的化学式。

图 11 表示化合物(102)到化合物(107)的化学式。

图 12 表示化合物(108)到化合物(113)的化学式。

30 图 13 表示化合物(114)到化合物(119)的化学式。

图 14 表示化合物(120)到化合物(125)的化学式。

- 图 15 表示化合物(126)到化合物(131)的化学式。
图 16 表示化合物(132)到化合物(137)的化学式。
图 17 表示化合物(138)到化合物(143)的化学式。
图 18 表示化合物(144)到化合物(149)的化学式。
5 图 19 表示化合物(150)到化合物(155)的化学式。
图 20 表示化合物(156)到化合物(161)的化学式。
图 21 表示化合物(162)到化合物(167)的化学式。
图 22 表示化合物(168)到化合物(173)的化学式。
图 23 表示化合物(174)到化合物(179)的化学式。
10 图 24 表示化合物(180)到化合物(185)的化学式。
图 25 表示化合物(186)到化合物(191)的化学式。
图 26 表示化合物(192)到化合物(197)的化学式。
图 27 表示化合物(198)到化合物(203)的化学式。
图 28 表示化合物(204)到化合物(209)的化学式。
15 图 29 表示化合物(210)到化合物(215)的化学式。
图 30 表示化合物(216)到化合物(221)的化学式。
图 31 表示化合物(222)到化合物(227)的化学式。
图 32 表示化合物(228)到化合物(233)的化学式。
图 33 表示化合物(234)到化合物(239)的化学式。
20 图 34 表示化合物(240)到化合物(245)的化学式。
图 35 表示化合物(246)到化合物(251)的化学式。
图 36 表示化合物(252)到化合物(257)的化学式。
图 37 表示化合物(258)到化合物(263)的化学式。
图 38 表示化合物(264)到化合物(269)的化学式。
25 图 39 表示化合物(270)到化合物(275)的化学式。
图 40 表示化合物(276)到化合物(281)的化学式。
图 41 表示化合物(282)到化合物(287)的化学式。
图 42 表示化合物(288)到化合物(293)的化学式。
图 43 表示化合物(294)到化合物(299)的化学式。
30 图 44 表示化合物(300)到化合物(305)的化学式。
图 45 表示化合物(306)到化合物(311)的化学式。

图 46 表示化合物(312)到化合物(316)的化学式。

图 47 表示化合物(317)到化合物(322)的化学式。

图 48 表示化合物(323)到化合物(328)的化学式。

图 49 表示化合物(329)到化合物(334)的化学式。

5 图 50 表示化合物(335)到化合物(340)的化学式。

图 51 表示化合物(341)到化合物(346)的化学式。

图 52 表示化合物(347)到化合物(352)的化学式。

图 53 表示化合物(353)到化合物(358)的化学式。

图 54 表示化合物(359)到化合物(364)的化学式。

10 图 55 表示化合物(365)到化合物(370)的化学式。

图 56 表示化合物(371)到化合物(376)的化学式。

图 57 表示化合物(377)到化合物(382)的化学式。

图 58 表示化合物(383)到化合物(386)的化学式。

实施本发明的最佳方式

15 参照下面实施例，对本发明进行更具体地说明。但是本发明并不限于此。

制备例 1

乙基 3 - [N - (2 - 溴苄基)丁酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯的制备

20 室温下，在 N₂ 氛围中，将 100 毫克氢化钠(60 % 油包水悬浮液)分为几份加入到 10ml 含有 247mg 乙基 3 - 丁酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯的 N,N - 二甲基甲酰胺溶液中。相同温度下，搅拌反应悬浮液 1 个小时，然后滴加 2ml 含 244mg 2 - 溴苄基溴的 N,N - 二甲基甲酰胺溶液，历时 10 分钟。室温下，搅拌反应混合物 1 个小时，然后将其倒入冰水中。沉淀的油状物质用二氯甲烷萃取。有机溶剂层经水洗，干燥，然后减压浓缩。残余经硅胶闪蒸柱色谱
25 法展开，然后用 25 % 乙酸乙酯和正己烷的混合物洗脱，就得到 540mg 黄色油状的乙基 3 - [N - (2 - 溴苄基)丁酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯。

产品性质:

30 ¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 0.87 (3H, t, J=8Hz), 1.48 (3H, t, J=8Hz), 1.68 (2H, sextet, J=8Hz), 2.03 (2H, t, J=8Hz), 4.30-4.46 (2H, m), 4.70 (1H, d, J=15Hz), 5.40 (1H, d, J=15Hz), 7.08-7.34 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.58 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.66 (1H, d, J=1Hz), 7.96 (1H, d, J=8Hz) 8.16 (1H, dd, J=1, 8Hz)

制备例 2

乙基 3 - [N - (2 - 氯苄基)苯甲酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯的制备

以制备例 1 的同样方式, 从 450mg 乙基 3 - 苯甲酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 243mg 2 - 氯苄基溴制得 480mg 题述化合物的黄色结晶。

5 产品性质:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.35 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.35 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 4.76 (1H, bd, $J=15\text{Hz}$), 5.82 (1H, bd, $J=15\text{Hz}$), 7.10-8.00 (12H, m)

mp : 111-113°C

10 制备例 3

乙基 3 - [N - (2 - 氟苄基)丁酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯的制备

以制备例 1 相同方式, 由 300mg 乙基 3 - 丁酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 243mg 2 - 氟苄基溴生成 394mg 题述化合物的黄色油状物。

产品性质:

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.85 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.40 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.65 (2H, sextet, $J=8\text{Hz}$), 1.98 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.30-4.45 (2H, m), 4.60 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.25 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.88 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.08 (2H, dd, $J=5, 8\text{Hz}$), 7.24 (1H, dt, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.41 (1H, dt, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$)

20 制备例 4

乙基 3 - [N - (4 - 氟苄基)丁酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯的合成

以制备例 1 的相同方式, 由 300mg 乙基 3 - 丁酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 243mg 4 - 氟苄基溴生成 400mg 题述化合物的黄色油状物。

产品性质:

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.86 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.37 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.56-1.76 (2H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 4.32-4.46 (2H, m), 4.40 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 5.23 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 6.95 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.10 (2H, dd, $J=5, 8\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$)

30 制备例 5

乙基 3 - [N - (2 - 氯苄基)丁酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯的制备

将 296mg 碳酸钾加入到含有 200mg 乙基 3 - 丁酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 154mg 2 - 氟基苄基溴的 N,N - 二甲基甲酰胺的溶液中, 混合物于 20℃ 搅拌 3 小时。反应混合物用乙酸乙酯和水萃取。有机层用水和氯化钠溶液洗涤, 然后用硫酸镁干燥。在减压条件下将溶剂蒸出得到 330mg 黄色油状的

5 题述化合物。

产品性质:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.86 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.49 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.67 (2H, sextet, $J=8\text{Hz}$), 2.02 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.28-4.52 (2H, m), 4.90 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 5.28 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.40 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.61 (1H, dt, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 8.22 (1H, dd, $J=1, 10\text{Hz}$)

10

制备例 6

以产品例 5 相同方式制备下列化合物。

制备例 6 - 1

乙基 3 - [N - (3 - 氟代苄基)丁酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯

15 产品性能: 黄色油

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.86 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.35 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.68 (2H, m), 2.00 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.36 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 4.40 (2H, m), 5.31 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.85-7.28 (4H, m), 7.60 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 8.16 (1H, dd, $J=10, 1.5\text{Hz}$)

20 制备例 6 - 2

乙基 4 - 硝基 - 3 - [N - (2 - 吡啶甲基) - 正 - 丁酰氨基]苯甲酸酯

该化合物立即用于随后步骤, 其为黄色油状。

制备例 6 - 3

乙基 3 - [N - (2,6 - 二氟代苄基)丁酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯

25 化合物性质:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.89 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.38 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.70 (2H, m), 2.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.36 (2H, m), 4.96 (1H, d, $J=13.5\text{Hz}$), 5.70 (1H, d, $J=13.5\text{Hz}$), 7.10-7.28 (3H, m), 7.49 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.14 (1H, dd, $J=7.5$ 和 1.5Hz)

mp : 85-89°C

30

制备例 6 - 4

乙基 3 - [N - (3 - 甲基苄基)丙酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯

该化合物立即用于随后步骤, 性质为黄色油。

制备例 6 - 5

- 5 乙基 3 - [N - (2 - 氟代苄基)环丙烷羰基氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯
化合物性质为黄色油。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.60-0.71 (2H, m), 0.99-1.14 (3H, m), 1.38 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.37 (2H, m), 4.62 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 5.30 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 6.92 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.10 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.26 (1H, m), 7.42 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.80 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.14 (1H, dd, $J=7.5$ 和 2Hz)

制备例 6 - 6

乙基 - 3 - [N - (2 - 氯代苄基)环丁烷羰基氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯
化合物性质:

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.37 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.68-1.87 (4H, m), 2.22-2.58 (2H, m), 2.75-2.94 (1H, m), 4.23-4.46 (2H, m), 4.63 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 5.45 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.14-7.24 (3H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.56 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.13 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$)

20 制备例 6 - 7

乙基 3 - 环丁烷羰基氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯

化合物性质:

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.43 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.86-2.19 (2H, m), 2.22-2.54 (4H, m), 3.20-3.41 (1H, m), 4.43 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=10, 2\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 9.45 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

mp : 94-96°C

制备例 7

3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酰胺的制备

- 30 在 N_2 条件下, 将草酰氯(3.91ml)逐滴加到 50ml 含 7.00g 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸的二氯甲烷溶液中, 同时用冰冷却; 用冰冷却的条件下, 搅拌混合物 1 小时, 接着室温下继续搅拌 2.5 小时。减压下蒸馏出反应溶剂,

残余物溶解在 50ml 四氢呋喃中。N₂ 气条件下，将溶液滴加到 28 % 的氨水中同时用冰冷却。搅拌反应溶液 1 小时，接着将水和乙酸乙酯加入其中。经过滤可收集大约 8g 固体沉淀。滤液分离后，对有机层水洗，硫酸镁干燥。接着减压馏出溶剂得到残余物。合并固体沉淀和残余物，用热乙酸乙酯洗涤，经过滤得到 4.94g 题述的化合物。

化合物的性质:

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.08 (3H, s), 7.68 (1H, br s), 7.78 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.94-8.05 (2H, m), 8.23 (1H, brs)
Mass (FAB) : 224

10 制备例 8

3 - [N - (2 - 氯苄基)乙酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酰胺的制备
以与制备例 7 相同的方式制得题述的化合物。

化合物的性质:

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.86 (3H, s), 4.64 (1H, d, J=15Hz), 5.06 (1H, d, J=15Hz), 7.22-7.40 (4H, m), 7.73 (1H, br s), 7.84 (1H, d, J=2Hz), 8.03 (1H, dd, J=9, 2Hz), 8.14 (1H, d, J=9Hz), 8.22 (1H, br s)

制备例 9

3 - [N - (2 - 氯苄基)乙酰氨基] - 4 - 硝基苄腈(benznitrile)的制备

20 N₂ 条件下，将 30ml 1,4 - 二噁烷逐滴加到 4ml 含有 1.70ml 四氯化钛的二氯甲烷溶液中，同时以冰冷却。接着将 65ml 含有 2.70g 3 - [N - (2 - 氯苄基)乙酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酰胺的 1,4 - 二噁烷溶液逐滴加入。将混合物搅拌 15 分钟，再加入 3.14g 三乙胺。在用冰冷却的同时，搅拌混合物 2 个小时。反应完全后，减压下蒸馏出溶剂，用乙酸乙酯和水萃取残余物。有机层
25 用水洗涤，硫酸镁干燥。接着在减压下馏出溶剂。用柱色谱法[200ml，正己烷和乙酸乙酯按 4: 1 的比例混合物]纯化残余物，得到 1.21g 题述的化合物。

化合物的性质:

30 ¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.92 (3H, s), 4.61 (1H, d, J=15Hz), 5.40 (1H, d, J=15Hz), 7.18-7.50 (5H, m), 7.80 (1H, dd, J=9, 2Hz), 8.01 (1H, d, J=9Hz) Mass (FAB) : 300
IR (Nujol) : 2250cm⁻¹

制备例 10

3 - [N - (2 - 氯苄基)氨基] - 4 - 硝基苄腈的制备

将 1ml 35 % 的盐酸加到 10ml 含有 850mg 3 - [N - (2 - 氯苄基)乙酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酰胺的 1,4 - 二噁烷溶液中, 回流加热混合物 4 天。减压下, 从反应溶液中蒸馏出溶剂后, 将反应残余倒入水和氯仿混合物中使残余物分离。有机层水洗, 硫酸镁干燥。减压下馏出溶剂。用柱色谱法[50ml 氯仿]纯化残余物, 得到 230mg 题述的化合物。

化合物的性质:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 4.65 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 6.93 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.25-7.40 (3H, m), 7.40-7.54 (1H, m), 8.30 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.45 (1H, br s)

Mass (FAB) : 258

IR (Nujol) : 2220cm^{-1}

制备例 11

4 - 氨基 - 3 - [N - (2 - 氯苄基)氨基] - 苄腈的制备

在三个大气压下在氢气氛中, 将 50mg 含 10 % 钨的钨碳催化剂(碳为载体)加入 261mg 3 - [N - (2 - 氯苄基)氨基] - 4 - 硝基苄腈、15ml 甲醇和 3ml 1,4 - 二噁烷的混合溶液中进行催化还原反应。反应完全后, 反应溶液经 C 盐(celite)过滤, 减压下馏出滤液。所得固体物质经乙醚洗涤, 过滤后得到 196mg 题述的化合物。

化合物的性质:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ) : 4.39 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.57 (1H, t, $J=5\text{Hz}$), 5.69 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.88 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.25- 7.41 (3H, m), 7.44-7.54 (1H, m)

实施例 1

1 - (2 - 溴苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 正丙基 - 苯并咪唑(42)的合成

将 390mg 乙基 3 - [N - (2 - 溴苄基)丁酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯和 210mg 还原铁加入 1ml 乙酸和 2ml 乙醇的混合液中得到悬浮液, 将悬浮液回流 1 小时同时剧烈搅拌。反应完全后, 将反应溶液冷却经 C 盐过滤, 减压下将滤液浓缩。加入乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液将残余物分离。有机溶剂层干燥后, 减压下蒸馏出溶剂, 得到褐色残余物。用闪蒸柱色谱法纯化残余物, 得到 160mg 题述化合物(42)的黄色结晶。

化合物(42)的性质:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.04 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.40 (3H, t, $J=8\text{Hz}$),
1.78-1.98 (2H, m), 2.34 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.38 (2H, q, $J=8\text{Hz}$),
5.45 (2H, s), 6.65 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.13 (1H,
t, $J=8\text{Hz}$), 7.28 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.99 (1H,
d, $J=10\text{Hz}$), 8.02 (1H, s)
mp : 134-135°C

实施例 2

1 - (2 - 氟基苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 正丙基苯并咪唑(43)的合成

以实施例 1 相同方式, 由 390mg 乙基 3 - [N - (2 - 氟基苄基)丁酰氨基]
- 4 - 硝基苯甲酸酯生成 160mg 题述化合物(43)的无色结晶。

化合物(43)的性质:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.04 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.40 (3H, t, $J=8\text{Hz}$),
1.88 (2H, sextet, $J=8\text{Hz}$), 2.80 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.38 (2H, q,
 $J=8\text{Hz}$), 5.62 (2H, s), 6.57-6.63 (1H, m), 7.38-7.50 (2H, m), 7.78
(1H, dd, $J=1$, 8Hz), 7.79 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=1\text{Hz}$),
8.03 (1H, dd, $J=1$, 8Hz)
mp : 132-134°C

实施例 3

1 - (2 - 氯代苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 苯基苯并咪唑(44)的合成

以实施例 1 相同方式由 460mg 乙基 3-[N - (2 - 氯代苄基)苯甲酰氨基]

- 4 - 硝基苯甲酸酯生成 220mg 题述化合物(44)的黄色结晶。

化合物 44 的性质:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.40 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.38 (2H, q, $J=8\text{Hz}$),
5.56 (2H, s), 6.72 (H, dd, $J=1$, 8Hz), 7.18 (1H, dt, $J=1$, 8Hz),
7.30 (1H, dt, $J=1$, 8Hz), 7.45-7.55 (4H, m), 7.64 (1H, d, $J=1\text{Hz}$),
7.68 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.95 (1H, s), 8.08
(1H, dd, $J=1$, 8Hz)
mp : 140-142°C

实施例 4

6 - 乙氧羰基 - 1 - (2 - 氟代苄基) - 2 - 正丙基苯并咪唑(45)的合成。

以实施例 1 相同方式, 由 390mg 乙基 3 - [N - (2 - 氟代苄基)丁酰氨基]-4

- 硝基苯甲酸酯生成 160mg 题述化合物(45)的无色结晶。

化合物(45)的性质:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.04 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.40 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.78-1.98 (2H, m), 2.34 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.38 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 5.45 (2H, s), 6.65 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.13 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.28 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 8.02 (1H, s)

mp : 134-135°C

实施例 5

6 - 乙氧羰基 - 1 - (4 - 氟代苄基) - 2 - 正丙基 - 苯并咪唑(46)的合成。

以实施例 1 相同方式, 由 400mg 乙基 3 - [N - (4 - 氟代苄基)丁酰氨基]-4 - 硝基苯甲酸酯生成 160mg 所述化合物(46)的无色结晶。

化合物(46)的性质:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.04 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.40 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.88 (2H, sextet, $J=8\text{Hz}$), 2.82 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.38 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 5.38 (2H, s), 7.00 (4H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.00 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$)

mp : 134-135°C

实施例 6

以与实施例 1 相同的方式制备下列化合物。

实施例 6 - 1

6 - 乙基羰基 - 2 - 正丙基 - 1 - (2 - 吡啶基甲基)苯并咪唑(47)

化合物(47)的性质

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.03 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.39 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.89 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.38 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.50 (2H, s), 6.72 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.24 (1H, m), 7.58 (1H, dt, $J=7.5, 1.5\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.96-8.02 (2H, m), 8.60 (1H, d, $J=4\text{Hz}$)

mp : 84-85°C

实施例 6 - 2

6 - 乙氧羰基 - 1 - (3 - 氟代苄基) - 2 - 正丙基苯并咪唑(48)

化合物(48)的性质

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.04 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.39 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.90 (2H, m), 2.81 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.39 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.39 (2H, s), 6.70-6.84 (2H, m), 7.00 (1H, dt, $J=8.5$ and 1.5Hz), 7.78 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

mp : 142-146°C

5 实施例 6 - 3

1 - (2,6 - 二氯代苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 正丙基苯并咪唑(49)
化合物(49)的性质

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.03 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.38 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.88 (2H, m), 2.93 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.34 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.61 (2H, s), 7.26 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.91 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$)

mp : 153-156°C

实施例 6 - 4

15 1 - (3 - 甲苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 正丙基苯并咪唑(50)
化合物(50)的性质: 无色固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.02 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.41 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.89 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.82 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.38 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.35 (2H, s), 6.79-6.86 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.20 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.95-8.02 (2H, m)

20 实施例 6 - 5

2 - 环丙基 - 6 - 乙氧羰基 - 1 - (2 - 氟代苄基)苯并咪唑(51)
化合物(51)的性质:

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.10 (2H, m), 1.27 (2H, m), 1.40 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.95 (1H, m), 4.37 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.56 (2H, s), 6.77 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.03 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.13 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.29 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

mp : 122-126°C

实施例 6 - 6

30 1 - (2 - 氯代苄基) - 6 - 氟基 - 2 - 环丙基苯并咪唑(52)
化合物(52)的性质:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.04-1.24 (2H, m), 1.24-1.39 (2H, m), 1.83-2.01 (1H, m), 5.58 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.16 (1H, td, $J=9$, 2Hz), 7.22-7.38 (1H, m), 7.43-7.56 (3H, m), 7.74 (1H, dd, $J=9$, 2Hz)

5

Mass (FAB) : 308 (M+1)

IR (Nujol) : 2210cm^{-1}

实施例 6 - 7

1 - (2 - 氯代苄基) - 2 - 氨基丁基 - 6 - 乙氧羰基苯并咪唑(53)

化合物(53)的性质:

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.38 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.90-2.21 (2H, m), 2.21-2.24 (2H, m), 2.46-2.70 (2H, m), 3.52-3.73 (1H, m), 4.37 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.39 (2H, s), 6.34 (1H, dd, $J=9$, 2Hz), 7.06 (1H, td, $J=9$, 2Hz), 7.23 (1H, td, $J=9$, 2Hz), 7.46 (1H, dd, $J=9$, 2Hz), 7.83 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.01 (1H, dd, $J=9$, 2Hz)

15

mp : 111-113°C

实施例 6 - 8

1 - (2 - 氯代苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 正戊基苯并咪唑(54)

化合物(54)的性质:

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.87 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.22-1.47 (7H, m), 1.74-1.93 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.37 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.47 (2H, s), 6.39 (1H, dd, $J=9$, 2Hz), 7.08 (1H, td, $J=9$, 2Hz), 7.19-7.33 (1H, m), 7.48 (1H, dd, $J=9$, 2Hz), 7.79 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.00 (1H, dd, $J=9$, 2Hz)

25

实施例 7

5 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 正丙基苯并咪唑(55)

将 20ml 乙醇和 10.4g 10 % 的氢氧化钠水溶液加到 2.8g 1 - (2 - 氯苄基) - 5 - 乙氧羰基 - 2 - 正丙基苯并咪唑中, 回流加热混合物 4 个小时。冷却反应溶液, 接着用 10 % 盐酸调整 pH 值到 6。将得到的晶体水洗, 减压干燥得到 2.46g 题述化合物(55)的无色固体。

30

化合物(55)的性质:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.93 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.75 (2H, m), 2.79 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.61 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$); 7.21 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.33 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.20 (1H, s)

5 实施例 8

以实施例 7 的相同方式制备下列化合物

实施例 8 - 1

6 - 羧基 - 1 - (3 - 甲基苄基) - 2 - 正丙基苯并咪唑(56)

化合物(56)的性质: 无色固体。

10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.97 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.78 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.86 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.53 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.91 (1H, s), 7.07 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.21 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.04 (1H, s)

15 实施例 8 - 2

2 - 正丁基 - 7 - 羧基 - 1 - (2 - 氯代苄基)苯并咪唑(57)

化合物(57)的性质。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.84 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.34 (2H, m), 1.71 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.89 (2H, s), 6.03 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.13 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.27 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$)

20

实施例 8 - 3

6 - 羧基 - 2 - 环丙基 - 1 - (2 - 氯代苄基)苯并咪唑(58)

化合物(58)的性质:

25

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.04-1.19 (4H, m), 2.37 (1H, m), 5.79 (2H, s), 7.00 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.15 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.27 (1H, t, $J=10.5\text{Hz}$), 7.37 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.11 (1H, s)

mp : 224-229°C

30 实施例 8 - 4

2 - 正丁基 - 6 - 羧基 - 1 - (2 氯代苄基)苯并咪唑(59)

化合物(59)的性质:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ) : 0.87 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.26-1.48 (2H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 2.90 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.63 (2H, s), 6.89 (1H, td, $J=9$, 2Hz), 7.13 (1H, td, $J=9$, 2Hz), 7.20-7.44 (2H, m), 7.64 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=9$, 2Hz), 8.08 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)
mp : 216-219°C

实施例 9

1 - (2 - 氯苄基) - 6 - 氯羰基 - 2 - 氰基丙基苯并咪唑盐酸化物(60)的合成

10 将 390mg 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 氰基丙基苯并咪唑加入到 10ml 含有 1 滴 N,N - 二甲基甲酰胺的二氯甲烷中制得悬浮液。然后, 在室温用几分钟的时间, 向上述悬浮液中滴加(0.208ml)草酰氯。混合物在相同温度下搅拌 2 小时, 然后, 减压浓缩。向残余物中加入异丙醚, 将混合物喷雾得到 450mg 题述化合物(60)的白色粉末。由于此产物不稳定, 不经纯化而用于随后步骤的起始原料。

实施例 10

1 - (2 - 氯苄基) - 6 - (4 - 二甲基氨基苄基甲基氨基甲酰基) - 2 - 正丙基苯并咪唑(61)的合成

20 将 400mg 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 正丙基苯并咪唑溶解于 3ml 含有 1 滴 N,N - 二甲基甲酰胺的二氯甲烷中。在 5 °C, 向该溶液中加入草酰氯 28mg。在室温下, 将所得溶液搅拌 1 小时, 然后减压浓缩。残余物溶于 3ml 二氯甲烷中。并将该混合物于室温下加到通过将 271mg 4 - 二甲基氨基苄基胺盐酸化物和 1ml 三乙胺加入 10ml 二氯甲烷得到的混合溶液中。将所得反应混合物在相同温度下搅拌 1 小时, 水洗、干燥、减压浓缩。将残留物通过薄层色谱展开和纯化得到 215mg 题述化合物(61)。化合物(61)为无色晶体。

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.01 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.88 (2H, sextet, $J=7\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.95 (6H, s), 4.50 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.45 (2H, s), 6.32 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6.36 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6.72 (2H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.07 (1H, dt, $J=1$, 8Hz), 7.20-7.25 (3H, m), 7.46 (1H, dd, $J=1$, 8Hz), 7.58 (1H, dd, $J=1$, 8Hz), 7.76 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=1\text{Hz}$)
mp : 155-156°C

实施例 11

1 - (2 - 氯代苄基) - 6 - 吗啉代氨基甲酰基 - 2 - 正丙基苯并咪唑(62)的合成。

5 以实施例 10 相同方式, 由 220mg 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯代苄基)-2 - 正丙基苯并咪唑和 124mg 4 - 氨基吗啉生成 205mg 题述化合物(62), 其性能为无色晶体。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.03 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.88 (2H, sextet, $J=8\text{Hz}$), 2.62 (4H, bs), 2.72 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.85 (4H, bs), 5.42 (2H, s), 6.42 (1H, dd, $J=1$, 8Hz), 7.08 (1H, dt, $J=1$, 8Hz), 7.20-7.28 (3H, m), 7.47 (1H, dd, $J=1$, 8Hz), 7.78 (1H, dd, $J=1$, 8Hz)
mp : 195-197°C

实施例 12

1 - (2 - 氯代苄基) - 2 - 正丙基 - 6 - 硫代吗啉代羧基苯并咪唑(63)的合成。

15 以实施例 10 相同的方式, 由 200mg 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯代苄基) - 2 - 正丙基苯并咪唑和 125mg 硫代吗啉生成 160mg 题述化合物(63), 其化学性质为无色结晶。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.03 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.88 (2H, sextet, $J=8\text{Hz}$), 2.78 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.96 (4H, bt, $J=5\text{Hz}$), 3.88 (4H, bt, $J=5\text{Hz}$), 5.46 (2H, s), 6.34 (1H, dd, $J=1$, 8Hz), 7.08 (1H, dt, $J=1$, 8Hz), 7.26 (2H, dt, $J=1$, 8Hz), 7.47 (1H, dd, $J=1$, 8Hz), 7.58 (1H, bd, $J=8\text{Hz}$), 7.76 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)
mp : 160-162°C

实施例 13

25 2 - 正丁基 - 1 - (2 - 氯代苄基) - 6 - [(2 - 吡啶甲基) - 氨基甲酰基]苯并咪唑(64)的合成。

以实施例 10 的相同方式, 由 220mg 6 - 羧基 - 2 - 正丁基 - 1 - (2 - 氯苄基)苯并咪唑和 126mg 2 - 氨基甲基吡啶生成 230mg 题述化合物(64)。化合物(64)的性质为无色结晶。

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.92 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.42 (2H, sextet, $J=8\text{Hz}$), 1.82 (2H, quintet, $J=8\text{Hz}$), 2.82 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.76 (1H,

d, J=5Hz), 5.46 (2H, s), 6.38 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.08 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.18-7.26 (2H, m), 7.32 (1H, d, J=8Hz), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.62 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.72 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.82 (1H, d, J=8Hz), 7.88 (1H, d, J=1Hz), 8.56 (1H, dd, J=1, 8Hz)

5 mp : 175-176°C

实施例 14

2 - 正丁基 - 5 - 氨基甲酰基 - 1 - (2 - 氯苄基)苯并咪唑(65)的合成
以实施例 10 相同方式, 由 100mg 2 - 正丁基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 5 - 羧基苯并咪唑生成 170mg 题述化合物(65), 其为无色晶体。

10

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.84 (3H, t, J=8Hz), 1.35 (2H, sextet, J=8Hz), 1.68 (2H, quintet, J=8Hz), 2.78 (2H, t, J=8Hz), 5.58 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.25 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.28 (1H, bs), 7.35 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.42 (1H, d, J=10Hz), 7.56 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.74 (1H, dd, J=1, 10Hz), 7.96 (1H, bs), 8.20 (1H, d, J=1Hz)

15 mp : 195-198°C

实施例 15

1 - (2 - 氯代苄基) - 2 - 环丙基 - 6 - 吗啉代羧基苯并咪唑(66)的合成。

20 在室温下, 将 298mg 吗啉(30 % 甲醇溶液)加入 10ml 二氯甲烷中得到一溶液, 再向上述溶液中加入 140mg 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - 氯羧基 - 2 - 环丙基苯并咪唑盐酸化物。在相同温度下, 将反应混合物搅拌 1 小时, 水洗、干燥、减压浓缩。残留物用乙醚重结晶得到 20mg 题述化合物(66), 其为无色晶体。

25 ¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.04-1.12 (2H, m), 1.25-1.32 (2H, m), 1.82-1.96 (1H, m), 3.68 (8H, bs), 5.56 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.13 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.22-7.29 (2H, m), 7.30 (1H, d, J=1Hz), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.77 (1H, d, J=8Hz)
mp : 193-195°C

30 实施例 16

1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 环丙基 - 6 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并

咪唑(67)

以实施例 15 的相同方式, 由 150mg 1-(2-氯苄基)-6-氯羰基-2-环丙基苯并咪唑盐酸化物和 85mg 2-氨基甲基吡啶生成 95mg 题述化合物 (67), 其性质为无色结晶。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.02-1.13 (2H, m), 1.24-1.32 (2H, m), 1.82-1.95 (1H, m), 4.76 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.59 (2H, s), 7.11 (1H, dt, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.20-7.26 (2H, m), 7.34 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.60 (1H, t, $J=5\text{Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.73 (1H, s), 7.88 (1H, s)
mp : 134-135°C

10 实施例 17

以实施例 15 的相同方式制备下列化合物

实施例 17 - 1

1-(2-氯代苄基)-2-环丙基-6-(2-吡啶基氨基甲酰基)苯并咪唑(68)

15 化合物(68)的特征

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.16 (2H, m), 1.32 (2H, m), 1.92 (1H, m), 5.61 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J=7.5$ and 1.5Hz), 7.15 (1H, dt, $J=7.5$ and 1.5Hz), 7.22-7.31 (2H, m), 7.48 (1H, dd, $J=7.5$ and 1.5Hz), 7.77 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.05 (2H, m).
mp : 206-209°C

20

实施例 17 - 2

6-(2-羧基-1-吡咯烷基羰基)-1-(2-氯代苄基)-2-正丙基苯并咪唑(69)

化合物(69)的性质:

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ) : 0.92 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.65-1.99 (5H, m), 2.25 (1H, m), 2.77 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.50 (2H, m), 4.40 (1H, m), 5.52 (2H, s), 6.53 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.21-7.71 (6H, m).
mp : 96°C

实施例 17 - 3

30 1-(2-氯代苄基)-2-环丁基-6-[(2-吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(70)

化合物(70)的性质:

^1H -NMR (CDCl_3 , δ) : 1.90-2.21 (2H, m), 2.25-2.37 (2H, m), 2.40-2.65 (2H, m), 3.64 (1H, m), 4.76 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.39 (2H, s), 6.33 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.05 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.16-7.26 (2H, m), 7.33 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.69-7.76 (3H, m), 7.73 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.55 (1H, d, $J=5\text{Hz}$).

mp : 183-185°C.

实施例 17 - 4

1-(2-氯苄基)-2-正丙基-5-[(2-吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(71)

10 化合物 71 的特征

^1H -NMR (CDCl_3 , δ) : 1.03 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.90 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.80 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.44 (2H, s), 6.40 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.09 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.21-7.27 (3H, m), 7.34 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.64-7.72 (2H, m), 7.83 (1H, dd, $J=7.5$ 和 2Hz), 8.30 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.56 (1H, d, $J=5\text{Hz}$).

mp : 115-116°C

15 实施例 17 - 5

1-(2-氯代苄基)-6-[N-甲基-N-(2-吡啶基甲基)氨基甲酰基]-2-正丙基苯并咪唑(72)

化合物(72)的性质:

20 ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.03 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.87 (2H, m), 2.79 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.05 (3H, brs), 4.60 (1H, brs), 4.87 (1H, brs), 5.40 (2H, d, $J=\text{unknown}$), 6.38 (1H, d, $J=\text{unknown}$), 7.05 (1H, brs), 7.20 (3H, m), 7.35-7.49 (3H, m), 7.60-7.81 (2H, m), 8.54 (1H, brs).

mp : 99°C.

实施例 17 - 6

1-(2-氯苄基)-6-胡椒基氨基甲酰基-2-正丙基苯并咪唑(73)

25 化合物(73)的性质

^1H -NMR (CDCl_3 , δ) : 1.01 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.88 (2H, m), 2.78 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.54 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.45 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.36 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.44 (1H, t, $J=5\text{Hz}$), 6.75-6.85 (3H, m), 7.08 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.23 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.67 (1H, dd, $J=7.5$, 2Hz), 7.78 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.83 (1H, s).

mp : 131-134°C.

实施例 17 - 7

1 - (2 - 氯苄基) - 6 - 苯基氨基甲酰基 - 2 - 正丙基苯并咪唑(74)

化合物(74)的性质:

5

^1H -NMR (CDCl_3 , δ) : 1.03 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.90 (2H, m), 2.81 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.47 (2H, s), 6.40 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.06-7.18 (2H, m), 7.26 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.35 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.64 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J=7.5$ 和 2Hz), 7.85-7.95 (3H, m).

mp : 168°C .

10

实施例 17 - 8

1 - (2 - 氯代苄基) - 2 - 正丙基 - 6 - [(4 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(75)

化合物(75)的性质:

15

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 0.93 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.76 (2H, m), 2.78 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.49 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 6.42 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.97 (1H, s), 8.48 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 9.03 (1H, t, $J=5\text{Hz}$).

mp : $170-173^\circ\text{C}$.

20

实施例 17 - 9

1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 正丙基 - 6[(3 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(76)

化合物(76)的性质:

25

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 0.95 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.76 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.50 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.60 (2H, s), 6.42 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.23 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.30-7.58 (2H, m), 7.57 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.67-7.74 (2H, m), 7.75 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.97 (1H, s), 8.46 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.56 (1H, s), 9.0 (1H, t, $J=5\text{Hz}$).

mp : $193-195^\circ\text{C}$.

30

实施例 17 - 10

1 - (2 - 氯代苄基) - 6 - [N - 甲基 - N - (2 - 吡啶基)氨基甲酰基]-2

- 正丙基苯并咪唑(77)

化合物(77)的性质

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.90 (3H, t, J=7.5Hz), 1.70 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=7.5Hz), 3.40 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.23 (1H, d, J=7.5Hz), 6.91 (1H, d, J=7.5Hz), 6.98 (1H, m), 7.15-7.25 (3H, m), 7.36 (1H, t, J=7.5Hz), 7.46-7.57 (3H, m), 8.23 (1H, m).
mp : 143-146°C.

实施例 17 - 11

1 - (2 - 氯代苄基) - 6 - (高哌啶子基羧基) - 2 - 正丙基苯并咪唑(78)

化合物(78)的性能

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.46-1.94 (10H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 3.32 (2H, brs), 3.64 (2H, t, J=7.5Hz), 5.41 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=7.5Hz), 7.07 (1H, t, J=7.5Hz), 7.19-7.29 (3H, m), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.76 (1H, d, J=7.5Hz).
mp : 136-137°C.

实施例 17 - 12

1 - (3 - 甲基苄基) - 2 - 正丙基 - 6[(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(79)

化合物(79)的性质:

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.02 (3H, t, J=7.5Hz), 1.88 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 4.76 (2H, d, J=5Hz), 5.36 (2H, s), 6.78-6.84 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=7.5Hz), 7.13-7.22 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=7.5Hz), 7.57-7.72 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=7.5Hz), 7.94 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=5Hz).
mp : 129-131°C.

实施例 17 - 13

2 - 正丁基 - 1 - (2 - 氟苄基) - 6 - [N - 甲基 - N - (2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(80)

化合物(80)的性质:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.92 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.45 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.06 (3H, brs), 4.61 (1H, brs), 4.86 (1H, brs), 5.37 (2H, brd), 6.62 (1H, brd), 6.97 (1H, brs), 7.07-7.85 (8H, m), 8.57 (1H, d, $J=5\text{Hz}$).

5 mp : 97-100°C.

实施例 17 - 14

1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 乙基 - 6 - [2 - 吡啶基甲基]氨基甲酰基苯并咪唑(81)

化合物(81)的性质

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.43 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.84 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 4.76 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.45 (2H, s), 6.37 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.07 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.19-7.28 (2H, m), 7.33 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=7.5$ 和 2Hz), 7.62-7.75 (3H, m), 7.82 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.55 (1H, d, $J=5\text{Hz}$).
mp : 167-168°C.

15 实施例 17 - 15

2 - 正丁基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 7 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(82)

化合物(82)的性质:

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.93 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.42 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.81 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.44 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.70 (2H, s), 6.13 (1H, dd, $J=7.5$ 和 2Hz), 6.85-6.97 (3H, m), 7.12-7.28 (4H, m), 7.34 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.62 (1H, dt, $J=7.5$ 和 2Hz), 7.88 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.40 (1H, d, $J=5\text{Hz}$).
mp : 112-114°C.

25 实施例 17 - 16

2 - 环丙基 - 1 - (2 - 氯代苄基) - 6 - (胡椒基氨基甲酰基)苯并咪唑(83)

化合物(83)的性质:

30 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ) : 1.05 (4H, m), 2.27 (1H, m), 4.38 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.71 (2H, s), 5.98 (2H, s), 6.73-6.91 (4H, m), 7.14 (1H,

t, J=7.5Hz), 7.27 (1H, t, J=7.5Hz), 7.36 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=7.5Hz), 7.73 (1H, dd, J=7.5 和 2Hz), 8.04 (1H, s), 8.87 (1H, t, J=5Hz).

5 mp : 170-173°C.

实施例 17 - 17

2 - {[1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 乙基苯并咪唑 - 6 - 基]羧基氨基甲基} - 吡啶 - 1 - 氧化物(84)

化合物(84)的性质

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.42 (3H, t, J=7.5Hz), 2.82 (2H, q, J=7.5Hz), 4.81 (2H, d, J=7.5Hz), 5.43 (2H, s), 6.31 (1H, d, J=7.5Hz), 7.06 (1H, t, J=7.5Hz), 7.20-7.31 (3H, m), 7.44 (1H, d, J=7.5Hz), 7.52 (1H, dd, J=7.5 和 2Hz), 7.65 (1H, dd, J=7.5 和 2Hz), 7.77-7.83 (2H, m), 7.96 (1H, t, J=7.5Hz), 8.23 (1H, dd, J=7.5 和 2Hz).

mp : 204-207°C

15

实施例 17 - 18

2 - 正丁基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - (2 - 吡啶基甲基氨基甲酰基)苯并咪唑(85)

化合物(85)的性质:

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.92 (3H, t, J=7.5Hz), 1.38-1.49 (2H, m), 1.77-1.88 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=7.5Hz), 4.78 (2H, d, J=5Hz), 5.46 (2H, s), 6.67 (1H, t, J=9Hz), 7.00 (1H, t, J=9Hz), 7.13 (1H, t, J=9Hz), 7.19-7.31 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=9Hz), 7.60 (1H, br peak), 7.65-7.74 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=9Hz), 7.97 (1H, d, J=2Hz), 8.58 (1H, d, J=5Hz).

mp : 154-155°C

25

实施例 18

6 - 叔 - 丁氧羰基氨基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 正丙基苯并咪唑(86)的合成

30 将 200mg 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 正丙基苯并咪唑悬浮于 5ml 叔 - 丁醇中。在室温下, 向其中加入 0.19ml 二苯基磷酰叠氮化物(diphenyl phosphorylazide)和 0.21ml 二异丙基乙基胺。反应混合物回流 4 小时, 然后用

乙酸乙酯和水分离。有机层用水洗，干燥、减压浓缩。残留物用乙酸乙酯和己烷的混合物(混合比为 1:10-1:3)经柱色谱展开和纯化，并以乙酸乙酯和己烷的混合物再次重结晶得到 165mg 题述化合物(86)的无色结晶。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.98 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.50 (9H, s), 1.86 (2H, sextet, $J=8\text{Hz}$), 2.72 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 5.38 (2H, s), 6.40 (1H, dd, $J=1$, 8Hz), 6.95 (1H, dd, $J=1$, 10Hz), 7.08 (1H, dt, $J=1$, 8Hz), 7.24 (1H, dt, $J=1$, 8Hz), 7.28 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=1$, 8Hz), 7.66 (1H, d, $J=10\text{Hz}$).
mp : 166-168°C.

10 实施例 19

1 - (2 - 氯苄基) - 6 - 氨基 - 2 - 正丙基苯并咪唑(87)的合成

将在 0.14ml 二氯甲烷和 0.36ml 三乙胺中的 1M 四氯化钛溶液在 0 °C 加入到 4ml 含有 200mg 6 - 氨基甲酰基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 正丙基苯并咪唑的四氢呋喃溶液中，于 20 °C 将混合物搅拌 2 小时。用乙酸乙酯和水将
15 反应混合物分离。有机层用水洗、干燥、减压浓缩。用乙酸乙酯和己烷(1:10 - 1:3)的混合物经柱色谱对残留物进行展开和纯化，并且以乙酸乙酯和己烷的混合物重结晶得到 140mg 题述化合物(87)的无色结晶。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.05 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.90 (2H, sextet, $J=8\text{Hz}$), 2.85 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 5.45 (2H, s), 6.42 (1H, dd, $J=1$, 8Hz), 7.15 (1H, dt, $J=1$, 8Hz), 7.28 (1H, dt, $J=1$, 8Hz), 7.48 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J=1$, 8Hz), 7.85 (1H, d, $J=10\text{Hz}$).
mp : 124-126°C.

实施例 20

1 - (2 - 氯苄基) - 6 - 甲磺酰基氨基 - 2 - 正丙基苯并咪唑(88)的合成

25 将(150mg)1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 正丙基苯并咪唑和 61mg 三乙基胺溶于 3ml 二氯甲烷中，然后室温下，再向其中加入 70mg 甲磺酰氯。搅拌混合物 1 个小时，然后用稀盐酸洗涤，水洗，干燥。减压下蒸馏出溶剂。残余固体经乙醚处理过滤后，得到 124mg 题述化合物(88)。

化合物(88)的性质:

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - CD_3OD , δ) : 0.94 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.76 (2H, m),

2.71 (2H, t, J=7.5Hz), 2.81 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=7.5Hz), 6.98-7.22 (4H, m), 7.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.59 (1H, d, J=7.5Hz).

mp : 191-193°C.

5 实施例 21

6 - 乙酰氨基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 正丙基苯并咪唑(89)的合成

室温下, 将 62mg 乙酸酐加入含有 150mg 6 - 氨基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 正丙基苯并咪唑和 61mg 三乙基胺的 3ml 二氯甲烷溶液中, 搅拌混合物 1 小时。将反应混合物水洗, 干燥。减压下馏出溶剂。用乙醚对残余物进行结晶, 得到 143mg 题述的化合物(89)。

化合物(89)的性质:

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.00 (3H, t, J=7.5Hz), 1.86 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.73 (2H, t, J=7.5Hz), 5.39 (2H, s), 6.43 (1H, d, J=7.5Hz), 6.98-7.11 (2H, m), 7.22 (1H, t, J=7.5Hz), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.59 (1H, brs), 7.68 (1H, d, J=7.5Hz), 7.84 (1H, d, J=1.5Hz).

mp : 180-182°C.

实施例 22

6 - 氨基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 正丙基苯并咪唑(90)的合成

将 700mg 的 6 - 叔丁氧羰基氨基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 正丙基苯并咪唑溶解于 10ml 二氯甲烷和 1ml 三氟乙酸的混合溶剂中, 室温下搅拌混合物 5 小时。将少量二氯甲烷加到反应溶液中。用碳酸钠水溶液洗混合物, 然后干燥。蒸馏出溶剂。从正己烷和乙醚的混合溶剂中结晶出残余物, 得到 455mg 题述的化合物(90)。

25 化合物(90)的性质:

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.01 (3H, t, J=7.5Hz), 1.86 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=7.5Hz), 5.30 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=1.5Hz), 6.48 (1H, d, J=7.5Hz), 6.66 (1H, dd, J=7.5 和 1.5Hz), 7.10 (1H, t, J=7.5Hz), 7.25 (1H, t, J=7.5Hz), 7.46 (1H, d, J=7.5Hz), 7.57 (1H, d, J=7.5Hz).

30 mp : 121-122°C.

实施例 23

1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 正丙基 - 6 - 脲基苯并咪唑(91)的合成

用与实施例 21 相同的方式合成题述(91)的化合物。

化合物(91)的性质:

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ) : 0.93 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.72 (2H, m), 2.73 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.43 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.42 (1H, dd, $J=7.5$ 和 1.5Hz), 7.05 (1H, dd, $J=7.5$ 和 1.5Hz), 7.22 (1H, dt, $J=7.5$ 和 1.5Hz), 7.33 (1H, dt, $J=7.5$ 和 1.5Hz), 7.45 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.57 (1H, dd, $J=7.5$ 和 1.5Hz), 8.50 (1H, s).

10 mp : 198°C

制备例 12

乙基 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯的制备。

将 9ml 乙酰氯加到 18.4 乙基 3 - 氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 200ml N,N - 二甲基苯胺的混合物中, 同时以冰冷却。室温下搅拌混合物 2 小时, 接着
15 50°C 搅拌 2 小时。将反应溶液倒入冷的 1N 的盐酸中, 并用乙酸乙酯萃取混合物两次。有机层用 1N 盐酸洗, 然后水洗, 干燥。减压下蒸馏出溶剂。经硅胶柱色谱(洗脱剂: 乙酸乙酯和己烷按从 1:10 到 1:4 的比例的混合物)纯化残余物, 可得到 19.6g 题述的化合物。

化合物的性质:

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.42 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.32 (3H, s), 4.43 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.82 (1H, dd, $J=1.8$ 和 8.7Hz), 8.25 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 9.35 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 10.19 (1H, s).

制备例 13

乙基 4 - 硝基 - 3 - 苯乙酰氨基苯甲酸酯的制备

25 以与制备例 12 的相同方式, 用 2.02g 乙基 3 - 氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 1.87g 苯乙酰氯制得 3.30g 题述的化合物。

化合物的性质:

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.41 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.85 (2H, s), 4.42 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.34-7.49 (5H, m), 7.79 (1H, m), 8.19 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 9.39 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 10.15 (1H, s).

制备例 14

乙基 3 - [N - (2 - 氯苄基)乙酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯的制备

将含有 1.706g 乙基 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯的 12ml N,N - 二甲基甲酰胺的溶液加到 0.406g 60 % 的氢化钠中, 同时以冰冷却。室温下搅拌混合物 40 分钟。然后再加入含 1.806g 2 - 氯苄基溴的 10ml N,N - 二甲基甲酰胺, 并且室温下搅拌混合物 3 小时。将反应物倒入冷的 1N 的盐酸中, 用乙酸乙酯萃取混合溶液两次。有机层经 1N 盐酸洗, 然后水洗, 干燥。减压下馏出溶剂。经硅胶柱色谱(洗脱剂: 乙酸乙酯和正己烷按照从 1:10 到 1:4 的比例的混合物)纯化残余物, 得到 2.08g 油状的题述化合物。

化合物的性质:

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.38(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.92(3H, s), 4.28-4.45(2H, m), 4.72(1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 5.34(1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 7.16-7.44(4H, m), 7.69(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.94(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.13(1H, dd, $J=1.7$ 和 8.4Hz)。

制备例 15

15 乙基 4 - 硝基 - 3 - [N - [2 - (三氟甲基)苄基] - 乙酰氨基]苯甲酸酯的制备
以制备例 14 相同的方式, 用 1.49g 克乙基 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 1.69g 2 - (三氟甲基)苄基溴制得 1.82g 题述化合物。

化合物的性质:

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.37(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.96(3H, s), 4.29-4.42(2H, m), 4.78(1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 5.40(1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.38(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.51-7.58(2H, m), 7.61(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.92(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.13(1H, dd, $J=1.7$ 和 8.4Hz)。
mp : 153.5-158.0°C.

25 制备例 16

乙基 4 - 硝基 - 3 - [N - [4 - (三氟甲基)苄基] - 乙酰氨基]苯甲酸酯的制备
以制备例 14 相同的方式, 用 1.50g 乙基 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 1.71g 4 - (三氟甲基)苄基溴制得 1.52g 题述的化合物。

化合物的性质:

30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.36(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.91(3H, s), 4.32-4.43(2H, m), 4.42(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 5.33(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$),

7.30(2H, d, J=8.1Hz), 7.54(2H, d, J=8.1Hz), 7.61(1H, d, J=1.8Hz),
7.96(1H, d, J=8.4Hz), 8.12(1H, dd, J=1.8 and 8.4Hz).

制备例 17

2 - 氟基苄基 3 - [N - (2 - 氟苄基)乙酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯的制备

- 5 室温下, 将含有 1.50g 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸的 10ml N,N - 二甲基甲酰胺溶液滴加到 0.802g 60 % 氢氧化钠和 10ml N,N - 二甲基甲酰胺的淤浆中, 搅拌混合物 30 分钟。接着滴加含有 3.93g 2 - 氟苄基溴的 10ml N,N - 二甲基甲酰胺, 再对混合物搅拌 30 分钟。将乙酸乙酯加到反应液中, 过滤分离沉淀的晶体。所得到的晶体用乙酸乙酯洗涤, 然后将其溶于氯仿中。
- 10 将固体成份过滤掉, 把滤液浓缩可得到 1.96g 题述的化合物的黄色结晶。

化合物的性质:

- 15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.92(3H, s), 4.92(1H, d, J=4.8Hz), 5.24(2H, d, J=4.9Hz), 5.44(2H, dd, J=7.9 和 2.9Hz), 7.36(1H, t, J=7.5Hz), 7.47(1H, d, J=7.7Hz), 7.52(1H, t, J=7.7Hz), 7.56-7.62(2H, m), 7.63-7.71(2H, m), 7.76(1H, d, J=7.8Hz), 7.80(1H, d, J=1.7Hz), 7.99(1H, d, J=8.4Hz), 8.25(1H, dd, J=8.4 和 1.8Hz)。

制备例 18

乙基 4 - 氨基 - 3 - (N - 异丙基丁酰氨基)苯甲酸酯的制备

- 20 室温下, 将含有 2.00g 乙基 3 - 丁酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯的 10ml N,N - 二甲基甲酰胺滴加到 0.428g 60 % 氢氧化钠和 10ml N,N - 二甲基甲酰胺的淤浆中, 搅拌混合物 30 分钟。再将含有 1.46g 异丙基碘的 10ml N,N - 二甲基甲酰胺滴入其中, 100 °C 下将混合物搅拌 5 天。将反应溶液倒入 80g 稀盐酸和 80g 乙酸乙酯混合溶液中进行分离。用 50g 水洗所得到的有机层, 减压下再浓缩。通过硅胶柱色谱(洗脱剂: 正己烷和乙酸乙酯按 4: 1 的比例的混合物)
- 25 纯化残余物得到 0.260g 乙基 4 - 硝基 - 3 - (N - 异丙基丁酰氨基)苯甲酸酯的粗产品。接着, 室温下, 将 3ml 乙醇和 2ml 乙酸加入 0.260g 乙基 4 - 硝基 - 3 - (N - 异丙基丁酰氨基)苯甲酸酯中, 再向其中加 0.519g 还原铁。混合物回流加热 4 小时。通过过滤分离固体物质, 将滤液浓缩。再向残余物中加 30ml 乙酸乙酯和 30ml 稀盐酸来进行分离。用 30ml 水洗有机层, 减压下浓缩。
- 30 通过制备薄层硅胶色谱(展开洗脱剂: 正己烷和乙酸乙酯按 1: 1 比例的混合物)纯化残余物, 可得到 0.06g 题述的化合物。

化合物的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 0.82(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.01(3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.24(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.38(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.54-1.62(2H, m), 1.87-2.04(2H, m), 4.34(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.45(2H, s), 4.88-4.96(1H, m), 6.78(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.87(1H, dd, $J=8.4$ 和 1.9Hz).

制备例 19

乙基 3 - 硝基 - 4 - 苯乙酰氨基苯甲酸酯的制备

以制备例 12 相同的方式, 用 4.04g 乙基 4 - 氨基 - 3 - 硝基苯甲酸酯和 3.74g 苯乙酰氯制得 6.00g 题述的化合物。

制备例 20

N - 苯磺酰基 - 3 - 氨基 - 4 - 硝基苯甲酰胺的制备

将 28.9g N,N'- 羰基二咪唑加到 300ml 含 20.0g 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸的 N,N - 二甲基甲酰胺溶液中, 并且室温下搅拌混合物 1 小时。然后, 再将 28.00g 苯磺酰胺和 27.16g 二氮杂双环十一碳烯(diazabicyclo undecene) 加入其中, 100°C 下搅拌混合物 4 天。减压下馏出溶剂。把氯仿和 10 % 的氢氧化钠水溶液加到残余物中, 剧烈搅拌混合物。水层用 10 % 盐酸中和, 把混合物充分搅拌边加入氯仿。过滤出沉淀的结晶, 干燥后, 可得到 14.4g 题述的化合物。

化合物的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta)$: 6.93(1H, dd, $J=1.8$ and 9.0Hz), 7.43(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.52(2H, br s), 7.65(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.74(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.98-7.82(3H, m), 12.74(1H, s).

制备例 21

N - 苯磺酰基 - 3 - (联苯 - 4 - 基甲基氨基) - 4 - 硝基苯甲酰胺钾盐的制备

向含有 10.0g N - 苯磺酰基 - 3 - 氨基 - 4 - 硝基苯甲酰胺的 150ml 甲醇中加入 56.5g 20 % 的碳酸氢钾水溶液和 11.5g 4 - 溴代甲基联苯, 70°C 条件下搅拌混合物 3 小时。冷却混合物, 滤出沉淀的晶体, 干燥后, 可得到 4.27g 题述化合物。

化合物的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 4.65(2\text{H}, \text{d}, J=5.8\text{Hz}), 7.19(1\text{H}, \text{d}, J=8.9\text{Hz}), 7.33-7.42(4\text{H}, \text{m}), 7.57-7.71(4\text{H}, \text{m}), 7.75-7.81(2\text{H}, \text{m}), 8.02(1\text{H}, \text{d}, J=8.9\text{Hz}), 8.61(1\text{H}, \text{br t}).$

$\text{IR}(\text{Nujol}) : 1598\text{cm}^{-1}.$

制备例 22

5 N - 苯磺酰基 - 4 - 氨基 - 3 - (联苯 - 4 - 基甲基氨基)苯甲酰胺钾盐的制备

将含 5 % 钨(以碳为载体)的钨 - 碳催化剂(0.64g)加到含有 4.27g N - 苯磺酰基 - 3 - (联苯 - 4 - 基甲基氨基) - 4 - 硝基苯甲酰胺钾盐、10.7g 20 % 碳酸氢钾水溶液和 200ml 甲醇的混合物中, 35 °C 氢气条件下, 搅拌混合物 14 小时。把沉淀的晶体溶于 400ml 丙酮和水(按 5:2 比例)混合溶液中。过滤分离固体物质。滤液浓缩, 沉淀的晶体经过滤分离, 干燥后, 可得到 3.15g 题述的化合物。

化合物的性质:

15 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 4.31(2\text{H}, \text{d}, J=5.7\text{Hz}), 4.85(2\text{H}, \text{s}), 4.91(1\text{H}, \text{br t}, J=5.7\text{Hz}), 6.45(1\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 7.07(1\text{H}, \text{s}), 7.13(1\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 7.29-7.36(4\text{H}, \text{m}), 7.43-7.47(4\text{H}, \text{m}), 7.60(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.65(2\text{H}, \text{d}, J=7.6\text{Hz}), 7.73-7.76(2\text{H}, \text{m}).$

$\text{IR}(\text{Nujol}) : 1574\text{cm}^{-1}.$

制备例 23

N - (2 - 吡啶基甲基) - 4 - 乙酰氨基 - 3 - 硝基苯甲酰胺的制备

20 将 1.25g 草酰氯滴加到含有 1.00g 4 - 乙酰氨基 - 3 - 硝基苯甲酸和 0.20g N,N - 二甲基甲酰胺的 15ml 二氯甲烷的溶液中, 同时以冰冷却。室温下搅拌混合物 1 小时。浓缩反应液, 并且向其中加入二异丙基醚进行结晶。再将晶体加到含有 0.483g 2 - 氨基甲基吡啶和 0.35g 三乙基胺的 15ml 二氯甲烷溶液中。室温下搅拌混合物 1 小时后, 有机层用水洗两次(100ml $\times$ 2), 接着用 100ml 碳酸氢钠水溶液洗涤。浓缩有机层, 得到 0.99g 题述的化合物。

化合物的性质:

30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.33(3\text{H}, \text{s}), 4.76(2\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz}), 7.25(1\text{H}, \text{dd}, J=5.0 \text{ 和 } 7.2\text{Hz}), 7.34(1\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 7.71(1\text{H}, \text{dt}, J=1.8 \text{ and } 7.8\text{Hz}), 7.84(1\text{H}, \text{s}), 8.14(1\text{H}, \text{dd}, J=2.1 \text{ and } 8.8\text{Hz}), 8.58(1\text{H}, \text{d}, J=4.9\text{Hz}), 8.77(1\text{H}, \text{d}, J=2.1\text{Hz}), 8.90(1\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 10.47(1\text{H}, \text{s}).$

制备例 24

N - (2 - 吡啶基甲基) - 4 - 乙酰氨基 - 3 - 氨基苯甲酰胺的制备

将含 5 % 钨的钨 - 碳(以碳为载体)催化剂(2.53g)加入 150ml 含有 10.0g N - (2 - 吡啶基甲基) - 4 - 乙酰氨基 - 3 - 硝基苯甲酰胺的甲醇溶液中, 60
5 °C 氢气条件下搅拌混合物 15 小时。过滤分离固体, 浓缩滤液。所得残余物经硅胶柱色谱(洗脱液: 乙酸乙酯和甲醇按 7 : 3 比例的混合物)纯化, 得到 8.02g 题述化合物。

化合物的性质:

10 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.06(3\text{H}, \text{s}), 4.52(2\text{H}, \text{d}, J=5.9\text{Hz}), 5.09(2\text{H}, \text{s}), 7.10(1\text{H}, \text{dd}, J=1.9 \text{ 和 } 8.2\text{Hz}), 7.22-7.30(3\text{H}, \text{m}), 7.38(1\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 7.75(1\text{H}, \text{dt}, J=1.7 \text{ 和 } 7.6\text{Hz}), 8.50(1\text{H}, \text{d}, J=4.6\text{Hz}), 8.84(1\text{H}, \text{t}, J=5.8\text{Hz}), 9.19(1\text{H}, \text{s})$.

制备例 25

N - (2 - 吡啶基甲基) - 4 - 乙酰氨基 - 3 - (4 - 苄氧基苄基氨基)苯甲酰胺 15 的制备

把 1.31g 4 - 苄氧基苄基氯和 1.18g 碳酸氢钠加入含有 0.80g N - (2 - 吡啶基甲基) - 4 - 乙酰氨基 - 3 - 氨基苯甲酰胺的 10ml N,N - 二甲基甲酰胺的溶液中, 90 °C 下搅拌混合物 2 小时。把氯仿和水加到反应溶液中, 进行氯仿萃取。将有机层水洗, 干燥, 通过硅胶柱色谱纯化后, 可得到 0.434g 题
20 述化合物。

化合物的性质:

25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.07(3\text{H}, \text{s}), 4.30(2\text{H}, \text{d}, J=5.6\text{Hz}), 4.51(2\text{H}, \text{d}, J=5.9\text{Hz}), 5.07(2\text{H}, \text{s}), 5.68(1\text{H}, \text{t}, J=5.6\text{Hz}), 6.97(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.14(2\text{H}, \text{m}), 7.25(2\text{H}, \text{dd}, J=3.4 \text{ 和 } 7.4\text{Hz}), 7.32(4\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.38(2\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 7.44(2\text{H}, \text{d}, J=7.2\text{Hz}), 7.72(1\text{H}, \text{dt}, J=1.8 \text{ 和 } 7.7\text{Hz}), 8.49(1\text{H}, \text{dd}, J=1.9 \text{ 和 } 5.3\text{Hz}), 8.89(1\text{H}, \text{t}, J=5.9\text{Hz}), 9.28(1\text{H}, \text{s})$.

制备例 26

N - (2 - 吡啶基甲基) - 4 - 乙酰氨基 - 3 - (3,4 - 亚甲基二氧苄基氨基)苯甲酰胺的制备

30 把 0.962g 3,4 - 亚甲基二氧苄基氯和 0.710g 碳酸氢钠加入 10ml 含 0.80g N - (2 - 吡啶基甲基) - 4 - 乙酰氨基 - 3 - 氨基苯甲酰胺的 N,N - 二甲基

甲酰胺溶液中，80℃下搅拌混合物4小时。把氯仿和水加到反应液中，利用氯仿进行萃取。将有机层水洗，浓缩，通过硅胶柱色谱(洗脱剂：乙酸乙酯和甲醇按9:1比例的混合物)纯化后，可得到0.49g题述化合物。

化合物的性质:

5

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.08(3\text{H}, \text{s}), 4.29(2\text{H}, \text{s}), 4.52(2\text{H}, \text{d}, J=5.9\text{Hz}), 5.27(1\text{H}, \text{s}), 5.97(2\text{H}, \text{s}), 6.84-6.88(2\text{H}, \text{m}), 6.96(1\text{H}, \text{s}), 7.10(1\text{H}, \text{d}, J=1.3\text{Hz}), 7.13(1\text{H}, \text{dd}, J=1.6 \text{ 和 } 8.2\text{Hz}), 7.25-7.32(3\text{H}, \text{m}), 7.76(1\text{H}, \text{dt}, J=1.2 \text{ 和 } 7.6\text{Hz}), 8.51(1\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz}), 8.90(1\text{H}, \text{t}, J=5.8\text{Hz}), 9.28(1\text{H}, \text{s}).$

10

制备例 27

N-(2-吡啶基甲基)-4-乙酰氨基-3-[4-(1,2,3-噻二唑-4-基)苄基氨基]苯甲酰胺的制备

15 将1.08g 4-(4-溴代甲基苯基)-1,2,3-噻二唑和0.710g碳酸氢钠加入10ml含0.800g N-(2-吡啶基甲基)-4-乙酰氨基-3-氨基苯甲酰胺的甲醇溶液中，70℃下搅拌混合物1小时。浓缩反应液，并通过硅胶柱色谱(洗脱剂：乙酸乙酯和甲醇按比例9:1的混合物)纯化，可得到0.830g题述化合物。

化合物的性质:

20

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.11(3\text{H}, \text{s}), 4.43-5.56(2\text{H}, \text{m}), 5.92(1\text{H}, \text{t}, J=5.9\text{Hz}), 7.51(1\text{H}, \text{d}, J=1.4\text{Hz}), 7.15(1\text{H}, \text{dd}, J=1.6 \text{ 和 } 8.1\text{Hz}), 7.22(2\text{H}, \text{dd}, J=1.9 \text{ 和 } 8.1\text{Hz}), 7.33(1\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.57(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.69(1\text{H}, \text{dt}, J=1.8 \text{ 和 } 7.7\text{Hz}), 8.09(2\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 8.47(1\text{H}, \text{dd}, J=1.9 \text{ 和 } 5.2\text{Hz}), 8.89(1\text{H}, \text{t}, J=5.9\text{Hz}), 9.34(1\text{H}, \text{s}), 9.58(1\text{H}, \text{s}).$

25

制备例 28

N-苯磺酰基-4-乙酰氨基-3-硝基苯甲酰胺的制备

30 将14.45g N,N'-羰基二咪唑加入含10.00g 4-乙酰氨基-3-硝基苯甲酸的300ml N,N'-二甲基甲酰胺溶液中，室温下搅拌混合物1小时。接着再加入14.03g 苯磺酰胺和13.58g 二氮杂双环十一碳烯，并且100℃下搅拌混合物72小时。加入氯仿和水使反应液分离。浓缩有机层，得到残余物经硅胶柱色谱(洗脱剂：乙酸乙酯和甲醇按4:1比例的混合物)纯化，可得到12.67g

题述化合物。

化合物的性质:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.08(3H, s), 7.39-7.47(3H, m), 7.65(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.84(2H, dd, $J=1.4$ 和 7.7Hz), 8.11(1H, dd, $J=1.9$ and 8.4Hz), 8.38(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 10.34(1H, s).

5

制备例 29

N - 苯磺酰基 - 4 - 乙酰氨基 - 3 - 氨基苯甲酰胺的制备

把 12.67g N - 苯磺酰基 - 4 - 乙酰氨基 - 3 - 硝基苯甲酰胺溶解于 200ml 甲醇和 30ml 水中, 再加入 7.59g 碳酸氢钾。在氢气氛围中, 用 2.53g 含 5 % 钨的钨 - 碳(碳为载体)催化剂, 在 40°C 条件下, 对混合物进行氢化 24 小时。过滤分离固体, 滤液浓缩。得到的残余物经硅胶柱色谱(洗脱剂, 乙酸乙酯和甲醇按 4: 1 的混合物)纯化, 可得到 6.72g 题述的化合物。

10

化合物的性质:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.06(3H, s), 7.07(1H, dd, $J=1.8$ and 8.3Hz), 7.17(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.61(2H, t), 7.68(1H, t), 7.96(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 9.19(1H, s).
 $\text{IR}(\text{Nujol})$: 1682cm^{-1} .

15

制备例 30

N - 苯磺酰基 - 4 - 乙酰氨基 - 3 - (2 - 硝基苄氨基)苯甲酰胺的制备

以制备例 32 相同的方式, 用 0.60g N - 苯磺酰基 - 4 - 乙酰氨基 - 3 - 氨基苯甲酰胺和 0.52g 2 - 硝基苄基溴制得 0.79g 题述化合物。

20

化合物的性质:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.08(3H, s), 4.72(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 5.92(1H, s), 6.86(1H, s), 7.13(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.49-7.58(3H, m), 7.60(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.66(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.86(2H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 9.37(1H, s).

25

制备例 31

N - 苯磺酰基 - 4 - 乙酰氨基 - 3 - 苄基氨基苯甲酰胺的制备

以制备例 32 相同的方式, 用 0.60g N - 苯磺酰基 - 4 - 乙酰氨基 - 3 - 氨基苯甲酰胺和 0.47g 苄基溴制得 0.38g 题述化合物。

30

化合物的性质:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.07 (3H, s), 4.35(2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 5.73(1H, s), 7.06(1H, s), 7.14(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.21-7.28(2H, m), 7.32(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.37(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.53(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.59(1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.88(2H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 9.29(1H, s), 12.34(1H, s)

制备例 32

N - 苯磺酰基 - 4 - 乙酰氨基 - 3 - (2,4 - 二氟苄基氨基)苯甲酰胺的制备

把含有 0.60g N - 苯磺酰基 - 4 - 乙酰氨基 - 3 - 氨基苯甲酰胺、0.656g 2,4 - 二氟苄基溴和 0.423g 碳酸氢钾的 7ml 甲醇液在 60℃ 混合搅拌 1 小时。浓缩反应液, 残余经硅胶柱色谱(洗脱剂, 乙酸乙酯和甲醇按 9:1 比例的混合物)纯化, 可得到 0.370g N - 苯磺酰基 - 4 - 乙酰氨基 - 3 - (2,4 - 二氟苄基氨基) - 苯甲酰胺。

化合物的性质:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.05(3H, s), 4.34(2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 5.60(1H, s), 7.02(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.06(1H, s), 7.16-7.27(3H, m), 7.38-7.51(4H, m), 7.82(2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 9.27(1H, s), 12.35(1H, s)

制备例 33

N - 苯磺酰基 - 4 - 乙酰氨基 - 3 - (4 - 硝基苄基氨基)苯甲酰胺的制备

以制备例 32 相同的方式, 用 0.50g N - 苯磺酰基 - 4 - 乙酰氨基 - 3 - 氨基苯甲酰胺和 0.436g 4 - 硝基苄基溴制得 0.52g 题述的化合物。

化合物的性质:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.09(3H, s), 4.54(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 6.10(1H, s), 6.89(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.14(1H, dd, $J=1.8$ 和 8.2Hz), 7.39(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.58-7.65(4H, m), 7.68(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.92(2H, dd, $J=1.4$ and 7.4Hz), 8.20(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 9.36(1H, s), 12.28(1H, s)

制备例 34

N - 苯磺酰基 - 4 - 乙酰氨基 - 3 - [4 - (1,2,3 - 噁二唑 - 4 - 基)苄基氨基]苯甲酰胺的制备

以制备例 32 相同的方式, 用 0.50g N - 苯磺酰基 - 4 - 乙酰氨基 - 3 - 氨基苯甲酰胺和 0.45g 4 - (4 - 溴代甲基苯基) - 1,2,3 - 噁二唑制得 0.38g

题述的化合物。

化合物的性质:

5 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.10(3\text{H}, \text{s}), 4.46(2\text{H}, \text{d}, J=5.3\text{Hz}), 5.96(1\text{H}, \text{s}), 7.03(1\text{H}, \text{s}), 7.14(1\text{H}, \text{dd}, J=1.7 \text{ 和 } 8.2\text{Hz}), 7.40(1\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 7.52-7.61(4\text{H}, \text{m}), 7.65(1\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 7.93(2\text{H}, \text{d}, J=7.6\text{Hz}), 8.10(2\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 9.35(1\text{H}, \text{s}), 9.58(1\text{H}, \text{s}), 12.31(1\text{H}, \text{s})$

制备例 35

乙基 3 - 氨基 - 2 - 硝基苯甲酸酯的制备

10 在回流加热条件下, 将 20.2g 3 - 乙酰氨基 - 2 - 硝基苯甲酸、11.4g 97 % 硫酸和 300ml 乙醇的混合物搅拌 23 小时。减压下蒸馏出 100ml 乙醇, 冷却残余物至室温。接着, 将反应液倒入 200ml 含有 19.5g 碳酸氢钠的冰水中。沉淀的晶体经过滤分离, 并水洗。接着将这些晶体分散于 30ml 乙酸乙酯和正己烷(按比例 1 : 2 混合)的混合液中。然后过滤分离晶体, 以己烷洗涤,
15 干燥后, 可得到 18.0g 题述的化合物。

化合物的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.39(3\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 4.37(2\text{H}, \text{q}, J=7.1\text{Hz}), 6.41(2\text{H}, \text{br s}), 6.83(1\text{H}, \text{d}, J=8.7\text{Hz}), 8.00(1\text{H}, \text{dd}, J=1.8 \text{ 和 } 8.7\text{Hz}), 8.85(1\text{H}, \text{d}, J=1.8\text{Hz})$

20 制备例 36

乙基 3 - 乙酰氨基 - 2 - 硝基苯甲酸酯的制备

冰浴下, 将 13ml 乙酰氯滴加到 2.98g 乙基 3 - 氨基 - 2 - 硝基苯甲酸酯和 20ml N,N - 二甲基苯胺的溶液中。室温下, 搅拌混合物 48 小时。反应液用 10 % 盐酸酸化, 并用乙酸乙酯萃取两次。有机层水洗三次。减压下蒸
25 馏出溶剂, 得到的残余物用己烷结晶。过滤分离晶体, 用己烷洗涤, 干燥后, 可得到 3.30g 题述的化合物。

化合物的性质:

30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.42(3\text{H}, \text{t}), 2.33(3\text{H}, \text{s}), 4.42(2\text{H}, \text{q}), 8.27(1\text{H}, \text{dd}, J=1.9 \text{ 和 } 8.9\text{Hz}), 8.89(1\text{H}, \text{d}, J=1.9\text{Hz}), 8.91(1\text{H}, \text{d}, J=8.9\text{Hz}), 10.54(1\text{H}, \text{br s})$

制备例 37

乙基 4 - 乙酰氨基 - 3 - 氨基苯甲酸酯的制备

在氢气条件下,将含有 149.4g 乙基 3 - 乙酰氨基 - 2 - 硝基苯甲酸酯、14.9g 以碳为载体的 5 % 钯和 1500ml 乙醇的混合物搅拌 15 小时。过滤分离固体物质,浓缩滤液。把得到的残余物溶解在少量乙醇中,再向其中加二异丙基醚。沉下来的晶体经过滤分离,干燥后,可得到 114.4g 题述的化合物。

化合物的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 1.27(3\text{H}, \text{t}), 2.05(3\text{H}, \text{s}), 4.23(2\text{H}, \text{q}), 5.19(2\text{H}, \text{s}), 7.13(1\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 7.35(1\text{H}, \text{s}), 7.47(1\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 9.19(1\text{H}, \text{s})$

10 实施例 24

1 - (2 - 氯苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑(92)的合成

将 20ml 乙醇、11ml 乙酸和 3.07g 还原铁加到 2.07g 乙基 3 - [N - (2 - 氯苄基)乙酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯中,回流加热混合物 4 小时。过滤分离固体,用乙醇洗涤。浓缩滤液,把碳酸氢钠水溶液加到残余中。用乙酸乙酯萃取混合物。干燥有机层,减压下馏出溶剂。残余物经硅胶柱色谱(洗脱剂:己烷和乙酸乙酯按 100:0 到 70:30 的比例的混合物)纯化后,可得到 1.46g 题述的化合物(92)。

化合物(92)的性质:

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.39(3\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 2.57(3\text{H}, \text{s}), 4.37(2\text{H}, \text{q}, J=7.1\text{Hz}), 5.46(2\text{H}, \text{s}), 6.41(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.10(1\text{H}, \text{t}, J=7.8\text{Hz}), 7.25(1\text{H}, \text{t}), 7.47(1\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 7.75(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.94(1\text{H}, \text{s}), 8.00(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5 \text{ 和 } 8.4\text{Hz})$

实施例 25

6 - 乙氧羰基 - 1 - 甲基 - 2 - 正丙基苯并咪唑(93)的合成

25 以制备例 14 相同的方式,用 1.00g 乙基 3 - 丁酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 0.843g 甲基碘可制得 1.00g 乙基 3 - (N - 甲基丁酰氨基) - 4 - 硝基苯甲酸酯的粗产品。接着以实施例 24 相同的方式制得 0.56g 题述化合物(93)。

化合物(93)的性质:

30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.08(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 1.43(3\text{H}, \text{t}, J=7.0\text{Hz}), 1.89-1.97(2\text{H}, \text{m}), 2.89(2\text{H}, \text{t}, J=7.7\text{Hz}), 3.79(3\text{H}, \text{s}), 4.38-4.44(2\text{H}, \text{m}), 7.71(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.96(1\text{H}, \text{dd}, J=8.4 \text{ 和 } 1.5\text{Hz}), 8.05(1\text{H}, \text{d}, J=1.4\text{Hz})$

实施例 26

1 - 正丁基 - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 正丙基苯并咪唑(94)的合成

室温下,将含有1.86g 乙基3 - 丁酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯的10ml N,N - 二甲基甲酰胺溶液滴加到0.428g 60 % 氯化钠和10ml N,N - 二甲基甲酰胺的淤浆中,室温下搅拌混合物30分钟。接着将含有1.97g 正丁基碘的10ml N,N - 二甲基甲酰胺的溶液也滴加入其中,混合物在50℃加热13小时。然后将反应液倒入70g 稀盐酸和70g 乙酸乙酯的混合液中进行萃取。得到的有机层用水洗两次,干燥,在减压下浓缩,可得到2.59g 乙基3 - (N - 正丁基丁酰氨基) - 4 - 硝基苯甲酸酯的粗产品。然后以实施例24相同的方式,可得到0.81g 题述的化合物(94)。

化合物(94)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 0.98(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 1.08(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 1.43(3\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 1.75-1.83(2\text{H}, \text{m}), 1.91-1.98(2\text{H}, \text{m}), 2.88(2\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 4.15(2\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 4.42(2\text{H}, \text{q}, J=7.2\text{Hz}), 7.73(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.96(1\text{H}, \text{dd}, J=8.5 \text{ 和 } 1.5\text{Hz}), 8.06(1\text{H}, \text{d}, J=1.4\text{Hz})$

实施例 27

1 - (3 - 氯苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 正丙基苯并咪唑(95)的合成

以制备例14相同的方式,用1.86g 乙基3 - 丁酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和1.64g 3 - 氯苄基溴制得乙基3 - [N - (3 - 氯苄基)丁酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯的粗产品。以实施例24相同的方式,不经纯化,将该化合物粗产品转化为0.57g 题述化合物(95)。

化合物(95)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.02(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 1.39(3\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 1.85-1.92(2\text{H}, \text{m}), 2.80(2\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 4.38(2\text{H}, \text{q}, J=7.1\text{Hz}), 5.37(2\text{H}, \text{s}), 6.86(1\text{H}, \text{d}, J=7.4\text{Hz}), 7.04(1\text{H}, \text{s}), 7.21-7.29(2\text{H}, \text{m}), 7.77(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.96(1\text{H}, \text{d}, J=1.2\text{Hz}), 7.99(1\text{H}, \text{dd}, J=8.5 \text{ and } 1.5\text{Hz})$

实施例 28

30 1 - 苄基 - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 正丙基苯并咪唑(96)的合成

以制备例14相同的方式,用1.86g 乙基3 - 丁酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸

酯和 1.36g 苄基溴制得乙基 3 - [N - 苄基丁酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯。以实施例 24 相同方式, 不经纯化, 将该化合物转化为 0.97g 题述化合物(96)。

化合物(96)的性质:

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.01(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 1.39(3\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 1.83-1.91(2\text{H}, \text{m}), 2.81(2\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 4.37(2\text{H}, \text{q}, J=7.1\text{Hz}), 5.40(2\text{H}, \text{s}), 7.03(1\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}), 7.28-7.33(3\text{H}, \text{m}), 7.76(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.98(1\text{H}, \text{dd}, J=8.4 \text{ 和 } 1.2\text{Hz}), 8.00(1\text{H}, \text{s})$

实施例 29

1 - (4 - 氯苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 正丙基苯并咪唑(97)的合成

10 以制备例 14 相同的方式, 用 1.86g 乙基 3 - 丁酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 1.64g 4 - 氯苄基溴可制得乙基 3 - [N - (4 - 氯苄基)丁酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯。以实施例 24 相同的方式, 但不经纯化, 可将该化合物转化为 1.06g 题述化合物(97)。

化合物(97)的性质:

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.02(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 1.39(3\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 1.83-1.92(2\text{H}, \text{m}), 2.80(2\text{H}, \text{t}, J=7.8\text{Hz}), 4.38(2\text{H}, \text{q}, J=7.5\text{Hz}), 5.36(2\text{H}, \text{s}), 6.96(2\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 7.29(2\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.76(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.96(1\text{H}, \text{d}, J=1.2\text{Hz}), 7.99(1\text{H}, \text{dd}, J=8.3 \text{ 和 } 1.2\text{Hz})$

实施例 30

20 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - [2 - (三氟甲基)苄基]苯并咪唑(98)的合成

以实施例 24 相同的方式, 从 1.82g 乙基 4 - 硝基 - 3 - [N - (2 - (三氟甲基)苄基)乙酰氨基]苯甲酸酯制得 1.32g 题述的化合物(98)。

化合物(98)的性质:

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.38(3\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 2.53(3\text{H}, \text{s}), 4.37(2\text{H}, \text{q}, J=7.1\text{Hz}), 5.58(2\text{H}, \text{s}), 6.47(1\text{H}, \text{d}, J=7.7\text{Hz}), 7.36(1\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.41(1\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.75-7.97(2\text{H}, \text{m}), 7.94(1\text{H}, \text{d}, J=1.0\text{Hz}), 8.02(1\text{H}, \text{dd}, J=1.6 \text{ 和 } 8.6\text{Hz})$

实施例 31

6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - [4 - (三氟甲基)苄基]苯并咪唑(99)的合成

30 以实施例 24 相同的方式, 由 1.52g 乙基 4 - 硝基 - 3 - [N - [4 - (三氟甲基)苄基]乙酰氨基]苯甲酸酯制得 1.22g 题述化合物(99)。

化合物(99)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.39(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.58(3H, s), 4.38(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.44(2H, s), 7.15(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.59(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.97(1H, s), 8.00(1H, dd, $J=1.5$ and 8.5Hz)

实施例 32

1 - (3,4 - 二氯苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 苯并咪唑(100)的合成

以制备例 14 相同的方式, 由 1.50g 乙基 - 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 1.74g 3,4 - 二氯苄基溴制得乙基 3 - [N - (3,4 - 二氯苄基)乙酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯。以实施例 24 相同的方式, 但不经纯化, 将该化合物转化为 0.76g 题述的化合物(100)。

化合物(100)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.40(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.58(3H, s), 4.39(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.33(2H, s), 6.84(1H, dd, $J=8.4$ 和 2.3Hz), 7.16(2H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.74(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.96(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.00(1H, dd, $J=8.4$ 和 1.5Hz)

实施例 33

1 - (联苯 - 4 - 基基甲基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 苯并咪唑(101)的合成

以制备例 14 相同的方式, 由 1.51g 乙基 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 1.46g 4 - 氯甲基联苯制得 1.44g 乙基 3 - [N - 联苯 - 4 - 基甲基]乙酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯的粗产品。接着以实施例 24 相同的方式, 由粗产品可生成 1.13g 题述化合物(101)。

化合物(101)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.39(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.62(3H, s), 4.38(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.42(2H, s), 7.11(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.34(1H, m), 7.42(2H, m), 7.54(4H, m), 7.74(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.99(1H, dd, $J=1.5$ 和 8.4Hz), 8.06(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$)

实施例 34

6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基苄基) - 苯并咪唑(102)的合成

以制备例 14 相同的方式, 由 1.50g 乙基 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸

酯和 1.65g 2 - 甲基苄基溴制得乙基 3 - N - (2 - 甲基苄基)乙酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯。以实施例 24 相同方式, 但不经纯化, 将该化合物转化成 0.81g 题述的化合物(102)。

化合物(102)的性质:

5

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.38(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.43(3H, s), 2.54(3H, s), 4.36(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.33(2H, s), 6.35(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.03(1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.18-7.25(2H, m), 7.75(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.98(1H, dd, $J=8.5$ 和 1.5Hz)

实施例 35

10 6 - 乙氧羰基 - 1 - (2 - 甲氧苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(103)的合成

以制备例 14 相同的方式, 由 1.16g 乙基 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 1.44g 2 - 甲氧苄基氯制得乙基 3 - [N - (2 - 甲氧苄基)乙酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯的粗产品。接着以实施例 24 相同的方式, 生成 1.18g 题述的化合物(103)。

15 化合物(103)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.39(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.60(3H, s), 3.90(3H, s), 4.37(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.36(2H, s), 6.61(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.82(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.27(1H, m), 7.71(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.96(1H, dd, $J=1.5$ 和 8.4Hz), 8.03(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$)。

20 实施例 36

6 - 乙氧羰基 - 1 - (4 - 甲氧苄基) - 2 - 甲基 - 苯并咪唑(104)的合成

以制备例 14 相同的方式, 由 1.60g 乙基 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 1.49g 4 - 甲氧苄基氯生成乙基 3 - [N - (4 - 甲氧苄基)乙酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯的粗产品。接着以实施例 24 相同的方式, 生成 1.27g 题述的

25 化合物(104)。

化合物(104)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.40(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.59(3H, s), 3.77(3H, s), 4.38(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.31(2H, s), 6.84(2H, m), 7.00(2H, m), 7.71(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.97(1H, dd, $J=1.4$ 和 8.4Hz), 8.03(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$)

30

实施例 37

1 - [2 - (苯磺酰基甲基)苄基] - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑(105)的合成

以制备例 14 相同的方式, 由 1.00g 乙基 - 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 1.93g 2 - (苯磺酰基甲基)苄基溴制得乙基 3 - [N - [2 - (苯磺酰基甲基)苄基]乙酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯。以实施例 24 相同方式, 但不经纯化, 将该化合物转化成 0.89g 题述的化合物(105)。

化合物(105)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.37(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.57(3H, s), 4.36(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.50(2H, s), 5.60(2H, s), 6.38(1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 6.88(1H, dd, $J=1.5$ 和 7.3Hz), 7.10-7.18(2H, m), 7.57(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.69-7.78(2H, m), 7.79(1H, dd, $J=0.8$ 和 8.1Hz), 7.92(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.99(1H, dd, $J=1.5$ 和 8.4Hz)

实施例 38

1 - (2 - 氰基苄基) - 6 - (2 - 氰基苄氧基羰基) - 2 - 甲基苯并咪唑(106)的合成

以实施例 24 相同的方式, 由 3.33g 2 - 氰基苄基 3 - [N - (2 - 氰基苄基)乙酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯制得 1.75g 题述的化合物(106)。

化合物(106)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.60(3H, s), 5.55(2H, s), 5.60(2H, s), 6.68(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.41-7.48(3H, m), 7.61(2H, m), 7.72(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.77(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.02(1H, s), 8.05(1H, dd, $J=8.4$ 和 1.5Hz)。

实施例 39

1 - (联苯 - 2 - 基甲基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑(107)的合成

以制备例 14 相同的方式, 由 1.00g 乙基 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 1.47g 2 - 溴甲基联苯制得乙基 3 - [N - (联苯 - 2 - 基甲基)乙酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯。以实施例 24 相同方式但不经纯化, 可将该化合物转化为 1.31g 题述的化合物(107)。

化合物(107)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.41(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.39(3H, s), 4.38(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.27(2H, s), 6.68(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.21(1H, dt, $J=9.0$ and 2.1Hz), 7.32-7.39(4H, m), 7.43(1H, dd, $J=7.3$ 和 1.9Hz), 7.46-7.51(2H, m), 7.68(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 7.95(1H, dd, $J=8.4$ 和 1.5Hz)

5 实施例 40

1 - 苄基 - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑(108)的合成

以制备例 14 相同的方式, 由 1.00g 乙基 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 1.02g 苄基溴制得乙基 3 - (N - 苄基乙酰氨基) - 4 - 硝基苯甲酸酯。以实施例 24 相同的方式但不经纯化, 将该化合物转化为 0.71g 题述的化合物

10 (108)。

化合物(108)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.39(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.58(3H, s), 4.38(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.38(2H, s), 7.05(2H, dd, $J=8.3$ 和 1.8Hz), 7.28-7.33(3H, m), 7.72(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.98(1H, dd, $J=8.4$ 和 1.5Hz),

15 8.02(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$)

实施例 41

1 - (4 - 叔丁基苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑(109)的合成

以制备例 14 相同的方式, 由 1.00g 乙基 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 1.35g 4 - 叔丁基苄基溴制得乙基 3 - [N - (4 - 叔丁基苄基)乙酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯。以实施例 24 相同的方式但不经纯化, 将该化合物转化为题述化合物(109)的粗产品 1.60g。

20

实施例 42

6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 萘基甲基)苯并咪唑(110)的合成

以制备例 14 相同的方式, 由 1.00g 乙基 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 1.32g 2 - 萘基甲基溴制得乙基 3 - [N - (2 - 萘基甲基)乙酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯。以实施例 24 相同的方式但不经纯化, 将该化合物转化为题述化合物(110)的粗产品 1.28g。

25

实施例 43

1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 乙基苯并咪唑(111)的合成

以制备例 14 相同的方式, 由 2.00g 乙基 4 - 硝基 - 3 - 丙酰氨基苯甲酸酯和 2.28g 4 - 氯代甲基联苯制得乙基 3 - [N - (联苯 - 4 - 基甲基)丙酰氨

30

基]-4-硝基苯甲酸酯。以实施例 24 相同的方式但不经纯化, 将该化合物转化为 2.07g 题述化合物(111)。

化合物(111)的性质:

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.39(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.45(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.90(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 4.38(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.43(2H, s), 7.10(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.33-7.36(1H, m), 7.43(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.51-7.56(4H, m), 7.79(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.80(1H, dd, $J=1.5$ 和 8.4Hz), 8.05(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$)

实施例 44

10 1-(2-氯苄基)-5-乙氧羰基-2-甲基-苯并咪唑(112)的合成

以制备例 14 相同的方式, 由 3.15g 乙基 4-乙酰氨基-3-硝基苯甲酸酯和 3.85g 2-氯苄基溴制得乙基 4-[N-(2-氯苄基)乙酰氨基]-3-硝基苯甲酸酯。以实施例 24 相同的方式但不经纯化, 将该化合物转化为 2.54g 题述的化合物(112)。

15 化合物(112)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.41(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.59(3H, s), 4.40(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.43(1H, s), 6.43(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.10(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.19(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.25(1H, m), 7.46(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.95(1H, dd, $J=1.4$ 和 8.4Hz), 8.47(1H, s)。

20 实施例 45

1-(2,6-二氯苄基)-6-乙氧羰基-2-甲基-苯并咪唑(113)的合成

以制备例 14 相同的方式, 由 1.50g 乙基 3-乙酰氨基-4-硝基苯甲酸酯和 2.14g 2,6-二氯苄基溴制得乙基 3-[N-(2,6-二氯苄基)乙酰氨基]-4-硝基苯甲酸酯。以实施例 24 相同的方式但不经纯化, 将该化合物转

25 化合物(113)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.38(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.64(3H, s), 4.34(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.61(2H, s), 7.30(1H, dd, $J=7.6$ 和 8.5Hz), 7.40(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 7.91(1H, dd, $J=8.4$ 和 1.5Hz)。

30

实施例 46

6 - 乙氧羰基 - 2 - 正丙基 - 1 - 异丙基苯并咪唑(114)的合成

将 2ml 乙酸加到 0.06g 乙基 4 - 氨基 - 3 - (N - 异丙基丁酰氨基)苯甲酸酯中, 90 °C 下搅拌混合物 14 小时。减压下浓缩反应液, 可得到 0.05g 题述的化合物(114)。

5 化合物(114)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.07(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 1.43(3\text{H}, \text{t}, J=7.0\text{Hz}), 1.69(6\text{H}, \text{d}, J=6.9\text{Hz}), 1.85-1.92(2\text{H}, \text{m}), 2.91(2\text{H}, \text{t}, J=7.7\text{Hz}), 4.41(2\text{H}, \text{q}, J=7.3\text{Hz}), 4.67-4.76(1\text{H}, \text{m}), 7.72(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.94(1\text{H}, \text{dd}, J=8.7 \text{ 和 } 1.5\text{Hz}), 8.25(1\text{H}, \text{d}, J=1.2\text{Hz})$

10 实施例 47

2 - 苄基 - 6 - 乙氧羰基 - 1 - 甲基苯并咪唑(115)的合成

将 0.166g 的 60 % 氢化钠加到 10ml 含有 0.924g 乙基 4 - 硝基 - 3 - 苯基乙酰氨基苯甲酸酯的 N,N - 二甲基甲酰胺溶液中, 同时以冰冷却, 室温下搅拌混合物 1 小时。再向其中加 0.50ml 甲基碘, 室温下搅拌得到的混合物 1 小时。把反应液倒入冷的 1N 盐酸中, 用乙酸乙酯两次萃取混合物。有机层先用 1N 盐酸洗, 再用水洗, 然后干燥。减压下蒸馏出溶剂。残余物经硅胶柱色谱(展开洗脱剂: 乙酸乙酯和正己烷按从 1: 10 到 1: 4 的比例的混合物)纯化后, 得到 0.510g 乙基 4 - 硝基 - 3 - [N - (甲基)苯基乙酰氨基]苯甲酸酯。把 2ml 乙醇、1ml 乙酸和 0.240g 还原铁加到 0.148g 该化合物中, 回流加热混合物 2 小时。经过滤分离固体物质。滤液浓缩后, 再经制备的薄层硅胶色谱(洗脱剂: 氯仿和乙酸乙酯按 2: 1 比例的混合物)纯化后, 得到 0.090g 题述的化合物(115)。

化合物(115)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.41(3\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 3.63(3\text{H}, \text{s}), 4.32(2\text{H}, \text{s}), 4.40(2\text{H}, \text{q}, J=7.1\text{Hz}), 7.21-7.26(3\text{H}, \text{m}), 7.27-7.32(2\text{H}, \text{m}), 7.72(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.98(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5 \text{ 和 } 8.4\text{Hz}), 8.03(1\text{H}, \text{d}, J=1.3\text{Hz})$ 。

实施例 48

1 - (2,4 - 二氯苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑(116)的合成

室温下, 将 8ml 含有 1.50g 乙基 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯的 N,N - 二甲基甲酰胺溶液滴加到 0.357g 60 % 氢化钠和 8ml N,N - 二甲基甲

酰胺的淤浆中，搅拌混合物 30 分钟。接着再向其中滴加 8ml 含有 1.74g 2,4 - 二氯苄基氯的 N,N - 二甲基甲酰胺溶液，搅拌混合物 30 分钟。把反应液倒入 50g 稀盐酸和 60g 乙酸乙酯的混合溶液中进行分离。所得到有机层用 50g 水洗两次。减压下浓缩有机层，可得到 3.5g 乙基 3 - [N - (2,4 - 二氯苄基) 5 乙酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯的粗产品。不经纯化，将该化合物溶解于 23ml 乙醇和 12ml 乙酸中，接着再向其中加 3.32g 还原铁。回流加热混合物 6 小时。利用过滤将固体物质分离。减压下浓缩滤液。在所得到的残余物中加入 60ml 乙酸乙酯和 50ml 稀盐酸使其分离。有机层以 50g 饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤，再用 50g 水洗两次，然后减压下浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱(洗脱剂：10 正己烷和乙酸乙酯按从 4:1 到 1:1 的比例的混合物)纯化后，得到 0.94g 题述的化合物(116)。

化合物(116)的性质：

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.56(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.41(2H, s), 6.34(1H, d, J=8.4Hz), 7.09(1H, dd, J=8.4 and 2.0Hz), 7.49(1H, d, J=2.0Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.92(1H, s), 8.00(1H, dd, J=8.5 和 1.4Hz)

实施例 49

6 - 羧基 - 1 - (4 - 氯苄基) - 2 - 正丙基苯并咪唑(117)的合成

将 3.57g 10 % 氢氧化钠的水溶液、5ml 乙醇和 3.57g 的水加入 1.06g 1 - (4 - 氯苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 正丙基苯并咪唑中，回流加热混合物 1 小时。用 10 % 盐酸调整反应液的 pH 值为 6，减压下进行浓缩。向所得到的残余物中加乙醇，经过滤分离出无机盐。减压下浓缩滤液，可得 0.80g 残余物。残余物再经硅胶柱色谱(洗脱剂：乙酸乙酯和甲醇按 4:1 比例的混合物)纯化后，可得到 0.63g 题述的化合物(117)。

化合物(117)的性质：

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.96(3H, t, J=7.3Hz), 1.76-1.88(2H, m), 3.10-3.23(2H, m), 5.83(2H, s), 7.27(2H, d, J=8.4Hz), 7.44(2H, d, J=8.4Hz), 7.89(1H, d, J=8.4Hz), 7.89(1H, d, J=8.5Hz), 8.28(1H, s)

实施例 50

6 - 羧基 - 1 - 甲基 - 2 - 正丙基苯并咪唑(118)的合成

以实施例 49 相同的方式, 由 0.56g 6 - 乙氧羰基 - 1 - 甲基 - 2 - 正丙基羰基苯并咪唑制得 0.46g 题述的化合物(118)。

化合物(118)的性质:

5 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 1.00(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 1.79-1.93(2\text{H}, \text{m}), 3.06(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 3.92(3\text{H}, \text{s}), 7.76(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.97(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 8.31(1\text{H}, \text{s})$ 。

实施例 51

6 - 羰基 - 2 - 正丙基 - 1 - 异丙基苯并咪唑(119)的合成

10 以实施例 49 相同的方式, 由 0.045g 6 - 乙氧羰基 - 2 - 正丙基 - 1 - 异丙基苯并咪唑可制得 0.045g 题述的化合物(119)。

化合物(119)的性质:

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta) : 0.98(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 1.61(6\text{H}, \text{d}, J=6.9\text{Hz}), 1.74-1.82(2\text{H}, \text{m}), 2.89(2\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 3.21-3.24(2\text{H}, \text{m}), 4.78-4.83(1\text{H}, \text{m}), 7.51(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.84(1\text{H}, \text{dd}, J=8.4 \text{ 和 } 1.5\text{Hz}), 8.26(1\text{H}, \text{s})$ 。

实施例 52

1 - 正丁基 - 6 - 羰基 - 2 - 正丙基苯并咪唑(120)的合成

以实施例 49 相同的方式, 由 0.81g 1 - 正丁基 - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 正丙基苯并咪唑可制得 0.60g 题述的化合物(120)。

20 化合物(120)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 1.02(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 1.17(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 1.33-1.41(2\text{H}, \text{m}), 1.70-1.77(2\text{H}, \text{m}), 1.85-1.93(2\text{H}, \text{m}), 3.07(2\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 4.42(2\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 7.78(1\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.99(1\text{H}, \text{dd}, J=8.5 \text{ 和 } 1.0\text{Hz}), 8.35(1\text{H}, \text{s}), 13.13(1\text{H}, \text{s})$

25 实施例 53

6 - 羰基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(121)的合成

将 80ml 乙醇和 37g 10 % 的氢氧化钠水溶液加到 10.0g 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑中, 混合物回流加热四个小时。冷却反应液, 然后用 10 % 盐酸调节溶液 pH 为 6。收集沉淀, 以水洗涤, 减压干燥后, 可得到 8.30g 题述的化合物(121)。

实施例 54

6 - 羧基 - 1 - (2,6 - 二氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(122)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 0.90g 1 - (2, 6 - 二氯苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑制得 0.72g 题述的化合物(122)。

化合物(122)的性质:

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.60(3\text{H}, \text{s}), 5.71(2\text{H}, \text{s}), 7.46(1\text{H}, \text{t}, J=7.9\text{Hz}), 7.57(3\text{H}, \text{t}, J=8.2\text{Hz}), 7.73(2\text{H}, \text{m}), 12.57(1\text{H}, \text{s})$.

实施例 55

6 - 羧基 - 2 - 甲基 - 1 - [2 - (三氟甲基)苄基] - 苯并咪唑(123)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 1.17g 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - [2 - (三氟甲基)苄基]苯并咪唑制得 0.98g 题述的化合物(123)。

化合物(123)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.49(3\text{H}, \text{s}), 5.70(2\text{H}, \text{s}), 6.46-6.51(1\text{H}, \text{m}), 7.51(2\text{H}, \text{m}), 7.65(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.81(1\text{H}, \text{dd}, J=1.4 \text{ 和 } 8.4\text{Hz}), 7.82-7.87(1\text{H}, \text{m}), 7.91(1\text{H}, \text{s})$.

15 实施例 56

6 - 羧基 - 2 - 甲基 - 1 - [4 - (三氟甲基)苄基] - 苯并咪唑(124)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 1.22g 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - [4 - (三氟甲基)苄基] - 苯并咪唑制得 1.07g 题述的化合物(124)。

化合物(124)的性质:

- 20 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.85(3\text{H}, \text{s}), 5.92(2\text{H}, \text{s}), 7.50(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.74(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.88(1\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 8.07(1\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 8.31(1\text{H}, \text{s}), 13.3(1\text{H}, \text{br s})$.

实施例 57

6 - 羧基 - 1 - (3,4 - 二氯苄基) - 2 - 甲基 - 苯并咪唑(125)的合成

25 以实施例 53 相同的方式, 由 0.76g 1 - (3,4 - 二氯苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑制得 0.55g 题述的化合物(125)。

化合物(125)的性质:

- 30 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.56(3\text{H}, \text{s}), 5.61(2\text{H}, \text{s}), 6.98(1\text{H}, \text{dd}, J=8.4 \text{ 和 } 1.9\text{Hz}), 7.46(1\text{H}, \text{d}, J=1.9\text{Hz}), 7.59(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.63(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.81(1\text{H}, \text{dd}, J=8.4 \text{ 和 } 1.4\text{Hz}), 8.07(1\text{H}, \text{s}), 12.76(1\text{H}, \text{s})$

实施例 58

1 - 苄基 - 6 - 羧基 - 2 - 正丙基苯并咪唑(126)的合成

将 10 % 氢氧化钠水溶液(3.61g)、5ml 乙醇、3ml 水加入到 0.97g 1 - 苄基 - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 正丙基苯并咪唑中, 回流加热混合物 1 小时。用 10 % 盐酸调整反应溶液 pH 值为 6, 减压下浓缩反应液。把乙醇加到残余物中, 无机盐层经过滤分离。滤液减压浓缩, 可得到 0.85g 题述的化合物(126)。

化合物(126)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 0.94(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.73-1.81(2H, m), 2.85(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 5.59(2H, s), 7.07(2H, dd, $J=1.1$ 和 8.3Hz), 7.27(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.33(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.65(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.79(1H, dd, $J=1.5$ 和 8.4Hz), 8.04(1H, s)

实施例 59

6 - 羧基 - 1 - (3 - 氯苄基) - 2 - 正丙基 - 苯并咪唑(127)的合成

以实施例 58 相同的方式, 由 0.57g 1 - (3 - 氯苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 正丙基苯并咪唑制得 0.35g 题述的化合物(127)。

化合物(127)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 0.94(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.70-1.79(2H, m), 2.83(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 5.59(2H, s), 6.94(1H, s), 7.15(1H, s), 7.34(2H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.81(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.02(1H, s)

实施例 60

6 - 羧基 - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 硝基苄基)苯并咪唑(128)的合成

以实施例 58 相同的方式, 由 0.61g 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 硝基苄基)苯并咪唑制得 0.35g 题述的化合物(128)。

化合物(128)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 2.51(3H, s), 5.96(2H, s), 6.33(1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.55-7.62(2H, m), 7.66(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.81(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.06(1H, s), 8.24(1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 12.66(1H, s)

实施例 61

6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(121)的合成

将 15ml 乙醇和 10.6g 5 % 的氢氧化钠水溶液加到 1.456g 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑中, 回流加热混合物 1 小时。将反应液

冷却, 然后以 10 % 盐酸调节溶液 pH 值为 6。收集沉淀, 并用水洗, 减压干燥后, 得到 0.645g 题述的化合物(121)。

实施例 62

6 - 羧基 - 1 - (2, 4 - 二氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(129)的合成

- 5 将 3.10g 10 % 的氢氧化钠水溶液和 10ml 乙醇加到 0.94g 1 - (2, 4 - 二氯苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑中, 回流加热混合物 1 小时。用 10 % 的盐酸调节反应液的 pH 值为 6。沉下来的晶体经过滤分离, 干燥后, 可得到 0.68g 题述的化合物(129)。

化合物(129)的性质:

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.52(3H, s), 5.61(2H, s), 6.54(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J=8.4$ 和 2.1Hz), 7.64(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.74(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=8.4$ 和 1.5Hz), 7.98(1H, s), 12.72(1H, s)。

实施例 63

- 15 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 6 - 羧基 - 2 - 甲基苯并咪唑(130)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 1.10g 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑制得 0.83g 题述的化合物(130)。

化合物(130)的性质:

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.53(3H, s), 5.61(2H, s), 7.18(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.34(1H, m), 7.43(2H, m), 7.62(5H, m), 7.79(1H, dd, $J=1.6$ 和 8.5Hz), 8.09(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 12.72(1H, br s)

实施例 64

1 - (4 - 叔丁基苄基) - 6 - 羧基 - 2 - 甲基苯并咪唑(131)的合成

- 25 以实施例 53 相同的方式, 由 1.34g 1 - (4 - 叔丁基苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑制得 0.55g 题述的化合物(131)。

化合物(131)的性质:

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.22(9H, s), 2.57(3H, s), 5.52(2H, s), 7.03(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.78(1H, dd, $J=8.4$ 和 1.5Hz), 8.06(1H, s), 12.71(1H, s)

- 30 实施例 65

6 - 羧基 - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基苄基)苯并咪唑(132)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 0.81g 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基苄基)苯并咪唑制得 0.49g 题述的化合物(132)。

化合物(132)的性质:

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.41(3H, s), 2.48(3H, s), 5.55(2H, s),
5 6.14(1H, d, J=7.6Hz), 7.02(1H, t, J=7.4Hz), 7.17(1H, t, J=7.3Hz),
7.26(1H, d, J=7.4Hz), 7.65(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, dd, J=8.4
and 1.4Hz), 7.97(1H, d, J=1.1Hz), 12.71(1H, s)

实施例 66

6 - 羧基 - 1 - (2 - 甲氧苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(133)的合成

10 以实施例 53 相同的方式, 由 1.63g 6 - 乙氧羰基 - 1 - (2 - 甲氧苄基)
- 2 - 甲基苯并咪唑制得 1.00g 题述的化合物(133)。

化合物(133)的性质:

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.55(3H, s), 3.81(3H, s), 5.42(2H, s),
15 6.77(1H, m), 6.85(1H, m), 7.05(1H, m), 7.28(1H, m), 7.58(1H, m),
7.76(1H, m), 7.99(1H, s), 12.65(1H, br s).

实施例 67

6 - 羧基 - 1 - (4 - 甲氧苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(134)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 1.27g 6 - 乙氧羰基 - 1 - (4 - 甲氧苄基)
- 2 - 甲基苯并咪唑制得 0.99g 6 - 羧基 - 1 - (4 - 甲氧苄基) - 2 - 甲基苯
20 并咪唑(134)。

化合物(134)的性质:

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.86(3H, s), 3.71(3H, s), 5.69(2H, s),
6.92(2H, d, J=8.4Hz), 7.27(2H, d, J=8.4Hz), 7.84(1H, d, J=8.5Hz),
8.04(1H, d, J=8.5Hz), 8.33(1H, s), 13.25(1H, br t)

25 实施例 68

6 - 羧基 - 2 - 甲基 - 1 - [2 - (苯磺酰基甲基)苄基]苯并咪唑(135)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 0.89g 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - [2 -
(苯磺酰基甲基)苄基]苯并咪唑制得 0.74g 题述的化合物(135)。

化合物(135)的性质:

30 ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.44(3H, s), 4.99(2H, s), 5.71(2H, s),
6.08(1H, d, J=6.5Hz), 7.12-7.20(3H, m), 7.64-7.70(3H, m), 7.77-

7.83(2H, m), 7.89(2H, s), 7.90(1H, s), 12.71(1H, s)

实施例 69

6 - 羧基 - 1 - (2 - 氰基苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(136)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 2.04g 1 - (2 - 氰基苄基) - 6 - (2 - 氰基氧
5 基羧基) - 2 - 甲基苯并咪唑制得 1.14g 题述的化合物(136)。

化合物(136)的性质:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.54(3H, s), 5.80(2H, s), 6.78(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.51(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.61(1H, dt, $J=7.8$ 和 1.2Hz), 7.64(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.80(1H, dd, $J=8.4$ 和 1.5Hz), 7.94(1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 12.70(1H, s)
10

实施例 70

6 - 羧基 - 1 - (联苯 - 2 - 基甲基) - 2 - 甲基苯并咪唑(137)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 1.31g 1 - (联苯 - 2 - 基甲基) - 6 - 乙氧
羧基 - 2 - 甲基苯并咪唑制得 1.07g 题述的化合物(137)。

15 化合物(137)的性质:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.32(3H, s), 5.45(2H, s), 6.61(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.26(1H, dt, $J=7.7$ 和 1.4Hz), 7.31(1H, dd, $J=7.5$ 和 1.3Hz), 7.36(1H, dt, $J=7.5$ 和 0.7Hz), 7.40-7.46(1H, m), 7.46-7.52(4H, m), 7.57(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.76(1H, dd, $J=7.9$ 和 1.5Hz), 7.86(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 12.72(1H, s)
20

实施例 71

1 - 苄基 - 6 - 羧基 - 2 - 甲基苯并咪唑(138)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 0.71g 1 - 苄基 - 6 - 乙氧羧基 - 2 - 甲基
苯并咪唑制得 0.59g 题述的化合物(138)。

25 化合物(138)的性质:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.56(3H, s), 5.57(2H, s), 7.11(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.27(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.32-7.35(2H, m), 7.61(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$); 7.79(1H, dd, $J=8.4$ 和 1.3Hz), 8.06(1H, s), 12.75(1H, s)

30 实施例 72

6 - 羧基 - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 萘基甲基) - 苯并咪唑(139)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 1.28g 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 萘基甲基)苯并咪唑制得 0.80g 题述的化合物(139)。

化合物(139)的性质:

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.61(3H, s), 5.74(2H, s), 7.29(1H, d, J=8.6Hz), 7.46-7.52(2H, m), 7.59(1H, s), 7.63(1H, d, J=8.3Hz), 7.78-7.92(4H, m), 8.09(1H, s), 12.68(1H, s).

实施例 73

1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 6 - 羧基 - 2 - 乙基苯并咪唑(140)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 2.07g 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 乙基苯并咪唑制得 1.70g 题述的化合物(140)。

化合物(140)的性质:

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.32(3H, t, J=7.4Hz), 2.94(2H, q, J=7.5Hz), 5.63(2H, s), 7.16(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.78(5H, m), 7.81(1H, dd, J=1.4 and 8.4Hz), 8.10(1H, d, J=1.2Hz), 12.73(1H, s).

实施例 74

5 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(141)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 3.70g 1 - (2 - 氯苄基) - 5 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑制得 2.48g 题述的化合物(141)。

化合物(141)的性质:

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.49(3H, s), 5.57(2H, s), 6.53(1H, d, J=7.8Hz), 7.22(1H, t, J=7.6Hz), 7.33(1H, t, J=7.6Hz), 7.44(1H, d, J=8.4Hz); 7.54(1H, d, J=8.0Hz), 7.77(1H, dd, J=1.6 和 8.5Hz), 8.16(1H, d, J=1.3Hz), 12.71(1H, br s).

实施例 75

5 - 羧基 - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 硝基苄基)苯并咪唑(142)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 0.26g 5 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 硝基苄基)苯并咪唑制得 0.15g 题述的化合物(142)。

化合物(142)的性质:

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.49(3H, s), 5.91(2H, s), 6.36(1H, dd, J=7.2 和 1.8Hz), 7.52(1H, d, J=8.5Hz), 7.55-7.62(2H, m),

7.77(1H, dd, J=8.5 和 1.5Hz), 8.18(1H, d, J=1.3Hz), 8.24(1H, dd, J=7.4 和 1.6Hz), 12.69(1H, s).

实施例 76

2 - 苄基 - 5 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基)苯并咪唑(143)的合成

- 5 以实施例 53 相同的方式, 由 0.635g 2 - 苄基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 5 - 乙氧羰基苯并咪唑制得 0.488g 2 - 苄基 - 5 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基)苯并咪唑(143)。

化合物(143)的性质:

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 4.27(2H, s), 5.57(2H, s), 6.27(1H, d, J=7.1Hz), 7.06(1H, t), 7.10-7.29(6H, m), 7.39(1H, d, J=8.6Hz), 7.47(1H, d, J=7.9Hz), 7.78(1H, dd, J=1.4 和 8.6Hz), 8.21(1H, d, J=1.2Hz), 12.71(1H, br s).

实施例 77

2 - 苄基 - 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基)苯并咪唑(144)的合成

- 15 以实施例 53 相同的方式, 由 1.00g 2 - 苄基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - 乙氧羰基苯并咪唑制得 0.780g 题述的化合物(144)。

化合物(144)的性质:

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 4.29(2H, s), 5.63(2H, s), 6.28(1H, d, J=7.8Hz), 7.07(1H, t, J=7.6Hz), 7.15(1H, m), 7.19-7.29(5H, m), 7.49(1H, d, J=7.4Hz), 7.70(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(1H, s), 12.73(1H, br s).

实施例 78

2 - 苄基 - 5 - 羧基 - 1 - (2,4 - 二氯苄基)苯并咪唑(145)的合成

- 25 以实施例 53 相同的方式, 由 0.50g 2 - 苄基 - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 5 - 乙氧羰基苯并咪唑制得 0.40g 题述的化合物(145)。

化合物(145)的性质:

- 30 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 4.28(2H, s), 5.55(2H, s), 6.19(1H, d, J=8.4Hz), 7.08-7.22(6H, m), 7.41(1H, d, J=8.4Hz), 7.62(1H, d, J=2.2Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 和 8.6Hz), 8.22(1H, s), 12.72(1H, br s)

实施例 79

2 - 苄基 - 6 - 羧基 - 1 - (2,4 - 二氯苄基)苯并咪唑(146)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 0.48g 2 - 苄基 - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 6 - 乙氧羰基苯并咪唑制得 0.35g 题述的化合物(146)。

化合物(146)的性质:

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 4.30(2H, s), 5.61(2H, s), 6.19(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.09-7.22(6H, m), 7.64(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.82(1H, dd, $J=1.5$ 和 8.4Hz), 7.94(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 12.78(1H, br s)

实施例 80

10 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 6 - 羧基 - 2 - 三氟甲基苯并咪唑(147)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 0.690g 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 三氟甲基苯并咪唑制得 0.483g 题述的化合物(147)。

化合物(147)的性质:

- 15 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 5.87(2H, s), 7.18(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.60-7.67(4H, m), 7.98(2H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 8.32(1H, s), 13.15(1H, s).

实施例 81

1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 5 - 羧基 - 2 - 三氟甲基苯并咪唑(148)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 0.38g 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 5 - 乙氧羰基 - 2 - 三氟甲基苯并咪唑制得 0.270g 题述的化合物(148)。

化合物(148)的性质:

- 25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 5.80(2H, s), 7.19(2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.43(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.82(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.45(1H, s)

25 实施例 82

5 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑(149)的合成

将 6.46g 还原铁、48ml 乙醇和 24ml 乙酸加入到 3.00g 乙基 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯中, 回流加热混合物 12 小时。利用过滤将固体分离, 滤液在减压下浓缩。向残余物中加入 100ml 乙醇和 5.2g 35 % 的盐酸, 回流加热该混合物 5 小时。用 6.3g 碳酸氢钠将反应液中和, 然后过滤。减压下将滤液浓缩。向残余物加入 70ml 乙酸乙酯和 70ml 水, 使残余物分离。有机层用

水洗三次, 水层用乙酸乙酯萃取三次。得到的有机层减压浓缩后, 可得到 1.53g 题述的化合物(149)的粉末。

化合物(149)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.41(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.67(3H, s), 4.40(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.96(1H, dd, $J=8.4$ 和 1.5Hz), 8.27(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$)

实施例 83

2 - 苄基 - 5 - 乙氧羰基苯并咪唑(150)的合成

将 3.60g 乙基 3 - 硝基 - 4 - 苯基乙酰氨基苯甲酸酯、47ml 乙醇、23ml 乙酸和 6.4g 还原铁的混合物回流加热 4 小时。经过滤将固体分离, 将滤液浓缩。向残余物中加 50ml 乙醇和 5g 35 % 的盐酸。搅拌混合物 40 分钟并同时将其回流加热。用碳酸氢钠将反应液中和, 并用氯仿将其萃取。将有机层减压下浓缩, 并通过硅胶柱色谱将其纯化, 可得到 2.30g 题述的化合物(150)。

化合物(150)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.39(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.26(2H, s), 4.37(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.22-7.36(5H, m), 7.50(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.94(1H, dd, $J=1.5$ 和 8.6Hz), 8.23(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$)

实施例 84 和 85

6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 硝基苄基)苯并咪唑(151)和 5 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 硝基苄基)苯并咪唑(152)的合成

向 1.00g 5 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑中加入 15ml N,N - 二甲基甲酰胺、1.59g 2 - 硝基苄基溴和 1.23g 碳酸氢钠, 60°C 下将混合物加热 1 小时。向反应液中加 70ml 乙酸乙酯和 70ml 水使其分层。然后用水洗有机层三次, 用乙酸乙酯萃取水层三次。减压下将得到的有机层浓缩, 可得到 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 硝基苄基)苯并咪唑和 5 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 硝基苄基)苯并咪唑的混合物。混合物经中压硅胶柱色谱(洗脱剂: 正己烷和乙酸乙酯按从 1:4 到 0:100 的比例的混合物)纯化后, 可得到 0.614g 题述化合物(151)和 0.259g 题述化合物(152)。

化合物(151)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.38(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.56(3H, s), 4.37(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.84(2H, s), 6.41(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.44-7.53(2H, m),

7.78(1H, d, J=8.6Hz), 7.88(1H, s), 8.02(1H, dd, J=8.3 和 1.5Hz), 8.30(1H, dd, J=7.9 和 1.5Hz)

化合物(152)的性质:

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.42(3H, t, J=7.0Hz), 2.56(3H, s), 4.40(2H, q, J=7.0Hz), 5.80(2H, s), 6.43(1H, dd, J=7.6 和 1.0Hz), 7.14(1H, d, J=8.3Hz), 7.45-7.53(2H, m), 7.95(1H, dd, J=8.4 和 1.5Hz), 8.27(1H, dd, J=8.0 和 1.7Hz), 8.48(1H, d, J=1.2Hz)

实施例 86 和 87

10 2-苄基-1-(2-氯苄基)-6-乙氧羰基苯并咪唑(153)和2-苄基-1-(2-氯苄基)-5-乙氧羰基苯并咪唑(154)的合成

以实施例 84 和 85 相同的方式, 由 2.37g 2-苄基-5-乙氧羰基苯并咪唑和 3.94g 2-氯苄基溴制得 1.06g 题述化合物(153)和 0.640g 题述化合物(154)。

15 化合物(153)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.83(3H, t, J=7.1Hz), 4.23(2H, s), 4.35(2H, q, J=7.1Hz), 5.36(2H, s), 6.23(1H, d, J=7.8Hz), 6.97(1H, t, J=7.6Hz), 7.11-7.45(7H, m), 7.85(1H, d, J=8.5Hz), 7.91(1H, s), 8.02(1H, dd, J=1.2 和 8.6Hz)。

20 化合物(154)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.41(3H, t, J=7.1Hz), 4.25(2H, s), 4.41(2H, q, J=7.1Hz), 5.33(2H, s), 6.22(1H, d, J=6.9Hz), 6.97(1H, t, J=7.6Hz), 7.12-7.28(7H, m), 7.40(1H, d, J=8.0Hz), 7.95(1H, dd, J=1.6 和 8.6Hz), 8.60(1H, d, J=1.4Hz)

25 实施例 88 和 89

2-苄基-1-(2,4-二氯苄基)-6-乙氧羰基苯并咪唑(155)和2-苄基-1-(2,4-二氯苄基)-5-乙氧羰基苯并咪唑(156)的合成

以实施例 84 和 85 相同的方式, 由 2.37g 2-苄基-5-乙氧羰基-苯并咪唑和 4.45g 2,4-二氯苄基溴制得 0.49g 题述化合物(155)和 0.52g 题述化合物(156)。

30 化合物(155)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.39(3\text{H}, \text{t}), 4.24(2\text{H}, \text{s}), 4.37(2\text{H}, \text{q}), 5.32(2\text{H}, \text{s}), 6.08(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 6.90(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.12-7.24(5\text{H}, \text{m}), 7.41(1\text{H}, \text{s}), 7.84(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.88(1\text{H}, \text{s}), 8.03(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz})$

5 化合物(156)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.42(3\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 4.25(2\text{H}, \text{s}), 4.41(2\text{H}, \text{q}, J=7.1\text{Hz}), 5.28(2\text{H}, \text{s}), 6.07(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 6.90(1\text{H}, \text{dd}, J=1.9 \text{ and } 8.4\text{Hz}), 7.08-7.28(6\text{H}, \text{m}), 7.40(1\text{H}, \text{d}, J=2.1\text{Hz}), 7.96(1\text{H}, \text{dd}, J=1.3 \text{ 和 } 8.3\text{Hz}), 8.56(1\text{H}, \text{d}, J=0.9\text{Hz})$

10 实施例 90

5 - 乙氧羰基 - 2 - 三氟代甲基苯并咪唑(157)的合成

将 0.50g 5 % 钨的钨 - 碳(以碳为载体)催化剂加入含 4.00g 乙基 3 - 氨基 - 4 - 硝基 - 苯甲酸酯的 100ml 甲醇溶液中, 在 50 °C, 氢气条件下, 搅拌混合物 16 小时。过滤分离固体物质。浓缩滤液, 得到乙基 3,4 - 二氨基苯甲酸酯。向其中加入 20ml 三氟代乙酸, 60 °C 下搅拌混合物 2 小时。浓缩反应液, 并向其中加入氯仿。沉下来的晶体经过滤分离, 干燥后, 可得到 4.46g 题述的化合物(157)。

化合物(157)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 1.36(3\text{H}, \text{t}, J=7.0\text{Hz}), 4.36(2\text{H}, \text{q}, J=7.0\text{Hz}), 7.82(1\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.99(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5 \text{ 和 } 8.7\text{Hz}), 8.33(1\text{H}, \text{s})$

实施例 91 和 92

1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 三氟代甲基苯并咪唑(158)和 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 5 - 乙氧羰基 - 2 - 三氟代甲基苯并咪唑(159)的合成

25 以实施例 84 和 85 相同的方式, 由 2.00g 5 - 乙氧羰基 - 2 - 三氟代甲基苯并咪唑和 10.08g 4 - 溴代甲基联苯制得 0.69g 题述的化合物(158)和 0.38g 题述的化合物(159)。

化合物(158)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.39(3\text{H}, \text{t}), 4.38(2\text{H}, \text{q}), 5.64(2\text{H}, \text{s}), 7.18(2\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 7.34(1\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 7.42(2\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 7.52-7.57(4\text{H}, \text{m}), 7.95(1\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 8.09(2\text{H}, \text{dd}, J=1.4 \text{ 和 } 8.8\text{Hz}), 8.14(1\text{H}, \text{d}, J=1.1\text{Hz})$

化合物(159)的性质:

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.40(3H, t), 4.40(2H, q), 5.59(2H, s),
7.16(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(2H, t, J=6.2Hz), 7.41(2H, t, J=7.5Hz),
5 7.53(4H, m), 8.08(1H, dd, J=1.3 和 9.1Hz), 8.65(1H, s)

制备例 38

1-(2-氯苄基)-6-羟基甲基-2-甲基苯并咪唑的制备

在 20℃-25℃条件下, 将含有 2.66g 1-(2-氯苄基)-6-乙氧羰基-2-甲基苯并咪唑的 20ml 四氢呋喃溶液缓慢加到含有 1.54g 氢化铝锂的
10 20ml 四氢呋喃溶液中。并且在室温下搅拌混合物 1 小时。再向其中加入 30ml 的四氢呋喃以稀释反应溶液。用硫酸钠的饱和水溶液分解和固化氢化铝锂, 分离出四氢呋喃层。蒸馏出溶剂后, 残余物经硅胶柱色谱(洗脱剂: 氯仿和甲醇按 9: 1 的比例的混合物)纯化后, 可得到 1.45g 题述化合物。

化合物的性质:

15 ¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.53(3H, s), 4.77(2H, s), 5.39(2H, s),
6.40(1H, d, J=7.7Hz), 7.08(1H, t, J=7.7Hz), 7.20-7.28(3H, m),
7.45(1H, d, J=7.9Hz), 7.70(1H, d, JH=8.2Hz)

制备例 39

1-(联苯-4-基甲基)-6-羟基甲基-2-甲基苯并咪唑的制备

20 以制备例 38 相同的方式, 由 5.30g 1-(联苯-4-基甲基)-6-乙氧羰基-2-甲基苯并咪唑和 2.17g 氢化铝锂制得 3.72g 题述的化合物。

化合物的性质:

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.59(3H, s), 4.78(2H, s), 5.37(2H, s),
7.11(2H, d, J=8.3Hz), 7.24(1H, d, J=8.3Hz), 7.30-7.37(2H, m),
25 7.42(2H, t), 7.51-7.56(4H, m), 7.70(1H, d, J=8.2Hz).

制备例 40

1-(2-氯苄基)-6-氯甲基-2-甲基苯并咪唑盐酸化物的制备

将 5ml 亚硫酸氯加到 3.56g 1-(2-氯苄基)-6-羟基甲基-2-甲基苯并咪唑中, 室温下搅拌混合物 20 分钟, 然后在 80℃下搅拌 20 分钟。减压下, 将多余的亚硫酸氯蒸馏出后, 残余物溶解于 10ml 氯仿中, 溶液用正
30 己烷进行结晶。晶体经过滤分离, 用己烷洗涤, 干燥后, 得到 4.07g 题述的

化合物。

化合物的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 3.01(3\text{H}, \text{s}), 4.68(2\text{H}, \text{s}), 5.61(2\text{H}, \text{s}), 6.71(1\text{H}, \text{d}, J=7.5\text{Hz}), 7.24-7.29(1\text{H}, \text{m}), 7.38(1\text{H}, \text{t}, J=7.7\text{Hz}), 7.44(1\text{H}, \text{s}), 7.52(2\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 7.92(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}).$

制备例 41

1-(联苯-4-基甲基)-6-氯甲基-2-甲基-苯并咪唑的制备

室温下, 将 2ml 亚硫酸氯加到含 3.62g 1-(联苯-4-基甲基)-6-羟基甲基-2-甲基苯并咪唑的 30ml 氯仿溶液中, 60℃ 搅拌混合物 1 小时。将碳酸氢钠水溶液加到该溶液中, 使反应停止。用水洗涤氯仿层, 然后干燥。减压下蒸馏出溶剂, 残余物由乙酸乙酯中结晶。晶体经过滤分离, 以乙酸乙酯洗涤, 干燥后, 可得 2.04g 题述的化合物。

化合物的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.67(3\text{H}, \text{s}), 4.71(2\text{H}, \text{s}), 5.40(2\text{H}, \text{s}), 7.12(2\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 7.31-7.38(3\text{H}, \text{m}), 7.43(2\text{H}, \text{t}), 7.52-7.58(4\text{H}, \text{m}), 7.75(1\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}).$

制备例 42

1-(2-氯苄基)-6-甲酰基-2-甲基苯并咪唑的制备

将 3.46g 二氧化锰加入 100ml 含 3.46g 1-(2-氯苄基)-6-羟基甲基-2-甲基苯并咪唑的甲苯溶液中, 并且将甲苯回流加热 3.5 小时同时利用分子筛 4A 将混合物脱水。固体物质经过滤分离, 再以氯仿洗涤。将滤液浓缩后可得到 3.35g 题述的化合物。

化合物的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.61(3\text{H}, \text{s}), 5.48(2\text{H}, \text{s}), 6.42(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.11(1\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 7.27(1\text{H}, \text{t}), 7.48(1\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 7.76(1\text{H}, \text{s}), 7.81(1\text{H}, \text{dd}, J=1.4 \text{ and } 8.3\text{Hz}), 7.86(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 10.02(1\text{H}, \text{s}).$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1676\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 124.1-125.2^\circ\text{C}$

30 制备例 43

1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑-6-乙腈的制备

将 0.450g 氰酸钾和 0.450g 18 - 冠醚 - 6 加到 10ml 含有 1.20g 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - 氯甲基 - 2 - 甲基苯并咪唑的二甲基亚砷溶液中, 室温下搅拌混合物 18 小时。然后加入氯仿、水和少量的液氨对反应物进行萃取。对有机层进行浓缩, 残余物经硅胶柱色谱(洗脱剂: 氯仿和甲醇按 20: 1 的比例的混合物)纯化后, 得到 0.500g 题述的化合物。

化合物的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.52(3\text{H}, \text{s}), 3.80(2\text{H}, \text{s}), 5.37(2\text{H}, \text{s}), 6.40(1\text{H}, \text{d}, J=7.6\text{Hz}), 7.09(1\text{H}, \text{t}), 7.10-7.19(2\text{H}, \text{m}), 7.23(1\text{H}, \text{t}), 7.44(1\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 7.70(1\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz})$ 。

10 制备例 44

6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基)苯并咪唑的制备

在 0.490g 4 - 氨基 - 3 - (2 - 氯苄基)氨基苯甲酸(按照美国专利 No.5,294,631 所述方法制得)中加入 0.5ml 98 % 的甲酸, 回流加热混合物 1 小时。收集沉下来的固体, 用水洗涤, 干燥后, 可得到 0.468g 题述的化合物。

15 化合物的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 5.69(2\text{H}, \text{s}), 7.02(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5 \text{ 和 } 7.7\text{Hz}), 7.30(1\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.36(1\text{H}, \text{dt}, J=1.7 \text{ and } 7.5\text{Hz}), 7.53(1\text{H}, \text{dd}, J=1.3 \text{ 和 } 7.9\text{Hz}), 7.75(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.83(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5 \text{ 和 } 8.4\text{Hz}), 8.09(1\text{H}, \text{s}), 8.54(1\text{H}, \text{s}), 12.8(1\text{H}, \text{br s})$

20 实施例 93

1 - (2 - 氯苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 苯并咪唑(92)的合成

将 100g 2 - 氯苄基溴加到含有 86.0g 乙基 4 - 乙酰氨基 - 3 - 氨基苯甲酸酯和 37.3g 碳酸钾的 750ml 乙醇溶液中, 60 °C 搅拌混合物 14 小时。通过过滤将固体物质分离, 减压下将滤液浓缩至 500ml。然后, 再向其中加入 38.7g 35 % 的盐酸, 混合物在 60 °C 下搅拌 2 小时。经过滤分离固体, 残余物用碳酸氢钠中和。减压下蒸馏出乙醇。残余物用乙酸乙酯和水萃取三次。水洗有机层, 并且干燥。蒸馏出溶剂, 直到有机层到 300ml 为止。沉下来的晶体经过滤分离, 由乙醇中重结晶, 可得到 54.3g 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑(92)。将滤液收集并浓缩。所得的晶体再经乙醇重结晶, 可得到 18.1 题述的化合物(92)。

化合物(92)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.39(3\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 2.57(3\text{H}, \text{s}), 4.37(2\text{H}, \text{q}, J=7.1\text{Hz}), 5.46(2\text{H}, \text{s}), 6.41(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.10(1\text{H}, \text{t}, J=7.8\text{Hz}), 7.25(1\text{H}, \text{t}), 7.47(1\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 7.75(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.94(1\text{H}, \text{s}), 8.00(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5 \text{ 和 } 8.4\text{Hz})$

5 mp : 126.0–127.0°C.

实施例 94

6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(121)的合成

10 向 60.0g 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑中加入 240g 10 % 的氢氧化钠水溶液和 200ml 乙醇, 回流加热混合物 2 小时。将反应液冷却, 然后用 10 % 盐酸调节 pH 值为 6。沉下的晶体经过滤分离, 干燥后, 可得到 54.7g 题述的化合物(121)。

化合物(121)的性质:

15 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta) : 2.51(3\text{H}, \text{s}), 5.62(2\text{H}, \text{s}), 6.54(1\text{H}, \text{d}, J=7.7\text{Hz}), 7.23(1\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.33(1\text{H}, \text{t}, J=7.7\text{Hz}), 7.55(1\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 7.63(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.79(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.95(1\text{H}, \text{s})$.

mp : 300.8–303.0°C.

实施例 95

1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑 - 6 - 乙酸(160)的合成

20 向 0.500g 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑 - 6 - 乙腈中加 10 % 盐酸, 回流加热混合物 15 小时。用碳酸氢钠饱和水溶液中和反应物, 再用氯仿萃取。有机层经浓缩, 再经硅胶柱色谱(洗脱剂: 氯仿和甲醇以 9 : 1 到 4 : 1 的比例的混合物)纯化, 可得到 0.170g 题述的化合物(160)。

化合物(160)的性质:

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.42(3\text{H}, \text{s}), 3.56(2\text{H}, \text{s}), 5.15(2\text{H}, \text{s}), 6.33(1\text{H}, \text{d}), 6.96(1\text{H}, \text{t}), 7.03(1\text{H}, \text{s}), 7.13(2\text{H}, \text{m}), 7.35(1\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 7.62(1\text{H}, \text{d}), 8.90(1\text{H}, \text{br s})$

实施例 96

甲基 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑 - 6 - 丙烯酸酯的合成

30 将 4.49g 甲基三氟代正膦基乙酸酯加到含有 2.73g 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - 甲酰基 - 2 - 甲基苯并咪唑的 50ml 1,4 - 二噁烷的溶液中, 回流加热并搅

拌混合物 6 小时。反应液冷却后，减压馏出溶剂，残余物经硅胶色谱(洗脱剂：氯仿和甲醇按 9:1 的比例的混合物)纯化，可得到 7.43g 题述化合物(161)的粗产品。该粗产品将立即在随后的反应中使用。

实施例 97

5 1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑-6-丙烯酸的合成

将 3.29g 上述 1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑-6-丙烯酸酯的粗产品溶解于 20ml 乙醇中，并向其中加入 10.1g 5% 的氢氧化钠水溶液。回流加热混合物 2 小时。用盐酸水溶液中和反应液，减压下馏出溶剂，残余物经硅胶色谱(洗脱剂：氯仿和甲醇按 9:1 到 6:1 的比例的混合物)纯化后，得到
10 1.10g 题述的化合物(162)。

化合物(162)的性质：

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.56(3\text{H}, \text{s}), 5.65(2\text{H}, \text{s}), 6.54(1\text{H}, \text{d}, J=15.9\text{Hz}), 6.62(1\text{H}, \text{d}, J=7.6\text{Hz}), 7.25(1\text{H}, \text{t}), 7.35(1\text{H}, \text{t}), 7.56(1\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.60-7.70(3\text{H}, \text{m}), 7.99(1\text{H}, \text{s}), 12.35(1\text{H}, \text{br s})$
15

实施例 98

6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑(163)的合成

将 N,N'-羰基二咪唑(45.8g)一次加入到含 45.0g 6-羧基-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑的 950ml 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中，室温下
20 搅拌混合物 1 小时。随后，将 47.1g 苯磺酰胺和 35.0g 二氮双环十一碳烯加入其中，100 °C 搅拌混合物 70 小时。将反应液冷却，减压下蒸馏出溶剂。向残余物中加入 300ml 水和 200ml 甲醇。而且，再将 60.7g 35% 的盐酸加入其中，调整溶液 pH 值为 5.5。沉下的晶体经过滤分离，用 200ml 甲醇和水的混合液(按 1:1 的比例)洗涤，干燥后，得到 38.4g 题述的化合物。向滤液
25 中加水，经过滤分离沉下的晶体，用水洗，干燥。所得晶体为 13.3g。将所得晶体合并，通过加热，将其溶解于 3300ml 丙酮和 900ml 水中。边加热，从该溶液中蒸馏出 200ml 溶剂，将残余物冷却。经过滤分离晶体，干燥后，得到 33.8g 题述的化合物(163)。

化合物(163)的性质：

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.53(3\text{H}, \text{s}), 5.46(2\text{H}, \text{s}), 6.34(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.11(1\text{H}, \text{m}), 7.27(1\text{H}, \text{m}), 7.48(1\text{H}, \text{m}), 7.52(2\text{H}, \text{m}), 7.60(1\text{H}, \text{m}), 7.69(1\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.90(1\text{H}, \text{m}), 8.09(2\text{H}, \text{m}),$
30

8.11(1H, s), 11.84(1H, br s).

IR(KBr) : 1684, 1448 cm^{-1} .

Mass(FAB) : m/e 440(M+1).

mp : 273.5–274.3 $^{\circ}\text{C}$.

5 实施例 99

6 - 苯磺酰氨基甲酰基 - 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 2 - 乙基苯并咪唑(164)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.600g 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 2 - 乙基 - 6 - 羧基苯并咪唑、0.546g N,N' - 羰基二咪唑、0.529g 苯磺酰胺和 0.512g 二氮二环十一碳烯制得 0.473g 题述化合物(164).

化合物(164)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 1.29(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.88(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 5.59(2H, s), 7.16(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.33–7.37(1H, m), 7.44(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.59–7.71(8H, m), 7.74(1H, dd, $J=8.4$ 和 1.4Hz), 7.98–8.02(2H, m), 8.21(1H, s), 12.43(1H, s).

IR(KBr) : 1684 cm^{-1} .

mp : 149.5–157.0 $^{\circ}\text{C}$

实施例 100

5 - 苯磺酰氨基甲酰基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(165)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.450g 5 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、0.485g N,N - 羰基二咪唑、0.470g 苯磺酰胺和 0.456g 二氮二环十一碳烯制得 0.480g 题述化合物(165).

化合物(165)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 2.53(3H, s), 5.61(2H, s), 6.57(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.22(1H, t), 7.33(1H, t), 7.50(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.54(1H, dd, $J=7.9$ 和 0.9Hz), 7.63(2H, t), 7.71(2H, m), 8.00(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 12.50(1H, br s).

IR(KBr) : 1685 cm^{-1} .

mp : 137.0–138.5 $^{\circ}\text{C}$.

30 实施例 101

5 - (4 - 氯苯磺酰氨基甲酰基) - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(166)

的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.450g 5 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、 0.485g N,N' - 羰基二咪唑、 0.573g 4 - 氯苯磺酰胺和 0.456g 二氮二环十一碳烯制得 0.520g 题述化合物(166)。

5 化合物(166)的性质:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.49(3H, s), 5.58(2H, s), 6.51(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.21(1H, t), 7.32(1H, t), 7.45(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.69(3H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.99(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.18(1H, s), 12.58(1H, br s)。

10 IR(KBr) : 1619cm^{-1} .
mp : $261.5-263.0^\circ\text{C}$

实施例 102

1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基 - 5 - (2 - 萘磺酰氨基甲酰基)苯并咪唑(167)的合成

15 以实施例 98 相同的方式, 由 0.450g 5 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、 0.485g N,N' - 羰基二咪唑、 0.620g 2 - 萘磺酰胺和 0.456g 二氮二环十一碳烯制得 0.352g 题述的化合物(167)。

化合物(167)的性质:

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.48(3H, s), 5.56(2H, s), 6.49(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.20(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.31(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.66-7.75(3H, m), 7.97(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.19(1H, s), 8.23(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.68(1H, s), 12.55(1H, br s).
IR(KBr) : 1685cm^{-1} .
mp : $236.5-238.0^\circ\text{C}$

25

实施例 103

1 - (2 - 氯苄基) - 6 - 甲基磺酰氨基甲酰基 - 2 - 甲基苯并咪唑(168)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.500g 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、 0.539g N,N' - 羰基二咪唑、 0.316g 甲磺酰胺和 0.506g 二氮双环十一碳烯制得 0.564g 题述的化合物(168)。

化合物(168)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.49(3\text{H}, \text{s}), 3.35(3\text{H}, \text{s}), 5.60(2\text{H}, \text{s}), 6.43(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.23(1\text{H}, \text{t}), 7.34(1\text{H}, \text{t}, J=7.7\text{Hz}), 7.57(1\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 7.68(1\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.81(1\text{H}, \text{dd}, J=1.7 \text{ 和 } 8.5\text{Hz}), 8.13(1\text{H}, \text{d}, J=1.5\text{Hz}), 11.94(1\text{H}, \text{br s}).$

5 IR(KBr) : 1670cm^{-1} .

mp : $302.0-303.0^\circ\text{C}$

实施例 104

6 - (1 - 丁烷磺酰氨基甲酰基) - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(169)的合成

10 以实施例 98 相同的方式, 由 0.500g 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、0.539g N,N' - 羰基二咪唑、0.456g 1 - 丁基磺酰胺和 0.506g 二氮双环十一碳烯制得 0.595g 题述的化合物(169)。

化合物(169)的性质:

15 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 0.84(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 1.38(2\text{H}, \text{m}), 1.65(2\text{H}, \text{m}), 2.49(3\text{H}, \text{s}), 3.49(2\text{H}, \text{m}), 5.60(2\text{H}, \text{s}), 6.44(1\text{H}, \text{d}, J=7.6\text{Hz}), 7.23(1\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 7.35(1\text{H}, \text{t}), 7.56(1\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 7.68(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.80(1\text{H}, \text{dd}, J=1.6 \text{ 和 } 8.4\text{Hz}), 8.11(1\text{H}, \text{d}, J=1.4\text{Hz}), 11.86(1\text{H}, \text{br s}).$

IR(KBr) : 1684cm^{-1} .

mp : $214.0-217.0^\circ\text{C}$

20

实施例 105

1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基 - 6 - (1 - 辛烷磺酰氨基甲酰基)苯并咪唑(170)的合成

25 以实施例 98 相同的方式, 由 0.400g 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、0.431g N,N' - 羰基二咪唑、0.406g 1 - 辛烷磺酰胺和 0.404g 二氮双环十一碳烯生成 0.30g 克 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基 - 6 - (1 - 辛基磺酰氨基甲酰基)苯并咪唑(170), 其性质为:

30 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 0.82(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 1.13-1.28(8\text{H}, \text{m}), 1.32-1.41(2\text{H}, \text{m}), 1.62-1.71(2\text{H}, \text{m}), 2.50(3\text{H}, \text{s}), 3.50(2\text{H}, \text{t}, J=8.5\text{Hz}), 5.61(2\text{H}, \text{s}), 6.45(1\text{H}, \text{d}, J=7.7\text{Hz}), 7.24(1\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.35(1\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.58(1\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 7.69(1\text{H}, \text{d},$

$J=8.4\text{Hz}$), 7.81(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.12(1H, s), 11.86(1H, s).

IR(KBr) : 1674cm^{-1} .

mp : $180.0-183.0^{\circ}\text{C}$

实施例 106

5 1-(2-氯苄基)-2-甲基-6-(2-丙磺酰氨基甲酰基)苯并咪唑(171)的合成

以实施例 98 的相同方式, 由 0.400g 6-羧基-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、0.431 克 N,N'-羰基二咪唑、0.328g 2-丙磺酰胺和 0.404g 二氮双环十一碳烯生成 0.417g 题述化合物(171), 其性质为:

10 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 1.30(6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.50(3H, s), 3.81-3.87(1H, m), 5.62(2H, s), 6.46(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.25(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.12(1H, s), 11.83(1H, s).

IR(KBr) : 1670cm^{-1} .

15 mp : $215.0-217.5^{\circ}\text{C}$.

实施例 107

1-(联苯-4-基甲基)-6-(1-丁基磺酰氨基甲酰基)-2-甲基苯并咪唑(172)的合成

20 以实施例 98 相同的方式, 由 0.300g 1-(联苯-4-基甲基)-6-羧基-2-甲基苯并咪唑、0.323g N,N'-羰基二咪唑、0.273g 1-丁基磺酰胺和 0.303g 二氮双环十一碳烯生成 0.349g 题述化合物(172), 其性质为:

25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 0.85(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.36-1.43(2H, m), 1.63-1.72(2H, m), 2.57(3H, s), 3.52(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.60(2H, s), 7.21(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.60-7.68(5H, m), 7.81(1H, dd, $J=1.6$ 和 8.4Hz), 8.26(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 11.97(1H, s).

IR(KBr) : 1676cm^{-1} .

mp : $219.5-222.5^{\circ}\text{C}$

实施例 108

30 6-(1-丁基磺酰氨基甲酰基)-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑(173)的合成

以实施例 98 相同方式, 由 0.400g 6 - 羧基 - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、 0.431g N,N' - 羰基二咪唑、 0.364g 1 - 丁基磺酰胺和 0.404g 二氮双环十一碳烯生成 0.459g 题述化合物(173), 其性质为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 0.85(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 1.36-1.42(2\text{H}, \text{m}), 1.63-1.70(2\text{H}, \text{m}), 2.50(3\text{H}, \text{s}), 3.51(2\text{H}, \text{t}, J=7.7\text{Hz}), 5.59(2\text{H}, \text{s}), 6.45(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.33(1\text{H}, \text{dd}, J=2.1 \text{ 和 } 8.4\text{Hz}), 7.69(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}); 7.76(1\text{H}, \text{d}, J=2.0\text{Hz}), 7.81(1\text{H}, \text{dd}, J=1.7 \text{ 和 } 8.5\text{Hz}), 8.11(1\text{H}, \text{d}, J=1.3\text{Hz}), 11.90(1\text{H}, \text{s}).$

IR(KBr) : 1670cm^{-1}

mp : $222.0-223.0^\circ\text{C}$

实施例 109

1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 6 - (1 - 丁基磺酰氨基甲酰基) - 2 - 乙基苯并咪唑(174)的合成

以实施例 98 的相同方式, 由 0.300g 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 6 - 羧基 - 2 - 乙基苯并咪唑、 0.340g N,N' - 羰基二咪唑、 0.300g 丁基磺酰胺和 0.320g 二氮双环十一碳烯生成 0.300g 题述化合物(174), 其性质为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 0.85(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 1.30(3\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 1.35-1.44(2\text{H}, \text{m}), 1.64-1.72(2\text{H}, \text{m}), 2.90(2\text{H}, \text{q}, J=7.4\text{Hz}), 3.52(2\text{H}, \text{t}, J=7.7\text{Hz}), 5.61(2\text{H}, \text{s}), 7.19(2\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.35(1\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 7.44(2\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.61-7.67(4\text{H}, \text{m}), 7.71(1\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.82(1\text{H}, \text{dd}, J=1.6 \text{ 和 } 8.5\text{Hz}), 8.27(1\text{H}, \text{d}, J=1.3\text{Hz}), 12.01(1\text{H}, \text{s}).$ IR(Nujol) : $1687, 1682\text{cm}^{-1}$

mp : $171.8-173.0^\circ\text{C}$

实施例 110

6 - 苯磺酰基氨基甲酰基 - 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 2 - 三氟甲基苯并咪唑(175)的合成

以实施例 98 的相同方式, 由 0.483g 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 6 - 羧基 - 2 - 三氟甲基苯并咪唑、 0.396g N,N' - 羰基二咪唑、 0.383g 苯磺酰胺和 0.371g 二氮双环十一碳烯生成 0.508g 题述化合物(175), 其性质为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 5.81(2\text{H}, \text{s}), 7.15(2\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.35(1\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.44(2\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.60-7.66(6\text{H}, \text{m}), 7.70(1\text{H}, \text{t},$

$J=7.4\text{Hz}$), $7.91(1\text{H}, \text{dd}, J=8.7 \text{ and } 1.4\text{Hz})$, $7.96-8.01(3\text{H}, \text{m})$, $8.42(1\text{H}, \text{s})$, $12.65(1\text{H}, \text{s})$.

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1685\text{cm}^{-1}$.

$\text{mp} : 164.5-167.0^\circ\text{C}$

5 实施例 111

5 - 苯磺酰基氨基甲酰基 - 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 2 - 三氟甲基苯并咪唑 (176) 的合成

以实施例 98 的相同方式, 由 0.270g 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 5 - 羧基 - 2 - 三氟甲基苯并咪唑、 0.221g N,N' -羰基二咪唑、 0.214g 苯磺酰胺和
10 0.207g 二氮双环十一碳烯生成 0.286g 题述化合物(176), 其性质为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 5.79(2\text{H}, \text{s}), 7.15(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.35(1\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.43(2\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.59-7.67(6\text{H}, \text{m}), 7.72(1\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 7.83(1\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 7.94(1\text{H}, \text{d}, J=8.9\text{Hz}), 8.02(2\text{H}, \text{d}, J=7.4\text{Hz}), 8.49(1\text{H}, \text{s}), 12.69(1\text{H}, \text{s})$.

15 $\text{IR}(\text{KBr}) : 1699\text{cm}^{-1}$
 $\text{mp} : 248.5-251.0^\circ\text{C}$

实施例 112

6 - 苯磺酰基氨基甲酰基 - 2 - 环丙基 - 1 - (2 - 氟苄基)苯并咪唑(177)的合成

20 以实施例 98 的相同方式, 由 0.930g 6 - 羧基 - 2 - 环丙基 - 1 - (2 - 氟苄基)苯并咪唑、 0.972g N,N' -羰基二咪唑、 0.942g 苯磺酰胺和 0.906g 二氮双环十一碳烯生成 0.730g 题述化合物(177), 其性质为: 白色粉末

25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 1.04(4\text{H}, \text{m}), 2.15(1\text{H}, \text{m}), 5.70(2\text{H}, \text{s}), 6.85(1\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.12(1\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.22-7.38(2\text{H}, \text{m}), 7.54-7.70(5\text{H}, \text{m}), 7.99(2\text{H}, \text{d}, J=7.5\text{Hz}), 8.11(1\text{H}, \text{s})$

实施例 113

N - 苯磺酰基 - 3 - [1 - (2 - 氟苄基) - 2 - 甲基 - 苯并咪唑 - 6 - 基]丙烯酸酰胺(178)的合成。

30 以实施例 98 的相同方式, 由 1.10g 1 - (2 - 氟苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑 - 6 - 丙烯酸、 1.09g N,N' -羰基二咪唑、 1.06g 苯磺酰胺和 1.02g 二氮双环十一碳烯生成 1.05g 题述化合物(178), 其性质为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.47(3\text{H}, \text{s}), 5.55(2\text{H}, \text{s}), 6.46-6.55(2\text{H}, \text{m}), 7.22(1\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 7.32(1\text{H}, \text{t}, J=7.7\text{Hz}), 7.40(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.52-7.66(6\text{H}, \text{m}), 7.69(1\text{H}, \text{t}), 7.93(2\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 12.17(1\text{H}, \text{br s}).$

5 $\text{IR}(\text{KBr}) : 1687\text{cm}^{-1}.$

$\text{Mass}(\text{FAB}) : m/e 466(\text{M}+1).$

$\text{mp} : 243.1-244.3^\circ\text{C}$

实施例 114

10 N - 苯磺酰基 - 2 - [1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基] - 苯并咪唑 - 6 - 基] 乙酰胺(179)

以实施例 98 相同方式, 由 0.170g 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑 - 6 - 乙酸、0.175g N,N' - 羰基二咪唑、0.170g 苯磺酰胺和 0.164g 二氮双环十一碳烯生成 0.09g 题述化合物(179), 其特征为:

15 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.44(3\text{H}, \text{s}), 3.57(2\text{H}, \text{s}), 5.46(2\text{H}, \text{s}), 6.41(1\text{H}, \text{d}, J=7.7\text{Hz}), 6.96(1\text{H}, \text{d}, J=7.0\text{Hz}), 7.16(1\text{H}, \text{s}), 7.20(1\text{H}, \text{t}), 7.32(1\text{H}, \text{t}), 7.47(1\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 7.52-7.59(3\text{H}, \text{m}), 7.67(1\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.84(2\text{H}, \text{d}, J=7.4\text{Hz}), 12.28(1\text{H}, \text{br s}).$

$\text{IR}(\text{KBr}) 1719\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 236.2-237.8^\circ\text{C}$

20 实施例 115

1 - (2,4 - 二氯苄基) - 2 - 甲基 - 6 - [(2 - 吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(180)的合成

25 将 150ml 二氯甲烷和几滴 N,N - 二甲基甲酰胺加入到 9.00g 6 - 羧基 - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑中, 用冰冷却混合物。将 6.84g 草酰氯滴加其中, 搅拌混合液几分钟。室温下, 再将混合液搅拌 1.5 小时, 然后减压下将其浓缩至体积大约为原体积 1/3 左右。收集沉下的固体, 将其分几次加到含 2.69g 2 - 氨基甲基吡啶和 7.34g 三乙基胺的 200ml 二氯甲烷溶液中。将混合物搅拌 15 小时后, 用水洗反应液三次, 然后再用碳酸氢钠饱和水溶液洗。减压下浓缩有机层, 由乙酸乙酯中生成结晶。晶体经过滤分离,
30 干燥后, 得到 4.35g 题述化合物(180)。

化合物(180)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.56(3\text{H}, \text{s}), 4.76(2\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz}), 5.40(2\text{H}, \text{s}), 6.33(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.07(1\text{H}, \text{dd}, J=8.4 \text{ 和 } 2.0\text{Hz}), 7.22(1\text{H}, \text{dd}, J=7.4 \text{ 和 } 4.9\text{Hz}), 7.33(1\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 7.48(1\text{H}, \text{d}, J=2.1\text{Hz}), 7.62-7.79(4\text{H}, \text{m}), 7.86(1\text{H}, \text{d}, J=1.1\text{Hz}), 8.57(1\text{H}, \text{d}, J=4.9\text{Hz}).$

5 IR(KBr) : 1645cm^{-1}

mp : $204.5-206.5^\circ\text{C}$

实施例 116

1 - 甲基 - 2 - 正丙基 - 6 - [(2 - 吡啶甲基) - 氨基甲酰基] 苯并咪唑(181)的合成

10 以实施例 115 相同的方式, 由 0.402g 6 - 羧基 - 1 - 甲基 - 2 - 正丙基苯并咪唑、0.468g 草酰氯、0.199g 2 - 氨基甲基吡啶和 0.559g 三乙基胺生成 0.213g 题述的化合物(181)。

化合物(181)的性质:

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.08(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 1.92(2\text{H}, \text{m}), 2.88(2\text{H}, \text{m}), 3.76(3\text{H}, \text{s}), 4.80(2\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz}), 7.22(1\text{H}, \text{dd}, J=2.5 \text{ 和 } 7.5\text{Hz}), 7.35(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.67-7.77(4\text{H}, \text{m}), 7.80(1\text{H}, \text{s}), 8.58(1\text{H}, \text{dd}, J=4.9 \text{ 和 } 0.9\text{Hz}).$

IR(KBr) : 1647cm^{-1} .

mp : $140.5-141.5^\circ\text{C}$

20 实施例 117

1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基 - 6 - [(2 - 吡啶甲基)氨基甲酰基] 苯并咪唑(182)的合成

25 以实施例 115 相同的方式, 由 0.300g 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、0.253g 草酰氯、0.108g 2 - 氨基甲基吡啶和 0.302g 三乙基胺生成 0.164g 题述的化合物(182)。

化合物(182)的性质:

30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.56(3\text{H}, \text{s}), 4.76(2\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz}), 5.45(2\text{H}, \text{s}), 6.40(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.08(1\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 7.20-7.27(2\text{H}, \text{m}), 7.33(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.45(1\text{H}, \text{dd}, J=0.9 \text{ 和 } 8.1\text{Hz}), 7.64(1\text{H}, \text{s}), 7.65-7.69(1\text{H}, \text{m}), 7.72(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5 \text{ 和 } 8.4\text{Hz}), 7.77(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.88(1\text{H}, \text{d}, J=1.2\text{Hz}), 8.56(1\text{H}, \text{d}, J=4.7\text{Hz}).$

IR(KBr) : 1646cm^{-1} .

mp : $156.5-157.5^{\circ}\text{C}$

实施例 118

5 2 - 正丙基 - 1 - 异丙基 - 6 - [(2 - 吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(183)的合成

以实施例 115 相同的方式, 由 0.095g 6 - 羧基 - 2 - 正丙基 - 1 - 异丙基苯并咪唑、 0.100g 草酰氯、 0.039g 2 - 氨基甲基吡啶和 0.097g 三乙基胺制得 0.020g 题述的化合物(183)。

化合物(183)的性质:

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.08(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.69(6H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.87-1.93(2H, m), 2.90(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 4.69-4.75(1H, m), 4.80(2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.23(1H, dd, $J=7.3$ 和 2.1Hz), 7.37(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.62-7.77(4H, m), 8.21(1H, s), 8.58(1H, d, $J=4.5\text{Hz}$).

IR(KBr) : 1631cm^{-1} .

mp : $155.0-156.9^{\circ}\text{C}$

15

实施例 119

1 - 正丁基 - 2 - 正丙基 - 6 - [(2 - 吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(184)的合成

20 以实施例 115 相同的方式, 由 0.500g 1 - 正丁基 - 6 - 羧基 - 2 - 正丙基苯并咪唑、 0.487g 草酰氯、 0.208g 2 - 氨基甲基吡啶和 0.582g 三乙基胺制得 0.283g 题述的化合物(184)。

化合物(184)的性质:

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 0.97(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.08(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.37-1.46(2H, m), 1.76-1.83(2H, m), 1.92-2.00(2H, m), 2.86(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 4.15(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.81(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.23(1H, dd, $J=7.3$ 和 2.4Hz), 7.36(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.63-7.76(4H, m), 8.02(1H, s), 8.58(1H, d, $J=4.7\text{Hz}$).

IR(KBr) : 1631cm^{-1} .

mp : $105.8-107.2^{\circ}\text{C}$

实施例 120

30 1 - (3 - 氯苄基) - 2 - 正丙基 - 6 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(185)的合成

以实施例 115 相同的方式, 由 0.580g 6 - 羧基 - 1 - (3 - 氯苄基) - 2 - 正丙基苯并咪唑、 0.407g 草酰氯、 0.173g 2 - 氨基甲基吡啶和 0.486g 三乙基胺制得 0.311g 题述的化合物(185)。

化合物(185)的性质:

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.03(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 1.85-1.93(2\text{H}, \text{m}), 2.80(2\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 4.77(2\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz}), 5.36(2\text{H}, \text{s}), 6.86(1\text{H}, \text{d}, J=7.4\text{Hz}), 7.02(1\text{H}, \text{s}), 7.20-7.28(3\text{H}, \text{m}), 7.33(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.63-7.73(3\text{H}, \text{m}), 7.79(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.91(1\text{H}, \text{d}, J=1.3\text{Hz}), 8.57(1\text{H}, \text{d}, J=4.7\text{Hz}).$
IR(KBr) : 1643cm^{-1} .
- 10 mp : $157.7-158.8^\circ\text{C}$

实施例 121

1 - 苄基 - 2 - 正丙基 - 6 - [(2 - 吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(186)的合成

- 15 以实施例 115 相同的方式, 由 0.850g 1 - 苄基 - 6 - 羧基 - 2 - 正丙基苯并咪唑、 0.949g 草酰氯、 0.404g 2 - 氨基甲基吡啶和 1.132g 三乙基胺生成 0.350g 题述的化合物(186)。

题述的化合物(186)的性质:

- 20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.01(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 1.83-1.92(2\text{H}, \text{m}), 2.82(2\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 4.77(2\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz}), 5.40(2\text{H}, \text{s}), 7.03(2\text{H}, \text{d}, J=6.5\text{Hz}), 7.21(1\text{H}, \text{dd}, J=7.1, 2.1\text{Hz}), 7.18-7.34(4\text{H}, \text{m}), 7.60(1\text{H}, \text{s}), 7.65-7.72(2\text{H}, \text{m}), 7.78(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.94(1\text{H}, \text{d}, J=1.2\text{Hz}), 8.56(1\text{H}, \text{d}, J=4.2\text{Hz}).$
IR(KBr) : 1642cm^{-1}
mp : $121.9-123.1^\circ\text{C}$

25

实施例 122

1 - (4 - 氯苄基) - 2 - 丙基 - 6 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(187)的合成

- 30 以实施例 115 相同的方式, 由 0.547g 6 - 羧基 - 1 - (4 - 氯苄基) - 2 - 丙基苯并咪唑、 0.384g 草酰氯、 0.163g 2 - 氨基甲基吡啶和 0.458g 三乙基胺生成 0.089g 题述的化合物(187)。

化合物(187)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.02(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 1.84-1.92(2\text{H}, \text{m}), 2.77-2.83(2\text{H}, \text{m}), 4.76(2\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz}), 5.36(2\text{H}, \text{s}), 6.96(2\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.22(1\text{H}, \text{dd}, J=6.4 \text{ 和 } 0.4\text{Hz}), 7.27(2\text{H}, \text{dd}, J=8.3 \text{ 和 } 1.3\text{Hz}), 7.33(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.62-7.73(3\text{H}, \text{m}), 7.78(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.91(1\text{H}, \text{d}, J=0.9\text{Hz}), 8.56(1\text{H}, \text{dd}, J=4.9 \text{ 和 } 0.8\text{Hz}).$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1643\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 158.8-161.0^\circ\text{C}$

实施例 123

2 - 苄基 - 1 - 甲基 - 6 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基] - 苯并咪唑(188)的合成

以实施例 115 相同的方式, 由 0.310g 2 - 苄基 - 6 - 羧基 - 1 - 甲基苯并咪唑、0.295g 草酰氯、0.108g 2 - 氨基甲基吡啶和 0.303g 三乙基胺生成 0.171g 题述的化合物(188)。

化合物(188)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 3.66(3\text{H}, \text{s}), 4.35(2\text{H}, \text{s}), 4.80(2\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz}), 7.21-7.37(7\text{H}, \text{m}), 7.66(1\text{H}, \text{br t}), 7.67-7.73(2\text{H}, \text{m}), 7.78(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.98(1\text{H}, \text{s}), 8.58(1\text{H}, \text{d}, J=4.9\text{Hz})$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1632\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 168.5-169.5^\circ\text{C}.$

20 实施例 124

1 - (2,6 - 二氯苄基) - 2 - 甲基 - 6 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(189)的合成

以实施例 115 相同的方式, 由 0.600g 6 - 羧基 - 1 - (2,6 - 二氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、0.472g 草酰氯、0.201g 2 - 氨基甲基吡啶和 0.188g 三乙基胺生成 0.040g 题述化合物(189)。

化合物(189)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.62(3\text{H}, \text{s}), 4.76(2\text{H}, \text{d}, J=4.7\text{Hz}), 5.62(2\text{H}, \text{s}), 7.23(1\text{H}, \text{dd}, J=7.1 \text{ 和 } 2.2\text{Hz}), 7.28(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.32(1\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 7.39(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.54(1\text{H}, \text{s}), 7.66-7.71(3\text{H}, \text{m}), 7.78(1\text{H}, \text{s}), 8.60(1\text{H}, \text{d}, J=4.6\text{Hz}).$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1635\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 225.7-226.9^\circ\text{C}.$

实施例 125

2 - 甲基 - 6 - [(2 - 吡啶甲基)氨基甲酰基] - 1 - [2 - (三氟代甲基)苄基]苯并咪唑(190)的合成

- 5 以实施例 115 相同的方式, 由 0.970g 6 - 羧基 - 2 - 甲基 - 1 - [2 - (三氟代甲基)苄基]苯并咪唑、 0.736g 草酰氯、 0.261g 2 - 氨基甲基吡啶和 0.726g 三乙基胺生成 0.713g 题述的化合物(190)。

化合物(190)的性质:

- 10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.54(3\text{H}, \text{s}), 4.76(2\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz}), 5.59(2\text{H}, \text{s}), 6.45(1\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 7.22(1\text{H}, \text{t}, J=5.8\text{Hz}), 7.34(2\text{H}, \text{t}, J=8.8\text{Hz}), 7.40(1\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.62(1\text{H}, \text{br s}), 7.68(1\text{H}, \text{dt}, J=1.7 \text{ 和 } 7.7\text{Hz}), 7.72-7.82(3\text{H}, \text{m}), 7.87(1\text{H}, \text{s}), 8.56(1\text{H}, \text{d}, J=4.9\text{Hz})$.

IR(KBr) : 1648cm^{-1}

mp : $172-174^\circ\text{C}$

15 实施例 126

2 - 甲基 - 6 - [(2 - 吡啶甲基)氨基甲酰基] - 1 - [4 - (三氟代甲基)苄基]苯并咪唑(191)的合成

- 20 以实施例 115 相同的方式, 由 0.970g 6 - 羧基 - 2 - 甲基 - 1 - [4 - (三氟代甲基)苄基]苯并咪唑、 0.736g 草酰氯、 0.261g 2 - 氨基甲基吡啶和 0.726g 三乙基胺生成 0.194g 题述的化合物(191)。

化合物(191)的性质:

- 25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.59(3\text{H}, \text{s}), 4.77(2\text{H}, \text{d}, J=4.7\text{Hz}), 5.45(2\text{H}, \text{s}), 7.15(2\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 7.23(1\text{H}, \text{m}), 7.33(1\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 7.58(2\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 7.63(1\text{H}, \text{br s}), 7.67-7.74(2\text{H}, \text{m}), 7.77(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.93(1\text{H}, \text{s}), 8.57(1\text{H}, \text{d}, J=4.9\text{Hz})$.

IR(KBr) : 1637cm^{-1}

mp : $188.5-190.0^\circ\text{C}$

实施例 127

- 30 1 - (3,4 - 二氯苄基) - 2 - 甲基 - 6 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(192)的合成

以实施例 115 相同的方式, 由 0.500g 6 - 羧基 - 1 - (3,4 - 二氯苄基)

- 2 - 甲基苯并咪唑、0.393g 草酰氯、0.167g 2 - 氨基甲基吡啶和 0.469g 三乙基胺生成 0.264g 题述的化合物(192)。

化合物(192)的性质:

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.58(3\text{H}, \text{s}), 4.77(2\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz}), 5.33(2\text{H}, \text{s}), 6.85(1\text{H}, \text{dd}, J=8.3 \text{ 和 } 2.2\text{Hz}), 7.14(1\text{H}, \text{d}, J=2.1\text{Hz}), 7.22(1\text{H}, \text{s}), 7.33(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.38(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.65-7.77(4\text{H}, \text{m}), 7.92(1\text{H}, \text{d}, J=1.2\text{Hz}), 8.57(1\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz}).$
 $\text{IR}(\text{KBr}) : 1638\text{cm}^{-1}.$
 $\text{mp} : 219.0-220.7^\circ\text{C}$

10 实施例 128

2 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基苄基) - 6 - [(2 - 吡啶基甲基) - 氨基甲酰基]苯并咪唑(193)的合成

15 以实施例 115 相同的方式, 由 0.453g 6 - 羧基 - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基苄基)苯并咪唑、0.411g 草酰氯、0.175g 2 - 氨基甲基吡啶和 0.490g 三乙基胺生成 0.100g 题述的化合物(193)。

化合物(193)的性质:

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.42(3\text{H}, \text{s}), 2.54(3\text{H}, \text{s}), 4.75(2\text{H}, \text{d}, J=4.9\text{Hz}), 5.32(2\text{H}, \text{s}), 6.33(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.01(1\text{H}, \text{t}, J=7.8\text{Hz}), 7.17-7.24(3\text{H}, \text{m}), 7.33(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.60(1\text{H}, \text{s}), 7.63-7.73(2\text{H}, \text{m}), 7.76(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.84(1\text{H}, \text{d}, J=1.4\text{Hz}), 8.56(1\text{H}, \text{d}, J=4.9\text{Hz}).$
 $\text{IR}(\text{KBr}) : 1635\text{cm}^{-1}.$
 $\text{mp} : 154.0-157.0^\circ\text{C}$

实施例 129

25 1 - (2 - 甲氧苄基) - 2 - 甲基 - 6 - [(2 - 吡啶基甲基) - 氨基甲酰基]苯并咪唑(194)的合成

以实施例 115 相同的方式, 由 0.997g 6 - 羧基 - 1 - (2 - 甲氧苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、0.858g 草酰氯、0.309g 2 - 氨基甲基吡啶和 1.02g 三乙基胺生成 0.918g 题述的化合物(194)。

30 化合物(194)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.60(3\text{H}, \text{s}), 3.89(3\text{H}, \text{s}), 4.77(2\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz}), 5.36(2\text{H}, \text{s}), 6.60(1\text{H}, \text{d}, J=7.4\text{Hz}), 6.79(1\text{H}, \text{dt}, J=0.8 \text{ 和 } 7.4\text{Hz}), 6.91(1\text{H}, \text{d}, J=7.4\text{Hz}), 7.20-7.28(2\text{H}, \text{m}), 7.34(1\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 7.56(1\text{H}, \text{br t}), 7.66-7.75(3\text{H}, \text{m}), 7.95(1\text{H}, \text{m}), 8.57(1\text{H}, \text{d}, J=4.9\text{Hz})$.

5 IR(KBr) : 1652cm^{-1} .

mp : $136-138.5^\circ\text{C}$

实施例 130

1 - (4 - 甲氧苄基) - 2 - 甲基 - 6 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑 (195)的合成

10 以实施例 115 相同的方式, 由 0.985g 6 - 羧基 - 1 - (4 - 甲氧苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、0.858g 草酰氯、0.309g 2 - 氨基甲基吡啶和 1.02g 三乙基胺生成 0.697g 题述的化合物(195)。

化合物(195)的性质:

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.59(3\text{H}, \text{s}), 3.76(3\text{H}, \text{s}), 4.78(2\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz}), 5.32(2\text{H}, \text{s}), 6.83(2\text{H}, \text{m}), 7.00(2\text{H}, \text{m}), 7.22(1\text{H}, \text{dd}, J=5.1 \text{ 和 } 6.8\text{Hz}), 7.34(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.60(1\text{H}, \text{br t}), 7.67-7.76(3\text{H}, \text{m}), 7.97(1\text{H}, \text{d}, J=1.2\text{Hz}), 8.57(1\text{H}, \text{d}, J=4.9\text{Hz})$.

IR(KBr) : 1652cm^{-1} .

mp : $191.5-192.2^\circ\text{C}$

20 实施例 131

1 - [2 - (苯磺酰甲基)苄基] - 2 - 甲基 - 6 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(196)的合成

以实施例 115 相同的方式, 由 0.74g 1 - [2 - (苯磺酰甲基)苄基] - 6 - 羧基 - 2 - 甲基苯并咪唑、0.45g 草酰氯、0.19g 2 - 氨基甲基吡啶和 0.53g

25 三乙基胺生成 0.64g 题述的化合物(196)。

化合物(196)的性质:

30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.57(3\text{H}, \text{s}), 4.50(2\text{H}, \text{s}), 4.74(2\text{H}, \text{d}, J=4.9\text{Hz}), 5.59(2\text{H}, \text{s}), 6.63(1\text{H}, \text{d}, J=7.7\text{Hz}), 6.87(1\text{H}, \text{d}, J=7.4 \text{ and } 1.5\text{Hz}), 7.09-7.19(3\text{H}, \text{m}), 7.31(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.53-7.61(3\text{H}, \text{m}), 7.64(1\text{H}, \text{dt}, J=7.6 \text{ 和 } 1.6\text{Hz}), 7.68-7.79(5\text{H}, \text{m}), 7.84(1\text{H}, \text{s}), 8.52(1\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz})$.

IR(neat) 1646cm^{-1}

液体

实施例 132

1-(2-氟苄基)-2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(197)的合成

- 5 以实施例 115 相同的方式, 由 1.14g 6-羧基-1-(2-氟苄基)-2-甲基苯并咪唑、0.998g 草酰氯、0.425g 2-氨基甲基吡啶和 1.19g 三乙胺生成 1.03g 题述的化合物(197)。

化合物(197)的性质:

- 10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.58(3\text{H}, \text{s}), 4.76(2\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz}), 5.59(2\text{H}, \text{s}), 6.64(1\text{H}, \text{d}, J=7.4\text{Hz}), 7.21(1\text{H}, \text{dt}, J=5.6 \text{ 和 } 1.8\text{Hz}), 7.33(1\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 7.39-7.47(2\text{H}, \text{m}), 7.65-7.79(5\text{H}, \text{m}), 7.89(1\text{H}, \text{s}), 8.56(1\text{H}, \text{dd}, J=4.9 \text{ 和 } 0.9\text{Hz})$.
 $\text{IR}(\text{KBr}) : 2223, 1642\text{cm}^{-1}$
 $\text{mp} : 150.5-151.4^\circ\text{C}$

15 实施例 133

1-(联苯-2-基甲基)-2-甲基-6-[(2-吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(198)的合成

- 以实施例 115 相同的方式, 由 1.07g 1-(联苯-2-基甲基)-6-羧基-2-甲基苯并咪唑、0.796g 草酰氯、0.399g 2-氨基甲基吡啶和 0.950g
20 三乙胺生成 0.672g 题述的化合物(198)。

化合物(198)的性质:

- 25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.38(3\text{H}, \text{s}), 4.78(2\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz}), 5.27(2\text{H}, \text{s}), 6.64(1\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 7.17-7.24(2\text{H}, \text{m}), 7.29-7.43(6\text{H}, \text{m}), 7.48(2\text{H}, \text{t}, J=5.5\text{Hz}), 7.49(1\text{H}, \text{s}), 7.57-7.73(3\text{H}, \text{m}), 7.80(1\text{H}, \text{d}, J=1.0\text{Hz}), 8.58(1\text{H}, \text{d}, J=4.9\text{Hz})$.
 $\text{IR}(\text{KBr}) : 1630, 1619\text{cm}^{-1}$
 $\text{mp} : 179.8-180.8^\circ\text{C}$

实施例 134

- 1-苄基-2-甲基-6-[(2-吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(199)的合
30 成

以实施例 115 相同的方式, 由 0.59g 1-苄基-6-羧基-2-甲基苯

并咪唑、0.56g 草酰氯、0.24g 2-氨基甲基吡啶和0.67g 三乙胺生成0.66g 题述的化合物(199)。

化合物(199)的性质:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.58(3\text{H}, \text{s}), 4.76(2\text{H}, \text{d}, J=4.9\text{Hz}), 5.36(2\text{H}, \text{s}), 7.02-7.06(2\text{H}, \text{m}), 7.21(1\text{H}, \text{dd}, J=6.9 \text{ 和 } 5.0\text{Hz}), 7.27-7.35(4\text{H}, \text{m}), 7.65-7.75(4\text{H}, \text{m}), 7.96(1\text{H}, \text{d}, J=0.8\text{Hz}), 8.56(1\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz})$ 。

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1640\text{cm}^{-1}$ 。

$\text{mp} : 124.0-124.9^\circ\text{C}$

实施例 135

10 1-(4-叔丁基苄基)-2-甲基-6-[(2-吡啶基-甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(200)的合成

以实施例 115 的相同方式, 由 0.544g 1-(4-叔丁基苄基)-6-羧基-2-甲基苯并咪唑、0.428g 草酰氯、0.183g 2-氨基甲基吡啶和 0.511g 三乙胺生成 0.477g 题述化合物(200), 其性质为:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.27(9\text{H}, \text{s}), 2.60(3\text{H}, \text{s}), 4.77(2\text{H}, \text{d}, J=4.9\text{Hz}), 5.34(2\text{H}, \text{s}), 6.98(2\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.21(1\text{H}, \text{dd}, J=7.3 \text{ and } 5.1\text{Hz}), 7.29-7.35(3\text{H}, \text{m}), 7.62(1\text{H}, \text{br s}), 7.65-7.75(3\text{H}, \text{m}), 7.96(1\text{H}, \text{d}, J=1.1\text{Hz}), 8.57(1\text{H}, \text{d}, J=4.7\text{Hz})$ 。

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1646\text{cm}^{-1}$ 。

$\text{mp} : 140.4-142.8^\circ\text{C}$

实施例 136

2-甲基-1-(2-萘基甲基)-6-[(2-吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(201)

25 以实施例 115 相同的方式, 由 0.80g 6-羧基-2-甲基-1-(2-萘基甲基)苯并咪唑、0.64g 草酰氯、0.27g 2-氨基甲基吡啶和 0.77g 三乙胺生成 0.47g 题述化合物(201), 其性质为:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.60(3\text{H}, \text{s}), 4.75(2\text{H}, \text{d}, J=4.9\text{Hz}), 5.52(2\text{H}, \text{s}), 7.17-7.23(2\text{H}, \text{m}), 7.31(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.38(1\text{H}, \text{s}), 7.43-7.48(2\text{H}, \text{m}), 7.60-7.82(7\text{H}, \text{m}), 8.00(1\text{H}, \text{d}, J=1.0\text{Hz}), 8.53(1\text{H}, \text{d}, J=4.7\text{Hz})$ 。

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1640\text{cm}^{-1}$ 。

$\text{mp} : 143.0-144.5^\circ\text{C}$ 。

实施例 137

1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 2 - 乙基 - 6 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(202)的合成

- 5 以实施例 115 相同的方式, 由 0.500g 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 6 - 羧基 - 2 - 乙基苯并咪唑、0.356g 草酰氯、0.151g 2 - 氨基甲基吡啶和 0.424g 三乙胺生成 0.410g 题述化合物(202), 其性质为:

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.45(3H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.90(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 4.77(2H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 5.43(2H, s), 7.10(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.20(1H, dt, $J=4.9$ 和 7.7Hz), 7.33(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.42(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.49-7.55(4H, m), 7.61(1H, br t), 7.67(1H, dt, $J=7.8$ 和 1.8Hz), 7.72(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.81(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.99(1H, s), 8.56(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$).

$\text{IR}(\text{KBr})$: 1640cm^{-1} .

mp : $123.0-124.0^\circ\text{C}$

15 实施例 138

1 - (2 - 氯苄基) - 6 - [2 - (吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(203)的合成

以实施例 115 相同方式, 由 0.461g 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基)苯并咪唑、0.728g 草酰氯、0.174g 2 - 氨基甲基吡啶和 0.486g 三乙胺生成 0.110g 题述化合物(203), 其性质为

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 4.78(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.51(2H, s), 6.92(1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 7.17-7.31(3H, m), 7.34(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.45(1H, dd, $J=1.1$ 和 8.0Hz), 7.69(1H, dt, $J=1.8$ 和 7.7Hz), 7.67-7.73(1H, br s), 7.76(1H, dd, $J=1.5$ 和 8.4Hz), 7.87(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.05(2H, s), 8.57(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$).

25 $\text{IR}(\text{KBr})$: 1646cm^{-1} .

mp : $144.0-145.0^\circ\text{C}$.

实施例 139

2 - 甲基 - 1 - (2 - 硝基苄基) - 6 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(204)的合成

- 30 以实施例 115 相同方式, 由 0.367g 6 - 羧基 - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 硝基苄基)苯并咪唑、0.299g 草酰氯、0.217g 2 - 氨基甲基吡啶和 0.360g 三乙胺

生成 0.241g 题述化合物(204), 其性质为:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.56(3\text{H}, \text{s}), 4.75(2\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz}), 5.83(2\text{H}, \text{s}), 6.41(1\text{H}, \text{d}, J=7.8 \text{ 和 } 1.2\text{Hz}), 7.22(1\text{H}, \text{dt}, J=5.0 \text{ 和 } 1.7\text{Hz}), 7.32(1\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 7.43-7.52(2\text{H}, \text{m}), 7.64(1\text{H}, \text{s}), 7.68(1\text{H}, \text{dt}, J=7.6 \text{ 和 } 1.7\text{Hz}), 7.75(1\text{H}, \text{dd}, J=8.4 \text{ 和 } 1.5\text{Hz}), 7.80(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.82(1\text{H}, \text{d}, J=1.3\text{Hz}), 8.28(1\text{H}, \text{dd}, J=8.0 \text{ 和 } 1.7\text{Hz}), 8.56(1\text{H}, \text{d}, J=4.9\text{Hz}).$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1645\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 194.8-196.7^\circ\text{C}$

实施例 140

10 2 - 甲基 - 1 - (2 - 硝基苄基) - 5 - [(2 - 吡啶甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑 (205)的合成

以实施例 115 的相同方式, 由 0.096g 5 - 羧基 - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 硝基苄基)苯并咪唑、0.078g 草酰氯、0.048g 2 - 氨基甲基吡啶和 0.093g 三乙胺生成 0.079g 题述化合物(205)其性质为:

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.57(3\text{H}, \text{s}), 4.80(2\text{H}, \text{d}, J=4.7\text{Hz}), 5.80(2\text{H}, \text{s}), 6.43(1\text{H}, \text{d}, J=7.4 \text{ 和 } 0.8\text{Hz}), 7.17(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.22(1\text{H}, \text{dt}, J=5.5 \text{ 和 } 1.8\text{Hz}), 7.35(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.44-7.52(2\text{H}, \text{m}), 7.67(1\text{H}, \text{s}), 7.69(1\text{H}, \text{dt}, J=7.8 \text{ 和 } 1.9\text{Hz}), 7.82(1\text{H}, \text{dd}, J=8.4 \text{ 和 } 1.5\text{Hz}), 8.27(1\text{H}, \text{dd}, J=8.0 \text{ 和 } 1.6\text{Hz}), 8.28(1\text{H}, \text{d}, J=1.4\text{Hz}), 8.56(1\text{H}, \text{d}, J=4.9\text{Hz}).$

20 $\text{IR}(\text{KBr}) : 1645\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : \sim 96^\circ\text{C}(\text{分解})$

实施例 141

1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基 - 6 - (2 - 萘磺酰基氨基甲酰基)苯并咪唑钠盐 (206)的合成

25 将 0.541g $\text{N,N}'$ -羧基二咪唑一次加入到 20ml 含有 0.500g 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑的 N,N -二甲基甲酰胺的溶液中, 并且在室温将混合物搅拌 1 小时。随后加入 5ml 含有 0.689g 2 - 萘磺酰胺和 0.506g 二氮杂二环十一碳烯(diaza bicyclo undecene)的 N,N -二甲基甲酰胺的溶液, 将混合物于 100°C 搅拌 48 小时。将反应溶液冷却, 减压蒸发掉溶剂。

30 向残余物中加入水和氯仿, 并加入 10 % 的盐酸直至含水层酸化。用氯仿将混合物萃取 2 次。向所得的有机层中加入饱和的碳酸氢钠水溶液, 并将混合

的溶液搅拌。过滤分离出沉淀出的结晶，并再溶于少量甲醇中。再加入乙酸乙酯进行重结晶。过滤分离结晶，干燥，得到 0.508g 题述化合物(206)，其性质为：

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.46(3\text{H}, \text{s}), 5.51(2\text{H}, \text{s}), 6.38(1\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 7.17(1\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.30(1\text{H}, \text{t}), 7.45(1\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.51-7.57(3\text{H}, \text{m}), 7.77-7.93(5\text{H}, \text{m}), 7.99(1\text{H}, \text{m}), 8.35(1\text{H}, \text{s}).$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1594\text{cm}^{-1}.$

$\text{Mass}(\text{FAB}) : m/e 512(\text{M}+1).$

$\text{mp} : 352.0-354.5^\circ\text{C}$

10 实施例 142

1-(2-氯苄基)-2-甲基-6-(1-萘磺酰基氨基甲酰基)苯并咪唑钠盐(207)的合成

以实施例 141 的相同方式，由 0.600g 6-羧基-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、0.647g N,N' -羰基二咪唑、0.829g 1-萘磺酰胺和 0.608g 二氮杂二环十一碳烯生成 0.390g 题述化合物(207)，其性质为：

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.46(3\text{H}, \text{s}), 5.49(2\text{H}, \text{s}), 6.39(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.16(1\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.31(1\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 7.36(1\text{H}, \text{t}), 7.40-7.45(2\text{H}, \text{m}), 7.50(1\text{H}, \text{t}, J=7.7\text{Hz}), 7.54(1\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 7.75-7.81(2\text{H}, \text{m}), 7.87(1\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 7.93(1\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 8.09(1\text{H}, \text{d}, J=7.3\text{Hz}), 8.86(1\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}).$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1633\text{cm}^{-1}.$

$\text{Mass}(\text{FAB}) : m/e 512(\text{M}+1).$

$\text{mp} : \sim 265^\circ\text{C}(\text{分解})$

实施例 143

6-(4-氯苯磺酰基氨基甲酰基)-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑钠盐(208)的合成

以实施例 141 的相同方式，由 0.400g 6-羧基-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、0.432g N,N' -羰基二咪唑、0.510g 4-氯苯磺酰胺和 0.404g 二氮杂二环十一碳烯生成 0.270g 题述的化合物(208)，其性质为：

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.46(3\text{H}, \text{s}), 5.52(2\text{H}, \text{s}), 6.38(1\text{H}, \text{d}, J=7.4\text{Hz}), 7.19(1\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 7.31(1\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 7.39(2\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.45(1\text{H}, \text{d}, J=8.9\text{Hz}), 7.54(1\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 7.76-$

7.82(4H, m).

IR(KBr) : 1592cm^{-1} .

Mass(FAB) : m/e 496(M+1).

mp : $360-362^{\circ}\text{C}$ (分解)

实施例 144

5 6-(3-氯苯磺酰基氨基甲酰基)-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑(209)的合成

以实施例 141 相同方式, 由 0.450g 6-羧基-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、0.486g N,N'-羰基二咪唑、0.573g 3-氯苯磺酰胺和 0.456g 二氮杂二环十一碳烯生成 6-(3-氯苯磺酰基氨基甲酰基)-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑钠盐。将该盐溶于甲醇和水的混合溶液中, 并用 10% 的盐酸调节至 pH 5-6。过滤分离出析出的晶体、干燥, 得到 0.420g 题述化合物(209), 其性质为:

15 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 2.51(3H, s), 5.63(2H, s), 6.48(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.22(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.34(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.56(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.64(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.78(2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.95(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.10(1H, s).

IR(KBr) : 1687cm^{-1} .

Mass(FAB) : m/e 474(M+1).

mp : $254.5-257.5^{\circ}\text{C}$ (分解)

20 实施例 145

5-苯磺酰基氨基甲酰基-2-苄基-1-(2-氯苄基)苯并咪唑(210)的合成

以实施例 144 的相同方式, 由 0.466g 2-苄基-5-羧基-1-(2-氯苄基)苯并咪唑、0.401g N,N'-羰基二咪唑、0.389g 苯磺酰胺和 0.377g 二氮杂二环十一碳烯生成 0.447g 题述化合物(210), 其性质为:

25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 4.28(2H, s), 5.57(2H, s), 6.23(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.04(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.10-7.26(6H, m), 7.40(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.46(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.61-7.73(4H, m), 8.00(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.23(1H, s), 12.43(1H, br s).

IR(KBr) : 1685cm^{-1} .

30 mp : $152.0-155.0^{\circ}\text{C}$

实施例 146

6 - 苯磺酰基氨基甲酰基 - 2 - 苄基 - 1 - (2 - 氯苄基)苯并咪唑(211)的合成。

以实施例 144 的相同方式, 由 0.760g 2 - 苄基 - 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基)苯并咪唑、0.654g N,N'-羰基二咪唑、0.634g 苯磺酰胺和 0.614g 二氮杂二环十一碳烯生成 0.803g 题述化合物(211), 其性质为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 4.41(2H, s), 5.71(2H, s), 6.32(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.06(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.14-7.30(6H, m), 7.50(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.62(2H, t), 7.70(1H, t), 7.81(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.97(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.16(1H, s), 12.60(1H, br s).

10 IR(KBr) : 1704cm^{-1} .

mp : $143.0-144.5^\circ\text{C}$.

实施例 147

1 - (2,4 - 2 - 氯苄基) - 2 - 甲基 - 6 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(180)的合成

15 将 10ml 二氯甲烷和 1 滴 N,N - 二甲基甲酰胺加入到 0.627g 6 - 羧基 - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑中, 混合物用冰冷却。向上述混合物中滴加 0.493g 草酰氯, 并搅拌几分钟。再于室温搅拌 1 小时, 减压浓缩除去草酰氯。残余物溶于 10ml 二氯甲烷中。将该溶液滴加至 5ml 含有 0.167g 2 - 氨基甲基吡啶和 0.469g 三乙胺的二氯甲烷中, 同时用冰冷却。混合物搅拌
20 1 小时后, 用水将反应混合物洗三次, 再用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。减压浓缩有机层, 并经预备好的薄层硅胶色谱纯化(洗脱液为 1: 1 的丙酮和乙醚的混合物)。所得产物再溶于 5ml 乙酸乙酯中, 再加入 2ml 己烷结晶。过滤分离出结晶, 并干燥, 得到 0.359g 题述化合物(180), 其性质为:

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.56(3H, s), 4.76(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.40(2H, s), 6.33(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.07(1H, dd, $J=8.4$ 和 2.0Hz), 7.22(1H, dd, $J=7.4$ 和 4.9Hz), 7.33(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.62-7.79(4H, m), 7.86(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 8.57, (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$).

IR(KBr) : 1645cm^{-1} .

mp : $204.1-206.3^\circ\text{C}$

30 实施例 148

1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 2 - 甲基 - 6 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯

并咪唑(212)的合成

将 0.655g 草酰氯加入到 13ml 含有 0.886g 1-(联苯-4-基甲基)-6-羧基-2-甲基苯并咪唑和 1 滴 N,N-二甲基甲酰胺的二氯甲烷的溶液中, 同时用冰冷却, 混合物于室温搅拌 15 小时。过滤分离出析出的结晶, 用二氯甲烷洗涤, 并减压干燥。将晶体加入到含 0.235g 2-氨基甲基吡啶和 0.653g 三乙胺的 15ml 二氯甲烷形成的溶液中, 同时冷却, 混合物搅拌 1 小时。向反应溶液中加入水以中止反应。反应混合物用水洗两次, 再用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层干燥、减压浓缩。残余物用乙酸乙酯和乙醇的混合溶剂进行重结晶, 得 0.774g 题述化合物(212), 其性质为

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.62(3H, s), 4.77(2H, d, J=4.8Hz), 5.42(2H, s), 7.12(2H, d, J=8.5Hz), 7.21(1H, m), 7.34(2H, m), 7.42(2H, m), 7.51-7.55(4H, m), 7.62(1H, br t), 7.67(1H, dt, J=1.7 和 7.7Hz), 7.71(1H, dd, J=1.6 和 8.4Hz), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 8.00(1H, d, J=1.2Hz), 8.56(1H, d, J=4.8Hz)。

IR(KBr) : 1642cm⁻¹。

mp : 205.0-206.5°C

实施例 149

6-苯磺酰氨基甲酰基-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑(163)的合成

将 0.973g N,N'-羰基二咪唑加到含有 0.902g 6-羧基-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑的 20ml N,N-二甲基甲酰胺溶液中, 室温下搅拌混合物 1 小时。接着, 将含有 0.943g 苯磺酰胺和 0.913g 二氮杂双环十一碳烯的 5ml N,N-二甲基甲酰胺加入其中, 100 °C 下搅拌混合物 70 小时。冷却反应液, 减压下蒸馏出溶剂。将水和氯仿加到残余物中, 并向其中加入 10 % 的盐酸同时搅拌直至含水层酸化。混合的溶液用氯仿萃取二次。所得有机层用饱和碳酸氢钠溶液清洗, 并减压蒸掉溶剂。残余物溶于少量氯仿中, 并加入乙酸乙酯进行结晶。过滤分出结晶体, 干燥得到 0.667g 题述化合物(163)。

实施例 150

6-苯磺酰基氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-甲基苯并咪唑钠盐(213)的合成

以实施例 141 的相同方式, 由 0.637g 6-羧基-1-(联苯-4-基甲基)-2-甲基苯并咪唑、 0.533g N,N'-羰基二咪唑、 0.516g 苯磺酰胺和 0.500g 二氮杂双环十一碳烯生成 0.365g 题述化合物(213), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.52(3\text{H}, \text{s}), 5.52(2\text{H}, \text{s}), 7.13(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.31-7.37(4\text{H}, \text{m}), 7.39-7.45(3\text{H}, \text{m}), 7.58-7.63(4\text{H}, \text{m}), 7.78-7.82(3\text{H}, \text{m}), 7.97(1\text{H}, \text{s}).$

$\text{IR}(\text{Nujol}) : 1591\text{cm}^{-1}.$

5 mp : $289.0-290.0^\circ\text{C}$ (分解)

实施例 151

6 - 苯磺酰基氨基甲酰基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(163)的合成

将 5.41g N,N' - 羰基二咪唑一次加到含有 5.02g 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑的 110ml N,N - 二甲基甲酰胺的溶液中, 室温下搅拌
10 混合物 1 小时。接着, 将含 5.24g 苯磺酰胺和 5.08g 二氯杂双环十一碳烯的
20ml N,N - 二甲基甲酰胺溶液也加入其中, 100°C 下搅拌混合液 70 小时。
然后将反应液冷却, 减压下蒸馏出溶剂。向残余中加入水和氯仿, 并向其中
加入 10 % 的盐酸同时搅拌直至含水层酸化。混合液用氯仿萃取两次。有机
层用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤, 减压下蒸馏出部分溶剂。沉下的晶体经过滤
15 分离, 干燥后, 得到 4.96g 题述的化合物(163)。

实施例 152

1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基 - 6 - 三氟代甲基磺酰氨基甲酰基苯并咪唑盐酸
化物(214)的合成

将 0.647g N,N' - 羰基二咪唑一次加到含 0.600g 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄
20 基) - 2 - 甲基苯并咪唑的 20ml N,N - 二甲基甲酰胺溶液中, 室温下搅拌混
合物 1 小时。接着, 将含有 0.596g 三氟代甲基磺酰胺和 0.609g 二氯杂双环
十一碳烯的 5ml N,N - 二甲基甲酰胺溶液也加入其中, 100°C 下搅拌混合物
72 小时。冷却反应液, 减压下将溶剂蒸馏掉。将水和乙酸乙酯加到残余物中,
并向其中加入 10 % 的盐酸同时搅拌直至含水层酸化。沉下的晶体用 25ml 乙
25 醇和 25ml 甲醇的混合溶剂洗涤。将晶体干燥后, 得到 0.420g 题述的化合物
(214), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.84(3\text{H}, \text{s}), 5.82(2\text{H}, \text{s}), 7.08(1\text{H}, \text{d}, J=7.5\text{Hz}), 7.30(1\text{H}, \text{t}), 7.40(1\text{H}, \text{t}, J=7.7\text{Hz}), 7.58(1\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 7.79(1\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 8.07-8.13(2\text{H}, \text{m}).$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1634\text{cm}^{-1}.$

30 Mass(CI) : m/e 432(M+1-HCl).

mp : $332-335^\circ\text{C}$ (分解)

实施例 153 和 154

6 - 苯磺酰氨基甲基甲酰基 - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑氢氯化物(215)和 6 - 苯磺酰氨基甲基甲酰基 - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 2 - 甲基 - 苯并咪唑(216)的合成

以实施例 152 相同的方式, 由 0.460g 6 - 羧基 - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、0.455g N,N' - 羰基二咪唑、0.431g 苯磺酰胺和 0.418g 二氯杂双环十一碳烯生成 0.540g 题述的化合物(215), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.71(3\text{H}, \text{s}), 5.74(2\text{H}, \text{s}), 6.83(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.33(1\text{H}, \text{dd}, J=2.0 \text{ 和 } 8.4\text{Hz}), 7.63(2\text{H}, \text{t}), 7.71(1\text{H}, \text{t}), 7.78(1\text{H}, \text{d}, J=2.0\text{Hz}), 7.86(1\text{H}, \text{d}, J=8.7\text{Hz}), 7.95(1\text{H}, \text{dd}, J=1.4 \text{ 和 } 8.7\text{Hz}), 7.99(2\text{H}, \text{m}), 8.29(1\text{H}, \text{s}).$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1686\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 236.0-238.0^\circ\text{C}$

15 将该化合物溶解于碳酸氢钾和甲醇组成的混合溶剂中, 用 10 % 的盐酸将溶液 pH 值调整为 5 - 6。收集沉下的晶体, 并用水和甲醇洗涤, 干燥后, 可得到题述的化合物(216), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.48(3\text{H}, \text{s}), 5.58(2\text{H}, \text{s}), 6.42(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.31(1\text{H}, \text{dd}, J=2.2 \text{ 和 } 8.4\text{Hz}), 7.60-7.75(6\text{H}, \text{m}), 7.99(2\text{H}, \text{d}, J=7.4\text{Hz}), 8.06(1\text{H}, \text{s}), 12.40(1\text{H}, \text{s}).$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1540\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 238.2.-239.9^\circ\text{C}$

实施例 155

25 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - (4 - 甲氧苯磺酰氨基甲酰基) - 2 - 甲基苯并咪唑(217)的合成

将 0.431g N,N' - 羰基二咪唑(N, N' - carbodiimidazole)一次加到含 0.400g 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑的 15ml 的 N,N - 二甲基甲酰胺溶液中, 室温下搅拌混合物 1 小时。接着, 将含有 0.498g 4 - 甲氧苯磺酰胺和 0.405g 二氯杂双环十一碳烯的 5ml N,N - 二甲基甲酰胺溶液也加入其中, 100 $^\circ\text{C}$ 下搅拌混合物 67 小时。冷却反应液, 减压下馏出溶剂。将水和氯仿加到残余物中, 冷却的同时向其中加入 10 % 盐酸至含水层酸化。

用氯仿将得到的混合物萃取两次。有机层用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤，减压下将溶剂馏出。残余物经硅胶柱色谱(洗脱剂: 氯仿和甲醇按 100:2 到 100:10 的比例的混合物)纯化。浓缩所得的产品，并从乙酸乙酯和二乙醚的混合液中结晶。经过滤将晶体分离，干燥，可得到 0.450g 题述化合物(217)，其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.46(3\text{H}, \text{s}), 3.83(3\text{H}, \text{s}), 5.58(2\text{H}, \text{s}), 7.12(2\text{H}, \text{d}, J=9.0\text{Hz}), 7.21(1\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 7.33(1\text{H}, \text{t}), 7.56(1\text{H}, \text{d}, J=7.0\text{Hz}), 7.63(1\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.71(1\text{H}, \text{dd}, J=1.6 \text{ 和 } 8.5\text{Hz}), 7.91(2\text{H}, \text{d}, J=9.0\text{Hz}), 8.05(1\text{H}, \text{d}, J=1.3\text{Hz}).$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1683\text{cm}^{-1}.$

10 $\text{Mass}(\text{FAB}) : m/e 470(\text{M}+1).$

$\text{mp} : 271.0-274.0^\circ\text{C}$

实施例 156

1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基 - 6 - (α - 甲苯磺酰氨基甲酰基)苯并咪唑(218)的合成

15 以实施例 155 相同的方式，由 0.450g 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、0.485g N,N - 羰基二咪唑、0.512g α - 甲苯磺酰胺和 0.456g 二氮杂双环十一碳烯生成 0.350g 题述的化合物(218)，其特性为:

20 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.48(3\text{H}, \text{s}), 4.36(2\text{H}, \text{s}), 5.53(2\text{H}, \text{s}), 6.40(1\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}), 7.15-7.28(6\text{H}, \text{m}), 7.32(1\text{H}, \text{t}), 7.49(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.55(1\text{H}, \text{d}), 7.83-7.87(2\text{H}, \text{m}).$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1593\text{cm}^{-1}.$

$\text{Mass}(\text{FAB}) : m/e 454(\text{M}+1).$

$\text{mp} : 193-196^\circ\text{C}(\text{起泡})$

实施例 157

25 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - (2,5 - 二甲基苯磺酰氨基甲酰基) - 2 - 甲基苯并咪唑(219)的合成

以实施例 155 相同的方式，由 0.500g 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、0.539g N,N' - 羰基二咪唑、0.616g 2,5 - 二甲苯磺酰胺和 0.506g 二氮杂双环十一碳烯生成 0.490g 题述的化合物(219)，其特性为:

30 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.35(3\text{H}, \text{s}), 2.48(3\text{H}, \text{s}), 2.51(3\text{H}, \text{s}),$

5.58(2H, s), 6.45(1H, d, J=7.5Hz), 7.20-7.27(2H, m), 7.31-7.39(2H, m), 7.56(1H, d, J=8.0Hz), 7.64(1H, d, J=8.5Hz), 7.75(1H, d, J=8.5Hz), 7.82(1H, s), 8.06(1H, s), 12.45(1H, br s).

IR(KBr) : 1690cm⁻¹.

Mass(FAB) : m/e 468(M+1).

5 mp : 266.5-267.5°C

实施例 158

1-(2-氯苄基)-2-甲基-6-(4-硝基苯磺酰氨基甲酰基)苯并咪唑(220)的合成

10 将N,N'-羰基二咪唑 0.432g 一次加到含有 0.400g 6-羧基-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑的 15ml N,N-二甲基甲酰胺溶液中, 室温下搅拌溶液 1 小时。接着, 将含有 0.538g 4-硝基苯磺酰胺和 0.405g 二氮杂双环十一碳烯的 5ml N,N-二甲基甲酰胺也加入其中, 100 °C 搅拌混合液 84 小时。冷却反应液, 减压下蒸馏出溶剂。向残余物中加入氯仿和盐酸, 搅拌混合物使其析出结晶。所沉淀的结晶经过滤分离, 干燥后, 可得到 0.300g 题述
15 的化合物(220), 其特性为:

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.56(3H, s), 5.65(2H, s), 6.54(1H, d, J=7.6Hz), 7.23(1H, t, J=7.6Hz), 7.34(1H, t, J=7.6Hz), 7.56(1H, t, J=8.0Hz), 7.68(1H, d, J=8.5Hz), 7.83(1H, d, J=8.3Hz), 8.07(1H, s), 8.16(2H, d, J=8.7Hz), 8.37(2H, d, J=8.7Hz).

20 IR(KBr) : 1621cm⁻¹.

Mass(FAB) : m/e 485(M+1).

mp : 330-332°C

实施例 159

1-(2-氯苄基)-2-甲基-6-[4-(三氟代甲基)-苯磺酰氨基甲酰基]苯并咪唑(221)的合成
25

以实施例 158 相同的方式, 由 0.450g 6-羧基-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、0.486g N,N'-羰基二咪唑、0.676g 4-(三氟代甲基)-苯磺酰胺和 0.457g 二氮杂双环十一碳烯生成 0.390g 题述的化合物(221), 其特性为:

30 ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.52(3H, s), 5.62(2H, s), 6.47(1H, d, J=7.2Hz), 7.22(1H, t, J=7.5Hz), 7.34(1H, t), 7.56(1H, d,

H=8.0Hz), 7.66(1H, d, 8.5Hz), 7.78(1H, d), 7.97(2H, d, J=8.3Hz), 8.06(1H, s), 8.15(2H, d, J=8.3Hz) .

IR(KBr) : 1620cm^{-1} .

Mass(FAB) : m/e 508(M+1) .

mp : 288.0–292.0°C

5 实施例 160

6 - (2 - 氯苯磺酰氨基甲酰基) - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑铵盐 (222) 的合成

将 0.485g N,N' - 羰基二咪唑一次加到含有 0.450g 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑的 15ml N,N - 二甲基甲酰胺的溶液中, 室温下搅拌混合物 1 小时。接着, 将含有 0.575g 三氟代甲基磺酰胺和 0.457g 二氮杂双环十一碳烯的 5ml N,N - 二甲基甲酰胺溶液也加入其中, 100 °C 下搅拌混合物 72 小时。冷却反应液, 减压下蒸馏出溶剂。向残余物中加入水和乙酸乙酯, 并且还加入 10 % 的盐酸同时混合直到含水层酸化。所沉晶体经过滤分离。将晶体溶解于乙醇中, 用液氨将溶液 pH 值调到 7。再向其中加入二异丙醚。所沉淀的晶体经过滤分离, 干燥后, 得到 0.360g 题述化合物(222)。

化合物(222)的特性:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 2.47(3H, s), 5.51(2H, s), 6.43(1H, d, J=7.5Hz), 7.12(4H, br s), 7.19(1H, t, J=7.6Hz), 7.28–7.38(4H, m), 7.46(1H, d, J=8.3Hz), 7.53(1H, d, J=7.9Hz), 7.78–7.82(2H, m), 7.97(1H, m) .

IR(KBr) : 1590cm^{-1} .

Mass(FAB) : m/e 474(M+1-NH₃) .

mp : 264.0–267.0°C

实施例 161

25 6 - 氨基甲酰基 - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 2 - 甲基 - 苯并咪唑(223)的合成

将 0.437g 草酰氯加到含 0.490g 6 - 羧基 - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑和 1 滴 N,N - 二甲基甲酰胺的 8ml 二氯甲烷的溶液中, 同时用冰冷却, 室温下搅拌混合物 1.5 小时。将 4ml 的 28 % 氨水也加入其中, 室温下搅拌该溶液 12 小时。加入水和二氯甲烷对反应液进行萃取。浓缩有机层, 收集沉淀的晶体, 干燥, 可得到 0.240g 题述的化合物(223), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.48(3\text{H}, \text{s}), 5.54(2\text{H}, \text{s}), 6.41(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.21-8.02(3\text{H}, \text{m}), 7.31(1\text{H}, \text{dd}, J=2.2 \text{ 和 } 8.4\text{Hz}), 7.60(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.75(1\text{H}, \text{m}), 7.93(1\text{H}, \text{s}).$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1666\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 112.0-114.0^\circ\text{C}$

5 实施例 162

6 - 苯磺酰氨基甲酰基 - 2 - 苄基 - 1 - (2,4 - 二氯苄基)苯并咪唑(224)的合成

将 0.248g N,N' - 羰基二咪唑一次加到含有 0.315g 2 - 苄基 - 6 - 羧基 - 1 - (2,4 - 二氯苄基)苯并咪唑的 5ml N,N - 二甲基甲酰胺溶液中, 室温下搅拌混合物 1 小时。接着, 将含有 0.240g 苯磺酰胺和 0.233g 二氮杂双环十一碳烯的 4ml N,N - 二甲基甲酰胺溶液也加入其中, 100 $^\circ\text{C}$ 下搅拌混合物 62 小时。冷却反应液, 减压下馏出溶剂。向残余物中加入水和氯仿, 并且还加入 10 % 的盐酸同时混合直至含水层酸化。溶液用氯仿萃取两次。用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤所得的有机层, 减压下馏出部分溶剂。向残余物中加入 4ml 甲醇和 4ml 20 % 的碳酸氢钾水溶液以形成均匀溶液。用 10 % 的盐酸调节该溶液 pH 值为 5 - 6。所沉淀的晶体经过滤分离, 干燥后, 得到 0.310g 题述的化合物(244), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 4.32(1\text{H}, \text{s}), 5.61(2\text{H}, \text{s}), 6.16(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.09(1\text{H}, \text{dd}, J=8.4 \text{ 和 } 1.9\text{Hz}), 7.18-7.10(5\text{H}, \text{m}), 7.82-7.58(6\text{H}, \text{m}), 7.97(2\text{H}, \text{d}, J=7.6\text{Hz}), 8.10(1\text{H}, \text{s}), 12.43(1\text{H}, \text{br s}).$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1703\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 236.0-238.0^\circ\text{C}$

实施例 163

5 - 苯磺酰氨基甲酰基 - 2 - 苄基 - 1 - (2,4 - 二氯苄基)苯并咪唑(225)的合成

以实施例 152 相同的方式, 由 0.385g 2 - 苄基 - 5 - 羧基 - 1 - (2,4 - 二氯杂苄基)苯并咪唑、 0.304g N,N' - 羰基二咪唑、 0.294g 苯磺酰胺和 0.285g 二氮双环十一碳烯生成 0.270g 题述的化合物(225), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 4.28(2\text{H}, \text{s}), 5.52(2\text{H}, \text{s}), 6.14(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.21-7.06(6\text{H}, \text{m}), 7.42(1\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.76-7.57(5\text{H}, \text{m}), 8.05-7.95(2\text{H}, \text{m}), 8.24(1\text{H}, \text{s}), 12.43(1\text{H}, \text{br s}).$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1691\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 107.0-110.0^\circ\text{C}.$

实施例 164

6 - 苯磺酰氨基甲酰基 - 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 2 - 羟基苯并咪唑(226)的合成

将 0.220g 四甲氧基甲烷加入含有 0.400g N - 苯磺酰 - 4 - 氨基 - 3 - (联苯 - 4 - 基甲基 - 氨基)苯甲酰胺的 5ml 乙酸中, 80 °C 搅拌混合物 2 小时。浓缩反应液, 并向反应液中加 20 % 的碳酸氢钾水溶液使其碱化。再用 10 % 的盐酸调节溶液 pH 值为 5 - 6。收集沉下的晶体, 向其中加入 10ml 甲醇、0.50g 10 % 的盐酸和 0.35 % 的盐酸。60 °C 搅拌混合物 15 小时。向溶液中加入 20 % 的碳酸氢钾水溶液使其碱化。向该溶液中加入 10 % 的盐酸调节其 pH 值为 5 - 6。所沉淀的晶体经过滤分离, 干燥后, 可得到 0.219g 题述的化合物(226), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 5.07(2H, s), 7.08(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.33-7.39(3H, m), 7.44(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.60-7.65(7H, m), 7.66-7.72(2H, m), 7.96-7.80(2H, m), 11.46(1H, s), 12.34(1H, s)。

15 IR(KBr) : 1704, 1686 cm^{-1} 。

Mass(FD) $^+$: m/e 483(M)。

mp : 268.7-273.9°C

实施例 165

20 6 - 苯磺酰氨基甲酰基 - 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 2 - 巯基苯并咪唑(227)的合成

将 2ml 二硫化碳加到 0.800g N - 苯磺酰氨基甲酰基 - 4 - 氨基 - 3 - (联苯 - 4 - 基甲基氨基)苯甲酰胺溶液中, 50 °C 下搅拌混合物 70 小时。向该溶液中加入氯仿和水。所沉下的晶体经过滤分离, 干燥后, 可得到 0.719g 题述的化合物(227), 其特性为:

25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 5.55(2H, s), 7.28(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 7.39-7.47(4H, m), 7.61-7.65(6H, m), 7.69(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.78(1H, dd, $J=8.4$ 和 1.4Hz), 7.87(1H, s), 7.81-7.98(2H, m), 12.51(1H, s), 13.29(1H, s)。

IR(KBr) : 1701 cm^{-1} 。

mp : 320.0-321.0°C

30

实施例 166

6 - 苯磺酰氨基甲酰基 - 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 2 - 甲氧基苯并咪唑(228)的合成

5 将 0.250g 四甲氧基甲烷加入到 3ml 含有 0.400g N - 苯磺酰基 - 4 - 氨基 - 3 - (联苯 - 4 - 基甲基氨基)苯甲酰胺的乙酸溶液中, 80 °C 下搅拌混合物 2 小时。向反应液中加入甲醇, 收集所沉的晶体。用 1ml 丙酮和 8ml 甲醇的混合溶剂洗涤晶体, 过滤分离, 干燥后, 可得到 0.280g 6 - 苯磺酰氨基甲酰基 - 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 2 - 甲氧基苯并咪唑(228), 其特性为:

10 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 4.17(3\text{H}, \text{s}), 5.33(2\text{H}, \text{s}), 7.30(2\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 7.35(1\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 7.44(2\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.50(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.60-7.65(6\text{H}, \text{m}), 7.68-7.72(2\text{H}, \text{m}), 7.98-8.01(2\text{H}, \text{m}), 8.05(1\text{H}, \text{d}, J=1.5\text{Hz}), 8.18(1\text{H}, \text{s}), 12.50(1\text{H}, \text{s})$.

IR(KBr) : 1690cm^{-1} .

mp : $136.0-138.5^\circ\text{C}$

实施例 167

15 6 - 苯磺酰氨基甲酰基 - 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 2 - 羧基苯并咪唑(229)的合成

20 将 0.080g 三乙基胺和 0.148g 甲基草酰氯加到含 0.400g N - 苯磺酰基 - 4 - 氨基 - 3 - (联苯 - 4 - 基甲基氨基)苯甲酰胺的 3ml N,N - 二甲基甲酰胺溶液中, 室温下搅拌混合物 2 小时。浓缩反应液, 残余物经硅胶柱色谱(洗脱剂: 乙酸乙酯和甲醇按 9: 1 的比例的混合物)纯化后, 可得到题述化合物的粗产品。将该化合物溶于 1ml 乙酸和 5ml 甲醇中, 60 °C 下搅拌混合物 15 小时。用氢氧化钾水溶液中和反应液, 沉下的晶体经过滤分离, 干燥后, 可得到 0.245g 题述的化合物(229), 其特性为:

25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 5.44(2\text{H}, \text{s}), 7.23(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.36(1\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 7.41(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.45(2\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.58(2\text{H}, \text{t}, J=7.8\text{Hz}), 7.60-7.71(7\text{H}, \text{m}), 7.94(2\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 12.38(1\text{H}, \text{s}), 12.52(1\text{H}, \text{s})$.

IR(KBr) : 1670cm^{-1} .

mp : $247.5-250.0^\circ\text{C}$

30 实施例 168

6 - 苯磺酰氨基甲酰基 - 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 2 - 甲基氨基苯并咪唑

(230)的合成

室温下, 将含有 0.300g N - 苯磺酰氨基甲酰基 - 4 - 氨基 - 3 - (联苯 - 4 - 基甲基氨基)苯甲酰胺、0.200g 甲基异硫氰酸酯、5ml 甲醇和 5ml 丙酮的混合物搅拌 12 小时。而且再向其中加入 1ml 97 % 的硫酸, 室温下搅拌 5 混合物 43 小时。将 20 % 的碳酸氢钾水溶液加到反应液中使其碱化。将反应液浓缩, 用乙酸乙酯和水对残余物萃取。对有机层浓缩后, 将其溶解于氯仿中, 并用正己烷沉淀。沉下的晶体经过滤分离, 干燥后, 可得到 0.140g 题述的化合物(230), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 2.98(3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 5.34(2H, s), 7.22(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.26(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.34(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.57(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.59-7.68(6H, m), 7.76(1H, s), 7.95(2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 12.28(1H, s).

IR(KBr) : 1672cm^{-1} .

Mass(FAB) : m/e 497(M+1).

mp : $225.0-228.0^\circ\text{C}$

15 实施例 169

2 - 氨基 - 6 - 苯磺酰氨基甲酰基 - 1 - (联苯 - 4 - 基甲基)苯并咪唑(231)的合成

将 10ml 甲醇、10ml 丙酮和 0.395g 溴化氰加到 1.500g N - 苯磺酰氨基甲酰基 - 4 - 氨基 - 3 - (联苯 - 4 - 基甲基氨基) - 苯甲酰胺中, 室温下搅拌混合物 100 小时, 接着 50°C 再搅拌 30 小时。用氯仿和水对反应液进行萃取。有机层用水洗 6 次, 然后浓缩。残余物经硅胶柱色谱(洗脱剂: 乙酸乙酯和甲醇按 9: 1 的比例的混合物)纯化后, 可得到 0.135g 题述的化合物(231), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 5.32(2H, s), 6.77(2H, s), 7.05(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.21(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.31-7.38(4H, m), 7.43(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.58-7.65(6H, m), 7.79-7.82(2H, m).

IR(KBr) : 1684cm^{-1} .

Mass(FAB) : m/e 483(M+1).

mp : $352.5-355.0^\circ\text{C}$

30 实施例 170

6 - 苯磺酰氨基甲酰基 - 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 2 - 正丙基苯并咪唑钾盐

(232)的合成

将 0.060g 三乙基胺和 0.084g 丁酰氯加到含 0.300g N - 苯磺酰基 - 4 - 氨基 - 3 - (联苯 - 4 - 基甲基氨基)苯甲酰胺的 2ml N,N - 二甲基甲酰胺溶液中, 室温下搅拌混合物 1.5 小时。反应液经硅胶柱色谱直接纯化后, 可得到 0.250g N - 苯磺酰基 - 3 - (联苯 - 4 - 基甲基氨基) - 4 - 丁酰氨基苯甲酰胺。向该化合物中加入 5ml 甲醇和 0.50g 35 % 盐酸, 60 °C 下搅拌混合物 3 小时。接着向其中加入 20 % 的碳酸氢钾使反应停止, 用乙酸乙酯和水对反应液进行萃取。浓缩有机层, 将少品溶解于少量氯仿中。加入乙醚使其晶化。沉下的晶体经过滤分离, 干燥后, 可得到 0.157g 题述化合物(232), 其特性为:

10 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 0.95(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.77(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.82(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.55(2H, s), 7.11(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.32-7.38(4H, m), 7.43(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.58-7.64(4H, m), 7.79-7.83(3H, m), 7.96(1H, s).

IR(Nujol) : 1592cm^{-1} .

Mass(FAB) : m/e 548($M+1$).

15 mp : $279.0-282.0^\circ\text{C}$

实施例 171

6 - 苯磺酰氨基甲酰基 - 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 2 - 正庚基苯并咪唑(233)的合成

20 以实施例 170 相同的方式, 由 0.400g N - 苯磺酰基 - 4 - 氨基 - 3 - (联苯 - 4 - 基甲基氨基)苯甲酰胺、 0.080g 三乙基胺和 0.170g 辛酰氯生成 0.232g 题述化合物(233), 其特性为:

25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 0.79(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.12-1.24(6H, m), 1.24-1.31(2H, m), 1.66-1.73(2H, m), 2.84(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 5.58(2H, s), 7.14(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.34(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.43(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.52-7.66(7H, m), 7.75(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.95(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.15(1H, s), 12.45(1H, s). IR(KBr) : 1688cm^{-1} .

mp : $112.0-117.5^\circ\text{C}$

实施例 172

30 6 - 苯磺酰氨基甲酰基 - 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 2 - 氯甲基苯并咪唑(234)的合成

以实施例 170 相同的方式, 由 0.300g N - 苯磺酰基 - 4 - 氨基 - 3 - (联

苯-4-基甲基氨基)苯甲酰胺、0.060g 三乙基胺和 0.102g 氯乙酰氯生成 0.913g 题述化合物(234), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 5.10(2\text{H}, \text{s}), 5.71(2\text{H}, \text{s}), 7.23(2\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.35(1\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 7.44(2\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.60-7.66(6\text{H}, \text{m}), 7.69(1\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.75-7.81(2\text{H}, \text{m}), 7.98-8.01(2\text{H}, \text{m}), 8.16(1\text{H}, \text{s}), 12.52(1\text{H}, \text{s}).$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1700\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 220.5-223.5^\circ\text{C}.$

实施例 173

6-苯磺酰氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-甲氧甲基苯并咪唑 (235)的合成

以实施例 170 相同的方式, 由 0.400g N-苯磺酰基-4-氨基-3-(联苯-4-基甲基氨基)苯甲酰胺、0.115g 三乙基胺和 0.131g 甲氧乙酰氯生成 0.183g 题述的化合物(235), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 3.31(3\text{H}, \text{s}), 4.72(2\text{H}, \text{s}), 5.63(2\text{H}, \text{s}), 7.23(2\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.35(1\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 7.44(2\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.60-7.65(6\text{H}, \text{m}), 7.70(1\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.72-7.79(2\text{H}, \text{m}), 7.98-8.01(2\text{H}, \text{m}), 8.18(1\text{H}, \text{s}), 12.50(1\text{H}, \text{s}).$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1690\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 195.0-198.0^\circ\text{C}.$

实施例 174

6-苯磺酰氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-异丙基苯并咪唑钾盐 (236)的合成

以实施例 170 相同的方式, 作为初始反应物, 0.400g N-苯磺酰基-4-氨基-3-(联苯-4-基甲基氨基)苯甲酰胺、0.080g 三乙基胺和 0.112g 异丁酰氯进行反应。将粗产品溶解于甲醇和 20 % 的碳酸氢钾水溶液的混合溶剂中, 用 10 % 盐酸调 pH 值为 7。沉下的晶体即为题述的化合物 (236) 0.167g, 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 1.26(6\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}), 3.25-3.40(1\text{H}, \text{m}), 5.58(2\text{H}, \text{s}), 7.09(2\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.32-7.37(4\text{H}, \text{m}), 7.43(2\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.48(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.58-7.64(4\text{H}, \text{m}), 7.79-7.83(3\text{H}, \text{m}), 7.95(1\text{H}, \text{s}).$

$\text{IR}(\text{Nujol}) : 1592\text{cm}^{-1}.$

$\text{Mass}(\text{FAB}) : m/e 548(\text{M}+1).$

$\text{mp} : 310.1-312.7^\circ\text{C}.$

实施例 175

6-苯磺酰氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-甲基硫苯并咪唑(237)的合成

5 将 20 % 氢氧化钾水溶液 0.323g、2ml 水和 0.123g 甲基碘按顺序加入含有 0.310g 6-苯磺酰氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-巯基苯并咪唑的 5ml 甲醇溶液中, 室温下搅拌混合物 2 小时。用 10 % 盐酸调节反应液 pH 值为 5 - 6。所沉晶体经过滤分离, 干燥后, 得到 0.281g 题述化合物(237), 其特性为:

10 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.75(3\text{H}, \text{s}), 5.48(2\text{H}, \text{s}), 7.25(2\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.35(1\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 7.44(2\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.60-7.66(7\text{H}, \text{m}), 7.68-7.75(2\text{H}, \text{m}), 7.82-7.99(2\text{H}, \text{m}), 8.19(1\text{H}, \text{d}, J=1.6\text{Hz}), 12.43(1\text{H}, \text{s})$.

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1685\text{cm}^{-1}$.

$\text{mp} : 218.8-220.4^\circ\text{C}$.

15 实施例 176

6-苯磺酰氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-乙基硫苯并咪唑(238)的合成

20 以实施例 175 相同的方式, 由 0.240g 6-苯磺酰氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-巯基苯并咪唑和 0.117g 乙基碘生成 0.225g 题述的化合物(238), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 1.39(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 3.37(2\text{H}, \text{q}, J=7.3\text{Hz}), 5.47(2\text{H}, \text{s}), 7.24(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.35(1\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 7.44(2\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 7.57-7.68(8\text{H}, \text{m}), 7.75(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.98(2\text{H}, \text{d}, J=7.5\text{Hz}), 8.15(1\text{H}, \text{s}), 12.43(1\text{H}, \text{s})$.

25 $\text{IR}(\text{KBr}) : 1686\text{cm}^{-1}$.

$\text{mp} : 125.5-129.5^\circ\text{C}$.

实施例 177

6-苯磺酰氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-正丙基硫苯并咪唑(239)的合成

30 以实施例 175 相同的方式, 由 0.220g 6-苯磺酰氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-巯基苯并咪唑和 0.117g 正丙基碘生成 0.156g 题述的

化合物(239), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.97(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.76(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.29-3.36(2H, m), 5.48(2H, s), 7.24(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.58-7.71(8H, m), 7.74(1H, dd, $J=8.5$ and 1.7Hz), 7.99(2H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 8.17(1H, s), 12.43(1H, s).

IR(KBr) : 1690cm^{-1} .

mp : $106.0-111.5^\circ\text{C}$.

实施例 178

10 6 - 苯磺酰氨基甲酰基 - 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 2 - 正己基硫苯并咪唑 (240)的合成

以实施例 175 相同的方式, 由 0.250g 6 - 苯磺酰氨基甲酰基 - 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 2 - 巯基苯并咪唑和 0.166g 正己烷基碘生成 0.212g 题述化合物(240), 其特性为:

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.82(3H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 1.19-1.33(4H, m), 1.33-1.44(2H, m), 1.68-1.75(2H, m), 3.30-3.43(2H, m), 5.48(2H, s), 7.23(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.60-7.75(9H, m), 8.00(2H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 8.19(1H, s), 12.44(1H, s).

IR(KBr) : 1688cm^{-1} .

mp : $139.5-141.0^\circ\text{C}$ (分解)

20 实施例 179

6 - 苯磺酰氨基甲酰基 - 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 苯并咪唑(241)的合成

90 $^\circ\text{C}$ 条件下, 将 0.400g N - 苯磺酰基 - 4 - 氨基 - 3 - (联苯 - 4 - 基甲基氨基)苯甲酰胺和 2ml 甲酸混合物搅拌 3 小时。浓缩反应液, 并以甲醇沉

25 特性为:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 5.60(2H, s), 7.35(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.39(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.61-7.77(9H, m), 8.00(2H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 8.26(1H, s), 8.66(1H, s), 12.5(1H, s).

IR(KBr) : 1683cm^{-1} .

mp : $141.5-143.6^\circ\text{C}$.

30

实施例 180

1 - (4 - 苄氧基苄基) - 2 - 甲基 - 6 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(242)的合成

将 4ml 乙酸和 8ml 乙醇加到 0.434g N - (2 - 吡啶基甲基) - 4 - 乙酰氨基 - 3 - (4 - 苄氧基苄基氨基)苯甲酰胺中, 90 °C 下搅拌混合物 7 小时。减压下浓缩反应液。将乙酸乙酯和乙醚加到残余物中使其结晶。沉下的晶体经过滤分离, 干燥后, 可得到 0.375g 题述的化合物(242), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.59(3H, s), 4.78(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.01(2H, s), 5.31(2H, s), 6.89(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.99(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.21(1H, dd, $J=5.1$ 和 7.4Hz), 7.29-7.42(6H, m), 7.62(1H, br t), 7.65-7.75(3H, m), 7.98(1H, s), 8.57(1H, d, $J=4.1\text{Hz}$).

IR(KBr) : 1640cm^{-1} .

mp : $169.0-170.0^\circ\text{C}$.

实施例 181

2 - 甲基 - 1 - (3,4 - 亚甲基二氧基苄基) - 6 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(243)的合成

将 2ml 乙酸和 5ml 甲醇加到 0.490g N - (2 - 吡啶基甲基) - 4 - 乙酰氨基 - 3 - (3,4 - 亚甲基二氧基苄基氨基)苯甲酰胺中, 70 °C 搅拌混合物 8 小时。减压下浓缩反应溶液。残余物经硅胶柱色谱(洗脱剂: 乙酸乙酯和甲醇按 9: 1 的比例的混合物)纯化后, 再由乙酸乙酯中结晶。晶体经过滤分离, 干燥后, 可得到 0.270g 题述的化合物(243), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.59(3H, s), 4.78(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.28(2H, s), 5.93(2H, s), 6.51(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 6.55(1H, dd, $J=1.4$ 和 7.9Hz), 6.72(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.22(1H, dd, $J=6.7$ 和 5.0Hz), 7.34(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.62(1H, br t), 7.67-7.75(3H, m), 7.96(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 8.58(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$).

IR(KBr) : 1637cm^{-1} .

mp : $190.5-192.0^\circ\text{C}$.

实施例 182

2 - 甲基 - 6 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基] - 1 - [4 - (1,2,3 - 噻二唑 - 4 - 基)苄基]苯并咪唑(244)的合成

以实施例 180 相同的方式, 由 0.50g N - (2 - 吡啶基甲基) - 4 - 乙酰氨基 - 3 - [4 - (1,2,3 - 噻二唑 - 4 - 基)苄基氨基]苯甲酰胺生成 0.33g 题述的

化合物(244), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.58(3H, s), 4.58(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.62(2H, s), 7.24(1H, dd, $J=7.3$ 和 5.0Hz), 7.28-7.33(3H, m), 7.64(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.73(1H, dt, $J=7.7$ 和 1.6Hz), 7.81(1H, dd, $J=8.4$ 和 1.3Hz), 8.10(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.13(1H, s), 8.49(1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 9.04(1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 9.58(1H, s).

$\text{IR}(\text{KBr})$: 1642cm^{-1} .

mp : $216.0-217.0^\circ\text{C}$.

实施例 183

6 - 苯磺酰氨基甲酰基 - 1 - (2,4 - 二氟代苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(245)的合成

将 0.370g N - 苯磺酰基 - 4 - 乙酰氨基 - 3 - (2,4 - 二氟代苄基氨基)苯甲酰胺溶解于 3.3g 10 % 的盐酸、6ml 甲醇和 4ml 水的混合溶剂中, 并向其中加入 0.5g 35 % 的盐酸。60 $^\circ\text{C}$ 搅拌混合物 3 小时。向该反应液中加入 20 % 的碳酸氢钾水溶液使其碱化。接着用 10 % 的盐酸调节溶液的 pH 值为 5 - 6。沉下的晶体经过滤分离, 干燥后, 可得到 0.182g 题述的化合物(245), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 2.53(3H, s), 5.56(2H, s), 6.95-7.01(1H, m), 7.04(1H, dt, $J=8.7$ 和 1.4Hz), 7.32(1H, dt, $J=10.7$ 和 2.1Hz), 7.59-7.66(3H, m), 7.68-7.74(2H, m), 8.00(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.13(1H, s), 12.43(1H, s). $\text{IR}(\text{KBr})$: 1686cm^{-1} .

mp : $234.5-235.5^\circ\text{C}$ (分解)

实施例 184

6 - 苯磺酰氨基甲酰基 - 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 2 - 苯基苯并咪唑(246)的合成

将 0.115g 三乙基胺和 0.200g 苯甲酰氯加到含 0.500g N - 苯磺酰基 - 4 - 氨基 - 3 - (联苯 - 4 - 基甲基氨基)苯甲酰胺的 5ml N,N - 二甲基甲酰胺的溶液中。室温下搅拌混合物 15 小时。将碳酸氢钾水溶液加入其中使反应停止。减压下蒸馏出溶剂。将残余物溶解于水和甲醇的混合物中, 用 10 % 盐酸调溶液 pH 值为 5 - 6。收集沉下的晶体, 干燥后, 可得到 0.393g N - 苯磺酰基 - 4 - 苯甲酰基氨基 - 3 - (联苯 - 4 - 基甲基氨基)苯甲酰胺的粗产品。以实施例 183 相同的方式, 将该粗产品转化为 0.270g 题述的化合物

(246), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 5.70(2\text{H}, \text{s}), 7.07(2\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 7.32-7.37(1\text{H}, \text{m}), 7.43(2\text{H}, \text{t}, J=5.7\text{Hz}), 7.53-7.58(2\text{H}, \text{m}), 7.58-7.65(7\text{H}, \text{m}), 7.68-7.72(1\text{H}, \text{m}), 7.77(2\text{H}, \text{dd}, J=7.5 \text{ 和 } 1.5\text{Hz}), 7.81-7.83(2\text{H}, \text{m}), 7.98-8.02(2\text{H}, \text{m}), 8.22(1\text{H}, \text{s}), 12.47(1\text{H}, \text{s}).$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1690\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 138.5-139.5^\circ\text{C}.$

实施例 185

6-苯磺酰氨基甲酰基-2-甲基-1-(2-硝基苄基)苯并咪唑(247)的合成

10 以实施例 183 相同的方式, 由 0.79g N-苯磺酰基-4-乙酰氨基-3-(2-硝基苄基氨基)苯甲酰胺生成 0.237g 题述的化合物(247), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.48(3\text{H}, \text{s}), 5.01(2\text{H}, \text{s}), 5.93(2\text{H}, \text{s}), 6.28-6.30(1\text{H}, \text{m}), 7.55-7.62(4\text{H}, \text{m}), 7.64-7.74(3\text{H}, \text{m}), 7.97(2\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 8.10(1\text{H}, \text{s}), 8.22-8.28(1\text{H}, \text{m}), 12.39(1\text{H}, \text{s}).$

15 $\text{IR}(\text{KBr}) : 1686\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 269.5-272.5(\text{分解})$

实施例 186

6-苯磺酰氨基甲酰基-2-甲基-1-苄基-苯并咪唑(248)的合成

20 以实施例 183 相同的方式, 由 0.38g N-苯磺酰基-4-乙酰氨基-3-苄基氨基苯甲酰胺生成 0.222g 题述的化合物(248), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.54(3\text{H}, \text{s}), 5.55(2\text{H}, \text{s}), 7.12(2\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 7.28(1\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 7.34(2\text{H}, \text{t}, J=7.0\text{Hz}), 7.61-7.66(3\text{H}, \text{m}), 7.69-7.76(2\text{H}, \text{m}), 8.00(2\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 8.18(1\text{H}, \text{s}), 12.43(1\text{H}, \text{s}).$

25 $\text{IR}(\text{KBr}) : 1695\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 260.0-262.0^\circ\text{C}(\text{分解})$

实施例 187 和 188

6-苯磺酰氨基甲酰基-2-甲基-1-(4-硝基苄基)苯并咪唑(249)

和 6-苯磺酰氨基甲酰基-2-甲基-1-(4-硝基苄基)苯并咪唑钾盐(250)

30 的合成

以实施例 183 相同的方式, 由 0.505g N-苯磺酰基-4-乙酰氨基-3

- (4 - 硝基苄基氨基)苯甲酰胺生成 0.255g 题述化合物(249)晶体。进一步将滤液浓缩, 可形成 0.136g 题述化合物(250)的晶体。

化合物(249)的特性:

5 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.50(3\text{H}, \text{s}), 5.70(2\text{H}, \text{s}), 7.30(2\text{H}, \text{d}, J=8.7\text{Hz}), 7.52(2\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 7.57(2\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.76(1\text{H}, \text{dd}, J=8.4 \text{ 和 } 1.4\text{Hz}), 7.92(2\text{H}, \text{d}, J=7.3\text{Hz}), 8.05(1\text{H}, \text{s}), 8.20(2\text{H}, \text{d}, J=8.7\text{Hz}), 12.43(1\text{H}, \text{s}).$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1686\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 164.5-167.0^\circ\text{C}.$

10 化合物(250)的特性:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.51(3\text{H}, \text{s}), 5.68(2\text{H}, \text{s}), 7.28(2\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.32-7.41(3\text{H}, \text{m}), 7.46(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.78-7.86(3\text{H}, \text{m}), 7.91(1\text{H}, \text{s}), 8.20(2\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}).$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1594\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 326.0-328.0^\circ\text{C}(\text{分解})$

15

实施例 189

6 - 苯磺酰基氨基甲酰基 - 1 - (4 - 苄氧基苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(251)的合成

20 将含有 0.500g N - 苯磺酰基 - 3 - 氨基 - 4 - 乙酰氨基苯甲酰胺钾盐、0.470g 4 - 苄氧基苄基溴、0.925g 20 % 的碳酸氢钾水溶液和 3ml N,N - 二甲基甲酰胺的混合物, 在 90°C 下搅拌 1 小时。反应溶液浓缩, 再经硅胶柱色谱(洗脱剂: 乙酸乙酯和甲醇按 9: 1 比例的混合物)纯化, 可得到粗的 N - 苯磺酰基 - 4 - 乙酰氨基 - 3 - (4 - 苄氧基苄基氨基)苯甲酰胺。以实施例 183 相同的方式将该粗产品环化处理, 可得到 0.160g 题述的化合物(251), 其特性为:

25

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.54(3\text{H}, \text{s}), 5.05(2\text{H}, \text{s}), 5.44(2\text{H}, \text{s}), 7.09(2\text{H}, \text{d}, J=8.7\text{Hz}), 7.32(2\text{H}, \text{d}, J=7.0\text{Hz}), 7.29-7.44(5\text{H}, \text{m}), 7.58-7.67(3\text{H}, \text{m}), 7.68-7.75(2\text{H}, \text{m}), 7.79-8.02(2\text{H}, \text{m}), 8.18(1\text{H}, \text{s}), 12.46(1\text{H}, \text{s}).$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1685\text{cm}^{-1}.$

30

$\text{mp} : 111.0-114.0^\circ\text{C}.$

实施例 190

2 - 甲基 - 5 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(252)的合成

将含 5 % 钨的钨碳(以碳为载体)催化剂 0.10g 加入到 1.00g 粗的 N - (2 - 吡啶基甲基) - 4 - 乙酰氨基 - 3 - 硝基苯甲酰胺、8ml 乙酸和 12ml 乙醇的混合物中, 在 H_2 气氛中, $80^\circ C$ 条件下, 将该溶液搅拌 7 个小时。经过滤将固体物质分离, 然后将滤液浓缩。把乙酸乙酯加入残余物中使其结晶。通过过滤把晶体分离出, 干燥后, 可得到 0.57g 题述的化合物(252), 其特性为:

1H -NMR($CDCl_3$, δ) : 2.52(3H, s), 4.59(2H, d, $J=5.9Hz$), 7.26(1H, dd, $J=7.1$ 和 $5.1Hz$), 7.33(1H, d, $J=7.8Hz$), 7.50(1H, d, $J=8.4Hz$), 7.72-7.78(2H, m), 8.08(1H, s), 8.51(1H, d, $J=4.8Hz$), 9.04(1H, t, $J=5.8Hz$), 12.44(1H, s).

IR(KBr) : $1641cm^{-1}$.

mp : $212.0-215.0^\circ C$.

实施例 191 和 192

15 1 - 苯磺酰基 - 2 - 甲基 - 6 - [(2 - 吡啶基甲基) - 氨基甲酰基]苯并咪唑(253)和 1 - 苯磺酰基 - 2 - 甲基 - 5 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(254)的合成

将 10ml 二氯甲烷和 0.760g 三乙基胺加到 1.00g 1 - 甲基 - 5 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑中, 并向其中滴加 0.994g 苯磺酰氯。搅拌混合物 3 小时。水洗反应液三次, 再用碳酸氢钠水溶液洗。减压下将有机层浓缩, 再经硅胶柱色谱(洗脱剂: 乙酸乙酯和甲醇按 9:1 的比例的混合物)纯化, 可得到 1.380g 题述化合物(253)和(254)的混合物。该混合物再进一步经中压硅胶柱色谱(洗脱剂: 乙酸乙酯和甲醇按 100:3 的比例的混合物)纯化后, 可得到 0.550g 油性题述化合物(253)和 0.540g 油性题述化合物(254)。将这些油性产品溶解于 1.5ml 二氯甲烷, 并且由二乙基醚中生成晶体。

化合物(253)的特性:

1H -NMR($CDCl_3$, δ) : 2.84(3H, s), 4.81(2H, d, $J=4.8Hz$), 7.24(1H, dd, $J=5.1$ 和 $7.3Hz$), 7.37(1H, d, $J=7.7Hz$), 7.53(2H, dd, $J=7.9$ and $7.5Hz$), 7.63-7.74(2H, m), 7.85(1H, dd, $J=8.4$ 和 $1.2Hz$), 7.97(2H, dd, $J=9.6$ 和 $1.1Hz$), 8.58-8.61(2H, m).

IR(KBr) : $1636cm^{-1}$.

mp : $163.4-164.3^\circ C$.

化合物(254)的特性:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.83(3H, s), 4.78(2H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 7.23(1H, dd, $J=4.9$ 和 8.6Hz), 7.34(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.53(2H, dd, $J=7.5$ 和 8.4Hz), 7.64-7.75(3H, m), 7.91-7.96(3H, m), 8.10(1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.56(1H, dd, $J=4.9$ 和 1.0Hz).

IR(KBr) : 1657cm^{-1} .

mp : $88.3-91.3^\circ\text{C}$.

实施例 193 和 194

2 - 甲基 - 1 - (4 - 硝基苄基) - 6 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑

(255)和 2 - 甲基 - 1 - (4 - 硝基苄基) - 5 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(256)的合成

将 10ml N,N - 二甲基甲酰胺、3.24g 4 - 硝基苄基溴和 2.52g 碳酸氢钠加到 3.56g 2 - 甲基 - 5 - [(2 - 吡啶基甲基) - 氨基甲酰基]苯并咪唑中, 混合物在 80°C 加热 2 小时。向反应液中加入氯仿和水使其分离。减压下将有

机层浓缩, 再经硅胶柱色谱(洗脱剂: 乙酸乙酯和甲醇按 4: 1 的比例的混合物)纯化, 可得到题述化合物(255)和(256)的混合物。该混合物再经过中压硅胶柱色谱(洗脱剂: 乙酸乙酯和甲醇按 85: 15 的比例的混合物)进一步分离为位置异构物。每一种位置异构物再由氯仿和二乙基醚组成的混合溶剂中重结晶, 可得到 1.37g 题述化合物(255)和 1.19g 题述化合物(256)。

化合物(255)的特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.59(3H, s), 4.77(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.48(2H, s), 7.09(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.22(1H, dd, $J=7.2$ 和 4.9Hz), 7.33(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.66-7.70(2H, m), 7.73(1H, dd, $J=8.4$ 和 1.5Hz), 7.78(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.15-8.19(2H, m), 8.56(1H, d, $J=4.6\text{Hz}$)

IR(KBr) : 1652cm^{-1}

mp : $116.1-119.1^\circ\text{C}$

化合物(256)的特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.59(3H, s), 4.79(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.46(2H, s), 7.17-7.24(4H, m), 7.35(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.69(2H, dt, $J=7.6$ and 1.7Hz), 7.83(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.19(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.26(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.57(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$)

IR(KBr) : 1634cm^{-1}

mp : $203.7-206.3^\circ\text{C}$

实施例 195 和 196

2 - 甲基 - 1 - (2 - 苯基乙基) - 6 - [(2 - 吡啶基甲基) - 氨基甲酰基]苯并咪唑(257)和 2 - 甲基 - 1 - (2 - 苯基乙基) - 5 - [(2 - 吡啶基甲基) - 氨基甲酰基]苯并咪唑(258)的合成

- 5 以实施例 193 和 194 相同的方式, 由 2.00g 2 - 甲基 - 5 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑和 15.0g 乙氧苯基碘生成 0.30g 题述化合物(257)和 0.23g 题述化合物(258)。

化合物(257)的特性: 液体

- 10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.17(3\text{H}, \text{s}), 3.10(2\text{H}, \text{t}, J=6.8\text{Hz}), 4.35(2\text{H}, \text{t}, J=6.8\text{Hz}), 4.82(2\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz}), 6.92-6.97(2\text{H}, \text{m}), 7.21-7.28(4\text{H}, \text{m}), 7.38(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.78(1\text{H}, \text{br t}), 7.68-7.73(3\text{H}, \text{m}), 7.98(1\text{H}, \text{d}, J=0.9\text{Hz}), 8.60(1\text{H}, \text{dd}, J=1.0 \text{ 和 } 4.9\text{Hz})$
 $\text{IR}(\text{neat}) : 1633\text{cm}^{-1}$

- 15 化合物(258)的特性: 液体

- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.19(3\text{H}, \text{s}), 3.08(2\text{H}, \text{t}, J=6.8\text{Hz}), 4.35(2\text{H}, \text{t}, J=6.8\text{Hz}), 4.81(2\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz}), 6.91-6.96(2\text{H}, \text{m}), 7.19-7.26(4\text{H}, \text{m}), 7.31(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.36(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.64-7.73(2\text{H}, \text{m}), 7.85(1\text{H}, \text{dd}, J=1.7 \text{ 和 } 8.4\text{Hz}), 8.19(1\text{H}, \text{d}, J=1.3\text{Hz}), 8.58(1\text{H}, \text{d}, J=4.0\text{Hz})$
20 $\text{IR}(\text{neat}) : 1643\text{cm}^{-1}$

实施例 197 和 198

- 1 - (2,4 - 二氟代苄基) - 2 - 甲基 - 6 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(259)和 1 - (2,4 - 二氟代苄基) - 2 - 甲基 - 5 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑(260)的合成
- 25

以实施例 193 和 194 相同的方式, 由 1.00g 2 - 甲基 - 5 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑和 1.00g 2,4 - 二氟代苄基溴生成 0.25g 题述化合物(259)和 0.25g 题述化合物(260)。

化合物(259)的特性

- 30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.62(3\text{H}, \text{s}), 4.78(2\text{H}, \text{d}, J=4.7\text{Hz}), 5.38(2\text{H},$

s), 6.73-6.79(2H, m), 6.88(1H, t, J=10.0Hz), 7.24(1H, dd, J=7.3 and 5.1Hz), 7.35(1H, d, J=7.8Hz), 7.67-7.76(4H, m), 7.97(1H, s), 8.58(1H, d, J=4.4Hz). IR(KBr) : 1642cm^{-1}
mp : $98.0-104.0^{\circ}\text{C}$

5 化合物(260)的特性:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.62(3H, s), 4.79(2H, d, J=4.7Hz), 5.35(2H, s), 6.72-6.81(2H, m), 6.89(1H, t, J=9.8Hz), 7.22(1H, t, J=6.2Hz), 7.28(1H, d, J=8.4Hz), 7.34(1H, d, J=7.8Hz), 7.63-7.71(2H, m), 7.83(1H, d, J=8.4Hz), 7.97(1H, s), 8.57(1H, d, J=4.7Hz)

10 IR(KBr) : 1647cm^{-1}
mp : $143.5-144.0^{\circ}\text{C}$

实施例 199 和 200

1 - (4 - 氨基苄基) - 2 - 甲基 - 6 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑
(261)和 1 - (4 - 氨基苄基) - 2 - 甲基 - 5 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]

15 苯并咪唑(262)的合成

将 30ml 甲醇和 0.20g 含 5 % 钨的钨碳(以碳为载体)催化剂加到 2.32g 2 - 甲基 - 1 - (4 - 硝基苄基) - 6 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑和 2 - 甲基 - 1 - (4 - 硝基苄基) - 5 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑的混合物中, 室温下, H_2 气氛中, 搅拌混合物, 直到初始原料消失。经过滤, 将固体物质分离, 并将滤液浓缩。所得残余物经中压硅胶柱色谱(洗脱剂: 乙酸乙酯和甲醇按 85: 15 的比例的混合物)纯化, 以分离题述化合物(261)和(262)。每一种化合物由氯仿和二乙基醚组成的混合溶剂结晶出来。这些晶体再经过滤分离、干燥后, 可得到 0.354g 题述化合物(261)和 0.330g 题述化合物(262)。

25 化合物(261)的特性:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 3.00(3H, s), 4.98(2H, s), 5.88(2H, s), 7.55(2H, d, J=8.6Hz), 7.69(2H, d, J=8.6Hz), 7.90(1H, d, J=8.6Hz), 7.96(1H, dt, J=7.1 和 0.6Hz), 8.12(1H, J=8.0Hz), 8.18(1H, dd, J=8.5 和 1.4Hz), 8.55(1H, dt, J=8.0 和 1.7Hz), 8.62(1H, d, J=1.1Hz), 8.77(1H, dd, J=5.9 和 1.1Hz)

30 IR(KBr) : 1643cm^{-1}
mp : $180.0-181.0^{\circ}\text{C}$

化合物(262)的衍性:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 3.00(3\text{H}, \text{s}), 5.01(2\text{H}, \text{s}), 5.83(2\text{H}, \text{s}), 7.47(2\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.78(2\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.78(1\text{H}, \text{d}, J=8.9\text{Hz}), 7.97(1\text{H}, \text{dt}, J=7.2 \text{ and } 0.7\text{Hz}), 8.13(1\text{H}, J=8.1\text{Hz}), 8.15(1\text{H}, \text{d}, J=8.9\text{Hz}), 8.51(1\text{H}, \text{s}), 8.55(1\text{H}, \text{dt}, J=7.9 \text{ 和 } 1.6\text{Hz}), 8.77(1\text{H}, \text{d}, J=5.8\text{Hz})$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1639, 1612\text{cm}^{-1}$

$\text{mp} : 168.0-171.0^\circ\text{C}$

实施例 201

1 - [4 - (苯磺酰氨基)苄基] - 2 - 甲基 - 6 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]

10 苯并咪唑(263)的合成

将 0.185g 三乙基胺和 0.210g 苯磺酰氯加到含有 0.340g 1 - (4 - 氨基苄基) - 2 - 甲基 - 6 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯并咪唑的 10ml 氯仿溶液中, 室温下搅拌混合物 8 小时。向溶液中加入水使反应停止, 用氯仿萃取反应的混合物。有机层用水洗三次, 然后干燥、浓缩。然后将残余物经硅胶柱色谱(洗脱剂: 乙酸乙酯和甲醇按 100: 1 到 4: 1 的比例的混合物)纯化, 可得到 0.300g 题述的化合物(263)。

化合物(263)的特性:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.53(3\text{H}, \text{s}), 4.78(2\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz}), 5.28(2\text{H}, \text{s}), 6.90(2\text{H}, \text{t}, J=8.6\text{Hz}), 6.99(2\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.11(1\text{H}, \text{s}), 7.23(1\text{H}, \text{dd}, J=5.5 \text{ 和 } 7.2\text{Hz}), 7.34(1\text{H}, \text{d}, J=7.7\text{Hz}), 7.40(2\text{H}, \text{t}, J=8.1\text{Hz}), 7.50(1\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.66-7.74(6\text{H}, \text{m}), 7.92(1\text{H}, \text{s}), 8.56(1\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz})$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1642\text{cm}^{-1}$

$\text{mp} : 204.4-206.5^\circ\text{C}$

实施例 202

25 6 - 苯磺酰基氨基甲基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(264)的合成

室温下, 向含有 0.667g 苯磺酸酐的 5ml N,N - 二甲基甲酰胺溶液中加入 0.127g 60 % 的氢化钠, 搅拌混合物 1 小时。再向该溶液中加入 0.648g 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - 氯甲基 - 2 - 甲基苯并咪唑盐酸化物, 室温下搅拌该混合物 18 小时。向反应液中加入水使反应停止, 减压下将溶剂蒸馏出。残余物用乙酸乙酯和水萃取。浓缩有机层, 再其经硅胶柱色谱(洗脱剂: 乙酸乙酯)纯化, 可得到 0.240g 题述的化合物(264), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.42(3\text{H}, \text{s}), 4.02(2\text{H}, \text{m}), 4.02(2\text{H}, \text{m}), 5.44(2\text{H}, \text{s}), 6.36(1\text{H}, \text{d}, J=7.7\text{Hz}), 7.03(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.18(1\text{H}, \text{s}), 7.21(1\text{H}, \text{t}), 7.33(1\text{H}, \text{t}), 7.59-7.43(5\text{H}, \text{m}), 7.73(2\text{H}, \text{d}, J=7.5\text{Hz}), 8.08(1\text{H}, \text{s})$

5 $\text{IR}(\text{KBr}) : 1522\text{cm}^{-1}$

$\text{mp} : 164.5-167.0^\circ\text{C}$

实施例 203

1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 2 - 甲基 - 6 - [(2 - 吡啶基甲基)氨基甲基]苯并咪唑(265)的合成

10 将 0.372g 2 - 氨基甲基吡啶加入到含 0.597g 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 6 - 氯甲基 - 2 - 甲基苯并咪唑和 0.350g 碳酸钾的 3ml N,N - 二甲基甲酰胺溶液中, 60°C 搅拌混合物 2 小时。用水和乙酸乙酯反对反应的混合物进行萃取。有机层用水洗两次, 减压下, 将溶剂蒸馏出。所得残余物经硅胶柱色谱(洗脱剂: 氯仿和甲醇按 9: 1 的比例的混合物)纯化, 再由乙酸乙酯和己烷组成的混合溶剂中重结晶, 可得到 0.300g 题述的化合物(265), 其特性为:

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.57(3\text{H}, \text{s}), 3.91(2\text{H}, \text{s}), 3.93(2\text{H}, \text{s}), 5.35(2\text{H}, \text{s}), 7.08-7.14(3\text{H}, \text{m}), 7.23(2\text{H}, \text{d}, J=7.3\text{Hz}), 7.30-7.35(2\text{H}, \text{m}), 7.41(2\text{H}, \text{t}), 7.50-7.55(4\text{H}, \text{m}), 7.57(1\text{H}, \text{dt}, J=1.8 \text{ and } 7.6\text{Hz}), 7.68(1\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 8.53(1\text{H}, \text{d}, J=4.9\text{Hz})$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1618\text{cm}^{-1}$

20 $\text{mp} : 104.5-106.0^\circ\text{C}$

实施例 204

N - 苯磺酰基 - 3 - [1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基 - 苯并咪唑 - 6 - 基]丙酰胺(266)的合成

25 将 0.500g 含 5 % 钨的钨碳(碳为载体)加到含 0.607g N - 苯磺酰基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基 - 苯并咪唑 - 6 - 丙酰胺的 150ml 乙醇溶液中, H_2 气氛中, 气温下, 将混合物搅拌 43 小时。经过滤分离固体物质, 将滤液浓缩。残余物溶解于 20 % 的碳酸氢钾水溶液和甲醇组成的混合溶液中, 并用 10 % 的盐酸调节溶液 pH 值为 5 - 6。沉下的晶体经过滤分离, 干燥后, 可得到 0.250g 题述的化合物(266), 其特性为:

30 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.45(3\text{H}, \text{s}), 2.52(2\text{H}, \text{t}), 2.78(2\text{H}, \text{t}),$

5.37(2H, s), 6.88(1H, d, J=8.4Hz), 7.08(2H, d, J=7.4Hz), 7.22-7.34(3H, m), 7.36(1H, t, J=8.1Hz), 7.55(2H, t), 7.67(1H, t), 7.84(2H, d, J=7.6Hz), 12.04(1H, br s)

IR(KBr) : 1715cm^{-1}

Mass(FAB) : m/e 468(M+1)

5 mp : 229.8-233.0°C

实施例 205

6-苯磺酰氨基甲酰基-2-甲基-1-[4-(1,2,3-噻二唑-4-基)苄基]苯并咪唑(267)的合成

10 以实施例 183 相同的方式, 由 0.382g N-苯磺酰基-4-乙酰氨基-3-[4-(1,2,3-噻二唑-4-基)-苄基氨基]苯甲酰胺生成 0.279g 题述的化合物(267), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 2.56(3H, s), 5.62(2H, s), 7.28(2H, d, J=8.2Hz), 7.58-7.63(3H, m), 7.67(1H, t, J=7.3Hz), 7.74(1H, dd, J=8.5 和 1.2Hz), 7.99(2H, dd, J=8.4 和 1.2Hz), 8.10(2H, d, J=8.2Hz), 8.19(1H, s), 9.58(1H, s), 12.47(1H, s)

15 IR(KBr) : 1617, 1556cm^{-1}

mp : 258.5-260.0°C(分解)

实施例 206

20 1-(2-氯苄基)-2-甲基-6-(8-喹啉基磺酰基氨基甲酰基)苯并咪唑钠盐(268)的合成

以实施例 141 相同的方式, 由 0.450g 6-羧基-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、 0.485g N,N'-羧基二咪唑、 0.625g 8-喹啉磺酰胺和 0.457g 二氮杂双环十一碳烯生成 0.400g 题述的化合物(268), 其特性为:

25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 2.42(3H, s), 5.48(2H, s), 6.32(1H, d, J=7.7Hz), 7.17(1H, t, J=7.5Hz), 7.30(1H, t, J=7.7Hz), 7.42(1H, d, J=8.4Hz), 7.48(1H, dd, J=4.2 和 8.2Hz), 7.53(1H, d, J=8.0Hz), 7.64(1H, t, J=7.7Hz), 7.79(1H, d, J=8.5Hz), 7.88(1H, s), 8.04(1H, d, J=8.1Hz), 8.33-8.37(2H, m), 8.85(1H, dd)

IR(KBr) : 1594cm^{-1}

Mass(FAB) : m/e 513(M+1)

30 mp : 348-352°C (分解)

实施例 207

6 - (4 - 叔丁基苯磺酰氨基甲酰基) - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑钠盐(269)的合成

- 以实施例 141 相同的方式, 由 0.450g 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、0.486g N,N' - 羰基二咪唑、0.640g 2 - 叔丁基苯磺酰胺和 0.657g 二氮杂双环十一碳烯生成 0.280g 题述的化合物(269), 其特性为:
- $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$ 1.25(9H, s), 2.46(3H, s), 5.51(2H, s), 6.37(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.18(1H, t), 7.31(1H, t), 7.34(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.69(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.78-7.82(2H, m)
- IR(KBr) : 1596cm^{-1}
- Mass(FAB) : m/e 518(M+1)
- mp : $359.5-362^\circ\text{C}$

实施例 208

6 - 苯磺酰氨基甲酰基 - 2 - 甲基 - 1 - [4 - (三氟代甲基)苄基]苯并咪唑(270)的合成

- 以制备例 32 相同的方式, 由 0.50g N - 苯磺酰基 - 4 - 乙酰氨基 - 3 - 氨基苯甲酰胺和 0.418g 4 - (三氟代甲基)苄基溴生成 0.30g 粗的 N - 苯磺酰基 - 4 - 乙酰氨基 - 3 - [4 - (三氟代甲基)苄基氨基]苯甲酰胺。将这种粗产品溶解于甲醇中, 让其静置, 析出晶体。经过滤分离出晶体, 干燥后, 可得到 0.160g 题述化合物(270), 其特性为:
- $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 2.51(3H, s), 5.66(2H, s), 7.28(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.59-7.65(3H, m), 7.67-7.75(4H, m), 7.99(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 12.43(1H, s)
- IR(KBr) : $1618, 1550\text{cm}^{-1}$
- mp : $278.5-280.0^\circ\text{C}$

25 实施例 209

2 - 苄基 - 6 - 羧基 - 1 - 甲基苯并咪唑氢氯化物(271)的合成

- 将 2.8g 5 % 的氢氧化钠水溶液加到含 0.340g 2 - 苄基 - 6 - 乙氧羰基 - 1 - 甲基苯并咪唑的 4ml 乙醇中, 混合物回流加热 1.5 小时。用 1N 的盐酸对反应混合物酸化, 在减压下将其浓缩。向残余物中加入乙醇来萃取有机物质。减压下蒸馏出乙醇, 可得到 0.300g 题述的化合物(271), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 4.00(3\text{H}, \text{s}), 4.62(2\text{H}, \text{s}), 7.33(1\text{H}, \text{m}), 7.35-7.45(4\text{H}, \text{m}), 7.83(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 8.06(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 8.42(1\text{H}, \text{s}), 13.3(1\text{H}, \text{br s})$

实施例 210

5 5 - 苯磺酰氨基甲酰基 - 2 - 甲基苯并咪唑(272)的合成

将 0.500g N - 苯磺酰基 - 4 - 乙酰氨基 - 3 - 氨基苯甲酰胺、3.9g 35% 的盐酸、15ml 甲醇和 12ml 水的混合物在 60 °C 下搅拌 1 小时。用碳酸氢钾水溶液中和反应物。所沉淀晶体经过滤分离,干燥后,可得到 0.404g 题述的化合物(272),其特性为:

10 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.79(3\text{H}, \text{s}), 7.64-7.68(2\text{H}, \text{m}), 7.72-7.76(1\text{H}, \text{m}), 7.81(1\text{H}, \text{d}, J=8.7\text{Hz}), 7.94(1\text{H}, \text{dd}, J=1.6 \text{ 和 } 8.7\text{Hz}), 8.02-8.05(2\text{H}, \text{m}), 8.30(1\text{H}, \text{s})$

IR(KBr) : 1701cm^{-1}

mp : 223.0-227.5°C

15 制备例 45

乙基 3 - 甲氧基乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯的制备

以制备例 12 相同的方式,由 15.0g 乙基 3 - 氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 15.0g 甲氧乙酰氯生成 18.7g 题述化合物,其特性为:

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.42(3\text{H}, \text{t}, J=7.2\text{Hz}), 3.58(3\text{H}, \text{s}), 4.11(2\text{H}, \text{s}), 4.43(2\text{H}, \text{q}, J=7.2\text{Hz}), 7.85(1\text{H}, \text{dd}, J=1.6 \text{ 和 } 8.7\text{Hz}), 8.27(1\text{H}, \text{d}, J=8.7\text{Hz}), 9.44(1\text{H}, \text{d}, J=1.6\text{Hz}), 11.15(1\text{H}, \text{s})$

实施例 211

1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲氧甲基苯并咪唑(273)的合成

25 以制备例 14 相同的方式,由 2.00g 乙基 3 - 甲氧乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 2.98g 4 - 联苯甲基溴制得 2.02g 粗的乙基 3 - [N - (联苯 - 4 - 基甲基)甲氧乙酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯。接着以实施例 24 相同的方式,可得到 1.44g 粗的题述化合物(273)。

实施例 212

30 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 6 - 羧基 - 2 - 甲氧甲基苯并咪唑(274)的合成

以实施例 53 相同的方式,由 1.44g 粗的 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 6 -

乙氧羰基-2-甲氧甲基苯并咪唑生成 0.864g 题述的化合物(274), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 3.35(3\text{H}, \text{s}), 4.77(2\text{H}, \text{s}), 5.68(2\text{H}, \text{s}), 7.25(2\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.35(1\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 7.44(2\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.61-7.66(4\text{H}, \text{m}), 7.74(1\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.83(1\text{H}, \text{dd}, J=1.6 \text{ 和 } 8.5\text{Hz}), 8.08(1\text{H}, \text{d}, J=1.2\text{Hz}), 12.83(1\text{H}, \text{s})$

实施例 213

1-(联苯-4-基甲基)-6-(1-丁烷磺酰氨基甲酰基)-2-甲氧甲基苯并咪唑(275)的合成

10 以实施例 98 相同的方式, 由 0.400g 1-(联苯-4-基甲基)-6-羧基-2-甲氧甲基苯并咪唑、0.348g N,N'-羰基二咪唑、0.294g 1-丁烷磺酰胺和 0.327g 二氮杂双环十一碳烯生成 0.429g 题述的化合物(275), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 0.84(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 1.35-1.42(2\text{H}, \text{m}), 1.62-1.70(2\text{H}, \text{m}), 3.33(3\text{H}, \text{s}), 3.51(2\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 4.74(2\text{H}, \text{s}), 5.65(2\text{H}, \text{s}), 7.26(2\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.35(1\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 7.44(2\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.62-7.67(4\text{H}, \text{m}), 7.78(1\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.84(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5 \text{ 和 } 8.4\text{Hz}), 8.24(1\text{H}, \text{d}, J=1.5\text{Hz}), 12.01(1\text{H}, \text{s})$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1684\text{cm}^{-1}$

$\text{mp} : 176.0-178.5^\circ\text{C}$

实施例 214

20 1-(4-苄氧基苄基)-6-乙氧羰基-2-甲氧甲基苯并咪唑(276)的合成

以制备例 14 相同的方式, 由 2.00g 乙基 3-甲氧乙酰氨基-4-硝基苯甲酸酯和 3.30g 4-苄氧基苄基氯制得 2.14g 粗的乙基 3-[N-4-苄氧基苄基]甲氧乙酰氨基]-4-硝基苯甲酸酯。接着以实施例 24 相同的方式, 可得到 1.66g 题述的化合物(276)粗产品。

25 实施例 215

1-(4-苄氧基苄基)-6-羧基-2-甲氧基甲基苯并咪唑(277)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 3.75g 粗的 1-(4-苄氧基苄基)-6-乙氧基羰基-2-甲氧基甲基苯并咪唑生成 2.64g 题述的化合物(277), 其特性为:

30 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 3.34(3\text{H}, \text{s}), 4.74(2\text{H}, \text{s}), 5.05(2\text{H}, \text{s}),$

5.53(2H, s), 6.97(2H, d, J=8.7Hz), 7.15(2H, d, J=8.7Hz), 7.31(1H, t, J=7.2Hz), 7.41(2H, d, J=7.2Hz), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, dd, J=1.5 和 7.4Hz), 8.04(1H, d, J=1.1Hz), 12.81(1H, s)

实施例 216

5 1-(4-苄氧基苄基)-6-(1-丁磺酰氨基甲酰基)-2-甲氧甲基苯并咪唑(278)的合成

以实施例 155 相同的方式, 由 0.400g 1-(4-苄氧基苄基)-6-羧基-2-甲氧甲基苯并咪唑、0.322g N, N'-羧基二咪唑、0.272g 1-丁磺酰胺和 0.302g 重氮杂双环十一碳烯生成 0.321g 题述的化合物(278), 其特性为:

10 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.37-1.44(2H, m), 1.65-1.71(2H, m), 3.32(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.6Hz), 4.71(2H, s), 5.05(2H, s), 5.51(2H, s), 6.98(2H, d, J=8.7Hz), 7.15(2H, d, J=8.3Hz), 7.31(1H, t, J=7.2Hz), 7.37(2H, t, J=7.2Hz), 7.41(2H, d, J=7.1Hz), 7.74(1H, d, J=8.5Hz), 7.82(1H, dd, J=1.5 和 8.5Hz), 8.21(1H, s), 11.98(1H, s)

15 $\text{IR}(\text{KBr})$: 1685cm^{-1}

mp : $72.0-74.0^\circ\text{C}$

实施例 217

1-(2,4-二氯苄基)-6-乙氧羰基-2-甲氧甲基苯并咪唑(279)的合成

以制备例 14 相同的方式, 由 2.00g 乙基 3-甲氧乙酰氨基-4-硝基苯甲酸酯和 2.08g 2,4-二氯苄基氯可得到乙基 3-[N-2,4-二氯苄基]甲氧乙酰氨基]-4-硝基苯甲酸酯粗产品。接着以实施例 24 相同的方式可得到 3.15g 题述的化合物(279)粗产品。

实施例 218

6-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲氧甲基苯并咪唑(280)的合成

25 以实施例 53 相同的方式, 由 3.15g 粗的 1-(2,4-二氯苄基)-6-乙氧羰基-2-甲氧甲基苯并咪唑生成 1.46g 题述的化合物(280), 其特性为:

30 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 3.23(3H, s), 4.70(2H, s), 5.68(2H, s), 6.54(1H, d, J=8.5Hz), 7.31(1H, dd, J=2.2 和 8.5Hz), 7.73(1H, d, J=2.1Hz), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 7.86(1H, dd, J=1.5 和 8.5Hz), 8.00(1H, d, J=1.1Hz), 12.85(1H, s)

实施例 219

6 - (1 - 丁磺酰氨基甲酰基) - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 2 - 甲氧甲基苯并咪唑 (281)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.400g 6 - 羧基 - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 2 - 甲氧甲基苯并咪唑、 0.355g N,N' - 羰基二咪唑、 0.300g 1 - 丁烷磺酰胺和 0.333g 重氮杂双环十一碳烯生成 0.430g 题述的化合物(281), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.85(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.37-1.42(2H, m), 1.63-1.69(2H, m), 3.21(3H, s), 3.51(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.68(2H, s), 5.65(2H, s), 6.46(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.31(1H, dd, $J=2.0$ 和 8.4Hz), 7.75(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.86(1H, dd, $J=1.7$ and 8.6Hz), 8.14(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 12.00(1H, s)

IR(KBr) : 1694cm^{-1}

mp : $168.5-170.5^\circ\text{C}$

实施例 220

1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基 - 6 - (1 - 丙磺酰氨基甲酰基)苯并咪唑(282)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.400g 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、 0.431g N,N' - 羰基二咪唑、 0.328g 1 - 丙磺酰胺和 0.404g 重氮杂双环十一碳烯生成 0.459g 题述的化合物(282), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.98(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.67-1.75(2H, m), 2.50(3H, s), 3.49(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.61(2H, s), 6.45(1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.24(1H, dt, $J=0.8$ 和 7.8Hz), 7.35(1H, dt, $J=1.4$ 和 7.4Hz), 7.63(1H, dd, $J=0.9$ and 7.9Hz), 7.69(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=1.6$ 和 8.5Hz), 8.12(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 11.90(1H, s)

IR(KBr) : 1676cm^{-1}

mp : $217.5-218.5^\circ\text{C}$

实施例 221

6 - 乙磺酰氨基甲酰基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(283)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.400g 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、 0.431g N,N' - 羰基二咪唑、 0.290g 乙磺酰胺和 0.404g 重氮杂双环十一碳烯生成 0.459g 题述的化合物(283), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.23(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.50(3H, s), 3.50(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.61(2H, s), 6.45(1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 7.24(1H, dt,

J=0.9 和 7.5Hz), 7.35(1H, dt, J=1.4 和 7.5Hz), 7.58(1H, dd, J=1.0 和 8.0Hz), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.6 和 8.4Hz), 8.13(1H, d, J=1.5Hz), 11.86(1H, s)

IR(KBr) : 1673cm⁻¹

5 mp : 256.5-258.5°C

实施例 222

6-(丙磺内酰胺-1-基羧基)-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑(284)的合成

10 以实施例 98 相同的方式, 由 0.400g 6-羧基-1-(2-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、0.431g N,N'-羧基二咪唑、0.420g 1-(3-氯丙烷基)磺酰胺和 0.404g 重氮杂双环十一碳烯生成 0.323g 题述的化合物(284), 其特性为:

15 ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.27-2.33(2H, m), 2.52(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.0Hz), 3.87(2H, t, J=6.6Hz), 5.59(2H, s), 6.57(1H, d, J=7.7Hz), 7.23(1H, t, J=7.6Hz), 7.34(1H, t, J=6.4Hz), 7.53-7.58(2H, m), 7.67(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, d, J=1.1Hz)

IR(KBr) : 1648cm⁻¹

mp : 165.5-166.6°C

实施例 223

20 6-苯磺酰氨基甲酰基-1-(联苯-4-基甲基)-2-环丙基苯并咪唑钾盐(285)的合成

以实施例 170 相同的方式, 由 0.400g N-苯磺酰基-4-氨基-3-(联苯-4-基甲基氨基)苯甲酰胺和 0.101g 环丙羧基氯经 N-苯磺酰基-3-(联苯-4-基甲基氨基)-4-环丙烷羧基氨基苯甲酰胺生成 0.196g 题述的化合物(285), 其特性为:

25 ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.00-1.15(4H, m), 2.23-2.31(1H, m), 5.66(2H, s), 7.21(2H, m, J=9.1Hz), 7.32-7.45(7H, m), 7.59-7.63(4H, m), 7.78-7.83(3H, m), 7.97(1H, s).

IR(Nujol) : 1540cm⁻¹

Mass(FAB) : m/e 546(M+1)

30 mp : 220.8-224.8°C

实施例 224

1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基 - 6 - (1 - 戊磺酰基氨基甲酰基) 苯并咪唑(286) 的合成

以实施例 98 相同的方式, 用 0.400g 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、0.431g N,N' - 羰基二咪唑、0.402g 1 - 戊烷磺酰胺和 0.404g 重氮杂双环十一碳烯生成 0.491g 题述的化合物(286), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 0.81(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.23-1.28(2H, m), 1.32-1.37(2H, m), 1.65-1.69(2H, m), 3.50(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 5.61(2H, s), 6.45(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.24(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=1.7$ 和 8.4Hz), 8.12(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 12.25(1H, s)

10 IR(KBr) : 1684cm^{-1}

mp : $173.3-179.8^\circ\text{C}$

实施例 225

1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基 - 6 - [(3 - 甲基丁基) - 磺酰氨基甲酰基] 苯并咪唑(287)的合成

15 以实施列 98 相同的方式, 由 0.300g 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、0.323g N,N' - 羰基二咪唑、0.302g 1 - (3 - 甲基) 丁基磺酰胺和 0.303g 重氮杂双环十一碳烯生成 0.284g 题述的化合物(287), 其特性为:

20 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 0.84(6H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.52-1.59(2H, m), 1.61-1.70(1H, m), 3.44(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 5.60(2H, s), 6.45(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.24(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=1.6$ 和 8.6Hz), 8.09(1H, s), 11.87(1H, s)

IR(KBr) : 1682cm^{-1}

mp : $201.0-204.1^\circ\text{C}$

实施例 226

25 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - (1 - 己烷磺酰氨基甲酰基) - 2 - 甲基苯并咪唑(288) 的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.300g 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、0.323g N,N' - 羰基二咪唑、0.335g 1 - 己烷磺酰胺和 0.303g 重氮杂双环十一碳烯生成 0.379g 题述的化合物(288), 其特性为:

30 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 0.81(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.18-1.28(4H, m), 1.32-1.41(2H, m), 1.63-1.71(2H, m), 2.53(3H, s), 3.50(2H, t,

J=7.7Hz), 5.64(2H, s), 6.51(1H, d, J=7.7Hz), 7.25(1H, dt, J=1.2 和 7.8Hz), 7.36(1H, dt, J=1.4 和 7.7Hz), 7.58(1H, dd, J=1.0 和 8.0Hz), 7.72(1H, d, J=8.5Hz), 7.84(1H, dd, J=1.6 和 8.5Hz), 8.15(1H, d, J=1.3Hz), 11.87(1H, s)

IR(KBr) : 1682cm⁻¹

5 mp : 141.2-143.5°C

实施例 227

6 - 叔 - 丁氧羰基氨基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(289)的合成

以实施例 18 相同的方式, 由 1.01g 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、 1ml 二苯磷酰基叠氮化物、 1ml 二异丙基乙胺和 25ml 叔丁基醇生成 0.760g 题述的化合物(289), 其特性为:

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.49(9H, s), 2.47(3H, s), 5.37(2H, s), 6.41(1H, d, J=7.5Hz), 6.55(1H, br s), 6.93(1H, dd, J=1.9 和 8.6Hz), 7.08(1H, t, J=7.5Hz), 7.22(1H, t), 7.44(1H, d, J=8.0Hz), 7.62(2H, d, J=8.6Hz)

15 实施例 228

6 - 氨基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(290)的合成

以实施例 22 相同的方式, 由 0.760g 6 - 叔丁氧羰基氨基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑生成 0.420g 6 - 氨基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(290), 其特性为:

20 ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.37(3H, s), 4.83(2H, br s), 5.32(2H, s), 6.33(1H, d, J=1.9Hz), 6.42(1H, d, J=7.7Hz), 6.46(1H, dd, J=1.9 和 8.5Hz), 7.19-7.24(2H, m), 7.31(1H, t), 7.53(1H, d, J=7.9Hz)

实施例 229

6 - (1 - 丁磺酰氨基) - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(291)的合成

25 以实施例 20 相同的方式, 由 0.300g 6 - 氨基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、 0.216g 1 - 丁磺酰氯和 0.130g 三乙基胺生成 0.230g 题述的化合物(291), 其特性为:

30 ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.74(3H, m), 1.23(2H, m), 1.55(2H, m), 2.50(3H, s), 2.89(2H, m), 5.47(2H, s), 6.58(1H, d, J=7.4Hz), 7.02(1H, d, J=8.5Hz), 7.10(1H, s), 7.23(1H, t), 7.33(1H, t), 7.52(2H, m), 9.55(1H, s)

IR(KBr) : 1629cm⁻¹

mp : 149.5-151.0°C

制备例 46

甲基 2 - [N - (2,4 - 二氯苄基)乙酰氨基] - 3 - 硝基苯甲酸酯的合成

5 以制备例 14 相同的方式, 由 1.00g 甲基 2 - 乙酰氨基 - 3 - 硝基苯甲酸酯和 0.985g 2,4 - 二氯苄基氯生成 0.250g 甲基 2 - [N - (2,4 - 二氯苄基)乙酰氨基] - 3 - 硝基苯甲酸酯, 其特性为:

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.99(3\text{H}, \text{s}), 3.71(3\text{H}, \text{s}), 4.85(1\text{H}, \text{d}, J=4.5\text{Hz}), 4.98(1\text{H}, \text{d}, J=4.5\text{Hz}), 7.17-7.22(2\text{H}, \text{m}), 7.46(1\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 7.63(1\text{H}, \text{t}, J=7.9\text{Hz}), 7.98(1\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 8.09(1\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz})$

实施例 230

1 - (2,4 - 二氯苄基) - 7 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑(292)的合成

以实施例 24 相同的方式, 由 6.50g 甲基 2 - [N - (2,4 - 二氯苄基)乙酰氨基] - 3 - 硝基苯甲酸酯生成 5.15g 题述的化合物(292), 其特性为:

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.53(3\text{H}, \text{s}), 3.70(3\text{H}, \text{s}), 5.72(2\text{H}, \text{s}), 6.26(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.04(1\text{H}, \text{dd}, J=2.0 \text{ 和 } 8.4\text{Hz}), 7.28(1\text{H}, \text{t}, J=7.9\text{Hz}), 7.45(1\text{H}, \text{d}, J=2.0\text{Hz}), 7.75(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.93(1\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz})$

实施例 231

20 7 - 羧基 - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(293)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 2.00g 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 7 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑生成 1.76g 题述的化合物(293), 其特性为:

25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.49(3\text{H}, \text{s}), 5.81(2\text{H}, \text{s}), 6.09(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.21-7.28(2\text{H}, \text{m}), 7.62(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.67(1\text{H}, \text{d}, J=2.2\text{Hz}), 7.83(1\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 13.04(1\text{H}, \text{br s})$

实施例 232

7 - (1 - 丁磺酰氨基甲酰基) - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(294)的合成

30 以实施例 98 相同的方式, 由 0.463g 7 - 羧基 - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、 0.448g N,N' - 羰基二咪唑、 0.379g 1 - 丁磺酰胺和 0.421g 重氮杂双环十一碳烯生成 0.325g 题述的化合物(294), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 0.84(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 1.33(2\text{H}, \text{m}), 1.44(2\text{H}, \text{m}), 2.53(3\text{H}, \text{s}), 3.16(2\text{H}, \text{m}), 5.64(2\text{H}, \text{s}), 6.03(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.25(1\text{H}, \text{dd}, J=2.1 \text{ 和 } 8.4\text{Hz}), 7.30(1\text{H}, \text{t}, J=7.8\text{Hz}), 7.44(1\text{H}, \text{d}, J=7.4\text{Hz}), 7.68(1\text{H}, \text{d}, J=2.1\text{Hz}), 7.87(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 12.18(1\text{H}, \text{br s})$

5 $\text{IR}(\text{KBr}) : 1690\text{cm}^{-1}$

$\text{mp} : 98.5-102.0^\circ\text{C}$

实施例 233

1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基 - 6 - [1 - [3 - (三甲基甲硅烷基)丙基]磺酰氨基甲酰基]苯并咪唑(295)的合成

10 以实施例 149 相同的方式, 由 0.400g 6 - 羧基 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、0.431g N,N' - 羰基二咪唑、0.520g 1 - [3 - (三甲基甲硅烷基)丙基]磺酰胺和 0.404g 重氮杂双环十一碳烯生成 0.604g 题述的化合物(295), 其特性为:

15 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : -0.06(9\text{H}, \text{s}), 0.61(2\text{H}, \text{t}, J=8.6\text{Hz}), 1.66-1.73(2\text{H}, \text{m}), 2.50(3\text{H}, \text{s}), 3.51(2\text{H}, \text{t}, J=7.7\text{Hz}), 5.61(2\text{H}, \text{s}), 6.46(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.24(1\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 7.35(1\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 7.57(1\text{H}, \text{dd}, J=7.9 \text{ 和 } 0.9\text{Hz}), 7.70(1\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.81(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5 \text{ 和 } 8.5\text{Hz}), 8.12(1\text{H}, \text{d}, J=1.4\text{Hz}), 11.98(1\text{H}, \text{s})$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1688\text{cm}^{-1}$

$\text{mp} : 197.0-203.9^\circ\text{C}$

20 实施例 234

4 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑(296)的合成

将 8.03g 甲基 2 - 乙酰氨基 - 3 - 硝基苯甲酸酯、18.8g 还原铁、20ml 乙酸和 40ml 乙醇的混合物回流加热 18 小时。将溶剂浓缩后, 向残余物中加入氯仿和 10 % 的盐酸进行萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液对含水层酸化, 并用氯仿萃取。减压下将氯仿蒸馏出, 可得到 1.61g 题述的化合物(296), 其特性为:

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.43(3\text{H}, \text{t}), 2.66(3\text{H}, \text{s}), 4.45(2\text{H}, \text{q}), 7.24-7.28(1\text{H}, \text{m}), 7.84-7.89(2\text{H}, \text{m}), 10.26(1\text{H}, \text{br s})$

实施例 235

30 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 4 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 苯并咪唑(297)的合成

将 1.61g 4 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑、3.08g 2,4 - 二氯苄基氯、

1.51g 碘化钾、1.05g 碳酸钾和 4ml N,N - 二甲基甲酰胺的混合物在 80 °C 条件下搅拌 16 小时。用氯仿和水对反应混合物进行萃取。氯仿层用水洗、干燥和浓缩。残余物经硅胶柱色谱(洗脱剂: 己烷和乙酸乙酯按 2: 8 的比例的混合物)纯化后, 可得到 0.730g 题述的化合物(297), 其特性为:

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.47(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.63(3H, s), 4.52(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.39(2H, s), 6.30(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.06(1H, dd, $J=2.1$ and 8.4Hz), 7.25(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.32(1H, dd, $J=1.0$ 和 7.9Hz), 7.48(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.93(1H, dd, $J=1.0$ 和 7.7Hz)

实施例 236

- 10 4 - 羧基 - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(298)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 0.730g 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 4 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑生成 0.575g 题述的化合物(298), 其特性为:

- 15 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 2.65(3H, s), 5.67(2H, s), 6.73(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J=2.2$ 和 8.4Hz), 7.39(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.74(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.85(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$)

实施例 237

4 - (1 - 丁磺酰氨基甲酰基) - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(299)的合成

- 20 以实施例 98 相同的方式, 由 0.350g 4 - 羧基 - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、0.339g N,N' - 羰基二咪唑、0.287g 1 - 丁磺酰胺和 0.318g 重氮杂双环十一碳烯生成 0.275g 题述的化合物(299), 其特性为:

- 25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 0.86(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.42(2H, m), 1.73(2H, m), 2.61(3H, s), 3.61(2H, m), 5.65(2H, s), 6.67(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.32(1H, dd, $J=2.1$ 和 8.4Hz), 7.39(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 12.66(1H, br s)

IR(KBr) : 1699cm^{-1}

mp : $180.7-183.6^\circ\text{C}$

实施例 238

1 - (4 - 苄氧苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑(300)的合成

- 30 以制备例 14 相同的方式, 由 2.00g 乙基 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 3.69g 4 - 苄氧苄基氯得到粗的乙基 3 - [N - (4 - 苄氧苄基)乙酰氨基]

- 4 - 硝基苯甲酸酯。接着以实施例 24 相同的方式生成 4.09g 粗的题述化合物(300)。

实施例 239

1 - (4 - 苄氧苄基) - 6 - 羧基 - 2 - 甲基 - 苯并咪唑(301)的合成

5 以实施例 53 相同的方式, 由 4.09g 1 - (4 - 苄氧苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑生成 1.13g 题述的化合物(301), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.57(3\text{H}, \text{s}), 5.05(2\text{H}, \text{s}), 5.48(2\text{H}, \text{s}), 6.97(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.08(2\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.28-7.43(5\text{H}, \text{m}), 7.60(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.78(1\text{H}, \text{d}, J=7.5\text{Hz}), 8.07(1\text{H}, \text{s}), 12.72(1\text{H}, \text{s})$

实施例 240

1 - (4 - 苄氧苄基) - 6 - (1 - 丁磺酰氨基甲酰基) - 2 - 甲基苯并咪唑(302)的合成

15 以实施例 149 相同的方式, 由 0.300g 6 - 羧基 - 1 - (4 - 苄氧苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑、0.242g $\text{N,N}'$ -羰基二咪唑、0.204g 1 - 丁磺酰胺和 0.227g 重氮双环十一碳烯生成 0.206g 题述的化合物(302), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 0.87(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 1.38-1.43(2\text{H}, \text{m}), 1.64-1.71(2\text{H}, \text{m}), 2.54(3\text{H}, \text{s}), 3.49(2\text{H}, \text{t}, J=6.8\text{Hz}), 5.05(2\text{H}, \text{s}), 5.45(2\text{H}, \text{s}), 6.98(2\text{H}, \text{d}, J=8.7\text{Hz}), 7.10(2\text{H}, \text{d}, J=8.7\text{Hz}), 7.31(1\text{H}, \text{t}, J=7.2\text{Hz}), 7.37(2\text{H}, \text{t}, J=7.2\text{Hz}), 7.41(2\text{H}, \text{d}, J=7.3\text{Hz}), 7.62(1\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.79(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5 \text{ 和 } 8.4\text{Hz}), 8.23(1\text{H}, \text{s}), 11.93(1\text{H}, \text{s})$

$\text{IR}(\text{KBr}) : 1684\text{cm}^{-1}$

$\text{mp} : 132.4-137.7^\circ\text{C}$

实施例 241

25 6 - 乙氧羰基 - 1 - [(2' - 氰基联苯 - 4 - 基)甲基] - 2 - 甲基苯并咪唑(303)的合成

以制备例 14 相同的方式, 由 1.00g 乙基 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 1.30g 4' - 溴甲基 - 2 - 氰基联苯生成 0.750g 乙基 3 - [N - ((2' - 氰基联苯 - 4 - 基)甲基)乙酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯的粗产品。接着, 以实施例 30 24 相同的方式, 生成 0.410g 题述的化合物(303), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.40(3\text{H}, \text{t}), 2.63(3\text{H}, \text{s}), 4.39(2\text{H}, \text{q}), 5.46(2\text{H}, \text{s}), 7.17(2\text{H}, \text{d}), 7.40-7.66(5\text{H}, \text{m}), 7.73-7.78(2\text{H}, \text{m}), 8.00(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5 \text{ 和 } 8.5\text{Hz}), 8.05(1\text{H}, \text{d}, J=1.2\text{Hz})$

实施例 242

5 6-羧基-1-[(2'-氟基联苯-4-基)甲基]-2-甲基苯并咪唑(304)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 0.410g 6-乙氧羰基-1-[(2'-氟基联苯-4-基)甲基]-2-甲基苯并咪唑生成 0.190g 题述的化合物(304), 其特性为:

10 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.59(3\text{H}, \text{s}), 5.67(2\text{H}, \text{s}), 7.24(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.53-7.64(5\text{H}, \text{m}), 7.75(1\text{H}, \text{t}, J=7.7\text{Hz}), 7.80(1\text{H}, \text{d}), 7.92(1\text{H}, \text{d}, J=7.7\text{Hz}), 8.12(1\text{H}, \text{s}), 12.74(1\text{H}, \text{br s})$

实施例 243

15 6-(1-丁磺酰氨基甲酰基)-1-[(2'-氟基联苯-4-基)甲基]-2-甲基苯并咪唑(305)的合成

以实施例 155 相同的方式, 由 0.187g 6-羧基-1-[(2'-联苯-4-基)甲基]-2-甲基苯并咪唑、0.160g N,N'-羰基二咪唑、0.135g 1-丁磺酰胺和 0.150g 重氮双环十一碳烯, 经过硅胶柱色谱(洗脱剂: 氯仿和甲醇按 20: 1 的比例的混合物)纯化后, 生成 0.155g 题述的化合物(305), 其特性为:

20 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 0.83(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 1.34(2\text{H}, \text{m}), 1.60(2\text{H}, \text{m}), 2.56(3\text{H}, \text{s}), 3.27(2\text{H}, \text{m}), 5.62(2\text{H}, \text{s}), 7.23(2\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 7.53-7.57(4\text{H}, \text{m}), 7.60(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.75(1\text{H}, \text{dt}, J=1.0 \text{ 和 } 7.8\text{Hz}), 7.83(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5 \text{ 和 } 8.4\text{Hz}), 7.92(1\text{H}, \text{d}), 8.13(1\text{H}, \text{s}), 11.92(1\text{H}, \text{br s})$.

IR(KBr) : 2223cm^{-1} .

25 mp : $115-118^\circ\text{C}$

制备例 47

2-氟基-4'-甲基联苯的制备

30 在氢气氛下, 将 30ml 1.6M 正丁基锂的己烷溶液和含有 8.33g 4-溴甲苯的 30ml 四氢呋喃溶液按顺序依次加入 30ml 已冷却到 -78°C 的四氢呋喃溶液中, 在 -78°C 搅拌混合物 1 小时。在 -78°C 条件下, 再加入含有 6.64g 的已经减压热熔脱水的氯化锌的 30ml 四氢呋喃, 室温下搅拌混合物 1 小时。

室温下,将该溶液加入到含有 7.22g 的 2 - 氟代碘苯和 0.52g 四重(三氟代磷)钼(O)的 30ml 四氢呋喃溶液中,搅拌混合物 24 小时。用 300ml 乙酸乙酯稀释反应溶液,加入 10 % 盐酸对稀释的溶液进行萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,并对其干燥和浓缩。残余物经硅胶柱色谱(洗脱剂: 己烷)纯化后,得到 6.05g 油状的题述化合物,其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.39(3\text{H}, \text{s}), 7.10-7.30(5\text{H}, \text{m}), 7.39-7.49(3\text{H}, \text{m})$

制备例 48

2 - 氟基 - 4' - 溴代甲基联苯的制备

10 将含有 8.70g 2 - 氟代 - 4' - 甲基联苯、8.32g N - 溴代琥珀酰亚胺、0.10g 2,2' - 偶氮二异丁基脒和 150ml 四氯化碳的混合物回流加热 5 小时。用水洗反应液,并将有机层浓缩。所得残余物经过硅胶柱色谱(洗脱剂: 己烷和乙酸乙酯按 9: 1 的比例的混合物)纯化后,可得到题述化合物粗产品。进一步,将该化合物由己烷结晶,可得到 4.93g 题述化合物,其特性为:

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 4.55(2\text{H}, \text{s}), 7.13-7.23(2\text{H}, \text{m}), 7.33(1\text{H}, \text{m}), 7.43(1\text{H}, \text{m}), 7.47(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.54(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz})$

制备例 49

乙基 3 - [N - [(2' - 氟代联苯 - 4 - 基)甲基] - 乙酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯的制备

20 以制备例 14 相同的方式,由 1.54g 乙基 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 2.26g 2 - 氟 - 4' - 溴代甲基联苯生成 1.90g 题述的化合物,其特性为:

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.33(3\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 1.92(3\text{H}, \text{s}), 4.36(2\text{H}, \text{m}), 4.44(1\text{H}, \text{d}, J=4.4\text{Hz}), 5.32(1\text{H}, \text{d}, J=4.4\text{Hz}), 7.13(1\text{H}, \text{m}), 7.18-7.22(3\text{H}, \text{m}), 7.31(1\text{H}, \text{m}), 7.40(1\text{H}, \text{dt}, J=1.6 \text{ 和 } 7.7\text{Hz}), 7.44(2\text{H}, \text{d}), 7.67(1\text{H}, \text{d}, J=1.6\text{Hz}), 7.94(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 8.15(1\text{H}, \text{dd}, J=1.8 \text{ 和 } 8.4\text{Hz})$

实施例 244

6 - 乙氧羰基 - 1 - [(2' - 氟代联苯 - 4 - 基) - 甲基] - 2 - 甲基苯并咪唑(306)的合成

30 以实施例 24 相同的方式,由 1.90g 乙基 3 - [N - [(2' - 氟代联苯 - 4 - 基)甲基]乙酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯生成 1.53g 题述的化合物(306),其特

性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.40(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.62(3H, s), 4.38(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.43(2H, s), 7.10-7.17(3H, m), 7.19(1H, dt, $J=1.0$ 和 7.5Hz), 7.31(1H, m), 7.38(1H, dt, $J=1.8$ 和 7.8Hz), 7.50(2H, dd), 7.74(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.00(1H, dd, $J=1.4$ 和 8.4Hz), 8.06(1H, s)

实施例 245

6 - 羧基 - 1 - [(2' - 氟代联苯 - 4 - 基)甲基] - 2 - 甲基苯并咪唑(307)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 1.50g 6 - 乙氧羰基 - 1 - [(2' - 氟代联苯 - 4 - 基)甲基] - 2 - 甲基苯并咪唑生成 1.24g 题述的化合物(307), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 2.59(3H, s), 5.63(2H, s), 7.19(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.24-7.31(2H, m), 7.39(1H, m), 7.46-7.53(3H, m), 7.62(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.80(1H, dd, $J=1.3$ 和 8.4Hz), 8.10(1H, s)

15 实施例 246

6 - (1 - 乙磺酰氨基甲酰基) - 1 - [(2' - 氟代联苯 - 4 - 基)甲基] - 2 - 甲基苯并咪唑(308)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.455g 6 - 羧基 - 1 - [(2' - 氟代联苯 - 4 - 基)甲基] - 2 - 甲基苯并咪唑、0.409g N,N' -羰基二咪唑、0.346g 1 - 丁磺酰胺和 0.384g 重氮双环十一碳烯生成 0.340g 题述的化合物(308), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 0.84(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.39(1H, m), 1.67(1H, m), 2.57(3H, s), 3.51(1H, t), 5.60(2H, s), 7.21(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.24-7.30(2H, m), 7.39(1H, m), 7.48(1H, t), 7.52(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.25(1H, s), 11.93(1H, br s)

制备例 50

3 - 氟基 - 4 - 甲基联苯的制备

将 30ml 1.6M 的正丁基锂的己烷溶液和含有 9.21g 4 - 溴 - 2 - 氟代甲苯的 30ml 四氢呋喃溶液在 H_2 气氛中按顺序加到 30ml 已冷却到 -78°C 的四氢呋喃中, 在 -78°C 下搅拌混合物 1 小时。在 -78°C 下, 再加入含有 6.64g

已在减压下经热熔脱水处理的氯化锌的 30ml 四氢呋喃溶液, 室温下将该混合物搅拌 1 小时。室温下再将反应液加入到含 6.63g 苯基碘和 0.52g 四重(三苯膦)钯(O)的 30ml 四氢呋喃溶液中, 搅拌混合溶液 24 小时。用 300ml 乙酸乙酯将反应液稀释, 向稀溶液中加入 10 % 的盐酸将其萃取。有机层用饱和的氯化钠水溶液洗涤、干燥、浓缩。残余物经硅胶柱色谱(洗脱剂: 正己烷)纯化后, 可得到 6.00g 油状题述的化合物。其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.31(3\text{H}, \text{d}, J=1.8\text{Hz}), 7.20-7.28(3\text{H}, \text{m}), 7.34(1\text{H}, \text{m}), 7.43(2\text{H}, \text{t}), 7.55(2\text{H}, \text{d})$

制备例 51

10 4 - 溴代甲基 - 3 - 氟基联苯的制备

将 6.00g 3 - 氟 - 4 - 甲基联苯、5.73g N - 溴代琥珀酰亚胺、0.075g 2,2'-偶氮二异丁基氟和 120ml 四氯化碳的混合物回流加热 5 小时。用水洗反应溶液, 将有机层浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱(洗脱剂: 正己烷和乙酸乙酯按 9: 1 的比例的混合物)纯化后, 可得到 8.30g 油状题述的化合物, 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 4.57(2\text{H}, \text{s}), 7.30(1\text{H}, \text{d}, J=11.0\text{Hz}), 7.34-7.40(2\text{H}, \text{m}), 7.45(3\text{H}, \text{m}), 7.56(2\text{H}, \text{d})$

制备例 52

20 乙基 3 - [N - [(3 - 氟代联苯 - 4 - 基)甲基]乙酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯的制备

以制备例 14 相同的方式, 由 1.54g 乙基 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸酯和 2.26g 3 - 氟 - 4 - 溴代甲基联苯得到 2.68g 题述的化合物的粗产品。

实施例 247

25 6 - 乙氧羰基 - 1 - [(3 - 氟代联苯 - 4 - 基)甲基] - 2 - 甲基苯并咪唑(309)的合成

以实施例 24 相同的方式, 由 2.68g 乙基 3 - [N - [3 - 氟代联苯 - 4 - 基)甲基]乙酰氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯的粗产品生成 1.34g 题述的化合物(309), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.40(3\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 2.65(3\text{H}, \text{s}), 4.39(2\text{H}, \text{q}, J=7.1\text{Hz}), 5.46(2\text{H}, \text{s}), 6.79(1\text{H}, \text{t}, J=8.0\text{Hz}), 7.25(1\text{H}, \text{m}), 7.34-7.40(2\text{H}, \text{m}), 7.41-7.47(2\text{H}, \text{m}), 7.50-7.54(2\text{H}, \text{m}), 7.74(1\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.99(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5 \text{ 和 } 8.4\text{Hz}), 8.07(1\text{H}, \text{d}, J=1.3\text{Hz})$

实施例 248

6 - 羧基 - 1 - [(3 - 氟代联苯 - 4 - 基)甲基] - 2 - 甲基苯并咪唑(310)的合成

- 5 以实施例 53 相同的方式, 由 1.34g 6 - 乙氧羰基 - 1 - [(3 - 氟代联苯 - 4 - 基)甲基] - 2 - 甲基苯并咪唑生成 1.15g 题述的化合物(310), 其特性为:

10 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.59(3\text{H}, \text{s}), 5.64(2\text{H}, \text{s}), 7.03(1\text{H}, \text{t}, J=8.0\text{Hz}), 7.37(1\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 7.42-7.48(3\text{H}, \text{m}), 7.56-7.68(4\text{H}, \text{m}), 7.79(1\text{H}, \text{dd}, J=1.4 \text{ 和 } 8.4\text{Hz}), 8.11(1\text{H}, \text{s}), 12.7(1\text{H}, \text{br s})$

实施例 249

6 - (1 - 丁磺酰氨基甲酰基) - 1 - [(3 - 氟代联苯 - 4 - 基)甲基] - 2 - 甲基苯并咪唑(311)的合成

- 15 以实施例 98 相同的方式, 由 0.390g 6 - 羧基 - 1 - [(3 - 氟代联苯 - 4 - 基)甲基] - 2 - 甲基苯并咪唑、0.351g N,N' -羰基二咪唑、0.297g 1 - 丁烷磺酰胺和 0.329g 重氮双环十一碳烯生成 0.236g 题述的化合物(311), 其特性为:

20 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 0.84(3\text{H}, \text{t}), 1.38(2\text{H}, \text{m}), 1.65(2\text{H}, \text{m}), 2.57(3\text{H}, \text{s}), 3.48(2\text{H}, \text{m}), 5.63(2\text{H}, \text{s}), 6.93(1\text{H}, \text{t}, J=8.1\text{Hz}), 7.37(1\text{H}, \text{m}), 7.42-7.47(3\text{H}, \text{m}), 7.60(1\text{H}, \text{dd}, J=1.7 \text{ 和 } 11.8\text{Hz}), 7.62-7.68(3\text{H}, \text{m}), 7.80(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5 \text{ 和 } 8.4\text{Hz}), 8.21(1\text{H}, \text{d}, J=1.3\text{Hz}), 11.90(1\text{H}, \text{br s}).$

$\text{IR}(\text{Nujol}) : 1681\text{cm}^{-1}$

$\text{mp} : 227-230^\circ\text{C}$

实施例 250

- 25 1 - (2 - 氯苄基) - 6 - [(2 - 甲氧乙烷)磺酰氨基甲酰基] - 2 - 甲基苯并咪唑(312)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.300g 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 6 - 羧基 - 2 - 乙基苯并咪唑、0.272g N,N' -羰基二咪唑、0.258g (2 - 乙氧乙烷)磺酰胺和 0.256g 重氮双环十一碳烯生成 0.149g 题述的化合物(312), 其特性为:

30 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 0.87(3\text{H}, \text{t}, J=6.9\text{Hz}), 1.30(3\text{H}, \text{t}, J=8.0\text{Hz}), 2.89(2\text{H}, \text{q}, J=7.6\text{Hz}), 3.25-3.35(2\text{H}, \text{m}), 3.63-3.74(2\text{H}, \text{m}),$

5.59(2H, s), 7.17(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(1H, t, J=7.0Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.58-7.68(5H, m), 7.82(1H, d, J=8.4Hz), 8.23(1H, s), 11.88(1H, s).

IR(Nujol) : 1681cm⁻¹.

mp : 78-81°C

5 实施例 251

1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-6-(1-戊磺酰氨基甲酰基)苯并咪唑(313)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.300g 6-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、0.323g N,N'-羧基二咪唑、0.301g 1-戊磺酰胺和 10 0.303g 重氮双环十一碳烯生成 0.196g 题述的化合物(313), 其特性为:

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.81(3H, t, J=7.3Hz), 1.22-1.30(2H, m), 1.32-1.39(2H, m), 1.64-1.71(2H, m), 2.50(3H, s), 3.50(2H, t, J=7.8Hz), 5.59(2H, s), 6.45(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, dd, J=2.2 and 8.5Hz), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.76(1H, d, J=2.1Hz), 7.80(1H, dd, J=1.6 和 8.5Hz), 8.10(1H, s), 11.89(1H, s).

15 IR(Nujol) : 1682cm⁻¹.

mp : 213.2-214.6°C

实施例 252

1-(联苯-4-基甲基)-2-乙基-6-[1-[3-(甲基硫)丙烷]磺酰氨基甲酰基]苯并咪唑(314)的合成

20 以实施例 98 相同的方式, 由 0.300g 6-羧基-1-(联苯-4-基甲基)-2-乙基苯并咪唑、0.272g N,N'-羧基二咪唑、0.285g 1-[(3-甲基硫)丙烷]磺酰胺和 0.256g 重氮双环十一碳烯生成 0.178g 题述的化合物(314), 其特性为:

25 ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 1.91-1.99(2H, m), 1.97(3H, s), 2.58(2H, t, J=7.2Hz), 2.90(2H, q, J=7.6Hz), 3.55-3.61(2H, m), 5.60(2H, s), 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.66(4H, m), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.82(1H, dd, J=1.8 和 8.5Hz), 8.24(1H, s), 11.98(1H, s).

IR(Nujol) : 1671cm⁻¹.

30 mp : 89.9-91.2°C

实施例 253

1 - (4 - 联苯甲基) - 2 - 乙基 - 6 - (1 - 戊磺酰氨基甲酰基) 苯并咪唑(315) 的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.300g 6 - 羧基 - 1 - (4 - 联苯甲基) - 2 - 乙基苯并咪唑、0.272g N,N' - 羰基二咪唑、0.254g 1 - 戊磺酰胺和 0.256g

5 重氮双环十一碳烯生成 0.258g 题述的化合物(315), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 0.87(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.22-1.39(4H, m), 1.30(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.66-1.73(2H, m), 2.90(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.51(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.60(2H, s), 7.18(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.34(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.60-7.67(4H, m), 7.71(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=1.6$ 和 8.4Hz), 8.27(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 11.92(1H, s).

10 $\text{IR}(\text{Nujol})$: 1682cm^{-1} .

mp : $175.3-178.4^\circ\text{C}$

实施例 254

6 - (1 - 丁基磺酰氨基甲酰基) - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 2 - 乙基苯并咪唑
15 (316)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.300g 6 - 羧基 - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 2 - 乙基苯并咪唑、0.258g N,N' - 羰基二咪唑、0.217g 1 - 丁磺酰胺和 0.262g 重氮双环十一碳烯生成 0.253g 题述的化合物(316), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 0.85(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.27(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$),
20 1.35-1.43(2H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.81(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.51(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.59(2H, s), 6.41(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.32(1H, dd, $J=2.0$ 和 8.4Hz), 7.73(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=1.5$ 和 8.5Hz), 8.12(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 11.87(1H, s).

$\text{IR}(\text{Nujol})$: 1694cm^{-1} .

25 mp : $175.7-176.9^\circ\text{C}$

实施例 255

1 - (4 - 联苯甲基) - 2 - 乙基 - 6 - [1 - (3 - 甲基)丁磺酰氨基甲酰基] 苯并咪唑(317)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.300g 1 - (4 - 联苯甲基) - 6 - 羧基 - 2
30 - 乙基苯并咪唑、0.272g N,N' - 羰基二咪唑、0.254g 1 - (3 - 甲基)丁磺酰胺和 0.256g 重氮双环十一碳烯(diazabicycloundecene)生成 0.273g 题述的化合

物(317), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 0.85(6\text{H}, \text{d}, J=6.5\text{Hz}), 1.30(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 1.55-1.62(2\text{H}, \text{m}), 1.63-1.70(1\text{H}, \text{m}), 2.90(2\text{H}, \text{q}, J=7.4\text{Hz}), 3.52(2\text{H}, \text{t}, J=7.9\text{Hz}), 5.61(2\text{H}, \text{s}), 7.19(2\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.35(1\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 7.44(2\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.61-7.66(4\text{H}, \text{m}), 7.71(1\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.81(1\text{H}, \text{dd}, J=1.6 \text{ 和 } 8.4\text{Hz}), 8.27(1\text{H}, \text{s}), 11.95(1\text{H}, \text{s}).$

$\text{IR}(\text{Nujol}) : 1682\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 102.8-104.5^\circ\text{C}$

实施例 256

10 1-(2,4-二氯苄基)-5-乙氧羰基-2-甲基苯并咪唑(318)的合成

以制备例 14 相同的方式, 由 1.525g 乙基 4-乙酰氨基-3-硝基苯甲酸酯和 1.42g 2,4-二氯苄基氯生成乙基 4-[N-(2,4-二氯苄基)氨基乙酰基]-3-硝基苯甲酸酯。以实施例 24 相同的方式, 但不用纯化, 将该化合物转化为 1.476g 题述的化合物(318), 化合物(318)的特性为:

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.42(3\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 2.57(3\text{H}, \text{s}), 4.41(2\text{H}, \text{q}, J=7.1\text{Hz}), 5.38(2\text{H}, \text{s}), 6.35(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.09(1\text{H}, \text{dd}, J=2.0 \text{ and } 8.4\text{Hz}), 7.16(1\text{H}, \text{d}, J=8.9\text{Hz}), 7.49(1\text{H}, \text{d}, J=2.0\text{Hz}), 7.96(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5 \text{ 和 } 8.5\text{Hz}), 8.46(1\text{H}, \text{s})$

实施例 257

20 5-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-苯并咪唑(319)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 1.465g 1-(2,4-二氯苄基)-5-乙氧羰基-2-甲基苯并咪唑生成 1.195g 题述的化合物(319), 其特性为:

25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.48(3\text{H}, \text{s}), 5.56(2\text{H}, \text{s}), 6.53(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.32(1\text{H}, \text{dd}, J=2.1 \text{ 和 } 8.4\text{Hz}), 7.44(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.73(1\text{H}, \text{d}, J=2.2\text{Hz}), 7.78(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5 \text{ 和 } 8.4\text{Hz}), 8.15(1\text{H}, \text{d}, J=1.3\text{Hz}).$

实施例 258

5-(1-丁磺酰氨基甲酰基)-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑(320)的合成

30 以实施例 98 相同的方式, 由 0.565g 5-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、0.504g N,N'-羰基二咪唑、0.427g 1-丁磺酰胺和

0.473g 重氮双环十一碳烯生成 0.690g 题述的化合物(320), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 0.87(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.41(2H, m), 1.68(2H, m), 2.49(3H, s), 3.52(2H, m), 5.58(2H, s), 6.53(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J=2.1$ 和 8.4Hz), 7.50(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.78(1H, dd, $J=1.5$ 和 8.5Hz), 8.24(1H, s), 11.97(1H, br s).

IR(Nujol) : 1674cm^{-1} .

mp : $135.4-139.2^\circ\text{C}$

实施例 259

1 - (4 - 联苯甲基) - 5 - 乙氧羰基 - 2 - 乙基苯并咪唑(321)的合成

10 以制备例 14 相同的方式, 由 1.50g 4 - 丙酰氨基 - 3 - 硝基苯甲酸酯和 1.67g 4 - 溴代甲基联苯生成乙基 4 - [N - (4 - 联苯甲基)丙酰氨基] - 3 - 硝基苯甲酸酯。以实施例 24 相同的方式, 但不经纯化, 将该混合物转化为 1.23g 题述的化合物(321), 其特性为:

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.40(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.45(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.90(2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 4.39(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.40(2H, s), 7.09(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.34(1H, m), 7.42(2H, t), 7.55-7.51(4H, m), 7.97(1H, dd, $J=1.5$ 和 8.4Hz), 8.52(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$)

实施例 260

20 1 - (4 - 联苯甲基) - 5 - 羧基 - 2 - 乙基苯并咪唑(322)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 1.00g 1 - (4 - 联苯甲基) - 5 - 乙氧羰基 - 2 - 乙基苯并咪唑生成 0.870g 题述的化合物(322), 其特性为:

25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 1.30(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.90(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 5.57(2H, s), 7.17(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.33(1H, m), 7.42(2H, t), 7.63-7.57(5H, m), 7.81(1H, dd, $J=1.6$ 和 8.6Hz), 8.18(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 12.67(1H, br s)

实施例 261

1 - (4 - 联苯甲基) - 5 - (1 - 丁磺酰氨基甲酰基) - 2 - 乙基苯并咪唑(323)的合成

30 以实施例 98 相同的方式, 由 0.400g 1 - (4 - 联苯甲基) - 5 - 羧基 - 2 - 乙基苯并咪唑、0.364g N,N' - 羰基二咪唑、0.308g 1 - 丁磺酰胺和 0.342g

重氮双环十一碳烯生成 0.305g 题述的化合物(323), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 0.86(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 1.30(3\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 1.41(2\text{H}, \text{m}), 1.68(2\text{H}, \text{m}), 2.91(2\text{H}, \text{q}, J=7.4\text{Hz}), 3.52(2\text{H}, \text{m}), 5.59(2\text{H}, \text{s}), 7.16(2\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 7.34(1\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 7.43(2\text{H}, \text{t}), 7.59-7.65(5\text{H}, \text{m}), 7.80(1\text{H}, \text{dd}, J=1.6 \text{ 和 } 8.6\text{Hz}), 8.24(1\text{H}, \text{d}, J=1.6\text{Hz}), 11.97(1\text{H}, \text{br s}).$

$\text{IR}(\text{Nujol}) : 1682\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 142.9-144.4^\circ\text{C}$

实施例 262

1-(4-联苯甲基)-2-乙基-6-(2-甲氧乙磺酰氨基甲酰基)苯并咪唑

10 (324)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.513g 苯并咪唑、0.464g $\text{N,N}'$ -羰基二咪唑、0.420g 2-甲氧乙磺酰胺和 0.438g 重氮双环十一碳烯生成 0.487g 题述的化合物(324), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 1.30(3\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 2.90(2\text{H}, \text{q}, J=7.4\text{Hz}), 3.13(3\text{H}, \text{s}), 3.70-3.77(4\text{H}, \text{m}), 5.60(2\text{H}, \text{s}), 7.18(2\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 7.35(1\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 7.44(2\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.60-7.67(4\text{H}, \text{m}), 7.70(1\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.80(1\text{H}, \text{dd}, J=7.4 \text{ 和 } 1.3\text{Hz}), 8.25(1\text{H}, \text{s}), 11.97(1\text{H}, \text{s}).$

$\text{IR}(\text{Nujol}) : 1684\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 94.6-97.2^\circ\text{C}$

20 实施例 263

6-乙氧羰基-2-乙基-1-[4-(4-氟代苄氧基)苄基]苯并咪唑(325)的合成

将 0.534g 乙基 4-丙酰氨基-3-氨基苯甲酸酯、0.374g 碳酸钾、0.800g 4-(4-氟代苄氧基)苄基溴、5ml 乙酸乙酯和 3ml 水的混合物, 在 75 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 16 小时。浓缩有机层, 向残余物中加乙醇和 0.46g 36% 的盐酸。在回流加热的同时搅拌混合物 2 小时。用碳酸钾中和反应物, 然后减压下将溶剂浓缩。用乙酸乙酯和水萃取残余物。减压下浓缩有机层, 并且经过硅胶柱色谱(洗脱剂: 己烷和乙酸乙酯按 1: 1 比例的混合物)纯化, 可得到 0.228g 题述的化合物(325), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.40(3\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 1.42(3\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 2.86(2\text{H}, \text{q}, J=7.5\text{Hz}), 4.38(2\text{H}, \text{q}, J=7.1\text{Hz}), 4.97(2\text{H}, \text{s}), 5.32(2\text{H},$

s), 6.88(2H, d, J=8.7Hz), 6.98(2H, d, J=8.7Hz), 7.05(2H, t, J=8.7Hz), 7.37(2H, m), 7.76(2H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, dd, J=1.5 and 8.5Hz), 8.02(1H, s)

5 实施例 264

6 - 羧基 - 2 - 乙基 - 1 - [4 - (4 - 氟代苄氧基)苄基]苯并咪唑(326)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 0.225g 6 - 乙氧羰基 - 2 - 乙基 - 1 - [4 - (4 - 氟代苄氧基)苄基]苯并咪唑生成 0.175g 题述的化合物(326), 其特性为:

10 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 1.28(3\text{H}, \text{t}, \text{J}=7.4\text{Hz}), 2.89(2\text{H}, \text{q}, \text{J}=7.4\text{Hz}), 5.01(2\text{H}, \text{s}), 5.47(2\text{H}, \text{s}), 6.95(2\text{H}, \text{d}), 7.03(2\text{H}, \text{d}), 7.18(2\text{H}, \text{t}), 7.45(2\text{H}, \text{m}), 7.62(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=8.4\text{Hz}), 7.77(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=8.4\text{Hz}), 8.05(1\text{H}, \text{s})$

实施例 265

15 6 - (1 - 丁磺酰氨基甲酰基) - 2 - 乙基 - 1 - [4 - (4 - 氟代苄氧基)苄基]苯并咪唑铵盐(327)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.171g 6 - 羧基 - 2 - 乙基 - 1 - [4 - (4 - 氟代苄氧基)苄基]苯并咪唑、0.137g N,N' - 羰基二咪唑、0.116g 丁磺酰胺和 0.129g 重氮双环十一碳烯得到油状的 6 - (1 - 丁磺酰氨基甲酰基) - 2 - 乙基 - 1 - [4 - (4 - 氟代苄氧基)苄基]苯并咪唑。将该化合物溶于乙酸乙酯, 并向其中加入液氨。沉下的固体物质经过滤分离, 干燥后, 可得到 0.140g 题述的化合物(327), 其特性为:

25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 0.83(3\text{H}, \text{t}), 1.25(3\text{H}, \text{t}), 1.35(2\text{H}, \text{m}), 1.61(2\text{H}, \text{m}), 2.84(2\text{H}, \text{q}), 3.27(2\text{H}, \text{m}), 5.01(2\text{H}, \text{s}), 5.42(2\text{H}, \text{s}), 6.95(2\text{H}, \text{d}, \text{J}=7.8\text{Hz}), 7.02(2\text{H}, \text{d}, \text{J}=7.8\text{Hz}), 7.17(2\text{H}, \text{t}), 7.44(2\text{H}, \text{m}), 7.57(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=8.1\text{Hz}), 7.82(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=8.1\text{Hz}), 8.12(1\text{H}, \text{s})$.

IR(Nujol) : 1614cm^{-1} .

mp : $105-115^\circ\text{C}$

实施例 266

30 1 - [4 - (3,4 - 二氯苄氧基)苄基] - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 乙基苯并咪唑(328)的合成

以实施例 263 相同的方式, 由 1.81g 乙基 4 - 丙酰氨基 - 3 - 氨基苯甲酸酯和 3.18g 4 - (3,4 - 二氯苄氧)苄基溴生成 2.01g 题述的化合物(328), 其特性为:

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 1.42(3H, t, J=7.5Hz),
5 2.86(2H, q, J=7.5Hz), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 4.97(2H, s), 5.33(2H, s), 6.87(2H, m), 6.98(2H, m), 7.22(1H, dd, J=2.0 和 8.3Hz), 7.44(1H, d, J=8.3Hz), 7.50(1H, d, J=2.0Hz), 7.76(1H, d, J=8.6Hz), 7.97(1H, dd, J=1.6 和 8.6Hz), 8.02(1H, d, J=1.3Hz)

实施例 267

10 6 - 羧基 - 1 - [4 - (3,4 - 二氯苄氧)苄基] - 2 - 乙基苯并咪唑(329)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 2.01g 6 - 乙氧羰基 - 2 - 乙基 - 1 - [4 - (4 - 氟代苄氧基)苄基]苯并咪唑生成 1.82g 题述的化合物(329), 其特性为:

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.28(3H, t), 2.88(2H, q), 5.05(2H, s),
15 5.47(2H, s), 6.96(2H, d), 7.04(2H, d), 7.39(1H, m), 7.68-7.59(3H, m), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 8.06(1H, s)

实施例 268

6 - (1 - 丁磺酰氨基甲酰基) - 1 - [4 - (3,4 - 二氯苄氧基)苄基] - 2 - 乙基苯并咪唑铵盐(330)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.500g 6 - 羧基 - 1 - [4 - (3,4 - 二氯苄氧基)苄基] - 2 - 乙基 - 苯并咪唑、0.356g N,N' - 羰基二咪唑、0.301g 丁磺酰胺和 0.334g 重氮双环十一碳烯生成油状的 6 - (1 - 丁磺酰氨基甲酰基) - 1 - [4 - (3,4 - 二氯苄氧基)苄基] - 2 - 乙基苯并咪唑。将该化合物溶于乙酸乙酯中, 并向其中加入液氨。沉淀的固体物质经过滤分离, 干燥后, 可得到 0.51g 题述的铵盐(330), 其特性为:

25 ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.82(3H, t, J=7.3Hz), 1.26(3H, t, J=7.4Hz), 1.31(2H, m), 1.54(2H, m), 2.84(2H, q, J=7.4Hz), 3.07(2H, m), 5.05(2H, s), 5.41(2H, s), 6.95(2H, d, J=8.7Hz), 7.00(2H, d, J=8.7Hz), 7.41(1H, d, J=8.2Hz), 7.46(1H, d, J=8.4Hz), 7.62(1H, d, J=8.2Hz), 7.68(1H, s), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.97(1H, s).

IR(Nujol) : 1540cm⁻¹.

30 mp : 99.5-101.5°C

实施例 269

1 - (4 - 联苯甲基) - 6 - (正丁基氨基甲酰基) - 2 - 乙基苯并咪唑(331)的合成

以实施例 15 相同的方式, 由 0.400g 1 - (4 - 联苯甲基) - 6 - 氯羰基 - 2 - 乙基苯并咪唑氢氯化物、0.233g 正丁基胺和 0.215g 三乙基胺生成 0.295g

5 题述的化合物(331), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 0.95(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 1.37-1.48(2\text{H}, \text{m}), 1.45(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 1.57-1.63(2\text{H}, \text{m}), 2.90(2\text{H}, \text{q}, J=7.5\text{Hz}), 3.46(2\text{H}, \text{q}, J=7.1\text{Hz}), 5.42(2\text{H}, \text{s}), 6.16(1\text{H}, \text{br s}), 7.10(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.34(1\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.42(2\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 7.48-7.57(5\text{H}, \text{m}), 7.87(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.91(1\text{H}, \text{s}).$

10 $\text{IR}(\text{Nujol}) : 1621\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 170.5-173.0^\circ\text{C}$

实施例 270

1 - (4 - 联苯甲基) - 2 - 乙基 - 6 - (噻唑 - 2 - 基氨基甲酰基)苯并咪唑(332)的合成

15 以实施例 15 相同的方式, 由 0.400g 1 - (4 - 联苯甲基) - 6 - 氯羰基 - 2 - 乙基苯并咪唑氢氯化物、0.318g 2 - 氨基噻唑和 0.215g 三乙基胺生成 0.179g 题述的化合物(332), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 1.48(3\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 2.95(2\text{H}, \text{q}, J=7.5\text{Hz}), 5.41(2\text{H}, \text{s}), 6.94(1\text{H}, \text{d}, J=3.6\text{Hz}), 7.06(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.26(1\text{H}, \text{d}, J=3.6\text{Hz}), 7.32(1\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 7.39(2\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 7.47-7.51(4\text{H}, \text{m}), 7.87(2\text{H}, \text{s}), 8.03(1\text{H}, \text{s}), 11.15(1\text{H}, \text{s}).$

20

$\text{IR}(\text{Nujol}) : 1652\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 225.5-227.7^\circ\text{C}$

实施例 271

1 - (4 - 联苯甲基) - 2 - 乙基 - 6 - (2 - 吡啶氨基甲酰基)苯并咪唑(333)的合成

25

以实施例 98 相同的方式, 由 0.300g 1 - (4 - 联苯甲基) - 6 - 羧基 - 2 - 乙基苯并咪唑、0.272g N,N' - 羰基二咪唑、0.158g 2 - 氨基吡啶和 0.256g 重氮双环十一碳烯生成 0.116g 题述的化合物(333), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.47(3\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 2.93(2\text{H}, \text{q}, J=7.4\text{Hz}), 5.45(2\text{H}, \text{s}), 7.06(1\text{H}, \text{dd}, J=7.4 \text{ and } 4.9\text{Hz}), 7.10(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.34(1\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 7.42(2\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 7.50-7.55(4\text{H}, \text{m}),$

30

7.75(1H, t, J=7.9Hz), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 7.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, s), 8.30(1H, d, J=6.2Hz), 8.38(1H, d, J=8.4Hz), 8.62(1H, s).

IR(Nujol) : 1661cm⁻¹.

mp : 160.9-164.5°C

5 实施例 272

6-(正丁基氨基甲酰基)-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑(334)的合成

以实施例 15 相同的方式, 由 0.300g 6-氯羰基-1-(2,4-二氯苄基)-2-乙基苯并咪唑氢氯化物、0.181g 三乙基胺和 0.196g 正丁基胺生成

10 0.156g 题述的化合物(334), 其特性为:

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 0.96(3H, t, J=7.3Hz), 1.37-1.43(2H, m), 1.55-1.62(2H, m), 2.56(3H, s), 3.46(2H, q, J=7.0Hz), 5.40(2H, s), 6.15(1H, br s), 6.32(1H, d, J=8.5Hz), 7.07(1H, d, J=8.4Hz), 7.48(1H, d, J=2.0Hz), 7.55(1H, d, J=8.4Hz), 7.74(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, s).

15 IR(Nujol) : 1636cm⁻¹.

mp : 146.6-147.5°C

制备例 53

乙基 3-[仲-(2,4-二氯乙氧苄基)氨基]-4-硝基苯甲酸酯的制备

20 将含有 0.877g 3-氟-4-硝基苯甲酸和 2.25g 的仲-(2,4-二氯乙氧苄基)胺的 5ml 甲苯溶液回流加热 15 小时。将溶剂蒸馏出后, 残余物经硅胶柱色谱纯化后, 可得到 3-[仲-(2,4-二氯乙氧苄基)氨基]-4-硝基苯甲酸粗产品。向该化合物中加入 80ml 乙醇和 3.0g 97% 的硫酸, 回流加热混合物 4.5 小时。减压下将乙醇蒸掉出, 然后用氯仿和饱和碳酸氢钠水溶液萃取残余物。将有机层干燥, 并在减压下将其浓缩。残余物经硅胶柱色谱(洗脱剂:

25 己烷和乙酸乙酯按 2: 1 的比例的混合物)纯化后, 得到 1.16g 题述的化合物, 其特性为:

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.35(3H, t, J=7.1Hz), 1.64(3H, d, J=6.6Hz), 4.30(2H, q, J=7.1Hz), 5.16(1H, m), 7.18-7.31(4H, m), 7.43(1H, d, J=2.0Hz), 8.21(1H, d, J=8.8Hz), 8.34(1H, d, J=5Hz)

30 制备例 54

乙基 4-氨基-3-[仲-(2,4-二氯乙氧苄基)氨基]苯甲酸酯的制备

将含有 1.14g 乙基 3 - [仲 - (2,4 - 二氯乙氧苯基)氨基] - 4 - 硝基苯甲酸酯、1.60g 还原铁、10ml 乙醇和 5ml 乙酸的混合物回流加热 3 小时。经过滤分离固体物质，将滤液浓缩。用氯仿和 10 % 的盐酸对残余物进行萃取。以饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机层，减压下馏出溶剂。残余物经硅胶柱色谱(洗脱剂：己烷和乙酸乙酯按 2：1 的比例的混合物)纯化后，得到 0.920g 题述的化合物，其特性为：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.31(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.52(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 3.56(1H, br s), 3.79(2H, br s), 4.23(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.96(1H, q, $J=6.7\text{Hz}$), 6.68(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.03(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.15(1H, dd, $J=2.1$ 和 8.4Hz), 7.35(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.39-7.43(2H, m)

实施例 273

1 - [仲 - (2,4 - 二氯乙氧苯基)] - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑(335)的合成

室温下，将 0.243g 乙酰氯滴加到含 0.900g 乙基 4 - 氨基 - 3 - [仲 - 2,4 - 二氯乙氧苯基]氨基]苯甲酸酯的 2.0ml 吡啶溶液中。接着，在室温下搅拌该混合物 1 小时，并且加入乙酸乙酯和过量的 10 % 盐酸对反应混合物进行萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机层，减压下馏出溶剂，可得到粗的乙基 4 - 4 - 乙酰氨基 - 3 - [仲 - (2,4 - 二氯乙氧苯基)氨基]苯甲酸酯。将该粗产品立即溶于 20ml 乙醇中，并向其中加入 0.4ml 的 36 % 的盐酸。回流加热该混合物 2 小时。以碳酸氢钠中和反应溶液，并且在减压下将溶剂蒸馏出。用乙酸乙酯和水对残余物进行萃取。浓缩有机层，残余物经硅胶柱色谱(洗脱剂：乙酸乙酯和甲醇按 20：1 的比例的混合物)纯化后，得到 0.700g 题述的化合物(335)，其特性为：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.38(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.01(3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 2.63(3H, s), 4.29-4.40(2H, m), 5.89(1H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.37(1H, dd, $J=2.2$ 和 8.4Hz), 7.40(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.86(1H, s), 7.91(1H, dd, $J=1.4$ 和 8.4Hz)

实施例 274

6 - 羧基 - 1 - [仲 - (2,4 - 二氯乙氧苯基)] - 2 - 甲基苯并咪唑(336)的合成

以实施例 53 相同的方式，由 0.690g 1 - [仲 - (2,4 - 二氯乙氧苯基)] - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑生成 0.447g 题述的化合物(336)，其特性为：

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 1.88(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}), 2.57(3\text{H}, \text{s}), 6.01(1\text{H}, \text{q}), 7.55(1\text{H}, \text{d}), 7.60-7.67(3\text{H}, \text{m}), 7.71(1\text{H}, \text{d}), 7.89(1\text{H}, \text{d}), 12.65(1\text{H}, \text{br s})$

实施例 275

5 6-(1-丁磺酰氨基甲酰基)-1-[仲-(2,4-二氯乙氧苯基)]-2-甲基苯并咪唑(337)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.433g 6-羧基-1-[仲-(2,4-二氯乙氧苯基)]-2-甲基苯并咪唑、0.412g N,N'-羰基二咪唑、0.348g 丁磺酰胺和 0.386g 重氮双环十一碳烯生成题述化合物(337), 其特性为:

10 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 0.84(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 1.34(2\text{H}, \text{m}), 1.57(2\text{H}, \text{m}), 1.89(3\text{H}, \text{d}, J=7.0\text{Hz}), 2.49(3\text{H}, \text{s}), 3.07(2\text{H}, \text{m}), 5.954(1\text{H}, \text{q}, J=7.0\text{Hz}), 7.41(1\text{H}, \text{d}, J=8.7\text{Hz}), 7.56(1\text{H}, \text{dd}, J=2.1 \text{ and } 8.5\text{Hz}), 7.61(1\text{H}, \text{d}, J=2.1\text{Hz}), 7.74-7.79(3\text{H}, \text{m})$

实施例 276

15 1-(4-联苯甲基)-2-乙基-6-(苯氨基甲酰基)苯并咪唑(338)的合成

以实施例 15 相同的方式, 由 0.300g 1-(4-联苯甲基)-6-氯羰基-2-乙基苯并咪唑氢氯化物、0.243g 三乙基胺和 0.224g 苯胺生成 0.195g 题述化合物(338), 其特性为:

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.47(3\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 2.93(2\text{H}, \text{q}, J=7.5\text{Hz}), 5.44(2\text{H}, \text{s}), 7.11(2\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 7.14(1\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 7.32-7.38(3\text{H}, \text{m}), 7.42(2\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 7.51-7.54(4\text{H}, \text{m}), 7.63(2\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.69(1\text{H}, \text{dd}, J=8.4 \text{ 和 } 1.6\text{Hz}), 7.84(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.88(1\text{H}, \text{br s}), 7.97(1\text{H}, \text{d}, J=1.5\text{Hz}).$

$\text{IR}(\text{Nujol}) : 1647\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 171.7-172.1^\circ\text{C}$

25 实施例 277

1-(4-联苯甲基)-2-乙基-6-(1,3,4-噻二唑-2-基氨基甲酰基)苯并咪唑(339)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.300g 1-(4-联苯甲基)-6-羧基-2-乙基苯并咪唑、0.272g N,N'-羰基二咪唑、0.170g 2-氨基-1,3,4-噻二唑和 0.256g 重氮双环十一碳烯生成 0.234g 题述的化合物(339), 其特性为:

30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.45(3\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 2.90(2\text{H}, \text{q}, J=7.5\text{Hz}),$

5.53(2H, s), 7.07(2H, d, J=8.3Hz), 7.33(1H, t, J=7.5Hz), 7.40(2H, t, J=7.3Hz), 7.52(4H, d, J=8.2Hz), 7.89(1H, d, J=8.5Hz), 8.08(1H, dd, J=8.5 and 1.6Hz), 8.34(1H, d, J=1.2Hz), 7.60(1H, s), 12.26(1H, s).

IR(Nujol) : 1654cm⁻¹.

5 mp : 230.1-233.4°C

实施例 278

1-(4-联苯甲基)-2-乙基-6-(四唑-5-基氨基甲酰基)苯并咪唑(340)的合成

10 以实施例 98 相同的方式, 由 0.300g 1-(4-联苯甲基)-6-羧基-2-乙基苯并咪唑、0.272g N,N'-羰基二咪唑、0.143g 5-氨基四唑和 0.256g 重氮双环十一碳烯生成 0.135g 题述的化合物(340), 其特性为:

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.32(3H, t, J=7.5Hz), 2.93(2H, q, J=7.5Hz), 5.61(2H, s), 7.23(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.60-7.67(4H, m), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 7.98(1H, d, J=8.6Hz), 8.46(1H, s), 12.30(1H, s), 15.95(1H, s).

15 IR(Nujol) : 1667cm⁻¹.

mp : 273.1-276.0°C

实施例 279

20 1-(4-联苯甲基)-2-乙基-6-(1,3,4-三唑-3-基氨基甲酰基)苯并咪唑(341)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.300g 1-(4-联苯甲基)-6-羧基-2-乙基苯并咪唑、0.272g N,N'-羰基二咪唑、0.141g 3-氨基-1,3,4-三唑和 0.256g 重氮双环十一碳烯生成 0.224g 题述的化合物(341), 其特性为:

25 ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.33(3H, t, J=7.4Hz), 2.93(2H, q, J=7.4Hz), 5.63(2H, s), 7.17(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.65(4H, m), 7.78(1H, d, J=7.4Hz), 7.83(1H, dd, J=8.4 和 1.5Hz), 8.17(1H, s), 8.77(2H, s), 12.04(1H, s).

IR(Nujol) : 1675cm⁻¹.

mp : 263.4-266.2°C

实施例 280

30 1-(4-联苯甲基)-2-乙基-6-(1,3,4-三唑-2-基氨基甲酰基)苯并咪唑(342)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.300g 1-(4-联苯甲基)-6-羧基-2-乙基苯并咪唑、0.272g N,N'-羰基二咪唑、0.141g 2-氨基-1,3,4-三唑和 0.256g 重氮双环十一碳烯生成 0.215g 题述的化合物(342), 其特性为:
 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 1.31(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.92(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 5.60(2H, s), 7.23(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.34(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.60-7.66(4H, m), 7.72(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.78(1H, s), 7.95(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.43(1H, s), 11.85(1H, s), 13.57(1H, s).
 $\text{IR}(\text{Nujol})$: 1659cm^{-1} .
 mp : $306.0^\circ\text{C}(\text{decomp.})$

实施例 281

10 1-(4-联苯甲基)-2-乙基-6-(3-吡啶氨基甲酰基)苯并咪唑(343)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.300g 1-(4-联苯甲基)-6-羧基-2-乙基苯并咪唑、0.272g N,N'-羰基二咪唑、0.158g 3-氨基吡啶和 0.256g 重氮双环十一碳烯生成 0.229g 题述的化合物(343), 其特性为:

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.47(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.93(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 5.45(2H, s), 7.10(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.29-7.36(2H, m), 7.42(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.53(4H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.97(1H, s), 7.98(1H, s), 8.27(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.38(1H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 8.68(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$).
 $\text{IR}(\text{Nujol})$: 1644cm^{-1} .
20 mp : $124.4-125.6^\circ\text{C}$

实施例 282

1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-6-(2-吡啶氨基甲酰基)苯并咪唑(344)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.300g 6-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑、0.290g N,N'-羰基二咪唑、0.168g 2-氨基吡啶和 0.273g 重氮双环十一碳烯生成 0.152g 题述的化合物(344), 其特性为:

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.59(3H, s), 5.43(2H, s), 6.33(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.06-7.10(2H, m), 7.50(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.77(1H, dt, $J=7.8$ 和 1.9Hz), 7.83(2H, s), 7.88(1H, s), 8.30(1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 8.39(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.78(1H, s).
30 $\text{IR}(\text{Nujol})$: 1666cm^{-1} .
 mp : $157.4-159.2^\circ\text{C}$

实施例 283

1 - (4 - 联苯甲基) - 2 - 乙基 - 6 - (4 - 吡啶氨基甲酰基) 苯并咪唑(345)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.300g 1 - (4 - 联苯甲基) - 6 - 羧基 - 2 - 乙基苯并咪唑、0.272g N,N'- 羰基二咪唑、0.158g 4 - 氨基吡啶和 0.256g 重氮双环十一碳烯生成 0.153g 题述的化合物(345), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.48(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 2.94(2\text{H}, \text{q}, J=7.4\text{Hz}), 5.45(2\text{H}, \text{s}), 7.10(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.35(1\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 7.42(2\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 7.50-7.60(6\text{H}, \text{m}), 7.691(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.86(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.95(1\text{H}, \text{s}), 7.99(1\text{H}, \text{br s}), 8.54(2\text{H}, \text{dd}, J=1.5 \text{ 和 } 4.7\text{Hz}).$

$\text{IR}(\text{Nujol}) : 1663\text{cm}^{-1}.$

$\text{mp} : 123.8-124.7^\circ\text{C}$

制备例 55

N - (1 - 丁磺酰基) - 4 - 乙酰氨基 - 3 - 硝基苯甲酰胺的制备

以制备例 28 相同的方式, 由 10.0g 4 - 乙酰氨基 - 3 - 硝基苯甲酸、9.40g N,N'- 羰基二咪唑、7.92g 1 - 丁磺酰胺和 8.83g 重氮双环十一碳烯生成 10.75g 题述的化合物, 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 0.87(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 1.37-1.44(2\text{H}, \text{m}), 1.64-1.71(2\text{H}, \text{m}), 2.12(3\text{H}, \text{s}), 3.52(2\text{H}, \text{t}, J=7.7\text{Hz}), 7.83(1\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 8.21(1\text{H}, \text{dd}, J=8.6 \text{ 和 } 2.1\text{Hz}), 8.54(1\text{H}, \text{d}, J=2.2\text{Hz}), 10.56(1\text{H}, \text{s}), 12.32(1\text{H}, \text{s})$

制备例 56

N - (1 - 丁磺酰基) - 3 - 氨基 - 4 - 乙酰氨基苯甲酰胺的制备

以制备例 29 相同的方式, 由 10.75g N - (1 - 丁磺酰基) - 4 - 乙酰氨基 - 3 - 硝基苯甲酰胺生成 3.04g 题述的化合物, 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 0.86(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 1.33-1.43(2\text{H}, \text{m}), 1.59-1.67(2\text{H}, \text{m}), 2.07(3\text{H}, \text{s}), 3.37-3.43(2\text{H}, \text{t}), 5.12(2\text{H}, \text{br s}), 7.13(1\text{H}, \text{dd}, J=8.2 \text{ 和 } 2.0\text{Hz}), 7.28(1\text{H}, \text{d}, J=1.9\text{Hz}), 7.40(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 9.09(1\text{H}, \text{s})$

制备例 57

N - (1 - 丁磺酰基) - 4 - 乙酰氨基 - 3 - [4 - (2 - 吡啶基) 苄基氨基] 苯甲酰

胺的制备

以制备例 32 相同的方式, 由 0.400g N-(1-丁磺酰基)-3-氨基-4-乙酰氨基苯甲酰胺和 0.477g 2-[(4-溴代甲基)苄基]吡啶生成题述化合物的粗产品。该产品立即在随后的反应中使用。

5 实施例 284

6-(1-丁磺酰氨基甲酰基)-1-[4-(2-吡啶基)苄基]-2-甲基苯并咪唑(346)的合成

以实施例 183 相同的方式, 由上述的 N-(1-丁磺酰基)-4-乙酰氨基-3-[4-(2-吡啶基)苄基氨基]苯甲酰胺的粗产品获得 0.330g 题述的化

10 合物(346), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 0.82(3\text{H}, \text{t}), 1.37-1.46(2\text{H}, \text{m}), 1.54-1.61(2\text{H}, \text{m}), 2.54(3\text{H}, \text{s}), 3.10(2\text{H}, \text{t}, J=7.8\text{Hz}), 5.57(2\text{H}, \text{s}), 7.19(2\text{H}, \text{d}, J=7.5\text{Hz}), 7.33(1\text{H}, \text{t}, J=5.2\text{Hz}), 7.49(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.82-7.87(2\text{H}, \text{m}), 7.90(1\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 8.01-8.04(3\text{H}, \text{m}), 8.63(1\text{H}, \text{d}, J=4.2\text{Hz})$.

15 $\text{IR}(\text{Nujol}) : 1722\text{cm}^{-1}$.

$\text{mp} : 292.4-298.4^\circ\text{C}$

实施例 285

5-氯磺酰基-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑(347)和 6-氯磺酰基-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑(348)的合成

20 将 4g 1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑加到 20ml 的冰浴的氯磺酸中, 室温下搅拌混合物 24 小时, 然后在 80 °C 下再搅拌 1.5 小时。将反应液倒入冰水, 析出的胶状固体物质经过滤分离后, 可获得题述化合物(347)和(348)的混合物。该混合物立即用在随后的反应中。

实施例 286

25 5-氨基磺酰基-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑(349)和 6-氨基磺酰基-1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基苯并咪唑(350)的合成

室温下, 向实施例 285 中所得到的化合物(347)和(348)的混合物中立即用 100ml 25 % 的液氨, 进行处理 1 小时。经过滤分离出固体物质, 可得到 2.68g 题述化合物(349)和(350)的 1: 1 比例的混合物, 该混合物的特性为:

30 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta) : 2.52(3/2\text{H}, \text{s}), 2.54(3/2\text{H}, \text{s}), 5.54(2\text{H}, \text{s}), 6.55(1\text{H}, \text{d}, J=6.9\text{Hz}), 7.17(1\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 7.52(1\text{H}, \text{s}), 7.65-7.78(2\text{H}, \text{m}), 7.82(1/2\text{H}, \text{s}), 8.11(1/2\text{H}, \text{s})$

实施例 287

6 - (正 - 戊酰氨基磺酰基) - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(351)和 5 - (正 - 戊酰氨基磺酰基) - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑(352)的合成

- 5 将 1ml 氯仿, 0.56l 三乙基胺和 0.326g 正 - 戊酰氯加入到 0.500g 5 - 氨基磺酰基 - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑和 6 - 氨基磺酰基 - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 2 - 甲基苯并咪唑的 1: 1 比例的混合物中, 室温下搅拌混合物 48 小时。向反应物中加水使反应停止, 并以氯仿萃取反应溶液。将有机层干燥、浓缩, 并且经硅胶柱色谱(洗脱剂为氯仿和甲醇按 95: 5 的比例的混合物)纯化后, 可得到 0.360g 题述化合物(351)和(352)的混合物。接着将该混合物经过中压硅胶柱色谱(洗脱剂: 己烷和乙酸乙酯按照 1: 1 到 1: 4 的比例的混合物)纯化后, 可得到 0.95g 题述化合物(351)和 0.45g 题述化合物(352)。

化合物(351)的特性:

- 15 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 0.74(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 1.09(2\text{H}, \text{m}), 1.31(2\text{H}, \text{m}), 2.10(2\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 2.53(3\text{H}, \text{s}), 5.63(2\text{H}, \text{s}), 6.60(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.32(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.67-7.77(3\text{H}, \text{m}), 7.93(1\text{H}, \text{s})$.
 $\text{IR}(\text{KBr}) : 1726\text{cm}^{-1}$.
 $\text{mp} : 207.5-210.0^\circ\text{C}$.
 $\text{Mass}(\text{FD}) : m/e 454(\text{M}+1)$

- 20 化合物(352)的特性:

- $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 0.75(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 1.11(2\text{H}, \text{m}), 1.34(2\text{H}, \text{m}), 2.13(2\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 2.51(3\text{H}, \text{s}), 5.59(2\text{H}, \text{s}), 6.57(1\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.32(1\text{H}, \text{dd}, J=2.2 \text{ 和 } 8.4\text{Hz}), 7.57(1\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.67(1\text{H}, \text{dd}, J=1.6 \text{ 和 } 8.6\text{Hz}), 7.73(1\text{H}, \text{d}, J=2.1\text{Hz}), 8.08(1\text{H}, \text{d}, J=1.6\text{Hz})$.
25 $\text{IR}(\text{KBr}) : 1706\text{cm}^{-1}$.
 $\text{mp} : 213.0-216.0^\circ\text{C}$

实施例 288

2,4 - 二甲基 - 6 - 甲氧羰基苯并咪唑的合成

- 按照《Journal of Medicinal Chemistry, 医药化学通信》(1993, 36, 4040 - 4051)中所述方法, 由甲基 4 - 氨基 - 3 - 甲基苯甲酸酯得到甲基 4 - 乙酰氨基 - 5 - 氨基 - 3 - 甲基苯甲酸酯。接着, 将该化合物于乙酸中回流加
- 30

热 2 小时后, 可得到题述的化合物, 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.55(3\text{H}, \text{s}), 2.62(3\text{H}, \text{s}), 3.91(3\text{H}, \text{s}),$
 $7.74(1\text{H}, \text{s}), 8.07(1\text{H}, \text{s}), 10.65(1\text{H}, \text{br s})$

实施例 289

5 1-(2,4-二氯苄基)-2,4-二甲基-6-甲氧羰基苯并咪唑(353)的合成

将含有 0.900g 2,4-二甲基-6-甲氧羰基苯并咪唑、1.20g 2,4-二氯苄基氯、0.200g 碘化钠、0.610g 碳酸钾和 4ml N,N-二甲基甲酰胺的混合物在 80℃ 下搅拌 16 小时。减压下将有机溶剂蒸馏出后, 以乙酸乙酯和水对残余物进行萃取。浓缩有机层, 并向其中加入己烷使其结晶。晶体经过滤分

10 离, 干燥后, 可得到 1.08g 题述的化合物(353), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 2.58(3\text{H}, \text{s}), 2.71(3\text{H}, \text{s}), 3.90(3\text{H}, \text{s}),$
 $5.39(2\text{H}, \text{s}), 6.30(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.07(1\text{H}, \text{dd}, J=8.4 \text{ 和 } 2.0\text{Hz}),$
 $7.49(1\text{H}, \text{d}, J=2.0\text{Hz}), 7.75(1\text{H}, \text{s}), 7.81(1\text{H}, \text{s})$

实施例 290

15 6-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-2,4-二甲基苯并咪唑(354)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 0.510g 1-(2,4-二氯苄基)-2,4-二甲基-6-甲氧羰基苯并咪唑生成 0.435g 题述的化合物(354), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 2.51(3\text{H}, \text{s}), 2.55(3\text{H}, \text{s}), 5.57(2\text{H}, \text{s}),$
 $6.49(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.31(1\text{H}, \text{dd}, J=8.4 \text{ 和 } 2.2\text{Hz}), 7.62(1\text{H}, \text{s}),$
20 $7.72(1\text{H}, \text{d}, J=2.0\text{Hz}), 7.78(1\text{H}, \text{s}), 12.64(1\text{H}, \text{br s})$

实施例 291

6-(1-丁磺酰氨基甲酰基)-1-(2,4-二氯苄基)-2,4-二甲基苯并咪唑
(355)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.417g 6-羧基-1-(2,4-二氯苄基)-
25 -2,4-二甲基苯并咪唑、0.290g N,N'-羰基二咪唑、0.246g 1-丁磺酰胺
和 0.273g 重氮双环十一碳烯生成 0.468g 题述的化合物(355), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 0.84(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 1.38(2\text{H}, \text{m}), 1.64(2\text{H},$
 $\text{m}), 2.49(3\text{H}, \text{s}), 2.56(3\text{H}, \text{s}), 3.48(2\text{H}, \text{t}), 5.55(2\text{H}, \text{s}), 6.40(1\text{H},$
 $\text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.31(1\text{H}, \text{dd}, J=2.1 \text{ 和 } 8.4\text{Hz}), 7.64(1\text{H}, \text{s}), 7.75(1\text{H},$
30 $\text{d}, J=2.1\text{Hz}), 7.90(1\text{H}, \text{s}), 11.79(1\text{H}, \text{br s}).$

IR(Nujol) : 1682cm^{-1} .

mp : $180.0-181.5^\circ\text{C}$

制备例 58

4 - 苯氧基苄基醇的制备

将 0.48g 氢硼化钠加到含 4.96g 4 - 苯氧基苯甲醛的 20ml 乙醇溶液中，
5 室温下搅拌混合物 1.5 小时。待浓缩完全后，用叔 - 丁基甲基醚和水对残余物进行萃取。浓缩有机层，可得到 4.84g 题述的化合物，其特性为：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 4.67(2\text{H}, \text{d}, J=5.7\text{Hz}), 6.99-7.01(4\text{H}, \text{m}), 7.10(1\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 7.32-7.35(4\text{H}, \text{m})$

制备例 59

10 4 - 苯氧苄基氯的制备

将 13.34g 亚硫酸氯(thionyl chloride)加到 4.06g 4 - 苯氧苄基醇中，80℃下搅拌混合物 3.5 小时。待浓缩完全后，用乙酸乙酯和水对反应物进行萃取。浓缩有机层，可得到 4.31g 题述的化合物，其特性为：

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 4.58(2\text{H}, \text{s}), 6.96-7.03(4\text{H}, \text{m}), 7.11-7.14(1\text{H}, \text{m}), 7.32-7.37(4\text{H}, \text{m})$

实施例 292

6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - (4 - 苯氧苄基)苯并咪唑(356)的合成

以实施例 263 相同的方式，由 0.56g 乙基 4 - 乙酰氨基 - 3 - 氨基苯甲酸酯、0.33g 碳酸钠、0.12g 碘化钠和 0.66g 4 - 苯氧苄基氯生成 0.49g 乙基
20 4 - 乙酰氨基 - 3 - [(4 - 苯氧)苄基氨基]苯甲酸酯。接着，可将该化合物转化为 0.44g 题述的化合物(356)。

乙基 4 - 乙酰氨基 - 3 - [(4 - 苯氧)苄基氨基]苯甲酸酯的特性：

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.37(3\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 2.04(3\text{H}, \text{s}), 4.18(1\text{H}, \text{br s}), 4.31-4.36(4\text{H}, \text{m}), 6.98-7.02(4\text{H}, \text{m}), 7.09-7.12(1\text{H}, \text{m}), 7.27-7.51(8\text{H}, \text{m})$

化合物(356)的特性：

30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.40(3\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 2.61(3\text{H}, \text{s}), 4.39(2\text{H}, \text{q}, J=7.1\text{Hz}), 5.35(2\text{H}, \text{s}), 6.92-6.95(2\text{H}, \text{m}), 6.97-7.00(2\text{H}, \text{m}), 7.02(2\text{H}, \text{d}, J=8.7\text{Hz}), 7.09-7.13(1\text{H}, \text{m}), 7.31-7.34(2\text{H}, \text{m}), 7.72(1\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.98(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5 \text{ 和 } 8.4\text{Hz}), 8.04(1\text{H}, \text{d}, J=1.2\text{Hz})$

实施例 293

6 - 羧基 - 2 - 甲基 - 1 - (4 - 苯氧苄基)苯并咪唑(357)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 0.44g 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - (4 - 苯氧)苄基苯并咪唑生成 0.37g 题述的化合物(357), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 2.57(3H, s), 5.54(2H, s), 6.95-6.97(4H, m),
5 7.09-7.13(3H, m), 7.33-7.37(2H, m), 7.60(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$),
7.78(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.07(1H, s), 12.72(1H, br s)

实施例 294

6 - (1 - 丁磺酰氨基甲酰基) - 2 - 甲基 - 1 - (4 - 苯氧苄基)苯并咪唑(358)的合成

10 以实施例 98 相同的方式, 由 0.36g 6 - 羧基 - 2 - 甲基 - 1 - (4 - 苯氧苄基)苯并咪唑、0.24g N,N' -羰基二咪唑、0.21g 1 - 丁磺酰胺和 0.23g 重氮双环十一碳烯得到 0.19g 题述的化合物(358), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 0.85(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.40(2H, m), 1.68(2H, m),
15 2.54(3H, s), 3.52(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 5.51(2H, s), 6.96-6.98(4H, m),
7.11(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.17(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.34-7.37(2H, m),
7.64(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.79(1H, dd, $J=1.5$ 和 8.5Hz), 8.24(1H, s),
11.92(1H, br s).

$\text{IR}(\text{Nujol})$: 1632cm^{-1} .

mp : $183.4-184.4^\circ\text{C}$

实施例 295

20 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 吡啶甲基)苯并咪唑(359)的合成

以实施例 263 相同的方式, 由 0.600g 乙基 4 - 乙酰氨基 - 3 - 氨基苯甲酸酯、0.450g 碳酸钾、0.122g 碘化钠和 0.413g 2 - 氯甲基吡啶生成 0.656g 题述的化合物(359)。该化合物立即用于随后的反应中。

实施例 296

25 6 - 羧基 - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 吡啶甲基)苯并咪唑(360)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 0.656g 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 吡啶甲基)苯并咪唑生成 0.532g 题述的化合物(360), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 2.56(3H, s), 5.56(2H, s), 7.22(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$),
30 7.28(1H, dd, $J=5.0$ and 7.1Hz), 7.45(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$),
7.74-7.79(2H, m), 7.95(1H, s), 8.48(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

实施例 297

1 - (丁磺酰氨基甲酰基) - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 吡啶甲基) 苯并咪唑(361)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.500g 6 - 羧基 - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 吡啶甲基) 苯并咪唑、 0.394g N,N' - 羰基二咪唑、 0.334g 1 - 丁磺酰胺和

5 0.370g 重氮双环十一碳烯生成 0.142g 题述化合物(361), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 0.83(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.28-1.36(2H, m), 1.52-1.58(2H, m), 2.55(3H, s), 3.06(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 5.56(2H, s), 7.17(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.29(1H, dd, $J=4.2$ 和 7.3Hz), 7.43(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.77(1H, dt, $J=1.8$ 和 7.7Hz), 7.81(1H, dd, $J=1.4$ 和 8.4Hz), 7.96(1H, s), 8.50(1H, d, $J=4.7\text{Hz}$)

10 IR(Nujol) : 1674cm^{-1} .

mp : 139°C (decomp.)

实施例 298

6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - (4 - 硝基苄基) 苯并咪唑(362)的合成

以实施例 263 相同的方式, 由 0.67g 乙基 4 - 乙酰氨基 - 3 - 氨基苯甲酸酯、 0.39g 碳酸钠、 0.14g 碘化钠和 0.78g 4 - 硝基二苄基溴生成 0.51g 题述的化合物(362), 其特性为:

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.39(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.49(2H, s), 7.20(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.94(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 8.01(1H, dd, $J=1.4$ 和 8.5Hz), 8.20(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

实施例 299

1 - (4 - 氨基苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑(363)的合成

将 6ml 乙醇和 0.8ml 乙酸加到 0.50g 1 - (4 - 硝基苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑和 0.47g 还原铁中, 并且混合物回流加热 4.5 小时。用水和乙酸乙酯对反应物进行萃取。将有机层水洗、干燥, 并在减压下浓缩后, 25 可得到 0.46g 题述的化合物(363), 其特性为:

30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.40(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.25(2H, s), 6.61(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.87(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.96(1H, dd, $J=1.5$ 和 8.4Hz), 8.05(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$).

实施例 300

1 - [(4 - 苯甲酰氨基)苄基] - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑(364)的合成

将含有 0.25g 苯甲酰氯的 4ml 氯仿溶液加到含有 0.45g 1 - (4 - 氨基苄基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑和 0.15g 吡啶的 8ml 氯仿溶液中, 室温下搅拌混合物 16 小时。先以水再以氯仿对反应物进行萃取。将有机层在

5 减压下浓缩后, 可得到 0.33g 题述的化合物(364), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.40(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.37(2H, s), 7.06(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.46-7.50(2H, m), 7.53-7.57(1H, m), 7.61(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.84-7.86(2H, m), 7.89(1H, br s), 7.98(1H, dd, $J=1.5$ 和 8.5Hz), 8.03(1H, s).

10

实施例 301

1 - [(4 - 苯甲酰氨基)苄基] - 6 - 羧基 - 2 - 甲基苯并咪唑(365)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 0.31g 1 - [(4 - 苯甲酰氨基)苄基] - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 苯并咪唑生成 0.28g 题述的化合物(365), 其特性为:

15 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 2.58(3H, s), 5.52(2H, s), 7.12(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.48-7.52(2H, m), 7.54-7.58(1H, m), 7.61(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.73(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.79(1H, dd, $J=1.5$ 和 8.4Hz), 7.90-7.92(2H, m), 8.07(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 10.26(1H, s), 12.73(1H, br s).

20 实施例 302

1 - [(4 - 苯甲酰氨基)苄基] - 6 - (1 - 丁磺酰氨基甲酰基) - 2 - 甲基苯并咪唑(366)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.26g 1 - [(4 - 苯甲酰氨基)苄基] - 6 - 羧基 - 2 - 甲基苯并咪唑、0.17g N,N' -羰基二咪唑、0.14g 1 - 丁磺酰胺和

25 0.16g 重氮双环十一碳烯得到 0.14g 题述的化合物(366), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 0.85(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.40(2H, m), 1.68(2H, m), 2.56(3H, s), 3.52(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 5.50(2H, s), 7.15(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.50(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.55-7.59(1H, m), 7.64(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.74(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.79(1H, dd, $J=1.6$ 和 8.5Hz), 7.90-7.92(2H, m), 8.24(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 10.27(1H, s), 11.92(1H, br s).

30

$\text{IR}(\text{Nujol})$: 1693cm^{-1} .

mp : $267.5-268.1^\circ\text{C}$.

实施例 303

6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - [4 - (2 - 苯基乙烯基)苄基]苯并咪唑(367)的合成

以实施例 263 相同的方式, 由 0.405g 乙基 4 - 乙酰氨基 - 3 - 氨基苯甲酸酯、0.253g 碳酸钾、0.082g 碘化钠和 0.500g 4 - 氯甲基苌生成 0.320g 题述的化合物(367), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.40(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.6(3H, s), 4.38(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.38(2H, s), 7.01-7.09(4H, m), 7.26(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.35(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.45(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.49(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.99(1H, dd, $J=1.5$ 和 8.4Hz), 8.30(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$).

实施例 304

6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - [4 - (2 - 苯乙基)苄基]苯并咪唑(368)的合成

在 N_2 气下, 将含钨 5 % 的钨碳催化剂(以碳为载体)加到含有 0.320g 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - [4 - (2 - 苯乙基)苄基]苯并咪唑的 10ml 乙醇溶液中, 在 H_2 气下将混合物搅拌 23 小时。经过液分离出固体特质, 将滤液浓缩后, 可得到题述的化合物(368)。该化合物立即用于随后的反应。

实施例 305

6 - 羧基 - 2 - 甲基 - 1 - [4 - (2 - 苯乙基)]苄基苯并咪唑(369)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 0.283g 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - [4 - (2 - 苯乙基)苄基] - 苯并咪唑生成 0.242g 题述的化合物(369), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 2.56(3H, s), 2.82(4H, s), 5.51(2H, s), 7.02(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.11-7.27(7H, m), 7.61(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.78(1H, dd, $J=1.5$ 和 $8.04(1\text{H}, \text{s})$, 12.72(1H, s).

25 实施例 306

6 - (1 - 丁磺酰氨基甲酰基) - 2 - 甲基 - [4 - (2 - 苯乙基)苄基]苯并咪唑(370)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.225g 6 - 羧基 - 2 - 甲基 - 1 - [4 - (2 - 苯乙基)苄基] - 苯并咪唑、1.214g N,N - 羧基二咪唑、0.167g 1 - 丁磺酰胺和 0.185g 重氮双环十一碳烯生成 0.249g 题述的化合物(370), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 0.86(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.35-1.42(2H, m),

1.63-1.71(2H, m), 2.53(3H, s), 2.83(4H, s), 3.52(2H, t, J=7.7Hz), 5.49(2H, s), 7.04(2H, d, J=8.0Hz), 7.12-7.25(7H, m), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, dd, J=1.7 和 8.5Hz), 8.22(1H, d, J=1.3Hz), 11.92(1H, s).

IR(Nujol) : 1682cm⁻¹.

5 mp : 95.4-99.0°C.

制备例 60

4 - 苯甲酰基苄基溴的制备

以制备例 48 相同的方式, 由 3.92g 4 - 甲基二苯甲酮、 4.28g N - 溴代琥珀酰亚胺和 0.40g 2,2' - 偶氮二异丁腈生成 5.28g 题述的化合物, 其特性

10 为:

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 4.54(2H, s), 7.47-7.52(4H, m), 7.58-7.62(1H, m), 7.77-7.82(4H, m).

实施例 307

1 - [(4 - 苯甲酰基)苄基] - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑(371)的合成

15 以实施例 263 相同的方式, 由 0.56g 乙基 4 - 乙酰氨基 - 3 - 氨基苯甲酸酯、 0.33g 碳酸钠、 0.11g 碘化钠和 0.83g 4 - 苯甲酰基苄基溴生成 0.70g 题述的化合物(371), 其特性为:

20 ¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.40(3H, t, J=7.2Hz), 2.61(3H, s), 4.39(2H, q, J=7.2Hz), 5.47(2H, s), 7.14(2H, d, J=8.2Hz), 7.45-7.48(2H, m), 7.56-7.60(1H, m), 7.74-7.77(5H, m), 7.99-8.02(2H, m).

实施例 308

1 - [(4 - 苯甲酰基)苄基] - 6 - 羧基 - 2 - 甲基苯并咪唑(372)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 0.68g 1 - [(4 - 苯甲酰基)苄基] - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑生成 0.55g 题述的化合物(372), 其特性为:

25 ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.57(3H, s), 5.71(2H, s), 7.25(2H, d, J=8.2Hz), 7.52(2H, t, J=7.7Hz), 7.62-7.66(2H, m), 7.68-7.72(4H, m), 7.80(1H, dd, J=1.3 和 8.4Hz), 8.08(1H, d, J=1.1Hz), 12.72(1H, br s).

实施例 309

30 1 - [(4 - 苯甲酰基)苄基] - 6 - (1 - 丁磺酰氨基甲酰基) - 2 - 甲基苯并咪唑(373)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.52g 1 - [(4 - 苯甲酰基)苄基] - 6 - 羧基 - 2 - 甲基苯并咪唑、 0.34g N,N' - 羰基二咪唑、 0.29g 1 - 丁磺酰胺和 0.32g 重氮双环十一碳烯生成 0.13g 题述的化合物(373), 其特性为:

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.38(2H, m), 1.66(2H, m), 2.54(3H, s), 3.48(2H, t, J=7.7Hz), 5.67(2H, s), 7.27(2H, d, J=8.2Hz), 7.51-7.55(2H, m), 7.63-7.73(6H, m), 7.81(1H, dd, J=1.6 and 8.5Hz), 8.21(1H, d, J=1.4Hz).

IR(Nujol) : 1660cm⁻¹.

mp : 111.0-112.4°C.

Mass(FAB) : m/e 490(M+1).

10 实施例 310

6 - 羧基 - 2 - 甲基 - [4 - (2 - 苯乙烯基)苄基]苯并咪唑(374)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 0.500g 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - [4 - (2 - 苯乙烯基)苄基]苯并咪唑生成 0.237g 题述的化合物(374), 其特性为:

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.59(3H, s), 5.58(2H, s), 7.12(2H, d, J=8.2Hz), 7.21(2H, s), 7.26(1H, t, J=7.4Hz), 7.36(2H, t, J=7.6Hz), 7.57(4H, d, J=8.0Hz), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 和 8.4Hz), 8.07(1H, d, J=1.2Hz), 12.73(1H, s).

实施例 311

6 - (1 - 丁磺酰氨基甲酰基) - 2 - 甲基 - [4 - (2 - 苯乙烯基)苄基]苯并咪唑 (375)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.237g 6 - 羧基 - 2 - 甲基 - [4 - (2 - 苯乙烯基)苄基]苯并咪唑、 0.209g N,N' - 羰基二咪唑、 0.76g 1 - 丁磺酰胺和 0.195g 重氮双环十一碳烯生成 0.239g 题述的化合物(375), 其特性为:

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.35-1.43(2H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.56(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.6Hz), 5.55(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.2Hz), 7.22(2H, s), 7.26(1H, t, J=7.4Hz), 7.36(2H, t, J=7.6Hz), 7.57(1H, d, J=7.3Hz), 7.58(1H, d, J=8.2Hz), 7.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 8.24(1H, s), 11.93(1H, brs).

IR(Nujol) : 1680cm⁻¹.

mp : 140.3-143.4°C.

30 实施例 312

1 - (氧苄 - 2 - 基甲基) - 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑(376)的合成

以实施例 263 相同的方式, 由 0.480g 乙基 4 - 乙酰氨基 - 3 - 氨基苯甲酸酯、 0.274g 碳酸钠、 0.097g 碘化钠和 0.56g 2 - 溴甲基氧苄生成 0.47g 题述的化合物(376), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.38(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.62(3H, s), 4.36(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.54(2H, s), 7.19(1H, dd, $J=1.6$ 和 8.5Hz), 7.32(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.43-7.59(4H, m), 7.76(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.85(1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 8.00(1H, dd, $J=1.3$ 和 8.4Hz), 8.07(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$).

实施例 313

6 - 羧基 - 1 - (氧苄 - 2 - 基甲基) - 2 - 甲基苯并咪唑(377)的合成

10 以实施例 53 相同的方式, 由 0.46g 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基苯并咪唑生成 0.336g 题述的化合物(377), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 2.63(3H, s), 5.71(2H, s), 7.27(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.36(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.50(1H, t), 7.61-7.68(3H, m), 7.78(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.97(1H, s), 7.07-8.11(2H, m).

15 实施例 314

1 - (氧苄 - 2 - 基甲基) - 6 - (1 - 丁磺酰氨基甲酰基) - 2 - 甲基苯并咪唑(378)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.255g 6 - 羧基 - 1 - (氧苄 - 2 - 基甲基) - 2 - 甲基苯并咪唑、 0.197g $\text{N,N}'$ - 羰基二咪唑、 0.167g 1 - 丁磺酰胺和
20 0.185g 重氮双环十一碳烯生成 0.249g 题述的化合物(378), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 0.81(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.36(2H, m), 1.65(2H, m), 2.60(3H, s), 3.50(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.69(2H, s), 7.29(1H, dd, $J=1.96$ 和 8.7Hz), 7.34-7.38(1H, m), 7.48-7.52(1H, m), 7.63-7.68(3H, m), 7.81(1H, dd, $J=1.7$ 和 8.5Hz), 8.00(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 8.94(1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 8.28(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 12.70(1H, br s).

25 $\text{IR}(\text{Nujol})$: 1682cm^{-1} .

mp : $224.1-229.8^\circ\text{C}$.

制备例 61

$\text{N} - 1 - \text{丁磺酰基} - 3 - \text{乙酰氨基} - 4 - \text{硝基苯甲酰胺}$ 的制备

以制备例 28 相同的方式, 由 5.15g 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酸、
30 5.59g $\text{N,N}'$ - 羰基二咪唑、 4.73g 1 - 丁磺酰胺和 5.25g 重氮双环十一碳烯生成 6.30g 题述的化合物, 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 0.87(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.40(2H, m), 1.68(2H, m), 2.07(3H, s), 3.51(2H, t), 7.83(1H, dd, $J=1.8$ 和 8.5Hz), 8.03(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 10.43(1H, s), 12.64(1H, br s).

5 制备例 62

N - 1 - 丁磺酰基 - 3 - 氨基 - 4 - 硝基苯甲酰胺的制备

室温下, 将含有 6.30g N - 1 - 丁磺酰基 - 3 - 乙酰氨基 - 4 - 硝基苯甲酰胺、10 % 的氢氧化钠水溶液、300ml 乙醇和 200ml 水的混合物搅拌 4 小时, 然后在 50°C 下搅拌 3 小时。将溶剂蒸馏出大约为一半的体积, 再用
10 10 % 的盐酸调节残余物的 pH 值为 2。收集沉下的晶体, 减压下将其干燥, 可得到 5.22g 题述的化合物, 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 0.87(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.40(2H, m), 1.66(2H, m), 3.49(2H, m), 6.99(1H, dd, $J=1.8$ 和 9.0Hz), 7.49(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.55(2H, br s), 8.04(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 12.28(1H, br s).

15 制备例 63

N - 1 - 丁磺酰基 - 3 - (2,4 - 二氯苄基氨基) - 4 - 硝基苯甲酰胺的制备

将含有 1.10g N - 1 - 丁磺酰基 - 3 - 氨基 - 4 - 硝基苯甲酰胺、0.273g 碘化钠、1.54g 碳酸钾、2.17g 2,4 - 二氯苄基氯和 10ml 的甲醇的混合溶液在 60°C 下, 搅拌 24 小时。接着将 2.00g 2,4 - 二氯苄基氯加入该液中, 在 60°C
20 $^\circ\text{C}$ 加热混合物 36 小时。向反应液中加乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液; N - 1 - 丁磺酰基 - 3 - (2,4 - 二氯苄基氨基) - 4 - 硝基苯甲酰胺在水层中被萃取。将有机层浓缩后, 可得到 0.885g 题述的化合物, 其特性为:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 0.81(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.29(2H, m), 1.49(2H, m), 2.97(2H, m), 4.66(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$),
25 7.27(1H, s), 7.31(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.37(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.65(1H, s), 8.04(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.57(1H, t).

制备例 64

N - 1 - 丁磺酰基 - 4 - 氨基 - 3 - (2,4 - 二氯苄基氨基)苯甲酰胺的制备

室温下, 将 0.505g N - 1 - 丁磺酰基 - 3 - (2,4 - 二氯苄基氨基) - 4 -
30 - 硝基苯甲酰胺加到 1.32g 的连二亚硫酸钠、1ml 乙醇、1ml 四氢呋喃和 1ml 水的混合物中。回流加热混合物 40 分钟。减压下蒸馏出溶剂, 并向残余物

中加水。收集所沉下的固体物质，并将其干燥。接着，所得物质以 10ml 的甲醇和 3ml 的水的混合溶液洗涤，干燥后可得到 0.220g 题述的化合物，其特性为：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.93(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.45(2H, m), 1.83(2H, m), 3.57(2H, m), 5.45(2H, s), 6.36(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.11(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.51(1H, s), 7.75(1H, d), 7.79(1H, d), 7.88(1H, s).

实施例 315

6 - (1 - 丁磺酰基氨基甲酰基) - 1 - (2,4 - 二氯苄基) - 2 - 羟基苯并咪唑 (379) 的合成

10 将 0.220mg 的 N - 1 - 丁磺酰基 - 4 - 氨基 - 3 - (2,4 - 二氯苄基氨基) 苯甲酰胺、0.3ml 四甲氧基甲烷和 2.0ml 乙酸的混合物在 60 °C 下搅拌 4 小时。减压下，将乙酸蒸馏出，并用氯仿和水对残余物进行萃取。浓缩氯仿层，并将 4.0ml 甲醇和 36 % 的盐酸(4 滴)加到残余物中。60 °C 下搅拌混合物 2 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液中和反应液。沉下的晶体以水洗涤，并将其干燥，
15 可得到 0.207g 题述的化合物，其特性为：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.83(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.36(2H, m), 1.61(2H, m), 3.40(2H, m), 5.08(2H, s), 6.94(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.11(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.36(1H, dd, $J=2.0$ 和 8.4Hz), 7.58(1H, s), 7.68-7.73(2H, m), 11.47(1H, br s), 11.77(1H, br s).

20 IR(Nujol) : 1689cm^{-1} .

mp : $254-256^\circ\text{C}$.

Mass(FD) : m/e 455(M).

实施例 316

6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 喹啉基甲基)苯并咪唑(380)的合成

25 根据实施例 263, 由 2.22g 乙基 4 - 乙酰氨基 - 3 - 氨基苯甲酸酯、1.27g 碳酸钠、0.45g 碘化钠和 2.28g 2 - 溴代甲基喹啉生成 0.87g 题述的化合物 (380), 其特性为：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.27(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.62(3H, s), 4.26(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.85(2H, s), 7.35(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.58(1H, m), 7.63(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.73(1H, m), 7.78(1H, dd, $J=1.3$ 和 8.4Hz), 7.86(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.95(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.14(1H, s), 8.36(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

实施例 317

6 - 羧基 - 2 - 甲基 - (2 - 喹啉基甲基)苯并咪唑(381)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 0.85g 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 喹啉基甲基)苯并咪唑生成 0.46g 题述的化合物(381), 其特性为:

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 2.62(3H, s), 5.83(2H, s), 7.35(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.57(1H, m), 7.60(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.72(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.77(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.94(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.11(1H, s), 8.35(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

实施例 318

10 6 - (1 - 丁磺酰氨基甲酰基) - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 喹啉基甲基)苯并咪唑(382)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.222g 6 - 羧基 - 2 - 甲基 - 1 - (2 - 喹啉基甲基)苯并咪唑、 0.195g N,N' - 羰基二咪唑、 0.165g 1 - 丁磺酰胺和 0.183g 重氮双环十一碳烯生成 0.088g 题述的化合物(382), 其特性为:

- 15 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 0.82(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.36(2H, m), 1.64(2H, m), 2.61(3H, s), 3.48(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 5.82(2H, s), 7.32(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.58(1H, m), 7.65(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.73(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.78(1H, m), 7.87(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.95(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.23(1H, s), 8.37(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 11.86(1H, brs).

$\text{IR}(\text{Nujol})$: 1684cm^{-1} .

- 20 mp : $185.5-187.5^\circ\text{C}$.

制备例 65

乙基 4 - 氨基 - 3 - (2,4 - 二氯苄基氨基)苯甲酸酯的制备

- 25 以制备例 64 相同的方式, 由 1.40g 3 - (2,4 - 二氯苄基氨基) - 4 - 硝基苯甲酸酯和 4.50g 连二亚硫酸钠生成题述化合物的粗产品。该化合物在下面的反应立即用到。

实施例 319

1 - (2,4 - 二氯苄基氨基) - 2 - 羟基 - 6 - 乙氧羰基苯并咪唑(383)的合成

- 30 以实施例 315 的相同方式, 由乙基 4 - 氨基 - 3 - (2,4 - 二氯苄基氨基)苯甲酸酯(由上述制备例 63 中得到)和 2.60g 四甲氧基甲烷生成 0.400g 题述的化合物(383), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.27(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.24(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.12(2H, s), 7.04(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.37(1H, dd, $J=2.1$ 和 8.4Hz), 7.51(1H, s), 7.67-7.72(2H, m), 11.37(1H, br s)

5 实施例 320

6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - [3 - (4 - 溴异喹啉基)甲基]苯并咪唑(384)的合成

以实施例 263 相同的方式, 由 0.87g 乙基 4 - 乙酰氨基 - 3 - 氨基苯甲酸酯、0.53g 碳酸钠、0.18g 碘化钠和 0.87g 4 - 溴 - 3 - 溴代甲基异喹啉生成 0.30g 题述的化合物(384), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.26(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.59(3H, s), 4.24(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.93(2H, s), 7.61(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.75-7.80(2H, m), 7.99(1H, m), 8.03(1H, s), 8.13(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.23(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.12(1H, s).

15 实施例 321

6 - 羧基 - 2 - 甲基 - [3 - (4 - 溴代异喹啉基)甲基]苯并咪唑(385)的合成

以实施例 53 相同的方式, 由 0.290g 6 - 乙氧羰基 - 2 - 甲基 - 1 - [3 - (4 - 溴代异喹啉基)甲基]苯并咪唑生成 0.118g 题述的化合物(385), 该化合物在下面的反应中立即使用。

20 实施例 322

6 - (1 - 丁磺酰氨基甲酰基) - 2 - 甲基 - 1 - [3 - (4 - 溴代异喹啉基)甲基]苯并咪唑(386)的合成

以实施例 98 相同的方式, 由 0.111g 6 - 羧基 - 2 - 甲基 - 1 - [3 - (4 - 溴代异喹啉) - 甲基]苯并咪唑、0.097g N,N' - 羧基二咪唑、0.082g 1 - 丁磺酰胺和 0.091g 重氮双环十一碳烯生成 0.075g 题述的化合物(386), 其特性为:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.81(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.35(2H, m), 1.62(2H, m), 2.54(3H, s), 3.46(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.91(2H, s), 7.63(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.76(1H, dd, $J=8.5$ and 1.4Hz), 7.79(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 8.00(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 8.08(1H, t, $J=1.1\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.24(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.11(1H, s), 11.81(1H, brs).

IR(Nujol) : 1678cm^{-1} .

mp : $258-259^\circ\text{C}$.

Mass(FAB) : m/e 515, 517(M+1). 193

从本发明的化合物中选择典型的化合物来作药物特性的测试。

测试实施例 1

在 3T3 - L1 细胞(preadipocytes)中甘油三酸酯累积的刺激活性

测试化合物

- 5 6 - 苄基磺酰基氨基甲酰基 - 2 - 环丙基 - 1 - (2 - 氟代苄基)苯并咪唑
所用设备

1. 离心仪: TOMY LC - 122

2. 保温箱: ESPEC BNA - 121D

3. 混合器: 自动 Labo - Mixer

- 10 6. 水浴: TAITEC PERSONAL - 11

5. 分光光度计: Shimadzu UV 可见分光光度计 UV - 160A

6. 24 孔板: IWAKI GLASS CORNING

所用试剂

1. 介质: Dulbecco 最小基本介质(MEM) + 5 % 胎儿小牛血清(FCS)

- 15 2. PBS(-): 具有下列组成的滤液

NaCl 0.8g/升 KCl 0.2 Na₂HPO₄ 1.15 KH₂PO₄ 0.2

3. EDTA 和胰蛋白酶的溶液

0.02 % EDTA + 0.25 % 胰蛋白酶/PBS(-)

4. 地塞米松: Sigma 生产

- 20 5. IBMX(3 - 异丁基 - 1 - 甲基黄嘌呤): Sigma 生产

6. 胰岛素: Sigma 生产

7. DMSO(二甲基亚砷): Wako 纯化学工业公司

8. TG 测试盒:

甘油三酸酯 - 测试 Wako(乙酰 - 丙酮法):

- 25 Wako 纯化学工业公司生产

9. 0.1N NaOH 溶液: 用蒸馏水将 1N NaOH 溶液稀释至 10 倍制得。

10. Bio - Rad 蛋白分析试剂: Bio - Rad 生产

11. 牛白蛋白: Sigma 生产

测试方法

- 30 3T3 - L1 细胞的制备

在 F 75 烧瓶中制备刚好在融合状态前的 3T3 - L1 细胞。除去介质, 用

5ml PBS(-)将残余物洗两次。用 EDTA 和胰蛋白酶溶液将细胞分离。加入 10ml 介质形成悬浮液。将悬浮液收集于 50ml 离心试管中, 并以 1000rpm 的速度离心 5 分钟。细胞沉淀, 并将上层清液去掉。再将细胞悬浮于 20ml 的介质中, 计数。调节悬浮液使细胞浓度达到 6×10^4 个细胞/毫升, 然后以每孔 1ml 的量将其接种到 24 孔板中。此时, 在 37°C 5 % CO_2 情况下, 在保温箱中保温两天。

地塞米松和 IBMX 的制备和加入

制备含 1mM 地塞米松和 500mM IBMX 的 DMSO 溶液。进一步用介质将此溶液稀释 1000 倍得到含 $1 \mu\text{m}$ 地塞米松和 0.5mM IBMX 的溶液。同时, 用介质将 DMSO 稀释形成 0.1 % 的 DMSO 溶液。

随后, 从保温箱中取出含有经孵化的 3T3 - L1 细胞的 24 孔板。采用显微镜可以鉴定细胞融合, 然后通过吸取除去介质。在 24 孔板的 2 孔中每孔加入 1ml 0.1 % DMSO 溶液, 其它 22 孔每孔加入 1ml 含 $1 \mu\text{m}$ 地塞米松和 0.5mM IBMX 溶液。此时, 在 37°C 在 5 % CO_2 气氛中将保温器保温 1 天。

15 测试化学试剂和胰岛的制备和加入。

将测试化学试剂用 DMSO 稀释至 $1 \times 10^{-2}\text{M}$, $1 \times 10^{-3}\text{M}$ 和 $1 \times 10^{-4}\text{M}$ 。再稀释 500 倍分别调节到 $2 \times 10^{-5}\text{M}$, $2 \times 10^{-6}\text{M}$ 和 $2 \times 10^{-7}\text{M}$ 。同时制得 0.2 % DMSO 溶液。

20 将已调节到 $100 \mu\text{m}$ (在 0.2 % 牛血清白蛋白(BSA)和 3mM HCl 中)并贮存在 -80°C 的胰岛素自然融化, 用介质稀释至 50,000 倍, 调节到 2nM。

随后, 将前一天加有地塞米松和 IBMX 的 24 孔板从保温箱中取出。用显微镜观察加入地塞米松和 IBMX 后细胞形状的变化。然后, 吸去介质。在前一天已加入 0.1 % DMSO 溶液的 2 孔中每孔加入 500 μl 0.2 % DMSO 溶液和介质(此时要求观察细胞状态)。其它 22 孔(含有地塞米松和 IBMX)的每孔加入 500 μl 0.2 % DMSO 溶液(两孔)或测试化学试剂(20 孔), 然后每孔加入 500 μl 胰岛素溶液。此时, 在 37°C 5 % CO_2 气氛中保温 4 - 5 天。

甘油三酸酯和蛋白质的测量

加入测试化学试剂和胰岛素溶液 4 到 5 天后, 从保温箱中取出 24 孔板。倾倒除去介质, 残留介质用纸巾吸收以完全除去介质。随后, 用异丙醇将残留物萃取二次。使用 TG 测试盒(乙酰 - 丙酮法)在 410nm 波长下测量 TG。接着将用异丙醇来萃取的板中的异丙醇完全挥发掉。然后, 该板每孔中加入

400 μ l 0.1N NaOH 溶液, 并于室温下静置 30 分钟以将细胞溶解。向一试管加入 50 μ l 该溶液的样品。再向该试管中加入 2.5ml 用蒸馏水将 Bio - Rad 蛋白分析试剂稀释至 5 倍的溶液。将混合物充分搅拌, 用分光光度计于 595nm 测量蛋白。

5 结果

将 1×10^{-6} M 对照化合物 Pioglitazone 作为 100 %, 将无化学试剂的胰岛素(+)定义为 0 %, 计算测试化合物对 TG 累积的刺激活性。结果示于下表。

表 1

10 浓度(M) TG 累积的刺激活性

1×10^{-5} 38.2 %

测试实施例 2

利用 db/db 老鼠测量降低血浆葡萄糖的活性

测试化合物

15 6 - 苯磺酰基氨基甲酰基 - 2 - 环丙基 - 1 - (2 - 氟代苄基)苯并咪唑
(177)

6 - 苯磺酰基氨基甲酰基 - 1 - (2 - 氟代苄基) - 2 - 甲基 - 苯并咪唑
(163)

20 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 6 - (1 - 丁烷磺酰基氨基甲酰基) - 2 - 甲基
苯并咪唑(172)

所用动物

购买 5 周龄雌鼠[C 57BL/KsJ - dbm db + /db + , C57BL/KsJ - dbm + m/+ m(Jackson 实验室), 并饲养 2 - 3 周。然后用于实验中。

试剂制备

25 用研钵将测试化合物与粉末状的 chow(CE - 2, Ni ppon Clea 生产)混合。根据老鼠食物摄取量, 混合比 0.1 %、0.03 % 和 0.01 % 分别对应 100、30 和 10mg/kg 体重。每周改变混合的 Chow 两次。记录供食和残留量, 由其差计算得到摄取量。

试验方案

30 根据体重、血浆葡萄糖和血浆甘油三酸酯的浓度对雌性 db/db 老鼠分组。然后给老鼠饲喂含测试化合物的混合物 14 天(从其第 8 周至第 10 周)。

在第 7 天和第 14 天早上，用肝素化的玻璃毛细管(Chase 肝素化毛细管)从眶静脉丛取血。离心分离得到血浆。在第 0 和第 14 天测量胰岛素浓度，在第 0、7、14 天测量血浆葡萄糖、甘油三酯的浓度和体重。收完血后，用 CO₂ 气将老鼠处死。

5 测量方法

采用葡萄糖氧化酶法(葡萄糖 CII 测试 Wako，Wako 纯化学工业公司生产)对 10 - 15 μ l 血浆中血浆葡萄糖进行测定。由 GPO - 对氯苯酚法(甘油三酯 G - 测试 Wako，由 Wako 纯化学工业公司生产)或 GPO - DAOS 法(甘油三酯 E - 测试 Wako)测量 10 - 15 μ l 血浆中甘油三酯浓度。上述测量在收集血液后立即进行。采用放射免疫分析法(Cabi Pharmacia 生产的 Phadesef 胰岛素 RIA 试剂盒)对 20 μ l 血浆(贮存于 - 20 $^{\circ}$ C 下)测定血浆胰岛素浓度。

结果

db/db 老鼠和 +/+ 老鼠之间的血浆葡萄糖和甘油三酯浓度的差值定为 100 %。计算服用测试化合物的动物组血浆葡萄糖和甘油三酯浓度下降率，结果列于表 2。

表 2

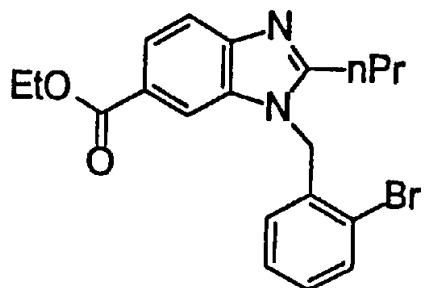
化合物	剂量(mg/kg)	降低血浆葡萄糖的活性(%)
(177)	30	34.5
(163)	30	72
20 (172)	10	70 - 80

工业实用性

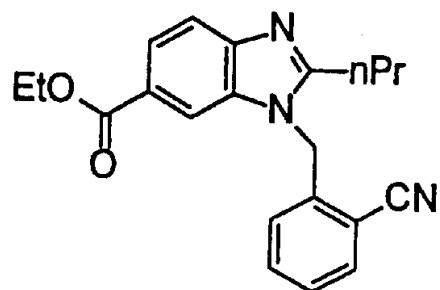
本发明提供了新的苯并咪唑衍生物及其药物可接受的盐。这些化合物及其盐具有抑制血糖浓度的活性和抑制 PDE5 的活性，可以用于防止和治疗葡萄糖耐受性下降，糖尿病(II 型糖尿病)，糖尿病合并症(如糖尿病的肾病、糖尿病的神经病、糖尿病的视网膜疾病，等等)，胰岛素抗药性综合症(如胰岛素受体紊乱、Rabson - Mendenhall 综合症、leprechaunism、Kobberling - Dunnigan 综合症、Seip 综合症、Lawrence 综合症、Cushing 综合症、肢端肥大症、等等)、高血脂症、动脉粥样硬化、心血管失调(如心绞痛、心力衰竭等)、高血糖症(如，糖的新陈代谢异常如进食紊乱等)，或高血压；或心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血的心力衰竭、肾小球病(如糖尿病的肾小球硬化等)、肾小管间质紊乱(如，由 FK506、环孢菌素等引起的肾病)、肾衰

- 竭、动脉粥样硬化、血管狭窄(如, 经皮的动脉成形术后)、末梢血管病、大脑中风、慢性可逆梗阻(如, 支气管炎、气喘(慢性气喘、过敏气喘)等)、过敏性鼻炎、荨麻疹、青光眼、以肠动力紊乱为特征的疾病(如过敏性肠病综合症等)、阳痿(如器质性阳痿、精神性阳痿等), 以及糖尿病合并症(如, 糖尿病的坏疽、糖尿病的有关节病、糖尿病的肾小球粥样硬化、糖尿病的皮肤病、糖尿病的神经症、糖尿病的白内障、糖尿病的视网膜疾病等等)、肾炎、癌性的恶病质、或 PTCA 后的再狭窄。
- 5

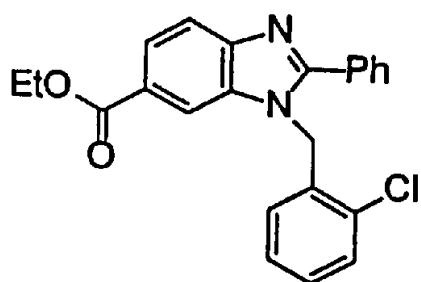
说明书附图



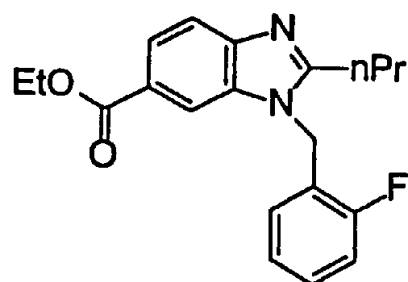
(42)



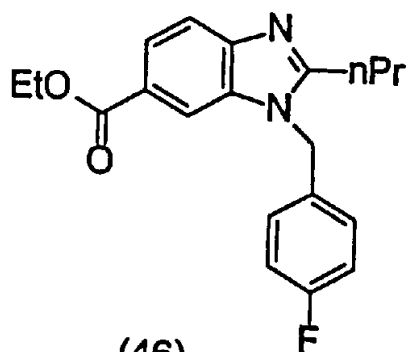
(43)



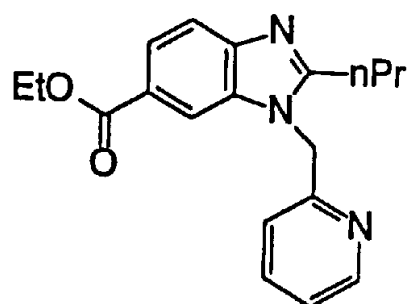
(44)



(45)

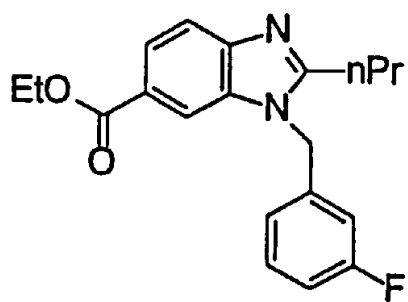


(46)

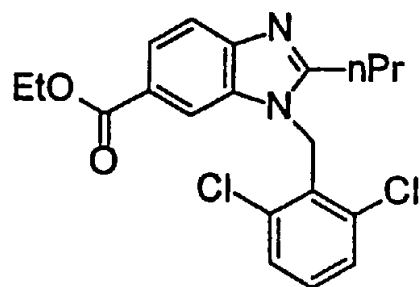


(47)

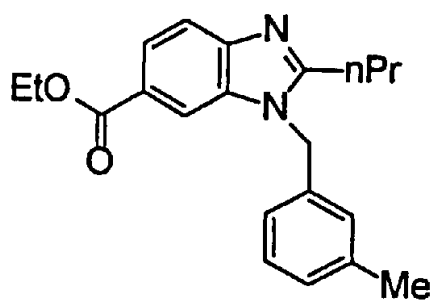
图 1



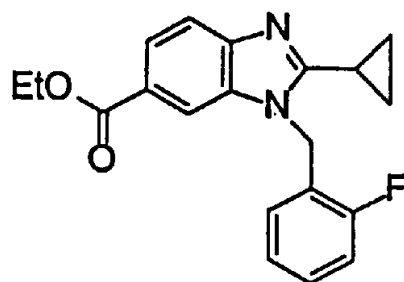
(48)



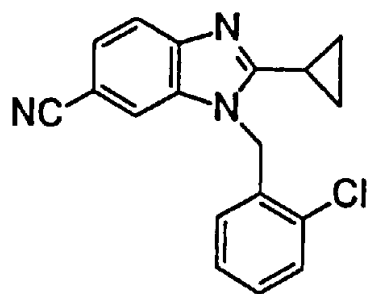
(49)



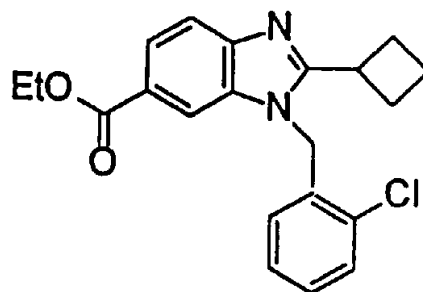
(50)



(51)

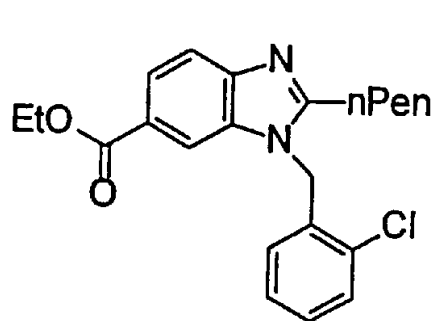


(52)

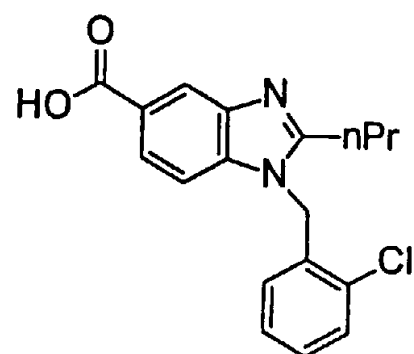


(53)

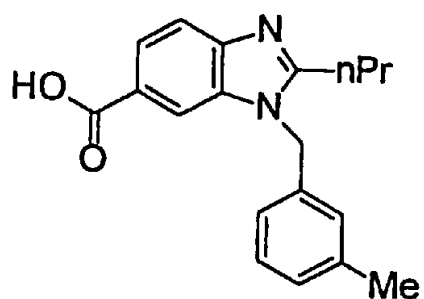
图 2



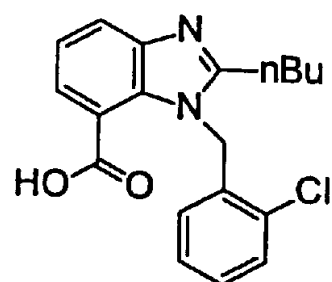
(54)



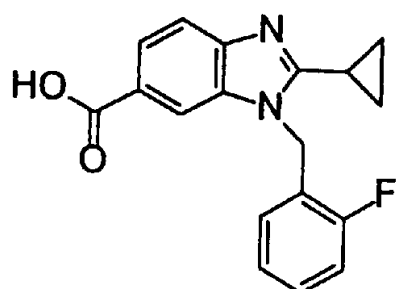
(55)



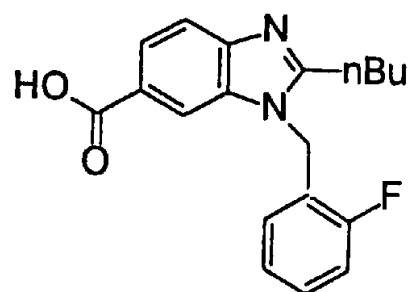
(56)



(57)

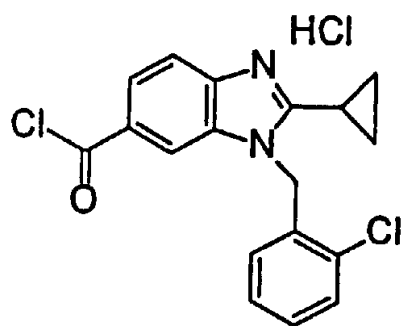


(58)

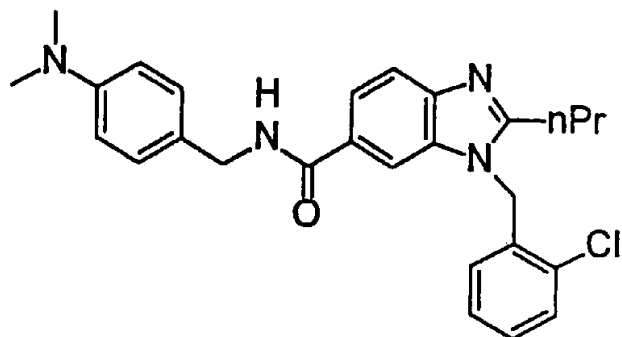


(59)

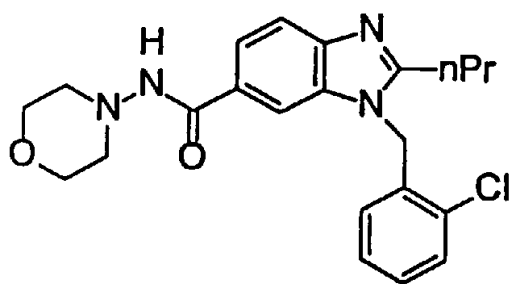
图 3



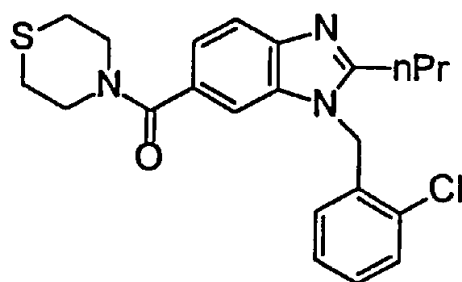
(60)



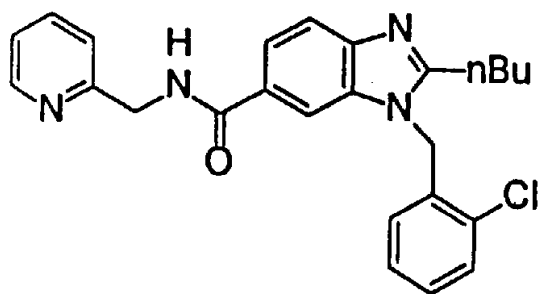
(61)



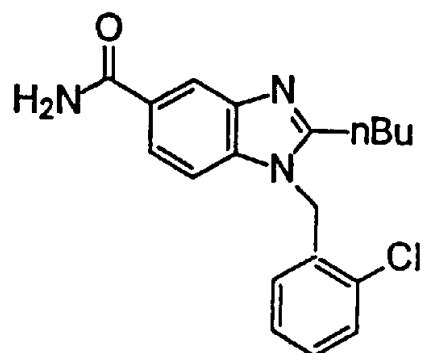
(62)



(63)

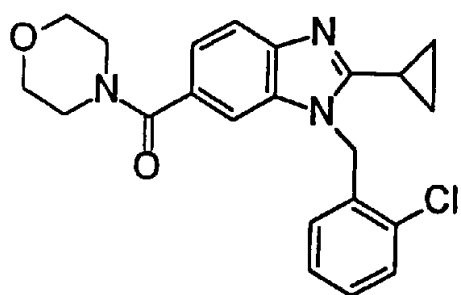


(64)

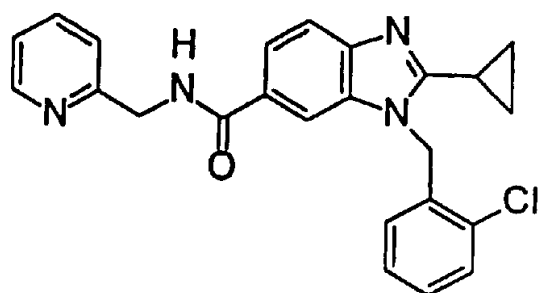


(65)

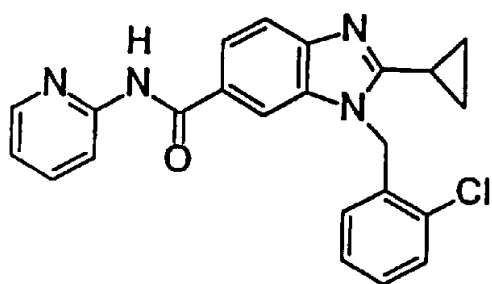
图 4



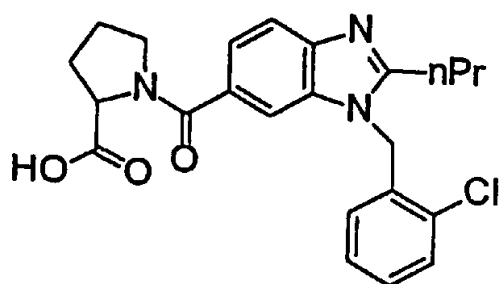
(66)



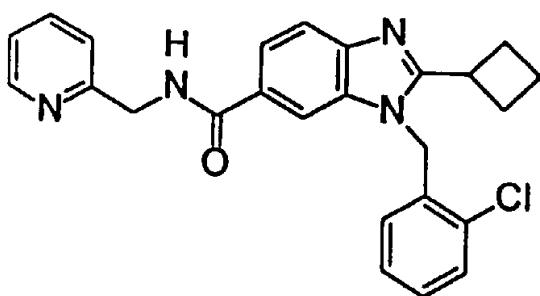
(67)



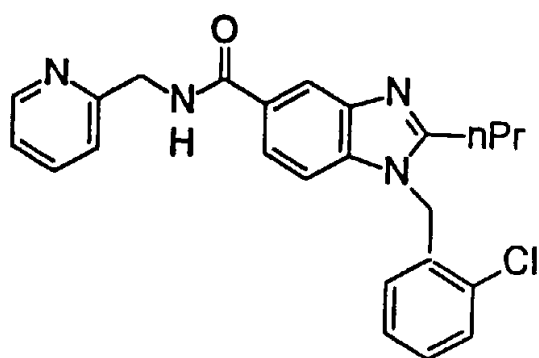
(68)



(69)

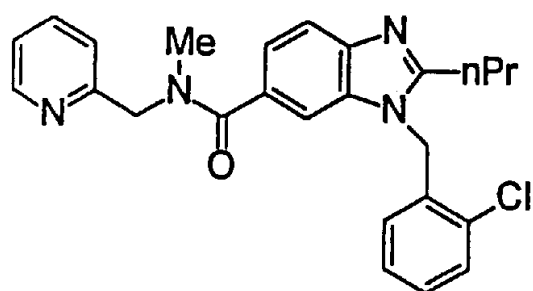


(70)

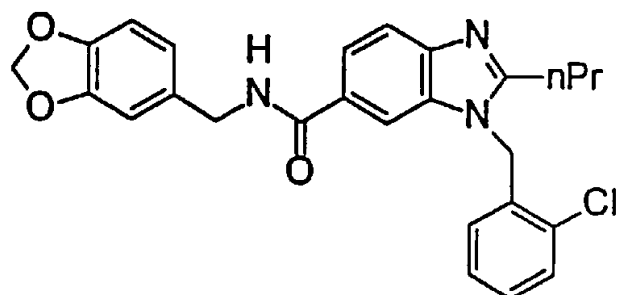


(71)

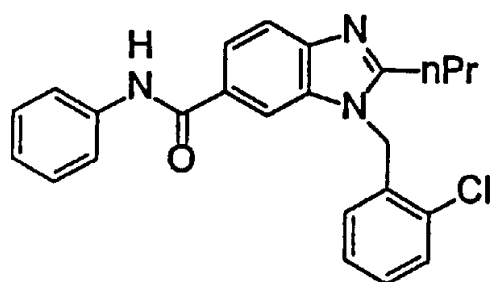
图 5



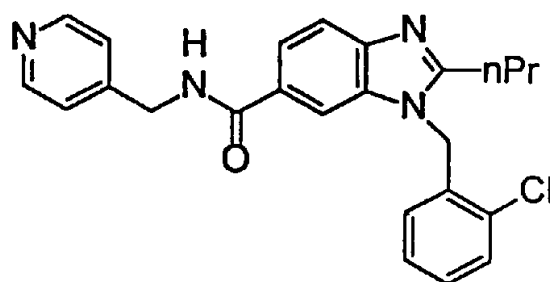
(72)



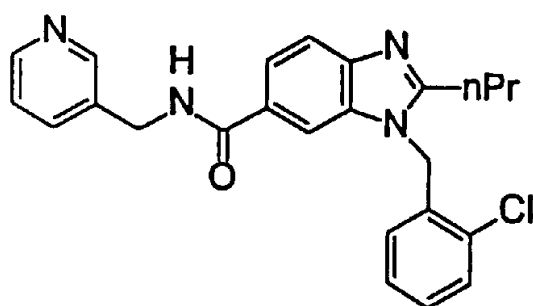
(73)



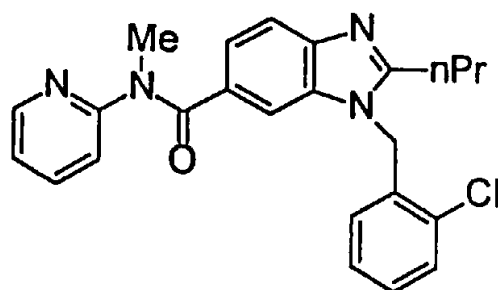
(74)



(75)

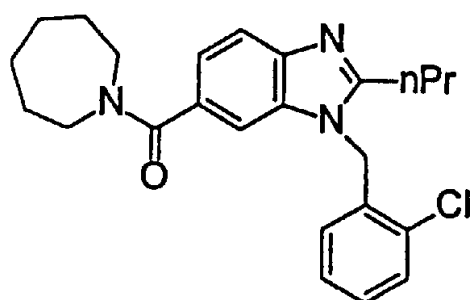


(76)

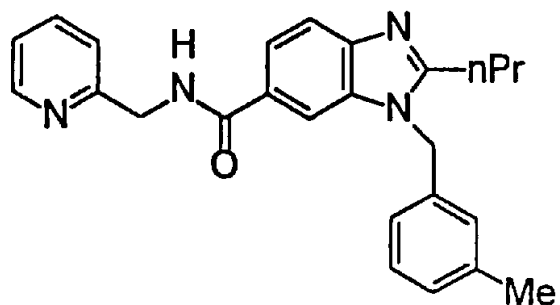


(77)

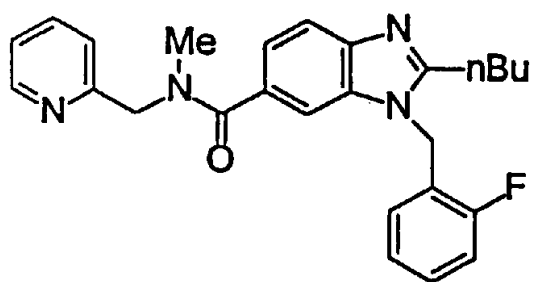
图 6



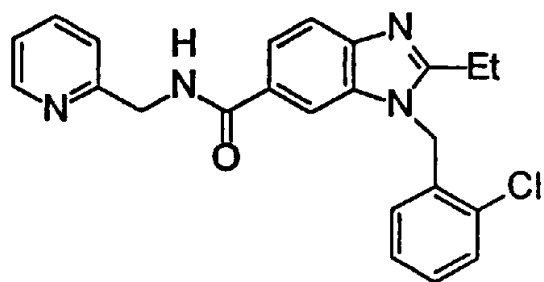
(78)



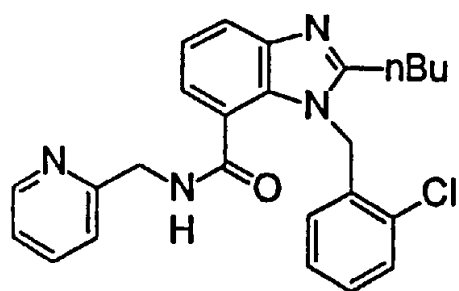
(79)



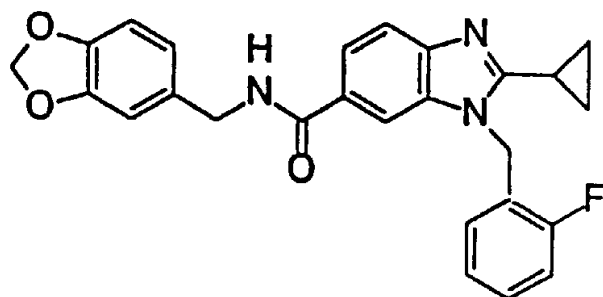
(80)



(81)

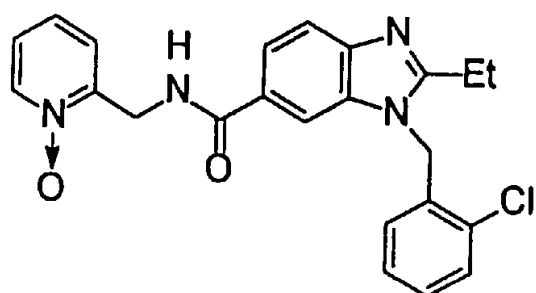


(82)

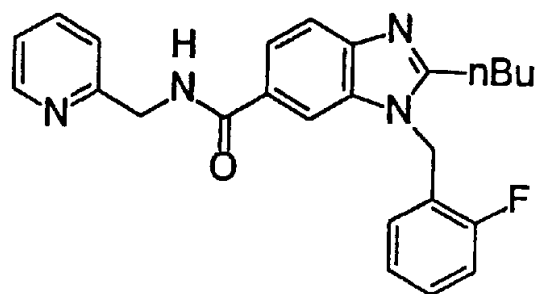


(83)

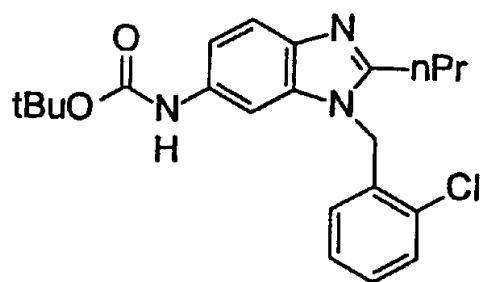
图 7



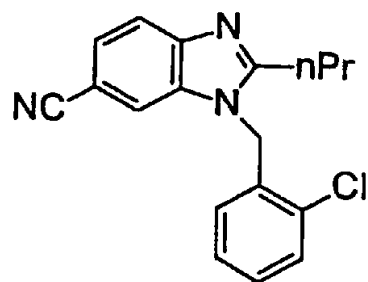
(84)



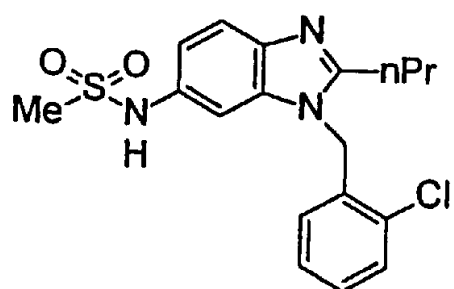
(85)



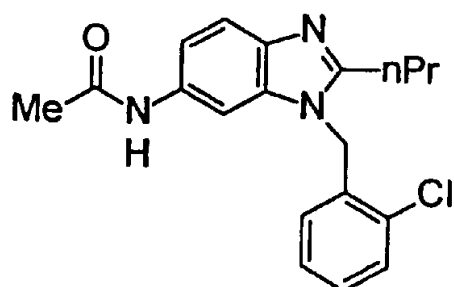
(86)



(87)

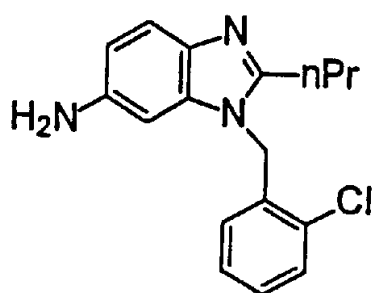


(88)

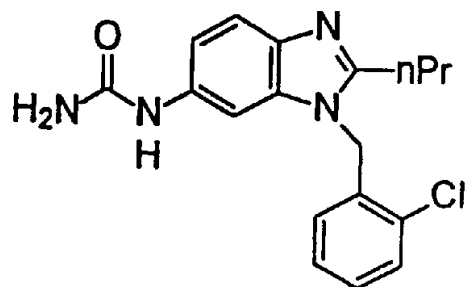


(89)

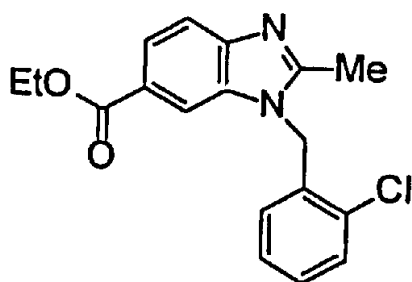
图 8



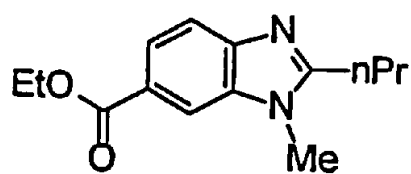
(90)



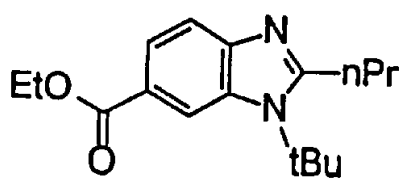
(91)



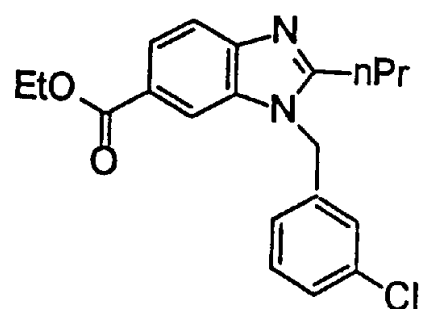
(92)



(93)

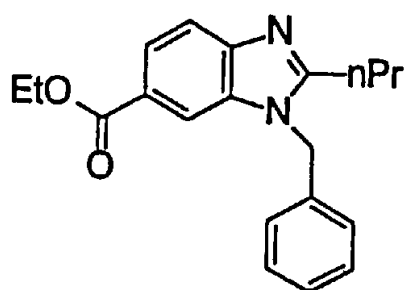


(94)

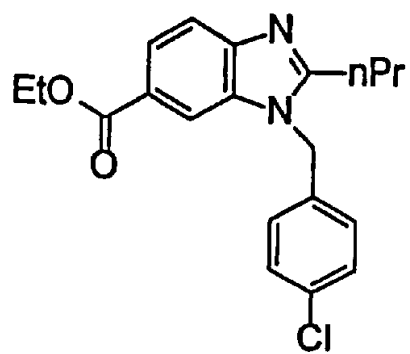


(95)

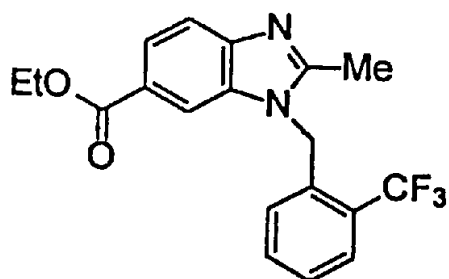
图 9



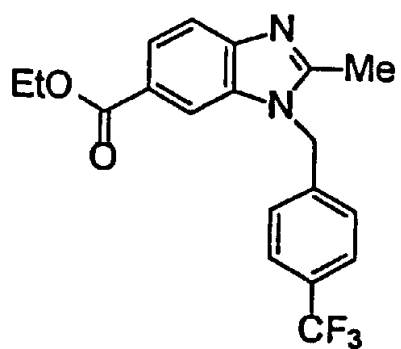
(96)



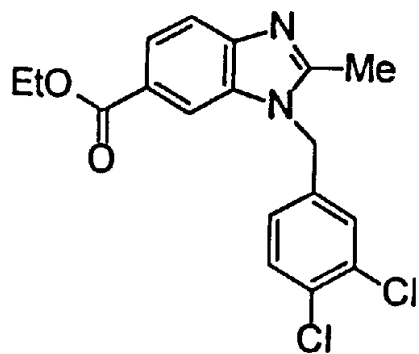
(97)



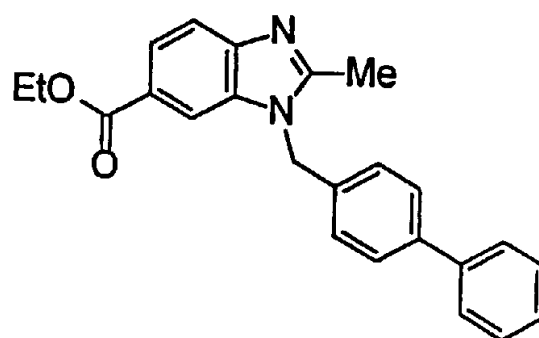
(98)



(99)

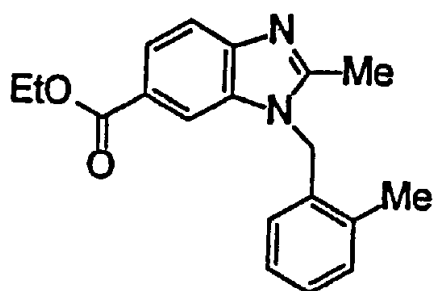


(100)

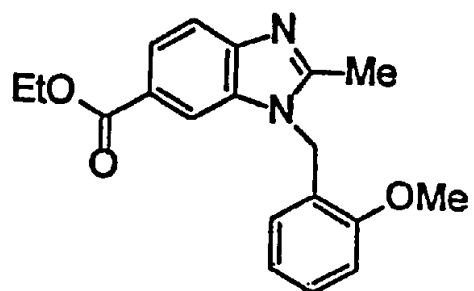


(101)

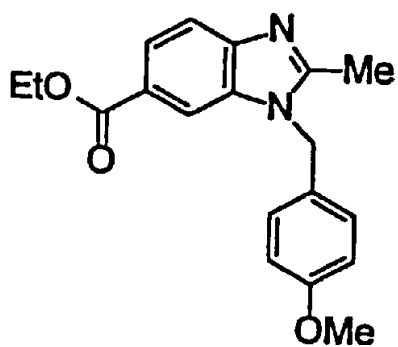
图 10



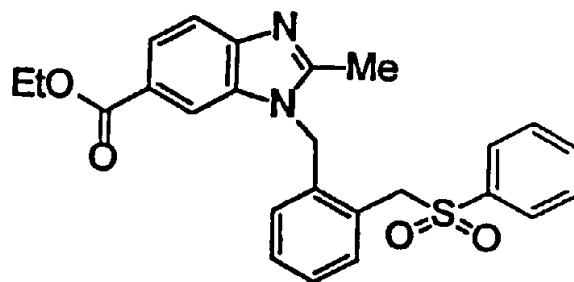
(102)



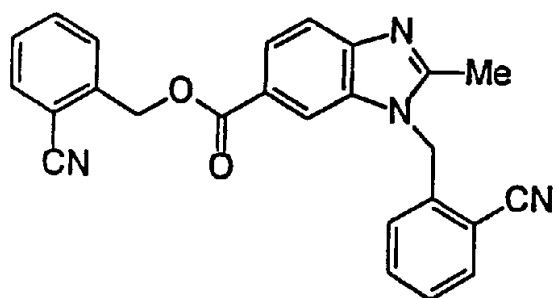
(103)



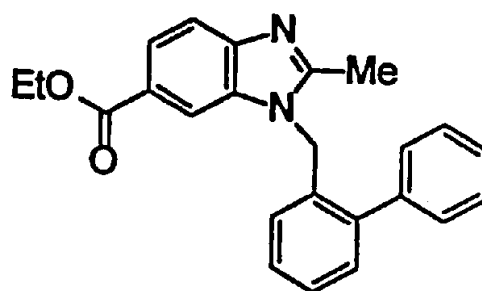
(104)



(105)

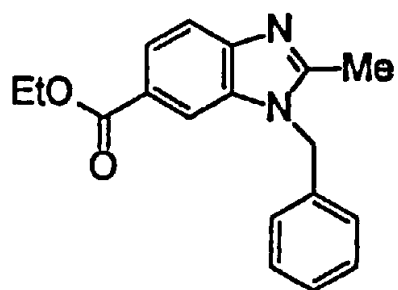


(106)

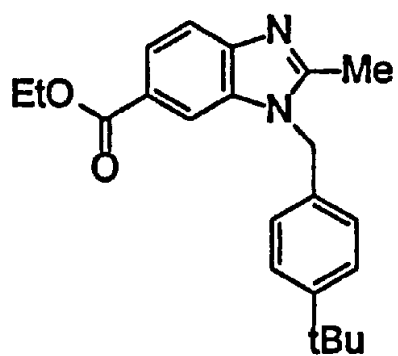


(107)

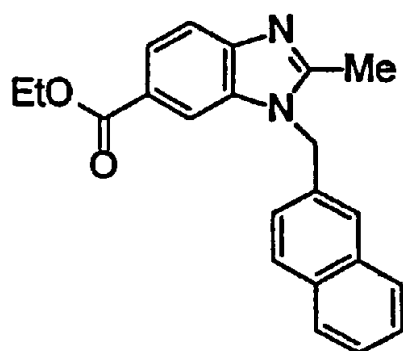
图 11



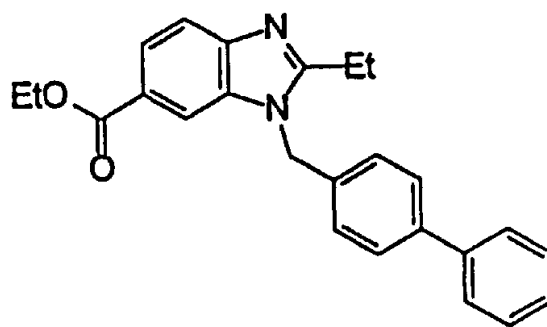
(108)



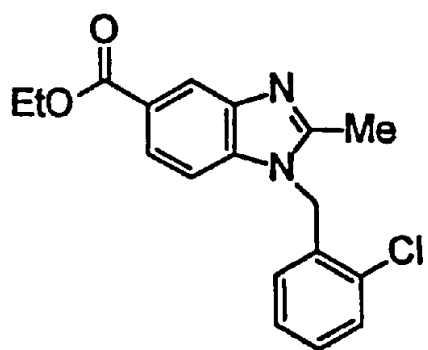
(109)



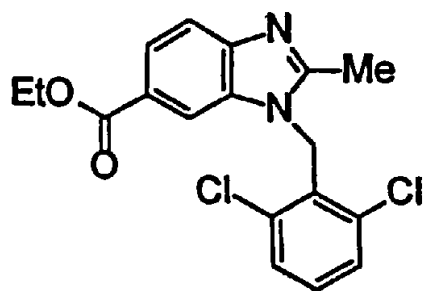
(110)



(111)

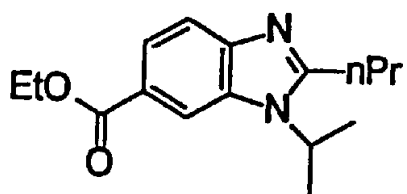


(112)

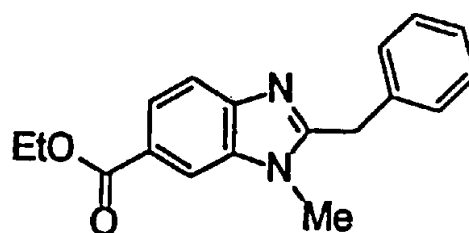


(113)

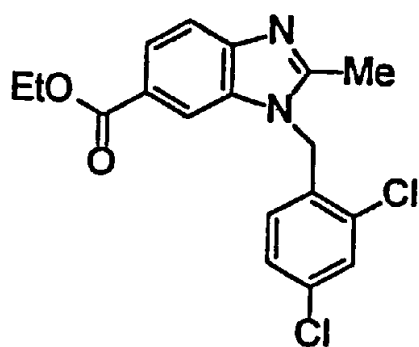
图 12



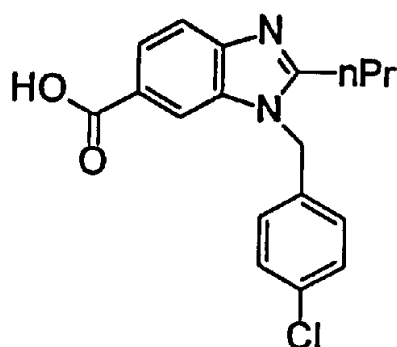
(114)



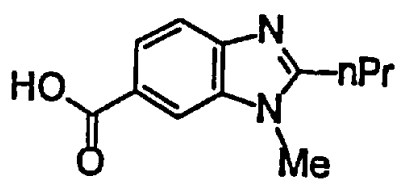
(115)



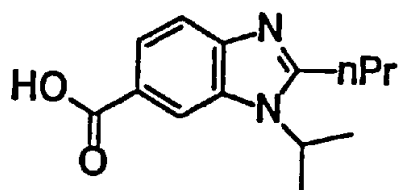
(116)



(117)

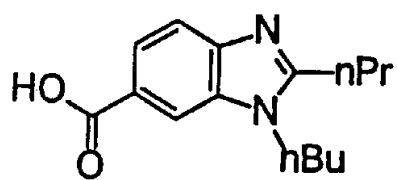


(118)

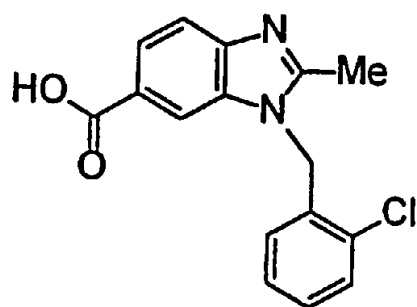


(119)

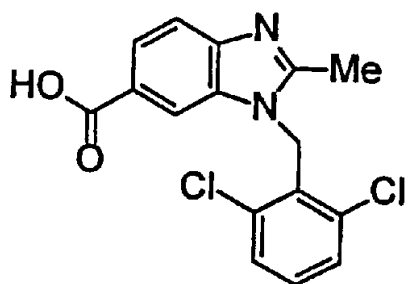
图 13



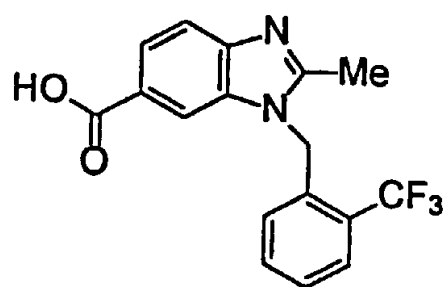
(120)



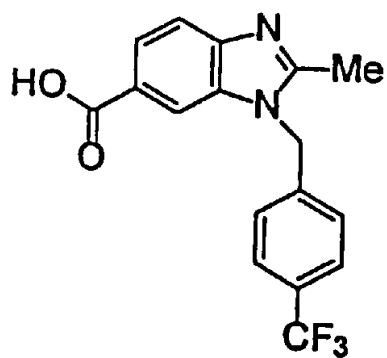
(121)



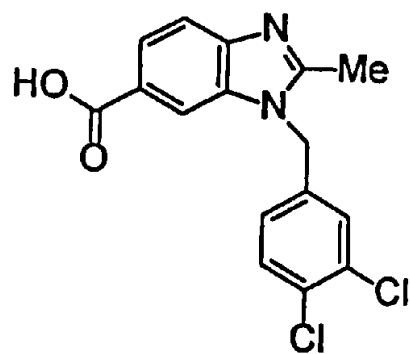
(122)



(123)

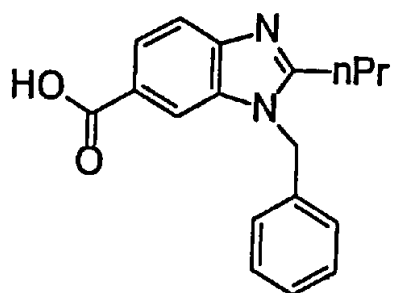


(124)

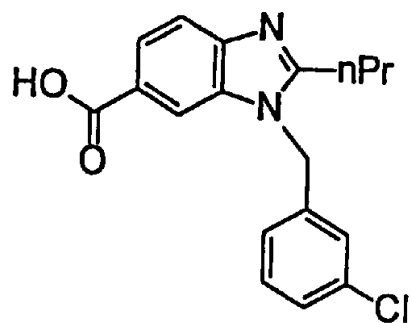


(125)

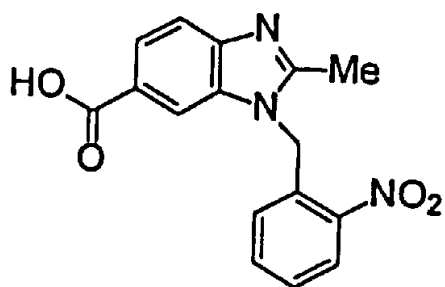
图 14



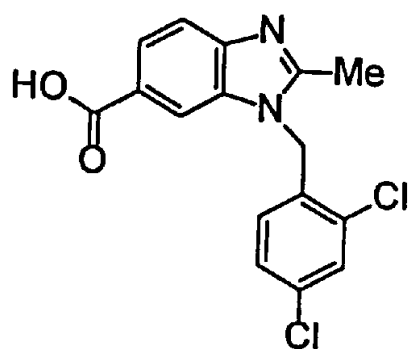
(126)



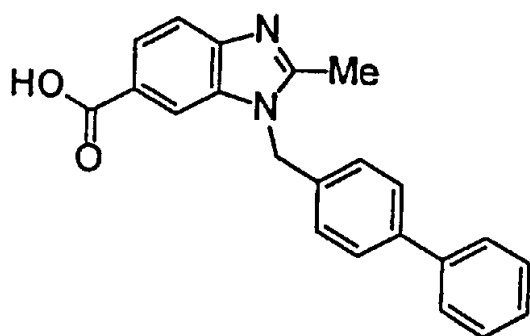
(127)



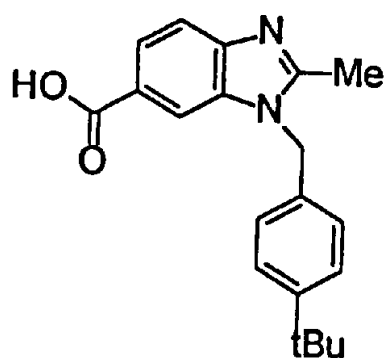
(128)



(129)

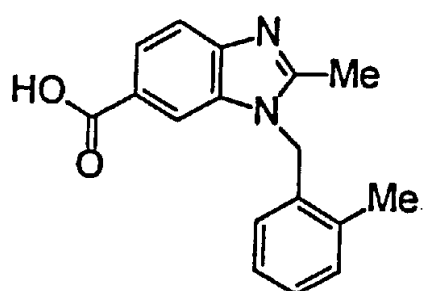


(130)

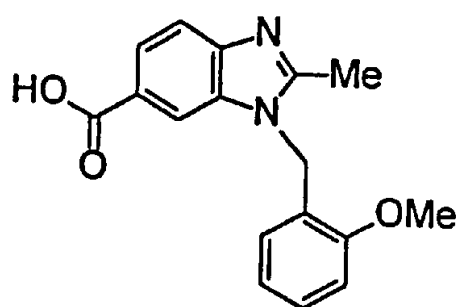


(131)

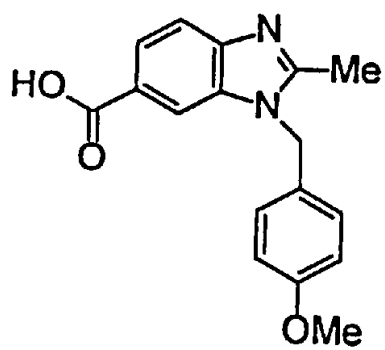
图 15



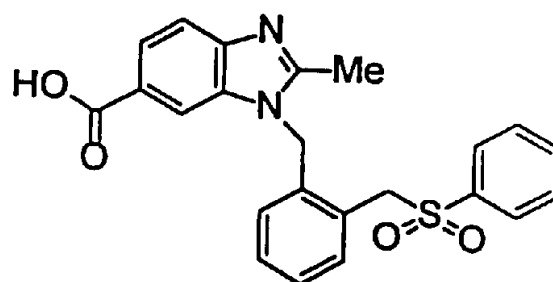
(132)



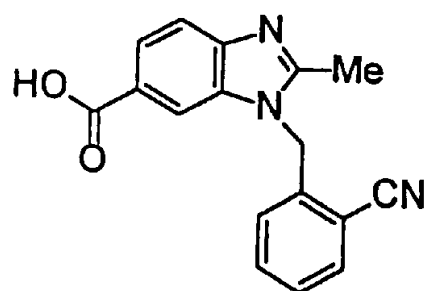
(133)



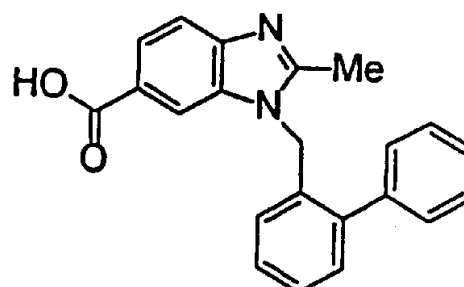
(134)



(135)

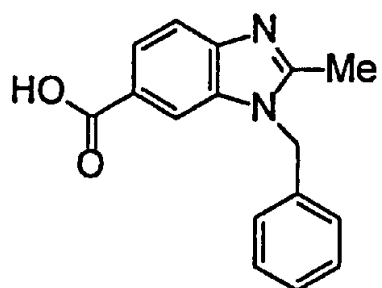


(136)

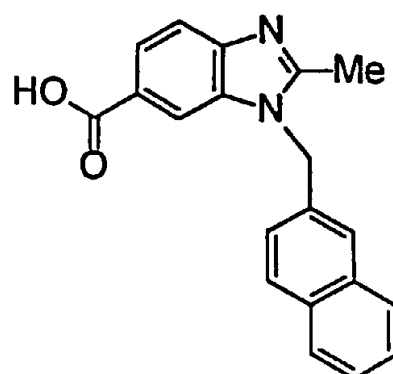


(137)

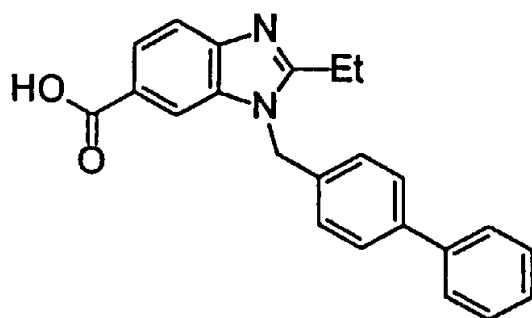
图 16



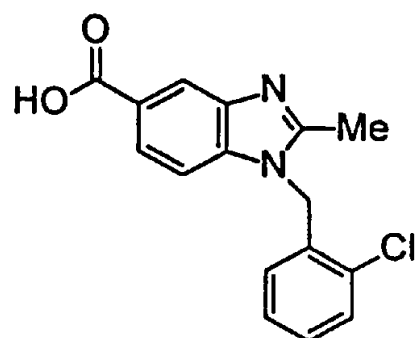
(138)



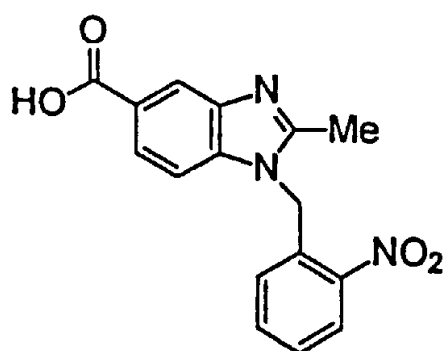
(139)



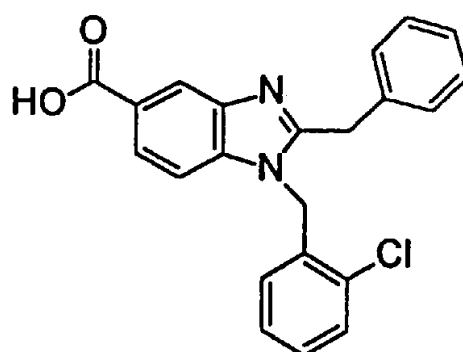
(140)



(141)

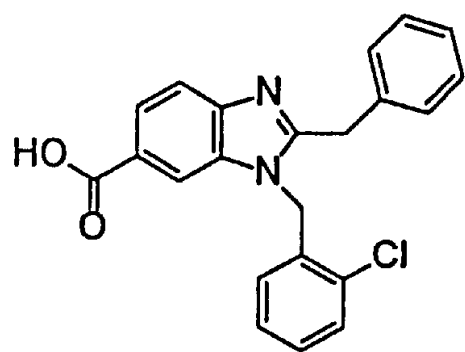


(142)

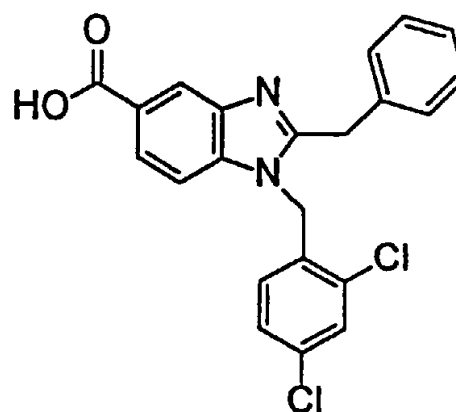


(143)

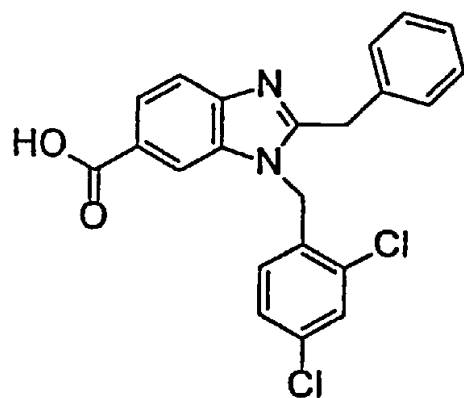
图 17



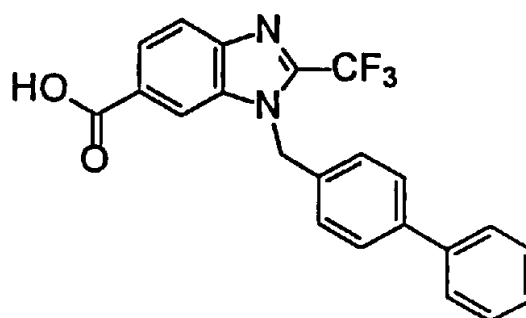
(144)



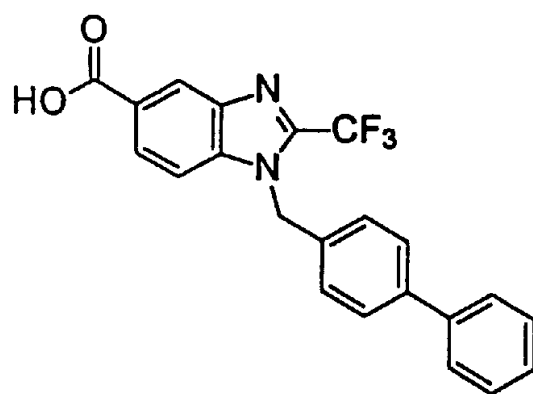
(145)



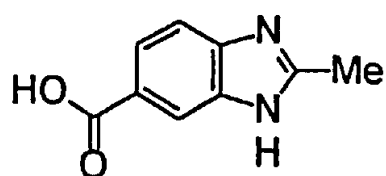
(146)



(147)

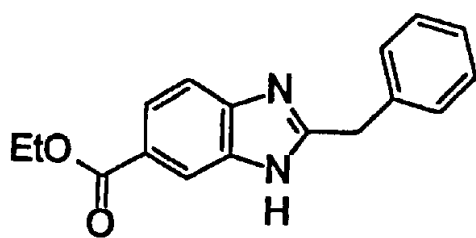


(148)

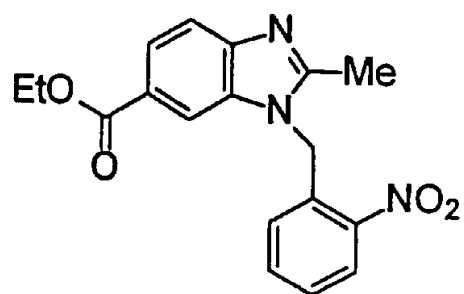


(149)

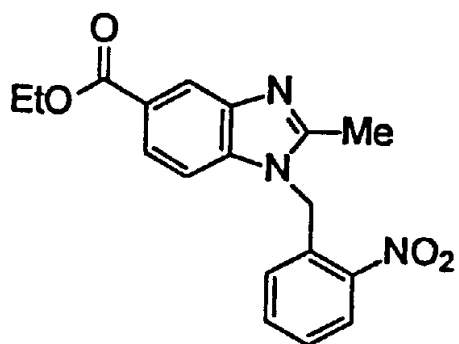
图 18



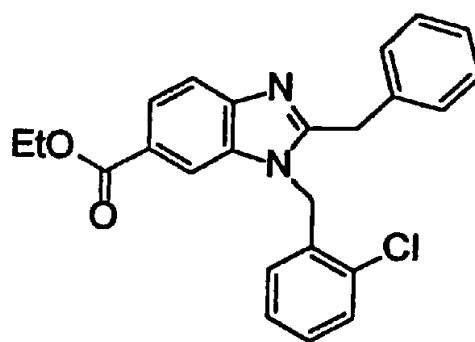
(150)



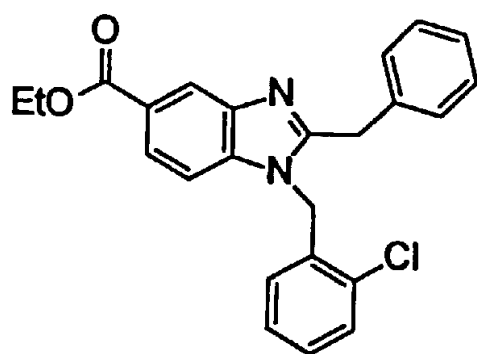
(151)



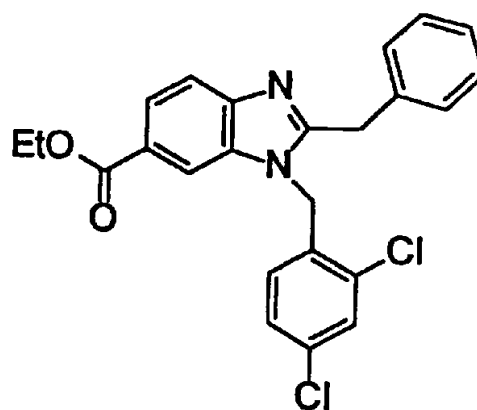
(152)



(153)



(154)



(155)

图 19

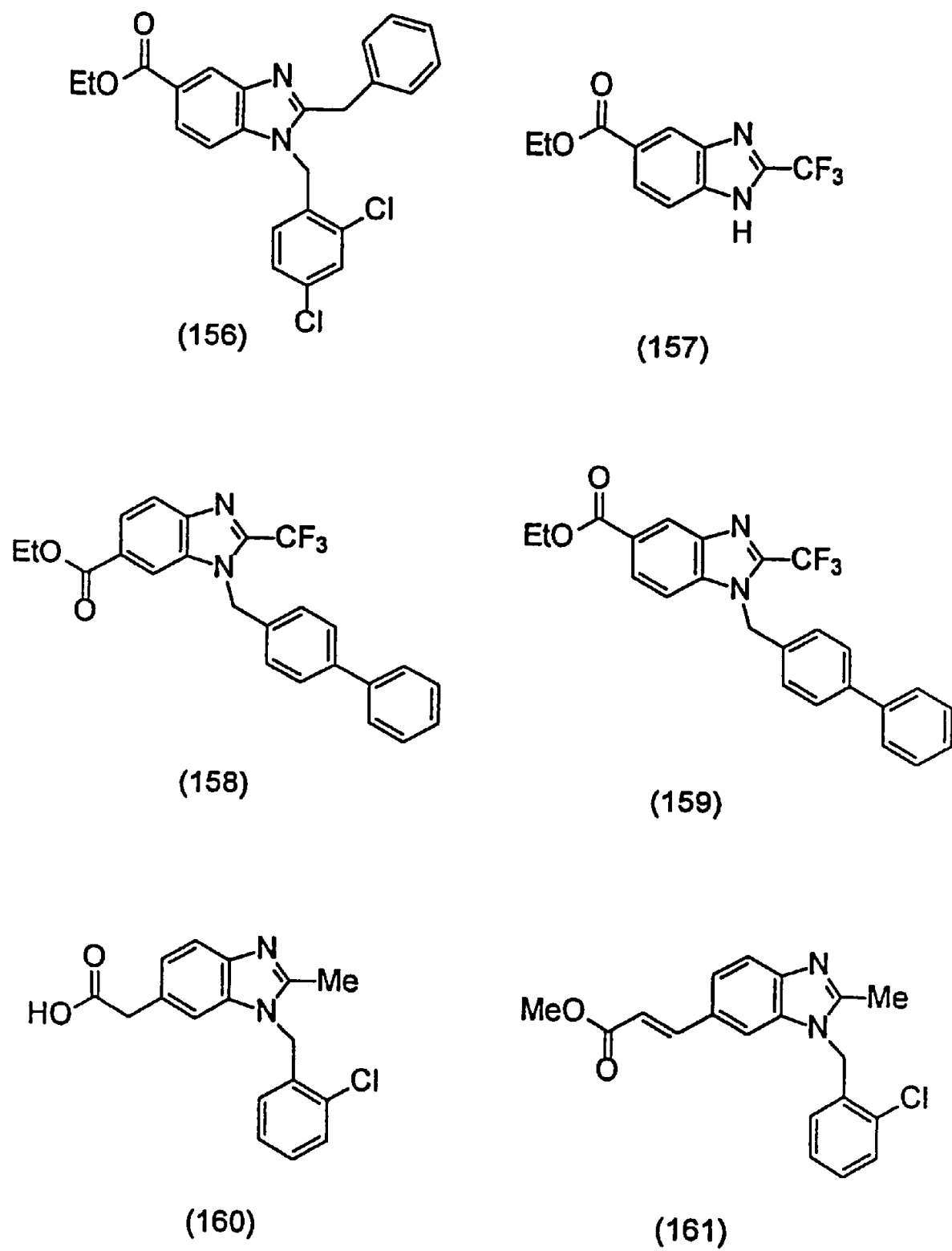
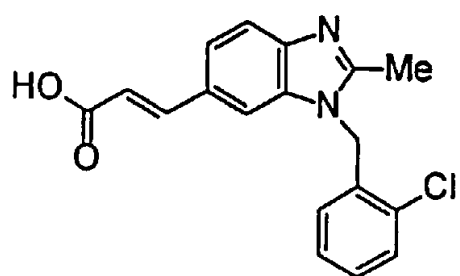
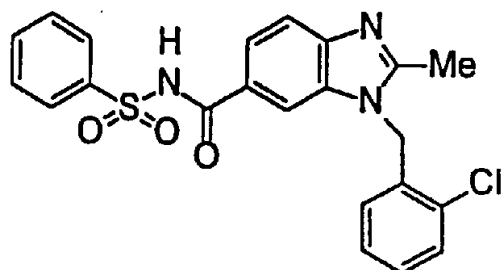


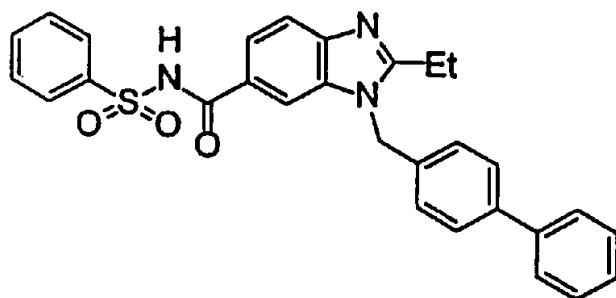
图 20



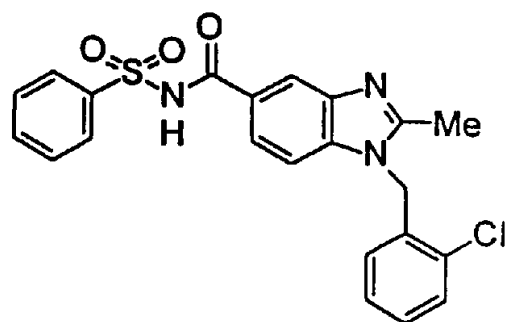
(162)



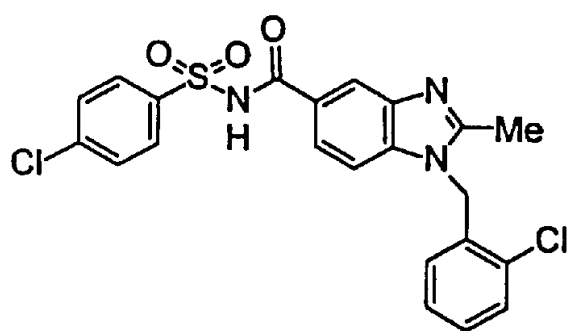
(163)



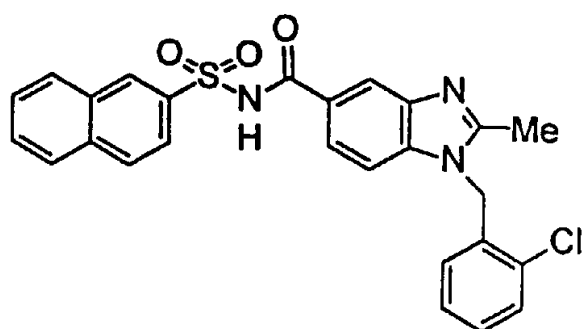
(164)



(165)

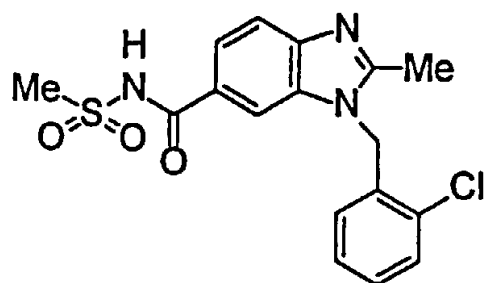


(166)

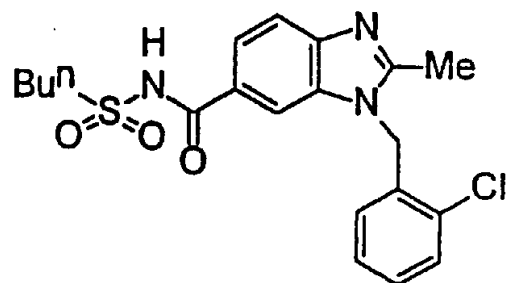


(167)

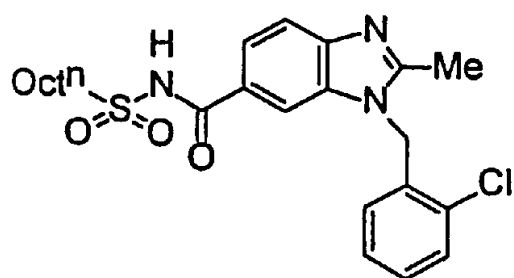
图 21



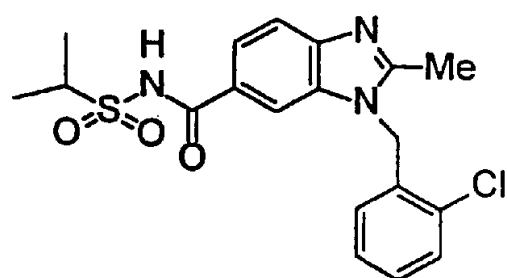
(168)



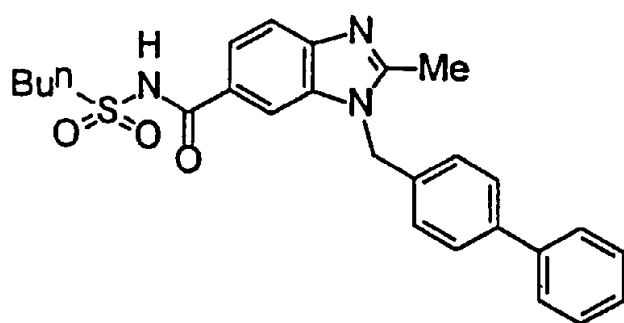
(169)



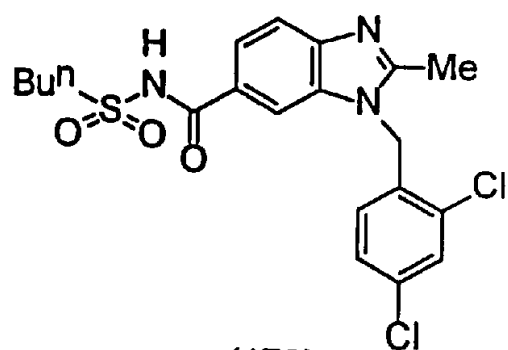
(170)



(171)

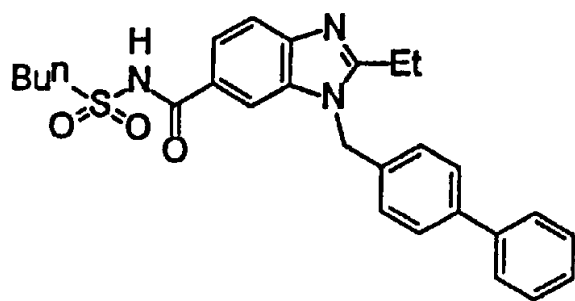


(172)

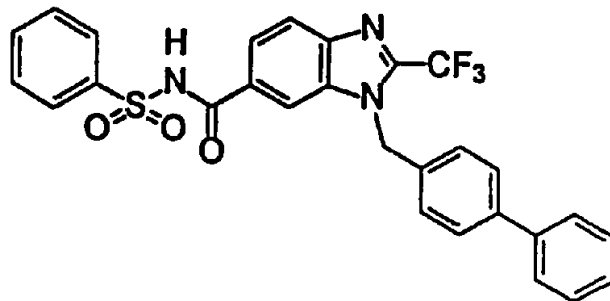


(173)

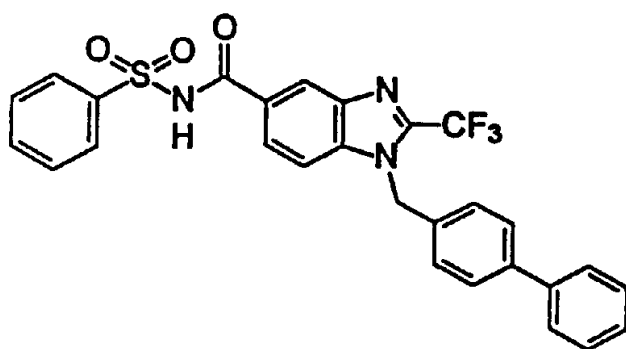
图 22



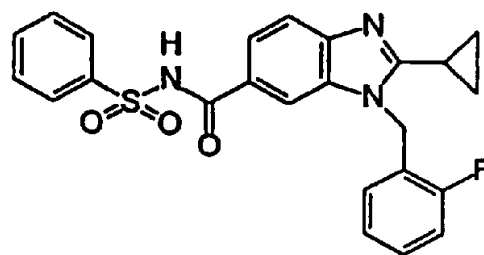
(174)



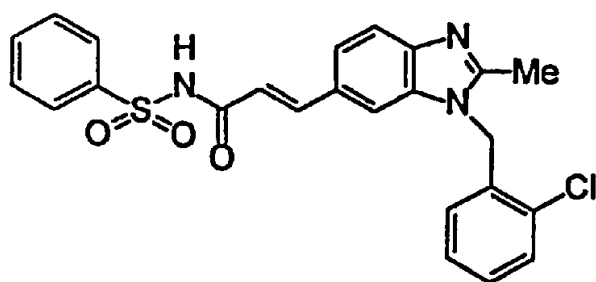
(175)



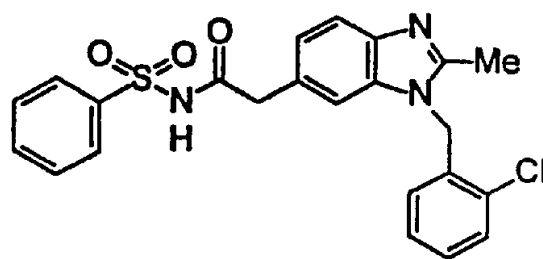
(176)



(177)



(178)



(179)

图 23

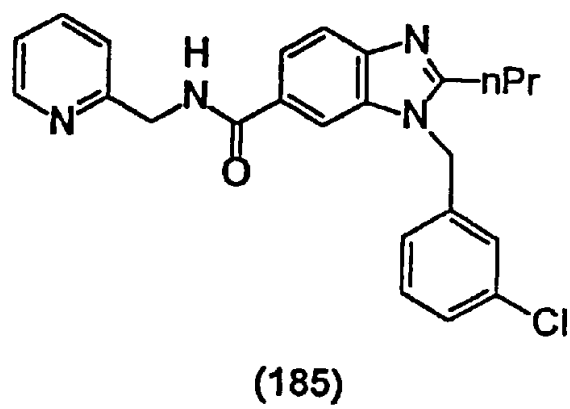
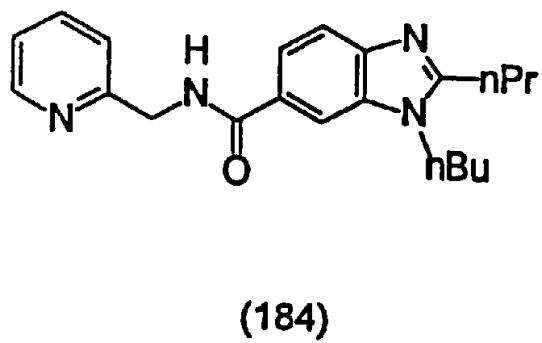
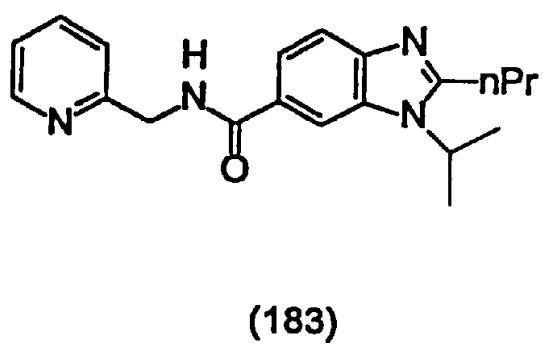
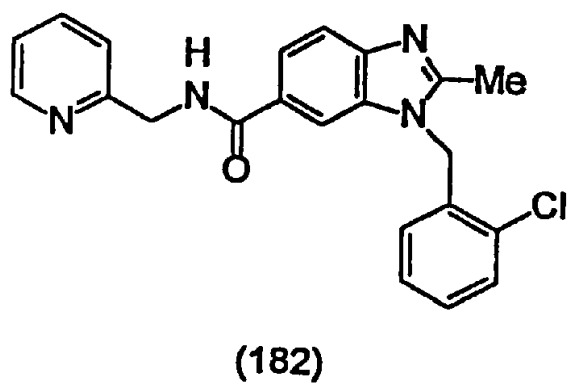
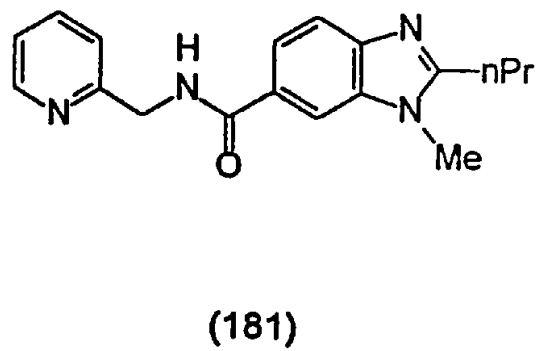
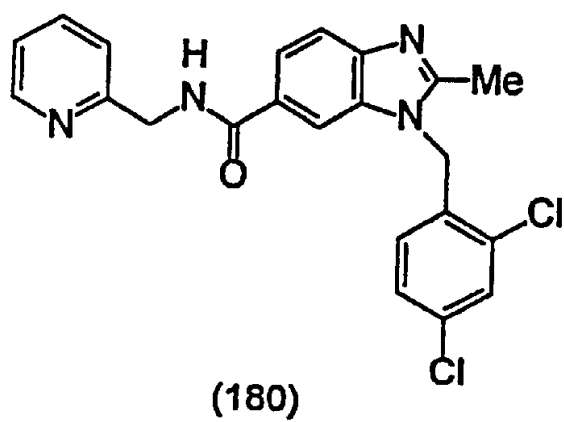
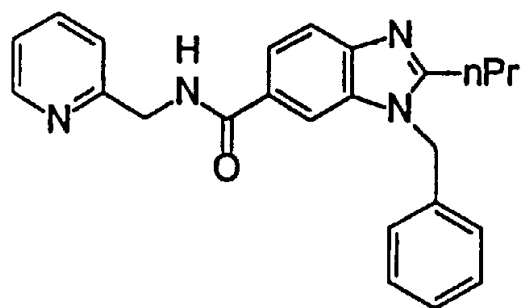
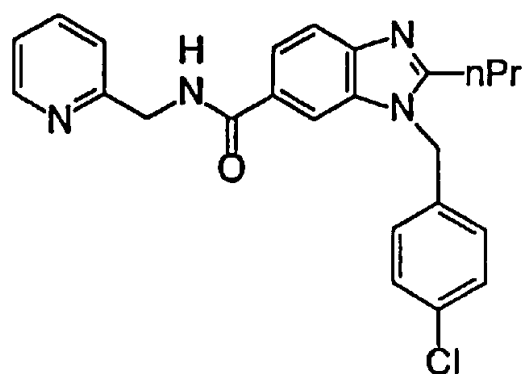


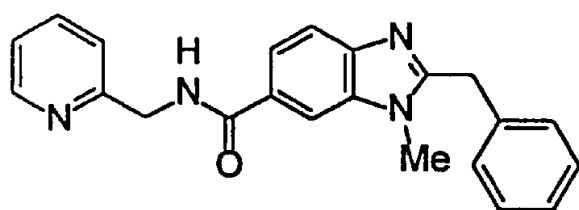
图 24



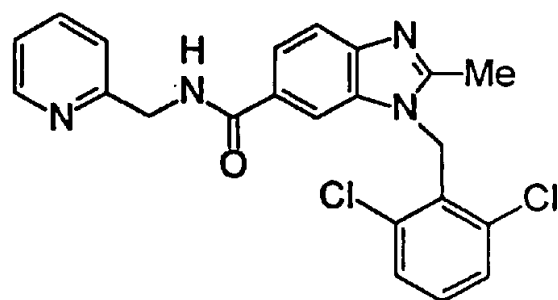
(186)



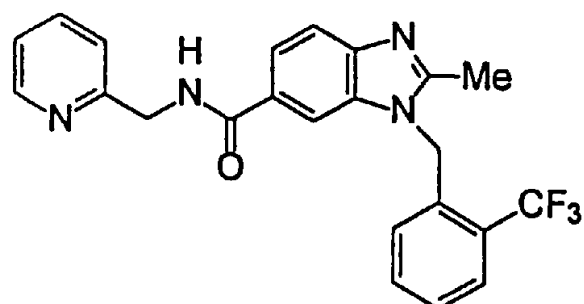
(187)



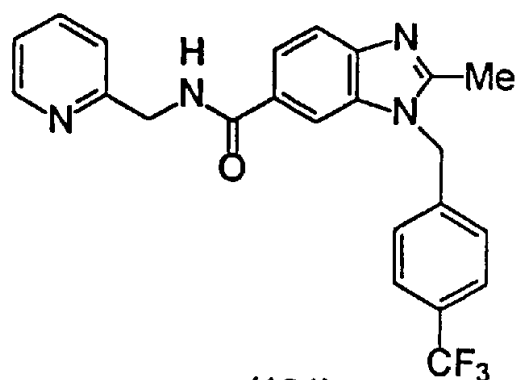
(188)



(189)

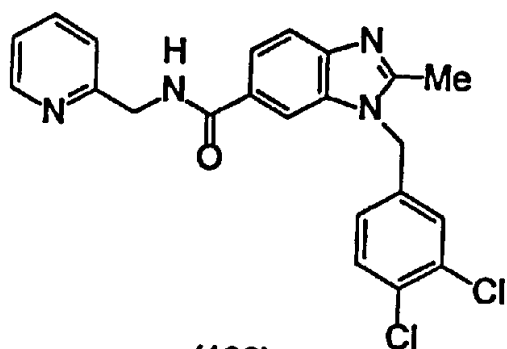


(190)

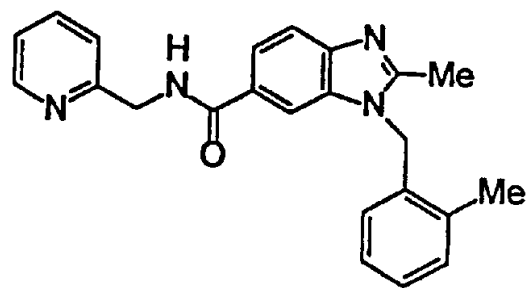


(191)

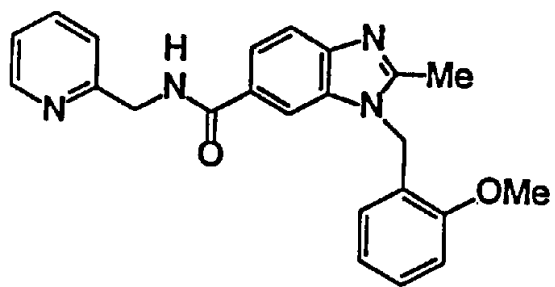
图 25



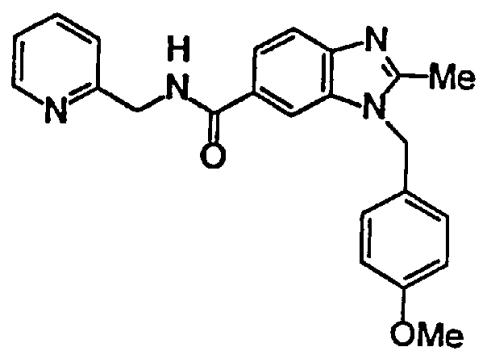
(192)



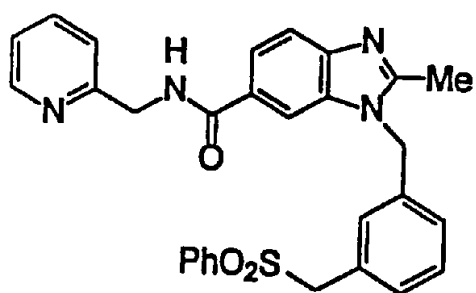
(193)



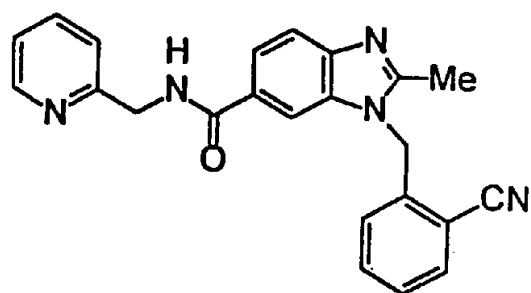
(194)



(195)



(196)



(197)

图 26

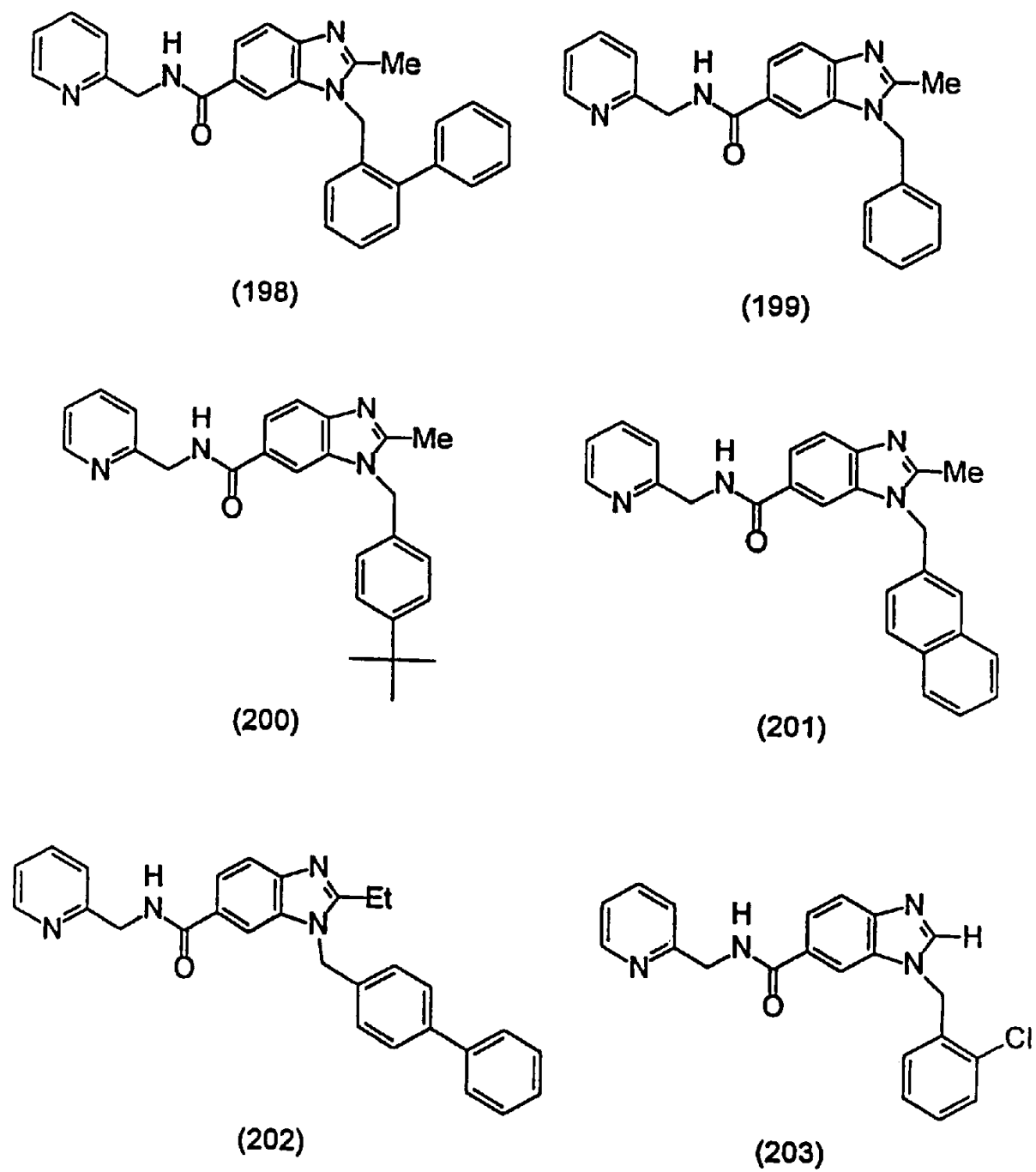
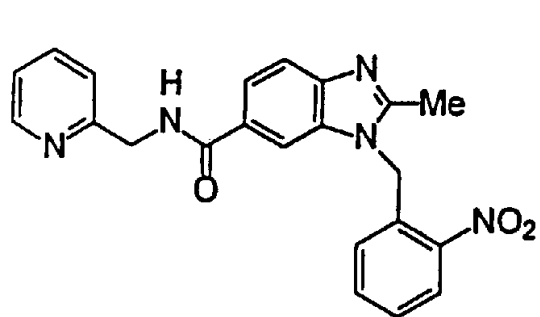
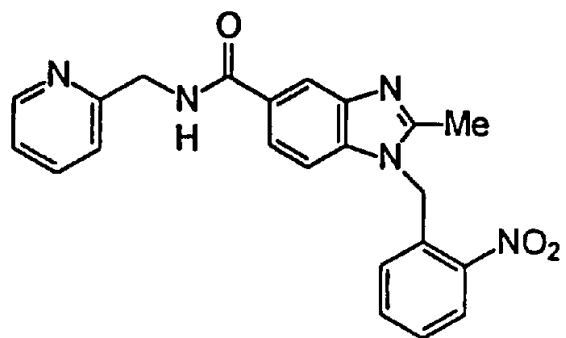


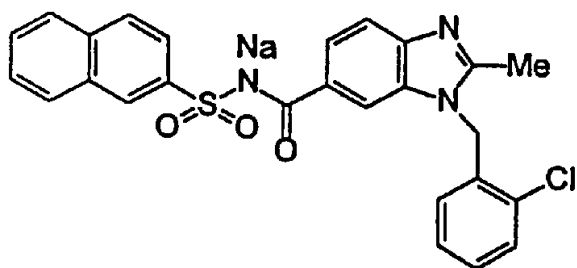
图 27



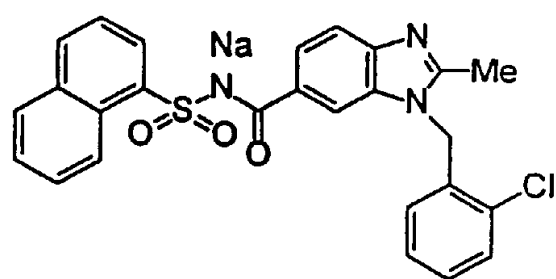
(204)



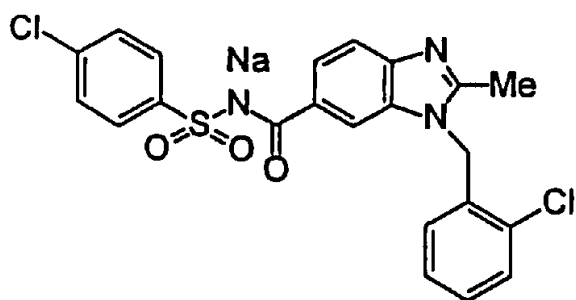
(205)



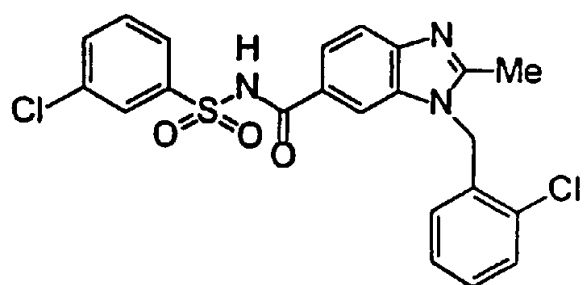
(206)



(207)

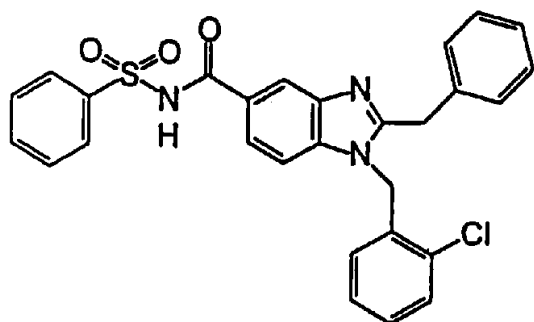


(208)

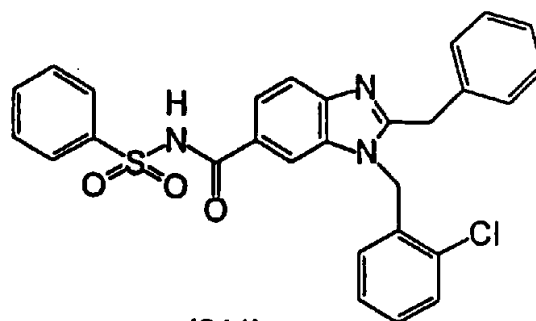


(209)

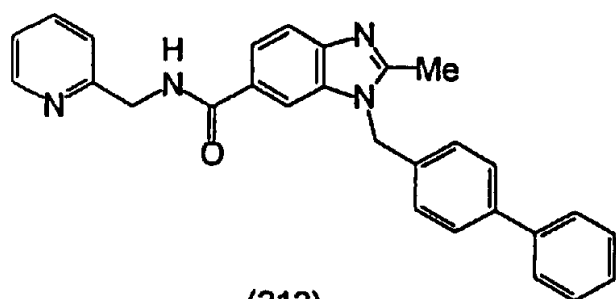
图 28



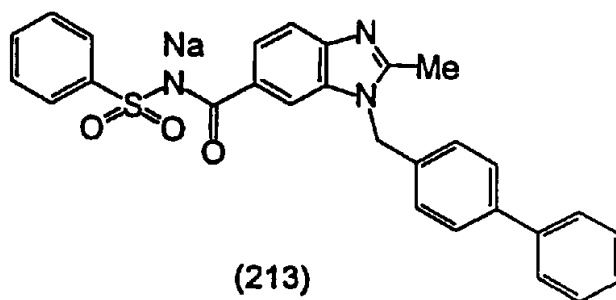
(210)



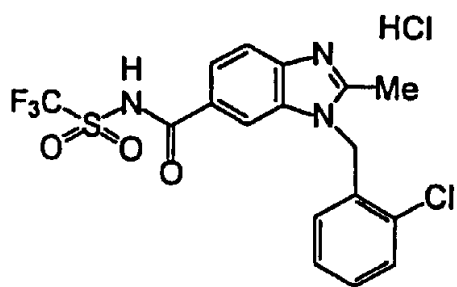
(211)



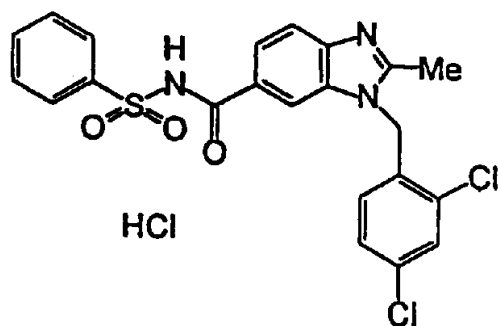
(212)



(213)



(214)



(215)

图 29

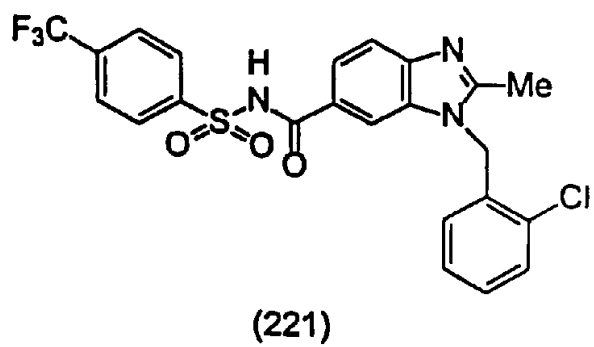
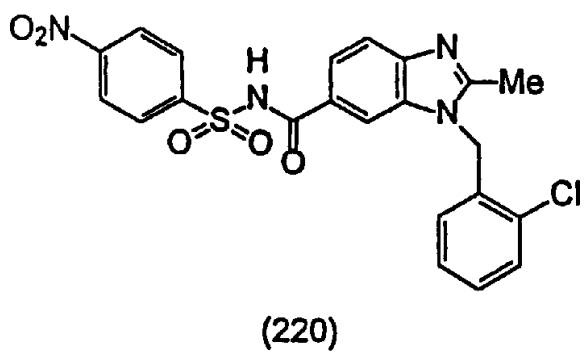
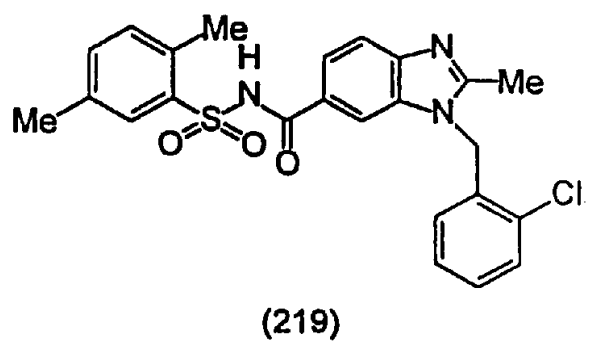
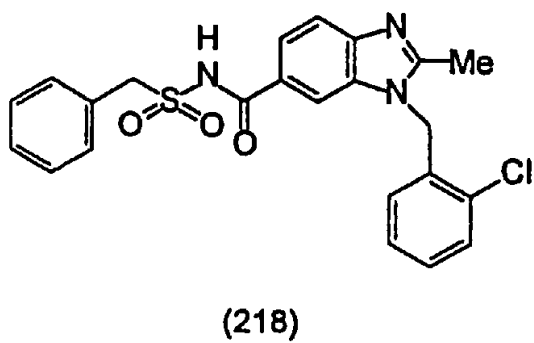
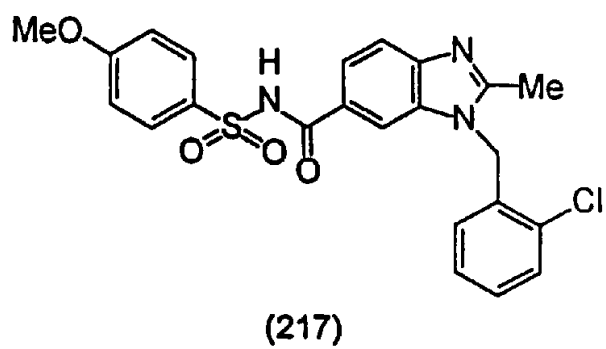
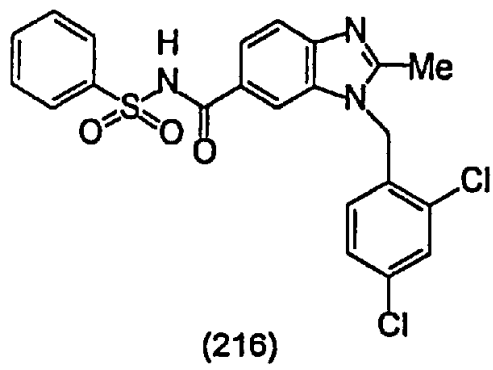
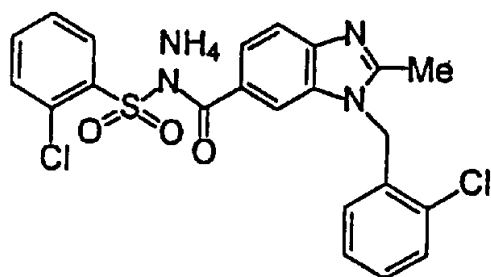
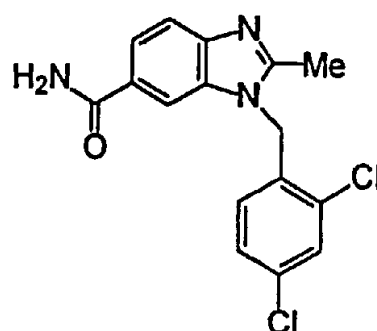


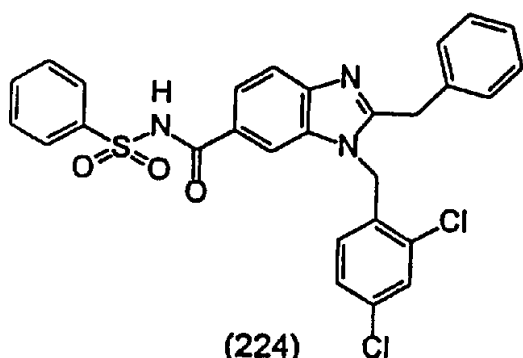
图 30



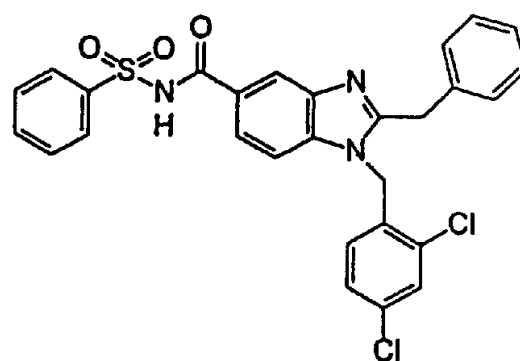
(222)



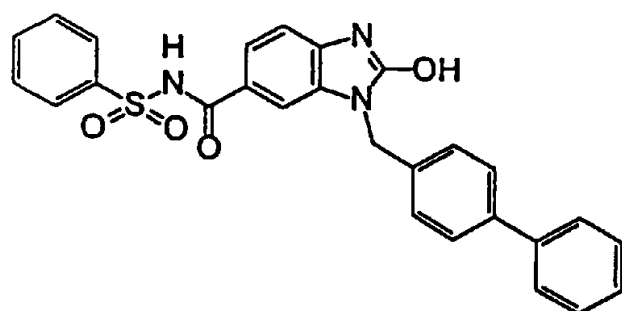
(223)



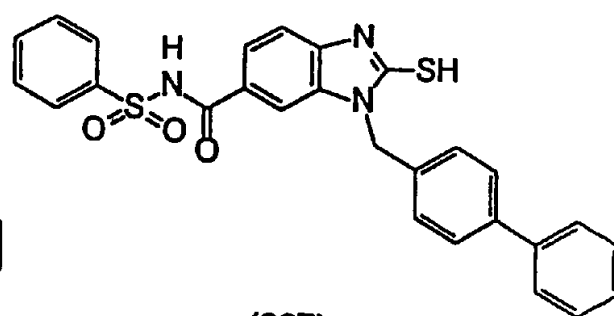
(224)



(225)

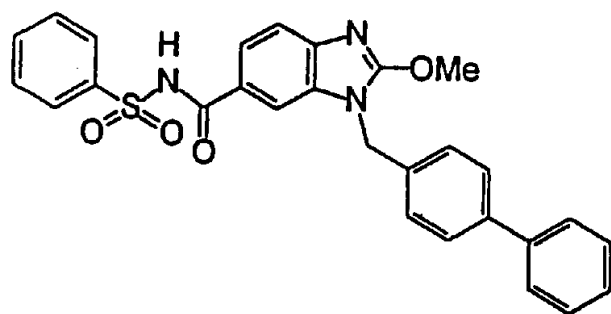


(226)

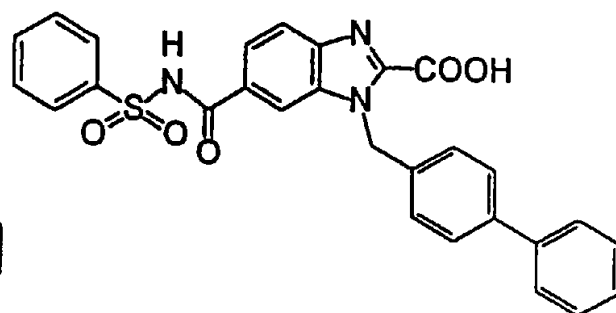


(227)

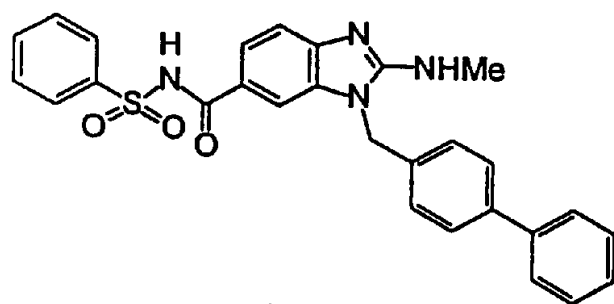
图 31



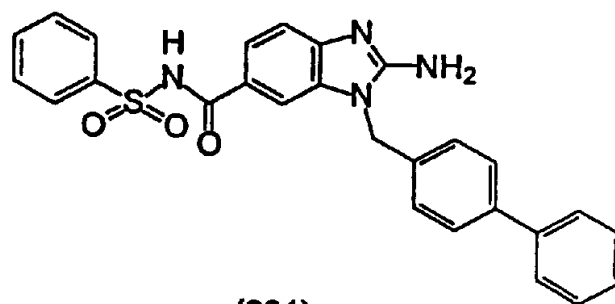
(228)



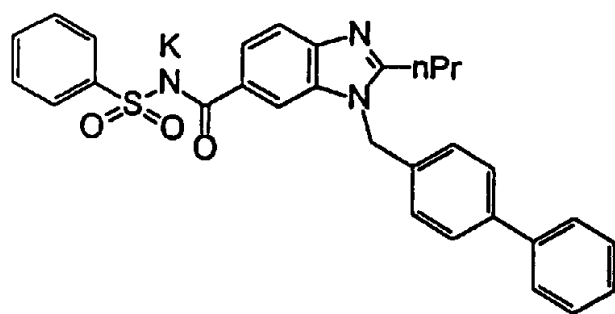
(229)



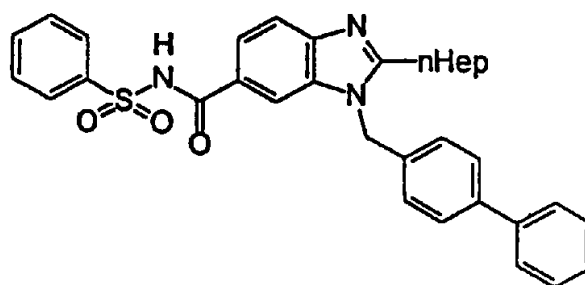
(230)



(231)

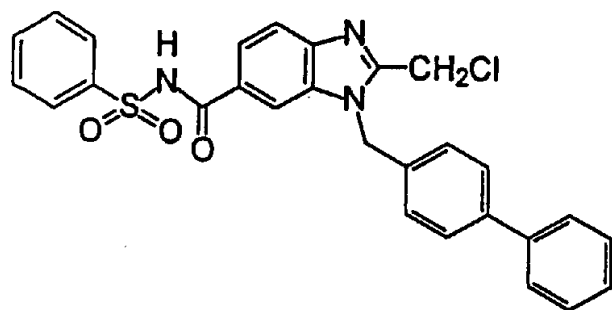


(232)

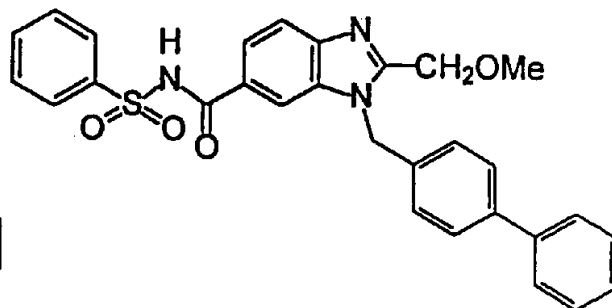


(233)

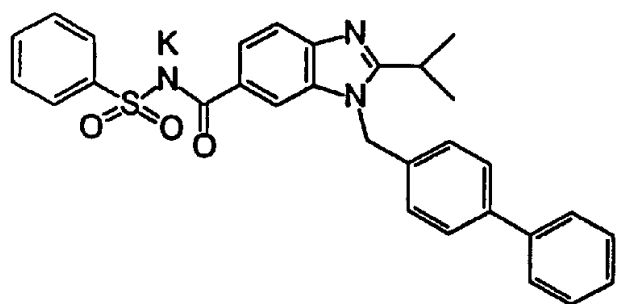
图 32



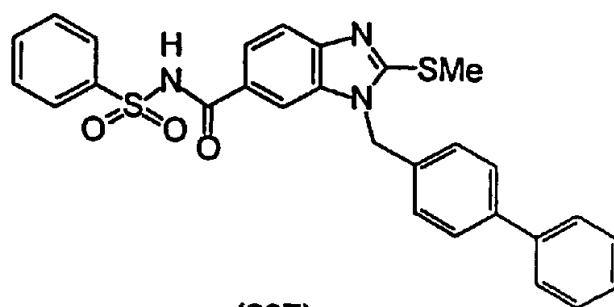
(234)



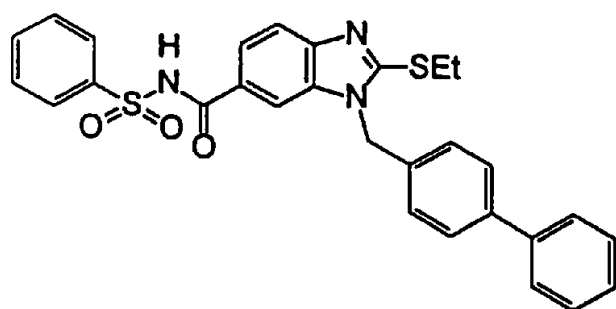
(235)



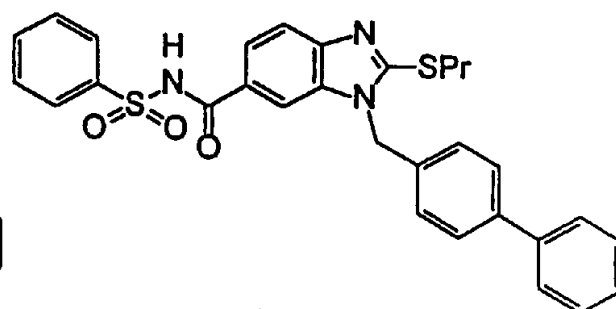
(236)



(237)

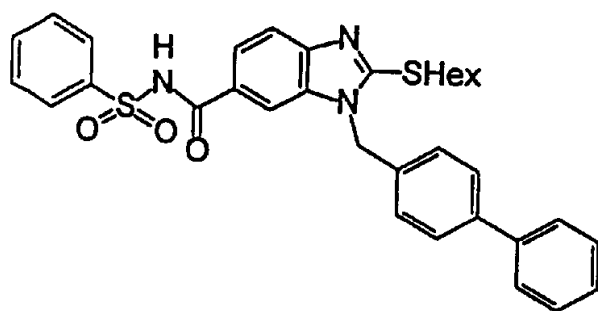


(238)

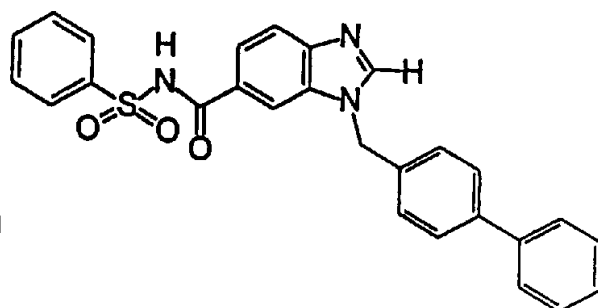


(239)

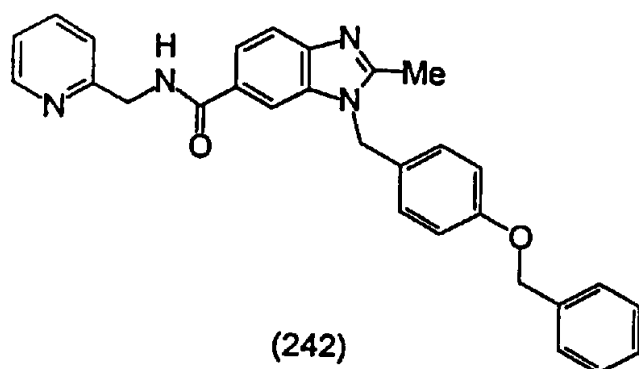
图 33



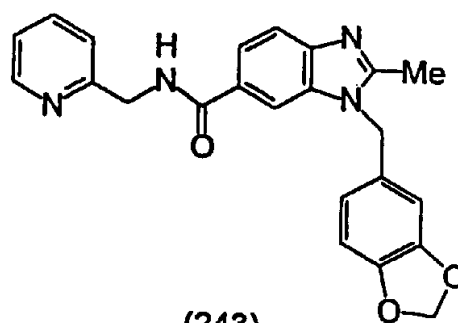
(240)



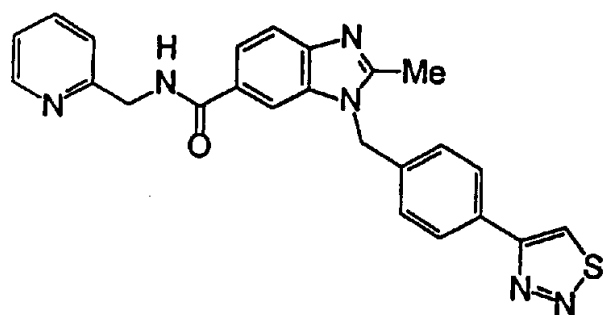
(241)



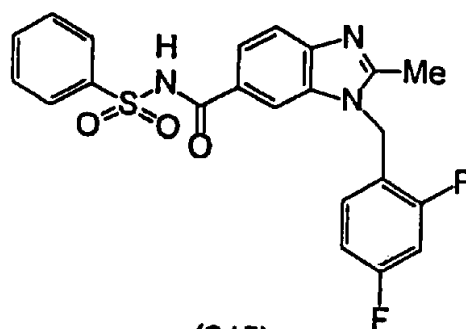
(242)



(243)

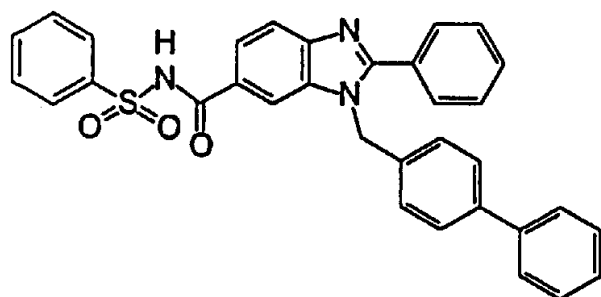


(244)

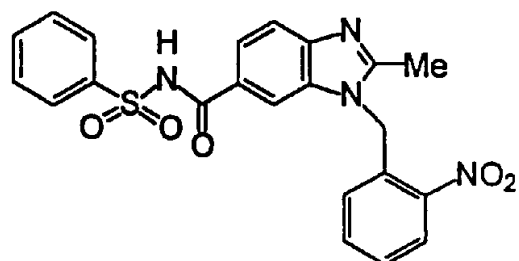


(245)

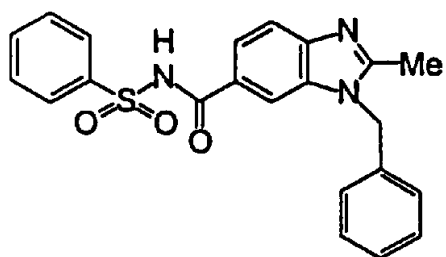
图 34



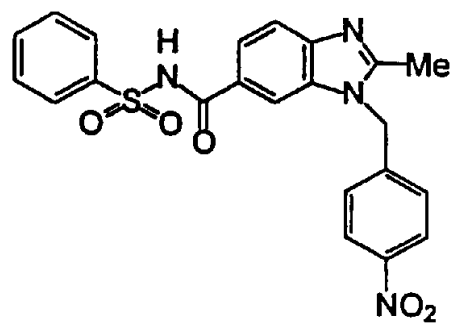
(246)



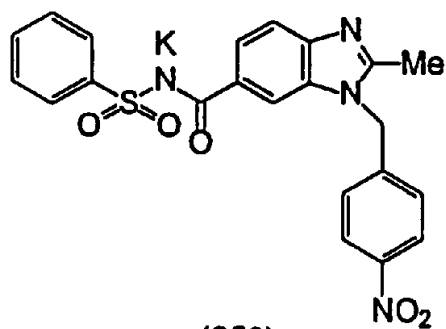
(247)



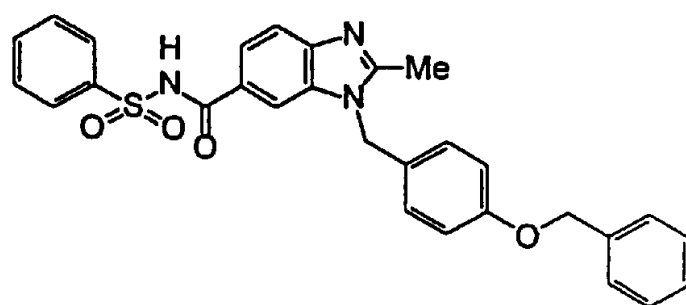
(248)



(249)

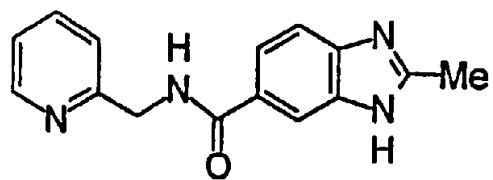


(250)

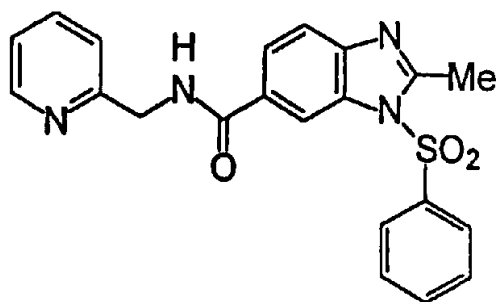


(251)

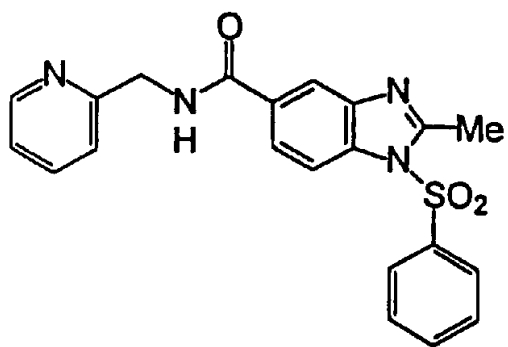
图 35



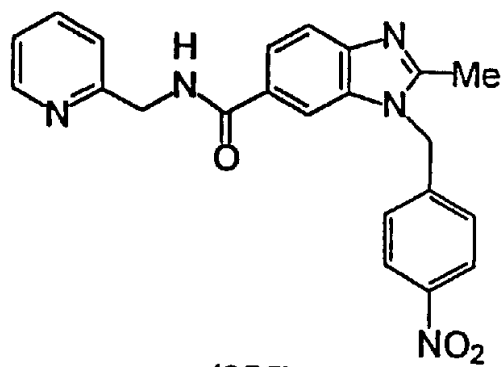
(252)



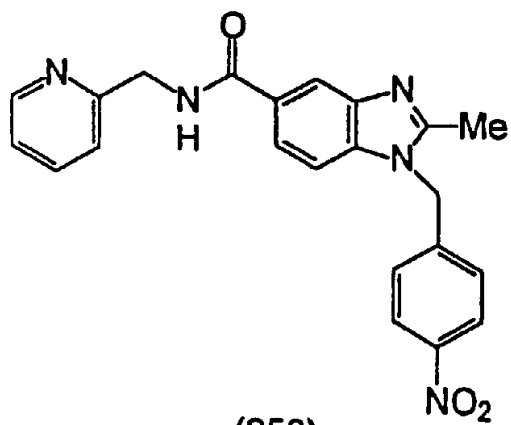
(253)



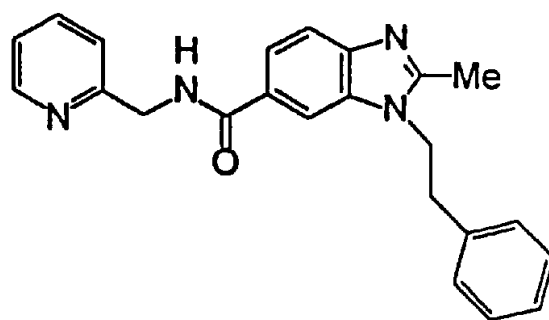
(254)



(255)



(256)



(257)

图 36

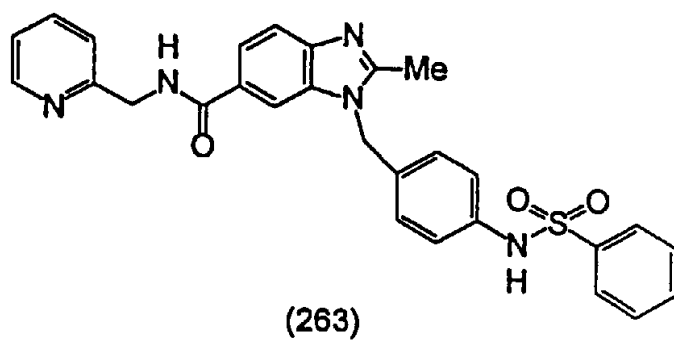
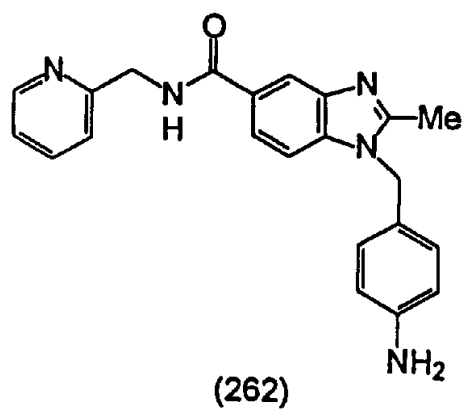
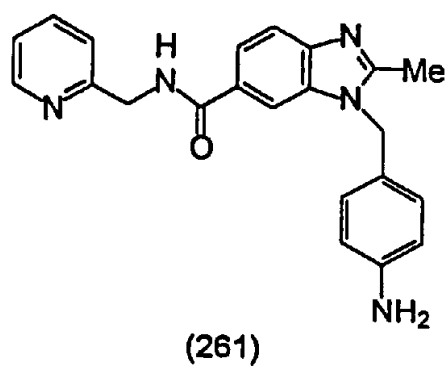
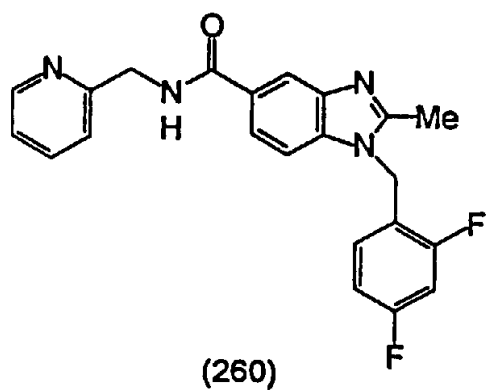
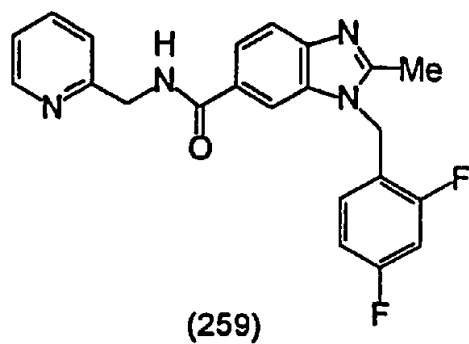
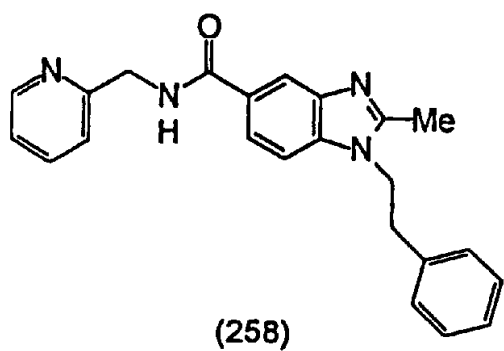


图 37

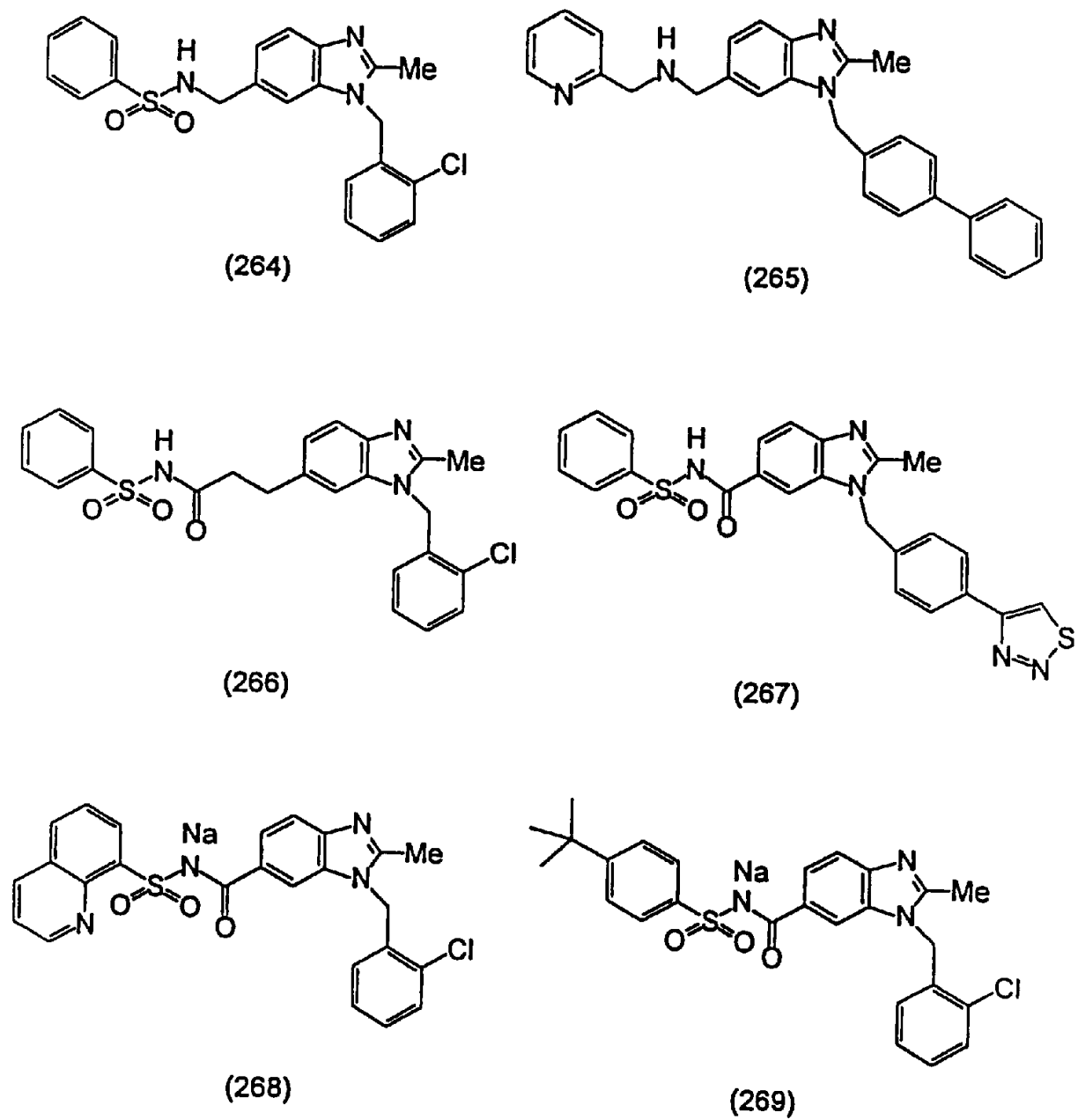


图 38

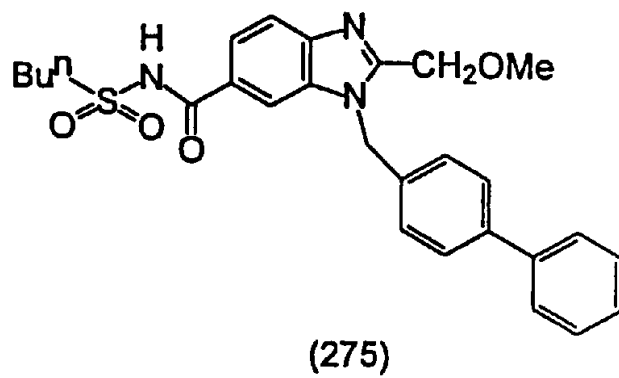
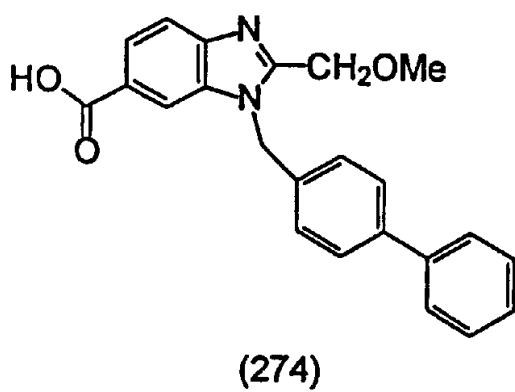
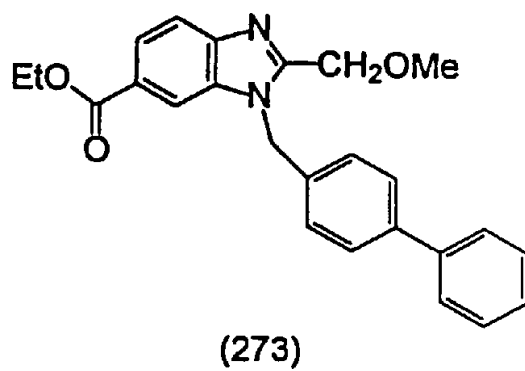
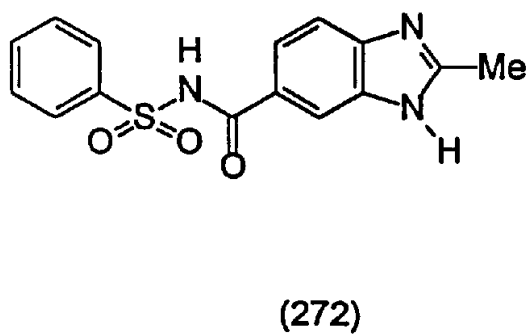
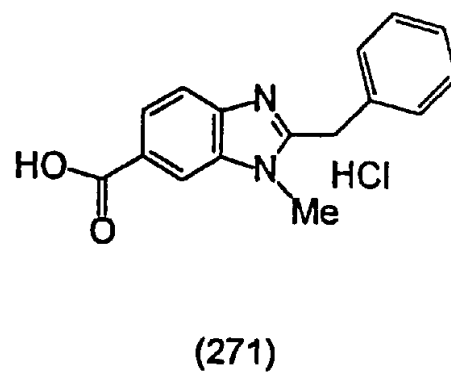
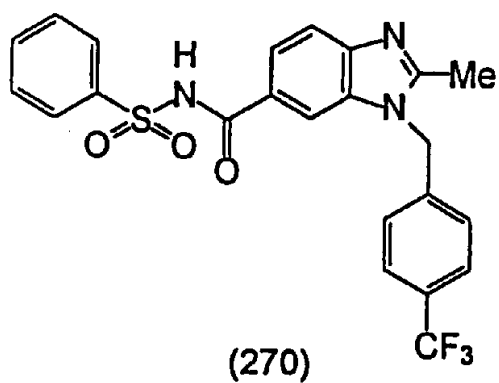


图 39

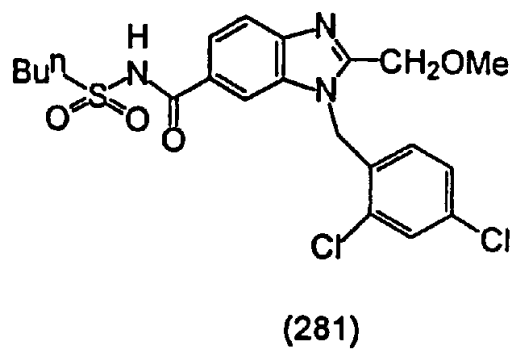
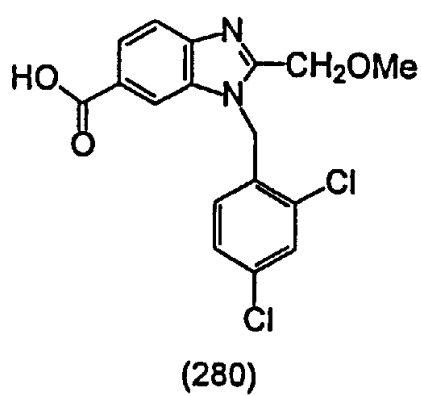
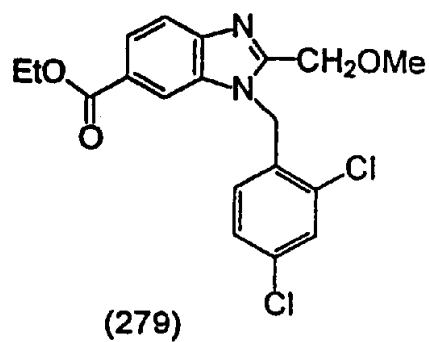
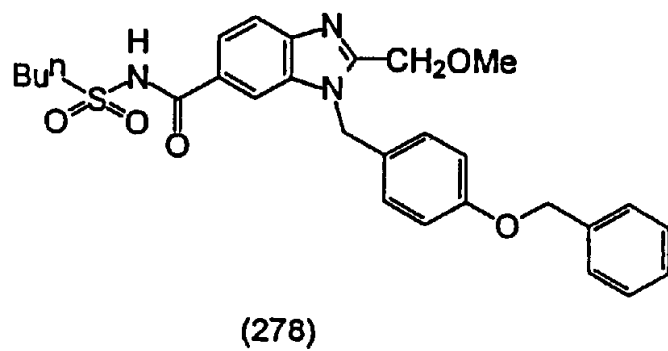
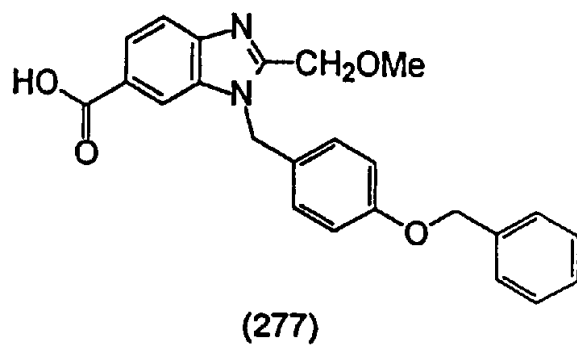
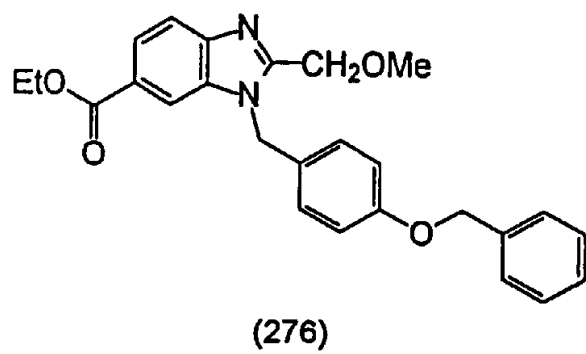
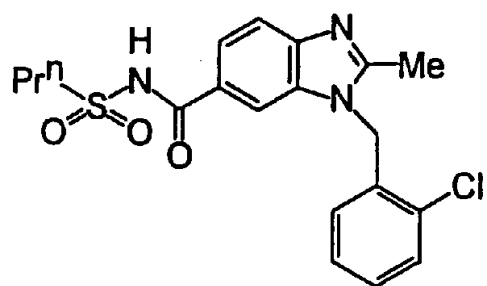
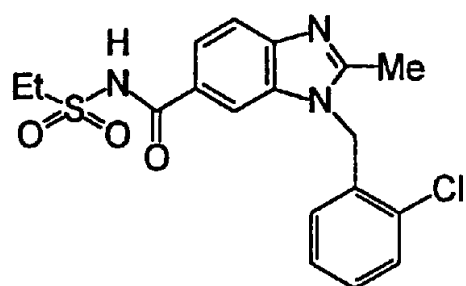


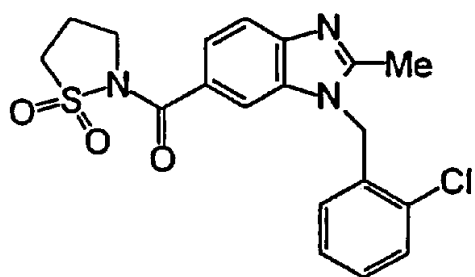
图 40



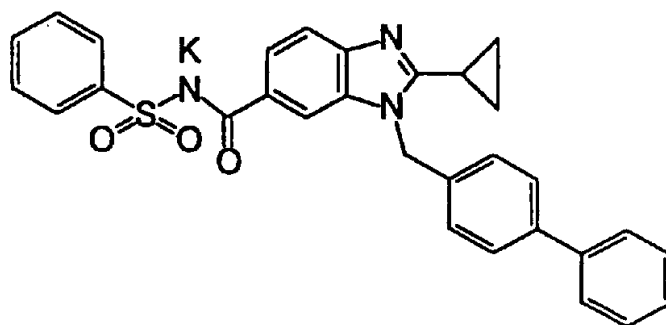
(282)



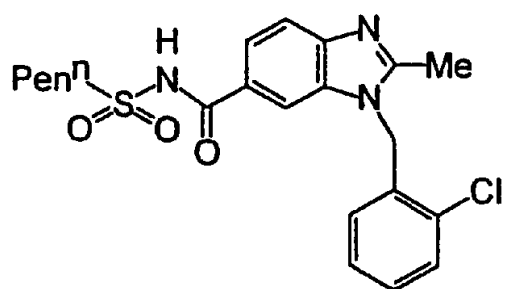
(283)



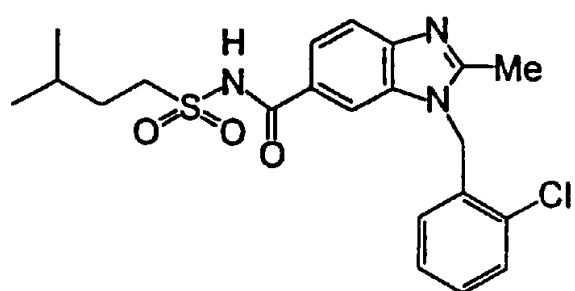
(284)



(285)

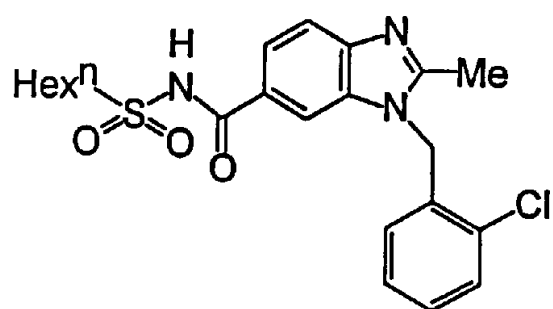


(286)

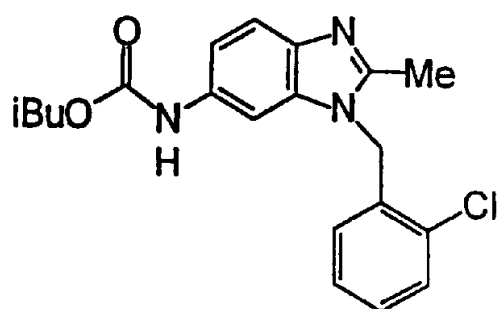


(287)

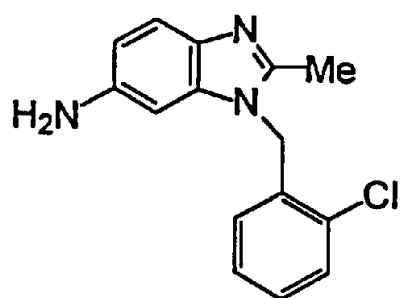
图 41



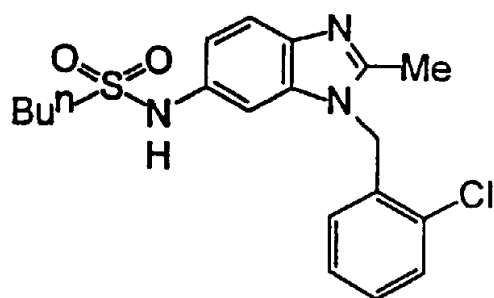
(288)



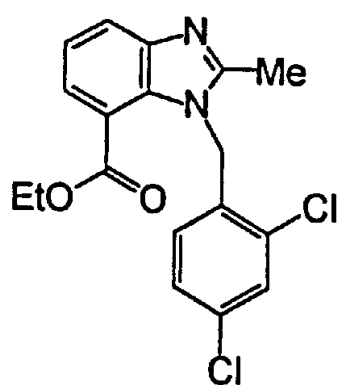
(289)



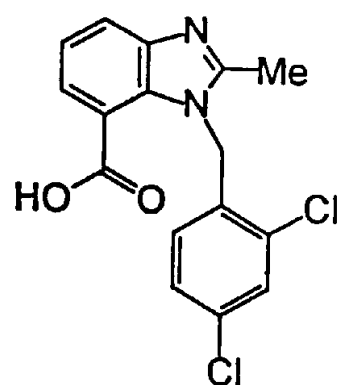
(290)



(291)



(292)



(293)

图 42

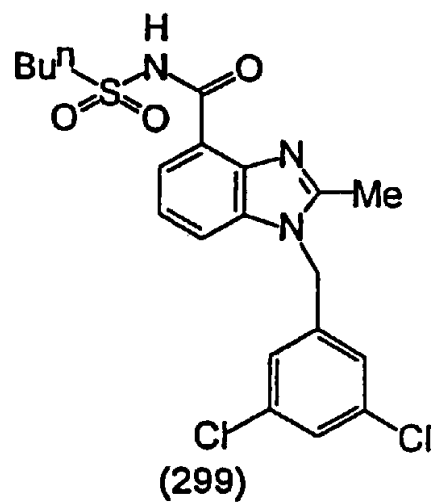
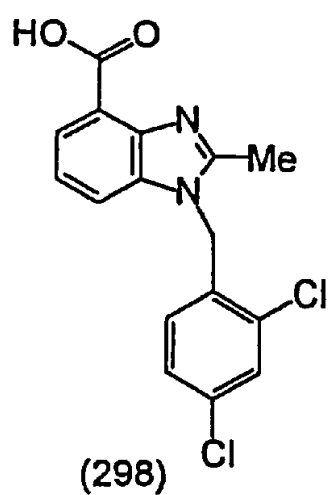
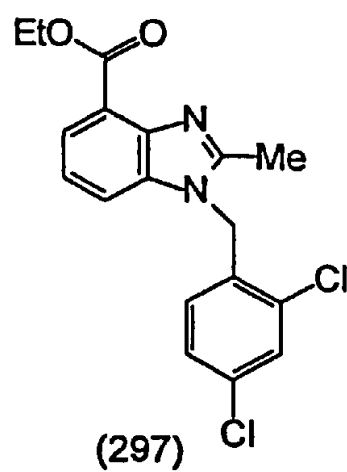
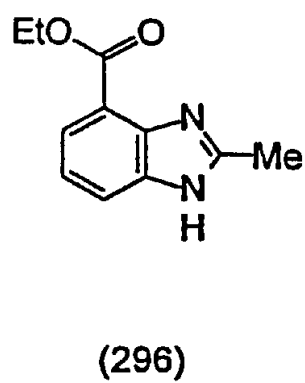
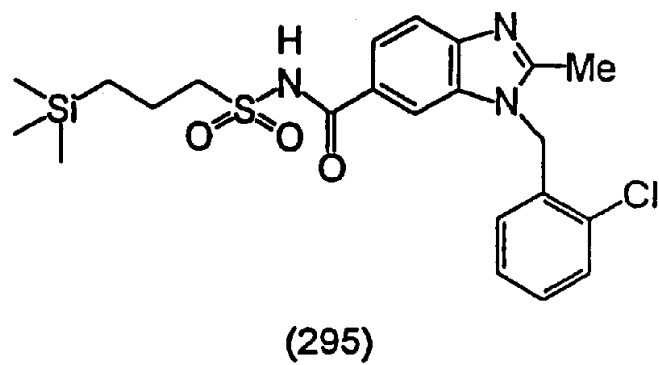
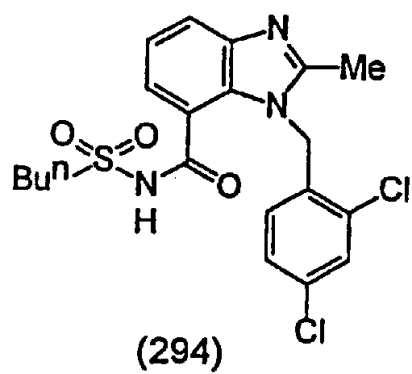


图 43

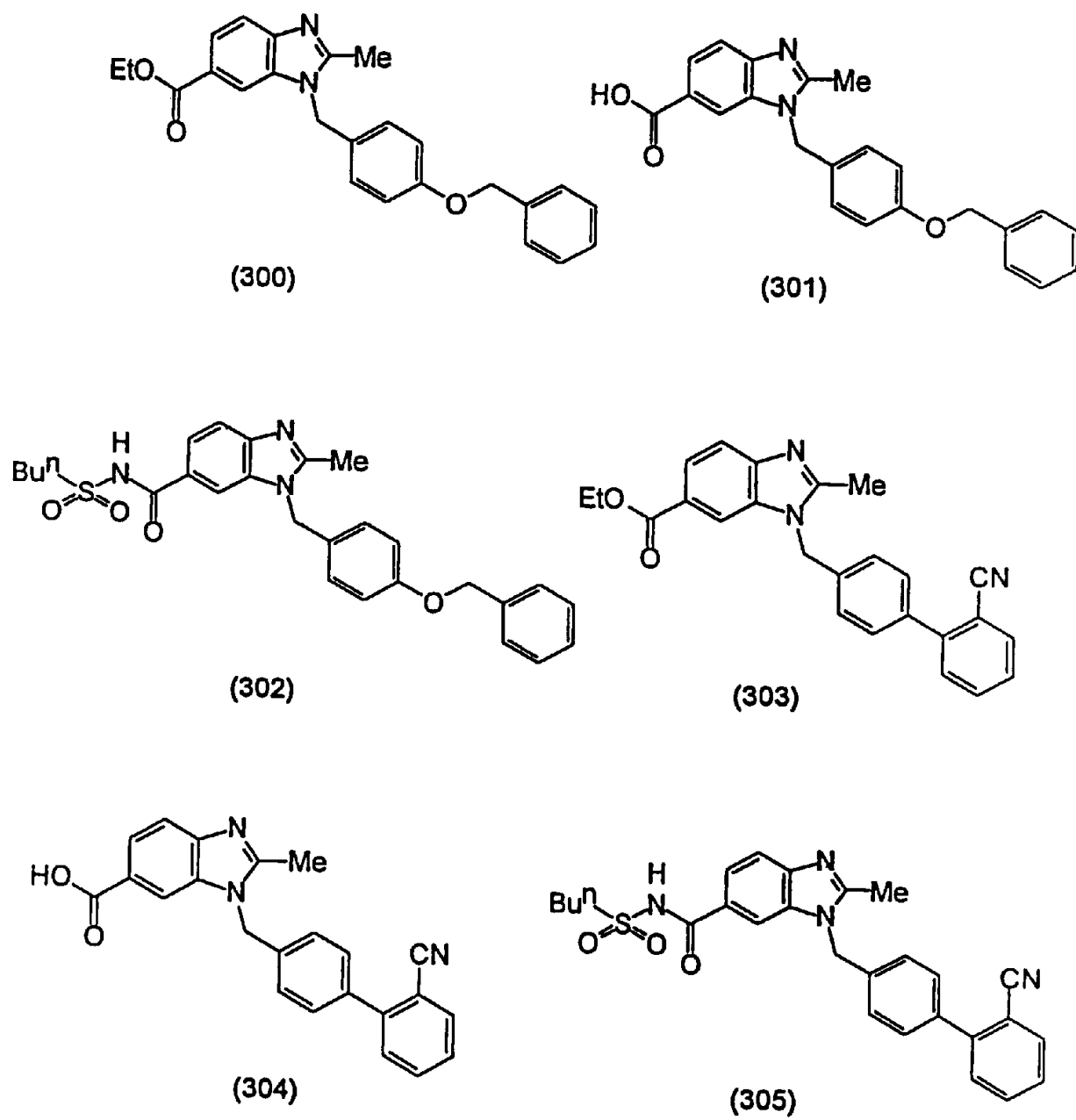
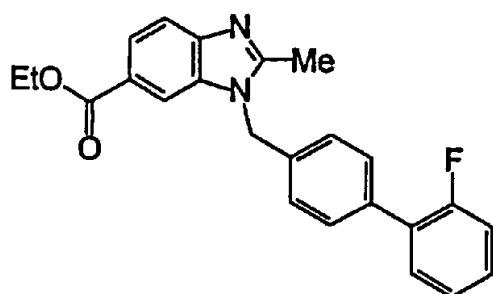
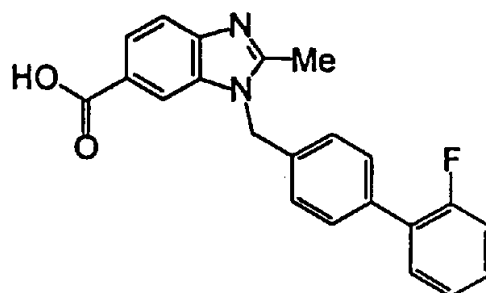


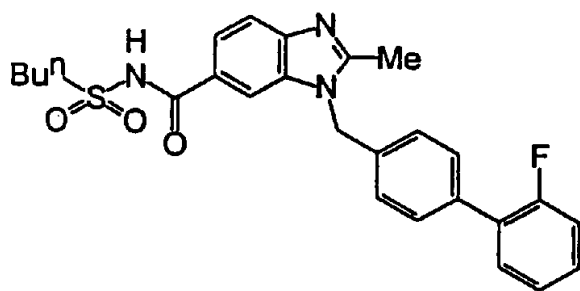
图 44



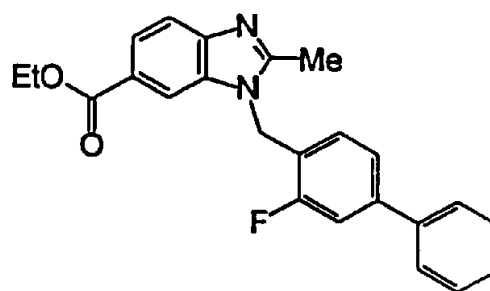
(306)



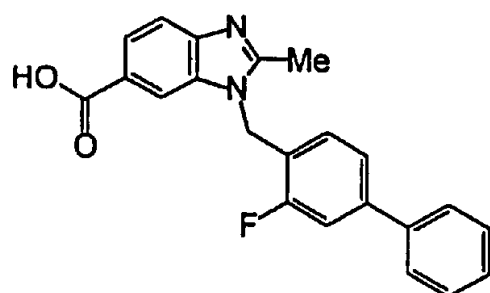
(307)



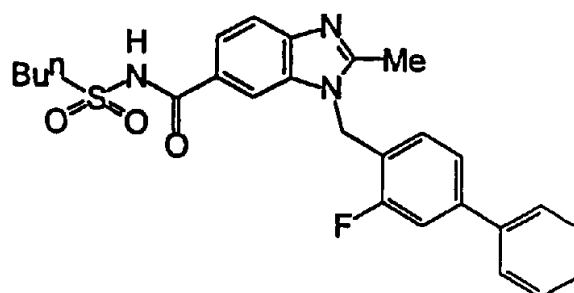
(308)



(309)



(310)



(311)

图 45

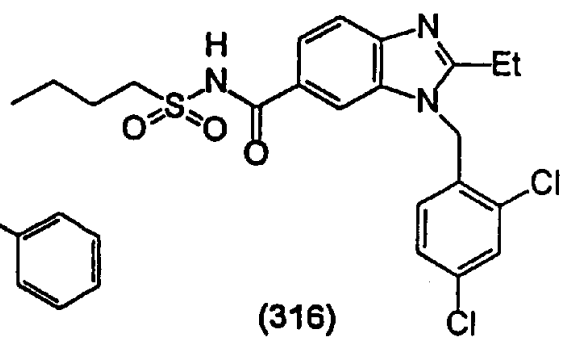
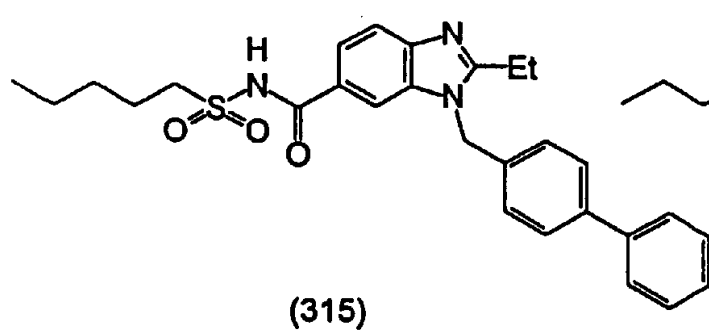
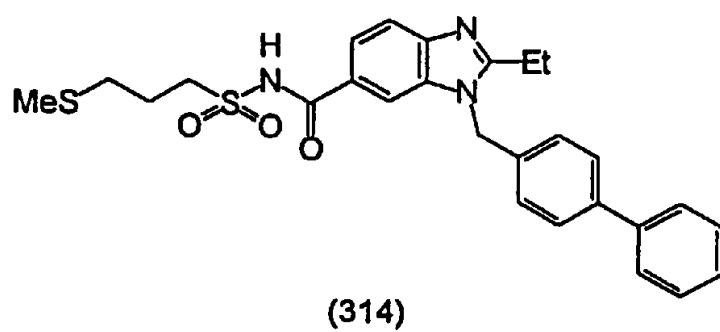
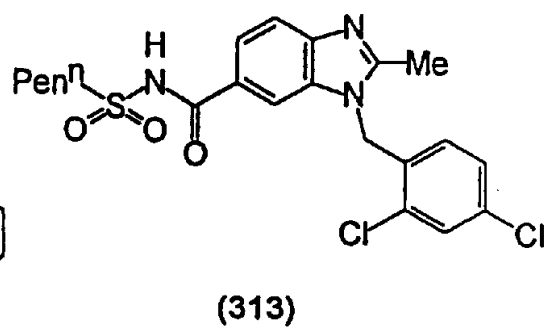
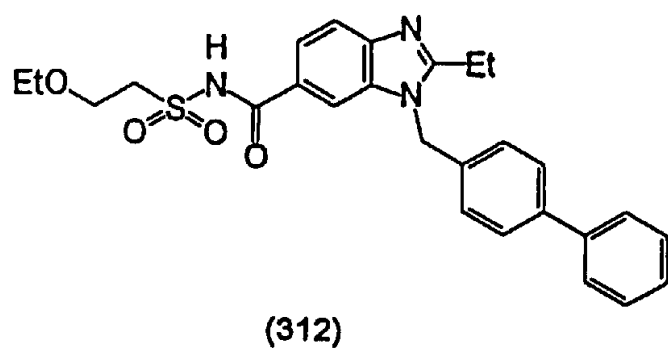


图 46

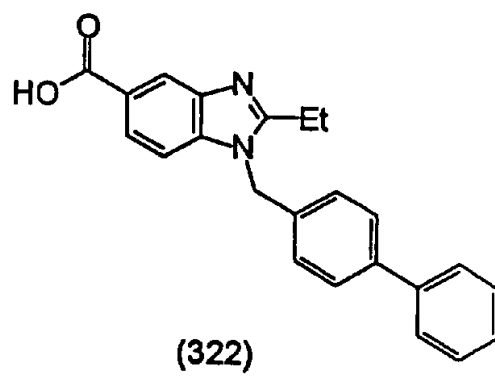
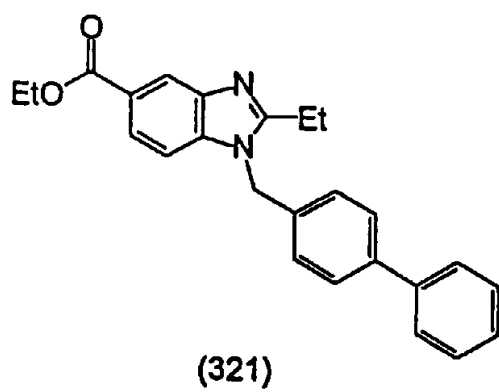
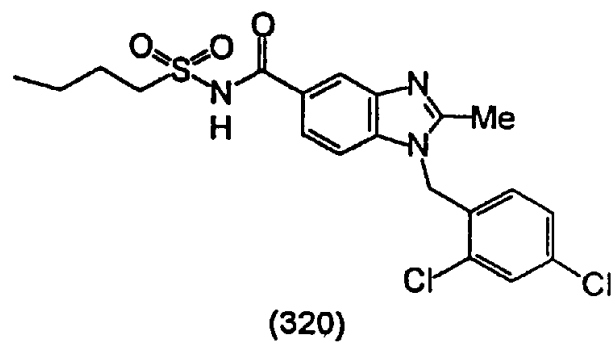
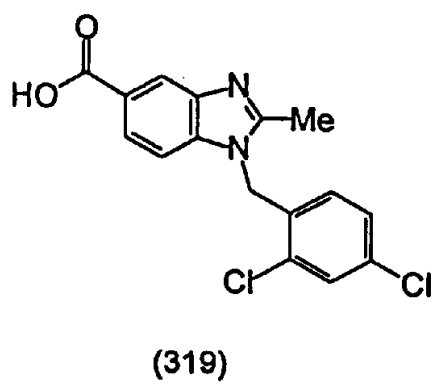
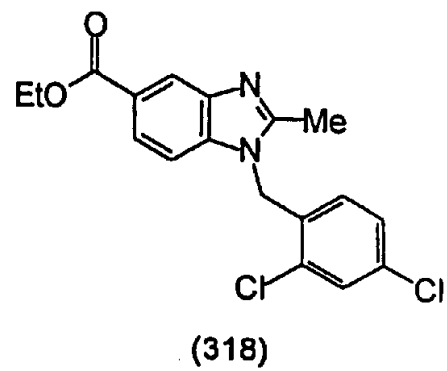
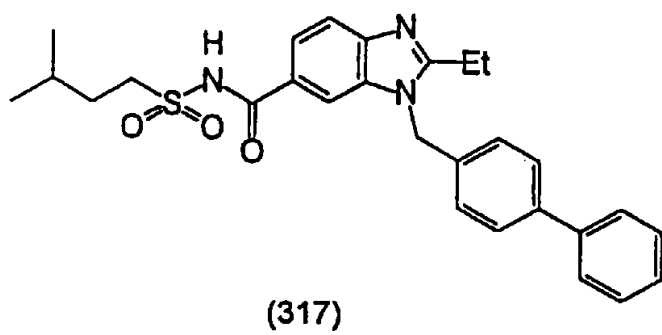


图 47

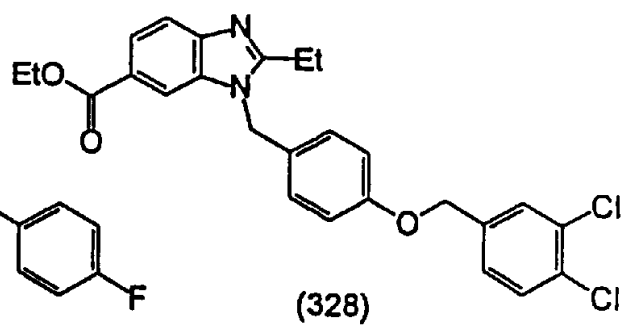
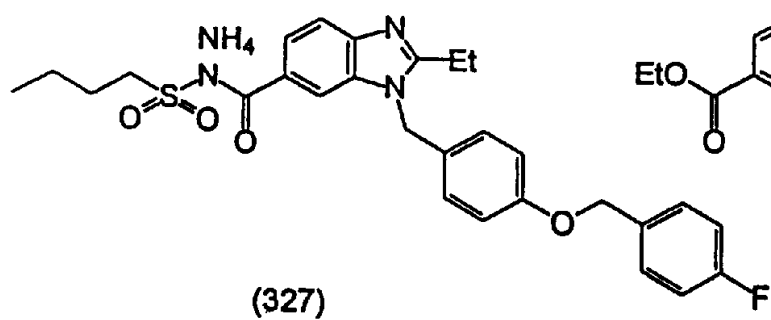
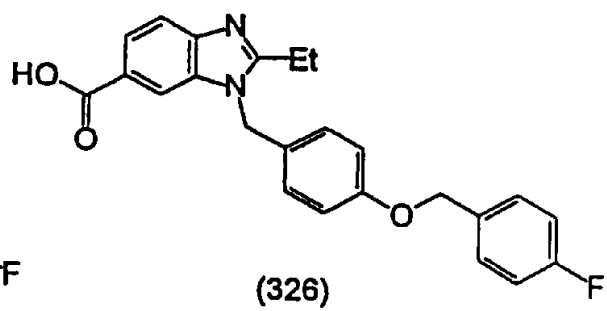
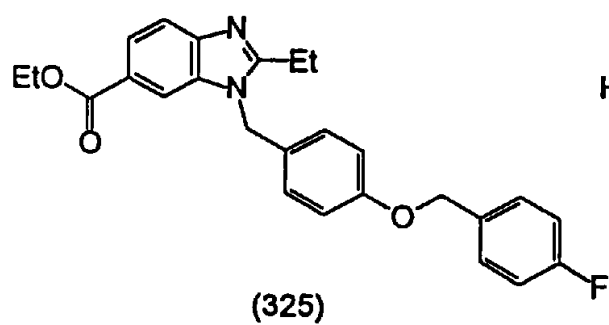
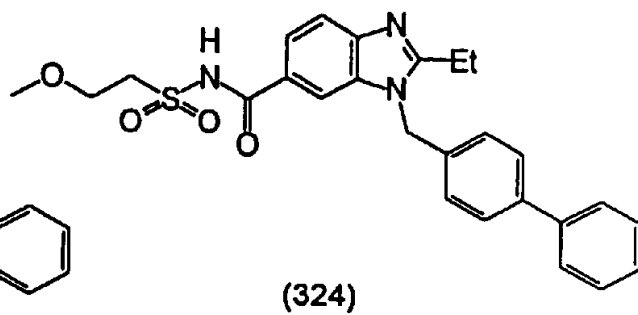
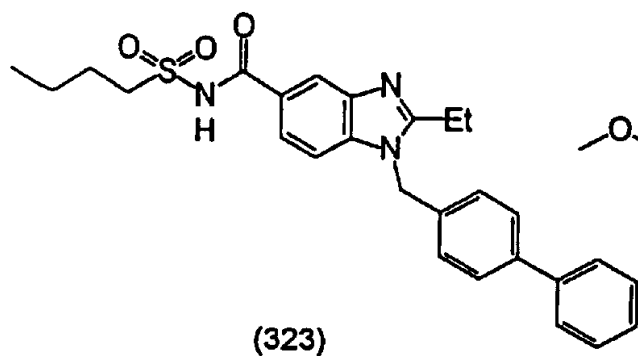


图 48

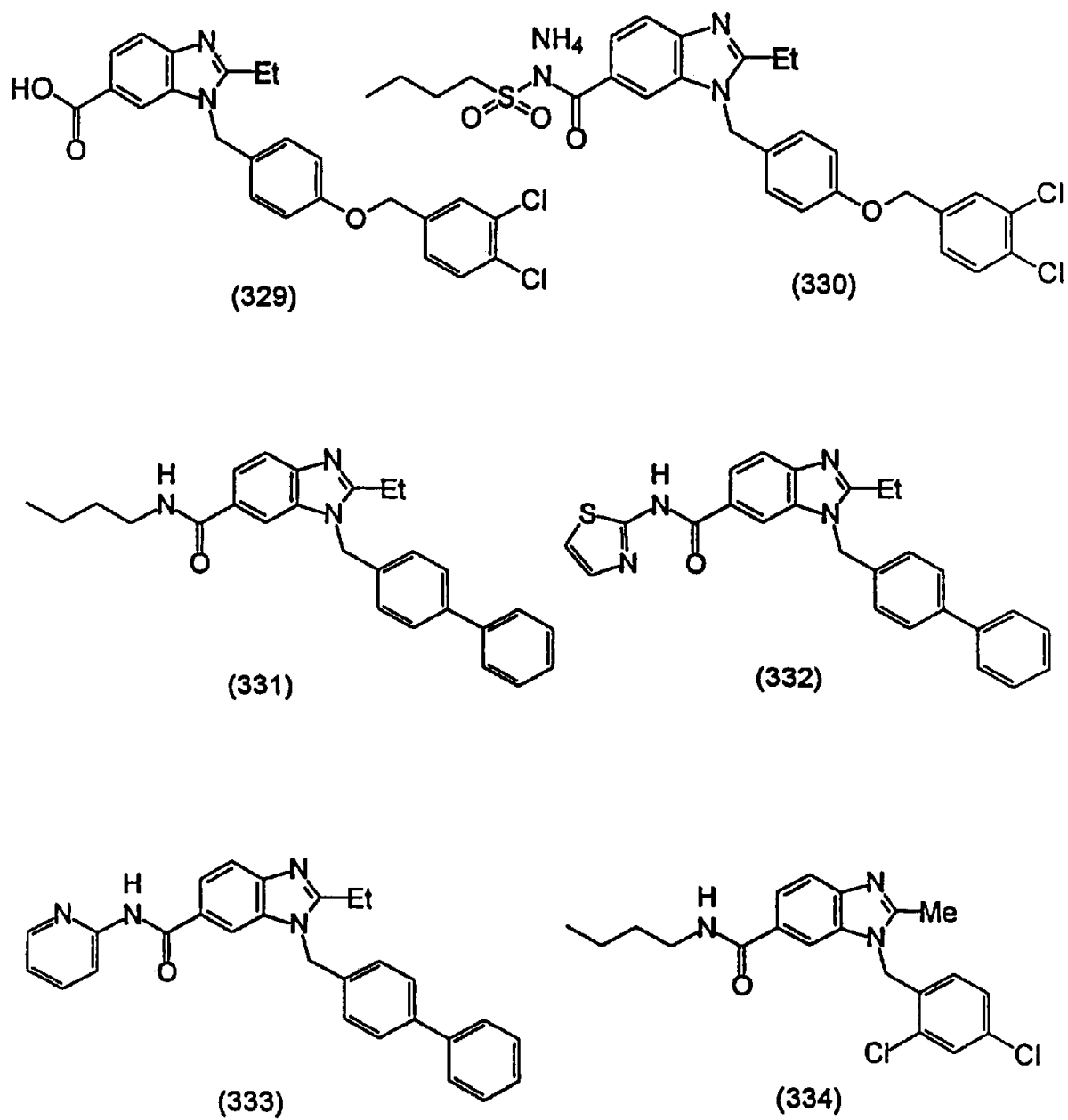


图 49

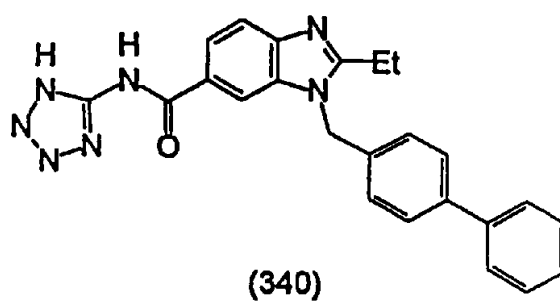
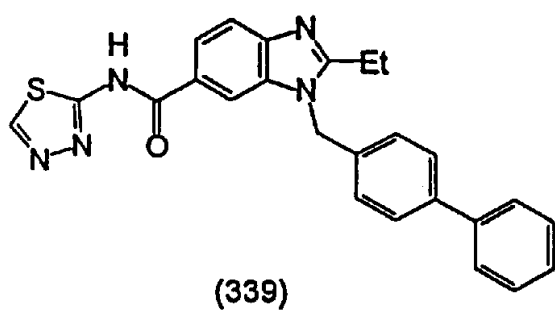
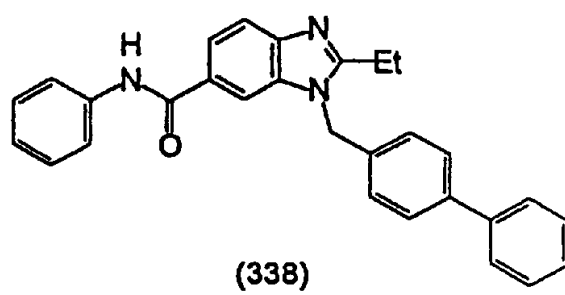
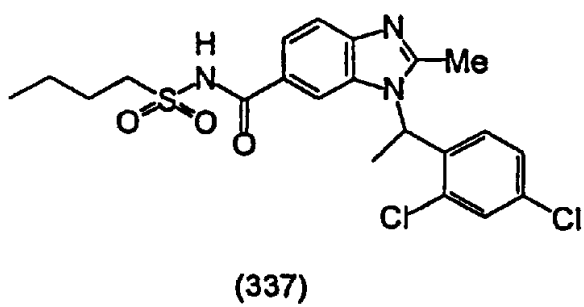
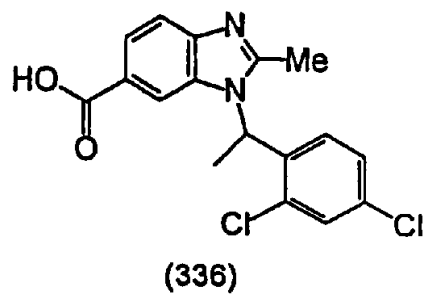
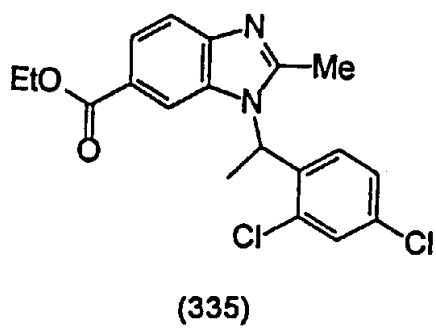


图 50

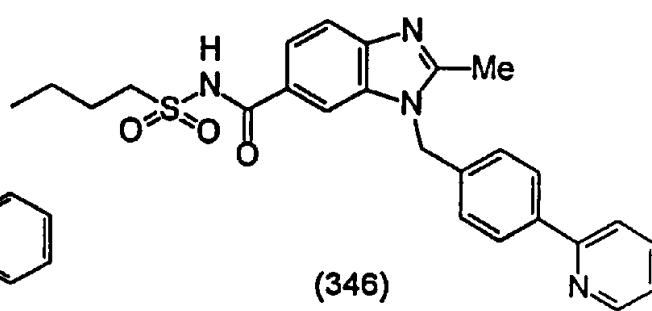
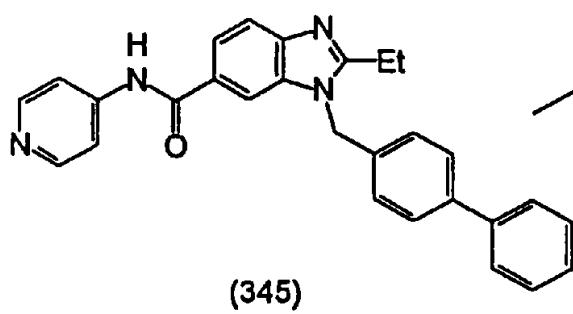
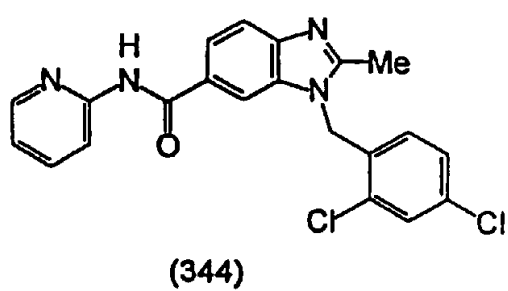
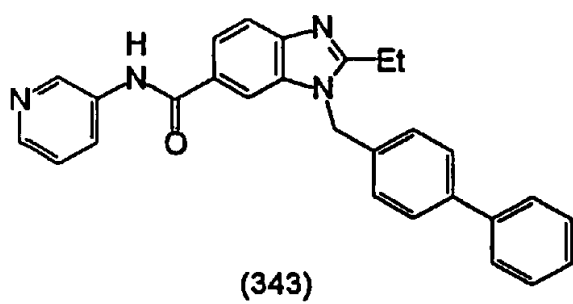
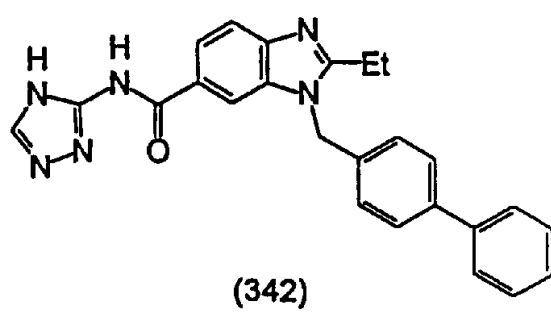
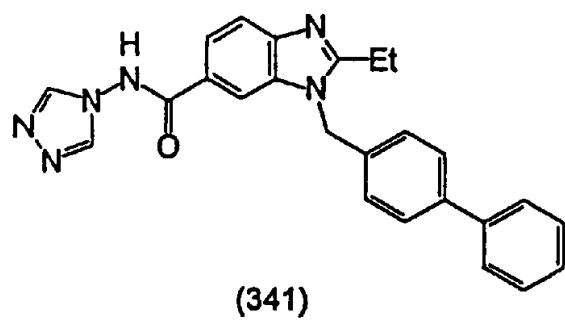


图 51

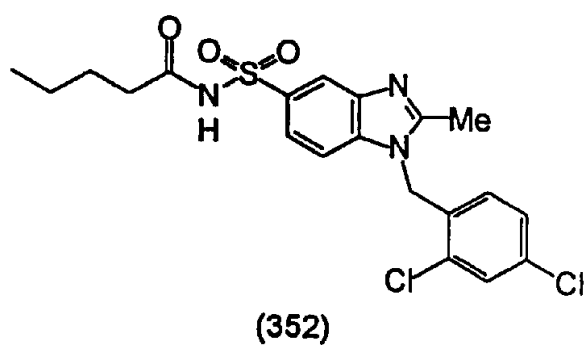
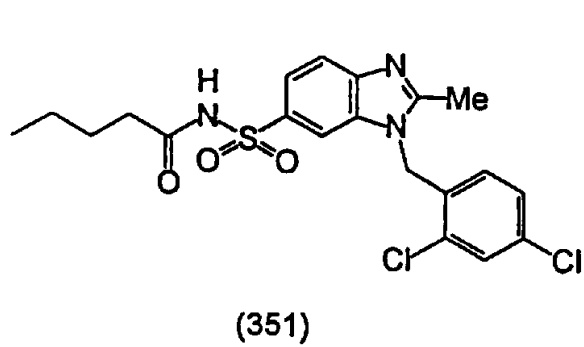
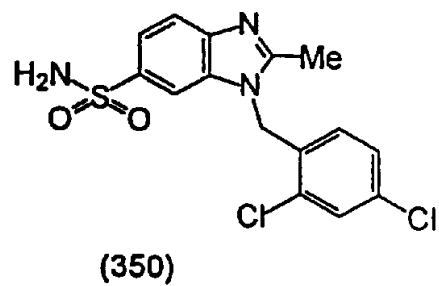
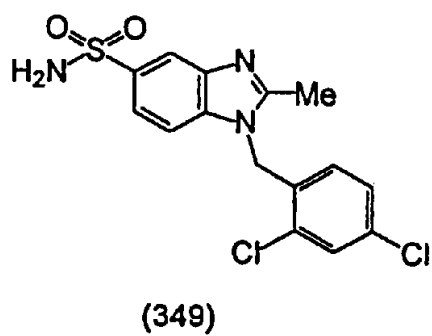
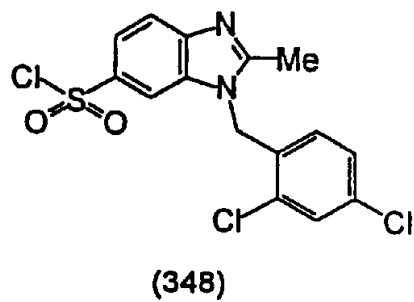
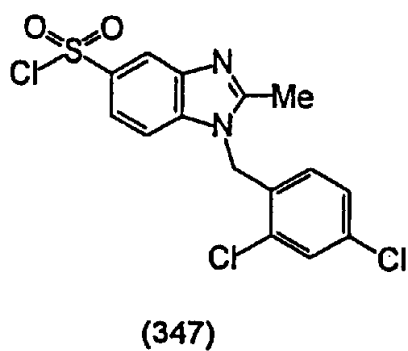


图 52

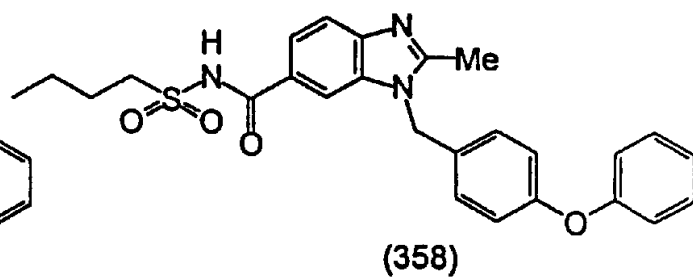
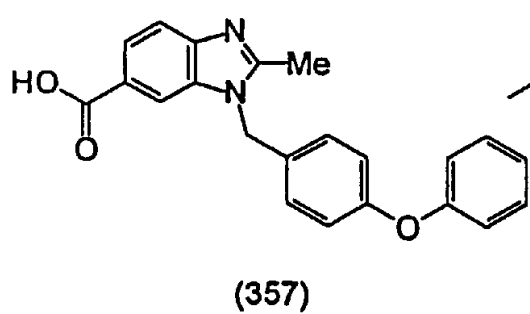
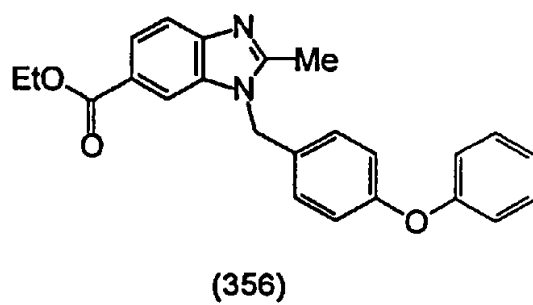
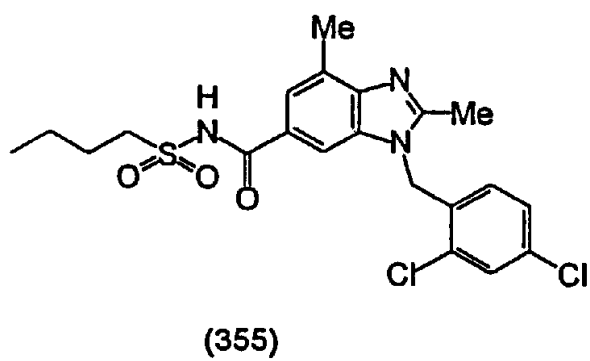
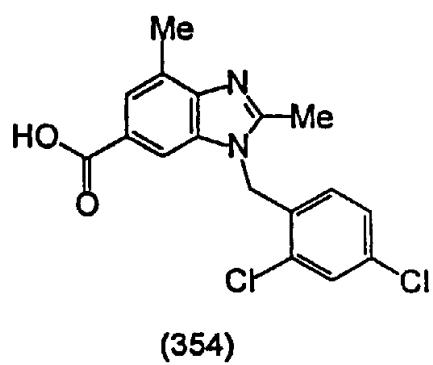
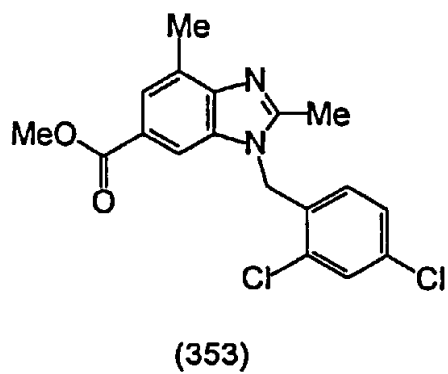
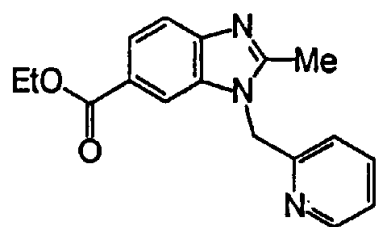
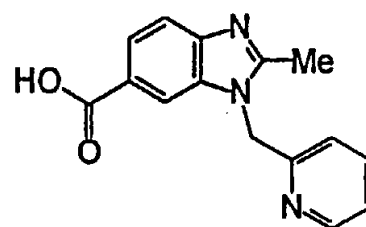


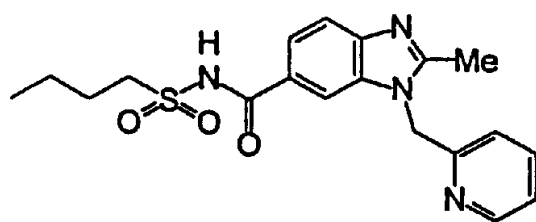
图 53



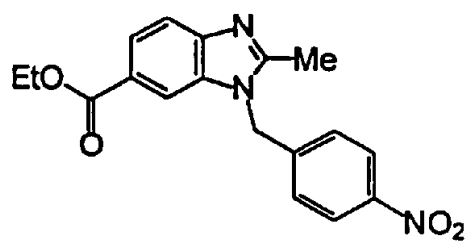
(359)



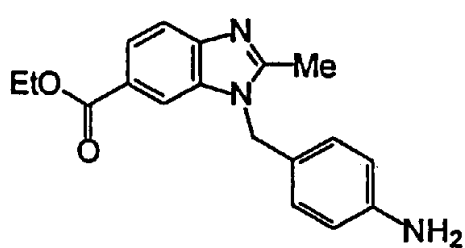
(360)



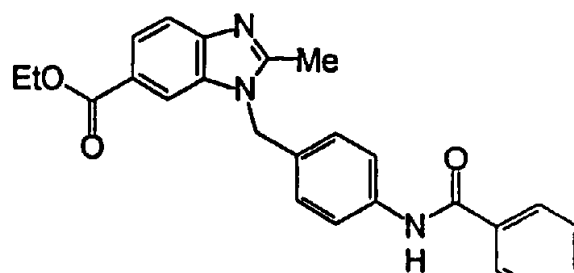
(361)



(362)



(363)



(364)

图 54

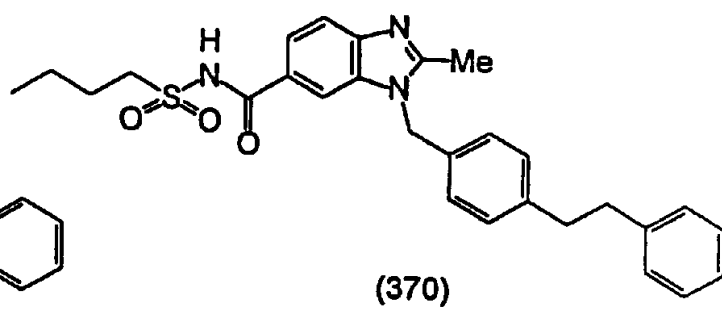
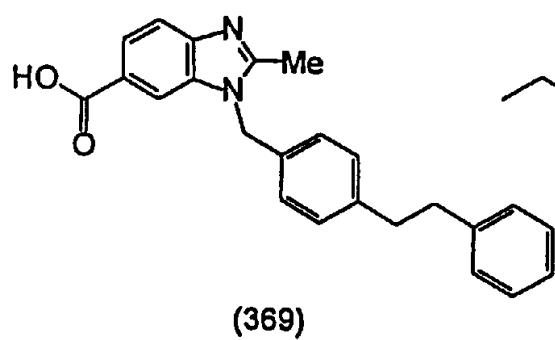
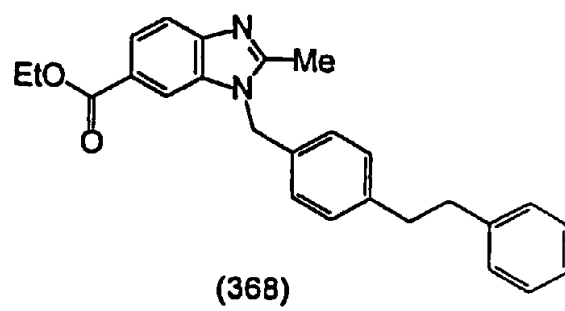
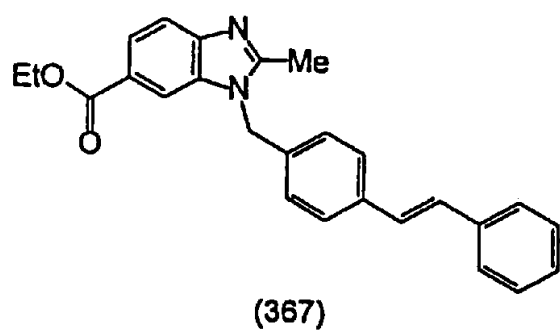
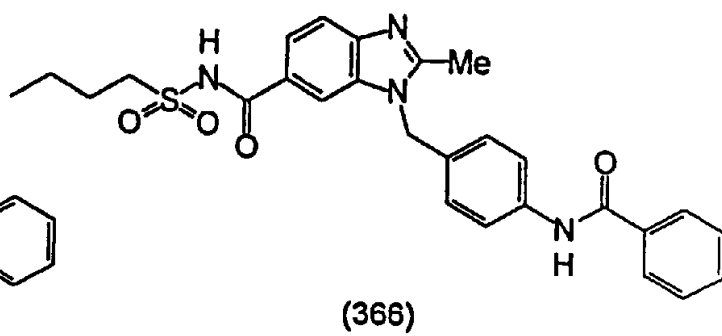
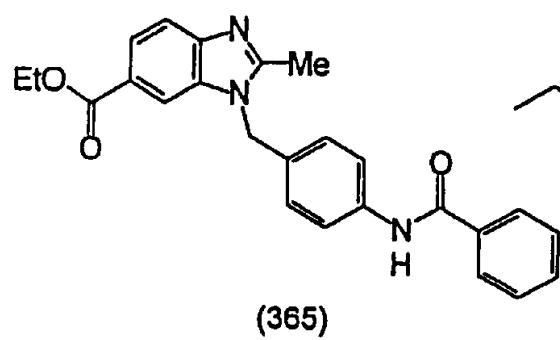


图 55

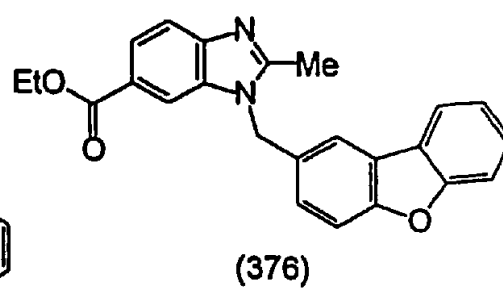
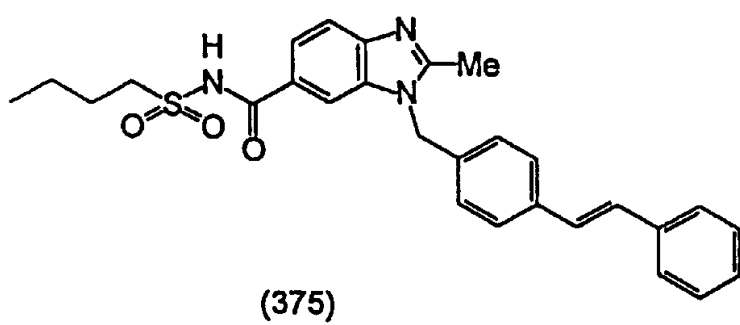
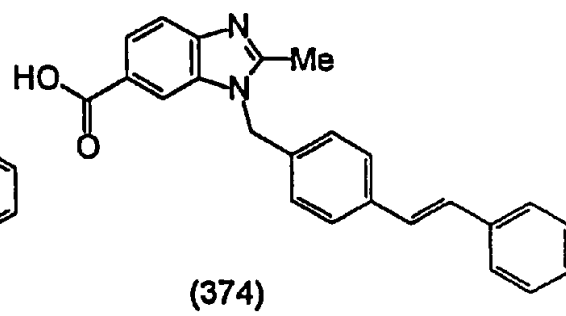
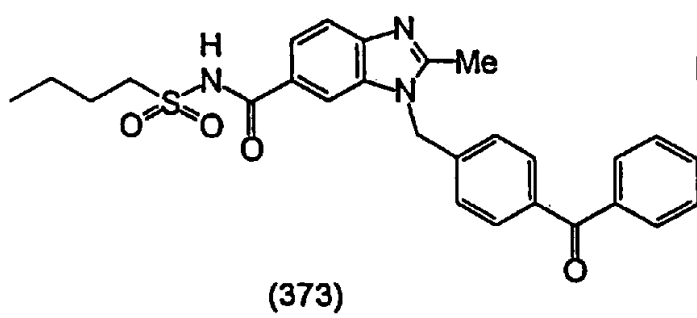
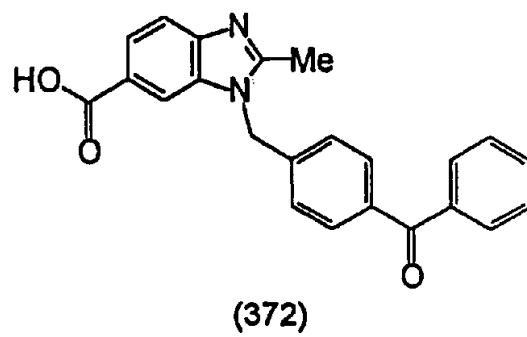
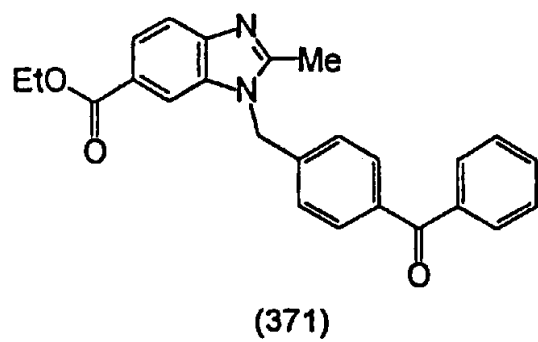
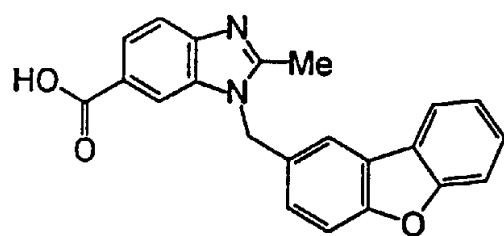
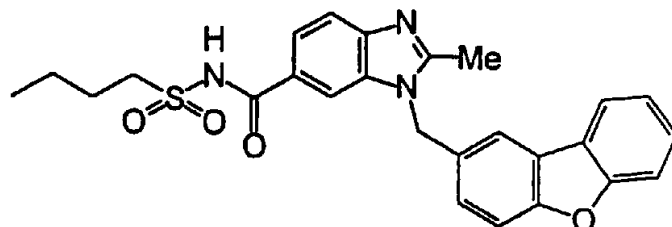


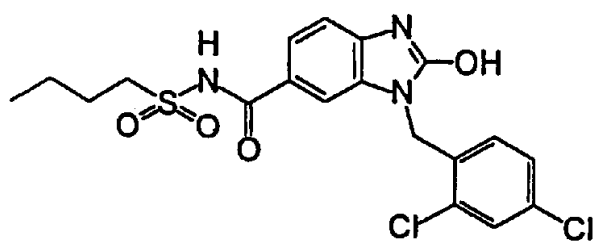
图 56



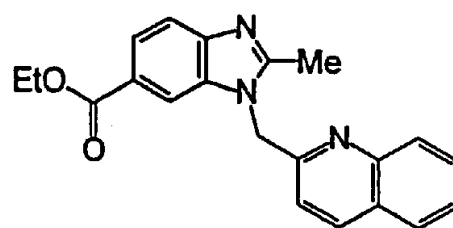
(377)



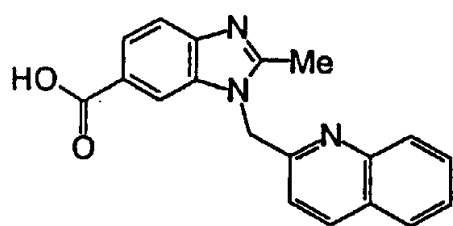
(378)



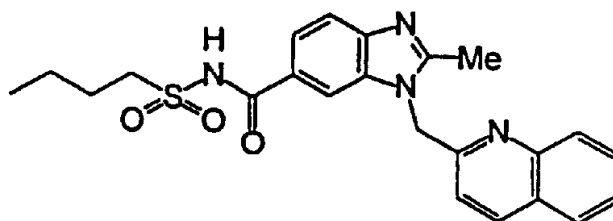
(379)



(380)



(381)



(382)

图 57

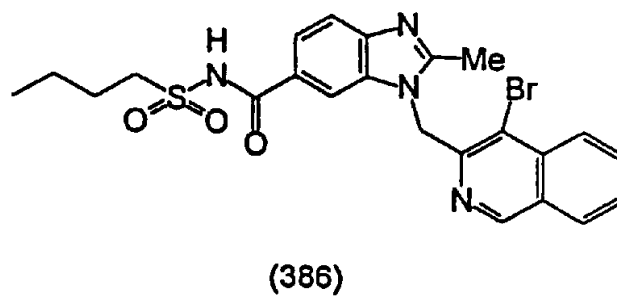
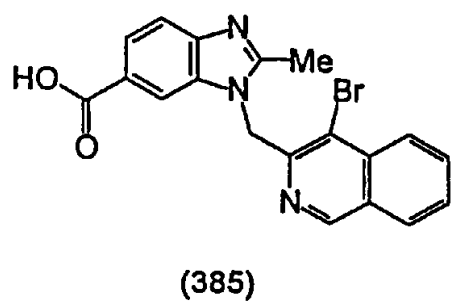
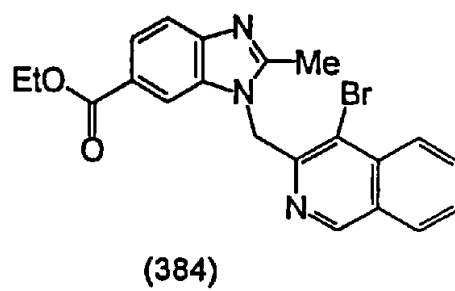
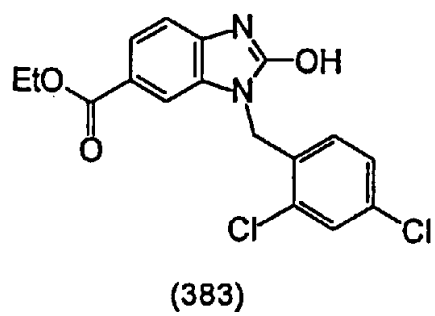


图 58