



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 91110736.3

[51] Int.Cl⁵

C07D233 / 68

[43] 公开日 1992 年 5 月 27 日

[22] 申请日 91.11.15

[30] 优先权

[32]90.11.16 [33]DE [31]P4036645,6

[71] 申请人 赫彻斯特股份公司

地址 联邦德国法兰克福

[72] 发明人 H·W·克利曼 H·戈哈兹
B·舒尔肯斯

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利

代理部

代理人 吴大建

C07D403 / 12 C07D413 / 12
A61K 31 / 415

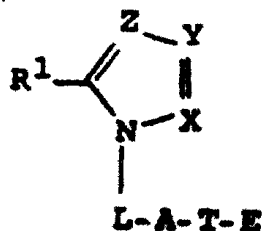
说明书页数: 35

附图页数:

[54] 发明名称 取代吡咯,其制备方法,包含取代吡咯
的制剂及其应用

[57] 摘要

吡咯式如下:



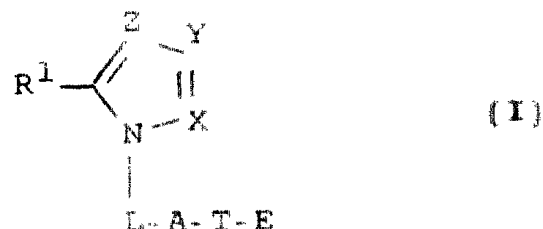
其中, X, Y 和 X 是 N 或 CR², L 是亚烷基, A 是一种芳香的或杂环的基团, T 是一个键或一种二价基团, R¹, R² 和 E 在说明书中被定义。

这种吡咯的制备方法, 包含这些化合物的药剂以及它们在医学中的应用也作了进一步的说明。

< 20 >

权 利 要 求 书

1. 一种制备式 I 的化合物的方法



其中:

a) X、Y 和 Z 或者相同或者不同, 它们是 N 或 CR^2

b) R^1 是 1. $(\text{C}_2 - \text{C}_{10})$ -烷基

2. $(\text{C}_3 - \text{C}_{10})$ -链烯基

3. $(\text{C}_3 - \text{C}_{10})$ -炔基

4. OR^3

5. $(\text{C}_3 - \text{C}_{10})$ -环烷基

6. $(\text{C}_4 - \text{C}_{10})$ -环烷烷基

7. $(\text{C}_5 - \text{C}_{10})$ -环烷链烯基

8. $(\text{C}_6 - \text{C}_{10})$ -环烷炔基

9. $-(\text{CH}_2)_m - \text{B} - (\text{CH}_2)_n - \text{R}^4$

10. 苯甲基

11. 由 CO_2R 单取代的 b) 1, 2, 3, 或 9,

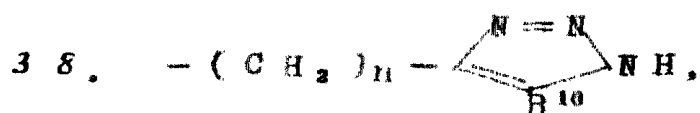
12. 在 b) 定义的 1, 2, 3, 或 9, 其中 1 到所有的氢原子都为氟取代, 或

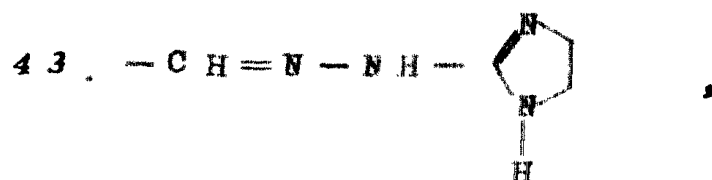
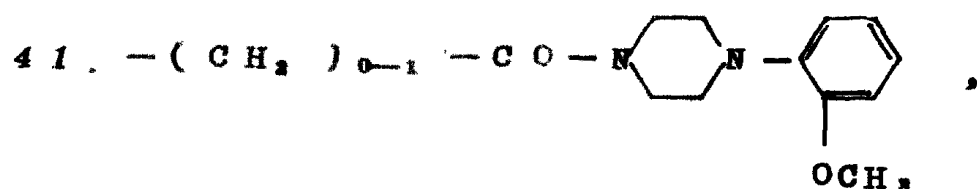
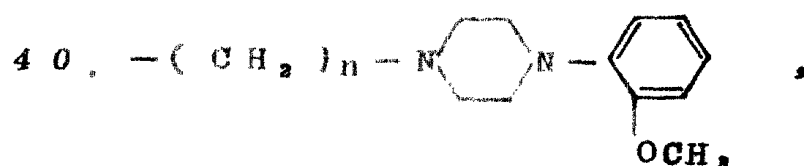
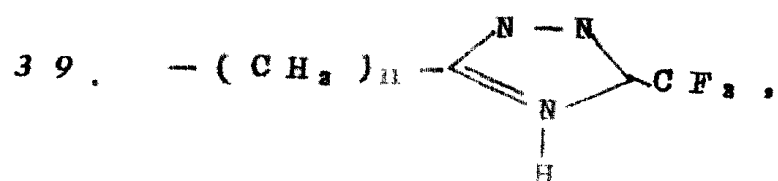
13. 在 b) 定义的 10, 其中苯基上有 1 或 2 个相同的或不同的选自卤素、(C₁ - C₄) - 烷氧基和的基团所取代;

c) R² 指

1. 氢,
2. 卤素,
3. 硝基,
4. C_vF_{2v+1},
5. SF₅,
6. 五氟苯基,
7. 氰基,
8. (C₁ - C₄) - 烷氧基, 苯甲氧基,
9. 苯基,
10. 苯-(C₁ - C₄) - 烷基,
11. (C₁ - C₂₀) - 烷基,
12. (C₃ - C₁₀) - 链烯基,
13. 苯基-(C₃ - C₆) - 链烯基,
14. 1-咪唑基-(CH₂)_m-,
15. 1, 2, 3-三唑基-(CH₂)_n-,
16. 四唑基-(CH₂)_m-,
17. -(CH₂)₀₋₁-CHR⁷-OR⁶,
18. -(CH₂)₀-O-CO-R⁸,
19. -(CH₂)₀-S-R⁶,
20. -S(O)_r-R⁶,
21. -CH=CH-(CH₂)_m-CHR⁸-OR⁶,

- 2 2 . $-\text{CH}_2 = \text{CH} - (\text{CH}_2)_m - \text{CO} - \text{R}^8$,
 2 3 . $-\text{CO} - \text{R}^8$,
 2 4 . $-\text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_m - \text{O} - \text{CO} - \text{R}^7$,
 2 5 . $-(\text{CH}_2)_m - \text{CH}(\text{CH}_3) - \text{CO} - \text{R}^8$,
 2 6 . $-(\text{CH}_2)_0 - \text{CO} - \text{R}^8$,
 2 7 . $-(\text{CH}_2)_0 - \text{O} - \underset{\text{B}}{\underset{\parallel}{\text{C}}} - \text{NH} - \text{R}^9$,
 2 8 . $-(\text{CH}_2)_0 - \text{NR}^7 - \underset{\text{B}}{\underset{\parallel}{\text{C}}} - \text{OR}^9$,
 2 9 . $-(\text{CH}_2)_0 - \text{NR}^7 - \text{CO} - \text{NHR}^9$,
 3 0 . $-(\text{CH}_2)_0 - \text{NR}^7 - \text{SO}_2 - \text{R}^9$,
 3 1 . $-(\text{CH}_2)_0 - \text{NR}^7 - \underset{\text{B}}{\underset{\parallel}{\text{C}}} - \text{R}^9$,
 3 2 . $-(\text{CH}_2)_n \text{F}$,
 3 3 . $-(\text{CH}_2)_n - \text{O} - \text{NO}_2$,
 3 4 . $-\text{CH}_3 - \text{N}_3$,
 3 5 . $-(\text{CH}_2)_n - \text{NO}_2$,
 3 6 . $-\text{CH} = \text{N} - \text{NR}^6 \text{R}^7$,
 3 7 . 苯二甲酰亚氨基 $-(\text{CH}_2)_n -$,





46. c) 定义的 9. 或 10. , 其中苯基上有 1 或 2 个相同的或不同的选自卤素、羟基、甲氧基、三氟甲基, CO_2R^8 和苯基的基团取代,

47. c) 定义的 11. , 12. 或 13. , 其中 1 到所有的氢原子为氟所取代, 或

4.8. c) 定义的有 1 或 2 个相同的或不同的选自甲氧羰基和 (C₁ - C₄) - 烷基的基团所取代的 1.5;

d) R³ 是 1. 氢,

2. (C₁ - C₆) - 烷基,

3. (C₃ - C₈) - 环烷基,

4. 苯基,

5. 苄基或

6. a) 定义的 2., 其中 1 到所有的氢原子为氟所取代;

e) R⁴ 是 1. 氢,

2. (C₁ - C₆) - 烷基,

3. (C₃ - C₈) - 环烷基,

4. (C₂ - C₄) - 链烯基或

5. (C₂ - C₄) - 炔基;

f) R⁵ 是 1. 氢,

2. (C₁ - C₆) - 烷基,

3. (C₃ - C₈) - 环烷基,

4. 苯基或

5. 苄基;

g) R⁶ 是 1. 氢,

2. (C₁ - C₆) - 烷基,

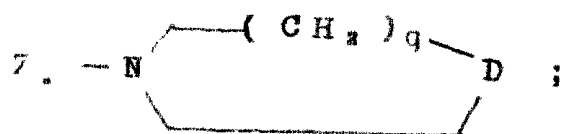
3. (C₃ - C₈) - 环烷基,

4. (C₆ - C₁₂) - 芳香基, 更好是苯基,

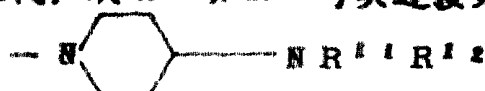
5. 苄基,
6. 能够部分或完全被氢化的 ($C_1 - C_9$) - 杂芳基, 更好是 2-嘧啶基,
7. ($C_1 - C_4$) - 烷酰基
8. ($C_1 - C_9$) - 杂芳基- ($C_1 - C_3$) - 烷基, 这里杂芳基部分能被部分地或完全地氧氢, 或
9. g) 定义的被 1 或 2 个相同的或不同的选自卤素、羟基、甲氨基、硝基、氰基、 CO_2R^8 , $-NR^{11}R^{12}$ 和三氟甲基的基团所取代的 4., 6. 或 8.;

- h) R^7 是
1. 氢,
 2. ($C_1 - C_6$) - 烷基,
 3. ($C_3 - C_8$) - 环烷基,
 4. ($C_6 - C_{12}$) - 芳基- ($C_1 - C_6$) - 烷基, 最好是苄基,
 5. 苯基或
 6. ($C_1 - C_6$) - 杂芳基;

- i) R^8 是
1. 氢,
 2. ($C_1 - C_6$) - 烷基,
 3. ($C_3 - C_8$) - 环烷基,
 4. 苯基- (CH_2)_q - ,
 5. OR^5 ,
 6. $NR^{11}R^{12}$ 或



- j) R^0 是
1. $(C_1 - C_9)$ -烷基,
 2. 1-金刚烷基,
 3. 1-萘基,
 4. 1-萘乙基,
 5. 苯基- $(CH_2)_q$ -或
 6. j) 定义的 1., 其中 1 到所有的氢原子为氟取代; 或 R^6 和 R^8 与其连接氮原子一起形:



- k) R^{10} 是 氟基、硝基或 CO_2 , R^7 ;
- l) R^{11} 和 R^{12} 是相同的或不同的, 它们是

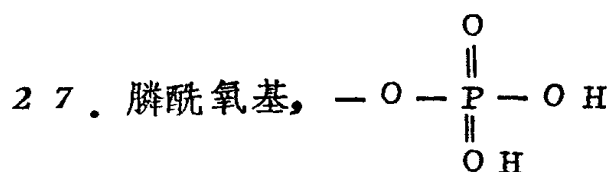
1. 氢,
2. $(C_1 - C_4)$ -烷基,
3. 苯基,
4. 苄基或
5. α -甲苄基;

- m) D 是 NR^{13} , O 或 CH_2 ;
- n) R^{13} 是氢, $(C_1 - C_4)$ -烷基或苯基;
- o) A 是
- α) 一种 $(C_6 - C_{14})$ -芳基团或
 - β) $(C_1 - C_9)$ -杂芳基. 它能或者是芳香的, 部分氢化或完全氢化, 或
 - γ) 具有 8 到 10 个环原子的稠合杂环基团, 其中直到 9 都是碳原子,

在每种情况下可用直到 3 个相同的或不同的基团取代，这些基团来自：

1. 卤素，
2. 氧代，
3. 亚硝基，
4. 硝基，
5. 氰基，
6. 羟基，
7. $(C_1 - C_6)$ - 烷基，
8. $(C_1 - C_4)$ - 烷酰基，
9. $(C_1 - C_4)$ - 烷酰氧基，
10. $CO_2 R^8$ ，
11. 甲烷磺酰氨基，
12. 三氟甲烷磺酰氨基，
13. $-CO-NH-OR^9$ ，
14. $-SO_2-NR^5 R^7$ ，
15. $-CH_2-OR^7$ ，
16. $(C_6 - C_{10})$ - 芳基，
17. $(C_3 - C_8)$ - 环烷基，
18. $(C_1 - C_4)$ - 烷氧基，
19. $(C_1 - C_9)$ - 杂芳基，
20. $CO_2 R^8$ ，
21. $NR^6 R^7$ ，
22. 磺基，

23. $-\text{SO}_2\text{R}^3$,
 24. $-\text{SO}_2-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^9$,
 25. $-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{NR}^6-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{R}^5$,
 26. $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$.

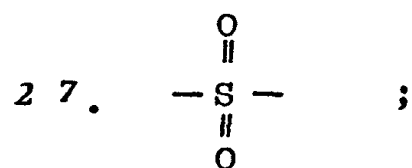
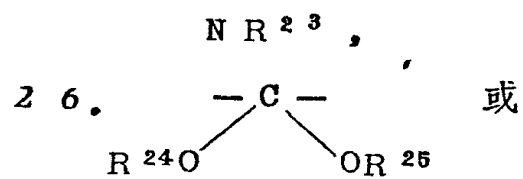


28. $-\text{PO}_3\text{H}_2$,
 29. $-\text{NH}-\text{PO}(\text{OH})_2$,
 30. $-\text{S}(\text{O})_x\text{R}^6$,
 31. $-\text{CO}-\text{R}^8$ 和
 32. $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^9$;

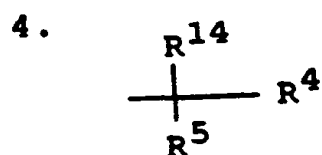
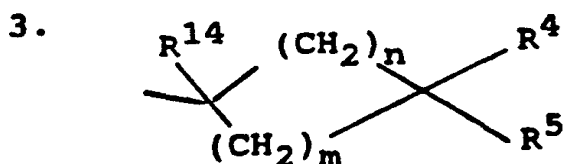
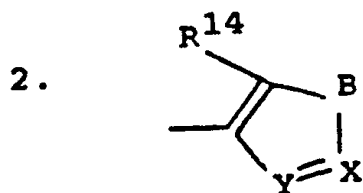
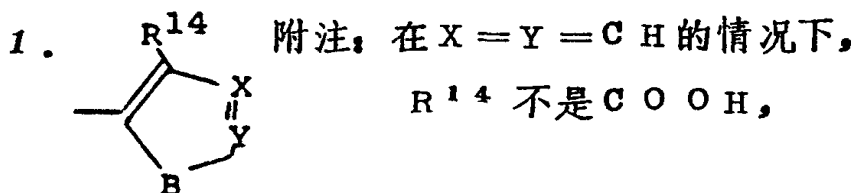
P) T 是

1. 一种单键,
 2. $-\text{CO}-$,
 3. $-\text{CH}_2-$,
 4. $-\text{O}-$,
 5. $-\text{S}-$,
 6. $-\text{NR}^{21}-$,
 7. $-\text{CO}-\text{NR}^{21}-$,
 8. $-\text{NR}^{21}-\text{CO}-$,
 9. $-\text{O}-\text{CH}_2-$,
 10. $-\text{CH}_2-\text{O}-$,
 11. $-\text{S}-\text{CH}_2-$,

- 1 2 . $-\text{CH}_2-\text{S}-$,
 1 3 . $-\text{NH}-\text{CR}^{20}\text{R}^{22}-$,
 1 4 . $-\text{NR}^{21}-\text{SO}_2-$,
 1 5 . $\text{SO}_2-\text{NR}^{21}-$,
 1 6 . $-\text{CR}^{20}\text{R}^{22}-\text{NH}-$,
 1 7 . $-\text{CH}=\text{CH}-$,
 1 8 . $-\text{CF}-\text{CF}-$,
 1 9 . $-\text{CH}=\text{CF}-$,
 2 0 . $-\text{CF}=\text{CH}-$,
 2 1 . $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 2 2 . $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$,
 2 3 . $-\text{CH}(\text{OR}^3)-$,
 2 4 . $-\text{CH}(\text{OCOR}^5)-$,
 2 5 . $-\text{C}-$



q) E 是一种基团



r) B 是 O , NR^7 或 S ;

s) L 是 $(C_1 - C_8)$ -烷二基;

t) R^{14} 是 $-CO_2R^8$, $-CH_2CO_2R^8$, $-PO_3H_2$,
 $-SO_3H$ 或四唑基;

u) m 是 0 到 5 间的一个整数;

v) n 是 1 到 5 间的一个整数;

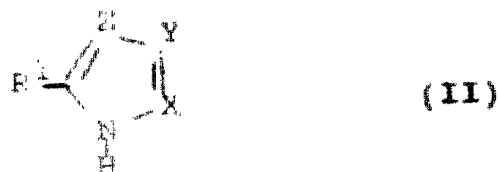
w) o 是 1 到 10 间的一个整数;

x) r 是 0, 1 或 2, 和

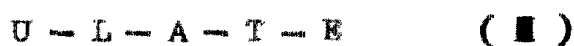
Y) v 是 1 到 6 间的一个整数;

和它们的药用盐。

该方法包括烷基化式 (II) 的化合物



其中 R¹, X、Y 和 Z 定义如上, 其中用式 (II) 的化合物



其中 L、A、T 和 E 定义如上, 且 U 是一个离去基团, 必要时消去暂时引入的保护基团并在必要时把所得到的式 I 的化合物转化为它们的生理适用盐。

2. 权利要求 1 中所说的制备式 I 的化合物的方法, 其中:

a) X 是 N, Y 是 CR², Z 是 CR²;

b) X 是 CR², Y 是 N, Z 是 CR²;

c) X 是 CR², Y 是 CR², Z 是 N;

或

d) X、Y 和 Z 在每种情况下都是 N, 其它基团如上定义, 或它的生理适用盐。

3. 权利要求 1 中所说的制备式 I 的化合物的方法, 其中:

a) R¹ 是 1. (C₃ - C₁₀)-烷基,

2. (C₃ - C₁₀)-链烯基,

3. (C₃ - C₁₀)-炔基,

4. (C₃ - C₆)-环烷基,

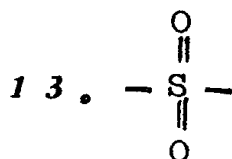
5. 苄基或
 6. 以上定义取代的苄基；或
 7. $-(CH_2)_m-B-(CH_2)_n-R^4$
- b) R^2 是
1. 氢，
 2. 卤素，
 3. 硝基，
 4. C_vF_{2v+1} ，
 5. SF_5 ，
 6. 五氟苯基，
 7. 氰基，
 8. (C_1-C_4) -烷氧基，苄氧基，
 9. 苯基，
 10. 苯基- (C_1-C_3) -烷基，
 11. (C_1-C_{10}) -烷基，
 12. (C_3-C_{10}) -链烯基，
 13. 苯基- (C_2-C_6) -链烯基，
 14. 1-唑咪基，
 15. 1, 2, 3-三唑基- $(CH_2)_0-$ ，
 16. 四唑基- $(CH_2)_m-$ ，
 17. $-(CH_2)_0-1-CHR^7-OR^5$ ，
 18. $-(CH_2)_0-O-COR^3$ ，
 19. $-COR^3$ ，
 20. $-(CH_2)_0-CO-R^3$ ，

- 2 1. $-S(O)_r R^6$,
- 2 2. $-CH=CH-(CH_2)_m-CHR^3-OR^6$,
- 2 3. $-CH_2=CH-(CH_2)_m-CO-R^8$,
- 2 4. $-(CH_2)_0-NH-CO-OR^9$,
- 2 5. $-(CH_2)_0-NH-SO_2-R^9$,
- 2 6. $-(CH_2)_n F$,
- 2 7. $-(CH_2)_0-SO_2 R^9$,
- 2 8. $-(CH_2)_n-SO_2-NH-CO-NR^6 R^9$, 或
- 2 9. b) 定义的 9, 10, 11, 12 或 15, 它们就象在 c) 46, 47 或 48 定义的那样被取代在每种情况下均如此;

c) R^8 是 氢, (C_1-C_5) -烷基, OR^5 , $NR^{11}R^{12}$ 或吗啉代;

- d) T 是
1. 一个单键,
 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. $-CH_2-NH-$,

12. $-\text{CH}=\text{CH}-$, 或



并且其它的基团如权利要求1中所定义的那样, 或它们的生理适用盐。

4. 权利要求1中所说的制备式I的化合物的方法, 其中:

a) R^1 是 $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$ -烷基, $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$ -链烯基或 $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$ -炔基,

b) R^2 是

1. 氢,

2. 氯,

3. 溴,

4. C_vF_3 , $v+1$, 这里 $v = 1, 2$ 或 3 ,

5. 五氟苯基,

6. $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -烷氧基, 苄氧基,

7. $-\text{S}(\text{O})_v\text{R}^6$,

8. SF_5 ,

9. $(\text{CH}_2)_0 - \text{CHR}^7 - \text{OR}^6$,

10. $(\text{CH}_2)_0 - \text{O} - \text{CO} - \text{R}^8$,

11. $-\text{COR}^8$,

12. $-(\text{CH}_2)_0 - \text{CO} - \text{R}^8$,

13. $-\text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CO} - \text{R}^8$,

14. $-(\text{CH}_2)_0 - \text{NH} - \text{SO}_2 - \text{R}^9$,

15. $-\text{CH}=\text{CH} - \text{CHR}^8 - \text{OR}^6$,

16. 四唑基 $-(C\cdot H_2)_m-$,

17. $-(CH_2)_nSO_2-NH-CO-NR^6R^9$,

18. $-(CH_2)_0-SO_2R^9$ 或

19. (C_1-C_6) -烷基, 必要时被羟基, 最好是羟甲基所取代;

c) R^5 是 氢或 (C_1-C_4) -烷基

d) R^6 是 氢、 (C_1-C_4) -烷基, (C_1-C_4) -链烷基, 苯基, 它被 1 个或 2 个相同的或不同的选自卤素、羟基、甲氧基、硝基, 氰基, CO_2R^5 和三氟甲基, 或能被部分或全部氢化的 (C_1-C_6) 杂芳基, 最好是 2-嘧啶基所取代;

e) R^7 是 氢, (C_1-C_4) -烷基, (C_1-C_6) -杂芳基, 或 (C_6-C_{12}) -芳基- (C_1-C_4) -烷基;

f) R^8 是 氢, (C_1-C_4) -烷基, OR^6 或吗啉代;

g) R^9 是 CF_3 , (C_1-C_6) -烷基或苯基;

h) A 是 α) 一种 (C_6-C_{10}) -芳基基团或

β) (C_1-C_4) -杂芳基, 它或者是芳香的, 被部分氢化或完全氢化, 或

γ) 一种稠合杂双环系统的基团, 这种杂双环系统

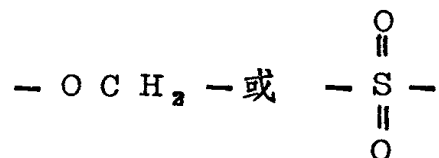
带有 8 到 10 个环原子, 其中直到 9 是碳原子;

这里

A 在每种情况下都可被直到 3 的相同的或不同的选自卤素、硝基、氰基、羟基、 $-NR^6R^7$, 苯基, $-S(O)_rR^6$

和 $-\text{CO}_2\text{R}^3$ 的基团所取代;

1) T 是 一种单键, $-\text{O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{NHCO}-$,



并且其它基团和变体如权利要求 1 中所定义的那样, 或它们的生理适用盐。

5. 权利要求 1 中所说的制备式 I 的化合物的方法, 其中,

a) R^1 是 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -烷基,

b) R^2 是氢、氯、甲氧基、 $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^6$ 或苄氧基,

c) R^3 是氢或 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -烷基,

d) R^4 和 R^5 是相同的或不同的, 它们是氢或 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -烷基,

e) R^6 是氢, $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -烷基, 苯基或 4-甲基苯基,

f) R^{14} 是 $-\text{COOH}$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$ 或 5-四唑基,

g) A 是苯基或一种稠合杂双环系统的基团, 这种杂双环系统带有 8 到 10 个环原子, 其中直到 9 是碳原子, 然而 A 也可能被直到 2 个相同的或不同的选自卤素、硝基、氰基、苯基、 $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^6$ 和 $-\text{CO}_2\text{R}^3$ 的基团所取代

h) B 是 O, NH 或 S,

i) L 是 $-\text{CH}_2-$,

j) r 是 0, 1 或 2,

k) q 是 0,

l) T 是一个单键,

m) m 是 0 , 1 , 2 或 3 且

n) n 是 1 , 2 或 3

并且 X、Y、Z 如权利要求 1 中所定义的那样，或它们的生理适用盐。

6. 在权利要求 1 - 5 之一中所说的制备的化合物作为药品的用途。

7. 在权利要求 1 - 5 之一中所说的制备的化合物作为降压剂的用途。

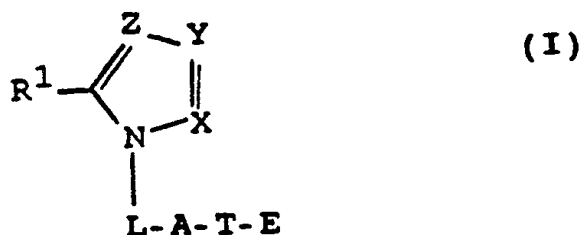
8. 一种药剂的生产方法，这种药剂至少包含权利要求 1 - 5 中所说的一种化合物，这个方法包括将一种或多种式 (I) 的化合物或其生理适用盐制成一种合适的给药剂型，其中用生理上适用的赋形剂，以及必要时的其它添加剂和助剂。

取代吡咯，其制备方法，包含
取代吡咯的制剂及其应用

EP-A-3 2 4, 3 7 7, EP-A-2 5 3, 3 1 0, EP-A-2 8, 8 3 4 和 EP-A 3 2 3, 8 4 1 揭示了咪唑、吡咯、吡唑和三唑的一些衍生物以及它们用于血管紧张素 II 受体的拮抗药的情况。

现已发现新型的吡咯类化合物，它们能够在体外和体内用作血管紧张素 II 受体的活性拮抗药。

本发现和式 I 的化合物有关，



其中：

- a) X、Y 和 Z 或者相同或者不同，它们是 N 或 C R²
- b) R¹ 是 1, (C₂ - C₁₀) - 烷基
 - 2. (C₂ - C₁₀) - 链烯基
 - 3. (C₂ - C₁₀) - 炔基
 - 4. OR³

5. (C₈ - C₁₀) - 环烷基

6. (C₈ - C₁₀) - 环烷烷基

7. (C₈ - C₁₀) - 环烷链烯基

8. (C₈ - C₁₀) - 环烷炔基

9. -(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-R⁴

10. 苯甲基

11. 由C₁, R₁单取代的b) 1, 2, 3, 或9,

12. 在b)定义的1, 2, 3, 或9, 其中1到所有的氢原子都为氟取代, 或

13. 在b)定义的10, 其中苯基上有1或2个相同的或不同的选自卤素、(C₁ - C₄) - 烷氧基和硝基的基团所取代;

c) R² 指

1. 氢,

2. 卤素,

3. 硝基,

4. C_vF_{2v+1}

5. SF₅,

6. 五氟苯基,

7. 氟基,

8. (C₁ - C₄) - 烷氧基, 苯甲氧基,

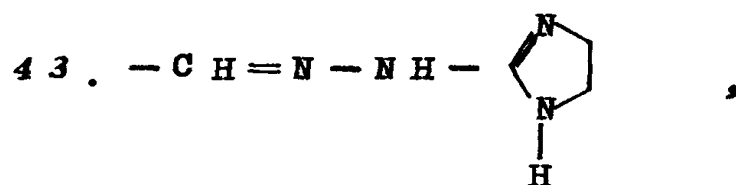
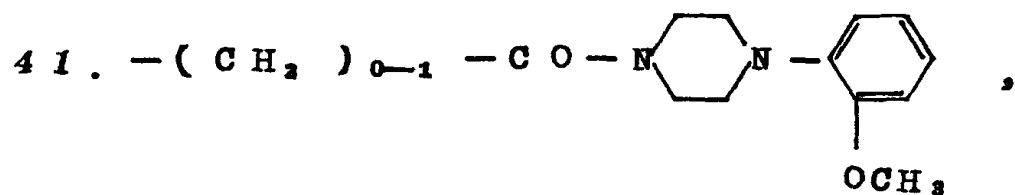
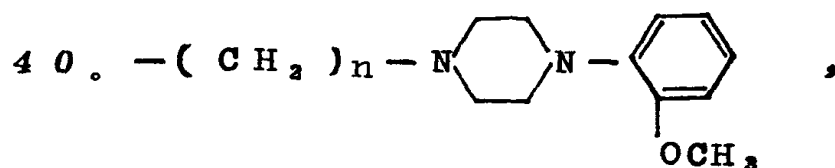
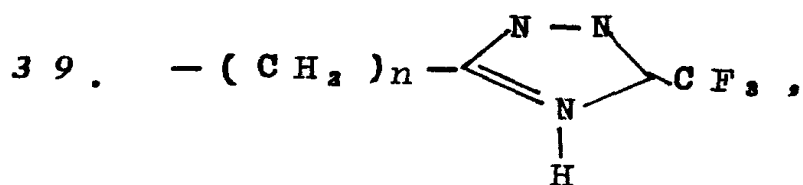
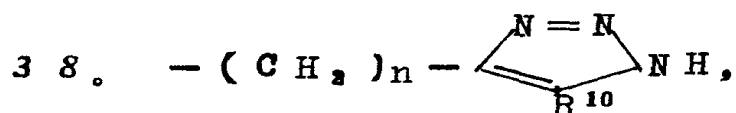
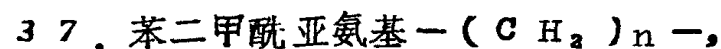
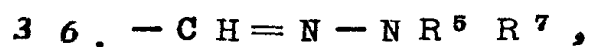
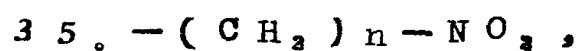
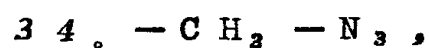
9. 苯基,

10. 苯-(C₁ - C₄) - 烷基,

11. (C₁ - C₁₀) - 烷基,

12. (C₈ - C₁₀) - 链烯基,

13. 苯基-(C₂-C₆)-链烯基,
 14. 1-咪唑基-(CH₂)_m-,
 15. 1, 2, 3-三唑基-(CH₂)_n-,
 16. 四唑基-(CH₂)_m-,
 17. -(CH₂)₀₋₁-CHR⁷-OR⁵,
 18. -(CH₂)₀-O-CO-R³,
 19. -(CH₂)₀-S-R⁶,
 20. -S(O)_r-R⁶,
 21. -CH=CH-(CH₂)_m-CHR³-OR⁶,
 22. -CH₂=CH-(CH₂)_m-CO-R⁸,
 23. -CO-R⁸,
 24. -CH=CH-(CH₂)_m-O-CO-R⁷,
 25. -(CH₂)_m-CH(CH₃)-CO-R⁸,
 26. -(CH₂)₀-CO-R⁸,
 27. -(CH₂)₀-O-C(=B)-NH-R⁹,
 28. -(CH₂)₀-NR⁷-C(=B)-OR⁹,
 29. -(CH₂)₀-NR⁷-CO-NHR⁹,
 30. -(CH₂)₀-NR⁷-SO₂-R⁹,
 31. -(CH₂)₀-NR⁷-C(=B)-R⁹,
 32. -(CH₂)_nF,
 33. -(CH₂)_n-O-NO₂,



44. $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^9$

45. $-(\text{CH}_2)_0-\text{SO}_2\text{R}^9$,

46. c) 定义的 9. 或 10., 其中苯基上有 1 或 2 个相同的或不同的选自卤素、羟基、甲氧基、三氟甲基, CO_2R^8 和苯基的基团取代,

47. c) 定义的 11., 12. 或 20., 其中 1 到所有的氢原子为氟所取代, 或

48. c) 定义的有 1 或 2 个相同的或不同的选自甲氧羰基和 (C_1-C_4) -烷基的基团所取代的 15;

d) R^8 是 1. 氢,

2. (C_1-C_6) -烷基,

3. (C_3-C_8) -环烷基,

4. 苯基,

5. 苄基或

6. d) 定义的 2., 其中 1 到所有的氢原子为氟所取代;

e) R^4 是 1. 氢,

2. (C_1-C_6) -烷基,

3. (C_3-C_8) -环烷基,

4. (C_2-C_4) -链烯基或

5. (C_2-C_4) -炔基;

f) R^5 是 1. 氢,

2. (C_1-C_6) -烷基,

3. (C_3-C_8) -环烷基,

4. 苯基或

5. 苄基;

g) R^6 是

1. 氢,

2. $(C_1 - C_6)$ - 烷基,

3. $(C_3 - C_8)$ - 环烷基,

4. $(C_6 - C_{12})$ - 芳香基, 更好是苯基,

5. 苄基,

6. 能够部分或完全被氢化的 $(C_1 - C_9)$ - 杂芳基, 更好是 2-嘧啶基,

7. $(C_1 - C_4)$ - 烷酰基

8. $(C_1 - C_9)$ - 杂芳基- $(C_1 - C_3)$ - 烷基, 这里杂芳基部分能被部分地或完全地氢化, 或

9. g) 定义的被 1 或 2 个相同的或不同的选自卤素、羟基、甲氧基、硝基、氰基、 CO_2 , R^3 , $-NR^{11}R^{12}$ 和三氟甲基的基团所取代的
4., 6. 或 8. ;

h) R^7 是

1. 氢,

2. $(C_1 - C_6)$ - 烷基,

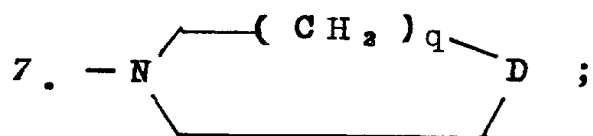
3. $(C_3 - C_8)$ - 环烷基,

4. $(C_6 - C_{12})$ - 芳基- $(C_1 - C_6)$ - 烷基, 最好是苄基,

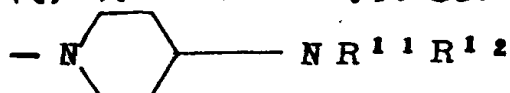
5. 苯基或

6. $(C_1 - C_9)$ - 杂芳基;

- i) R^8 是
1. 氢,
 2. $(C_1 - C_6)$ - 烷基,
 3. $(C_3 - C_8)$ - 环烷基,
 4. 苯基- $(CH_2)_q$ - ,
 5. OR^5 ,
 6. $NR^{11}R^{12}$ 或



- j) R^9 是
1. $(C_1 - C_6)$ - 烷基,
 2. 1-金刚烷基,
 3. 1-萘基,
 4. 1-萘乙基,
 5. 苯基- $(CH_2)_q$ - 或
 6. j) 定义的 1. , 其中 1 到所有的氢原子为氟取代; 或 R^6 和 R^8 与其连接氮原子一起形成:



- k) R^{10} 是 氰基、硝基或 CO_2 , R^7 ;
- l) R^{11} 和 R^{12} 是相同的或不同的, 它们是

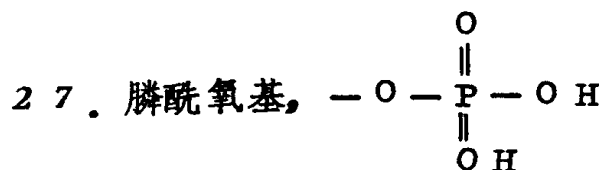
1. 氢,
2. $(C_1 - C_4)$ - 烷基,
3. 苯基,
4. 苄基或
5. α -甲苄基;

- m) D 是 NR^{13} , O 或 CH_2 ;
- n) R^{13} 是氢, $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - 烷基或苯基;
- o) A 是 α) 一种 $(\text{C}_6 - \text{C}_{14})$ - 芳基团或
 β) $(\text{C}_1 - \text{C}_9)$ - 杂芳基, 它能或者是芳香
 的, 部分氢化或完全氢化, 或
 γ) 具有 8 到 10 个环原子的稠合杂环基团, 其中
 直到 9 都是碳原子,

在每种情况下可用直到 3 个相同的或不同的基团取代, 这些基团来自:

1. 卤素,
2. 氧代,
3. 亚硝基,
4. 硝基,
5. 氰基,
6. 羟基,
7. $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - 烷基,
8. $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - 烷酰基,
9. $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - 烷酰氧基,
10. $\text{CO}_2 \text{R}^3$,
11. 甲烷磺酰氨基,
12. 三氟甲烷磺酰氨基,
13. $-\text{CO}-\text{NH}-\text{OR}^9$,
14. $-\text{SO}_2-\text{NR}^6 \text{R}^7$,
15. $-\text{CH}_2-\text{OR}^7$,

16. $(C_6 - C_{12})$ - 芳基,
17. $(C_3 - C_8)$ - 环烷基,
18. $(C_1 - C_4)$ - 烷基,
19. $(C_1 - C_9)$ - 杂芳基,
20. $CO_2 R^3$,
21. $NR^6 R^7$,
22. 磺基,
23. $-SO_3 R^3$,
24. $-SO_2 - NR^7 - CO - NR^6 R^9$,
25. $-NR^7 - CO - NR^6 - SO_2 - CH_2 - R^5$,
26. $-C(CF_3)_2 OH$.

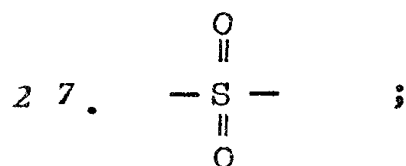


28. $-PO_3 H_2$,
29. $-NH - PO(OH)_2$,
30. $-S(O)_r R^6$,
31. $-CO - R^8$ 和
32. $-CO - NR^6 R^9$;

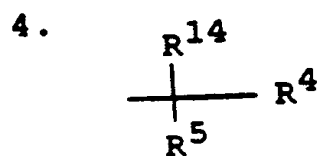
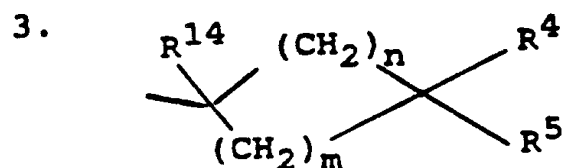
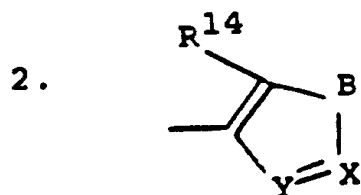
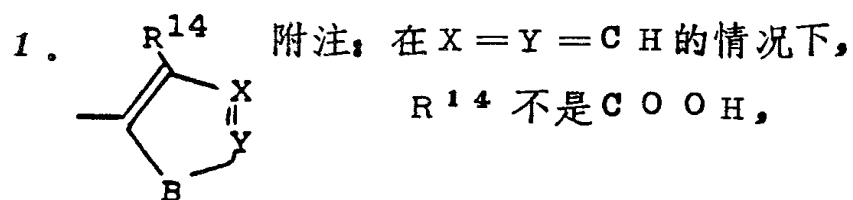
p) T 是 1. 一种单键,

2. $-CO-$,
3. $-CH_2-$,
4. $-O-$,
5. $-S-$,

6. $-\text{NR}^{21}-$,
 7. $-\text{CO}-\text{NR}^{21}-$,
 8. $-\text{NR}^{21}-\text{CO}-$,
 9. $-\text{O}-\text{CH}_2-$,
 10. $-\text{CH}_2-\text{O}-$,
 11. $-\text{S}-\text{CH}_2-$,
 12. $-\text{CH}_2-\text{S}-$,
 13. $-\text{NH}-\text{CR}^{20}\text{R}^{22}-$,
 14. $-\text{NR}^{21}-\text{SO}_2-$,
 15. $\text{SO}_2-\text{NR}^{21}-$,
 16. $-\text{CR}^{20}\text{R}^{22}-\text{NH}-$,
 17. $-\text{CH}=\text{CH}-$,
 18. $-\text{CF}-\text{CF}-$,
 19. $-\text{CH}=\text{CF}-$,
 20. $-\text{CF}=\text{CH}-$,
 21. $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 22. $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$,
 23. $-\text{CH}(\text{OR}^3)-$,
 24. $-\text{CH}(\text{OCOR}^5)-$,
 25. $-\text{C}-$
 $\quad \quad \quad \parallel$
 $\quad \quad \quad \text{NR}^{23},$
 26. $\begin{array}{c} \text{---C---} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^{24}\text{O} \quad \text{OR}^{25} \end{array}$ 或



q) E 是一种基团



r) B 是 O , NR^7 或 S ;

s) L 是 $(C_1 - C_3)$ -烷二基;

t) R^{14} 是 $-CO_2R^3$, $-CH_2CO_2R^3$, $-PO_3H_2$,
 $-SO_3H$ 或四唑基;

u) m 是 0 到 5 间的一个整数;

- v) n 是 1 到 5 间的一个整数；
- w) o 是 1 到 10 间的一个整数；
- x) r 是 0, 1 或 2, 和
- y) v 是 1 到 6 间的一个整数；

和它们的药用盐。

烷基、链烯基和炔基可能是直链的或者是支链的。所衍生的基团，如烷酰基或烷氧基，也同样如此。

环烷基也可理解为烷代环。

(C₆ - C₁₂) - 芳基是，例如，苯基、萘基或联苯基，最好是苯基。其衍生基团，如芳酰基或芳烷基也同样如此。

(C₁ - C₆) - 杂芳基特别可理解为是指苯基或萘基衍生的基团，其中一个或更多的 CH 基团为氮所代替和/或其中至少两个相邻的 CH 基团被 S, NH 或 O 所代替（伴随五圆芳香环的形成）。另外，双环基团（如在 indolizinyll 中）的稠合处的一个或两个原子也可能是氮原子。

这些是，例如，呋喃基，噻吩基，吡咯基，咪唑基，吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡啶基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、2,3-一二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基和噌啉基。

稠合的杂双环系统可理解为特别是指，一种带有 8 到 10 个环原子的双环系统，直到 9 都是碳原子，其中相邻的两个原子是两个环的共同成分。这些环之一或两个环是从苯所衍生的，其中一个或更多的 CH 基团为 N, O⁺ 和 S⁺ 所取代和/或其中两个相邻的 CH 基团为 S, NH 或 O 所取代（伴随五圆芳香环的形成）。

这些是，例如，苯并噻吩，苯并呋喃，吡啶，异吡啶，吡啶，苯并咪唑，喹啉，异喹啉，2,3-二氮杂萘基，喹啉，喹啉，喹啉，苯并噻唑，苯并噻唑-1,1-二氧化物，香豆素，苯并噻唑，苯并异噻唑，苯并二噻唑，苯并三唑，苯并三噻唑，苯并噻唑，咪唑并吡啶，咪唑并嘧啶，咪唑并吡嗪，咪唑并哒嗪，咪唑并噻唑，吡啶并吡啶，噻吩并吡啶和吡咯并嘧啶的基团。所说的杂双环系统也能部分地或完全地氢化。然而，最好一环保留是芳香的。稠合苯的杂双环系统特别好。

在含S和/或部分饱和基团的情况下，双环系统能够例如被氧化，就象在苯并-1,2,3-三噻酮的基团的情况下。

式I的化合物的生理适宜盐可理解为指它们的有机和无机盐，就象在Remington's Pharmaceutical Sciences, (17版, 1418页(1985))所述，由于其物理的或化学的稳定性 and 可溶解性，钠盐、钾盐、钙盐和铵盐对于酸基团更好；盐酸、硫酸、磷酸的盐或有羧酸或磺酸，例如乙酸、柠檬酸、苯甲酸、马来酸、富马酸、酒石酸和P-甲苯磺酸的盐对于碱性基团更好。

较好的式I的化合物是这样一些，其中

a) X是N, Y是 CR^2 , Z是 CR^2 ;

b) X是 CR^2 , Y是N, Z是 CR^2 ;

c) X是 CR^2 , Y是 CR^2 , Z是N;

或

d) X、Y、Z在每种情况下都是N。

另外，式I较好化合物中

a) R^1 是 1. ($C_3 - C_{10}$) - 烷基,

2. $(C_3 - C_{10})$ —链烯基,
3. $(C_3 - C_{10})$ —炔基,
4. $(C_3 - C_8)$ —环烷基,
5. 苄基或
6. 以上定义取代的苄基, 或
7. $-(CH_2)_m - B - (CH_2)_n - R^4$;

b) R^2 是

1. 氢,
2. 卤素,
3. 硝基,
4. $C_v F_{2v+1}$,
5. SF_5 ,
6. 五氟苯基,
7. 氰基,
8. $(C_1 - C_4)$ —烷氧基, 苄氧基,
9. 苯基,
10. 苯基— $(C_1 - C_3)$ —烷基,
11. $(C_1 - C_{10})$ —烷基,
12. $(C_3 - C_{10})$ —链烯基,
13. 苯基— $(C_2 - C_6)$ —链烯基,
14. 1—咪唑基— $(CH_2)_m -$
15. 1, 2, 3—三唑基— $(CH_2)_0 -$,
16. 四唑基— $(CH_2)_m -$,
17. $-(CH_2)_{0-1} - CHR^7 - OR^5$,

18. $-(CH_2)_0-O-COR^8$,
 19. $-COR^8$,
 20. $-(CH_2)_0-CO-R^8$,
 21. $-S(O)_rR^6$,
 22. $-CH=CH-(CH_2)_m-CHR^3-OR^6$,
 23. $-CH_2=CH-(CH_2)_m-CO-R^8$,
 24. $-(CH_2)_0-NH-CO-OR^9$,
 25. $-(CH_2)_0-NH-SO_2-R^9$,
 26. $-(CH_2)_nF$,
 27. $-(CH_2)_0-SO_2R^9$,
 28. $-(CH_2)_n-SO_2-NH-CO-NR^6R^9$, 或
 29. b) 定义的 9., 10., 11., 12.

或 15., 它们就象在 c) 46., 47.,

或 48. 定义的那样被取代。在每种情况

下均如此;

c) R^8 是 氢, (C_1-C_5) -烷基, OR^5 , $NR^{11}R^{12}$
或吗啉代;

d) T 是

1. 一个单键,
 2. $-CO-$,
 3. $-CONR^{21}-$,
 4. $-CH_2-CH_2-$,
 5. $-NR^{21}-CO-$,
 6. $-O-CH_2-$,
 7. $-CH_2-O-$,

8. $-\text{S}-\text{CH}_2-$,
 9. $-\text{CH}_2-\text{S}-$,
 10. $-\text{NH}-\text{CH}_2-$,
 11. $-\text{CH}_2-\text{NH}-$,
 12. $-\text{CH}=\text{CH}-$, 或
 13. $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}{\text{S}}-$

以及上述其它的基团和变异体。

特别满意的式 I 的化合物是这样一些，其中：

- a) R^1 是 (C_3-C_7) -烷基， (C_3-C_7) -链烯基
 或 (C_3-C_7) -炔基，
 b) R^2 是 1. 氢，
 2. 氯，
 3. 溴，
 4. $\text{C}_v\text{F}_{2v+1}$ ，这里 $v=1, 2$ 或 3 ，
 5. 五氟苯基，
 6. (C_1-C_4) -烷氧基，苄氧基，
 7. $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^6$ ，
 8. SF_5 ，
 9. $(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CHR}^7-\text{OR}^5$ ，
 10. $(\text{CH}_2)_0-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^3$ ，
 11. $-\text{COR}^8$ ，
 12. $-(\text{CH}_2)_0-\text{CO}-\text{R}^8$ ，

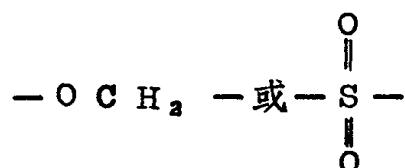
13. $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^8$,
 14. $-(\text{CH}_2)_0-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^9$,
 15. $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHR}^3-\text{OR}^6$,
 16. 四唑基 $-(\text{CH}_2)_m-$,
 17. $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^9$,
 18. $-(\text{CH}_2)_0-\text{SO}_3\text{R}^9$ 或
 19. (C_1-C_6) -烷基, 必要时被羟基, 最好是羟甲基所取代;

- c) R^3 是 氢或 (C_1-C_4) -烷基,
 d) R^6 是 氢、 (C_1-C_4) -烷基, (C_1-C_4) -链烷基, 苯基, 它被 1 个或 2 个相同的或不同的选自卤素、羟基、甲氧基、硝基、氰基、 CO_2R^3 和三氟甲基, 或能被部分或全部氢化的 (C_1-C_9) 杂芳基, 最好是 2-嘧啶基,
 e) R^7 是 氢, (C_1-C_4) -烷基, (C_1-C_9) -杂芳基, 或 $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -芳基- (C_1-C_4) -烷基;
 f) R^8 是 氢, (C_1-C_4) -烷基, OR^5 或吗啉代;
 g) R^9 是 CF_3 , (C_1-C_6) -烷基或苯基;
 h) A 是
 α) 一种 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ -芳基基团或
 β) (C_1-C_4) -杂芳基, 它或者是芳香的, 被部分氢化或完全氢化, 或
 γ) 一种稠合杂双环系统的基团, 这种杂双环系统带有 8 到 10 个环原子, 其中直到 9 是碳原子;

这里

A 在每种情况下都可被直到 3 的相同的或不同的选自卤素、硝基、氰基、羟基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ，苯基， $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^6$ 和 $-\text{CO}_2\text{R}^3$ 的基团所取代；

1) T 是 一种单键， $-\text{O}-$ ， $-\text{CO}-$ ， $-\text{NHCO}-$ ，



其他的基团或变异体如上。

非常令人满意的式 I 的化合物是这样一些，其中：

a) R^1 是 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ - 烷基，

b) R^2 是氢、氯、甲氧基、 $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^6$ ，或苄氧基，

c) R^3 是氢或 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - 烷基，

d) R^4 和 R^5 是相同的或不同的，它们是氢或 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - 烷基，

e) R^6 是氢， $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - 烷基，苯基或 4-甲苯基，

f) $\text{R}^{1,4}$ 是 $-\text{COOH}$ ， $-\text{PO}_3\text{H}_2$ ， $-\text{SO}_3\text{H}$ 或 5-四唑基，

g) A 是苯基或一种稠合杂双环系统的基团，这种杂双环系统带有 8 到 10 个环原子，其中直到 9 是碳原子，然而 A 也可能被直到 2 个相同的或不同的选自卤素、硝基、氰基、苯基、 $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^6$ 和 $-\text{CO}_2\text{R}^3$ 的基团所取代，

h) B 是 O，NH 或 S，

i) L 是 $-\text{CH}_2-$ ，

j) r 是 0, 1 或 2,

k) q 是 0,

l) T 是一个单键,

m) m 是 0, 1, 2 或 3 且

n) n 是 1, 2 或 3,

X、Y、Z 定义如上。

本发明也涉及到式 I 的化合物的制备方法, 它包括烷基化式 II 的化合物



其中 R¹、X、Y 和 Z 定义如上, 其中用式 (III) 的化合物



其中 L、A、T 和 E 定义如上, 且 U 是一个离去基团, 必要时消去暂时引入的保护基团并在必要时把所得到的式 I 的化合物转化为它们的生理适用盐。

合适的离去基团 U 最好是一种离核的基团 (Angew. Chem. 72 [1960] 71), 如卤素, O-甲苯磺酸盐、mesylate 或 triflate。

式 (II) 的前体的制备方法可从 US Patent No. 4,355,044, EP-A-324,377 和 EP-A-323,841 得

知。

其它方法可见于 G. L'abbé Chem. Rev. 69, 345 (1969); T. Srodsky 的 "The Chemistry of the Azido Group", Wiley, New York, 1971, P. 331; H. Wamhoff 的 "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", S. Katritzky Ed., Pergamon Press, New York (1984)。

为了烷基化式 II 的吡咯，合适的烷基化剂是，例如，合适的苄基卤，甲苯磺酸盐甲磺酸盐、triflates 或合适的烷基卤，甲苯磺酸盐，甲磺酸盐或 triflates。

如苯并呋喃、苯并噻吩和具有一个苄基—CH₂基团的吲哚这样的衍生物的合成曾由 R. P. Dickson 描述过；可见 J. Med. Chem. 29, 1637 (1986)，和 ibid. 29, 1643 (1986)。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，苯并噁噻和苯并噁唑的制备在上面已引用过的 "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", S. Katritzky Ed. Pergamon Press, New York 中已作过简要说明。

烷基化以和我们已知的方法大致相似的方式进行。

式 II 的吡咯衍生物在诸如碱存在的情况下被金属化。较满意的碱是金属氢化物 MH，如氢化锂、氢化钠或存在于 N，N-二甲基甲酰胺或 DMSO 等作溶剂中的氢化钾，或者式 M OR 的金属醇盐，其中 R 是甲基、乙基、叔丁基，反应是在相应醇、N，N-二甲基甲酰胺或 DMSO 中进行的。产生的吡咯盐在诸如 N，N-二甲基甲酰胺

或 DMSO 非质子传递溶剂中溶解，存放在适当的烷基化试剂中。

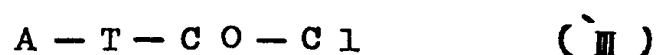
吡咯衍生物的另一脱质子的可能是在 N, N-二甲基甲酰胺或 DMSO 中与诸如碳酸钾反应。

这一反应在仍低于室温至反应混合物沸点之间进行，最好在 +20 °C 至反应混合物沸点之间进行，进行约 1 至 10 小时。

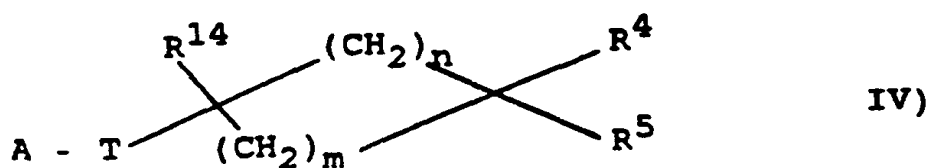
在惰性溶剂中，温度 -78 °C 至溶剂的沸点，最好是在二乙基或 THF 中，温度 -78 °C 至 0 °C，式 II 的片段



在加上金属化异腈 [Angew. Chem. 86, 878 (1974), 89, 351 (1977)] 的情况下合成为式 III 的酰基氯



公式 IV 和 V 片段的合成



通过烷基化的方式进行，已知主要是通过芳基乙酸衍生物或芳基乙腈以类似的方式进行，或者在如二乙基醚、THF等醚中或 -78°C 情况下带有LDA的二甲氧基乙烷中，或者室温情况下叔丁醇中带有KOtBu的二甲氧基乙烷中进行。

根据这一发明，式I的化合物对于血管紧张素受体具有拮抗作用，因而可以用于治疗于血管紧张素II相关的高血压。还可能用于心脏不适、心脏保护、心肌硬化、心脏肥大、动脉硬化、肾病、肾衰，以及诸如瞬间局部缺血侵袭和中风等脑血管病。

肾素是天冬氨酰蛋白酶族中的一种蛋白水解酶，通过在各种刺激（体液减少、钠缺乏、 β -受体刺激）下肾小球细胞将肾素分泌到血液循环中。在血液中，肾素从由肝分泌的血管紧张肽原上裂解出十肽菌素的血管紧张素I。通过“血管紧张素转化酶”（ACE），血管紧张素I转化成血管紧张素II。在血压调节中，血管紧张素II起了至关重要的作用，因为它通过血管的收缩，直接使血压上升。此外，血管紧张素II刺激了肾上腺中醛固酮的分泌，并且通过抑制钠分泌的途径，增加细胞外液体量，由此增加血压。

受体后作用相互刺激了磷酸肌醇转化（ Ca^{2+} 释放），蛋白激酶C的激活和依赖于cAMP激素受体的增长。

通过测量 ^{125}I -血管紧张素II或 ^3H -血管紧张素II取代牛肾上腺Zona血小球膜上的受体，可以确定式I表示的血管紧张素受体化合物的亲合性。为了这个目的，制备的膜悬浮在 pH 为7.4的缓冲剂中。加入aprotinin（一种肽酶抑制剂），以便阻止诱导期间放射性配体的降解，此外还要使用大约 14000 cpm 具有 74 TBq/mmole 特殊活性的一种示踪物（来自Amersham Buchler）

和一定量的粘合有 50 % 这种示踪物的受体蛋白。通过在 100 μ l 的缓冲剂 + aprotinin 中加入 50 μ l 的膜悬浮液, 50 μ l 的具有或不具有血管紧张素 II 或者受体拮抗剂的缓冲剂, 以及 50 μ l 的示踪物, 反应开始进行。经过 60 分钟, 室温 25 $^{\circ}$ C 的诱导时间后, 随后过滤测定, 利用 Whatman GF1C 过滤器, 结合或分离的放射性配位体分离在 Skatron 细胞收集器上。

利用带有 0.3 % 聚乙烯亚胺 $pH=10$ 的过滤器处理, 便阻止了非特异性粘合的示踪物 (Sigma, No. 3143)。利用伽马闪烁计数器测量放射活性, 便能确定放射性配位体取代受体的量。根据 Chem. et al. J. Theor. Biol. 59, 253 (1970) 确定 IC_{50} 值, 这个值表示替代 50 % 配位体的抑制剂浓度。至于式 (I) 的化合物, 它们在 $10^{-4} - 10^{-9}$ M 范围之间。

为了确定式 (I) 化合物的拮抗作用, 可以通过测量这种化合物在 Sprague-Dawley 鼠中对血管紧张素 II 的作用导致的血压升高。在诱导期中, 100 mg/kg 剂量的钠硫代巴比妥 (Trapanal[®] Byk Gulden) 用作麻醉剂。增加给药在颈静脉进行。这些动物首先经过酒石酸盘托林 (10 mg/kg. i. m.) 的预处理, 这样才能确定低血压水准 (神经节阻滞), 0.1 ml / 100 g 容量的 ANG II (血管紧张素 II, Hypertensin[®] CIBA) 经过 10 分钟间歇, 增加给药。这一剂量是 0.5 μ g/kg. 式 (I) 的化合物在蒸馏水中溶解, 而且是以 0.1; 1; 10 和 100 mg/kg 的剂量通过静脉内注射给药或十二指肠内给药。

式 (I) 的化合物在 0.1 - 100 mg/kg 范围内有效。

这一发明涉及由式 I 的化合物及其他活性化合物, 如利尿剂或

非甾类抗炎活性化合物组成的药物组合物。式 I 的化合物也用于肾素—血管紧张素系统的诊断。

药物制剂包括足够量的式 I 的化合物和所需的结合无机或有机的药物适用赋形剂的其他活性化合物。药物的摄入可以通过鼻内服用、静脉内注射、皮下注射进行或口服。根据哺乳动物种、体重、年龄、服药的方式，确定活性化合物的剂量。

本发明的药物制备以本来已知的溶解、混合、造粒、包衣过程制备。

至于口服药的剂型，这种活性化合物混合进常规添加物，如赋形剂、稳定剂或惰性稀释剂，并且通过常规手段变成适当的给药形态，如药片、包衣药片、硬胶囊、水中、酒精中或油中悬浮液或水溶、酒精溶、油溶溶液。可以使用的情性赋形剂有阿拉伯树胶、氧化镁、碳酸镁、磷酸钾、乳糖、葡萄糖、硬脂酰富马酸镁或淀粉等，尤其是玉米淀粉。在这种情况下中制备药物既可以是干颗粒也可以是湿颗粒。合适的油性赋形剂或溶剂是植物油或动物油等，如向日葵油或鱼肝油。

至于皮下注射或静脉内注射给药，将这种活性化合物或它们的生理适用盐变成溶液、悬浮液或悬浮液或乳状液，适当加入常规物质，如溶解剂、乳化剂或其他的辅助物。合适的溶剂是水、生理盐水或酒精，如乙醇、丙二醇或甘油，再加上糖溶液，如葡萄糖或甘露糖溶液，或者交替地与所说的不同溶剂混合。

缩写目录

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 — 偶氮二异丁腈

E I	电子碰撞
D C I	解吸—化学离子化
R T	室温
E A	乙酸乙酯 (Et OAc)
D I P	二异丙醚
T H F	四氢呋喃
M . P	熔点
M T B	甲基·叔—丁基醚
B . P . x x	x x 毫压力下的沸点
Et ₃ N	三乙胺
M S	质谱
F A B	快速原子撞击
L D A	二异丙基酰胺锂

下列的例证在不局限该发明本身的情况下说明本发明。

例 1

1〔4—(1—羧基—1—环戊基)苄基〕—2—*n*—丁基—4—氯代—5—甲酰咪唑

a) 乙基。1—(P—甲基)环戊烷羧化物

10 g 1—(P—甲基)环戊烷羧酸在 200 ml 乙醇中悬浮，用 4.3 ml 的 SOCl_2 缓慢处理这一溶液，并加热回流 24 小时，在真空中移去多余的 SOCl_2 ，将剩余的液体与 100 ml 的乙酸己酯放在一起，利用 50 ml 的饱和剂 Na_2SO_4 水溶液冲洗两次，并使用 Na_2SO_4 干化。溶剂再在真空中移去，获得 11.3 g 的题目上的化合物，它是淡褐色晶体，熔点：47°C。

b) 1—(4—溴甲基)苄基环戊烷羧酸乙酯

2.5 g 的乙基。1—(P—甲基)环戊烷羧酸乙酯 1.94 g 的 NBS 和 200 mg 的过氧化苯甲酰在 50 ml 的氯苯中加热回流 3 小时。然后在真空中移去溶剂，剩余的物质放入 300 ml 的 EA 中，用 5% Na_2SO_4 溶液冲洗一次，并用饱和 Na_2SO_4 水溶液冲洗两次，使用 Na_2SO_4 干化。最后溶剂在真空中移去，便可以获得油性的题目上的化合物。

$\text{Rf}(\text{SiO}_2; \text{EA}/\text{庚烷} 1:4) = 0.50$, $\text{MS}(\text{DCI}): 311(m+1)$

c) 1—〔4—乙氧羰基—1—环戊基)苄基〕—2—*n*—丁基—4—氯代—5—甲酰咪唑

342 mg 的乙基 1—(4—溴甲基)苄基环戊烷羧酸乙酯，187 mg 的 2—*n*—丁基—4—氯代—5—甲酰咪唑和 138 mg 的 K_2CO_3 ，在 10 ml 的 *N,N*—二甲基甲酰胺中，室温情况下

搅拌22小时。混合物用100 ml的乙酸乙酯稀释，利用50 ml的 H_2O 冲洗一次，再利用5% NaCl水溶液冲洗一次，使用 Na_2SO_4 干化，溶剂在真空中移去。在硅胶上进行色谱分析，利用二异丙醚，产生出无色油状的题目上的化合物。

$$R_f(SiO_2; DIP/MTB 1:1) = 0.68$$

$$MS(DCI): 417(M+1)$$

d). 1-[4-(1-羧基-1-环戊基)苄基]-2-n-丁基-4-氯代-5-甲酰咪唑

115 mg的1-[4-(1-乙酰基-1-环戊基)苄基]-2-n-丁基-4-氯代-5-甲酰咪唑和415 μ l的1N NaOH在8 ml的乙醇中加热回流29小时。乙醇在真空中移去，剩余的物质用30 ml的 H_2O 稀释并用10 ml的二异丙醚冲洗。然而将pH调到1-2，一次用50 ml的乙酸乙酯提取，共两次。提取物用 Na_2SO_4 干化，溶剂在真空中移去，在硅胶上进行色谱分析，利用甲基叔丁基醚，产生出68 mg淡褐色固体的题目上的化合物。

M.P.: 134°C

$$R_f(SiO_2; MTB) = 0.30 \quad MS(DCI):$$

$$389(M+1)$$

例2和例3题目上的化合物类似于例1甲酯合成。

例2

1-[4-(1-羧基-1-环己基)苄基]-2-n-丁基-4-氯代-5-甲酰咪唑

例3

1—〔4—(1—羧基—1—环己基)苄基〕—2—n—丁基—4—甲氧基—5—甲酰咪唑

670 mg 的 1—〔4—(—甲氧羰基—1—环己基)苄基〕—2—n—丁基—氯代—5—甲酰咪唑进行例 1 d) 描述的反应。获得 300 mg 例 2 题目上的化合物

$R_f(SiO; MTB/DID 1:1) = 0.35$

$MS(DCI): 403(M+1)$

熔点 147°C 的得 160 mg 例 3 题目上的化合物

$R_f(SiO_2; MTB/DIP 1:1) = 0.25,$

$MS(DCI): 399(M+1)$

熔点 167°C

而且可以通过利用甲基叔—丁基醚/二异丙醚 1:1 在硅胶上进行色谱法分离。

例 4

1—〔4—〔1—羧基—1(4,4—二甲基)环己基〕苄基〕—2—n—丁基—4—氯代—5—甲酰咪唑

a) 1—P—甲苄基—4,4—二甲基环己腈

27.6 g 叔—丁基钾放入 200 ml 的叔—丁醇中, 这一混合物加热回流, 然后在 100 ml 的叔—丁醇中经过 1 个小时滴入 32 g 的 1,5—二溴代—3,3—二甲基戊烷和 16.3 ml 的 4—甲苄基乙腈。混合物在回流情况下加热 4 个小时, 在真空中移去溶剂, 剩余的物质放入 200 ml 的饱和 $NaHCO_3$ 水溶液和 200 ml 的甲基叔—丁基醚中。每一次用 200 ml 的甲基叔—丁基醚冲洗, 共两次, 使用 Na_2SO_4 干化, 溶剂在真空中移去, 在真

空中移去，在真空中蒸馏，产生 9.7 g 无色油状物。

b) 1-P-甲基-4, 4-二甲基环己烷羧酸

4.08 g 的 1-P-甲基-4, 4-二甲基环己腈和 3.0 g 的 KOH 在 50 ml 的二甘醇中回流情况下加热 3 个小时。混合物冷却，注入 100 ml 的 0.1 N NaOH，每一次用 30 ml 的二异丙醚冲洗，共两次，利用 HCl 调节 pH 为 1-2，每一次利用 100 ml 的乙醚提取，共三次。提取物用 Na₂SO₄ 干化，溶剂在真空中移去。获得 4.0 g 浅黄色晶体。

熔点: 128°C MS (DCI): 241 [M⁺]

c) 1-P-甲基-4, 4-二甲基环己烷羧酸乙酯

4.0 g 的 1-P-甲基-4, 4-二甲基环己基羧酸在 50 ml 的乙醇中溶解，并且用 1.5 的 SOCl₂ 处理。混合物在 50°C 情况中搅拌 3 个小时，然后回流 3.5 个小时。溶剂在真空中移去，剩余的物质放入 200 ml 的乙酸乙酯中，并且一次用 50 ml 的饱和 Na₂CO₃ 水溶液冲洗，共三次。提取物用 Na₂SO₄ 干化，溶剂在真空中移去。获得 5.0 g 略微污染的褐色油，这一物质无需纯化便可再次使用。

MS (DCI): 275 (M+1)

d) 1-(4-溴甲基)苯基-4, 4-二甲基环己烷羧酸乙酯

5.0 g 1-P-甲基苯甲酰-4, 4-二甲基环己烷羧酸乙酯，2.9 g 的 NBS 和 50 mg 的过氧化苯甲酰在 50 ml 的氯苯中加热回流 1.5 个小时。溶剂在真空中移去，利用 100 ml 的饱和 Na₂SO₄ 水溶液冲洗一次，利用 NaCl 溶液冲洗一次。溶液用 Na₂SO₄ 干化，溶剂在真空中移去。获得 5.4 克的褐色油。

$Rf(SiO_2; EA/庚烷 1:8) = 0.39.$

$MS(DCI): 353(M+1)$

类似例 1 c 和 1 d 进一步反应产生出 1-(4-[1-羧基-1-[4,4-二甲基]环己基]苄基)-2-n-氯代-5-甲酰咪唑

$Rf(SiO_2; DIP) = 0.16 \quad MS(DCI):$

$431(M+1).$

例 5

1-(4-[1-(5-四唑基)环己基]苄基)-2-n-丁基-4-氯代-5-羟甲基咪唑

a) 1-(4-甲基苯基)环己腈

这一化合物的合成类似于例 3 a)。

$B.P. 0.3 = 95-100^\circ C \quad MS(DCI): 200$

$(M+1)$

b) 1-(4-溴甲基苯)环己腈

这一化合物的合成类似于例 3 d)。

$Rf(SiO_2; EE/HeP 1:4) = 0.46$

$MS(DCI): 278(M+1)$

c). 1-[4-(1-氰基-1-环己基)苄基]-2-n-丁基-4-氯代-5-甲酰咪唑

这一化合物的合成类似例 1 c)。

$Rf(SiO_2; DIP) = 0.33. \quad MS(DCI):$

$384(M+1)$

d). 1-[4-(1-氰基-环己基)苄基]-2-n-丁基-4-氯代-5-羟甲基咪唑

1.0 g 的 1-[4-(1-氰基-1-环己基)苄基]-2-n-丁基-4-氯-5-甲酰咪唑和 400 mg 的 NaBH_4 在 25 ml 的乙醇中溶解, 这一溶液在室温情况下搅拌 18 小时。然后缓慢加入 5% 的 NaHSO_4 水溶液直到 $\text{pH} = 2$, 乙醇在真空中移去, 剩余物每一次用 50 ml 乙酸乙酯提取, 共三次。提取物用 Na_2SO_4 干化, 溶剂在真空中移去。获得 1.0 g 无色的油。

$\text{Rf}(\text{SiO}_2; \text{MTB}) = 0.54 \quad \text{MS}(\text{DCI}):$
386 (M+1)

e). 1-[4-[1-(2-三甲基甲锡烷基-5-四唑基)-1-环己基]苄基]-2-n-丁基-4-氯代-5-羟甲基咪唑

1.1 g 的 1-[4-(1-氰基-1-环己基)苄基]-2-n-丁基-4-氯代-5-羟甲基咪唑和 1.1 g 三甲基锡叠氮化物在 25 ml 的甲苯中加热回流 48 个小时。溶剂在真空中移去, 剩余物无需纯化再次使用。

f). 1-[4-[1-(1-三苯甲基-5-四唑基)-1-环己基]苄基]-2-n-丁基-4-氯代-5-羟甲基咪唑

例 5 e) 题目上未纯化的化合物在 7 ml 的 CH_2Cl_2 和 1.5 ml 的四氢呋喃中溶解, 用 0.35 ml 的 10 N NaOH 处理, 室温情况下搅拌 5 分钟。这一混合物用 900 mg 的三苯甲基氟处理, 并在室温条件下搅拌 3 天。其产物用 100 ml 的己酸乙酯稀释每一次用 10 ml 的 0.1 N NaOH 冲洗, 共两次, 再用 10 ml 的饱和 NaCl 水溶液冲洗, 共两次, 用 Na_2SO_4 干化, 溶剂在真空中移去。使用甲基。叔-丁基醚/二异丙醚比为 1:1 在硅胶上进行色谱分析产生出 400 mg 的白色泡沫状题目上的化

合物。

$Rf(SiO_2; DIP/MTB 1:1) = 0.32.$

$MS(FAB): 677(M+Li)$

g)。1-(4-[1-(5-四唑基)-1-环己基]苄基)-2-n-丁基-4-氯代-5-羟甲基咪唑

400 mg 的 1-(4-[1-(1-三苯甲基-5-四唑基)-1-环己基]苄基)-2-n-丁基-4-氯代-5-羟甲基咪唑和 300 μ l 的 4 N HCl 水溶液在 4 ml 的甲醇中溶解，混合物在室温条件下搅拌 2 个小时。然后用 10 ml 的 H_2O 稀释，甲醇在真空中移去，剩余的物的 pH 值用 NaOH 调到 13。这一产物每一次用 5 ml 的甲苯冲洗，共三次，然后用 10% 的 KH_2PO_4 溶液将 pH 值调到 4，每一次用 50 ml 的乙酸乙酯提取，共三次。提取物用 Na_2SO_4 干化，溶剂在真空中移去。然后用 20 ml 的乙酸乙酯在超声溶槽中水解剩余物，过滤并且每一次用 2 ml 的乙酸乙酯冲洗，共两次。剩余物在较好的真空中干化，于是获得无色晶体状的题目上的化合物。

熔点：179°C/dec。

$Rf(SiO_2; EA(MeOH 10:1)) = 0.44.$

$MS(FAB): 429(M+1)$

例 6

1-[4-(4-羧基-5-噁唑基)苄基]-2-n-丁基-4-氯代-5-甲酰咪唑

a) 4-溴代甲基苯甲酸甲酯

50 g 的 P-甲基苯甲酸羧酸甲酯，60 g 的 NBS 和 200 mg

的过氧化苯甲酰在 300 ml 的氯苯中悬浮，然后对这一混合物小心地加热回流。反应是急促发生的。直接再次冷却这一混合物，在真空中移去氯苯，剩余物进行蒸馏。获得 68 g 无色晶状题目上的化合物。

B. P. 5 = 145°C

Rf (SiO₂ ; EA / 庚烷 1 : 4) = 0.5 MS

(DCI) : 299 (M + 1)

b). 4-溴甲基苯甲酸

5.0 g 的 4-溴甲基苯甲酸甲酯在 15 ml 的 48% HBr 水溶液中悬浮，加热回流 30 分钟。利用 NaHCO₃，将混合物的 pH 值调到 8，并用二异丙醚冲洗两次。然后用 NaHSO₄，将这一水相的 pH 调到 2，用 150 ml 的乙酸乙酯提取。提取物用 Na₂SO₄ 干化，溶剂在真空中移去。获得 3.9 g 无色吸湿性晶体状的题目上的化合物。

熔点：45°C

Rf (SiO₂ ; EA) = 0.43 MS (DCI) : 215

(M + 1)

c). 4-溴甲基苯甲酰氯

3.8 g 的 4-溴甲基苯甲酸在 10 ml 的 SOCl₂ 中悬浮，混合物加热回流 1 个小时。多余的 SOCl₂ 在真空中移去，剩余物在真空中干化，以粗糙的形式再次使用。

d). 5-(4-溴甲基)苄基-4-甲氧镁基噁唑

例 5 c 的粗产物在无水四氢呋喃加上 5.4 ml 的三乙胺中溶解。在 5°C 条件下滴入 1.8 ml 的异氰基乙酸甲酯，混合物在室温

条件下搅拌3天。然后用300 ml的乙酸乙酯稀释，每一次用100 ml的0.7 M的 KH_2PO_4 冲洗，共三次，用100 ml饱和 NaHCO_3 水溶液冲洗三次，用100 ml NaCl 溶液冲洗一次，用 Na_2SO_4 干化，溶剂在真空中移去。用甲基叔丁基醚在硅胶上进行色谱分析，产生2.08黄色晶体

熔点：79°C

$\text{Rf}(\text{SiO}_2; \text{MTB}) = 0.36$

e). 1-[4-(4-甲氧羰基-5-噁唑基)苄基]-2-n-丁基-4-氯代-5-甲酰咪唑

296 mg的5-(4-溴甲基)苄基-4-甲氧羰基噁唑，187 mg的2-n-丁基-4-氯代-5-甲酰咪唑和139 mg的 K_2CO_3 ，在10 ml的N,N-二甲基甲酰胺中，室温条件下搅拌3天。然后用150 ml的乙酸乙酯稀释这个混合物，每一次用50 ml的饱和 NaHCO_3 水溶液冲洗，共两次，用50 ml的 NaCl 水溶液冲洗一次，在用 Na_2SO_4 干化，溶剂在真空中移去。利用甲基叔丁基醚/二异丙醚比为1:1在硅胶上进行色谱分析，产生250 mg无色的油。

$\text{Rf}(\text{SiO}_2; \text{MTB}/\text{DIP} 1:1) = 0.35.$

$\text{MS}(\text{DCI}): 402(\text{M}+1)$

f) 1-[4-(4-羧基-5-噁唑基)苄基]-2-n-丁基-4-氯代-5-甲酰咪唑

240 mg的1-[4-(4-甲氧羰基-5-噁唑基)苄基]-2-n-丁基-4-氯代-5-甲酰咪唑在15 ml的甲醇中溶解，利用2.5的1N NaOH 水溶液处理，室温条件下搅拌20

个小时。甲醇在真空中移去，剩余物利用 20 ml 的 H_2O 稀释，每一次用 10 ml 的二异丙醚冲洗，共两次。然后 pH 调到 2，每一次用乙酸乙酯提取，共三次。提取物用 Na_2SO_4 干化，溶剂在真空中移去。使用乙酸乙酯/冰醋酸比为 10 : 1 在硅胶上进行色谱分析，产生出 90 mg 淡黄色泡沫状物质。

$R_f(SiO_2; EA/冰醋酸 10:1) = 0.16$

$MS(DCI): 388 (M+1)$