



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 92103141.6

[51]Int.Cl⁶

C07D231 / 56

[45]授权公告日 1996 年 3 月 20 日

[24]颁证日 95.11.26

[21]申请号 92103141.6

[22]申请日 92.4.25

[30]优先权

[32]91.4.26 [33]DE[31]P4113693.4

[32]92.1.16 [33]DE[31]P4200954.5

[73]专利权人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72]发明人 U·米勒 K·莫尔斯 J·德雷塞尔

R·汉科 W·胡什 M·马茨克

U·尼沃纳 S·拉达茨

T·克雷默尔 M·米勒-格利曼

H·-P·贝勒曼 M·博伊克

S·卡茨达 S·沃尔费尔

C07D233 / 68

C07D233 / 90 C07D235 / 16

C07D403 / 10 C07D409 / 06

A61K 31 / 415

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

权利要求书 6 页 说明书 136 页 附图页数 0 页

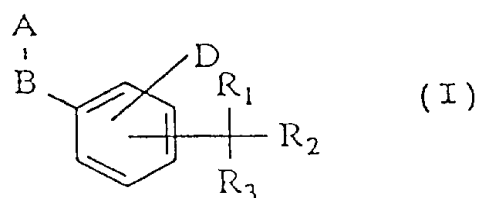
[54]发明名称 杂环取代的苯乙酸衍生物的制备方法

[57]摘要

本发明涉及被五员氮杂环通过 N 原子键合取代的苯乙酸衍生物。它们是通过使被离去基取代的苯乙酸衍生物与适当的氮杂环反应而制得的, 可用作药物中的活性物质, 治疗高血压和动脉粥样硬化。

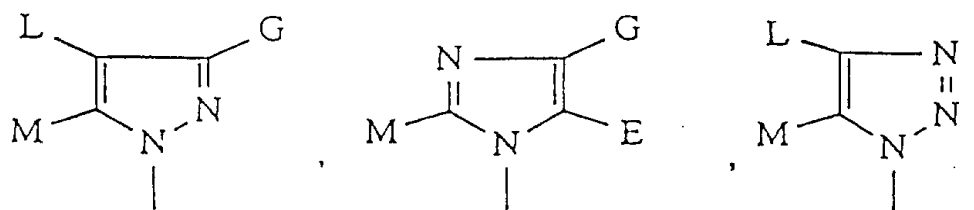
权 利 要 求 书

1. 一种制备式 (I) 的杂环取代的苯乙酸衍生物及其盐的方法:



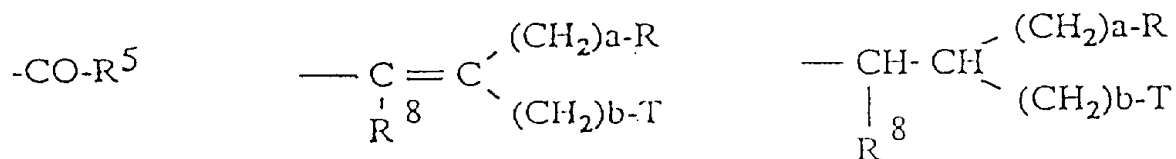
式中

A 代表下式的、通过氮原子键合的杂环基团



式中

E、G、L 和 M 相同或不同, 代表环丙基、氢、卤素、全氟低级烷基或下式基团



或 $-\text{CONH}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{CH}_2\text{OH}$

式中

R^5 代表氢、羟基或直链或支链的低级烷氧基, 或代表式 $-NR^9R^{10}$,

其中

R^9 和 R^{10} 相同或不同, 代表氢、直链或支链低级烷基,

R^8 代表氢、羟基、低级酰氧基,

a 和 b 相同或不同, 代表数字 0、1 或 2,

R 代表氢、苯基或噻吩基, 它们也可被直链或支链的低级烷氧基所取代,

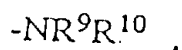
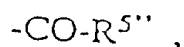
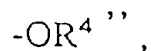
T 代表氢或式 $-OR^{4'}$ 或 $-CO-R^{5'}$ 基团

式中 $R^{4'}$ 代表氢或直链或支链低级酰基,

$R^{5'}$ 代表羟基或直链或支链低级烷氧基,

或者

E, G, L 和 M 代表含至多 6 个碳原子的直链或支链烷基、链烯基或链二烯基, 它们也可被下述基团取代: 卤素, 或下列基团之一:



式中

$R^{4'}$ 代表氢或甲氧基 - 乙氧基甲基,

$R^{5'}$ 代表羟基或直链或支链低级烷氧基,

R^9 与 R^{10} 相同或不同, 并且代表氢或低级酰基,

或者

E 和 G 或 L 和 M 每一组均可与它们相连的杂环一起形成稠合上去的苯基或吡啶环, 这些环也可被式 - V - W 基团所取代,

其中

V 代表直链或支链低级亚烷基,

W 代表氢,

B 代表直链低级亚烷基,

D 代表氢,

R^1 和 R^2 相同或不同, 代表氢、羟基或含至多 7 个碳原子的直链或支链烷基, 它们也可以被环戊基、环己基或苯基所取代,

或者

R^1 代表氢, R^2 代表环戊基、环己基、环庚基或苯基,

R^3 代表四唑基, 或者代表式 $-C \equiv N$, $-CO-R^{14}$, $-CO-NR^{19}$

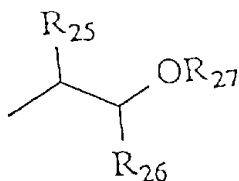
R^{20} , 或 $-CO-NR^{21}-SO_2-R^{22}$ 基团,

式中

R^{14} 代表羟基、含至多 6 个碳原子的直链或支链烷氧基,

R^{19} 代表氢,

R^{20} 代表下式基团



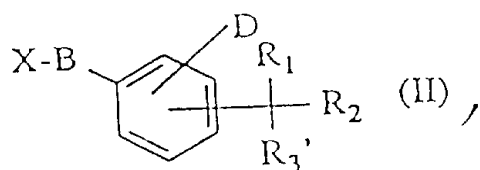
式中

R^{25} 和 R^{26} 相同或不同, 代表氢、苯基或苄基, 上述基团本身又可被卤素或羟基所取代,

R^{27} 代表氢或低级酰基, R^{21} 代表氢,

R^{22} 代表直链或支链低级烷基、苄基、2-苯基乙烯基或苯基, 所述基团任选由卤素、三氟甲基或低级烷基所取代,

其特征在于: 在惰性溶剂中, 必要时在适当的碱存在下和在适当的保护性气体中, 使通式(II)化合物与通式(III)化合物反应, 得到通式(I a)化合物, 通式(II)如下:



式中

B、D、 R^1 和 R^2 的定义同前,

X 代表典型的离去基团, 包括氯、溴、碘、甲苯磺酸酯基或甲磺酸酯基,

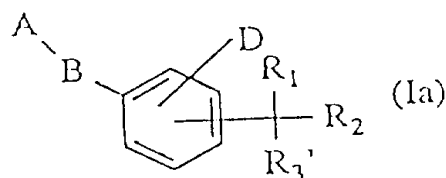
并且

$R^{3'}$ 代表含至多 6 个碳原子的烷氧羰基或氰基,
通式 (III) 为



式中 A 的定义同前;

通式 (Ia) 如下:

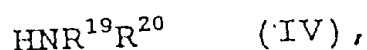


式中, A、B、D、 R^1 、 R^2 和 $R^{3'}$ 的定义同前;

当化合物为酸 ($R^3 = \text{COOH}$) 时, 可用常规方法将得到的酯或氰基水解;

当制备酰胺和酰基磺酰胺 ($R^3 = -\text{CO} - \text{NR}^{19} \text{R}^{20}$ 或 $-\text{CO} - \text{NR}^{21} \text{SO}_2 - \text{R}^{22}$) 时, 将式 (Ia) 的酯或酸经常规方法活化后直接与通式 (IV) 的胺或 (V) 的磺酰胺反应, 必要时, 反应在适当的碱、或助剂、酸结合剂和/或脱水剂存在下进行,

式 (IV) 和式 (V) 如下:



式中 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 具有上述定义; 和

当 R^3 代表四唑环时, 使氰基化合物 (II, $R^{3'} = \text{CN}$) 在胺盐酸盐的存在下与叠氮化钠, 或与一种叠氮化锡反应; 和

必要时, 可在任何一步中引入取代基 D 和取代基 E、G、M

和 L, 通常用常规方法在酸步骤 ($R^3 = \text{COOH}$) 中引入, 所述常规方法包括: 还原、卤化、去氢卤化、氧化、烷基化或水解; 或者将其转化为其它官能团;

必要时, 分离异构体, 和与适当的碱或酸反应制备其盐。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中式 (II) 中的 X 代表溴; 以及当 R^3 代表四唑环时, 使氰基化合物 (II, $R^{3'} = \text{CN}$) 在三乙胺盐酸盐的存在下与叠氮化钠, 或与叠氮化三甲基锡反应。

杂环取代的苯乙酸衍生物
的制备方法

本发明涉及新的杂环取代的苯乙酸衍生物，它们的制备方法和药物用途，尤其用作降血压和抗动脉粥样硬化药。

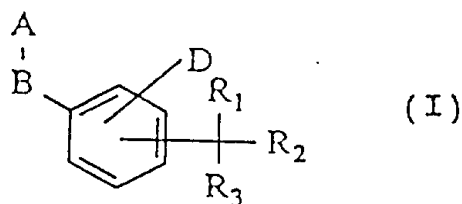
我们知道，血管紧张肽原酶（一种蛋白分解酶）能够分解十肽血管紧张肽I，然后在体内由血管紧张肽原降解为升血压八肽血管紧张肽II，所述降解在肺、肾或其它组织中进行。血管紧张肽II的各种效用，例如：使血管收缩，保留肾中的 Na^+ 、释放肾上腺中的醛甾酮和增加交感神经系统的紧张程度等，在增加血压方面起协同作用。

此外，血管紧张肽II具有促进细胞（例如：心肌细胞和平滑肌细胞）生长和复制的性能，在各种病态（例如：高血压、动脉粥样硬化和心力衰竭）下所述细胞快速增长和增殖。

除了抑制血管紧张肽原酶活性之外，一种可能的影响血管紧张肽原酶—血管紧张肽系统（RAS）的起点是抑制血管紧张肽转化酶（ACE）的活性和阻断血管紧张肽II受体。

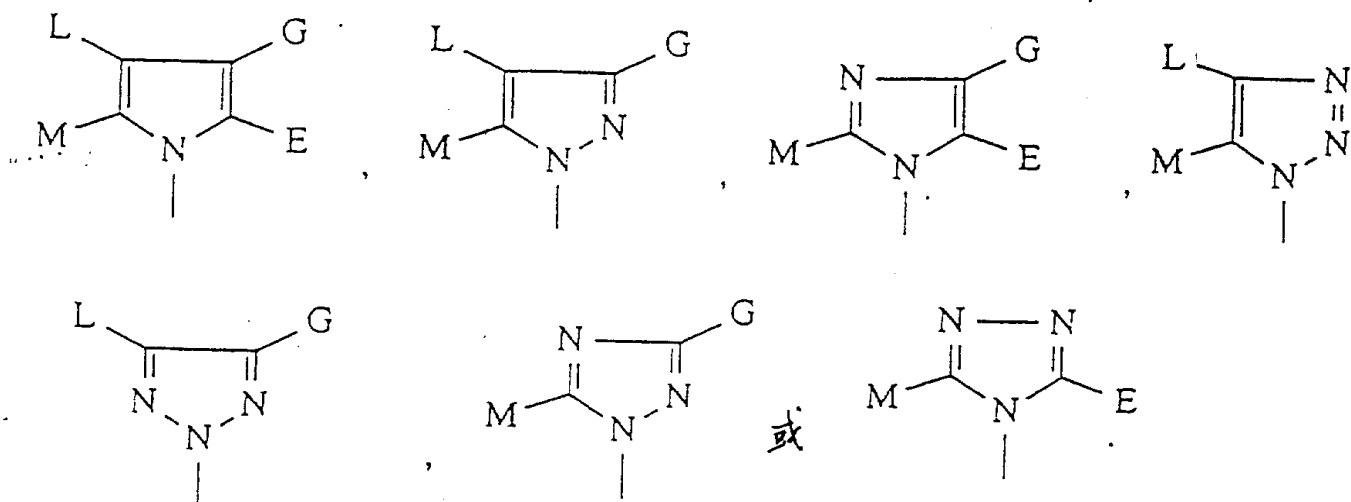
此外，具有AII—拮抗作用的杂环化合物可由文献EP 407, 102, EP 399, 731; EP 399, 732和EP 324, 347得知。

本发明涉及如下通式（I）的杂环取代的苯乙酸衍生物及其盐：



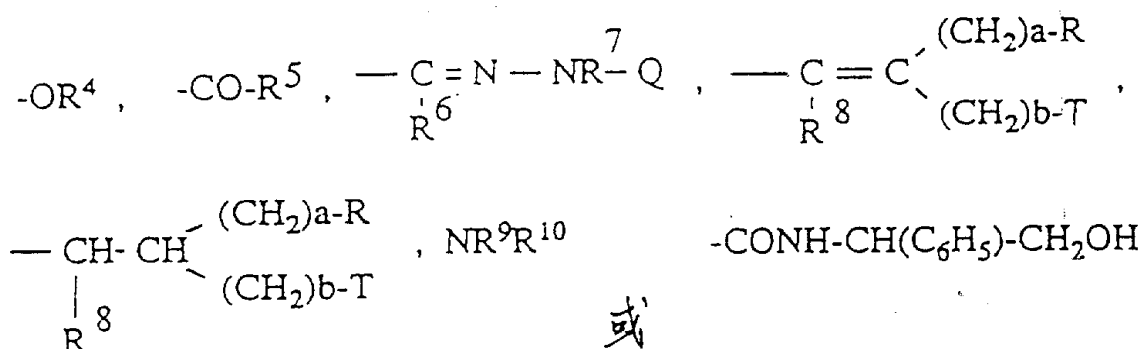
式中

A代表下式的、通过氮原子键合的杂环基团



式中

E、G、L和M相同或不同，代表含3—8个碳原子的环烷基、氢、四唑基、卤素、含至多六个碳原子的过氧烷基或下式基团



式中

R^4 代表氢、含至多8个碳原子的直链或支链烷基或酰基，或苯基，上述基团可依次被下述基团单取代或双取代，双取代时基团可相同或不同，所述基团是卤素、羟基或硝基或含至多8个碳原

子的直链或支链烷基或烷氧基；或者 R^4 代表羟基保护基团， R^5 代表氢、羟基或含至多8个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，或者代表式 $-NR^9R^{10}$ 或 $-NR^9-SO_2R''$ ，

其中

R^9 和 R^{10} 相同或不同，代表氢、含至多8个碳原子的直链或支链烷基或酰基，或可被下列基团取代的苯基：硝基、卤素、三氟甲基或含至多6个碳原子的直链或支链烷基，

R'' 是含至多8个碳原子的直链或支链烷基、苄基、2-苯乙烯基或苯基，所述基团可被下列基团单取代或相同或不同的下列基团双取代：卤素或三氟甲基或含至多6个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，

R^6 、 R^7 和 R^8 相同或不同，代表氢、羟基、乙酰氧基、含至多8个碳原子的直链或支链烷基，或苯基，

Q代表式 $-C\equiv N$ ， $-CO-NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2-NR^{14}R^{15}$ 或 $-CO-NR^{16}-SO_2R^{17}$ 基团，

式中

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 相同或不同，具有上述 R^9 和 R^{10} 的定义，可与之相同或不同

R^{17} 具有上述 R'' 的定义，可与之相同或不同，

a和b相同或不同，代表数字0、1、2、3或4

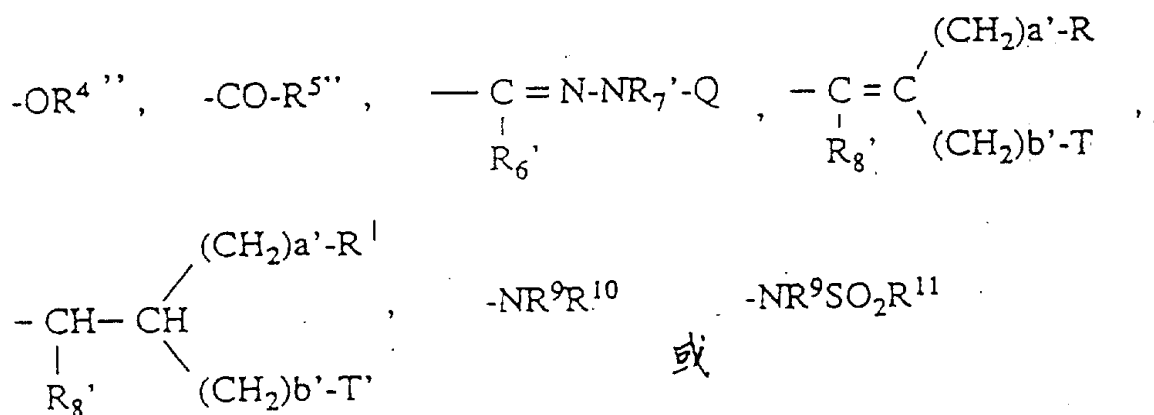
R代表氢或苯基、噻吩基或呋喃基，它们可被下列基团单取代或被相同或不同的下列基团双取代：羧基，含至多8个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基或烷氧羰基，硝基，羟基，卤素，三氟甲基或三氟甲氧基，

T代表氢或式 $-OR^{4'}$ 或 $-CO-R^{5'}$ 基团

式中

$R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 具有上述 R^4 和 R^5 的定义，可与之相同或不同，
或者

E, G, L 和 M 代表含至多 10 个碳原子的直链或支链烷基、链烯基或链二烯基，它们可被下述基团单取代或双取代：卤素，含至多 4 个选自 N、S 和 O 杂原子的 5—7 员饱和或不饱和杂环，苯基或含 3—8 个碳原子的环烷基，或下列基团之一：



式中

$R^{4''}$ 、 $R^{5''}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、 a' 、 b' 、 R' 和 T' 具有上述 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 a 、 b 、 R 和 T 的定义，可与之相同或不同，

并且

R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 具有上述定义，

或者

E 和 G、G 和 L 或 L 和 M 每一个均可与它们相连的杂环一起形成 5 员至 7 员饱和的、部分不饱和的或芳香的碳环或杂环并与之稠合，后者可具有至多 4 个选自 N、S 和 O 的杂原子，这些稠环可被相同或不同的卤素或式 -V-W 和 W 基团单取代至三取代，

其中

V 代表含至多 6 个碳原子的直链或支链亚烷基，

W代表氢或下式基团 $-OR^{4''}$, $-CO-R^{5''}$ 或 $-NR^{9'}R^{10'}$

其中

$R^{4''}$ 和 $R^{5''}$ 具有上述定义, 且

$R^{9'}$ 和 $R^{10'}$ 具有上述 R^9 和 R^{10} 的定义, 可与之相同或不同,

B代表含至多4个碳原子的直链烷基、链烯基或炔基,

D代表氢、卤素、硝基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、含至多6个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基或烷氧羰基、氰基、羧基或基团 $-NR^9R^{10}$,

其中

R^9 和 R^{10} 具有上述定义,

R^1 和 R^2 相同或不同, 代表氢、羟基或含至多10个碳原子的直链或支链烷基, 它们可以被卤素、含3—8个碳原子的环烷基或苯基取代, 而上述取代基本身又可被卤素、硝基、羟基或含至多8个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基取代; 代表含3至12个碳原子的环烷基或环烯基或苯基, 它们又可被卤素或含至多6个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基取代;

或者

R^1 和 R^2 与它们相连的碳原子一起形成饱和的和不饱和的3至7员碳环, 该碳环可被下列基团单取代或相同或不同的下列基团双取代, 所述基团是: 含6个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基、苯基、羟基或卤素,

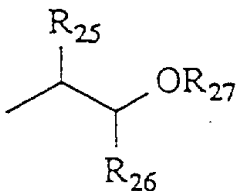
R^3 代表四唑基, 或者代表式 $-C\equiv N$, $-CO-R^{18}$, $-CO-NR^{19}R^{20}$, $-CO-NR^{21}-SO_2-R^{22}$ 或 $-SO_2-NR^{23}R^{24}$ 基团,

式中

R^{18} 代表羟基、含至多10个碳原子的直链或支链烷氧基或苯氧基,

R^{19} 和 R^{20} 相同或不同, 具有上述 R^9 和 R^{10} 的定义, 可与之相同或不

同,
或者
 R^{19} 具有上述定义
并且
 R^{20} 代表下式基团

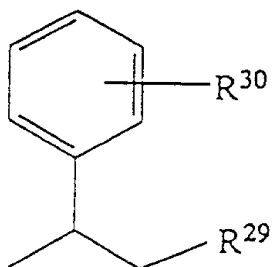


式中
 R^{25} 和 R^{26} 相同或不同, 代表氢、苯基、苄基或含有至多3个选自N, S和O杂原子的饱和或不饱和5员至7员杂环, 上述基团本身又可被下列基团单取代或双取代: 卤素、羟基、硝基、氰基、羧基或含至多8个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基或烷氧羰基,

R^{27} 代表氢或含至多8个碳原子的直链或支链烷基或酰基,
 R^{21} 、 R^{23} 和 R^{24} 相同或不同, 具有上述 R^9 和 R^{10} 的定义, 可与之相同或不同,

并且

R^{22} 具有上述 R'' 的定义, 可与之相同或不同, 或者代表下式基团



式中

R^{29} 代表羟基、羧基或含至多6个碳原子的直链或支链烷氧羰基，并且

R^{30} 代表氢或卤素。

本发明的杂环取代苯乙酸衍生物也可以其盐的形式存在，作为一般情况，在这里提及其与有机或无机碱或酸形成的盐。

在本发明的上下文中，优选的是生理上可接受的盐。杂环取代的苯乙酸衍生物盐可以是本发明物质与无机酸、羧酸或磺酸形成的盐。例如，特别优选的盐是那些与下列酸形成的盐：盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、柠檬酸、富马酸、马来酸或苯甲酸。

生理上可接受的盐也可以是本发明具有自由羧基化合物的金属盐或铵盐。例如，特别优选的是：钠盐、钾盐、镁盐或钙盐，还有铵盐，所述铵盐是由氨或有机胺衍生物而来的，所述有机胺的例子有：乙胺、二或三乙胺、二或三乙醇胺、二环己胺、二甲基氨基乙醇、精氨酸、赖氨酸或乙二胺。

本发明化合物可以立体异构体形式存在，表现为物与镜像（对映体）或不表现为物与镜像（非对映体）的关系。本发明涉及全部对映体和非对映体或其各自的混合物。如非对映体一样，外消旋体可按已知方法拆分为单一的立体异构体成分[参照 E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, Mc Graw Hill, 1962] 。

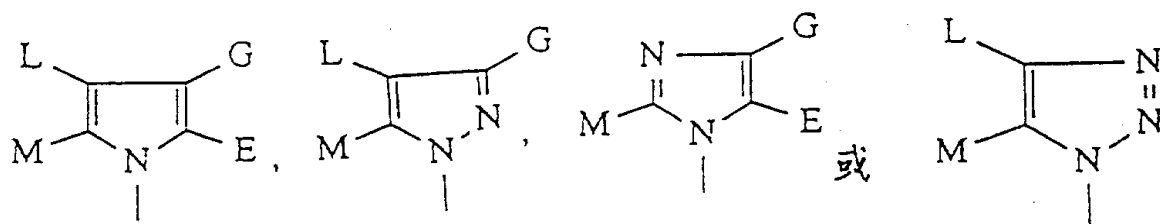
在本发明中，杂环一般代表含至多2个氧硫和/或氮原子杂原子的饱和的和不饱和的5至7员（优选5至6员）环。优选含一个氧、硫原子和/或2个氮原子的5员和6员环。优选的是：噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻唑基、噁唑基

、咪唑基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或四唑基。

优选的通式(I)化合物是各取代基具有如下定义的式(I)化合物及其盐:

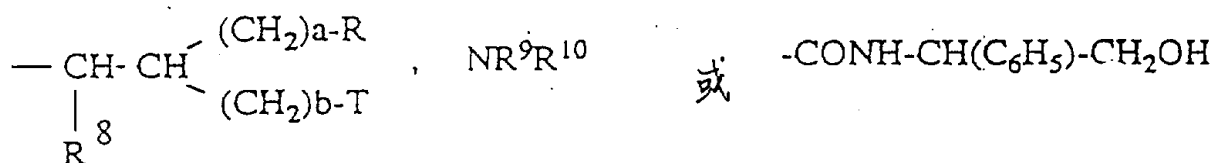
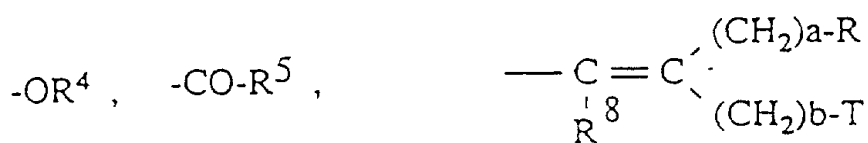
其中

A代表下式的、通过氮原子键合的杂环基团



式中

E、G、L和M相同或不同,代表氢、四唑基、环丙基、环戊基、环己基、氟、氯、溴、碘、含至多4个碳原子的过氟烷基或下式基团



式中

R^4 代表氢、含至多6个碳原子的直链或支链烷基或酰基,或苯基,上述基团可依次被下述基团取代,所述基团是氟、氯、溴、羟基或硝基或含至多6个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基;或者 R^4 代表甲氧基乙氧基甲基,

R^5 代表氢,羟基,或含至多6个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基,

或者代表式 $-NR^9R^{10}$ 或 $-NR^9-SO_2R''$,

其中

R^9 和 R^{10} 相同或不同, 代表氢、含至多6个碳原子的直链或支链烷基或酰基, 或可被下列基团取代的苯基: 硝基、三氟甲基、氟、氯或溴或含至多4个碳原子的直链或支链烷基,

R'' 是含至多6个碳原子的直链或支链烷基、苄基、2-苯乙烯基或苯基, 上述基团可被下列基团取代: 氟、氯、溴或三氟甲基或含至多4个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基,

R^8 代表氢、羟基、乙酰氧基、含至多6个碳原子的直链或支链烷基, 或苯基,

a 和 b 相同或不同, 代表数字0、1、2或3,

R 代表氢或苯基、噻吩基或呋喃基, 它们可被下列基团单取代或被相同或不同的下列基团双取代: 羧基, 含至多8个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基或烷氧羰基, 硝基, 羟基, 氟, 氯, 溴, 三氟甲基或三氟甲氧基,

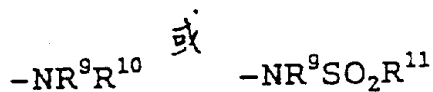
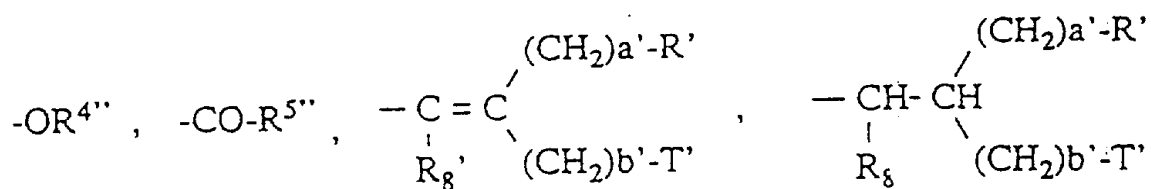
T 代表氢或式 $-OR^{4'}$ 或 $-CO-R^{5'}$ 基团

式中

$R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 具有上述 R^4 和 R^5 的定义, 可与之相同或不同,

或者

E, G, L 和 M 代表含至多8个碳原子的直链或支链烷基、链烯基或链二烯基, 它们可被下述基团单取代或双取代: 氟、溴、氯、苯基、四唑基、环丙基、环戊基或环己基, 或被下列基团之一取代



其中

$R^{4''}$ 、 $R^{5''}$ 、 $R^{8'}$ 、 a' 、 b' 、 R' 和 T' 具有上述 R^4 、 R^5 、 R^8 、 a 、 b 、 R 和 T 的定义，并可与之相同或不同，

并且

R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 具有上述定义，

或者

E 和 G 、 G 和 L 或 L 和 M 均可与它们相连的杂环一起形成环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、苯基、吡啶基、噻吩基或嘧啶基环，并与该杂环稠合。上述的环可被下列基团单取代或被相同或不同的下列基团双取代：氟、氯或溴，或被式-V-W或W基团取代
其中

V代表含至多4个碳原子的直链或支链亚烷基。

W代表氢，或基团 $-OR^{4''}$ ， $-CO-R^{5''}$ 或 $-NR^9R^{10'}$

其中

$R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 具有上述定义，且

R^9 和 $R^{10'}$ 具有上述 R^9 和 R^{10} 的定义，可与之相同或不同，

B代表含至多3个碳原子的直链烷基、链烯基或炔基，

D代表氟、氯、溴、三氟甲基、羧基或含至多4个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基或烷氧羰基，

R^1 和 R^2 相同或不同，代表氢、羟基或含至多8个碳原子的直链或支链烷基，它们可以被氟、氯、溴、戊丙基、环戊基、环己基或苯基取代，而上述取代基本身又可依次被氟、氯或溴或含至多6个碳原子

的直链或支链烷基或烷氧基取代；代表环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基或苯基，它们可被氟、氯或溴、或含至多4个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基取代；

或者

R^1 和 R^2 共同形成环丙基、环戊基或环己基环，上述环可被含至多4个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基、苯基、氟或氯取代，

R^3 代表四唑基，或者代表下式基团： $-C\equiv N$ ， $-CO-R^{18}$ ， $-CO-NR^{19}R^{20}$ ， $-CO-NR^{21}-SO_2-R^{22}$ 或 $-SO_2-NR^{23}R^{24}$

式中

R^{18} 代表羟基、含至多8个碳原子的直链或支链烷氧基，或苯氧基，

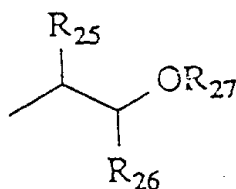
R^{19} 和 R^{20} 相同或不同，具有上述 R 和 R 的定义，可与之相同或不同，

或者

R^{19} 具有上述定义

并且

R^{20} 代表下式基团



式中

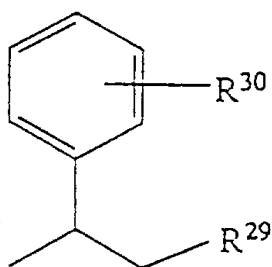
R^{25} 和 R^{26} 相同或不同，代表氢、苯基、苄基、吡啶基或噻吩基，

上述基团本身又可被下列基团单取代或双取代：羟基、羧基、氟、氯或溴，或含至多6个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基或烷氧羰基，

R^{27} 代表氢或含至多6个碳原子的直链或支链烷基或酰基,
 R^{21} 、 R^{23} 和 R^{24} 相同或不同, 具有上述 R^9 和 R^{10} 的定义, 可与之相
 同或不同,

并且

R^{22} 具有上述 R'' 的定义, 可与之相同或不同, 或者代表下式基团



式中

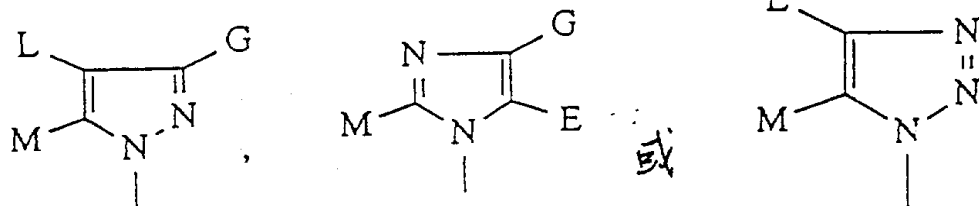
R^{28} 代表羟基、羧基或含至多6个碳原子的直链或支链烷氧羰基,

并且

R^{30} 代表氢、氟或氯。

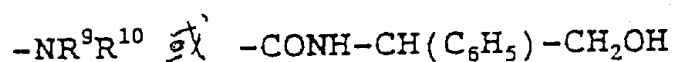
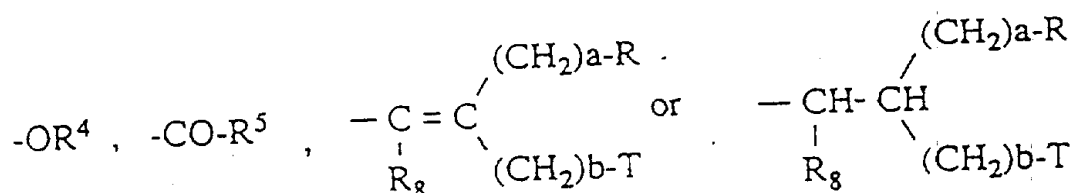
特别优选的通式(I) 化合物是那些取代基具有如下定义的化合物及其盐:

A代表下式的通过氮原子键合的咪唑环



式中

E、G、L和M相同或不同，代表环丙基、氢四唑基、氟、碘、氯、溴、三氟甲基、含至多4个碳原子的过氧烷基，或下式基团



式中

R^4 代表氢、含至多4个碳原子的直链或支链烷基或酰基，或苯基，所述基团又可被氟或氯或被含至多4个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基取代；或者代表甲氧基乙氧基甲基，

R^5 代表氢，羟基，或含至多4个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，或者代表式 $-NR^9R^{10}$ 或 $-NR^9-SO_2R''$ ，

其中

R^9 和 R^{10} 相同或不同，代表氢、含至多4个碳原子的直链或支链烷基或酰基，

R'' 代表含至多4个碳原子的直链或支链烷基、苄基、2-苯乙烯基或苯基，上述基团可被氟、氯、溴或三氟甲基、甲基或乙基取代，

R^8 代表氢、羟基、乙酰氧基或含至多4个碳原子的直链或支链烷基，

a和b相同或不同，代表数字0、1或2，

R代表氢或苯基、噻吩基或呋喃基，它们可被下列基团取代：羧基、含至多4个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基或烷氧羰基、

氟、氯或三氟甲基,

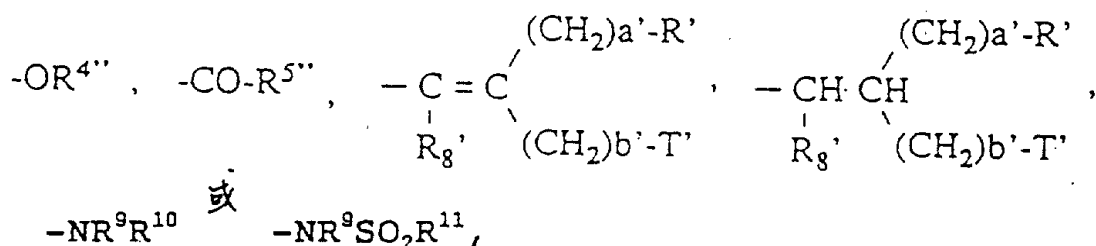
T代表氢或式-OR^{4'}或-CO-R^{5'}基团

式中

R^{4'}和R^{5'}具有上述R⁴和R⁵的定义,可与之相同或不同,

或者

E, G, L和M代表含至多6个碳原子的直链或支链烷基、链烯基或链二烯基,它们又可被下述基团单取代或双取代:氟、溴、氯、苯基、四唑基、环己基或苯基,或者被下列基团之一取代



式中

R^{4''}、R^{5''}、R^{8'}、a'、b'、R'和T'具有上述R⁴、R⁵、R⁸、a、b、R和T的定义,并可与之相同或不同,

并且

R⁹、R¹⁰和R¹¹具有上述定义,

或者

E和G或L和M与它们相连的杂环一起形成环己基、苯基、噻吩基、吡啶基或嘧啶基环,并与该杂环稠合,上述的环可被下列基团取代:氟、氯、溴和式-V-W或W基团

式中

V代表含至多3个碳原子的直链或支链亚烷基。

W代表氢,或基团-OR^{4''}, -CO-R^{5''}或-NR^{9'}R^{10'}

其中

$R^{4''}$ 和 $R^{5''}$ 具有上述定义, 且

R^9 和 $R^{10'}$ 具有上述 R^9 和 R^{10} 的定义, 可与之相同或不同.

B 代表基团 $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{HC}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$

D 代表氢、氟、氯、溴、三氟甲基、三氟甲氧基或甲基,

R^1 和 R^2 相同或不同, 代表氢、羟基或含至多 1 个碳原子的直链或支链烷基, 它可被下列基团取代: 氟、氯、环丙基、环戊基、环己基, 或苯基, 所述基团又可被氟、氯或含至多 4 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基取代; 或者代表环戊基或环庚基,

或者

R^1 代表氢

并且

R^2 代表环戊基、环己基、环庚基、环辛基或苯基, 它们可被氟或氯取代, 或者被甲基、乙基或甲氧基取代,

或者

R^1 和 R^2 一起形成环丙基、环戊基或环己基环, 它们可被甲基、甲氧基、苯基或氟取代,

R^3 代表四唑基, 或者代表 $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CO}-R^{18}$, $-\text{CO}-\text{NR}^{19}R^{20}$,
 $-\text{CO}-\text{NR}^{21}-\text{SO}_2-R^{22}$ 或 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{23}R^{24}$

式中

R^{18} 代表羟基、含至多 6 个碳原子的直链或支链烷氧基, 或苯氧基,

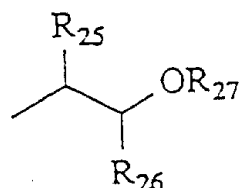
R^{19} 和 R^{20} 相同或不同, 具有上述 R^9 和 R^{10} 的定义, 可与之相同或不同,

或者

R^{19} 代表氢,

并且

R^{20} 代表下式基团



式中

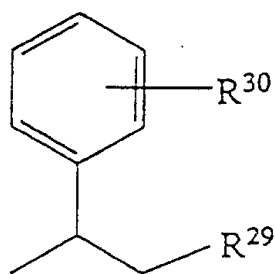
R^{25} 和 R^{26} 相同或不同，代表氢、苯基或苄基，它们可被下列基团单取代或双取代：羟基、氟或氯或含至多4个碳原子的直链或支链烷基取代

R^{27} 代表氢或含至多4个碳原子的直链或支链烷基或酰基，

R^{21} 、 R^{23} 和 R^{24} 相同或不同，具有上述 R^9 和 R^{10} 的定义，可与之相同或不同，

并且

R^{22} 具有上述 R'' 的定义，可与之相同或不同，或者代表下式基团



式中

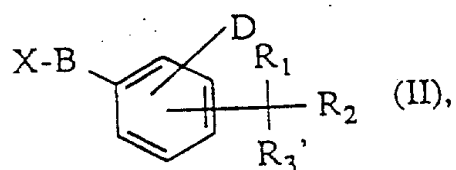
R^{29} 代表羟基、羧基、甲氧基羰基或乙氧基羰基，

并且

R^{30} 代表氢、氟或氯。

此外，还发现了本发明通式(I)化合物的制备方法，其特征在于：

在惰性溶剂中，在适当的碱存在下和适当的保护性气体中，使通式(II)化合物与通式(III)化合物反应，得到通式(Ia)化合物，通式(II)如下：



式中

B、D、R' 和 R² 具有上述定义，

X 代表典型的离去基团，例如：氯、溴、碘、甲苯磺酸酯基或甲磺酸酯基，优选溴，

并且

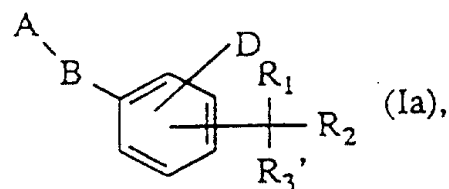
R^{3'} 代表含至多6个碳原子的烷氧羰基或氰基，

式(III) 为



式中A具有上述定义；

式(Ia) 如下：



式中，A、B、D、R'、R² 和 R^{3'} 具有上述定义；

当对于酸(R³=COOH) 时，可用常规方法将式(Ia) 的酯或氰基水解；

当制备酰胺和酰基磺酸胺($R^3 = -CO-NR^{19}R^{20}$ 或 $-CO-NR^{21}SO_2-R^{22}$) 时, 将式(Ia) 的酯或酸经常规方法活化后直接与通式(IV) 的胺或(V) 的磺酰胺反应, 反应在适当的碱、或助剂、酸结合剂和/或脱水剂存在下进行,

式(IV) 和式(V) 如下:



式中

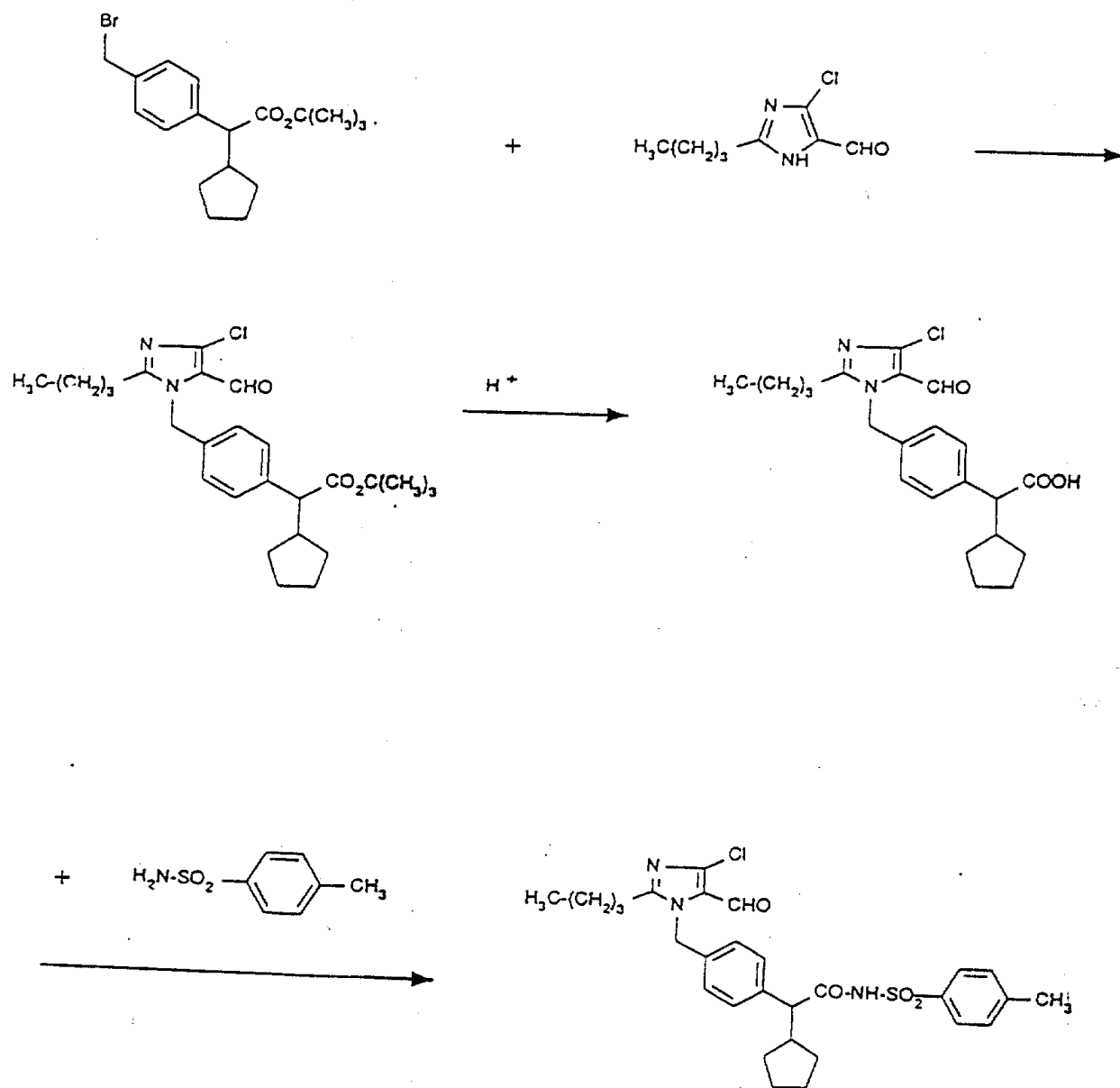
R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 具有上述定义; 和

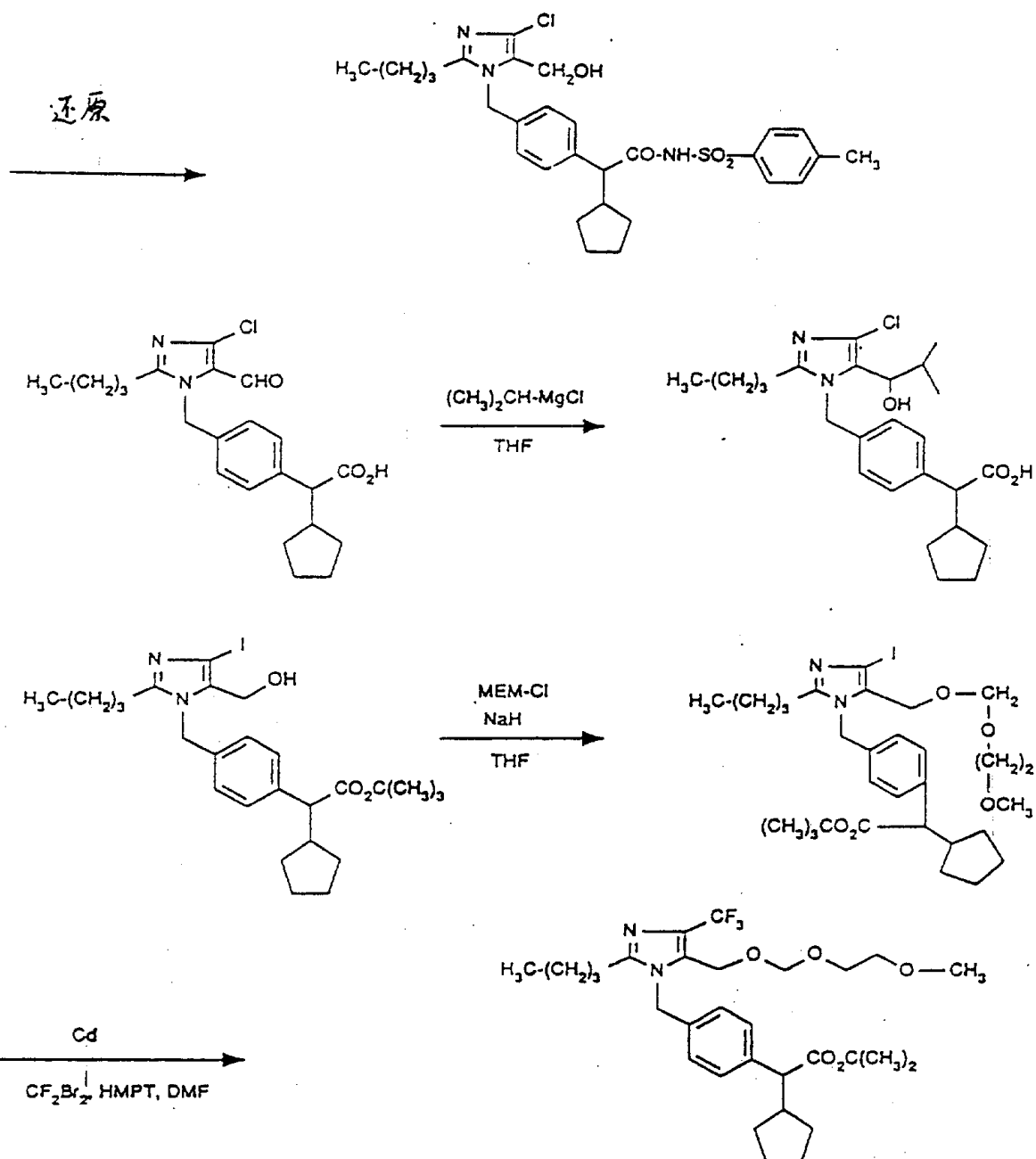
当 R^3 代表四唑环时, 使氰基化合物(II, $R^{3'} = CN$) 在胺盐酸盐(优选三乙胺盐酸盐) 的存在下与叠氮化钠, 或与叠氮化锡(优选叠氮化三甲基锡) 反应; 和

必要时, 可在任何一步中引入取代基D和取代基E、G、M和L, 最好用常规方法在酸步骤($R^3 = COOH$) 中引入, 所述常规方法的例子有: 卤化、去卤化、还原、氧化、烷基化或水解; 或者将其转化为其它官能团;

必要时, 分离异构体, 和与适当的碱或酸反应制备其盐。

本发明方法可用下列反应方程式举例说明:





该方法的适当溶剂是在反应条件下不变化的常规溶剂。优选的溶剂包括醚类，例如二乙醚、二氧六环、四氢呋喃或乙二醇二乙醚；或者烃类，例如苯、甲苯、二甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分；或卤代烃例如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、二氯乙烷、三氯乙烷或氯苯；或乙酸乙酯；三乙胺；吡啶；二甲基亚砷；二甲基甲酰胺；六甲基磷三酰胺；乙腈；丙酮或硝基甲烷。也可以使用上述溶剂的混合物。优选二甲基甲酰胺。

本发明方法所用的碱是常规的无机或有机碱。优选的包括碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠或氢氧化钾；碱土金属氢氧化物，例如氢氧化钡；碱金属碳酸盐，例如碳酸钠或碳酸钾；碱土金属碳酸盐，例如碳酸钙；或碱金属或碱土金属烷氧化物，例如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钾；或有机胺（三烷基（ C_1-C_6 ）胺），例如三乙胺；或杂环，例如1, 4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷（DABCO），1, 8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯（DBU），吡啶，甲基吡啶或吗啉。也可以使用碱金属（例如钠）或其氢化物（例如氢化钠）作为碱。优选氢化钠、碳酸钾、三乙胺、吡啶和叔丁醇钾、DBU或DABCO。

碱的用量通常为每摩尔式（III）化合物0.05 mol至10 mol，优选1 mol至2 mol。

本发明方法通常在 -30°C 至 $+100^{\circ}\text{C}$ 的范围内进行，优选的温度范围是 -10°C 至 $+16^{\circ}\text{C}$ 。

本发明方法通常在常压下进行。但亦可在高压或减压下进行（例如：0.5—5巴下进行）。

适用于水解的碱是常规无机碱。优选的碱包括碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物，例如：氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化钡；或碱金属碳酸盐如碳酸钠或碳酸钾或碳酸氢钾；或碱金属烷氧化物如甲醇钠、乙醇钠、甲醇钾、乙醇钾或叔丁醇钾。特别优选氢氧化钠或氢氧化钾。

水解的适宜溶剂是水或水解常用的有机溶剂。优选的溶剂包括醇类，例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或丁醇；或醚类，例如四氢呋喃或二氧六环；或二甲基甲酰胺或二甲基亚砷。特别优选甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇，也可使用上述溶剂的混合物。

水解亦可用酸来进行，例如：三氟乙酸、乙酸、氢氯酸、氢溴酸、甲磺酸、硫酸或高氯酸，优选三氟乙酸。

通常，水解在 0°C 至 $+100^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内进行，优选的温度范围是 $+20^{\circ}\text{C}$ 至 $+80^{\circ}\text{C}$ 。

水解通常在常压下进行，但亦可在减压或加压（例如： $0.5-5$ 巴）进行。

在进行水解时，通常碱的用量为每摩尔酯 1 至 3mol ，优选 1 至 1.5mol 。特别优选采用摩尔量来计量反应物。

进行反应时，本发明羧酸盐作为中间产物在第一步形成，可分离出来。用常规无机酸处理羧酸盐可制得本发明酸。优选的无机酸包括矿酸例如：盐酸、氢溴酸、硫酸或磷酸。业已证明，在第二步中酸化碱性水解反应混合物以制备羧酸时，不分离羧酸盐较为有利。随后用常规方法分离酸。对于碱性杂环，用上述酸处理该羧酸盐亦可制得杂环与无机酸的盐。

通式(IV)和(V)化合物的酰胺化和磺酰胺化通常在前述溶剂之一中进行，最好在四氢呋喃或二氯甲烷中进行。

酰胺化和磺酰胺化可通过酰卤(II, $\text{R}^{3'}=\text{CO}-\text{卤素}$)的活化步骤进行，酰卤可通过相应酸与硫酰氯、三氯化磷、五氯化磷、三溴化磷或草酰氯反应制得。

酰胺化和磺酰胺化通常在 -20°C 至 $+120^{\circ}\text{C}$ （优选 -10°C 至 $+30^{\circ}\text{C}$ ）的温度范围内和常压下进行。

除上述碱之外，适用于此反应的碱优选三乙胺和/或二乙基氨基

吡啶、DBU或DABCO。

碱的用量为每摩尔通式(IV)和(V)化合物用0.5 mol—10 mol 碱，优选的为1 mol—2 mol。

磺酰胺化可采用的酸结合剂是碱金属或碱土金属碳酸盐如：碳酸钠或碳酸钾；碱金属或碱土金属氢氧化物，例如：氢氧化钠或氢氧化钾；或有机碱如：吡啶、三乙胺或N-甲基哌啶；或双环酰胺如：1,5-二氮杂双环[3.4.0]-壬-5-烯(DBN)或1,5-二氮杂双环[3.4.0]-十一-5-烯(DBU)，优选碳酸钾。

适宜的脱水剂是碳化二亚胺，例如：二异丙基碳化二亚胺、二环己基碳化二亚胺或N-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳化二亚胺盐酸盐；或羰基化合物如：羰基二咪唑；或1,2-咪唑鎓化合物，如2-乙基-5-苯基-1,2-咪唑鎓-3-磺酸盐；或丙膦酸酐或氯甲酸异丁酯或苯并三唑基氧基-三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐或氨基磷酸二苯酯或甲磺酰氯，如有必要，再配伍以适当的碱，如三乙胺或N-乙基吗啉或N-甲基哌啶或二环己基碳化二亚胺和N-羟基琥珀酰胺

[cf. J.C. Sheehan, S.L. Ledis, J. Am. Chem. Soc. 95, 875 (1973); F.E. Frerman et al., J. Biol. Chem. 225, 507 (1982); N.B. Benoton, K. Kluroda, Int. Pept. Prot. Res. 13, 403 (1979), 17, 187 (1981)].

酸结合剂和脱水剂通常用量为每摩尔相应羧酸($R^3 = CO_2H$) 0.5—3 mol，优选1—1.5 mol。

腓的水解通常在碱、酸、过氧化氢或碱金属或碱土金属过氧化物(例如：过氧化钠)存在下，在水或前述溶剂之一中进行，最好在乙醇、异丙醇、乙二醇或甘氨酸或它们的混合物中进行。

水解一般适用的碱是碱金属或碱土金属氢氧化物，例如：氢氧化钾、氢氧化钠或氢氧化钡。优选氢氧化钠。

适用的酸一般是无机酸，例如：盐酸或硫酸。

腈的水解通常在 -20°C 至 $+200^{\circ}\text{C}$ （优选 $+20^{\circ}\text{C}$ 至 $+150^{\circ}\text{C}$ ）的温度范围内进行。

双键或三键（ $\text{B}=\text{C}_1-\text{C}_4$ -链烯基或炔基）的还原通常是在催化剂存在下、在 0°C 至 $+150^{\circ}\text{C}$ （优选 $+25^{\circ}\text{C}$ 至 $+100^{\circ}\text{C}$ ）温度范围内，用氢进行氢化。所述催化剂的例子有：铂或氧化铂、铑、钨、氯三（三苯基膦）铑、或钨/动物炭，优选钨/动物炭。

适合于氢化的溶剂是质子性溶剂，例如：甲醇或乙醇，和/或非质子溶剂，例如四氢呋喃、甲苯、二甲基甲酰胺、二氯甲烷、二氧六环或己酸乙酯。

氢化在 $1-300\text{atm}$ 压力下进行。优选 $1-20\text{atm}$ 。

催化剂的用量是每摩尔通式（I）或（Ia）化合物（ $\text{B}=-\text{HC}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ） $0.05-5\text{mol}$ ，优选 $0.1-1.5\text{mol}$ 。

取代基D、E、G、L和M的上述衍化通常采用文献中已知的方法实施，其中例如：醛或烷氧羰基化合物还原成醇（a）和烷基化（b），说明如下：

（a）烷氧基羰基化合物或醛还原成相应醇通常在惰性溶剂中、常压和 0°C 至 $+150^{\circ}\text{C}$ 优选的为 $+20^{\circ}\text{C}$ 至 $+100^{\circ}\text{C}$ 温度范围内，用氢化物进行。氢化物的例子有：氢化铝锂或硼氢化钠，优选氢化铝锂；惰性溶剂的例子有：醚类、烃类或醇类或其混合物，优选醚类（例如：乙醚、四氢呋喃或二氧六环）或醇类（例如：乙醇）。对于醛来说，最好用硼氢化钠在乙醚中还原。

（b）烷基化通常在上述溶剂之一中用烷基化剂进行。该烷基化剂的例子有： (C_1-C_8) -烷基卤化物、磺酸酯类或取代或未取代的硫酸

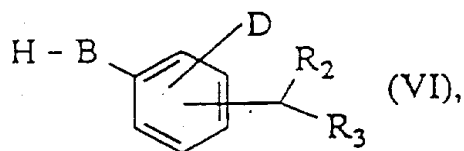
($C_1 - C_6$) - 二烷基酯或($C_1 - C_{10}$) 二芳基酯, 优选碘甲烷、对二甲苯磺酸酯或硫酸二甲酯。烷基化也可用金属有机化合物进行。例如用($C_1 - C_6$) - 烷基锂化合物, ($C_1 - C_8$) - 烷基镁卤化物, 芳基镁卤化物, 尤其是氯化物和溴化物, 或过氟- ($C_1 - C_{10}$) - 烯丙基镉化合物, 各自烷基链可以是直链或支链。

在上述情况下, 尤其适当的溶剂是二甲基甲酰胺、HMPT和四氢呋喃。

使用烷基锂和烷基或芳基镁卤化物时, 烷基化在 -80°C 至 70°C 温度范围(优选 -78°C 至 0°C) 进行, 使用过氟化镉化合物时, 采用室温至 $+100^{\circ}\text{C}$, 尤其是 $+40^{\circ}\text{C}$ 至 $+80^{\circ}\text{C}$ 。

在某些情况下通式(II) 化合物是已知的并可按下述方法制备, 例如:

第一步, 将通式(VI) 化合物在惰性溶剂中, 必要时在适当碱存在下用通式(VII) 化合物烷基化。通式(VI) 如下



式中

B、D、 R^2 和 $R^{3'}$ 具有上述定义。通式(VII) 如下:



其中

$R^{3'}$ 具有上述 R^1 和 R^2 的定义, 但不代表氢, 且,

Z代表卤素, 优选溴;

第二步, 必要时, 在适当催化剂存在下, 用常规方法对取代基B

进行溴化。

烷基化通常在上述溶剂之一中常压下进行，溶剂优选二甲基甲酰胺，温度为 0°C 至 $+70^{\circ}\text{C}$ ，优选 0°C 至 $+30^{\circ}\text{C}$ 。

除上述碱之外，叔丁醇钾特别适用于烷基化反应。

溴化通常用Br 或N- 溴琥珀酰亚胺(最好用N- 溴琥珀酰亚胺) 在上述溶剂之一(最好是四氯化碳) 中，于 0°C 至 $+150^{\circ}\text{C}$ (最好为 0°C 至 $+80^{\circ}\text{C}$) 和常压下进行。

适当的溴化引发剂(催化剂) 的例子有：偶氮二异丁腈、过氧化二苯甲酰，优选偶氮二异丁腈。引发剂的用量为每摩尔通式(VI) 化合物 0.01mol — 0.1mol ，优选 0.01mol — 0.05mol 。

通式(VI) 化合物本身是已知的或可可用已知方法制备。

[cf. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (9), 1706 - 1707; J. Chem. Soc., Chem. Commun., (2), 167 - 168].

通式(VII) 化合物本身是已知的[cf, Beilstein 5, 19 / 5, 24 / 5, 29] 或者可按常规方法由相应醇或环烯烃制得。

通式(III) 化合物本身是已知的[cf, 例如, Beilstein 25, 163; 23, 45; US 4, 355, 040] 或者可按常规方法制备

通式(Ia) 化合物是新化合物，可按上述方法制得。

通式(IV) 和(V) 化合物是已知的，可按已知方法制备。

[cf., 例如, Beilstein 11/104, R.V. Vitzgert, Uspekhi, Khimii 32, 3 (1963); Russian Chem. Rev. 32, 1 (1969); Beilstein 4, 87].

本发明杂环取代的苯乙酸衍生物(I)表现出惊人的有用的药理学作用。

由于本发明化合物竞争性抑制血管紧张肽II与受体的结合,因而具有特别的A-II拮抗作用。它们抑制血管紧张肽II的血管收缩和醛甾酮刺激分泌作用。此外,它们还抑制平滑肌细胞的增生。

因此,它们可用作药物来治疗动脉高血压和动脉粥样硬化。而且,它们可用于治疗冠心病、心力衰竭、大脑功能紊乱、局部缺血性大脑疾病、末梢循环紊乱、肾和肾上腺功能紊乱、支气管痉挛和呼吸道血管病、钠潴留和浮肿。

兴奋剂诱导的收缩抑制作用的研究

将任一性别的兔子颈部猛击,放血;或间歇用戊巴比妥(大约60—80 mg/kg i.v.)麻醉,打开喉管杀死。取出咽喉主动脉,剥离去粘连的连接组织,分割为1.5 mm宽的环状段,分别在10 ml器官浴中加约35 g初始负载。器官浴中含有用5%二氧化碳和95%氮气混合气通气过的Krebs-Henseleit营养液,温度控制在37℃,各成份如下:

119 mmol/l	NaCl;	2.5 mmol/l	
CaCl ₂ × 2 H ₂ O; 1.2 mmol/l	KH ₂ PO ₄ ;	10 mmol/l	葡萄糖
4.8 mmol/l	KCl;	1.4 mmol/l	MgSO ₄ × 7 H ₂ O and
25 mmol/l	NaHCO ₃ .		

用Statham UC2电池通过桥式放大器(ifd Mulhelm或DSM Aalen)等距离测定收缩,使其数字化并用A/D转换器(系统570, Keithley Munich)评定。兴奋剂剂量响应曲线(DRC)每小时作一次。对于每一DRC,每隔4分钟在器官浴中分别用3或4种浓度。作完DRC后,接着洗涤所述动脉环(每种情况用上述营养液约5秒钟/分钟洗16次)。随后搅拌或孵化28分钟,在此过程中,收缩通常又达到起始值。

为了进一步讨论待研究受试物的评价，将正常情况的第三个DRC的高度作为参照量。在几个DRC之后，在每一次的孵化期之初将试验化合物加于器官浴中，剂量逐渐增加。在这种情况下，每一个主动脉环总是全天用同上兴奋剂刺激。

兴奋剂及其标准浓度(每一剂量应用的体积=100 μ l)

KCl	22.7; 32.7; 42.7; 52.7	mmol/l
1-去甲肾上腺素	3×10^{-9} ; 3×10^{-8} ; 3×10^{-7} ; 3×10^{-6}	g/ml
5-羟色胺	10^{-8} ; 10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
B-HT 920	10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
甲氧胺	10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
血管紧张肽	3×10^{-9} ; 10^{-8} ; 3×10^{-8} ; 10^{-7}	g/ml

为计算 IC_{50} (抑制50%时试验化合物的浓度)，每种情况下的效应基于第三个(即次极大值)兴奋剂浓度。

以剂量依赖的方式本发明化合物能够抑制由血管紧张肽II引起的离体兔子主动脉收缩，但不能抑制由钾去极化或其它兴奋剂引起的收缩或仅在高浓度下有微弱的抑制作用。

表A

离体兔子主动脉环血管收缩的体外抑制抗下述物质引起的收缩的 IC_{50} (mol/l)

<u>Ex. No.:</u>	<u>Ang II</u>	<u>KCl</u>
I	$> 2.2 \times 10^{-4}$	-
II	4.1×10^{-6}	$> 10^{-4}$

此外，本发明化合物还以浓度依赖的方式抑制放射性血管紧张肽II的特异性结合。

本发明化合物与肾上腺皮质(牛)膜部分上血管紧张肽II受体的相互作用。

将刚移出并仔细与肾上腺髓质分离的牛肾上腺皮质(ACs)用Ultra-Turrax(Janke & Kunkel, Staufen i. B.)在蔗糖溶液中捣碎，得粗糙膜的均质物，经两个离心步骤部分纯化得膜部分。

受体结合的测定用放射性血管紧张肽II在部分纯化的牛ACs膜部分上进行，测定体积为0.25ml，它特别包含部分纯化的膜(50—80 μ g)、 ^3H -血管紧张肽II(3—5nM)、试验缓冲液(50mM三羟甲基氨基甲烷缓冲液，pH7.2，5mM MgCl_2 ，0.25% BSA)和待测化合物。室温下经60分钟孵化后，用弄湿的玻璃纤维过滤器(Whatman GF/C)分离出试样的未结合的放射性，已结合的放射性在用冰冷却的缓冲溶液(50mM三羟甲基氨基甲烷缓冲液/HCl，pH7.4，5% PEG6000)将蛋白质洗去后，于在液闪合剂中用分光光度法测定。用计算机程序分析原始数据，得 K_i 和/或 IC_{50} 值(K_i ：对于所用的放射性对 IC_{50} 的修正值； IC_{50} 值：引起放射配体总结合50%抑制所需的试验化合物的浓度)

本发明化合物对平滑肌细胞增生的抑制研究。

为测定本发明化合物的抗增生活性，采用通过介质移植技术(media explant technique)获得的大鼠主动脉平滑肌细胞[Ross, J. Cell. Biol. 50, 172, 1971]把该细胞接种于适当的培养皿(一般用24孔板)中在介质199中于37℃下培养2—3天，上述介质含7.5%FCS和7.5%NCS，2mM L-谷氨酸和15mM HEPES，pH7.4 5% CO₂。然后，将该细胞与抽出的血清同时对照比较2—3天，接着用AII、血清或其它因素刺激生长，同时加入受试化合物。16—20小时后，加1 μ Ci ^3H -胸苷，再过4小时后，测定该物质进入细胞的TCA-可沉积

DNA的程度。

采用惰性无素性药学上可接受的赋形剂或溶剂，本发明的新的活性化合物可用已知方法转化为常规制剂，例如：片剂、包衣片剂、丸剂、粒剂、气雾剂、糖浆、乳液、混悬液和溶液，在上述情况中，治疗活性化合物的浓度在每种情况下应大约为总混合物的0.5—90%（重量），即，足以达到所示剂量范围的用量。

例如：用溶剂/赋形剂稀释活性化合物可制得制剂，适当时用乳化剂和/或分散剂，还可用有机溶剂作为助剂，例如有时用水作稀释剂。

以常规方式给药，最好是口服或非肠道给药，尤其是经舌给药或静脉给药。

作为非肠道使用，可使用适当液体赋形剂将活性化合物制成溶液。

总之，业已证明：静脉给药量为约0.001—1mg/kg体重，最好为约0.01—0.5mg/kg体重可达到很好的效果，月服给药剂量为约0.01—20mg/kg体重，最好为0.1—10mg/kg体重。

尽管如此，尤其根据体重或给药途径，个体对药物的具体反映，或制剂方式或给药间隔，有时必须偏离上述的剂量范围。因此，某些情况下，可能给以低于上述最小量的药物已足够，而在另一些情况下必须超过上述剂量的上限。给药量相对较大时，最好将其在一天内分为数次单剂量给药。

溶剂

A = 二氯甲烷：甲醇 = 10：1

B = 二氯甲烷：甲醇 = 50：1

C = 二氯甲烷：甲醇 = 20：1

D = 石油醚：乙酸乙酯 = 1：2

E = 石油醚：乙酸乙酯 = 2：1

F = 二氯甲烷 : 甲醇 = 9 : 1
 G = 二氯甲烷 : 甲醇 : 乙酸 = 9 : 1 : 0.1
 H = 乙酸乙酯 : 石油醚 = 7 : 3
 I = 乙酸乙酯 : 石油醚 = 3 : 7
 J = 乙酸乙酯 : 石油醚 = 4 : 1
 K = 乙酸乙酯 : 石油醚 = 1 : 1
 L = 乙酸乙酯 : 石油醚 = 10 : 1
 M = 石油醚 : 乙酸乙酯 = 5 : 1
 N = 石油醚 : 乙醚 = 5 : 1
 O = 甲苯 : 二氧六环 : 冰乙酸 = 75 : 21 : 3
 P = 二氯甲烷 : 甲醇 = 95 : 5
 Q = 乙酸乙酯 : 甲醇 = 4 : 1

异构体的定义:

4 dia = 分子中有两个不对称碳原子时, 四个可能的非对映体混合物

dia A / rac = Rf 值较高的外消旋体

dia B / rac = Rf 值较低的外消旋体

dia A / ent = Rf 值较高的非对映体(一个对映体)

dia B / ent = Rf 值较低的非对映体(一个对映体)

2dia / ent = 两种对映体纯的非对映体的混合物

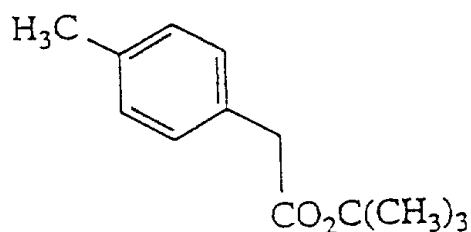
rac = 外消旋体

ent = 对映体

原料化合物

实施例 1

4- 甲基苯基乙酸叔丁酯



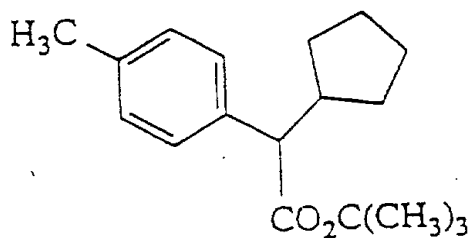
将450 g (3 mol) 4-甲基苯基乙酸、1.13 l (12 mol) 叔丁醇和90 g (0.74 mol) 二甲基氨基吡啶溶于2 l 二氯甲烷中，加入680 g (3.3 mol) 二环己基碳化二亚胺(溶于400 ml 二氯甲烷中)之后，混合物在25℃下搅拌20小时，沉淀的脲吸滤除去并用200 ml 二氯甲烷洗，有机层用500 ml 2N盐酸和水各洗两次。浓缩有机相，并蒸馏。

产量：408 g (产率66%)

沸点：73—78℃ / 0.2 mm

实施例 2

2-环戊基-2-(4-甲基苯基)乙酸叔丁酯



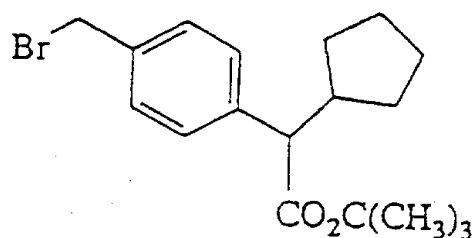
在除湿条件下先将33.5 g (0.3 mol) 叔丁醇钾引入0℃下的100 ml DMF中，滴加51.6 g (0.25 mol) 4-甲基苯基乙酸叔丁酯的DMF (250 ml) 溶液。混合物在0℃下搅拌30分钟并在5—15℃滴加32.2 ml (0.3 mol) 溴代环戊烷的DMF (150 ml) 溶液，混合物在25℃下搅拌20小时，浓缩后，残留物分配于水/乙醚中，乙醚层用硫酸钠干燥并浓缩，将产品结晶。

产量: 67g (产率97.5%)

凝固点: 51—53℃

实施例 3

2-(4-溴甲基苯基)-2-环戊基乙酸叔丁酯



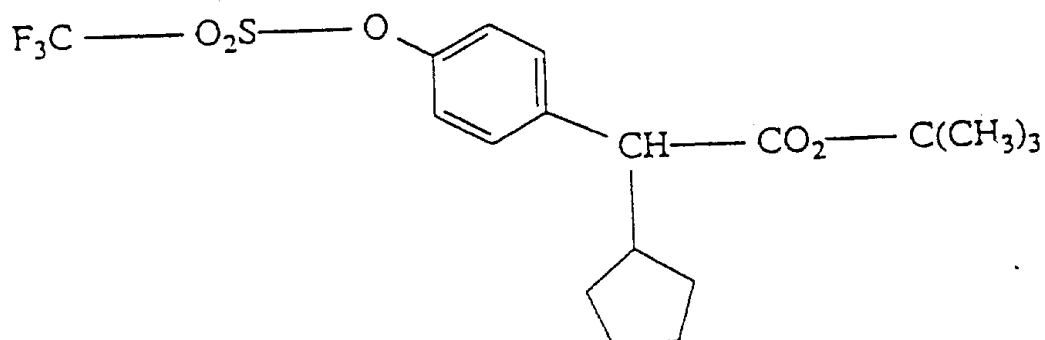
将27.4g (0.1mol) 2-环戊基-2-(4-甲基苯基)-乙酸叔丁酯溶于200ml 四氯化碳中, 溶液加热至沸、加入0.82g 偶氮二异丁腈后, 分批加入18.7g (0.105mol) N-溴代琥珀酰亚胺, 混合物随后回流1小时, 冷却至0℃, 从琥珀酰亚胺中滤出。滤液浓缩后, 产物沉淀出来, 用石油醚(40/60)洗并干燥。

产量: 20g (产率57%)

凝固点: 73—76℃

实施例 4

2-(4-三氟甲磺酰氧基-苯基)-2-环戊基乙酸叔丁酯



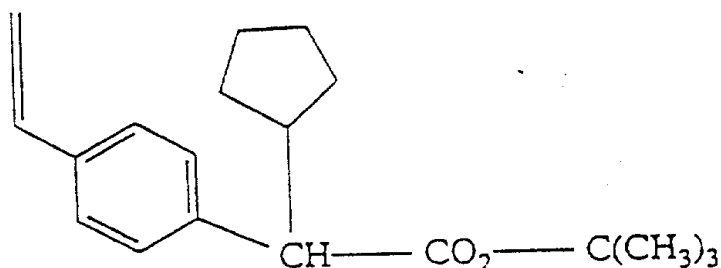
在0℃下，将14.1g(55mmol) 三氟甲磺酸酐加到13.8g(50mmol) 2-(4-羟基-苯基)-2-环戊基乙酸叔丁酯的吡啶(25ml) 溶液中。室温下继续搅拌2小时后注入冰水中。经常规水处理得19.3g粗产物，用硅胶层析(CH_2Cl_2)。

产量: 18.7g(标题化合物的91.4%)

Rf(CH_2Cl_2): 0.9

实施例 5

2-(4-乙烯基-苯基)-2-环戊基乙酸叔丁酯

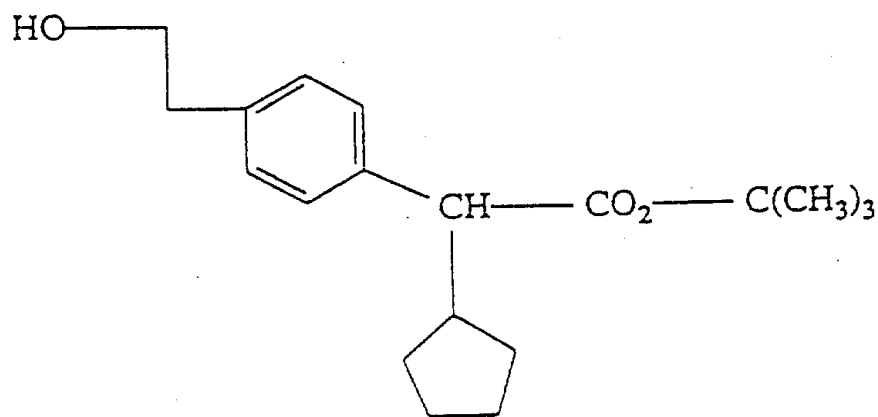


将2.04g(5mmol) 实施例4化合物、1.58g(5mmol) 三丁基乙烯基锡和1.27g(30mmol) LiCl 加入三咪唑基膦(46mg) 和Pd(dba)(50mg) 的N-甲基吡咯烷酮(20ml) 溶液中。溶液在室温下搅拌16小时，然后加入水。用水处理。所得粗产品用硅胶层析，得1.14g(80.0%) 标题化合物。

Rf(石油醚/乙醚 20:1): 0.6

实施例 6

2-[4-(2-羟乙基)苯基]-2-环戊基-乙酸叔丁酯



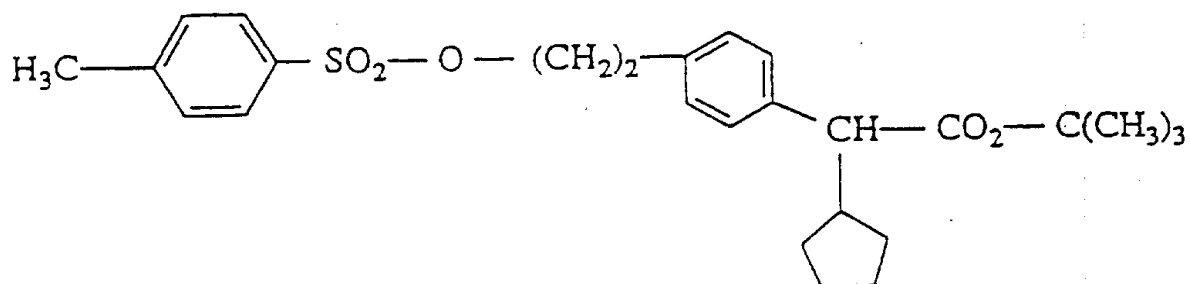
0℃下将188mg (1.54mmol) 硼双环壬烷加入实施例5化合物 (400mg, 1.4mmol) 的CH₂Cl₂ (0.3ml) 溶液中, 混合物在室温下搅拌2小时; 80℃下搅拌2小时。然后加入100μl H₂O (5.6mmol), 473μl H₂O₂ (4.6mmol) 和513μl NaOH (3M, 1.54mmol), 混合物先于60℃下再于室温下搅拌16小时。经常规水处得647mg粗产物, 用硅胶层析。

产量: 134mg (34.5%) 标题化合物

R_f (石油醚/乙醚 1:1) : 0.24

实施例 7

2-[4-(2-甲苯磺酰氧乙基)苯基]-2-环戊基乙酸叔丁酯

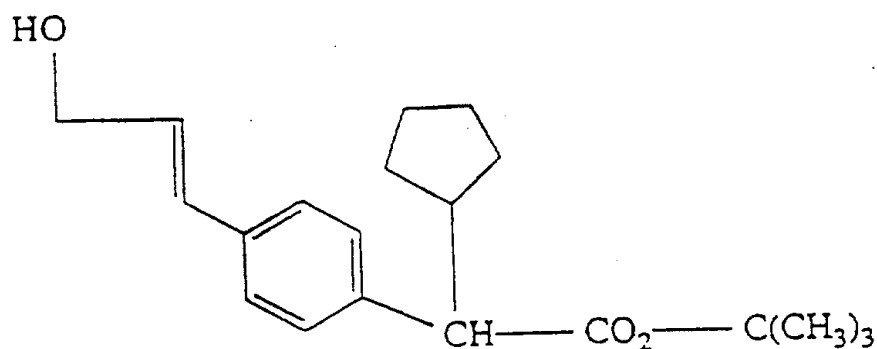


4℃下, 将65mg (0.34mmol) 甲苯磺酰氯加入100mg (0.33mmol) 实施例6化合物、48mg (0.34mmol) 三乙胺和4mg (0.03mmol) 二甲氨基吡啶的CH₂Cl₂ (350μl) 溶液中。混合物在4℃下搅拌4小时; 再在室温下搅拌1小时, 加12μl (0.66mmol) 水, 室温下搅拌0.5小时, 加4μl 乙酸, 用水处理混合物, 得粗品, 经硅胶层析(环己烷/乙醚15:1) 得103mg (67%) 标题化合物。

Rf (石油醚/乙醚 1:1) : 0.78

实施例 8

2-[4-(3-羟基丙基) 苯基] - 2-环戊基-乙酸叔丁酯

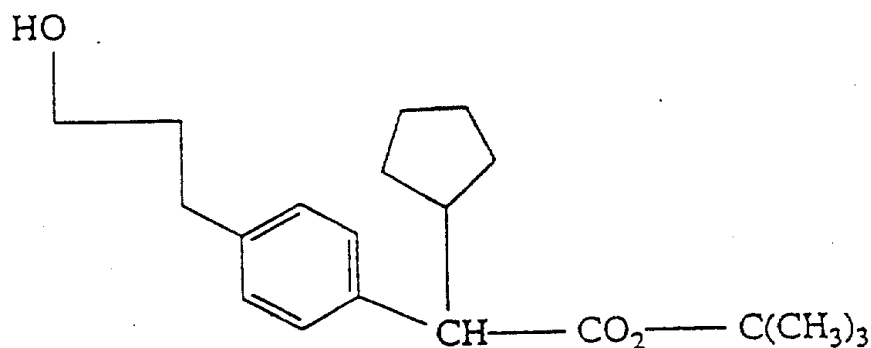


将1.7mg (5.0mmol) 3-三丁基甲锡烷基-3-丙烯醇、46mg 三咪唑基膦、1.27g (30mmol) LiCl 和50mg Pd(dba)₂ 加到2.04g (5.0mmol) 实施例4化合物的N-甲基吡咯烷酮(10ml) 溶液中。所形成的溶液在室温下搅拌4.5小时, 用水处理。所得粗品经硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯5:1), 得830mg (产率: 52.5%) 标题化合物

Rf (石油醚/乙醚 7:3) : 0.34

实施例 9

2-[4-(3-羟基丙基) 苯基] - 2-环戊基乙酸叔丁酯

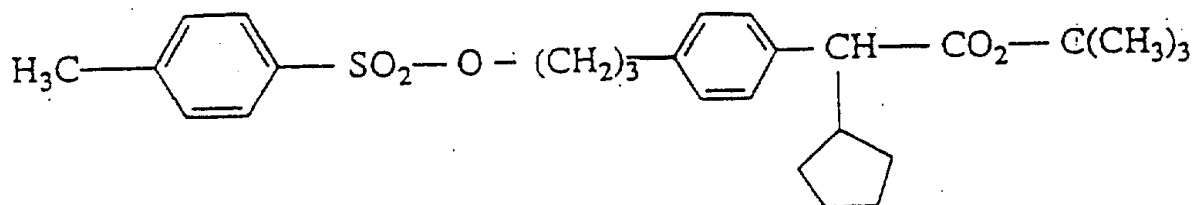


将300mg (0.94mmol) 实施例8化合物加到由90mg 钯/碳酸钙与4ml 乙酸组成的混悬液中, 在50℃和90巴压力下用H₂氢化4.0小时。用双层硅胶和硅藻土将催化剂滤掉, 真空除去全部挥发性成分, 所得残余物用硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯40:1), 得234mg (78%) 标题化合物

Rf (石油醚/乙醚 7:3) : 0.34

实施例 10

2-[4-(3-甲苯磺酰氧基丙基)苯基]-2-环戊基-乙酸叔丁酯



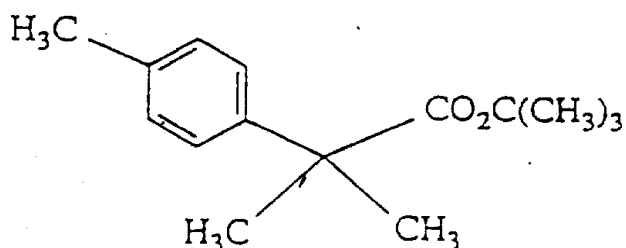
在0℃下, 将96μl (0.69mmol) 三乙胺和8mg (0.06mmol) 二甲氨基吡啶加到实施例9化合物(200mg, 0.63mmol) 的CH₂Cl₂ (650μl) 溶液中。该温度下加131mg (0.69mmol) 甲苯磺酰氯, 所得混合物缓慢升温至室温。16小时后, 加23μl (1.26mmol) 水, 混合物搅拌0.5小时, 用水处理。所得粗品经硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯40:1),

得170mg(产率: 57%) 标题化合物。

Rf(石油醚/乙醚 20:1) : 0.15

实施例 11

2, 2-二甲基-2-(4-甲基苯基) 乙酸叔丁酯



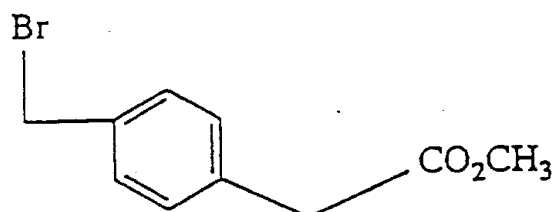
在0℃下, 将30g(0.145mol) 4-甲基苯基乙酸叔丁酯的DMF(175ml) 溶液搅拌下滴加到19.6g(0.175mmol) 叔丁醇钾的DMF(70ml) 溶液中。搅拌30分钟后, 避光下缓慢滴加25g(0.175mol) 碘甲烷的DMF(100ml) 溶液。温热至室温后, 将混合物搅拌过夜, 再冷却至0℃, 加叔丁醇钾的DMF溶液和碘甲烷的DMF溶液重复上述过程。

浓缩后, 残余物分配于乙醚和水中, 水相用乙醚提取两次以上。用硫酸钠干燥合并的乙醚相, 浓缩。

产量: 26.5g(产率: 78%)

实施例 12

2-(4-溴甲基-苯基)-乙酸甲酯

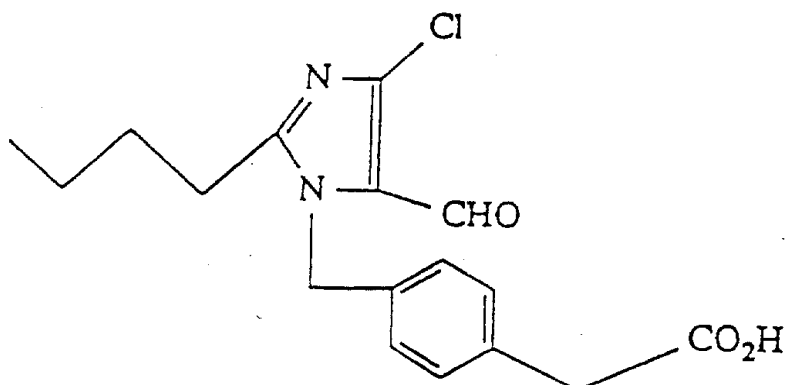


在5g(22mmol) 2-(4-溴甲苯-苯基)-乙酸的2,2-二甲氧基丙烷(50ml)溶液加入2ml浓盐酸,在室温下搅拌过夜,浓缩后,加两次甲醇,混合物再次浓缩,真空干燥残余物。

产量: 5.3g(产率: >99%)

实施例 13

2-[4-(2-丁基-4-氯-5-甲酰基-咪唑-1-基-甲基)苯基]-乙酸

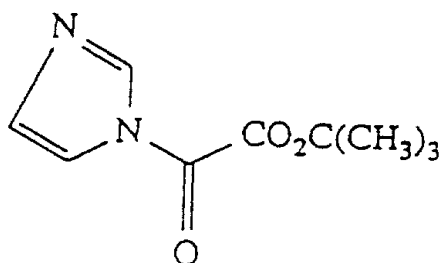


0℃下,将3.3g(9.5mmol) 2-[4-(2-丁基-4-氯-5-甲酰基-咪唑-1-基-甲基)-苯基]乙酸甲酯溶解于100ml二氧六环/水(1:1)中,滴加0.44g(10.4mmol)氢氧化锂-水合物的水(5ml)溶液,同时搅拌。室温下搅拌3小时后,混合物浓缩至半,用水稀释、乙醚洗涤,水相用1N盐酸酸化,用乙酸乙酯提取三次,合并乙酸乙酯相,用硫酸钠干燥,浓缩。

产量: 3.2g(产率>99%)

实施例 14

2-(1H-咪唑基)-2-氧-乙酸叔丁酯



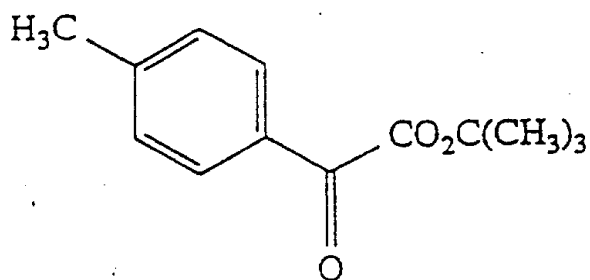
在0℃下，将58.5g (0.79 mol) 叔丁醇在氩气氛中加到100g (0.79 mol) 草酰氯的THF (1.3 l) 溶液中，同时搅拌。0℃下搅拌1小时后，用60分钟时间滴加161g (2.37 mol) 咪唑的THF (0.7 l) 溶液，再过15分钟后，过滤混合物，滤液浓缩至1 l，再过滤，充分浓缩，0℃和氩气条件下静置过夜，用玻璃过滤器过滤。

产量: 137g (产率: 89%)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.63 (s, 9H, 叔丁基 -)。

实施例 15

2-(4-甲基苯基)-2-氧-乙酸叔丁酯



在-78℃下，将0.7 l 对甲苯基溴化镁的1M溶液 (0.7 mol) 在氩气氛中滴加到2-(1H-咪唑基)-2-氧-乙酸叔丁酯 (136.9g, 0.7 mol) 的THF (2.5 l) 溶液中，同时搅拌，用3小时将混合物温热至0℃，

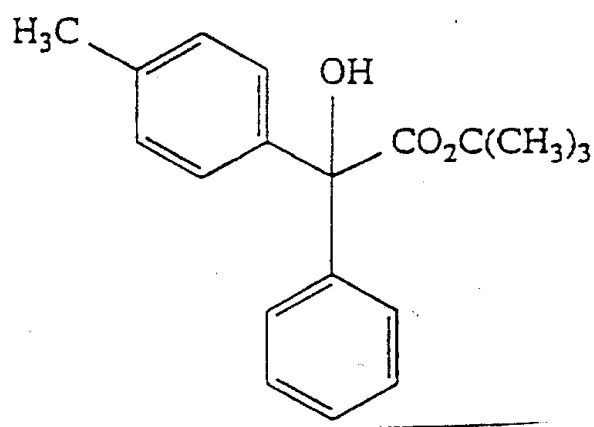
注入冰水中，用乙醚提取三次，同时加入乙酸以避免乳化。合并乙醚相，用氯化钠水溶液洗，硫酸钠干燥，将产物蒸馏。

产量：77.3 g (产率：50%)

沸点：116—119 °C (1 mmHg)

实施例 16

2-(4-甲基苯基)-2-苯基-2-羟基-乙酸叔丁酯

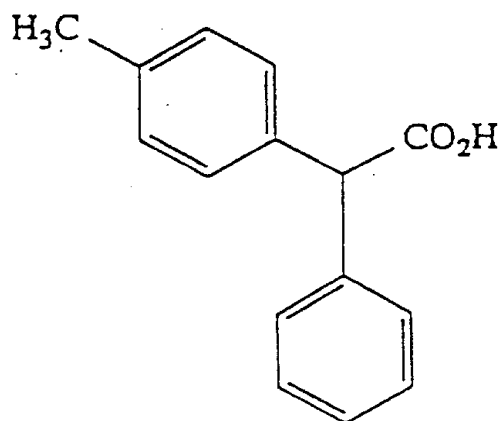


在0 °C下，将30 ml 2M苯基锂(60 mmol)的苯/乙醚(3:1)溶液在氩气氛中搅拌下滴加到2-(4-甲基-苯基)-2-氧-乙酸叔丁酯(13.2 g, 60 mmol)的THF(70 ml)溶液中，混合物在室温下再搅拌1小时。用80 ml 乙醚稀释混合物。搅拌下注入150 ml 水中，用1N乙酸中和，用乙醚提取三次。合并有机相，硫酸镁干燥并浓缩，产物用硅胶60层析，用40—60石油醚/乙酸乙酯(4:1)洗脱。

产量：13.3 g (产率：74%)

实施例 17

2-(4-甲基苯基)-2-苯基-乙酸

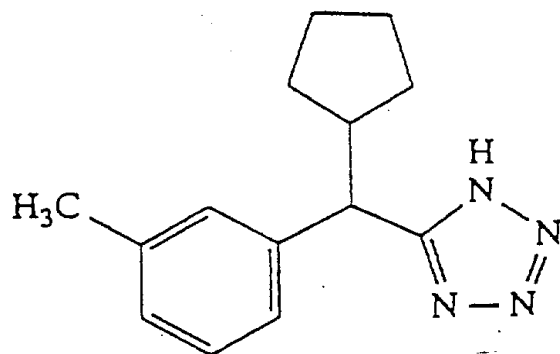


将1.49 g (5 mmol) 2-(4-甲基-苯基)-2-苯基-2-羟基-乙酸叔丁酯的二氯甲烷(60 ml)溶液与6.3 ml (40 mmol) 三乙基硅烷和12.6 ml (60 mmol) 三氟乙酸的混合物在室温下搅拌3小时, 用60 ml 水稀释混合物, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节至PH值为2—3, 并振荡。除去有机相后, 用二氯甲烷将水相提取两次。合并有机相, 硫酸钠干燥, 过滤、浓缩。产品经硅胶60层析, 用石油醚/乙酸乙酯(6:4)洗脱。

产量: 0.80 g (产率: 71%)

实施例 18

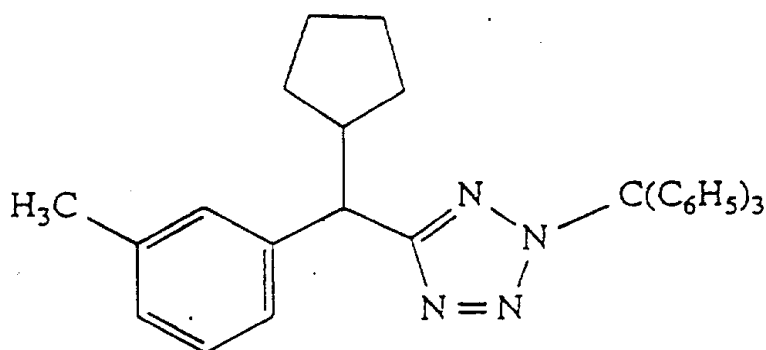
5-[(1-环戊基)-1-(3-甲基苯基)]-甲基-四唑



将19.5g (97.8 mmol) 2-环戊基-2-(3-甲基苯基)-乙腈溶于350ml DMF p.a. 中, 加63.6g (97.8 mmol) 叠氮化钠和134.33g (97.8 mmol) 三乙基氯化铵, 混合物沸腾回流24小时。冷却后加1M硫酸, 混合物用乙醚提取。有机相与2M氢氧化钠溶液混合振荡, 该碱性水相用1M硫酸酸化, 产物用乙醚提取, 醚溶液用硫酸钠干燥, 蒸发。
产量: 20.0g (82.4 mmol)
Rf (二氯甲烷: 甲醇=20:1) : 0.40

实施例 19

5-[(1-环戊基) -1-(3-甲基苯基)] 甲基-2-三苯基
甲基-四唑



将19.9g (82.0 mmol) 实施例18化合物溶于250ml 二氯甲烷中与24.8g (86.7 mmol) 氯代三苯甲烷和13.7g (98.7 mmol) 氯代三苯甲烷和13.7g (98.7 mmol) 三乙胺在室温下反应24小时, 混合物依次用250ml 水, 200ml 1M柠檬酸和200ml 水洗。有机相用硫酸钠干燥、浓缩, 在高真空下从残余溶剂中分出产物。

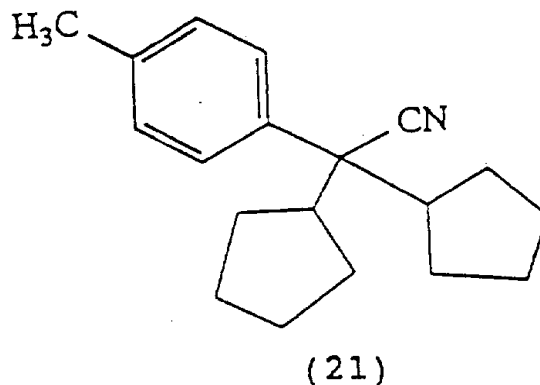
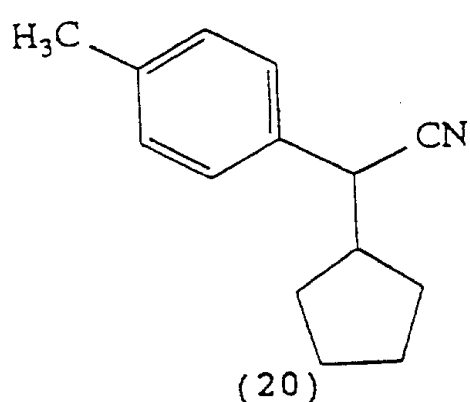
产量: 38.8g (80.1 mmol)

Rf (甲苯) : 0.40

实施例 20和21

2- 环戊基-2-(4- 甲基苯基) - 乙腈 (20)

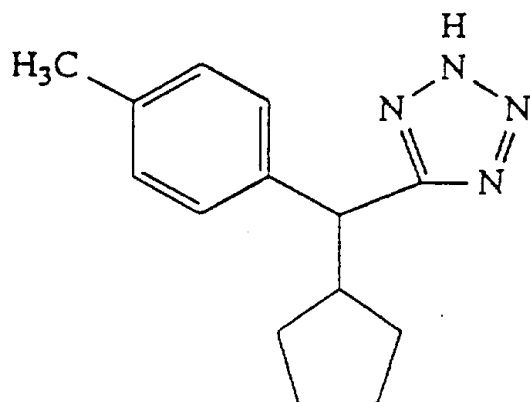
2, 2- 二环戊基-2-(4- 甲基苯基) - 乙腈 (21)



将叔丁醇钾(6.6 g; 59 mmol) 在 -10°C 下加到4- 甲基苯基- 乙腈(5.0 g; 38 mmol) 和环戊基溴(5.7 ml; 53 mmol) 的DMF(70 ml) 溶液中, 混合物室温下搅拌过夜。反应溶液用1M KHSO_4 溶液(PH3—4) 酸化, 浓缩。残留物用二氯甲烷溶解, 水洗三次, 硫酸钠干燥, 过滤、浓缩。用硅胶过滤残留物(己烷/ 乙酸乙酯—梯度洗脱), 再经HPLC (Lichroprep Si 60, 己烷: 乙酸乙酯=10:1) 得3.45 g 2, 2- 二环戊基-2- 对甲苯基- 乙腈[产率33.8%; $R_f=0.53$ (己烷: 乙酸乙酯=10:1)] 和2- 环戊基-2-(4- 甲基苯基) - 乙腈(产率56.5%; $R_f=0.4$) 黄色油状物。

实施例 22

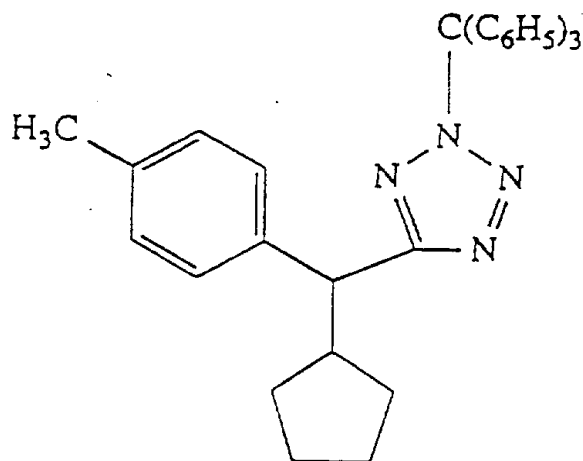
5- [1- 环戊基-1-(4- 甲基苯基) 甲基] - 四唑



在氩气氛中，将实施例20化合物(7.2 g; 36 mmol) 三乙基氯化铵 (18 g; 0.13 mol) 和叠氮化钠(8.2 g; 0.13 mol) 的DMF(110 ml) 溶液沸腾回流60小时。将反应混合物浓缩，用1M KHSO_4 溶液酸化后，分配于水和乙酸乙酯中。水洗有机相，硫酸钠干燥，浓缩得10.6 g黄色油状物[理论产量: 8.7 g, 残留有DMF; Rf: 0.53(二氯甲烷: 甲醇: 乙酸=20:1:0.1)]

实施例 23

5-[1- 环戊基-1-(4- 甲基苯基)] -2- 三苯甲基四唑



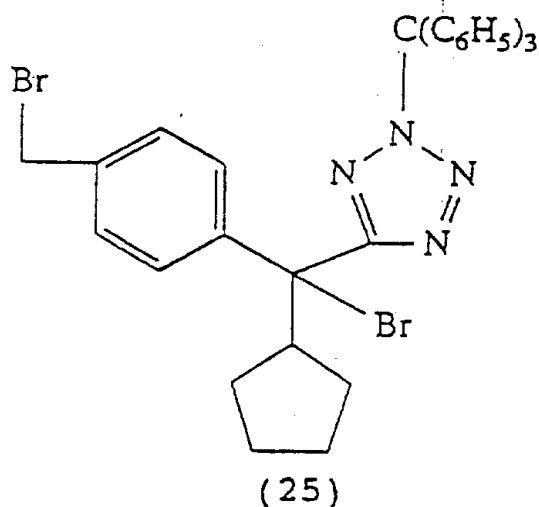
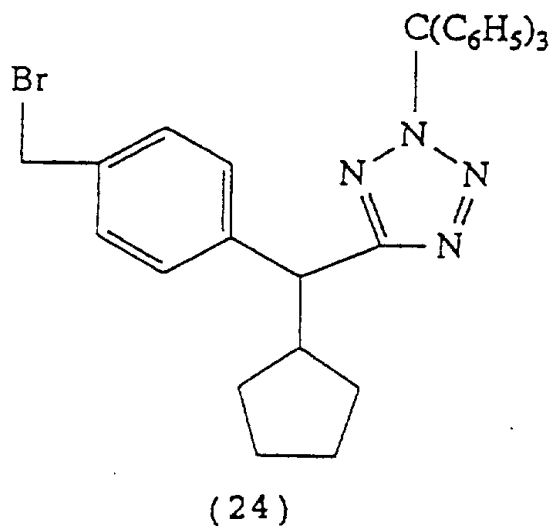
将实施例22化合物(10.6 g 粗品; 36 mmol) , 三苯甲基氯 (11.5 g; 41 mmol) 和三乙胺(7.0 ml; 49 mmol) 的二氯甲烷(160 ml)

溶液沸腾回流5小时，冷却后用1M KHSO₄溶液洗涤，硫酸钠干燥，浓缩。残余物用己烷/乙酸乙酯(5:1)研磨，过滤得12.7g黄色晶体 [产率63.8%；m. p.: 138℃—139℃；Rf: 0.58(己烷:乙酸乙酯=5:1)]

实施例 24和25

5-[1-(4-溴甲基-苯基)-1-环戊基-甲基]-2-三苯甲基-四唑(24)

5-[1-溴-1-(4-溴甲基-苯基)-1-环戊基-甲基]-2-三苯甲基-四唑(25)

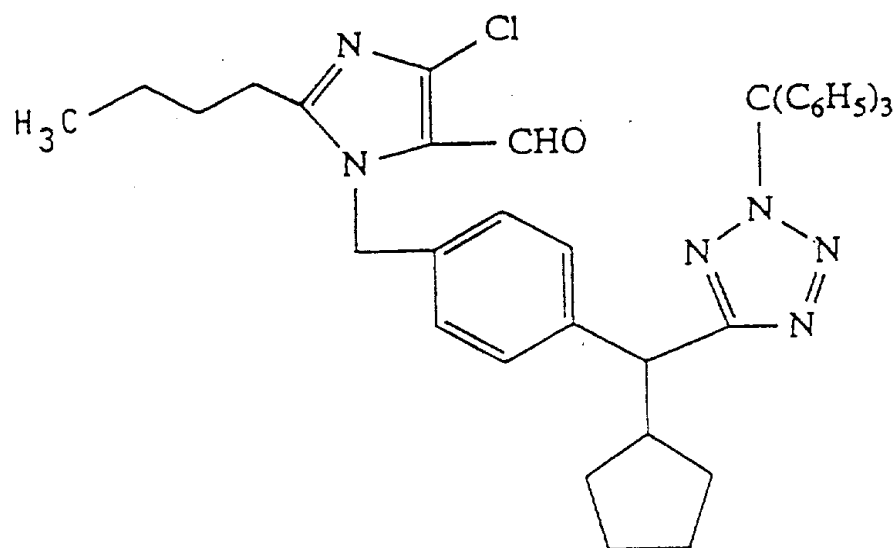


将实施例23化合物(5.0g; 11mmol)、N-溴琥珀酰亚胺(2.1g; 11mmol)和一刮勺偶氮异丁腈的四氯化碳(500ml)溶液沸腾回流2小时，冷却，过滤、浓缩得6.6g原料的溴化物和二溴化物的混合物(理论产量: 5.9g)

实施例 26

5-{1-环戊基-1-[4-(2-丁基-4-氯-5-甲酰基-咪

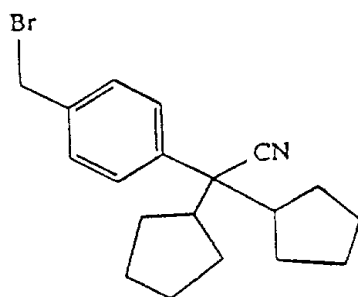
唑-1-基-甲基)-苯基]-甲基}-2-三苯甲基-四唑



-10℃下, 将2-丁基-4-氯-5-甲基-咪唑(1.53g; 8.2 mmol) 的DMF(60 ml) 溶液滴加到80%氢氧化钠/石蜡油分散体(0.35 g; 12 mmol) 的DMF(30 ml) 混悬液中, 混合物0℃搅拌15分钟。-10℃下将实施例24化合物(6.6g粗品; 11 mmol) 的DMF(60 ml) 溶液滴加到混合物中, 混合物室温下搅拌过夜。浓缩、经硅胶层析(甲苯: 乙酸乙酯=9:1) 得2.28g黄色油状物[产率29%; Rf: 0.57(甲苯: 乙酸乙酯=5:1)]

实施例 27

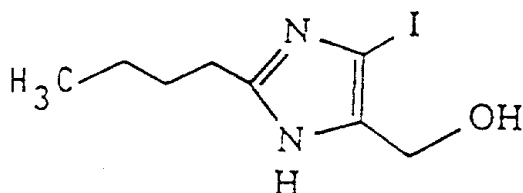
2-(4-溴甲基-苯基)-2,2-二环戊基-乙腈



用类似于实施例24的方法将实施例21化合物溴化，得1.88g透明油状物[产率：70%；Rf：0.58(己烷：乙酸乙酯=10:1)]。

实施例 28

2-丁基-5-羟甲基-4-碘-咪唑

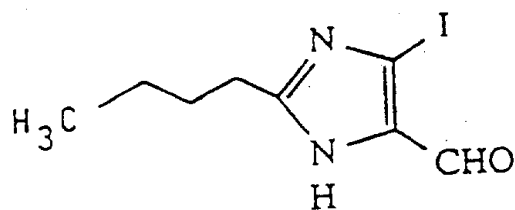


将4-DMAP(1.2g; 10mmol) 和N-碘琥珀酰亚胺(25g; 111mmol) 加到2-丁基-4-羟甲基-咪唑(15.4g; 100mmol) 的二氧六环(210ml) 和2-甲氧基乙醇(140ml) 溶液中，混合物在50℃下搅拌过夜。浓缩得44.4g棕黄色糊(理论产量：28g)，可不必进一步提纯继续下步反应。

为了表征该化合物，将2g粗品用乙酸乙酯溶解，用5%NaHCO₃溶液和饱和氯化钠溶液洗涤。有机相干燥、浓缩，得1.2g黄色固体[产率97%；m.p.: 135—40℃(分解)；Rf: 0.24(二氯甲烷：甲醇=10:1)]。

实施例 29

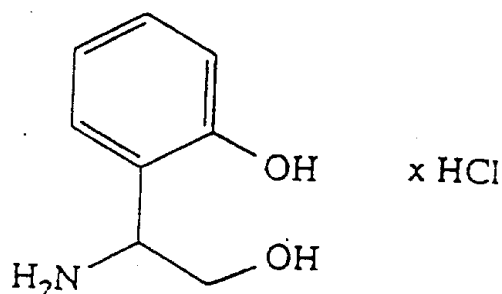
2-丁基-5-甲酰基-4-碘-咪唑



将硝酸铯铵(125g; 228mmol)的水(320ml)溶液加到实施例28化合物(42g, 粗品; 95mmol)的乙酸乙酯(90ml)溶液中, 混合物搅拌过夜。水相用乙酸乙酯提取三次, 然后用 NaHCO_3 碱化, 再用乙酸乙酯提取。合并有机相, 用5%浓度的 NaHCO_3 溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 干燥、浓缩。残余物经硅胶层析(己烷/乙酸乙酯, 梯度洗脱), 得19.2g黄色固体[产率72%; m. p. 80—85℃; Rf: 0.54(二氯甲烷: 甲醇=10:1)]。

实施例 30

(2-羟基-苯基)-甘氨酸盐酸盐



将2.18g(10mmol)(2-羟基-苯基)-甘氨酸甲酯盐酸盐溶于20ml无水THF中, 在室温(25℃)下与3.34g(33mmol)三乙胺和2.39g(22mmol)三甲基氯硅氧烷反应18小时。吸滤出沉淀, 用无水THF洗涤, 滤液在25℃下与氢化铝锂(0.76g/38.0mmol)反应。吸滤除去过量试剂, 滤液用无水THF洗涤, 加水, 混合物用乙醚稀释(pH=10)。用2M盐酸将水相调节至pH=2, 乙醚洗涤, 冷冻干燥。产率1.20g

(6.3 mmol)

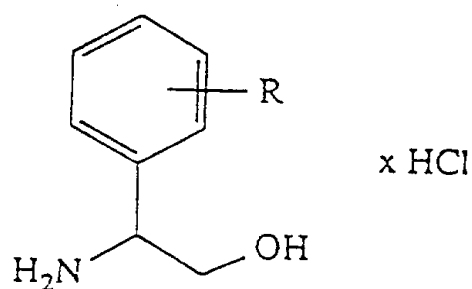
Rf: 0.38 (洗脱剂: BABA*)

*洗脱剂BABA的制备:

将200ml 乙酸丁酯, 36ml 正丁醇, 100ml 冰乙酸和60ml 缓冲液
(87.9ml 1/15M磷酸二氢钾水溶液和12.1ml 1/15M磷酸氢二钠水溶
液混合物) 混合振荡, 有机相用作洗脱剂。

表I 所示化合物用类似实施例30的方法制备。

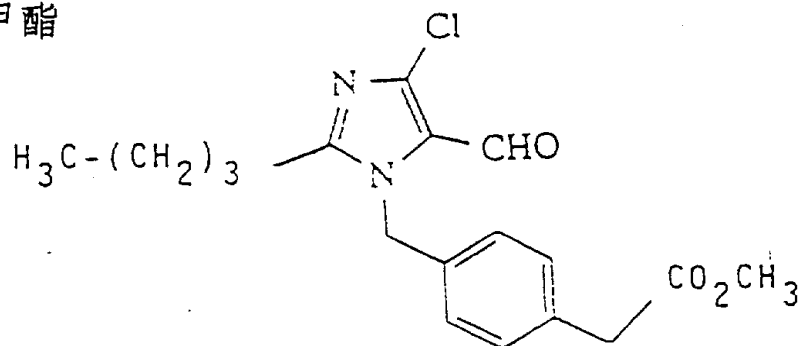
表 I



实施例号	R	Rf (洗脱剂)
31	3-OH	0.23 二氯甲烷: 甲醇 = 5:1
32	4-OH	0.34 BABA*

实施例 33

2- [4- (2- 丁基-4- 氯-5- 甲酰基- 咪唑-1- 基- 甲基)
苯基] - 乙酸甲酯

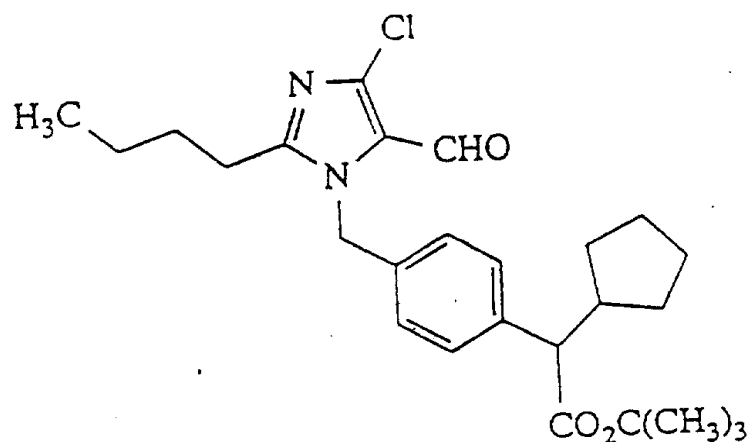


按类似于实施例26的方法制得该化合物。

制备实施例

实施例 I

2-[4-(2-丁基-4-氯-5-甲酰基-咪唑-1-基-甲基)苯基]-2-环戊基-乙酸叔丁酯



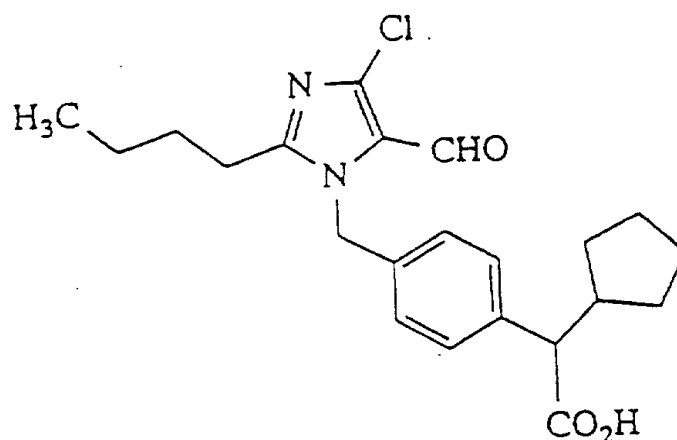
在保护性气体环境中，将1.6g(0.053mol)氢化钠(80%浓度)悬浮于50ml DMF中，0℃下，滴加10g(0.053mol)2-丁基-5-甲酰基-4-氯咪唑(按EP324, 777制备)的DMF(100ml)溶液，混合物在0℃下搅拌15分钟，滴加18.9g(0.053mol)2-(4-溴甲基)苯基-2-环戊基乙酸叔丁酯的DMF(100ml)溶液，混合物在0℃下搅拌2小时，蒸发溶剂，残余物溶解在乙醚中并过滤，浓缩后，以二氯甲烷为洗脱剂，经硅胶60层析。

产量: 16.2g(产率: 66.7%)

固化点: 101—102℃

实施例 II

2-[4-(2-丁基-4-氯-5-甲酰基-咪唑-1-基-甲基)苯基]-2-环戊基-乙酸



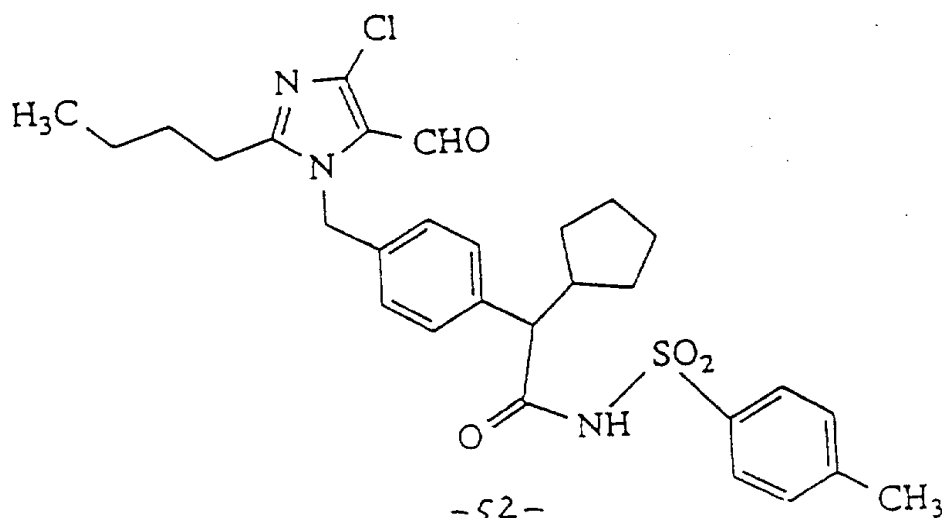
将2.3g(5mmol) 实施例I化合物溶于5ml 二氯甲烷和5ml 三氟乙酸中, 25℃下搅拌5小时。浓缩后, 粗品用二氯甲烷/甲醇(100:5) 作洗脱剂经硅胶60层析。

产量: 1.8g(产率: 87.6%)

固化点: 95—98℃

实施例 III

N-4-甲基苯磺酰基-2-[4-(2-丁基-4-氯-5-甲酰基-咪唑-1-基-甲基)-苯基]-2-环戊基乙酰胺



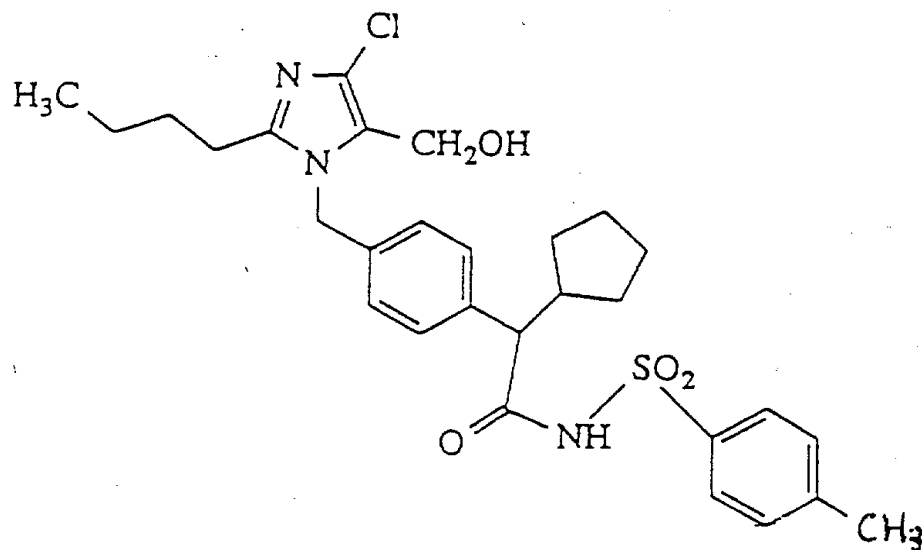
将1.2 g (2.6 mmol) 实施例II 化合物溶解在30 ml THF 中, 然后在0℃下依次加入0.72 ml (5.2 mmol) 三乙胺、0.23 ml (2.9 mmol) 甲磺酰氯、320 mg (2.6 mmol) DMAP和535 mg (3.1 mmol) 4- 甲基苯磺酰胺的THF (10 ml) 溶液。混合物于25℃搅拌20小时, 加0.4 ml 冰乙酸和30 ml 水, 用30 ml 乙酸乙酯将混合物提取三次, 浓缩有机相, 残余物以二氯甲烷/ 甲醇 (100:2) 为洗脱剂经硅胶60层析。

产量: 1.3 g (产率: 90.3 %)

固化点: 85℃

实施例 IV

N- 4- 甲基苯磺酰基- 2- [4- (2- 丁基- 4- 氯- 5- 羟基- 甲基- 咪唑- 1- 基- 甲基- 苯基) - 2- 环戊基乙酰胺



将556 mg (1 mmol) 实施例III 化合物溶于10 ml 甲醇中, 使之与

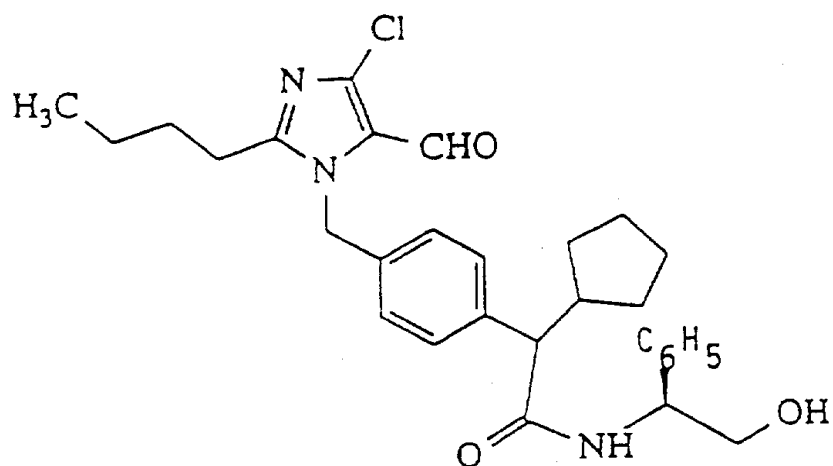
37.8 mg (1 mmol) 硼氢化钠反应。15分钟后，加20 ml 水，混合物用稀盐酸酸化，用20 ml 乙酸乙酯提取两次。有机相用硫酸钠干燥，浓缩。残余物经硅胶60层析，以乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。

产量: 502 mg (产率90%)

固化点: 96 °C

实施例 V

2-[4-(2-丁基-4-氯-5-甲酰基-咪唑-1-基-甲基)-苯基]-2-环戊基乙酸L-苯基甘氨酸酰胺



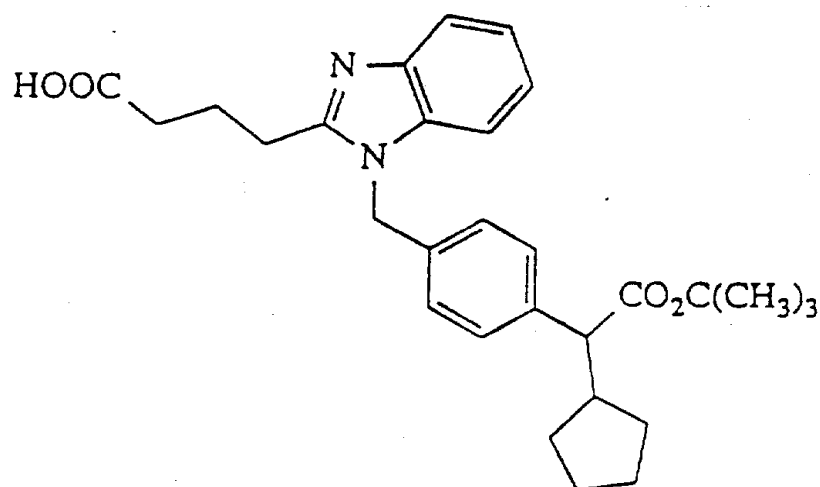
将325 mg (0.79 mmol) 实施例II化合物溶于5 ml THF和0.22 ml (1.58 mmol) 三乙胺中，-30 °C下加入0.07 ml (0.87 mmol) 甲磺酰氯，混合物搅拌30分钟。加97 mg (0.79 mmol) DMAP和130 mg (0.96 mmol) L-苯基甘氨酸的THF(5 ml)溶液，混合物在25 °C下搅拌20小时。加10 ml 水后，用0.15 ml 冰乙酸酸化混合物，用10 ml 冰乙酸提取，有机相用硫酸钠干燥并浓缩。以乙酸乙酯/石油醚(1:1)为洗脱剂将残余物经硅胶60层析。

产量: 264 mg (产率64%)

固化点: 110 °C

实施例 VI

2-[4-[2-(羧基-丙基)-苯并咪唑-1-基]甲基]苯基]-
2-环戊基-乙酸叔丁酯



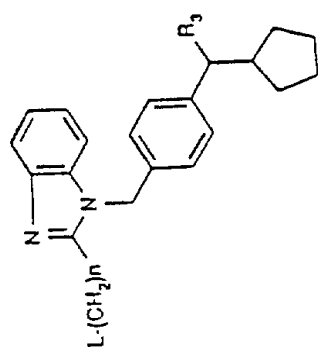
将9.7 g (20 mmol) 实施例XVI 化合物溶于100 ml 甲醇中, 室温下与40 ml 1M氢氧化钠溶液反应2小时。蒸掉醇, 加100 ml 水, 用2M盐酸将所得混合物调节至PH6。吸滤出所得沉淀, 水洗, 五氧化磷真空干燥。

产量: 9.0 g

Rf = 0.37 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1)

表I 和II 所示实施例化合物是按类似于实施例I-VI 的方法制得的。

表 I:



类似的实施例

R_f / 溶剂

R³

n

L

No.

Ex

II

A

0.03

-CO₂H

3

-CO₂H

VII

II

A

0.23

-CO₂H

3

-CO₂CH₃

VIII

V

B

0.10

4

H

IX

II

C

0.20

-CO₂H

4

H

X

V

B

0.44

0

H

XI

V

B

0.39

0

H

XII

表 I (续)

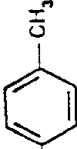
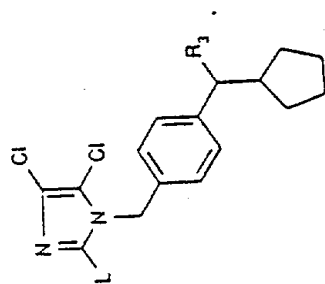
Ex.	No.	L	n	R ³	R _f / 溶剂	类似的实施例
XIII	II	0	0	$\text{CO-NH-SO}_2\text{-}$ 	0.26 B	IV
XIV	II	0	0	$\text{-CO}_2\text{H}$	0.52 A	II
XV	$\text{-CO}_2\text{CH}_3$	3		$\text{-CO}_2\text{-C(CH}_3)_3$	0.45 D	I

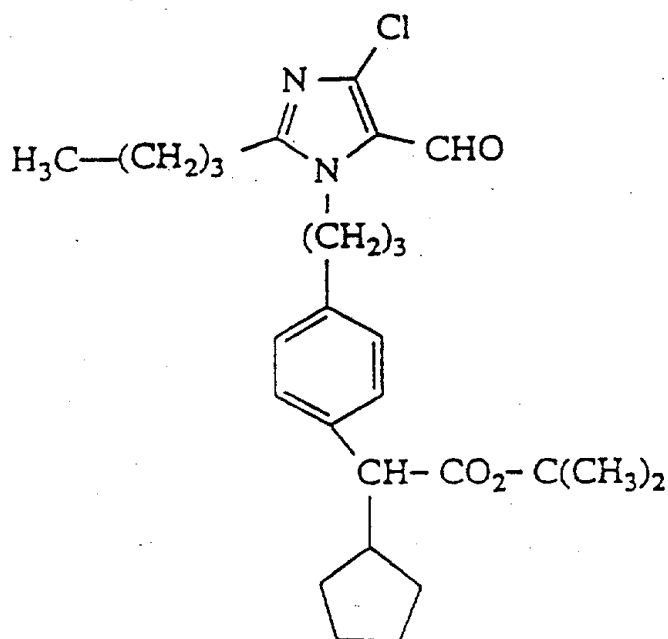
表 II:



Ex	No.	L	R ³	R ₂ / 溶剂	类似的实施例
XVI		(CH ₃) ₂ -CH-NH-CO-		0.23 B	V
XVII		(CH ₃) ₂ -CH-NH-CO-		0.39 E	IV
XVIII		CH ₃ CHCl ₂ -	-CO ₂ H	0.57 A	II
XIX		(CH ₃) ₂ -CH-NH-CO-	-CO ₂ H	0.15 B	II

实施例 XX

2-[4-[3-(2-丁基-4-氯-5-甲酰基-咪唑-1-基)丙基]苯基]-2-环戊基乙酸

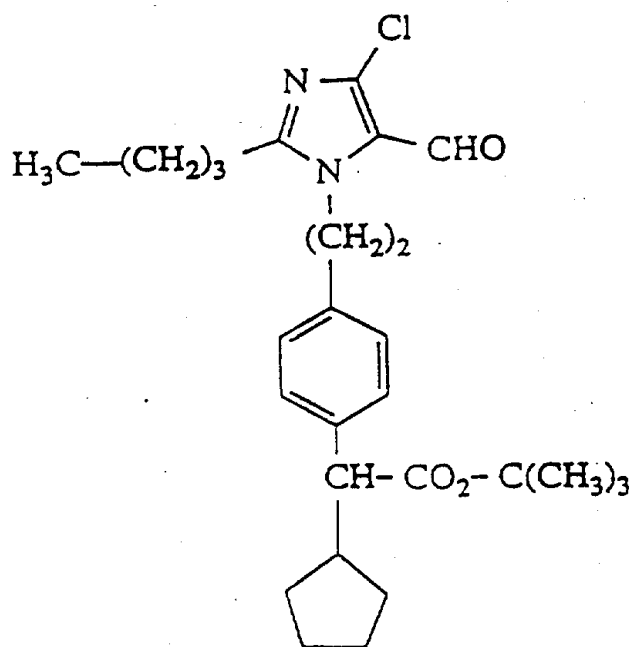


将8 mg (0.25 mmol) NaH加到47 mg (0.254 mmol) 2-丁基-4-氯-5-甲酰基-咪唑的DMF (259 μ l) 溶液中, 混合物在0 $^{\circ}$ C搅拌0.5小时。然后加120 mg (0.25 mmol) 实施例10化合物和LiI, 混合物室温下静置24小时, 随后于60 $^{\circ}$ C下搅拌24小时。水处理得粗产物, 经硅胶层析(石油醚/乙醚10:1)得46 mg (38%) 标题化合物。

Rf (石油醚/乙醚5:1) : 0.48

实施例 XXI

2-[4-[2-(2-丁基-4-氯-5-甲酰基-咪唑-1-基)乙基]苯基]-2-环戊基乙酸叔丁酯



将6.6 mg (0.22 mmol) NaH的80 %浓度矿物油混悬液在0℃下加到43 mg (0.23 mmol) 2-丁基-4-氯-5-甲酰基-咪唑的DMF (250 μ l) 溶液中, 混合物在该温度下搅拌1小时, 加入100 mg (0.22 mmol) 实施例7化合物的DMF (250 μ l) 溶液和10 mg LiI, 混合物0℃下搅拌4小时, 再在室温下搅拌16小时, 常规水处理得粗品, 经硅胶层析得36 mg (33 %) 标题化合物。

Rf (石油醚 / 乙醚5:1) : 0.42

表III和IV所示化合物按类似于文中标明的实施例方法制备:

表 III (续)

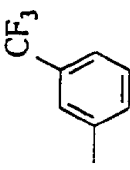
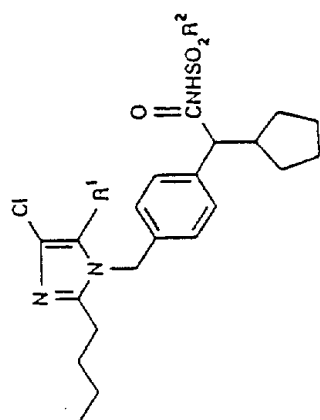
Ex	No.	R ¹	R ²	m.p. °C/R _f ([*])	制备方法类似的实施例
XXIX		CH ₂ OH		102-104°C	IV
XXX		CHO		93-95°C	III
XXXI		CH ₂ OH		124-126°C	IV

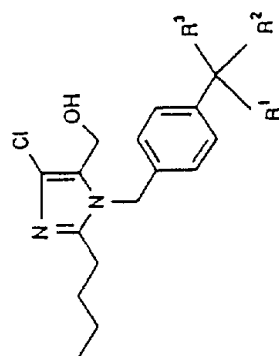
表: III:



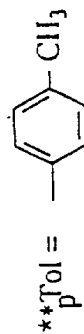
制备方法类似的实施例

Ex	No.	R ¹	R ²	m. p. °C/R _t (*)	
XXII		CHO	-CH ₃	79-81°C	III
XXIII		CH ₂ OH	-CH ₃	94-96°C	IV
XXIV		CHO		96-98°C	III
XXV		CH ₂ OH		188-190°C	IV
XXVI		ClIO		72-74°C	III
XXVII		CH ₂ OH		0.59 (F)	IV
XXVIII		ClIO		80-82°C	III

表 e IV

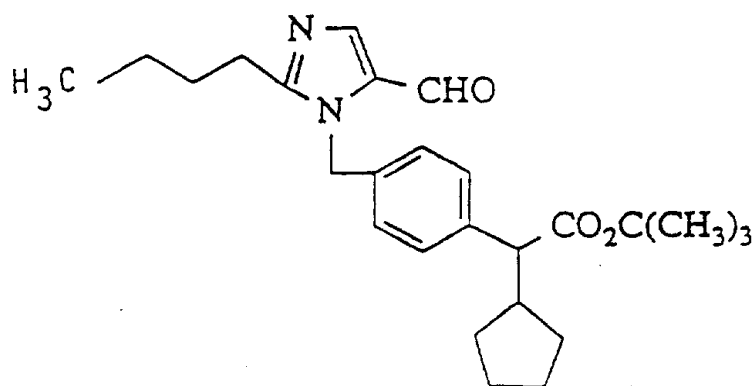


Ex	No.	R ¹	R ²	R ³	R _c (°)	制备方法类 似的实施例
XXXII		-C ₆ H ₅	OH	-COOH	0.10 (F)	rac 14-16/IV
XXXIII		-C ₆ H ₅	OH	-CONH-C(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₅ -OH	0.36 (F)	dia 14-16/IV
XXXIV		-C ₆ H ₅	OH	-CONHSO ₂ p Tol**	0.29 (F)	rac 14-16/IV
XXXV		-C ₆ H ₅	H	-COOH	0.29 (F)	rac 14-17/IV
XXXVI		-C ₆ H ₅	H	-CONH-C(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₅ -OH		
XXXVII		-C ₆ H ₅	H	-CONHSO ₂ p Tol**		



实施例XXXVIII

2-[4-(2-丁基-5-甲酰基-咪唑-1-基)甲基]苯基]-2-环戊基-乙酸



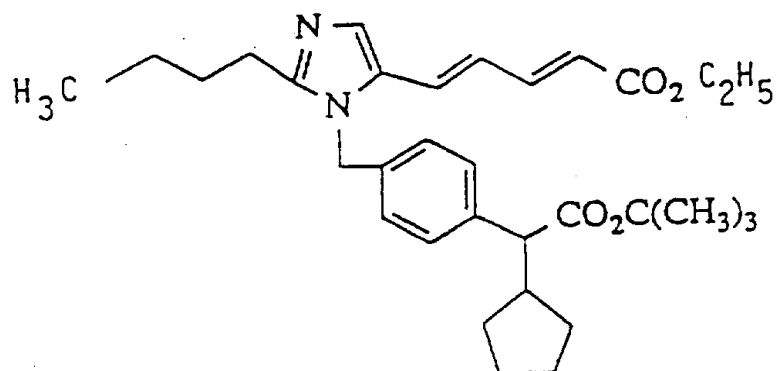
将21.8g(47.5mmol) 2-[4-(2-丁基-4-氯-5-甲酰基-咪唑-1-基-甲基)苯基]-2-环戊基-乙酸叔丁酯的甲醇(200ml)溶液在2.18g钯/活性炭(浓度为5%)和6.47g(47.5mmol)乙酸钠三水合物存在下,在2巴的氢气压力下氢化1小时,将溶液中催化剂滤出,浓缩滤液,残余物以乙酸乙酯/石油醚(1:1)为洗脱剂经硅胶60层析。

产量: 14g(产率70%)

Rf(乙酸乙酯/石油醚-1:1): 0.41

实施例XXXIX

(E, E)-[2-正丁基-1-{(1-叔丁氧羰基-1-环戊基-甲基)苯基-4-基}-甲基]-1H-咪唑-5-基]2,4-戊二烯酸乙酯



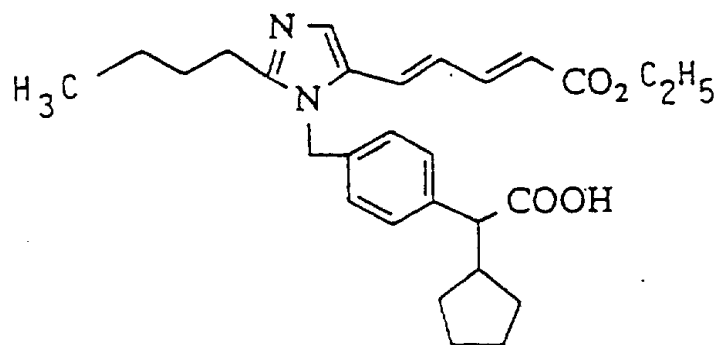
在保护性气体中，将250mg(10.4mmol) 氢化钠(浓度80%) 悬浮于20ml THF中，25℃下滴加2.18g(8.7mmol) 4-磷巴豆酸三乙酯，混合物于25℃下搅拌1小时，滴加2.54g(6.0mmol) 2-[4-(2-正丁基-5-甲酰基-咪唑-1-基-甲基)苯基]-2-环戊基-乙酸叔丁酯的THF(10ml) 溶液。混合物于25℃下搅拌20小时。浓缩后，残余物分配于水/乙酸乙酯中，有机相用硫酸钠干燥，浓缩。残余物经硅胶60层析，以乙酸乙酯/石油醚(1:2) 洗脱。

产量: 1.5g(产率48%)

Rf(乙酸乙酯/石油醚=1:1): 0.55

实施例 XL

(E, E)-[2-正丁基-2-{(1-羧基-1-环戊基)甲基-苯基-4-基)甲基}-1H-咪唑-5-基]-2,4-戊二烯酸乙酯



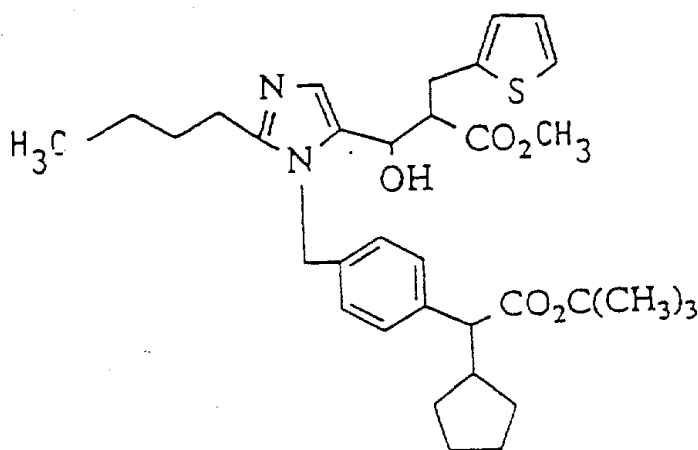
类似于实例II，使1.44g (2.77mmol) 实施例XXXVII化合物反应。

产量: 1.29g (产率: 100%)

Rf (乙酸乙酯/石油醚=1:1): 0.4

实施例XLI

3-[2-正丁基-1-{(1-叔丁氧羰基-1-环戊基)甲基-苯基-4-基}-甲基]-1H-咪唑-5-基]-3-羟基-2-(2-噻吩基)甲基-丙酸甲酯



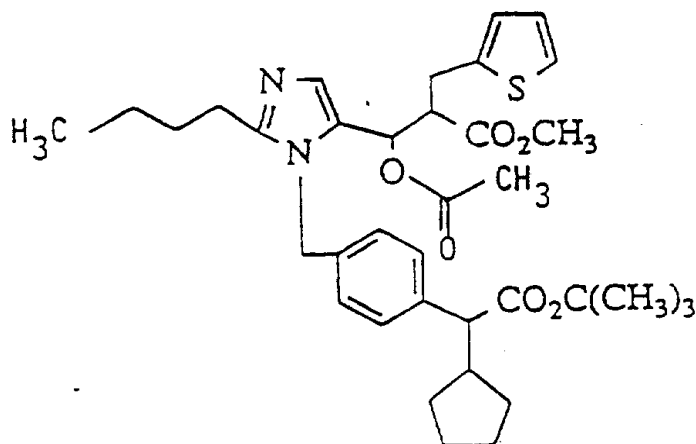
在-78℃下，将7.2ml 1.6M正丁基锂的正己烷溶液在保护性气体中注入1.24g (12.25mmol) N, N-二异丙胺的THF (15ml) 溶液中。反应混合物简单温热至0℃，再冷却至-78℃，加入1.79g (10.5mmol) 3-噻吩基丙酸甲酯的THF (5ml) 溶液。混合物在-78℃下搅拌45分钟，加入2.98g (7.0mmol) 实施例XL化合物THF (5ml) 溶液，混合物于-78℃下搅拌30分钟，然后缓慢温热至25℃，加15ml 饱和氯化铵溶液，混合物用乙酸乙酯洗涤 (50ml × 3)，有机相用硫酸钠干燥，浓缩。残余物经硅胶60层析，以乙酸乙酯/石油醚 (4:1) 洗脱。

产量: 3.0g (产率76%)

Rf (乙酸乙酯 / 石油醚4:1) : 0.37

实施例XLII

3-乙酰氧基-3-[2-正丁基-1-{1-叔丁氧基羰基-1-环戊基)甲基苯基-4-基)甲基]-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩基)甲基丙酸甲酯



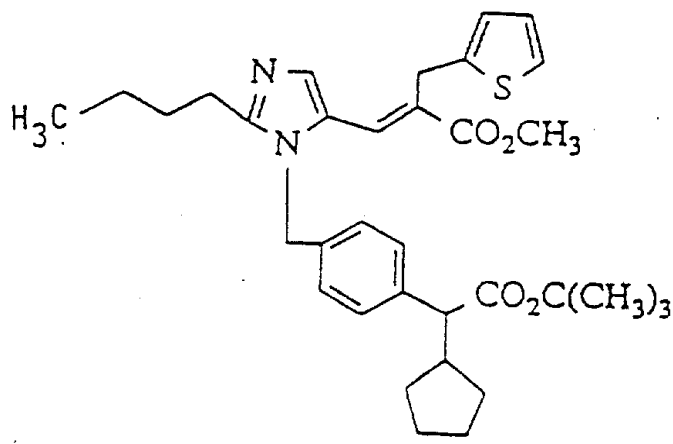
将3.0g (5.0 mmol) 实施例XLI 化合物溶解于70 ml 二氯甲烷中。先后加入220 mg (1.8 mmol) N, N-二甲氨基吡啶(DMAP) 和8.0g (7.95 mmol) 乙酸酐, 混合物在25℃下搅拌2小时, 加150 ml 乙醚, 混合物依次用25 ml 饱和碳酸氢钠溶液和25 ml 饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 浓缩, 残余物经硅胶60层析, 以乙酸乙酯 / 石油醚(1:1) 洗脱。产量: 2.14g (产率67%)

Rf (乙酸乙酯 / 石油醚=1:1) : 0.34

实施例XLIII

(E)-3-[2-丁正基-1-{(1-叔丁氧羰基-1-环戊基)甲

基苯基-4-基)-甲基}-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩基)
甲基-2-丙烯酸甲酯



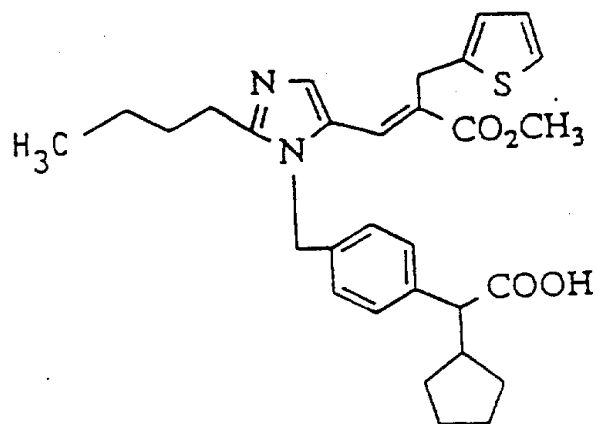
将2.14 g (3.4 mmol) 实施例XLII化合物溶于30 ml 甲苯中。然后加1.28 g (8.4 mmol) 1,8-二氮杂环[5.4.0]十一-7-烯 (DBU)，混合物在80℃下搅拌3.5小时，冷却后，溶于甲苯/水中，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，用硫酸钠干燥，浓缩，残余物经硅胶60层析，以乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。

产量: 1.45 g (产率75%)

Rf (乙酸乙酯/石油醚=1:2) : 0.36

实施例XLIV

(E)-3-[2-丁正基-1-{(1-羧基-1-环戊基)甲基苯基-4-基)-甲基}-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩基)甲基-2-丙烯酸甲酯



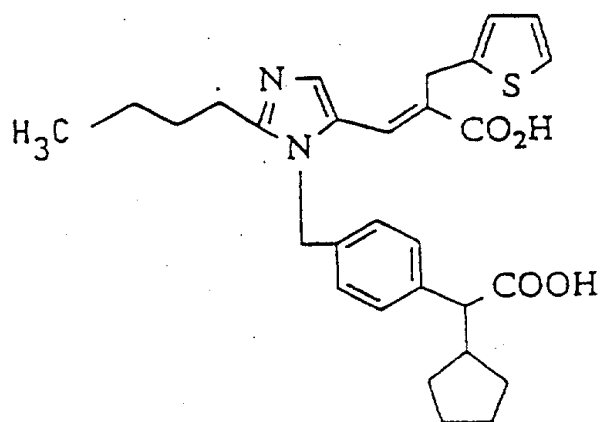
类似于实施例II，使1.39 g (2.4 mmol) 实施例XLIII化合物反应。

产量: 1.25 g (产率100%)

Rf(乙酸乙酯/石油醚=3:1): 0.48

实施例XLV

(E)-3-[2-丁正基-1-{(1-羧基-1-环戊基)甲基苯基-4-基}-甲基]-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩基)甲基-2-丙烯酸



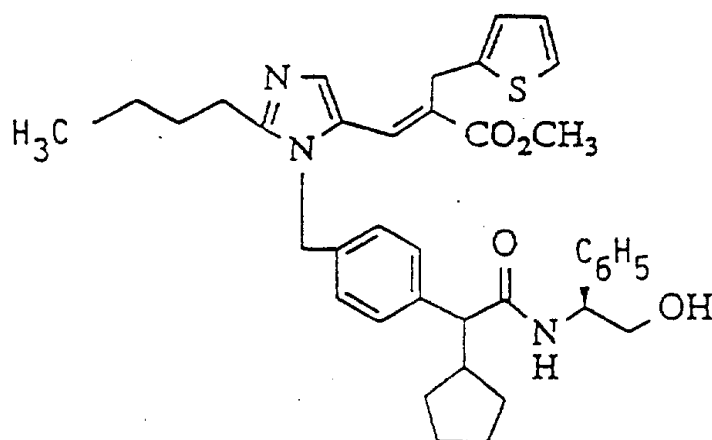
将500 mg (0.96 mmol) 实施例XLIV化合物溶于20 ml 甲醇中，加5 ml 1N NaOH，混合物于25℃下搅拌2小时，用盐酸将反应混合物酸化至PH 1，乙酸乙酯提取(20 ml × 2)，有机相用硫酸钠干燥，浓缩，残余物经硅胶60层析，以乙酸乙酯/甲醇(30:1)洗脱。

产量: 150 mg (产率31%)

Rf (乙酸乙酯/石油醚=10:1) : 0.66

实施例XLVI

(E)-3-[2-丁正基-1-{(1-环戊基-1-L-苯基-甘氨酸氨基甲酰基)甲基苯基-4-基)-甲基}-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩基)甲基-2-丙烯酸甲酯

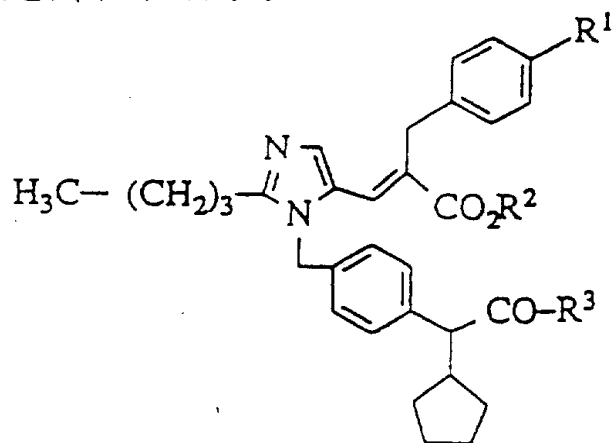


类似于实施例V, 使500 mg (0.96 mmol) 实施例XLV化合物反应,
产量: 270 mg (产率44%)

Rf (乙酸乙酯/石油醚=4:1) : 0.53

表V所示实施例化合物按类似于实施例XLI至XLVI的方法制备。

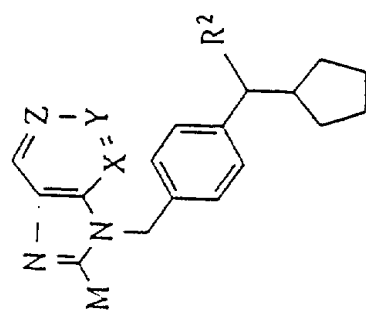
表V



<u>Ex. No.</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>
XLVII	-H	-C ₂ H ₅	-OC(CH ₃) ₃
XLVIII	-OCH ₃	-CH ₃	-OH

表VI 所示实施例化合物按表中所述实施例类似的方法制备。

表 VI



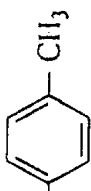
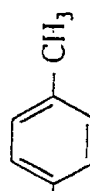
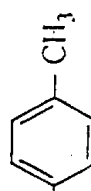
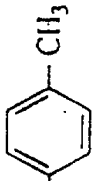
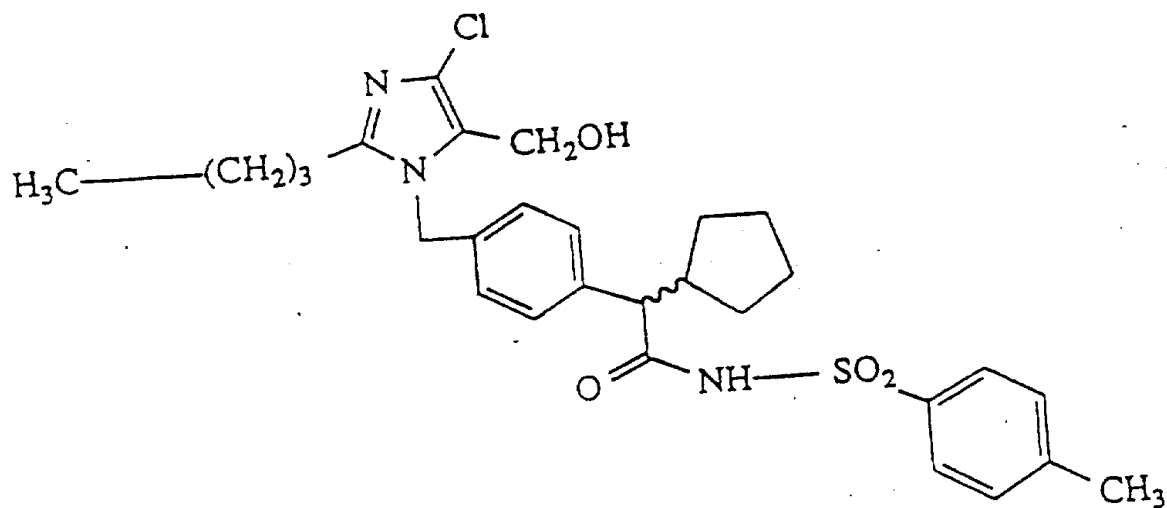
Ex. No.	M	R ²	X	Y	Z	R _t ([•])	制备方法类 似的实施例
XLIX	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	-CO ₂ H	N	CH	CH	0.32 (C)	II
L	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	-CO-NH-SO ₂ - 	N	CH	CH	0.45 (J)	III
LI	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	-CO-NH-SO ₂ - 	N	CH	CH	0.38 (J)	V
LII	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	-CO-NH-SO ₂ - 	N	CH	CH	0.27 (J)	V
LIII	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	-CO ₂ H	HIC	N	CH	0.47 (A)	II
LIV	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	-CO ₂ H	HIC	CH	N	0.40 (A)	II
LV	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	-CO ₂ H	N	HC	C-Br	0.65 (D)	II
LVI	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	 -CONH- 	-N	HC	C-Br	0.14 (K)	V

表 VI (續)

Ex. No.	M	R ²	X	Y	Z	R _f ([°])	制备方法类 似的实施例
LVII	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	-CO-NH-SO ₂ - 	N	HC	C-Br	0.66 (K)	III
LVIII	F ₃ C-	-CO ₂ H	N	HC	CH	0.61 (L)	II
LIX	H ₃ C-CH ₂ -CH=CH-	-CO ₂ H	N	HC	CH	0.52 (J)	II
LX		-CO ₂ H	N	HC	CH	0.60 (A)	II
LXI	C ₂ H ₅	-CO ₂ H	N	HC	CH	0.18 (B)	II

实施例LXII和LXIII



将实施例IV外消旋体手性相分离得下列两个对映体。

- a) N-4-甲基苯磺酰基-2-[4-(2-丁基-4-氯-5-羟甲基-咪唑-1-基-甲基)苯基]-2-环戊基乙酰胺(+)一对映体

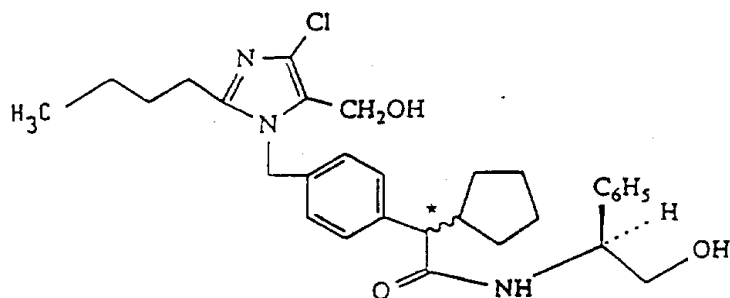
$$\alpha_D^{20} = 99.3 \text{ (C=1, C}_2\text{H}_5\text{OH)} \quad (\text{LXII})$$

- b) N-4-甲基苯磺酰基-2-[4-(2-丁基-4-氯-5-羟甲基-咪唑-1-基-甲基)苯基]-2-环戊基乙酰胺(-)一对映体

$$\alpha_D^{20} = -91.4 \text{ (C=1, C}_2\text{H}_5\text{OH)} \quad (\text{LXIII})$$

实施例LXIV和LXV

2-[4-(2-氯-5-羟甲基-咪唑-1-基-甲基)苯基]-2-环戊基乙酸L-苯基甘氨酸酰胺



将0.1g (2.9 mmol) 硼氢化钠加到1.5g (2.9 mmol) 实施例V化合物的乙醇(25ml) 溶液中。室温下一小时后, 用2N HCl 将反应混合物酸化(PH4) , 用CH₂Cl₂ 提取三次。有机相用硫酸钠干燥, 浓缩, 产物用乙酸乙酯/石油醚结晶。得非对映体的1:1 混合物。

固化点: 112.5℃

产量: 1.0g (产率66%)

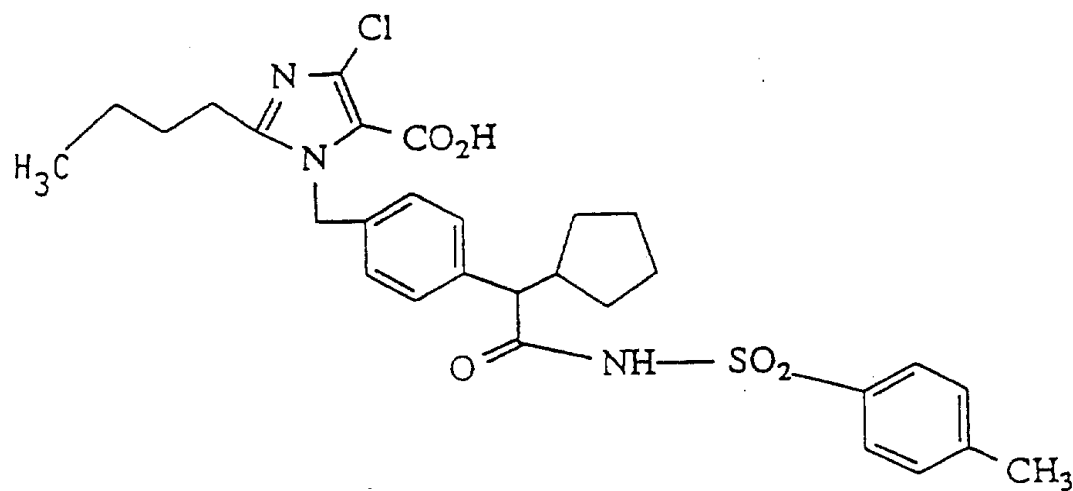
用硅胶层析分离非对映体, 用石油醚/乙酸乙酯(3:7) 洗脱。

非对映体A: 固化点 82—87℃

非对映体B: 固化点 151—154℃

实施例LXVI

N-4- 甲基苯磺酰基-2-[4-(2- 丁基-5- 羧基-4- 氯-咪唑-1- 基- 甲基) - 苯基] -2- 环戊基乙酰胺



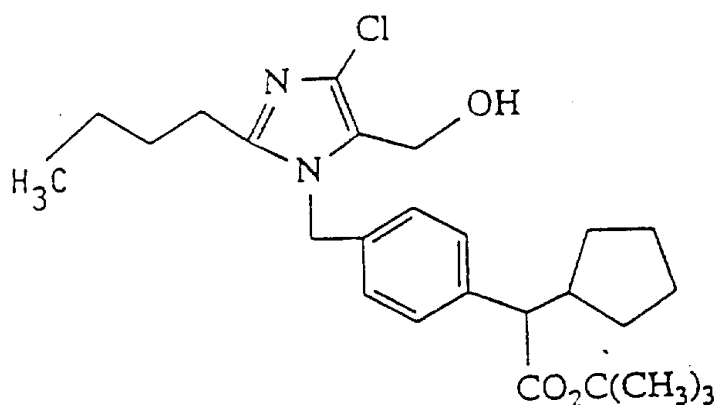
将250 mg (0.45 mmol) 实施例III 化合物溶于2.5 ml (0.45 mmol) 吡啶中, 将162 mg 高锰酸丁基铵溶于1.5 ml 吡啶中, 将其在60℃下加到上述溶液中, 混合物在60℃下搅拌2小时, 蒸发吡啶, 残余物用水溶解, 用稀HCl 酸化, 用乙酸乙酯提取, 浓缩有机相, 残余物经硅胶60层析, 以CH₂Cl₂ / Me OH(10:1) 洗脱。

固化点: 138℃

产量: 90 mg (产率35%)

实施例LXVII

2-[4-(2-丁基-4-氯-5-羟甲基-咪唑-1-基-甲基) 苯基] -2-环戊基乙酸叔丁酯



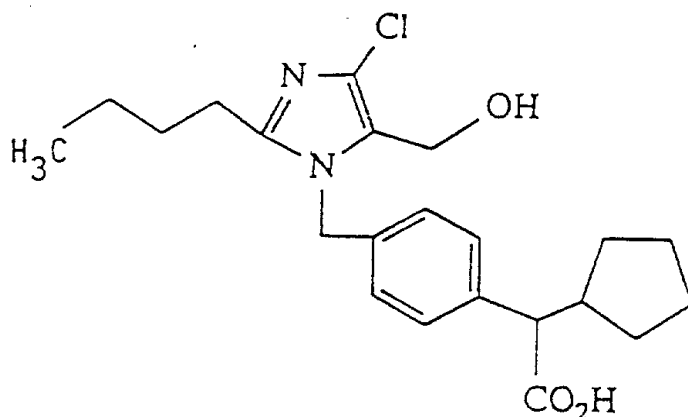
将265 mg (7 mmol) 硼氢化钠加到3.2 g (7 mmol) 实施例I 化合物的Et OH(30 ml) 溶液中, 混合物在25℃下搅拌1小时, 加稀盐酸(PH6) 后, 混合物用CH₂Cl₂ 提取3次, 有机相用硫酸钠干燥, 浓缩。残余物经硅胶60层析, 以乙酸乙酯/石油醚(1:1) 洗脱。

固化点: 112—114℃

产量: 2.4 g (产率74.4%)

实施例LXVIII

2-[4-(2-丁基-4-氯-5-羟甲基-咪唑-1-基-甲基)苯基]-2-环戊基乙酸



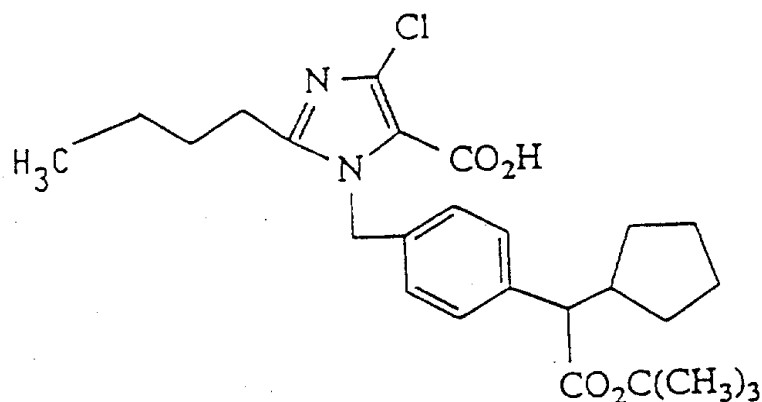
将2.1g(4.5mmol) 实施例IX化合物在10ml 二氯甲烷和10ml 三氟乙酸中室温搅拌5小时。蒸发反应混合物，残余物溶解于二氯甲烷中，水洗，干燥，浓缩，用乙酸乙酯/石油醚(1:1)重结晶。

产量: 0.6g(产率33%)

固化点: 160—163℃

实施例LXIX

2-[4-(2-丁基-5-羧基-4-氯-咪唑-1-基-甲基)苯基]-2-环戊基-乙酸叔丁酯



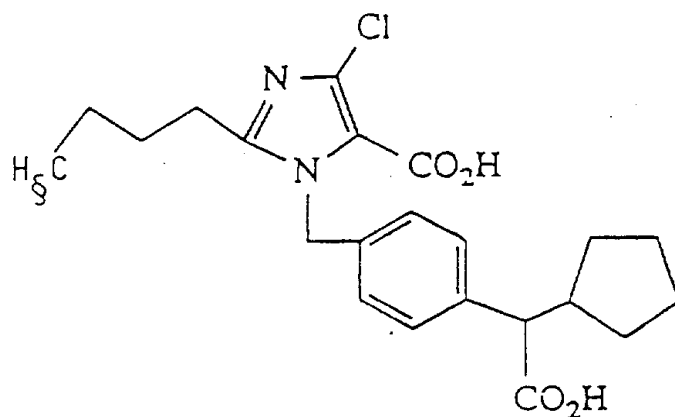
用类似于实施例XCV的方法，将6.9g(15mmol) 实施例I 化合物用高锰酸丁基铵氧化。用乙酸乙酯/石油醚(1:1) 重结晶产物。

产量: 4.3g(产率60.5%)

固化点: 75—80℃

实施例LXX

2-[4-(2-丁基-5-羧基-4-氯-咪唑-1-基-甲基)苯基]-2-环戊基-乙酸



按类似于实施例II的方法，将1.2g(2.5mmol) 实施例LXIX化合物与三氟乙酸反应。残余物用丙酮/水重结晶。

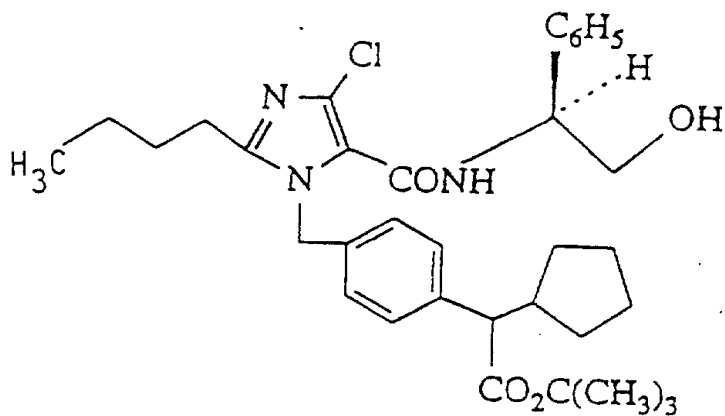
产量: 0.85g(产率81.1%)

固化点: 196—197℃

实施例LXXI

2-[4-(2-丁基-4-氯-5-{N-(2-羟基-1(S)-苯基-乙基)氨基甲酰基}-咪唑-1-基-甲基)苯基]-2-环戊基

乙酸叔丁酯



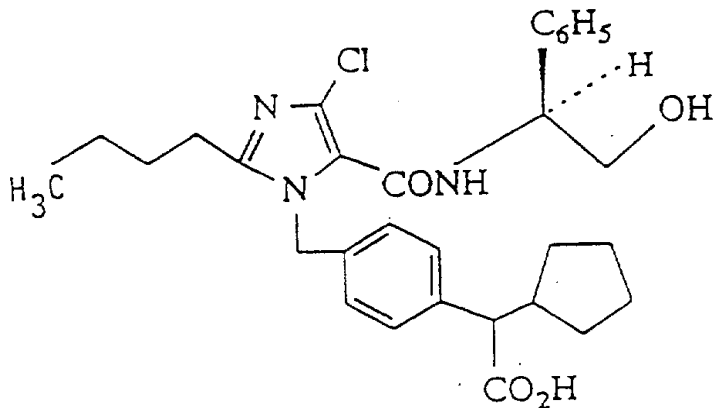
类似于实施例V, 使1.4g (3mmol) 实施例LXIX化合物与L-苯基甘氨酸反应。产物用乙酸乙酯重结晶。得两种非对映体的1:1混合物。

产量: 1.3 g (产率73%)

固化点: 114—118℃

实施例LXXII

2-[4-(2-丁基-4-氯-5-{N-(2-羟基-1(S)-苯基-乙基)氨基甲酰基}-咪唑-1-基-甲基)苯基]-2-环戊基乙酸



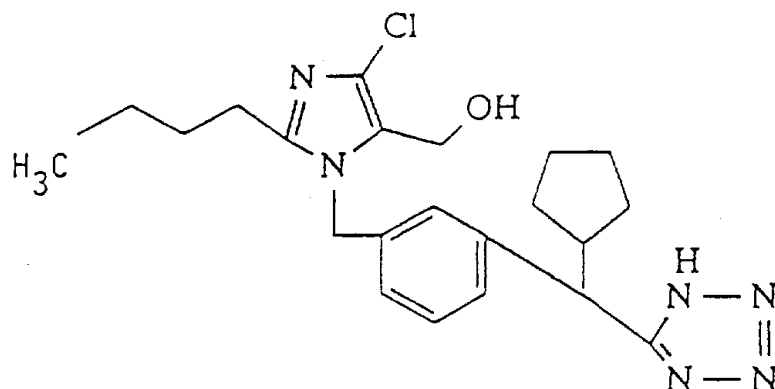
类似于实施例II，使0.8g(1.35mmol) 实施例LXXI 化合物与三氟乙酸反应。产物用乙醇重结晶。得两种非对映体的1:1混合物。

产量: 0.56g(产率17.4%)

固化点: 183—189℃

实施例LXXIII

2-丁基-4-氯-1-(4-(1-环戊基-1-四唑-5-基)-甲基-苄基)-5-羟甲基-咪唑



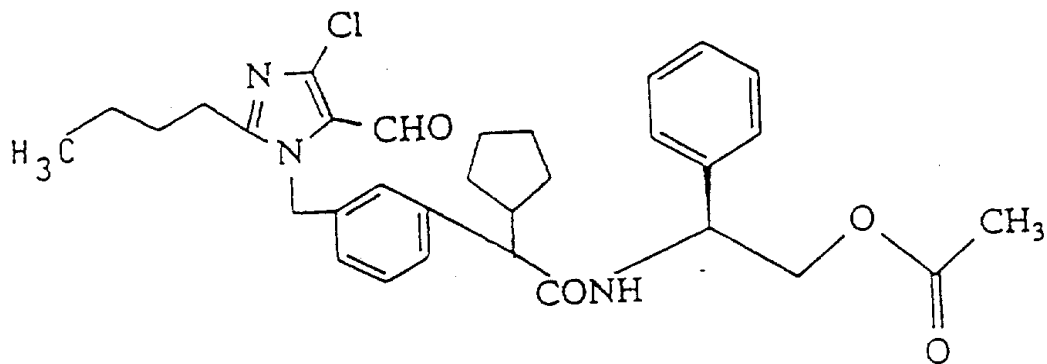
将630mg(1.04mmol) 2-丁基-4-氯-1-(4-(1-环戊基-1-(2-三苯甲基-四唑-5-基)-甲基-苄基)-5-羟甲基-咪唑与5ml 三氟乙酸的混合物在室温下搅拌4天，用2M氢氧化钠溶液调节至PH=13，与乙醚混合振荡。用1M盐酸将水相调节至PH=5，吸滤出所得沉淀物，水洗，真空下用五氟化磷干燥。

产量: 217mg

Rf(二氯甲烷/甲醇=10:1): 0.31

实施例LXXIV

2-[3-(2-丁基-4-氯-甲酰基-咪唑-1-基-甲基)苯基]-2-环戊基乙酸 L-苯基甘氨酸醇酰胺 0-乙酸酯

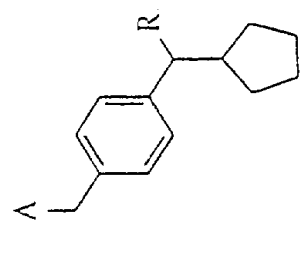


将1.7g(3.02mmol) 2-[3-(2-丁基-4-氯-5-甲酰基-咪唑-1-基-甲基)-苯基]-2-环戊基-乙酸 L-苯基甘氨酸醇酰胺与0.34g(3.3mmol) 乙酸酐、0.46g(4.5mmol) 三乙氨和36mg(0.3mmol) 4-(N,N-二甲基氨基)-吡啶在室温下共同搅拌。4小时后,将混合物倒入乙醚/水中,有机相用碳酸氢钠水溶液和1M盐酸洗涤,干燥(硫酸钠)蒸发。层析提纯(硅胶60, Merck, 二氯甲烷:甲醇=100:1)得670mg产物

Rf(二氯甲烷/甲醇=20:1):0.55

表VII, VIII和IX所示实施例化合物用类似于表中所列实施例的方法制得。

表 VII



Ex. No.	A	R	$R_f(^{\circ})$	制备方法类 似的实施例 n y to
LXXV		$-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	0.23 (CH_2Cl_2)	I
LXXVI		$-\text{COOH}$	0.19 C	II
LXXVII		$-\text{CONHISO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}_3$	0.69 A	III
LXXVIII		$-\text{CONH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}$	0.36 C	V
LXXIX		$-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	0.51 (M)	I

表 VII (续)

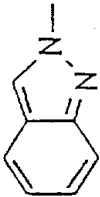
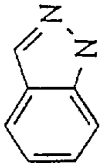
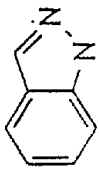
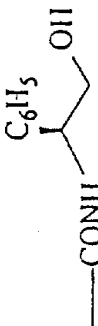
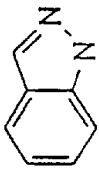
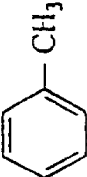
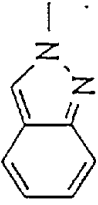
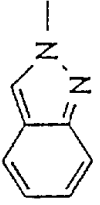
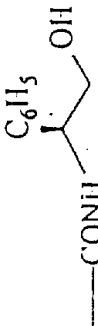
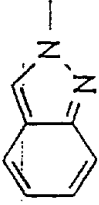
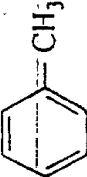
Ex. No.	A	R	R ¹ (*)	制备方法类 似的实施例
LXXX		-CO ₂ C(CH ₃) ₃	0.35 (M)	I
LXXXI		-COOH	0.34 C	II
LXXXII			0.43 C	V
LXXXIII		-CONHSO ₂ - 	0.20 B	III
LXXXIV		-COOH	0.31 C	II
LXXXV			0.39/0.42 C	V
LXXXVI		-CONHSO ₂ - 	0.13 B	III

表 VII (续)

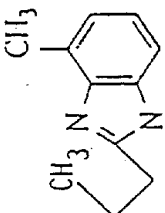
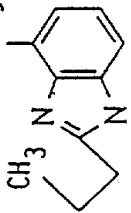
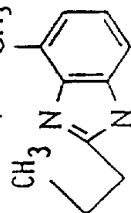
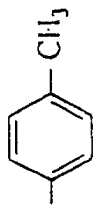
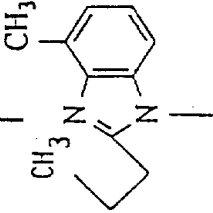
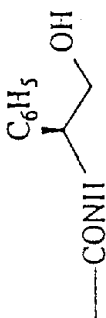
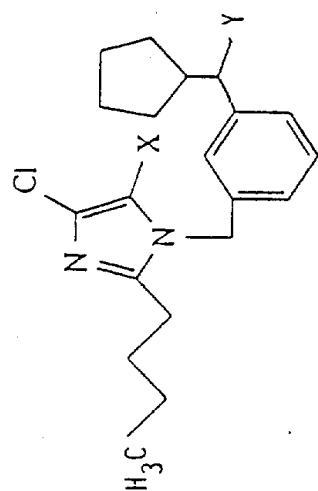
Ex. No.	A	R	R ^t (°)	制备方法类 似的实施例
LXXXVII		-CO ₂ C(CH ₃) ₃	0.46 E	I
LXXXVIII		-COOH	0.10 E	II
LXXXIX		-CONHISO ₂ - 	0.36 C	III
XC			0.10 C	V

表 VIII



Ex. No.	X	Y	R_f (°)	制备方法类 似的实施例
XC I	-CHO	$-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	0.25 (N)	I
XC II	-CHO	-COOH	0.45 (C)	II
XC III	$-\text{CH}_2\text{OH}$	-COOH	0.21 (C)	II
XC IV	$-\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	0.05 (M)	IV
XC V	-CHO	$-\text{CONH}\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	0.49 (A)	III
XC VI	-CHO	$-\text{CONH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$	0.16 (B)	V
XC VII	$-\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CONH}\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	0.35 (C)	VI

表 VIII (续)

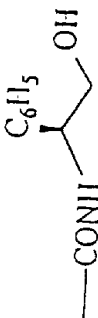
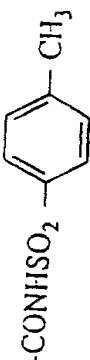
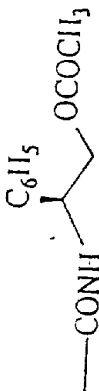
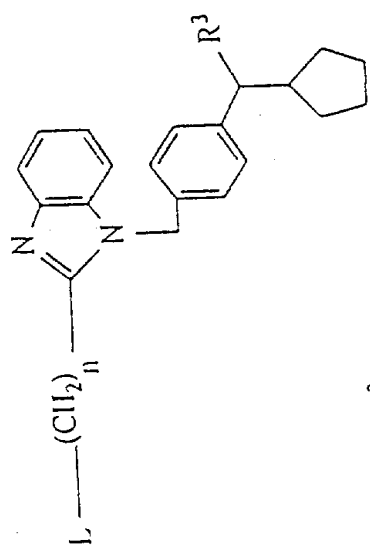
Ex. No.	X	Y	R _f (*)	制备方法类 似的实施例
XCVIII	-CH ₂ OH		0.23 (C)	IV
XCIX	-COOH		0.31 (A)	XCVI
C	-CHO		0.32 (A)	XCVII

表 IX



Ex. No.	L	n	R ³	R _f	制备方法类 似的实施例
CI	-CO ₂ CH ₃	3	-CONHCO ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃	0.36 (C)	III
CII	-CO ₂ CH ₃	3	-CONH-CH(C ₆ H ₅)-CH ₂ -OH	0.49 (A)	IV

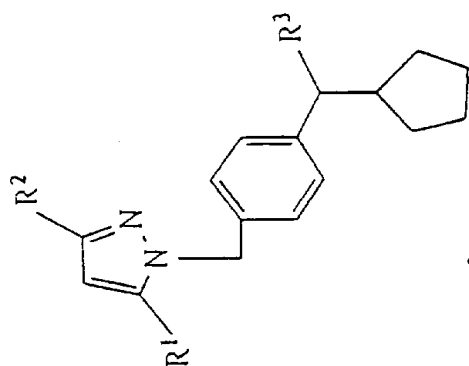
表X所示实施例化合物按类似于实施例II和V的方法制备

表 X

Ex. No.	L	n	R ³	制备方法 类似的 实施例	MS
CIII	H ₃ C-CO-NH-	3	-CO ₂ H	II	(DCI): 434 (M ⁺ H, 100%)
CIV	H ₃ C-CO-NH-	3	CONH OH	V (DECI HOBT)	(FAB): 553 (M ⁺ H, 100%)

表XI所示实施例化合物按类似于表中所列实施例的方法制备。

表 XI



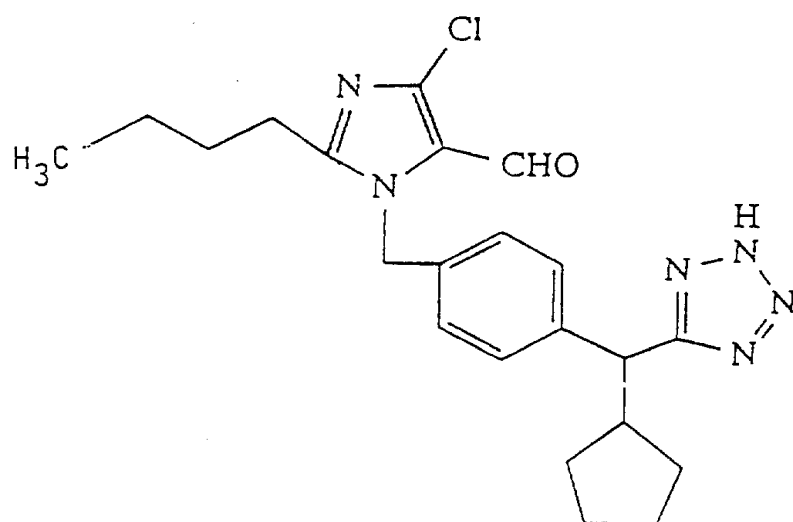
制备方法类
似的实施例

MS

Ex. No.	R ¹	R ²	R ³	制备方法类 似的实施例	MS
CV	H	H	COOH	II	(EI): 248 (M ⁺ , 40%), 148 (100%)
CVI	COOCH ₃	COOCH ₃	COOH	II	(FAB): 401 (M ⁺ H, 100%)
CVII	H ₃ C-(CH ₂) ₄ -	COOH	COOH	II	(SIMS): 505 (M ⁺ Ag) 421 (M ⁺ Na)
CVIII	COOCH ₃	COOCH ₃		IV* (with DCC, HOBt)	(FAB): 520 (M ⁺ H, 100%)

实施例CIX

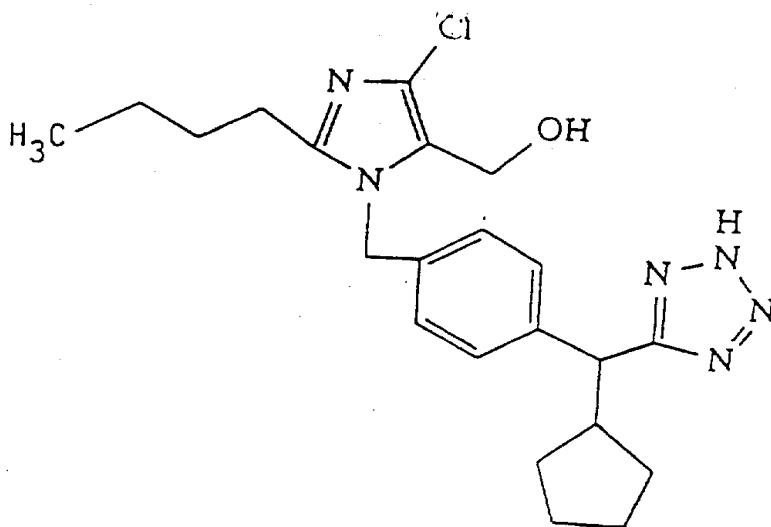
5- { 1- 环戊基-1-[4-(2- 丁基-4- 氯-5- 甲酰基-咪唑-1-基-甲基) - 苯基] - 甲基} - 四唑



将实施例26化合物(1.7 g; 2.5 mmol) 在4N HCl / 二氧六环(160 ml) 中搅拌过夜, 用1N氢氧化钠溶液碱化, 浓缩, 残余物分配于水和乙醚中, 将水相酸化, 用乙醚提取, 干燥有机相。浓缩得0.89 g 黄色油状物[产率83.9 %; Rf 0.29(二氯甲烷: 甲醇=10:1)]

实施例CX

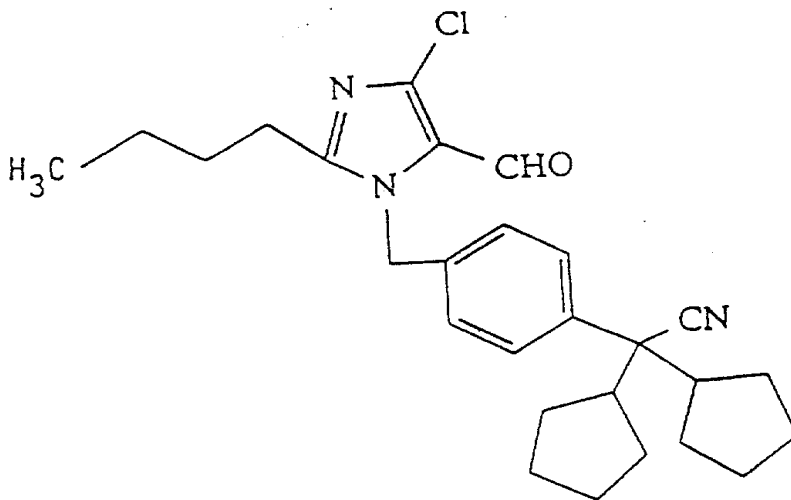
5- { 1- 环戊基-1-[4-(2- 丁基-4- 氯-5- 羟甲基-咪唑-1-基-甲基) - 苯基] - 甲基} - 四唑



将硼氢化钠(36mg; 0.94mmol) 加到实施例20 化合物(400mg; 0.94mmol) 的甲醇(100ml) 溶液中, 混合物搅拌过夜, 为使反应完全, 将溶液浓缩至5ml, 加同量的硼氢化钠, 混合物搅拌过夜。浓缩后, 向残余物中加1M KHSO₄, 混合物用乙酸乙酯提取, 干燥有机相, 浓缩, 用HPLC(Licroprep RP18, 35—80%乙腈/水/0.05%三氟乙酸) 提纯得72mg 白色固体(产率18%)

实施例CXI

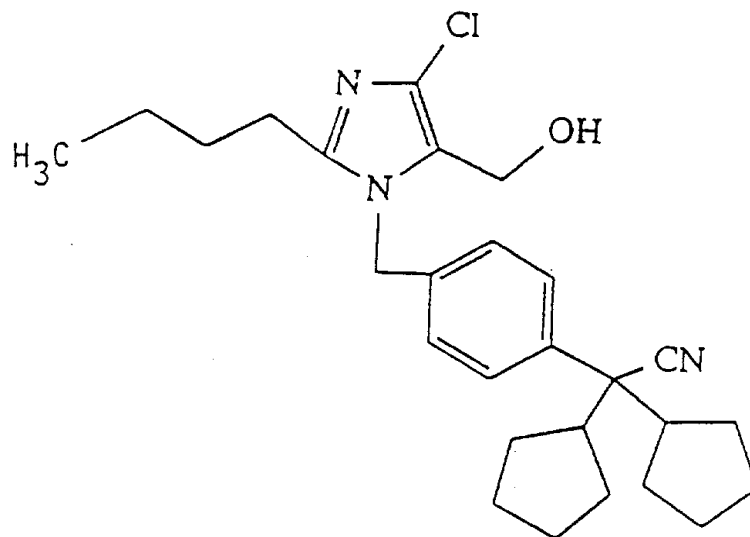
2, 2-二环戊基-2-[4-(2-丁基-4-氯-5-甲酰基-咪唑-1-基-甲基) -苯基] -乙腈



按类似于实施例26的方法，将实施例27化合物(0.93g; 2.7mmol) 烷基化，经硅胶层析(甲苯/乙酸乙酯，梯度洗脱) 得1.3g黄色油状物[产率54%; Rf 0.57(甲苯: 乙酸乙酯=5:1)]

实施例CXII

2, 2-二环戊基-2-[4-(2-丁基-4-氯-5-羟甲基-咪唑-1-基-甲基) -苯基] -乙腈

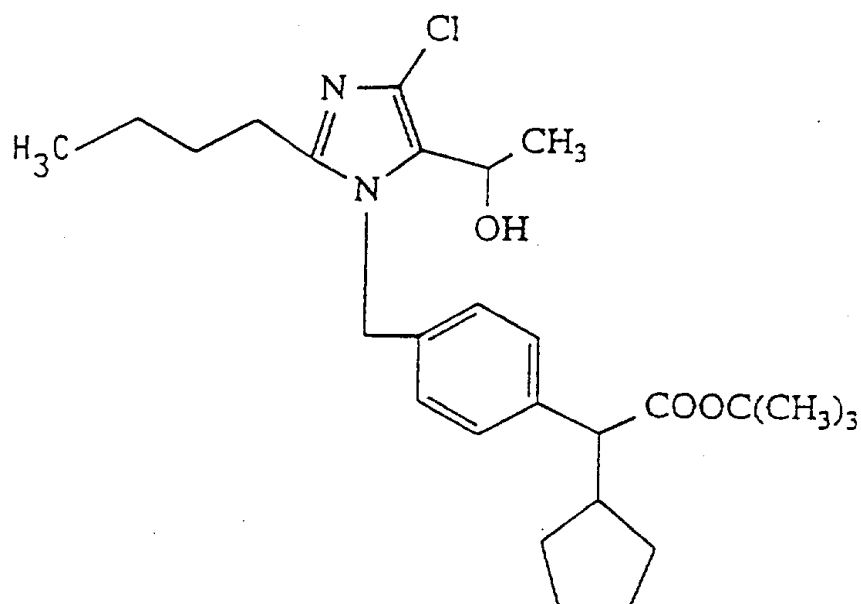


将1M氢化二异丁基铝/四氢呋喃(0.48ml) 在10℃和氩气氛中滴加到实施例XCI化合物(100mg; 0.22mmol) 的甲苯(4ml) 溶液中，混合物于室温下搅拌过夜。加水(0.5ml) 后，将该乳液加到剧烈搅拌的5%浓度的硫酸中，调节至PH7，用乙醚提取。有机相干燥、浓缩，随后经硅胶层析(二氯甲烷: 甲醇=20:1) 得58mg油状物[产率59%; Rf 0.44(二氯甲烷: 甲醇=20:1)]

实施例CXIII

2- { 4- [2-丁基-4-氯-5-(1-羟基) -乙基-咪唑-1

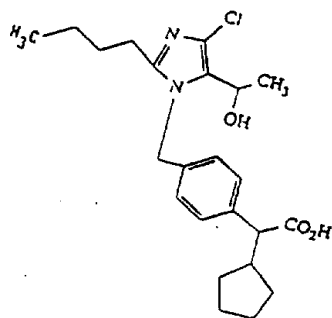
- 基- 甲基) - 苯基} - 2- 环戊基- 乙酸叔丁酯



在 -78°C 和氩气氛中，将 $3\text{ M MeMgCl} / \text{THF}$ (0.18 ml ; 0.55 mmol) 加到实施例I 化合物 (230 mg ; 0.50 mmol) 的四氢呋喃 (5 ml) 溶液中，混合物在室温下搅拌过夜。浓缩后，将残余物溶于乙酸乙酯中，用 5% Na_2CO_3 溶液洗两次，再用饱和氯化钠溶液洗两次，干燥、浓缩得 206 mg 油状物 [产率 93.9% ; $\text{Rf} 0.10$ (二氯甲烷: 乙酸乙酯 = $10:1$)]

实施例CXIV

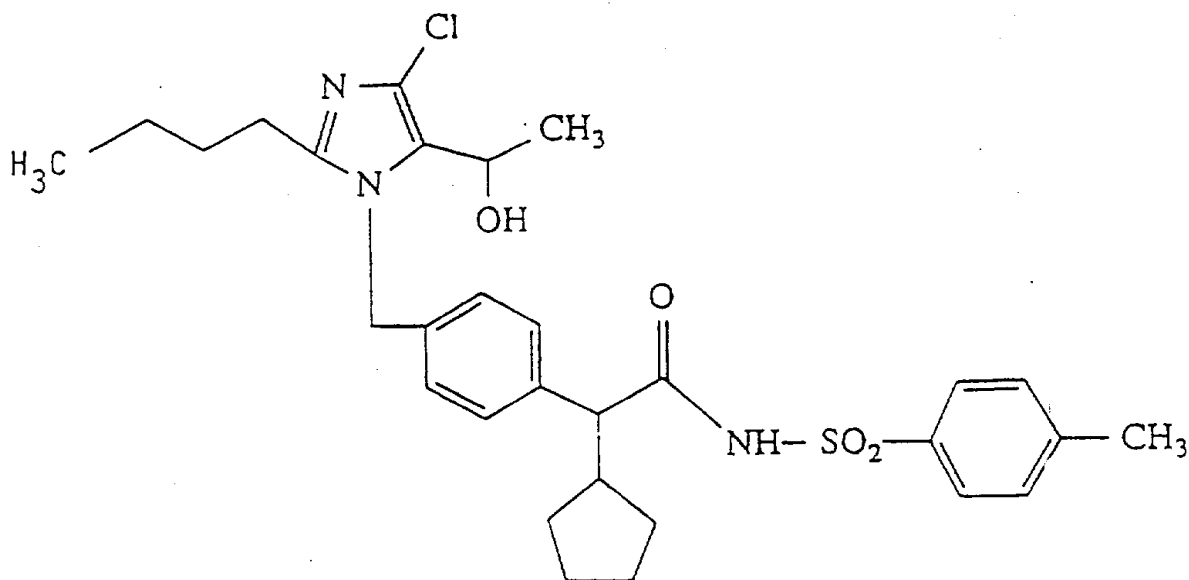
2- { 4- [2- 丁基- 4- 氯- 5- (1- 羟基) - 乙基- 咪唑- 1- 基- 甲基) - 苯基} - 2- 环戊基- 乙酸



将实施例CXIII (356 mg; 0.38 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 ml) 和三氟乙酸 (10 ml) 中, 在室温下保持1.5小时, 然后浓缩。将水加到残余物中, 混合物用饱和碳酸氢钠溶液调节至PH3, 用乙醚提取。干燥、浓缩, 经硅胶层析 (二氯甲烷: 甲醇=20:1) 得97 mg 无色、无定形物 [产率29 % Rf 0.33 (二氯甲烷: 甲醇: 乙酸=20:1:0.1)]

实施例CXV

N-4-甲基苯磺酰基-2-{4-[2-丁基-4-氯-5-(1-羟基-乙基)-咪唑-1-基-甲基]-苯基}-2-环戊基-乙酰胺

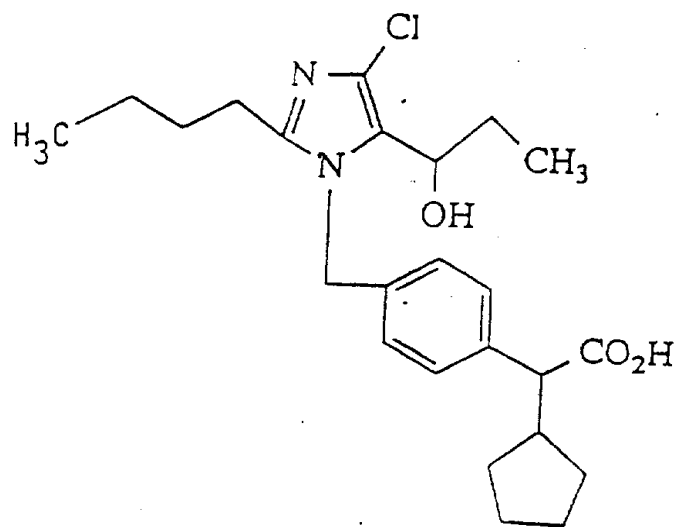


在0℃和氩气氛中, 将80%氢氧化钠/石蜡油分散体 (60 mg; 0.2

mmol) 加到实施例III化合物(100mg; 0.18mmol) 的THF(5ml) 溶液中, 混合物在室温下搅拌15分钟, 然后0℃下加3M MeMgCl / THF (0.1ml), 混合物室温下搅拌40小时。反应液用1M KHSO₄ 溶液酸化至PH3, 用乙酸乙酯提取3次, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 干燥、浓缩。硅胶层析得36mg 部分固体物质[产率36%; Rf 0.25(二氯甲烷: 甲酯: 浓氨水=10:1:0.1)]

实施例CXVI

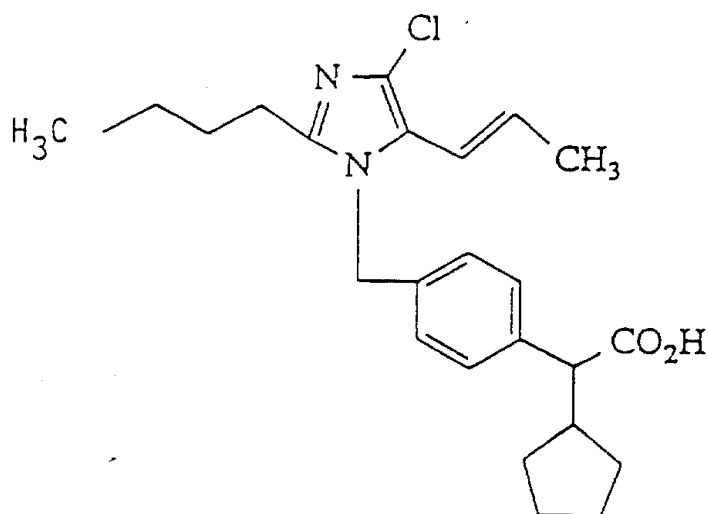
2- { 4- [2- 丁基- 4- 氯- 5- (1- 羟基) - 丙基- 咪唑- 1- 基- 甲基) - 苯基} - 2- 环戊基- 乙酸



在-20℃和氩气氛中, 将3M 乙基溴化镁 / 乙醚(2.1ml) 滴加到实施例II化合物(1.13mg; 1.2mmol) 的THF(100ml) 溶液中, (直至用TLC测定没有原料为至)。加1M KHSO₄ 溶液后, 用乙提取混合物, 有机相干燥、浓缩, 用HPLC(Licrosorp RP18, 40—90%乙腈 / 水 / 0.05%三氟乙酸) 提纯, 得189mg 白色固体[产率36%; Rf 0.50(二氯甲烷: 乙酸乙酯: 乙酸=5:2:0.1)]

实施例CXVII

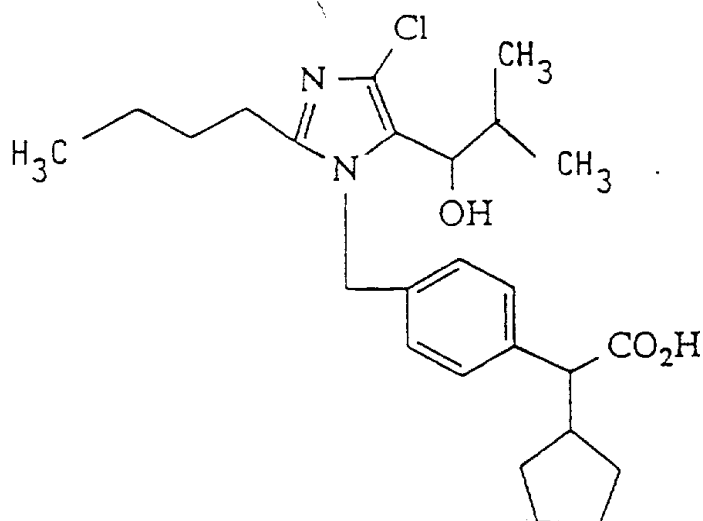
2- { 4- [2- 丁基- 4- 氯- 5- (1- 丙烯- 1- 咪唑- 1- 基- 甲基) - 苯基} - 2- 环戊基- 乙酸



将实施例CXVI 化合物用HPLC提纯, 得19 mg 白色固体(产率3.8%) , 非极性付产品。

实施例CXVIII

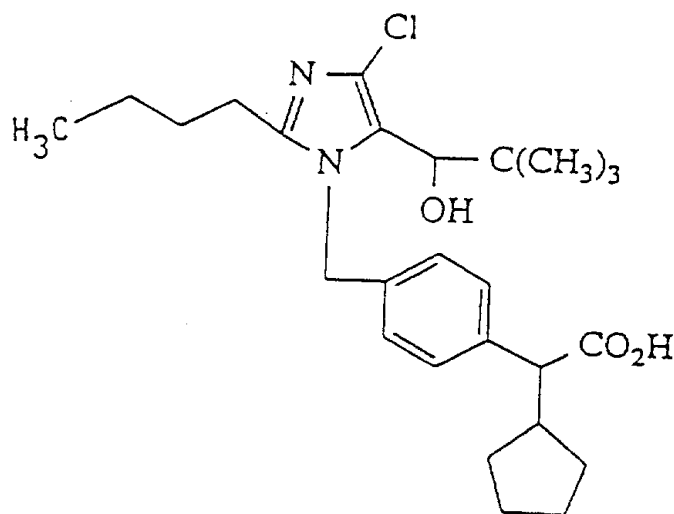
2- { 4- [2- 丁基- 4- 氯- 5- (1- 羟基) - 异丁基- 咪唑- 1- 基- 甲基) - 苯基} - 2- 环戊基- 乙酸



类似于实施例CXVII，用异丙基氯化镁和实施例II化合物(1.13 g 粗品; 1.2 mmol)，制得113 mg 白色固体(产率: 21%; Rf 0.50)

实施例CXIX

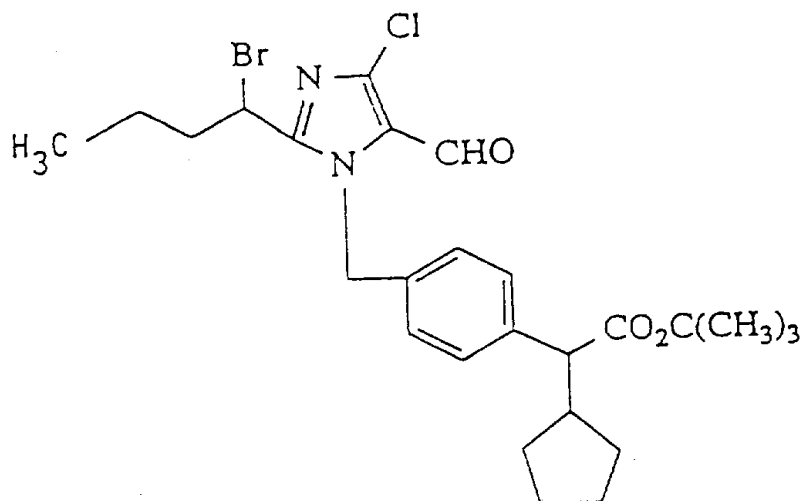
2- { 4- [2- 丁基- 4- 氯- 5- (1- 羟基) - 新戊基- 咪唑- 1- 基- 甲基) - 苯基} - 2- 环戊基- 乙酸



类似于实施例CXVII，用叔丁基氯化镁由实施例II化合物(1.13 g 粗品; 1.2 mmol)，制得68 mg 白色固体(产率: 12%; Rf 0.50)

实施例CXX

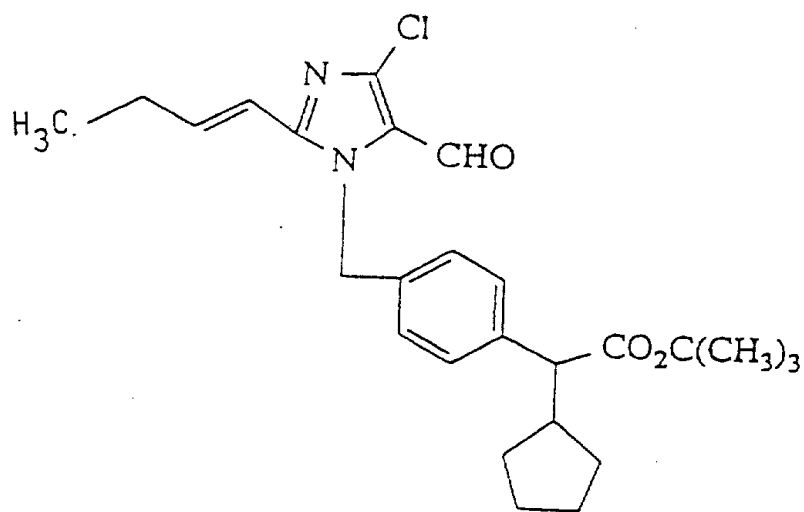
2- { 4- [2- (1- 溴- 丁基) - 4- 氯- 5- 甲酰基- 咪唑- 1- 基- 甲基) - 苯基} - 2- 环戊基- 乙酸叔丁酯



类似于实施例24，由实施例I化合物(15g; 33mmol)经硅胶层析(己烷:乙酸乙酯=5:1)得7.7g黄色油状物[产率43%, Rf 0.46(二氯甲烷)]

实施例CXXI

2- { 4- [2- (1- 丁烯-1-基) - 4- 氯- 5- 甲酰基- 咪唑- 1- 基- 甲基] - 苯基} - 2- 环戊基- 乙酸叔丁酯

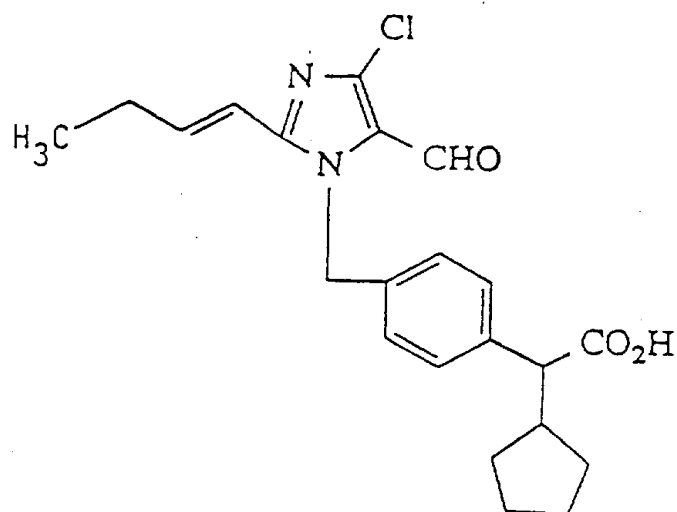


将DBU(5.3ml, 35mmol)加到实施例CXX化合物(7.7g; 14mmol)的THF(250ml)溶液中,混合物静置3天。加水并用乙醚提取后,有机相用稀盐酸洗涤、干燥并浓缩,残余物经硅胶层析(二氯甲烷)得

4.4 g 油状物(产率67 %; Rf 0.2)

实施例CXXII

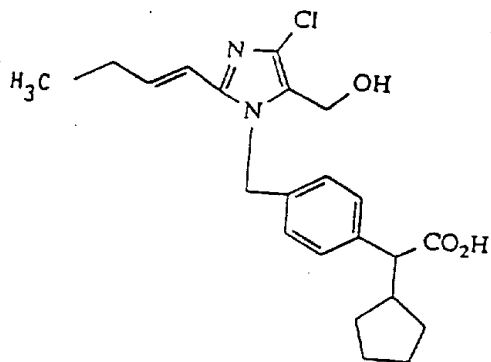
2- { 4- [2- (1- 丁烯-1- 基) - 4- 氯- 5- 甲酰基- 咪唑- 1- 基- 甲基] - 苯基} - 2- 环戊基- 乙酸



类似于实施例CXIII, 将实施例CXXI 化合物(4.6 g; 9.6 mmol) 酯裂解得3.5 g 黄色油状物[产率91 %; Rf 0.40 (二氯甲烷: 甲醇=20:1)]

实施例CXXIII

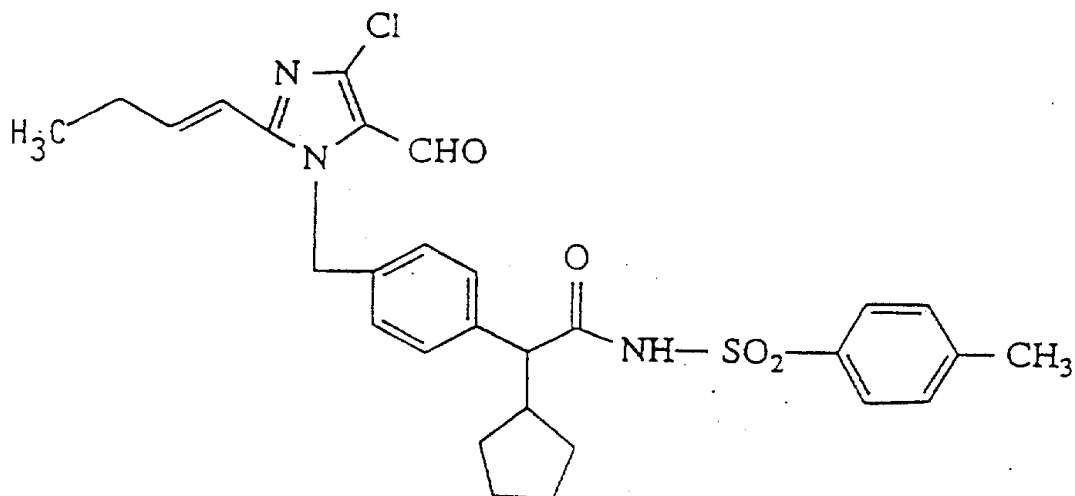
2- { 4- [2- (1- 丁烯-1- 基) - 4- 氯- 5- 羟甲基- 咪唑- 1- 基- 甲基] - 苯基} - 2- 环戊基- 乙酸



类似于实施例CIX，将实施例CXXI化合物(68mg; 0.17mmol)还原，经硅胶层析(二氯甲烷: 甲醇=20:1)得30mg白色固体(产率44%; Rf 0.18)

实施例CXXIV

N-4-甲基苯磺酰基-2-{4-[2-丁烯-1-基)-4-氯-5-甲酰基-咪唑-1-基-甲基)-苯基}-2-环戊基-乙酰胺

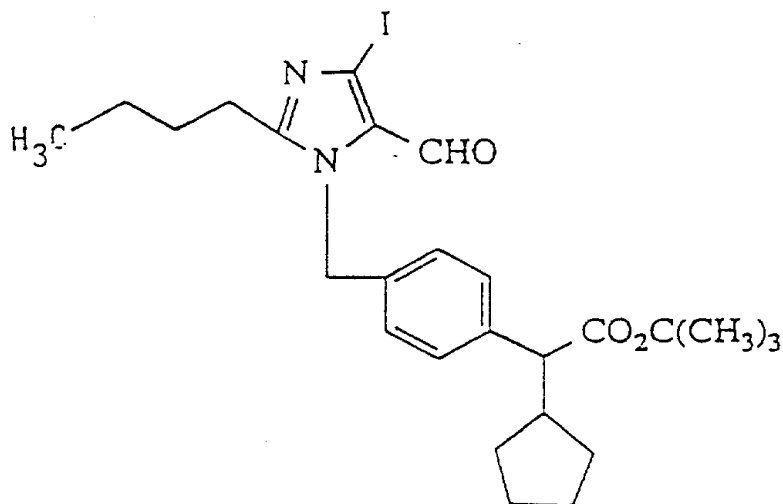


将数滴DBU和甲苯磺酰基异氰酸酯(0.62ml; 4.1mmol)加到实施例CXXIII化合物(1.5g; 3.7mmol)溶液中，混合物沸腾回流过夜。浓缩并用硅胶层析(二氯甲烷: 甲醇: 浓氨水=20:1:0.1)得1.5g淡黄色固体[产率72%; m.p. 99℃; Rf 0.39(二氯甲烷: 甲醇: 浓氨水=

10:1:0.1)]

实施例CXXV

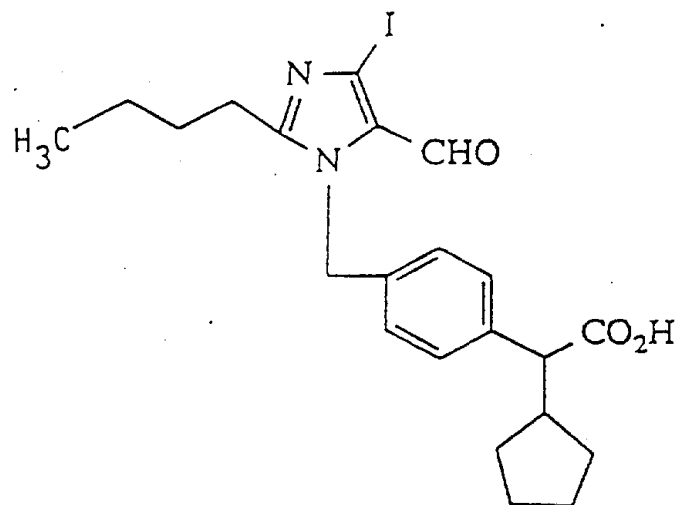
2-[4-(2-丁基-5-甲酰基-4-碘-咪唑-1-基-甲基)
-苯基} -2-环戊基-乙酸叔丁酯



类似于实施例26，将实施例29化合物(9.3 g; 33 mmol) 与实施例3化合物(11.8 g; 33 mmol) 偶合，经硅胶层析(石油醚: 二氯甲烷=1:1) 后得12.7 g 黄色固体[产率70 %; m. p. 95—97 °C; Rf 0.18(二氯甲烷)]

实施例CXXVI

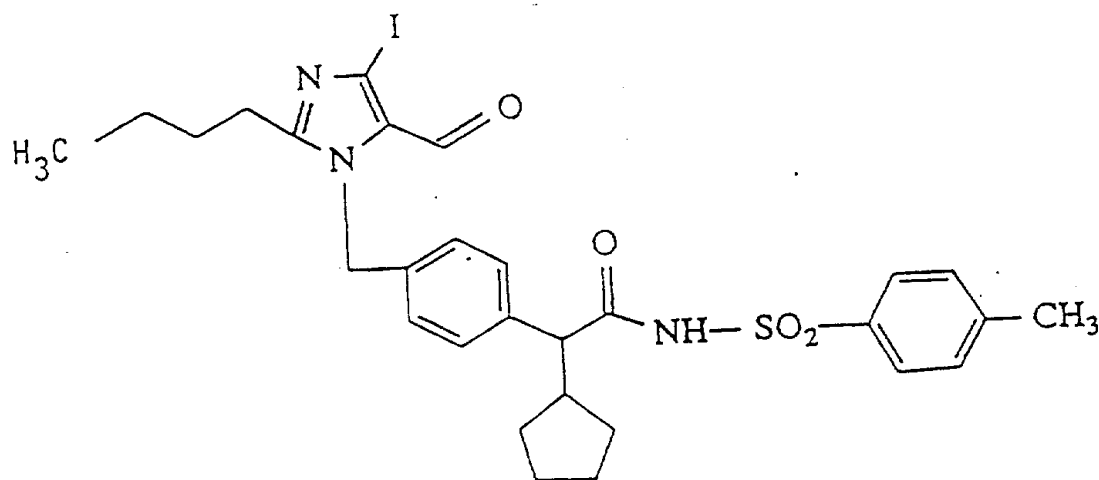
2-[4-(2-丁基-5-甲酰基-4-碘-咪唑-1-基-甲基)
-苯基} -2-环戊基-乙酸



类似于实施例CXXIV，将实施例CXXV化合物(3.4g; 6.2mmol)酯裂解得3.15g黄色树脂状物[理论产量: 3.05g; Rf 0.21(二氯甲烷: 甲醇: 浓氨水=10:1:0.1)]

实施例CXXVII

N-4-甲苯磺酰基-2-[4-(2-丁基-5-甲酰基-4-碘-咪唑-1-基-甲基)-苯基]-2-环戊基-乙酰胺

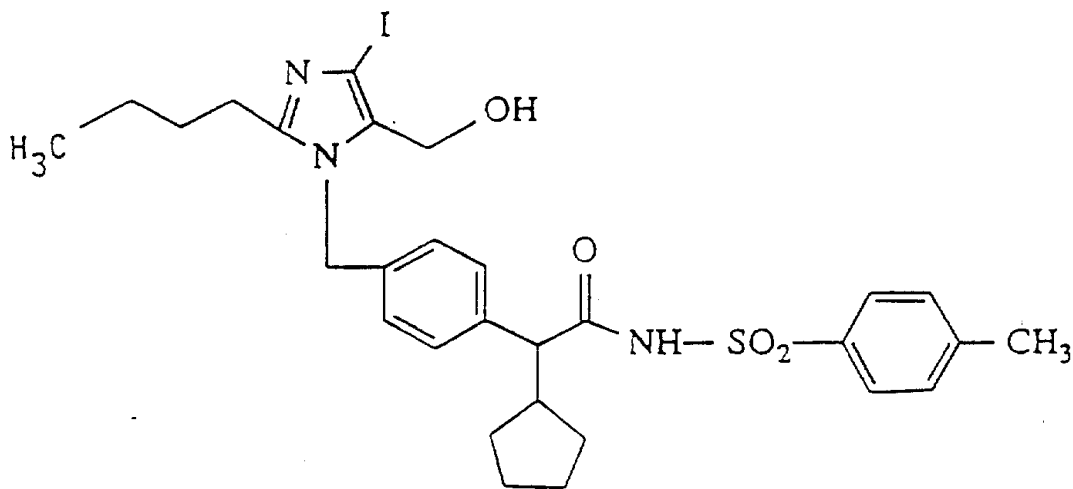


类似于实施例CXXIII，使实施例CXXVI化合物(2.55g; 5.16mmol)反应，经硅胶层析(二氯甲烷: 甲醇: 浓氨水=20:1:0.1)得2.32g固体泡沫[产率69%; Rf 0.40(二氯甲烷: 甲醇: 浓氨水=10:1:0.1)]

: 0.1)]

实施例 CXXVII I

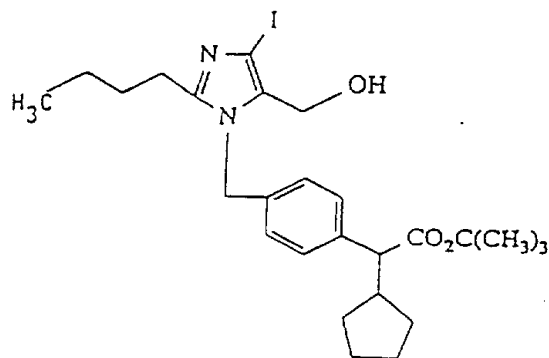
N-4- 甲苯磺酰基-2-[4-(2- 丁基-5- 羟甲基-4- 碘- 咪唑-1- 基- 甲基) - 苯基] -2- 环戊基- 乙酰胺



类似于实施例CIX, 将实施例CXXVII化合物(1.3g; 2.0mmol)还原, 经硅胶层析(二氯甲烷: 甲醇=20:1)得1.1g白色固体(产率85%; Rf 0.19)。

实施例CXXIX

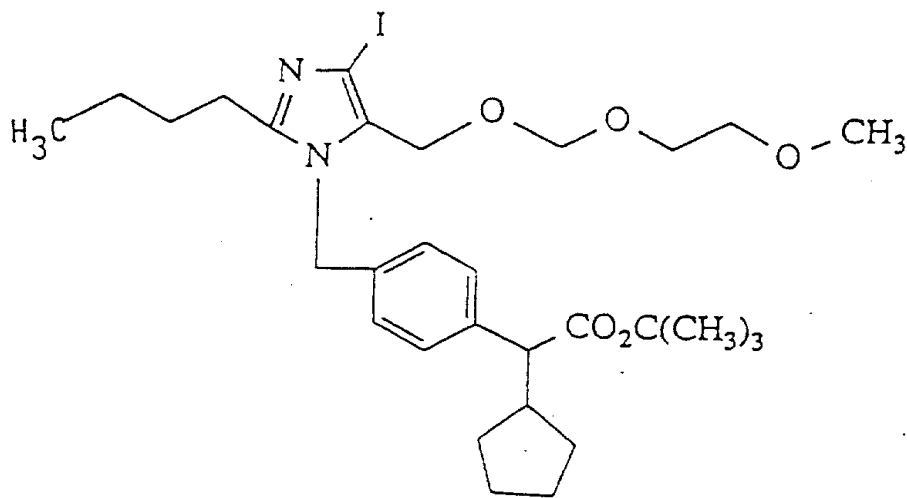
2-[4-(2-丁基-5-羟甲基-4-碘-咪唑-1-基-甲基)-苯基]-2-环戊基-乙酸叔丁酯



类似于实施例CIX，将实施例CXXV化合物(5.4g; 9.8mmol)还原，经硅胶层析(二氯甲烷: 甲醇=20:1)得4.3g油状物(产率80%; Rf 0.34)

实施例CXXX

2-[4-{2-丁基-5-[(2-甲氧基)乙氧基-甲氧基-甲基]-4-碘-咪唑-1-基-甲基}苯基]-2-环戊基-乙酸叔丁酯

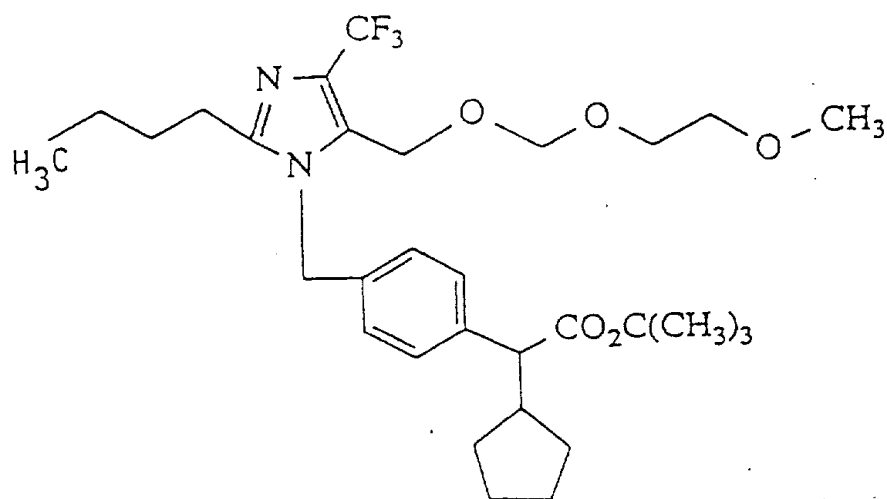


在氩气氛和-5℃下，将实施例CXXIX化合物(3.94g; 7.13mmol)的THF(100ml)溶液加到80%氢化钠/石蜡油(4.71mg; 15.7mmol)的THF(10ml)混悬液中。0℃下搅拌15分钟后，在-5℃下滴加2-甲

氧基-乙氧基-甲基氯(1.8 ml; 15.7 mmol), 室温下2小时、50℃下2小时后, 将混合物浓缩, 分配于乙醚和水中, 用NaHCO₃调节至PH8—9。水相用乙醚提取四次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤, 干燥、浓缩。硅胶层析(二氯甲烷: 甲醇—梯度洗脱) 得2.15 g 油状物[产率47%; Rf 0.54(二氯甲烷: 甲醇=20:1)]。

实施例CXXXI

2- { 4- { 2- 丁基- 5- [(2- 甲氧基) 乙氧基- 甲氧基- 甲基] - 三氟甲基- 咪唑- 1- 基} - 苯基} - 2- 环戊基- 乙酸叔丁酯



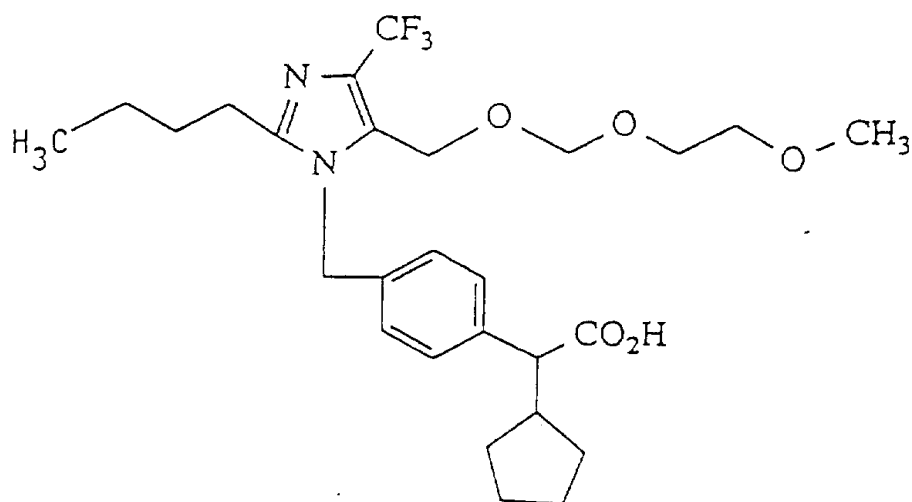
在氩气氛中, 将二溴一氟甲烷(8.6 ml; 94 mmol; 干冰冷凝物) 缓慢滴加到镉粉(22.4 g; 0.200 克原子) 的DMF(50 ml) 混悬液中。搅拌两小时后, 在氩气氛中用Schlenck玻璃滤器过滤, 得棕色、约1.6 M 双三氟甲基镉 / DMF 储液。

氩气氛中, 将溴化铜(I) (3.78 g; 26.4 mmol) 和实施例CXXX化合物(4.64 g; 7.2 mmol) 加到1.6 M 双三氟甲基镉 / DMF(27 ml) 和 HMPT(36 ml) 溶液中。75℃下搅拌8小时后, 加水(100 ml) 和二氯甲

烷(500 ml) , 滤去沉淀物, 分出有机相, 浓缩。残余物溶于乙酸乙酯(500 ml) 和石油醚(500 ml) 中, 水洗5次, 干燥, 浓缩。经硅胶层析(二氯甲烷/ 甲醇—梯度洗脱) 得3.75g 油状物(产率89 %; Rf 0.45(己烷: 乙酸乙酯=2:1)]

实施例CXXXII

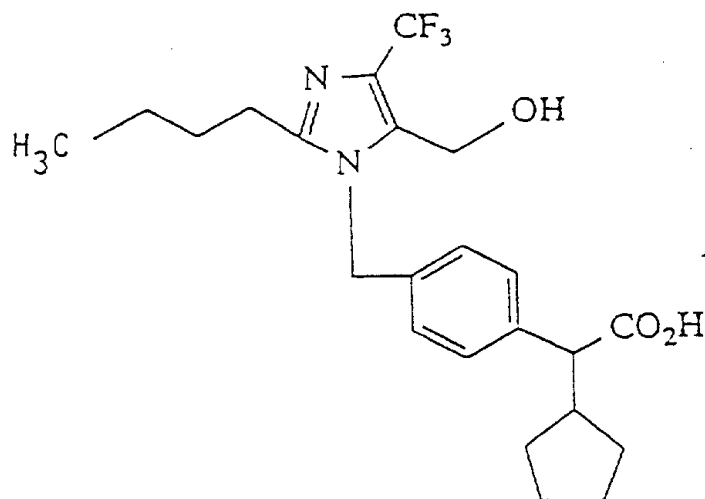
2- { 4- { 2- 丁基- 5- [(2- 甲氧基) 乙氧基- 甲氧基- 甲基] - 4- 三氟甲基- 咪唑- 1- 基- 甲基} - 苯基} - 2- 环戊基- 乙酸



0℃下, 将三氟乙酸(40 ml) 加到实施例CXXXI 化合物(3.73g; 6.48mmol) 的二氯甲烷(40 ml) 溶液中, 混合物于室温下搅拌3小时。浓缩后, 将残余物溶于100ml 乙酸乙酯中, 用5%NaHCO₃ 溶液调节至 PH7。水相用乙酸乙酯提取四次, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 干燥、浓缩, 得2.65g 油状物, 用Na₂CO₃ 溶液使合并的水相碱化, 用乙酸乙酯提取, 再得到0.32g 油状物[产率87 %; Rf 0.40(二氯甲烷: 甲醇=20:1)]

实施例CXXXIII

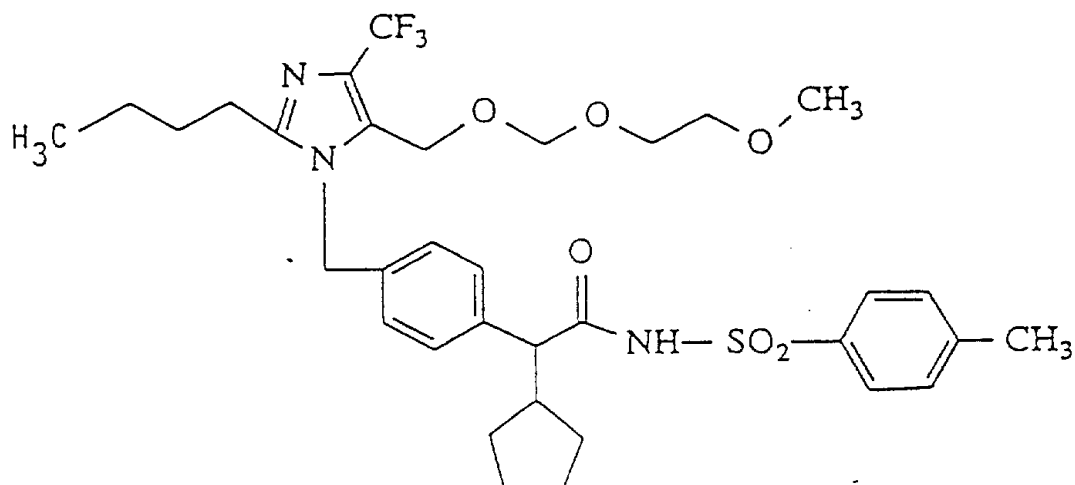
2-[4-(2-丁基-5-羟甲基-4-三氟甲基-咪唑-1-基-甲基)-苯基]-2-环戊基-乙酸



将4N HCl / 二氧六环(5ml) 和水(10ml) 加到实施例CXXXII 化合物(160mg; 0.304mmol) 的二氧六环(5ml) 溶液中, 混合物搅拌1 小时, 浓缩后, 用5%NaHCO₃ 溶液将PH值调至7, 用乙酸乙酯将溶液提取5次。合并有机相, 以饱和氯化钠溶液洗涤, 干燥, 浓缩得141mg 油状物[理论产量: 133mg; Rf 0.24(二氯甲烷: 甲醇=20:1)]

实施例CXXXIV

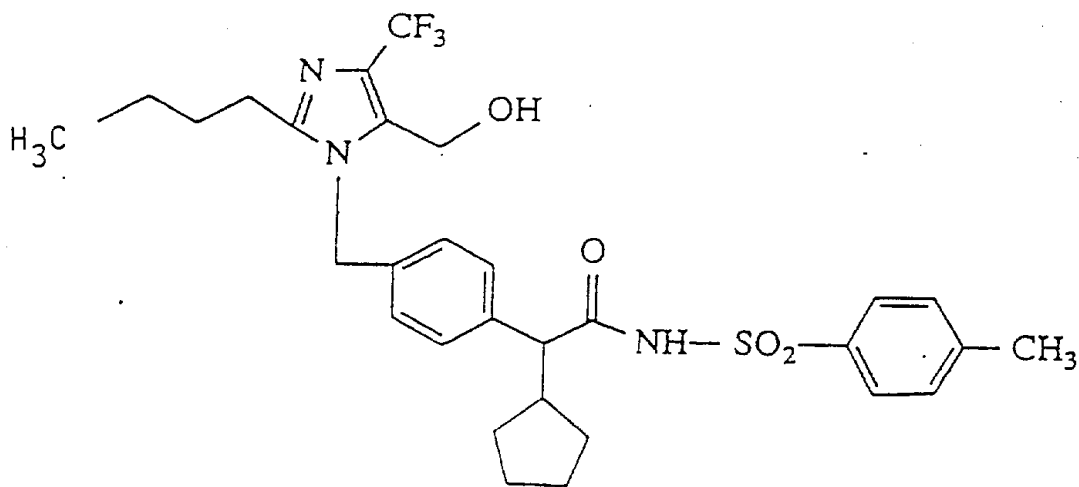
N-4-甲基苯磺酰基-2-{4-{2-丁基-5-[(2-甲氧基)-乙氧基-甲氧基-甲基]-4-三氟甲基-咪唑-1-基-甲基}-苯基}-2-环戊基-乙酰胺



类似于实施例CXXVII，使实施例CXXXII化合物(650 mg; 1.23 mmol) 反应，硅胶层析(己烷 / 乙酸乙酯4:1 至2:1，再用二氯甲烷 / 甲醇50:1 至12.5:1) 得410 mg 油状物[产率49 %; Rf 0.35(己烷: 乙酸乙酯=1:1)]

实施例CXXXV

N-4-甲基苯磺酰基-2-[4-[2-丁基-5-羟甲基-4-三氟甲基-咪唑-1-基-甲基) - 苯基] - 2-环戊基-乙酰胺

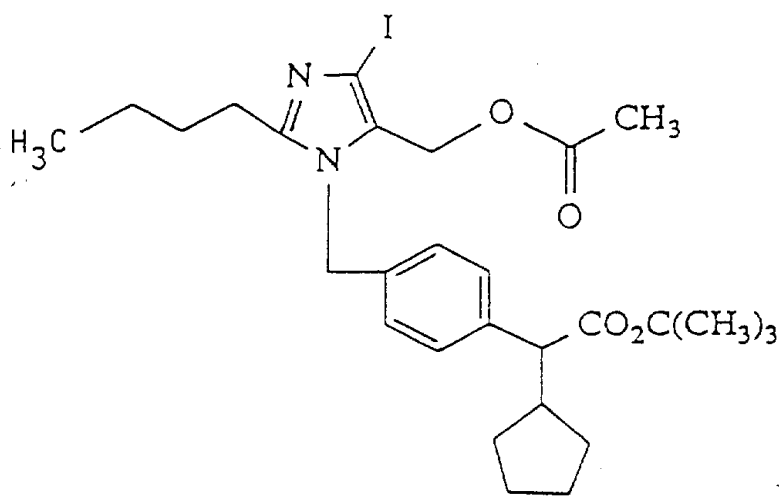


类似于实施例CXXVIII，使实施例CXXXIV化合物(200 mg; 0.294 mmol) 去保护，得160 mg 油状物[产率92 %; Rf 0.41(二氯甲烷: 甲

醇=20:1)]

实施例CXXXVI

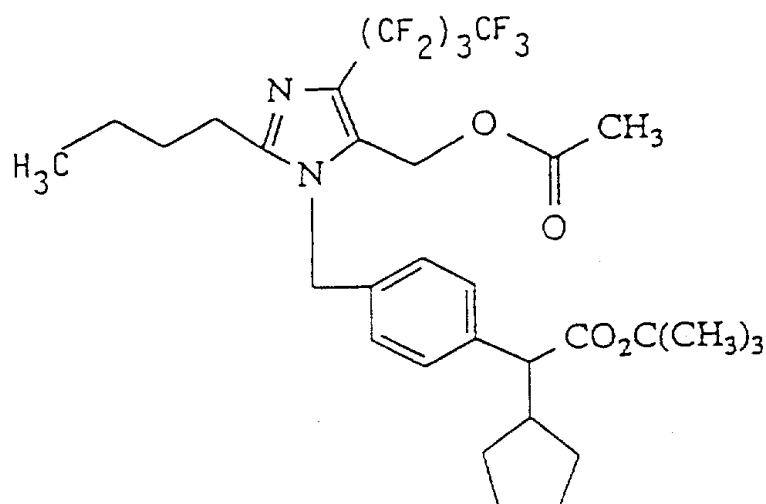
2-[4-(5- 乙酰氧基甲基- 2- 丁基- 4- 碘- 咪唑- 1- 基- 甲基- 苯基) - 2- 环戊基- 乙酸叔丁酯



将4- DMAP(0.21g; 1.7mmol) 加到实施例CXXIX化合物(9.5g; 17mmol) 的吡啶(20ml) 和乙酸酐(20ml) 溶液中, 混合物在室温下搅拌过夜, 然后再在50℃下搅拌2小时。浓缩混合物, 用1M KHSO₄溶液调至PH3, 用乙酸乙酯提取。有机相经干燥、浓缩, 硅胶层析(二氯甲烷) 得9.2g黄色油状物(产率: 93%; Rf 0.34)

实施例CXXXVII

2-[4-(5- 乙酰氧基甲基- 2- 丁基- 4- 过氟丁基- 咪唑- 1- 基- 甲基) - 苯基] - 2- 环戊基- 乙酸乙酯

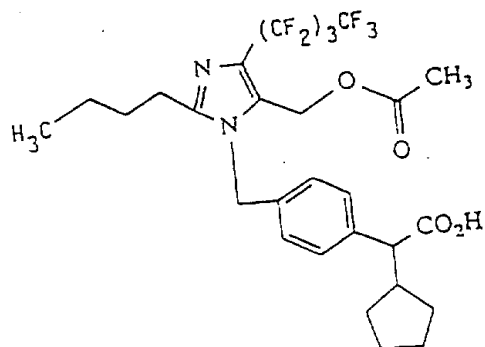


氩气氛中，将过氟丁基碘(12.9 ml; 75 mmol; 干冰冷凝物) 缓慢滴加到镉粉(12.3 g; 0.110 克原子) 的DMF(100 ml) 混悬液中，室温下搅拌2 小时，35℃下搅拌1 小时后，氩气氛中用玻璃滤器过滤混悬液。

氩气氛中，将溴化铜(I) (1.5 g; 11 mmol) 和实施例CXXXVI 化合物(886 mg; 1.49 mmol) 的DMF(10 ml) 溶液加到双过氟丁基镉/DMF 溶液(15 ml) 和HMPT(7 ml) 中。75℃下搅拌6 小时，加水(100 ml) 和二氯甲烷(500 ml) ，滤去沉淀物，分出有机相，浓缩。残余物溶于乙酸乙酯/石油醚(1:1) ，水洗5 次，干燥，浓缩。经硅胶层析(二氯甲烷/甲醇=1:1) 得235 mg 油状物(产率23%; Rf 0.48 (己烷: 乙酸乙酯=3:1))

实施例CXXXVIII

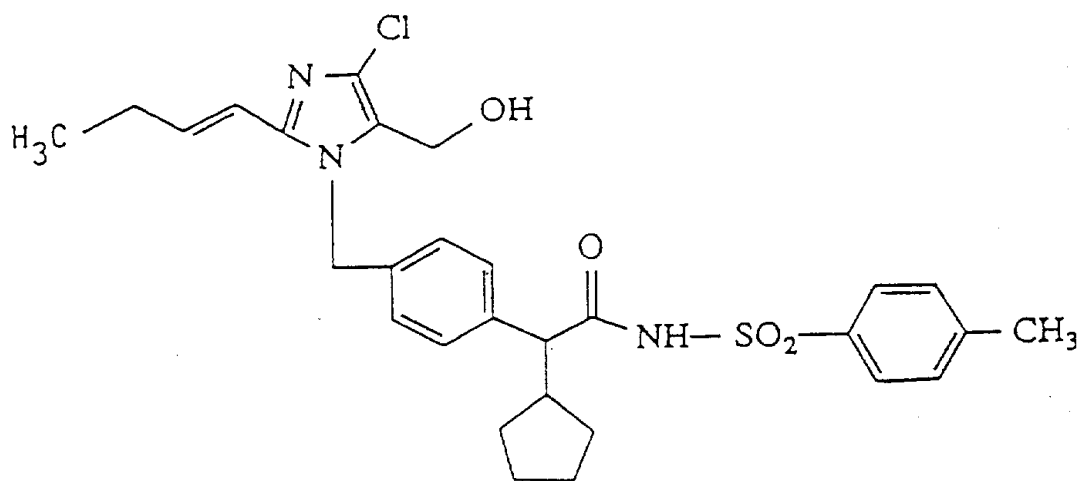
2-[4-(5- 乙酰氧基甲基- 2- 丁基- 4- 过氟丁基- 咪唑- 1- 基- 甲基) - 苯基] - 2- 环戊基- 乙酸



类似于实施例XCCCII，将实施例CXXXVII化合物酯裂解，得172mg油状物[产率96%；Rf 0.34(二氯甲烷:甲醇=20:1)]

实施例CXXXVIX

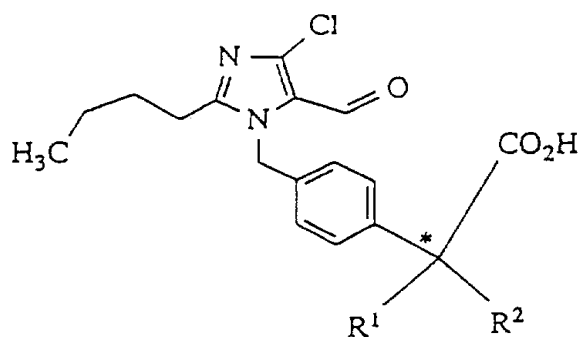
N-4-甲基苯磺酰基-2-{4-[2-(1-丁烯-1-基)-4-氯-5-羟甲基-咪唑-1-基-甲基]-苯基}-2-环戊基-乙酰胺



类似于实施例CX，将实施例CXXIV化合物(0.50g; 0.90mmol)还原，经硅胶层析(二氯甲烷:甲醇=20:1，得322mg白色固体(产率:64%；m. p. 116—118℃；Rf 0.25)

表XII至XV所示化合物用类似于表中所列方法制备。

表：XII



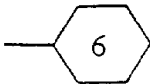
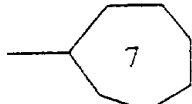
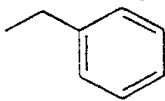
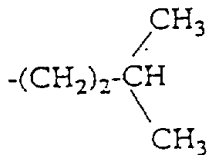
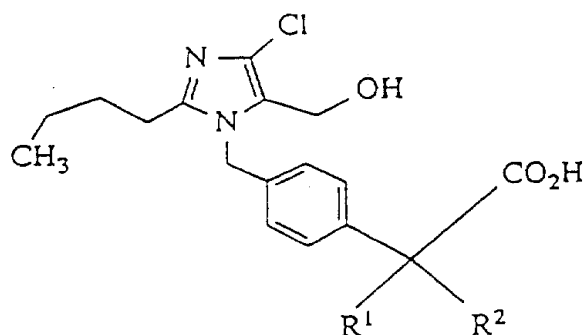
Ex. No.	R ¹	R ²	*	制备方法类 似的实施例	R _z (洗脱剂) */m.p. °C
CXL	H	H	-	11	0.43 F
CXLI	-CH ₃	-CH ₃	-	11/II	132
CXLII	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	rac	II	72
CXLIII	H		rac	II	153
CXLIV	H		rac	II	135
CXLV	H		rac	II	0.49 O
CXLVI	H	-(CH ₂) ₄ -CH ₃	rac	II	0.30 P
CXLVII	H	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	rac	II	0.56 P
CXLVIII	H		rac	II	0.67 F

表 : XIII



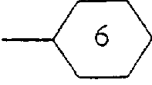
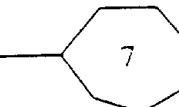
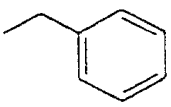
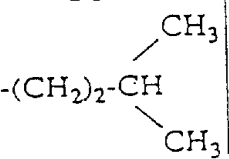
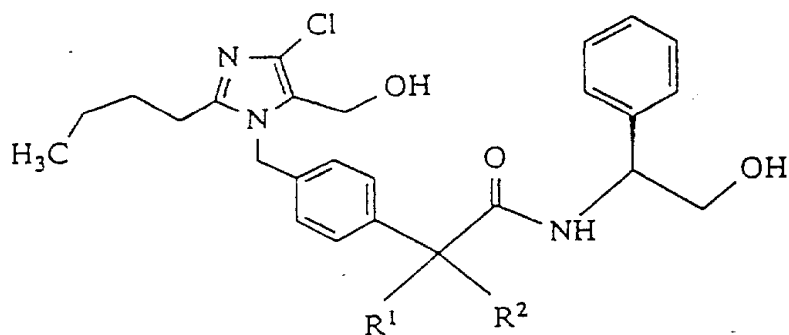
Ex. No.	R^1	R^2	*	制备方法类 似的实施例	R_f (洗脱剂:) */m.p. °C
CXLIX	H	H	-	12/IV	0.48
CL	-CH ₃	-CH ₃	-	11/IV	163
CLI	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	rac	IV	0.74 O
CLII	H		rac	IV	0.46 P
CLIII	H		rac	IV	186
CLIV	H		rac	IV	0.49 F
CLV	H	-(CH ₂) ₄ -CH ₃	rac	IV	0.26 F
CLVI	H	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	rac	IV	0.26 F
CLVII	H		rac	IV	0.30 F

表 XIV



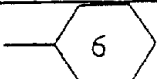
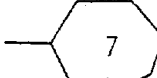
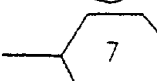
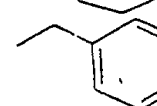
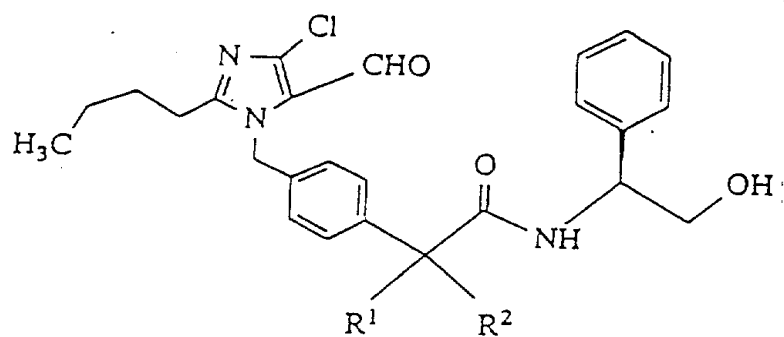
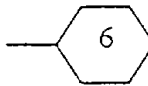
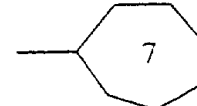
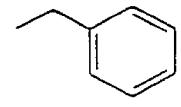
Ex. No.	R ¹	R ²	*	制备方法类 似的实施例	R _z (洗脱剂) /m.p. °C
CLVIII	I	H	S	12/IV	0.37 F
CLIX	-CH ₃	-CH ₃	S	11/IV	0.26 H
CLX	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	dia	IV	92
CLXI	H		dia	IV	0.77 F
CLXII	H		dia A	IV	102
CLXIII	H		dia B	IV	105
CLXIV	H		dia	IV	0.18/0.27 I
CLXV	H	-(CH ₂) ₄ -CH ₃	dia	IV	0.49 F
CLXVI	H	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	dia	IV	0.54 F

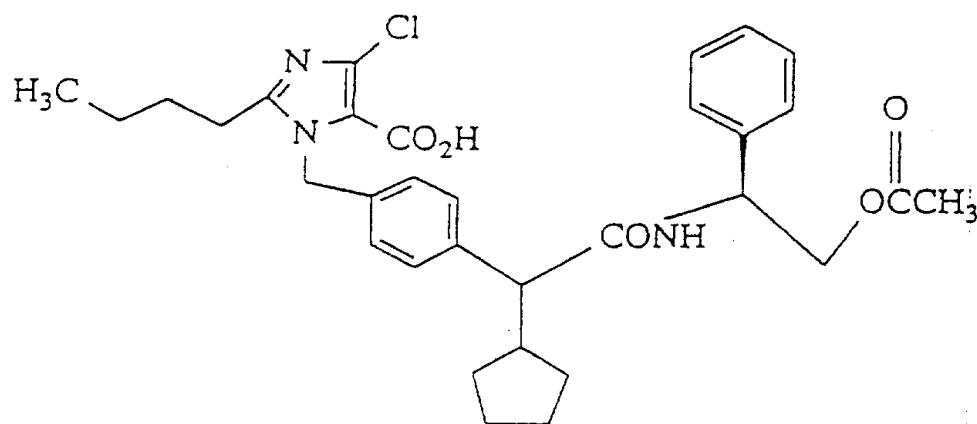
表 XV



Ex. No.	R ¹	R ²	*	制备方法类 似的实施例	R _z (洗脱剂) /m.p. °C
CLXVII	H	H	S	12	0.54 F
CLXVIII	-CH ₃	-CH ₃	S	11/V	0.45 F
CLXIX	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	dia	V	65
CLXX	H		dia	V	79
CLXXI	H		dia	V	84
CLXXII	H		dia	V	0.6 F
CLXXIII	H	-(CH ₂) ₄ -CH ₃	dia	V	0.60 F
CLXXIV	H	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	dia	V	0.68 F

实施例 CLXXV

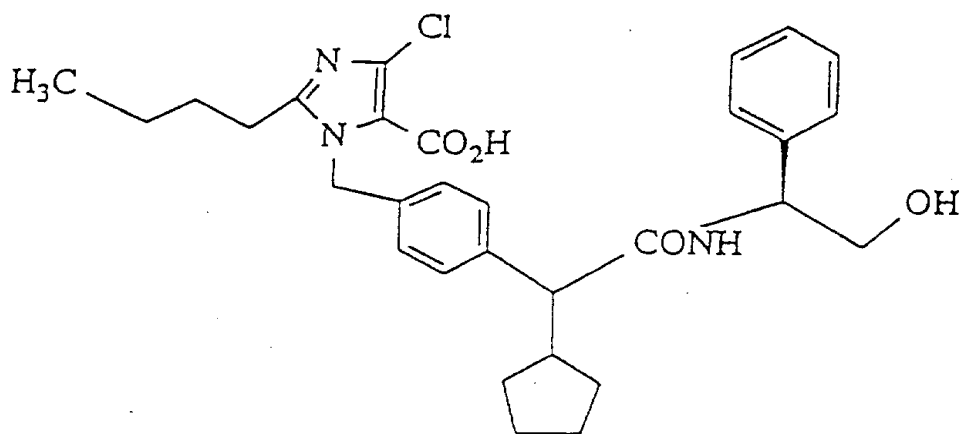
N-(2-乙酰氧基-1, S-甲基-乙基)-2-[4-(2-丁基-4-氯-5-羧基-咪唑-1-基-甲基)苯基]-2-环戊基-乙酰胺



将564mg N-[2-乙酰氧基-1, S-苯基-乙基)-2-[4-(2-丁基-4-氯-5-甲酰基-咪唑-1-基-甲基)苯基]-2-环戊基乙酰胺溶于6ml 叔丁醇中, 加4ml, 1.25M的 NaH_2PO_4 水溶液(PH7), 再加6ml 1M KMnO_4 水溶液, 搅拌10分钟后, 于冰浴中加6ml 饱和碳酸钠溶液, 用1M HCl 将溶液调至PH3, 用乙酸乙酯提取3次, 有机相用 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。
产量: 340mg(产率63%)

实施例 CLXXVI

N-(2-羟基-1, S-苯基-乙基)-2-[4-(2-丁基-4-氯-5-羧基-咪唑-1-基-甲基)苯基]-2-环戊基乙酰胺

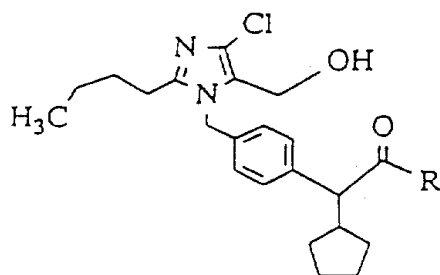


将200mg N-(2-乙酰氧基-1,3-苯基-乙基)-2-[4-(2-丁基-4-氯-5-羧基-咪唑-1-基-甲基)苯基]-2-环戊基-乙酰胺溶于1.2ml 二氧六环/0.8ml H₂O中,加入LiOH(44mg)的水(0.3ml)溶液,搅拌过夜后,用乙醚洗涤混合物,调节至PH4(1N HOAc),用乙酸乙酯提取三次,合并有机相,用Na₂SO₄干燥,过滤、浓缩。

产量: 179mg(产率95%)

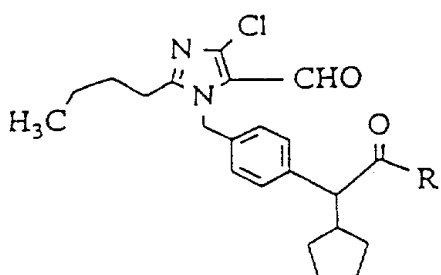
表XVI所示实施例化合物按类似于实施例II的方法制备

表 XVI



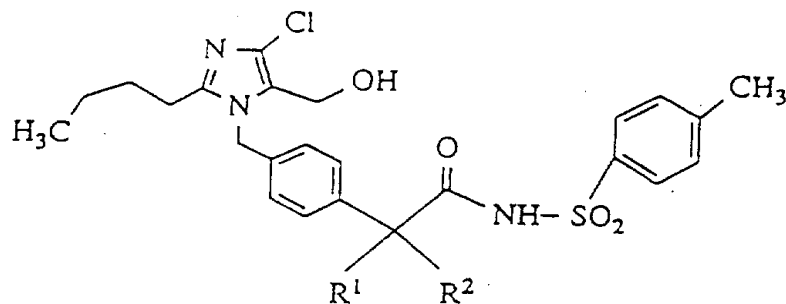
Ex. No.	R	*	R _f (洗脱剂:)*
CLXXVII		dia A (rac)	0.45 I
CLXXVIII		dia B (rac)	0.36 I
CLXXIX		dia (rac)	0.5/0.47 F
CLXXX		dia (rac)	0.39/0.30 H
CLXXXI		dia	0.28 I
CLXXXII		dia	0.11 I

表 XVII



Ex. No.	R	*	制备方法 类似的 实施例	R _r (洗脱剂)*
CLXXXIII (a)		4 dia	V	0.62 I
CLXXXIV		4 dai	V	0.52 F
CLXXXV		4 dia	V	0.81 F
CLXXXVI		2 dia /ent	V	0.73 F
CLXXXVII		2 dia /ent	V	0.47 F

表 XVIII



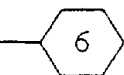
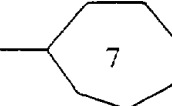
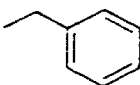
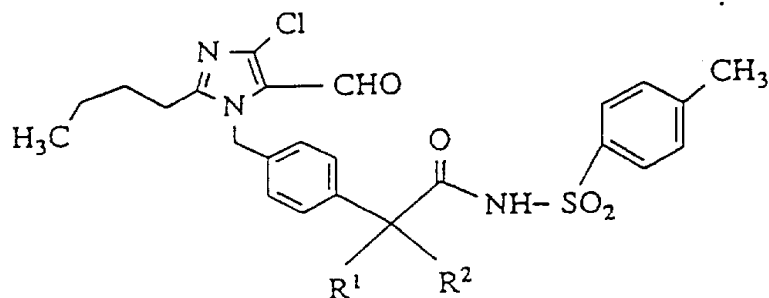
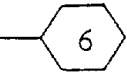
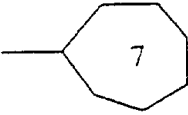
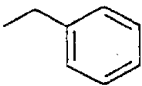
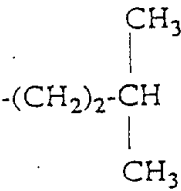
Ex. No.	R ¹	R ²	*	制备方法类 似的实施例	R _f (洗脱剂) /m.p. °C
CLXXXVIII	H	H	-	β/IV	0.52 F
CLXXXIX	-CH ₃	-CH ₃	-	α/IV	184
CXC	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	rac	IV	125
CXCI	H		rac	IV	123
CXCII	H		rac	IV	103-106
CXCIII	H		rac	IV	0.57 F
CXCIV	H	-(CH ₂) ₄ -CH ₃	rac	IV	0.49 F
CXCV	H	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	rac	IV	0.51 F

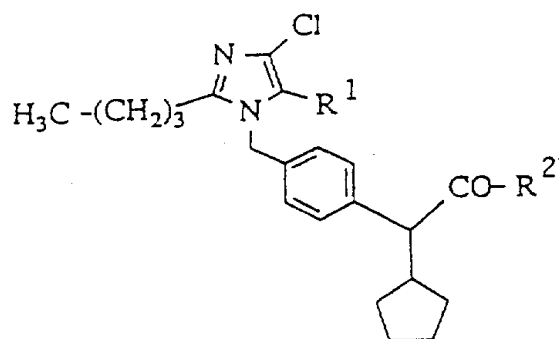
表 XIX



Ex. No.	R ¹	R ²	*	制备方法类 似的实施例	R ₂ 异构体 */m.p. °C
CXCVI	H	H	-	β	0.55 F
CXCVII	-CH ₃	-CH ₃	-	α/III	191
CXCVIII	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	rac	III	0.87 F
CXCIX	H		rac	III	92
CC	H		rac	III	84
CCI	H		rac	III	0.73 F
CCII	H	-(CH ₂) ₄ -CH ₃	rac	III	0.83 F
CCIII	H	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	rac	III	0.85 F
CCIV	H		rac	III	0.76 F

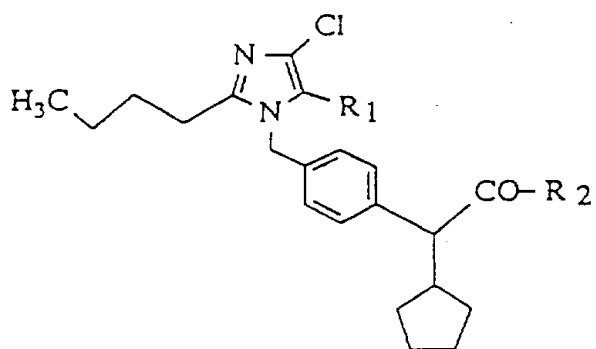
表XX所示化合物按类似于实施例CLXXV的方法制备:

表 XX



Ex. No.	R¹	R²	*	R _f (洗脱剂) *
CCV	-CHO	C_6H_5 $\text{---NH---CH---CH}_2\text{---O---C(=O)---CH}_3$	dia	0.76 H
CCVI	-CH₂OH	C_6H_5 $\text{---NH---CH---CH}_2\text{---O---C(=O)---CH}_3$	dia	0.49 H

表 XXI



Ex. No.	R ¹	R ²	R _e (洗脱剂)
CCVII	-CHO		0.29 A
CCVIII	-CHO		0.41 B
CCIX	-CH ₂ OH		0.46 C
CCX	-CH ₂ OH		0.31 C
CCXI	-CH ₂ OH		0.42 D
CCXII	-CH ₂ OH		0.32 D

表 XXI: (续)

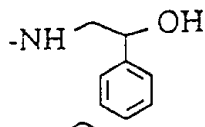
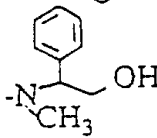
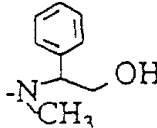
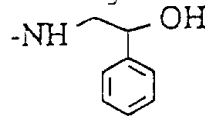
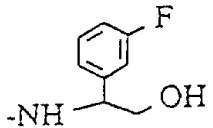
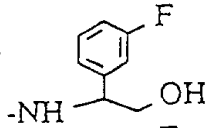
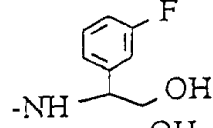
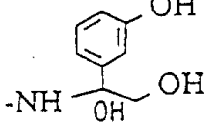
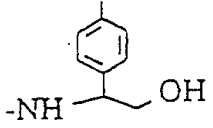
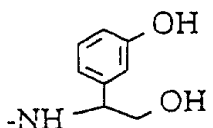
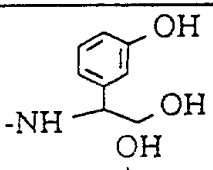
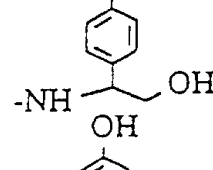
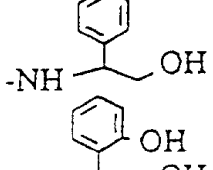
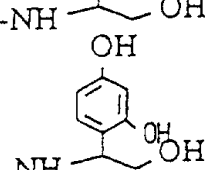
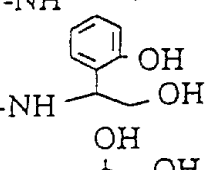
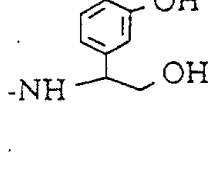
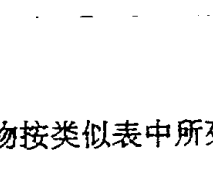
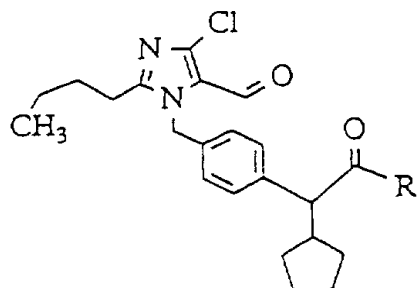
Ex. No.	R ¹	R ²	R _f	异构体
CCXIII	CHO		0,39 A	4dia
CCXIV	CHO		0,69 A	4dia
CCXV	CH ₂ OH		0,26 A	4dia
CCXVI	CH ₂ OH		0,11 A	4dia
CCXVII	CHO		0,22 C	4dia
CCXVIII	CH ₂ OH		0,25 D	dia A/rac
CCXIX	CH ₂ OH		0,16 D	dia B/rac
CCXX	CHO		0,41 D	4dia
CCXXI	CHO		0,38 D	4dia
CCXXII	CH ₂ OH		0,26 J	dia A/rac

表 XXI: (续)

Ex. No.	R ¹	R ²	R _f	异构体
CCXXIII	CH ₂ OH		0,20 J	dia B/rac
CCXXIV	CH ₂ OH		0,27 J	dia A/rac
CCXXV	CH ₂ OH		0,19 J	dia B/rac
CCXXVI	CHO		0,59 K	4dia
CCXXVII	CH ₂ OH		0,20 D	dia A/rac
CCXXVIII	CH ₂ OH		0,13 D	dia B/rac
CCXXIX	CH ₂ OH		0,42 A	4 dia

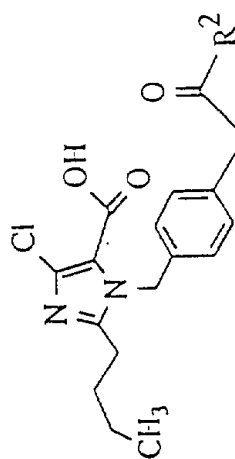
表XXII至XXXI所列化合物按类似表中所列的方法制备

表 XXII:



Ex. No.	R	*	制备方法类 似的实施例	R _f (洗脱剂)
CCXXX		dia (rac)	V	0,62 (I)
CCXXXI	NH~OH	(rac)	V	0,48 (H)

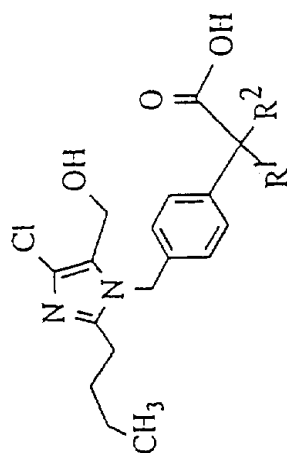
表 XXIII:



制备方法
类似的
实施例

Ex. No.	R ¹	R ²	*	R _f (洗脱剂)
CCXXXII			rac	0,40 (G)
CCXXXIII			rac	0,48 (G)

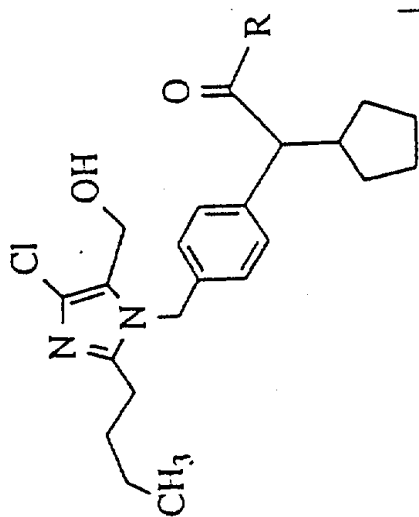
表 XXIV:



• 制备方法 -

Ex. No.	R ¹	R ²	*	类似的 实施例	R _f (洗脱剂)
CCXXXIV	H		rac	IV	0,36 (F)
CCXXXV	H		rac	IV	0,18 (F)
CCXXXVI	H		rac	IV	0,36 (F)
CCXXXVII			-	IV	0,46 (F)
CCXXXVIII	H		rac	IV	0,39 (F)
CCXXXIX	OH		rac	16/IV	0,20 (F)

表 XXV:

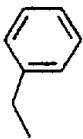
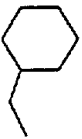
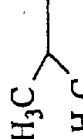
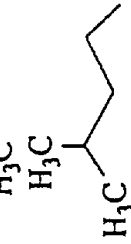


制备方法

类似的
实施例

Ex. No.	R	*	制备方法 类似的 实施例	R _f (洗脱剂)
CCXL	NH-CH ₂ -OH	rac	IV	0,09 (I)
CCXLI	NH-CH ₂ -OAc	rac	CCIV	0,42 (F)

表 XXVI:

Ex. No.	R ¹	R ²	*	制备方法 类似实施例6 ₃	R _f (洗脱剂)
CCXLII	H	H	S	13/V	0,54 (F)
CCXLIII	H		dia	V	0,6 (F)
CCXLIV	H		dia	V	0,51 (F)
CCXLV	H		dia	V	0,73/0,77 (H)
CCXLVI	H		dia	V	0,61 (G)
CCXLVII	H		dia	V	0,54 (F)
CCXLVIII	OH		dia	16/V	0,63 (P)

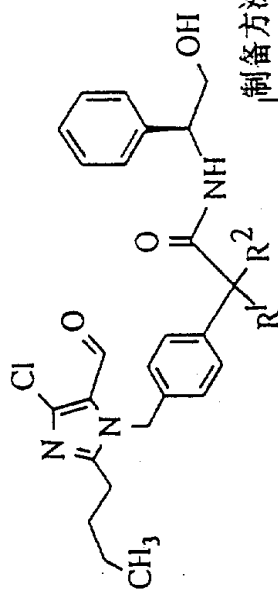
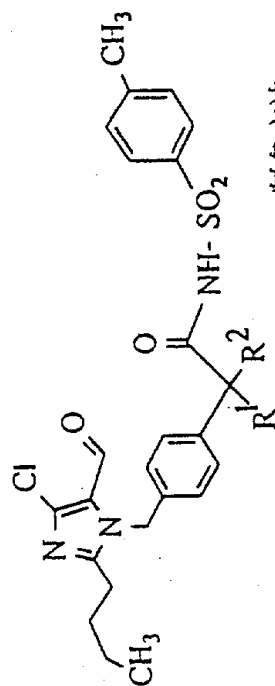


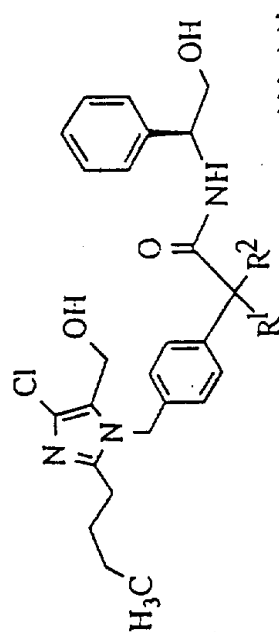
表 XXVII:



制备方法

Ex. No.	R ¹	R ²	*	制备的 类似的 实施例	R _f (洗脱剂)
CCXLIX	H		rac	III	0,69 (K)
CCL	H		rac	III	0,85 (F)
CCLI	H		rac	III	0,89 (F)
CCLII	H		rac	III	0,72 (H)

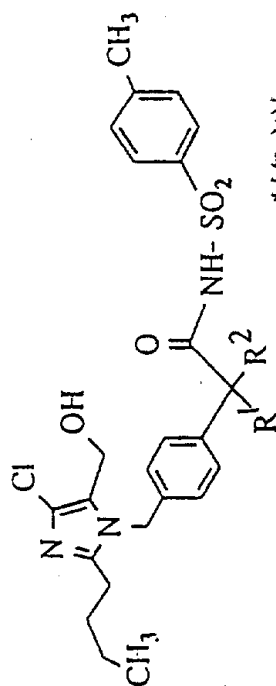
表 XXVIII:



制备方法

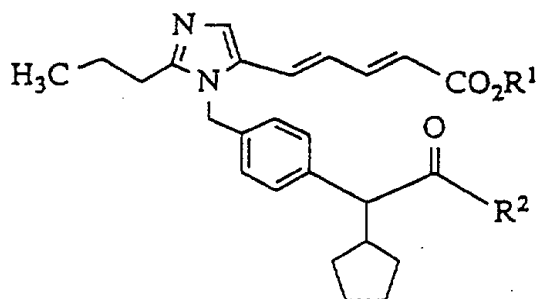
Ex. No.	R ¹	R ²	*	类似的 实施例	R _f (洗脱剂)
CCLIII	H		dia	IV	34 (H)
CCLIV	H		dia	IV	0,58 (F)
CCLV	H		dia	IV	0,54 (F)
CCLVI	H		dia	IV	0,42 (F)
CCLVII	OH		dia	16/IV	0,28 (P)
CCLVIII	H		dia	IV	0,44 (F)

表 XXIX:



Ex. No.	R ¹	R ²	*	制备方法 ^o - 类似的, 实施例		R _f (洗脱剂)
CCLIX	H		rac	IV		0,43 (F)
CCLX	H		rac	IV		0,49 (F)
CCLXI	H		rac	IV		0,43 (F)
CCLXII	H		rac	IV		0,48 (F)
CCLXIII	H		rac	IV		0,51 (H)

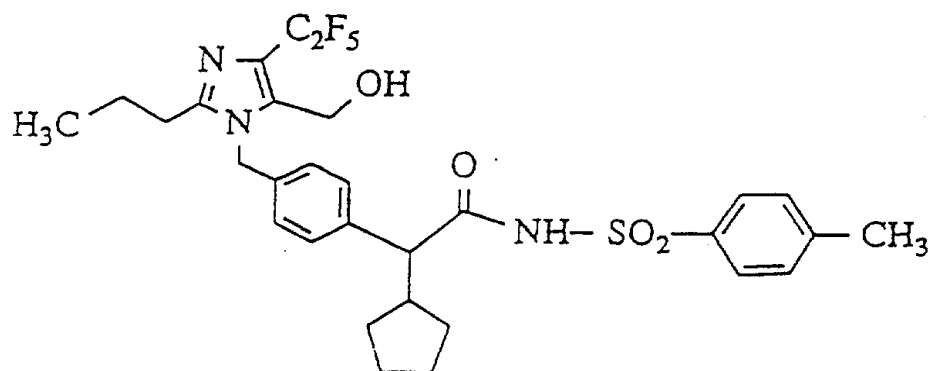
表 XXX:



Ex. No.	R ¹	R ²	R _f (洗脱剂)	制备方法类 似的实施例
CCLXIV	H	-OH	0,36 Q	XLV
CCLXV	C ₂ H ₅	NHSO ₂ -  -CH ₃	0,11 D	III

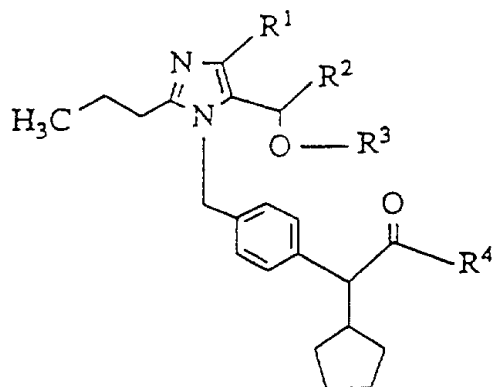
实施例CCLXVI

2-[4-(2-乙基-5-羟甲基-4-五氟乙基-咪唑-1-基-甲基)-苯基]-2-环戊基-乙酸N-4-甲基苯磺酰胺



将实施例4化合物(280mg; 0.409mmol)的甲醇溶液与氨水(60ml)混合, 室温下静置3天, 蒸发后, 残余物分配于5%碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯中。水相用硫酸氢钾水溶液酸化至PH3, 然后用乙酸乙酯提取。干燥, 蒸发有机相, 得255mg树脂状物质[产率: 97%; Rf=0.27(C)]

表 XXXI:



Ex. No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R _f	洗脱剂	制备方法 类似的 实施例
CCLXVII	-C ₂ F ₅	H	Ac	OH	0,46	A	CLXVIII
CCLXVIII	-C ₂ F ₅	H	H	OH	0,58	C	CCLXVI
CCLXIX	-C ₂ F ₅	H	Ac	-NH-Tos*	0,57	C	CXXVII
CCLXX	-nC ₄ F ₉	H	H	-NH-Tos*	0,19	C	CCLXVI
CCLXXI	Cl	-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	-NH-Tos*	0,24	C	CXV
CCLXXII	Cl		H	-NH-Tos*	0,21	C	CXV
CCLXXIII	Cl	-C ₆ H ₅	H	-NH-Tos*	0,20	C	CXV

*Tos = -SO₂--CH₃