

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101153027 B

(45) 授权公告日 2010.08.18

(21) 申请号 200710169252.7

Active Structures byTopomer Shape

(22) 申请日 2003.09.22

Similarity Searching. J. Med. Chem. 42  
19. 1999, 42(19), 3919-3933.

(30) 优先权数据

0222056.4 2002.09.23 GB

审查员 李广科

(62) 分案原申请数据

03824514.0 2003.09.22

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 H·希尔特 G·塞德尔迈耶

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 张朔

(51) Int. Cl.

C07D 257/04 (2006.01)

(56) 对比文件

US 5260325 A, 1993.11.09, 说明书全文 .

CN 1317485 A, 2001.10.17, 说明书全文 .

CN 1149294 A, 1997.05.07, 说明书全文 .

Richard D. Cramer, et al. Prospective  
Identification of Biologically

权利要求书 3 页 说明书 22 页

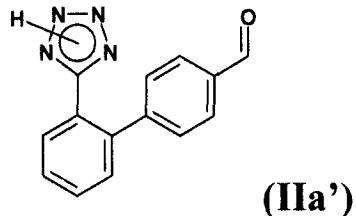
(54) 发明名称

缬沙坦的制备方法

(57) 摘要

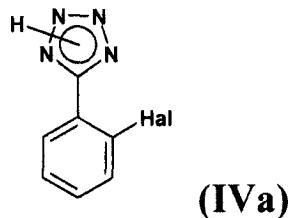
本发明涉及血管紧张素受体阻滞剂 (ARB ;也称作血管紧张素 II 受体拮抗剂或 AT<sub>1</sub>受体拮抗剂 ) 及其盐的制备方法、新中间体和方法步骤。

## 1. 制备式 (IIa') 化合物或其盐的方法：



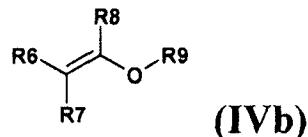
包括：

(i) 在酸存在下使式 (IVa) 化合物或其盐，



其中 Hal 为卤素，

与式 (IVb) 化合物反应，



其中

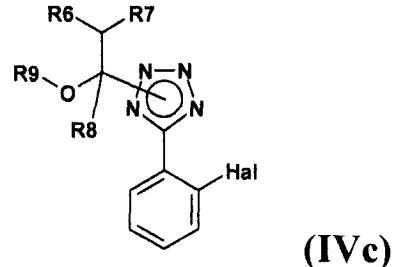
R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 彼此独立地选自氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- 烷基，

R<sub>9</sub> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- 烷基，

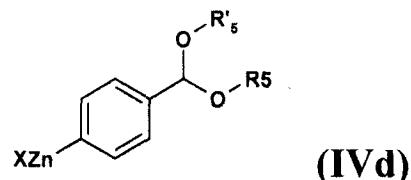
或 R<sub>7</sub> 和 R<sub>9</sub> 一起形成 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 亚烷基，

或 R<sub>6</sub> 和 R<sub>8</sub> 一起形成 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基；和

(ii) 在铂或钯催化剂存在下使所得式 (IVc) 化合物



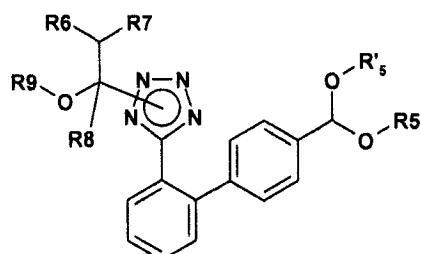
与式 (IVd) 化合物反应，



其中 X 是卤素，

R<sub>5</sub> 和 R'<sub>5</sub> 彼此独立地是 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>- 烷基，或一起形成 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>- 亚烷基；和

(iii) 通过用酸处理相继或在单一步骤中从所得式 (IVe) 化合物中除去保护基，



(IVe)

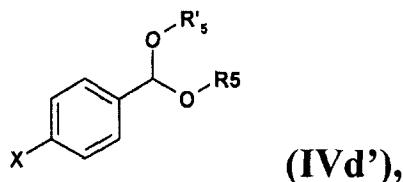
(iv) 分离出所得式 (IIa') 化合物或其盐。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中步骤 (i) 在 0.0001–0.1 当量的布朗斯台德酸的存在下进行。

3. 根据权利要求 1 至 2 任一项的方法, 其中步骤 (iii) 如下进行 : 将式 (IVe) 化合物溶于水或水与适合有机溶剂的混合物中且随后在升高的温度下用酸处理。

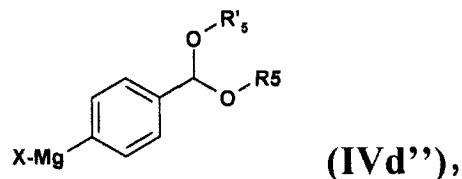
4. 根据权利要求 1 至 2 任一项的方法, 其中式 (IVd) 化合物如下制备 :

i) 使式 (IVd') 化合物



其中 X 为卤素,

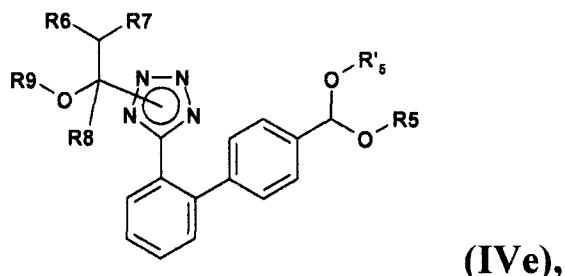
与镁在格利雅条件下反应, 形成式 (IVd'') 化合物 :



ii) 用 Zn(X)<sub>2</sub> 处理所得化合物, X 为卤素。

5. 根据权利要求 4 的方法, 其中式 (IVd') 化合物与镁在格利雅条件下的反应在活化剂存在下进行。

6. 式 (IVe) 化合物 :



其中

R<sub>5</sub> 和 R'<sub>5</sub> 彼此独立地表示 C<sub>1</sub>–C<sub>7</sub>– 烷基, 或一起形成 C<sub>2</sub>–C<sub>4</sub>– 亚烷基,

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 彼此独立地是氢或 C<sub>1</sub>–C<sub>7</sub>– 烷基, 或 R<sub>6</sub> 和 R<sub>8</sub> 一起形成 C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>– 亚烷基 ;

R<sub>9</sub> 是 C<sub>1</sub>–C<sub>7</sub>– 烷基, 或 R<sub>7</sub> 和 R<sub>9</sub> 一起形成 C<sub>2</sub>–C<sub>5</sub>– 亚烷基。

7. 根据权利要求 6 的化合物, 其中

R<sub>5</sub> 和 R'<sub>5</sub> 彼此独立地是 C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>– 烷基, 或一起形成 C<sub>2</sub>–C<sub>4</sub>– 亚烷基,

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 彼此独立地是氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基；且  
R<sub>9</sub> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基，或 R<sub>7</sub> 和 R<sub>9</sub> 一起形成 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>- 亚烷基。

8. 根据权利要求 6 或 7 的化合物，其中

R<sub>5</sub> 和 R'<sub>5</sub> 彼此独立地是 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基；或

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 彼此独立地是氢且 R<sub>9</sub> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基。

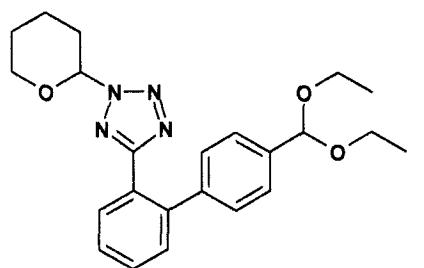
9. 根据权利要求 6 或 7 的化合物，其中

R<sub>5</sub> 和 R'<sub>5</sub> 彼此独立地是 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基，

R<sub>6</sub> 和 R<sub>8</sub> 是氢，且

R<sub>7</sub> 和 R<sub>9</sub> 一起形成 C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>- 亚烷基。

10. 根据权利要求 6 的化合物，具有如下结构：



。

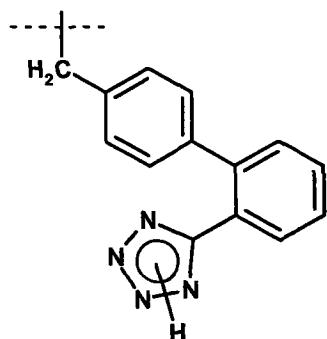
## 缬沙坦的制备方法

[0001] 本发明涉及血管紧张素受体阻滞药 (ARB ;也称作血管紧张素 II 受体拮抗剂或 AT<sub>1</sub> 受体拮抗剂) 及其盐的制备方法、新中间体和方法步骤。例如, ARB 可以用于治疗高血压和相关疾病和病症。

[0002] ARB 类包括具有不同结构特征的化合物, 实质上优选非肽类。例如, 可提及选自以下的化合物: 缬沙坦 (参见 EP 443983)、氯沙坦 (参见 EP253310)、坎地沙坦 (参见 459136)、依普沙坦 (参见 EP403159)、厄贝沙坦 (参见 EP454511)、奥美沙坦 (olmesartan, 参见 EP503785) 和他索沙坦 (参见 EP539086) 或在每种情况下为其药物上可接受的盐。

[0003] 所有这些 ARB 均含有如下共同的结构单元:

[0004]



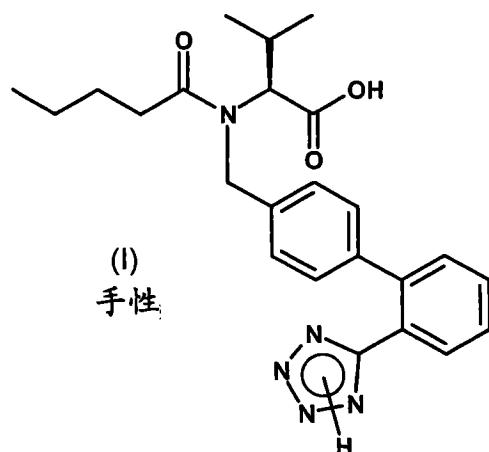
[0005] 四唑环的形成是制备这些化合物的关键步骤。制备具有所述结构特征的 ARB 的方法包括通过以相应的氰基衍生物为原料、与 HN<sub>3</sub> 或其适合的碱金属盐如叠氮化钠或与有机锡叠氮化物如叠氮三丁基锡或与叠氮甲硅烷反应而形成所述四唑环。使用叠氮化物形成四唑环系要求具备复杂的系统以在高级制备方法过程中以安全的方式进行反应。因此, 本发明的目的在于研发替代方法变体, 该方法变体在制备相应的 ARB 的最终步骤中不使用叠氮化物。

[0006] 本发明的目的在于提供式 (I) 化合物的合成方法, 该方法:(1) 无需使用叠氮化物的方法步骤;(2) 获得高产率;(3) 例如通过基本上避免有机锡化合物而将环境污染减小到最低限度;(4) 因在制备式 (I) 化合物的反应系列中使用较少的反应步骤而在经济上具有吸引力;(5) 得到对映体纯的目标产物和具有高度结晶性的产物。此外, 由于四唑环系形成于反应系列的较早期阶段, (6) 终产物 (和后期的中间体) 被痕量锡化合物污染的危险低得多。通常, 使相应的氰基衍生物与有机锡化合物如叠氮三丁基锡反应形成四唑环。由于生态学的原因, 需要特别谨慎地处理重金属锡且尤其是有机锡化合物。此外, (7) 本发明的另一个目的在于提供可大规模进行且由此可用于相应制备方法的方法并且避免例如外消旋化和由此导致的对任何对映体的分离。

[0007] 已令人惊讶地发现: 本发明的方法满足了上述目的。

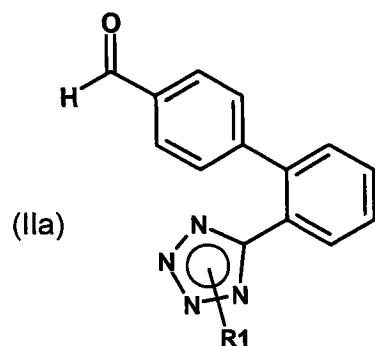
[0008] 本发明涉及式 (I) 化合物或其盐的制备方法:

[0009]



[0010] 包括：

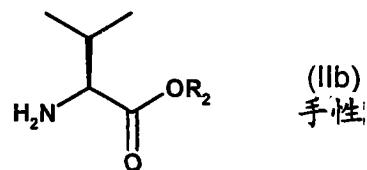
- [0011] (a) 在还原性胺化条件下使式 (IIa) 化合物或其盐  
 [0012]



[0013] 其中 R<sub>1</sub> 是氢或四唑保护基，

[0014] 与式 (IIb) 化合物或其盐反应，

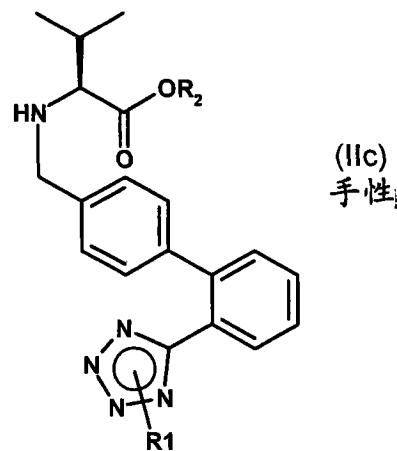
[0015]



[0016] 其中 R<sub>2</sub> 表示氢或羧基保护基；和

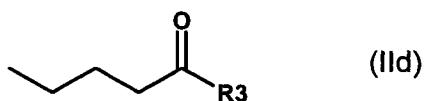
[0017] (b) 将所得式 (IIc) 化合物或其盐，

[0018]



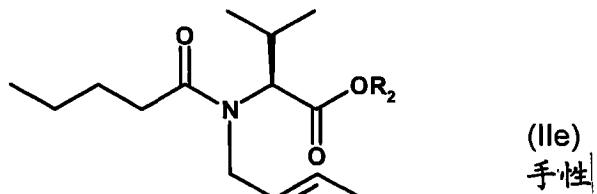
[0019] 用式 (IId) 化合物酰化,

[0020]

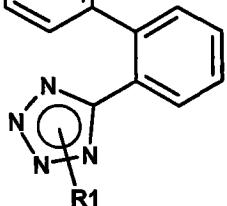


[0021] 其中 R<sub>3</sub> 是活化基团 ; 和

[0022] (c) 如果 R<sub>1</sub> 和 / 或 R<sub>2</sub> 不为氢, 则除去所得式 (IIe) 化合物或其盐上的一个或多个保护基 ;



[0023] 和



[0024] (d) 分离所得式 (I) 化合物或其盐 ; 且如果需要将所得式 (I) 的游离酸转化成其盐或将所得式 (I) 化合物的盐转化成式 (I) 的游离酸或将所得式 (I) 化合物的盐转化成不同的盐。

[0025] 在以上和以下方法变体中所述的反应例如在没有或通常在有适合溶剂或稀释剂或其混合物存在下进行, 如果需要, 该反应在冷却、室温或温热、例如在约 -80°C 至不超过反应介质沸点的温度范围内、优选约 -10°C 至约 +200°C 进行, 且如果必要在密闭容器中、在压力下、在惰性气体气氛中和 / 或在无水条件下进行。

[0026] 其中 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 之一或两者均为氢的式 (IIa)、(IIb)、(IIc) 和 (IIe) 化合物可以与碱成盐, 因为未被保护的四唑环和未被保护的羧基均具有酸性, 而式 (IIb) 和 (IIc) 化合物也可以与酸成盐。

[0027] 相应的四唑保护基 (R<sub>1</sub>) 选自本领域公知的那些保护基。特别地, R<sub>1</sub> 选自 : 叔 -C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>- 烷基如叔丁基 ; 被苯基单 -、二或三取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>- 烷基如苄基或二苯甲基或三苯甲基, 其中苯环未被取代或被一个或多个、例如两个或三个残基取代, 所述残基例如选自 : 叔 -C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>- 烷基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 烷氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>- 烷酰氧基、卤素、硝基、氰基和三氟甲基 (CF<sub>3</sub>) ; 皮考啉基 ; 胡椒基 ; 异丙苯基 ; 烯丙基 ; 肉桂酰基 ; 荚基 ; 甲硅烷基, 如三 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基 - 甲硅烷基, 例如三甲基 - 甲硅烷基、三乙基甲硅烷基或叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷基, 或二 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基 - 苯基 - 甲硅烷基, 例如二甲基 - 苯基 - 甲硅烷基 ; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>- 烷基 - 磺酰基 ; 芳基磺酰基如苯基磺酰基, 其中苯环未被取代或被一个或多个、例如两个或三个残基取代, 所述残基例如选自 : C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>- 烷基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>- 烷氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>- 烷酰氧基、卤素、硝基、氰基和 CF<sub>3</sub>; C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>- 烷酰基如乙酰基或戊酰基 ; 和酯化的羧基, 如 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>- 烷氧羰基, 例如甲氧羰基、乙氧羰基或叔丁氧羰基 ; 和烯丙氧基羰基。可提及的优选保护基的实例有叔丁基、苄基、对 - 甲氧基苄基、2- 苯基 -2- 丙基、二苯基甲基、二 (对 - 甲氧基苯基) 甲基、三苯甲基、( 对 - 甲氧基苯基 )

二苯基甲基、二苯基(4-吡啶基)甲基、苄氧基甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲硫基甲基、2-四氢吡喃基、烯丙基、三甲基甲硅烷基和三乙基甲硅烷基。

[0028] 相应的羧基保护基( $R_2$ )选自本领域中公知的那些保护基。特别地,  $R_2$ 选自: $C_1-C_7$ -烷基,如甲基、乙基或叔 $-C_4-C_7$ -烷基,尤其是叔丁基;被苯基单-、二或三取代的 $C_1-C_2$ -烷基,如苄基或二苯甲基,其中苯环未被取代或被一个或多个、例如两个或三个残基取代,所述残基例如选自: $C_1-C_7$ -烷基、羟基、 $C_1-C_7$ -烷氧基、 $C_2-C_8$ -烷酰氧基、卤素、硝基、氰基和 $CF_3$ ;皮考啉基;胡椒基;烯丙基;肉桂酰基;四氢呋喃基;四氢吡喃基;甲氨基乙氧基-甲基;和苄氧基甲基。可提及的优选保护基的实例是苄基。

[0029] 活化基团 $R_3$ 例如是在肽类领域中使用的活化基团,如卤素如氯、氟或溴; $C_1-C_7$ -烷硫基如甲硫基、乙硫基或叔丁硫基;吡啶硫基如2-吡啶硫基;咪唑基如1-咪唑基;苯并噻唑基-氧基如苯并噻唑基-2-氧基-;苯并三唑基-氧基如苯并三唑基-1-氧基-; $C_2-C_8$ -烷酰氧基如丁酰氧基或新戊酰氧基;或2,5-二氧化-吡咯烷基-1-氧基。可提及的活化基团的实例有???

[0030] 除非另有说明,上下文所用的通用术语具有如下含义:

[0031]  $C_1-C_7$ -烷基例如是甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基或相应的戊基、己基或庚基残基。优选 $C_1-C_4$ -烷基,尤其是甲基、乙基或叔丁基。

[0032]  $C_1-C_7$ -烷氧基例如是甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、异丙氧基、正-丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基或相应的戊氧基、己氧基或庚氧基残基。优选 $C_1-C_4$ -烷氧基。尤其优选甲氧基、乙氧基和叔-丁氧基。

[0033]  $C_2-C_8$ 烷酰氧基中的 $C_2-C_8$ -烷酰基特别是乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基或新戊酰基。优选 $C_2-C_5$ 烷酰基。尤其优选乙酰基或新戊酰基。

[0034] 卤素特别是氯、氟或溴且在更广泛的意义上包括碘。优选氯。

[0035] 步骤(a):

[0036] 在反应步骤(a)中,还原性胺化在还原剂存在下进行。合适的还原剂是氢硼化物,其也可以是复合形式,或是在氢化催化剂存在下的氢或氢供体。此外,还原剂是合适的硒化物或硅烷。

[0037] 合适的氢硼化物或复合氢硼化物例如为:碱金属氢硼化物如硼氢化钠或硼氢化锂;碱土金属氢硼化物如硼氢化钙;碱金属氰基氢硼化物如氰基硼氢化钠或氰基硼氢化锂;碱金属三-( $C_1-C_7$ -烷氧基)-氢硼化物如三甲氧基-乙氧基-硼氢化钠;四- $C_1-C_7$ -烷基(氰基)氢硼化铵如四丁基氢硼化铵或四丁基氰基氢硼化铵。

[0038] 用于使用氢或氢供体的还原性胺化的适合催化剂例如为:镍如阮内镍;和贵金属或其衍生物、例如氧化物,如钯、铂或氧化铂,如果需要,可以将它们施用在支持物上、例如施用在碳或碳酸钙上,例如披铂碳。使用氢或氢供体进行的氢化反应可以优选在1至约100个大气压下、在约-80°C至约200°C的温度、特别是在室温至约100°C下进行。

[0039] 优选的氢供体例如为包含2-丙醇和需要时的碱的系统,或最优先选甲酸或其盐,例如其碱金属或三- $C_1-C_7$ -烷基-铵盐,例如其钠盐或钾盐,如果需要,存在叔胺如三乙胺。其它氢供体包括:其它醇类,如乙醇、2-甲氧基乙醇、苄醇、二苯基甲醇、戊-2-醇、1,2-乙二醇、2,3-丁二醇或环己二醇、肼、环己烯、环己二烯、二氢化茚、1,2,3,4-四氢化萘、二氢吲哚、四氢喹啉、氢醌、次膦酸(hypophosphinic acid)或其适宜的盐如其钠盐、四氢硼酸钠

(sodium tetrahydroborate)、糖类、抗坏血酸、苧烯或硅烷类。氢供体还可以用作溶剂、尤其是 2-丙醇或甲酸。

[0040] 合适的硒化物例如是未被取代或取代的苯硒酚。合适的取代基例如包括一个、二个或三个取代基，这些取代基例如选自卤代、三氟甲基、三氟甲氧基、 $C_1-C_7$ -烷基、 $C_1-C_7$ -烷氧基、硝基、氰基、羟基、 $C_2-C_{12}$ -烷酰基、 $C_1-C_{12}$ -烷酰氧基和羧基。优选完全溶于反应介质且还可生成有机可溶性副产物的硅烷类。尤其优选三- $C_1-C_7$ -烷基-硅烷、尤其是三乙基硅烷和三-异丙基-硅烷。优选商购可得的硒化物。

[0041] 合适的硅烷例如为被取代基三取代的硅烷，所述取代基选自： $C_1-C_{12}$ -烷基、尤其是 $C_1-C_7$ -烷基；和 $C_2-C_{30}$ -酰基、尤其是 $C_1-C_8$ -酰基。优选商购可得的硅烷。

[0042] 还原性胺化优选在酸性、中性或优选在碱性条件下进行。适合的碱包括例如碱金属氢氧化物或碳酸盐，如氢氧化钠、氢氧化钾或碳酸钾。此外，可以使用胺碱，例如：三- $C_1-C_7$ -烷基胺，如三乙胺、三-正-丙基胺、三-丁胺或乙基-二异丙胺；哌啶，如 N-甲基哌啶；或吗啉，如 N-甲基-吗啉。优选的碱包括氢氧化锂、氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸氢钾和碳酸钾。尤其优选氢氧化钠、碳酸钠或三-正-丙基胺。

[0043] 还原性胺化在适宜的惰性溶剂或溶剂混合物、包括水中进行。惰性溶剂通常不与相应的式 (IIa) 和 (IIb) 的原料反应。如果将碱金属氢硼化物如硼氢化钠或硼氢化锂、碱土金属氢硼化物如硼氢化钙、碱金属氰基氢硼化物如氰基硼氢化钠或氰基硼氢化锂用作还原剂，则例如优选极性溶剂，例如醇如甲醇、乙醇、异丙醇或 2-甲氧基乙醇或甘醇二甲醚。如果将碱金属三-( $C_1-C_7$ -烷氧基)-氢硼化物如三甲氧基-乙氧基-硼氢化钠、四- $C_1-C_7$ -烷基(氰基)氢硼化铵如四丁基氢硼化铵或四丁基氰基氢硼化铵用作还原剂，则例如优选烃如甲苯、酯如乙酸乙酯或乙酸异丙酯、醚如四氢呋喃或叔丁基甲基醚。如果将氢或氢供体用作还原系统，在每种情况中存在氢化催化剂，则优选极性溶剂。还原性胺化还可以在例如有机溶剂与水的单相和双相混合物中进行。在双相系统中，可加入相转移催化剂，如四丁基卤化铵、例如四丁基溴化铵，或苄基三甲基卤化铵、例如苄基三甲基氯化铵。

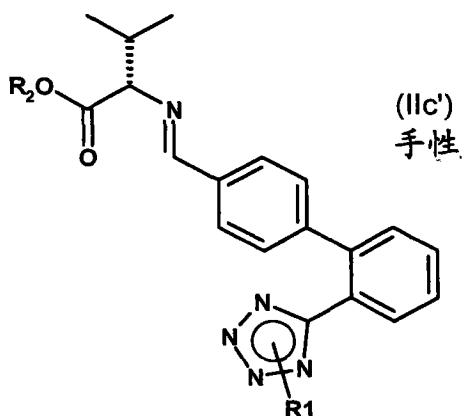
[0044] 如果  $R_1$  和  $R_2$  均表示保护基且如果式 (IIb) 化合物是游离碱，则不需要存在碱。然而，如果  $R_1$  是氢且  $R_2$  是保护基，则可加入不超过 1 摩尔当量的碱。为了避免外消旋化，优选用少于等摩尔量的碱进行反应。如果  $R_1$  和  $R_2$  各自为氢，即使反应用等于 1 当量或超过 1 当量的碱，在温和条件下、优选在 -10°C 至 20°C 温度下进行，也没有观察到外消旋化。

[0045] 本发明还涉及可用作制备式 (I) 化合物的中间体的新式 (II) 化合物。

[0046] 本发明还涉及可用作制备式 (I) 化合物的中间体的新式 (IIb) 化合物。

[0047] 式 (IIa) 化合物与式 (IIb) 化合物的反应生成中间形成的式 (IIc') 的亚胺(席夫碱)：

[0048]



[0049] 其可在确定的反应条件下分离或不经分离使其还原。

[0050] 还原性胺化是两步反应,通过消除水形成亚胺,随后进行还原步骤。消除是平衡反应,可通过连续消除水、例如通过共沸消除使该反应定向形成亚胺。此外,可以使水清除剂以除去水或使自由水失活,其可通过物理过程如吸收或吸附或通过化学反应完成。适合的水清除剂无任何限制地包括:有机酸酐;硅铝酸盐如分子筛;其它沸石;硅胶细粒;氧化铝细粒;无机酸酐如磷酐( $P_2O_5$ );无机硫酸盐如硫酸钙、硫酸钠和硫酸镁;和其它无机盐如氯化钙。

[0051] 如果首先通过制备和分离式(IIc')化合物进行步骤(a),则可以在碱存在下使式(IIa)化合物与式(IIb)化合物反应,条件是R<sub>1</sub>和/或R<sub>2</sub>为氢。然后可以通过用如上所述的相应还原剂还原式(IIc')化合物,以将式(IIc')化合物转化成相应的式(IIc)化合物。

[0052] 式(IIc')中间体亚胺可例如通过除去溶剂、例如通过蒸馏、尤其是通过共沸除去水分而分离。

[0053] 在优选的变体中,在不分离式(IIc')化合物的情况下进行还原性胺化。

[0054] 还原性胺化最优先在不除去自由水的条件下进行、尤其是如果R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>为氢时使用碱如氢氧化钠、溶剂如甲醇和还原剂如硼氢化钠进行。

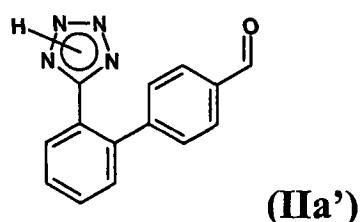
[0055] 鉴于亚胺结构单元,式(IIc')化合物包括其相应的E及相应的Z异构体。优选E异构体。

[0056] 本发明还涉及式(IIc')化合物,其中R<sub>1</sub>为氢或四唑保护基且其中R<sub>2</sub>为氢或羧基保护基。相应的化合物可用作制备式(I)化合物的中间体。优选式(IIc')化合物,其中R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>中至少一个表示氢或R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>都表示氢。

[0057] 式(IIa)和(IIb)化合物是部分已知的且可按照本身公知的方法制备。

[0058] 本发明的另一个实施方案是制备式(IIa')化合物或其盐的方法:

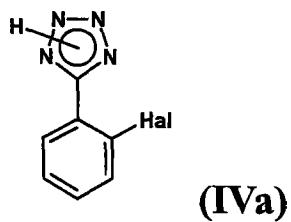
[0059]



[0060] 包括:

[0061] (i) 在酸存在下使式(IVa)化合物或其盐,

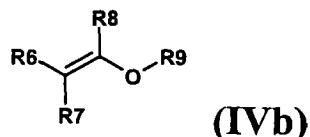
[0062]



[0063] 其中 Hal 为卤素，

[0064] 与式 (IVb) 化合物反应，

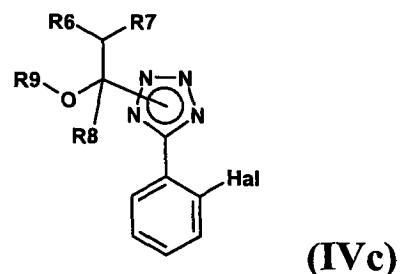
[0065]



[0066] 其中 R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 彼此独立地表示氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基如甲基或乙基，且 R<sub>9</sub> 表示 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基，或 R<sub>7</sub> 和 R<sub>9</sub> 一起形成 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 亚烷基如亚乙基、亚丙基、亚丁基，或 R<sub>6</sub> 和 R<sub>8</sub> 一起形成 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基；和

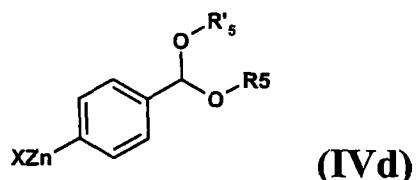
[0067] (ii) 在过渡金属催化剂存在下使所得式 (IVc) 化合物

[0068]



[0069] 与式 (IVd) 化合物反应，

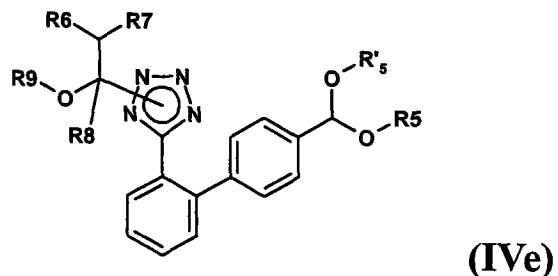
[0070]



[0071] 其中 X 表示卤素如碘、溴或氯，且 R<sub>5</sub> 和 R'<sub>5</sub> 彼此独立地表示 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-烷基如甲基或乙基，或一起形成 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-亚烷基如亚乙基、亚丙基、亚丁基或 1,2-二甲基亚乙基或 2,2-二甲基亚丙基；和

[0072] (iii) 通过用酸处理、优选在水存在下相继或在单一步骤中从所得式 (IVe) 化合物中除去保护基，

[0073]



[0074] (iv) 得到式 (IIa') 化合物或其盐。

[0075] 以上变体中所述的反应步骤 (i)-(iv) 例如在没有或通常在有适合溶剂或稀释剂或其混合物存在下进行, 如果需要, 该反应在冷却、室温或在温热下进行, 例如在约 -80 °C 至不超过反应介质沸点、优选在约 -10 °C 至约 +200 °C 的温度范围内且如果必要在密闭容器中、在压力下、在惰性气体气氛中和 / 或在无水条件下进行。

[0076] 例如, 步骤 (i) 在 0.0001 至 0.1 当量、优选 0.001 至 0.04 当量的布朗斯台德酸如硫酸、盐酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对 - 甲苯磺酸、樟脑 -10- 磺酸、三氟乙酸、三氯乙酸、0,0' - 二苯甲酰酒石酸等存在下进行。

[0077] 反应在无水酸性条件下于充分稳定的溶剂中进行, 例如在乙酸乙酯、乙酸异丙酯、芳族溶剂如甲苯或二甲苯或醚溶剂如叔丁基甲基醚、四氢呋喃、丁基醚或 1,2- 二甲氧基乙烷或腈如乙腈中进行。优选的溶剂为甲苯。反应温度为 15 °C 至反应介质沸点、优选 30 至 60 °C。

[0078] 例如, 步骤 (ii) 通过使用常用的过渡金属催化剂、例如相应常用的铂或钯催化剂如二氯双 (三苯膦) 钯 (II) 而进行。

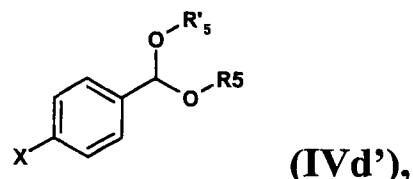
[0079] 例如, 步骤 (iii) 如下进行: 将所得式 (IVe) 化合物溶于水或水与适合有机溶剂的混合物中且随后在升高的温度下用酸处理。通过蒸馏出全部或部分有机溶剂、加水、冷却混合物或这些措施的组合来完成产物的结晶。适合的有机溶剂为: 醚类, 如四氢呋喃、1,4- 二噁烷、丁基醚; 脂类, 如乙腈; 醇类, 如甲醇、乙醇、1- 丙醇、2- 丙醇; 乙酸异丙酯; 甲苯; 二甲苯; 乙酸或甲酸。优选的溶剂为甲醇和乙醇。合适的酸为布朗斯台德酸, 如硫酸、盐酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯甲酸、乙酸、甲酸。优选的酸为硫酸和盐酸。相对于原料, 酸的用量为 0.05 至 6.0 当量、优选 0.1 至 1.5 当量。

[0080] 分离步骤 (iv) 按照常规分离方法进行, 如通过 - 如果需要或必要在处理、尤其通过提取后 - 从反应混合物中结晶所得式 (IIa') 化合物或通过对反应混合物进行色谱分离。

[0081] 式 (IVd) 化合物如下制备:

[0082] 使式 (IVd') 化合物

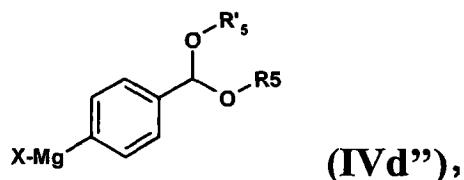
[0083]



[0084] 其中 X 为卤素、例如溴,

[0085] 与镁在格利雅条件下、尤其在无水条件下、优选在活化剂如 1,2- 二溴 - 乙烷存在下反应, 形成式 (IVd'') 化合物:

[0086]



[0087] 然后用 Zn(X)2 处理该化合物, X 为卤素、尤其是氯。

[0088] 如说明书开始部分所述,大部分血管紧张素 II 受体拮抗剂含有四唑环作为结构特征。在制备这类化合物的方法系列中,需要对四唑环使用保护基。

[0089] 例如,使用三苯甲基保护四唑环以免受有机金属试剂的影响。随后在酸性条件下裂解三苯甲基。三苯甲基的缺点被认为是其高分子量。使用 2- 苯基 -2- 丙基四唑保护基是为了使金属取代能够在任何进一步转化前进行。除去该保护基需要腐蚀性和毒性试剂如醚合三氟化硼或过渡金属催化的脱保护步骤,这被视为其缺点。

[0090] 通过使用 2- 甲基 -2- 丙基保护四唑环以免受有机金属试剂的影响是另一种变体。为了除去该基团,需要苛刻的酸性条件,而这与化合物或产物中的敏感官能基团不相容。

[0091] 或者,使用 2- 氰基乙基四唑保护基。其缺点被认为是该保护基对大部分有机金属试剂的稳定性低且在脱保护过程中形成高毒性副产物。

[0092] 四唑环也可以通过 (苯基甲基) 氧基甲基保护。然而,所形成的两种异构体中的一种类型对有机金属试剂不稳定,甚至在低温下也如此。

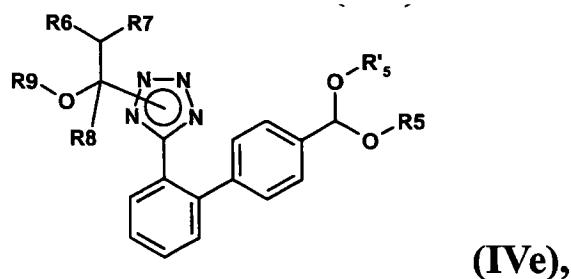
[0093] 本发明的目的是提供通过使用如下保护基合成式 (IIa') 化合物或其盐的方法,该保护基:(1) 不具有上述缺点,(2) 易于以高产率引入,(3) 重量低;(4) 在有机金属试剂如芳基锌和芳基镁化合物存在下稳定,(5) 易于以高产量在酸性条件下除去,该条件与敏感官能基如甲酰基相容。

[0094] 已令人惊讶地发现:如上适才所述的方法满足了上述目的。例如,本领域技术人员不会预计到式 (IVc) 化合物可用于与式 (IVd) 化合物偶联,因为式 (IVd) 化合物的四唑环的相应保护基被视为在这类金属有机偶联反应中不稳定。本领域技术人员将预计式 (IVd) 的四唑的相应保护将被裂解。此外,本领域技术人员将预计式 (IVe) 的四唑的相应保护基将被容易地在如上所述的温和条件下被裂解。

[0095] 相应地,本发明的另一个实施方案是式 (IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVd')、(IVd'') 和 (IVe) 的新化合物、尤其是式 (IVe) 化合物。

[0096] 本发明该方面的优选实施方案涉及式 (IVe) 化合物:

[0097]



[0098] 其中 R<sub>5</sub> 和 R'<sub>5</sub> 彼此独立地表示 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>- 烷基如甲基或乙基,或一起形成 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>- 亚烷基如亚乙基、亚丙基、亚丁基或 1,2- 二甲基亚乙基或 2,2- 二甲基亚丙基,或其中 R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 彼此独立地表示氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>- 烷基如甲基或乙基,且 R<sub>9</sub> 表示 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>- 烷基,或 R<sub>7</sub> 和 R<sub>9</sub> 一起形成 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>- 亚烷基如亚乙基、亚丙基、亚丁基,或 R<sub>6</sub> 和 R<sub>8</sub> 一起形成 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- 亚烷基。

[0099] 优选的式 (IVe) 化合物是这类化合物,其中 R<sub>5</sub> 和 R'<sub>5</sub> 彼此独立地表示 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基如甲基或乙基,或一起形成 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>- 亚烷基如亚乙基、亚丙基、亚丁基或 1,2- 二甲基亚乙基或 2,2- 二甲基亚丙基,或其中 R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 彼此独立地表示氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基如甲基或乙基,且 R<sub>9</sub> 表示 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基,或 R<sub>7</sub> 和 R<sub>9</sub> 一起形成 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>- 亚烷基如亚乙基、亚丙基、亚丁基。

[0100] 甚至更优选的式 (IVe) 化合物是这类化合物，其中 R<sub>5</sub> 和 R'<sub>5</sub> 彼此独立地表示 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基如甲基、乙基或丙基，或其中 R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 表示氢且 R<sub>9</sub> 表示 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基。

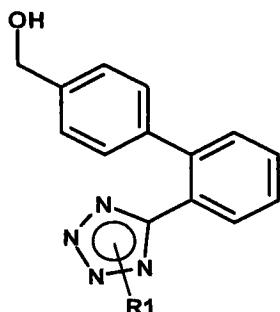
[0101] 最优选的式 (IVe) 化合物是这类化合物，其中 R<sub>5</sub> 和 R'<sub>5</sub> 彼此独立地表示 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基如甲基、乙基或丙基，且其中 R<sub>6</sub> 和 R<sub>8</sub> 表示氢，且 R<sub>7</sub> 和 R<sub>9</sub> 一起形成 C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>- 亚烷基如亚乙基或亚丙基。

[0102] 尤其优选的是在工作实施例中特别所述的式 (IVe) 化合物。

[0103] 在本发明的另一个实施方案中，可以将反应步骤 (a) 与形成式 (IIa) 化合物的如下步骤组合：

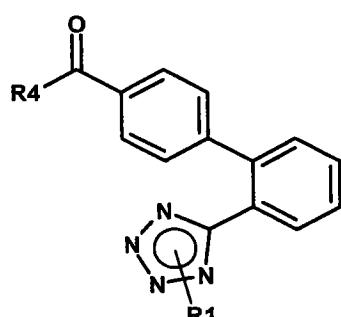
[0104] 对下式的相应羟甲基衍生物进行常规氧化，

[0105]



[0106] 对下式的相应羧酸衍生物进行常规还原，

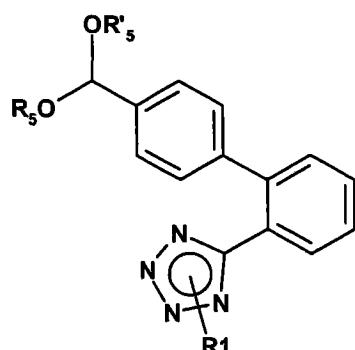
[0107]



[0108] 其中 R<sub>4</sub> 表示例如羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>- 烷氧基或卤素如氯；

[0109] 或对下式的醛缩二醇 (acetale) 进行常规水解：

[0110]



[0111] 其中 R<sub>5</sub> 和 R'<sub>5</sub> 彼此独立地表示 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>- 烷基如甲基或乙基，或一起形成 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>- 亚烷基如亚乙基、亚丙基或亚丁基或 1,2- 二甲基亚乙基。

[0112] 本发明还涉及反应步骤 (a)、尤其是还原性胺化的还原步骤。如果在如下条件下进行该反应：例如使用氢硼化物、在碱性条件下、在极性溶剂中、任选存在水、优选在低级（尤

其是无水)链烷醇如甲醇、乙醇、异丙醇或甘醇二甲醚中,则所得式 (IIc) 或 (IIc') 化合物可令人惊讶地分别以基本上为对映体纯的形式获得。预计在碱性条件下,通常将发生至少部分外消旋化。与此相反,例如,令人惊讶地可获得对映体过量 (ee) 的式 (IIc) 或 (IIc') 化合物,为≥95%、优选≥98%且最优选≥99%。

[0113] 步骤 (a) 优选在温和条件下、尤其是在约 -10°C 至约室温、优选在约 -5°C 至 +5°C 的温度范围内进行。

[0114] 步骤 (b) :

[0115] 在反应步骤 (b) 中,酰化例如在没有或有适合的碱存在下进行。

[0116] 合适的碱例如为碱金属氢氧化物或碳酸盐、吗啉或哌啶类、未被取代或取代的哌啶类、苯胺类、萘胺类、三-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-烷基胺类、碱性杂环或四-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-烷基-氢氧化铵。可提及的实例包括氢氧化钠、碳酸钾、三乙胺、三丙基胺、三丁基胺或乙基二异丙胺、N-甲基-吗啉或 N-甲基-哌啶、二甲基-苯胺或二甲氨基-萘、二甲基哌啶、三甲基哌啶或苄基三甲基氢氧化铵。优选的碱为三-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基胺如乙基-二异丙胺或哌啶。

[0117] 酰化在适合的惰性溶剂或溶剂混合物中进行。本领域技术人员完全能够选择适合的溶剂或溶剂系统。例如,使用芳族烃如甲苯、酯如乙酸乙酯或乙酸乙酯与水的混合物、卤代烃如二氯甲烷、腈如乙腈或丙腈、醚如四氢呋喃或二噁烷、1,2-二甲氧基-乙烷、酰胺如二甲基甲酰胺或烃如甲苯作为溶剂。

[0118] 在酰化式 (IIc) 化合物的过程中,如果 R<sub>2</sub> 为氢,则羧基也可以被酰化,形成混合酐。该中间体主要在碱性条件下强烈地倾向于外消旋化。然而,可以通过下列步骤避免外消旋化:首先将式 (IId) 化合物、尤其是卤化物加入到在合适惰性溶剂(例如二甲氧基乙烷、四氢呋喃或乙腈)中的式 (IIc) 化合物中,然后缓慢地加入相对于式 (IId) 化合物的亚化学计算量的碱、尤其是哌啶。在该反应混合物中的少量水、优选两个当量也可以抑制外消旋化。

[0119] 反应还可以通过同时或交替添加式 (IId) 化合物和碱如哌啶、保持反应混合物始终为酸性来进行。

[0120] 本发明还涉及式 (IIc) 化合物,其中 R<sub>1</sub> 为氢或四唑保护基且 R<sub>2</sub> 为氢或羧基保护基,其中 R<sub>1</sub> 为乙基且 R<sub>2</sub> 为三苯甲基的式 (IIc) 化合物除外;它们例如可以用作制备式 (I) 化合物的中间体。

[0121] 本发明还涉及反应步骤 (b)。所得式 (IIe) 化合物可以以基本上对映体纯的形式获得。例如,可以分别得到对映体过量 (ee) 的式 (IIc) 或 (IIc') 化合物,为≥95%、优选≥98%且最优选≥99%。

[0122] 例如,如果 R<sub>2</sub> 表示保护基且 R<sub>1</sub> 为氢或保护基,则将均为两当量的式 (IId) 化合物、例如其相应的卤化物和碱、例如乙基-二异丙胺或三-正丙基胺加入到溶于适合溶剂、例如甲苯中的式 (IIc) 化合物中。令人惊讶的是,没有观察到外消旋化。

[0123] 通常,在其中 R<sub>2</sub> 为氢或保护基的相应的式 (IIc) 化合物中,预计至少有部分外消旋化,主要在碱或酸存在下于升高的温度下发生。然而,在本发明使用的条件下没有观察到外消旋化。

[0124] 通常,在其中 R<sub>2</sub> 为氢的相应的式 (IIc) 化合物中,预计存在外消旋化。然而,在碱存在下没有观察到外消旋化。

[0125] 如果 R<sub>1</sub> 为氢且 R<sub>2</sub> 为保护基，则也可以酰化四唑环。然而，当例如用水或醇如甲醇使反应混合物淬灭时，可以得到其中 R<sub>1</sub> 为氢的相应化合物。

[0126] 式 (IId) 化合物是已知的或可按照本身公知的方法制备。

[0127] 步骤 (c) :

[0128] 四唑和羧基保护基的除去可以按照本领域中本身公知的方法进行。

[0129] 例如，苄酯可以尤其通过在合适的氢化催化剂存在下氢化而转化成相应的酸。例如，适合的催化剂包括：镍，如阮内镍；和贵金属或其衍生物、例如氧化物，如钯或氧化铂，如果需要，可以将它们施用在支持物上、例如施用在碳或碳酸钙上。氢化可优选在 1 至约 100atm 的压力下和约 -80℃ 至约 200℃ 的温度、特别在室温至约 100℃ 下进行。

[0130] 三苯甲基或叔丁基的除去可通过尤其是在温和条件下用酸处理相应的被保护的化合物来进行。

[0131] 步骤 (d) :

[0132] 式 (I) 化合物的分离步骤 (d) 按照常规分离方法进行，如通过从反应混合物中结晶所得式 (I) 化合物 – 如果需要或必要在处理、尤其是通过提取后 – 或通过对反应混合物进行色谱分离。

[0133] 式 (I) 的酸向盐的转化按照本身公知的方式进行。因此，例如，式 (I) 化合物与碱的盐通过用碱处理酸形式而得到。另一方面，可以按照常规方式将与碱的盐转化成酸（游离化合物）且可以例如通过用合适的酸性试剂处理来转化与碱的盐。

[0134] 本发明还涉及工作实施例部分中所述的新化合物。

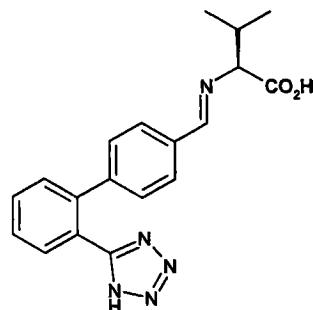
[0135] 下列实施例解释了上述本发明，然而它们不以任何方式限定本发明的范围。

[0136] 工作实施例：

[0137] 实施例 1：

[0138] a) 3- 甲基 -2{[1-[2'-(1H- 四唑 -5- 基) - 联苯 -4- 基] - 亚甲基 (E/Z)] - 氨基} - 丁酸的制备

[0139]



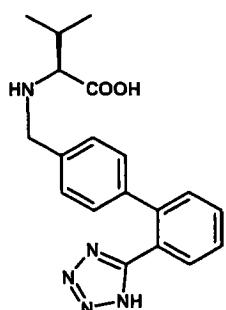
[0140] 在室温下将 30% 氢氧化钠水溶液 (4.2ml ;31.5mmol) 加入到 L- 缬氨酸 (2.43g ; 20.8mmol) 和 2' - (1H- 四唑 -5- 基) - 联苯 -4- 醛 (5g ;19.6mmol) 在水 (20ml) 中的搅拌悬液中，直至达到 pH 11。将所得溶液在室温下搅拌 15 分钟。在 60℃ 真空下蒸发该澄清溶液，并将残留的水与 10ml 1- 丁醇共沸除去。

[0141] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) : δ = 8.21 (CH = N, s), 7.67 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH, d), 7.40-7.60 (4C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH, m), 7.18 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH, d), 3.42 (CH, d), 2.31 (CH, m), 0.98 (CH<sub>3</sub>, d), 0.82 (CH<sub>3</sub>, d)。

[0142] b1) (S)-3- 甲基 -2-((2'-(1H- 四唑 -5- 基) - 联苯 -4- 基甲基) - 氨基) - 丁酸的

制备

[0143]



[0144] 在室温下将 2.0M 氢氧化钠水溶液 (约 100ml ;200mmol) 加入到 L- 缬氨酸 (11.8g ;100mmol) 和 2'-(1H- 四唑 -5- 基 )- 联苯 -4- 醛 (25.1g ;100mmol) 在水 (100ml) 中的搅拌悬液中, 直至达到 pH 11。在 60℃ 真空下蒸发所得澄清溶液, 并将残留的水与 1- 丁醇共沸除去。将残余物 (亚胺, 为固体泡沫) 溶于无水乙醇 (300ml) 并在 0-5℃ 下向该溶液中分次加入硼氢化钠 (3.78g ;100mmol)。将该反应混合物在 0-5℃ 搅拌 30 分钟, 且如果反应完全 (HPLC), 通过加入水 (100ml) 和 2.0M 盐酸 (80ml ;160mmol) 泼灭。在 50℃ 真空下从澄清溶液 (pH7) 中除出有机溶剂 (乙醇)。通过在 40℃ 缓慢添加 2.0M 盐酸 (大约 70ml ;140mmol) 将残留的水性浓缩物调整至 pH2。在添加过程中, 所需产物沉淀。将其通过过滤收集、用水洗涤并在真空中干燥。在 50℃ 下将粗产物悬浮于甲醇中, 并将该浆液冷却至室温。过滤收集 (S)-3- 甲基 -2-((2'-(1H- 四唑 -5- 基 )- 联苯 -4- 基 - 甲基 )- 氨基 )- 丁酸, 然后在真空中干燥。

[0145] b2) 备选地, (S)-3- 甲基 -2-((2'-(1H- 四唑 -5- 基 )- 联苯 -4- 基 - 甲基 )- 氨基 )- 丁酸例如可如下制备 :

[0146] 在室温下将 10M 氢氧化钠水溶液 (约 41ml ;410mmol) 加入到 L- 缬氨酸 (24.8g ;210mmol) 和 2'-(1H- 四唑 -5- 基 )- 联苯 -4- 醛 (50g ;200mmol) 在水 (200ml) 中的搅拌悬液中, 直至达到 pH 11。在 60℃ 真空下蒸发所得澄清溶液, 并将残留的水与 1- 丁醇共沸除去。将残余物 (亚胺, 为固体泡沫) 溶于甲醇 (600ml), 并在 0-5℃ 下向该溶液中分次加入硼氢化钠 (3.13g ;80mmol)。将该反应混合物在 0-5℃ 下搅拌 30 分钟, 且如果反应完全 (HPLC), 通过加入水 (300ml) 和 2.0M 盐酸 (160ml ;320mmol) 泼灭。在 50℃ 真空中从澄清溶液 (pH7) 中除去有机溶剂 (甲醇)。通过在 40℃ 下缓慢添加 2.0M 盐酸 (约 90ml) 将残留的水性浓缩物调整至 pH2。在添加过程中, 所需产物沉淀。将其通过过滤收集、用水洗涤并在真空中干燥。在 50℃ 下将粗产物悬浮于甲醇中并搅拌几分钟。然后将浆液冷却至室温。过滤收集 (S)-3- 甲基 -2-((2'-(1H- 四唑 -5- 基 )- 联苯 -4- 基 - 甲基 )- 氨基 )- 丁酸, 然后在真空中干燥。

[0147] 对映体过量 (HPLC) :ee > 99.9%。

[0148] b3) 备选地, (S)-3- 甲基 -2-((2'-(1H- 四唑 -5- 基 )- 联苯 -4- 基 - 甲基 )- 氨基 )- 丁酸例如可如下制备 :

[0149] 将氢氧化钠 (1.71g ;41.89mmol) 分次加入到 L- 缬氨酸 (2.48g ;21mmol) 在 15ml 甲醇中的搅拌悬液中。将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 2'-(1H- 四唑 -5- 基 )- 联苯 -4- 醛 (5g ;20mmol)。几分钟后该混合物变为澄清溶液。然后将混合物冷却至 -5℃ 并向该溶液中分次加入硼氢化钠 (0.315g ;8mmol)。在添加过程中将温度维持

在0-5°C。将所得混合物在0°C下搅拌2小时 - 通过HPLC监测反应完全 - 然后通过添加水(10ml)和37%盐酸(5.3g)淬灭,至pH为2-2.5。按照实施例1 b2)进一步进行处理并结晶。

[0150] 对映体过量(HPLC): ee > 99.9%。

[0151] b4) 备选地, (S)-3-甲基-2-((2'-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基-甲基)-氨基)-丁酸例如可如下制备:

[0152] 在氩气气氛下将3-甲基-2{[1-[2'-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-亚甲基(E/Z)]-氨基}-丁酸(1.5g; 3.2mmol)和5% Pt/C(7.5mg, 5% wt/wt)加到50ml钢制高压釜中。然后加入15ml甲醇并将高压釜密封并充氩气和氢气。将压力设置为5巴并在室温下搅拌该反应。通过HPLC监测反应完成。然后将高压釜充氩气并滤出催化剂。按照与实施例1 b2)类似的方式进行进一步处理和结晶。

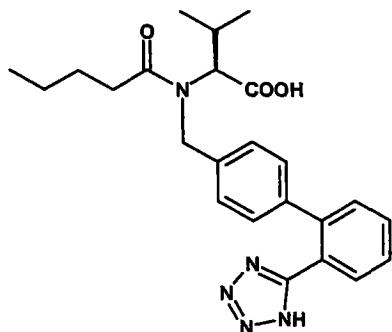
[0153] b5) 备选地, (S)-3-甲基-2-((2'-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基-甲基)-氨基)-丁酸例如可如下制备:

[0154] 将2'-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-醛(0.79g; 3.2mmol)和L-缬氨酸(0.4g; 3.4mmol)悬浮于15ml甲醇中。然后加入氢氧化钠(0.27g; 6.72mmol)并将该反应混合物在室温下搅拌直至得到澄清溶液。加入5% Pt/C(15.8mg; 2wt/wt-%)。将高压釜密封并充氩气和氢气。将压力设置为5巴并在60°C下搅拌该反应。通过HPLC监测反应完成。然后将高压釜充氩气并滤出催化剂。按照与实施例1 b2)类似的方式进行进一步处理和结晶。

[0155] 对映体过量(HPLC): ee > 99.9%。

[0156] c) (S)-3-甲基-2-{戊酰基-[2'-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基甲基]-氨基}-丁酸的制备

[0157]



[0158] 将(S)-3-甲基-2-((2'-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基甲基)-氨基)-丁酸(17.6g; 50.0mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(116g)中的悬液冷却至-5°C并加入戊酰氯(9.9ml; 80mmol),随后缓慢加入用1,2-二甲氧基乙烷(60ml)稀释的吡啶(6.0ml; 75mmol)。[1] 在反应完成后,用甲醇(18ml)使该反应混合物淬灭。最后在室温下加入水(50ml),搅拌1小时后,通过在0°C下添加10%碳酸钠水溶液(~116ml, 120mmol)将该混合物调整至pH 7.5。在50°C真空中除去有机溶剂。将乙酸乙酯(125ml)加入到残留的水性浓缩物中并通过在0-5°C下加入2.0M HCl(~98ml)将两相系统调整到pH2。分离有机相并在45°C真空中浓缩(共沸除去水)。在45°C下引发产物结晶并在加入环己烷(102ml)后通过冷却至-5°C使结晶完全。过滤收集固体且在50°C下干燥后,得到(S)-3-甲基-2-{戊酰基-[2'-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基甲基]-氨基}-丁酸,为白色粉末。

[0159] 熔点 :108–110°C。

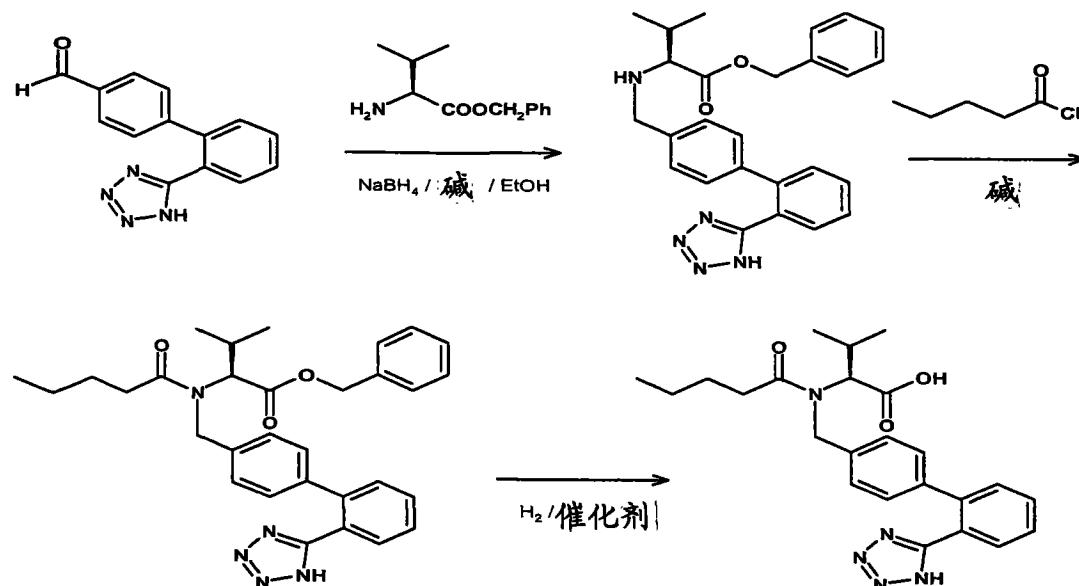
[0160] 对映体过量 (HPLC) :ee > 99.5%。

[0161] [1] 备选地, 可以交替加入吡啶和戊酰氯: 将 (S)-3- 甲基 -2-((2'-(1H- 四唑-5- 基)- 联苯-4- 基甲基)- 氨基)- 丁酸 (25.5g ;72.6mmol) 在 1,2- 二甲氧基乙烷 (126g) 中的悬液冷却至 -10°C 并在 15 分钟内加入戊酰氯 (8.75g ;72.6mmol), 随后在 61 分钟内缓慢加入吡啶 (5.6g) 与水 (1.5g) 的混合物 (7.16g)。在搅拌 30 分钟后, 于 8 分钟内加入戊酰氯 (5.3g ;43.5mmol), 随后在 30 分钟内缓慢加入吡啶 (3.4g) 与水 (0.9g) 的混合物 (4.3g)。在每次加入吡啶后, 通过取样控制 pH(用水水解)。样品的 pH 应始终在 2.5 以下。将该反应搅拌 25 分钟、然后在 30 分钟内加入水 (25.6g)。将该混合物再搅拌 30 分钟, 然后在 30 分钟内温至 23°C, 并再搅拌 2 小时。如上述实施例 1c) 所述调节 pH、通过蒸馏除去有机溶剂、进一步处理并结晶。

[0162] 实施例 2:

[0163] 本实施例可通过下列反应方案解释 :

[0164]



[0165] a) (S)-3- 甲基 -2-{{[2'-(1H- 四唑-5- 基)- 联苯-4- 基 - 甲基 ]- 氨基 }- 丁酸 苄酯的制备

[0166] 用碳酸钠 (2.36g, 22.0mmol) 在水 (40ml) 中的溶液萃取在甲苯 (40ml) 中的 L- 缬氨酸 - 苄酯甲苯磺酸盐 (6.38g, 16.8mmol)。分离有机相 (含有 L- 缬氨酸苄酯游离碱, 并在室温下加入 2'-(1H- 四唑-5- 基)- 联苯-4- 醛 (4.13g, 16.0mmol) 和三正丙基胺 (3.20ml, 16.8mmol)。在 50°C 真空中蒸发所得溶液 (共沸除去水)。将残余油 (含有中间体亚胺) 溶于无水乙醇 (40ml), 并在 0–5°C 于 10 分钟内分次加入硼氢化钠 (0.68g, 17.6mmol)。将所得溶液在 0–5°C 下搅拌 30 分钟。反应完成后, 用水 (10ml) 使该反应混合物淬灭并通过在 RT 下加入 2M 盐酸 (16ml, 32mmol) 调整至 pH 6–7。在 50°C 真空中从反应混合物中蒸出乙醇并用甲苯 (60ml) 萃取残余的水性混合物。在 50°C 真空中通过蒸馏将有机相浓缩至约 50% 的原始体积 (将水和乙醇共沸除去)。将所得的含有 (S)-3- 甲基 -2-{{[2'-(1H- 四唑-5- 基)- 联苯-4- 基 - 甲基 ]- 氨基 }- 丁酸苄酯的浓缩物 (35ml) 就此用作随后酰化步骤的原料。

[0167] b) (S)-3- 甲基 -{2- 戊酰基 -[2' -(1H- 四唑 -5- 基 )- 联苯 -4- 基 - 甲基 ]- 氨基 }- 丁酸苄酯的制备

[0168] 将来自前一步骤的 (S)-3- 甲基 -2-{[2' -(1H- 四唑 -5- 基 )- 联苯 -4- 基 - 甲基 ]- 氨基 }- 丁酸苄酯 (约 7.0g, 16.0mmol) 在甲苯 (35ml) 中的溶液用甲苯 (35ml) 稀释。在无水条件下将该澄清溶液冷却至 0-5°C 并在该温度下加入 N- 乙基 - 二异丙胺 (6.1ml, 35.2mol) 和戊酰氯 (4.1ml, 33.6mmol)。在 30 分钟内将反应混合物加热至 50°C 并在 50°C 下搅拌约 1 小时，并在反应完成后，通过在 50°C 下添加甲醇 (10ml) 猝灭。将该澄清溶液在 50°C 下搅拌约 30 分钟并最终冷却至 RT。加入水 (30ml) 并通过添加 2.0M 盐酸 (约 11ml, 22mmol) 将两相系统调整至 pH 2。分离有机相、用水 (30ml) 萃取并通过蒸馏 (将水与甲醇共沸除去) 在 50°C 真空中浓缩至约 50% 的原始体积。将所得的甲苯 (40ml) 中的浓缩物在 40°C 下种晶以便引发结晶并在该温度下搅拌约 1 小时。在 6-10 小时内将该悬液逐步冷却至 0°C。过滤分离固体、用冷甲苯 (30ml) 洗涤并在 50°C 真空中干燥，得到 (S)-3- 甲基 -{2- 戊酰基 -[2' -(1H- 四唑 -5- 基 )- 联苯 -4- 基 - 甲基 ]- 氨基 }- 丁酸苄酯。

[0169] 熔点 :115-116°C。

[0170] 对映体过量 (HPLC) :ee > 99.8%。

[0171] c) (S)-3- 甲基 -2-{ 戊酰基 -[2' -(1H- 四唑 -5- 基 )- 联苯 -4- 基 - 甲基 ]- 氨基 }- 丁酸的制备

[0172] 在 4 巴 /50°C 和 5% 湿披钯碳催化剂 (1.12g, 含 50% 水) 存在下氢化 (S)-3- 甲基 -{2- 戊酰基 -[2' -(1H- 四唑 -5- 基 )- 联苯 -4- 基 - 甲基 ]- 氨基 }- 丁酸苄酯 (10.6g ; 20.0mmol) 在乙酸乙酯 (43ml) 中的溶液。在反应完成后 (停止消耗氢)，通过过滤除去催化剂并在 45°C 真空中浓缩滤液 (将水共沸除去)。在 45°C 下引发产物结晶并在加入环己烷 (102ml) 后通过冷却至 -5°C 使结晶完全。通过过滤收集固体并在 50°C 下干燥后，得到 (S)-3- 甲基 -2-{ 戊酰基 -[2' -(1H- 四唑 -5- 基 )- 联苯 -4- 基 - 甲基 ]- 氨基 }- 丁酸，为白色粉末。

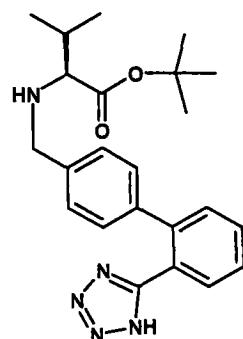
[0173] 熔点 :108-110°C。

[0174] 对映体过量 (HPLC) :ee > 99.5%。

[0175] 实施例 3 :

[0176] a) (S)-3- 甲基 -2-{(2' -(1H- 四唑 -5- 基 )- 联苯 -4- 基 - 甲基 )- 氨基 }- 丁酸叔丁酯的制备

[0177]

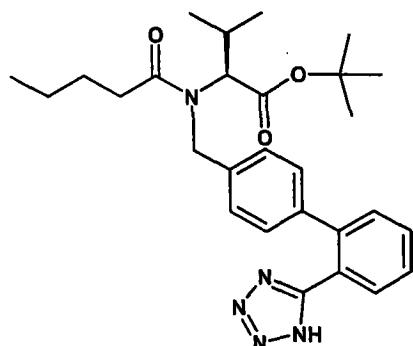


[0178] 向 L- 缬氨酸叔丁酯盐酸盐 (419.4mg ;2mmol) 在 5ml 乙酸异丙酯中的悬液中加入在 5ml 水中的碳酸钠 (265mg ;2.5mmol)。在完全溶解后，立即分离两相。用 4ml 乙酸异

丙酯将水层洗涤一次。用 5mL 水洗涤合并的有机层。将无色有机相经硫酸钠干燥、过滤、真空中蒸发并在高真空中干燥，得到无色油。将该油溶于 4ml 甲醇中。添加 2'-(1H-四唑-2-基)-联苯-4-醛 (515mg ;2mmol) 和三乙胺 (0.278ml ;2mmol) 后，将黄色溶液搅拌 5 分钟，此后在真空中蒸发，得到黄色油。在溶于 4ml 乙醇后，将该溶液冷却至 0℃。在搅拌下分 4 份加入硼氢化钠 (78mg ;2mmol)，直到亚胺消失 (HPLC)。用 3.2ml 1.0M HCl 溶液将淡黄色溶液从 pH 11 酸化至 pH 6。蒸发乙醇，得到黄色油在水中的混合物。将该混合物用乙酸异丙酯萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥、过滤、在真空中蒸发并在高真空中干燥，得到 (S)-3- 甲基 -2-((2'-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基甲基)-氨基)- 丁酸叔丁酯，为油状物。

[0179] b) (S)-3- 甲基 -{2- 戊酰基 -[2' -(1H- 四唑 -5- 基 )- 联苯 -4- 基 - 甲基 ]- 氨基 }- 丁酸叔丁酯的制备

[0180]



[0181] 将 (S)-3- 甲基 -2-((2' -(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基甲基)-氨基)- 丁酸叔丁酯 (8.5g ; ~ 16.0mmol) 溶于甲苯 (63ml) 并在 RT 下加入 N- 乙基 - 二异丙胺 (6.1ml ; 35.2mmol) 和戊酰氯 (4.1ml ; 33.6mmol)。将该澄清溶液加热至 50℃ 并在该温度下搅拌 60 分钟。在反应完成后，在 50℃ 下用甲醇 (10ml) 使反应混合物猝灭，最后在 RT 下加入水。通过添加 2.0M HCl (~ 5ml) 将两相系统调整至 pH2。分离有机相并在 50℃ 真空中浓缩（共沸除去残留的水）。在冷却至 RT 时，产物开始从甲苯中结晶。过滤并在真空中干燥后，得到 (S)-3- 甲基 -{2- 戊酰基 -[2' -(1H- 四唑 -5- 基 )- 联苯 -4- 基 - 甲基 ]- 氨基 }- 丁酸叔丁酯，为白色粉末。

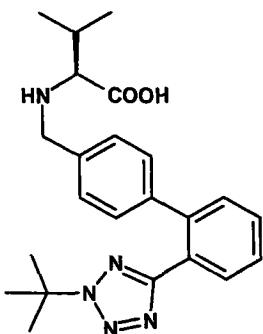
[0182] 熔点 :153.4℃。

[0183] 对映体过量 (HPLC) :ee > 99.8%。

[0184] 实施例 4 :

[0185] a) (S)-2-((2''-叔丁基 - 四唑 -5''- 基 )- 联苯 -4- 基甲基 )- 氨基 )-3- 甲基 - 丁酸的制备

[0186]



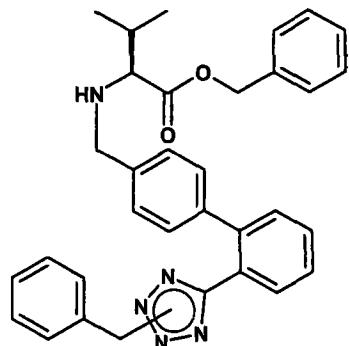
[0187] 将苏打溶液 (1mol/1 ;1.0ml, 1.0mmol) 加入到 L-缬氨酸 (117.15mg ;1.0mmol) 中。在完全溶解后, 蒸发该反应体系。向白色固体中加入 2' -(1H- 叔丁基 - 四唑 -2- 基 )- 联苯 -4- 醛 (306.4mg, 1mmol) 和 4ml 甲醇。在完全溶解后, 蒸发该反应体系并在高真空中干燥浅黄色油。将亚胺溶于 4ml 乙醇并冷却至 0℃, 此后在搅拌下分 2 份加入硼氢化钠 (38mg ;1.0mmol), 直到亚胺消失。用 1.8ml 1N HCl 溶液将浅黄色溶液酸化至 pH 6-7。在真空中蒸发, 得到白色固体。加入 10ml 乙酸异丙酯和 10mL 水。过滤白色沉淀、用水洗涤并干燥, 得到 2-((2' -(2H- 叔丁基 - 四唑 -5- 基 )- 联苯 -4- 基 - 甲基 )- 氨基 )-3- 甲基 - 丁酸。

[0188] 熔点 :189.7℃。

[0189] 实施例 5 :

[0190] a) (S)-2-{{[2' -(2- 苄基 -2H- 四唑 -5- 基 )- 联苯 -4- 基 甲基 ]- 氨基 }-3- 甲基 - 丁酸苄酯的制备

[0191]

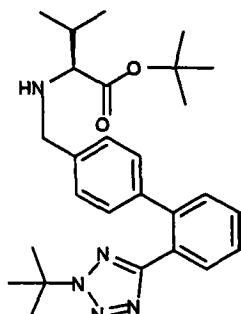


[0192] 将 L- 缬氨酸 - 苄酯甲苯磺酸盐 (0.97mmol, 368mg) 悬浮于乙酸异丙酯 (4ml) 中。在室温下向该悬液加入碳酸钠 (1.21mmol, 128mg) 在水 (2ml) 中的溶液。将所得混合物搅拌 2 分钟、转入分液漏斗并分离各相。用硫酸钠干燥有机相、过滤并在真空中浓缩, 得到游离碱, 为无色油。在室温下将 2' -(1H- 苄基 - 四唑 -2- 基 )- 联苯 -4- 醛 (0.88mmol, 300mg) 溶于 1,2- 二甲氧基乙烷 (4ml) 并将所得溶液加入到游离碱残余物中。8 小时后, 在真空中除去溶剂并将残余物溶于乙醇 (4ml)。向该反应混合物中加入硼氢化钠 (1.1mmol, 41.6mg)。将所得不透明溶液在室温下搅拌 2 小时以上, 然后在真空中浓缩以除去乙醇。加入水 (20ml) 和二氯甲烷 (20ml) 并通过添加 1N HCl 将水相 pH 调整至 1。分离各相并再次用二氯甲烷 (10ml) 萃取水相。用水 (10ml) 洗涤合并的有机相、用无水硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为无色油。

[0193] 实施例 6 :

[0194] a) (S)-2-{[2'-(2-叔丁基-2H-四唑-5-基)-联苯-4-基甲基]-氨基}-3-甲基-丁酸叔丁酯的制备

[0195]



[0196] 将 L-缬氨酸-叔丁酯盐酸盐 (1.32mmol, 278mg) 悬浮于乙酸异丙酯 (5ml) 中。在室温下向该悬液中加入碳酸钠 (1.65mmol, 175mg) 在水 (5ml) 中的溶液。将所得混合物搅拌 2 分钟、转入分液漏斗并分离各相。用硫酸钠干燥有机相、过滤并在真空中浓缩，得到游离碱，为无色油。

[0197] 在室温下将 2'-(1H-叔丁基-四唑-2-基)-联苯-4-醛 (1.2mmol, 367.2mg) 溶于乙醇 (5ml) 并将所得溶液加入到游离碱残余物中。90 分钟后，将硼氢化钠 (1.5mmol, 56.7mg) 加入到该反应混合物中。将所得不透明溶液在室温下搅拌 2 小时，然后在真空中浓缩以除去乙醇。加入水 (20ml) 和二氯甲烷 (20ml) 并通过添加 1N HCl 将水相 pH 调整至 1。分离各相且再次用二氯甲烷 (10ml) 萃取水相。用水 (10ml) 洗涤合并的有机相、用无水硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩，得到标题化合物，为无色油。

[0198]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) :  $\delta = 7.86(1\text{H}, \text{d}, J = 8\text{Hz}), 7.41\text{--}7.68(3\text{H}, \text{m}), 7.44(2\text{H}, \text{d}, J = 8\text{Hz}), 7.24(2\text{H}, \text{d}, J = 8\text{Hz}), 4.17(1\text{H}, \text{d}, J = 13\text{Hz}), 4.08(1\text{H}, \text{d}, J = 13\text{Hz}), 3.56(1\text{H}, \text{d}, J = 2\text{Hz}), 2.27(1\text{H}, \text{m}), 1.12(3\text{H}, \text{d}, J = 7\text{Hz})$  和  $1.06(3\text{H}, \text{d}, J = 7\text{Hz})$ 。

[0199] 实施例 7：

[0200] a) (S)-3-甲基-2-{[2'-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基-甲基]-氨基}-丁酸苄酯的制备

[0201] 用碳酸钠 (7.3g, 69mmol) 在水 (125ml) 中的溶液萃取在甲苯 (90ml) 中的 L-缬氨酸-苄酯甲苯磺酸盐 (20.1g, 53mmol)。分离有机相 (含有 L-缬氨酸苄酯游离碱)，并在室温下加入 2'-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-醛 (12.5g, 50mmol) 和 N-乙基-二异丙胺 (9.0ml, 52mmol)。将所得溶液在 50℃ 真空中完全蒸发 (共沸除去水)。将残余的油 (含有中间体亚胺) 溶于甲醇 (160ml) 并在 0-5℃ 下于 10 分钟内分次加入硼氢化钠 (0.84g, 22mmol)。将所得溶液在 0-5℃ 下搅拌 30 分钟。在转化完成后，通过在 0-5℃ 下添加 1.0M 盐酸 (约 42ml, 42mmol) 使该反应混合物猝灭并将其调整至 pH 6-7。在 50℃ 真空中从反应混合物中蒸出甲醇并用甲苯 (180ml) 萃取残留的水性混合物。在 50℃ 真空中通过蒸馏将有机相浓缩至约 50% 的原始体积 (将水与甲醇共沸除去)。将所得的含有 (S)-3-甲基-2-{[2'-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基-甲基]-氨基}-丁酸苄酯的浓缩物 (约 80g) 就此用作随后酰化步骤的原料。

[0202] b) (S)-3-甲基-{2-戊酰基-[2'-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基-甲基]-氨基}-丁酸苄酯的制备

[0203] 用甲苯 (85ml) 稀释来自上述步骤的 (S)-3- 甲基 -2-{[2'-(1H- 四唑 -5- 基 )- 联苯 -4- 基 - 甲基 ]- 氨基 }- 丁酸苄酯在甲苯中的溶液 ( 约 80g, 48-50mmol) 。在无水条件下, 在 20 °C 内部温度下缓慢加入 N- 乙基 - 二异丙胺 (24.0ml, 140mol) 和戊酰氯 (17.3ml, 140mmol) 。将该反应混合物在 20 °C 下搅拌约 30 分钟且 - 在转化完成后 - 通过添加甲醇 (31ml) 使该体系猝灭。在 20 °C 下将该澄清溶液搅拌 30 分钟、然后加入水 (78ml) 并通过添加 2.0M 盐酸 ( 约 10ml, 20mmol) 将两相系统调整至 pH 2 。分离有机相、用水 (78ml) 萃取并在 50 °C 真空中通过蒸馏浓缩至约 50% 的原始体积 ( 将水与甲醇共沸除去 ) 。在 40 °C 下将所得的甲苯 (~ 94g) 中的浓缩物种晶以引发结晶并在该温度下搅拌约 1 小时。将该悬液在 6-10 小时内逐步冷却至 0 °C 。通过过滤分离固体、用冷甲苯 (60ml) 洗涤并在 50 °C 真空中干燥, 得到 (S)-3- 甲基 -{2- 戊酰基 -[2'-(1H- 四唑 -5- 基 )- 联苯 -4- 基 - 甲基 ]- 氨基 }- 丁酸苄酯。

[0204] 熔点 :115-116 °C 。

[0205] 对映体过量 (HPLC) :ee > 99.8% 。

[0206] c) (S)-3- 甲基 -2-{ 戊酰基 -[2'-(1H- 四唑 -5- 基 )- 联苯 -4- 基 - 甲基 ]- 氨基 }- 丁酸的制备

[0207] 在 4 巴 /50 °C 和有 5% 湿披钯碳催化剂 (1.12g, 含 50% 水) 存在下氢化 (S)-3- 甲基 -{2- 戊酰基 -[2'-(1H- 四唑 -5- 基 )- 联苯 -4- 基 - 甲基 ]- 氨基 }- 丁酸苄酯 (10.6g ; 20.0mmol) 在乙酸乙酯 (43ml) 中的溶液。在反应完成后 ( 停止消耗氢 ), 通过过滤除去催化剂并在 45 °C 真空中浓缩滤液 ( 将水共沸除去 ) 。在 45 °C 下引发产物结晶且在加入环己烷 (102ml) 后通过冷却至 -5 °C 使结晶完全。通过过滤收集固体并在 50 °C 下干燥后, 得到 (S)-3- 甲基 -{ 戊酰基 -[2'-(1H- 四唑 -5- 基 )- 联苯 -4- 基 - 甲基 ]- 氨基 }- 丁酸, 为白色粉末。

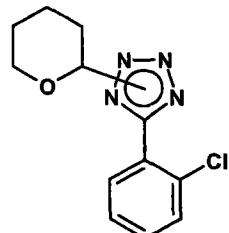
[0208] 熔点 :108-110 °C 。

[0209] 对映体过量 (HPLC) :ee > 99.5% 。

[0210] 实施例 8 :

[0211] 5-(2- 氯苯基 )-2-( 四氢吡喃 -2- 基 )-2H- 四唑和 5-(2- 氯苯基 )-1-( 四氢吡喃 -2- 基 )-1H- 四唑

[0212]



[0213] 将 甲 碘 酸 (0.141g ; 1.44mmol) 加 入 到 5-(2- 氯 苯 基 )-1H- 四 呕 (88.46g ; 480.0mmol) 在甲苯 (660ml) 中的悬液中。将所得混合物加热至 50 °C 并在 90 分钟内加入 3,4- 二氢 -2H- 吡喃 (42.88ml ; 494mmol) 在甲苯 (60ml) 中的溶液。将该混合物在 50 °C 下进一步搅拌 90 分钟。将所得混合物用 0.5N 氢氧化钠水溶液洗涤两次 ( 每次 96ml ) 并用水洗涤两次 ( 每次 96ml ) 。使用叶轮式搅拌器将所得浑浊有机相在真空中浓缩, 得到 5-(2- 氯苯基 )-2-( 四氢吡喃 -2- 基 )-2H- 四唑 (N2- 异构体 ) 和 5-(2- 氯苯基 )-1-( 四氢

吡喃-2-基)-1H-四唑(N1-异构体)的混合物,比例为约95:5(根据<sup>1</sup>H-NMR),为黄色液体。

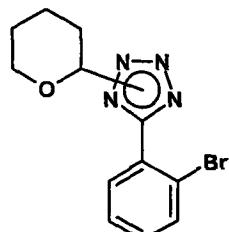
[0214] N2-异构体的<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.72-1.84(m, 3H), 2.16-2.25(m, 2H), 2.46-2.55(m, 1H), 3.80-3.86(m, 1H), 4.02-4.07(m, 1H), 6.12-6.14(m, 1H), 7.36-7.44(m, 2H), 7.52-7.56(m, 1H), 7.96-7.98(m, 1H)。

[0215] N1-异构体的<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.44-5.47(m, 1H)。特征信号与N2-异构体的信号不重叠。

[0216] 实施例9:

[0217] 5-(2-溴苯基)-2-(四氢吡喃-2-基)-2H-四唑和5-(2-溴苯基)-1-(四氢吡喃-2-基)-1H-四唑

[0218]



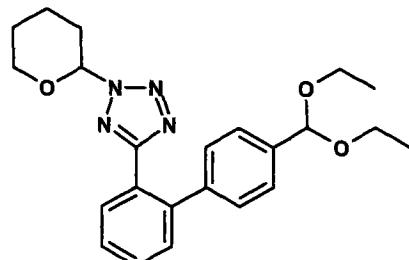
[0219] 将5-(2-溴苯基)-1H-四唑(4.50g; 20.0mmol)在叔丁基甲基醚(40ml)中的悬液温热至45℃并加入甲磺酸(0.058g; 0.60mmol)。在45℃下于1小时内将3,4-二氢-2H-吡喃(1.90ml; 21mmol)在叔丁基甲基醚(21ml)中的溶液加入到所得混合物中。将该混合物在45℃下进一步搅拌6小时。将所得溶液冷却至约0℃并加入碳酸氢钠(2.4g)在水(30ml)中的溶液。分离水相并用叔丁基甲基醚(10ml)萃取。将合并的有机相用1N KOH溶液洗涤两次(每次10ml)并用10重量-%的氯化钠在水(10ml)中的溶液洗涤一次。用无水硫酸钠干燥所得有机相、过滤并在真空中蒸发,得到5-(2-溴苯基)-2-(四氢吡喃-2-基)-2H-四唑(N2-异构体)和5-(2-溴苯基)-1-(四氢吡喃-2-基)-1H-四唑(N1-异构体)的混合物,比例为约93:7(根据<sup>1</sup>H-NMR),为橙色油。

[0220] N2-异构体的<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.72-1.85(m, 3H), 2.18-2.26(m, 2H), 2.45-2.54(m, 1H), 3.80-3.86(m, 1H), 4.01-4.07(m, 1H), 6.12-6.15(m, 1H), 7.31-7.35(m, 1H), 7.41-7.45(m, 1H), 7.73-7.75(m, 1H), 7.87-7.90(m, 1H)。

[0221] 实施例10:

[0222] 5-(4'-二乙氧基甲基-联苯-2-基)-2-(四氢吡喃-2-基)-2H-四唑

[0223]



[0224] 向镁屑(5.11g)在无水四氢呋喃(40ml)中的悬液中加入1,2-二溴乙烷(0.106ml; 1.2mmol)。将该悬液冷却至12℃并加入6ml 1-溴-4-(二乙氧基甲基)苯

(53.6g ;200mmol) 在无水四氢呋喃 (120ml) 中的溶液。在反应开始后, 在 90 分钟内加入剩余的 1-溴-4-(二乙氧基甲基) 苯溶液。将所得混合物在 20–25°C 下进一步搅拌 2.5 小时。用无水四氢呋喃将该混合物稀释至总体积为 250ml, 得到浓度为约 0.78M 的相应芳基溴化镁溶液。在无水条件下, 将 15.0ml 上述 0.78M 芳基溴化镁溶液 (11.7mmol) 冷却至约 0°C 并在 15 分钟内加入 0.5M 氯化锌的四氢呋喃溶液 (23.4ml ;11.7mmol)。将所得悬液在室温下搅拌 30 分钟以使相应的芳基锌试剂的形成完全。在另一个烧瓶中, 在无水条件下将 5-(2-溴苯基)-2-(四氢吡喃-2-基)-2H-四唑和 5-(2-溴苯基)-1-(四氢吡喃-2-基)-1H-四唑的混合物 (2.78g ;9.0mmol) 在四氢呋喃 (9ml) 中的溶液加入到二氯双(三苯膦) 钯 (II) (0.253g ;0.36mmol) 中。在室温下于 40 分钟内向该剧烈搅拌的所得橙黄色悬液中加入上述芳基锌试剂的悬液。将该混合物在室温下进一步搅拌 17 小时。然后加入碳酸氢钠 (1.2g) 在水 (15ml) 中的溶液和乙酸乙酯 (20ml)。分离水相并用乙酸乙酯 (60ml) 萃取。将合并的有机相用碳酸氢钠 (1.2g) 在水中的溶液洗涤两次 (每次 15ml) 并用水洗涤两次 (每次 15ml) 且在真空中蒸发。将所得橙黄色油溶于小体积的叔丁基甲基醚、用助滤剂过滤、在真空中蒸发并通过硅胶柱色谱法纯化, 用 1 : 4 的乙酸乙酯与己烷的混合物洗脱, 得到主要异构体 (N2- 异构体) 5-(4' - 二乙氧基甲基-联苯-2-基)-2-(四氢吡喃-2-基)-2H-四唑, 为无色油。

[0225] N2- 异构体的  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.24 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 6H), 1.61–1.66 (m, 3H), 1.88–2.03 (m, 2H), 2.11–2.18 (m, 1H), 3.50–3.71 (m, 6H), 5.49 (s, 1H), 5.97–5.99 (m, 1H), 7.18–7.20 (m, 2H), 7.38–7.40 (m, 2H), 7.43–7.56 (m, 3H), 7.90–7.92 (m, 1H)。

[0226] 质谱 (ES+) : $m/z = 409[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0227] 实施例 11:

[0228]  $2'$  -(2H- 四唑-5-基) 联苯-4-醛

[0229] 向 5-(4' - 二乙氧基甲基-联苯-2-基)-2-(四氢吡喃-2-基)-2H-四唑 (0.408g ;1.00mmol) 中加入 94% 乙醇 (2.5ml) 和 2N 盐酸水溶液 (0.5ml ;1.0mmol)。将所得溶液加热至 45°C 达 3 小时。在加入水 (约 2ml) 后, 将该混合物冷却至室温, 然后在 0–5°C 下搅拌 30 分钟。过滤所得悬液并用少量水洗涤固体、在 40°C 真空中干燥, 得到  $2'$  -(1H- 四唑-5-基)-联苯-4-醛, 为白色结晶粉末。

[0230] 熔点 :187.5–190.0°C。

[0231] 高分辨质谱 (ES+) :测定值 : $m/z = 251.0928[\text{M}+\text{H}]^+$ ; 计算值 : $m/z = 251.0927$ 。