



〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕 申请号 93101882.X

〔51〕 Int.Cl⁵

C07D401 / 12

〔43〕 公开日 1993 年 9 月 8 日

〔22〕申请日 93.2.27

〔30〕优先权

〔32〕92.2.27 〔33〕DE 〔31〕P4206041.9

〔71〕申请人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

〔72〕发明人 R·汉科 J·德雷塞尔 P·费
W·胡布什 T·克雷默
U·E·米勒 M·米勒-格里曼
M·博克 S·卡茨达
C·赫思-迪特里希 A·克诺尔
J·P·施塔什 S·沃尔费尔
O·亚尔金诺格鲁

〔74〕专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 齐普度

C07D403 / 12 C07D409 / 14

/ / (C07D 401 / 12,233 : 68,211 : 60)

说明书页数: 49 附图页数:

〔54〕发明名称 磺酰基苄基取代的咪唑基丙烯酸衍生物

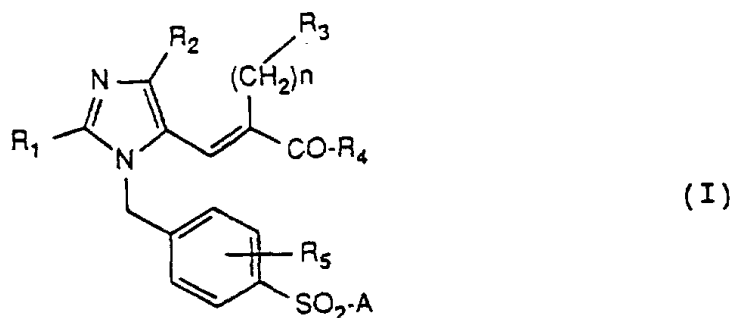
〔57〕摘要

磺酰基苄基取代的咪唑基丙烯酸衍生物可由磺酰基苄基取代的醛与适宜的 CH-酸性化合物反应并脱水而制得。所述衍生物可用作药物,特别是用作治疗高血压和抗动脉粥样硬化的药物。

<20>

权 利 要 求 书

1. 通式 (I) 的磺酰基苄基取代的咪唑基丙烯酸衍生物及其盐



式中：

R^1 表示各自具有多达 8 个碳原子的直链或支链烷基或链烯基，
其中的每一个任选地由具有 3 - 6 个碳原子的环烷基取代，
或者

表示具有 3 - 8 个碳原子的环烷基；

R^2 表示氢、卤素或者具有多达 8 个碳原子的直链或支链的全氟
烷基；

n 表示数字 0、1、2、3 或 4；

R^3 表示氢，或者

表示具有多达 8 个碳原子的直链或支链烷基，或者

表示一个 5 至 7 元饱和或不饱和杂环，该杂环含有最多 2 个
选自 S、N 和 O 的杂原子，或者

表示具有 6 - 10 个碳原子的芳基，或者

表示具有 3 - 8 个碳原子的环烷基，其中所述的环任选地由
选自卤素、羟基、硝基、氰基、三氟甲基和三氟甲氧基的相

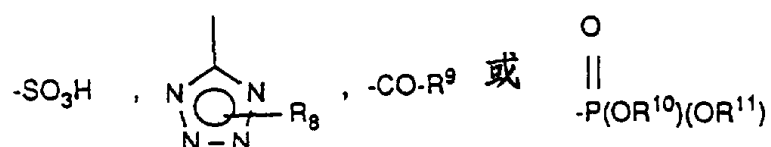
同或不同的取代基或者由各自具有多达 8 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基取代多达 2 次；

R^4 表示羟基、含有多达 8 个碳原子的直链或支链烷氧基、苯氧基或者化学式为 $-NR^6R^7$ 的基团，式中 R^6 和 R^7 可相同或不同，它们表示氢、具有多达 6 个碳原子的直链或支链烷基、或者苯基；

R^5 表示氢、卤素或具有最多 8 个碳原子的直链或支链烷基，或者

表示具有最多 6 个碳原子的直链或支链的全氟烷基，或者表示化学式为 $-OX$ 的基团，其中 X 表示氢、苄基、羟基保护基，或者表示具有多达 8 个碳原子的直链或支链烷基；

A 表示一个 3 至 8 元饱和杂环，它通过氮原子键合并并且还含有最多 2 个选自 S 、 N 和 O 的杂原子，它任选地由含有多达 5 个碳原子的相同或不同的全氟烷基或者由下式的基团取代最多 2 次



式中：

R^8 代表氢、具有多达 6 个碳原子的直链或支链烷基、或者三苯甲基，

R^9 具有上述 R^4 的定义，并与之相同或不同，

R^{10} 和 R^{11} 可相同或不同，代表氢、具有多达 8 个碳原子的直链

或支链烷基，或者苯基。

2. 按权利要求 1 的磺酰基苄基取代的咪唑基丙烯酸衍生物及其盐，其中

R^1 表示各自具有最多 6 个碳原子的直链或支链烷基或链烯基，所述每一个基团任选地由环丙基、环丁基、环戊基或环己基取代，或者

表示环丙基、环戊基或环己基；

R^2 表示氢、氟、氯、溴或者含有最多 6 个碳原子的直链或支链全氟烷基；

n 表示数字 0、1、2 或 3；

R^3 表示氢，或者

表示含有最多 6 个碳原子的直链或支链烷基，或者

表示噻吩基、苯基、环丙基、环戊基、环己基或环庚基，它们任选地由选自氟、氯、溴、羟基、硝基、氰基、三氟甲基和三氟甲氧基的相同或不同的取代基或者由各自含有最多 6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基取代最多达 2 次；

R^4 表示羟基、含有最多 6 个碳原子的直链或支链烷氧基、苯氧基或者化学式为 $-N R^6 R^7$ 的基团，其中， R^6 和 R^7 可相同或不同，它们代表氢或含有最多 4 个碳原子的直链或支链烷基；

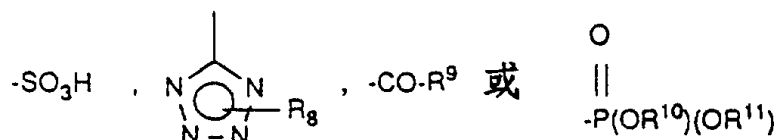
R^5 表示氢、氟、氯、溴、含有最多 6 个碳原子的直链或支链烷基，或者

表示含有最多 4 个碳原子的直链或支链全氟烷基，或者

表示化学式为 $-O X$ 的基团，其中 X 代表氢、苄基、乙酰基

或者具有多达 6 个碳原子的直链或支链烷基；

A 表示通过氮原子连接哌啶基、吡咯烷基或吗啉基，它们任选地由三氟甲基或者由下式的基团取代



式中：

R^8 代表氢、含有最多 4 个碳原子的直链或支链烷基、或者三苯甲基，

R^9 具有上述 R^8 的定义，并且与之相同或不同，

R^{10} 和 R^{11} 可相同或不同，它们代表氢、含有最多 6 个碳原子的直链或支链烷基、或者苯基。

3. 按权利要求 1 的磺酰基苄基取代的咪唑基丙烯酸衍生物及其盐，其中

R^1 表示含有最多 4 个碳原子的直链或支链烷基或链烯基、或者环丙基；

R^2 表示氢、氟、氯、或者含有最多 4 个碳原子的直链或支链全氟烷基；

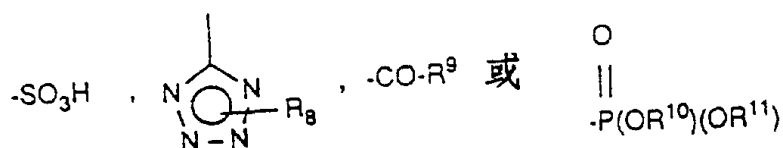
n 表示数字 0、1 或 2；

R^3 表示氢、含有最多 4 个碳原子的直链或支链烷基、噻吩基、苯基、环丙基、环戊基或环己基，它们任选地由氟、氯、氰基、羟基、三氟甲基或三氟甲氧基取代，或者由各自含有最多 4 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基取代；

R^4 表示羟基、含有最多 4 个碳原子的直链或支链烷氧基、苯氧基、或者化学式为 $-N R^6 R^7$ 的基团，其中 R^6 和 R^7 可相同或不同，它们代表氢或者含有最多 3 个碳原子的直链或支链烷基；

R^5 表示氢、氟、氯、或者含有最多 4 个碳原子的直链或支链烷基，或者
表示含有最多 3 个碳原子的直链或支链全氟烷基，或者
表示化学式为 $-O X$ 的基团，其中 X 代表氢、苄基、乙酰基、或者具有最多 6 个碳原子的直链或支链烷基；

A 表示通过氮原子键联的哌啶基或吡咯烷基，它们任选地由三氟甲基或下式的基团所取代



式中：

R^8 代表氢、甲基、乙基或三苯甲基，

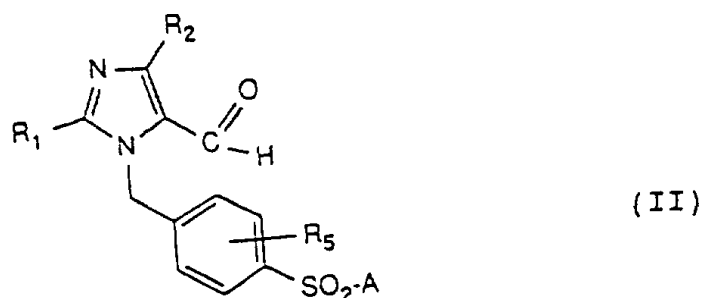
R^9 具有上述 R^4 的定义，并且与之相同或不同，

R^{10} 和 R^{11} 可相同或不同，它们代表氢、含有最多 4 个碳原子的直链或支链烷基、或者苯基。

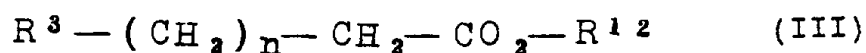
4. 用于治疗疾病的权利要求 1 的磺酰基苄基取代的咪唑基丙烯酸衍生物。

5. 权利要求 1 的磺酰基苄基取代的咪唑基丙烯酸衍生物的制备方法，其特征在于：

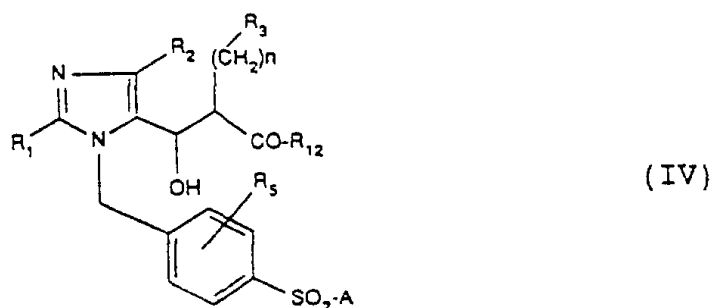
首先，将通式 (II) 的醛



(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 A 的定义与权利要求 1 相同) 在惰性溶剂中及有碱存在的条件下与通式 (III) 的 CH-酸性化合物反应，



(式中， R^3 和 n 的定义与权利要求 1 相同， R^{12} 除了不代表氢外与权利要求 1 R^4 的定义相同) 使之发生转变，得到通式 (IV) 的化合物，



(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^{12} 和 A 定义与权利要求 1 相同)；
然后，引入保护基将游离的羟基官能基保护起来；在最后一个步骤中，在惰性溶剂中及在有碱存在下除去保护基；和在酸的情况下 ($R^4 = OH$)，对酯进行水解；和在 R^8 不表示氢的情况下使

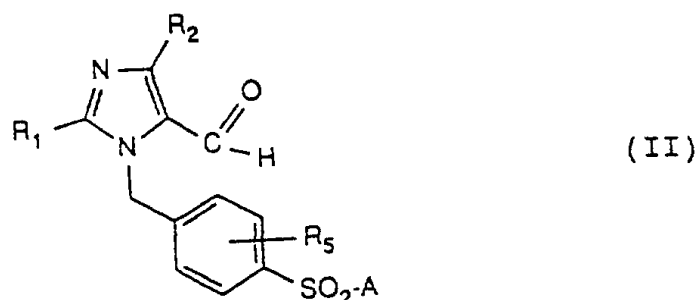
—NH官能基烷基化。

6. 含有至少一种权利要求1的磺酰基苄基取代的咪唑基丙烯酸衍生物的药物。

7. 制造权利要求6所述药物的方法，其特征是，将磺酰基苄基取代的咪唑基丙烯酸衍生物转变成适宜的给药形式，必要时可使用惯用的辅剂和赋形剂。

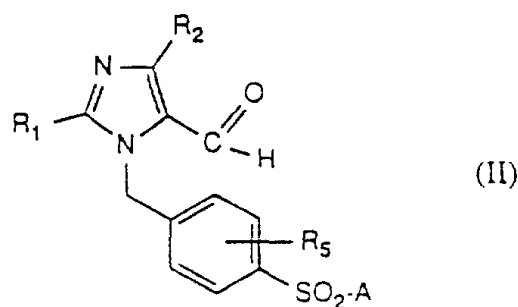
8. 将权利要求1的磺酰基苄基取代的咪唑基丙烯酸衍生物用于制造药物。

9. 通式(II)的醛

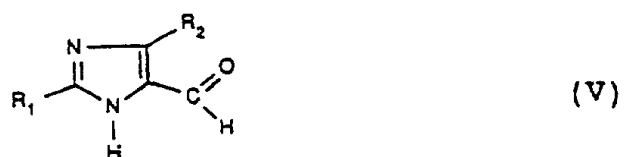


式中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 A 的定义与权利要求1中相同。

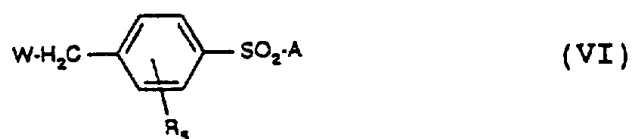
10. 通式(II)的醛的制备方法



式中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 A 的定义与权利要求 1 中相同，该方法的特征在于：在胃性溶剂和在碱存在下，使通式 (V) 的咪唑



(式中 R^1 和 R^2 定义同上)，与通式 (VI) 的化合物反应。



磺酰基苄基取代的咪
唑基丙烯酸衍生物

本发明涉及磺酰基苄基取代的咪唑基丙烯酸衍生物、其制备方法及其药物用途，特别是用作降血压药和抗动脉粥样硬化药。

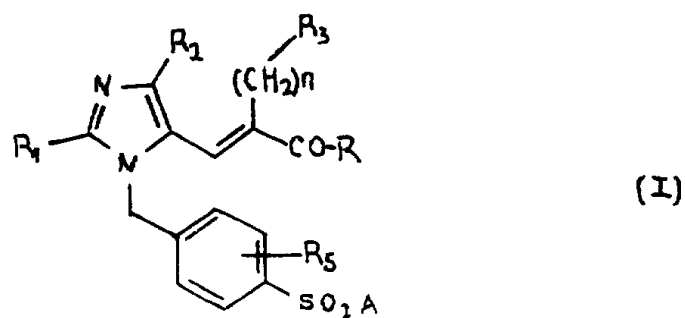
人们已经知道，血管紧张肽原酶——一种蛋白水解酶——在体内将血管紧张肽原裂解成十肽的血管紧张肽 I，十肽的血管紧张肽 I 随后依次在肺、肾或其它组织中降解，产生增高血压的八肽血管紧张肽 II。血管紧张肽有许多种不同的作用，例如收缩血管、使肾中 Na^+ 滞留、使肾上腺中醛甾酮释放以及增加交感神经系统的紧张度，这些作用综合起来使得血压升高。

另外，血管紧张肽 II 还具有促进细胞（如心肌细胞和平滑肌细胞）生长和复制的性能，这些细胞在各种病理状态（例如高血压、动脉粥样硬化和心机能不全）下加速地生长和增殖。

除了抑制血管紧张肽原酶的活性外，干涉血管紧张肽原酶——血管紧张肽系统（RAS）的一个可能的起点是抑制血管紧张肽转化酶（ACE）的活性和阻断血管紧张肽 II 受体。

EP 3 2 4, 3 7 7 A 2、EP 4 0 3, 1 5 8 A 2、和 EP 4 0 3, 1 5 9 A 2 中公布了苯基（烷基）咪唑—和咪唑基链烯酸。

本发明是涉及通式（I）的化合物及其盐



式中：

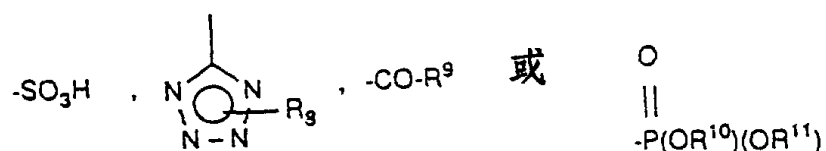
- R^1 表示各自具有多达 8 个碳原子的直链或支链烷基或链烯基，其中的每一个任选地由具有 3 - 6 个碳原子的环烷基取代，或者
表示具有 3 - 8 个碳原子的环烷基；
- R^2 表示氢、卤素或者具有多达 8 个碳原子的直链或支链的全氟烷基；
- n 表示数字 0、1、2、3 或 4；
- R^3 表示氢，或者
表示具有多达 8 个碳原子的直链或支链烷基，或者
表示一个 5 至 7 元饱和或不饱和杂环，该杂环含有最多 2 个选自 S、N 和 O 的杂原子，或者
表示具有 6 - 10 个碳原子的芳基，或者
表示具有 3 - 8 个碳原子的环烷基，其中所述的环任选地由选自卤素、羟基、硝基、氰基、三氟甲基和三氟甲氧基的相同或不同的取代基或者由各自具有多达 8 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基取代多达 2 次；
- R^4 表示羟基、含有多达 8 个碳原子的直链或支链烷氧基、苯氧

基或者化学式为 $-NR^6R^7$ 的基团，式中 R^6 和 R^7 可相同或不同，它们表示氢、具有多达 6 个碳原子的直链或支链烷基、或者苯基；

R^8 表示氢、卤素或具有最多 8 个碳原子的直链或支链烷基，或者

表示具有最多 6 个碳原子的直链或支链的全氟烷基，或者表示化学式为 $-OX$ 的基团，其中 X 表示氢、苄基、羟基保护基，或者表示具有多达 8 个碳原子的直链或支链烷基；

A 表示一个 3 至 8 元饱和杂环，它通过氮原子键合并并且还含有最多 2 个选自 S、N 和 O 的杂原子，它任选地由含有多达 5 个碳原子的相同或不同的全氟烷基或者由下式的基团取代最多 2 次



式中：

R^9 代表氢、具有多达 6 个碳原子的直链或支链烷基、或者三苯甲基，

R^{10} 具有上述 R^4 的定义，并与之相同或不同，

R^{10} 和 R^{11} 可相同或不同，代表氢、具有多达 8 个碳原子的直链或支链烷基，或者苯基。

本发明的磺酰基苄基取代的咪唑基丙烯酸衍生物还可以以它们的盐的形式存在，所述的盐通常是与有机或无机碱或酸形成的盐。

在本发明的范围中，优选生理学上可以接受的盐。磺酰基苄基取代的咪唑基丙烯酸衍生物的生理学上可接受的盐可以是本发明的化合物与无机酸、羧酸或磺酸形成的盐，特别优选的是与下列酸形成的盐：盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、柠檬酸、富马酸、马来酸或苯甲酸。

生理学上可接受的盐还可以是具有游离羧基的本发明化合物的金属盐或铵盐。特别优选的盐是：例如钠盐、钾盐、镁盐或钙盐以及由氨或有机胺衍生的铵盐，所述的有机胺实例有：乙胺、二乙胺或三乙胺、二乙醇胺或三乙醇胺、二环己基胺、二甲氨基乙醇、精氨酸、赖氨酸或 1, 2 - 乙二胺。

本发明的化合物可以以立体异构形式作为对映体或者作为非对映体存在。本发明既涉及对映体或非对映体，也涉及它们各自的混合物。外消旋的形式，如非对映体，可以采用已知的方法分离成立体异构的均匀组分 [参见 E.L.Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962]。

通式 (I) 中优选的化合物是下述化合物及其盐：

其中：

- R^1 表示各自具有最多 6 个碳原子的直链或支链烷基或链烯基，
所述每一个基团任选地由环丙基、环丁基、环戊基或环己基取代，或者
表示环丙基、环戊基或环己基；
 R^2 表示氢、氟、氯、溴或者含有最多 6 个碳原子的直链或支链全氟烷基；

n 表示数字 0、1、2 或 3；

R³ 表示氢，或者

表示含有最多 6 个碳原子的直链或支链烷基，或者

表示噻吩基、苯基、环丙基、环戊基、环己基或环庚基，它们任选地由选自氟、氯、溴、羟基、硝基、氰基、三氟甲基和三氟甲氧基的相同或不同的取代基或者由各自含有最多 6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基取代最多达 2 次；

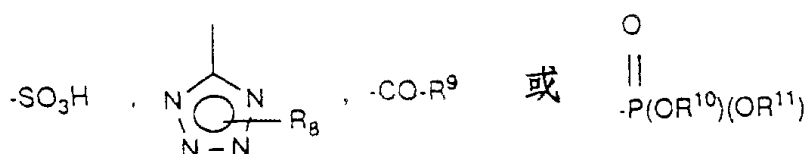
R⁴ 表示羟基、含有最多 6 个碳原子的直链或支链烷氧基、苯氧基或者化学式为 -N R⁶ R⁷ 的基团，其中，R⁶ 和 R⁷ 可相同或不同，它们代表氢或含有最多 4 个碳原子的直链或支链烷基；

R⁵ 表示氢、氟、氯、溴、含有最多 6 个碳原子的直链或支链烷基，或者

表示含有最多 4 个碳原子的直链或支链全氟烷基，或者

表示化学式为 -O X 的基团，其中 X 代表氢、苄基、乙酰基或者具有多达 6 个碳原子的直链或支链烷基；

A 表示通过氮原子连接的哌啶基、吡咯烷基或吗啉基，它们任选地由三氟甲基或者由下式的基团取代



式中：

R⁸ 代表氢、含有最多 4 个碳原子的直链或支链烷基、或者三苯

甲基，

R^9 具有上述 R^4 的定义，并且与之相同或不同，

R^{10} 和 R^{11} 可相同或不同，它们代表氢、含有最多 6 个碳原子的直链或支链烷基、或者苯基。

特别优选的通式 (I) 化合物是下述化合物及其盐：

式中：

R^1 表示含有最多 4 个碳原子的直链或支链烷基或链烯基、或者环丙基；

R^2 表示氢、氟、氯、或者含有最多 4 个碳原子的直链或支链全氟烷基；

n 表示数字 0、1 或 2；

R^3 表示氢、含有最多 4 个碳原子的直链或支链烷基、噻吩基、苯基、环丙基、环戊基或环己基，它们任选地由氟、氯、氰基、羟基、三氟甲基或三氟甲氧基取代，或者由各自含有最多 4 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基取代；

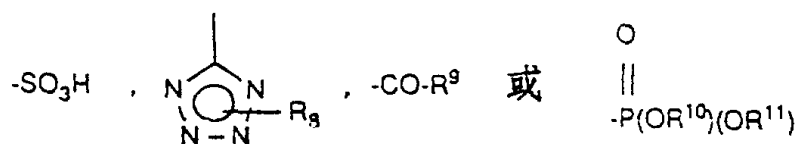
R^4 表示羟基、含有最多 4 个碳原子的直链或支链烷氧基、苯氧基、或者化学式为 $-N R^6 R^7$ 的基团，其中 R^6 和 R^7 可相同或不同，它们代表氢或者含有最多 3 个碳原子的直链或支链烷基；

R^5 表示氢、氟、氯、或者含有最多 4 个碳原子的直链或支链烷基，或者

表示含有最多 3 个碳原子的直链或支链全氟烷基，或者

表示化学式为 $-O X$ 的基团，其中 X 代表氢、苄基、乙酰基、或者具有最多 6 个碳原子的直链或支链烷基。

A 表示通过氮原子键联的嘧啶基或吡咯烷基，它们任选地由三氟甲基或下式的基团所取代



式中：

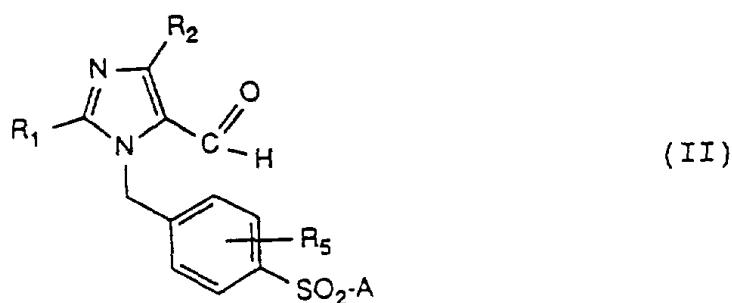
R^8 代表氢、甲基、乙基或三苯甲基，

R^9 具有上述 R^4 的定义，并且与之相同或不同，

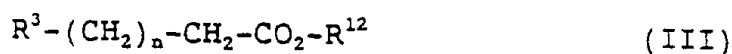
R^{10} 和 R^{11} 可相同或不同，它们代表氢、含有最多 4 个碳原子的直链或支链烷基、或者苯基。

除此之外，还提供了本发明的通式 (I) 化合物的制备方法，该方法的特征是：

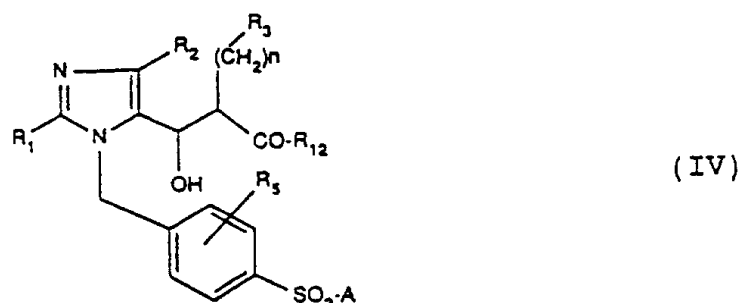
首先，将通式 (II) 的醛



(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 A 的定义与上述相同) 在惰性溶剂中及有碱存在的条件下与通式 (III) 的 CH-酸性化合物反应，

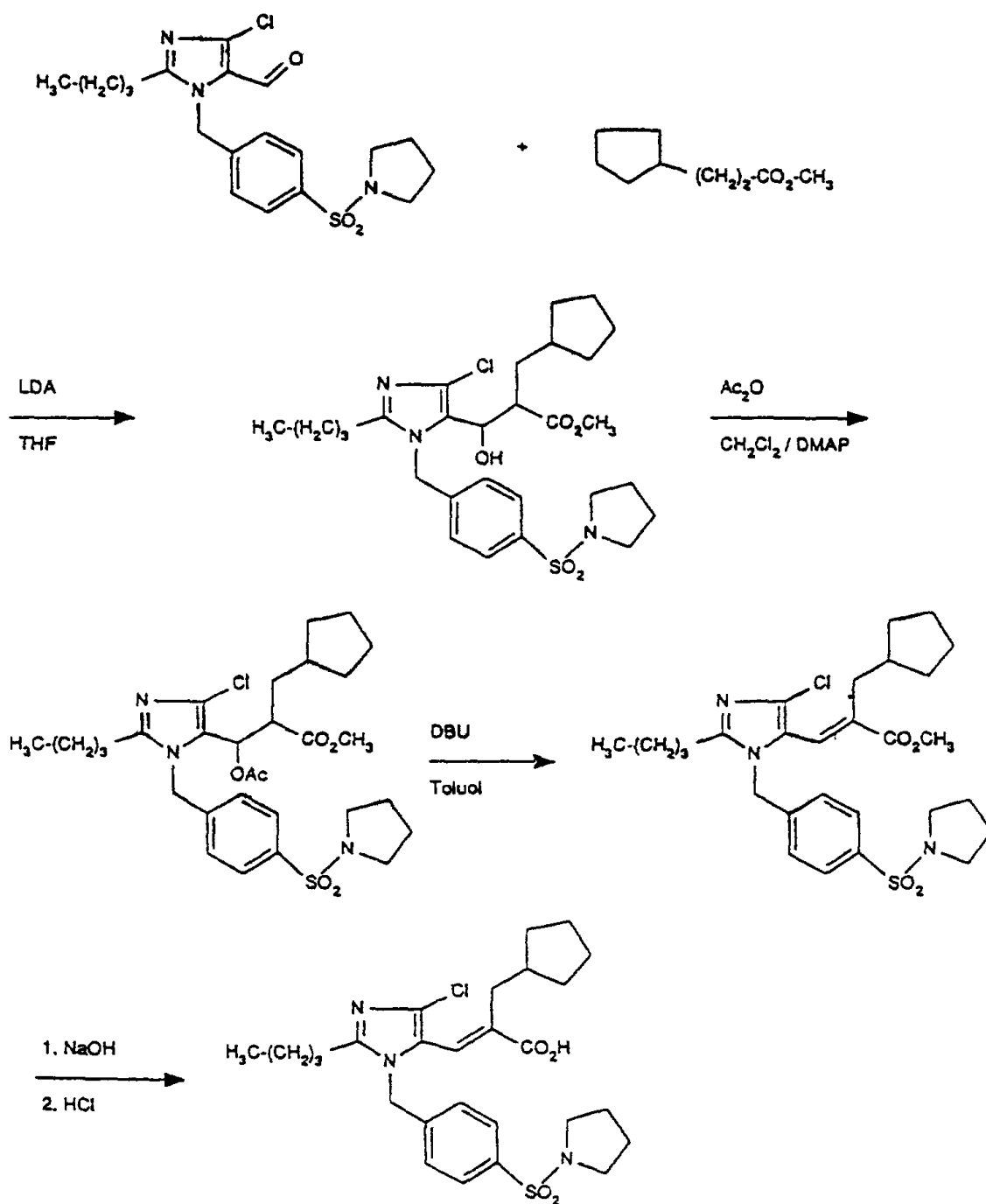


(式中, R^3 和 n 的定义与上述相同, R^{12} 除了不代表氢外与上述 R^4 的定义相同) 使之发生转变, 得到通式 (IV) 的化合物,



(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^{12} 和 A 定义与上述相同); 然后, 引入保护基将游离的羟基官能基保护起来; 在最后一个步骤中, 在惰性溶剂中及在有碱存在下除去保护基; 和在酸的情况下 ($R^4 = OH$), 对酯进行水解; 和在 R^5 不表示氢的情况下使 $-NH$ 官能基烷基化。

下面, 通过实施例并借助于下列反应式来说明本发明:



在上述定义的范围丙羟基保护基一般来说是表示选自下组的保护基：苄氧基羰基、甲磺酰基、甲苯磺酰基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、2-硝基苄氧基羰基、4-硝基苄氧基羰基、叔丁氧基羰基、烯丙氧基羰基、4-甲氧羰基、乙酰基、三氯乙酰基、2, 2, 2-三氯乙氧羰基、2, 4-二甲氧基苄氧基羰基、2-(甲硫基甲氧基)乙氧羰基、苯甲酰基、4-甲基苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基、4-氟苯甲酰基、4-氯苯甲酰基或4-甲氧基苯甲酰基。其中优选乙酰基、甲磺酰基和甲苯磺酰基。

适用于这一方法的溶剂在反应条件下不发生变化的常用有机溶剂。优选的溶剂有：醚，例如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚；烃，例如苯、甲苯、二甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分；卤代烃，例如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、二氯乙烯、三氯乙烯或氯苯；以及乙酸乙酯、三乙胺、吡啶、二甲亚砜、二甲基甲酰胺、六甲基磷酰三胺、乙腈、丙酮和硝基甲烷。此外，还可以使用上述溶剂的混合物。对于各反应步骤来说，优选四氢呋喃、二氯甲烷和甲苯。

一般地说，可用于本发明方法的碱是有机碱或无机碱。优选的碱有：碱金属氢氧化物例如氢氧化钠或氢氧化钾；碱土金属氢氧化物例如氢氧化钡；碱金属碳酸盐例如碳酸钠或碳酸钾；碱土金属碳酸盐例如碳酸钙；碱金属或碱土金属的醇盐或氨化物，例如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钾或二异丙基氨基化锂(LDA)；以及有机胺类(三烷基(C₁-C₆)胺)例如三乙胺或N, N-二异丙基胺；杂环类，例如1, 4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)、1, 8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、吡啶、二氨基吡啶、甲基哌啶或吗啉。还可以用来作为碱的是碱金属例

如钠，或者它们的氢化物例如氢化钠。优选氢化钠、二异丙基氨基化锂（LDA）、DBU和N，N-二异丙基胺。

通常，相对于1 mol的式（III）化合物来说，碱的用量为0.05 mol-10 mol，最好是1 mol-2 mol。

一般来说，本发明方法是在-100℃至+100℃温度范围内实施，最理想的是在-78℃实施。

本发明方法一般是在常压下进行，不过也可以在升高的压力下或者在减压下（例如在0.5-5巴范围内）进行。

引入保护基通常是在上述的一种溶剂和碱中进行，最好是在二氯甲烷中使用二甲氨基吡啶进行。

一般来说，保护是在0℃-60℃温度范围内（最好是在室温下）和在常压下进行。

消除保护基一般是在上述的一种溶剂（最好是甲苯）中以及在上述的一种碱（最好是DBU）存在下进行。

消除保护基一般是在+30℃至+130℃温度范围内（最好是在+50℃至+100℃）和常压下进行。

适合用于水解的碱是惯用的无机碱，优选用碱金属氢氧化物和碱土金属氢氧化物（例如氢氧化钠、氢氧化锂或氢氧化钡），碱金属碳酸盐（例如碳酸钠、碳酸钾或碳酸氢钠），碱金属醇盐（如甲醇钠、乙醇钠、甲醇钾、乙醇钾或叔丁醇钾）。特别优选氢氧化钠或氢氧化钾。

适合用于水解的溶剂是水或者通常用于水解的有机溶剂，优选溶剂有：醇，例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或丁醇；醚，例如四氢呋喃或二噁烷；以及二甲基甲酰胺和二甲基亚砷。特别优选醇，例如甲

醇、乙醇、丙醇或异丙醇。此外，也可以使用上述溶剂的混合物。

水解也可以用酸来进行，例如三氟乙酸、乙酸、盐酸、氢溴酸、甲磺酸、硫酸或高氯酸，优选三氟乙酸。

水解一般是在 0°C 至 $+100^{\circ}\text{C}$ 温度范围内特别是在 $+20^{\circ}\text{C}$ 至 $+80^{\circ}\text{C}$ 范围内进行。

一般地说，水解是在常压下进行，不过，在减压下或在升高的压力下（例如 $0.5 - 5$ 巴）也是可行的。

在进行水解时，相对于 1 mol 的酯，碱的用量一般是 $1 - 3\text{ mol}$ ，优选 $1 - 1.5\text{ mol}$ ，特别理想的是使用摩尔量的反应物。

进行反应时，在第一工艺步骤中生成本发明化合物的羧酸盐，它们是可以被分离的中间化合物。用惯用的无机酸处理这些羧酸盐即得到本发明的酸。优选的无机酸实例是：如盐酸、氢溴酸、硫酸或磷酸。业已证实，在制备羧酸的过程中，就这一点而言，在第二步骤中不分离出羧酸盐，而将水解得到的碱性反应混合物酸化是十分有利的。随后，用常规方法分离出上述的酸。在碱性杂环的情况下，用上述的酸处理羧酸盐溶液，也可以得到这些杂环与无机酸的盐。

烷基化一般是使用烷基化剂来实现的，烷基化剂例如有 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ 烷基卤、磺酸酯、取代的或未取代的 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ 二烷基硫酸酯或 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ 二芳基硫酸酯，最好是碘甲烷或硫酸二甲酯。

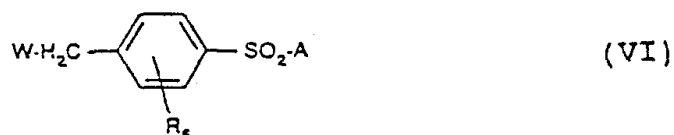
一般地说，烷基化是在上述的一种溶剂（最好是二甲基甲酰胺）中，在 0°C 至 $+70^{\circ}\text{C}$ （最好是 0°C 至 $+30^{\circ}\text{C}$ ）温度范围内以及在常压下进行。

通式（II）的醛也是新化合物，可以按下述方法制备：

使通式（V）的咪唑



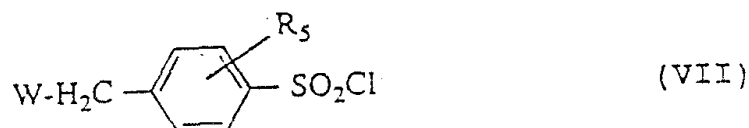
(式中 R^1 和 R^2 的定义与上述相同) 与通式 (VI) 的化合物



(式中 R^3 和 A 的定义与上述相同, W 表示卤素, 最好是溴), 在上述的一种溶剂中及存在上述的一种碱的情况下进行反应, 最好是在二甲基甲酰胺中使用氢化钠进行反应。

通式 (VI) 的化合物是新化合物, 可按下述方法制备:

使通式 (VII) 的取代的苄基磺酰氯



(式中 W 和 R^3 的定义与上述相同) 与通式 (VIII) 的化合物



(式中 A 的定义与上述相同) 在上述的一种溶剂和碱中进行反应, 最好是在二氯甲烷中使用三乙胺进行反应。

这一反应通常是在 0°C 至 $+100^\circ\text{C}$ 温度范围内进行, 最好是在 $+20^\circ\text{C}$ 至 $+80^\circ\text{C}$ 范围内进行。

一般说来, 这一反应是在常压下进行, 不过在减压下或在升高的压力下 (例如 0.5 - 5 巴) 进行也是可行的。

在进行这一反应时，相对于 1 mol 的通式 (V) 和 (VII) 化合物，碱的用量一般是 1 - 3 mol，优选 1 - 1.5 mol，特别理想的是使用摩尔量的反应物。

反应通常是在 -10 °C 至 +40 °C (最好是 -10 °C 至 0 °C) 温度范围内及常压下进行。

通式 (VII) 和 (VIII) 的化合物是已知的，可以按常规方法制备。

通式 (III) 的 CH-酸性化合物也是已知的，或者可按常规方法制备 [例如参见 Beilstein 9, 511]。

通式 (IV) 的化合物也是新化合物，可以按上述方法制备。

本发明的通式 (I) 的化合物显示了意想不到的且十分有用的药理学活性。

本发明的化合物具有特异的 A II 拮抗作用，因为它们能竞争地抑制血管紧张肽 II 与 A II 受体的结合。它们能抑制血管紧张肽 II 的血管收缩作用和刺激醛固酮分泌的作用。此外，它们还抑制了平滑肌细胞的增殖。

因此，它们可以用作药物来治疗动脉高血压和动脉粥样硬化，此外，它们还可用来治疗冠心病、心机能不全、大脑功能紊乱、缺血性脑损伤、外周循环疾病、肾和肾上腺功能失调、呼吸道的支气管和血管调节紊乱、钠潴留以及水肿。

另外，这些化合物具有促尿钠排泄和利尿作用。这种作用表现为随着心或非心源的病理体液的增加，水肿液的流动作用。

主动肌引发的收缩的抑制研究

对雌性和雄性的兔子敲击其颈部使之麻醉并放血，或者用戊巴比妥钠 (约 60 - 80 mg/Kg，静脉注射) 使之麻醉然后开胸处死。取

出胸主动脉，去掉粘连的结缔组织，将其分割成1.5 mm宽的环状切片，在初始负重约为3.5 g的情况下将它们一个一个地转移到10 ml含有通过95% O₂ / 5% CO₂混合气的Krebs-Henseleit营养液的器官浴中，该液体恒温在37℃，其成分为：119 mmol/l NaCl；2.5 mmol/l CaCl₂ × 2H₂O；1.2 mmol/l KH₂PO₄；10 mmol/l葡萄糖；4.8 mmol/l KCl；1.4 mmol/l MgSO₄ × 7H₂O和25 mmol/l NaHCO₃。

使用Statham UC 2元件并借助于桥式放大器（ifd Mülheim或DSM Aalen）检测收缩，使用A/D转换器（System 570 Keithley, Munich）使之数字化并加以评定。每小时作一次主动脉的剂量效应曲线（DRC）。对于每一DRC，以4分钟的间隔向上述器官浴中应用3或4种浓度。在DRC及随后的洗出循环（16次，在所有情况下约5秒/分，使用上述营养液）结束后，继之以28分钟的静止或培育期，在这个期间后收缩一般地再次达到起始值。

在通常情况下，第三个DRC的高度被用作在下一步试验中评定被试验物质的参照量。在几个DRC后将试验物质以逐次增大的剂量在培养期开始时加到器官浴中。在这种情况下，每一个主动脉环被刺激一整天，始终使用相同的主动肌。

主动肌及其标准浓度（每一剂量的给药体积 = 100 μl）：

KCl	22.7; 32.7; 42.7; 52.7	mmol/l
1-去甲肾上腺素	3×10^{-9} ; 3×10^{-8} ; 3×10^{-7} ; 3×10^{-6}	g/ml
5-羟色胺	10^{-8} ; 10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5} ;	g/ml

B - HT 920	10^{-7} ; 10^{-8} ; 10^{-9}	g/ml
甲氧明	10^{-7} ; 10^{-8} ; 10^{-9}	g/ml
血管紧张肽 II	3×10^{-9} ; 10^{-8} ; 3×10^{-8} ; 10^{-7}	g/ml

为了计算 IC_{50} (被试验的物质引起 50 % 抑制的浓度), 在每一种情况中, 第三浓度、即次最大主动肌浓度的效果被用来作为基准。

本发明化合物以剂量依赖的方式能抑制血管紧张肽 II 引起的离体兔主动脉的收缩。由钾去极化作用或其它主动肌引起的收缩未受到抑制, 或者只是在高浓度下略微受到抑制。

表 A :

体外抑制离体主动脉环的血管收缩

对抗下述引起的收缩的 IC_{50} [nM]

<u>实施例号</u>	<u>AIIC₅₀[nM]</u>
19	40
2	11
39	4
55	3
24	1
43	3
47	4
53	6
57	6

对注入血管紧张肽 II 的大鼠血压测定

用戊硫代巴比妥 (100 mg/Kg, 腹腔内注射) 将体重 300 - 350 g 的雄性 Wistar 鼠 (Moellegaard, Copenhagen, Denmark) 麻醉。实行气管切开术后, 将一根导管插入股动脉中用于测量血压, 在股静脉中插入一根导管用来注入血管紧张肽 II, 另插一根导管用于给药。在将神经节阻断剂戊双吡铵给药后 (5 mg/Kg, 静脉注射), 开始注入血管紧张肽 II ($0.3 \mu\text{g/Kg/min}$)。一旦血压值达到稳定的坪值, 即将试验物质在羧基醋酸钠中的悬浮液或溶液 (0.5%) 通过静脉或经口给药。由试验物质引起的血压变化以平均值 $\pm$ 标准误差 (SEM) 的形式示于下表中:

表 B:

实施例号	mg/Kg (口服)	血压测量
23	0.1	-17 mm Hg
24		
43	0.1	-10 mm Hg
47		
41	0.1	-11 mm Hg
53		
57		

清醒的高血压大鼠的抗高血压活性的测定

对外科手术引起单侧肾动脉狭窄的清醒大鼠试验口服本发明化合物的抗高血压活性。为此, 用一个内宽度为 0.18 mm 的银钳压缩右侧肾动脉。在这种形式的高血压中, 在干预后头六个星期里血浆的血管紧张肽原酶活性增加。在用“尾套” (tail cuff) 将本发明的物

质给药之后以规定的时间间隔采用无血方式测量这些动物的动脉血压。将被试验物质悬浮在纤基乙酸钠悬浮液中，以不同的剂量通过胃管胃内（“经口”）给药。本发明化合物按临床上适宜的剂量能降低高血压大鼠的动脉血压。

此外，本发明化合物还能以浓度依赖方式抑制放射性血管紧张肽 II 的特异性结合。

本发明的化合物与肾上腺皮质膜部分（牛）上的血管紧张肽 II 的相互作用

将刚刚切除并仔细地去除了肾上腺髓质的牛肾上腺皮质（A G C）在蔗糖溶液（0.32 M）中利用Ultra-Turrax（Janke & Kunkel, Staufen in Bayern）将其粉碎，形成粗膜匀浆，用两步离心法对其进行部分地提纯，得到膜部分。使用放射性血管紧张肽 II 以 0.25 ml 测定体积对经过部分提纯的牛 A G C 的膜部分进行受体结合研究，详细地说，上述测定体积中含有经过部分提纯的膜（50—80 μ g）、 ^3H -血管紧张肽 II（3—5 nM）、试验缓冲液（50 nM 三羟甲基氨基甲烷，pH 7.2，5 mM MgCl_2 、0.25% BSA）和要进行研究的物质。在室温下培育 60 分钟后，用润湿的玻璃纤维过滤器（Whatman GF/C）分离样品的未结合的放射性，用冰冷的缓冲液（50 mM 三羟甲基氨基甲烷/HCl，pH 7.4，5% PEG 6000）洗涤蛋白质后，用分光光度法在闪烁液中测定结合的放射活性。利用计算机程序对原始数据进行分析，得到 K_i 和 IC_{50} 数值（ K_i ：对于所使用的放射活性的经过修正的 IC_{50} ； IC_{50} 值：抑制放射性配体的特异性结合 50% 时被研究物质的浓度）。

实施例. 9 Ki = 100 nM

实施例. 10 Ki = 40 nM

实施例. 20 Ki = 40 nM

实施例. 30 Ki = 120 nM

本发明的化合物抑制平滑肌细胞增殖的研究

为测定本发明化合物的抗增殖作用而使用的平滑肌细胞，是采用血管中层移植技术 [R. Ross, J. Cell. Biol. 50, 172, 1971] 从大鼠或猪的主动脉上得到的。将这些细胞接种到适当的培养皿（一般是24孔平板培养皿）中，于37℃及5% CO₂ 中在培养基199（含有7.5% FCS和7.5% NCS，2 mM L-谷氨酰胺和15 mM HEPES，pH 7.4）中培养2-3天。在此之后撤除血清使这些细胞同步化2-3天，然后用A II、血清或其它因素刺激其生长。与此同时，加入试验化合物。16-20小时后，添加1 μ Ci 的³H-胸苷，再过4小时后测定该物质掺入到这些细胞的TCA-或沉淀的DNA中的情况。

实施例 No	抑制% (浓度为 10 ⁻⁶ M)
6	70
27	30

促尿钠排泄作用的试验

用试验物质（悬浮在纤基乙酸钠溶液中）对Fasting Wistar大鼠经口给药。在随后的6小时里在利尿笼内收集其排出的尿。用火焰

光谱法测定尿液中钠和钾的浓度。

本发明的新的活性物质可以通过已知方法，使用惰性、无毒、适合药用的赋形剂或溶剂制成惯用的制剂，例如片剂、糖衣片剂、丸剂、颗粒剂、气雾剂、糖浆、乳剂、混悬液和溶液。在所有的情况下，这种具有治疗活性的化合物的浓度都应当是药物组合物总重量的约 0.5 – 90%，也就是说应足以达到要求的剂量范围。

在制备制剂时，例如可以将上述活性物质掺入溶剂和/或赋形剂中，必要时可使用乳化剂和/或分散剂，在用水作为稀释剂的场合，如果适宜的话可以用有机溶剂作为辅助溶剂。

给药按常规方式进行，最好是口服或非肠道给药，特别是经舌或静脉注射。

在注射给药的情况下，可以采用使用适宜液体赋形剂的活性物质溶液。

现已证实，一般地说，在静脉给药时给药量以约 0.001 – 1 mg/Kg (体重) 为宜，最好是约 0.01 – 0.5 mg/Kg (体重)，以达到预定疗效；在口服给药时剂量以约 0.01 – 20 mg/Kg (体重) 为宜，最好是 0.1 – 10 mg/Kg (体重)。

尽管如此，根据病人体重、给药途径、个体对药物的反应、制剂的配制方式以及给药的时间或间隔等情况，必要时可以偏离上述数量范围。例如，在某些情况下，使用低于上述下限的药量就足以解决问题，而在另外一些情况下，则必须超过上面所述的上限值。在给药量较大的情况下，最好将其分成几个单独的剂量在一天之中给药。

下述实施例仅解释本发明，而不是对其加以任何限制。

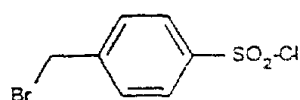
流动相混合物：

a = 二氯甲烷 / 甲醇	4 : 1
b = 二氯甲烷 / 甲醇	10 : 1
c = 二氯甲烷 / 乙酸乙酯	15 : 1
d = 二氯甲烷 / 乙酸乙酯	10 : 1
e = 二氯甲烷 / 乙酸乙酯	30 : 1
f = 甲苯 / 乙酸乙酯 / 乙酸	20 : 20 : 1

起始化合物

实施例 I

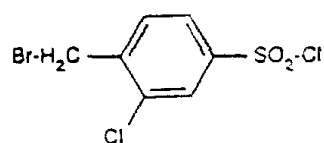
4 - (溴甲基) 苯 - 磺酰氯



将 38.1 g (0.2 mol) 4 - 甲苯磺酰氯溶解于 300 ml 四氯化碳中，用 35.6 g (0.2 mol) N - 溴丁二酰亚胺处理，添加 0.2 g (1.2 mol) 偶氮二异丁腈 (A B U) 之后，将该混合物在回流下加热 4 小时。待冷却后滤出固体颗粒，去除滤液中有溶剂，用闪色谱法纯化 (石油醚 / 甲苯 = 4 : 1, 50 μ m 颗粒大小) 然后由 100 ml 环己烷中重结晶，得到 24.0 g (理论值的 45%) 标题化合物。R_f = 0.75 (甲苯)。

实施例 II

4 - (溴甲基) - 3 - 氯苯磺酰氯



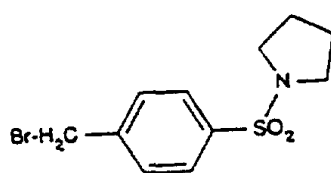
将 45.9 g (0.2 mol) 3-氯-4-甲基苯磺酸钠与 83.3 g (0.4 mol) 五氯化磷混合，在 140 °C 油浴温度下加热 30 分钟。用 500 ml 甲苯处理这一热混合物，将所得溶液加热至沸腾，待冷却后浇到冰上。分离出有机相，用水 (2 × 200 ml) 洗涤。用 MgSO_4 干燥后，将其过滤，在真空中除去所有挥发性物质。所得残渣用闪色谱法 (石油醚/甲苯 = 4 : 1，粒子大小 50 μm) 提纯。得到 24.9 g 产物，立即进行下述反应：

将其溶入 200 ml 四氯化碳中，加入 19.6 g (0.11 mol) N-溴丁二酰亚胺和 0.1 g (0.6 mmol) A B N，然后在回流下加热 6 小时。冷却后滤出固体颗粒，除去滤液中的溶剂。用闪色谱法 (石油醚/甲苯 = 4 : 1，颗粒大小 50 μm) 纯化得到 21.2 g (35%) 标题化合物。

$R_f = 0.32$ (石油醚/二氯甲烷 4 : 1)。

实施例 III

N-[4-(溴甲基)-苯磺酰基]-吡咯烷



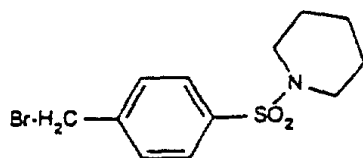
将 5.3 g (0.02 mol) 实施例 I 化合物溶解于 200 ml 二氯甲烷和 4.0 g (0.04 mol) 三乙胺中，添加 1.4 g (0.02 mol) 吡咯烷后，将该混合物在 50 ml 二氯甲烷中于 0 °C 搅拌 1 小时。用 2 N HCl (2 × 100 ml)、 H_2O (2 × 100 ml) 萃取该混合物后，用 MgSO_4 干燥并过滤，真空蒸发掉所有挥发性组分。

产率：5.4 g (理论值的 89%)。

R_f = 0.09 (甲苯)。

实施例 IV

N - [4 - (溴甲基) - 苯磺酰基] - 哌啶

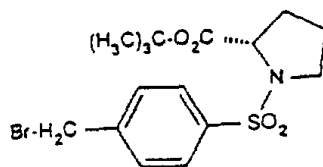


按照与实施例 III 的类似的步骤，由 1.1 g (4 mmol) 实施例 I 的化合物和 0.34 g (4 mmol) 哌啶得到 1.0 g (理论值的 81%) 标题化合物。

R_f = 0.14 (甲苯)。

实施例 V

(S) - N - [- 4 - (溴甲基) - 苯磺酰基] - 2 - (叔丁氧基羰基) 吡咯烷

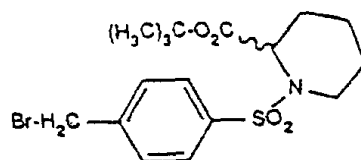


按照与实施例 III 类似的步骤，由 7.25 g (27 mmol) 实施例 I 的化合物和 4.6 g (27 mmol) S - 脯氨酸叔丁基酯得到 9.1 g (理论值的 84%) 标题化合物。

R_f = 0.66 (石油醚 / 乙酸乙酯 7 : 3)。

实施例 VI

外消旋 - N - [- 4 - (溴甲基) - 苯磺酰基] - 2 - (叔丁氧基羰基) 哌啶

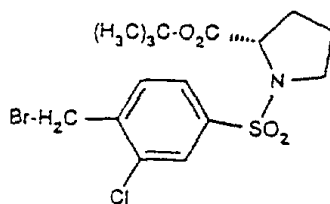


按照与实施例 III 类似的步骤，由 8.0 g (30 mmol) 实施例 I 的化合物和 5.5 g (30 mmol) 外消旋的哌可酸叔丁基酯得到 7.4 g (理论值的 59%) 标题化合物。

R_f = 0.53 (石油醚 / 乙酸乙酯 5 : 1)。

实施例 VII

(S) - N - [- 4 - (溴甲基) - 3 - 氯苯磺酰基] - 2 - (叔丁氧基羰基) 吡咯烷

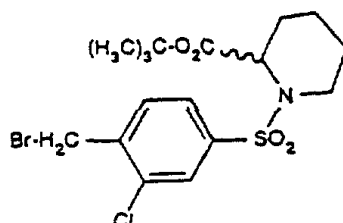


按照与实施例 III 类似的步骤，由 10.0 g (33 mmol) 实施例 II 的化合物和 5.7 g (33 mmol) S - 脯氨酸叔丁基酯得到 13.9 g (理论值的 96%) 标题化合物。

R_f = 0.55 (石油醚 / 乙酸乙酯 7 : 3)。

实施例Ⅷ

外消旋-N-[4-(溴甲基)-3-氯苯磺酰基]-2-(叔丁氧基羰基)哌啶

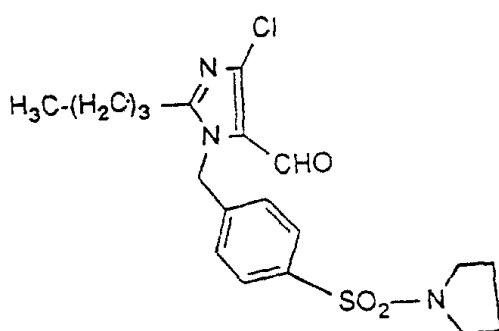


按照与实施例Ⅲ类似的步骤，由10.0g(33mmol)实施例Ⅱ的化合物和6.9g(33mmol)外消旋的哌可酸叔丁基酯得到14.6g(理论值的98%)标题化合物。

Rf=0.6(石油醚/乙酸乙酯 7:3)

实施例Ⅸ

N-[4-[(2-丁基-4-氯-5-甲酰基咪唑基)甲基]苯磺酰基]-吡咯烷



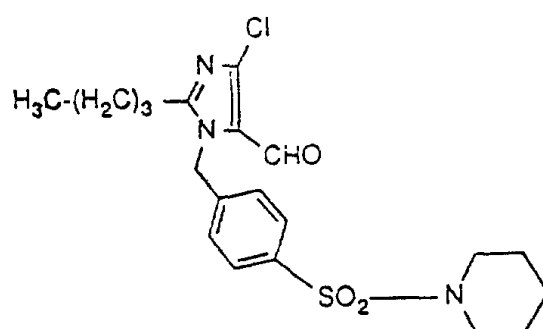
将1.1g(6.0mmol)2-丁基-4-氯-5-甲酰基咪唑在12ml二甲基甲酰胺中用180mg(6.0mmol)氢化钠在矿物油中的80%浓度分散体进行处理，所得混合物在20℃搅拌30分钟。

使之冷却到 0℃，加入 1.8 g (6.0 mmol) 实施例 III 的化合物。该混合物在 20℃ 搅拌 2.5 小时，将反应混合物浇到冰上，用乙酸乙酯 (3 × 50 ml) 萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液 (5 × 50 ml) 洗涤，用 MgSO₄ 干燥，然后过滤，真空除去所有挥发性组分。用闪色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 10 : 1 - 3 : 1，粒子大小 50 μm) 提纯粗产物，得到 1.1 g (理论值的 60%) 标题化合物。

R_f = 0.14 (甲苯)。

实施例 X

N - [4 - [(2 - 丁基 - 4 - 氯 - 5 - 甲酰基咪唑基) 甲基] 苯磺酰基] - 哌啶



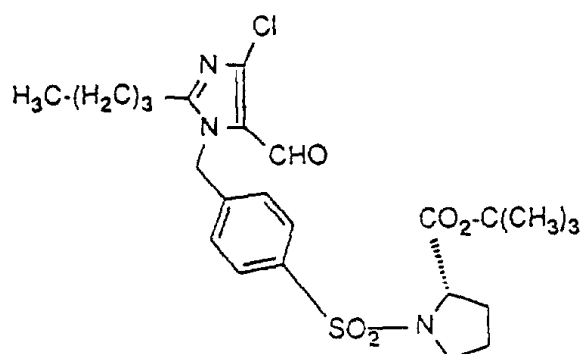
按照与实施例 IX 类似的步骤，由 3.8 g (12.0 mmol) 实施例 III 的化合物和 2.2 g 2 - 丁基 - 4 - 氯 - 5 - 甲酰基咪唑得到 3.1 g (理论值的 61%) 标题化合物。

R_f = 0.39 (石油醚/乙酸乙酯 7 : 3)。

实施例 XI

(S) - N - [4 - [(2 - 丁基 - 4 - 氯 - 5 - 甲酰基咪唑

基)甲基]-苯磺酰基]-(2-叔丁氧基羰基)-吡咯烷

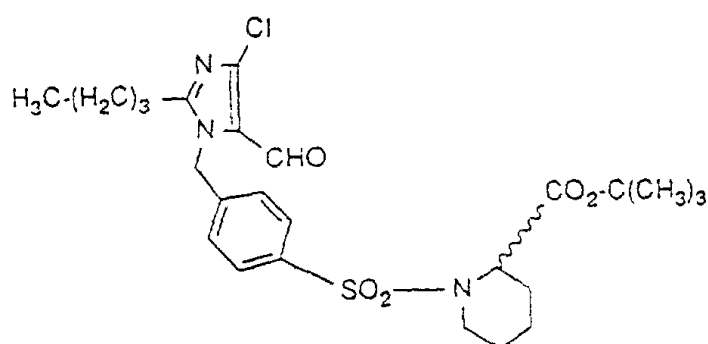


按照与实施例 IX 类似的步骤, 由 9.1 g (23 mmol) 实施例 V 的化合物和 3.0 g (16 mmol) 2-丁基-4-氯-5-甲酰基咪唑得到 6.0 (理论值的 74%)。

R_f = 0.61 (石油醚/乙酸乙酯 7:3)。

实施例 XII

外消旋-N-[4-[(2-丁基-4-氯-5-甲酰基咪唑基)甲基]-苯磺酰基]-(2-叔丁氧基羰基)-哌啶



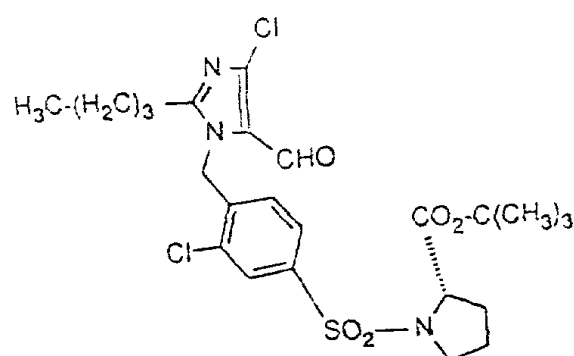
按照与实施例 IX 类似的步骤, 由 7.4 g (18 mmol) 实施例 VI 的化合物和 3.3 g (18 mmol) 2-丁基-4-氯-5-甲酰基咪

唑得到 4.9 g (理论值的 53%) 标题化合物。

R_f = 0.08 (石油醚/乙酸乙酯 7:3)。

实施例 X III

(S)-N-[4-[(2-丁基-4-氯-5-甲酰咪唑基)甲基]-3-氯苯磺酰基]-(2-叔丁氧基羰基)-吡咯烷

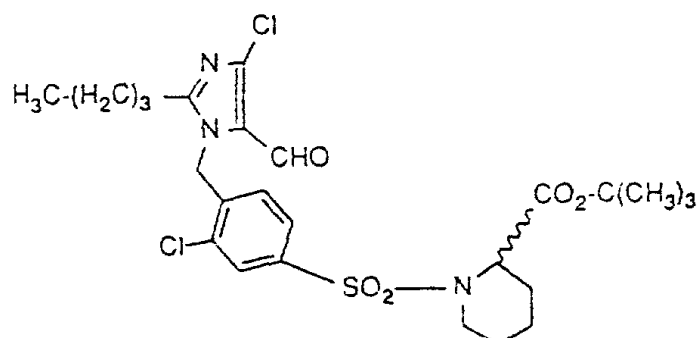


按照与实施例 IX 类似的步骤, 由 6.6 g (15 mmol) 实施例 VII 的化合物和 2.2 g (12 mmol) 2-丁基-4-氯-5-甲酰咪唑得到 2.7 g (理论值的 42%) 标题化合物。

R_f = 0.75 (二氯甲烷/乙酸乙酯 10:1)。

实施例 X IV

外消旋-N-[4-[(2-丁基-4-氯-5-甲酰咪唑基)甲基]-3-氯苯磺酰基]-(2-叔丁氧基羰基)-哌啶

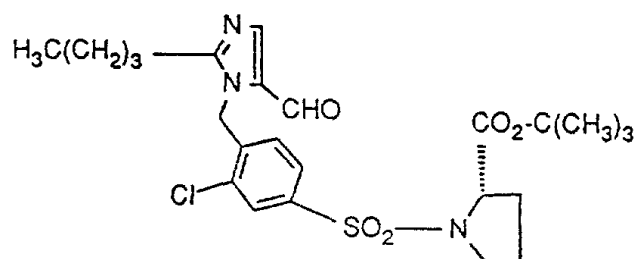


按照与实施例 IX 类似的步骤，由 6.8 g (15 mmol) 实施例 VII 的化合物和 2.2 g (12 mmol) 2-丁基-4-氯-5-甲酰基咪唑得到 2.4 g (理论值的 26%) 标题化合物。

R_f = 0.87 (二氯甲烷/乙酸乙酯 10:1)。

实施例 XV

(S)-N-[4-[(2-丁基-5-甲酰基咪唑基)甲基]-3-氯苯磺酰基]-(2-叔丁氧基羰基)-吡咯烷



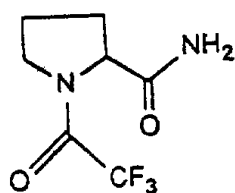
把 4.98 g (9.15 mmol) 实施例 XIII 的化合物溶解在 100 ml THF / 50 ml 甲醇中，在约 3 巴的氢气压力下以及存在 1.24 g (9.15 mmol) 三水合乙酸钠和 0.5 g 钯/炭 (5% 浓度) 的情况下将上述溶液氢化 1 小时。然后滤去溶液中的催化剂，浓缩该溶液，将残余物在硅胶上用乙酸乙酯/石油醚 (1:1 和 2:1) 提纯。

产率：3.3 g (理论值的 71%)。

R_f = 0.18 (乙酸乙酯/石油醚 = 1:1)。

实施例 XVI

N-三氟乙酰基-L-脯氨酸酰胺

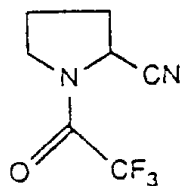


在保护气氛中将 30 g (0.142 mol) 三氟乙酰基脯氨酸加入 150 ml DMF 中，在 -20°C ，加入 142.6 ml (0.1704 mol) PPA 的乙酸乙酯溶液 (38% 浓度)。引入氢，直至这一混合物达到饱和，30 分钟后沉积出白色沉淀物。在温和的氨气流下使物料融化。然后将整个反应混合物加到 600 ml H_2O 中，用浓乙酸将其酸化至 pH 4。用 200 ml 二氯甲烷摇动，萃取 4 次，再用 200 ml 乙醚摇动，萃取 3 次。合并有机相，用硫酸镁干燥，除去溶剂。将残余物在硅胶 60 F 254 (二氯甲烷/甲醇 = 10:1) 上用色谱法分离。在旋转蒸发器上除去含有产物馏分的溶剂，得到 17.12 g 标题化合物 (理论值的 57%)。

$R_f = 0.345$ (T/EA/ CH_3COOH) 20:20:1。

实施例 XVII

2-氰基-N-三氟乙酰基吡咯烷



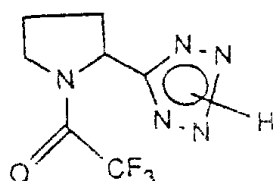
在保护气体中，将 40 g (0.19 mol) 实施例 XVI 产物和 45 g = 46 ml (0.57 mol) 吡啶加入到 300 ml THF 中。在 0

℃添加 4.8 g = 32.25 ml) (0.228 mol) 三氟乙酸酐。将这一反应混合物在 0℃搅拌 30 分钟，再在室温下搅拌 90 分钟。然后将其加到 1 l 的 1 N 盐酸中，用 200 ml 二氯甲烷振摇、萃取 3 次。合并有机相，用 200 ml 饱和 NaCl 溶液振摇、萃取，用硫酸镁干燥。除去溶剂，残余物在硅胶 60 F 254 上层析分离 [石油醚/乙酸乙酯/乙酸 (1600 : 200 : 5)]。浓缩含有产物的馏分，得到 32.4 g 标题化合物 (理论值的 88.8%)。

R_f: 0.57 (石油醚/乙酸乙酯 7 : 3)。

实施例 XV III

2-四唑基-N-三氟乙酰基-吡咯烷



在保护体中，先将 31.35 g = 32.6 ml (0.26 mol) 氯化二乙基铝加入到 65 ml 甲苯中。在室温下加入 29.95 g = 34.04 ml (0.26 mol) 三甲基甲硅烷基叠氮化物，在室温下搅拌该混合物 10 分钟。在 0℃添加 25 g (0.13 mol) 实施例 XV II 的产物 (溶解在 65 ml 甲苯中)。将反应混合物在 0℃搅拌 30 分钟，在室温下搅拌 120 分钟，再在 40℃搅拌 60 分钟。待其冷却后用饱和氟化钾溶液处理，直至不再逸出气体为止。

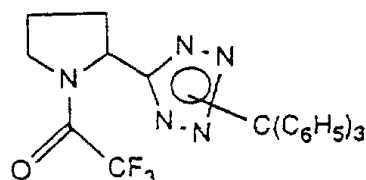
将该反应混合物加到 600 ml H₂O 中，酸化至 pH 4，用 100 ml 乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机相，用 50 ml 正己烷处理。为了除去叠

氮化物，在没有冷却的蒸馏器蒸馏，除去约 $1/3$ 的溶剂。残余物用硫酸镁干燥，用旋转蒸发器除去其中的溶剂，得到 18.54 g 标题化合物（理论值的 60.6% ）。

R f : 0.4 （甲苯/乙酸乙酯 $1:1$ ）。

实施例 X I X

N-三氟乙酰基-2-[N-三苯甲基-四唑基]吡咯烷

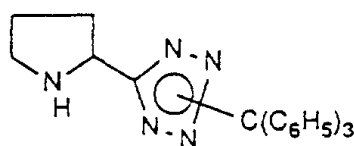


将 16.23 g (0.069 mol) 实施例 XVIII 产物和 $10.47\text{ g} = 14.35\text{ ml}$ (0.1035 mol) 三乙胺加入 70 ml 二氯甲烷中，然后添加 19.83 g (0.069 mol) 三苯甲基氯。反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时，用二氯甲烷稀释，用 pH 5 缓冲液 ($3 \times 50\text{ ml}$) 萃取。将有机相用硫酸镁干燥。用旋转蒸发器除去溶剂。残余物用乙醚搅拌。吸滤出所产生的晶体，然后将其干燥，得到 24.65 g 标题化合物（理论值的 75% ）。

R f = 0.53 （石油醚/乙酸乙酯 $7:3$ ）。

实施例 X X

2-(N-三苯甲基-四唑基)吡咯烷

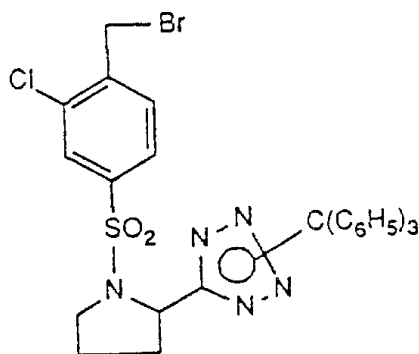


在保护气体中，将 2.4 g (0.05 mol) 实施例 XIX 产物加入 100 ml 乙醇中。在 0 °C 下分批加入 2.84 g (0.075 mol) 硼氢化钠。使之融化，在室温下搅拌 1 小时。用 6 ml 乙酸处理，将全部反应混合物加到 500 ml pH 9 的缓冲液中。用 3 × 75 ml 二氯甲烷萃取。合并有机相。用硫酸镁干燥，用在旋转蒸发器除去溶剂。残余物在硅胶 60 F 254 上层析分离。石油醚 / 乙酸乙酯 (7:3)。浓缩相应的馏分，干燥，得到 7.16 g (理论值的 37.5%) 标题化合物。

R_f : 0.22 (乙酸乙酯)

实施例 XXI

N - [4 - 溴甲基 - 3 - 氯 - 苯磺酰基] - 2 - [三苯甲基 - 四唑基吡咯烷

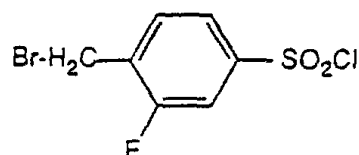


按照与实施例 III 类似的步骤，由 3.19 g (10.5 mmol) 实施例 II 的化合物和 4 g (10.5 mmol) 实施例 XX 的化合物得到 6.49 g 标题化合物 (理论值的 9.5%)。

R_f : 0.53 (石油醚 / 乙酸乙酯 7:3)。

实施例 XX II

4 - (溴甲基) - 3 - 氟苯磺酰氯

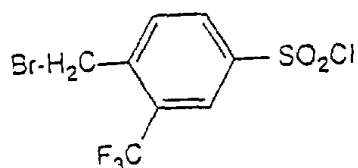


取 20.9 g (0.1 mol) 3 - 氟 - 4 - 甲基苯磺酰氯放入 200ml 四氯化碳中, 添加 19.6 g (0.11 mol) N - 溴丁二酰亚胺和 0.3 g 过氧化二苯甲酰。将该混合物在加热回流 5 小时, 待冷却后滤去固体物, 除去滤液中的溶剂。用闪色谱纯化 (石油醚 / 甲苯 (4 : 1), 50 μ m 粒子大小), 得到 12.4 (理论值的 44%) 标题化合物。

Rf : 0.42 (石油醚 / 甲苯 3 : 1)。

实施例 XX III

4 - (溴甲基) - 3 - 三氟甲基苯磺酰氯



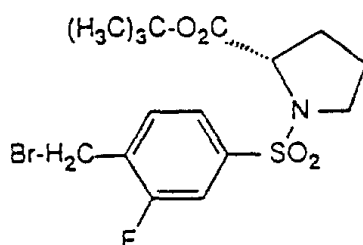
取 64.6 g (0.25 mol) 3 - 三氟甲基 - 4 - 甲基苯磺酰氯放入 500 ml 四氯化碳中, 添加 44.5 g (0.25 mol) N - 溴丁二酰亚胺和 0.4 g A B N, 将这一混合物加热在回流 24 小时。待冷却后滤去固体物并除去滤液中的溶剂。用闪色谱法 (石油醚 / 甲苯

(4 : 1) , 5 0 μ m 粒子大小) 得到 3 3 . 9 g (理论值的 4 0 %) 标题化合物。

R f : 0 . 4 1 (石油醚 / 甲苯 3 : 1) 。

实施例 X X I V

(S) - N - [4 - (溴甲基) - 3 - 氟苯磺酰基] - 2 - (叔丁氧基 - 羧基) - 吡咯烷

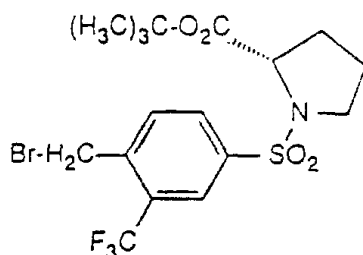


按照与实施例 III 类似的步骤, 由 8 . 6 g (3 0 m m o l) 实施例 X X I I 化合物和 5 . 1 g (3 0 m m o l) S - 脯氨酸叔丁基酯得到 1 2 . 7 g (理论值的 1 0 0 %) 标题化合物。

R f : 0 . 5 7 (石油醚 / 乙酸乙酯 7 : 3) 。

实施例 X X V

(S) - N - [4 - (溴甲基) - 3 - 三氟甲基苯磺酰基] - 2 - (叔丁氧基羧基) - 吡咯烷

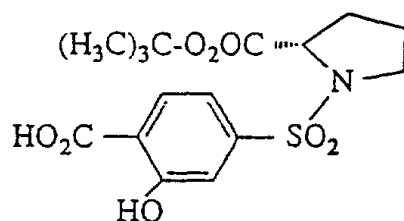


按照与实施例Ⅲ类似的步骤，由 16.9 g (50 mmol) 实施例 XXⅢ 的化合物和 8.6 g (50 mmol) S-脯氨酸叔丁基酯得到 23.6 g (理论值的 100%) 标题化合物。

Rf: 0.63 (石油醚/乙酸乙酯 7:3)。

实施例 XXⅥ

(S)-N-[4-羧基-3-羟基苯磺酰基]-2-(叔丁氧基羰基)-吡咯烷

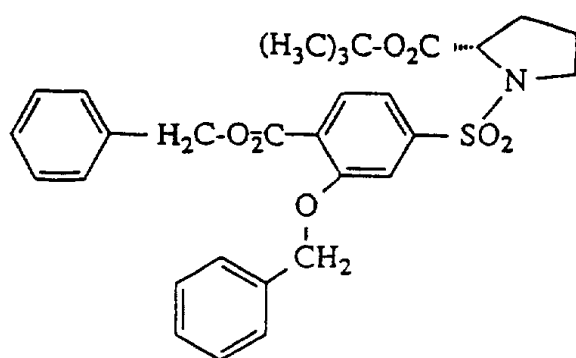


按照与实施例Ⅲ类似的方法，由 23.7 g 4-羧基-3-羟基苯磺酰氯 (100 mmol) 和 17.1 g (100 mmol) S-脯氨酸叔丁基酯得到 30.0 g (理论值的 81%) 标题化合物。

Rf: 0.18 (丙酮)。

实施例 XXⅦ

(S)-N-[4-苄氧基羰基-3-苄氧基苯磺酰基]-2-(叔丁氧基羰基)-吡咯烷

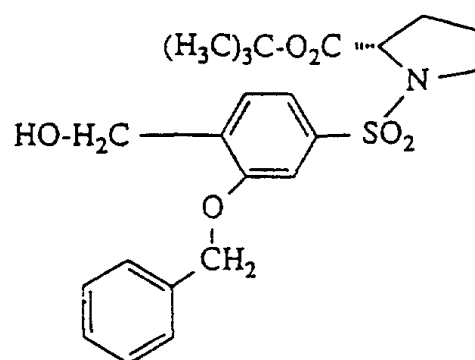


将 28.3 g K_2CO_3 (204 mmol) 和 25.7 g 这 (150 mmol) 苄基溴加到 25.3 g (68 mmol) 实施例 XXVI 化合物溶解在 200 ml DMF 中所得到的溶液里。将反应混合物在 75 °C 搅拌 2 小时，然后冷却。随后加入 1 l 水，用乙酸乙酯 (3 × 400 ml) 萃取该混合物，将萃取液用水洗涤 (5 × 400 ml)，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，然后在真空中除去所有挥发性组分。用闪色谱法 (石油醚 / CH_2Cl_2 5 : 1 和石油醚 / 乙酸乙酯 6 : 1，颗粒大小：50 μ) 将产物提纯，然后在 600 ml 溶剂混合物 (石油醚 / 乙酸乙酯 6 : 1) 中重结晶使之进一步纯化，得到 35.5 g (理论值的 95%) 标题化合物。

$R_f = 0.53$ (石油醚 / 乙酸乙酯 7 : 3)。

实施例 XXVIII

(S)-N-[4-(羟甲基)-3-苄氧基苯磺酰基]-2-(叔丁氧基羰基)-吡咯烷

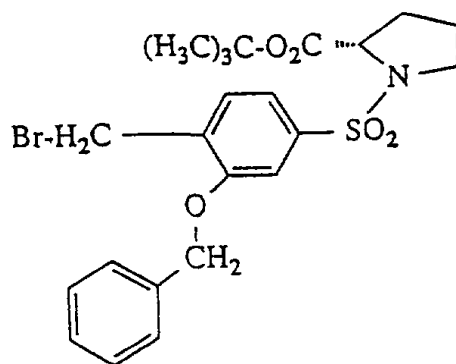


将 11.03 g (20 mmol) 实施例 XXVII 化合物溶解于 100 ml 二甘醇二甲醚中，加入 1.51 g (40 mmol) 硼氢化钠和 1.68 g (40 mmol) LiCl 后，将混合物在 70 °C 搅拌 4 小时。待冷却后，向反应混合物中添加 500 ml 水，然后用 1 N HCl 使之酸化达到 pH 3。用乙醚 (3 × 300 ml) 萃取该混合物，萃取液用水 (6 × 300 ml) 洗涤，用 MgSO₄ 干燥，除去滤液中的溶剂，残余物在硅胶 60 F 254 上色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯 (7:3))。通过蒸发，浓缩相应的馏分，然后干燥，得到 5.0 g (理论值的 56%) 标题化合物。

R_f = 0.36 (石油醚/乙酸乙酯 7:3)。

实施例 XXIX

(S)-N-[4-(溴甲基)-3-苄氧基苯磺酰基]-2-(叔丁氧基羰基)-吡咯烷



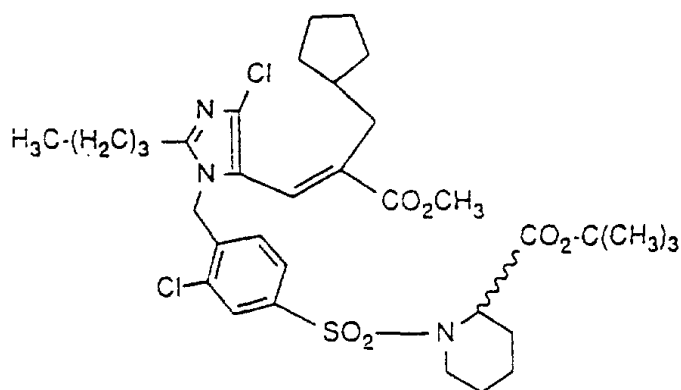
在隋性气体中，先将 2.24 g (5 mmol) 实施例 XXVIII 化合物加到 20 ml 无水 DMF 中。在 0 °C 添加 2.53 g (6 mmol) 二溴化三苯膦。在室温下搅拌反应混合物 1 小时，添加 200 ml 水，用乙酸乙酯 (3 × 80 ml) 萃取该混合物，萃取液用水 (5 × 60 ml) 洗涤，用 MgSO₄ 干燥，过滤，真空除去所有挥发性组分。用闪色谱法 (CH₂Cl₂，颗粒大小：50 μ) 提纯产物，得到 2.55 g (理论值的 100%) 标题化合物。

Rf = 0.56 (石油醚 / 乙酸乙酯 7 : 3)。

制备实施例

实施例 1

外消旋的 -4-([2-丁基-4-氯-5-(3-环戊基-2-甲氧羰基丙烯基)咪唑基]甲基)-3-氯苯磺酰基-N-(2-叔丁氧基羰基)哌啶



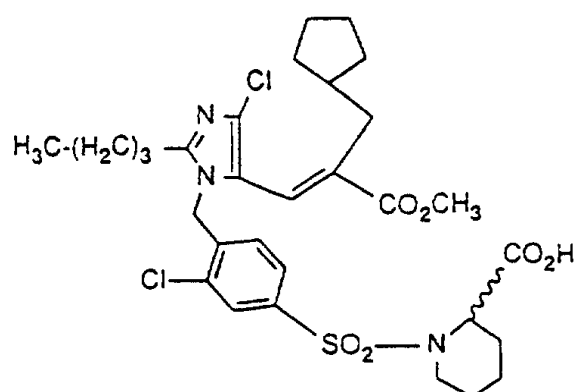
在 -78°C 下，将 375 mg (2.4 mmol) 3-环戊基丙烷羧酸甲酯加到 2.56 mmol 二异丙基酰胺锂 [由 $357\text{ }\mu\text{l}$ (2.56 mmol) 的 N,N-二异丙基胺在 6.6 ml THF 中的溶液和 1.5 ml (2.88 mmol) 的正丁基锂在戊烷中的 15% 浓度溶液直接制备] 在 8.1 ml 溶剂中形成的溶液里，所得混合物搅拌 30 分钟。然后在该温度下添加 900 mg (1.6 mmol) 实施例 XIV 化合物溶在 6.6 ml THF 中所得的溶液，所得混合物在 0°C 搅拌 1 小时。在 0°C 向所得到的反应混合物中加入 $163\text{ }\mu\text{l}$ (1.75 mmol) 乙酸酐和 $444\text{ }\mu\text{l}$ (3.19 mmol) 三乙胺在 0.5 ml 二氯甲烷中的溶液，在 20°C 搅拌 2.5 小时。然后用 20 ml H_2O 处理反应混合物，每次用 30 ml 二氯甲烷萃取 2 次。合并有机相，用饱和 NaHCO_3 溶液 ($1 \times 30\text{ ml}$) 和饱和 NaCl 溶液 ($2 \times 30\text{ ml}$) 振摇、萃取，用 MgSO_4 干燥，除去其中的溶剂，得到 1.35 g 粗产物，不再提纯就进行下一步反应。将这一粗产物放入 17 ml 甲苯中，用 666 mg (4.4 mmol) DBU 处理，在 95°C 搅拌 8 小时。待冷却后，用 400 ml 甲苯稀释该溶液，先用 1 N HCl ($2 \times 100\text{ ml}$)、再用饱和 NaCl ($1 \times 100\text{ ml}$) 振摇进行萃取。将有机相用 MgSO_4 干燥，除去溶剂。在硅胶上用色谱法 ($50\text{ }\mu\text{m}$ ，二氯甲烷/乙酸乙酯 $20:1-15:1$) 提纯粗产物，得到 341 mg (理论值的 29.5%) 标题化合物。

$R_f = 0.80$ (d)。

实施例 2

外消旋的 $-4-\{[2\text{-丁基}-4\text{-氯}-5-(3\text{-环戊基}-2\text{-甲氧羰基丙}-1\text{-烯基})\text{咪唑基}]\text{甲基}\}-3\text{-氯苯磺酰基}-\text{N}-$

(2-羧基)哌啶

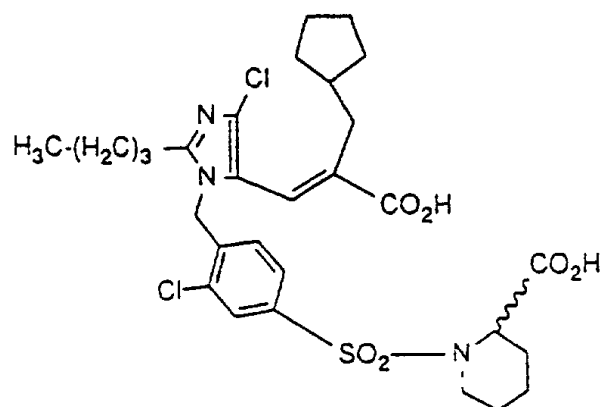


将 270 mg (0.41 mmol) 实施例 1 的化合物溶解于 5 ml 二氯甲烷中，在 0℃ 用 1 ml 三氟乙酸处理。在 20℃ 将该混合物搅拌 5 小时，在真空中除去所有挥发性物质，得到 322 mg 粗产物，将其放入 200 ml 乙醚中，用 H_2O (4 × 50 ml) 洗涤并干燥 ($MgSO_4$)。除去溶剂后，得到 229 mg (89%；25.9% 总收率) 标题化合物。

$R_f = 0.66$ (f)。

实施例 3

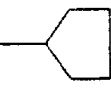
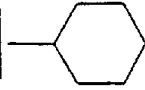
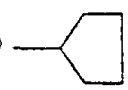
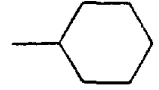
外消旋的 -4- { [2-丁基-4-氯-5-(3-环戊基-2-羧基丙-1-烯基)咪唑基] 甲基 } -3-氯苯磺酰基-N-(2-羧基)哌啶



将 160 mg (0.25 mmol) 实施例 2 的化合物溶解于 1 ml THF、1 ml H_2O 和 50 μ l 甲醇的混合物中，用 64 mg (1.5 mmol) 氢氧化锂处理。将这一混合物在 20 °C 搅拌 10 小时，除去所有挥发性组分，将残余物置于 20 ml H_2O 和 20 ml 乙酸乙酯中。用乙酸使溶液酸化 (pH = 3)，分离各相，水相用 40 ml 乙酸乙酯萃取一次。合并有机相，用水洗涤 8 次 (每次 20 ml H_2O)，然后用饱和 NaCl 溶液洗涤一次，用 $MgSO_4$ 干燥，得到 154 mg (99%；25.5% 总收率) 标题化合物。

按类似于实施例 1 - 3 的工艺步骤制得了表 1 和表 2 中所示的化合物。

表 1

实施例号	n	R ³	R ^{4'}	R ⁵	m	D	构型	R _t [*]	产率 [%]
4	0	H	-C ₂ H ₅	H	2	H	-	0.74 ^a	30
5	0	H	-C ₂ H ₅	H	1	H	-	0.71 ^a	54.7
6	0	H	H	H	1	H	-	0.35 ^a	36.5
7	1		-CH ₃	H	2	H	-	0.63 ^c	18.5
8	1		-CH ₃	H	2	H	-	0.54 ^a	10.6
9	1		H	H	2	H	-	0.51 ^b	13.6
10	1		H	H	2	H	-	0.56 ^b	2.0

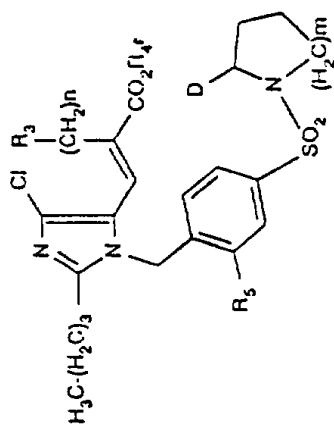


表 1 (续)

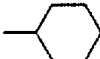
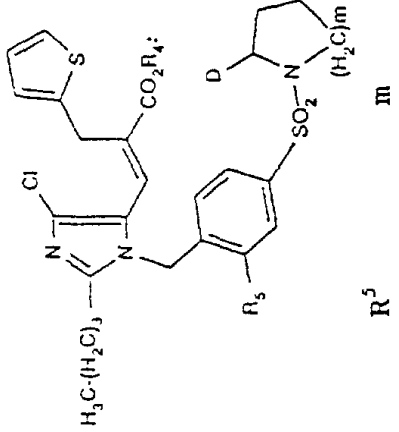
实施例号	n	R ³	R ⁴	R ⁵	m	D	构型	R _f [*]	产率 [%]
11	1		-CH ₃	H	2	CO ₂ C(CH ₃) ₃	外消旋	0.8 ^d	21.5
12	1		-CH ₃	H	2	CO ₂ C(CH ₃) ₃	外消旋	0.75 ^d	29.2
13	1		-CH ₃	H	2	CO ₂ H	-	0.11 ^d	21.5
14	1		-CH ₃	Cl	1	-CO ₂ C(CH ₃) ₃	S	0.78 ^d	5.5
15	1		-CH ₃	H	2	-CO ₂ H	外消旋	0.45 ^b	29.2
16	1		-CH ₃	H	1	-CO ₂ C(CH ₃) ₃	S	0.74 ^d	26.4
17	1		-CH ₃	Cl	2	-CO ₂ C(CH ₃) ₃	外消旋	0.80 ^d	29.5
18	1		-CH ₃	H	1	-CO ₂ H	S	0.46 ^f	25.0

表 1 (续):

实施例号	n	R ³	R ^{4'}	R ⁵	m	D	构型	R _t [*]	产率 [%]
19	1		H	H	1	-CO ₂ H	S	0.26 ^f	6.3
20	1		H	Cl	2	-CO ₂ H	外消旋	0.63 ^f	25.5
21	1		-CH ₃	Cl	2	-CO ₂ H	外消旋	0.66 ^f	25.9
22	1		H	H	2	-CO ₂ H	外消旋	0.73 ^b	19.9
23	1		H	H	1	-CO ₂ H	S	0.30 ^f	24.0
24	1		H	Cl	1	-CO ₂ H	S	0/45 ^f	18.9
25	1		-CH ₃	Cl	3	-CO ₂ H	S		

表 2:



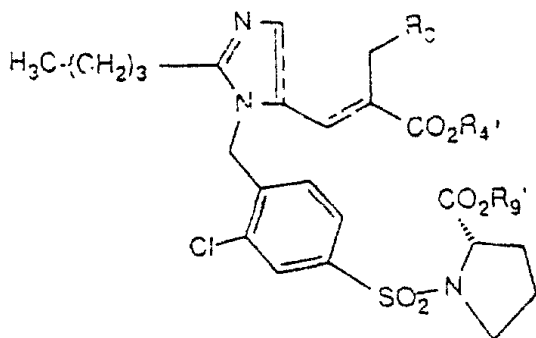
实施例号	R ^{4'}	R ⁵	D	构型	R _f [*]	产率 [%]
26	-CH ₃	H	H	-	0.18 ^c	22.7
27	-CH ₃	H	H	-	0.46 ^d	25.5
28	H	H	H	-	0.38 ^b	7.3
29	H	H	H	-	0.47 ^b	18.4
30	-CH ₃	H	-CO ₂ C(CH ₃) ₃	外消旋	0.68 ^d	16.5
31	-CH ₃	H	-CO ₂ H	外消旋	0.11 ^d	10.8
32	H	Cl	-CO ₂ H	外消旋	0.62 ^f	16.5
33	H	H	-CO ₂ H	S	0.24 ^f	4.4
34	-CH ₃	Cl	-CO ₂ H	S		
35	H	Cl	-CO ₂ H	S		

制备碱金属盐的通用方法

将一当量的酸溶解于二噁烷/水混合物中，用一当量的适宜碱的 1 N 溶液处理，冰冻，然后冷冻干燥。

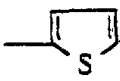
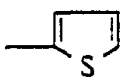
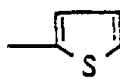
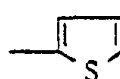
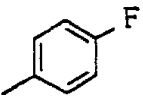
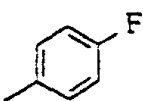
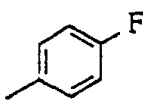
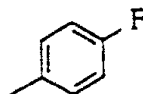
按类似于上述方法制备了表 3 中所示的化合物。

表 3



实施例号	R ³	R ⁴	R ⁹	R ₂ [*]	产率 〔理论值的%〕
------	----------------	----------------	----------------	-----------------------------	---------------

表3：(续)

实施例号	R^3	$R^{4'}$	R^5	R_2^*	产率 〔理论值的%〕	
5	50		H	H	0.16 ^a	34
	51		Na	Na	未提供	100
	52		CH ₃	H	0.23 ^a	85
10	53		CH ₃	Na	未提供	100
	54		H	H	0.12 ^a	81
	55		Na	Na	未提供	99.9
15	56		CH ₃	H	0.31 ^a	95
	57		CH ₃	Na	未提供	99.8
20	58		H	H	0.19 ^a	98
	59		Na	Na	未提供	99.8

a：甲苯/甲醇/冰醋酸=35：5：1