

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D233/60



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94117640.1

[45]授权公告日 1997 年 10 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 1036263C

[22]申请日 91.4.3 [24]颁证日 97.8.16

[21]申请号 94117640.1

分案原申请号 91102043.8

[30]优先权

[32]90.4.4 [33]DE[31]P4010797.3

[73]专利权人 赫彻斯特股份公司

地址 联邦德国法兰克福

[72]发明人 阿达尔伯特·瓦戈耳 莱恩尔·荷宁

赫曼·戈哈兹 苯哈德·雪尔兢

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所

代理人 樊卫民

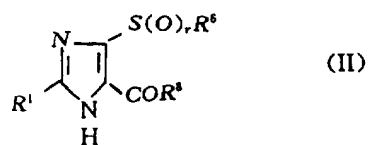
审查员 刘序强

权利要求书 1 页 说明书 45 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 取代的唑类化合物的制备方法

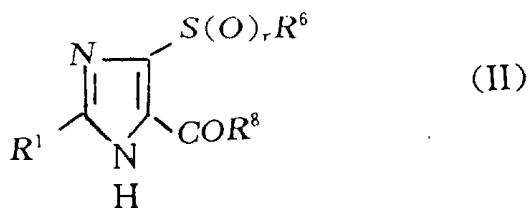
[57]摘要

本发明涉及式 II 化合物的制备方法, 式中, R^1 为 C_3-C_7 烷基; r 为 0, 1 或 2; R^6 为 C_1-C_4 烷基; R^8 为氢或 $-OR^5$; R^5 为氢或 C_1-C_6 烷基, 该方法包括通过还原成氨基, 酰化引入烷基, 在氨基上加上烷硫醇, 闭环将式 III 的化合物转化成式 II 的化合物, 若需要, 氧化 S-烷基和 / 或水解酯基。



权 利 要 求 书

1. 式 II 化合物的制备方法,



式中, R^1 为 $\text{C}_3 - \text{C}_7$ 烷基; r 为 0;

R^6 为 $\text{C}_1 - 4$ 烷基; R^8 为 $-\text{OR}^5$; R^5 为 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基,

该方法包括通过还原成氨基, 酰化引入烷基, 在氰基上加上烷
硫醇, 闭环将式 III 的化合物



转化成式 II 的化合物.

2. 权利要求 1 所述的方法, 式中 R^1 为正丁基, R^6 为甲基, R^5
为乙基.

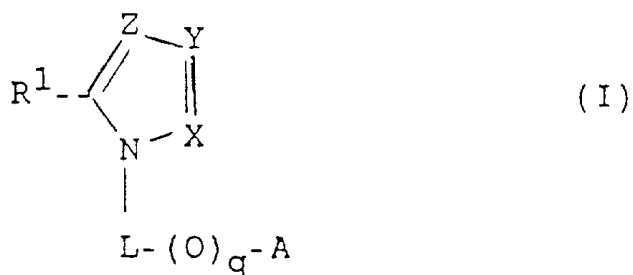
说 明 书

取代的唑类化合物的制备方法

EP-A-3 243 77, EP-A-2 533 10, EP-A-2 883 4 和 EP-A-3 238 41 公开了咪唑, 吡咯, 吡唑和三唑衍生物及其作为血管紧张素 II 受体的拮抗药。

现已发现新唑类化合物, 出人意料地为体内体外血管紧张素 II 受体的高活性拮抗药。

本发明涉及式 I 新化合物及其生理允许的盐



其中

a) X, Y 和 Z 相同或不同, 为 N 或 C R²,

b) R¹ 为

1. 2-10 碳烷基
2. 3-10 碳烯基
3. 3-10 碳炔基
4. OR³

5. 3—8 碳环烷基

6. 4—10 碳环烷基烷基

7. 5—10 碳环烷基烯基

8. 5—10 碳环烷基炔基

9. $-(CH_2)_m-B-(CH_2)_n-R^4$

10. 苄基

11. b) 中 1, 2, 3 或 9 所述并用 CO_2R^3 单取代的基

12. b) 中 1, 2, 3 或 9 所述并用氟取代 1—所有氢原子的基或

13. b) 中 10 所述苯基上用 1 或 2 个相同或不同, 选自卤素, 1—4 碳烷氧基和硝基的基取代的基;

c) R^2 为

1. 氢

2. 卤素

3. 硝基

4. C_vF_{2v+1}

5. 五氟苯基

6. 氰基

7. 苯基

8. 苯基(1—3)碳烷基

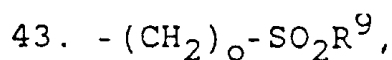
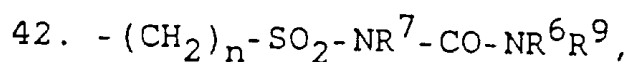
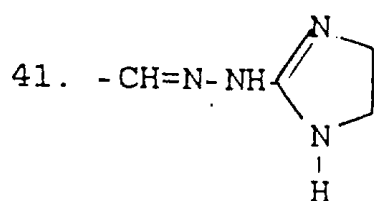
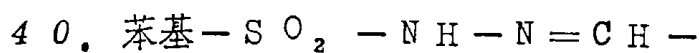
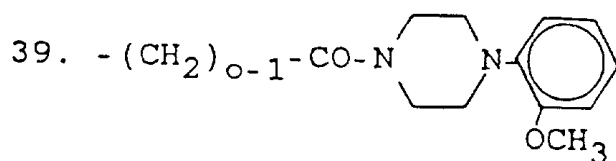
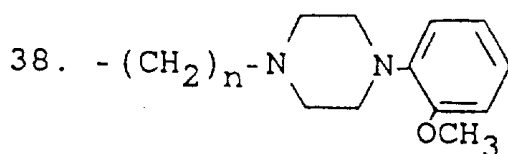
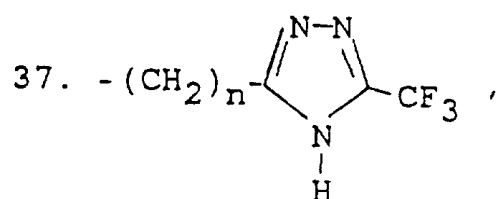
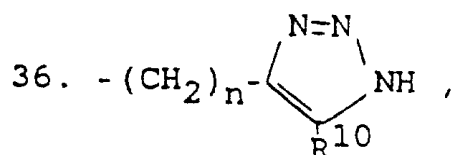
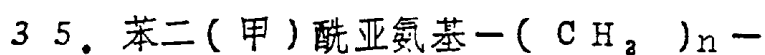
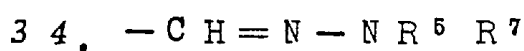
9. 1—10 碳烷基

10. 3—10 碳烯基

11. 苯基(2—6)碳烯基

12. 1—咪唑基— $(CH_2)_m-$

13. 1, 2, 3-三唑基-(CH₂)_n-
14. 四唑基-(CH₂)_m-
15. -(CH₂)₀₋₁-CHR⁷-OR⁶
16. -(CH₂)₀-O-CO-R⁸
17. -(CH₂)₀-S-R⁶
18. -S(O)_r-R⁶
19. -CH=CH-(CH₂)_m-CHR³-OR⁶
20. -CH₂=CH-(CH₂)_m-CO-R⁸
21. -CO-R⁸
22. -CH=CH-(CH₂)_m-O-CO-R⁷
23. -(CH₂)_m-CH(CH₃)-CO-R⁸
24. -(CH₂)₀-CO-R⁸
25. -(CH₂)₀-O-C(=W)-NH-R⁹
26. -(CH₂)₀-NR⁷-C(=W)-OR⁹
27. -(CH₂)₀-NR⁷-CO-NHR⁹
28. -(CH₂)₀-NR⁷-SO₂R⁹
29. -(CH₂)₀-NR⁷-C(=W)-R⁹
30. -(CH₂)_nF
31. -(CH₂)_n-O-NO₂
32. -CH₂-N₃
33. -(CH₂)_n-NO₂



44. c) 中 7 或 8 所述并在苯基上用 1 或 2 个相同或不同, 选自卤素, 羟基, 甲氧基, 三氟甲基, CO_2R^3 和苯基的基取代的基

4 5. c) 中 9、10 或 18 所述并用氟取代 1—所有氢原子的基或

4 6. c) 中 13 所述并用 1 或 2 个相同或不同，选自甲氧羰基和 1—4 碳烷基的基取代的基；

d) R^3 为

1. 氢

2. 1—8 碳烷基

3. 3—8 碳环烷基

4. 苯基

5. 苄基或

6. d) 中 2 所述并用氟取代 1—所有氢原子的基；

e) R^4 为

1. 氢

2. 1—6 碳烷基

3. 3—8 碳环烷基

4. 2—4 碳烯基或

5. 2—4 碳炔基；

f) R^5 为

1. 氢

2. 1—6 碳烷基

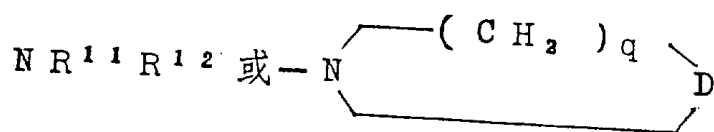
3. 3—8 碳环烷基

4. 苯基或

5. 苄基；

g) R^6 为

1. 氢
2. 1—6 碳烷基
3. 3—8 碳环烷基
4. 6—12 碳芳基, 优选苯基
5. 苄基
6. 部分或全部氢化 (1—9) 碳杂芳基, 优选 2—嘧啶基
7. 1—4 碳烷酰基
8. g) 中 4 或 6 所述并由 1 或 2 个相同或不同, 选自卤素, 羟基, 甲氧基, 硝基, 氰基, CO_2 , R^8 和三氟甲基的基取代的基,



9. 1—9 碳杂芳基 (1—3) 碳烷基, 杂芳基可部分或全部氢化;

h) R^7 为

1. 氢
2. 1—6 碳烷基
3. 3—8 碳环烷基
4. 6—12 碳芳基 (1—6) 碳烷基, 优选苄基
5. 苯基或
6. 1—9 碳杂芳基;

i) R^8 为

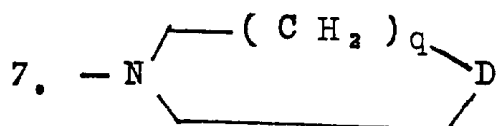
1. 氢
2. 1—6 碳烷基

3. 3—8 碳环烷基

4. 苯基—(CH₂)_q—

5. OR⁵

6. NR¹¹R¹² 或



j) R⁹ 为

1. 1—6 碳烷基

2. 1—金刚烷基

3. 1—萘基

4. 1—萘基乙基

5. 苯基—(CH₂)_q—或

6. j) 中 1 所述并用氟取代 1—所有氢原子的基;

k) R¹⁰ 为氰基, 硝基或 CO₂R⁷;

l) R¹¹ 和 R¹² 相同或不同, 为

1. 氢

2. 1—4 碳烷基

3. 苯基

4. 苄基或

5. α—甲基苄基

m) D 为 NR¹³, O 或 CH₂;

n) R¹³ 为氢, 1—4 碳烷基或苯基;

o) A 为稠合杂双环基, 有 8—10 个环原子, 其可有多达 9 个

环原子为碳原子，并可用多达 6，优选多达 3 个相同或不同基 R^{14} 或 $-(CH_2)_{n-1}-(CHR^6-CH_2)_{o-1}-R^{15}$ 取代；

p) R^{14} 为

1. 卤素
2. 氧代($\circ \times \circ$)
3. 亚硝基
4. 硝基
5. 氨基
6. 氰基
7. 羟基
8. 1-6 碳烷基
9. 1-4 碳烷酰基
10. 1-4 碳烷酰氧基
11. $CO_2 R^3$
12. 甲烷磺酰氨基
13. 三氟甲烷磺酰氨基
14. $-CO-NH-OR^9$
15. $-SO_2-NR^6 R^7$
16. $-CH_2-OR^7$
17. 1-9 碳杂芳基 $-(CH_2)_q-$ ，优选 1-四唑基
18. 7-13 碳芳酰基
19. $-CH_2-N$ 
20. $-(CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C})_o-N$  或

2 1. 6-1 2 碳芳基;

q) R^{15} 为

1. 氢

2. 1-6 碳烷基

3. 3-8 碳环烷基

4. 6-1 2 碳芳基

5. 7-1 3 碳芳酰基

6. 1-4 碳烷氧基

7. 1-4 碳烷酰氧基

8. 1-9 碳杂芳基

9. $CO_2 R^3$

1 0. 卤素

1 1. 氰基

1 2. 硝基

1 3. $NR^6 R^7$

1 4. 羟基

1 5. $-CO-NH-CH R^5-CO_2 R^3$

1 6. 磺基

1 7. $-SO_3 R^3$

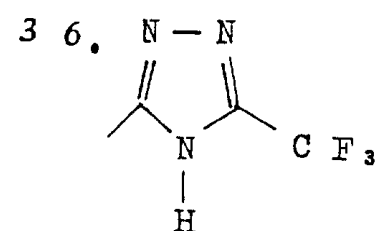
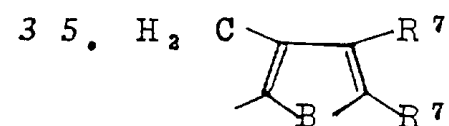
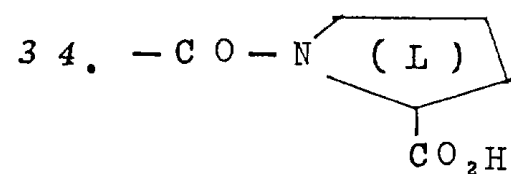
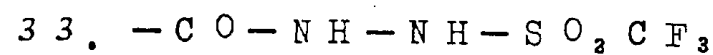
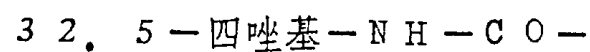
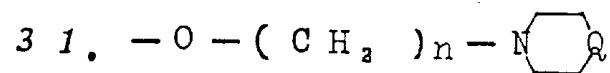
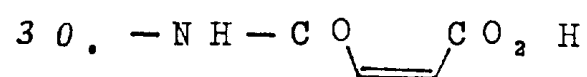
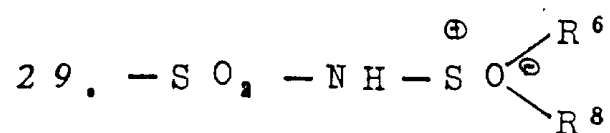
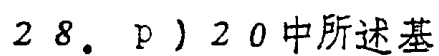
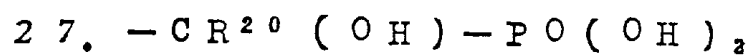
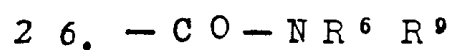
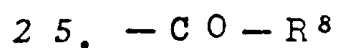
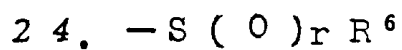
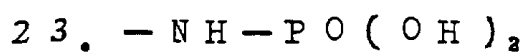
1 8. $-SO_2-NR^7-CO-NR^6 R^9$

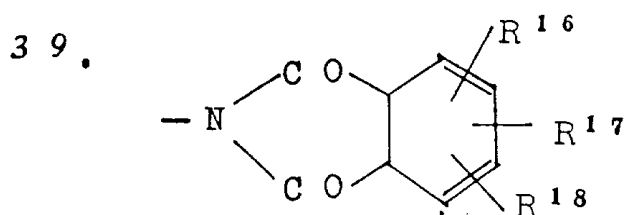
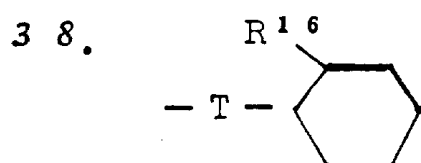
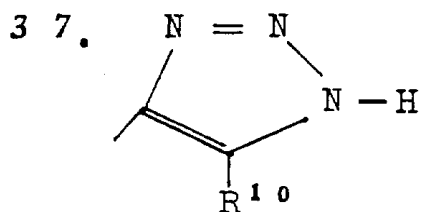
1 9. $-NR^7-CO-NR^6-SO_2-CH_2-R^5$

2 0. $-C(CF_3)_2 OH$

2 1. 膦酰氧基

2 2. $-PO_3 H_2$





40. $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{19}$ 或

41. q) 中 4 所述并由 1 或 2 个相同或不同, 选自卤素, 氰基, 硝基, NR^6 , R^7 和羟基的基取代的基;

r) B 为 **O**, NR^7 或 S;

s) W 为 O 或 S;

t) L 为 1-3 碳烷二基;

u) R^{16} 为 CO_2R^3 或 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^3$;

v) R^{17} 为氢, 卤素, 1-4 碳烷基或 1-4 碳烷氧基;

w) R^{18} 为氢, 1-4 碳烷基或 苯基;

x) R^{19} 为

1. 1-8 碳烷基

2. 3 - 8 碳环烷基

3. 苯基

4. 苄基或

5. x) 中 1 所述并用氯或氟取代 1 - 所有氢原子的基;

y) T 为

1. 单键

2. -CO-

3. -CH₂-

4. -O-

5. -S-

6. -NR²¹-

7. -CO-NR²¹-

8. -NR²¹-CO-

9. -O-CH₂-

10. -CH₂-O-

11. -S-CH₂-

12. -CH₂-S-

13. -NH-CR²⁰R²²-

14. -NR²¹-SO₂-

15. SO₂-NR²¹-

16. -CR²⁰R²²-NH-

17. -CH=CH-

18. -CF=CF-,

19. -CH=CF-,

20. -CF=CH-,

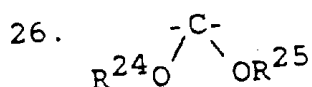
21. -CH₂-CH₂-,

22. -CF₂-CF₂-,

23. -CH(OR³)-

24. -CH(OCOR⁵)-

25. $\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{NR}^{23} \end{array}$ 或



z) R^{20} 和 R^{22} 相同或不同, 为氢, 1—5 碳烷基, 苯基, 烯丙基或苄基;

a') R^{21} 为氢; 1—6 碳烷基, 苄基或烯丙基;

b') R^{23} 为

1. $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$

2. 脲基

3. 硫代脲基

4. 甲苯—4—磺酰基或

5. 苯磺酰氨基;

c') R^{24} 和 R^{25} 相同或不同, 为 1—4 碳烷基或一起为 $-(\text{CH}_2)_q-$;

d') Q 为 CH_2 , NH , O 或 S;

e') m 为 0—5 的整数;

f') n 为 1—5 的整数;

g') o 为 1—10 的整数;

h') q 为 0 或 1;

i') r 为 0, 1 或 2 或

j') v 为 1—6 的整数。

烷基, 烯基和炔基可为直链或支链, 这一定义适用于这些基的衍生基, 如烷酰基或烷氧基。

环烷基还包括烷基取代环。

6—12 碳芳基如苯基, 萘基或联苯基, 优选苯基。这一定义适用于这些基的衍生基, 如芳酰基或芳烷基。

1—9 碳杂芳基特别是苯基或萘基衍生基, 其中一个或多个 CH

基用 N 取代和 / 或至少两个相邻 CH 基由 S、NH 或 O 取代 (形成 5 圆芳环) 。双环基的稠合点可一个或两个原子为氮原子 (如中氮茚基中) 。

这些基的例子为呋喃基，噻吩基，吡咯基，咪唑基，吡唑基，三唑基，四唑基，𫫇唑基，异𫫇唑基，噻唑基，异噻唑基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基，哒嗪基，𪔐啉基，𪔐唑基，喹啉基，异喹啉基，2,3-一二氮杂萘基，喹喔啉基，喹唑啉基，𪔐唑啉基。

衍生出基 A 的稠合杂双环化合物 A H 特别指 8-10 环原子双环体系，其中可有高达 9 个环原子为碳原子并且两个相邻的原子为两个环共有的结构原子。一个或两个环形式上是从苯衍生的，其中一个或多个 C H 基被 N，O⁺ 和 S⁺ 取代和/或两个相邻 C H 基由 S，N H 或 O 取代（形成 5 圆芳环）。A 例如为苯并噻吩，苯并呋喃，吲哚，异吲哚，吡啶，苯并咪唑，喹啉，异喹啉，2,3-二氮杂萘，喹啉，喹啉，吡啶，苯并噻唑，苯并噻唑 1,1-二氧，香豆素，苯并二氢吡喃，苯并噻唑，苯并异噻唑，苯并二噻，苯并三唑，苯并三噻，苯并噻，咪唑并吡啶，咪唑并噻唑，咪唑并吡啶，咪唑并噻唑，咪唑并噻唑，吡啶并吡啶，噻吩并吡啶和吡咯并噻唑。该杂双环化合物 A H 也可部分或全部氢化。但是，A H 之一环优选为芳环，此时特别优选苯并稠合杂双环化合物 A H。

在含硫和/或部分饱和基情况下，双环化合物也可例如氧代，苯并-1, 2, 3-三嗪酮的基就可这样。

A 可用烷二基桥 L 与异构环或杂环基相连。

式 I 化合物的生理允许盐可为其无机和有机酸盐, 如已见于 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th

edition, page 1418 (1985)。以物理和化学稳定性和溶解度为基础, 酸基优选成钠, 钾, 钙和铵盐; 碱基则与盐酸, 硫酸, 磷酸, 羧酸或磺酸, 如乙酸, 柠檬酸, 苯甲酸, 马来酸, 富马酸, 酒石酸和对甲苯磺酸成盐。

优选式 I 化合物中:

a) X 为 N, Y 为 CR^2 和 Z 为 CR^2 ;

b) X 为 CR^2 , Y 为 N 和 Z 为 CR^2 ;

c) X 为 CR^2 , Y 为 CR^2 和 Z 为 N;

或

d) X, Y 和 Z 均为 N。

更优选式 I 化合物中:

a) R^1 为

1. 3-10 碳烷基

2. 3-10 碳烯基

3. 3-10 碳炔基

4. 4-8 碳环烷基

5. 苄基或

6. 上述定义的取代苄基;

b) R^2 为

1. 氢

2. 卤素

3. 硝基

4. C_vF_{2v+1}

5. 五氟苯基

6. 氰基

7. 苯基

8. 苯基(1-3)碳烷基

9. 1-10碳烷基

10. 3-10碳烯基

11. 苯基(2-6)碳烯基

12. 1-咪唑基-(CH₂)_m-

13. 1, 2, 3-三唑基-(CH₂)_o-

14. 四唑基-(CH₂)_m-

15. -(CH₂)₀₋₁-CHR⁷-OR⁶

16. -(CH₂)₀-O-COR³

17. -COR⁸

18. -(CH₂)₀-CO-R⁸

19. -S(O)_rR⁶

20. -CH=CH-(CH₂)_m-CHR⁸-OR⁶

21. -CH₂=CH-(CH₂)_m-CO-R⁸

22. -(CH₂)₀-NH-CO-OR⁹

23. -(CH₂)₀-NH-SO₂-R⁹

24. -(CH₂)_nF

25. -(CH₂)₀-SO₃R⁹

26. -(CH₂)_n-SO₂-NH-CO-NR⁶R⁹或

27. b)中7, 8, 9, 10或13所述并且如同上述的c)

中46, 45或44所述取代的基, 每种情况下均对这类基进行了说明;

c) R^8 为氢; 1-5 碳烷基, OR^5 , $NR^{11}R^{12}$ 或吗啉代;

d) T 为

1. 单一键

2. $-CO-$

3. $-CONR^{21}-$

4. $-CH_2-CH_2-$

5. $-NR^{21}-CO-$

6. $-O-CH_2-$

7. $-CH_2-O-$

8. $-S-CH_2-$

9. $-CH_2-S-$

10. $-NH-CH_2-$

11. $-CH_2-NH-$ 或

12. $-CH=CH-$

并且其它基和变化基如上述。

特别优选式 I 化合物中:

a) R^1 为 3-7 碳烷基, 3-7 碳烯基或 3-7 碳炔基;

b) R^2 为

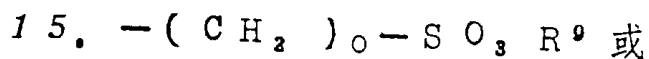
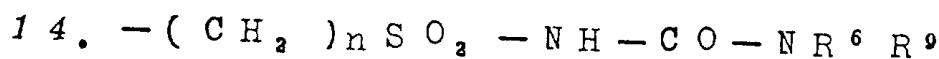
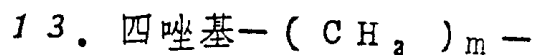
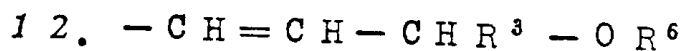
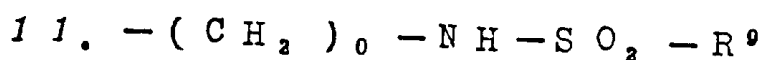
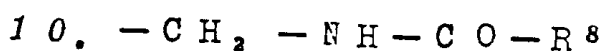
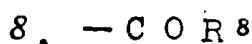
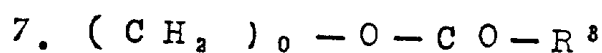
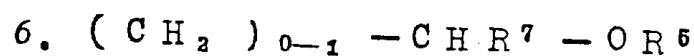
1. 氯

2. 溴

3. C_vF_{2v+1} , $v=1, 2$ 或 3

4. 五氟苯基

5. $-S(O)_rR^6$



必要时羟基取代的 1—6 碳烷基, 优选羟甲基;

c) R^3 为氢或 1—4 碳烷基;

d) R^6 为氢, 1—4 碳烷基, 1—4 碳烷酰基, g) 中 4, 6 或 9 中所述并用 1 或 2 个相同或不同, 选自卤素, 羟基, 甲氧基, 硝基, 氰基, CO_2 , R^3 和三氟甲基取代, 或 1-9 碳杂芳基, 优选 2-噻啉基;

e) R^7 为氢, 1—4 碳烷基, 1—9 碳杂芳基或 6—12 碳芳基 (1—4) 碳烷基;

f) R^8 为氢, 1—4 碳烷基, OR^5 或吗啉代;

g) R^9 为 CF_3 , 1—6 碳烷基或苯基;

h) R^{14} 为

1. 1—4 碳烷基

2. 1—4 碳烷氧基

3. 氰基

4. 氨基

5. 亚硝基

6. 硝基

7. 氟

8. 氯

9. 溴

10. 羟基

11. CH_2OR^7

12. 1-9 碳杂芳基- CH_2 -

13. 1-4 碳烷酰氧基

14. 1-4 碳烷酰基

15. 苯甲酰基

16. $-\text{CH}_2-$ 

17. $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^7$ 或

18. 四唑基;

i) R^{15} 为

1. 1-4 碳烷基

2. 6-12 碳芳基

3. 1-3 碳烷酰氧基

4. 1-4 碳烷氧基

5. 1-9 碳杂芳基, 优选 5-四唑基

6. 氰基

7. 硝基

8. 羟基

9. $-S(O)_r R^6$

10. $-SO_3 R^3$

11. 氯

12. 溴

13. 苯甲酰基

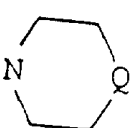
14. $-CO_2 R^3$

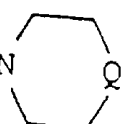
15. $-CO-NH-R^6$

16. $-NR^6 R^7$

17. $-CO-R^8$

18. $-SO_2-NR^6 R^7$

19. $-(CH_2CO)_q-N$  ,

20. $-O-(CH_2)_3-N$  ,

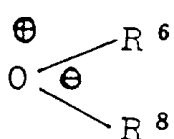
21. $-SO_2-NH-CO-NR^6 R^9$

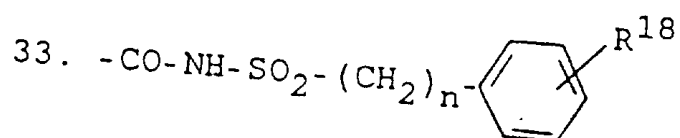
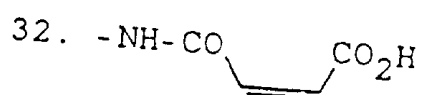
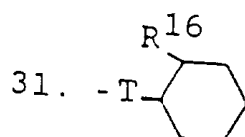
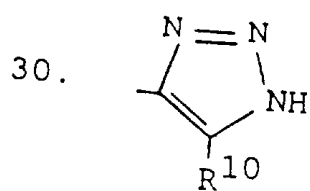
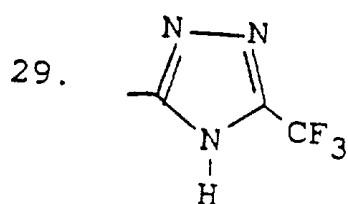
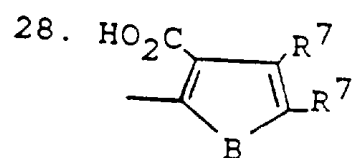
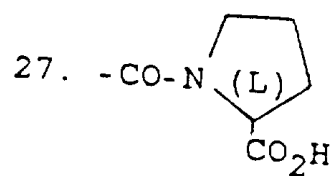
22. $-PO_3 H$

23. $-CO-CH R^5-CO_2 H$

24. $-NH-CO-NH-SO_2-CH_2-R^5$

25. 5-四唑基-NH-CO-

26. $-SO_2-NH-SO$ 



34. i) 中2所述并如上述取代的基;

j) Q 为 CH_2 , NH 或 O ;

k) R^{18} 为氢, 甲基或乙基;

l) T 为单一键, $-\text{O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{NHCO}-$ 或 $-\text{OCH}_2-$; 并且其它基和变化基如上述。

特别优选的式 I 化合物中 R^2 , R^9 , R^{14} , R^{15} , Z, X, Y, L 和 q 如下述:

a) R^2 为氯, 溴, $-\text{S}(\text{O})_r \text{R}^6$, $-\text{COR}^8$ 或 $-(\text{CH}_2)_n \text{SO}_2 - \text{NH} - \text{CO} - \text{NR}^6 \text{R}^9$;

b) R^9 为 1-6 碳烷基

c) R^{14} 为四唑基

d) R^{15} 为 $-\text{CO}_2 - \text{R}^3$, $-\text{SO}_2 - \text{NR}^6 \text{R}^7$, $-\text{SO}_2 - \text{NH} - \text{CO} - \text{NR}^6 \text{R}^9$ 或 $-\text{NH} - \text{CO} - \text{NH} - \text{SO}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^6$;

e) Z 为 N;

f) X 和 Y 均为 CR^2 ;

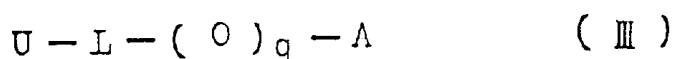
g) q 为 0; 和

h) L 为 CH_2

本发明还涉及式 I 化合物制法, 其中包括使式 II 化合物烷基化:



其中 R^1 , X, Y 和 Z 如上述, 其中采用式 III 化合物:



其中 L, A 和 q 如上述, 而 U 为离去基, 必要时去除暂时引入的保护基, 并在必要时将生成的式 I 化合物转换成其生理允许盐。

合适的离去基 U 优选为离核基 (cf. Angew. Chem. 72 [1960] 71), 如卤素, 邻甲苯磺酸根, 甲磺酸根或 triflate。

式 II 母体制法已见于 US 4, 355, 044, EP-A-324, 377 和 EP-A-323, 841。

其它制法已见于 G. Labbe, Chem. Rev, 69, 345 (1969); T. Srodsky, "The Chemistry of the Azido Group", Wiley, New York, 1971, page 331; H. Wamhoff, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", S. Katritzky Ed, Pergamon Press, New York (1984)。

适用于将式 II 唑类烷基化的有例如合适的苄基卤, 甲苯磺酸酯, 甲磺酸酯或 triflates 或合适的烷基卤, 甲苯磺酸酯, 甲磺酸酯或 triflates。

用苄基的 CH₂ 合成这些衍生物, 如苯并咪唑, 苯并噻吩和吲哚已见于例如 R. P. Dickson et al., J. Med Chem. 29 1637 (1986), 和 ibid. 29, 1643 (1986)。适宜的羟基苯并三唑可用 R. Geiger et al., Chem. Ber. 103, 788 (1970) 的方法制得。而苯并咪唑, 苯并噻唑, 苯并二噻, 苯并吡喃酮, 苯并噻唑酮, 苯并三噻, 苯并噁噻, 苯并

噁唑的制法已见于上述版本, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", S. Katritzky Ed. Pergamon Press, New York (1984)。还可利用 E. Abignente et al., J. Heterocyclic Chem. 26, 1875 (1989); A. Krubsack et al., J. Org. Chem. 41, 3399 (1976) 和 E. Santer et al., Mh. Chem. 99, 715 (1968) 的方法制得其它杂环化合物。

烷基化用已知方法按类似方式进行。

式 II 唑类衍生物可在例如碱存在下用金属取代。优选碱为式 MH 金属氢化物, 如锂、钠或钾氢化物, 其中以例如 DMF 或 DMSO 作为溶剂或为式 MOR 金属醇盐, 其中 R 为甲基, 乙基或叔丁基, 反应在相应醇, DMF 或 DMSO 中进行。这样形成的吡咯盐溶于非质子溶剂, 如 DMF 或 DMSO 中, 再加入适宜量烷基化剂。

唑类衍生物脱质子的另一种可能性是例如与碳酸钾在 DMF 或 DMSO 中反应。

反应温度为室温以下至反应混合物沸点, 优选 +20 °C 至反应混合物沸点, 反应时间约 1—10 小时。

本发明式 I 化合物对血管紧张素 II 受体具有拮抗作用, 因此可用于治疗与血管紧张素 II 有关的高血压。其它可能的用途包括治疗心机能不全, 保护心脏, 治疗心肌梗塞, 心肥大, 动脉硬化, 肾病, 肾衰竭和脑血管障碍, 如暂时性局部缺血发作。

肾素是一种蛋白水解酶, 属于天冬氨酰蛋白酶类, 因各种刺激 (容积缺乏, 钠不足, β -受体刺激) 而分泌并通过肾的近肾小球细

胞而进入血液循环。循环过程中，由血管紧张素 经肝分泌而分裂出十肽血管紧张素 I，再经血管紧张素转化酶 (ACE) 而转化成血管紧张素 II。而血管紧张素 II 在血压调节过程中起着重要的作用，因为可直接经血管收缩而使血压升高。另外，还刺激肾上腺的醛固酮分泌，并因此因钠排泄受阻而增加细胞外液流容积，这也使血压升高。

受体后效应包括例如刺激磷酸肌醇转换 (Ca^{2+} 释放)，活化蛋白激酶 C，以及促进 cAMP 有关的激素受体。

式 I 化合物对血管紧张素 II 的亲合性测定方法是确定受体在牛肾上腺的丝球带膜上的 ^{125}I -血管紧张素 II 或 ^3H -血管紧张素 II 替代作用。为此，可将剖割下的膜悬浮在 pH 7.4 的缓冲液中。为了防止放射性配位体在接种过程中降解，可加入 aprotinin，一种肽酶。此外还应用大到 $14,000\text{ cpm}$ 的见体 $74\text{ TBq}/\text{mmol}$ 特定活性的示踪剂 (由 Amersham Buchler 出售) 以及可粘结 50% 示踪剂受体蛋白量。将 $50\text{ }\mu\text{l}$ 膜悬浮液加到 $100\text{ }\mu\text{l}$ 缓冲液 + aprotinin; $50\text{ }\mu\text{l}$ 含有或不含血管紧张素 II 或受体拮抗药以及 $50\text{ }\mu\text{l}$ 示踪剂的混合物中，即可开始反应。 25°C 的 60 分钟培育过程中，用 Skatron® G F I C 过滤器进行过滤试验，即可将粘结和游离的放射性配位体分开。

用 0.3% 聚乙烯亚胺 $\text{pH}=10$ (Sigma, No. 3143) 处理过滤器即可避免非特异性粘结。放射性配位剂取代受体的强度可通过测定 γ -闪烁计数器而确定出来。 IC_{50} 值为替代 50% 配位体所需抑制剂浓度，可用 Chem et al., J. Theor Biol 59, 253 (1970) 的方法测定。对于式 I 化合物，该范围为 $1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-9}\text{ M}$ 。

为确定式 I 化合物的拮抗效果，可用受麻醉的 Sprague - Dawley 鼠进行试验，测定其对血管紧张素 II 诱发血压升高的功效。所用麻醉剂为硫巴比妥钠 (Trapanal[®], Byk Gulden), i. p. 剂量 100 mg/Kg 。i. v. 用药而进入颈静脉。测定颈动脉内的血压。动物先用酒石酸盘托林 (10 mg/Kg i. m.) 预处理以达到较低的血压值 (神经节阻塞)。每隔 10 分钟 i. v. 服用 ANG II (Hypertensin[®], CIBA), 用量为 0.1 ml/100 g 。剂量达到 0.5 mg/Kg 。将式 I 化合物溶于蒸馏水中并静脉内或十二指肠内给药，剂量为 $0.1 - 1; 10$ 和 10 mg/Kg 。

式 I 化合物活性范围为 $0.1 - 100 \text{ mg/Kg}$ 。

本发明还涉及由式 I 化合物和其它活性物质，如利尿剂或非甾族消炎活性物质构成的药物组合物。式 I 化合物也可用作肾素 - 血管紧张素体系的治疗助剂。

药用产品含有有效量的式 I 化合物活性物质和必要时的其它活性物质连同无机或有机药用赋形剂。可鼻内，静脉内，皮下用药或口服。活性物质剂量取决于热血体种类，体重，年龄和给药方式。

本发明药物产品可用已知的溶解，混合，造粒或涂层方法制得。

对于口服剂型，可将活性化合物与这方面常用的添加剂，如赋形剂，稳定剂或惰性稀释剂混合，并用常规方法转换成合适的剂型，如片，包衣片，硬胶囊，水，醇或油悬浮液或水，醇或油溶液。可应用的惰性载体例子为阿拉伯胶，氧化镁，碳酸镁，磷酸钾，乳糖，葡萄糖，硬脂酰富马酸镁或淀粉，特别是玉米淀粉。这种制剂可为干和湿颗粒。适宜的油类赋形剂或溶剂例子为植物油或动物油，如葵花子油或鱼肝油。

对于皮下或静脉内用药，活性化合物或其生理允许盐必要时用这方面常用的物质，如助溶剂，乳化剂或其它助剂转换成溶液，悬浮液或乳液。适宜的溶剂例子为水，生理盐溶液或醇，如乙醇，丙二醇或甘油，以及糖液，如葡萄糖，甘露糖醇液，或上述各种溶剂的混合物。

本文所用缩写：

D M F	N, N-二甲基甲酰胺
N B S	N-溴琥珀酰亚胺
A I B N	α , α -偶氮双异丁腈
E I	电子碰撞
D C I	脱附化学离子化
R T	室温
E A	乙酸乙酯 (E t O A c)
D I P	异丙醚
H	正庚烷

实例 1

1-〔(2-羧基-苯并〔b〕呋喃-5-基)甲基)-2-丁基-4-氯-5-羟甲基咪唑

a) 5-甲基苯并〔b〕呋喃-2-羧酸乙酯

将 12 g (0.088 mol) 2-羟基-5-甲基苯甲醛溶于 150 ml 无水 D M F 中，加 14.6 g 碳酸钾 (0.105 mol)，然后滴加 9.5 g (0.088 mol) 氯乙酸乙酯。回流 3 小时后，混合物用 500 ml H_2O 稀释，用乙酸乙酯萃取 3 x，用水洗涤 4 x，硫酸镁干燥后浓缩。S i O₂ 色谱〔乙酸乙酯/环己烷

(1 : 5) } 分离得 7. 6 g 油。

$MS(EI) = 204 (M^+)$

$R_f(SiO_2; EtOAc/环己烷(1:4)) = 0.41$

b) 5-溴甲基苯并(b)呋喃-2-羧酸乙酯

将 7.6 g (37 mmol) a) 中所得化合物与 6. 6 g

NBS 和 300 mg AIBN 在 200 ml CCl_4 中回流煮 10 h。冷

却后, 加 H_2O 。相分离后有机相用 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。 SiO_2

($EtOAc/环己烷(1:4)$) 分离得 5. 4 g 油。

$MS(EI) = 282, 284 (M^+)$

$R_f(SiO_2, EtOAc/环己烷(1:4)) = 0.38$

c) 1-〔 2-乙氧羰基苯并(b)呋喃-5-基) 甲基) -2-丁基-4-氯-5-羟甲基咪唑。

将 1 g (5. 3 mmol) 2-丁基-4-氯-5-羟甲基咪唑
(按 EP-A-253, 310 制取) 溶于 20 ml 甲醇中, 并加

127 mg 钠的 5 ml 甲醇液。30 min 后, 混合物浓缩并溶于 40 ml

DMF 中。加 1. 5 g (5. 5 mmol) b) 中所得化合物并 25 °C

搅拌 14 h。混合物倒入 200 ml H_2O 中, 用 $EtOAc$ 萃取,

有机相用 H_2O 洗涤, $MgSO_4$ 干燥和浓缩。 SiO_2 色谱

($EtOAc/环己烷(1:1)$) 分离得 0. 73 g 油。

$MS(DCI) = 391 (M^+ + H)$

$R_f(SiO_2; EtOAc/环己烷(1:2)) = 0.29$

d) 1-〔 (2-羧基苯并(b)呋喃-5-基) 甲基) -2-丁基-4-氯-5-羟甲基咪唑

将 0. 79 g (2. 5 mmol) c) 中所得化合物与 20 ml

2 N NaOH 在 20 ml 乙醇中回流煮。2 h 后，混合物用水提取，用 2 N HCl 调至 pH 3.5 并用二氯甲烷萃取。干燥并浓缩而得 0.31 g 题示化合物，无定形粉。

$$MS(DCI) = 363 (M^+ + H)$$

$$R_f(SiO_2; EtOAc / 环己烷 (1:1)) = 0.03$$

实例 2

1-[(2-羧基苯并(b)噻吩-5-基)甲基]-2-丁基-4-氯-5-羟甲基咪唑

a) 4-甲基苯基乙硫醛缩二乙醇

将 62 g 对甲苯硫酚的 100 ml 乙醇液 0℃ 滴加入 12.5 g 钠的 250 ml 乙醇液。加 15 g 碘化钠后滴加入 98.5 g 乙溴醛缩二乙醇并回流煮 4 h。冷却后，混合物倒入 1 l 水中，用 EtOAc 萃取。MgSO₄ 干燥后浓缩并蒸馏。

沸点 118℃ (0.01 托)，产率 92.9 g

b) 5-甲基苯并(b)噻吩

将 320 g P₂O₅ 与 246 ml 正磷酸混合并 130℃ 加热 (1 h)。180℃，将 92.9 g a) 中所得化合物引入聚磷酸表面以下，其中采用毛细管，压力 5 mm Hg。产品蒸馏出来，得 26 g 油。

$$MS(EI) = 135 (M^+)$$

c) 2-乙酰-5-甲基苯并(b)噻吩

26 g b) 中所得化合物和 13.5 g 乙酰氯的 250 ml CH₂Cl₂ 液滴加入 23.4 g AlCl₃ 的 780 ml CH₂Cl₂ 液中。90 min 后，将深绿色液倒入冰冷稀 HCl 中，有机相分

出, MgSO_4 干燥并浓缩。得 25.5 g 产品油。

$$\text{MS}(\text{EI}) = 178 (\text{M}^+)$$

d) 5-甲基苯并[b]噻吩-2-羧酸

将 11.7 g NaOH 溶于 58 ml H_2O 中, 10°C 加 14.1 g 溴。 0°C 加 5.2 g 2-乙酰-5-甲基苯并[b]噻吩的 50 ml 二噁烷液。 90 min 后, 混合物用 5 N HCl 酸化并用 CH_2Cl_2 萃取。 Na_2SO_4 干燥后浓缩。 EtOAc 研制后吸滤。得 3 g 晶体

$$\text{MS}(\text{EI}) = 192 (\text{M}^+)$$

$$\text{Rf}[\text{SiO}_2; \text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} (10:1)] \\ = 0.37$$

e) 5-甲基苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯

将 3 g d) 中所得化合物在 2.5 N 乙醇 HCl (50 ml) 中回流煮 2.5 h。浓缩而得 2.27 g 油。

$$\text{MS}(\text{EI}) = 220 (\text{M}^+)$$

$$\text{Rf}[\text{SiO}_2; \text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} (10:1)] \\ = 0.82$$

f) 5-溴甲基苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯

将 2.2 g e) 中所得化合物和 1.83 g NBS 按实例 1 b) 操作而得 1.77 g 油。

$$\text{MS}(\text{EI}) = 298 + 300 (\text{M}^+)$$

g) 1-[(2-乙氧羰基苯并[b]噻吩-5-基)甲基]-2-丁基-4-氯-5-羟甲基咪唑

将 1.1 g 2-丁基-4-氯-5-羟甲基咪唑和 1.77 g f) 中所得化合物按实例 1 c) 操作而得 0.5 g 题字化合物。

$$M \cdot S (D C I) = 407 (M + H)$$

$$R_f [SiO_2; EtOAc / \text{环己烷} (1:1)] = 0.2$$

h) 1-[(2-羧基苯并[b]噻吩-5-基)甲基]-2-丁基-4-氯-5-羟甲基咪唑

将 g) 中所得化合物按实例 1 d) 操作而得 0.26 g 题示化合物。其熔点为 195℃ (分解)。

实例 3

1-[(2-羧基吲哚-5-基)甲基]-2-丁基-4-氯-5-羟甲基咪唑。

a) 将 30 g (0.189 mol) 对甲苯胍溶于 600 ml 1 N HCl 中, 加热到 40-50℃。加 23 g 丙酮酸乙酯。2 h 后, 沉淀吸滤并干燥 (真空)。得 37 g 产品。

$$MS (EI) = 220 (M +)$$

b) 5-甲基吲哚-2-羧酸乙酯

将 130 g P_2O_5 加入 111 ml 正磷酸中。冷却后, 将 37 g a) 中所得化合物, 混合物加热到 80℃。反应开始后, 温度升到 130℃。混合物冷却后倒入冰-水中, 用乙酸乙酯萃取。有机相用 $NaHCO_3$ (1 N), H_2O 和饱和 HCl 液洗涤, $MgSO_4$ 干燥后浓缩。产品用正己烷/EtOAc 重结晶。得 11.7 g 产品, 熔点 158℃。

c) 1-乙酰-5-甲基吲哚-2-羧酸乙酯

将 2.6 g 氢化钠 (50%, 油中) 加入 11.7 g b) 中所得化合物的 100 ml 无水 DMF 液中。加 4.5 g 乙酰氯, 混合物搅拌 3.5 h。倒入水中后用 EtOAc 萃取。有机相用 H_2O 洗 3 x

用饱和 NaCl 液洗 1 x, MgSO_4 干燥后浓缩。 SiO_2 色谱分离得 6 g 油状题示化合物。

$$\text{MS}(\text{EI}) = 245 (\text{M}^+)$$

$$\text{Rf}[\text{SiO}_2; \text{EtOAc} / \text{环己烷} (1:4)] = 0.23$$

d) 1-乙酰-5-溴甲基咪唑-2-羧酸乙酯

将实例 3 c) 中所得 6 g 化合物和 4.3 g NBS 按实例 1 b) 操作得 3.6 g 油状题示化合物。

$$\text{MS}(\text{EI}) = 323 + 325 (\text{M}^+)$$

$$\text{Rf}[\text{SiO}_2; \text{EtOAc} / \text{环己烷} (1:4)] = 0.21$$

e) 1-[(2-乙氧基咪唑-5-基)甲基]-2-丁基-4-氯-5-羟甲基咪唑

将 1.1 g 实例 3 d) 所得化合物和 0.6 g 2-丁基-4-氯-5-羟甲基咪唑按实例 1 c) 操作得 160 mg 油状题示化合物。

$$\text{MS}(\text{DCI}) = 390 (\text{M} + \text{H}^+)$$

$$\text{Rf}[\text{SiO}_2; \text{EtOAc} / \text{环己烷} (1:)] = 0.2$$

f) 1-[(2-羧基咪唑-5-基)甲基]-2-丁基-4-氯-5-羟甲基咪唑

将 160 mg 实例 3 e) 中所得化合物按实例 1 d) 操作而得 40 mg 树脂状题示化合物。

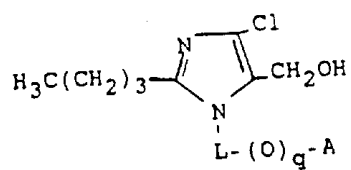
$$\text{MS}(\text{DCI}) = 362 (\text{M} + \text{H}^+)$$

$$\text{Rf}[\text{SiO}_2; \text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} (2:1)]$$

$$= 0.27$$

实例 4-11 化合物按实例 1 操作合成。

这些化合物结构式如下：



MS

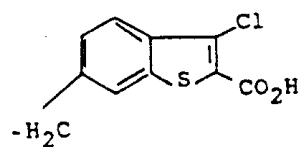
(DCI;

M+H)

A - (O)_q - L -

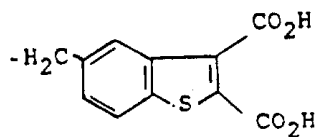
实例 4

413



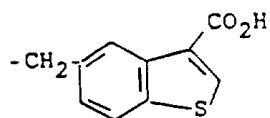
实例 5

423



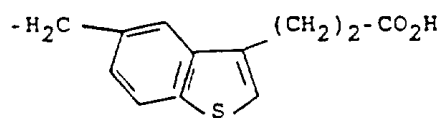
实例 6

379



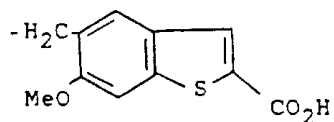
实例 7

407



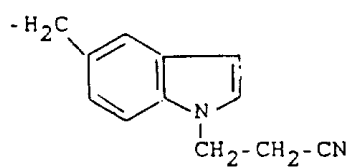
实例 8

409



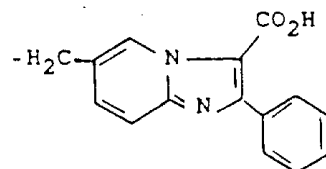
实例 9

371



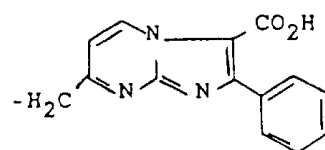
实例 10

439



实例 11

440



3-(5-甲基咪唑-1-基)丙腈(见实例9)

将13g (0.1 mol) 5-甲基咪唑加入4 ml 三甲基苄基铵氢氧化物和10 ml 丙烯腈的100 ml 二恶烷液中, 同时进行搅拌。混合物80°C加热2h, 然后室温放置3天。加很稀的乙酸, 以中和碱。用EA (3×30 ml) 萃取。综合有机相用Na₂SO₄干燥后真空浓缩。剩余物SiO₂ 色谱分离, DIP作洗脱剂。

R_f (DIP) = 0.3。

实例5, 6和7中基A酯化条件

将20g 5-甲基-2,3-二羧基苯并(b)噻吩(实例5)在400 ml 含3%硫酸的无水甲醇中回流煮6h。冷至室温后, 混合物倒入冰中。沉淀滤出, H₂O相用乙醚萃取3X。Na₂SO₄干燥后, 在酯为油状时, 进行浓缩。

实例10a)

实例10中乙酯水解而得题示化合物10的另一种途径

将0.5 ml 1N NaOH水溶液加入180 mg 乙酯(0.38 mmol)的2 ml 乙醇液中, 混合物25°C搅拌20-60h。浓缩后剩余物用SiO₂ 提纯, CH₂Cl₂/MeOH (8/2) 作流动相, 酸以无定形粉状形成。

实例12

1-[(3-羧基-2-苯基咪唑并(1,2-a)吡啶-6-基)甲基]-2-丁基-4-氯-5-甲酰咪唑

a) 2-丁基-4-氯-5-甲酰咪唑

将305 ml 1M (NH₄)₂ Ce(NO₃)₆ 的H₂O液10-15°C慢加入20g (0.106 mol) 2-丁基-4-氯

—5—羟甲基咪唑的 350 ml 冰醋酸液。RT 2.5 h 后，用 2 N KOH 将 pH 调为 4（加碱时 20℃）。用 500 ml CH₂Cl₂ 萃取 4 x，每次用 300 ml 饱和 NaHCO₃ 水液 3 x 洗涤综合有机萃取物，Na₂SO₄ 干燥后浓缩，得无色固状题示化合物（18g）。熔点 90℃。

b) 1—〔(3—乙氧羰基—2—苯基咪唑并〔1,2-a〕吡啶—6—基)甲基—2—丁基—4—氯—5—甲酰咪唑

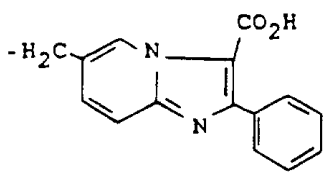
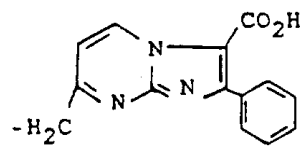
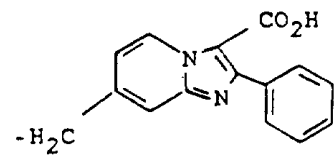
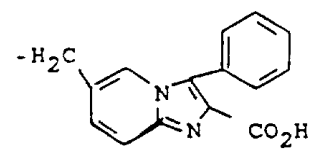
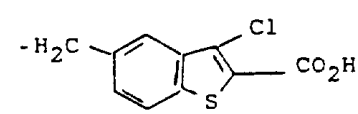
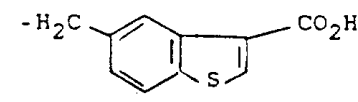
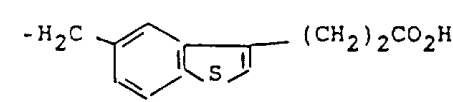
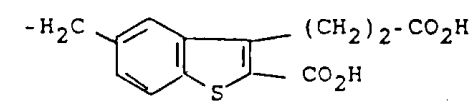
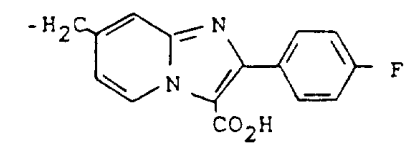
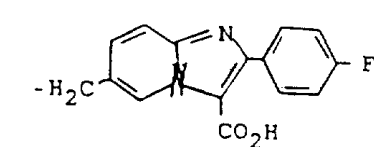
将 0.2 g (1.07 mmol) 2—丁基—4—氯—5—甲酰咪唑，0.38 g (1.07 mmol) 6—溴甲基—3—乙氧羰基—2—苯基咪唑并〔1,2-a〕吡啶，0.15 g K₂CO₃ (1.07 mmol) 和 0.5 g 粉状分子筛在 5 ml DMF 中 60℃ 搅拌 5 h。加 100 ml EA 后用 H₂O 洗 3 x。Na₂SO₄ 干燥后浓缩，剩余物 SiO₂ 色谱分离，以 EA/H (1/1) 作洗脱剂。

$$MS(DCI) = 465 (M + H^+)$$

$$R_f(SiO_2; EA/H (1:1)) = 0.18$$

c) b) 中溴甲基化合物制法和 b) 中题示化合物的水解按实例 1 或 10 a 操作。

实例 13 中按实例 12 操作。这些化合物如下式

	MS (DCI; M+H)	A-(O) _q -L-
实例 1 2	437	
实例 1 3	438	
实例 1 4	437	
实例 1 5	437	
实例 1 6	411	
实例 1 7	377	
实例 1 8	405	
实例 1 9	449	
实例 2 0	455	
实例 2 1	455	

对于实例 15: 制取基本杂环结构

2-乙氧羰基-3-苯基-6-甲基咪唑并〔3, 2-a〕吡啶

a) 苯基丙酮酸乙酯

将 13.9 g (0.073 mol) 四氟硼酸三乙基氧鎓加入 10 g (0.061 mol) 苯基丙酮酸以及 8.6 g (0.073 mol) 二异丙基乙基胺的 200 ml 二氯甲烷中。RT 4 h 后, 有机相用 10% 柠檬酸液洗涤两次, 用饱和碳酸氢钠液洗涤两次。

MgSO₄ 干燥后浓缩。SiO₂ 色谱〔洗脱剂 EA/H (1/5)〕分离得 7 g 油。

$$R_f (EA/H 1/5) = 0.3$$

b) α -溴苯基丙酮酸乙酯

将 2.6 ml 溴 5 °C 加入 7 g (0.036 mol) 苯基丙酮酸乙酯 (a) 的 50 ml 四氯甲烷中。混合物 1 h 加热煮沸, 浓缩后剩余物用 100 ml EA 提取。EA 相用 10% Na₂SO₃ 液洗涤两次, 用 H₂O 洗涤一次, MgSO₄ 干燥。真空蒸除溶剂得 9 g 油状化合物。

$$MS (DCI) = 271 (M+H)$$

c) 2-乙氧羰基-3-苯基-6-甲基咪唑并〔3, 2-a〕吡啶

将 3 g α -溴苯基丙酮酸乙酯 (b) 和 1.2 g 2-氨基-5-甲基吡啶的 50 ml 乙醇液加热煮沸 2 h。醇汽提后, 剩余物用 100 ml EA 提取。有机相用饱和 Na₂CO₃ 液洗涤一次后用 MgSO₄ 干燥。浓缩剩余物 SiO₂ 色谱〔EA/H (1/1) 作洗脱剂〕分离。收率 1.7 g。

$R_f(EA/H(1/1)) = 0.2$

$MS(DCI) = 281$

实例 22

1-〔2-(5-四唑基)-3-氯苯并〔b〕噻吩-6-基〕甲基)-2-正丁基-4-氯-5-羟甲基咪唑

a) 3-氯-6-甲基苯并〔b〕噻吩-2-酰胺

将 100 ml 4N NH₃ 的 DME 液 0℃ 滴加入 30 g (12.3 mmol) 3-氯-6-甲基苯并〔b〕噻吩-2-酰氯 (J. Org. Chem. 41, 3399 (1976)) 的二甲氧乙烷液中。30 min 后, 混合物浓缩, 题示化合物用乙醇结晶, 收率 14.5 g。

熔点 = 193℃

$R_f(EA/H(1/1)) = 0.3$

$MS(DCI) = 226 (M+H)$

b) 3-氯-2-氰基-6-甲基苯并〔b〕噻吩

将 6.2 g (53.2 mmol) 亚硫酰(二)氯 0℃ 加入 3 g (13.3 mmol) 题示化合物 a) 的 40 ml 吡啶液中。2 h 后, 混合物倒入冰冷 4N HCl 中, 每次用 50 ml EA 萃取 3 次。综合有机相用 MgSO₄ 干燥并浓缩。SiO₂ 色谱 (EA/H 1/2) 分离得题示化合物 (1.5 g)。

$R_f(EA/H(1/1)) = 0.75$

$MS(DCI) = 208 (M+H)$

c) 1-〔(2-(5-四唑基)-3-氯苯并〔b〕噻吩-6-基〕甲基)-2-正丁基-4-氯-5-羟甲基咪唑

将 0.4 g (1.0 mmol) 1-[(2-氨基-3-氯苯并(b)噻吩-6-基)甲基]-2-正丁基-4-氯-5-羟甲基咪唑(用 22b 按实例 1b, c 操作得到)和 0.42 g (2.0 mmol) 三甲基锡叠氮化物的 50 ml 甲苯液加热煮沸 24 h。混合物浓缩后剩余物用 20 ml EA 提取, RT 下加入 0.6 ml HBF₄ 和 15 ml 饱和 KF 液。12 h 后, 再加 20 ml EA, 相分离后有机相用 MgSO₄ 干燥并浓缩。SiO₂ 色谱(二氯甲烷/甲醇 5/1)分离得题示化合物。

$$R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH } 5/1) = 0.4$$

$$MS(\text{FAB}) = 437$$

实例 23

1-[(2-苯基-3-羧基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)甲基]-2-正丁基-4-甲基硫代咪唑-5-羧酸

a) 2-氨基-2-氰基乙酸乙酯

将 119 g 连二亚硫酸钠分批(15 min)室温加入 35 g (0.246 mol) 1-氰基乙醛酸乙酯-2-肟的 350 ml H₂O 和 280 ml 饱和碳酸氢钠液中。混合物 35 °C 加热 1 h; 用 NaCl 饱和并用二氯甲烷萃取 5 x。氯化钙干燥后, 有机相浓缩。得 11.8 g 油状题示化合物。

$$R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH } 9/1) = 0.6$$

b) 2-氨基-2-正丁基羰基氨基乙酸乙酯

将 3.39 ml (28.09 mmol) 戊酰氯的 5 ml CH₂Cl₂ - 5-0 °C 滴加入 3.6 g (28.09 mmol) 化合物 23a) 的 50 ml 无水 CH₂Cl₂ 和 2.3 ml (28.09

$m m o l$) 吡啶液中。混合物室温搅拌 1 小时。有机相用 H_2O 洗涤 3 次, 用饱和 $NaCl$ 液洗涤一次, 用氯化钙干燥后浓缩。DIP 结晶得 1.7 g 题示化合物。

$$R_f (CH_2Cl_2 / CH_3OH \quad 9/1) = 0.35$$

熔点 = $87^{\circ}C$

c) 3-氨基-2-正丁基羰基氨基甲基硫代丙烯酸乙酯

将 2 ml (27.26 $m m o l$) 冷凝甲硫醇室温加入 0.9 g (13.67 $m m o l$) 化合物 23 b) 和 0.19 ml (1.36 $m m o l$) 三乙胺的 60 ml 无水乙醇液中。3 天后, 再加 0.5 ml 甲硫醇。室温下再过 24 h, 注入 0.5 ml 甲硫醇和 0.19 ml 三乙胺, 混合物又于室温搅拌 24 h。溶剂去除后剩余物用 DIP 结晶, 得 2.4 g 题示化合物。

$$R_f (CH_2Cl_2 / EA \quad 4/1) = 0.3$$

熔点 = $120^{\circ}C$

d) 2-正丁基-4-甲基硫代咪唑-5-羧酸乙酯

将 2.44 g (20.0 $m m o l$) 4-二甲基氨基吡啶的 12 ml CH_2Cl_2 液 - $78^{\circ}C$ 滴加入 4.17 g (20.0 $m m o l$) 五氯化磷的 20 ml CH_2Cl_2 液中。5 mm 后, 滴加 2.42 g (10.0 $m m o l$) 化合物 23 c) 的 25 ml CH_2Cl_2 液。混合物放置到室温后用 30 ml CH_2Cl_2 稀释。2 h 后, 加 300 ml 1 N 碳酸氢钠液, 同时用冰冷却, 混合物搅拌 1 h。相分离后, 水相用 EA 萃取 3 次, 综合有机相用氯化钙干燥。SiO₂ 色谱 ($CH_2Cl_2 / EA \quad 9/1$) 分离得 1.4 g 油状题示化合物。

$$R_f(\text{CH}_2\text{Cl}/\text{EA } 9/1) = 0.6$$

$$MS(\text{DCI}) = 243 (M^+ + H)$$

按实例 12 b), 1 b) 和 10 a 进行题示化合物的其它反应步骤。

$$R_f(\text{EA}/\text{MeOH } 5/1) = 0.2$$

$$MS(\text{FAB}) = 466 (M + H)$$

实例 24

1-[(2-苯基-3-羧基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)甲基]-2-正丁基-4-甲基亚磺酰咪唑-5-羧酸

a) 1-[(2-苯基-3-羧基乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)甲基]-2-正丁基-4-甲基亚磺酰咪唑-5-羧酸乙酯

将 52 mg (0.15 mmol) 50% 纯间氯过苯甲酸室温加入 80 mg (0.15 mmol) 1-[(2-苯基-3-羧基乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)甲基]-2-正丁基-4-甲基硫代咪唑羧酸乙酯的 5 ml 二氯甲烷液中。1 h 后, 混合物用饱和 Na_2CO_3 液洗涤一次, 用 H_2O 洗涤一次。有机相浓缩后剩余物 SiO_2 色谱 (EA/H 1/1 作洗涤剂) 分离后得题示化合物。

$$R_f(\text{EA}/\text{H } 1/1) = 0.15$$

$$MS(\text{FAB}) = 538 (M + H) 45$$

b) 按实例 10 a) 操作得题示化合物 24。

$$R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH } 5/1) = 0.2$$

$$MS(\text{FAB}) = 482 (M + H)$$

实例 2 5

1 - { (2 - 苯基 - 3 - 羧基咪唑并 [1, 2 - a] 嘧啶 - 7 - 基) 甲基 } - 2 - 正丁基 - 4 - 甲基磺酰基咪唑 - 5 - 羧酸

a) 将 1 5 8 mg (0. 4 6 mmol) 5 0 % 纯间氯过苯甲酸 RT 下加入 1 2 0 mg (0. 2 3 mmol) 1 - { (2 - 苯基 - 3 - 羧基乙基咪唑并 [1, 2 - a] 嘧啶 - 7 - 基) 甲基 } - 2 - 正丁基 - 4 - 甲基硫代咪唑 - 5 - 羧酸乙酯的 1 0 ml 二氯甲烷液中。进一步的反应和加工如 2 4 a)。

$$R_f (EA) = 0. 6$$

$$MS (FAB) = 5 5 4 (M + H)$$

b) 按实例 1 0 a) 操作进行水解而得题示化合物。

$$R_f (CH_2Cl_2 / MeOH \quad 5 / 1) = 0. 2$$

$$MS (FAB) = 4 9 8 (M + H)$$

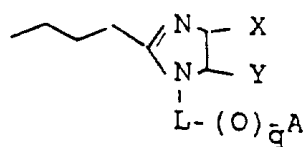
实例 2 6 和 2 7 按实例 2 4 和 2 5 进行操作。

实例 2 8 - 3 3 按实例 2 2 操作而制得。

制取 2 - 苯基 - 3 - 酰氨基 - 7 - 甲基咪唑并 [1, 2 - a] 嘧啶 (实例 2 8) : 5 0 0 mg (1. 7 8 mmol) 2 - 苯基 - 3 - 乙氧基 - 7 - 甲基咪唑并 [1, 2 - a] 嘧啶, 2 1 3 μ l (5. 3 5 mmol) 甲酰胺和 1 2 0 mg 叔丁酸钾的 1 0 ml DMF 液 1 0 0 °C 加热 1 h。混合物倒入 H_2O , pH 用 $NaHCO_3$ 调为 8 - 9, 并吸滤。

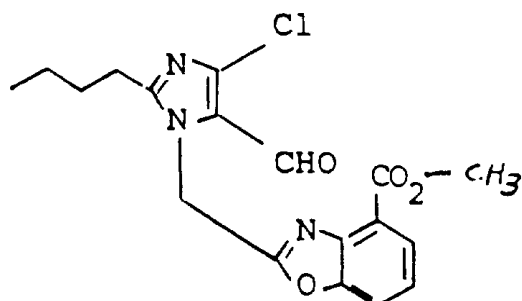
$$R_f (EA) = 0. 3$$

$$MS (DCI) = 2 5 2 (M + H)$$



	MS (FAB; M+H)	X	Y	A-(O) _q -L
实例 2 2	437	Cl	CH ₂ -OH	
实例 2 3	466	-S-CH ₃	CO ₂ H	
实例 2 4	482	-SOCH ₃	CO ₂ H	
实例 2 5	498	-SO ₂ CH ₃	CO ₂ H	
实例 2 6	455	-SOCH ₃	CO ₂ H	
实例 2 7	471	-SO ₂ CH ₃	CO ₂ H	
实例 2 8	517	-S-CH ₃	CO ₂ Et	
实例 2 9	488	-S-CH ₃	CO ₂ H	
实例 3 0	497	-S-CH ₃	CO ₂ Et	
实例 3 1	463	-SCH ₃	CO ₂ H	
实例 3 2	523	-SO ₂ CH ₃	CO ₂ Et	
实例 3 3	495	-SO ₂ CH ₃	CO ₂ H	

实例 3 4



1-[(2-(4-甲氧羰基)苯并咪唑基)甲基]-2-正丁基-4-氯-5-甲酰咪唑

a) 2-溴甲基苯并咪唑-4-羧酸甲酯

将 453 mg (2.37 mmol) 2-甲基苯并咪唑-4-羧酸甲酯 (按 J. Heterocyclic Chem. 27, 335 (1990) 方法制得) 溶于 40 ml 氯苯, 加 421 mg (2.37 mmol) NPS 和 20 mg 苯甲酰过氧化物, 所得混合物回流 2 h。浓缩后剩余物用乙酸乙酯提取, 用饱和 NaHCO_3 , 10% Na_2SO_3 和饱和 NaCl 液振动萃取后, Na_2SO_4 干燥。浓缩和 SiO_2 色谱 (正庚烷-乙酸乙酯 (2:1)) 分离而得 128 mg 题示化合物。

熔点 = 110 - 113 °C

$\text{MS}(\text{CI}) = 271 (\text{M} + \text{H})$

b) 1-[(2-(4-甲氧羰基)苯并咪唑基)-2-正丁基-4-氯-5-甲酰咪唑

将 255 mg (0.944 mmol) a) 中所得化合物的 1 ml

无水DMF液滴加入176mg (0.944 mmol) 2-正丁基-4-氯-5-甲酰咪唑和130mg (0.944 mmol) K_2CO_3 的2ml无水CMF悬浮液中, 所得悬浮液RTF搅拌1h。蒸发至干, 剩余物用乙酸乙酯提取, 用水和饱和NaCl液洗涤, 干燥和浓缩。

SiO_2 色谱 [CH_2Cl_2 / 乙酸乙酯 (9:1)] 分离而得103mg 要求化合物。

$$MS(CI) = 376 (M+H)$$

实例35

1-[(2-(5-甲氧羰基)苯并噁唑基)甲基]-2-正丁基-4-氯-5-甲酰咪唑

a) 2-溴甲基苯并噁唑-5-羧酸甲酯

用2-甲基苯并噁唑-5-羧酸甲酯按实例14a)操作而得题示化合物。

$$MS(CI) = 271 (M+H)$$

b) 1-[(2-(5-甲氧羰基)苯并噁唑)甲基]-2-正丁基-4-氯-5-甲酰咪唑

用a)中所得化合物和2-正丁基-4-氯-5-甲酰咪唑按实例34b)操作得到该化合物。

$$MS(CI) = 376 (M+H)$$