

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D405/04

C07D405/14

A61K 31/44

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94193138.2

[45]授权公告日 2000 年 2 月 9 日

[11]授权公告号 CN 1049219C

[22]申请日 1994.8.16 [24]颁证日 1999.12.17

[21]申请号 94193138.2

[30]优先权

[32]1993.8.18 [33]JP [31]225100/93

[32]1993.10.15 [33]JP [31]281613/93

[32]1993.10.21 [33]JP [31]285677/93

[32]1993.12.14 [33]US [31]08/165880

[32]1994.3.30 [33]JP [31]85914/94

[86]国际申请 PCT/JP94/01357 1994.8.16

[87]国际公布 WO95/05374 日 1995.2.23

[85]进入国家阶段日期 1996.2.17

[73]专利权人 万有制药株式会社

地址 日本东京都

[72]发明人 石川清文 伊原正树 长濑敏雄

锦边优 间濑俊明 矢野光夫

端山俊

[56]参考文献

JP04066571 1992.3.2 C07D221/04

WO93/08799 1993.5.13 A61K31/19

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 吴惠中

审查员 耿文军

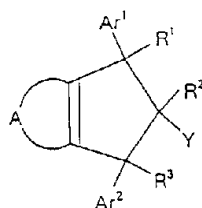
权利要求书 2 页 说明书 189 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 具有内皮素拮抗活性的芳香杂环并环并环戊烯衍生物

[57]摘要

本发明涉及下述通式表示的芳香杂环稠合的环戊烯衍生物或其药学上可接受的盐。

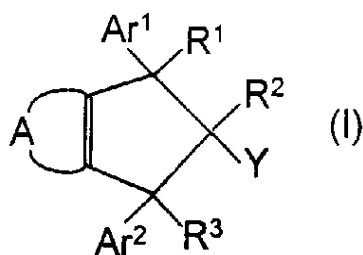
式中, Ar¹和 Ar²分别独立地表示其芳香环上的氢原子可任意地被 1 至 4 个取代基所取代的苯基、噻吩基、吡啶基、呋喃基、苯并呋喃基或二氢苯并呋喃基; R¹、R²和 R³分别独立地表示氢原子、羟基或 C₁~C₄ 烷基, 或 R¹和 R², 或 R²和 R³一起形成一个单键;; Y 表示式 -COOH 等; A 是一个基团, 它和邻近的碳碳双键一起形成一个包括 1~4 个杂原子的 5 或 6 员芳香杂环。



[1]

ISSN 1000-4274

1. 下述通式表示的芳香杂环稠合的环戊烯衍生物或其药学上可接受的盐,



5

式中, Ar^1 和 Ar^2 分别独立地表示其芳香环上的任意的氢原子可被 1 至 4 个选自卤原子、羟基、氨基、羧基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基、一或二 $C_1\sim C_6$ 烷氨基羰基、氨基甲酰基、四唑-5-基、亚甲二氧基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $C_2\sim C_6$ 链烯氧基、一或二 $C_1\sim C_6$ 烷氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_6$ 链烯基及 $C_2\sim C_6$ 炔基中的取代基所取代的苯基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、苯并呋喃基或二氢苯并呋喃基;

但上述 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $C_2\sim C_6$ 链烯氧基、一或二 $C_1\sim C_6$ 烷氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_6$ 链烯基及 $C_2\sim C_6$ 炔基可被 1 至 3 个选自苯基、吡啶基、咪唑基、羟基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、氨基、一或二 $C_1\sim C_6$ 烷氨基、羟基 $C_1\sim C_6$ 烷羰基、 $C_1\sim C_6$ 酰氧基 $C_1\sim C_6$ 烷羰基、羧基 $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基、羧基 $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基 $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基、一或二 $C_1\sim C_6$ 烷氨基羰基、氨基甲酰基、 $C_1\sim C_6$ 烷磺酰基氨基羰基、四唑-5-基氨基羰基、羧基、 SO_3H 、 PO_3H_2 、四唑-5-基、2-氧代-3H-1,2,3,5-氧硫杂二唑-4-基和 5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-基中的取代基所取代, 但当选择羟基和羧基作为后者所述取代基时, 它们可一起形成内酯环; R^1 、 R^2 和 R^3 分别独立地表示氢原子、羟基或 $C_1\sim C_6$ 烷基, 或 R^1 和 R^2 , 或 R^2 和 R^3 一起形成一个单

键; Y 表示 R^4 为羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、一或二 $C_1\sim C_6$ 烷氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷磺酰基氨基、或芳环上的氢原子可被 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的芳基磺酰基氨基或芳基 $C_1\sim C_6$ 烷磺酰基氨基的式- $CO-R^4$ 所示的基团、 SO_3H 、 PO_3H_2 、四唑-5-基、2-氧代-3H-1,2,3,5-氧硫杂二唑-4-基或 5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-基;

A 是一个基团, 它和邻近的碳碳双键一起形成吡啶环、N-氧化吡啶环或嘧啶环。

2. 如权利要求 1 所述的芳香杂环稠合的环戊烯衍生物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, A 是一个基团, 它和邻近的碳碳双键一起形成一个吡啶环。

3. 一种用于治疗高血压、肺高血压、雷诺病、急性肾衰竭、心肌梗塞、心绞痛、脑梗塞、脑血管痉挛、动脉硬化病、支气管哮喘、胃溃疡、糖尿病、再狭窄症、前列腺肥大、内毒素性休克、内毒素诱发的多脏器衰竭、弥漫性血管内凝固和/或环孢子菌素诱发的肾障碍、高血压等的药用组合物, 其特征在于, 含有如权利要求 1 或 2 所述的芳香杂环稠合的环戊烯衍生物或其药学上可接受的盐。

说明书

具有内皮素拮抗活性的 芳香杂环并环戊烯衍生物

[技术领域]

本发明涉及对 3 种生理活性很强的内源性多肽内皮素(endothelin)(内皮素 1、2 和 3)具有拮抗作用的新颖化合物及其制法和用途。

本发明化合物对内皮素受体亚型 ET_A 和 ET_B 中的至少一种具有很大的亲和性,由于可阻止内皮素的结合,因此,具有血管扩张作用、支气管扩张作用等平滑肌松弛作用,可用作医学领域,尤其是用作高血压、肺高血压、雷诺病、急性肾衰竭、心肌梗塞、心绞痛、脑梗塞、脑血管痉挛、动脉硬化病、支气管哮喘、胃溃疡、糖尿病、再狭窄症、前列腺肥大、内毒素休克、内毒素诱发的多脏器衰竭、散布性血管内凝固和/或环孢子菌素诱发的肾障碍、高血压等的治疗剂。

[背景技术]

内皮素是一种由 21 个氨基酸组成的多肽,由人、猪的内皮细胞产生,具有很强的血管收缩作用和持久的、很强的升压作用(Nature, 332,411~415(1988))。另外,作为与内皮素的结构类似的同族肽,已知在包括人在内的动物中存在 3 种内皮素(内皮素 1、2 和 3)。已知这些肽均具有血管收缩作用和升压作用(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86,2863~2867(1989))。

已有报道,与正常人相比,临床上,原发性高血压患者、急性心肌梗塞患者、肺高血压患者、雷诺病患者、糖尿病患者、动脉粥样硬化症患者的血中及哮喘患者的血中或呼吸道洗液中的内皮素水平均有明

显增加(日本高血压学会志, 12, 79(1989); J. Vascular Medicine Biology, 2, 207(1990); Diabetologia, 33, 306~310(1990); J. Am. Med. Association, 264, 2868(1990)和 The Lancet, 2, 747~748(1989)以及2, 1144~1147(1990))。

另外, 已有报道, 在脑血管痉挛实验模型中, 脑血管对内皮素的敏感性增加(日本脑循环代谢学会, 1, 73(1989)), 在急性肾衰竭模型中, 内皮素抗体改善了肾功能(J. Clin. Invest. 83, 1762~1767(1989)), 在胃溃疡模型中, 内皮素激素抑制了胃溃疡的发生(第19回日本实验溃疡研究会抄录, 50(1991)], 等等, 因此, 内皮素被认为是引起蛛网膜下出血后的脑血管痉挛和急性肾衰竭的介体之一。

此外, 现已发现, 不仅血管内皮细胞分泌内皮素, 气管上皮细胞、肾细胞也分泌内皮素(FEBS Letters, 255, 129~132(1989)和249, 42~46(1989))。

并且, 还发现内皮素具有调节内源性生理活性肽肾素和心房性促尿钠排泄激素以使内皮细胞分泌的血管松弛因子(EDRF)、凝血噁烷 A₂、环前列腺素、去甲肾上腺素、血管紧张素 II 和 P 物质等生理活性物质的释放的作用(Biochem. Biophys. Res. Commun., 157, 1164~1168(1988), 和155, 167~172(1989); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, 9797~9800(1989); J. Cardiovasc. Pharmacol., 13, S89~S92(1989); 日本高血压学会志, 12, 76(1989)和 Neuroscience Letters, 102, 179~184(1989))。内皮素还具有收缩消化道平滑肌和子宫平滑肌的作用(FEBS Letters, 247, 337~340(1989); Eur. J. Pharmacol., 154, 227~228(1988)和 Biochem. Biophys. Res. Commun., 159, 317~323(1989))。

另外, 还发现内皮素具有促进大鼠血管平滑肌细胞增殖的作用, 提示内皮素与动脉肥厚可能有关(Atherosclerosis, 78, 225~228(1989))。而且, 已知内皮素受体不仅存在于末梢组织中, 而且还高浓

度地存在于中枢组织中,由在脑内注入内皮素可引起动物行为的变化一事可知,内皮素可能对神经功能的调节也具有重要作用(*Neuroscience Letters*, 97, 276~279(1989))。尤其是提示,内皮素是一种痛觉介质(*Life Science*, 49, PL61~65(1991))。

此外,已有报道,气胀大鼠的冠状动脉内皮细胞可引起动脉内膜肥厚,而内皮素可使该内膜肥厚更加显著(*J. Cardiovasc. Pharmacol.* 22, 355~359 和 371~373(1993))。上述现象提示,内皮素可能与经皮血管扩张术后的再狭窄病有关。

最近,人们已发现,在人的前列腺中存在内皮素 A 和 B 受体,内皮素具有显著的收缩作用(*J. Urology*, 151, 763~766(1994)和 *Molecular Pharmacol.*, 45, 306~311(1994))。这提示内皮素可能在前列腺肥大的病态生理中,作为一个重要因子在起作用。

另一方面,内毒素是促进内源性内皮素释放的强有力的候补物质之一。当将内毒素外源地投药于动物时,或添加于培养血管内皮细胞时,血中或培养血清中内皮素浓度显著上升,这表明,内皮素在内毒素诱发的疾患中是重要的介质之一(*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 161, 120(1989)和 *Acta Physiol. Scand.* 137, 317(1989))。

而且,已有报道,在培养肾细胞(LLC-PK1 细胞)中添加环孢子菌素,可使内皮素的分泌显著亢进(*Eur. J. Pharmacol.*, 180, 191~192(1990))。另外,给大鼠投用环孢子菌素,可观察到肾小球滤过量的减少和血压的上升,这时,循环中的内皮素量显著上升。通过投用内皮素抗体,可抑制该内皮素诱发的肾障碍(*Kidney Int.*, 37, 1487~1491(1990))。上述现象提示,内皮素在环孢子菌素诱发的这些发病机理中具有重要作用。

已知内皮素的这些不同作用是由广泛分布在生物体内的内皮素受体与内皮素的结合引起的(*Am. J. Physiol.*, 256, R856~866

(1989))。

迄今的研究表明,至少存在两种内皮素受体亚型,由内皮素引起的血管收缩作用是通过这两种内皮素受体亚型而产生的(J. Cardio-vasc. Pharmacol., 17(Suppl. 7), S119~121(1991))。上述内皮素受体亚型中的一个是与属内皮素族肽的 ET-3 相比,对 ET-1 具有选择性的内皮素受体(ET_A),而另一个是对 ET-1 和 ET-3 具有基本相等活性的内皮素受体(ET_B),报道称这些受体蛋白是各不相同的(Nature, 348, 730~735(1990))。

另外,这些对内皮素族肽的选择性不同的二种内皮素受体亚型在组织内的分布也不相同,业已知道,ET_A 受体主要存在于心血管系统,而 ET_B 受体则广泛地存在于脑、肾脏、肺、心脏、血管等组织中。

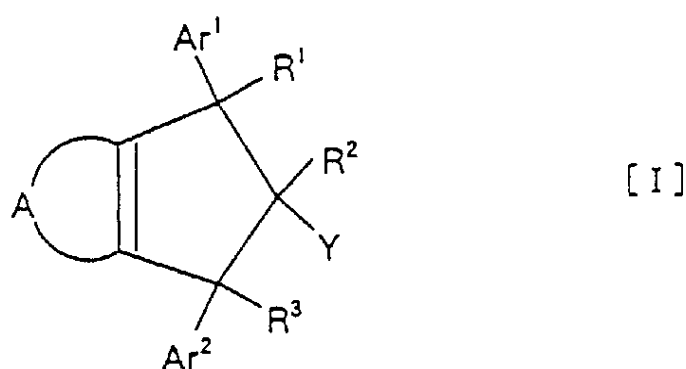
特异性地阻碍内皮素与这些内皮素受体结合的物质被认为能对上述内皮素的各种生理作用产生拮抗,因而可在广泛的领域中用作医药品。然而,如上所述,由于内皮素的作用随组织而异,系通过 ET_A 受体、ET_B 受体的任一方或两者而显现,因此,为了有效地拮抗在各种疾病中的内皮素的作用,需要开发一种对 ET_A、ET_B 两受体的任一方或两者均具有显著的拮抗活性的非肽类化合物。

[发明的公开]

内皮素是一种直接地或间接地(通过调节各种内源性物质的释放)对血管性和非血管性平滑肌具有持续收缩或松弛作用的内源性生理活性物质,其过量产生或过量分泌被认为是高血压症、肺高血压症、雷诺病、支气管性哮喘、胃溃疡、糖尿病、动脉硬化症、急性肾衰竭、心肌梗塞、心绞痛、脑血管痉挛和脑梗塞的病因之一。另外,迄今的研究表明,内皮素可以在再狭窄症、前列腺肥大症、内毒素休克或内毒素诱发的多脏器衰竭、散布性血管内凝固等疾病以及环孢子菌素诱发的肾障碍、高血压中,作为重要的介质在起作用。已知内皮素

的受体有 ET_A 受体和 ET_B 受体。 ET_A 受体拮抗物质和 ET_B 受体拮抗物质可用作医药。在本领域中,已有几个对内皮素受体具有拮抗作用的非肽类化合物见诸报道(例如 EP0526708A1、WO9308799 A1)。本发明是一种具有与上述化合物不同的新颖结构的、对 ET_A 受体、 ET_B 受体中的至少一方具有显著拮抗活性的非肽类化合物,并提供一种迄今未有的、新颖的治疗上述各种疾病的方法。

为解决上述课题,本发明者合成了各种衍生物并测试了它们的内皮素拮抗活性,结果发现,下述通式



[式中, Ar^1 和 Ar^2 分别独立地表示其芳香环上的任意的氢原子可被 1 至 4 个选自卤原子、羟基、氨基、羧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基、一或二 $C_1 \sim C_6$ 烷氨基羰基、氨基甲酰基、四唑-5-基、亚甲二氧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $C_2 \sim C_6$ 链烯氧基、一或二 $C_1 \sim C_6$ 烷氨基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_2 \sim C_6$ 链烯基及 $C_2 \sim C_6$ 炔基(但该 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $C_2 \sim C_6$ 链烯氧基、一或二 $C_1 \sim C_6$ 烷氨基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_2 \sim C_6$ 链烯基及 $C_2 \sim C_6$ 炔基可被 1 至 3 个选自苯基、吡啶基、咪唑基、羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、氨基、一或二 $C_1 \sim C_6$ 烷氨基、羟基 $C_1 \sim C_6$ 烷羰基、 $C_1 \sim C_6$ 酰氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷羰基、羧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基、羧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基、一或二 $C_1 \sim C_6$ 烷氨基羰基、氨基甲酰基、 $C_1 \sim C_6$ 烷磺酰基氨基羰基、四唑-5-基氨基羰基、羧基、 SO_3H 、 PO_3H_2 、四唑-5-基、2-氧代-3H-1,2,3,5-噁二唑-4-基和 5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-基中的取代基所取代(但当选择羟基和羧基作为取代基时,它们

可一起形成内酯环))中的取代基所取代的苯基、噻吩基、吡啶基、吡啶基、苯并呋喃基或二氢苯并呋喃基; R^1 、 R^2 和 R^3 分别独立地表示氢原子、羟基或 $C_1\sim C_6$ 烷基,或 R^1 和 R^2 ,或 R^2 和 R^3 一起形成一个单键; Y 表示式 $-CO-R^4$ (式中, R^4 表示羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、一或二 $C_1\sim C_6$ 烷氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷磺酰基氨基、或芳环上的氢原子可被 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的芳基磺酰基氨基或芳基 $C_1\sim C_6$ 烷磺酰基氨基)所示的基团、 SO_3H 、 PO_3H_2 、四唑-5-基、2-氧代-3H-1,2,3,5-噁二唑-4-基或 5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-基; A 是一个基团,它和邻近的碳碳双键一起形成一个包括 1~4 个杂原子的 5 或 6 员芳香杂环而其中的杂原子则选自氮、氧和硫(又,该芳香杂环上的任意的 1~2 个氢原子可被下述基团取代:羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $C_1\sim C_6$ 烷硫基、卤原子、氰基、硝基、在烷基部分可有羟基取代的一或二 $C_1\sim C_6$ 烷氨基、在烷基或亚烷基部分可有羟基取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基氨基、在烷基或亚烷基部分可有羟基取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基 $C_1\sim C_6$ 烷氨基、在烷基或亚烷基部分可有羟基取代的 $N-(C_1\sim C_6$ 烷基)- $N-(C_3\sim C_8$ 环烷基)氨基、在烷基部分可有羟基取代的 $N-(C_1\sim C_6$ 烷基)- $N-(芳酰基)$ 氨基、在亚烷基部分可有羟基取代的 $C_4\sim C_7$ 环状亚氨基、羧基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧羰基、甲酰基、 $C_2\sim C_6$ 烷酰基、芳酰基、或可被选自羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基和一或二 $C_1\sim C_6$ 烷氨基中的 1~3 个取代基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_8$ 环烷基、 $C_3\sim C_8$ 环烷基 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_6$ 链烯基或 $C_2\sim C_6$ 炔基;当该芳香杂环含至少 1 个以上的氮原子时,该氮原子可氧化成 N -氧化物基团)]

表示的芳香杂环稠合的环戊烯衍生物或其药学上可接受的盐对 ET_A 受体、 ET_B 受体中的至少一方具有显著的拮抗活性,由此完成了本发明。

下面说明本发明中所用的各种缩写的意义:

缩写

缩写的意义

Et	乙基
Me	甲基
ⁿ Pr	正丙基
ⁱ Pr	异丙基
ⁿ Bu	正丁基
^t Bu	叔丁基
Ph	苯基
Bzl	苄基
c-Pent	环戊基
CDI	1,1'-羰基二咪唑
DCC	N,N'-二环己基碳二亚胺
DMAP	4-(二甲氨基)吡啶
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
HMPA	六甲基磷酰胺
mCPBA	间氯过苯甲酸
NMP	N-甲基吡咯烷酮
NMM	N-甲基吗啉
EDCI · HCl	1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺 · 盐酸盐
HOBT · H ₂ O	1-羟基-1H-苯并三唑 · 一水合物
HOSu	N-羟基丁二酰亚胺
TEA	三乙胺
TFA	三氟醋酸
THF	四氢呋喃
TsOH	对甲苯磺酸
Ts	对甲苯磺酰基

Z	苄氧羰基
MOPS	3-吗啉基丙磺酸
HEPES	2-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]乙磺酸
Tris	三(羟甲基)氨基甲烷
PMSF	苯基甲磺酰氟

下面说明本发明书中使用的各种用语的定义。

在本说明书中,卤原子表示氟、氯、溴、碘。

$C_1\sim C_6$ 烷氧羰基表示具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷氧基的烷氧羰基,例如,甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基、异戊氧羰基、己氧羰基等。

一或二 $C_1\sim C_6$ 烷氨基羰基表示在 N 上有 1 或 2 个具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基的烷氨基羰基,例如,甲氨基羰基、乙氨基羰基、丙氨基羰基、异丙氨基羰基、丁氨基羰基、异丁氨基羰基、叔丁氨基羰基、戊氨基羰基、异戊氨基羰基、己氨基羰基、二甲氨基羰基、乙甲氨基羰基、二乙氨基羰基、异丙甲氨基羰基、二丙氨基羰基、乙异丙氨基羰基、二异丙氨基羰基、二丁氨基羰基、二异丁氨基羰基、二叔丁氨基羰基、二戊氨基羰基、乙戊氨基羰基、二异戊氨基羰基、乙己氨基羰基等。

$C_1\sim C_6$ 烷氧基表示具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷氧基,具体例子有甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等。

$C_2\sim C_6$ 链烯氧基表示具有 2~6 个碳原子的直链或支链链烯基的链烯氧基,例如,乙烯氧基、烯丙氧基、1-丙烯氧基、异丙烯氧基、2-丁烯氧基、3-丁烯氧基、2-戊烯氧基、3-甲基-3-丁烯氧基、2-己烯氧基等。

一或二 $C_1\sim C_6$ 烷氨基表示在 N 上有 1 或 2 个具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基的烷氨基,例如,甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙

氨基、丁氨基、异丁氨基、叔丁氨基、戊氨基、异戊氨基、己氨基、二甲氨基、乙甲氨基、二乙氨基、二丙氨基、丙甲氨基、乙丙氨基、二异丙氨基、二异丁氨基、乙异丁氨基、二叔丁氨基、二戊氨基、二异戊氨基、异戊甲氨基、二己氨基等。

$C_1 \sim C_6$ 烷基表示具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基, 具体例子有甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、异己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基等。

$C_2 \sim C_6$ 链烯基表示具有 2~6 个碳原子的直链或支链链烯基, 具体例子有乙烯基、烯丙基、2-丙烯基、异丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、1-丁烯基、1-甲基-2-丙烯基、1-甲基-1-丙烯基、1-乙基-1-乙烯基、2-甲基-2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、4-戊烯基等。

$C_2 \sim C_6$ 炔基表示具有 2~6 个碳原子的直链或支链炔基, 具体例子有乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、1-戊炔基等。

羟基 $C_1 \sim C_6$ 烷羰基表示具有 2~7 个碳原子的直链或支链羟烷羰基, 例如, 羟甲基羰基、1-羟乙基羰基、1-羟丙基羰基、1-羟丁基羰基、1-羟戊基羰基、1-羟己基羰基、2-羟乙基羰基、3-羟丙基羰基、2-羟丁基羰基、4-羟戊基羰基、3-羟己基羰基、2-羟基-2-甲基丙基羰基等。

$C_1 \sim C_6$ 酰氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷羰基表示具有脂族或芳族酰氧基的 $C_1 \sim C_6$ 酰氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷羰基, 例如, 乙酰氧甲基羰基、1-乙酰氧乙基羰基、2-乙酰氧乙基羰基、1-乙酰氧丙基羰基、1-乙酰氧丁基羰基、1-乙酰氧戊基羰基、1-乙酰氧己基羰基、2-乙酰氧丙基羰基、丙酰氧甲基羰基、1-丙酰氧乙基羰基、丁酰氧甲基羰基、戊酰氧甲基羰基、己酰氧

甲基羰基、苯甲酰氧甲基羰基、1-苯甲酰氧乙基羰基、2-苯甲酰氧乙基羰基、噻吩基羰基氧甲基羰基、糠酰氧甲基羰基、吡啶基羰基氧甲基羰基、咪唑基羰基氧甲基羰基等。

羧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基表示 3~10 个碳原子的直链或支链的羧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基,例如,羧甲氧基羰基、1-羧乙氧基羰基、1-羧丙氧基羰基、1-羧丁氧基羰基、2-羧乙氧基羰基、2-羧丁氧基羰基、2-羧戊氧基羰基、3-羧丙氧基羰基、3-羧丁氧基羰基、4-羧戊氧基羰基、3-羧己氧基羰基、2-羧基-2-甲基丙氧基羰基等。

羧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基表示 6~16 个碳原子的直链或支链羧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基,例如,羧甲氧基羰基甲氧基羰基、1-羧乙氧基羰基甲氧基羰基、1-羧丙氧基羰基甲氧基羰基、1-羧丁氧基羰基甲氧基羰基、2-羧乙氧基羰基甲氧基羰基、2-羧丁氧基羰基乙氧基羰基、2-羧戊氧基羰基乙氧基羰基、3-羧丙氧基羰基乙氧基羰基、3-羧丁氧基羰基乙氧基羰基、4-羧戊氧基羰基乙氧基羰基、3-羧己氧基羰基甲氧基羰基、2-羧基-2-甲基丙氧基羰基甲氧基羰基等。

$C_1 \sim C_6$ 烷磺酰氨基羰基表示具有碳原子数为 1~6 个的直链或支链烷基的烷磺酰氨基羰基,例如,甲磺酰氨基羰基、乙磺酰氨基羰基、丙磺酰氨基羰基、异丙磺酰氨基羰基、丁磺酰氨基羰基、异丁磺酰氨基羰基、叔丁磺酰氨基羰基、戊磺酰氨基羰基、异戊磺酰氨基羰基、己磺酰氨基羰基等。

$C_1 \sim C_6$ 烷磺酰氨基表示具有碳原子数为 1~6 个的直链或支链烷基的烷磺酰氨基,例如,甲磺酰氨基、乙磺酰氨基、丙磺酰氨基、异丙磺酰氨基、丁磺酰氨基、异丁磺酰氨基、叔丁磺酰氨基、戊磺酰氨基、异戊磺酰氨基、己磺酰氨基等。

芳磺酰氨基表示具有碳原子数为 6~14 个的芳香烃或含 1~4 个选自氧、氮、硫原子的杂原子的芳香杂环的芳磺酰氨基,例如,苯磺酰氨基、萘磺酰氨基、噻吩磺酰氨基、吡啶磺酰氨基、呋喃磺酰氨基。

芳基 $C_1 \sim C_6$ 烷磺酰氨基表示在上述定义的 $C_1 \sim C_6$ 烷磺酰氨基的烷基上具有 6~14 个碳原子的芳香烃环或含 1~4 个选自氧、氮、硫原子的杂原子的芳香杂环的芳基 $C_1 \sim C_6$ 烷磺酰氨基,例如,苄磺酰氨基、苄乙磺酰氨基、苄丙磺酰氨基、1-甲基-2-苄乙磺酰氨基、苯丁磺酰氨基、苯戊磺酰氨基、苯己磺酰氨基、萘甲磺酰氨基、萘乙磺酰氨基、萘丙磺酰氨基、噻吩甲磺酰氨基、吡啶甲磺酰氨基、呋喃甲磺酰氨基、噻吩乙磺酰氨基、吡啶乙磺酰氨基、呋喃乙磺酰氨基、噻吩丙磺酰氨基、吡啶丁磺酰氨基、呋喃戊磺酰氨基、噻吩己磺酰氨基等。

$C_1 \sim C_6$ 烷硫基表示碳原子数为 1~6 个的直链或支链烷硫基,例如,甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、戊硫基、己硫基等。

$C_3 \sim C_8$ 环烷基氨基表示碳原子数为 3~8 个的环烷基氨基,例如,环丙基氨基、环丁基氨基、环戊基氨基、环己基氨基、环辛基氨基、2-甲基环丙基氨基、1-甲基环丁基氨基、2-甲基环戊基氨基、2,2-二甲基环己基氨基等。

$C_3 \sim C_8$ 环烷基 $C_1 \sim C_6$ 烷氨基表示在上述定义的 $C_1 \sim C_6$ 烷氨基的烷基上具有碳原子数为 3~8 个的环烷基的环烷基烷氨基,例如,环丙基甲氨基、环丁基甲氨基、环戊基甲氨基、环己基甲氨基、环辛基甲氨基、1-环丙基乙氨基、2-环丙基乙氨基、3-环丙基丙氨基等。

$N-(C_1 \sim C_6 \text{ 烷基})-N-(C_3 \sim C_8 \text{ 环烷基})$ 氨基表示碳原子数为 4~15 个的 $N-(C_1 \sim C_6 \text{ 烷基})-N-(C_3 \sim C_8 \text{ 环烷基})$ 氨基,例如, N -甲基- N -环丙氨基、 N -甲基- N -环丁氨基、 N -甲基- N -环戊氨基、 N -甲基- N -环己氨基、 N -甲基- N -环辛氨基、 N -乙基- N -环丙氨基、 N -丁基- N -环丙氨基、 N -戊基- N -环丙氨基、 N -己基- N -环丙氨基、 N -乙基- N -环丁氨基、 N -乙基- N -环戊氨基、 N -丙基- N -环丁氨基、 N -戊基- N -环戊氨基等。

$N-(C_1 \sim C_6 \text{ 烷基})-N-(\text{芳酰})$ 氨基表示碳原子数为 6~12 个的

N-(C₁~C₆ 烷基)-N-(芳酰)氨基,例如,N-甲基-N-苯甲酰氨基、N-(1-乙基)-N-苯甲酰氨基、N-(1-丙基)-N-苯甲酰氨基、N-(1-丁基)-N-苯甲酰氨基、N-(1-戊基)-N-苯甲酰氨基、N-(2-乙基)-N-苯甲酰氨基、N-(2-丙基)-N-苯甲酰氨基、N-(3-丁基)-N-苯甲酰氨基、N-(4-戊基)-N-苯甲酰氨基、N-甲基-N-萘甲酰氨基、N-甲基-N-噻吩基羰基氨基、N-甲基-N-糠酰氨基、N-甲基-N-吡啶基羰基氨基、N-甲基-N-咪唑基羰基氨基等。

C₄~C₇ 环状亚氨基表示碳原子数为 4~7 个的环状亚氨基,例如,1-吡咯烷基、2-甲基吡咯子基、2,6-二甲基哌啶子基、吗啉代基、硫吗啉代基、哌嗪子基、4-甲基哌嗪子基、六亚甲基亚氨基等。

C₂~C₆ 烷酰基表示碳原子数为 2~6 个的直链或支链烷酰基,例如,乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、异丙酰基、异丁酰基、戊酰基、己酰基等。

芳酰基表示具有 1~3 个芳烃环的或含 1~4 个选自氧、氮、硫原子的杂原子的芳香杂环的芳酰基,例如,苯甲酰基、萘甲酰基、吡啶基羰基、噻吩基羰基、糠酰基、噻唑基羰基、噁唑基羰基、咪唑基羰基、喹啉基羰基等。

C₃~C₈ 环烷基表示具有 3~8 个碳原子的环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。

C₃~C₈ 环烷基 C₁~C₆ 烷基表示具有 3~8 个碳原子的环烷基的碳原子数为 1~6 个的烷基,例如,环丙基甲基、1-环丙基乙基、2-环丙基乙基、2-环丙基丙基、3-环丙基丙基、4-环丙基丁基、5-环丙基戊基、6-环丙基己基、环丁基甲基、1-环丁基乙基、2-环丁基乙基、环戊基甲基、环己基甲基、环庚基甲基、环辛基甲基等。

下面,通过结合具体例子说明通式[I]中使用的符号的意思,对本发明作更详细的说明。

Ar¹ 和 Ar² 分别独立地表示其芳香环上的任意的氢原子可被 1

至 4 个选自卤原子、羟基、氨基、羧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基、一或二 $C_1 \sim C_6$ 烷氨基羰基、氨基甲酰基、四唑-5-基、亚甲二氧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $C_2 \sim C_6$ 链烯氧基、一或二 $C_1 \sim C_6$ 烷氨基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_2 \sim C_6$ 链烯基及 $C_2 \sim C_6$ 炔基(但该 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $C_2 \sim C_6$ 链烯氧基、一或二 $C_1 \sim C_6$ 烷氨基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_2 \sim C_6$ 链烯基及 $C_2 \sim C_6$ 炔基可被 1 至 3 个选自苯基、吡啶基、咪唑基、羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、氨基、一或二 $C_1 \sim C_6$ 烷氨基、羟基 $C_1 \sim C_6$ 烷羰基、 $C_1 \sim C_6$ 酰氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷羰基、羧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基、羧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基、一或二 $C_1 \sim C_6$ 烷氨基羰基、氨基甲酰基、 $C_1 \sim C_6$ 烷磺酰基氨基羰基、四唑-5-基氨基羰基、羧基、 SO_3H 、 PO_3H_2 、四唑-5-基、2-氧代-3H-1,2,3,5-氧硫杂二唑-4-基和 5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-基中的取代基所取代(但当选择羟基和羧基作为取代基时,它们可一起形成内酯环))中的取代基所取代的苯基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、苯并呋喃基或二氢苯并呋喃基。

这里,卤原子表示氟、氯、溴、碘。

$C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基表示具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷氧基的烷氧羰基,例如,甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基、异戊氧羰基、己氧羰基等。

一或二 $C_1 \sim C_6$ 烷氨基羰基表示在 N 上有 1 或 2 个具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基的烷氨基羰基,例如,甲氨基羰基、乙氨基羰基、丙氨基羰基、异丙氨基羰基、丁氨基羰基、异丁氨基羰基、叔丁氨基羰基、戊氨基羰基、异戊氨基羰基、己氨基羰基、二甲氨基羰基、乙甲氨基羰基、二乙氨基羰基、异丙甲氨基羰基、二丙氨基羰基、乙异丙氨基羰基、二异丙氨基羰基、二丁氨基羰基、二异丁氨基羰基、二叔丁氨基羰基、二戊氨基羰基、乙戊氨基羰基、二异戊氨基羰基、乙己氨基羰基等。

$C_1 \sim C_6$ 烷氧基表示具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷氧基,具体例子有甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲

丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等。

$C_2 \sim C_6$ 链烯氧基表示具有 2~6 个碳原子的直链或支链链烯基的链烯氧基,例如,乙烯氧基、烯丙氧基、1-丙烯氧基、异丙烯氧基、2-丁烯氧基、3-丁烯氧基、2-戊烯氧基、3-甲基-3-丁烯氧基、2-己烯氧基等。

一或二 $C_1 \sim C_6$ 烷氨基表示在 N 上有 1 或 2 个具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基的烷氨基,例如,甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、异丁氨基、叔丁氨基、戊氨基、异戊氨基、己氨基、二甲氨基、乙甲氨基、二乙氨基、二丙氨基、丙甲氨基、乙丙氨基、二异丙氨基、二异丁氨基、乙异丁氨基、二叔丁氨基、二戊氨基、二异戊氨基、异戊甲氨基、二己氨基等。

$C_1 \sim C_6$ 烷基表示具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基,具体例子有甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、异己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基等。

$C_2 \sim C_6$ 链烯基表示具有 2~6 个碳原子的直链或支链链烯基,具体例子有乙烯基、烯丙基、2-丙烯基、异丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、1-丁烯基、1-甲基-2-丙烯基、1-甲基-1-丙烯基、1-乙基-1-乙烯基、2-甲基-2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、4-戊烯基等。

$C_2 \sim C_6$ 炔基表示具有 2~6 个碳原子的直链或支链炔基,具体例子有乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、1-戊炔基等。

羟基 $C_1 \sim C_6$ 烷羰基表示具有 2~7 个碳原子的直链或支链羟烷基羰基,例如,羟甲基羰基、1-羟乙基羰基、1-羟丙基羰基、1-羟丁基

羰基、1-羟戊基羰基、1-羟己基羰基、2-羟乙基羰基、3-羟丙基羰基、2-羟丁基羰基、4-羟戊基羰基、3-羟己基羰基、2-羟基-2-甲基丙基羰基等。

$C_1 \sim C_6$ 酰氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基表示具有脂族或芳族酰氧基的 $C_1 \sim C_6$ 酰氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基羰基,例如,乙酰氧甲基羰基、1-乙酰氧乙基羰基、2-乙酰氧乙基羰基、1-乙酰氧丙基羰基、1-乙酰氧丁基羰基、1-乙酰氧戊基羰基、1-乙酰氧己基羰基、2-乙酰氧丙基羰基、丙酰氧甲基羰基、1-丙酰氧乙基羰基、丁酰氧甲基羰基、戊酰氧甲基羰基、己酰氧甲基羰基、苯甲酰氧甲基羰基、1-苯甲酰氧乙基羰基、2-苯甲酰氧乙基羰基、噻吩基羰基氧甲基羰基、糠酰氧甲基羰基、吡啶基羰基氧甲基羰基、咪唑基羰基氧甲基羰基等。

羧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基表示 3~10 个碳原子的直链或支链的羧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基,例如,羧甲氧基羰基、1-羧乙氧基羰基、1-羧丙氧基羰基、1-羧丁氧基羰基、2-羧乙氧基羰基、2-羧丁氧基羰基、2-羧戊氧基羰基、3-羧丙氧基羰基、3-羧丁氧基羰基、4-羧戊氧基羰基、3-羧己氧基羰基、2-羧基-2-甲基丙氧基羰基等。

羧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基表示 6~16 个碳原子的直链或支链羧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基,例如,羧甲氧羰基甲氧羰基、1-羧乙氧羰基甲氧羰基、1-羧丙氧羰基甲氧羰基、1-羧丁氧羰基甲氧羰基、2-羧乙氧羰基甲氧羰基、2-羧丁氧羰基乙氧羰基、2-羧戊氧羰基乙氧羰基、3-羧丙氧羰基乙氧羰基、3-羧丁氧羰基乙氧羰基、4-羧戊氧羰基乙氧羰基、3-羧己氧羰基甲氧羰基、2-羧基-2-甲基丙氧羰基甲氧羰基等。

$C_1 \sim C_6$ 烷磺酰氨基羰基表示具有碳原子数为 1~6 个的直链或支链烷基的烷磺酰氨基羰基,例如,甲磺酰氨基羰基、乙磺酰氨基羰基、丙磺酰氨基羰基、异丙磺酰氨基羰基、丁磺酰氨基羰基、异丁磺酰氨基羰基、叔丁磺酰氨基羰基、戊磺酰氨基羰基、异戊磺酰氨基羰基、

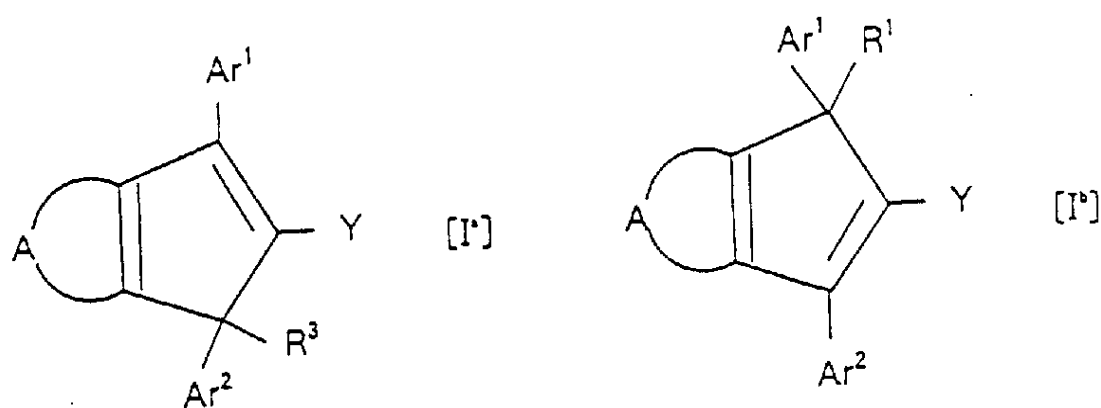
己磺酰氨基羰基等。

其中,更好的是, Ar^1 和 Ar^2 分别独立地表示其芳香环上的任意的氢原子可被 1 至 4 个选自卤原子、羟基、氨基、亚甲二氧基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 链烯氧基、一或二 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氨基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 链烯基及 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 炔基(但该 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 链烯氧基、一或二 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氨基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 链烯基及 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 炔基可被 1 至 3 个选自苯基、吡啶基、咪唑基、羟基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基、氨基、一或二 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氨基、羟基 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷羰基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 酰氧基 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷羰基、羧基 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧羰基、羧基 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧羰基 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧羰基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧羰基、一或二 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氨基羰基、氨基甲酰基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷磺酰基氨基羰基、四唑-5-基氨基羰基、羧基、四唑-5-基、2-氧代-3H-1,2,3,5-氧硫杂二唑-4-基和 5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-基中的取代基所取代(但当选择羟基和羧基作为取代基时,它们可一起形成内酯环))中的取代基所取代的苯基、噻吩基或二氢苯并呋喃基。

R^1 、 R^2 和 R^3 分别独立地表示氢原子、羟基或 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基,或 R^1 和 R^2 ,或 R^2 和 R^3 一起形成一个单键。

这里 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基表示具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基,具体例子有甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、异己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基等。

当 R^1 和 R^2 ,或 R^2 和 R^3 一起形成一个单键时,通式[I]所示化合物为下述通式[I^a]或[I^b]所示的化合物。



这里, Ar¹、Ar²、A、R¹ 和 R³ 的定义同上。

另外, Y 表示式-CO-R⁴(式中, R⁴ 表示羟基、氨基、C₁~C₆ 烷氧基、一或二 C₁~C₆ 烷氨基、C₁~C₆ 烷磺酰基氨基、或芳环上的氢原子可被 C₁~C₆ 烷基取代的芳基磺酰基氨基或芳基 C₁~C₆ 烷磺酰基氨基)所示的基团、SO₃H、PO₃H₂、四唑-5-基、2-氧代-3H-1,2,3,5-氧硫杂二唑-4-基或 5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-基。

这里, C₁~C₆ 烷氧基表示具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷氧基, 具体例子有甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等。

一或二 C₁~C₆ 烷氨基表示在 N 上有 1 或 2 个具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基的烷氨基, 例如, 甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、异丁氨基、叔丁氨基、戊氨基、异戊氨基、己氨基、二甲氨基、乙甲氨基、二乙氨基、二丙氨基、丙甲氨基、乙丙氨基、二异丙氨基、二异丁氨基、乙异丁氨基、二叔丁氨基、二戊氨基、二异戊氨基、异戊甲氨基、二己氨基等。

C₁~C₆ 烷磺酰氨基表示具有碳原子数为 1~6 个的直链或支链烷基的烷磺酰氨基, 例如, 甲磺酰氨基、乙磺酰氨基、丙磺酰氨基、异丙磺酰氨基、丁磺酰氨基、异丁磺酰氨基、叔丁磺酰氨基、戊磺酰氨基、异戊磺酰氨基、己磺酰氨基等。

芳环上的任意的氢原子可被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的芳磺酰氨基表示芳环上的任意的氢原子可被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的具有碳原子数为 6~14 个的芳香烃或含 1~4 个选自氧、氮、硫原子的杂原子的芳香杂环的芳磺酰氨基,例如,苯磺酰氨基、萘磺酰氨基、噻吩磺酰氨基、吡啶磺酰氨基、呋喃磺酰氨基、或在这些基团的芳环上有 $C_1 \sim C_6$ 烷基。

芳环上的任意的氢原子可被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代的芳基 $C_1 \sim C_6$ 烷磺酰氨基表示在上述定义的 $C_1 \sim C_6$ 烷磺酰氨基的烷基上具有 6~14 个碳原子的芳香烃环或含 1~4 个选自氧、氮、硫原子的杂原子的芳香杂环 的芳基烷磺酰氨基,例如,苄磺酰氨基、苯乙磺酰氨基、苯丙磺酰氨基、1-甲基-2-苯乙磺酰氨基、苯丁磺酰氨基、苯戊磺酰氨基、苯己磺酰氨基、萘甲磺酰氨基、萘乙磺酰氨基、萘丙磺酰氨基、噻吩甲磺酰氨基、吡啶甲磺酰氨基、呋喃甲磺酰氨基、噻吩乙磺酰氨基、吡啶乙磺酰氨基、呋喃乙磺酰氨基、噻吩丙磺酰氨基、吡啶丁磺酰氨基、呋喃戊磺酰氨基、噻吩己磺酰氨基等。

A 是一个基团,它和邻近的碳碳双键一起形成一个包括 1~4 个杂原子的 5 或 6 员芳香杂环而其中的杂原子则选自氮、氧和硫(又,该芳香杂环上的任意的 1~2 个氢原子可被下述基团取代:羟基、氨基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷硫基、卤原子、氰基、硝基、在烷基部分可有羟基取代的一或二 $C_1 \sim C_6$ 烷氨基、在烷基或亚烷基部分可有羟基取代的 $C_3 \sim C_8$ 环烷基氨基、在烷基或亚烷基部分可有羟基取代的 $C_3 \sim C_8$ 环烷基 $C_1 \sim C_6$ 烷氨基、在烷基或亚烷基部分可有羟基取代的 $N-(C_1 \sim C_6 \text{ 烷基})-N-(C_3 \sim C_8 \text{ 环烷基})$ 氨基、在烷基部分可有羟基取代的 $N-(C_1 \sim C_6 \text{ 烷基})-N-(\text{芳酰基})$ 氨基、在亚烷基部分可有羟基取代的 $C_4 \sim C_7$ 环状亚氨基、羧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基、甲酰基、 $C_2 \sim C_6$ 烷酰基、芳酰基、或可被选自羟基、氨基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基和一或二 $C_1 \sim C_6$ 烷氨基中的 1~3 个取代基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_3 \sim C_8$ 环烷

基、 $C_3 \sim C_8$ 环烷基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_2 \sim C_6$ 链烯基或 $C_2 \sim C_6$ 炔基；当该芳香杂环含至少 1 个以上的氮原子时，该氮原子可氧化成 N-氧化物基团）。

这里， $C_1 \sim C_6$ 烷氧基表示具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷氧基，具体例子有甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等。

$C_1 \sim C_6$ 烷硫基表示碳原子数为 1~6 个的直链或支链烷硫基，例如，甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、戊硫基、己硫基等。

卤原子表示氟、氯、溴、碘。

烷基部分可有羟基取代基的一或二 $C_1 \sim C_6$ 烷氨基表示烷基部分可有羟基取代基的在 N 上有 1 或 2 个具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基的烷氨基，例如，甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、异丁氨基、叔丁氨基、戊氨基、异戊氨基、己氨基、二甲氨基、乙甲氨基、二乙氨基、二丙氨基、丙甲氨基、乙丙氨基、二异丙氨基、二异丁氨基、乙异丁氨基、二叔丁氨基、二戊氨基、二异戊氨基、异戊甲氨基、二己氨基等。

烷基或亚烷基部分可有羟基取代基的 $C_3 \sim C_8$ 环烷基氨基表示烷基或亚烷基部分可有羟基取代基的碳原子数为 3~8 个的环烷基氨基，例如，环丙基氨基、环丁基氨基、环戊基氨基、环己基氨基、环辛基氨基、2-甲基环丙基氨基、1-甲基环丁基氨基、2-甲基环戊基氨基、2,2-二甲基环己基氨基等。

烷基或亚烷基部分可有羟基取代基的 $C_3 \sim C_8$ 环烷基 $C_1 \sim C_6$ 烷氨基表示烷基或亚烷基部分可有羟基取代基的 4~14 个碳原子的 $C_3 \sim C_8$ 环烷基 $C_1 \sim C_6$ 烷氨基，例如，环丙基甲氨基、环丁基甲氨基、环戊基甲氨基、环己基甲氨基、环庚基甲氨基、环辛基甲氨基、1-环丙基乙氨基、2-环丙基乙氨基、3-环丙基丙氨基、2-环丁基乙氨基、2-环

戊基乙氨基等。

烷基或亚烷基部分可有羟基取代基的 $N-(C_1 \sim C_6 \text{ 烷基})-N-(C_3 \sim C_8 \text{ 环烷基})$ 氨基表示烷基或亚烷基部分可有羟基取代基的碳原子数为 4~15 个的 $N-(C_1 \sim C_6 \text{ 烷基})-N-(C_3 \sim C_8 \text{ 环烷基})$ 氨基,例如, N-甲基-N-环丙氨基、N-甲基-N-环丁氨基、N-甲基-N-环戊氨基、N-甲基-N-环己氨基、N-甲基-N-环辛氨基、N-乙基-N-环丙氨基、N-丁基-N-环丙氨基、N-戊基-N-环丙氨基、N-己基-N-环丙氨基、N-乙基-N-环丁氨基、N-乙基-N-环戊氨基、N-丙基-N-环丁氨基、N-戊基-N-环戊氨基等。

烷基部分可有羟基取代基的 $N-(C_1 \sim C_6 \text{ 烷基})-N-(\text{芳酰})$ 氨基表示烷基部分可有羟基取代基的碳原子数为 6~12 个的 $N-(C_1 \sim C_6 \text{ 烷基})-N-(\text{芳酰})$ 氨基,例如, N-甲基-N-苯甲酰氨基、N-(1-乙基)-N-苯甲酰氨基、N-(1-丙基)-N-苯甲酰氨基、N-(1-丁基)-N-苯甲酰氨基、N-(1-戊基)-N-苯甲酰氨基、N-(2-乙基)-N-苯甲酰氨基、N-(2-丙基)-N-苯甲酰氨基、N-(3-丁基)-N-苯甲酰氨基、N-(4-戊基)-N-苯甲酰氨基、N-甲基-N-萘甲酰氨基、N-甲基-N-噻吩基羰基氨基、N-甲基-N-糠酰氨基、N-甲基-N-吡啶基羰基氨基、N-甲基-N-咪唑基羰基氨基等。

亚烷基部分可有羟基取代基的 $C_4 \sim C_7$ 环状亚氨基表示亚烷基部分可有羟基取代基的碳原子数为 4~7 个的环状亚氨基,例如, 1-吡咯烷基、2-甲基吡咯子基、2,6-二甲基哌啶子基、吗啉代基、硫吗啉代基、哌嗪子基、4-甲基哌嗪子基、六亚甲基亚氨基等。

$C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基表示具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷氧基的烷氧羰基,例如, 甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基、异戊氧羰基、己氧羰基等。

$C_2 \sim C_6$ 烷酰基表示碳原子数为 2~6 个的直链或支链烷酰基,例如, 乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、异丙酰基、异丁酰基、戊酰

基、己酰基等。

芳酰基表示具有 1~3 环芳烃环的或含 1~4 个选自氧、氮、硫原子的杂原子的芳香杂环的芳酰基,例如,苯甲酰基、萘甲酰基、吡啶基羰基、噻吩基羰基、糠酰基、噻唑基羰基、噁唑基羰基、咪唑基羰基、喹啉基羰基等。

$C_1 \sim C_6$ 烷基表示具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基,具体例子有甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、异己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基等。

$C_3 \sim C_8$ 环烷基表示具有 3~8 个碳原子的环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。

$C_2 \sim C_6$ 链烯基表示具有 2~6 个碳原子的直链或支链链烯基,具体例子有乙烯基、烯丙基、2-丙烯基、异丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、1-丁烯基、1-甲基-2-丙烯基、1-甲基-1-丙烯基、1-乙基-1-乙烯基、2-甲基-2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、4-戊烯基等。

$C_3 \sim C_8$ 环烷基 $C_1 \sim C_6$ 烷基表示具有 3~8 个碳原子的环烷基的碳原子数为 1~6 个的烷基,例如,环丙基甲基、1-环丙基乙基、2-环丙基乙基、2-环丙基丙基、3-环丙基丙基、4-环丙基丁基、5-环丙基戊基、6-环丙基己基、环丁基甲基、1-环丁基乙基、2-环丁基乙基、环戊基甲基、环己基甲基、环庚基甲基、环辛基甲基等。

$C_2 \sim C_6$ 炔基表示具有 2~6 个碳原子的直链或支链炔基,具体例子有乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、1-戊炔基等。

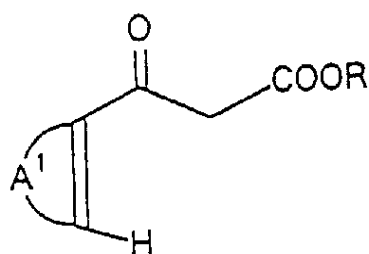
A 是一个基团,它和邻近的碳碳双键一起形成一个包括 1~4 个

杂原子的 5 或 6 员芳香杂环而其中的杂原子则选自氮、氧和硫,具体例子有呋喃环、吡咯环、噻吩环、二唑环、噻唑环、恶唑环、吡啶环、二噁环、三嗪环等。

其中,较好的情况是,A 是一个能和邻近的碳碳双键一起形成一个 5 或 6 员的含氮芳香环或它们的 N-氧化物环的基团(又,该芳香杂环上的任意的 1~2 个氢原子可被羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $C_1\sim C_6$ 烷硫基、在烷基部分可有羟基取代的一或二 $C_1\sim C_6$ 烷氨基、在烷基或亚烷基部分可有羟基取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基氨基、在烷基或亚烷基部分可有羟基取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基 $C_1\sim C_6$ 烷氨基、在烷基或亚烷基部分可有羟基取代的 N-($C_1\sim C_6$ 烷基)-N-($C_3\sim C_8$ 环烷基)氨基、在烷基部分可有羟基取代的 N-($C_1\sim C_6$ 烷基)-N-(芳酰)氨基、在亚烷基部分可有羟基取代的 $C_4\sim C_7$ 环状亚氨基、或可被 1~3 个选自羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基和一或二 $C_1\sim C_6$ 烷氨基中的取代基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_8$ 环烷基、 $C_3\sim C_8$ 环烷基 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_6$ 链烯基或 $C_2\sim C_6$ 炔基取代)。

本发明的通式 [I] 表示的新颖的芳香杂环稠合环戊烯衍生物可通过下述方法制造。

1) 用通式



[II]

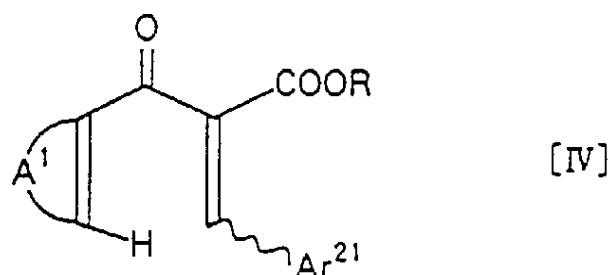
[式中, A^1 表示 A 或其合成等价体, R 表示 $C_1\sim C_6$ 烷基]

表示的 β -酮酯衍生物在苯、甲苯等合适溶剂中,于吡啶-醋酸等的存

在下,在 -20°C ~溶剂的沸点温度,与通式

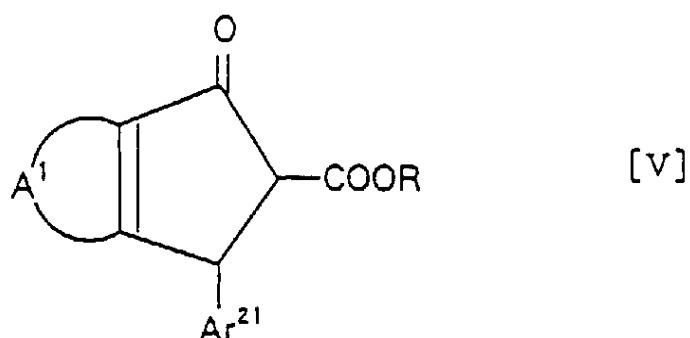


[式中, Ar^{21} 表示 Ar^2 或其合成等价体]
表示的醛反应,制成通式



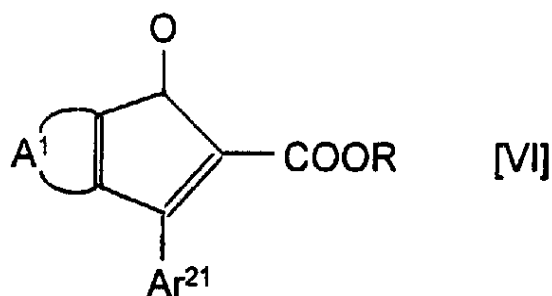
[式中, Ar^{21} 、 A^1 和 R 的定义同上]
表示的 2-丙烯酸酯衍生物。

接着,在 TFA、浓硫酸、高氯酸、多磷酸等质子酸、四氯化钛、四氯化锡、氯化铝等路易斯酸的存在下,于苯、甲苯等溶剂中,在 -20°C ~溶剂的沸点温度进行弗里德尔-克拉夫茨型环化反应,将化合物 [IV] 转化成通式



[式中, Ar^{21} 、 A^1 和 R 的定义同上]

表示的环戊烯衍生物, 再通过 DDQ 氧化、或溴化-脱溴化氢等适当的脱氢反应, 制成通式



[式中, Ar^{21} 、 A^1 和 R 的定义同上]

表示的化合物.

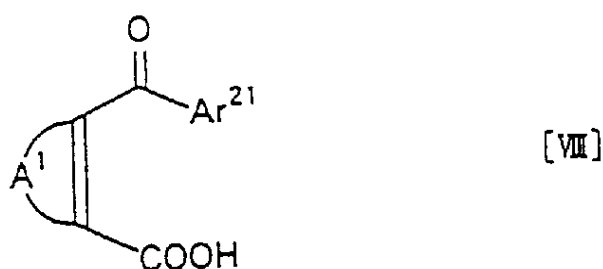
2) 化合物[VI]也可用下述方法制造.

将通式



[式中, Met 表示金属, A^1 的定义同上]

表示的化合物在 THF、 Et_2O 、二甲氧基乙烷等溶剂中, 于 $-100\text{ }^\circ\text{C}$ - 室温下与芳酰基卤或芳基腈反应, 制成通式

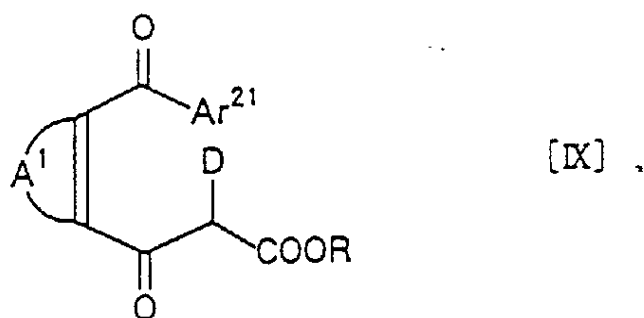


[式中, Ar^{21} 和 A^1 的定义同上]

表示的羧酸衍生物。

这里, 化合物[VII]系通过用 2 当量的金属试剂在相应的 β -卤代羧酸的 β 位进行卤素-金属交换, 或用 2 当量的强碱, 将羧酸的 β 位氢原子直接金属化而制得。可使用的金属试剂及强碱的例子有丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂、LDA、金属钠、金属锂等。

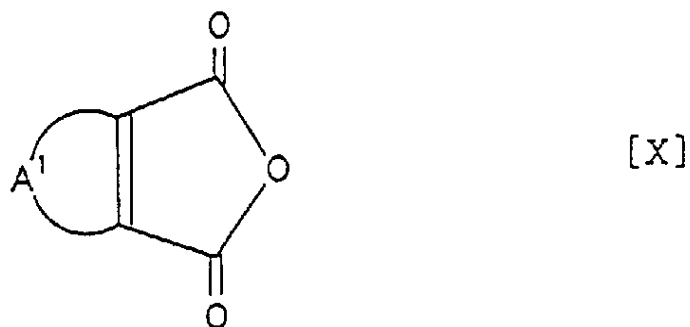
然后, 为使[VIII]的羧基活化, 将[VIII]在 $-40^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 下与亚硫酰氯、草酰氯等卤化剂反应, 或在氯仿、THF、DMF 等非水溶剂中, 于 $-20^\circ\text{C} \sim$ 室温下与 CDI 等活化剂反应。将由此生成的羧酸的活性体, 即酰氯、咪唑化物、活性酯等在醚、THF 等适当溶剂中, 于 $-100^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ 下与镁代丙二酸二乙酯、丙二酸一酯镁盐或乙酸酯的烯醇锂等反应, 转化成通式



[式中, D 表示 $-\text{COOR}$ 、 $-\text{COOMet}$ 或 $-\text{COOH}$, Ar^{21} 、 A^1 、R 和 Met 的定义同上]

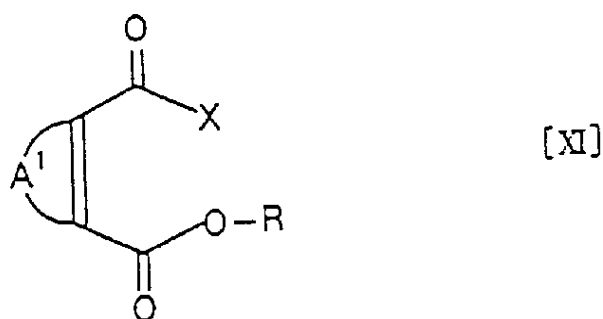
表示的 β -酮酸衍生物,接着,将[IX]在碳酸钠等无机碱的水溶液中加热或与盐酸、乙酸、二氧化硅等酸在 $0^{\circ}\text{C}\sim$ 室温下反应,制得化合物[VI]。

另外,化合物[VIII]可通过通式



[式中, A^1 的定义同上]

表示的二羧酸酐、或通式



[X表示离去基团, A^1 和R的定义同上]

表示的二羧酸一酯衍生物在THF、 Et_2O 等溶剂中,于 $-100^{\circ}\text{C}\sim$ 室温下,与通式



[式中, Ar^{21} 和 Met 的定义同上]

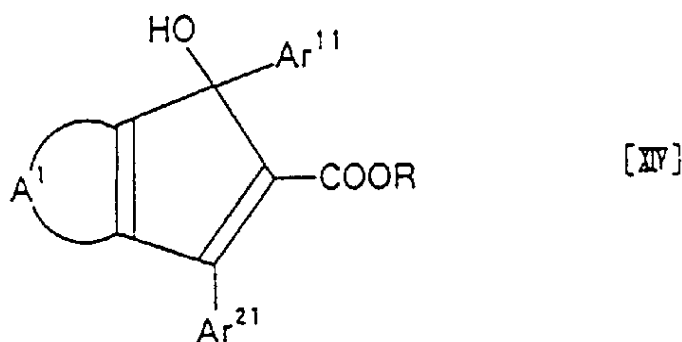
表示的有机金属试剂反应而制得。使用的有机金属试剂以格氏试剂等有机镁试剂、有机锂试剂、有机锌试剂等为佳。

3) 将化合物 [VI] 在 THF、 Et_2O 、二甲氧基乙烷等溶剂中, 于 $-100^\circ\text{C} \sim$ 室温下与通式



[式中, Ar^{11} 表示 Ar^1 或其合成等价体, Met 的定义同上]

表示的有机金属试剂反应, 制得通式

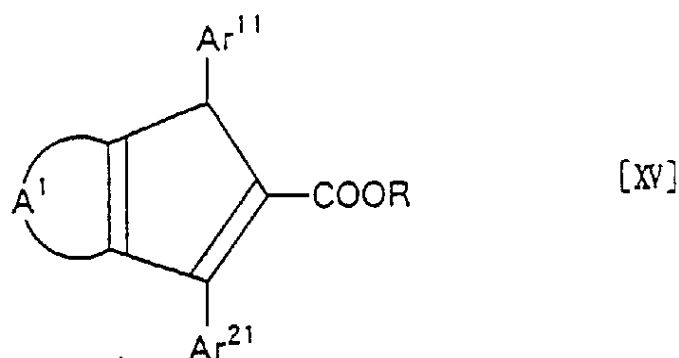


[式中, Ar^{11} 、 Ar^{21} 、 A^1 和 R 的定义同上]

表示的化合物。化合物 [XIII] 以格氏试剂等为佳。

根据需要, i) 将合成等价体转换成合适的官能团, ii) 进行去保护基反应等, 再在甲醇、乙醇、二噁烷、乙腈等含水溶剂中, 用 NaOH、KOH 等无机碱或 HCl、TFA 等酸水解所得化合物 [XIV] 的酯基, 可制造通式 [I] 中, R^1 为羟基的本发明化合物群。

将化合物 [XIV] 在三氟化硼-乙醚配合物等路易斯酸的存在下, 与三乙基硅烷等还原剂反应, 或在 $-78^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$ 下, 用锌、铁等金属粉末与乙酸、盐酸等进行还原反应; 或先水解酯基, 然后将羟基还原, 再酯化, 从而制得通式



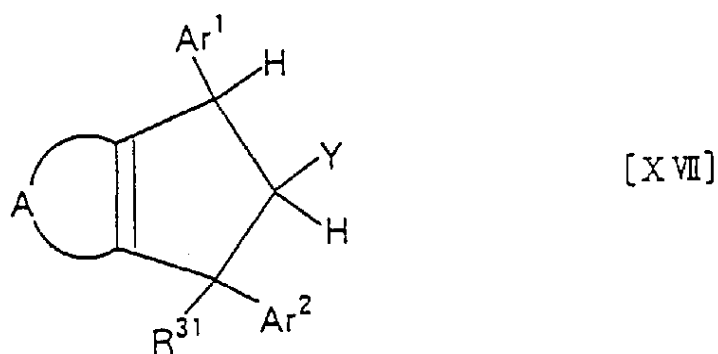
[式中, Ar^{11} 、 Ar^{21} 、 A^1 和 R 的定义同上]

表示的化合物, 再将通式



[式中, R^{31} 表示 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基, Met 的定义同上]

表示的有机金属试剂共轭加成在该化合物[XV]上, 然后, 根据需要, 通过将合成等价体转换成合适的官能团、去保护基、水解酯基等适当的转换反应等, 可制得通式



[式中, Ar^1 、 Ar^2 、 A 、 R^{31} 和 Y 的定义同上]

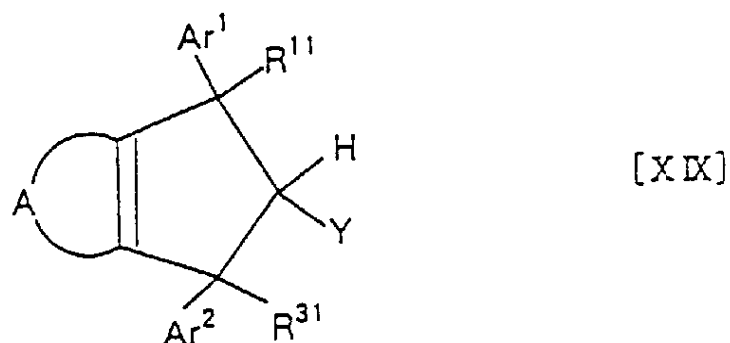
表示的本发明化合物。

将上述化合物[XVI]共轭加成在化合物[XV]上后, 通过对生成的饱和酯衍生物进行 DDQ 氧化、溴化-脱溴化氢等适当方法, 重新转换成 α, β -不饱和酯, 然后, 再用通式



[式中, R^{11} 表示 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基, Met 的定义同上]

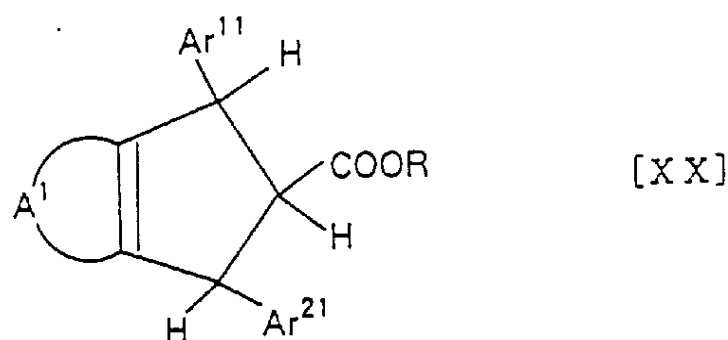
表示的有机金属试剂共轭加成,接着,根据需要,进行适当的官能团转换,可制得通式



[式中, Ar^1 、 Ar^2 、 A 、 R^{11} 、 R^{31} 和 Y 的定义同上]

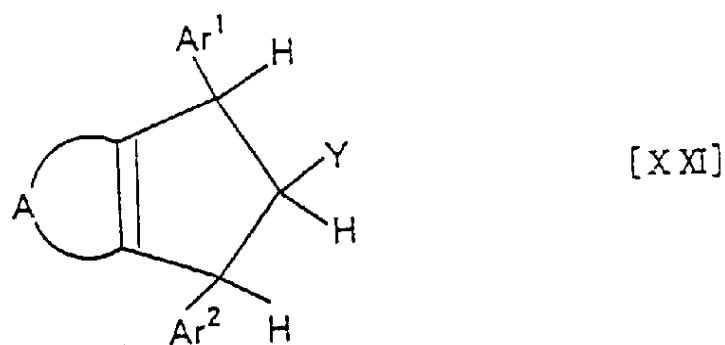
表示的本发明化合物。

将化合物[XIV]在乙酸、硫酸、高氯酸等适当的酸的存在下,用Pd-C等合适的氢化催化剂,于常压 $\sim 5\text{Kg/cm}^2$ 左右的氢气氛围下,在常温 $\sim 50^\circ\text{C}$ 进行氢化;或在THF、乙醚、二噁烷等醚类溶剂和甲醇、乙醇、叔丁醇等醇类溶剂的混合溶剂中,于锌粉末、铁粉等金属的存在,用乙酸、盐酸等酸在 $-78^\circ\text{C} \sim$ 室温下同时进行双键和羟基的还原,制得通式



[式中, Ar^{11} 、 Ar^{21} 、 A^1 和 R 的定义同上]

表示的化合物,根据需要,通过将合成等价体转换成合适的官能团、去保护基、水解酯基等适当转换反应,可由化合物[XX]制得通式

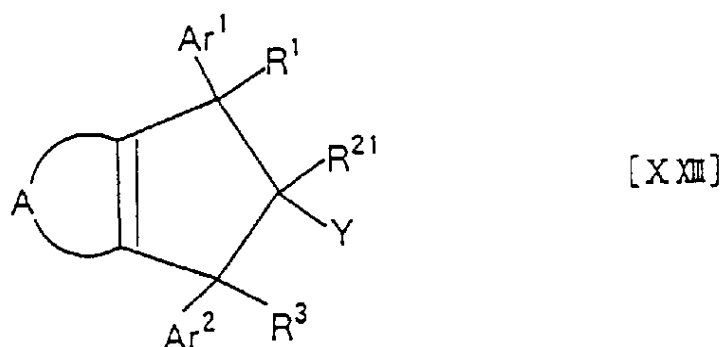


[式中, Ar^1 、 Ar^2 、 A 和 Y 的定义同上]
表示的本发明化合物。

将化合物[XVII]、[XIX]和它们的前体或化合物[XX]在 THF、 Et_2O 、DMF、DMSO 等溶剂中, 于 $-100^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$, 在 BuLi、LDA、NaH 等碱的存在下, 与通式



[式中, R^{21} 表示 $C_1 \sim C_6$ 烷基, X 表示离去基团]
表示的化合物反应, 然后, 根据需要, 进行适当的官能团转换, 可制造通式



[式中, Ar^1 、 Ar^2 、 A 、 R^1 、 R^{21} 、 R^3 和 Y 的定义同上]
表示的本发明化合物。

4) 将化合物[V]在四氢呋喃、乙醚、二甲氧基乙烷、DMF、DMSO 等溶剂中, 于 $-78^{\circ}C \sim$ 室温下, 在 TEA 等有机碱、氢化钠等金属氢化物或 BuLi、LDA 等碱的共存下, 与三氟甲磺酸酐等磺酸酐反应, 转

换成相应的磺酰氧基环戊二烯衍生物,再与通式

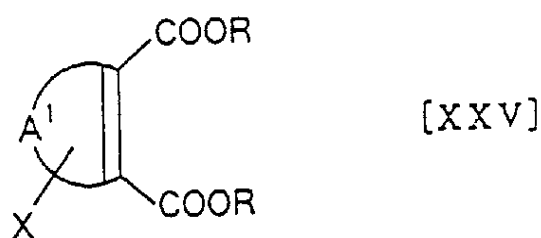


[式中, Ar^{11} 和 Met 的定义同上]

表示的有机金属试剂反应,然后通过双键还原及其它根据需要而进行的官能团转换,可合成通式[XXI]表示的本发明化合物。

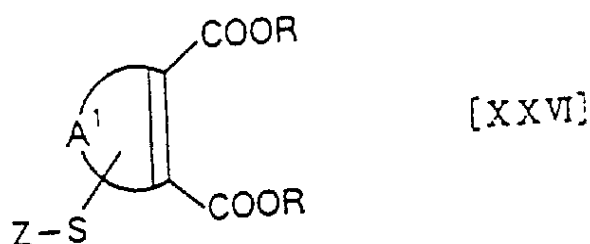
5)在本发明化合物[I]中的A与邻接的碳碳双键一起形成的芳香杂环上具有定义同上的取代基的化合物,可使用式[II]、[VI]和[X]表示的芳香杂环上具有取代基的化合物作为原料,通过上述1)~4)方法加以合成,也可以用下述方法合成。

将通式

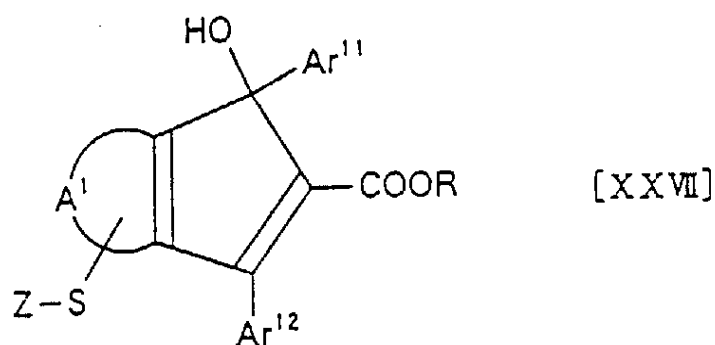


[式中, X 表示离去基团, A' 和 R 的定义同上]

的化合物在甲醇、THF、乙醚、苯、甲苯等适当的惰性溶剂中,于氮或氩气等惰性气体的气流下,与甲硫醇盐等烷硫醇盐或苯硫酚盐等芳基硫酚盐反应,制成通式

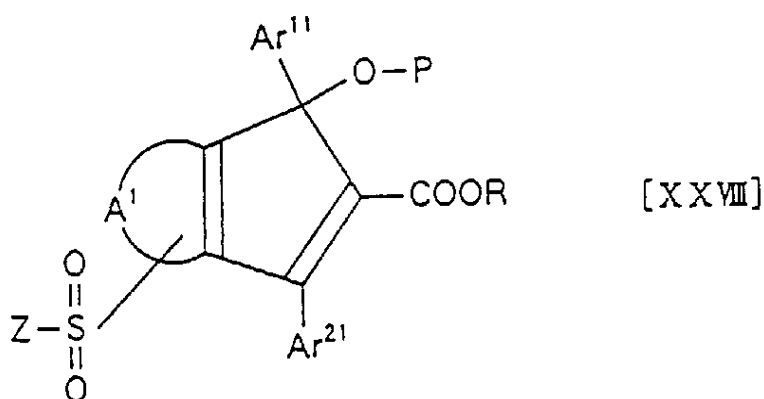


[式中, Z 表示 $C_1 \sim C_6$ 烷基或芳基, A^1 和 R 的定义同上]
表示的硫化物。将该二酯化合物[XXVI]转换成通式[X]表示的酸酐,再用上述方法将其转换成通式



[式中, A^1 、 Ar^{11} 、 Ar^{12} 、R 和 Z 的定义同上]
表示的醇化合物。

用三甲基硅基乙氧基甲基等适当的保护基团将该醇化合物[XXVII]的羟基保护后,使其结合在芳香杂环上的硫原子与 mCPBA 等氧化剂反应,制成通式



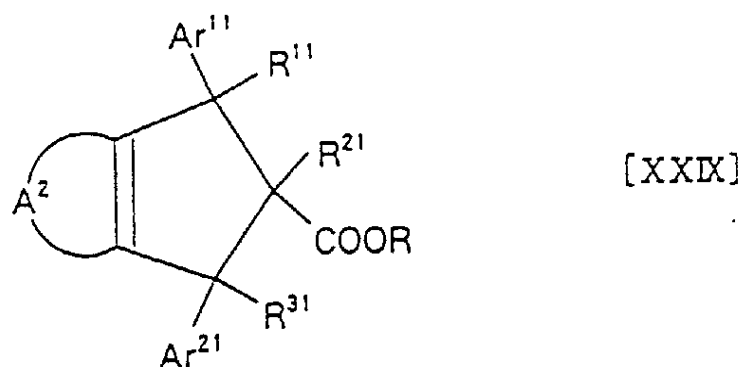
[式中, P 表示保护基团, A^1 、 Ar^{11} 、 Ar^{21} 、R 及 Z 的定义同上]
表示的磺酰基化合物。

于 $-100^\circ C \sim$ 室温下,将化合物[XXVIII]在 THF、乙醚等惰性溶剂中与有机锂试剂、氨基化锂、硫醇盐、醇盐等亲核试剂反应,置换芳香杂环上的磺酰基,然后,通过上述各反应,可制造本发明化合物[I]。

6) 在本发明化合物 [I] 中, 具有下述定义:

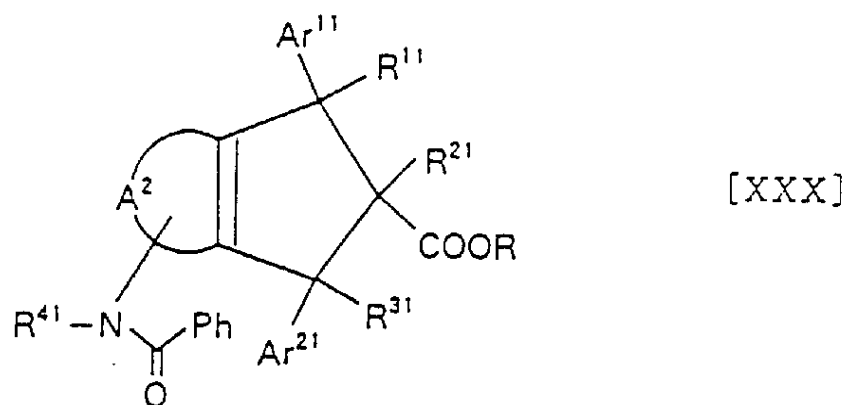
A 和邻接的碳碳双键一起形成的芳香杂环含至少一个氮原子, 该芳香杂环上还可有氨基、在烷基部分可有羟基取代的-或二 $C_1 \sim C_6$ 烷基氨基、在烷基或亚烷基部分可有羟基取代的 $C_3 \sim C_8$ 环烷基氨基、在烷基或亚烷基部分可有羟基取代的 $C_3 \sim C_8$ 环烷基 $C_1 \sim C_6$ 烷基氨基、在烷基或亚烷基部分可有羟基取代的 $N-(C_1 \sim C_6 \text{ 烷基})-N-(C_3 \sim C_8 \text{ 环烷基})$ 氨基、在烷基部分可有羟基取代的 $N-(C_1 \sim C_6 \text{ 烷基})-N-(\text{芳酰基})$ 氨基或亚烷基部分可有羟基取代的 $C_4 \sim C_7$ 环状亚氨基的化合物可通过上述 1)~5) 方法合成, 也可用下述方法合成。

将通式



[式中, A^2 表示 A 或其合成等价体中, 芳香杂环至少含 1 个氮原子者, Ar^{11} 、 Ar^{21} 、 R^{11} 、 R^{21} 、 R^{31} 和 R 的定义同上]

表示的化合物在二氯甲烷、氯仿等溶剂中, 于 $-40^\circ\text{C} \sim$ 室温下与间氯过苯甲酸、高碘酸钠等氧化剂反应, 制得相应的杂环 N-氧化物, 然后, 将该 N-氧化物在二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、DMF 等溶剂中, 于室温~溶剂的沸点温度下与另外通过将伯胺的 N-苯甲酰化物与氯化亚砷或五氯化磷在无溶剂的情况下或在苯、甲苯等惰性溶剂中, 于室温~加热回流温度下反应而制成的 N-卤代亚胺(当该 N-卤代亚胺的原料伯胺具有取代基羟基时, 最好将该羟基用乙酰基、苄基、苯甲酰基等适当的保护基团先予以保护)反应, 合成通式



[式中, R^{41} 表示可被已保护的羟基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基, A^2 、 Ar^{11} 、 Ar^{21} 、 R^{11} 、 R^{21} 、 R^{31} 和 R 的定义同上]

表示的化合物。在进行上述反应时,最好 N-卤代亚胺与 N-氧化物的当量比为 5~30 : 1,并在反应条件中,有 10~50 当量的碳酸氢钾、氟化铯等无机碱共存。

将化合物 [XXX] 在甲醇、1,4-二噁烷等溶剂中,与氢氧化钠等碱反应,除去 N 上的苯甲酰基,然后,通过去掉 R^{41} 上羟基的保护基团、由分子内或分子间的亲核取代反应或分子内或分子间还原烷基化等进行的 NH 基的烷基化、NH 基的芳酰化以及上述各反应,可制得本发明化合物 [I]。亲核取代反应最好使用 1,6-亚己基二硅氨基锂、LDA 等分子体积大的强碱,在 THF、乙醚等溶剂中、于 $-78^\circ\text{C} \sim$ 室温下,与烷基溴、烷基碘等烷基卤反应。当在分子内进行该取代反应时,将所希望的位置上的羟基转换成卤化物等离去基团后,与上述同样,进行亲核取代反应即可。进行还原烷基化时,在甲酸、氰基硼氢化钠等还原剂的共存下,与甲醛水、乙醛等反应。反应温度最好为 $-20^\circ\text{C} \sim$ 溶剂的沸点温度。进行分子内反应时,将所希望的位置上的羟基选择性氧化,转换成醛等后,再进行与分子间反应同样的反应即可。

在本发明化合物 [I] 中,迄今未对其制造方法作详细说明的化合物,可根据需要,将上述各反应及实施例中所述官能团转换反应、

保护及去保护反应等组合使用而加以制造。

上述制备方法中的反应中间体及目的产物可通过公知的纯化方法(例如,重结晶、再沉淀、分配操作、正相或反相层析或离子交换层析等)进行纯化。

下面,描述本发明的芳香杂环稠合环戊烯衍生物对内皮素的拮抗作用。

对内皮素与 ET_A 受体结合的抑制试验

将猪的大动脉平滑肌组织在 4℃ 下,于 10mM MOPS 的 pH7.4 缓冲液中用匀浆器(polytron)匀浆化。在匀浆中加入蔗糖至 20% 的浓度,以 1000×g 离心 15 分钟后,将上清液再以 10000×g 离心 15 分钟,然后,取其上清液再以 90000×g 离心 40 分钟。将所得沉淀悬浮在 5mM HEPES/Tris pH7.4 缓冲液中,配制成浓度为 25mg/mL 的膜悬浮液。

将该膜悬浮液 16μL 加入 50mM Tris/HCl pH7.4 缓冲液 A(含 10μM 氯化钙、10μM 氯化镁、0.1mM PMSF、1μM 抑胃肽 A、2μM 亮肽素、1mM 的 1,10-二氮杂菲、0.1% 牛血清白蛋白)340μL 中。在这种悬浮液中,分别加入(A)4μL 非标记的内皮素-1(非特异结合用),使其在悬浮液中的最终浓度为 0.2μM,(B)4μL 缓冲液 A(全结合用),(C)4μL 试验化合物,使其在悬浮液中的最终浓度为 1.1μM,然后,向每一悬浮液中,再分别加入¹²⁵I-内皮素-1(12000~18000cpm)40μL。将这些混合物在 25℃ 保温 4 小时,用玻璃滤器 GF/C 过滤,再用 pH7.4 的 5mM HEPES/Tris(含 0.3% 牛血清白蛋白)洗涤后,测定玻璃滤器上的放射能量,由下式求出本发明化合物为 1.1μM 时对¹²⁵I-内皮素-1 结合的抑制率 D(%)。

$$D(\%) = 100 \frac{(C)-(A)}{(B)-(A)} \times 100$$

上述各试验均进行三次。

本发明的代表性化合物之一的实施例 2 的化合物 2-对映体 A 在浓度为 $1.1\mu\text{M}$ 的情况下对内皮素与 ET_A 受体结合的抑制率为 99%。

对内皮素与 ET_B 受体结合的抑制试验

将猪的小脑在 4°C 下,于 10mM MOPS 的 $\text{pH}7.4$ 缓冲液中用匀浆器(polytron)匀浆化。在匀浆中加入蔗糖至 20% 的浓度,以 $1000\times g$ 离心 15 分钟后,将上清液再以 $10000\times g$ 离心 15 分钟,然后,取其上清液再以 $90000\times g$ 离心 40 分钟。将所得沉淀悬浮在 5mM HEPES/Tris $\text{pH}7.4$ 缓冲液中,配制成浓度为 3.3mg/mL 的膜悬浮液。

将该膜悬浮液 $16\mu\text{L}$ 加入 50mM Tris/HCl $\text{pH}7.4$ 缓冲液 A(含 $10\mu\text{M}$ 氯化钙、 $10\mu\text{M}$ 氯化镁、 0.1mM PMSF、 $1\mu\text{M}$ 抑胃肽 A、 $2\mu\text{M}$ 亮肽素、 1mM 的 1,10-二氮杂菲、 0.1% 牛血清白蛋白) $340\mu\text{L}$ 中。在这种悬浮液中,分别加入(A) $4\mu\text{L}$ 非标记的内皮素-1(非特异结合用),使其在悬浮液中的最终浓度为 $0.2\mu\text{M}$, (B) $4\mu\text{L}$ 缓冲液 A(全结合用), (C) $4\mu\text{L}$ 试验化合物,使其在悬浮液中的最终浓度为 $1.1\mu\text{M}$, 然后,向每一悬浮液中,再分别加入 ^{125}I -内皮素-1($12000\sim 18000\text{cpm}$) $40\mu\text{L}$ 。将这些混合物在 25°C 保温 4 小时,用玻璃滤器 GF/C 过滤,再用 $\text{pH}7.4$ 的 5mM HEPES/Tris(含 0.3% 牛血清白蛋白)洗涤后,测定玻璃滤器上的放射能量,由下式求出本发明化合物为 $1.1\mu\text{M}$ 时对 ^{125}I -内皮素-1 结合的抑制率 D(%)。

$$D(\%) = 100 \frac{(C)-(A)}{(B)-(A)} \times 100$$

上述各试验均进行三次。

本发明的代表性化合物之一的实施例 2 的化合物 2-对映体 A 在浓度为 $1.1\mu\text{M}$ 的情况下对内皮素与 ET_B 受体结合的抑制率为 80%。

对离体的猪冠状动脉标本中内皮素诱发的收缩的作用

取出猪的冠状动脉,制成宽 1mm、长 10mm 的螺旋状标本。将剥离了内皮细胞的标本悬垂在装满用 95%O₂、5%CO₂ 的混合气体饱和了的克-汉二氏溶液的 5mL 的马格纳斯氏管中,等比例地测量和记录张力变化。

将内皮素-1 累积性地加入马格纳斯氏管中,检测本发明化合物对所得用量反应曲线的影响。在添加内皮素-1 之前 20 分钟,往马格纳斯氏管内加入本发明化合物至最终浓度为 10 μ M。

本发明的代表性化合物之一的实施例 2 的化合物 2 在浓度为 10 μ M 时,使内皮素-1 的用量反应曲线显著右移,但对最大反应没有影响。另外,将该化合物单独给药时,对上述血管标本无任何影响。如上所述,本发明化合物对上述血管标本中内皮素诱发的收缩具有显著的拮抗作用。

对内皮素与人内皮素受体的结合的抑制试验

将人成神经细胞瘤(SK-N-MC 细胞)和人 Girardi 心脏细胞(均由大日本制药公司购得)在含胎牛血清的最低限度的必需培养基中培养。收集培养过的细胞,用匀浆器(polytron)在 4℃下,于含 154mM NaCl、10mM KCl、0.8mM CaCl₂ 和 20%蔗糖的 10mM MOPS 缓冲液(pH7.4)中匀浆化,将匀浆以 1000 $\times$ g 离心 15 分钟。将上清液在 4℃、100,000 $\times$ g 再离心 1 小时。所得沉淀用 5mM HEPES/Tris 缓冲液(pH7.4)洗涤,制成膜样品。将该膜样品加入含 0.1mM PMSF、1 μ M 抑胃肽 A、2 μ M 亮肽素、1mM 1,10-二氮杂菲、1mM EDTA、10 μ M CaCl₂、10 μ M MgCl₂ 和 0.1%牛血清白蛋白的总量为 0.4ml 的 50mM Tris/HCl 缓冲液(pH7.4)中,并加入试验化合物或溶剂(1%DMSO),与¹²⁵I-内皮素-1 一起温培。4 小时后,往反应液中加入含 0.3%牛血清白蛋白的冷却了的 5mM HEPES/Tris 缓冲液(pH7.4,缓冲液 A)。用 Whatman GF/C 玻璃滤器分离结合

的或游离的 ^{125}I -内皮素-1。过滤后,用缓冲液A洗涤滤器,并用 γ 射线计数器测定滤器上的放射能量。在200nM内皮素的存在下测定非特异性结合。并测定在浓度为1.1 μM 时试验化合物对 ^{125}I -内皮素-1特异性结合的抑制率(%)。

作为本发明的代表性化合物的实施例2的化合物对 ET_A 、 ET_B 受体与 ^{125}I -内皮素-1结合的抑制率分别为99%和80%。

对离体的兔肠骨动脉标本中内皮素诱发的收缩的作用

取出兔的肠骨动脉,制成宽1mm、长10mm的螺旋状标本。将剥离了内皮细胞的标本悬垂在装满用95% O_2 、5% CO_2 的混合气体饱和了的克-汉二氏溶液的5mL的马格纳斯氏管中,等比例地测量和记录张力变化。

将内皮素-1累积性地加入马格纳斯氏管中,检测本发明化合物对所得用量反应曲线的影响。在添加内皮素-1之前20分钟,往马格纳斯氏管内加入本发明化合物。

作为本发明的代表性化合物之一的实施例2的化合物2在浓度为0.1~10 μM 时,使内皮素-1的用量反应曲线显著右移,但对最大反应没有影响。另外,将该化合物单独给药时,对上述血管标本无任何影响。如上所述,本发明化合物对上述血管标本中内皮素诱发的收缩具有显著的拮抗作用。

对大鼠口服投药后的血浆中的浓度

预选对SD系雄性大鼠(8周龄, $n=3$)进行颈动脉套管插入手术,术后,使其绝食一晚,然后用于实验。将本发明代表性化合物之一的实施例2的化合物2悬浮于0.5%甲基纤维素溶液中,用管饲法将该悬浮液以10mg/kg体重的剂量强制性地灌入大鼠胃内。在投药前和投药1和8小时后,从颈动脉套管取出全血120 μl ,进行冷却离心分离(6000rpm,10分钟,4 $^\circ\text{C}$),制得血浆。在该血浆10 μl 中加入乙醇40 μl ,进行冷却离心分离(10000rpm,10分钟,4 $^\circ\text{C}$)以获得上清

液。在除去了蛋白的上清液 40 μ l 中加入 0.2%TFA40 μ l 进行混和,然后用 HPLC 加以分析,测定活性成分即实施例 2 的化合物 2-对映体 A 的浓度。

测试条件

分析柱:Chiracel OD-R(Daicel 化学工业公司产品, ϕ 4.6mm $\times$ 250mm)

移动相:0.1%TFA-水/0.1% TFA-乙腈=75/25

流速:1.0ml/min 柱温:40 $^{\circ}$ C

注入量:50 μ l 检测:UV(276nm)

将本发明代表性化合物即实施例 2 的化合物 2 口服投药 1 和 8 小时后,其活性成分对映体 A 在血浆中的浓度分别为 $8.77 \pm 3.52 \mu\text{g/ml}$ 和 $2.11 \pm 0.37 \mu\text{g/ml}$ 。

上述实验表明,本发明化合物具有显著的口服吸收性和血中持续性。

这样,本发明化合物对内皮素受体具有优异的内皮素拮抗作用,在医药领域,可用作血管扩张剂和支气管扩张剂,还可成为高血压症、肺高血压症、雷诺病、急性肾衰竭、心肌梗塞、心绞痛、脑梗塞、脑血管痉挛、动脉硬化症、气喘、胃溃疡、糖尿病、再狭窄症、前列腺肥大症、内毒素休克、内毒素休克诱发的多脏器衰竭或散布性血管内凝固和/或环孢子菌素诱发的肾功能障碍或高血压等的治疗药。当用作上述疾病的治疗剂时,本发明化合物既可单独使用,也可与其它治疗药合用。

将本发明化合物与本领域公知的固体或液体赋形剂载体混合,可制成适宜于胃肠外投药、口服或外用的药剂剂型而加以使用。药剂剂型的例子有例如注射剂、吸入剂、糖浆剂或乳剂等液剂、如片剂、胶囊剂、粒剂等固形剂、如软膏、栓剂等外用剂等。另外,还可以根据需要,在这些制剂中加入助剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、吸收促进剂或

表面活性剂等通常使用的添加剂。添加剂的例子有注射用蒸馏水、林格氏溶液、葡萄糖、蔗糖糖浆、明胶、食用油、可可脂、乙二醇、蔗糖、玉米淀粉、硬脂酸镁或滑石粉等。

作为内皮素拮抗物质的本发明化合物的投药量视投药方法、患者年龄、体重和被治疗的患者的状态等而异,对成人的代表性投药方法是口服或胃肠外投药,给成人患者口服时,剂量为每日 0.1~100mg/Kg 体重,胃肠外投药时,剂量为每日 0.01~10mg/Kg 体重。

下面结合实施例更详细地说明本发明,但本发明并不仅限于这些实施例。

实施例 1

6-乙氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(化合物 1)

(1) 2-(4-甲氧苯基羰基)-3-吡啶羧酸

在吡啶-2,3-二羧酸酐(1.0g, 6.7mmol)在四氢呋喃(15ml)中的溶液中,于-78℃下滴加 4-甲氧苯基镁化溴在四氢呋喃中的溶液(0.89M, 8.0ml, 7.1mmol)。在同温度下搅拌 1 小时后,加入饱和氯化铵水溶液(20ml)以停止反应,用 1N 盐酸稀释混合物,然后用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥有机层,蒸去溶剂,将所得的残渣用硅胶柱层析(Merck 公司产品,硅胶 60/氯仿:甲醇=10/1)进行纯化,得到无色固体的 2-(4-甲氧苯基羰基)-3-吡啶羧酸(479mg)。

(2) 2-(4-甲氧苯基羰基)-3-吡啶羰基丙二酸二乙酯

将氯化亚砷(11.0ml)加入 2-(4-甲氧苯基羰基)-3-吡啶羧酸(475mg, 1.85mmol)中,90℃下加热搅拌 2 小时。减压浓缩反应液,将残渣溶解在无水四氢呋喃中。减压浓缩该溶液,并在减压下干燥残渣。将残渣溶解在无水四氢呋喃(6.0ml)-无水乙醚(1.0)混合溶剂中,并加入按文献记载的方法[J. Am. Chem. Soc. 68, 1386-1388 (1946)]制备的镁基丙二酸二乙酯(2.0M 乙醚溶液, 1.0ml),在 45℃

下反应 1.5 小时。加入 1N 盐酸(10ml)以停止反应后,用水稀释混合物,再用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥,减压浓缩,得 2-(4-甲氧苯羰基)-3-吡啶羰基丙二酸二乙酯,该化合物可直接用于下面的反应而不需进一步的纯化。

(3) 6-乙氧羰基-5-氧代-7-(4-甲氧苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶

在(2)所得的 2-(4-甲氧苯羰基)-3-吡啶羰基丙二酸二乙酯中加入 5%碳酸钠水溶液(10ml),加热回流 10 分钟。放冷后,滗去上清液。用水稀释该水层,再用乙酸乙酯萃取。另外,在残渣中加入水,加热回流,放冷后,用饱和氯化钠水溶液稀释后,用乙酸乙酯萃取。合并乙酸乙酯层,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩,将得到的残渣用硅胶柱层析(Merck 公司产品,硅胶 60/己烷:乙酸乙酯=3:1→2:1→1:1)进行纯化,得到橙色油状物 6-乙氧羰基-5-氧代-7-(4-甲氧苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶(215mg)。

(4) 6-乙氧羰基-5-羟基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶

冰冷下,往 6-乙氧羰基-5-氧代-7-(4-甲氧苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶(208mg, 0.67mmol)在四氢呋喃(5.0ml)中的溶液中滴加 3,4-亚甲二氧苯基镁化溴(1.08M 四氢呋喃溶液, 0.8ml, 0.86mmol),同温下搅拌 30 分钟。往反应液中加入 1N 盐酸(10ml)以停止反应,用乙酸乙酯萃取混合物。将有机层用饱和食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥后,减压浓缩,得到的残渣用硅胶柱层析(Merck 公司产品,硅胶 60/己烷:乙酸乙酯=2:1)进行纯化,得到黄色泡状物 6-乙氧羰基-5-羟基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶(160mg)。

(5) 6-乙氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

往 6-乙氧羰基-5-羟基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶(130mg)在乙醇(4.0ml)中的溶液中加入浓硫酸(2滴)和 10%Pd—C(60mg),氢气氛围下,在常温常压下激烈搅拌。反应结束后,用硅藻土滤去催化剂,将滤液和洗液合并,用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得的残渣通过制备性薄层层析(Merck 公司产品,硅胶 60F₂₅₄/己烷:乙酸乙酯=1:1)进行纯化,得到淡黄色油状物 6-乙氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(23mg)。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.69 (3H, t, J = 7.2Hz), 3.46 (2H, q, J = 7.2Hz), 3.78 (3H, s), 3.88 (1H, t, J = 7.6Hz), 4.70 (1H, d, J = 7.6Hz), 4.79 (1H, d, J = 7.6Hz), 5.94 (1H, d, J = 1.5Hz), 5.95 (1H, d, J = 1.5Hz), 6.76-6.88 (5H, m), 7.17 (1H, dd, J = 4.8Hz, 7.6Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.9Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.6Hz), 8.51 (1H, d, J = 4.8Hz)

Rf 值:0.45(Merck 公司产品,硅胶 60F₂₅₄/己烷:乙酸乙酯=1:1)

实施例 2

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(化合物 2)

往由实施例 1 得到的 6-乙氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(20mg,0.048mmol)在甲醇(1.0ml)中的溶液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.2ml),室温下搅拌 18

溶液调至酸性,用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤有机层后,用无水硫酸钠干燥,减压蒸去溶剂,得到淡黄色固体(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(16mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.15 (1H, t, $J = 10.1\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 4.52 (1H, d, $J = 10.1\text{Hz}$), 4.53 (1H, d, $J = 10.1\text{Hz}$), 6.01 (2H, s), 6.77 (1H, dd, $J = 1.7\text{Hz}$, 7.7Hz), 6.84-6.91 (4H, m), 7.15-7.26 (4H, m), 8.33 (1H, d, $J = 4.1\text{Hz}$)

R_f 值:0.22(Merck 公司产品,硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

化合物 2 是 1:1 的对映体混合物(外消旋体)。可通过使用光学活性柱的反相高速液相层析(Daicel 化学工业公司产品,手性 OD-R, $\phi 4.6\text{mm} \times 250\text{mm}$, 流速:1.0ml/min, 0.1%TFA-水/0.1%TFA-乙腈=75/25, 柱温:40℃)将这些对映体分离。

保留时间:化合物 2-对映体 A:9.8 分

化合物 2-对映体 B:12.1 分

下述实施例 3~18 的化合物可按与实施例 1 和 2 同样的方法合成。

实施例 3

6-乙氧羰基-5,7-二苯基环戊烯并[1,2-b]吡啶

实施例 4

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5,7-二苯基环戊烯并[1,2-b]吡啶

实施例 5

6-乙氧羰基-5,7-二(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

实施例 6

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5,7-二(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(C_{23}H_{21}O_4N+H)^+$ 计):

计算值: 376.1549

测定值: 376.1536

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3.33 (1H, dd, $J = 9.6Hz, 10.0Hz$), 3.79 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.63 (1H, d, $J = 9.6Hz$), 4.71 (1H, d, $J = 9.6Hz$), 6.89 (2H, d, $J = 8.8Hz$), 6.90 (2H, d, $J = 8.8Hz$), 7.12 (1H, dd, $J = 4.6Hz, 8.6Hz$), 7.19 (2H, d, $J = 8.8Hz$), 7.20 (2H, d, $J = 8.8Hz$), 7.21-7.30 (1H, m), 8.46 (1H, dd, $J = 1.4Hz, 4.6Hz$)

R_f 值: 0.29 (Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 10:1)

实施例 7

6-乙氧羰基-5,7-二(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

实施例 8

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5,7-二(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

实施例 9

6-乙氧羰基-7-(3,4-亚甲二氧苯基)-5-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

实施例 10

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-(3,4-亚甲二氧苯基)-5-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

熔点:195~205℃

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{23}H_{19}O_5N+H)^+$ 计):

计算值:390.1341

测定值:390.1338

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3.30 (1H, dd, $J = 9.8Hz, 10.1Hz$), 3.82 (3H, s), 4.61 (1H, d, $J = 9.7Hz$), 4.68 (1H, d, $J = 10.1Hz$), 5.92 (2H, s), 6.68 (1H, d, $J = 1.3Hz$), 6.74 (1H, dd, $J = 1.3Hz, 7.9Hz$), 6.79 (1H, d, $J = 7.9Hz$), 6.90 (2H, d, $J = 8.8Hz$), 7.13 (1H, dd, $J = 4.9Hz, 7.7Hz$), 7.19 (2H, d, $J = 8.8Hz$), 7.28 (1H, dd, $J = 1.6Hz, 7.7Hz$), 8.48 (1H, dd, $J = 1.6Hz, 4.9Hz$)

Rf 值:0.25(Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=20:1)

实施例 11

6-乙氧羰基-5-苯基-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

实施例 12

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5-苯基-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{22}H_{19}O_3N+H)^+$ 计):

计算值:346.1443

测定值:346.1444

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3.38 (1H, t, $J = 9.8Hz$), 3.78 (3H, s), 4.68 (1H, d, $J = 9.8Hz$), 4.73 (1H, d, $J = 9.8Hz$), 6.89 (2H, d, $J = 8.8Hz$), 7.12 (1H, dd, $J = 4.9Hz, 8.6Hz$), 7.19 (2H, d, $J = 8.8Hz$), 7.20-7.40 (6H, m), 8.47 (1H, dd, $J = 1.5Hz, 4.9Hz$)

Rf 值:0.36(Merck 公司产品,硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

实施例 13

6-乙氧羰基-7-苯基-5-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

实施例 14

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-苯基-5-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

实施例 15

6-乙氧羰基-5-苯基-7-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

实施例 16

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5-苯基-7-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

实施例 17

6-乙氧羰基-7-苯基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

实施例 18

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-苯基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

高分辨 FAB-MS(m/e, 以(C₂₂H₁₇O₄N+H)⁺计):

计算值:360.1236

测定值:360.1225

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.35 (1H, t, J = 9.7Hz), 4.63 (1H, d, J = 9.7Hz), 4.75 (1H, d, J = 9.7Hz), 5.97 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 1.7Hz), 6.77 (1H, dd, J = 1.7Hz, 8.0Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.14 (1H, dd, J = 5.5Hz, 8.3Hz), 7.20-7.40 (6H, m), 8.48 (1H, dd, J = 1.7Hz, 5.5Hz)

Rf 值:0.47(Merck 公司产品,硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

下述实施例 19 和 20 的化合物可用吡啶-3,4-二羧酸酐作为原料代替吡啶-2,3-二羧酸酐,按与实施例 1 和 2 同样的方法合成。

实施例 19

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-(3,4-亚甲二氧苯基)-5-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-c]吡啶

熔点:190-192℃

高分辨 FAB-MS(m/e,以(C₂₃H₁₉O₅N+H)⁺计):

计算值:390.1341

测定值:390.1354

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.18 (1H, t, J = 10.2Hz), 3.75 (3H, s), 4.54 (1H, d, J = 10.2Hz), 4.60 (1H, d, J = 10.2Hz), 6.02 (2H, s), 6.79-6.82 (2H, m), 6.89 (1H, s), 6.89-6.94 (1H, m), 6.93 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.00 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 4.8Hz), 12.41 (1H, s)

Rf 值:0.49(Merck 公司产品,硅胶 60F₂₅₄/二氯甲烷:甲醇=8:1)

实施例 20

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-c]吡啶

熔点:187℃(分解)

高分辨 FAB-MS(m/e,以(C₂₃H₁₉O₅N+H)⁺计):

计算值:390.1341

测定值:390.1347

^1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.18 (1H, t, $J = 10.6\text{Hz}$), 3.76 (3H, s), 4.55 (1H, d, $J = 10.6\text{Hz}$), 4.59 (1H, d, $J = 10.6\text{Hz}$), 6.01 (2H, s), 6.79 (1H, dd, $J = 1.7\text{Hz}$, 8.1Hz), 6.82-6.90 (3H, m), 6.93 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.26 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J = 4.6\text{Hz}$)

下述实施例 21—24 的化合物可用相应的 6-取代吡啶-2,3-二羧酸酐或其保护体作为原料,按与实施例 1 和 2 同样的方法合成。

实施例 21

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-2-丙氧基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N} + \text{H})^+$ 计):

计算值:448.1760

测定值:448.1778

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 0.94 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.68 (2H, sext, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.21 (1H, t, $J = 9.3\text{Hz}$), 3.81 (3H, s), 4.00-4.18 (2H, m), 4.51 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$), 4.64 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$), 5.94 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.70 (1H, s), 6.71-6.80 (2H, m), 6.87 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$)

R_f 值:0.44(Merck 公司产品,硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=20:1):

实施例 22

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-2-甲基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧

苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

熔点:192-194℃

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(C_{24}H_{21}O_5N+H)^+$ 计):404

1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 2.35 (3H, s), 3.08 (1H, t, $J=10.0Hz$), 3.74 (3H, s), 4.46 (2H, t, $J=10.0Hz$), 6.00 (2H, s), 6.75 (1H, dd, $J=1.6Hz, 8.0Hz$), 6.81 (1H, d, $J=1.6Hz$), 6.87-6.91 (3H, m), 7.04 (1H, d, $J=7.8Hz$), 7.11-7.17 (3H, m),

Rf 值:0.29(Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=20:1)

实施例 23

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-2-丁基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

实施例 24

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-2-乙氧甲基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

实施例 25

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶 N-氧化物

往由实施例 2 得到的(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(27.3mg, 0.0701mmol)在氯仿-甲醇(10:1)(2.8ml)中的溶液中加入间氯过苯甲酸(24.1mg, 0.14mmol), 室温下搅拌 9 小时。减压浓缩反应液, 将所得的残渣通过制备性薄层层析(Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇:乙酸=30:1:1)进行纯化, 所得的固体用二氯甲烷(20ml)/水(2ml)进行分配。将有机层用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩溶液, 得

到淡紫色粉末(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶 N-氧化物(21.9)。

熔点:130-134℃

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{23}H_{19}O_6N+H)^+$ 计):406

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3.24 (1H, t, $J = 5.1Hz$), 3.77 (3H, s), 4.87 (1H, d, $J = 5.1Hz$), 5.01 (1H, d, $J = 5.1Hz$), 5.91 (2H, s), 6.65-6.61 (2H, m), 6.67-6.73 (1H, m), 6.82-6.88 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.23 (1H, d, $J = 7.8Hz$), 7.31 (1H, dd, $J = 6.4Hz, 7.8Hz$), 8.20 (1H, d, $J = 6.4Hz$)

Rf 值:0.28(Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇: 乙酸 = 30:1:1)

实施例 26

(5RS,6SR,7SR)-6-氨基甲酰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

将实施例 2 得到的(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(27.3mg, 0.0701mmol)、HOBT·H₂O(10.7mg, 0.0700mmol)和氯化铵(7.5mg, 0.14mmol)悬浮在 DMF(0.70ml)中, 冰冷下加入 EDCI·HCl(16.1mg, 0.084mmol), 再加入 TEA(20 μ L, 0.14mmol), 室温下搅拌 3.5 小时。往反应悬浮液中加入二氯甲烷(0.70ml), 室温下再搅拌 1.5 小时。减压浓缩反应混合液, 将残渣溶解于乙酸乙酯中。用水(2ml)和饱和食盐水(2ml)洗涤该溶液, 再用无水硫酸钠干燥。将减压浓缩所得的残渣通过制备性薄层层析(Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 10:1)进行纯化, 得到无色粉末(5RS,6SR,

7SR)-6-氨基甲酰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(25.5mg)。

熔点:200-203℃

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{23}H_{20}O_4N_2 + H)^+$ 计):389

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3.01 (1H, t, $J = 10.1Hz$), 3.80 (3H, s), 4.67 (1H, d, $J = 10.1Hz$), 4.69 (1H, d, $J = 10.1Hz$), 4.91 (1H, brs), 5.23 (1H, brs), 5.94-6.00 (2H, m), 6.72-6.74 (1H, m), 6.79-6.82 (2H, m), 6.88-6.94 (2H, m), 7.09-7.15 (1H, m), 7.18-7.23 (2H, m), 7.28-7.34 (1H, m), 8.44-8.48 (1H, m)

Rf 值:0.66(Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

实施例 27

(5RS,6SR,7SR)-6-甲磺酰氨基羧基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

将实施例 2 得到的(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(23.4mg, 0.0601mmol)、甲磺酰胺(14.4mg, 0.151mmol)和 DMAP(8.8mg, 0.72mmol)溶解在 DMF(0.60ml)中, 冰冷下加入 EDCI·HCl(40.4mg, 0.21mmol), 室温下搅拌 78 小时。真空泵减压下蒸去溶剂, 将残渣分配在乙酸乙酯-水中。用乙酸乙酯萃取水层, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩。将残渣通过制备性薄层层析(Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)进行纯化, 得到无色粉末(5RS,6SR,7SR)-6-甲磺酰氨基羧基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(17.0mg)。

熔点:113-118℃

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{24}H_{22}O_6N_2S+H)^+$ 计): 467

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3.06 (1H, t, $J = 10.1Hz$), 3.21 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.69 (2H, d, $J = 10.0Hz$), 5.95-6.05 (2H, m), 6.68-6.86 (3H, m), 6.90-6.98 (2H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 7.28-7.34 (1H, m), 8.44-8.50 (1H, m)

Rf 值: 0.58 (Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 10:1)

实施例 28

(5RS, 6SR, 7SR)-6-(4-异丙苯磺酰氨基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

使用 4-异丙苯磺酰胺, 按与实施例 27 相同的方法合成。

熔点: 104-110°C

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{32}H_{30}O_6N_2S+H)^+$ 计): 571

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 1.31 (6H, d, $J = 6.9Hz$), 2.94 (1H, t, $J = 10.2Hz$), 3.04 (1H, sept, $J = 6.9Hz$), 3.82 (3H, s), 4.51 (1H, d, $J = 10.2Hz$), 4.54 (1H, d, $J = 10.2Hz$), 5.95-6.02 (2H, m), 6.57 (1H, d, $J = 1.7Hz$), 6.62 (1H, dd, $J = 1.7Hz, 8.0Hz$), 6.77 (1H, d, $J = 8.0Hz$), 6.84-6.92 (2H, m), 6.96-7.04 (2H, m), 7.08-7.14 (1H, m), 7.24-7.30 (1H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.87-7.93 (2H, m), 8.42-8.46 (1H, m)

Rf 值: 0.69 (Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 10:1)

实施例 29

6-羧基-5-羟基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊-1,3-二

烯并[2,1-b]吡啶

使用实施例 1-(4)中所得的 6-乙氧羰基-5-羟基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶,按与实施例 2 相同的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 3.88 (3H, s), 5.90-5.95 (2H, m), 6.74 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 7.00-7.05 (3H, m), 7.16 (1H, dd, $J = 4.9\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 7.6Hz), 8.55 (1H, dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 4.9Hz)

实施例 30

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-(2-羧甲氧基-4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

(1)2-(2-苄氧基-4-甲氧苯羰基)-3-吡啶羧酸

在 -78°C 下,用 5 分钟往吡啶-2,3-二羧酸酐(1.92g,12.9mmol)在四氢呋喃(20ml)中的溶液中加入由 2-苄氧基-4-甲氧苯基溴(3.77g,12.9mmol)和 BuLi(1.6M 己烷溶液,8.85ml,14.2mmol)在 -78°C 下制成的 2-苄氧基-4-甲氧苯基锂在四氢呋喃(10ml)中的溶液中。将混合液升温至室温,搅拌 2 小时。减压浓缩反应液,将残渣用 1N 盐酸-乙酸乙酯分配。用 1N 盐酸洗涤乙酸乙酯层,再用无水硫酸钠干燥。蒸去溶剂,将所得的残渣溶解在 1N 氢氧化钠水溶液中,用乙酸乙酯和氯仿洗涤。用浓盐酸将水层调至酸性,用乙酸乙酯萃取。用 1N 盐酸和饱和食盐水洗涤有机层,再用无水硫酸钠干燥。蒸去溶剂,将所得的残渣用氯仿和氯仿-乙醚重结晶,得到无色固体 2-(2-苄氧基-4-甲氧苯基羰基)-3-吡啶羧酸(2.03g)。

(2)6-乙氧羰基-7-(2-羟基-4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊

烯并[1,2-b]吡啶

用由(1)得到的 2-(2-苄氧基-4-甲氧苯基羰基)-3-吡啶羧酸,按与实施例 1-(2)~(5)同样的方法得到 6-乙氧羰基-7-(2-羟基-4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶。

(3) 6-乙氧羰基-7-(2-乙氧羰基甲氧基-4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

冰冷下,往由(2)得到的 6-乙氧羰基-7-(2-羟基-4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(15mg, 0.035mmol)在 DMF(1ml)中的溶液中加入氢化钠(1.60mg, 0.040mmol)在 DMF(1.0ml)中的悬浮液,冰冷下,搅拌 30 分钟,再在室温下搅拌 30 分钟。在该溶液中加入溴乙酸乙酯(5.74 μ L, 0.052mmol),室温下搅拌 12 小时,再在 50 $^{\circ}$ C 下加热搅拌 3.5 小时。往反应液中加入 1N 盐酸,用氯仿-水分配。用 1N 盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤有机层后,用无水硫酸钠干燥。蒸去溶剂,将所得的残渣通过制备性薄层层析(Merck 公司产品,硅胶 60F₂₅₄/己烷:乙酸乙酯=1:1)进行纯化,得到淡黄色固体 6-乙氧羰基-7-(2-乙氧羰基甲氧基-4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(8.8mg)。

(4)往由(3)得到的 6-乙氧羰基-7-(2-乙氧羰基甲氧基-4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(8.8mg, 0.017mmol)在甲醇(0.5ml)中的溶液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(41.4 μ L, 0.17mmol),室温下搅拌 3 天。用水稀释反应液,用乙酸乙酯洗涤。将水层用 1N 盐酸调至 pH2—3,用乙酸乙酯萃取。有机层用 1N 盐酸、饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸钠干燥。减压下蒸去溶剂,用真空泵干燥残渣,得到橙色粉末(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-(2-羧甲氧基-4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(4.9mg)。

熔点:154-156 $^{\circ}$ C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(C_{25}H_{21}O_8N+H)^+$ 计):

计算值: 464.1345

测定值: 464.1356

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3/CD_3OD = 4/1$, δ ppm): 3.66 (1H, t, $J = 10.3Hz$), 3.80 (3H, s), 4.60 (2H, ABq, $J = 16.4Hz$, $\Delta\nu = 47.0Hz$), 4.67 (1H, d, $J = 10.3Hz$), 5.10 (1H, d, $J = 10.3Hz$), 5.97 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J = 2.5Hz$), 6.55 (1H, dd, $J = 2.5Hz$, $8.3Hz$), 6.76 (1H, s), 6.80 (2H, s), 7.18 (1H, d, $J = 8.3Hz$), 7.28 (1H, dd, $J = 5.5Hz$, $7.7Hz$), 7.48 (1H, td, $J = 1.4Hz$, $7.7Hz$), 8.32 (1H, dd, $J = 1.4Hz$, $5.5Hz$)

Rf 值: 0.24 (Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇: 乙酸 = 10:1:1)

实施例 31

(5RS,6SR,7RS)-6-羧基-5-(2-羧甲氧基-4-甲氧苯基)-7-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用吡啶-3,4-二羧酸酐, 按与实施例 30 同样的方法合成。

实施例 32

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-(2-羟基-4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用由实施例 30-2 得到的 6-乙氧羰基-7-(2-羟基-4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶, 按与实施例 2 同样的方法合成。

实施例 33

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羟乙氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用 2-[(叔丁基)(二甲基)甲硅烷氧基]乙基溴,按与实施例 30-(3)、(4)同样的方法合成

实施例 34

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-甲氧乙氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

将由实施例 33 得到的(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羟乙氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶按常法转换成相应的对甲苯磺酸酯,将该对甲苯磺酸酯与甲胺反应,生成甲氨基化合物,再与实施例 2 同样,水解酯基,合成(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-甲氧乙氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶。

下述实施例 35-45 的化合物可按与上述同样的方法合成。

实施例 35

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-2-乙氧甲基-7-(4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

实施例 36

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-(4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-2-丙基环戊烯并[1,2-b]吡啶

实施例 37

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-2-异丁基-7-(4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

实施例 38

6-羧基-7-羟基-7-(4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊-1,3-二烯并[1,2-b]吡啶

实施例 39

6-羧基-5-羟基-7-(4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-2-丙基环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶

实施例 40

(5RS,6SR,7RS)-6-羧基-5-羟基-7-(4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

实施例 41

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-(4-羟基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

实施例 42

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[4-(2-羟乙氧基)苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

实施例 43

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[4-(2-甲氧乙氧基)苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

实施例 44

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-(4-羟甲基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

实施例 45

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(3-噻吩基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

实施例 46

(5RS,6SR,7SR)-7-(4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-6-(2-氧代-3H-1,2,3,5-氧硫杂二唑-4-基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用在实施例 26 合成的(5RS,6SR,7SR)-6-氨基甲酰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶,按文献记载的方法(J. Med. Chem. 36,2485-2493(1993))合成标题化合物。

实施例 47

(5RS,6SR,7SR)-6-(5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用在实施例 26 合成的(5RS,6SR,7SR)-6-氨基甲酰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶,按文献记载的方法(J. Med. Chem. 35,3691-3698(1992))合成标题化合物。

熔点:251-255℃

高分辨 FAB-MS(m/e,以(C₂₄H₁₉O₅N₃+H)⁺计):

计算值:430.1403

测定值:430.1400

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.32 (1H, t, J = 10.8Hz), 3.74 (3H, s), 4.53 (1H, d, J = 10.8Hz), 4.60 (1H, d, J = 10.8Hz), 6.02 (2H, s), 6.77 (1H, dd, J = 2.3Hz, 7.8Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.7Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.8Hz), 6.91 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.25 (1H, dd, J = 4.7Hz, 7.7Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.7Hz), 8.39 (1H, d, J = 4.7Hz), 12.56 (1H, brs)

Rf 值:0.21(Merck 公司产品,硅胶 60F₂₅₄/二氯甲烷:甲醇 = 20:1)

实施例 48

(5RS,6SR,7SR)-6-(四唑-5-基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用在实施例 26 合成的(5RS,6SR,7SR)-6-氨基甲酰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶,按文献记载的方法(J. Org. Chem. 56,2400-2404(1991))合成标题化合物。

熔点:264-266℃

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(C_{23}H_{19}O_5N_3+H)^+$ 计):

计算值: 414.1566

测定值: 414.1561

1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.71 (3H, s), 3.86 (1H, t,

$J = 10.9Hz$), 4.63 (1H, d, $J = 10.9Hz$), 4.71 (1H, d, $J = 10.9Hz$), 6.00 (2H, s), 6.66 (1H, dd, $J = 1.7Hz, 8.0Hz$), 6.85 (1H, d, $J = 1.7Hz$), 6.85 (2H, d, $J = 8.6Hz$), 6.85 (1H, d, $J = 8.0Hz$), 7.11 (2H, d, $J = 8.6Hz$), 7.25 (1H, dd, $J = 4.6Hz, 7.7Hz$), 7.30 (1H, dd, $J = 1.8Hz, 7.7Hz$), 8.40 (1H, dd, $J = 1.8Hz, 4.6Hz$)

R_f 值: 0.23 (Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/二氯甲烷: 甲醇 = 10:1)

实施例 49

(5RS,6SR,7SR)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-6-甲氧羰基-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

将由实施例(2)得到的(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶的钠盐(30mg, 0.073mmol)溶解在 DMF(1ml)中, 加入甲醇(15 μ L)。冰冷下, 加入 EDCI·HCl(21mg)和 DMAP(2mg), 室温下将反应液搅拌 12 小时后, 用乙酸乙酯和 10%柠檬酸分配。用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 硫酸镁干燥, 减压下蒸去溶剂, 得到无色粉末的标题化合物(20.2mg)。

熔点: 140-141.5 $^{\circ}C$

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(C_{24}H_{21}O_6N+H)^+$ 计):

计算值: 404.1498

测定值:404.1510

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 3.27 (1H, t, $J = 10.0\text{Hz}$), 3.64 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.59 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 4.67 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 5.92-6.01 (2H, m), 6.66-6.83 (3H, m), 6.90 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.09-7.20 (1H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.46 (1H, d, $J = 4.6\text{Hz}$)

Rf 值:0.42(Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/己烷:乙酸乙酯=1:1)

实施例 50

(5RS,6SR,7SR)-7-(2-乙氧羰基甲氧基-4-甲氧苯基)-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

(1)5-氧代-6-叔丁氧羰基-7-(2-苄氧基-4-甲氧苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶

将在实施例 30-(1)中合成的 2-(2-苄氧基-4-甲氧苯基)-3-吡啶羧酸(15.3g,42.1mmol)悬浮在 DMF(110ml)中,冰冷下加入 CDI(10.3g),将混合物在冰冷下搅拌 1.5 小时,再在室温下搅拌 1 小时。用乙酸乙酯-水分配反应液。然后用乙酸乙酯萃取水层,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层后,硫酸镁干燥。蒸去溶剂,将所得的固体溶解在无水 THF(350ml)中,将溶液冷却至 -78°C 。再在该溶液中,于 -78°C 下,滴加由乙酸叔丁酯(14ml)和 LDA(1.7M,61ml)在 -78°C 制备而成的乙酸叔丁酯的烯醇锂盐在 THF(100ml)中的溶液。将反应液在 -78°C 下搅拌 15 分钟后,加入 1NHCl(500ml)。用乙酸乙酯萃取混合物,然后用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,硫酸镁干燥。减压下蒸去溶剂,将所得的残渣溶解在二氯甲

烷中,加入硅胶(Wako gel C-200,140g),室温下搅拌混合物。滤去硅胶,用二氯甲烷和乙酸乙酯洗涤。合并滤液和洗液,然后浓缩,将所得的残渣用硅胶柱层析(Merck 公司产品,硅胶 60/二氯甲烷:丙酮=100:1~50:1)进行纯化,得到橙红色固体 5-氧代-6-叔丁氧羰基-7-(2-苄氧基-4-甲氧苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶(9.83g)。

(2) 5-羟基-6-叔丁氧羰基-7-(2-苄氧基-4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶

在-78℃下,往 5-氧代-6-叔丁氧羰基-7-(2-苄氧基-4-甲氧苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶(10.8g,25.5mmol)在 THF(100ml)中的溶液中滴加 3,4-亚甲二氧基苯基镁化溴在 THF 中的溶液(1.0M,28.0ml)。在-78℃下搅拌 45 分钟后,加入饱和氯化铵水溶液(300ml),将混合物升温至室温。用水和乙酸乙酯分配反应液,用乙酸乙酯萃取水层。合并有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤,硫酸镁干燥后,减压下蒸去溶剂。用乙酸乙酯-己烷将残渣重结晶,得到橙红色固体 5-羟基-6-叔丁氧羰基-7-(2-苄氧基-4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶(11.1g)。

(3) (5RS,6RS,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-(2-苄氧基-4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

冰冷下,往 5-羟基-6-叔丁氧羰基-7-(2-苄氧基-4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶(11.4g,20.1mmol)在 THF(100ml)-乙醇(100ml)中的溶液中加入锌粉(9.87g)。冰冷下,往该悬浮液中滴加盐酸-二噁烷(4N,45.3ml)。加入饱和碳酸氢钠水溶液(300ml)和乙酸乙酯(100ml)以停止反应,滤去生成的沉淀。用乙酸乙酯充分洗涤和萃取沉淀。合并滤液、洗液和萃取液,用饱和氯化钠水溶液洗涤,硫酸镁干燥。用乙酸乙酯-己烷将残渣重结晶,得到淡黄色固体(5RS,6RS,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-(2-苄氧

基-4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(9.38g)。

(4)(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-(2-苄氧基-4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

往(5RS,6RS,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-(2-苄氧基-4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(6.96g,12.6mmol)在叔丁醇(60ml)-1,4-二噁烷(60ml)中的溶液中加入叔丁醇钾(0.15g),60℃下搅拌8小时。将反应液用水-乙酸乙酯分配,用乙酸乙酯萃取水层。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液洗涤,硫酸镁干燥。减压下蒸去溶剂,用乙醚-己烷将残渣重结晶,得到无色结晶(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-(2-苄氧基-4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(6.07g)。

(5)(5RS,6SR,7SR)-7-(2-羟基-4-甲氧苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

在氩气氛下,往(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-(2-苄氧基-4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(2.68g,4.86mmol)在THF(25ml)-1,4-二噁烷(25ml)中的溶液中加入钨黑的水悬浮液(5ml),在氩气氛下室温搅拌12小时。滤去催化剂,减压下浓缩滤液,用乙酸乙酯-己烷将残渣重结晶,得到无色结晶(5RS,6SR,7SR)-7-(2-羟基-4-甲氧苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(2.11g)。

(6)(5RS,6SR,7SR)-7-(2-乙氧羰基甲氧基-4-甲氧苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用(5RS,6SR,7SR)-7-(2-羟基-4-甲氧苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶,按与实施例30-(3)同样的方法合成。

(7)(5RS,6SR,7SR)-7-(2-乙氧羰基甲氧基-4-甲氧苯基)-6-羧基-5-

(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

冰冷下,往(5RS,6SR,7SR)-7-(2-乙氧羰基甲氧基-4-甲氧苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(15mg,0.027mmol)中加入TFA(1ml),室温下搅拌1.5小时。减压下蒸去TFA,得到淡黄色固体的标题化合物(12mg)。

高分辨FAB-MS(m/e,以(C₂₇H₂₅O₈N+H)⁺计):

计算值:492.1659

测定值:492.1651

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.20 (3H, t, J = 7.1Hz), 3.77 (3H, s), 3.84 (1H, t, J = 10.3Hz), 4.01-4.18 (2H, m), 4.36 (1H, d, J = 15.5Hz), 4.46 (1H, d, J = 15.5Hz), 4.70 (1H, d, J = 10.3Hz), 5.02 (1H, d, J = 10.3Hz), 5.95 (1H, d, J = 1.4Hz), 5.97 (1H, d, J = 1.4Hz), 6.33 (1H, d, J = 2.2Hz), 6.48 (1H, dd, J = 2.2Hz, 8.2Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.5Hz), 6.84 (1H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.53 (1H, dd, J = 5.7Hz, 7.7Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.7Hz), 8.39 (1H, d, J = 5.7Hz)

R_f 值:0.32(Merck 公司产品,硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

实施例 51

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(四唑-5-基氧羰基甲氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

(1)(5RS,6SR,7SR)-7-(2-羧甲氧基-4-甲氧苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

0℃下,往在实施例 50-(6)得到的(5RS,6SR,7SR)-7-(2-乙氧羰基甲氧基-4-甲氧苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环

戊烯并[1,2-b]吡啶(263mg, 0.480mmol)在甲醇(4ml)中的溶液中加入 6N 氢氧化钠(500 μ L), 室温下搅拌 1 小时。减压下蒸去溶剂, 将残渣用 3N 盐酸调至酸性, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤、硫酸钠干燥后, 减压下蒸去溶剂, 得到(5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-羧甲氧基-4-甲氧苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(248mg)。

(2)(5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(四唑-5-基氨羰基甲氧基)-4-甲氧苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

室温下, 往(5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-羧甲氧基-4-甲氧苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(64mg, 0.123mmol)在 THF(1ml)中的溶液中加入 CDI(20mg), 搅拌 1 小时。室温下, 往该溶液中加入 5-氨基四唑(11mg), 再在室温下搅拌 16 小时。用乙酸乙酯稀释反应液, 再用 1N 盐酸和饱和氯化钠水溶液洗涤, 硫酸钠干燥。减压下蒸去溶剂, 将残渣通过制备性薄层层析(Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇: 乙酸=20:1:1)进行纯化, 得到(5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(四唑-5-基氨羰基甲氧基)-4-甲氧苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(73.1mg)。(3)室温下, 将(5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(四唑-5-基氨羰基甲氧基)-4-甲氧苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(61mg)和苯硫基甲烷(0.15ml)在 TFA(3ml)中的溶液搅拌 1 小时。蒸去溶剂, 将残渣用乙醚重结晶, 得到无色粉末的标题化合物(39.2mg)。

熔点: > 220 $^{\circ}$ C(分解)

高分辨 FAB-MS(m/e, 以(C₂₆H₂₂O₇N₆+H)⁺计):

计算值: 531.1628

测定值: 531.1654

^1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.57 (1H, t, $J = 10.2\text{Hz}$), 3.72 (3H, s), 4.56 (1H, d, $J = 10.2\text{Hz}$), 4.82 (1H, d, $J = 14.8\text{Hz}$), 4.93 (1H, d, $J = 10.2\text{Hz}$), 4.97 (1H, d, $J = 14.8\text{Hz}$), 5.98 (2H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 6.50-6.60 (2H, m), 6.75-6.90 (3H, m), 7.15-7.33 (3H, m), 8.56 (1H, brs), 12.43 (1H, brs)

Rf 值: 0.29 (Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇: 乙酸 = 10:1:1)

实施例 52

(5RS,6SR,7SR)-7-(2-氨基甲酰甲氧基-4-甲氧苯基)-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

按与实施例 26 同样的方法, 将实施例 51-(1) 中得到的 (5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-羧甲氧基-4-甲氧苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶与氯化铵缩合, 接着, 用 TFA 除去叔丁基, 合成标题化合物。

熔点: 138-139.5°C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{N}_2 + \text{H})^+$ 计):

计算值: 463.1505

测定值: 463.1501

^1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.37 (1H, t, $J = 10.0\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 4.40 (2H, s), 4.53 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 4.90 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 6.00 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J = 2.9\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J = 2.9\text{Hz}$, 8.2Hz), 6.77 (1H, dd, $J = 1.6\text{Hz}$, 7.8Hz), 6.83 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J = 4.6\text{Hz}$, 7.5Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 1.9\text{Hz}$, 7.5Hz), 7.26 (1H, brs), 7.41 (1H, brs), 8.25 (1H, dd, $J = 1.9\text{Hz}$, 4.6Hz)

Rf 值: 0.37 (Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 10:1)

实施例 53

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-(2-甲磺酰氨基羰基甲氧基-4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

按与实施例 27 同样的方法, 将实施例 51-(1) 中得到的 (5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-羧甲氧基-4-甲氧苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶与甲磺酰胺缩合, 接着, 用 TFA 除去叔丁基, 合成标题化合物。

熔点: $143.5 - 145^\circ\text{C}$

高分辨 FAB-MS (m/e , 以 $(\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{N}_2 + \text{H})^+$ 计):

计算值: 541.1280

测定值: 541.1282

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 3.10 (3H, s), 3.49 (1H, t, J = 10.2Hz), 3.73 (3H, s), 4.49 (2H, ABq, J = 16.3Hz, Δν = 61.3 Hz), 4.51 (1H, d, J = 10.2Hz), 4.77 (1H, d, J = 10.2Hz), 5.99 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.53 (1H, dd, J = 2.4Hz, 8.4Hz), 6.79 (1H, dd, J = 1.9Hz, 8.0Hz), 6.86 (1H, d, J = 1.9Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.14-7.24 (2H, m), 8.31 (1H, d, J = 4.9Hz)

Rf 值: 0.27 (Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 4:1)

实施例 54

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-[2-(四唑-5-基甲氧基)-4-甲氧苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

(1) (5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-氰基甲氧基-4-甲氧苯基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

按与实施例 50-(6) 同样的方法, 将实施例 50-(5) 中得到的 (5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-羟基-4-甲氧苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶与溴乙腈反应, 得到 (5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-氰基甲氧基-4-甲氧苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶。

(2) (5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(四唑-5-基甲氧基)-4-甲氧苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用 (5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-氰基甲氧基-4-甲氧苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶, 按与实施例 48 同样的方法合成。(3) 室温下, 将 (5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(四唑-5-基甲氧基)-4-甲氧苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯

并[1,2-b]吡啶在 TFA 中反应 1.5 小时,合成标题化合物。

熔点:155-158℃

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(C_{25}H_{21}O_6N_5 + H)^+$ 计):

计算值:488.1570

测定值:488.1567

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3.60 (1H, dd, $J = 9.5Hz, 10.6Hz$), 3.67 (3H, s), 4.65 (1H, d, $J = 9.5Hz$), 5.36 (1H, d, $J = 10.6Hz$), 5.45 (1H, d, $J = 15.3Hz$), 5.68 (1H, d, $J = 15.3Hz$), 6.00 (2H, s), 6.41 (1H, d, $J = 1.9Hz$), 6.44 (1H, dd, $J = 1.9Hz, 8.5Hz$), 6.71 (1H, d, $J = 1.6Hz$), 6.73 (1H, dd, $J = 1.6Hz, 7.9Hz$), 6.83 (1H, d, $J = 7.9Hz$), 7.08 (1H, d, $J = 8.5Hz$), 7.27 (1H, dd, $J = 4.9Hz, 7.6Hz$), 7.46 (1H, d, $J = 7.6Hz$), 8.54 (1H, d, $J = 4.9Hz$)

Rf 值:0.26 (Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇:乙酸=10:1:1)

实施例 55

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(1-甲氧羰基丙氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(其中的一个对映体)

(1)(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-[2-(1-甲氧羰基丙氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

往实施例 50-(5)中得到的(5RS,6SR,7SR)-7-(2-羟基-4-甲氧苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(98.2mg, 0.213mmol)、碳酸钾(48.8mg)、KI(1.6mg)在甲基·乙基酮(1.5ml)中的溶液中加入 2-溴丁酸甲酯(33 μ L),加热回流 19.5 小时。将反应液用水-乙酸乙酯分配,用饱和氯化钠洗涤有机层后,再

用硫酸钠干燥。蒸去溶剂,将所得的残渣用硅胶柱层析(Merck 公司产品,硅胶 60/己烷:乙酸乙酯=3:1)和制备性薄层层析(Merck 公司产品,硅胶 60F₂₅₄/二氯甲烷:丙酮=30:1)进行分离纯化,分别得到无色非晶形固体的(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-[2-(1-甲氧羰基丙氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶对映体中的一个(56.2mg)和另一个(38.8mg)。

(2)冰冷下,将(1)中得到的对映体中的一个(56.2mg,0.100mmol)溶解在 TFA(2ml)中,冰冷~室温下,将该溶液搅拌 3.5 小时。蒸去 TFA 后,用饱和碳酸氢钠水溶液中和残渣,再用 1N 盐酸将其调至 pH5 左右。用乙酸乙酯萃取该悬浮液,然后用饱和氯化钠水溶液洗涤、硫酸钠干燥。蒸去溶剂,将所得的残渣通过制备性薄层层析(Merck 公司产品,硅胶 60F₂₅₄/二氯甲烷:丙酮=4:1)进行纯化,得到无色非晶形固体的标题化合物中的一个对映体(45.3mg)。

熔点:85-123℃

高分辨 FAB-MS(m/e,以(C₂₈H₂₇O₈N+H)⁺计):

计算值:506.1815

测定值:506.1803

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.56 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.34-1.76 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.05 (1H, t, J = 10.5Hz), 4.51 (1H, dd, J = 5.1Hz, 8.1Hz), 4.60 (1H, d, J = 10.5Hz), 4.72 (1H, d, J = 10.5Hz), 5.96 (2H, s), 6.33 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.51 (1H, dd, J = 2.3Hz, 8.3Hz), 6.79 (1H, d, J = 7.7Hz), 6.83 (1H, d, J = 1.6Hz), 6.84 (1H, dd, J = 1.6Hz, 7.7Hz), 7.07 (1H, dd, J = 4.9Hz, 7.6Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.25 (1H, d, J = 7.6Hz), 8.39 (1H, d, J = 4.9Hz)

Rf 值:0.25(Merck 公司产品,硅胶 60F₂₅₄/二氯甲烷:丙酮=3:

1)

实施例 56

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(1-甲氧羰基丙氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(另一个对映体)

按与实施例 55-(2)同样的方法,将实施例 55-(2)中得到的对映体中的另一个(38.8mg,0.0691mmol)进行反应,得到无色非晶形固体的标题化合物的另一个对映体(31.5mg)。

熔点:94-102℃

高分辨 FAB-MS(m/e,以(C₂₃H₂₇O₈N+H)⁺计):

计算值:506.1815

测定值:506.1790

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.99 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.85-2.01 (2H, m), 3.22 (1H, t, J = 10.0Hz), 3.71 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.61 (1H, t, J = 6.6Hz), 4.69 (1H, d, J = 10.0Hz), 5.09 (1H, d, J = 10.0 Hz), 5.94 (1H, d, J = 2.0Hz), 5.95 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.27 (1H, d, J = 2.1Hz), 6.50 (1H, dd, J = 2.1Hz, 8.3Hz), 6.71 (1H, s), 6.77 (2H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.13 (1H, dd, J = 5.1Hz, 7.4Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.4Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.1Hz)

Rf 值:0.26(Merck 公司产品,硅胶 60F₂₅₄/二氯甲烷:丙酮=4:

1)

实施例 57

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(1-羧丙氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(其中的一个对映体)

按与实施例 30-(4)同样的方法,将实施例 55 中得到(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-[2-(1-甲氧羰基丙氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(其中的一个对映体)进行反应,得到标题化合物。

熔点:151-154℃

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(C_{27}H_{25}O_8N+H)^+$ 计):

计算值:492.1658

测定值:492.1646

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 1.02 (3H, t, $J=7.4Hz$), 1.92-2.08 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.81 (1H, dd, $J=9.9Hz$, 11.4Hz), 4.72 (1H, d, $J=9.9Hz$), 4.90 (1H, dd, $J=5.8Hz$, 6.3Hz), 5.24 (1H, d, $J=11.4Hz$), 6.00 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J=2.3Hz$, 8.6Hz), 6.58 (1H, d, $J=2.3Hz$), 6.70 (1H, d, $J=1.7Hz$), 6.77 (1H, dd, $J=1.7Hz$, 7.9Hz), 6.84 (1H, d, $J=7.9Hz$), 7.20 (1H, dd, $J=4.8Hz$, 7.5Hz), 7.23 (1H, d, $J=8.6Hz$), 7.38 (1H, d, $J=7.5Hz$), 8.24 (1H, d, $J=4.8Hz$)

Rf 值:0.32(Merck 公司产品,硅胶 60F₂₅₄/二氯甲烷:甲醇:乙酸=10:1:1)

实施例 58

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-[2-(1-羧丙氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(另一个对映体)

按与实施例 57 同样的方法合成。

熔点:141-144℃

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(C_{27}H_{25}O_8N+H)^+$ 计):

计算值:492.1658

测定值:492.1639

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 0.88 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.51-1.83 (2H, m), 3.33 (1H, t, $J = 10.8\text{Hz}$), 3.76 (3H, s), 4.62 (1H, d, $J = 10.8\text{Hz}$), 4.68 (1H, dd, $J = 5.4\text{Hz}$, 6.9Hz), 4.96 (1H, d, $J = 10.8\text{Hz}$), 5.95 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 5.97 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 6.38 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J = 2.0\text{Hz}$, 8.4Hz), 6.64 (1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$), 6.73 (1H, dd, $J = 1.7\text{Hz}$, 7.9Hz), 6.79 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J = 4.8\text{Hz}$, 7.7Hz), 7.36 (1H, d, $J =$

Rf 值: 0.25 (Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/二氯甲烷: 甲醇: 乙酸 = 10:1:1)

实施例 59

(5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(1-乙氧羰基乙氧基)-4-甲氧苯基]-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

按与实施例 55 同样的方法得到对映体比为 2:1 的无色固体的标题化合物。

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{O}_8\text{N} + \text{H})^+$ 计):

计算值: 506.1815

测定值: 506.1817

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.01, 1.53 (3H, 2d, $J = 6.5\text{Hz}$, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.18 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.24, 3.93 (1H, 2t, $J = 10.0\text{Hz}$, $J = 10.5\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 4.08-4.24 (2H, m), 4.52-4.78, 5.08 (3H, m, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 5.95 (2H, s), 6.30 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 6.50 (1H, dd, $J = 2.1\text{Hz}$, 8.2Hz), 6.69-6.90 (3H, m), 6.97-7.38 (3H, m), 8.37, 8.47 (1H, 2d, $J = 5.1\text{Hz}$, $J = 4.6\text{Hz}$)

Rf 值: 0.36 (Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 10:1)
实施例 60

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-[2-(1-羧基乙氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3, 4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1, 2-b]吡啶

用实施例 59 中合成的 (5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(1-乙氧羧基乙氧基)-4-甲氧苯基]-6-羧基-5-(3, 4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1, 2-b]吡啶 (2:1 的对映体混合物), 按与实施例 57 同样的方法合成对映体比为 2:1 的无色固体的标题化合物。

高分辨 FAB-MS (m/e , 以 $(\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_8\text{N} + \text{H})^+$ 计):

计算值: 478.1502

测定值: 478.1521

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.26, 1.62 (3H, 2d, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.38, 3.75 (1H, t + dd, $J = 10.5\text{Hz}$, $J = 9.9\text{Hz}$, 11.2Hz), 3.75, 3.77 (3H, 2s), 4.60, 4.71 (1H, 2d, $J = 10.5\text{Hz}$, $J = 9.9\text{Hz}$), 4.83, 5.03 (1H, 2q, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.92, 5.25 (1H, 2d, $J = 10.5\text{Hz}$, $J = 11.2\text{Hz}$), 5.95, 5.96, 6.00 (2H, d, $J = 1.9\text{Hz}$, d, $J = 1.9\text{Hz}$, s), 6.38-6.87 (5H, m), 7.08-7.41 (3H, m), 8.40, 8.28 (1H, 2d, $J = 4.9\text{Hz}$)

Rf 值:0.27,0.17(Merck 公司产品,硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇:乙酸=10:1:1)

实施例 61—63

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧基乙氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(实施例 61)

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-[2-(2-羧基乙氧羰基)乙氧基]-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(实施例 62)

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-[2-[2-(2-羧基乙氧羰基)乙氧羰基]乙氧基]-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(实施例 63)

这 3 个化合物可按与实施例 55-(1)、(2)同样的方法,通过将实施例 50-(5)中得到的(5RS,6SR,7SR)-7-(2-羟基-4-甲氧苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶与 β -丙醇酸内酯反应,然后分别通过制备性薄层层析(Merck 公司产品,硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇:乙酸=20:1:1)进行分离纯化而加以合成。

实施例 61

高分辨 FAB-MS(m/e,以(C₂₆H₂₃O₈N+H)⁺计):

计算值:478.1502

测定值:478.1491

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.53-2.77 (2H, m), 3.23 (1H, t, J = 9.6Hz), 3.77 (3H, s), 4.10-4.21 (2H, m), 4.63, 5.08 (1H $\times$ 2, d $\times$ 2, J = 9.6Hz), 5.91-5.96 (2H, m), 6.42-6.52 (2H, m), 6.63-6.80 (3H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.14 (1H, dd, J = 4.8Hz, 7.7Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.7Hz), 8.46 (1H, d, J = 4.8Hz)

Rf 值: 0.44 (Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇: 乙酸 = 20:1:1)

实施例 62

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 (C₂₉H₂₇O₁₀N+H)⁺ 计):

计算值: 550.1713

测定值: 550.1696

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.45-2.76 (4H, m), 3.16 (1H, t, J = 9.4Hz), 3.77 (3H, s), 4.08-4.31 (3H, m), 4.53-4.70 (1H, m), 4.66, 5.16 (1H × 2, d × 2, J = 9.4Hz), 5.92-5.96 (2H, m), 6.43-6.51 (2H, m), 6.65-6.81 (3H, m), 6.84 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.18 (1H, dd, J = 5.0Hz, 7.6Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.6Hz), 8.44 (1H, d, J = 5.0Hz)

Rf 值: 0.47 (Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇: 乙酸 = 20:1:1)

实施例 63

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 (C₃₂H₃₁O₁₂N+H)⁺ 计):

计算值: 622.1925

测定值: 622.1938

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 2.50-2.90 (6H, m), 3.03 (1H, t, $J = 9.3\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 4.09-4.54 (6H, m), 4.63, 5.16 (1H $\times$ 2, d $\times$ 2, $J = 9.3\text{Hz}$), 5.92-5.96 (2H, m), 6.44-6.53 (2H, m), 6.64 (1H, s), 6.66-6.80 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J = 4.9\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.33 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$)

Rf 值: 0.54 (Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇: 乙酸 = 20:1:1)

实施例 64

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-苄氧基-1-甲氧羰基乙氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(其中的一个对映体)

(1)(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(2-苄氧基-1-甲氧羰基乙氧基)-4-甲氧苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

按与实施例 55-(1)同样的方法, 将实施例 50-(5)中得到的 (5RS,6SR,7SR)-7-(2-羟基-4-甲氧苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶与按文献记载的方法(J. Med. Chem., 28, 1447-1453, (1985))由 O-苄基丝氨酸制备的 2-溴-3-苄氧基丙酸甲酯反应, 将粗生成物通过硅胶柱层析(Merck 公司产品, 硅胶 60/己烷: 乙酸乙酯 = 3:1~2:1~1:1)进行分离纯化, 合成 (5RS,6SR,7SR)-7-[2-(2-苄氧基-1-甲氧羰基乙氧基)-4-甲氧苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶的各对映体和 (5RS,6SR,7SR)-7-[2-(1-甲氧羰基乙烯氧基)-4-甲氧苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶。

(2)用(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(2-苄氧基-1-甲氧羰基乙氧基)-4-甲氧苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶的其中的一个对映体,按与实施例 55-(2)同样的方法合成标题化合物。

熔点:73-76℃

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.37 (1H, t, J = 10.0Hz), 3.69 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.87 (2H, d, J = 5.0Hz), 4.51 (1H, d, J =

12.1Hz), 4.56 (1H, d, J = 12.1Hz), 4.65 (1H, d, J = 10.0Hz), 4.88 (1H, t, J = 5.0Hz), 5.04 (1H, d, J = 10.0Hz), 5.92 (1H, d, J = 1.3 Hz), 5.94 (1H, d, J = 1.3Hz), 6.36 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.53 (1H, dd, J = 2.3Hz, 8.4Hz), 6.72-6.80 (3H, m), 7.07 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.10 (1H, dd, J = 4.5Hz, 7.7Hz), 7.18-7.40 (6H, m), 8.46 (1H, d, J = 4.5Hz) .

Rf 值:0.35(Merck 公司产品,硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

实施例 65

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-苄氧基-1-甲氧羰基乙氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(另一个对映体)

按与实施例 64-(2)同样的方法,由实施例 64-(1)中合成的(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(2-苄氧基-1-甲氧羰基乙氧基)-4-甲氧苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶的另一个对映体合成标题化合物。

熔点:75-78℃

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 3.37 (1H, dd, $J = 3.6\text{Hz}$, 9.9Hz), 3.55 (1H, dd, $J = 5.4\text{Hz}$, 9.9Hz), 3.70 (1H, t, $J = 10.4\text{Hz}$), 3.70 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.35 (1H, d, $J = 12.2\text{Hz}$), 4.42 (1H, d, $J = 12.2\text{Hz}$), 4.59 (1H, d, $J = 10.4\text{Hz}$), 4.77 (1H, dd, $J = 3.6\text{Hz}$, 5.4Hz), 4.85 (1H, d, $J = 10.4\text{Hz}$), 5.92 (2H, s), 6.32 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J = 2.3\text{Hz}$, 8.5Hz), 6.72 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.88 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J = 4.8\text{Hz}$, 7.5Hz), 7.17-7.38 (7H, m), 8.36 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$)

Rf 值: 0.39 (Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 10:1)

实施例 66

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-[2-(1-甲氧羰基乙烯氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

按与实施例 64-(2) 同样的方法, 由实施例 64-(1) 中合成的 (5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(1-甲氧羰基乙烯氧基)-4-甲氧苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶合成标题化合物。

熔点: 147-150°C

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.60 (1H, t, $J = 10.0\text{Hz}$), 3.67 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.57 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 4.80 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 5.66 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 5.94 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 5.95 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 6.47 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 6.65 (1H, dd, $J = 2.5\text{Hz}$, 8.5Hz), 6.71-6.79 (3H, m), 7.09 (1H, dd, $J = 4.9\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.40 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$)

Rf 值: 0.22 (Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 95:5)

下述实施例 67、68 的化合物可通过使用钨黑作为催化剂, 将相应的苄醚化合物氢解而加以合成。

实施例 67

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羟基-1-甲氧羰基乙氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(其中的一个对映体)

熔点: $108-110^\circ\text{C}$

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{O}_9\text{N} + \text{H})^+$ 计):

计算值: 508.1607

测定值: 508.1602

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 3.31 (1H, t, $J = 9.6\text{Hz}$), 3.75 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.99 (1H, dd, $J = 4.2\text{Hz}$, 12.3Hz), 4.10 (1H, dd, $J = 2.2\text{Hz}$, 12.3Hz), 4.63 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 4.79 (1H, dd, $J = 2.2\text{Hz}$, 4.2Hz), 5.29 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 5.96 (2H, s), 6.28 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J = 2.3\text{Hz}$, 8.5Hz), 6.70 (1H, s), 6.74 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J = 4.9\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.35 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.43 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$)

Rf 值: 0.47 (Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 10:1)

实施例 68

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羟基-1-甲氧羰基乙氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(另一个对映体)

熔点: 113-115°C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{O}_9\text{N} + \text{H})^+$ 计):

计算值: 508.1608

测定值: 508.1579

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 3.48 (1H, t, $J = 9.9\text{Hz}$), 3.66-3.80 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.55 (1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$), 4.77 (1H, dd, $J = 3.0\text{Hz}$, 6.3Hz), 5.07 (1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$), 5.94 (2H, s), 6.31 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J = 2.0\text{Hz}$, 8.5Hz), 6.73-6.76 (3H, m), 7.10 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J = 5.0\text{Hz}$, 7.7Hz), 7.29 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 8.45 (1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$)

Rf 值:0.41(Merck 公司产品,硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

下述实施例 69-71 的化合物可通过将相应的甲酯化合物碱水解而加以合成。

实施例 69

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(1-羧基-2-羟乙氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(其中的一个对映体)

熔点:158-163°C

高分辨 FAB-MS(m/e,以(C₂₆H₂₃O₉N+H)⁺计):

计算值:494.1451

测定值:494.1452

¹H-NMR (300MHz, アセトン-d₆, δ ppm): 3.79 (3H, s), 3.898 (1H, dd, J = 10.2Hz, 11.3Hz), 3.900 (1H, dd, J = 4.6Hz, 12.0Hz), 3.99 (1H, dd, J = 3.0Hz, 12.0Hz), 4.68 (1H, d, J = 10.2Hz), 5.03 (1H, dd, J = 3.0Hz, 4.6Hz), 5.28 (1H, d, J = 11.3Hz), 6.03 (2H, s), 6.58 (1H, dd, J = 2.3Hz, 8.4Hz), 6.62 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.86-6.92 (3H, m), 7.31 (1H, dd, J = 5.0Hz, 7.6Hz), 7.39-7.42 (2H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.0Hz)

Rf 值:0.25(Merck 公司产品,硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇:乙酸=10:1:1)

实施例 70

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(1-羧基-2-羟乙氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(另一个对映体)

熔点:139-142℃

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{26}H_{23}O_9N+H)^+$ 计):

计算值:494.1451

测定值:494.1454

1H -NMR (300MHz, アセトン- d_6 , δ ppm): 3.58 (1H, t, $J = 9.7Hz$), 3.75-3.81 (1H, dd, $J = 5.6Hz$, $11.9Hz$), 3.78 (3H, s), 3.97 (1H, dd, $J = 3.0Hz$, $11.9Hz$), 4.67 (1H, d, $J = 9.7Hz$), 5.03 (1H, dd, $J = 3.0Hz$, $5.6Hz$), 5.17 (1H, d, $J = 9.7Hz$), 6.01 (2H, s), 6.55 (1H, dd, $J = 2.4Hz$, $8.4Hz$), 6.61 (1H, d, $J = 2.4Hz$), 6.82-6.89 (3H, m), 7.18 (1H, d, $J = 8.4Hz$), 7.25 (1H, dd, $J = 5.0Hz$, $7.6Hz$), 7.39 (1H, d, $J = 7.6Hz$), 8.32 (1H, d, $J = 5.0Hz$)

Rf 值:0.20(Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇:乙酸 = 10:1:1)

实施例 71

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(1-羧乙烯氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

熔点:144-147℃

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{26}H_{21}O_8N+H)^+$ 计):

计算值:476.1345

测定值:476.1360

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 3.72 (1H, t, $J = 10.4\text{Hz}$), 3.75 (3H, s), 4.68 (1H, d, $J = 10.4\text{Hz}$), 5.23 (1H, d, $J = 10.4\text{Hz}$), 5.41 (1H, s), 5.99 (2H, s), 6.09 (1H, s), 6.58 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J = 2.4\text{Hz}$, 8.1Hz), 6.70 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 6.76 (1H, dd, $J = 1.6\text{Hz}$, 7.9Hz), 6.82 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.216 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.225 (1H, dd, $J = 5.1\text{Hz}$, 7.7Hz), 7.41 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 8.31 (1H, d, $J = 5.1\text{Hz}$)

Rf 值: 0.46 (Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇: 乙酸 = 10:1:1)

实施例 72

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-2-羟甲基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

(1) 6-甲基-3-(3,4-亚甲二氧苯基羰基)吡啶-2-羧酸甲酯

按常法, 用 HCl-甲醇将按与实施例 1-(1) 同样的方法制备而成的 6-甲基-3-(3,4-亚甲二氧苯基羰基)-2-羧酸酯化成甲酯。

(2) 6-甲基-3-(3,4-亚甲二氧苯基羰基)-2-甲氧羰基吡啶 N-氧化物

冰冷下, 往 6-甲基-3-(3,4-亚甲二氧苯基羰基)吡啶-2-羧酸甲酯 (1.75g, 5.85mmol) 在二氯甲烷 (20ml) 中的溶液中加入 mCPBA (1.73g)。室温下, 搅拌混合物 20 小时后, 用硫代硫酸钠水溶液停止反应。用饱和碳酸氢钠水溶液中和混合物, 然后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤后, 硫酸镁干燥, 减压下蒸去溶剂, 得到 6-甲基-3-(3,4-亚甲二氧苯基羰基)-2-甲氧羰基吡啶 N-氧化物 (1.57g)。

(3) 6-羟甲基-3-(3,4-亚甲二氧苯基羰基)吡啶-2-羧酸甲酯

冰冷下,往 6-甲基-3-(3,4-亚甲二氧苯基羰基)-2-甲氧羰基吡啶 N-氧化物(1.56g,4.95mmol)在 DMF(15ml)中的溶液中加入三氟醋酸酐(7ml),室温下,搅拌混合物 18 小时。减压下,蒸去多余的三氟醋酸酐,将残渣用水-乙酸乙酯分配。然后用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,再用硫酸镁干燥后,减压下蒸去溶剂,得到 6-羟甲基-3-(3,4-亚甲二氧苯基羰基)吡啶-2-羧酸甲酯(1.72g)。

(4)6-(2-三甲基硅基乙氧甲氧甲基)-3-(3,4-亚甲二氧苯基羰基)吡啶-2-羧酸甲酯

室温下,往 6-羟甲基-3-(3,4-亚甲二氧苯基羰基)吡啶-2-羧酸甲酯(1.71g,4.50mmol)在二氯甲烷(9ml)中的溶液中加入乙基二异丙胺(3.9ml)和 2-三甲基硅基乙氧甲基氯(2.4ml),室温下,搅拌混合物 17 小时。将反应液用水和乙酸乙酯分配,然后用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,再用硫酸钠干燥后,减压下,蒸去溶剂。将残渣通过 MPLC(Merck 公司产品,Lobar 层析柱,硅胶 60/己烷:乙酸乙酯=3:1~1:1)进行纯化,得到 6-(2-三甲基硅基乙氧甲氧甲基)-3-(3,4-亚甲二氧苯基羰基)吡啶-2-羧酸甲酯(1.44g)。

(5)6-(2-三甲基硅基乙氧甲氧甲基)-3-(3,4-亚甲二氧苯基羰基)吡啶-2-羧酸

通过在甲醇中将 6-(2-三甲基硅基乙氧甲氧甲基)-3-(3,4-亚甲二氧苯基羰基)吡啶-2-羧酸甲酯碱水解,合成 6-(2-三甲基硅基乙氧甲氧甲基)-3-(3,4-亚甲二氧苯基羰基)吡啶-2-羧酸。

(6)6-乙氧羰基-7-氧代-(2-三甲基硅基乙氧甲氧甲基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊-1,3-二烯并[1,2-b]吡啶

冰冷下,往 6-(2-三甲基硅基乙氧甲氧甲基)-3-(3,4-亚甲二氧苯基羰基)吡啶-2-羧酸(1.27g,2.94mmol)在 THF(10ml)中的溶液

中加入 CDI(950mg), 室温下, 搅拌混合物 5 小时。冰冷下, 往该混合物中加入乙基丙二酸镁(2.6g)。室温下搅拌该混合物 63 小时后, 冰冷下, 加入 3N 盐酸(10ml), 室温下, 搅拌混合物 30 分钟。用二氯甲烷萃取混合物, 然后用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层、硫酸钠干燥。减压下蒸去溶剂, 将所得的残渣溶解在二氯甲烷(20ml)中, 加入硅胶 Wako C-200(10g), 室温下搅拌混合物 4 小时。滤取硅胶, 用乙酸乙酯洗涤。合并滤液和洗液, 减压下蒸去溶剂, 将残渣通过硅胶柱层析(Merck 公司产品, 硅胶 60/己烷:乙酸乙酯=3:1)进行纯化, 得到橙红色固体 6-乙氧羰基-7-氧代-2-(2-三甲基硅基乙氧甲氧甲基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊-1,3-二烯并[1,2-b]吡啶(556mg)。

(7)(5RS,6RS,7SR)-6-乙氧羰基-2-(2-三甲基硅基乙氧甲氧甲基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

按与实施例 50-(2)、(3)同样的方法, 由 6-乙氧羰基-7-氧代-(2-三甲基硅基乙氧甲氧甲基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊-1,3-二烯[1,2-b]吡啶合成(5RS,6RS,7SR)-6-乙氧羰基-2-(2-三甲基硅基乙氧甲氧甲基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶。

(8)(5RS,6RS,7SR)-6-乙氧羰基-2-羟甲基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

室温下, 往(5RS,6RS,7SR)-6-乙氧羰基-2-(2-三甲基硅基乙氧甲氧甲基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(34mg, 0.059mmol)在 10% HCl—MeOH 中的溶液搅拌 15 小时。蒸去溶剂后, 将残渣用饱和氯化钠水溶液-乙酸乙酯分配, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 硫酸钠干燥。减压下蒸去溶剂, 将残渣通过制备性薄层层析(Merck 公司产品, 硅胶 60F₂₅₄/己烷:乙酸乙酯=1:1)进行纯化, 得到(5RS,6RS,7SR)-6-乙氧羰基-2-羟甲基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯

基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(17mg)。

(9)按与实施例 2 同样的方法,由(5RS,6RS,7SR)-6-乙氧羰基-2-羟甲基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶合成标题化合物。

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(C_{24}H_{21}O_6N+H)^+$ 计):

计算值:420.1447

测定值:420.1457

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3.30 (1H, t, $J=9.5Hz$), 3.81 (3H, s), 4.60 (1H, d, $J=9.5Hz$), 4.70 (2H, s), 4.71 (1H, d, $J=9.5Hz$), 5.97 (2H, s), 6.70 (1H, brs), 6.75 (1H, d, $J=7.9Hz$), 6.80 (1H, d, $J=7.9Hz$), 6.89 (2H, d, $J=8.7Hz$), 7.09 (1H, d, $J=7.8Hz$), 7.17 (2H, d, $J=8.7Hz$), 7.31 (1H, d, $J=7.8Hz$)

Rf 值:0.28(Merck 公司产品,硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

实施例 73

(5RS,6RS,7SR)-6-乙氧甲基-6-羧基 7-(2-羧基甲氧基-4-甲氧基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

(1)(5RS,6RS,7SR)-6-乙氧羰基-2-羟甲基-7-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用实施例 72-(6)所得的 6-乙氧羰基-7-氧代-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基甲基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[1,2-b]吡啶和 4-甲氧基-2-甲氧基甲氧基苯基溴,按与实施例 72-(7),(8)同样的方法,合成了(5RS,6RS,7SR)-6-乙氧羰基-2-羟甲基-7-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶。

(2) (5RS, 6RS, 7SR)-6-乙氧羰基-7-(2-乙氧羰基甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-羟甲基-5-(3,4-亚基二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用(1)中得到的(5RS, 6RS, 7SR)-6-乙氧羰基-2-羟甲基-7-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶, 按与实施例 30-(3)同样的方法, 合成了(5RS, 6RS, 7SR)-6-乙氧羰基-7-(2-乙氧羰基甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-羟甲基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

(3) (5RS, 6RS, 7SR)-6-乙氧羰基-7-(2-乙氧羰基甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氯甲基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

在(2)中得到的(5RS, 6RS, 7SR)-6-乙氧羰基-7-(2-乙氧羰基甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-羟甲基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(17mg, 0.031mmol)的氯仿(1ml)溶液中, 于冰冷下加入亚硫酸氯(20 μ l), 将混合物在室温下搅拌 2 小时。减压蒸去溶剂后, 将残渣减压干燥, 得(5RS, 6RS, 7SR)-6-乙氧羰基-7-(2-乙氧羰基甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氯甲基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(14mg)。

(4) 将(3)中所得的(5RS, 6RS, 7SR)-6-乙氧羰基-7-(2-乙氧羰基甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氯甲基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(14mg, 0.025mmol)溶解于乙醇钠-乙醇溶液(1.1M, 10ml)中, 将此溶液于室温下搅拌 16 小时。在反应液中加水(2ml), 将混合物再在室温下搅拌 18 小时后, 在反应液中加入 1N HCl, 用乙酸乙酯提取。将有机层用饱和 NaCl 水溶液洗涤, Na₂SO₄干燥后, 减压蒸去溶剂, 得标题化合物(8.4mg)。

高分辨 FAB-MS(m/e, 以(C₂₈H₂₇NO₉+H)⁺计):

计算值 522.1764

测定值 522.1785

¹H-NMR (300MHz, 丙酮-d₆, δ ppm) : 1.18 (3H, t, J = 7.1Hz), 3.54 (2H, q, J = 7.1Hz), 3.68 (1H, t, J = 10.0Hz), 3.79 (3H, s), 4.45-4.55 (3H, m), 4.63 (1H, d, J = 10.0Hz), 4.74 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.95 (1H, d, J = 10.0Hz), 6.00 (2H, s), 6.57 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.3Hz), 6.61 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.82-6.93 (3H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.34-7.40 (2H, m)

Rf 值: 0.60 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 1 : 1)

实施例 74

(5RS,6SR,7SR)-7-(2-乙氧基羰基甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-乙氨基甲基-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

(1) 将实施例 73-(3) 中得到的 (5RS,6RS,7SR)-6-乙氧羰基-7-(2-乙氧羰基甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-氯甲基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶 (30mg, 0.053mmol) 溶于乙胺-THF 溶液 (21%, 4ml), 室温下搅拌 6 小时后, 蒸去溶剂。将残渣用 pTLC (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 = 10 : 1) 分离精制, 得 (5RS,6RS,7SR)-7-(2-乙氧基羰基甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-乙氨基甲基-6-乙氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶 (17.1mg) 和 (5RS,6RS,7SR)-2-乙氨基甲基-6-乙氧羰基-7-(2-乙氧基羰基甲氧基-4-甲氧基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶 (1.2mg)。

(2) 用 (1) 中所得到的 (5RS,6RS,7SR)-7-(2-乙氧基羰基甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-乙氨基甲基-6-乙氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶, 按与实施例 2 同样的方法合成标题化合

物。

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(C_{24}H_{20}N_2O_3 + H)^+$ 计):

计算值 548.2397

测定值 548.2396

1H -NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm): 1.13 (3H, t, $J = 7.3Hz$), 1.23 (3H, t, $J = 7.2Hz$), 3.04 (2H, q, $J = 7.2Hz$), 3.17 (1H, t, $J = 9.9Hz$), 3.23-3.33 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.23 (2H, s), 4.36 (1H, d, $J = 14.6Hz$), 4.44 (1H, d, $J = 14.6Hz$), 4.60 (1H, d, $J = 9.9Hz$), 5.04 (1H, d, $J = 9.9Hz$), 5.90 (2H, s), 6.48 (1H, d, $J = 2.3Hz$), 6.55 (1H, dd, $J = 2.3Hz, 8.1Hz$), 6.70 (1H, s), 6.74-6.80 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.1Hz$), 7.24 (1H, d, $J = 7.9Hz$), 7.35-7.40 (1H, m)

Rf 值: 0.43 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇: 乙酸 = 10: 1: 1)

实施例 75

(5RS,6SR,7SR)-2-乙氨基甲基-6-羧基-7-(2-羧甲氧基-4-甲氧基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用实施例 74-(1)所得的(5RS,6RS,7SR)-2-乙氨基甲基-6-乙氧羧基-7-(2-乙氧基羧基甲氧基-4-甲氧基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶,按与实施例 2 同样的方法合成标题化合物。

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(C_{28}H_{28}N_2O_8 + H)^+$ 计):

计算值 521.1924

测定值 521.1939

^1H -NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm) : 1.25 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.06 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.56 (1H, t, $J = 10.0\text{Hz}$), 3.75 (3H, s), 4.17 (1H, d, $J = 15.4\text{Hz}$), 4.19 (2H, s), 4.28 (1H, d, $J = 15.4\text{Hz}$), 4.56 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 4.71 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 5.92 (2H, s), 6.42 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 6.49 (1H, dd, $J = 2.2\text{Hz}, 8.2\text{Hz}$), 6.71 (1H, s), 6.75-6.81 (2H, m), 7.13 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.27-7.31 (1H, m)

Rf 值: 0.22 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 1 : 1)

实施例 76

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-(2-羧基甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-丙氧基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用 6-丙氧基吡啶-2,3-羧酸酐, 按与实施例 30-(1)、50-(1)——(6) 和 30-(4) 同样的方法, 合成标题化合物。

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_9 + \text{H})^+$ 计):

计算值 522.1764

测定值 522.1769

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 0.97 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.72 (2H, sext, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.96 (1H, t, $J = 9.6\text{Hz}$), 3.81 (3H, s), 4.02-4.22 (2H, m), 4.52 (1H, d, $J = 16.1\text{Hz}$), 4.61 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 4.67 (1H, d, $J = 16.1\text{Hz}$), 5.22 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 5.92, 5.94 (1H $\times$ 2, d $\times$ 2, $J = 1.9\text{Hz}$), 6.37 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J = 2.3\text{Hz}$, 8.6Hz), 6.59 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.63-6.79 (3H, m), 7.06 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)

Rf 值: 0.31 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 20 : 1 : 1)

实施例 77

(5RS,6SR,7SR)-2-乙基-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

(1) 6-苯硫基吡啶-2,3-二羧酸二甲酯

在 K_2CO_3 (8.29g) 的无水 DMF 悬浊液中, 于氮气流下加入苯硫酚 (3.08ml), 室温下搅拌 10 分钟。在此混合物中加入 6-氯吡啶-2,3-二羧酸二甲酯 (6.89g, 30.0mmol) 的无水 DMF (10ml) 溶液, 将混合物于 80°C 下搅拌 30 分钟, 100°C 下搅拌 1 小时。放冷后, 将反应液以水—乙酸乙酯进行分配, 有机层水洗后, 以 MgSO_4 干燥。将蒸去溶剂后的残渣用干装快速柱层析 (Merck 公司制硅胶 60/己烷: 二氯甲烷 = 1 : 1 $\longrightarrow$ 二氯甲烷) 进行精制, 得无色粉状 6-苯硫基吡啶-2,3-二羧酸二甲酯 (6.07g)。

(2) 5-羟基-2-苯硫基-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶

将 (1) 中得到的 6-苯硫基吡啶-2,3-二羧酸二甲酯按常规方法转

换成相应的酸酐后,进行与实施例 30-(1)、50-(1)、(2)同样的反应,得到 5-羟基-2-苯硫基-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶。

(3) 5-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)-2-苯硫基-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶

在(2)中得到的 5-羟基-2-苯硫基-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶(647mg, 1.14mmol)的无水二氯甲烷(1ml)溶液中,加入乙基二异丙胺(0.99ml),将混合液冷却于冰浴上,向其中滴入三甲基甲硅烷基乙氧基甲基氯(0.61ml),将混合物在室温下搅拌 2 小时。反应液以二氯甲烷稀释、饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤后,用 MgSO₄ 干燥。减压浓缩溶剂,所得残渣用柱层析(Merck 公司制硅胶 60/己烷:二氯甲烷=1:3 → 1:10)精制,得淡黄色油状物 5-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)-2-苯硫基-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶 594mg。

(4) 5-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)-2-苯磺酰基-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶

在(3)中得到的 5-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)-2-苯硫基-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶(593mg, 0.850mmol)的氯仿(40ml)溶液中,加入 mCPBA(323mg),室温下搅拌 12 小时。将反应液用氯仿—5% NaHCO₃ 进行分配,有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤后,用 MgSO₄ 干燥。减压蒸去溶剂,所得残渣用干装快速层析(Merck 公司制硅胶 60/二氯甲烷)精制,得淡黄色粉末 5-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)-2-苯磺酰基-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-

(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶(554mg)。

(5)2-乙基-5-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶

在(4)中所得的 5-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)-2-苯碘酰基-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶(100mg, 0.137mmol)的 THF(2.5ml)溶液中,于-78℃下滴入乙基锂—THF 溶液(0.10M, 1.64ml), -78℃下搅拌 1.5 小时。在-78℃下,在反应液中加入 10%柠檬酸,用乙酸乙酯提取。有机层用饱和 NaCl 水溶液洗净,用 MgSO₄ 干燥。减压蒸去溶剂,所得残渣用 pTLC(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/己烷:乙酸乙酯=3:1)精制。得 2-乙基-5-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶(25.6mg)。

(6)2-乙基-5-羟基-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶

在(5)中所得的 2-乙基-5-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶(52mg, 0.084mmol)的甲醇(2ml)溶液中,于冰浴冷却下滴加 10%HCl—甲醇(0.2ml),将混合物在室温下搅拌 2 小时。在反应液中加入饱和 NaHCO₃ 水溶液,用乙酸乙酯提取。有机层用饱和 NaCl 水溶液洗净, MgSO₄ 干燥。减压蒸去溶剂,得 2-乙基-5-羟基-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶(45mg)。

(7)用(6)中所得的 2-乙基-5-羟基-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶,按与实施例 50-(3)、(4)、(7)同样的操作,合成标题化合物。

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(C_{25}H_{23}NO_9 + H)^+$ 计):

计算值 418.1654

测定值 418.1636

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 1.21 (3H, t, $J = 7.6Hz$), 2.65-2.86 (2H, m), 3.15 (1H, t, $J = 9.2Hz$), 3.73 (3H, s), 4.52, 4.75 (1H $\times$ 2, d $\times$ 2, $J = 9.2Hz$), 5.94 (2H, s), 6.71 (1H, s), 6.64-6.87 (2H, m), 6.81 (2H, d, $J = 8.4Hz$), 7.01 (1H, d, $J = 7.9Hz$), 7.13 (2H, d, $J = 8.4Hz$), 7.24 (1H, d, $J = 7.9Hz$)

Rf 值: 0.26 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 20:1)

以下的实施例 78-81 中的化合物系按实施例 77 同样的方法合成。

实施例 78

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-2-环丙基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

98~100°C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(C_{26}H_{23}NO_5 + H)^+$ 计):

计算值 430.1654

测定值 430.1640

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 0.75-0.95 (4H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 3.19 (1H, t, $J = 9.5\text{Hz}$), 3.80 (3H, s), 4.53 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 4.67 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 5.95 (2H, ABq, $J = 1.5\text{Hz}$), 6.69 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 6.73 (1H, dd, $J = 1.6\text{Hz}$, 7.8Hz), 6.78 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.86 (2H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J = 9.1\text{Hz}$)

Rf 值: 0.51 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 = 10 : 1)

实施例 79

5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-2-戊基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_5 + \text{H})^+$ 计):

计算值 460.2124

测定值 460.2127

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 0.86 (3H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.24-1.38 (4H, m), 1.57-1.70 (2H, m), 2.69-2.77 (2H, m), 3.17 (1H, t, $J = 9.4\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 4.54 (1H, d, $J = 9.4\text{Hz}$), 4.73 (1H, d, $J = 9.4\text{Hz}$), 5.95 (2H, ABq, $J = 1.4\text{Hz}$), 6.69 (1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 6.75 (1H, dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 7.8Hz), 6.78 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.85 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$)

Rf 值: 0.47 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 = 10 : 1)

实施例 80

6-羧基-5-羟基-2-(3-丁烯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(C_{27}H_{23}NO_5 + H)^+$ 计):

计算值 458.1604

测定值 458.1618

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 2.47 (2H, q, $J = 7.3Hz$), 2.86 (2H, t, $J = 7.3Hz$), 3.88 (3H, s), 4.90-5.10 (2H, m), 5.75-6.00 (3H, m), 6.71 (1H, d, $J = 7.6Hz$), 6.89-7.10 (5H, m), 7.45 (1H, d, $J = 7.6Hz$), 7.76 (2H, d, $J = 7.8Hz$)

Rf 值: 0.42 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 10:1)

实施例 81

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-2-(3-丁烯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(C_{27}H_{23}NO_5 + H)^+$ 计):

计算值 444.1811

测定值 444.1805

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 2.34-2.48 (2H, m), 2.74-2.93 (2H, m), 3.19 (1H, t, $J = 9.6Hz$), 4.55, 4.73 (1H $\times$ 2, d $\times$ 2, $J = 9.6Hz$), 3.79 (3H, s), 4.90-5.06 (2H, m), 5.71-5.90 (1H, m), 5.91-6.00 (2H, m), 6.69 (1H, s), 6.71-6.81 (2H, m), 6.86 (2H, d, $J = 8.6Hz$), 6.99 (1H, d, $J = 8.0Hz$), 7.15 (2H, d, $J = 8.6Hz$), 7.24 (1H, d, $J = 8.0Hz$)

Rf 值:0.25(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=20:1)

实施例 82

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-2-丙硫基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

(1)5-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)-2-丙硫基-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶

将实施例 77-(4)中所得的 5-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)-2-苯磺酰基-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶(100mg,0.14mmol)、18-冠醚-6(7.1mg)的苯(1ml)溶液加到用氢氧化钠(7.3mg)和丙硫醇(19 μ l)配制的丙硫醇盐的苯(1ml)溶液中,在氮气氛围下,室温下搅拌 19 小时。在反应液中加入饱和 NaHCO₃ 水溶液,用乙酸乙酯提取。有机层用饱和 NaCl 水溶液洗涤、MgSO₄ 干燥后,减压蒸去溶剂。残渣用硅胶柱层析(Merck 公司制硅胶 60/己烷:乙酸乙酯=9:1 $\rightarrow$ 3:1)精制,得褐色固体 5-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)-2-丙硫基-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶(19mg)。

(2)用(1)中所得的 5-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)-2-丙硫基-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶,按与实施例 77-(5)、(6)同样的方法合成标题化合物。

mp62~65℃

高分辨 FAB-MS(m/e,以(C₂₆H₂₅NO₅+H)⁺计):

计算值 464.1532

测定值 464.1541

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 0.84 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.55 (2H, sext, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.80 (1H, dt, $J = 13.7\text{Hz}$, 7.4Hz), 3.08 (1H, dt, $J = 13.7\text{Hz}$, 7.4Hz), 3.27 (1H, t, $J = 8.8\text{Hz}$), 3.79 (3H, s), 4.53 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 4.65 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 5.94 (2H, brs), 6.68 (1H, s), 6.73 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.86 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$)

Rf 值: 0.32 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/乙烷: 乙酸乙酯 = 1:

1)

以下实施例 83、84 的化合物采用氨基化锂代替烷基锂, 按与实施例 77 同样的方法加以合成。

实施例 83

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-2-丙氨基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

mp 92~100°C

高分辨 FAB-MS (m/e , 以 $(\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H})^+$ 计):

计算值 447.1920

测定值 447.1902

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 0.94 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.61 (2H, sext, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.97 (1H, t, $J = 8.3\text{Hz}$), 3.08 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.64 (3H, s), 4.33 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 4.63 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 5.93 (2H, s), 6.33 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 6.63-6.76 (3H, m), 6.79 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$)

Rf 值:0.56(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

实施例 84

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-2-哌啶代基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

mp48~50℃

高分辨 FAB-MS(m/e, 以(C₂₈H₂₈N₂O₅+H)⁺计):

计算值 473.2077

测定值 473.2078

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.50-1.70 (6H, m), 3.15 (1H, dd, J = 9.1Hz, 9.5Hz), 3.30-3.50 (4H, m), 3.81 (3H, s), 4.48 (1H, d, J = 9.1Hz), 4.60 (1H, d, J = 9.5Hz), 5.94 (2H, ABq, J = 1.4Hz), 6.59 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.71 (1H, s), 6.76 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.8Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.8Hz)

Rf 值:0.23(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=20:1)

以下实施例 85、86 的化合物,采用 6-乙氧羰基-5-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)-2-苯磺酰基-7-(2-苄氧基-4-甲氧基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊-1,3 二烯并[2,1-b]吡啶代替 5-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)-2-苯磺酰基-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-b]吡啶,按与实施例 77-(4)、(5)、实施例 50-(3)——(6)和实施例 30-(4)同样的方法加以合成。

实施例 85

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-(2-羧基甲氧基-4-四氧基苯基)-2-丁基-

5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

mp : 123~128℃

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{29}H_{29}NO_8 + H)^+$ 计):

计算值 520.1971

测定值 520.1968

1H -NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm) : 0.91 (3H, t, $J = 7.3Hz$), 1.28-1.40 (2H, m), 1.55-1.65 (2H, m), 2.78 (2H, dd, $J = 7.7Hz, 7.8Hz$), 3.53 (1H, t, $J = 9.9Hz$), 3.77 (3H, s), 4.33 (1H, d, $J = 16.0Hz$), 4.53 (1H, d, $J = 16.0Hz$), 4.55 (1H, d, $J = 9.9Hz$), 4.91 (1H, d, $J = 9.9Hz$), 5.92 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J = 2.4Hz$), 6.56 (1H, dd, $J = 2.4Hz, 8.4Hz$), 6.76-6.83 (3H, m), 7.13 (1H, d, $J = 8.4Hz$), 7.21 (1H, d, $J = 7.9Hz$), 7.40 (1H, d, $J = 7.9Hz$)

Rf 值: 0.18 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 20 : 1 : 1)

实施例 86

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-(2-羧基甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-丙氨基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

mp : 166~168.5℃

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{28}H_{28}N_2O_8 + H)^+$ 计):

计算值 521.1924

测定值 521.1945

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 丙酮- d_6 , δ ppm) : 0.91 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.58 (2H, sept, $J = 7.4\text{Hz}$), 3.00-3.32 (1H, br), 3.18 (2H, brt. dt-like, $J = 7.4\text{Hz}$), 3.51 (1H, t, $J = 9.0\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 4.52 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 4.67 (2H, ABq, $J = 16.1\text{Hz}$, $\Delta\nu = 54.0\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 5.99 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.54 (1H, dd, $J = 2.3\text{Hz}$, 8.5Hz), 6.61 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 6.82 (2H, s), 6.84 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$)

Rf 值: 0.68 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 1 : 1)

实施例 87

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-(2-羧基甲氧基-4-甲氧基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

(1) 6-乙氧羰基-7-氧代-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[1,2-b]吡啶

用 3-(3,4-亚甲二氧基苯基羧基)吡啶-2-羧酸, 按与实施例 72-(6)同样的方法, 合成 6-乙氧羰基-7-氧代-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[1,2-b]吡啶

(2) 6-乙氧羰基-7-(2-硝基-4-甲氧基苯基)-7-羟基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[1,2-b]吡啶

于 -100°C 下, 在 4-甲氧基-3-硝基苯基溴 (472mg) 的 THF (24ml) 溶液中缓缓滴入苯基锂的环己烷-乙醚溶液 (7 : 3) (1.8M, 1.11ml)。于 -100°C 下, 在此溶液中加入 (1) 中所得到的 6-乙氧羰基-7-氧代-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[1,2-b]吡啶 (500mg, 1.55mmol) 的 THF (24ml) 溶液。将反应液经 1 小时升温至

-78℃,加水,用乙酸乙酯提取。有机层用饱和 NaCl 水溶液洗净后, MgSO₄ 干燥,减压蒸除溶剂。残渣用硅胶柱层析(Merck 公司制硅胶 60/己烷:乙酸乙酯=1:1→2:3→1:2)精制,得到 6-乙氧羰基-7-(2-硝基-4-甲氧基苯基)-7-羟基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[1,2-b]吡啶(758g)。

(3) 7-乙酰氧基-6-乙氧羰基-7-(2-硝基-4-甲氧基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[1,2-b]吡啶

在(2)中得到的 6-乙氧羰基-7-(2-硝基-4-甲氧基苯基)-7-羟基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[1,2-b]吡啶(715mg, 1.50mmol)的 AcOEt(2ml)悬浮液中,于 0℃下加入 TEA(1.25ml)、Ac₂O(0.85ml)和 DMAP(110mg),室温下搅拌 15 分钟,50℃搅拌 2 小时。将反应液用水稀释,用盐酸调至 pH4 以后,用 AcOEt 提取。有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤, MgSO₄ 干燥。蒸去溶剂后的残渣用干装快速柱层析(Merck 公司制硅胶 60/己烷:AcOEt=2:1→1:1→2:3)精制,得到 7-乙酰氧基-6-乙氧羰基-7-(2-硝基-4-甲氧基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[1,2-b]吡啶(753mg)。

(4) 7-(2-氨基-4-甲氧基苯基)-6-乙氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[1,2-b]吡啶

在(3)中所得的 7-乙酰氧基-6-乙氧羰基-7-(2-硝基-4-甲氧基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[1,2-b]吡啶(750mg, 1.45mmol)、锌粉(1.43g)的 THF(25ml)-EtOH(25ml)悬浮液中,于-78℃下滴加 4N HCl-二噁烷(10.9ml),于-78℃下搅拌 1 小时。将反应液约经 2 小时升温至室温,加入饱和 NaHCO₃ 水溶液。滤去不溶物,用 AcOEt 洗涤。将滤液和洗液用水-AcOEt 分配,有机层用饱和 NaCl 水溶液洗涤后,用 MgSO₄ 干燥。蒸去溶剂后的残渣用硅胶柱层析(Merck 公司制硅胶 60/己烷:AcOEt=2:1

—→1:1—→2:3)精制,得到-7-(2-氨基-4-甲氧基苯基)-6-乙氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[1,2-b]吡啶(355mg)。

(5) 6-乙氧羰基-7-(2-叔丁氧羰基甲氨基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

在(4)中得到的 7-(2-氨基-4-甲氧基苯基)-6-乙氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[1,2-b]吡啶(150mg, 0.35mmol)的 THF(3ml)溶液中,加入 TEA(1.75ml)和溴乙酸叔丁酯(1.75ml),加热回流 16 小时。放冷后,将反应液用水稀释,用盐酸调至弱酸性后,用 AcOEt 提取。有机层用饱和 NaCl 水溶液洗涤后,用 MgSO_4 干燥。蒸去溶剂后的残渣用 pTLC(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/己烷:AcOEt=2:1)分离精制,得到(5RS,7SR)-6-乙氧羰基-7-(2-叔丁氧羰基甲氨基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(33mg)和(5RS,7RS)-6-乙氧羰基-7-(2-叔丁氧羰基甲氨基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(20mg)。

(6)在(5)中得到的(5RS,7SR)-6-乙氧羰基-7-(2-叔丁氧羰基甲氨基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(33mg, 0.06mmol)的甲醇(0.4ml)-二噁烷(0.4ml)溶液中,于冰冷却下加入 6N NaOH(0.1ml),室温下搅拌 16 小时。蒸去溶剂后的残渣用水—AcOEt 分配,水层用盐酸调至 PH4。此水层用 AcOEt 提取,有机层用饱和 NaCl 水溶液洗涤, MgSO_4 干燥。蒸去溶剂后的残渣从 AcOEt—己烷中再沉淀,得到无色固体标题化合物(15.3mg)。

mp: 152~155℃

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7 + \text{H})^+$ 计):

计算值 463.1506

测定值 463.1512

^1H -NMR (300MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ ppm) : 3.47 (1H, t, $J = 9.4\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 3.80-3.95 (2H, m), 4.62 (1H, d, $J = 9.4\text{Hz}$), 4.92 (1H, d, $J = 9.4\text{Hz}$), 5.95 (2H, s), 6.16 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J = 2.2\text{Hz}$, 8.4Hz), 6.78-6.82 (3H, m), 6.88 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J = 5.0\text{Hz}$, 7.8Hz), 7.42 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.36 (1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$)

Rf 值: 0.68 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 1 : 1)

实施例 88

(5RS, 7RS)-6-乙氧羰基-7-(2-羧甲氨基-4-甲氧基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

将实施例 87-(5)中所得的(5RS, 7RS)-6-乙氧羰基-7-(2-叔丁氧羰基甲氨基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶按与实施例 87-(6)同样的方法, 在冰浴冷却下加水分解, 合成标题化合物。

mp : 113-117 °C

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.04 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.69-3.92 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.86 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.94-4.89 (2H, m), 4.86 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 5.21 (1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$), 5.92-5.93 (2H, m), 6.22 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J = 2.5\text{Hz}$, 8.5Hz), 6.47 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 6.54 (1H, dd, $J = 1.8\text{Hz}$, 8.0Hz), 6.72 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J = 5.0\text{Hz}$, 7.3Hz), 7.52 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 8.43 (1H, d-like, $J = 5.0\text{Hz}$)

Rf 值:0.44(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=5:1)

以下实施例 89-93 的化合物系采用吡啶-2,3-二羧酸酐,按与实施例 76 同样的方法加以合成。

实施例 89

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-(2-吡啶基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.48 (1H, t, J=9.4Hz), 4.88 (1H, d, J=9.4Hz), 5.04 (1H, d, J=9.4Hz), 5.91 (1H, d, J=1.4Hz), 5.91 (1H, d, J=1.4Hz), 6.67 (1H, d, J=1.7Hz), 6.74 (1H, d, J=8.0Hz), 6.80 (1H, dd, J=1.7Hz, 8.0Hz), 7.24 (1H, dd, J=4.9Hz, 7.8Hz), 7.37 (1H, dd, J=5.2Hz, 7.8Hz), 7.42 (1H, d, J=7.8Hz), 7.89 (1H, t, J=7.8Hz), 8.54 (1H, d, J=7.8Hz), 8.56 (1H, d, J=5.2Hz), 8.62 (1H, d, J=4.9Hz)

Rf 值:0.25(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

实施例 90

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5-(3-氟苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

mp:211~212°C

高分辨 FAB-MS(m/e, 以(C₂₂H₁₈FNO₃+H)⁺计):

计算值 364.1350

测定值 364.1347

^1H -NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm) : 3.21 (1H, t, $J = 9.9\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 4.69 (2H, d, $J = 9.9\text{Hz}$), 6.92 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.00-7.45 (4H, m), 7.12 (1H, td, $J = 1.3\text{Hz}$, 7.9Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J = 4.8\text{Hz}$, 7.5Hz), 8.34 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$)

Rf 值: 0.51 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 = 10 : 1)

实施例 91

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5-(3-甲氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

mp: 193~195°C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_4 + \text{H})^+$ 计):

计算值 376.1550

测定值 376.1541

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 3.36 (1H, t, $J = 9.6\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.65 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 4.72 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 6.80-6.90 (3H, m), 6.88 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.11-7.15 (1H, m), 7.17 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.23-7.33 (2H, m), 8.47 (1H, td, $J = 1.3\text{Hz}$, 4.8Hz)

Rf 值: 0.54 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 = 10 : 1)

实施例 92

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-(4-氟苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

mp: 234~236°C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(C_{22}H_{16}FNO_4 + H)^+$ 计):

计算值 378.1142

测定值 378.1139

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3.29 (1H, t, $J = 10.0$ Hz), 4.62 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 4.75 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 5.98 (2H, s), 6.71 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J = 1.3$ Hz, 7.9Hz), 6.81 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.03-7.25 (5H, m), 7.33 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.49 (1H, d-like, $J = 4.7$ Hz)

Rf 值: 0.42 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 10:1)

实施例 93

(5RS,6RS,7RS)-6-羧基-5-(2-甲氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

mp: 194~197°C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(C_{23}H_{21}NO_4 + H)^+$ 计):

计算值 376.1549

测定值 376.1547

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3.48 (1H, t, $J = 9.6$ Hz), 3.67 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.73 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.82-6.97 (4H, m), 7.06-7.19 (4H, m), 7.24-7.31 (2H, m), 8.43 (1H, d-like, $J = 5.0$ Hz)

Rf 值: 0.38 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 10:1)

实施例 94

(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-基甲氧基-4-甲氧基苯基]-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

mp:161~163℃

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{26}H_{21}N_3O_8 + H)^+$ 计):

计算值 504.1407

测定值 504.1380

1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.28 (1H, t, $J = 10.1Hz$), 3.76 (3H, s), 4.51 (1H, d, $J = 10.1Hz$), 4.79 (1H, d, $J = 13.1Hz$), 4.85 (1H, d, $J = 10.1Hz$), 5.09 (1H, d, $J = 13.1Hz$), 6.00 (2H, s), 6.58 (1H, dd, $J = 2.4Hz, 8.4Hz$), 6.69 (1H, dd, $J = 1.7Hz, 8.0Hz$), 6.75 (1H, d, $J = 2.4Hz$), 6.79 (1H, d, $J = 1.7Hz$), 6.86 (1H, d, $J = 8.0Hz$), 7.11 (1H, d, $J = 8.4Hz$), 7.15 (1H, dd, $J = 4.9Hz, 7.3Hz$), 7.21 (1H, d, $J = 7.3Hz$), 8.29 (1H, d, $J = 4.9Hz$)

Rf 值:0.18(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/二氯甲烷:甲醇=10:1)

实施例 95

6-羧基-5-羟基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并(2,1-d)嘧啶

(1)4-(4-甲氧基苯基羧基)嘧啶-5-羧酸乙酯

在按文献记载的方法(Chem. Pharm. Bull., 1972, 20, 1513—1521)制备的嘧啶-4,5-二羧酸二乙酯(1.46g, 6.52mmol)的 THF (30ml)溶液中,于-78℃下滴入 4-甲氧基苯基溴化镁的 THF 溶液(1.25M, 5.47ml)。将反应液于-78℃下搅拌 30 分钟后,于-78℃下加入 1N HCl,用 AcOEt 提取。有机层用饱和 NaCl 水溶液洗涤后,

用 MgSO_4 干燥。减压蒸去溶剂,所得残渣用硅胶柱层析(Merck 公司制硅胶 60/ CHCl_3)精制,得到淡黄色油状物 4-(4-甲氧基苯基羰基)嘧啶-5-羧酸乙酯(1.57g)。

(2) 4-(4-甲氧基苯基羰基)嘧啶-5-羧酸

在(1)中得到的 4-(4-甲氧基苯基羰基)嘧啶-5-羧酸乙酯(1.63g, 5.70mmol)的甲醇(15ml)溶液中加入 4N NaOH(4ml),室温下搅拌 15 小时。在反应液中加水,使析出的固体溶解后,蒸去甲醇。水层用 AcOEt 洗涤后,用 2N HCl 调至 pH2,用 AcOEt 提取。有机层用饱和 NaCl 水溶液洗涤后,用 Na_2SO_4 干燥。减压蒸去溶剂,将所得残渣从 AcOEt/己烷=1/1 中结晶,得到黄色固体 4-(4-甲氧基苯基羰基)嘧啶-5-羧酸(1.06g)。

(3) 6-乙氧羰基-5-氧代-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-d]吡啶

用(2)中所得的 4-(4-甲氧基苯基羰基)嘧啶-5-羧酸,按与实施例 72-(6)同样的方法,合成了 6-乙氧羰基-5-氧代-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-d]吡啶

(4)用(3)中得到的 6-乙氧羰基-5-氧代-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-d]吡啶,按与实施例 1-(4)和实施例 29 同样的方法合成了标题化合物。

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6 + \text{H})^+$ 计):

计算值 405.1087

测定值 405.1083

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.89 (3H, s), 5.95 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 5.96 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J = 1.7\text{Hz}, 8.1\text{Hz}$), 7.05 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.72 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.58 (1H, s), 9.18 (1H, s)

Rf 值:0.86(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇:乙酸=10:1:1)

实施例 96

6-羧基-5-羟基-2-丁基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊-1,3-二烯并[2,1-d]嘧啶

用 2-丁基嘧啶-4,5-二羧酸二乙酯,按与实施例 95 同样的方法进行合成。

高分辨 FAB-MS(m/e,以(C₂₆H₂₄N₂O₆+H)⁺计):

计算值 461.1713

测定值 461.1709

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.91 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.36 (2H, sext, J = 7.3Hz), 1.74 (2H, quint, J = 7.3Hz), 2.93 (2H, t, J = 7.3Hz), 3.89 (3H, s), 5.94 (2H, d, J = 2.2Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.0Hz), 6.97 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.9Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.9Hz), 8.48 (1H, s)

Rf 值:0.82(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇:乙酸=10:1:1)

以下实施例 97、98 的化合物,按与实施例 57 同样的方法进行合成。

实施例 97

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(1-羧基戊氧基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

mp:135~138℃

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 0.84 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.20-1.53 (4H, m), 1.82-2.07 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.81 (1H, t, $J = 10.9\text{Hz}$), 4.73 (1H, d, $J = 10.9\text{Hz}$), 4.93 (1H, dd, $J = 5.3\text{Hz}$, 6.7Hz), 5.23 (1H, d, $J = 10.9\text{Hz}$), 6.00 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J = 2.3\text{Hz}$, 8.6Hz), 6.58 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 6.77 (1H, dd, $J = 1.6\text{Hz}$, 7.9Hz), 6.84 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J = 4.9\text{Hz}$, 7.7Hz), 7.24 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$)

Rf 值: 0.67 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 1 : 1)

实施例 98

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-[2-(1-羧基戊氧基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(另一非对映异构体)

mp: 130~133°C

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 0.83 (3H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 1.10-1.80 (6H, m), 3.36 (1H, t, $J = 10.4\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 4.61 (1H, d, $J = 10.4\text{Hz}$), 4.71 (1H, dd, $J = 4.7\text{Hz}$, 7.1Hz), 4.96 (1H, d, $J = 10.4\text{Hz}$), 5.95-6.05 (2H, m), 6.39 (1H, s), 6.50 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.65 (1H, s), 6.73 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.17-7.27 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 8.38-8.43 (1H, m)

Rf 值: 0.45 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10

: 1 : 1)

实施例 99

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-[(E)-2-羧乙烯基]-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

(1) 5RS,6SR,7SR)-7-(2-三氟甲磺酰氧基-4-甲氧基苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

在实施例 50-(5)中所得的(5RS,6SR,7SR)-7-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(299mg, 0.650mmol)、DMAP(7.9mg)和 TEA(0.45ml)的二氯甲烷(3.5ml)溶液中,于冰冷却下滴入 N-苯基三氟甲磺酰亚胺(695mg)的二氯甲烷(3ml)溶液,在此温度下搅拌 5 分钟,再在室温下搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩后,残渣用硅胶柱层析(Merck 公司制硅胶 60/己烷:乙酸乙酯=2:1)精制,得到无色无定形固体(5RS,6SR,7SR)-7-(2-三氟甲磺酰氧基-4-甲氧基苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(410mg)。

(2) (5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-(E)-2-甲氧羰乙烯基]-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶

将(1)中所得的(5RS,6SR,7SR)-7-(2-三氟甲磺酰氧基-4-甲氧基苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(411mg, 0.650mmol)、乙酸钨(II)(15mg)、1,3-双(二苯膦基)丙烷(28mg)和丙烯酸甲酯(1.8ml)的 DMF(6ml)-TEA(8ml)溶液在氩气氛围下加热回流 24 小时。从反应液中滤去催化剂,用乙酸乙酯洗净催化剂。滤液与洗液合并,减压蒸发,残渣用硅胶柱层析(Merck 制硅胶 60/己烷:乙酸乙酯=2:1)精制,得到淡褐色无定形固体(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-[(E)-2-甲氧羰乙烯基]-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶(147mg)。

(3)在(2)中得到的(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-[(E)-2-甲氧羰乙烯基]-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶(107mg, 0.202mmol)中,于冰冷却下加入 TFA (5ml),室温下搅拌 2 小时。将反应液浓缩后,残渣溶于 0.5N NaOH,用乙醚洗涤。水层中加 1N HCl,调节 pH 至 5-6,用乙醚提取。有机层用饱和 NaCl 水溶液洗涤,Na₂SO₄ 干燥后,减压蒸去溶剂,得到淡黄色粉状标题化合物(77.5mg)。

mp:180°C(分解)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.03 (1H, t, J = 10.2Hz), 3.83 (3H, s), 4.77 (1H, d, J = 10.2Hz), 5.27 (1H, d, J = 10.2Hz), 5.95 (1H, d, J = 1.9Hz), 5.96 (1H, d, J = 1.9Hz), 6.29 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.68 (1H, d, J = 1.8Hz), 6.76 (1H, dd, J = 1.8Hz, 7.9Hz), 6.79 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.3Hz, 8.9Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.20 (1H, dd, J = 4.9Hz, 7.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.9Hz), 8.32 (1H, d, J = 15.4Hz), 8.54 (1H, d, J = 4.9Hz)

Rf 值:0.37(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/二氯甲烷:甲醇:乙酸=10:1:1)

实施例 100

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-(2-甲氧羰乙基)-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶

(1)(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-(2-甲氧羰乙基)-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶

在实施例 99-(2)中所得的(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-5-

(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-[(E)-2-甲氧羰乙烯基]-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-d]吡啶(60mg, 0.11mmol)的乙酸乙酯(1.5ml)溶液中加入 10%Pd—C(61mg), 在氢气氛围和室温下搅拌。反应结束后, 滤除催化剂, 用乙酸乙酯洗涤。合并滤液和洗液, 减压浓缩, 得到淡褐色无定形固体(5RS, 6SR, 7SR)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基-7-[2-(2-甲氧羰基乙基)-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶 (59mg)。

(2)用与实施例 50-(7)同样的方法, 合成标题化合物。

mp: 95~103°C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 2.52-2.80 (2H, m), 2.83-3.22 (2H, m), 3.38 (1H, t, J = 9.9Hz), 3.63 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.62 (1H, d, J = 9.9Hz), 4.96 (1H, d, J = 9.9Hz), 5.97 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.98 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.74-6.80 (5H, m), 6.84-7.00 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J = 4.7Hz, 7.6Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.6Hz), 8.43 (1H, d, J = 4.7Hz)

R_f 值: 0.36 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/乙烷: 丙酮 = 10: 1)

实施例 101

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧乙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基环戊烯并[1,2-b]吡啶

用实施例 100 中所得的(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-(2-甲氧羰基乙基)-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶, 按与实施例 2 同样的方法合成标题化合物。

mp: 130~139°C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 2.60-2.80 (2H, m), 2.98-3.26 (2H, m), 3.43 (1H, t, J = 9.9Hz), 3.76 (3H, s), 4.64 (1H, d, J = 9.9Hz), 5.04 (1H, d, J = 9.9Hz), 5.98 (1H, d, J = 2.3Hz), 5.99 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.72-6.83 (5H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.19 (1H, dd, J = 5.0Hz, 8.1Hz), 7.39 (1H, dt, J = 1.9Hz, 8.1Hz), 8.38

Rf 值:0.43(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/二氯甲烷:甲醇:乙酸=10:1:1)

实施例 102

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-(2-甲氧羰基丙基)-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

(1)(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-(2-甲氧羰基丙基)-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶

用甲基丙烯酸甲酯代替丙烯酸甲酯,按与实施例 99-(2)同样的方法,得到(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-(2-甲氧羰基丙基)-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶,为 1-丙烯基异构体和 2-丙烯基异构体的混合物。

(2)(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-(2-甲氧羰基丙基)-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶

用(1)中得到的(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-(2-甲氧羰基丙基)-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶的 1-丙烯基异构体和 2-丙烯基异构体的混合物,用与实施例 100-(1)同样的方法合成(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-(2-甲氧羰基丙基)-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,

2-b]吡啶。

(3)用(2)中得到的(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-(2-甲氧羰基丙基)-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶,用与实施例 100-(2)同样的方法合成标题化合物。

mp:86~88℃

高分辨 FAB-MS(m/e,以(C₂₈H₂₇NO₇+H)⁺计):

计算值 490.1866

测定值 490.1856

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.16 (3H, d, J = 6.3Hz), 2.73-2.86 (2H, m), 3.03-3.17 (1H, m), 3.32 (1H, t, J = 9.9Hz), 3.59 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.60 (1H, d, J = 9.9Hz), 4.95 (1H, d, J = 9.9Hz), 5.96 (1H, d, J = 1.4Hz), 5.97 (1H, d, J = 1.4Hz), 6.72-6.81 (5H, m), 6.90 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.12 (1H, dd, J = 4.9Hz, 7.6Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.6Hz), 8.45 (1H, d, J = 4.9Hz)

Rf 值:0.38(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

实施例 103

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-6]吡啶(非对映异构体之一)

用实施例 102-(3)中得到的(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-(2-甲氧羰基丙基)-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶,用与实施例 2 同样的方法合成标题化合物。

mp:138~141℃

高分辨 FAB-MS(m/e,以(C₂₇H₂₅NO₇+H)⁺计):

计算值 476.1709

测定值 476.1717

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.30 (3H, d, $J = 6.1\text{Hz}$), 2.68 (1H, dd, $J = 12.2\text{Hz}$, 13.2Hz), 2.93 (1H, ddq, $J = 5.7\text{Hz}$, 12.2Hz , 6.1Hz), 3.29 (1H, dd, $J = 5.7\text{Hz}$, 13.2Hz), 3.65 (1H, t, $J = 9.7\text{Hz}$), 3.76 (3H, s), 4.65 (1H, d, $J = 9.7\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J = 9.7\text{Hz}$), 6.01 (2H, s), 6.73-6.84 (5H, m), 6.95 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J = 5.1\text{Hz}$, 7.7Hz), 7.44 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 8.30 (1H, d, $J = 5.1\text{Hz}$)

Rf 值: 0.59 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 1 : 1)

实施例 104

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-(2-甲氧羰基-2-丙烯基)-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶

用实施例 102-(1)中所得的(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-(2-甲氧羰基丙烯基)-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶(1-丙烯基异构体和 2-丙烯基异构体的混合物)以硅胶柱层析(Merck 公司制硅胶 60/氯仿 : 乙酸乙酯 = 97 : 3)分离精制所得的 2-丙烯基异构体,以实施例 100-(2)同样的方法合成标题化合物。

mp: 97~100°C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_7 + \text{H})^+$ 计):

计算值 488.1710

测定值 488.1717

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 3.27-3.42 (1H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.58 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 4.86 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 5.45 (1H, s), 5.96 (2H, s), 6.23 (1H, s), 6.68-7.01 (6H, m), 7.12 (1H, dd, $J = 4.7\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.30 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J = 4.7\text{Hz}$)

Rf 值:0.12(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇=95 : 5)

实施例 105

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羟基-2-丙烯基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用实施例 104 中所得的(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-(2-甲氧羰基-2-丙烯基)-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶,用与实施例 2 同样的方法合成标题化合物。

mp:150~153°C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_7 + \text{H})^+$ 计):

计算值 474.1553

测定值 474.1538

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 3.28 (1H, t, $J = 9.6\text{Hz}$), 3.65 (1H, d, $J = 17.2\text{Hz}$), 3.75 (3H, s), 3.93 (1H, d, $J = 17.2\text{Hz}$), 4.56 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 5.46 (1H, s), 5.96 (2H, s), 6.24 (1H, s), 6.65-6.94 (6H, m), 7.16 (1H, dd, $J = 4.9\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.36 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.50 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$)

Rf 值:0.58(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸=10

: 1 : 1)

实施例 106

(5RS,6RS,7SR)-6-羧基-7-[2-(1,2-二羟基-2-甲氧羰基乙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

(1) (5RS,6SR,7SR)-7-[2-(1,2-二羟基-2-甲氧羰基乙基)-4-甲氧基苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

在实施例 99-(2)中所得的(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-[(E)-2-甲氧羰乙烯基]-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶(108mg, 0.204mmol)的丙酮(1.0ml)-水(0.5ml)溶液中,加入 N-甲基吗啉 N-氧化物(45mg)和四氧化钨的叔丁醇溶液(0.079mmol/ml, 0.50ml),在氮气氛围和室温下搅拌 22.5 小时。加入 1.5N 亚硫酸钠水溶液,于室温下搅拌 30 分钟后,用水稀释反应液,AcOEt 提取。有机层用 10%柠檬酸水溶液、饱和 NaCl 洗涤后,Na₂SO₄ 干燥。将减压浓缩溶剂后所得残渣用制备 TLC (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇=95: 5)分离精制,得到(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(1,2-二羟基-2-甲氧羰基乙基)-4-甲氧基苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶的非对映异构体之一(75mg)和另一非对映异构体(21mg)。

(2)用(1)中所得的(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(1,2-二羟基-2-甲氧羰基乙基)-4-甲氧基苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶的非对映异构体之一,用与实施例 50-(7)同样的方法合成标题化合物。

mp:133~136℃

高分辨 FAB-MS(m/e, 以(C₂₇H₂₅NO₉+H)⁺计):

计算值 508.1607

测定值 508.1602

^1H -NMR (300MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ ppm): 3.52 (1H, t, $J = 9.5\text{Hz}$), 3.82 (6H, s), 4.54 (1H, brs), 4.67 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 5.15 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 5.50 (1H, brs), 5.99 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.78-6.87 (3H, m), 6.97 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J = 5.0\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.37 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.27 (1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$)

Rf 值: 0.53 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 1 : 1)

实施例 107

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(1,2-二羟基-2-甲氧羰基乙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(另一非对映异构体)

用实施例 106-(1) 中所得另一非对映异构体, 按与实施例 106 同样的方法合成标题化合物。

mp: 134~137°C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_9 + \text{H})^+$ 计):

计算值 508.1607

测定值 508.1590

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ ppm) : 3.35 (1H, t, $J = 9.9\text{Hz}$), 3.81 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.53 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 4.65 (1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$), 5.63 (1H, brs), 5.98 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 5.99 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 6.76 (1H, s), 6.78-6.86 (3H, m), 6.89 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J = 4.9\text{Hz}$, 7.7Hz), 7.21 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 8.30 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$)

Rf 值: 0.41 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 1 : 1)

以下实施例 108 和 109 的化合物分别用实施例 106 和 107 的化合物、按与实施例 2 同样的方法进行合成。

实施例 108

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧基-1,2-二羟基乙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

mp: 189~191°C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_9 + \text{H})^+$ 计):

计算值 494.1451

测定值 494.1440

^1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.47 (1H, t, $J = 10.1\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 4.22 (1H, brs), 4.55 (1H, d, $J = 10.1\text{Hz}$), 4.93 (1H, d, $J = 10.1\text{Hz}$), 5.41 (1H, brs), 6.02 (2H, s), 6.76 (1H, dd, $J = 2.9\text{Hz}$, 8.6Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 8.0Hz), 6.86-6.97 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.14-7.20 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 8.27 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$)

Rf 值: 0.07 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 1 : 1)

实施例 109

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧基-1,2-二羟基乙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(另一非对映异构体)

mp: 168~170°C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_9 + \text{H})^+$ 计):

计算值 494.1451

测定值 494.1446

^1H -NMR (300MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ ppm): 3.36 (1H, t, $J = 9.9\text{Hz}$), 3.84 (3H, s), 4.46 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 4.65 (1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$), 5.68 (1H, brs), 5.98 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 5.99 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 6.75 (1H, s), 6.80 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J = 2.9\text{Hz}$, 8.6Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J = 5.3\text{Hz}$, 7.8Hz), 7.26 (1H, d, $J = 2.9\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.30 (1H, d, $J = 5.3\text{Hz}$)

Rf 值:0.03(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇:乙酸=10:1:1)

实施例 110

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(3-羟基-1-丙炔基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

(1)3-(四氢吡喃氧基)-1-三丁基甲锡烷基-1-丙炔

在按文献记载的方法(J. Chem. Soc. Perkin I, 1089(1992))制得的 3-(四氢吡喃氧基-1-丙炔(2.00g, 14.3mmol)的乙醚(20ml)溶液中,于-78℃下滴加丁基锂-己烷溶液(1.66M, 8.60ml),在同样温度下搅拌 30 分钟。在此溶液中,于-78℃下滴加三丁基甲锡烷基氯(3.87ml)。将混合物在同样温度下搅拌 1 小时。在-78℃下加水使反应停止,将反应液升温至室温。分离有机层,用饱和 NaCl 洗涤后,用 MgSO₄ 干燥。蒸去溶剂,得 3-(四氢吡喃氧基)-1-三丁基甲锡烷基-1-丙炔(6.13g)。

(2)(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(3-四氢吡喃氧基-1-丙炔基)-4-甲氧基苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

在 Schlenk 管中,在实施例 99-(1)所得的(5RS,6SR,7SR)-7-(2-三氟甲磺酰氧基-4-甲氧基苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(30mg, 0.0505 mmol)和(1)中所得的 3-(四氢吡喃氧基)-1-三丁基甲锡烷基-1-丙炔的 DMF(1ml)溶液中,于氮气流和室温下,加入氯化锂(7mg)和氯化钨(Ⅱ)双三苯膦配合物(2mg)。将混合液于 100℃下搅拌 2 小时后,冷却至室温,减压蒸去 DMF。将残渣溶于 AcOEt,在此溶液中加入 40%KF 水溶液(1ml),混合物于室温下搅拌 30 分钟。用助滤剂(Celite)过滤除去生成的三丁基甲锡烷基氟。合并滤液和洗液,用饱和 NaCl 洗涤, MgSO₄ 干燥。减压蒸去溶剂,所得残渣用制备 TLC(Merck 公司制硅胶

60F₂₅₄/乙酸乙酯:己烷=1:1)精制,得到(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(3-四氢吡喃氧基-1-丙炔基)-4-甲氧基苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(17.2mg)。

(3)(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(3-羟基-1-丙炔基)-4-甲氧基苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

在(2)中得到的(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(3-四氢吡喃氧基-1-丙炔基)-4-甲氧基苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(31.0mg,0.0532mmol)的乙醇(0.5ml)溶液中,加入吡啶对甲苯磺酸盐(13mg),使混合物在室温下反应,得到(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(3-羟基-1-丙炔基)-4-甲氧基苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(18.4mg)。

(4)用(3)中所得的(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(3-羟基-1-丙炔基)-4-甲氧基苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶,按与实施例 50-(7)同样的方法合成了标题化合物。

mp:~200°C(分解)

高分辨 FAB-MS(m/e,以(C₂₆H₂₁NO₆+H)⁺计):

计算值 444.1447

测定值 444.1458

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm): 3.30 (1H, t, J = 9.9Hz), 3.79 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.62 (1H, d, J = 9.9Hz), 5.08 (1H, d, J = 9.9Hz), 5.94 (2H, s), 6.77-6.82 (3H, m), 6.92 (1H, dd, J = 2.6Hz, 8.6Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.6Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.25 (1H, dd, J = 4.9Hz, 7.5Hz), 7.38 (1H, dt, J = 1.9Hz, 7.5Hz), 8.29 (1H, dt, J = 1.9Hz, 4.9Hz)

Rf 值:0.1(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/乙酸乙酯:乙烷=1:1)

实施例 111

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(Z)-(3-羟基-1-丙烯基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

(1)(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(3-四氢吡喃氧基-1-丙烯基)-4-甲氧基苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

将按文献记载的方法(J. Org. Chem., 40, 2265(1975))制备的 3-(四氢吡喃氧基-1-丙烯基)三丁基锡(320mg)、实施例 99-(1)中所得的(5RS,6SR,7SR)-7-(2-三氯甲磺酰氧基氧基-4-甲氧基苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(264mg, 0.445mmol)、二氯化钨(Ⅱ)双三苯膦配合物(25.8mg)、氯化锂(57.0mg)、2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(20mg)和 DMF(2.2ml)加入 Schlenk 管中,充入氮气,在 110℃油浴中加热搅拌 17 小时。将反应液放冷后减压浓缩,在残渣中加入乙醚(4ml)和 40%氟化钙水溶液(2ml),将混合物于室温下搅拌 30 分钟,用 Celite 过滤除去不溶物,合并滤液和洗液,用 40%KF、水和饱和 NaCl 洗涤后,用 Na₂SO₄干燥。减压浓缩所得残渣用硅胶柱层析(Merck 公司制硅胶 60/己烷:乙酸乙酯=2:1)分离精制,得到(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(3-四氢吡喃氧基-1-丙烯基)-4-甲氧基苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶的(Z)-1-丙烯异构体(42.8mg)、(E)-1-丙烯异构体(57.7mg)及 Z/E=1/2.4 的混合物(150.5mg)。

(2)用(1)中所得的(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(3-四氢吡喃氧基-1-丙烯基)-4-甲氧基苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶的(Z)-丙烯异构体,用与实施例 110-(3)和(4)同样的方法合成了标题化合物。

高分辨 FAB-MS(m/e,以(C₂₆H₂₃NO₆+H)⁺计):

计算值 446.1604

测定值 446.1581

^1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.10 (1H, t, $J = 10.0\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.97 (1H, ddd, $J = 1.2\text{Hz}$, 6.5Hz , 13.3Hz), 4.03 (1H, ddd, $J = 1.2\text{Hz}$, 6.5Hz , 13.3Hz), 4.50 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 4.74 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 5.78 (1H, td, $J = 6.5\text{Hz}$, 11.3Hz), 6.00 (2H, s), 6.44-6.54 (1H, m), 6.65 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.74 (1H, dd, $J = 1.6\text{Hz}$, 8.0Hz), 6.79 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 6.80 (1H, dd, $J = 2.7\text{Hz}$, 8.5Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J = 4.6\text{Hz}$, 7.7Hz), 7.23 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 8.29 (1H, d, $J = 4.6\text{Hz}$)

Rf 值: 0.24 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 15:1)

实施例 112

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-[2-[(E)-(3-羟基-1-丙烯基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶]

用(1)中所得的(5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(3-四氢吡喃氧基-1-丙烯基)-4-甲氧基苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶的(E)-丙烯异构体, 用与实施例 110-(3)和(4)同样的方法合成了标题化合物。

mp: $\sim 218 \sim 221^\circ\text{C}$

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_6 + \text{H})^+$ 计):

计算值 446.1604

测定值 446.1621

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.18 (1H, t, $J = 9.5\text{Hz}$), 3.79 (3H, s), 4.12-4.26 (2H, m), 4.54 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 5.10 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 5.94 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 5.95 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 6.07 (1H, td, $J = 5.7\text{Hz}$, 15.5Hz), 6.67 (1H, brs), 6.71 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.66-6.86 (1H, m), 6.81 (1H, dd, $J = 2.7\text{Hz}$, 8.5Hz), 6.91 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J = 4.8\text{Hz}$, 7.7Hz), 7.33 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 8.47 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$)

Rf 值: 0.33 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 10:1)

实施例 113

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(3-羟基丙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-6]吡啶

用实施例 111-(1)中所得的(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(3-四氢吡喃氧基-1-丙烯基)-4-甲氧基苯基]-6-叔丁氧羰基 5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶的 Z/E 混合物,以钨黑作为催化剂进行加氢反应后,按与实施例 110-(3)和(4)同样的方法,合成标题化合物。

mp: 222~226°C

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_6 + \text{H})^+$ 计):

计算值 448.1760

测定值 448.1770

^1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 1.62-1.78 (2H, m), 2.48-2.86 (2H, m), 3.19 (1H, t, $J = 10.2\text{Hz}$), 3.33-3.50 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.53 (1H, d, $J = 10.2\text{Hz}$), 4.83 (1H, d, $J = 10.2\text{Hz}$), 6.01 (2H, s), 6.70 (1H, dd, $J = 2.7\text{Hz}$, 8.4Hz), 6.74 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.78 (1H, dd, $J = 1.6\text{Hz}$, 8.0Hz), 6.86 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J = 4.6\text{Hz}$, 7.4Hz), 7.23 (1H, td, $J = 1.4\text{Hz}$, 7.4Hz), 8.30 (1H, td, $J = 1.4\text{Hz}$, 4.6Hz)

Rf 值: 0.12 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 15:1)

以下实施例 114 和 115 的化合物, 采用乙烯基三丁基锡, 用与实施例 111-(1) 和实施例 106 同样的方法加以合成。

实施例 114

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-[2-(1,2-二羟乙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

mp: 140~144°C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_7 + \text{H})^+$ 计):

计算值 450.1553

测定值 450.1558

^1H -NMR (300MHz, 丙酮- d_6 , δ ppm): 3.47 (1H, t, $J = 9.9\text{Hz}$), 3.56 (1H, dd, $J = 8.0\text{Hz}$, 11.6Hz), 3.79 (3H, s), 3.89 (1H, dd, $J = 4.4\text{Hz}$, 11.6Hz), 4.64 (1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$), 5.09 (1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$), 5.26 (1H, brs), 6.02 (2H, s), 6.79 (1H, dd, $J = 2.5\text{Hz}$, 8.6Hz), 6.85-6.93 (3H, m), 7.04 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.20-7.26 (2H, m),

Rf 值:0.30(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

实施例 115

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(1,2-二羟乙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(另一非对映异构体)

mp:132~135℃

高分辨 FAB-MS(m/e, 以(C₂₅H₂₃NO₇+H)⁺计):

计算值 450.1553

测定值 450.1563

¹H-NMR (300MHz, 丙酮-d₆, δ ppm): 3.50-3.80 (3H, m), 3.78 (3H, s), 4.67 (1H, d, J = 9.2Hz), 5.05-5.20 (2H, m), 6.01 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J = 3.1Hz, 8.5Hz), 6.87 (3H, s), 7.09-7.16 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J = 4.8Hz, 7.5Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.5Hz), 8.32 (1H, d, J = 4.8Hz)

Rf 值:0.27(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

在冰冷却至室温的温度下,在 THF 中,用二硼烷的二甲硫-THF 溶液对实施例 11-(1)中所得的(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(3-四氢吡喃氧基-1-丙烯基)-4-甲氧基苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶的 Z/E 混合物进行处理,再用 35%过氧化氢处理,得到的羟基异构体混合物用与实施例 110-(3)同样的方法脱去四氢吡喃基后,用制备 TLC(Merck 公司制硅胶 60/氯仿:乙酸乙酯=5:2,乙酸乙酯)分离各异构体,然后,分别用与实施例 110-(4)同样的方法进行处理,以上述方法合成以下实施例 116-119 的化合物。

实施例 116

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(1,3-二羟丙基)-4-甲氧基苯基]-5-

(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

mp:115~120℃

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{26}H_{25}NO_7 + H)^+$ 计):

计算值 464.1709

测定值 464.1716

1H -NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm): 1.88-2.17 (2H, m), 3.27 (1H, t, $J = 9.8Hz$), 3.65-3.75 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.59 (1H, d, $J = 9.8Hz$), 5.09 (1H, d, $J = 9.8Hz$), 5.28-5.40 (1H, m), 5.94 (2H, s), 6.74-6.84 (4H, m), 6.89 (1H, d, $J = 8.5Hz$), 7.15 (1H, d, $J = 2.7Hz$), 7.25 (1H, dd, $J = 4.8Hz, 7.5Hz$), 7.39 (1H, d, $J = 7.5Hz$), 8.29 (1H, d, $J = 4.8Hz$)

Rf 值:0.07(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

实施例 117

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(1,3-二羟丙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(另一非对映异构体)

mp:104~108℃

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{26}H_{25}NO_7 + H)^+$ 计):

计算值 464.1709

测定值 464.1725

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 1.78-1.94 (1H, m), 1.94-2.13 (1H, m), 3.45 (1H, t, $J = 9.3Hz$), 3.67-3.92 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.67 (1H, d, $J = 9.3Hz$), 5.36 (1H, m), 5.47 (1H, d, $J = 9.3Hz$), 5.97 (2H, s), 6.63-6.84 (5H, m), 7.04 (1H, brs), 7.41 (1H, dd, $J = 5.5Hz, 7.4Hz$), 7.68 (1H, d, $J = 7.4Hz$), 8.41 (1H, d, $J = 5.5Hz$)

Rf 值:0.10(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

实施例 118

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2,3-二羟丙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

mp:115~120℃

高分辨 FAB-MS(m/e,以(C₂₆H₂₅NO₇+H)⁺计):

计算值 464.1709

测定值 464.1699

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.73 (1H, m), 3.06 (1H, dd, J = 9.5Hz, 13.3Hz), 3.30 (1H, t, J = 9.4Hz), 3.44-3.76 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.80-3.97 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 9.4Hz), 5.20 (1H, d, J = 9.4Hz), 5.96 (2H, s), 6.66-6.80 (5H, m), 6.84 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.21 (1H, dd, J = 5.3Hz, 7.6Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.6Hz), 8.34 (1H, d, J = 5.3Hz)

Rf 值:0.13(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

实施例 119

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2,3-二羟丙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(另一非对映异构体)

mp:208~212℃

高分辨 FAB-MS(m/e,以(C₂₆H₂₅NO₇+H)⁺计):

计算值 464.1709

测定值 464.1722

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ ppm): 2.40-2.75 (1H, m), 3.18 (1H, dd, $J = 4.2\text{Hz}$, 13.8Hz), 3.34 (1H, t, $J = 9.7\text{Hz}$), 3.57 (1H, dd, $J = 6.7\text{Hz}$, 11.3Hz), 3.67 (1H, dd, $J = 3.8\text{Hz}$, 11.3Hz), 3.80 (3H, s), 3.89-4.00 (1H, m), 4.62 (1H, d, $J = 9.7\text{Hz}$), 4.99 (1H, d, $J = 9.7\text{Hz}$), 5.97 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 5.98 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 6.75 (1H, brs), 6.76-6.84 (4H, m), 6.88 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J = 5.0\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.38 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.31 (1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$)

Rf 值: 0.13 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 10:1)

以下实施例 120~123 的化合物是用实施例 111-(1) 中所得的 (5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(3-四氢吡喃氧基-1-丙烯基)-4-甲氧基苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶的(E)-丙烯基异构体(实施例 120, 121)和(Z)-丙烯基异构体(实施例 122, 123), 用与实施例 106-(1)和实施例 111-(3), (4)同样的方法加以合成的。

实施例 120

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-[2-(1,2,3-三羟基丙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(来自(E)丙烯基异构体的非对映异构体之一)

mp: 127~129°C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_8 + \text{H})^+$ 计):

计算值 480.1658

测定值 480.1652

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 3.32 (1H, dd, $J = 9.2\text{Hz}$, 10.6Hz), 3.40-3.55 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.95-4.05 (1H, m), 4.49 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 5.02-5.11 (1H, m), 5.25 (1H, d, $J = 10.6\text{Hz}$), 5.94 (2H, s), 6.61-6.68 (2H, m), 6.72-6.81 (2H, m), 6.88 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J = 5.3\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.32 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.22 (1H, d, $J = 5.3\text{Hz}$)

Rf 值: 0.19 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 1 : 1)

实施例 121

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-[2-(1, 2, 3-三羟基丙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3, 4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1, 2-6]吡啶(来自(E)丙烯基异构体的另一非对映异构体)

mp: 143~146°C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_8 + \text{H})^+$ 计):

计算值 480.1658

测定值 480.1660

^1H -NMR (300MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ ppm): 3.34 (1H, t, $J = 9.8\text{Hz}$), 3.63 (1H, dd, $J = 5.3\text{Hz}$, 11.6Hz), 3.70 (1H, dd, $J = 4.7\text{Hz}$, 11.6Hz), 3.83 (3H, s), 3.91 (1H, ddd, $J = 4.7\text{Hz}$, 5.2Hz , 5.3Hz), 4.63 (1H, d, $J = 9.8\text{Hz}$), 5.11 (1H, d, $J = 9.8\text{Hz}$), 5.21 (1H, d, $J = 5.2\text{Hz}$), 5.98 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 5.99 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 6.76 (1H, s), 6.77-6.88 (3H, m), 6.89 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J = 5.1\text{Hz}$, 7.7Hz), 7.40 (1H, td, $J = 1.4\text{Hz}$, 7.7Hz), 8.30 (1H, td, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.1Hz)

Rf 值: 0.19 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 1 : 1)

实施例 122

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-[2-(1, 2, 3-三羟基丙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3, 4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1, 2-b]吡啶(来自(Z)丙烯基异构体的非对映异构体之一)

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_8 + \text{H})^+$ 计):

计算值 480.1658

测定值 480.1630

^1H -NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm): 3.49 (1H, t, $J = 10.0\text{Hz}$), 3.72-3.94 (3H, m), 3.82 (3H, s), 4.69 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 5.22 (1H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 5.38 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 5.96 (2H, s), 6.80-6.88 (3H, m), 6.89 (1H, dd, $J = 2.8\text{Hz}$, 8.6Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J = 5.5\text{Hz}$, 7.7Hz), 7.72 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 8.37 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$)

Rf 值:0.23(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇:乙酸=10:1:1)

实施例 123

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(1,2,3-三羟基丙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(来自(Z)丙烯基异构体的另一非对映异构体)

高分辨 FAB-MS(m/e, 以(C₂₆H₂₅NO₈+H)⁺计):

计算值 480.1658

测定值 480.1667

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃ ÷ CD₃OD, δ ppm): 3.54 (1H, t, J = 9.6Hz), 3.75-3.95 (3H, m), 3.82 (3H, s), 4.73 (1H, d, J = 9.6Hz), 5.05 (1H, d, J = 7.6Hz), 5.43 (1H, d, J = 9.6Hz), 6.00 (2H, s), 6.78 (1H, brs), 6.81 (1H, dd, J = 1.5Hz, 8.0Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.0Hz), 6.87 (1H, dd, J = 2.7Hz, 8.6Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.7Hz), 7.45 (1H, dd, J = 5.5Hz, 7.6Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.6Hz), 8.42 (1H, d, J = 5.5Hz)

Rf 值:0.26(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇:乙酸=10:1:1)

实施例 124

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(1-羧基-2-羟基乙氧基)-4-甲氧基苯基]-2-丙氨基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

(1)(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-(2-苄氧基-4-甲氧基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶 N-氧化物

在实施例 50-(4)中所得的(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-(2-苄氧基-4-甲氧基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(386mg,0.70mmol)的二氯甲烷(4ml)溶液中于 0℃下经 5 分钟加入的 CPBA(190mg)。将混合物于 0℃下搅拌 1.5 小时,再在室温下搅拌 4 小时。用二氯甲烷稀释混合液,用饱和 NaHCO₃ 和饱和 NaCl 洗涤,MgSO₄ 干燥。将减压浓缩所得的残渣用于装快速柱层析(Merck 公司制硅胶 60/氯仿: 甲醇=50:1→30:1)精制,得(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-(2-苄氧基-4-甲氧基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶 N-氧化物(345mg)。

(2)(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-(2-苄氧基-4-甲氧基苯基)-2-[(N-苯甲酰基)丙氨基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

将(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-(2-苄氧基-4-甲氧基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶 N-氧化物(224mg,0.395mmol)和 CsF(1.82g)减压干燥,在氮气氛围下加入二氯甲烷(4.0ml)。在反应液中加入用常法从苯甲酸 N-丙基酰胺和亚硫酸氯制得的 N-丙基亚氨苄基氯(210mg),在加热回流下剧烈搅拌 17 小时。在反应液中加入饱和 NaHCO₃ 和水,室温下将混合物搅拌成均匀溶液后,用二氯甲烷提取。有机层用饱和 NaCl 洗涤,MgSO₄ 干燥。减压浓缩所得残渣用 MPL(Merck 公司制硅胶 60 lobar 柱/二氯甲烷: 丙酮=100:1→50:1→30:1)精制,得到(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-(2-苄氧基-4-甲氧基苯基)-2-[(N-苯甲酰基)丙氨基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶 138mg。

(3)(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-[2-(2-苄氧基-1-甲氧基乙氧基)-4-甲氧基苯基]-2-[(N-苯甲酰基)丙氨基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用(2)中所得的(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-(2-苄氧基-

4-甲氧基苯基)-2-[(N-苯甲酰基)丙氨基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶,按与实施例 64-(1)同样的方法,得到(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-[2-(2-苄氧基-1-甲氧羰基乙氧基)-4-甲氧基苯基]-2-[(N-苯甲酰基)丙氨基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶的两个非对映异构体和(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-2-[(N-苯甲酰基)丙氨基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-(1-甲氧羰基乙烯氧基)-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶。

(4)用(3)中得到的(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-[2-(2-苄氧基-1-甲氧羰基乙氧基)-4-甲氧基苯基]-2-[(N-苯甲酰基)丙氨基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶的非对映异构体之一,进行钨黑催化的去苄基反应,用 TFA 进行去叔丁基反应,用 4N NaOH 进行去甲基反应和去苯甲酰基反应,合成了标题化合物。

mp:183~188°C

高分辨 FAB-MS(m/e,以(C₂₉H₃₀N₂O₉+H)⁺计):

计算值 551.2030

测定值 551.2057

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.86 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.54 (2H, sext, J = 7.3Hz), 2.99-3.13 (2H, m), 3.62 (1H, t, J = 8.7Hz), 3.67 (3H, s), 3.93-4.07 (2H, m), 4.63 (1H, d, J = 8.7Hz), 4.83-4.93 (1H, m), 5.43 (1H, d, J = 8.7Hz), 5.97 (2H, s), 6.36-6.52 (2H, m), 6.62-6.72 (2H, m), 6.78 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.74 (1H, brs)

R_f 值:0.47(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇:乙酸=10

: 1 : 1)

实施例 125

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(1-羧基-2-羟基乙氧基)-4-甲氧基苯基]-2-丙氨基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(另一非对映异构体)

用实施例 124-(3)中得到的(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-[2-(2-苄氧基-1-甲氧羰基乙氧基)-4-甲氧苯基]-2-[(N-苯甲酰基)丙氨基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶的另一非对映异构体,按与实施例 124-(4)同样的方法,合成了标题化合物。

mp:165~175℃

高分辨 FAB-MS(m/e, 以(C₂₉H₃₀N₂O₉+H)⁺计):

计算值 551.2030

测定值 551.2046

¹H-NMR (300MHz, 丙酮-d₆, δ ppm): 0.90 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.56 (2H, sext, J = 7.4Hz), 3.11-3.21 (2H, m), 3.26 (1H, t, J = 8.2Hz), 3.76 (3H, s), 3.83-4.04 (2H, m), 4.47 (1H, d, J = 8.2Hz), 4.91-4.99 (1H, m), 5.06 (1H, d, J = 8.2Hz), 5.97 (2H, s), 6.41 (1H, d, J = 8.5Hz), 6.48-6.58 (2H, m), 6.80 (3H, s), 7.08 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.10 (1H, d, J = 7.6Hz)

Rf 值:0.27(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇:乙酸=10:1:1)

实施例 126

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(1-羧基乙烯氧基)-4-甲氧基苯基]-2-丙氨基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用实施例 124-(3)中得到的(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-2-

[(N-苯甲酰基)丙氨基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-(1-甲氧羰基乙烯氧基)-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶,用 TFA 进行去叔丁基反应,用 4N NaOH 进行去甲基反应和去苯甲酰基反应,合成了标题化合物。

mp:165~169°C

高分辨 FAB-MS(m/e,以(C₂₉H₂₈N₂O₈+H)⁺计):

计算值 533.1924

测定值 533.1940

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.86 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.55 (2H, sext, J = 7.4Hz), 3.03-3.17 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.70 (1H, t, J = 8.0Hz), 4.59 (1H, d, J = 8.0Hz), 5.31 (1H, brs), 5.34 (1H, d, J = 8.0Hz), 5.98 (2H, s), 6.06 (1H, brs), 6.42-6.52 (2H, m), 6.59 (1H, d, J = 2.2Hz), 6.69-6.83 (3H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.63 (1H, brs)

Rf 值:0.35(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇:乙酸=10:1:1)

实施例 127

(5RS,6SR,7SR)-7-(2-乙氧羰基甲氧基-4-甲氧基苯基)-6-羧基-2-(N-丙基-N-甲基氨基)5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

(1)(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-2-丙氨基-7-[2-苄氧基-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

在实施例 124-(2)中所得的(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-(2-苄氧基-4-甲氧基苯基)-2-[(N-苯甲酰基)丙氨基]-5-(3,4-亚甲二

氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(215mg, 0.301mmol)的二噁烷(3ml)溶液中,加入 4N NaOH(3ml)和溴化四丁基铵(97mg),100℃下搅拌 22 小时。用 3N HCl 将反应液调至酸性,用乙酸乙酯提取。有机层用水、饱和 NaHCO₃ 和饱和 NaCl 洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥。减压浓缩,所得的残渣用干装快速柱层析(Merck 公司制硅胶 60/己烷:乙酸乙酯=1:1)精制,得到(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-2-丙氨基-7-[2-苄氧基-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(167mg)。

(2)(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-2-(N-丙基-N-甲氨基)-7-[2-苄氧基-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

在(1)中所得到的(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-2-丙氨基-7-[2-苄氧基-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(163mg, 0.267mmol)的 THF(3ml)溶液中,于-78℃下加入 1M 六甲基二硅氨基锂的 THF 溶液(290μl)。将混合液在相同温度下搅拌 10 分钟,在室温下搅拌 30 分钟。在室温下加入碘甲烷(18μl),将反应液在室温下搅拌 1 小时。将反应液冷却于 0℃,加 3N HCl 终止反应。反应液用 AcOEt 提取,有机层用水,饱和 NaHCO₃、饱和 NaCl 洗涤,Na₂SO₄ 干燥。减压浓缩所得残渣用干装快速柱层析(Merck 公司制硅胶 60/己烷:乙酸乙酯=2:1)精制,得到(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-2-(N-丙基-N-甲氨基)-7-[2-苄氧基-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(152mg)。

(3)用(2)中得到的(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-2-(N-丙基-N-甲氨基)-7-[2-苄氧基-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶,用与实施例 50-(5)、(6)、(7)同样的方法合成标题化合物。

mp:55~57℃

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{31}H_{34}N_2O_8 + H)^+$ 计):

计算值 563.2393

测定值 563.2417

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 0.82 (3H, t, $J = 7.4Hz$), 1.21 (3H, t, $J = 7.1Hz$), 1.46-1.59 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.15 (1H, t, $J = 9.2Hz$), 3.15-3.27 (1H, m), 3.50-3.59 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.18 (2H, q, $J = 7.1Hz$), 4.46 (1H, d, $J = 15.9Hz$), 4.53 (1H, d, $J = 9.2Hz$), 4.57 (1H, d, $J = 15.9Hz$), 4.90 (1H, d, $J = 9.2Hz$), 5.91-5.92 (2H, m), 6.29 (1H, d, $J = 8.6Hz$), 6.35 (1H, d, $J = 2.3Hz$), 6.50 (1H, dd, $J = 2.3Hz, 8.4Hz$), 6.71-6.77 (3H, m), 7.06 (1H, d, $J = 8.6Hz$), 7.11 (1H, d, $J = 8.4Hz$)

Rf 值:0.66(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

实施例 128

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-(2-羧甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(N-丙基-N-甲基氨基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用实施例 127 中得到的(5RS,6SR,7SR)-7-(2-乙氧羰基甲氧基-4-甲氧基苯基)-6-羧基-2-(N-丙基-N-甲基氨基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶,用与实施例 2 同样的方法加以合成。

mp:120~123℃

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{29}H_{30}N_2O_8 + H)^+$ 计):

计算值 535.2080

测定值 535.2110

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 0.83 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.49-1.61 (2H, m), 2.92 (1H, t, $J = 9.0\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 3.19-3.29 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.45-4.60 (3H, m), 5.17 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 5.90-5.91 (2H, m), 6.35-6.37 (2H, m), 6.47 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 6.66 (1H, s), 6.68-6.74 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)

Rf 值: 0.30 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 1 : 1)

以下实施例 129、130 的化合物, 用与实施例 127, 128 同样的方法合成。

实施例 129

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-(2-羧甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲氨基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

mp: 194~196℃

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8 + \text{H})^+$ 计):

计算值 493.1611

测定值 493.1622

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.62 (3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.04 (1H, t, $J = 8.5\text{Hz}$), 3.71 (3H, s), 4.30 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 4.36 (1H, d, $J = 16.4\text{Hz}$), 4.56 (1H, d, $J = 16.4\text{Hz}$), 4.61 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 5.96 (2H, s), 6.21 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.34 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 6.46-6.49 (2H, m), 6.68 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 6.71 (1H, s), 6.82 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 6.90-6.96 (2H, m)

Rf 值:0.46(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇:乙酸=10:1:1)

实施例 130

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-(2-羧甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(N,N-二甲氨基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

mp:153~156℃

高分辨 FAB-MS(m/e,以(C₂₇H₂₆N₂O₈+H)⁺计):

计算值 507.1767

测定值 507.1759

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm): 3.03 (6H, s), 3.19-3.25 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.38-4.55 (3H, m), 4.86 (1H, m), 5.89 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 2.1Hz), 6.53 (1H, dd, J = 2.1Hz, 8.5Hz), 6.61 (1H, d, J = 8.9Hz), 6.72 (1H, s), 6.75 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.9Hz)

Rf 值:0.57(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇:乙酸=5:1:1)

实施例 131

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-(2-羧甲氧基-5-叔丁基-4-甲氧基苯基)-2-甲氨基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

在实施例 129 所得的(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-(2-羧甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲氨基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(64.1mg,0.13mmol)的乙酸叔丁酯(10ml)溶液中,加入 70% 过氯酸,直至溶液达到 pH1-2,将混合物在室温下搅拌 66 小时。反应

液用饱和 NaHCO_3 中和, 用 AcOEt 提取。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩溶剂所得残渣用制备 TLC (Merck 公司制硅胶 60/氯仿: 甲醇 = 10:1) 精制, 得到 7-(2-羧甲氧基-5-叔丁基-4-甲氧基苯基) 体的单叔丁酯各 40mg、10mg。将它们用 TFA 进行去叔丁酯反应, 合成标题化合物。

mp: 190~192°C

高分辨 FAB-MS (m/e, 以 $(\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8 + \text{H})^+$ 计):

计算值 549.2237

测定值 549.2253

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD , δ ppm): 1.27 (9H, s), 2.95 (3H, s), 3.57 (1H, t, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.84 (3H, s), 4.59 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.64 (1H, d, $J = 16.4\text{Hz}$), 4.80 (1H, d, $J = 16.4\text{Hz}$), 5.17 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.95 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.75-6.84 (4H, m), 7.09 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$)

Rf 值: 0.55 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇: 乙酸 = 10:1:1)

实施例 132

(5RS, 6SR, 7SR)-2-氨基-6-羧基-7-(2-羧甲氧基-4-甲氧基苯基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

(1)(5RS, 6SR, 7SR)-6-叔丁基羧基-7-(2-叔丁氧羰基甲氧基-4-甲氧基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶 N-氧化物

用溴乙酸叔丁酯, 用与实施例 50-(6) 同样方法制备的 (5RS, 6SR, 7SR)-6-叔丁氧羰基-7-(2-叔丁氧羰基甲氧基-4-甲氧基苯基-

5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b],按实施例 124-(1)同样的方法,合成(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-(2-叔丁氧羰基甲氧基-4-甲氧基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶 N-氧化物。

(2)(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-(2-叔丁氧羰基甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-[(N-苯甲酰基)苄氨基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用从 N-苄基苯甲酰胺制得的 N-苄基亚氨苄基氯对(1)中得到的(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-(2-叔丁氧羰基甲氧基-4-甲氧基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶 N-氧化物进行与实施例 124-(2)同样的反应,得到(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-(2-叔丁氧羰基甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-[(N-苯甲酰基)苄氨基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

(3)(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-(2-叔丁氧羰基甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-苯甲酰氨基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

将(2)中得到的(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-(叔丁氧羰基甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-[(N-苯甲酰基)苄氨基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶在 50-60psi 氢气氛围下,以钨黑为催化剂进行加氢分解,合成(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-(2-叔丁氧羰基甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(苯甲酰氨基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶。

(4)用(3)中制得的(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-(2-叔丁氧羰基甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(苯甲酰氨基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶,按与实施例 124-(4)同样的方法进行反应,合成标题化合物。

mp:204~206℃

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(C_{25}H_{22}N_2O_8 + H)^+$ 计):

计算值 479.1454

测定值 479.1458

1H -NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm): 3.70 (1H, t, $J = 9.2Hz$), 3.77 (3H, s), 4.55 (1H, d, $J = 9.2Hz$), 4.61 (1H, d, $J = 16.2Hz$), 4.78 (1H, d, $J = 16.2Hz$), 5.22 (1H, d, $J = 9.2Hz$), 5.95 (2H, s), 6.54 (1H, dd, $J = 2.2Hz, 8.4Hz$), 6.58 (1H, d, $J = 2.2Hz$), 6.72-6.78 (3H, m), 6.83 (1H, d, $J = 8.4Hz$), 7.23 (1H, d, $J = 8.3Hz$), 7.40 (1H, d, $J = 8.9Hz$)

Rf 值: 0.48 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇: 乙酸 = 10: 1: 1)

用 N-(3-苄氧丙基)-或 N-(2-苄氧乙基)-亚氨苄基氯, 按与实施例 132 同样的方法, 合成以下实施例 133~135 的化合物。

实施例 133

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-(2-羧甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-[(N-苯甲酰基)-3-羟丙氨基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

mp: 127~132°C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(C_{35}H_{32}N_2O_8 + H)^+$ 计):

计算值 641.2135

测定值 641.2131

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD , δ ppm) : 1.71-1.89 (2H, m), 3.52 (1H, t, $J = 9.6\text{Hz}$), 3.52-3.58 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.00 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.42 (1H, d, $J = 16.2\text{Hz}$), 4.48 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 4.58 (1H, d, $J = 16.2\text{Hz}$), 4.77 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 5.89 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J = 2.3\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$), 6.68 (1H, d,

Rf 值: 0.39 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 1 : 1)

实施例 134

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-(2-羧甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(3-羟丙氨基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

mp: 166~169°C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_9 + \text{H})^+$ 计):

计算值 537.1873

测定值 537.1864

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD , δ ppm) : 1.81 (2H, quint, $J = 6.3\text{Hz}$), 3.39 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 3.60-3.70 (3H, m), 3.78 (3H, s), 4.56 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 4.61 (1H, d, $J = 13.8\text{Hz}$), 4.76 (1H, d, $J = 13.8\text{Hz}$), 5.20 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 5.96 (2H, s), 6.53-6.57 (2H, m), 6.78-6.86 (4H, m), 7.22 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$)

Rf 值: 0.33 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 30

: 1 : 1)

实施例 135

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-(2-羧甲氧基-4-甲氧基苯基)-2-(2-羟基乙氨基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

mp: 200(分解)

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{27}H_{26}N_2O_9 + H)^+$ 计):

计算值 523.1717

测定值 523.1687

1H -NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm) : 3.35 (2H, t, $J = 5.2Hz$), 3.43 (1H, t, $J = 9.6Hz$), 3.67 (2H, t, $J = 5.2Hz$), 3.75 (3H, s), 4.48 (1H, d, $J = 9.6Hz$), 4.49 (1H, d, $J = 15.8Hz$), 4.61 (1H, d, $J = 15.8Hz$), 5.09 (1H, d, $J = 9.6Hz$), 5.91 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J = 2.4Hz$, $8.3Hz$), 6.53 (1H, d, $J = 2.4Hz$), 6.67 (1H, d, $J = 8.6Hz$), 6.74-6.77 (3H, m), 7.19 (1H, d, $J = 8.3Hz$), 7.31 (1H, d, $J = 8.6Hz$)

Rf 值: 0.53 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 = 3 : 1)

以下实施例 136~144 的化合物, 用相应的芳基格氏试剂或芳基锂试剂, 按实施例 89 同样的方法加以合成。

实施例 136

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5-(3,5-二甲氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

mp: 212~214°C

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{24}H_{23}NO_5 + H)^+$ 计):

计算值 406.1654

测定值 406.1658

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.35 (1H, t, $J = 9.5\text{Hz}$), 3.76 (3H, s), 3.77 (6H, s), 4.61 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 4.70 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 6.40 (3H, s), 6.87 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J = 4.9\text{Hz}$, 7.7Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.35 (1H, td, $J = 1.4\text{Hz}$, 7.7Hz), 8.47 (1H, td, $J = 1.4\text{Hz}$, 4.9Hz)

Rf 值: 0.33 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 15:1)

实施例 137

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5-(3-丙氧基-5-甲氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

mp: 205~206°C

高分辨 FAB-MS (m/e , 以 $(\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_5 + \text{H})^+$ 计):

计算值 434.1968

测定值 434.1953

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.02 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.79 (2H, sext, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.37 (1H, t, $J = 9.7\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.87 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.61 (1H, d, $J = 9.7\text{Hz}$), 4.70 (1H, d, $J = 9.7\text{Hz}$), 6.40 (3H, s), 6.88 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J = 4.9\text{Hz}$, 7.7Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 8.47 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$)

Rf 值: 0.42 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 10:1)

实施例 138

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基苯基)-7-(4-

甲氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

mp:220(分解)

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{24}H_{21}NO_6 + H)^+$ 计):

计算值 420.1447

测定值 420.1466

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3.32 (1H, t, $J = 9.6Hz$), 3.80 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.60 (1H, d, $J = 9.6Hz$), 4.69 (1H, d, $J = 9.6Hz$), 5.98 (2H, s), 6.42 (1H, d, $J = 1.1Hz$), 6.46 (1H, d, $J = 1.1Hz$), 6.90 (2H, d, $J = 8.6Hz$), 7.14 (1H, dd, $J = 4.5Hz, 7.4Hz$), 7.19 (2H, d, $J = 8.6Hz$), 7.33 (1H, d, $J = 7.4Hz$), 8.48 (1H, d, $J = 4.5Hz$)

Rf 值:0.47(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

实施例 139

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

mp:79~80°C

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{30}H_{27}NO_5 + H)^+$ 计):

计算值 482.1967

测定值 482.1989

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3.22 (1H, t, $J = 9.3Hz$), 3.75 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.55 (1H, d, $J = 9.3Hz$), 4.71 (1H, d, $J = 9.3Hz$), 5.07 (1H, d, $J = 13.1Hz$), 5.12 (1H, d, $J = 13.1Hz$), 6.68 (1H, d, $J = 1.9Hz$), 6.77-6.88 (2H, m), 7.10 (2H, d, $J = 8.6Hz$), 7.12-7.37 (9H, m), 8.47 (1H, d, $J = 4.8Hz$)

Rf 值:0.21(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=20:1)

实施例 140

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-5-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

mp:127~129℃

高分辨 FAB-MS(m/e, 以(C₂₃H₂₁NO₅+H)⁺计):

计算值 392.1498

测定值 392.1520

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.31 (1H, t, J=9.8Hz), 3.77 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.57 (1H, d, J=9.8Hz), 4.70 (1H, d, J=9.8Hz), 6.77 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.1Hz), 6.80 (1H, d, J=2.0Hz), 6.84 (1H, d, J=8.1Hz), 6.87 (2H, d, J=8.8Hz), 7.12 (1H, dd, J=4.9Hz, 7.0Hz), 7.16 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30 (1H, td, J=1.3Hz, 7.0Hz), 8.45 (1H, td, J=1.3Hz, 4.9Hz)

Rf 值:0.30(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

实施例 141

(5RS,6SR,7SR)-5-(4-吡啶基)-6-羧基-7-(4-甲氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

mp:144~148℃

高分辨 FAB-MS(m/e, 以(C₂₄H₂₀N₂O₃+H)⁺计):

计算值 385.1552

测定值 385.1540

^1H -NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm) : 3.51 (1H, t, $J = 10.1\text{Hz}$), 3.79 (3H, s), 4.75 (1H, d, $J = 10.1\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J = 10.1\text{Hz}$), 6.12-6.18 (1H, m), 6.90-6.96 (3H, m), 7.10 (1H, dd, $J = 7.3\text{Hz}$, 8.1Hz), 7.16-7.25 (4H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 1.0\text{Hz}$, 8.1Hz), 8.32-8.36 (1H, m)

Rf 值: 0.42 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 = 10 : 1)

实施例 142

(5RS,6SR,7SR)-5-(6-吲哚基)-6-羧基-7-(4-甲氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

mp: 128~134°C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H})^+$ 计):

计算值 385.1552

测定值 385.1570

^1H -NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm) : 3.27-3.35 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.69 (1H, d, $J = 9.8\text{Hz}$), 4.73 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 6.43 (1H, dd, $J = 0.9\text{Hz}$, 3.2Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 1.6\text{Hz}$, 8.1Hz), 6.85-6.96 (2H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J = 3.2\text{Hz}$), 7.37-7.43 (1H, m), 7.55 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.30-8.34 (1H, m)

Rf 值: 0.29 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 = 10 : 1)

实施例 143

(5RS,6SR,7SR)-7-(5-吲哚基)-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环

戊烯并[1,2-b]吡啶

mp: ~250°C (分解)

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{24}H_{18}N_2O_4 + H)^+$ 计):

计算值 399.1345

测定值 399.1330

1H -NMR (300MHz, 甲醇- d_4 , δ ppm): 3.26 (1H, t, $J = 9.9$ Hz), 4.60 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 4.77 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 5.94 (2H, s), 6.40 (1H, dd, $J = 0.85$ Hz, 3.1Hz), 6.75 (1H, brs), 6.79 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 0.8$ Hz, 7.9Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 1.7$ Hz, 8.4Hz), 7.21 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 4.9$ Hz, 7.6Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.42 (1H, td, $J = 1.4$ Hz, 7.6Hz), 7.43 (1H, brs), 8.30 (1H, td, $J = 1.4$ Hz, 4.9Hz)

Rf 值: 0.42 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 = 10 : 1)

实施例 144

(5RS,6SR,7SR)-7-(4-乙氧基苯基)-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

mp: 215~217°C

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{24}H_{21}NO_5 + H)^+$ 计):

计算值 404.1497

测定值 404.1519

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.39 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.30 (1H, t, $J = 10.0\text{Hz}$), 4.00 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.60 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 4.69 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 5.96 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 5.97 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J = 1.2\text{Hz}$), 6.76 (1H, dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 8.2 Hz), 6.81 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 6.88 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.11-7.13 (1H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.48 (1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$)

Rf 值: 0.80 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 = 10 : 1)

实施例 145

(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(4-咪唑基甲氧基)-4-甲氧基苯基]-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用实施例 50-(5) 中制得的 (5RS,6SR,7SR)-7-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶和 4-氯甲基-1-三苯甲基咪唑, 按实施例 50-(6) 同样的方法合成的¹³C-N-三苯甲基叔丁基醚, 用 4N HCl-二噁烷对其处理, 合成了标题化合物的二盐酸盐。

mp: 172~175°C

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6 + \text{H})^+$ 计):

计算值 486.1665

测定值 486.1678

^1H -NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm) : 3.59 (1H, t, $J = 10.3\text{Hz}$), 3.86 (3H, s), 4.70 (1H, d, $J = 10.3\text{Hz}$), 4.98 (1H, d, $J = 11.9\text{Hz}$), 5.14 (1H, d, $J = 10.3\text{Hz}$), 5.23 (1H, d, $J = 11.9\text{Hz}$), 5.98-6.03 (2H, m), 6.18 (1H, brs), 6.65 (1H, dd, $J = 1.6\text{Hz}$, 7.9Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 2.3\text{Hz}$, 8.4Hz), 6.84 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.50 (1H, brs), 7.80 (1H, dd, $J = 5.7\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.88 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.55 (1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 8.96 (1H, brs)

用 α -溴- γ -丁内酯,按实施例 55 和 56 同样的方法,合成以下实施例 146 和 147 的化合物。

实施例 146

(5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(2-氧代-4, 5-二氢呋喃氧基)-4-甲氧基苯基]-6-羧基-5-(3, 4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1, 2-b]吡啶(非对映异构体之一)

mp: 172~175 $^{\circ}\text{C}$

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_8 + \text{H})^+$ 计):

计算值 490. 1502

测定值 490. 1499

^1H -NMR (300MHz, 丙酮- d_6 , δ ppm) : 1.80-1.96 (1H, m), 2.48-2.60 (1H, m), 3.61 (1H, t, $J = 10.2\text{Hz}$), 3.80 (3H, s), 4.18-4.30 (2H, m), 4.63 (1H, d, $J = 10.2\text{Hz}$), 4.87 (1H, d, $J = 10.2\text{Hz}$), 5.19 (1H, t, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.00 (2H, s), 6.60 (1H, dd, $J = 2.4\text{Hz}$, 8.4Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.90 (1H, dd, $J = 1.7\text{Hz}$, 8.0Hz), 6.93 (1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J = 5.0\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.43 (1H, td, $J = 1.4\text{Hz}$, 7.6Hz), 8.42 (1H, td, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.0Hz)

Rf 值: 0.34 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 10:1)

实施例 147

(5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(2-氧代-4,5-二氢呋喃氧基)-4-甲氧基苯基]-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(另一非对映异构体)

mp: 170~173°C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_8 + \text{H})^+$ 计):

计算值 490.1502

测定值 490.1500

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 丙酮- d_6 , δ ppm) : 2.24-2.39 (1H, m), 2.81-2.92 (1H, m), 3.50 (1H, t, $J = 10.2\text{Hz}$), 3.79 (3H, s), 4.29-4.42 (2H, m), 4.67 (1H, d, $J = 10.2\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J = 10.2\text{Hz}$), 5.21 (1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.01 (2H, s), 6.57 (1H, dd, $J = 2.4\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$), 6.79-6.87 (4H, m), 7.18 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J = 5.2\text{Hz}, 7.7\text{Hz}$), 7.54 (1H, td, $J = 1.3\text{Hz}, 7.7\text{Hz}$), 8.43 (1H, td, $J = 1.3\text{Hz}, 5.2\text{Hz}$)

Rf 值: 0.36 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 10:1)

以下实施例 148 和 149 的化合物, 由相应实施例 146 和 147 的化合物的碱性水解而制成。

实施例 148

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(1-羧基-3-羟基丙氧基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_9 + \text{H})^+$ 计):

计算值 508.1608

测定值 508.1613

Rf 值: 0.26 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇: 乙酸 = 10:1:1)

实施例 149

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(1-羧基-3-羟基丙氧基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯基[1,2-b]吡啶(另一非对映异构体)

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_9 + \text{H})^+$ 计):

计算值 508.1608

测定值 508.1602

Rf 值: 0.25 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇: 乙酸 = 10: 1: 1)

实施例 150

(5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-乙酰氧甲基羰甲氧基-4-甲氧基苯基)-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

(1) (5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-重氮甲基羰甲氧基-4-甲氧基苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

在实施例 50-(5)中制得的(5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(98.0mg, 0.212mmol)和 C₆CO₃(79.5mg)的 DMF(2ml)悬浮液中, 于 0℃下加入按文献记载方法(Biochemistry, 16, 1964—1970 (1977))制得的重氮甲基溴甲基酮(43mg)的 DMF(1ml)溶液, 将混合物在 0℃~室温下搅拌 12 小时。在反应液中加入 10%柠檬酸, 用 AcOEt 提取。有机层用饱和 NaCl 洗涤后, 用 Na₂SO₂ 干燥, 减压浓缩溶剂。残渣用制备 TLC(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/乙烷: 乙酸乙酯 = 2: 3)精制, 得到(5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-重氮甲基羰甲氧基-4-甲氧基苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(64.4mg)。

(2) 将(1)中所得的(5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-重氮甲基羰甲氧基-4-甲氧基苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(13.5mg, 0.0249mmol)的乙酸(2.5ml)悬浮液于 110℃加热搅拌 30 分钟。将反应液减压浓缩, 残渣用制备 TLC(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/己烷: 乙酸乙酯 = 1: 2)精制, 得到(5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-乙酰氧基甲基羰甲氧基-4-甲氧基苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(8.6mg)。用 4N 盐

酸-二噁烷处理该酯,制得标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 丙酮- d_6 , δ ppm): 2.08 (3H, s), 3.46 (1H, t, $J = 10.1\text{Hz}$), 3.79 (3H, s), 4.64 (1H, d, $J = 10.1\text{Hz}$), 4.65 (1H, d, $J = 16.6\text{Hz}$), 4.80 (1H, d, $J = 16.6\text{Hz}$), 4.84 (2H, s), 4.97 (1H, d, $J = 10.1\text{Hz}$), 5.99 (1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 6.00 (1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 6.56-6.59 (2H, m), 6.81-6.87 (3H, m), 7.14 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J = 4.9\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.30 (1H, td, $J = 1.3\text{Hz}$, 7.6Hz), 8.35 (1H, td, $J = 1.3\text{Hz}$, 4.9Hz)

实施例 151

(5RS,6SR,7SR)-2-异丙氨基-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

mp:100~101 $^{\circ}\text{C}$

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H})^+$ 计):

计算值 447.1919

测定值 447.1927

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.17 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.20 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 3.03 (1H, t, $J = 8.6\text{Hz}$), 3.64 (1H, sept, $J = 6.3\text{Hz}$), 3.70 (3H, s), 4.40 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 4.59 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 4.62 (1H, brs), 5.93 (2H, ABq, $J = 1.4\text{Hz}$, $\Delta\nu = 2.3\text{Hz}$), 6.28 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.717 (1H, d, $J = 6.1\text{Hz}$), 6.723 (1H, d, $J = 6.1\text{Hz}$), 6.74 (1H, s), 6.82 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)

Rf 值:0.30(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=20:1)

实施例 152

6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊-1,2-二烯并[1,2-b]吡啶和 6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊-1,

2-二烯并[2,1-b]吡啶(1:2 混合物)

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(C_{26}H_{24}N_2O_5 + H)^+$ 计):

计算值 445.1763

测定值 445.1746

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 1.17 (3H, d, $J = 6.5Hz$), 1.19 (3H, d, $J = 6.5Hz$), 3.72 (1H, sept, $J = 6.5Hz$), 3.76 + 3.86 (3H, s $\times$ 2), 4.62 + 5.08 (1H, brs $\times$ 2), 4.79 + 5.90 (1H, s $\times$ 2), 6.02 (2H, s), 6.22 + 6.26 (1H, d $\times$ 2, $J = 8.7Hz$, $J = 8.6Hz$), 6.79 (2H, ddd, $J = 0.8Hz$, 2.1Hz, 8.8Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.6Hz$), 6.98 (1H, dd, $J = 2.0Hz$, 8.6Hz), 6.99 (1H, d, $J = 2.0Hz$), 7.09 (2H, ddd, $J = 0.8Hz$, 2.1Hz, 8.8Hz), 7.35 + 7.70 (1H, d $\times$ 2, $J = 8.7Hz$, $J = 8.6Hz$)

Rf 值: 0.36, 0.33 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 20:1)

实施例 153

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-2,7-二甲基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用过量的甲基锂乙醚溶液, 按与实施例 77 同样的方法加以合成。

mp: 226~227°C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(C_{25}H_{23}NO_5 + H)^+$ 计):

计算值 418.1654

测定值 418.1652

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3 + CD_3OD$, δ ppm): 1.66 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.40 (1H, d, $J = 10.3Hz$), 3.81 (3H, s), 4.73 (1H, d, $J = 10.3Hz$), 5.95 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.73-6.90 (2H, m), 6.89 (2H, d, $J = 8.4Hz$), 7.06 (1H, d, $J = 6.3Hz$), 7.22 (2H, d, $J = 8.4Hz$), 7.31 (1H, d, $J = 6.3Hz$)

Rf 值:0.54(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

实施例 154

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-2-吡咯烷基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

按与实施例 83 同样的方法加以合成。

高分辨 FAB-MS(m/e, 以(C₂₇H₂₆N₂O₅+H)⁺计):

计算值 459.1920

测定值 459.1910

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.84-2.03 (4H, m), 3.15 (1H, dd, J = 8.6Hz, 9.6Hz), 3.28-3.44 (4H, m), 3.80 (3H, s), 4.49 (1H, d, J = 8.6Hz), 4.62 (1H, d, J = 9.6Hz), 5.95 (2H, ABq, J = 1.4Hz, Δν = 3.3Hz), 6.20 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.72 (1H, s), 6.76 (2H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.7Hz)

Rf 值:0.40(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

实施例 155

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-(2,3-二氢-5-苯并呋喃基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用按文献记载的方法(Synthesis, 950-953 (1988))制备的 2,3-二氢-5-苯并呋喃基溴化镁,采用与实施例 114 同样的方法加以合成。

mp:235~237℃

高分辨 FAB-MS(m/e, 以(C₂₄H₁₉NO₅+H)⁺计):

计算值 402.1341

测定值 402.1325

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.08-3.21 (3H, m), 4.42-4.56 (4H, m), 6.01 (2H, s), 6.65-7.25 (8H, m), 8.33 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 12.39 (1H, brs)

Rf 值: 0.41 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇=10:1)

实施例 156

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羟基乙氧基)-4-甲氧苯基]-2-(3-羟基丙氨基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

(1)(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-[2-(2-苄氧乙氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

在 CsCO_3 存在下, 在 DMF 中, 用 2-苄氧乙基溴处理实施例 50-(5) 中得到的 (5RS,6SR,7SR)-7-(2-羟基-4-甲氧苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶, 得到 (5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-[2-(2-苄氧乙氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶。

(2) 用 (1) 中得到的 (5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-[2-(2-苄氧乙氧基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶, 按与实施例 124-(1), (2) 和 (4) 同样的方法合成了标题化合物。

mp: 168~173°C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8 + \text{H})^+$ 计):

计算值 523.2080

测定值 523.2084

^1H -NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm) : 1.70 (2H, quint, $J = 6.2\text{Hz}$),
3.07 (1H, t, $J = 8.7\text{Hz}$), 3.20-3.37 (2H, m), 3.55 (2H, t, $J = 5.0\text{Hz}$),
3.65-3.80 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.91 (1H, td, $J = 5.0\text{Hz}$, 10.0Hz),
4.06 (1H, td, $J = 5.0\text{Hz}$, 10.0Hz), 4.40 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 4.83
(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 5.88 (2H, s), 6.37 (1H, dd, $J = 0.9\text{Hz}$, 8.5Hz),
6.48 (1H, dd, $J = 2.4\text{Hz}$, 8.3Hz), 6.53 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.70-6.78
(3H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$)

Rf 值: 0.32 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 10:1)

实施例 157

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羟基乙氧基)-4-甲氧苯基]-2-(N-甲基-3-羟基丙氨基)-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用与实施例 127-(2)同样的方法,对实施例 156 的合成中间体进行 N-甲基化,然后用与实施例 156-(2)同样的方法,合成了标题化合物。

mp: 92~95°C

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8 + \text{H})^+$ 计):

计算值 537.2237

测定值 537.2223

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD , δ ppm) : 1.55-1.78 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.13 (1H, t, $J = 9.2\text{Hz}$), 3.33-3.47 (3H, m), 3.60-3.72 (1H, m), 3.67 (2H, t, $J = 5.1\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 3.86 (1H, td, $J = 5.1\text{Hz}$, 10.1Hz), 4.08 (1H, td, $J = 5.1\text{Hz}$, 10.1Hz), 4.40 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 4.78 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 5.91 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 1.0\text{Hz}$, 8.7Hz), 6.50 (1H, dd, $J = 2.4\text{Hz}$, 8.4Hz), 6.55 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.72-6.77 (3H, m), 7.01 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J = 0.9\text{Hz}$, 8.7Hz)

Rf 值: 0.49 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 10:1)

实施例 158

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-2-环丙基氨基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

按与实施例 83 同样的方法加以合成。

mp: 136~138.5°C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H})^+$ 计):

计算值 445.1763

测定值 445.1754

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 0.48-0.56 (2H, m), 0.68-0.76 (2H, m), 2.37-2.46 (1H, m), 2.95 (1H, t, $J = 8.3\text{Hz}$), 3.63 (3H, s), 4.32 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 4.59 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 5.93 (2H, ABq, $J = 1.5\text{Hz}$, $\Delta\nu = 2.1\text{Hz}$), 6.65-6.82 (4H, m), 6.77 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J = 0.9\text{Hz}$, 8.5Hz)

Rf 值:0.22(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=30:1)

实施例 159

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-2-(N-甲基异丙氨基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

将实施例 151 化合物的前体叔丁酯在甲酸-甲醛混合物中 100℃加热回流进行 N-甲基化,然后开裂叔丁酯合成了标题化合物。

mp:94~96℃

高分辨 FAB-MS(m/e,以(C₂₇H₂₈N₂O₅+H)⁺计):

计算值 461.2078

测定值 461.2078

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.05 (3H, d, J=6.7Hz), 1.11 (3H, d, J=6.7Hz), 2.77 (3H, s), 3.14 (1H, t, J=9.2Hz), 3.81 (3H, s), 4.48 (1H, d, J=9.2Hz), 4.60 (1H, d, J=9.2Hz), 4.69 (1H, sept, J=6.7Hz), 5.94 (1H, d, J=1.4Hz), 5.95 (1H, d, J=1.4Hz), 6.34 (1H, d, J=8.6Hz), 6.71-6.76 (3H, m), 6.86 (2H, d, J=8.8Hz), 7.06 (1H, d, J=8.6Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz)

Rf 值:0.14(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=30:1)

实施例 160

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-2-(N-甲基环丙基氨基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-(4-甲氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用与实施例 159 同样的方法进行合成。

mp:94~98℃

高分辨 FAB-MS(m/e,以(C₂₇H₂₆N₂O₅+H)⁺计):

计算值 459.1920

测定值 459.1934

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 0.53-0.70 (2H, m), 0.70-0.90 (2H, m), 2.38-2.47 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.17 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 9.5Hz), 3.80 (3H, s), 4.49 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 4.61 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 5.94 (2H, ABq, $J = 1.5$ Hz, $\Delta\nu = 2.6$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 6.764 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 6.766 (1H, s), 6.83 (1H, dd, $J = 0.9$ Hz, 8.6Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 0.9$ Hz, 8.6Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.7$ Hz)

Rf 值: 0.32 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 = 30 : 1)

实施例 161

(5RS, 6SR, 7SR)-2-乙氨基-6-羧基-7-[2-(2-羧乙基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用实施例 100-(1)中得到的 (5RS, 6SR, 7SR)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-[2-(2-甲氧羰基乙基)-4-甲氧苯基]-环戊烯并[1,2-b]吡啶, 用与实施例 124-(1), (2)和(4)同样的方法, 合成标题化合物。

mp: 225~228°C

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7 + \text{H})^+$ 计):

计算值 505.1975

测定值 505.1985

^1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.99 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.35-3.43 (6H, m), 2.99 (1H, t, $J = 8.9\text{Hz}$), 3.71 (3H, s), 4.32 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 4.61 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 6.00 (2H, s), 6.22 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.35 (1H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 6.68-7.02 (7H, m), 12.22 (2H, brs)

Rf 值: 0.50 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 1 : 1)

实施例 162

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧基-2-丙烯基)-4-甲氧基苯基]-丙氨基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用实施例 102-(1)中得到的(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-(2-甲氧羰基丙烯基)-4-甲氧基苯基]-环戊烯并[1,2-b]吡啶的 2-丙烯基化合物,用与实施例 124-(1),(2)和(4)同样的方法,合成标题化合物。

mp: 144~148°C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7 + \text{H})^+$ 计):

计算值 531.2131

测定值 531.2112

^1H -NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 0.91 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.56 (2H, sext, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.06-3.19 (3H, m), 3.44-3.94 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.42 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 4.85 (1H, m), 5.44 (1H, brs), 5.92 (2H, s), 6.14 (1H, brs), 6.46 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.73-6.80 (5H, m), 6.99 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)

Rf 值:0.28(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇:乙酸=10:1:1)

以下实施例 163 和 164 的化合物是将实施例 162 中得到的 (5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧基-2-丙烯基)-4-甲氧基苯基]-丙氨基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用钨黑加氢反应进行合成。

实施例 163

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧苯基]-2-丙氨基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

mp:138~140°C

高分辨 FAB-MS(m/e, 以(C₃₀H₃₂N₂O₇+H)⁺计):

计算值 533.2288

测定值 533.2281

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm): 0.91 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.22 (3H, d, J = 6.0Hz), 1.55 (2H, sext, J = 7.3Hz), 2.77-2.92 (2H, m), 3.05-3.11 (1H, m), 3.13 (2H, t, J = 7.3Hz), 3.15 (1H, t, J = 9.1Hz), 3.75 (3H, s), 4.44 (1H, d, J = 9.1Hz), 4.86 (1H, t, J = 9.1Hz), 5.93 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.73-6.80 (5H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.6Hz)

Rf 值:0.50(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇:乙酸=10:1:1)

实施例 164

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧苯基]-2-丙氨基-

5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(另一非对映异构体)

mp: 93~96℃

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{30}H_{32}N_2O_7 + H)^+$ 计):

计算值 533.2288

测定值 533.2314

1H -NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm): 0.91 (3H, t, $J = 7.3Hz$), 1.33 (3H, d, $J = 8.6Hz$), 1.48 (2H, sext, $J = 7.3Hz$), 2.56-2.70 (1H, m), 2.74-2.90 (1H, m), 3.05-3.20 (4H, m), 3.75 (3H, s), 4.44 (1H, d, $J = 8.9Hz$), 4.75-4.95 (1H, m), 5.92 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J = 8.9Hz$), 6.74-6.78 (5H, m), 6.93 (1H, d, $J = 7.6Hz$), 7.16 (1H, d, $J = 8.6Hz$)

Rf 值: 0.35 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇: 乙酸 = 10: 1: 1)

实施例 165

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(另一非对映异构体)

用实施例 102-(2)中得到的(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-[2-(2-甲氧羰基丙基)-4-甲氧苯基]-环戊烯并[1,2-b]吡啶(另一非对应异构体), 采用实施例 102-(3)和 103 的方法, 合成标题化合物。

mp: 125~127℃

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{27}H_{25}NO_7 + H)^+$ 计):

计算值 476.1709

测定值 476.1719

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.14 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.60 (1H, dd, $J = 9.3\text{Hz}$, 12.7Hz), 2.75-2.90 (1H, m), 3.18-3.26 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.64 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 5.95 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 5.96 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 6.69-6.88 (6H, m), 7.15 (1H, dd, $J = 4.9\text{Hz}$, 7.8Hz), 7.35 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$)

Rf 值: 0.40 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 1 : 1)

实施例 166

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-5-(3, 4-亚甲二氧苯基)-7-[2-(3-甲氧丙基)-4-甲氧苯基]环戊烯并[1, 2-b]吡啶

用 3-甲氧丙烯-1-基三丁基锡, 采用与实施例 113 同样的方法加以合成。

mp: 78~82°C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_6 + \text{H})^+$ 计):

计算值 462.1917

测定值 462.1924

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.80-2.00 (2H, m), 2.20-3.00 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.29-3.48 (3H, m), 3.79 (3H, s), 4.63 (1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$), 4.97 (1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$), 5.97 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 5.98 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 6.74 (1H, brs), 6.75 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.76 (1H, brs), 6.78 (1H, dd, $J = 1.6\text{Hz}$, 7.9Hz), 6.80 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.89-6.95 (1H, m), 7.11 (1H, dd, $J = 4.9\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.30 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$)

Rf 值: 0.40 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿: 甲醇 = 15:1)

实施例 167

(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(2-乙酰氧甲基羰乙基)-4-甲氧苯基]-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

(1) (5RS,6SR,7SR)-7-[2-(2-羧乙基)-4-甲氧苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用实施例 100-(1)中得到的 (5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-7-[2-(2-甲氧羰基乙基)-4-甲氧苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶, 用与实施例 2 同样的方法, 合成 (5RS,6SR,7SR)-7-[2-(2-羧乙基)-4-甲氧苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶。

(2) (5RS,6SR,7SR)-7-[2-(2-重氮甲基羰乙基)-4-甲氧苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

在(1)中得到的 (5RS,6SR,7SR)-7-[2-(2-羧乙基)-4-甲氧苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶 (151mg, 0.292mmol) 的 THF (1.5ml) 溶液中, 于 -10°C 下, 加入 TEA (45 μl) 的 THF (1ml) 溶液, 接着加入氯甲酸丙酯 (39 μl) 的 THF

(1ml)溶液,将混合液于0℃下搅拌1小时。在此反应液中加入2%重氮甲烷-乙醚溶液(4ml),搅拌10小时。在反应液中加入乙酸(0.5ml)后减压浓缩,残渣用干装快速柱层析(Merck公司制硅胶60/己烷:乙酸乙酯=2:1→1:1)精制,得到(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(2-重氮甲基羰乙基)-4-甲氧苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(78.3mg)。

(3)用(2)中得到的(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(2-重氮甲基羰乙基)-4-甲氧苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶,采用与实施例150-(2)同样的方法,合成标题化合物。

mp:94~100℃

高分辨 FAB-MS(m/e,以(C₂₉H₂₇NO₈+H)⁺计):

计算值 518.1815

测定值 518.1837

¹H-NMR (300MHz, 丙酮-d₆, δ ppm): 2.06 (3H, s), 2.65-3.25 (4H, m), 3.42 (1H, t, J=9.8Hz), 3.77 (3H, s), 4.63 (1H, d, J=9.8Hz), 4.69 (2H, s), 4.95 (1H, d, J=9.8Hz), 6.01 (2H, s), 6.75 (1H, dd, J=2.6Hz, 8.5Hz), 6.83 (1H, d, J=2.6Hz), 6.84-6.90 (3H, m), 7.05 (1H, d, J=8.5Hz), 7.18 (1H, dd, J=4.8Hz, 7.5Hz), 7.31 (1H, td, J=1.6Hz, 7.5Hz), 8.35 (1H, td, J=1.6Hz, 4.8Hz)

R_f值:0.55(Merck公司制硅胶60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

实施例 168

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羟甲基羰乙基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

将实施例167中得到的(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(2-乙酰氧甲基

羰乙基)-4-甲氧苯基]-6-羧基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶在二噁烷中用 4N K_2CO_3 进行处理,合成标题化合物。

mp:116~125°C

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{27}H_{25}NO_7 + H)^+$ 计):

计算值 476.1709

测定值 476.1701

1H -NMR (300MHz, 丙酮- d_6 , δ ppm): 2.65-3.00 (3H, m), 3.05-3.25 (1H, m), 3.41 (1H, t, $J = 9.9Hz$), 3.77 (3H, s), 4.10 (1H, d, $J = 8.6Hz$), 4.13 (1H, d, $J = 8.6Hz$), 4.63 (1H, d, $J = 9.9Hz$), 4.96 (1H, d, $J = 9.9Hz$), 6.02 (2H, s), 6.75 (1H, dd, $J = 2.8Hz$, $8.5Hz$), 6.82 (1H, d, $J = 2.8Hz$), 6.84-6.90 (3H, m), 7.05 (1H, d, $J = 8.5Hz$), 7.20 (1H, dd, $J = 4.7Hz$, $7.7Hz$), 7.32 (1H, td, $J = 1.4Hz$, $7.7Hz$), 8.35 (1H, td, $J = 1.4Hz$, $4.7Hz$)

Rf 值:0.29(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

实施例 169

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(3-羧丙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

在实施例 167-(2)中得到的((5RS,6SR,7SR)-7-[2-(2-重氮甲基羰乙基)-4-甲氧基苯基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶的甲醇溶液中,于 100°C 下加入苯甲酸银的三乙胺溶液。生成的生成物用 TFA 处理,然后进行碱性水解,合成标题化合物。

mp:110~113°C

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{27}H_{21}NO_7 + H)^+$ 计):

计算值 490.1866

测定值 490.1895

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 0.96 (3H, d , $J = 6.3\text{Hz}$), 2.12 (1H, dd , $J = 9.4\text{Hz}$, 13.8Hz), 2.37-2.42 (1H, m), 2.49 (1H, dd , $J = 10.2\text{Hz}$, 13.8Hz), 2.56 (1H, dd , $J = 9.2\text{Hz}$, 13.6Hz), 2.88 (1H, dd , $J = 5.8\text{Hz}$, 13.6Hz), 3.44 (1H, d , $J = 9.8\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 4.66 (1H, d , $J = 9.8\text{Hz}$), 5.01 (1H, d , $J = 9.8\text{Hz}$), 5.98 (1H, d , $J = 1.3\text{Hz}$), 5.994 (1H, d , $J = 1.3\text{Hz}$), 6.69-6.96 (6H, m), 7.13 (1H, dd , $J = 4.9\text{Hz}$, 7.8Hz), 7.34 (1H, d , $J = 7.8\text{Hz}$), 8.42 (1H, d , $J = 4.9\text{Hz}$)

Rf 值: 0.47 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 1 : 1)

实施例 170

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-[2-(3-羧基-2-甲基丙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用实施例 102-(2)中得到的(5RS, 6SR, 7SR)-6--叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-(2-甲氧羰基丙基)-4-甲氧基苯基]-环戊烯并[1,2-b]吡啶, 采用实施例 167-(1)、(2)和实施例 169 同样的方法, 合成标题化合物。

mp: 98~101°C

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_7 + \text{H})^+$ 计):

计算值 476.1709

测定值 476.1707

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.84-2.10 (2H, m), 2.35-2.48 (2H, m), 2.70-2.91 (2H, m), 3.34 (1H, qd, $J = 7.9\text{Hz}$, 9.6Hz), 3.77 (3H, s), 4.64 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$), 5.97 (2H, s), 6.71-6.89 (6H, m), 7.13 (1H, dd, $J = 4.9\text{Hz}$, 7.7Hz), 7.33 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 8.45 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$)

Rf 值: 0.40 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 1 : 1)

以下实施例 171-175 的化合物, 采用与实施例 161 同样的方法加以合成。

实施例 171

(5RS, 6SR, 7SR)-2-异丙氨基-6-羧基-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

mp: 149~152°C

^1H -NMR (300MHz, 丙酮- d_6 , δ ppm) : 1.10 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.13 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.22 (3H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 2.80-3.00 (2H, m), 3.10-3.17 (1H, m), 3.29 (1H, dd, $J = 8.9\text{Hz}$, 9.5Hz), 3.75 (3H, s), 3.75-3.87 (1H, m), 4.47 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 4.90 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 5.20 (1H, brs), 6.00 (2H, s), 6.38 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 6.72-6.88 (5H, m), 7.05 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$)

Rf 值: 0.40 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 = 10 : 1)

实施例 172

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧基-3-羟丙基)-4-甲氧基苯基]-2-丙氨基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

mp:176℃(分解)

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{30}H_{32}N_2O_8 + H)^+$ 计):

计算值 549.2237

测定值 549.2217

1H -NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm): 0.92 (3H, t, $J = 7.2Hz$), 1.57 (2H, sext, $J = 7.2Hz$), 2.58-3.38 (4H, m), 3.14 (2H, t, $J = 7.2Hz$), 3.74 (3H, s), 3.66-3.88 (2H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 4.91-5.04 (1H, m), 5.91 (2H, s), 6.52 (1H, d, $J = 7.8Hz$), 6.68-6.83 (5H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.4Hz$), 7.25 (1H, d, $J = 8.6Hz$)

Rf 值:0.44(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=5:1)

实施例 173

(5RS,6SR,7SR)-2-乙氨基-6-羧基-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

实施例 174

(5RS,6SR,7SR)-2-异丁氨基-6-羧基-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 0.91 (6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.31 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.72-1.88 (1H, m), 2.62 (1H, t, $J = 12.5\text{Hz}$), 2.87 (2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.88-3.02 (1H, m), 3.29-3.40 (1H, m), 3.49 (1H, t, $J = 9.2\text{Hz}$), 3.75 (3H, s), 4.49 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 4.86 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 5.99 (2H, s), 6.28 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.68 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 6.75-6.87 (4H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$)

Rf 值: 0.67 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 1 : 1)

实施例 175

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧基苯基]-2-环戊基氨基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

mp: 154~156°C

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.30 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.35-2.03 (8H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 2.85-3.01 (1H, m), 3.21-3.35 (1H, m), 3.47 (1H, t, $J = 9.2\text{Hz}$), 3.63-3.75 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.48 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 4.85 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 5.98 (2H, s), 6.32 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.75-6.85 (4H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)

Rf 值: 0.48 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 1 : 1)

实施例 176

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧基苯基]-2-[N-(甲基)丙氨基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

将实施例 163 中得到的(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧基苯基]-2-丙氨基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶在甲醇中用重氮甲烷进行处理生成二甲酯后,按与实施例 160 同样的方法合成标题化合物。

mp:90~95℃

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.77 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.22 (3H, d, J = 6.6Hz), 1.47 (2H, sext, J = 7.4Hz), 2.80-3.13 (3H, m), 2.90 (3H, s), 3.18 (1H, t, J = 8.7Hz), 3.30 (2H, t, J = 7.4Hz), 3.76 (3H, s), 4.53 (1H, d, J = 8.7Hz), 4.97 (1H, d, J = 8.7Hz), 5.94 (2H, s), 6.29 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.69-6.80 (5H, m), 6.92 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.6Hz)

Rf 值:0.54(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇:乙酸=20:1:1)

以下实施例 177—179 的化合物以与实施例 176 同样的方法进行合成。

实施例 177

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧基苯基]-2-[N-(甲基)异丙氨基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

实施例 178

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧基苯基]-2-[N-(甲基)乙氨基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

实施例 179

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧基-2-羟丙基)-4-甲氧基苯基]-2-[N-(甲基)丙氨基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

mp:158~162℃

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD , δ ppm): 0.76 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.46 (2H, sext, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.90 (3H, s), 2.80-3.80 (8H, m), 3.75 (3H, s), 4.45 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 4.68-5.02 (1H, m), 5.90 (2H, s), 6.38 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.68-6.86 (5H, m), 6.90 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$)

Rf 值:0.49(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=5:1)

实施例 180

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧乙基)-4-甲氧基苯基]-2-(N,N-二乙氨基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

将实施例 161 中得到的(5RS,6SR,7SR)-2-乙氨基-6-羧基-7-[2-(2-羧乙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶在甲醇中用重氮甲烷—乙醚溶液处理,得到二甲酯化合物,然后,将此化合物在乙腈中与乙醛和氰基氢化硼钠反应,合成标题化合物。

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7 + \text{H})^+$ 计):

计算值 533.2288

测定值 533.2281

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.05 (6H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.58-2.85 (2H, m), 3.06-3.22 (2H, m), 3.17 (1H, t, $J = 8.3\text{Hz}$), 3.29-3.48 (4H, m), 3.78 (3H, s), 4.53 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 4.96 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 5.94 (2H, s), 6.31 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.68-6.81 (5H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)

Rf 值: 0.61 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 1 : 1)

以下实施例 181~183 的化合物, 用与实施例 180 同样的方法加以合成。

实施例 181

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧乙基)-4-甲氧基苯基]-2-[N-(乙基)丙氨基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

高分辨 FAB-MS(m/e , 以 $(\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7 + \text{H})^+$ 计):

计算值 547.2444

测定值 547.2463

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 0.78 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.02 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.48 (2H, sext, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.57-2.86 (2H, m), 3.07-3.47 (7H, m), 3.77 (3H, s), 4.53 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 4.94 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 5.94 (2H, s), 6.27 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.67-6.82 (5H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)

Rf 值: 0.66 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10

: 1 : 1)

实施例 182

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧基苯基]-2-[N, N-二乙氨基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

实施例 183

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧基苯基]-2-[N-(乙基)丙氨基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

实施例 184

(5RS, 6SR, 7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧基苯基]-2-吡咯烷基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

(1) (5RS, 6SR, 7SR)-2-(4-羟基丁氨基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-6-甲氧基羧基-7-[2-(2-甲氧基羧基丙基)-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶

将实施例 102-(2)中得到的(5RS, 6SR, 7SR)-6-叔丁氧基羧基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-(2-甲氧基羧基丙基)-4-甲氧基苯基]-环戊烯并[1,2-b]吡啶, 采用与实施例 133 同样的方法, 用 N-(4-苯甲酰氧基丁基)亚氨基苄基氯进行处理, 然后将得到的二元酸用实施例 134 同样方法与重氮甲烷反应, 得到(5RS, 6SR, 7SR)-2-(4-羟基丁氨基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-6-甲氧基羧基-7-[2-(2-甲氧基羧基丙基)-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶

(2) 将(1)中得到的(5RS, 6SR, 7SR)-2-(4-羟基丁氨基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-6-甲氧基羧基-7-[2-(2-甲氧基羧基丙基)-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶与氯化钨(Ⅱ)三(三苯膦)配合物的二噁烷溶液在封管中于 150-200℃加热得到的 2-吡咯烷基化合物进

行碱性水解,合成标题化合物。

mp:121~138°C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.20-1.30 (3H, m), 1.82-1.96 (4H, m), 2.65 (1H, dd, J = 9.4Hz, 13.5Hz), 2.92-2.99 (1H, m), 3.25 (1H, t, J = 9.1Hz), 3.24-3.37 (4H, m), 3.43 (1H, dd, J = 6.3Hz, 13.5Hz), 3.75 (3H, s), 4.48 (1H, d, J = 9.1Hz), 4.98 (1H, d, J = 9.1Hz), 5.96 (2H, s), 6.29 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.67 (1H, d, J = 2.6Hz), 6.73-6.80 (4H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.6Hz)

Rf 值:0.50(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

实施例 185

(5RS,6SR,7SR)-2-异丁基-6-羧基-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

用按实施例 85 同样的方法得到的 2-异丁基-6-乙氧羰基-7-(2-甲氧基-4-甲氧基苯基)-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶,按实施例 102 和 103 同样的方法进行合成。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.80 (3H, d, J = 6.6Hz), 0.81 (3H, d, J = 6.6Hz), 1.31 (3H, d, J = 6.3Hz), 1.70-1.85 (1H, m), 2.55 (2H, d, J = 7.3Hz), 2.62 (1H, dd, J = 12.5Hz, 13.3Hz), 2.88-3.03 (1H, m), 3.37 (1H, dd, J = 5.7Hz, 13.3Hz), 3.61 (1H, t, J = 9.7Hz), 3.76 (3H, s), 4.59 (1H, d, J = 9.7Hz), 4.99 (1H, d, J = 9.7Hz), 6.00 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 2.7Hz), 6.76-6.87 (4H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.33 (1H, dd, J = 1.1Hz, 7.9Hz)

Rf 值:0.50(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

以下实施例 186 和 187 的化合物,用与实施例 185 同样的方法进行合成。

实施例 186

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧基苯基]-2-丁基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

mp:107~110℃

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.84 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.18-1.35 (2H, m), 1.31 (3H, d, J = 6.3Hz), 1.40-1.56 (2H, m), 2.55-2.72 (3H, m), 2.88-3.02 (1H, m), 3.36 (1H, dd, J = 5.6Hz, 13.1Hz), 3.60 (1H, t, J = 9.7Hz), 3.75 (3H, s), 4.58 (1H, d, J = 9.7Hz), 4.99 (1H, d, J = 9.7Hz), 6.00 (2H, brs), 6.70 (1H, d, J = 2.7Hz), 6.775 (1H, d, J = 1.4Hz), 6.785 (1H, dd, J = 2.7Hz, 8.6Hz), 6.81 (1H, dd, J = 1.4Hz, 7.9Hz), 6.84 (1H, d, J = 7.9Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.9Hz)

R_f 值:0.40(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

实施例 187

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧基苯基]-2-环戊基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

实施例 188

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧基苯基]-2-[N-(甲基)异丙氨基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

用与实施例 176 同样的方法加以合成。

实施例 189

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧基苯基]-2-[N-(乙基)异丙氨基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

(非对映异构体之一)

用与实施例 180 同样的方法加以合成。

实施例 190

(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-6-甲氧基羰基环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

将实施例 120-(2)中得到的(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧基羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-(2-甲氧基羰基丙基)-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶用碱使甲氧基羰基水解再经苯甲酰化,转变成苄氧羰基,然后用 TFA 切断叔丁氧基羰基,用 CsCO₃ 和碘甲烷转变为甲氧基羰基,最后用钯炭接触氢解,合成标题化合物。

mp:85~87°C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.32 (3H, d, J = 6.4Hz), 2.66 (1H, t, J = 12.9Hz), 2.89-3.01 (1H, m), 3.32 (1H, dd, J = 5.5Hz, 12.9Hz), 3.62 (1H, t, J = 9.8Hz), 3.65 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.63 (1H, d, J = 9.8Hz), 5.03 (1H, d, J = 9.8Hz), 6.01 (2H, s), 6.73-6.96 (6H, m), 7.23 (1H, dd, J = 5.0Hz, 7.7Hz), 7.44 (1H, td, J = 1.3Hz, 7.7Hz), 8.28 (1H, d, J = 5.0Hz)

R_f 值:0.72(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=10:1)

实施例 191

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧基-3-羟丙基)-4-甲氧基苯基]-2-丙氨基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(另一非对映异构体)

用与实施例 172 同样的方法进行合成。

mp:192℃(分解)

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{30}H_{32}N_2O_8 + H)^+$ 计):

计算值 549.2237

测定值 549.2252

1H -NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm): 0.92 (3H, t, $J = 7.2Hz$), 1.56 (2H, sext, $J = 7.2Hz$), 2.68-3.38 (4H, m), 3.06-3.19 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.51-3.90 (2H, m), 4.40-4.52 (1H, m), 4.69-5.05 (1H, m), 5.90 (2H, s), 6.36-6.51 (1H, m), 6.66-7.00 (6H, m), 7.12-7.23 (1H, m)

Rf 值:0.42(Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿:甲醇=5:1)

实施例 192

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧基-3-羟丙基)-4-甲氧基苯基]-2-[N-(甲基)丙氨基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(另一非对映异构体)

用与实施例 176 同样的方法进行合成。

实施例 193

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧乙基)-4-甲氧基苯基]-2-[N-(甲基)乙氨基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用与实施例 176 同样的方法进行合成。

mp:119~124℃

高分辨 FAB-MS(m/e, 以 $(C_{29}H_{30}N_2O_7 + H)^+$ 计):

计算值 519.2131

测定值 519.2122

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.01 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.58-2.87 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.01-3.24 (2H, m), 3.17 (1H, t, $J = 8.6\text{Hz}$), 3.42 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 4.53 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 4.96 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 5.94 (2H, s), 6.32 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.68-6.80 (5H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)

Rf 值: 0.23 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 20 : 1 : 1)

实施例 194

(5RS,6SR,7SR)-2-仲丁氨基-6-羧基-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(来自羧丙基的非对映异构体之一)

用仲丁胺的外消旋体, 采用与实施例 161 同样的方法进行合成。

mp: 147~153°C

^1H -NMR (300MHz, 丙酮- d_6 , δ ppm) : 0.82 + 0.87 (3H, t $\times$ 2, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.06 + 1.10 (3H, d $\times$ 2, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.21 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.13-1.61 (2H, m), 2.82-3.01 (2H, m), 3.08-3.16 (1H, m), 3.275 + 3.284 (1H, t $\times$ 2, $J = 9.2\text{Hz}$), 3.58-3.70 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.47 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 4.89 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 5.23 (1H, brs), 6.00 (2H, s), 6.40 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 6.73-6.89 (5H, m), 7.05 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$)

Rf 值: 0.45 (Merck 公司制硅胶 60F₂₅₄/氯仿 : 甲醇 = 10 : 1)

实施例 195

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(3-羧基-2-甲基丙基)-4-甲氧基苯基]-2-丙氨基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

(1)(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(3-羧丙基)-4-甲氧苯基]-2-[N-(苯甲酰基)丙氨基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

用实施例 102-(2)中得到的(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-[2-(2-甲氧羰基丙基)-4-甲氧基苯基]环戊烯并[1,2-b]吡啶,采用与实施例 124-(1)和(2)同样的方法合成 N-苯甲酰基二酯,将此化合物在二噁烷溶剂中在室温下与 4N NaOH 反应,得到(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(3-羧丙基)-4-甲氧苯基]-2-[N-(苯甲酰基)丙氨基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶。(2)用(1)中得到的(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(3-羧丙基)-4-甲氧基苯基]-2-[N-(苯甲酰基)丙氨基]-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶,按与实施例 169 同样的方法合成标题化合物。

实施例 196

(5RS,6SR,7SR)-6-叔丁氧羰基-7-[2-(2-甲氧羰基-2-丙烯基)-4-甲氧基苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶

将实施例 99-(1)中得到的(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(2-三氟甲磺酰氧基-4-甲氧苯基)-6-叔丁氧羰基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(100mg, 0.169mmol)和 LiCl(21mg)在氮气流下加入 Schlenk 管中,向混合物中加入按文献方法(J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1339—1340 (1986), Tetrahedron, 47, 5901 (1991))制得的(2-甲氧羰基-2-丙烯基)三丁基锡(131mg)的 DMF (1.5ml)溶液,再加入氯化钯(II)二-三苯膦配合物(6mg),将混合物于 100℃下加热搅拌 15 小时。向反应液中加入 AcOEt(3ml)和 40%

KF 水溶液(1ml),将混合物剧烈搅拌 10 分钟。用硅藻土滤除生成的沉淀,合并滤液和洗液,用水洗涤后用 MgSO_4 干燥。减压蒸去溶剂后得到的残渣用硅胶柱层析(Merck 公司制硅胶 60/己烷:AcOEt=2:1)精制,合成标题化合物(85.7mg)。

实施例 197

(5RS,6SR,7SR)-2-(1-乙基丙氨基)-6-羧基-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧苯基]-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

用与实施例 171 同样的方法加以合成。

以下实施例 198-200 的化合物,按与实施例 162 和 163 同样的方法加以合成。

实施例 198

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧基苯基]-2-叔丁氨基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

实施例 199

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧基-2-丙烯基)-4-甲氧基苯基]-2-异丙氨基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

实施例 200

(5RS,6SR,7SR)-6-羧基-7-[2-(2-羧丙基)-4-甲氧基苯基]-2-环己基氨基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)环戊烯并[1,2-b]吡啶(非对映异构体之一)

工业实用性

本发明的芳杂环稠合环戊烯衍生物对内源性生物活性肽内皮素具有强的拮抗作用,因此它们不仅作为对内皮素所涉及的血管收缩和支气管收缩具有拮抗作用的药物是有用的,而且作为对人的高血

压症、肺高血压症、雷诺氏病、支气管哮喘、动脉硬化症、急性肾功能不全、心肌梗塞、心绞痛、脑梗塞、脑血管痉挛、胃溃疡和糖尿病的治疗药物也是有用的。同时，作为再狭窄症、前列腺肥大症、内毒素性休克、内毒素引起的多脏器功能不全或弥漫性血管内凝血，特别是环孢子菌素诱发的肾功能障碍和高血压等的治疗药，也是有用的。