



# [12] 发明专利说明书

[21] 专利号 ZL 88103408

[51]Int.Cl<sup>5</sup>

C07D 403 / 06

[45]授权公告日 1993年9月22日

[24]颁证日 93.7.10

[21]申请号 88103408.8

[22]申请日 88.6.1

[30]优先权

[32]87.6.1 [33]US [31]56,021

[73]专利权人 詹森药业有限公司

地 址 比利时比尔斯

[72]发明人 阿方斯·赫曼·玛加丽塔·拉马克斯

艾迪·让·埃德加·弗雷恩

约瑟夫斯·鲁杜维卡斯·胡伯达斯·范盖尔德

马克·加斯頓·韦内

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗才希

A61K 31 / 41 A61K 31 / 415

说明书页数:

附图页数:

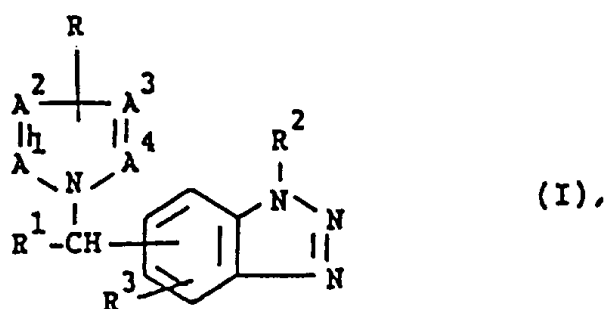
[54]发明名称 制备(1H-唑-1-基甲基)取代的苯并三唑衍生物的方法

[57]摘要

(1H-唑基-1-基甲基) 取代的苯并三唑衍生物, 含有该化合物的组合物, 治方赖雌激素疾病的方法, 制备所说化合物及其药物上可以接受的加成成盐或其立体化学异构体的方法。

# 权 利 要 求 书

1. 制备式( I) 化合物及其药物上可以接受的酸加成盐或其立体化学异构体的方法, 或者按已知基团转换方式任意地将式( I) 化合物彼此转化, 并且, 如有必要, 通过用适宜的酸处理, 将式( I) 化合物转化成具有治疗作用的非毒性酸加成盐, 或反之, 用碱处理将该酸加成盐转化成游离碱; 和/ 或制备其立体化学异构体, 式( I) 为:



式中:

$A^1 = A^2 - A^3 = A^4$  为下列两价基:

-CH=N-CH=CH- (a-1)

-CH=N-CH=N- (a-2) 或

-CH=N-N=CH- (a-3);

R 为氢或 $C_{1-6}$  烷基;

$R^1$  为氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-7}$  环烷基,  $Ar^1$ ,  $Ar^2 - C_{1-6}$  烷基,  $C_{2-6}$  链烯基或 $C_{2-6}$  链炔基;

$R^2$  为氢; 由 $Ar^1$ ,  $C_{3-7}$  环烷基, 羟基或 $C_{1-6}$  烷氧基任意取代的 $C_{1-6}$  烷基;  $Ar^1$ ;  $C_{2-6}$  链烯基;  $C_{2-6}$  链炔基;  $C_{3-7}$  环烷基; 双环[2.2.1]庚烷-2-基; 2,3-二氢-1H-茛菪基; 1,2,3,4-四氢萘基; 羟基; 由 $Ar^2$  任意取代的 $C_{2-6}$  链烯氧基;  $C_{2-6}$  链炔氧基; 咪啉基氧基; 二( $Ar^2$ ) 甲氧基; (1- $C_{1-4}$  烷基-4- 哌啶基) 氧基; 或者是由下列基团任意取代的 $C_{1-10}$  烷氧基, 这些基团包括: 卤素, 羟基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 氨基, 单- 和二( $C_{1-6}$

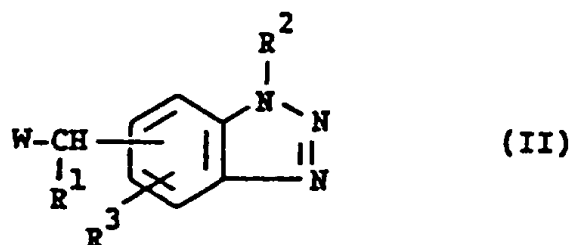
烷基) 氨基, 三氟甲基, 羧基,  $C_{1-6}$  烷氧基羰基,  $Ar^1$ ,  $Ar^2-O-$ ,  $Ar^2-S-$ ,  $C_{3-7}$  环烷基, 2,3-二氢-1,4- 苯并二噁烷基, 1H- 苯并咪唑基,  $C_{1-4}$  烷基取代的1H- 苯并咪唑基, (1,1'-联苯基)-4-基, 或者是由2,3-二氢-2- 氧-1H- 苯并咪唑基取代的 $C_{1-10}$ 烷氧基;

其中 $Ar^1$  是苯基, 取代苯基, 萘基, 吡啶基, 氨基吡啶基, 咪唑基, 三唑基或噻吩基;

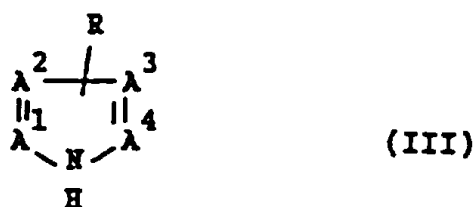
$Ar^2$  是苯基, 取代苯基或吡啶基, 所说取代苯基是多至3 个取代基取代的苯基, 各取代基分别选自: 卤素, 羟基, 羟甲基, 三氟甲基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  烷氧羰基, 羧酸, 甲酰基, (脞基) 甲基, 氰基, 氨基, 单- 和二(  $C_{1-6}$  烷基) 氨基和硝基; 和

$R^3$  是氢, 硝基; 其特征在于:

I. a) 在反应惰性介质中, 用式( II) 苯并三唑将式( III) 唑环或其碱金属盐N-烷基化, 式( II) 为:



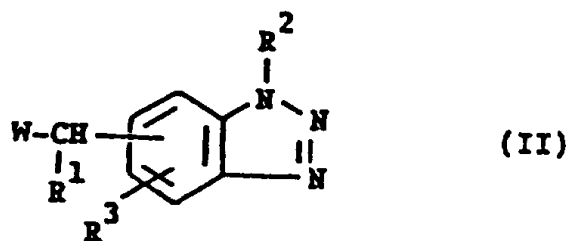
其中 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 的定义与前述相同, 而W 代表反应活性离去基团, 式III 为:



其中R 和 $\lambda^1 = \lambda^2 = \lambda^3 = \lambda^4$  的定义与前述相同;

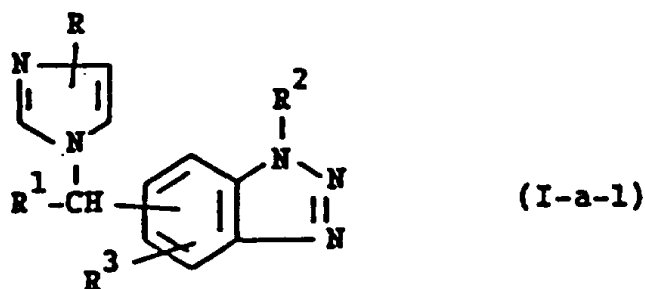
b) 在反应惰性介质中, 用式( II) 苯并三唑将式( III-a) 1-保护的咪唑N-烷基化, 并去保护, 制得式( I-a-1) 化合物, 式( II) 和式( III-a) 分别

为:



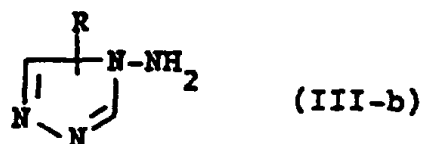
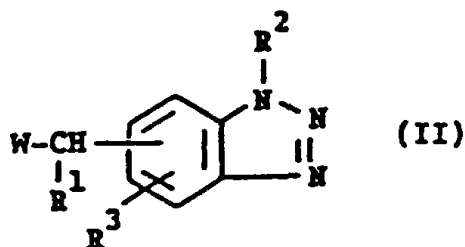
式中R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和W的定义与前述相同，R<sup>4</sup>代表C<sub>1-6</sub>烷基羰基，C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基，芳基羰基或三(C<sub>1-6</sub>烷基)甲硅烷基；

式(I-a-1)为:

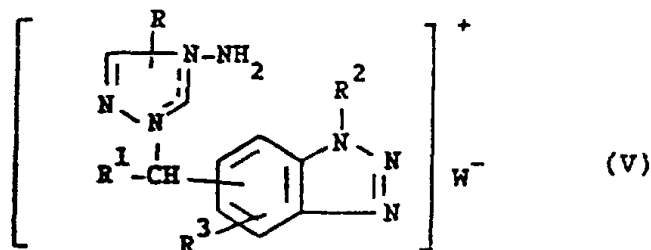


式中R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>的定义与前述相同；

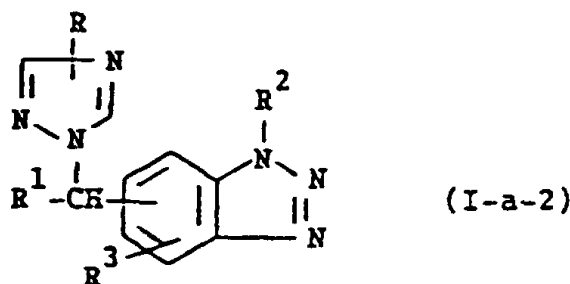
c) 在反应惰性介质中，用式(II)苯并三唑将式(III-b)三唑胺N-烷基化，继之，在酸性亚硝酸盐溶液中将由此制得的(式V)三唑鎓盐脱氨基，得到式(I-a-2)化合物，式(II)和式(III-b)为:



式中R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和W的定义与前述相同，式(V)为:

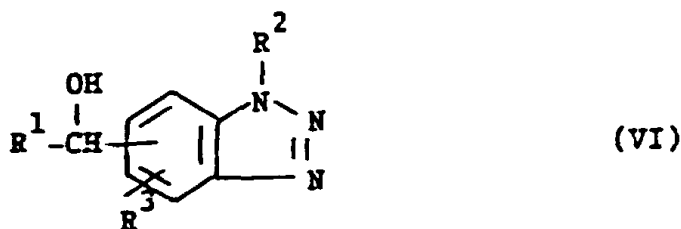


式中R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和W<sup>-</sup>的定义与前述相同，式(I-a-2)为：

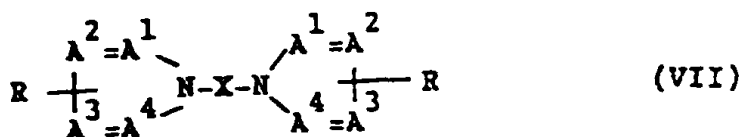


式中R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>的定义与前述相同。

II. 式(VI)苯并三唑与式(VII)试剂在反应惰性溶剂中反应，制得式(I)化合物，式(VI)为：

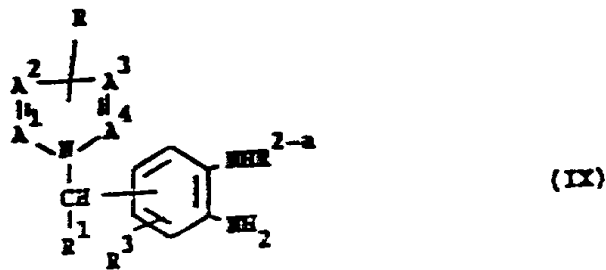


式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>的定义与前述相同，式(VII)为：

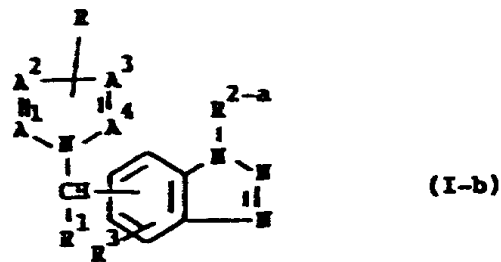


式中R、A<sup>1</sup>=A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>=A<sup>4</sup>的定义与前述相同，X代表C=O；

III. 在酸性亚硝酸盐溶液中，将式(IX)二胺环化，由此制得式(I-b)化合物，式(IX)为：

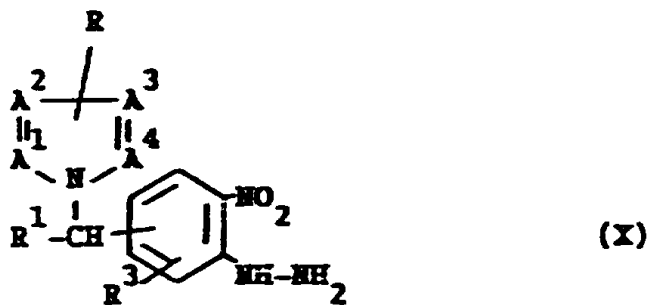


式中R、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、A<sup>1</sup>=A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>=A<sup>4</sup>的定义与前述相同，R<sup>2-a</sup>是氢，由Ar<sup>1</sup>，C<sub>3-7</sub>环烷基，羟基或C<sub>1-6</sub>烷氧基任意取代的C<sub>1-6</sub>烷基；Ar<sup>1</sup>，C<sub>2-6</sub>链烯基；C<sub>2-6</sub>链炔基；C<sub>3-7</sub>环烷基；双环[2.2.1]庚烷-2-基；2,3-二氢-1H-茚基；或1,2,3,4-四氢萘基；式(I-b)为：

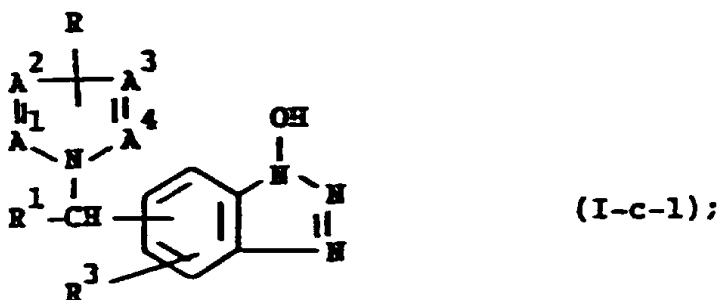


式中R、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>2-a</sup>、A<sup>1</sup>=A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>=A<sup>4</sup>的定义与前述相同；

IV. 环化式(X)中间体，由此制得式(I-c-1)化合物，式(X)为：



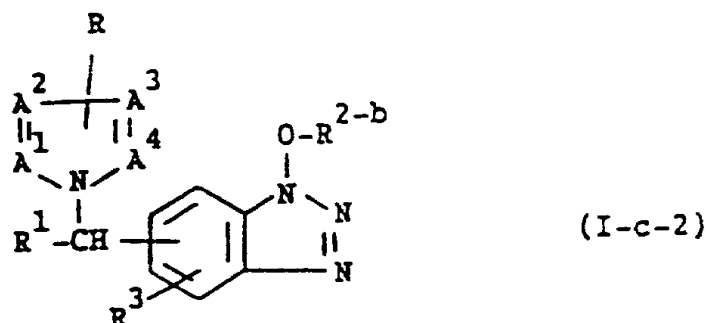
式中R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和A<sup>1</sup>=A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>=A<sup>4</sup>的定义与前述相同，式(I-c-1)为：



式中R、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>和A<sup>1</sup>=A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>=A<sup>4</sup>的定义与前述相同；

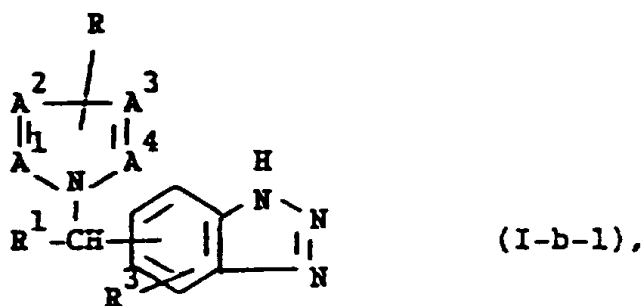
V. a) 在反应惰性溶剂中，用式中W代表反应活性离去基团的式

W-R<sup>2-b</sup> (XIII) 试剂将式(I-c-1) 化合物O-烷基化, 由此制得式(I-c-2) 化合物, 式(I-c-2) 为:



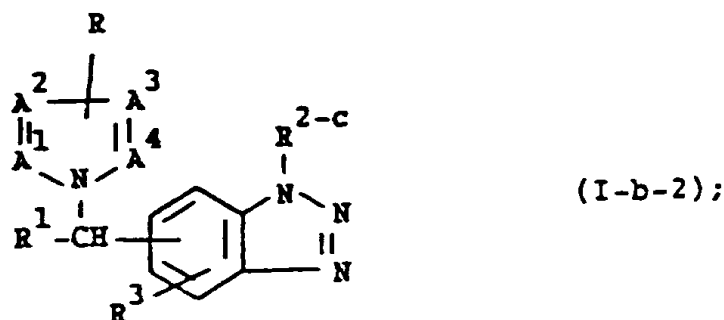
式中R、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、A<sup>1</sup>=A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>=A<sup>4</sup> 的定义与前述相同, -O-R<sup>2-b</sup> 是任意取代的C<sub>1-10</sub>烷氧基, 任意取代的C<sub>2-6</sub>链烯氧基, C<sub>2-6</sub>链炔氧基, 嘧啶基氧基, 二(Ar<sup>2</sup>) 甲氧基或(1-C<sub>1-4</sub> 烷基-4- 哌啶基) 氧基;

b) 在反应惰性溶剂中用还原剂将式(I-c-1) 化合物还原, 由此制得式(I-b-1) 化合物, 式(I-b-1) 为:



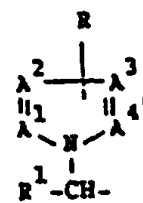
式中R、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、A<sup>1</sup>=A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>=A<sup>4</sup> 的定义与前述相同;

c) 在反应惰性溶剂中, 用式中W 代表反应活性离去基团的式W-R<sup>2-c</sup> (XIV) 试剂将式(I-b-1) 化合物N-烷基化, 由此制得式(I-b-2) 化合物:



式中R、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、A<sup>1</sup>=A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>=A<sup>4</sup>的定义与前述相同，R<sup>2-C</sup>除不代表氢外，其他含义与R<sup>2-a</sup>相同。

2. 按照权利要求1所述方法，其中反应物中的R是氢，C<sub>1-4</sub>烷基，R<sup>1</sup>是氢；由苯基或取代苯基任意取代的C<sub>1-6</sub>烷基，C<sub>3-7</sub>环烷基，苯基，取代苯基，吡啶基，萘基，噻吩基，咪唑基，三唑基，C<sub>2-6</sub>链烯基或C<sub>2-6</sub>链炔基；R<sup>2</sup>是氢，由下列基团任意取代的C<sub>1-6</sub>烷基，这些基团包括：苯基，取代苯基，萘基，噻吩基，C<sub>3-7</sub>环烷基，羟基或C<sub>1-4</sub>烷氧基；苯基；取代苯基；C<sub>2-6</sub>链烯基；C<sub>2-6</sub>链炔基；C<sub>3-7</sub>环烷基；双环[2.2.1]庚烷-2-基；2,3-二氢-1H-茛基；1,2,3,4-四氢萘基；羟基；任意地由苯取代的C<sub>2-6</sub>链烯氧基；C<sub>2-6</sub>链炔氧基；噻啶基氧基；二(苯基)甲氧基；(1-C<sub>1-4</sub>烷基-4-吡啶基)氧基；或由下列基团或2,3-二氢-2-氧-1H-苯并咪唑基任意取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基。所说取代基团包括：卤素，羟基，氨基，单-和二(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基，三氟甲基，羧基，C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基，苯基，取代苯基，噻吩基，呋喃基，吡啶基，苯氧基，苯硫基，C<sub>3-7</sub>环烷基，2,3-二氢-1,4-苯并二噁烷基，1H-苯并咪唑基，C<sub>1-4</sub>烷基取代的1H-苯并咪唑基，(1,1'-联苯基)-4-基；R<sup>3</sup>是氢或硝基。

3. 按照权利要求2所述方法，其中反应物的残基  既可取代在苯并三唑环的5位，也可以在6-位。

4. 按照权利要求3所述方法，其中所应物的R是氢，R<sup>1</sup>是氢，C<sub>1-6</sub>烷基，苯基或取代苯基；R<sup>2</sup>是氢；C<sub>3-7</sub>环烷基；双环[2.2.1]庚烷-2-基；2,3-二氢-1H-茛基；1,2,3,4-四氢萘基；由苯基，取代苯基或C<sub>3-7</sub>环烷基任意取代的C<sub>1-6</sub>烷基；或由苯氧基，苯硫基，C<sub>3-7</sub>环烷

基, 苯基或取代苯基任意取代的C<sub>1-6</sub> 烷氧基。

5. 按照权利要求4 所述方法, 其中反应物的R<sup>1</sup> 是由卤素, C<sub>1-4</sub> 烷基, C<sub>1-4</sub> 烷氧基或三氟甲基任意取代的苯基; 并且R<sup>2</sup> 是C<sub>1-6</sub> 烷基。

6. 按照权利要求5 所述方法, 其中所用起始材料是6-( 氯苯基甲基)-1-甲基-1H-苯并三唑, 1H- 咪唑和所用溶剂为乙腈, 所制得的化合物是6- [(1H-咪唑-1- 基) 苯基甲基] -1- 甲基-1H-苯并三唑。

7. 按照权利要求5 所述方法, 其中所用起始材料是1H-1, 2, 4- 三唑, 氢氧化钠和6- [氯( 4-氯苯基) 甲基] -1- 甲基-1H-苯并三唑, 所制得的化合物是6- [( 4-氯苯基)(-1H-1, 2, 4-三唑-1- 基) 甲基] -1- 甲基-1H-苯并三唑。

制备(1H-唑-1-基甲基)取代的苯并三唑衍生物的方法

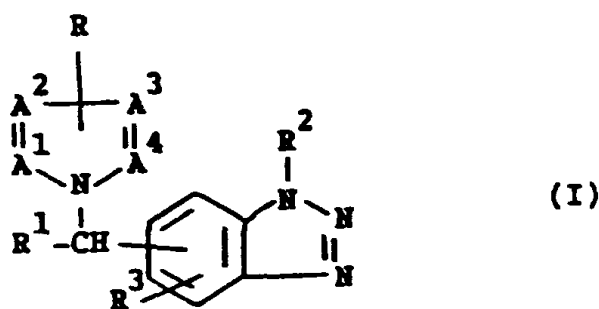
在本领域内，大量的唑类衍生物作为抗真菌剂，这一点已为公知。最近，据Biochemical pharmacology, 34, 1087(1985)介绍，具有广谱抗各种酵母菌，皮真菌，二形真菌的众多咪唑类化合物，咪康唑，克霉唑，酮康唑具有抑制芳化酶的作用。

据美国专利4,602,025, 4,609,666, 欧洲出版专利申请书0,165,781 介绍，有关的唑类衍生物可作为芳化酶抑制剂用于治疗赖雌激素疾病。

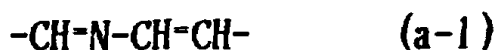
美国专利4,410,539 还介绍了大量的(1H-吡唑-1-基甲基)取代的吲哚衍生物，这些衍生物可用作凝血噁烷合成酶抑制剂。

本发明化合物与前述化合物不同之处在于：本发明化合物均含有苯并三唑残基，并且对芳化酶的作用具有抑制能力。因此，本发明化合物可用于治疗并预防哺乳动物的赖雌激素类疾病。

本发明涉及式(I)苯并三唑衍生物及其药物上可以接受的酸加成盐和立体化学异构体：



式中A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>-A<sup>4</sup> 为下列两价基，



-CH-N-CH-N- (a-2)或

-CH-N-N-CH- (a-3),

R 是氢或C<sub>1-6</sub>烷基,

R<sup>1</sup> 是氢, C<sub>1-10</sub>烷基, C<sub>3-7</sub>环烷基, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>-C<sub>1-6</sub>烷基, C<sub>2-6</sub>链烯基或C<sub>2-6</sub>链炔基,

R<sup>2</sup> 是氢, 由Ar<sup>1</sup>, C<sub>3-7</sub>环烷基, 羟基或C<sub>1-6</sub>烷氧基任意取代的C<sub>1-10</sub>烷基, Ar<sup>1</sup>, C<sub>2-6</sub>链烯基, C<sub>2-6</sub>链炔基, C<sub>3-7</sub>环烷基, 双环〔2.2.1〕庚烷-2-基, 2,3-二氢-1H-茛菪基, 1,2,3,4-四氢萘基, 羟基, 由Ar<sup>2</sup>任意取代的C<sub>2-6</sub>链烯氧基, C<sub>2-6</sub>链炔氧基, 嘧啶基氧基, 二(Ar<sup>2</sup>)甲氧基, (1-C<sub>1-4</sub>烷基-4-吡啶基)氧基, 或者是由下列基团任意取代的C<sub>1-10</sub>烷氧基, 这些基团包括: 卤素, 羟基, C<sub>1-6</sub>烷氧基氨基, 单-和二-(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基, 三氟甲基, 羧基, C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>-O-, Ar<sup>2</sup>-S-, C<sub>3-7</sub>环烷基, 2,3-二氢-1,4-苯并二噁烷基, 1H-苯并咪唑基, C<sub>1-4</sub>烷基取代的1H-苯并咪唑基, (1,1'-二苯基)-4-基, 或者是由2,3-二氢-2-氧-1H-苯并咪唑基取代的C<sub>1-10</sub>烷氧基,

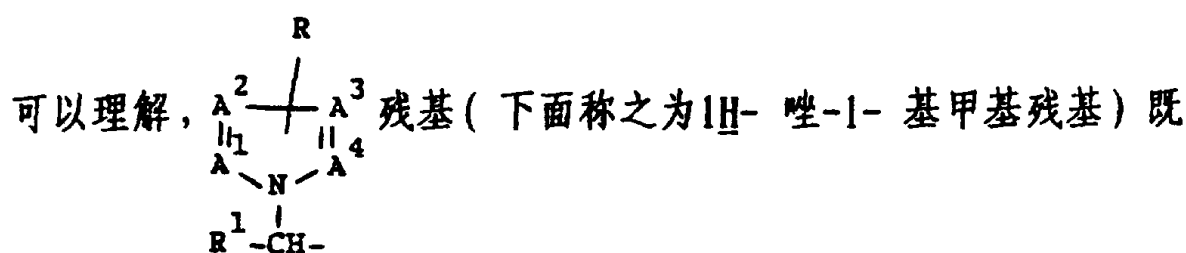
R<sup>3</sup> 是氢, 硝基, 氨基, 单-和二-(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基, 卤素, C<sub>1-6</sub>烷基, 羟基或C<sub>1-6</sub>烷氧基,

其中Ar<sup>1</sup> 是苯基, 取代苯基, 萘基, 吡啶基, 氨基吡啶基, 咪唑基, 三唑基, 噻吩基, 卤代噻吩基, 呋喃基, C<sub>1-6</sub>烷基呋喃基, 卤代呋喃基, 或噻唑基; 和

Ar<sup>2</sup> 是苯基, 取代苯基, 或吡啶基, 所说的取代苯基是含多至3个取代基的取代苯基, 各取代基分别选自: 卤素, 羟基, 羟甲基, 三氟甲基, C<sub>1-6</sub>烷基, C<sub>1-6</sub>烷氧基, C<sub>1-6</sub>烷氧羰基, 羧基, 甲酰基, (肟基)甲基, 氰基, 氨基, 单-和二-(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基和硝基。

在前述限定中所使用的术语“卤素”一词意指: 氟, 氯, 溴, 碘; 术语“C<sub>1-6</sub>烷基”意指: 含1-6个碳原子的直链和支链饱和烷烃, 如: 甲基,

乙基，1-甲基乙基，1,1-二甲基乙基，丙基，2-甲基丙基，丁基，戊基，己基等，“C<sub>1-10</sub>烷基”意指：包括前述限定的C<sub>1-6</sub>烷基和含7-10个碳原子的高级同系物；术语“C<sub>3-7</sub>环烷基”一般指：环丙基，环丁基，环戊基，环己基和环庚基。“C<sub>2-6</sub>链烯基”意指：含2-6个碳原子并带有一个双键的直链或支链烷烃残基，例如：乙烯基，2-丙烯基，3-丁烯基，2-丁烯基，2-戊烯基，3-戊烯基，3-甲基-2-丁烯基等；“C<sub>2-6</sub>链炔基”意指：含2-6个碳原子并含1个三键的直链或直链烷烃残基，如，2-丙炔基，2-丁炔基，3-丁炔基，2-戊炔基，3-戊炔基，4-戊炔基，等；并且，C<sub>2-6</sub>链烯基或C<sub>2-6</sub>链炔基取代在杂原子上时，与所说杂原子连接的所说C<sub>2-6</sub>链烯基或所说C<sub>2-6</sub>链炔基的碳原子最好是饱和碳原子。



可以在苯并三唑杂环的4,5,6位，也可以在7位取代。另外，式(I)化合物也可以在其结构中含有互变异构系统，因此这些化合物可以以其互变异构体中的每一种形式存在。式(I)化合物的水合物或其溶剂化物也属于本发明的范畴。

式(I)化合物中有一组有价值的化合物包括式中A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>-A<sup>4</sup>是式(a-1)两价基的那些式(I)化合物。

式(I)化合物中另一组有价值的化合物包括式中A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>-A<sup>4</sup>是式(a-2)或(a-3)两价残基的那些式(I)化合物，其中(a-2)是最有价值的次级基团。

在本发明范围内优选化合物包括：(I)下列式(I)化合物：式中R是氢或C<sub>1-4</sub>烷基；R<sup>1</sup>是氢，由苯基或取代苯基任意取代的C<sub>1-6</sub>烷基，C<sub>3-7</sub>环烷基，苯基，取代苯基，吡啶基，萘基，噻吩基，咪唑基，咪唑

基，三唑基， $C_{2-6}$  链烯基或 $C_{2-6}$  链炔基， $R^2$  是氢，由下列基团任意取代的 $C_{1-6}$  烷基，这些基团包括：苯基，取代苯基，萘基，噻吩基，呋喃基， $C_{1-4}$  烷基呋喃基， $C_{3-7}$  环烷基，羟基或 $C_{1-4}$  烷氧基，苯基，取代苯基， $C_{2-6}$  链烯基， $C_{2-6}$  链炔基， $C_{3-7}$  环烷基，双环〔2.2.1〕庚烷-2-基，2,3-二氢-1H-茛基，1,2,3,4-四氢萘基，羟基，任意地由苯取代的 $C_{2-6}$  链烯氧基， $C_{2-6}$  链炔氧基，嘧啶基氧基，二(苯基)甲氧基，(1- $C_{1-4}$  烷基-4-吡啶基)氧基，或者是由下列基团或2,3-二氢-2-氧-1H-苯并咪唑基任意取代的 $C_{1-6}$  烷氧基，所说基团包括：卤素，羟基，氨基，单-和二( $C_{1-4}$  烷基)氨基，三氟甲基，羧基， $C_{1-6}$  烷氧基羰基，苯基，取代苯基，噻吩基，呋喃基，吡啶基，苯氧基，苯硫基， $C_{3-7}$  环烷基，2,3-二氢-1,4-苯并二噁烷基，1H-苯并咪唑基， $C_{1-4}$  烷基取代的1H-苯并咪唑基，(1,1'-二苯基)-4-基， $R^3$  是氢或硝基；

(2)其中1H-噻-1-基甲基残基在苯并三唑杂环的5位或6位取代的式(I)化合物。

(3)式中R 是氢， $R^1$  是氢， $C_{1-6}$  烷基，苯基或取代苯基， $R^1$  是氢， $C_{3-7}$  环烷基，双环〔2.2.1〕庚烷-2-基，2,3-二氢-1H-茛基，1,2,3,4-四氢萘基，由苯基，取代苯基或 $C_{3-7}$  环烷基任意取代的 $C_{1-6}$  烷基，或者是由苯氧基，苯硫基， $C_{3-7}$  环烷基，苯基或取代苯基任意取代的 $C_{1-6}$  烷氧基的式(I)化合物。

(4)式中 $R^1$  是由卤素， $C_{1-4}$  烷基， $C_{1-4}$  烷氧基，或三氟甲基任意取代的苯， $R^2$  是 $C_{1-6}$  烷基的式(I)化合物。

(5)式中 $R^1$  是苯基或卤代苯基， $R^2$  是 $C_{1-4}$  烷基的式(I)化合物。

在上述限定的式(I)化合物中，按序号排列，后者选自前者并优于前者。

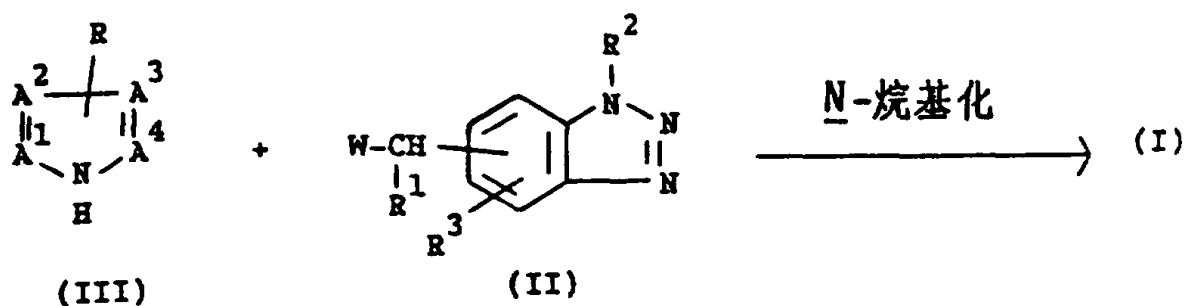
本发明中最优选的化合物选自6-〔(1H-咪唑-1-基)苯基甲基]-1

- 甲基-1H-苯并三唑, 6-[(4-氯苯基)(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]-1-甲基-1H-苯并三唑, 及其药物上可以接受的酸加成盐和其可能的立体化学异构体。

特别分组的式(I)化合物包括, 式中R<sup>2</sup>以碳原子与苯并三唑环的氮原子连接, 或者R<sup>2</sup>是氢的前述广泛定义的和(1), (2), (3)定义的式(I)化合物。在下文中, 以式(I-b)代表所说式(I)化合物。

另一特别分组的式(I)化合物包括式中R<sup>2</sup>以氧原子与苯并三唑环的氮原子相连的前文广泛定义的和(1), (2), (3)定义的式(I)化合物。在下文中以式(I-c)化合物代表所说式(I)化合物。

一般用式(II)苯并三唑将式(III)唑或其碱金属盐N-烷基化, 即可制得式(I)化合物。



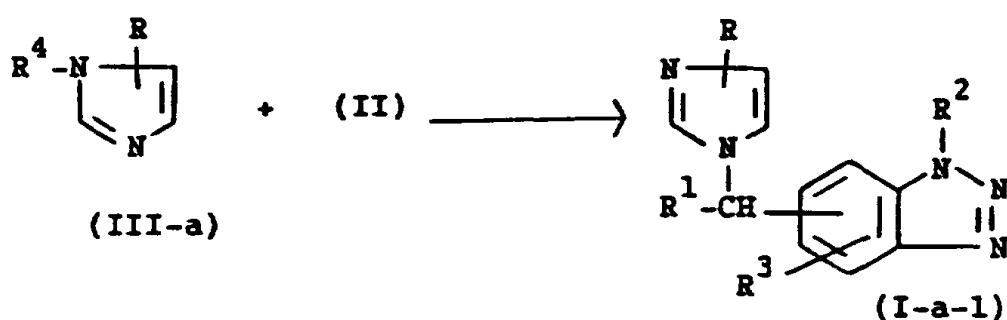
在(II)与(III)的反应中和在下列反应图解中所使用的符号W是适宜的去基团, 例如, 卤素, 最好是氯, 溴或碘, 磺酰氧基, 如: 甲磺酰氧基或4-甲基苯磺酰基氧基。

在下列适宜的溶剂存在下, 搅拌反应物即可方便完成上述N-烷基化。所说适宜的溶剂有: 芳香烷烃, 如: 苯, 甲苯, 二甲苯等; 酮, 如: 丙酮, 4-甲基-2-戊酮等; 醚, 如: 1,4-二噁烷, 乙醚, 四氢呋喃等; 极性非质子传递溶剂, 如: N,N-二甲基甲酰胺(DMF), N,N-二甲基乙酰胺(DMA), 二甲亚砜(DMSO), 1-甲基-2-吡咯烷酮, 乙腈, 六甲基磷酸三酰胺(HMPT), 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮(DMPU),

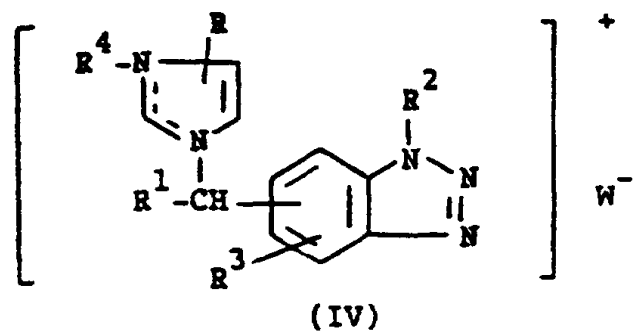
1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(DMEU), 苯甲腈, 等, 以及这些溶剂的混合物。稍高的温度有利于加快反应速度, 并且, 在某些情况下, 该反应甚至可以在反应混合物的回流温度下进行。

可以加入适宜的碱以便吸收在反应过程中释放出的酸, 这些碱包括: 碱或碱土金属的碳酸盐, 碳酸氢盐, 氢氧化物, 氮化物, 或氢化物, 如: 氢氧化钠, 氢氧化钾, 碳酸钾, 氢化钠, 等, 或有机碱, 如: N,N-二甲基-4-吡啶胺, 吡啶, N,N-二乙基乙胺, 或N-(1-甲基乙基)-2-丙胺。在某些情况下, 采用过量的式(III), 按照已知方法(例如用碱金属的氢氧化物, 烷氧化物, 或氢化物处理式(III)唑)将式(III)唑转化为其金属盐(尤其是其碱金属盐)是十分有利的。

按照前述由(II)和(III)制备式(I)化合物时所采用的N-烷基化方法, 由式(II)苯并三唑与1-保护的式(III-a)咪唑反应, 也可制得式中A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>-A<sup>4</sup> (式(a-1)为两所基的式(I)化合物, 由式(I-a-1)代表该化合物。反应式如下:

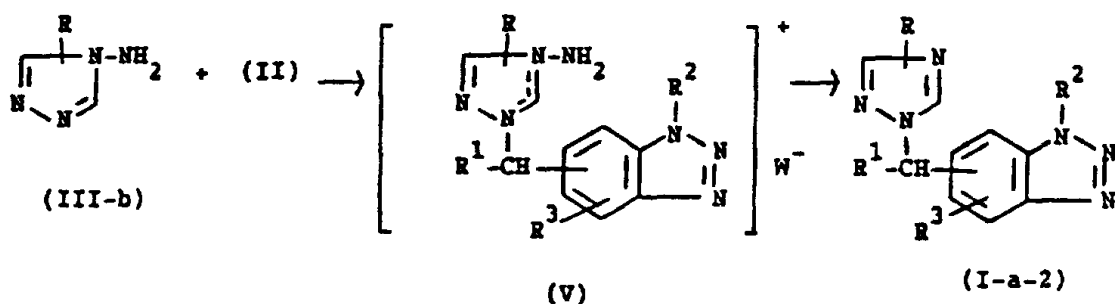


在(III-a)中, R<sup>1</sup>代表保护基, 如: C<sub>1-6</sub>烷基羰基, C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基, 芳基羰基或三(C<sub>1-6</sub>烷基)硅甲烷基。在某些情况下, (III-a)与(II)的反应先得到式(N)1-保护的咪唑鎓盐, 后者可以在碱水溶液中搅拌直接脱去保护, 或如有必要, 经分离纯化后再脱去保护, 式(N)为:



在(IV)中,  $W^-$ 是来自酸的阴离子, 所述的酸如: 盐酸, 氢溴酸, 甲磺酸, 4-甲基苯磺酸和其他酸。

用式(I)苯并三唑将式(III-b)三唑胺N-烷基化, 继之将所制得的式(V)三唑鎓盐脱去氨基, 也可制得式中 $A^1 - A^2 - A^3 - A^4$  (式(a-2))为两价基的特殊的式(I)化合物, 该化合物由式(I-a-2)代表。反应式如下:

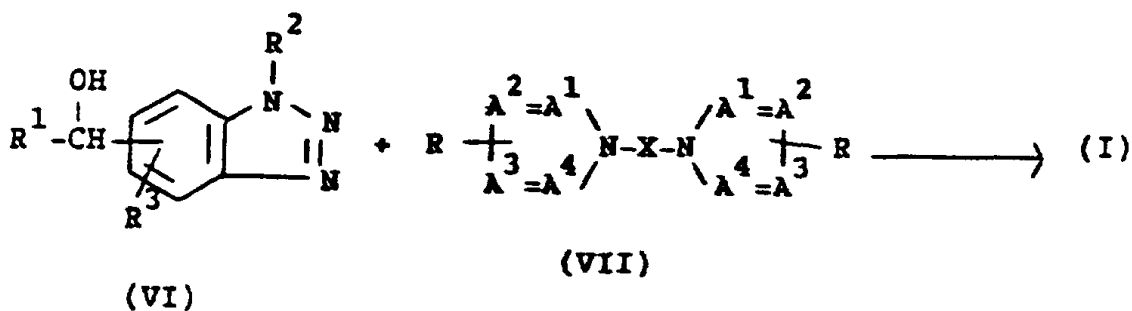


在(V)中,  $W^-$ 是来自酸的阴离子了, 所说的酸包括: 盐酸, 氢溴酸, 甲磺酸, 4-甲基苯磺酸和其他类似的酸。

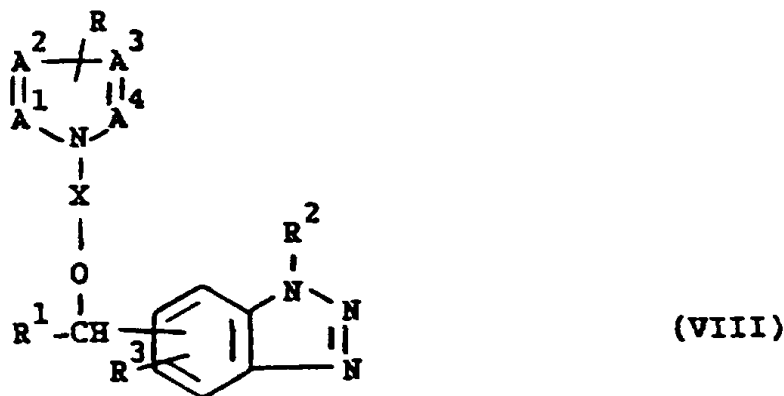
按照类似于前述由(III)和(I)制备式(I)化合物的方法, 即可完成(I)与(III-b)的N-烷基化反应。在适宜的还原剂存在下, 通过酸性亚硝酸盐溶液的作用, 可以方便地进行所说去氨基反应。最好是在还原剂存在下, 在低温下, 用亚硝酸水溶液或者是于适宜酸中的亚硝酸盐溶液进行该去氨基反应, 所说还原剂的例子有: 次磷酸, 甲酸。

由式(VII)试剂, 例如: 1,1'-羰基二(1H-咪唑)与式(VI)醇反应, 也可制得式(I)化合物。

反应式如下：



在 (VII) 中，X 代表  $>\text{C}=\text{O}$ ，S 或  $>\text{C}-\text{O}$ 。在某些情况下，(VI) 与 (VII) 反应先得到式 (VIII) 中间体，后者可直接转化，或如有必要，经分离并进一步纯制后，再转化成所期望的式 (I) 化合物。式 (VIII) 为：

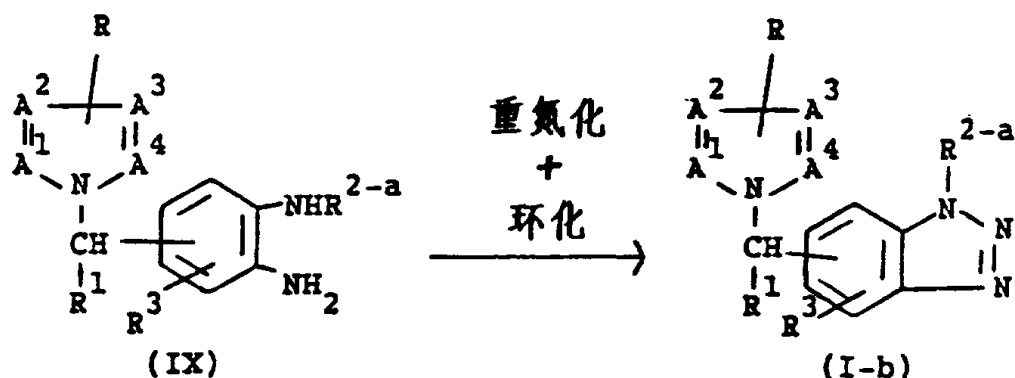


在适宜的溶剂中可以方便地进行该反应，这些溶剂包括：醚，如：1,4-二噁烷，四氢呋喃，卤代烷烃，如：二-或三氯甲烷，烷烃，如：苯，甲苯，酮，如：丙酮，4-甲基-2-戊酮，N,N-二甲基甲酰胺，N,N-甲基乙酰胺，或者是这些溶剂的混合物。为了提高反应速率，最好将该反应混合物加热。

在类似于文献中所介绍的，由适宜的苯二胺或卤代硝基苯衍生物制备苯并三唑的条件下，也可制得式 (I) 化合物。根据要制备式 (I) 化合物中取代基  $\text{R}^1$  的性质，可以采用下列方法。

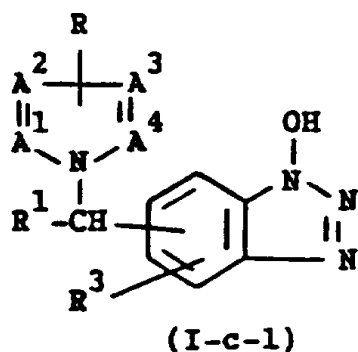
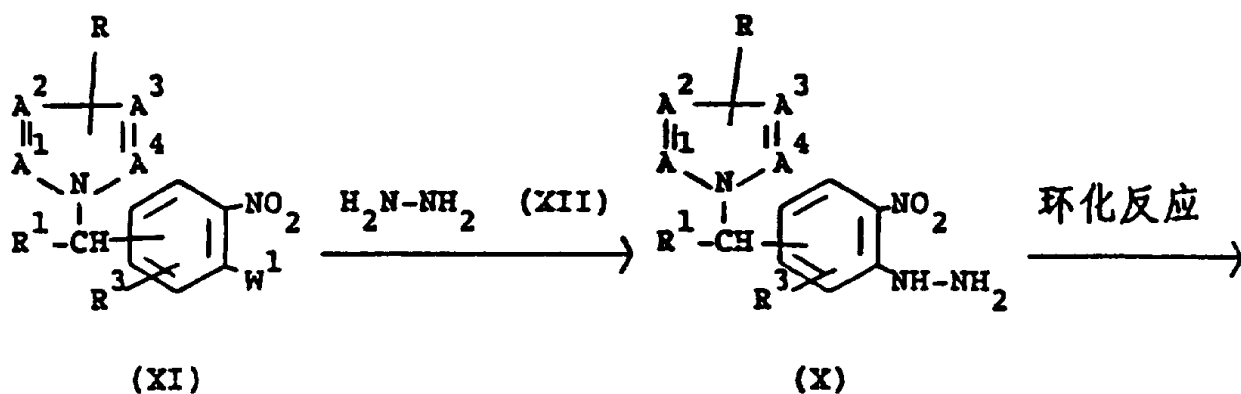
由适宜取代的式 (IX) 二胺经重氮化，继之环化，可以制得下列式 (I) 化合物，或中  $\text{R}^2$  是氢，由  $\text{Ar}^1$ ， $\text{C}_{1-7}$  环烷基，羟基或  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基任意取代的  $\text{C}_{1-10}$  烷基； $\text{Ar}^1$ ， $\text{C}_{2-6}$  链烯基， $\text{C}_{2-6}$  链炔基， $\text{C}_{3-7}$  环烷基，双环

(2.2.1) 庚烷-2-基; 2,3-二氢-1H-茛基; 或1,2,3,4-四氢萘基, 所说基由 $R^{2-a}$ 代表, 所说化合物由(I-b)表示:



在酸性亚硝酸盐溶液中搅拌式(IX)二胺即可完成所说的重氮化环化反应。该反应最好在低温下用亚硝酸水溶液或者是于适宜酸中的亚硝酸盐(如:亚硝酸钠)溶液进行该反应, 所说适宜的酸, 如: 盐酸, 氢溴酸, 甲酸, 乙酸, 丙酸和其他类似的酸。

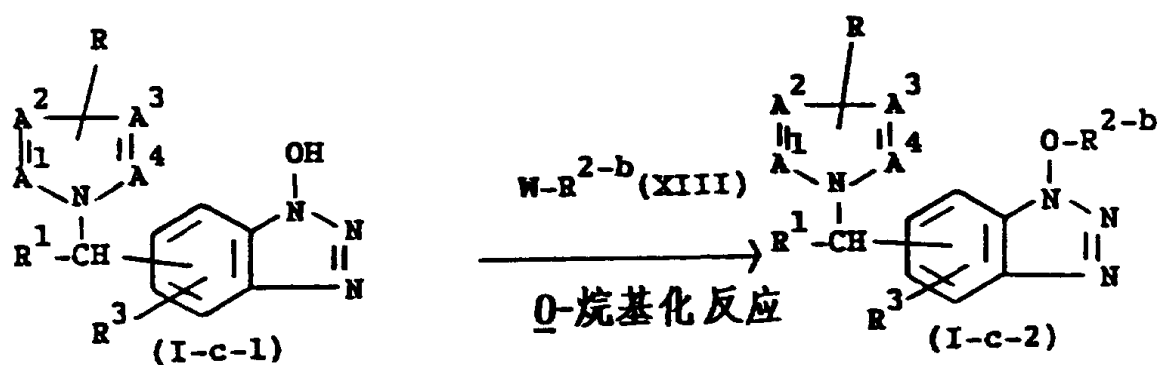
将适宜的式(X)取代唑环化, 可以制得式中 $R^2$ 是羟基的式(I)化合物, 该化合物由式(I-c)代表, 并且所说式(X)取代唑可直接由式(XI)中间体与肼(XII)或其水合物反应制得。反应式如下:



在(XI)中,  $W^1$ 代表适宜的高去基团, 如: 卤素, 最好是氟, 氯或溴,

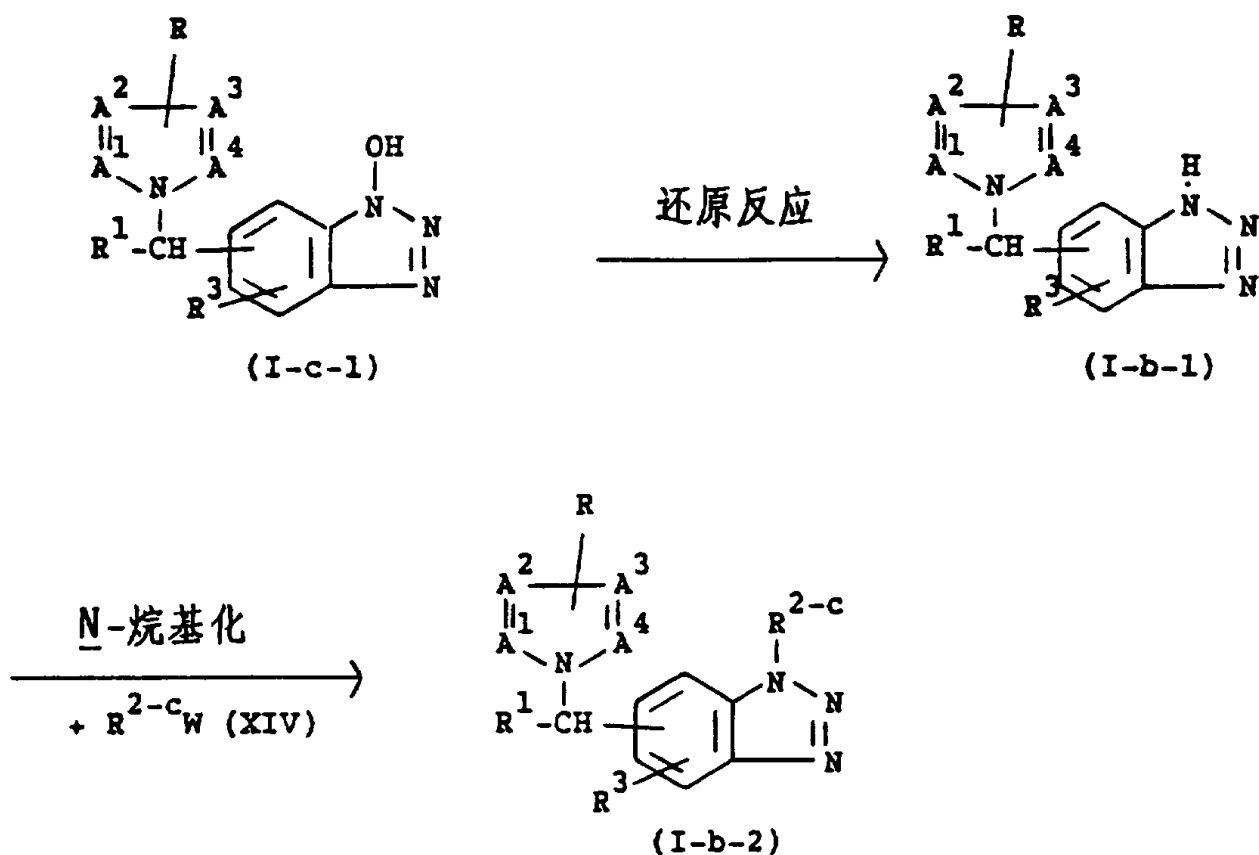
磺酰氧基，如：甲磺酰氧基或4-甲基苯磺酰氧基，或C<sub>1-6</sub>烷基氧基或C<sub>1-6</sub>烷基硫基。在适宜的反应惰性溶剂中，将式(Ⅱ)中间体与胍一起搅拌，即可进行上述环化反应。所说适宜的反应惰性溶剂包括：醇，如：甲醇，乙醇，2-丙醇，1-丁醇等，或芳香烃，如：苯，甲苯，二甲苯等。稍高的温度有利于提高反应速率。最好是在该反应混合物的回流温度下进行该反应。反应完成后，最好将该反应混合物冷却，并用酸溶液（如：盐酸溶液）进行酸化。

按下列已知方法用式(XⅢ)试剂可进一步将式(I-c-1)化合物O-烷基化，由此制得相应的式(I-c-2)化合物，式中R<sup>2</sup>是任意取代的C<sub>1-10</sub>烷基，任意取代的C<sub>2-6</sub>链烯基，C<sub>2-6</sub>炔基，噻啉基，二(Ar<sup>2</sup>)甲氧基或(1-C<sub>1-4</sub>烷基-4-哌啶基)氧基，所说基团由O-R<sup>2-b</sup>表示。反应式如下：



所说O-烷基化反应可在适宜的反应惰性溶剂或者是这些溶剂的混合物中方便地进行。适宜的反应惰性溶剂包括：芳香烃，如：苯，甲苯，二甲苯等；低级醇，如：甲醇，乙醇，1-丁醇等；极性非质子传递溶剂，如：N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺，六甲基磷酸三酰胺，二甲亚砜，等等。最好加入适宜的碱，如：碱或碱土金属的氢化物，烷氧化物，氢氧化物，碳酸氢盐，碳酸盐，或氨化物。最好预先按惯用方法（如：通过(I-c-1)与金属碱（如NaOH等）反应）将(I-c-1)转化成其金属盐，最好是钠盐，然后再由该金属盐与(XⅢ)反应。

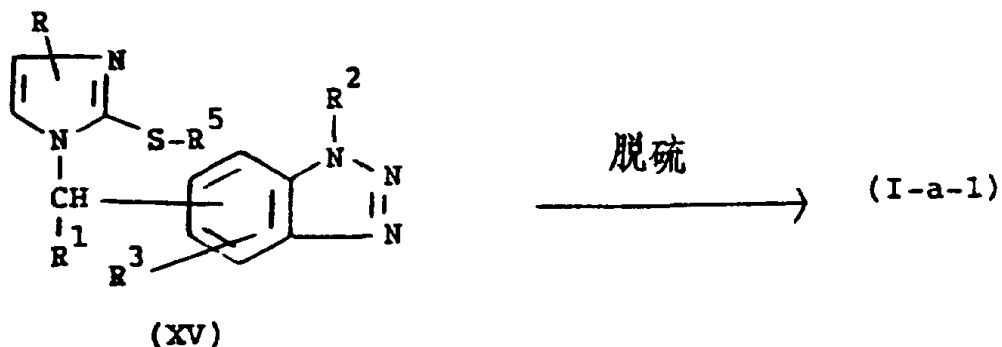
将式(I-c-1)化合物还原也可制得式(I-b)化合物, 由此制得的式(I-b)化合物中 $R^2$ 是氢, 若需要, 由此得到的式(I-b-1)化合物与式(XIV)试剂 $R^{2-c}W$ 反应, 制得式(I-b-2)化合物. 反应式如下:



在(XIV)中, W定义如前,  $R^{2-c}$ 定义与前述 $R^{2-a}$ 定义相同, 前提是它不能是氢. 在适宜的催化剂存在下, 于反应惰性有机溶剂中, 通过式(I-c-1)化合物与氢接触, 即可进行所说还原反应, 适宜的催化剂包括: 阮尼镍, 铂, 钯, 氧化铂( $PtO_2$ )等, 反应惰性有机溶剂包括: 低级醇, 如: 甲醇, 乙醇. 在任意的反应惰性溶剂存在下, 由起始材料(I-c-1)与三氯化钛或二氯化锡反应, 也可完成所说还原反应. 最好用易氧化基团将(I-c-1)O-烷基化, 并在碱存在下, 于适宜的有机溶剂中, 搅拌由此得到的中间体, 即可完成该还原反应. 所说易氧化基团包括:  $C_{1-6}$ 烷氧羰基甲基及其他类似基团, 所说适宜的溶剂包括: 二甲

亚砷，N,N-二甲基甲酰胺及其类似溶剂，所说碱包括：碱或碱土金属的碳酸盐，碳酸氢盐，氢氧化物，烷氧化物或氨化物。

以惯用方法将式(XV)中间体脱硫也可得到式(I-a-1)化合物，例如，在醇(如：乙醇)存在下，用阮尼镍处理式(XV)中间体，或者于水介质中，在亚硝酸存在下，用亚硝酸钠处理该起始化合物。反应式如下：



(XV)中， $R^5$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。

按照已知的官能团转化方法，也可将式(I)的各种化合物相互转化。许多这种方法将在下文中详细介绍。

按已知皂化方法，可以将含酯基的式(I)化合物转化成相应的酸，例如：用碱或酸水溶液处理该起始化合物。反之，按已知酯化方法，也可以将羧基转化成相应的酯基。例如，可以将羧基转化成相应的酯基。例如，可以将羧酸转化成继之能与醇反应的反应活性衍生物，或者在适宜的能够形成酯的试剂(如：二环己基碳化二亚胺，2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物和其他类似物)作用下，由羧酸与醇反应。

按照已知方法，可以将含甲酰基的式(I)化合物转化成相应的脞，例如：在适宜的溶剂中，在碱的存在下，用羟胺或其酸加成盐处理起始化合物，所说适宜的溶剂包括：水，低级烷醇，醚；所说的碱包括：碱金属的氢氧化物，碳酸盐或碳酸氢盐。

按照已知的催化氢化方法，在适宜的反应惰性溶剂中，通过将起始化合物催化氢化，即可将含链炔基的式(I)化合物转化成相应的含链

烯基化合物。适宜催化剂的例子有：载于炭上的钯，载于炭上的铂或其他类似物。

在适宜的酸（如：硫酸，或乙酸/乙酸酐混合物）存在下，于硝酸溶液中搅拌起始化合物，即可将式中R<sup>1</sup>为氢的式（I）化合物转化成式中R<sup>1</sup>为硝基的化合物。

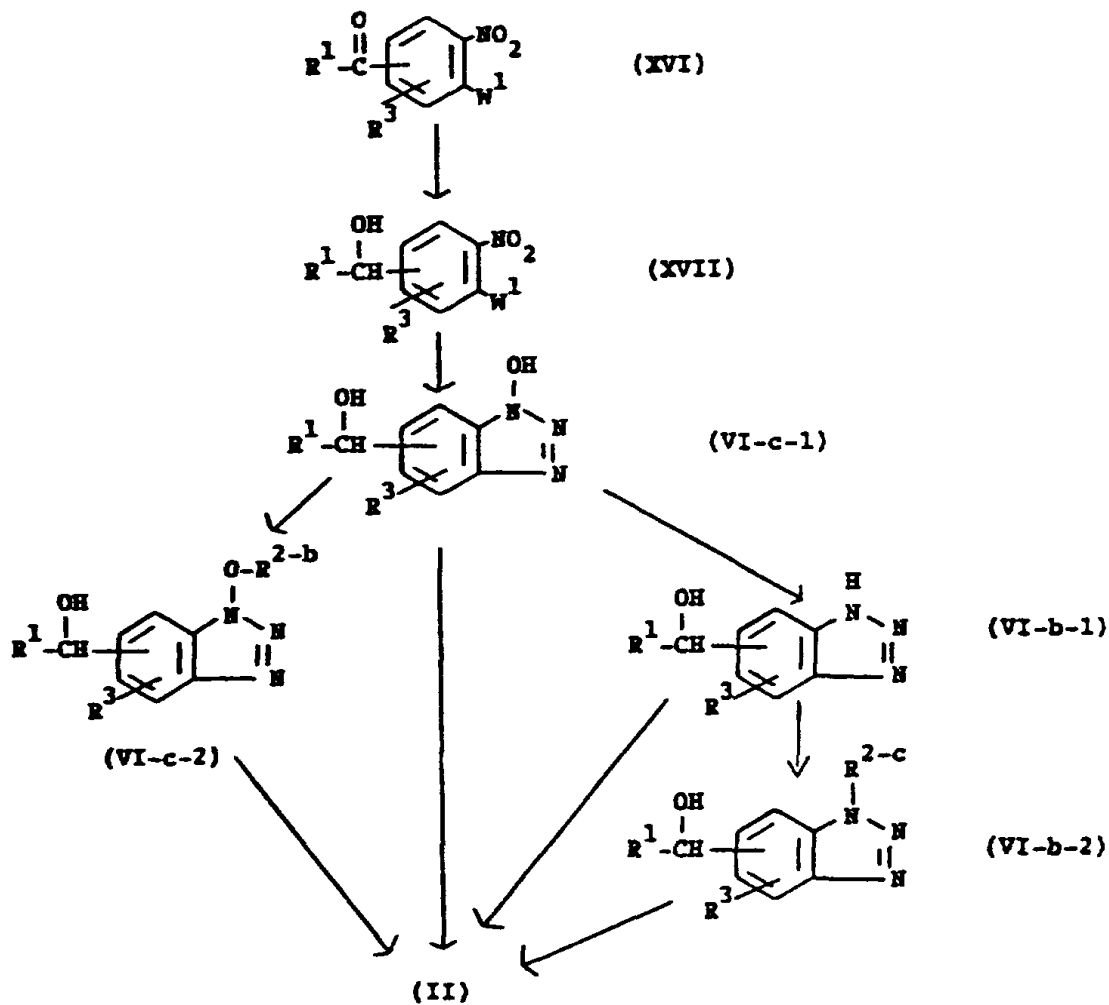
式（I）化合物是碱性化合物，因此，用适宜的酸处理可将它们转化成相应的具有治疗作用的非毒性酸加成盐。所说适宜的酸包括：无机酸，例如，氢卤酸（如：盐酸，氢溴酸等），硫酸，硝酸，磷酸等，或有机酸，例如，乙酸，丙酸，羟基乙酸，2-羟基丙酸，2-氧丙酸，乙二酸，丙二酸，丁二酸，(Z)-2-丁烯二酸，(E)-2-丁烯二酸，2-羟基丁二酸，2,3-二羟基丁二酸，2-羟基-1,2,3-丙三酸，甲磺酸，乙磺酸，苯磺酸，4-甲基苯磺酸，环己基氨磺酸，2-羟基苯甲酸，4-氨基-2-羟基苯甲酸及其其他类似的酸。

用适宜的有机或无机碱处理，也可将含酸质子的式（I）化合物转化成相应的具有治疗作用的非毒性金属或胺取代盐。反之，用酸处理，也可将上述金属或胺取代盐转化成游离酸。

在前述制备中所提到的许多中间体和起始材料是已知化合物，它们可按制备所说或类似于所说化合物的已知方法制得。有些中间体是新化合物。许多这样的制备方法将在下文做更为详细的描述。

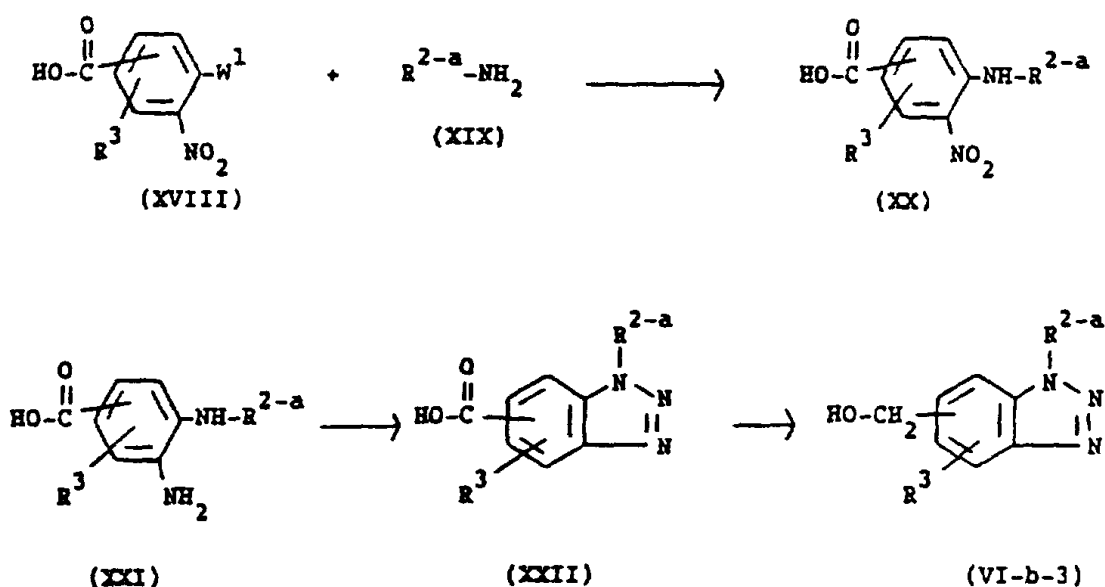
采用下列反应程序，可方便地制得式（I）起始材料。用适宜的还原剂（如：氢化铝或氢化硼或氢化复合物（如：氢化铝锂，硼氢化钠）将式（XVI）所示醛或酮还原，得到式（XVII）醇。继之，按前述将（XII）转化为（I-c-1）的环化方法将式（XVII）醇转化成（VI-c-1）苯并三唑。如有必要，按照与前述将（I-c-1）转化成（I-c-2），将（I-c-1）转化成（I-b-1），将（I-b-1）转化成（I-b-2）相同的方法，将由此得到的苯并三唑进一步转化成适宜的中间体式（VI-c-2），

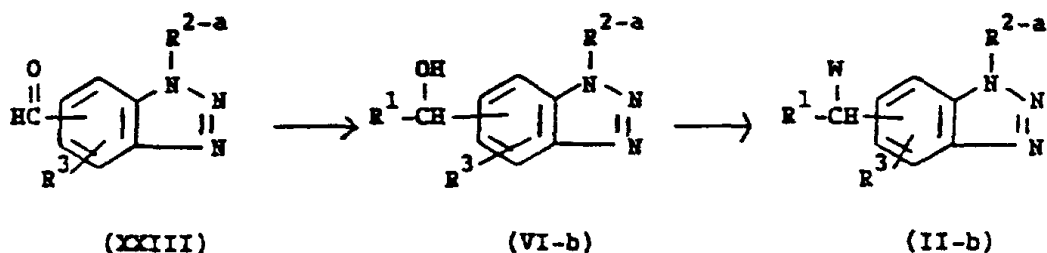
(VI-b-1) 或 (VI-b-2)。按照本领域已知的标准方法，将式 (VI) 苯并三唑中的羟基转化成反应活性的酯，由此得到式中 W 代表离去基团的所期望的式 (II) 起始材料。一般由 (VI) 与适宜的卤化剂反应可制得卤化物，所说卤化剂包括：亚硫酸氯，硫酸氯，五氯化磷，五溴化磷，磷酸氯，盐酸，氢溴酸及其其他类似的酸。当离去基团为碘时，最好用碘置换相应氯化物或溴化物中的卤素来制得该化合物。通过醇与适宜的磺酰卤（如：甲磺酰氯和 4-甲基苯磺酰氯）反应可制得其他反应活性酯，如：甲磺酸酯，4-甲基苯磺酸酯。反应程序如下：



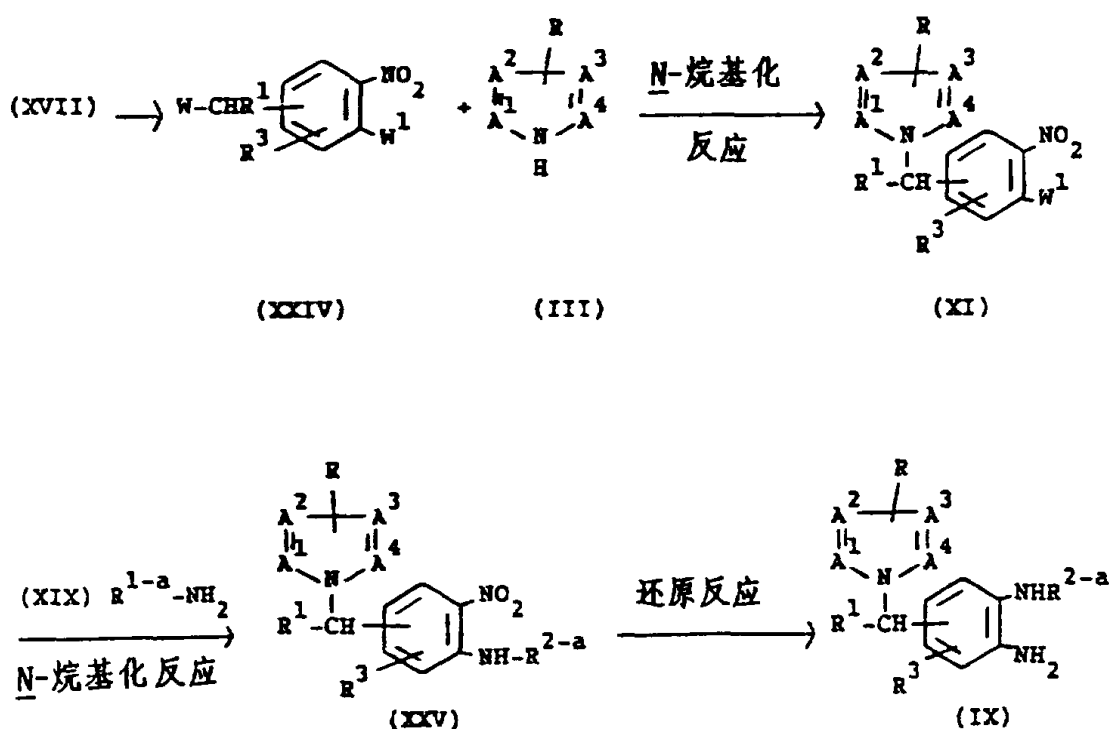
在上述反应图解中， $\text{R}^1$ ， $\text{R}^{2-b}$  和  $\text{R}^{2-c}$  与前述相同。

除上述方法外，按下列反应程序，由适宜取代的式(XVIII)苯甲酸也可制得式中R<sup>2</sup>为式R<sup>2-a</sup>基团的式(I)中间体。按已知N-烷基化方法，由式(XVIII)中间体与适宜的式(XIX)胺反应，继之将硝基还原成胺，得到式(XI)中间体。按类似于前文所述制备(I-b)所采用的环化方法，可将式(XI)中间体转化成式(XXI)苯并三唑衍生物。然后，按惯用方法将该苯并三唑(XXI)的羧基官能团转化成相应的醇(VI-b-3)，例如，在适宜的溶剂(如：四氢呋喃)中，用适宜的还原剂(如：氢化铝锂)将(XXI)还原即得。如还有必要，可引入适宜的取代基R<sup>1</sup>，具体方法是：用适宜的氧化剂(二氧化锰或高锰酸钾)将式(VI-b-3)中的羟甲基转化成甲酰基，并在适宜的溶剂(如：四氢呋喃)中，将由此得到的醛与烷基金属(如：甲基锂，丁基锂)，芳基金属(如：苯基锂)，或者与芳香金属或烷基金属复合物反应。然后，按前述标准方法，将式(VI-b-3)或(VI-b)的醇官能团转化成适宜的离去基团，即可得到所期望的式(I-b)中间体。反应式如下：





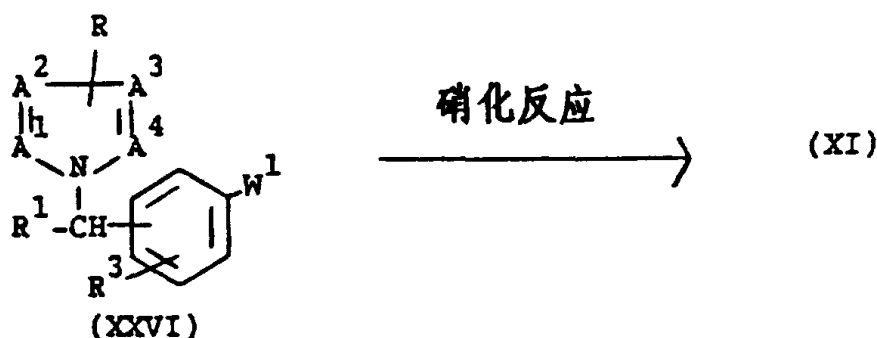
可以通过各种方法合成式(IX)中间体。例如，它们可按下列反应程序制得。按照前述由(I)和(III)制备(I)的相同方法，将式(XVII)中间体转化成式(XXIV)反应活性酯，并与式(III)1H-唑反应，得到式(II)中间体。后者按已知N-烷基化方法与适宜的式(XIX)胺反应，继之进行规范的由硝基到胺的还原反应，得到所期望的式(IX)起始材料。反应式如下：



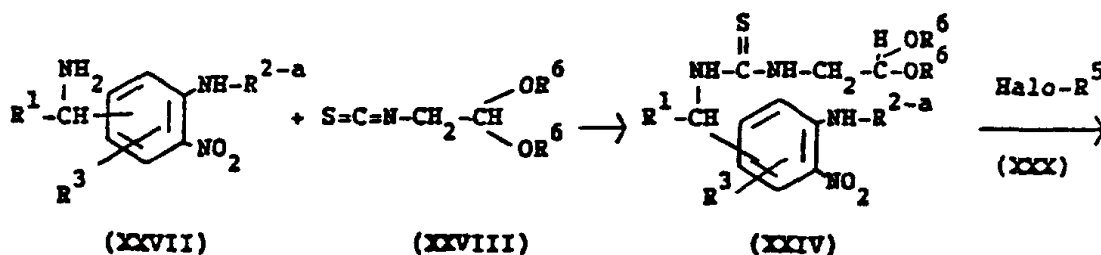
在式(XXIV)中， $W^1$ 和 $W$ 定义同前。上文所提到的由硝基到胺的还原反应一般按下列方法进行：在适量的适宜催化剂(如：铂-炭，钯-炭，阮尼镍等)存在下，于含氢介质中搅拌起始化合物即得。另外，该还原反应也可以按下列方法进行：在适宜的溶剂(如：水，甲醇，乙醇等)

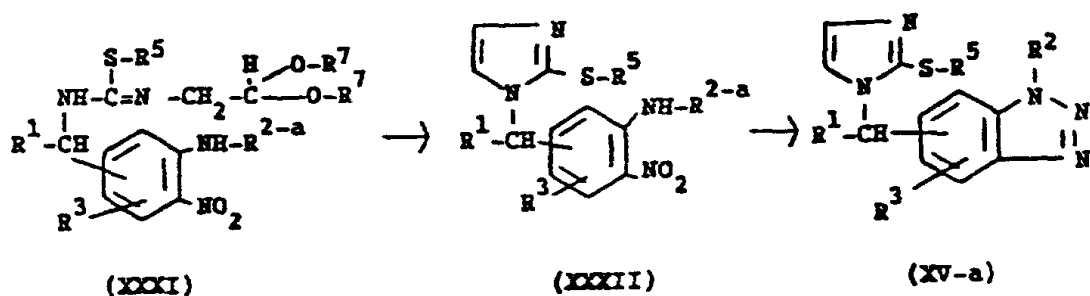
中将该起始化合物与硫化钠或连二亚硫酸钠一起搅拌即得。

硝化式 (XXVI) 中间体也可制得式 (XI) 中间体。在适宜的溶剂 (例如卤代烷烃 (如: 氯仿)) 中, 在适宜酸 (如: 硫酸, 或乙酸/乙酸酐混合物) 存在下, 可方便地完成该硝化反应。反应式如下:



在适宜的反应惰性溶剂 (例如, 卤代烷烃 (如: 二氯甲烷)) 中, 将适宜的异硫氰酸酯 (XXVII) (式中  $R^6$  是  $C_{1-6}$  烷基或  $Ar^1-C_{1-6}$  烷基) 与适宜取代的胺 (XXVIII) 一起加热搅拌, 继之用卤化物 (XXX) (式中  $R^5$  是  $C_{1-6}$  烷基, 卤素最好是氯, 溴或碘) 将由此所得的硫脲 (XXIX) 转化成相应的硫脲酸酯 (carbamimidothioate) (XXXI), 具体方法是在适宜的反应惰性溶剂 (如: 丙酮) 中搅拌上述反应物, 在酸性水溶剂 (如: 在硫酸水溶液中) 搅拌并加热由此得到的硫脲酸酯 (XXXI) (carbamimidothioate), 使之环化, 最后按前文所述的环化方法缩合苯并三唑基, 按上述方法可制得 (XV-a) 中间体。





在所述所有的制备中，反应产物可从反应混合物中分离，并且，如有必要，可按本领域所熟知的方法进一步纯化。

在所有前述方法中所使用的起始材料和中间体（对此本文没有专门介绍其制备方法）一般都是已知化合物，和/或均可按有关制备其类似化合物文献中所述的公知方法制得。

本发明中的式（I）化合物和某些中间体可能在其结构中存在不对称碳原子。该手性中心可以是R-和S-构型，该R-和S-符号的含义与下述文献所介绍的规则一致：“Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 5, 385, 511 (1966); R.S. Chhn, C. Ingold and V. Prelog. 含有链烯基的式（I）化合物可以以“E”或“Z”形式表示，所说E-和Z-型的含义同J. Org. Chem., 35 2849-2868 (1970)所述。

采用已知方法，可以得到本发明化合物的纯净的立体化学异构体。非对映异构体可以采用物理分离法分离，如：选择结晶，色谱分离（如逆流分配法），而将对映异构体彼此分离的方法是：对它们与光学活性酸而成的非对映异构体盐进行选择结晶。从相应的适宜起始材料之纯立体化学异构体也可制得上述化合物，但前提是：该反应应该是立体专一性的。

式（I）化合物及其药物上可以接受的酸加成盐和可能的立体化学异构体具有十分有用的药理作用。它们抑制一种在哺乳动物体内催化雄甾形成雌激素过程的芳化酶的作用。

按一般所接受的观点，雄激素失去C-19角甲基，形成芳化A环，

由此合成了雌激素。这些反应需要还原型辅酶Ⅰ (NADPH) 和芳化酶。通过对哺乳动物(如:狗,大鼠,小鼠,猫)的体外试验和体内试验,可以证实本发明化合物对于由雄烷二酮和睾酮形成雌激素的抑制作用。例如,通过分析本发明化合物对人类胎盘微粒体内〔1,2<sup>3</sup>H〕-雄烷二酮或〔4<sup>14</sup>C〕-雄烷二酮转化成雌酮和雌二醇的影响,便可证实对芳化酶的体外抑制作用。通过测定雌性大鼠体内血浆雌激素水平的抑制率便可证实本发明化合物对芳化酶的体内抑制作用。下文所介绍的“芳化酶体外抑制作用”实验,“芳化酶体内抑制作用”试验,说明了式(I)化合物抑制雌激素的作用,并且这些实验也基于上述原理。

就它们抑制雌激素生物合成的能力而言,本发明化合物可用于治疗赖雌激素疾病,例如,乳房癌(breast cancer),子宫内膜异位,子宫内膜癌,多囊性卵巢病(polycystic ovarian disease),良性乳房病变,男子女性型乳房, leiomyoma 等。

例如,在Cancer Research, 42, Suppl. 8: 3261s (1982)中介绍了芳化酶抑制剂的良好效果和/或在这些疾病中,特别是在治疗乳房癌中的抗雌激素作用。

抗肿瘤作用,尤其是对赖雌激素肿瘤的作用,可以通过体内,例如,在雌性Sprague-Dawley鼠体内以DMBA诱发的乳房(Mamma)肿瘤)来证实。

就利用本发明化合物治疗赖雌激素疾病而言,显而易见本发明提供了一种方法,用于治疗患有所说赖雌激素疾病的哺乳动物。该方法包括给后者系统性服用治疗赖雌激素疾病有效量的式(I)化合物及其药物上可以接受的酸加成盐或其可能的立体化学异构体。具体地讲,本发明提供了一种抑制哺乳内英雌激素合成的方法,该方法包括:给所说哺乳动物系统性服用抑制雌激素合成有效量的式(I)化合物,更具体地讲,是服用抑制芳化酶有效量的式(I)化合物。

除此之外，某些式(I)化合物对凝血酶原A<sub>2</sub>呈现抑制作用或生物合成。

就其有用的药理作用而言，可将本发明化合物配制成适用于服用的各种药物剂型。

为了配制本发明所述的药用组合物，可将作为活性成份的有效量的具体化合物(以碱或酸加成盐的形式)与药物上可以接受的载体合并成紧密混合的混合物，根据给药所需的剂型，所说载体的选择范围很广。这些药用组合物最好采用适用于口服，直肠，经皮或胃肠外注射给药的单元剂量剂型。例如，就配制口服剂型组合物而言，可以使用任何有用的药用介质，如：在口服液体制剂(如：悬浮液，糖浆，酏剂，溶液)采用水，乙二醇类，油类，醇类等为介质；在粉剂，小丸剂，胶囊剂和片剂中，采用固体载体，如：淀粉，糖，高岭土，润滑剂，粘着剂，崩解剂等。鉴于易于服用，片剂和胶囊剂是最好的口服单元剂量剂型，其中显而易见的是要采用固体药用载体。就胃肠道外给药组合物而言，所说载体通常主要包括无菌水，至少大部分是无菌水。当然也可以加入其他成份，例如助溶剂。例如，配制注射用溶液时，是中的载体包括生理盐水，葡萄糖溶液，或者是生理盐水和葡萄糖溶液的混合物。也可以配制注射用悬浮液，其中可以使用适宜的液体载体，悬浮剂等。就适用于经皮给药的组合物而言，所说载体可任意地包括：渗透增强剂和/或适宜的湿润剂，并可任意地与少量的具有任何性质的添加剂合并应用，但这些添加剂不能给皮肤带来明显的损伤作用。所说添加剂可以加速皮肤给药和/或有助于配制所需要的组合物。这些组合物可以以各种途径给药，如：作为透皮剂，贴剂，软膏剂。

为了易于服用并使剂量一致，将上述药用组合物以单元剂量剂型配制特别有利。本说明书和权利要求书所说的单元剂量剂型意指适用于单元剂量的物理分散态单体，每个单体含有预先按能产生预期疗效计算有

效量的活性成份和所需药用载体。这样的单元剂量剂型的实例有：片剂（包括片芯和包衣片），胶囊剂，丸剂，粉包剂，糯米纸囊剂，注射溶液或混悬液，茶匙剂，汤匙剂等，及其成套制剂。

根据下文所给出的实验结果，熟悉治疗赖雌激素疾病的人很容易确定有效剂量。一般认为：有效量应为：0.0001mg至10mg/kg 体重，最好是0.001mg 至0.5mg/kg体重。

下列实施例旨在说明本发明而不是限制本发明的范围。除非另有说明，本文所用“份”数均指重量份。

### A. 中间体的制备

#### 实施例1

a) 将于69份2-丙胺中的14份(4-氯-3-硝基苯基)(4-氟苯基)甲酮溶液在回流温度下搅拌过夜。将该反应混合物倒入水中，滤掉沉淀物，并用水洗涤，干燥，过滤，蒸发，得到14.7份(97.2%)(4-氟苯基)〔4-(1-甲基乙基)氨基〕-3-硝基苯基)甲酮残留物(中间体1)。

b) 用3份阮尼镍催化剂，于 $2 \cdot 10^5$  Pa下，氢化于120份乙醇中的14.7份(4-氟苯基)〔4-(1-甲基乙基)氨基〕-3-硝基苯基)甲酮。当吸收到计算量的氢后，经硅藻土滤掉催化剂，蒸发滤液，得到12.3份(92.1%)〔3-氨基-4-〔(1-甲基乙基)氨基〕苯基〕(4-氟苯基)甲酮残留物(中间体2)。

c) 搅拌，冷却(5℃)下，将4.7份亚硝酸钠加到于150份6N盐酸溶液中的12.3份〔3-氨基-4-〔(1-甲基乙基)氨基〕苯基〕(4-氟苯基)甲酮溶液中。加料完成后，于室温下连续搅拌1小时，用碳酸钾溶液处理该混合物，使pH值达到9，用二氯甲烷提取产物。将提取液干燥，过滤，蒸发，得到17份(100%)(4-氟苯基)〔1-(1-甲基乙基)-1H-苯并唑-5-基〕甲酮残留物(中间体3)。

d) 搅拌下，将3.4份四氢硼酸钠加到于80份乙醇中的17份(4-氟苯

基)〔1-(1-甲基乙基)-1H-苯并三唑-5-基〕甲酮溶液中。于室温下搅拌1小时后,将该反应混合物中和至pH7。将该反应混合物浓缩,用乙酸乙酯提取产物,将提取液干燥,过滤,蒸发。残留物经硅胶柱层析纯化,用二氯甲烷/甲醇(98:2 V/V)洗脱。收集纯净的部份,蒸发洗脱液,得到10.7份(62.5%) $\alpha$ -(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-1H-苯并三唑-5-甲醇残留物(中间体4)。

以类似的方法还制得了下列化合物:

1-环丙基- $\alpha$ -(4-氟苯基)-1H-苯并三唑-5-甲醇残留物(中间体5);

1-环己基- $\alpha$ -(4-氟苯基)-1H-苯并三唑-5-甲醇残留物(中间体6)。

### 实施例2

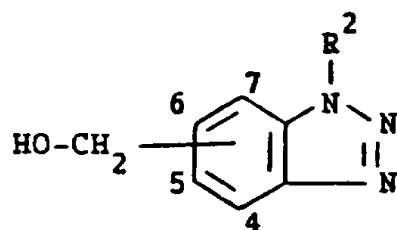
a)在回流温度下,将50份4-氯-3-硝基苯甲酸和222份1-丁胺的混合物搅拌3小时。冷却并将过量的1-丁胺蒸发后,用2N的硫酸溶液将该反应混合物酸化至pH1。滤出沉淀的产物,干燥,得到59份(100%)4-(丁胺基)-3-硝基苯甲酸(中间体7)。

b)在帕尔(Parr)装置中,于 $3.10^5$  Pa和室温下,在氮氛下,用40份阮尼鞣催化剂将50份4-(丁胺基)-3-硝基苯甲酸和240份甲醇的混合物氢化。吸收到计算量的氢后,经硅藻土滤掉催化剂,并将滤液蒸发至干,得到43.7份(100%)的3-氨基-4-(丁胺基)苯甲酸, m.p. 158°C(中间体8)。

c)搅拌冷却下,将于少量水中的22份亚硝酸钠溶液滴加到43.7份3-氨基-4-(丁胺基)苯甲酸和200份6N盐酸溶液的混合物中。加料完毕,在10-20°C将该反应混合物搅拌4小时,滤出产物,用30份水洗涤,并置于2-丙酮和乙酸乙酯的混合物中结晶。滤出产物,干燥,得到33.3份(72.6%)1-丁基-1H-苯并三唑-5-羧酸, m.p. 192.5°C(中间体9)。

d) 将45份1-丁基-1H-苯并三唑-5-羧酸分次加入搅拌并冷却(0℃)着的23.4份氢化铝锂的无水四氢呋喃(270份)混悬液中, 加料完成后, 于0℃继续搅拌1小时, 用50份水将该反应混合物水解, 并将整个反应物过滤, 用二氯甲烷/甲醇(90:10)混合物洗涤, 将滤液蒸发至干, 用硅胶柱层析纯化残留物, 用二氯甲烷/甲醇(98:2 V/V)洗脱。收集纯净的部份, 蒸发洗脱液, 得到18份(42.7%) 1-丁基-1H-苯并三唑-5-甲醇油状残留物(中间体10)。

以类似的方法还制得了下列化合物:



中间体编号	R <sup>2</sup>	P	碱 / 盐	mp (°C)
11	-CH <sub>3</sub>	7	碱	106
12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	7	∨	残留物
13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	6	∨	∨
14	-CH <sub>3</sub>	4	∨	∨
15	-CH <sub>3</sub>	5	∨	∨
16	-CH <sub>3</sub>	6	∨	油
17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	4	∨	残留物

在前文及下文实验部分的表中, “P”代表苯并三唑杂环之苯环部份的取代位置。

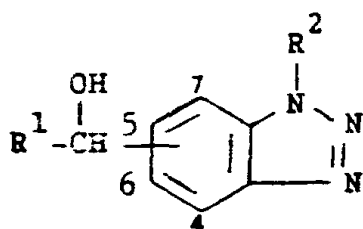
### 实施例3

a) 将7.6份1-甲基-1H-苯并三唑-7-甲醇的二氯甲烷溶液滴加到搅拌着的由7.4份高锰酸钾, 0.6份2-(2-甲氧基乙氧基)-N,N-二(2-

(2-甲氧基乙氧基)乙基)乙胺和 130份二氯甲烷组成的混合物中。加料完成后,继续搅拌 2小时,该反应混合物经硅藻土过滤,并用二氯甲烷洗涤。有机层先用30份2N盐酸溶液洗涤,然后用碳酸钠溶液洗涤,干燥,过滤,蒸发。残留物经硅胶柱层析纯化,用二氯甲烷/甲醇(98:2 V/V)洗脱。收集纯净的部份,并蒸发洗脱液,得到 3.5份(46.6%) 1-甲基-1H-苯并三唑-7-甲醛, m.p. 126°C (中间体18)。

b)将于80份乙醚中的5份1-甲基-1H-苯并三唑-7-甲醛溶液加到搅拌并回流下的格利雅配合物中,后者预先由8.15份1-溴-3-氟苯,12份镁和少量乙醚制得。于室温下搅拌 2小时后,将该反应混合物倒入300份水中。用60份二氯甲烷提取产物,共提取 3次。合并提取液,干燥,过滤,蒸发。于室温下,在 100份水和13份石油醚中将该残留物搅拌 15分钟。滤出产物,干燥,得到 7.6份(95.2%)  $\alpha$ -(3-氟苯基)-1-甲基-1H-苯并三唑-7-甲醇, m.p. 152°C (中间体19)。

以相似的方法,还制得了:



中间体编号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	P	碱 / 盐	mp (°C)
20	苯基	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	7	碱	125°C
21	"	-CH <sub>3</sub>	7	∨	残留物
22	H <sub>3</sub> C-	-CH <sub>3</sub>	7	∨	126°C
23	H <sub>3</sub> C-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	7	∨	残留物
24	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	7	∨	112.0°C
25	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	6	∨	残留物
26	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	6	∨	∨

中间体 编号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	P	碱 / 盐	mp (°C)
27	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	6	碱	残留物
28	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	7	"	116°C
29	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	7	"	128°C
30	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	6	"	残留物
31	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	5	"	"
32	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	5	"	"
33	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	5	"	"
34	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	6	"	"
35	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	6	"	"
36	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	6	"	"
37	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	6	"	"
38	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	5	"	油
39	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	6	"	残留物
40	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	5	"	"
41	H <sub>3</sub> C-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	5	"	"
42	H <sub>3</sub> C-	-CH <sub>3</sub>	6	"	"
43	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	5	"	"
44	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	5	"	82°C
45	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	5	"	残留物
46	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	5	"	"
47	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	5	"	"
48	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	6	"	"
49	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	6	"	"
50	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	5	"	"
51	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	6	"	"
52	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	6	"	"
53	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	6	"	"
54	2- 萘基	-CH <sub>3</sub>	6	"	"
55	4-H <sub>3</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	6	"	"

和  $\alpha$ - (4-(4,5- 二氢-4,4- 二甲基-2- 噻唑基) 苯基) -1- 甲基-1H- 苯并三唑-6- 甲醇残留物( 中间体56) 。

#### 实施例4

a)于室温下, 将36.5份1-丁基-1H-苯并三唑-5- 甲醇, 35份二氧化锰, 390 份二氯甲烷的混合物搅拌12小时, 经硅藻土滤掉二氧化锰, 并在滤液中再加入35份二氧化锰, 于室温下搅拌12小时后, 将整个反应物过滤, 并蒸发滤液。残留物经硅胶柱层析纯化, 用二氯甲烷洗脱, 收集纯净的部份, 蒸发洗脱液, 得到15.3份( 42.2%)1-丁基-1H-苯并三唑-5- 甲醇残留物( 中间体57) 。

b)将30份1.6M 1- 丁基锂己烷溶液加到搅拌并冷至  $-78^{\circ}\text{C}$  的 7.2份 3-溴噻吩溶液( 于70份二乙醚中) 中。在低温下搅拌20分钟后, 将 6份 1-丁基-1H-苯并三唑-5- 甲醇的乙醚溶液加到前述混合物中, 在  $-78\sim -40^{\circ}\text{C}$ , 将该反应混合物搅拌2 小时。将整个反应物倒入 200份冰水中, 并用56份乙醚提取产物 3次。合并提取液, 干燥, 过滤, 蒸发。残留物经硅胶柱层析纯化, 用二氯甲烷/ 甲醇(98:2 V/V)洗脱, 收集纯净的部份, 蒸发洗脱液。将残留物置于丙酮中结晶。滤出产物, 干燥, 得到 5份(58.9%) 1-丁基-  $\alpha$ -(3-噻吩基) -1H-苯并三唑-5- 甲醇; m.p.  $80^{\circ}\text{C}$ , ( 中间体58) 。

以类似的方法还制得:

1-丁基-  $\alpha$ -(2-噻吩基) -1H-苯并三唑-5- 甲醇残留物( 中间体59),  
1-甲基-  $\alpha$ -(2-噻吩基) -1H-苯并三唑-6- 甲醇残留物( 中间体60),  
1-甲基-  $\alpha$ -(3-噻吩基) -1H-苯并三唑-6- 甲醇残留物( 中间体61) 。

#### 实施例5

a)于 $\pm 10^{\circ}\text{C}$ , 将于 225份苯中的256 份4-氟-3- 硝基苯甲酰氯, 滴加到搅拌着的 495份氯化铝和 900份苯的混合物中。加料完毕, 先有冰浴中搅拌1.5 小时, 然后于室温搅拌 8小时。将该混合物加热到 $60^{\circ}\text{C}$ ,

再冷却，倒入碎冰和 180份浓盐酸中。干燥分离后的有机层，过滤，浓缩。将浓缩液溶解在2100份丙醚中，用硅藻土和活性炭处理该溶液。经过滤后浓缩滤液。滤出结晶产物，干燥，得到 223份(73%)(4-氟-3-硝基苯基)苯甲酮，*m.p.* 59℃(中间体62)。

b)将 1.5份四氢硼酸钠分次加入冰浴冷却的24.5份(4-氟-3-硝基苯基)苯甲酮的 120份甲醇溶液中。加料完毕后，于 0℃，连续搅拌 15分钟。将溶于25份水中的 3份乙酸溶液滴加到上述混合物中，加完后将该混合物浓缩，将水加入残留物中，用二氯甲烷提取产物。干燥提取液，过滤，浓缩，得到25.1份(100%)4-氟-3-硝基- $\alpha$ -苯基苯甲醇油状残留物(中间体63)。

c)于回流温度下，将25份4-氟-3-硝基- $\alpha$ -苯基苯甲醇，20份水合肼，80份乙醇的混合物搅拌1.5小时，冷却后，加入20份10N的盐酸溶液，经浓缩后，用50份水洗涤残留物(2次)并将其溶于 300份甲醇(10%)的氯仿溶液中。干燥有机层，过滤，浓缩，得到23.8份(98.6%)1-羟基- $\alpha$ -苯基-1H-苯并三唑-6-甲醇残留物(中间体64)。

d)将 1.2份氢氧化钠溶于40份甲醇中，在搅拌下加入 7.8份1-羟基- $\alpha$ -苯基-1H-苯并三唑-6-甲醇，经浓缩后，将18份甲苯加到该浓缩液中。再次蒸发溶剂，并将残留物溶于27份N,N-二甲基甲酰胺中，立即加入5.52份碘丁烷，于50℃，将整个反应物搅拌30分钟。经浓缩后，加入30份水，滤出固化产物，用水洗涤，并将其溶于二氯甲烷中，干燥有机层，过滤，蒸发。将残留物置于17.5份丙醚中结晶，滤出产物，干燥，得到7.8份(87.4%)1-丁氧基- $\alpha$ -苯基-1H-苯并三唑-6-甲醇，*m.p.* 89.2℃。(中间体65)。

以类似的方法还制得了：

1-乙氧基- $\alpha$ -苯基-1H-苯并三唑-6-甲醇，*m.p.* 102.5℃(中间体66)；

1-(1-甲氧基)- $\alpha$ -苯基-1H-苯并三唑-6-甲醇, m.p. 109.6 °C (中间体67);

1-甲氧基- $\alpha$ -苯基-1H-苯并三唑-6-甲醇, m.p. 89.4 °C (中间体68);

$\alpha$ -苯基-1-丙氧基-1H-苯并三唑-6-甲醇, m.p. 104.1 °C (中间体69)。

### 实施例6

a) 将0.96份氢化钠分散体(50%)加到搅拌着的于30份二甲亚砜中的5.2份1-羟基- $\alpha$ -苯基-1H-苯并三唑-6-甲醇溶液中。搅拌该反应混合物,直到无氢气释放为止。加入3.34份2-溴乙酸乙酯后,将整个反应物于室温搅拌30分钟。加入1.38份碳酸钾,并于50 °C连续搅拌3小时。蒸发二甲亚砜层,将残留物溶于水和20份1N的盐酸溶液中。用氯仿/甲醇(90:10 V/V)提取产物。将提取液干燥,过滤,浓缩。将浓缩物置于32.5份二氯甲烷中结晶,滤出产物,干燥,得到3.1份(68.8%) $\alpha$ -苯基-1H-苯并三唑-5-甲醇, m.p. 143.0 °C, (中间体70)。

b) 搅拌22.5份 $\alpha$ -苯基-1H-苯并三唑-5-甲醇, 4.8份氢化钠分散体(50%)和90份二甲基甲酰胺的混合物,直到不再产生氢气为止。加入14.2份碘甲烷后,于室温下连续搅拌30分钟,将该混合物浓缩。将浓缩物溶于50份水中,并用二氯甲烷提取产物,将提取液干燥,过滤,浓缩。用硅胶过滤法纯化浓缩物,用氯仿/甲醇(99:1 V/V)洗脱。收集所需要的部份,蒸发洗脱液,通过在乙酸乙酯中结晶来分离两个异构体。进一步用乙酸乙酯结晶纯化第一个异构体。滤出产物,干燥,得到3份(12.5%)1-甲基- $\alpha$ -苯基-1H-苯并三唑-6-甲醇, m.p. 145 °C (中间体71)。

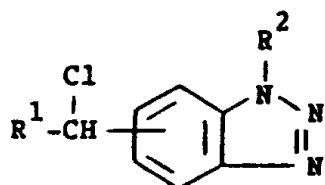
收集另一异构体,在乙酸乙酯中结晶3次,滤出产物,干燥,得到3.3份(13.8%)1-甲基- $\alpha$ -苯基-1H-苯并三唑-5-甲醇, m.p. 9 °C (中

中间体72)。

### 实施例7

于室温下，将 3.7份亚硫酸氯加到于45份四氢吡喃中的 6.5份1-丁基- $\alpha$ -(3-氯苯基)-1H-苯并三唑-6- 甲醇溶液中。搅拌1 小时后，将该反应混合物浓缩。用乙酸乙酯提取产物。用稀碳酸氢钠溶液洗涤提取液，干燥，过滤，蒸发，得到 6.2份(88.3%) 1-丁基-6- (氯( 3-氯苯基) 甲基)-1H-苯并三唑残留物( 中间体73)。

以类似的方法还制得了：



中间体 编号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	P	碱 / 盐	mp (°C)
74	苯基	-O-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6	HCl	油
75	~	-OCH <sub>3</sub>	6	HCl	残留物
76	~	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	6	HCl	"
77	~	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	6	HCl	油
78	~	-CH <sub>3</sub>	6	碱	"
79	~	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	6	HCl	"
80	"	-CH <sub>3</sub>	5	碱	"
81	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	7	~	残留物
82	苯基	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	7	~	~
83	H-	-CH <sub>3</sub>	7	~	"
84	苯基	-CH <sub>3</sub>	7	~	~
85	H <sub>3</sub> C-	-CH <sub>3</sub>	7	~	~
86	H <sub>3</sub> C-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	7	~	~

中间体 编号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	P	碱 / 盐	mp (°C)
87	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	7	碱	残留物
88	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	6	"	"
89	H-	-CH <sub>3</sub>	4	"	"
90	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	6	"	"
91	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	6	"	"
92	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	7	"	"
93	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	6	"	油
94	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	7	"	残留物
95	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	7	"	"
96	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	5	"	"
97	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	5	"	"
98	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	5	"	"
99	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	5	"	"
100	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	6	"	"
101	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	6	"	"
102	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	6	"	"
103	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	6	"	"
104	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	5	"	"
105	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	6	"	"
106	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	5	"	"
107	H <sub>3</sub> C-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	5	"	"
108	H <sub>3</sub> C-	-CH <sub>3</sub>	6	"	"
109	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	5	"	"
110	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	5	"	"
111	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	4	"	"
112	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	5	"	"
113	3- 噻吩基	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	5	"	"
114	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	5	"	"
115	2- 噻吩基	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	5	"	"
116	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	5	"	"
117	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5	"	"
118	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	6	"	"
119	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	6	"	"

中间体 编号	R	R <sup>1</sup>	P	碱 / 盐	mp (°C)
120	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	5	碱	残留物
121	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-环丙基	5	•	•
122	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-环己基	5	•	•
123	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	6	•	•
124	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	6	•	•
125	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	6	•	•
126	2-萘基	-CH <sub>3</sub>	6	•	•
127	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	6	•	•

和6-(溴苯基甲基)-1-甲基-1H-苯并三唑单氢溴酸盐(中间体128);

6-(氯〔4-(4,5-二氢-4,4-二甲基-2-噁唑基)苯基)甲基)-1-甲基-1H-苯并三唑残留物(中间体129)。

#### 实施例8

将由 245份 α-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-苯并三唑-6-甲醇和于乙酸中的1500份氢溴酸溶液组成的混合物,于40℃,搅拌 2.5小时。在60℃蒸发该反应混合物,并在二氯甲烷中搅拌残留物。冷却至10℃后,滤出沉淀产物,干燥,得到285份(76.6%)6-(溴(4-氯苯基)甲基)-1-甲基-1H-苯并三唑单氢溴酸盐中(中间体130)。

#### 实施例9

a)将58.1份(4-氯-3-硝基苯基)苯甲醇溶于 240份甲醇中,搅拌,冷却下,分次加入 4.4份四氢硼化钠。加料完毕,于室温下连续搅拌30分钟。蒸发该反应混合物,将残留物溶于水中,并用二氯甲烷提取产物。将提取液干燥,过滤,蒸发,得到58份(99.9%)4-氯-3-硝基-α-苯基苯甲醇残留物(中间体131)。

b)将58份4-氯-3-硝基-α-苯基苯甲醇和 450份48%的氢溴酸水溶液的混合物在回流温度下搅拌45分钟。冷却后,用二氯甲烷提取产物,干燥提取液,过滤,蒸发,得到71.4份(99.3%)4-(溴苯基甲基)-1-氯-2

- 硝基苯残留物(中间体132)。

c)在回流温度下,将31.9份4-(溴苯基甲基)-1-氯-2-硝基苯,49.3份4-甲基-1H-咪唑,120份乙腈的混合物搅拌24小时。将该反应混合物浓缩,并将浓缩物溶于150份水中。用二氯甲烷提取产物。干燥提取液,过滤,蒸发。残留物经硅胶柱层析纯化,用氯仿/甲醇/氨饱和甲醇(98:1:1 V/V/V)洗脱,收集所需要部份,蒸发洗脱液。在80份2-丙醇中将残留物转化成乙二酸盐。滤出该盐,用2-丙醇洗脱,得到22.8份(54.5%)1-((4-氯-3-硝基苯基)苯基甲基)-4-甲基-1H-咪唑乙二酸盐(1:1); m.p. 105 °C(中间体133)。

以类似的方法还制得了:

1-((4-氯-3-硝基苯基)甲基)-1H-咪唑: m.p. 81.7°C(中间体134);

1-((3-氯-4-硝基苯基)苯基甲基)-1H-咪唑(中间体135);

1-((4-氯-3-硝基苯基)苯基甲基)-1H-咪唑(中间体136);

1-((4-氯-3-硝基苯基)甲基)-2-甲基-1H-咪唑; m.p. 102°C, (中间体137);

1-((4-氯-3-硝基苯基)苯基甲基)-5-甲基-1H-咪唑; m.p. 164°C(中间体138);

1-((3-氯苯基)(4-甲氧基-3-硝基苯基)甲基)-1H-咪唑残留物(中间体139);

1-((3-氯-4-硝基苯基)(4-氯苯基)甲基)-1H-咪唑乙二酸盐(1:1)(中间体140)。

#### 实施例10

将8份1,1'-羰基二(1H-咪唑)加到搅拌着的10份4-氯- $\alpha$ -甲基-3-硝基苯甲醇的四氢呋喃(90份)溶液中。于回流温度下搅拌4小时后,蒸发四氢呋喃层。加入90份甲苯后,将该反应混合物在回流温度

下搅拌75小时，蒸发该反应混合物，并将残留物溶于水中，用氢氧化铵溶液处理整个反应物，并用二氯甲烷提取产物，将提取液干燥，过滤，蒸发。残留物经硅胶柱层析纯化，用氯仿/ 氨饱和甲醇(95:5 V/V)洗脱，收集第一部份洗脱液，并蒸发，将残留物置于84份乙醚中结晶，滤出产物，干燥，得到 4.2份(33.3%) 1-〔1-(4-氯-3-硝基苯基)己基〕-1H-咪唑(中间体141)。

### 实施例11

a)于回流温度下，将2.52份4H-1,2,4-三唑-4-胺，8份4-氯-3-硝基苯甲醇甲磺酸酯，40份乙腈的混合物搅拌3小时。冷却后，滤出产物，用乙腈洗涤，得到9.9份(94%)4-氨基-1-〔(4-氯-3-硝基苯基)甲基〕-1,2,4-三唑甲磺酸盐；m.p. 163.9℃(中间体142)。

b)将7.15份次磷酸(50%)加到搅拌着的溶于85份1N盐酸溶液中的8.75份4-氨基-1-〔(4-氯-3-硝基苯基)甲基〕-1,2,4-三唑甲磺酸盐溶液中。在冰中冷却后，加入溶于15份水中的3.5份亚硝酸钠溶液。将该混合物于室温下搅拌2小时。加入过量的浓氨水，并连续搅拌15分钟，滤出产物，依次用水，2-丙醇，丙醚洗涤，并在8份2-丙醇中结晶，滤出产物，干燥，得到5份(83.8%)1-〔(4-氯-3-硝基苯基)甲基〕-1H-1,2,4-三唑；m.p. 98.9℃(中间体143)。

以类似的方法还制得了1-〔(4-氯-3-硝基苯基)苯基甲基〕-1H-1,2,4-三唑油状残留物(中间体144)。

### 实施例12

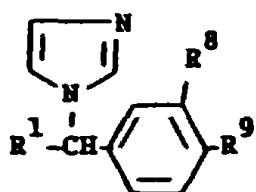
在1小时期间，将75份1-〔(3-甲氧基苯基)甲基〕-1H-咪唑单硝酸盐分次加到184份冷却的(10℃，冰浴)浓硫酸中。加完后，于10℃连续搅拌30分钟。于15℃，在30分钟内，滴加15份浓硝酸。加完后，于10℃，将整个反应物搅拌30分钟。将该反应混合物倒入1500份碎冰，并用氢氧化铵溶液处理整个反应物。用二氯甲烷提取产物。将该提取液干

燥，过滤，蒸发。残留物用硅胶柱层析纯化，并乙酸乙酯/甲醇/氨饱和和甲醇(95:2.5:2.5V/V/V)洗脱。收集纯净的部份，并减压蒸发洗脱液。在45份乙酸乙酯中搅拌残留物，滤出沉淀产物，用丙醚洗涤，干燥，得到28.2份(40.3%) 1-((3-甲氧基-4-硝基苯基)甲基)-1H-咪唑(中间体145)。

### 实施例13

将 8份1-((4-氯-3-硝基苯基)甲基)-1H-咪唑和42份环己胺的混合物于回流温度下搅拌2小时。将该混合物蒸发，并在丙醚中搅拌残留物，滤出沉淀的产物，用水和丙醚洗涤，并经硅胶柱层析纯化，用氯仿/甲醇(90:10V/V)洗脱。收集纯净的部份，蒸发洗脱液，在丙醚和乙酸乙酯的混合物中搅拌残留物，滤出产物，用乙酸乙酯和丙醚洗涤，于60℃真空干燥，得9.5份(93.8%) N-环己基-4-(1H-咪唑-1-基甲基)-2-硝基苯胺，*m.p.* 121.1℃(中间体146)。

以类似的方法还制得了：



中间体编号	R <sup>1</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	碱 / 盐	mp (°C)
147	H-	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-NO <sub>2</sub>	碱	117.5°C
148	H-	-NO <sub>2</sub>	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	"	89.1°C
149	H-	-NH-环己基	-NO <sub>2</sub>	"	134.7°C
150	H-	-NH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-NO <sub>2</sub>	"	150.8°C
151	H <sub>3</sub> C-	-NO <sub>2</sub>	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	HNO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O	84.7°C
152	苯基	-NO <sub>2</sub>	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	碱	残留物

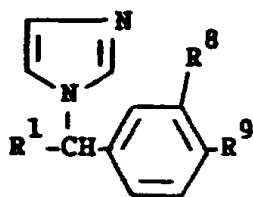
中间体 编号	R <sup>1</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	碱/盐	mp (°C)
153	苯基	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-NO <sub>2</sub>	碱	oil
154	"	-NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-NO <sub>2</sub>	"	oil
155	H-	-NH-环丙基	-NO <sub>2</sub>	"	111.6°C
156	H-	-NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-NO <sub>2</sub>	"	101.6°C
157	H-	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-NO <sub>2</sub>	"	98.9°C
158	苯基	-NH-CH <sub>3</sub>	-NO <sub>2</sub>	"	残留物
159	H-	-NH-CH <sub>2</sub> -(4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	-NO <sub>2</sub>	"	124.7°C
160	H-	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-NO <sub>2</sub>	"	75.4°C
161	H-	-NO <sub>2</sub>	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	"	98.4°C
162	H-	-NO <sub>2</sub>	-NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	98.3
163	H-	-NO <sub>2</sub>	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	100.5
164	H-	-NH-CH <sub>2</sub> -(4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	-NO <sub>2</sub>	"	111.0
165	H-	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-NO <sub>2</sub>	"	106.2
166	H-	-NH-CH <sub>2</sub> -(3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	-NO <sub>2</sub>	"	95.4
167	H-	-NH-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	-NO <sub>2</sub>	"	残留物
168	H-	-NH-双环(2.2.1) 庚烷-2-基	-NO <sub>2</sub>	"	130.7
169	苯基	-NH-环己基	-NO <sub>2</sub>	"	残留物
170	H-	-NH-环戊基	-NO <sub>2</sub>	"	81.9
171	H-	-NH-1,2,3,4-四氢- 1-萘基	-NO <sub>2</sub>	"	118.0
172	H-	-NH-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-NO <sub>2</sub>	"	86.4
173	H-	-NO <sub>2</sub>	-NH-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	残留物
174	H-	-NH-CH <sub>2</sub> -环丙基	-NO <sub>2</sub>	"	101.4
175	H-	-NH-CH <sub>2</sub> -2-噻吩基	-NO <sub>2</sub>	"	残留物
176	H-	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH	-NO <sub>2</sub>	"	107.0
177	H-	-NH-CH <sub>2</sub> -C-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-NO <sub>2</sub>	"	113.7
178	H-	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-NO <sub>2</sub>	"	111.6
179	H-	-NH-2,3-二氢-1H-茚- 1-基	-NO <sub>2</sub>	"	200.2
180	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-NO <sub>2</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	110.9

中间体 编号	R <sup>1</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	碱/盐	mp (°C)
181	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-NH-环己基	-NO <sub>2</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	114.4
182	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-NH-苯基	-NO <sub>2</sub>	碱	油
183	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-NH-CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   CH <sub>3</sub>	-NO <sub>2</sub>	"	残留物
184	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-NH-CH <sub>2</sub> -(4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	-NO <sub>2</sub>	"	"
185	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-NH-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-NO <sub>2</sub>	"	"

### 实施例14

于室温下搅拌由 7.9份N-环己基-4-(1H-咪唑-1-基甲基)-2-硝基苯胺, 22.9份连二亚硫酸钠, 288份乙醇, 和 240份水组成的混合物。反应完成后, 蒸发乙醇层, 用碳酸钠溶液稀释水层, 先用二氯甲烷, 然后用氯仿/ 甲醇(90:10V/V)提取整个反应液。合并提取液, 干燥, 过滤, 蒸发, 将残留物溶于甲苯中, 再将溶剂蒸发, 得到 7份(98.0%)N-环己基-4-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,2-苯二胺残留物(中间体186)。

以类似的方法还制得了:



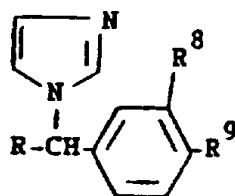
中间体 编号	R <sup>1</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	碱/盐	mp (°C)
187	-H	-NH <sub>2</sub>	-NH-CH <sub>3</sub>	碱	残留物
188	-H	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>	"	"
189	-H	-NH <sub>2</sub>	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	"	"
190	-H	-NH-环己基	-NH <sub>2</sub>	"	"

中间体 编号	R <sup>1</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	碱 / 盐	mp (°C)
191	-H	-NH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-NH <sub>2</sub>	碱	残留物
192	-H	-NH-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-NH <sub>2</sub>	"	"
193	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-NH <sub>2</sub>	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	"	"
194	-CH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	"	"
195	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>	"	"
196	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-NH <sub>2</sub>	"	"
197	-H	-NH-环丙基	-NH <sub>2</sub>	"	"
198	-H	-NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-NH <sub>2</sub>	"	"
199	-H	-NH <sub>2</sub>	-NH-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	"
200	-H	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>	"	"
201	-H	-NHCH <sub>2</sub> (4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	-NH <sub>2</sub>	"	"
202	-H	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-NH <sub>2</sub>	"	"
203	-H	-NH <sub>2</sub>	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	"
204	-H	-NH-CH <sub>2</sub> (4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	-NH <sub>2</sub>	"	"
205	-H	-NH-CH <sub>2</sub> -(3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	-NH <sub>2</sub>	"	"
206	-H	-NH-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>	"	"
207	-H	-NH-双环(2.2.1)庚烷- 2-基	-NH <sub>2</sub>	"	"
208	-H	-NH-环戊基	-NH <sub>2</sub>	"	"
209	-H	-1,2,3,4-四氢-1-萘基	-NH <sub>2</sub>	"	"
210	-H	-NH-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-NH <sub>2</sub>	"	"
211	-H	-NH-CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	-NH <sub>2</sub>	"	"
212	-H	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH	-NH <sub>2</sub>	"	"
213	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	(5-甲基-2-咪喃基)甲基氨基	-NH <sub>2</sub>	"	"
214	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-NH-CH <sub>2</sub> -(4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	-NH <sub>2</sub>	"	"
215	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-NH-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> -c	-NH <sub>2</sub>	"	"

### 实施例15

在常压，室温下，用 2份铂- 炭催化剂氢化由 9份2,3-二氢-N-(5-(1H-咪唑-1-基甲基)-2-硝基苯基-1H-茛-1-胺，2份4%的噻吩甲醇溶液，200份甲醇组成的混合物。吸收到计算量的氢后，滤掉催化剂，蒸发滤液，得到 8份(97.3%)N<sup>1</sup>-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-4-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,2-苯二胺残留物(中间体216)。

以类似的方法，还制得了：



中间体 编号	R	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	碱/盐	mp (°C)
217	-苯基	-NH-CH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>	碱	残留物
218	-H	-NH <sub>2</sub>	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	•	“
219	-H	-NH <sub>2</sub>	-NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	•	“
220	-H	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>	•	“
221	-苯基	-NH-c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	-NH <sub>2</sub>	“	“
222	-苯基	-NH <sub>2</sub>	-NH-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	“	“
223	-H	-NH-CH <sub>2</sub> -2-thienyl	-NH <sub>2</sub>	•	“
224	-H	-NH-CH <sub>2</sub> -C-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>	•	“
225	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-NH <sub>2</sub>	“	“
226	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-NH-c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	-NH <sub>2</sub>	“	“
227	-H	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-NH <sub>2</sub>	“	“
228	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-NH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-NH <sub>2</sub>	“	“
229	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-NH <sub>2</sub>	“	“
230	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-NH-CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   CH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>	“	“

### 实施例16

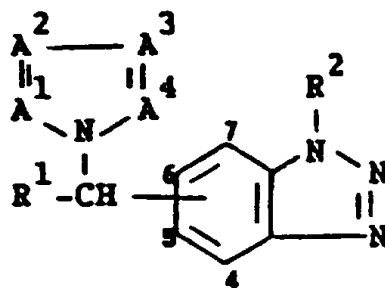
将10份6-〔氯〔4-(4,5-二氢-4,4-二甲基-2-噁唑基)苯基)甲基〕-1-甲基-1H-苯并三唑和10份1H-咪唑溶于80份乙腈中，并于回流温度下搅拌4小时。蒸发该反应混合物，并用乙酸乙酯提取产物。用稀碳酸钾溶液洗涤提取液，干燥，过滤，蒸发。用硅胶柱层析纯化残留物，用二氯甲烷/甲醇(98:2 V/V)洗脱。收集纯净的部份，蒸发洗脱液，得到7.1份(65.6%) 6-〔〔4-(4,5-二氢-4,4-二甲基-2-噁唑基)苯基〕(1H-咪唑-1-基)甲基〕-1-甲基-1H-苯并三唑残留物(中间体231)。

### B. 最终化合物的制备

#### 实施例17

将4份5-(氯苯基甲基)-1-甲基-1H-苯并三唑，5.65份1H-咪唑，20份乙腈的混合物在回流温度下搅拌1.5小时。经浓缩后，加入50份水，并用二氯甲烷提取产物，干燥提取液，过滤，浓缩，残留物经硅胶柱层析纯化，用氯仿/甲醇(95:5 V/V)洗脱，收集纯净的部份，蒸发洗脱液，在45份四氢呋喃中将残留物转化成硝酸盐。滤出该盐，用四氢呋喃洗涤，干燥，得到3.9份(80.2%) 5-〔(1H-咪唑-1-基)苯基甲基〕-1-甲基-1H-苯并三唑单硝酸盐，m.p. 111.9℃(化合物1)。

以类似的方法还制得了：



化合物 编号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	-A <sup>1</sup> =A <sup>2</sup> -A <sup>3</sup> =A <sup>4</sup> -	P	碱/盐	mp (°C)
2	苯基	-O-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	HNO <sub>3</sub>	103.4
3	•	-O-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	HNO <sub>3</sub>	93.1
4	•	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	HNO <sub>3</sub>	98.1
5	•	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	HNO <sub>3</sub>	120.2
6	•	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	HNO <sub>3</sub>	86.0
7	•	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) <sub>2</sub>	112.6
8	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	7	碱	109.7
9	苯基	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	7	HCl	225.2
10	H-	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	7	0.5 H <sub>2</sub> O	175.8
11	苯基	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	7	碱	192.2
12	H <sub>3</sub> C-	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	7	"	180.1
13	H <sub>3</sub> C-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	7	(COOH) <sub>2</sub>	85.8
14	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	7	(COOH) <sub>2</sub>	144.3
15	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) <sub>2</sub>	99.4
16	H-	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	4	碱	132.7
17	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) <sub>2</sub>	91.2
18	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) <sub>2</sub>	89.8
19	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	7	HCl	212.0
20	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) <sub>2</sub>	124.5
21	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	7	碱	182.3
22	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	7		195.1
23	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) <sub>2</sub>	71.5
24	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	5	碱	150.1
25	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	5	"	112.4
26	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	5	"	146.1
27	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) <sub>2</sub>	152.4
28	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) <sub>2</sub>	90.5
29	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) <sub>2</sub>	96.5
30	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) <sub>2</sub> / 0.5 H <sub>2</sub> O	90.2
31	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	碱	95.0
32	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	5	"	143.2

化合物 编号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	-A <sup>1</sup> =A <sup>2</sup> -A <sup>3</sup> =A <sup>4</sup> -	P	碱/盐	mp (°C)
33	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) <sub>2</sub>	189.9
34	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) <sub>2</sub>	120.8
35	H <sub>3</sub> C-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	5	*(1:1)	100.5
36	H <sub>3</sub> C-	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	碱	116.8
37	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) <sub>2</sub>	131.2
38	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) <sub>2</sub>	166.4
39	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	4	(COOH) <sub>2</sub>	95.8
40	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) <sub>2</sub> / 0.5 H <sub>2</sub> O	135.7
41	3- 噻吩基	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) <sub>2</sub>	168.9
42	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) <sub>2</sub> / 0.5 H <sub>2</sub> O	152.9
43	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=C- CH <sub>3</sub>	6	碱	177.4
44	2- 噻吩基	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) <sub>2</sub>	143.5
45	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-N=CH-N=CH-	6	(COOH) <sub>2</sub>	104.2
46	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=N-N=CH-	6	0.5 H <sub>2</sub> O	119.8
47	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	5	base	172.4
48	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	HCl/H <sub>2</sub> O	151.2
49	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH=CH-N=CH-	5	碱	155.3
50	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) <sub>2</sub> / 0.5 H <sub>2</sub> O	107.7
51	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) <sub>2</sub>	136.2
52	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	5	碱	180.1
53	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> -	-CH=CH-N=CH-	5	"	94.6
54	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	-CH=CH-N=CH-	5	"	157.6
55	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) <sub>2</sub> / 0.5 H <sub>2</sub> O	89.9

\*-(E)-2-丁烯二酸盐

化合物 编号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	-A <sup>1</sup> =A <sup>2</sup> -A <sup>3</sup> =A <sup>4</sup> -	P	碱/盐	mp (°C)
56	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) <sub>2</sub> / 0.5 H <sub>2</sub> O	132.6
57	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) <sub>2</sub> / 0.5 H <sub>2</sub> O	140.9
58	2- 萘基	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	0.5 H <sub>2</sub> O	148.8
59	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) <sub>2</sub>	144.2
60	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	5	碱	159.9
61	CN-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-N=CH-	5	"	176.5

### 实施例18

将由12.8份6-(溴苯基甲基)-1-甲基-1H-苯并三唑单氢溴酸盐，14.8份4-甲基-1H-咪唑，80份乙腈组成的混合物于回流温度下搅拌8小时。将该混合物浓缩，并在100份水中搅拌该残留物。用二氯甲烷提取产物。将提取液干燥，过滤，蒸发，用硅胶柱层析将残留物纯化两次，用氯仿/甲醇(99:1 V/V)洗脱，收集需要的部份，蒸发洗脱液，用反相色谱法(HPLC)经Li Chroprep RP18纯化残留物。用甲醇/四氢呋喃/乙酸铵(30:5:65 V/V/V)洗脱，收集纯净的部份，蒸发洗脱液。在四氢呋喃中将该残留物转化成乙二酸盐。滤出该盐，干燥，得到1.6份(13.5%)1-甲基-6-((4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基甲基)-1H-苯并三唑乙二酸盐(1:1); m.p. 203.1 °C (化合物62)。

### 实施例19

将203份6-(溴(4-氯苯基)甲基)-1-甲基-1H-苯并三唑单氢溴酸盐和170份1H-咪唑于1350份甲苯中的溶液，于回流温度下搅拌28小时。将该反应混合物冷至80°C，然后蒸发。将油状残余物溶于二氯甲烷中。用稀盐酸溶液洗涤有机层。用氢氧化钠溶液处理分离后的水层，并

用二氯甲烷提取之，合并二氯甲烷层，用水洗涤，干燥，过滤，蒸发。用硅胶柱层析分离残留物，用二氯甲烷/ 甲醇(95:5V/V) 洗脱，收集纯净的部份，蒸发洗脱液。将 210份乙醚加到残留物中并将整个反应液放置过周末。滤出固体产物，于50℃干燥，得到48.1份(29.7%) 6-〔(4-氯苯基)(1H-咪唑-1-基)甲基)-1-甲基-1H-苯并三唑；m.p. 87.7℃(化合物63)。

#### 实施例20

在氮气氛下，将11.4份氢氧化钠分散体(80%) 加到搅拌着的28.4份1H-1,2,4-三唑的二甲基甲酰胺(135份) 溶液中。于室温下搅拌 1小时后，将溶于90份二甲基甲酰胺中的40份6-〔氯(4-氯苯基)-甲基)-1-甲基-1H-苯并三唑溶液加到上述混合物中。于60℃，将整个反应物搅拌1小时，用50份水稀释该反应混合物，并将整个反应物蒸发。用乙酸乙酯提取残留物，用水洗涤提取液，干燥，过滤，蒸发。经硅胶柱层析纯化残留物，用二氯甲烷/ 甲醇(99:1 V/V)洗脱，收集纯净的部份。蒸发洗脱液，将残留物置于2-丙酮和乙醚的混合物中结晶。滤出产物，干燥，得到13份(29.2%) 6-〔(4-氯苯基)-(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-1-甲基-1H-苯并三唑；m.p. 178.9℃(化合物64)。

#### 实施例21

在氮气氛下，将 2份氢氧化钠分散体(50%) 加到搅拌着的溶于47份N,N-二甲基甲酰胺中的4.25份1H-1,2,4-三唑溶液中。于室温下，将整个反应物搅拌10分钟，并将溶于二甲基甲酰胺中的 6份6-〔氯(3-氯苯基)甲基)-1-甲基-1H-苯并三唑溶液加到上述混合物中。将整个反应物于50℃搅拌 1小时，然后冷至室温。用乙酸乙酯提取产物，干燥提取液，过滤，蒸发。残留物经硅胶柱层析纯化，用二氯甲烷/ 甲醇(95:5 V/V) 洗脱，收集纯净的部份，蒸发洗脱液。在丙酮中将残留物转化成乙二酸盐，滤出该盐，并在乙腈和乙醚的混合物中结晶。滤出产物，干燥，得

到2.8份(33.7%) 6-〔(3-氯苯基)(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]-1-甲基-1H-苯并三唑乙二酸盐(1:1), m.p. 125 °C (化合物65)。

### 实施例22

将由9.1份6-(溴苯基甲基)-1-甲基-1H-苯并三唑单氢溴酸盐, 10.25份(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲酮, 64份乙腈组成的混合物于回流温度下搅拌3小时。蒸发乙腈层, 并于室温下将残留物在16.6份碳酸钾和80份水的混合物中搅拌过夜。用二氯甲烷提取产物, 干燥提取液, 过滤, 蒸发。残留物经硅胶柱层析分离, 用氯仿/甲醇(98:2 V/V)洗脱。收集所需要的部份, 并蒸发洗脱液, 残留物用反相色谱法经Li Chroprep RP18纯化, 用甲醇/四氢呋喃/乙酸铵(30:5:65 V/V/V)的混合物洗脱。收集纯净的部份, 蒸发洗脱液, 残留物再用硅胶柱层析纯化, 用氯仿/甲醇(95:5V/V)的混合物洗脱。收集纯净的部份, 蒸发洗脱液。在四氢呋喃中将该残留物转化成乙二酸盐, 滤出该盐, 于80°C真空干燥, 得到3.1份(35.8%)1-甲基-6-〔(5-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲基]-1H-苯并三唑乙二酸盐(1:1), m.p. 120.7 °C (化合物66)。

### 实施例23

将8.2份6-(溴苯基甲基)-1-甲基-1H-苯并三唑溴氢酸盐, 3.45份4H-1,2,4-三唑-4-胺, 64份乙腈的混合物, 先在回流温度下搅拌2小时, 然后于室温下搅拌过夜。滤出沉淀物, 并浓缩滤液, 得到溴化4-氨基-1-〔(1-甲基-1H-苯并三唑-6-基)苯基甲基]-4H-1,2,4-三唑铵。将溶于20份水中的3.45份亚硝酸钠溶液滴加到搅拌着的上述化合物、7.3份次磷酸溶液和7.3份12N的盐酸溶液和40份甲醇组成的溶液中。加料完成后, 于室温下连续搅拌30分钟, 蒸发甲醇层, 用氢氧化铵溶液处理残留物。用二氯甲烷提取产物。干燥提取液, 过滤, 蒸发。用硅胶柱层析纯化残留物, 用氯仿/甲醇(98:2V/V)洗脱, 收集纯净的部份, 蒸发洗脱剂。在36份四氢呋喃中将残留物转化成乙二酸盐。滤出该盐,

并在45份乙酸乙酯中结晶。滤出产物，干燥，得到 3.1份(40.7%) 1-甲基-6-〔苯基-(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-1H-苯并三唑乙二酸盐(1:1)，*m.p.* 164.9℃ (化合物67)。

#### 实施例24

将 3.2份1-甲基- $\alpha$ -(2-噻吩基)-1H-苯并三唑-6-甲醇溶于45份四氢呋喃中，搅拌并加热之，与此同时，在氮气氛下加入 4.2份1,1'-羰基二(1H-咪唑)。于50℃搅拌30分钟后，蒸发该反应混合物，用乙酸乙酯提取产物。用稀碳酸氢钠溶液洗涤提取液，干燥，过滤，蒸发。残留物经硅胶柱层析分离，用二氯甲烷/甲醇(98:2V/V)洗脱。收集纯净的部份，蒸发洗脱剂。将残留物置于丙酮中结晶。滤出产物，干燥，得到 1.9份(49.5%) 6-〔(1H-咪唑-1-基)(2-噻吩基)甲基)-1-甲基-1H-苯并三唑，*m.p.* 157.2℃，(化合物68)。

以类似的方法还制得了：

6-〔(1H-咪唑-1-基)(3-噻吩基)甲基)-1-甲基-1H-苯并三唑，*m.p.* 160.5℃ (化合物69)；

5-(2-(1H-咪唑-1-基)甲基)-1-丁基-1H-苯并三唑，*m.p.* 181℃ (化合物70)；

5-(1-(1H-咪唑-1-基)-2-丁炔基)-1-甲基-1H-苯并三唑，*m.p.* 155.5℃ (化合物71)。

#### 实施例25

在冰浴中，得 1.6份4-(1H-咪唑-1-基甲基)-N<sup>2</sup>-苯基-1,2-苯二胺，20份乙酸和1.08份浓盐酸的混合物冷却至12~16℃。滴加0.83份亚硝酸钠于 7份水的溶液。加料完成后，在搅拌的同时，使该反应物达到室温。将该反应混合物倒入碱性冰水中，用二氯甲烷提取产物。干燥提取液，过滤，蒸发。残留物经硅胶柱层析纯化，先用氯仿/氨饱和甲醇(97.5:2.5 V/V)，然后用乙酸乙酯/甲醇/氨饱和甲醇(95:2.5:2.5

V/V/V)洗脱。收集纯净的部份，蒸发洗脱液，将残留物溶于丙酮和丙醚的混合物。滤出产物，用丙醚洗涤，于60℃下减压干燥，得到0.81份(49.0%) 6-(1H-咪唑-1-基甲基)-1-苯基-1H-苯并三唑，*m.p.* 110.1℃ (化合物72)。

以类似的方法还制得了：

1-环己基-6-(1H-咪唑-1-基甲基)-1H-苯并三唑，*m.p.* 109.3℃ (化合物73)；

1-丁基-5-〔(1H-咪唑-1-基)苯基甲基〕-1H-苯并三唑，*m.p.* 83.6℃ (化合物74)；

1-丁基-6-〔(1H-咪唑-1-基)苯基甲基〕-1H-苯并三唑乙二酸盐(1:1)，*m.p.* 109.0℃ (化合物75)；

6-〔(1H-咪唑-1-基)苯基甲基〕-1-(1-甲基乙基)-1H-苯并三唑乙二酸盐(1:1)，*m.p.* 123.1℃ (化合物76)；

6-〔(4-氯苯基)(1H-咪唑-1-基)甲基〕-1-苯基-1H-苯并三唑单硝酸盐，*m.p.* 166.7℃ (化合物77)；

6-〔(4-氯苯基)(1H-咪唑-1-基)甲基〕-1-(苯基乙基)-1H-苯并三唑单硝酸盐，*m.p.* 160.7℃ (化合物78)；

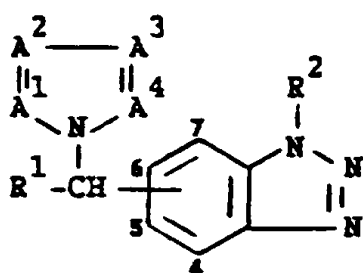
6-〔(4-氯苯基)(1H-咪唑-1-基)甲基〕-1-〔(4-氯苯基)甲基〕-1H-苯并三唑单硝酸盐，*m.p.* 185.9℃ (化合物79)。

### 实施例26

将1.86份亚硝酸钠溶于8份水中的溶液滴加到搅拌并冷却(0℃)着的3.9份4-(1H-咪唑-1-基甲基)-N<sup>2</sup>-(苯基甲基)-1,2-苯二胺和9.6份浓盐酸的混合物中。加料完成后，在此低温下连续搅拌10~15分钟。使该反应混合物恢复至室温，然后倒入冰水中。将整将反应物用二氯甲烷提取。在冷却的同时，用浓氢氧化铵溶液处理该酸性水溶液，并用二氯甲烷提取产物。干燥提取液，过滤，蒸发。经硅胶过滤纯化残留物，

用氯仿/ 甲醇 (95:5 V/V) 洗脱。收集纯净的部份，蒸发洗脱液。残留物进一步经硅胶柱层析纯化，用乙酸乙酯/ 甲醇/ 氨饱和甲醇 (95:2.5:2.5V/V/V) 洗脱。收集纯净的部份，蒸发洗脱液。滤出产物，用丙醚洗涤，于50℃真空干燥，得到 1.6份 (40.9%) 6-(1H-咪唑-1-基甲基)-1-(苯基甲基)-1H-苯并三唑，m.p. 85.4℃ (化合物80)。

以类似的方法还制得了：



化合物编号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A <sup>1</sup> =A <sup>2</sup> -A <sup>3</sup> =A <sup>4</sup>	P	碱/盐	mp (°C)
81	H-	CH <sub>3</sub> -	CH=CH-N=CH	5	碱	141.6
82	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH=CH-N=CH	5	"	147.5
83	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	CH=CH-N=CH	5	(COOH) <sub>2</sub>	108.4
84	H-	CH <sub>3</sub> -	CH=CH-N=CH	6	碱	159.5
85	H-	环丙基	CH=CH-N=CH	6	"	108.4
86	H-	环己基	CH=CH-N=CH	5	"	149.4
87	H-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	CH=CH-N=CH	6	"	188.6
88	H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH=CH-N=CH	5	"	130.5

化合物 编号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A <sup>1</sup> =A <sup>2</sup> -A <sup>3</sup> =A <sup>4</sup>		碱/盐	mp (°C)
119	1H-咪唑-1-基	H-	CH=CH-N=CH	5	2 HCl	260.4
120	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH=CH-N=CH	6	HCl 0.5 H <sub>2</sub> O	163.8
121	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	CH=CH-N=CH	5	碱	110.6
122	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	CH=CH-N=CH	5	"	170.9
123	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	(5-甲基-2-呋喃基) 甲基	CH=CH-N=CH	6	"	residue
124	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	CH=CH-N=CH	5	"	164.9
125	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H-	CH=CH-N=CH	5	"	175.3
126	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -甲基	CH=CH-N=CH	5	HCl/ 0.5 H <sub>2</sub> O	188.6
127	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	环丙基	CH=CH-N=CH	5	(COOH) <sub>2</sub>	117
128	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -乙基	CH=CH-N=CH	6	*	
129	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	-N=CH-N=CH	6		
130	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	-N=CH-N=CH	6		
131	2-噻吩基	H-	-N=CH-N=CH	6		
132	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub> -	-N=CH-N=CH	6		
133	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub> -	-N=CH-N=CH	6		
134	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub> -	-N=CH-N=CH	6		
135	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub> -	-N=CH-N=CH	6		
136	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	-N=CH-N=CH	6		
137	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-N=CH-N=CH	6		
138	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>3</sub> )CH-	-N=CH-N=CH	6		
139	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	-N=CH-N=CH	6		
140	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	-N=CH-N=CH	6		
141	1,2,4-三唑- 1-基	CH <sub>3</sub> -	-N=CH-N=CH	6		
142	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	CH=N-N=CH	6		
143	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	CH=N-N=CH	6		
144	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH=N-N=CH	6		
145	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>3</sub> )CH-	CH=N-N=CH	6		

\* = (±)-2,3-二氢丁二酸盐 (1:1)

化合物 编号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A <sup>1</sup> =A <sup>2</sup> -A <sup>3</sup> =A <sup>4</sup>	P	碱/盐	mp (°C)
89	H-	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH=CH-N=CH	6	碱	113.9
90	苯基	CH <sub>3</sub> -	CH=CH-N=CH	6	"	105.5
91	H-	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH=CH-N=CH	6	"	117.6
92	H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH=CH-N=CH	6	"	108.5
93	H-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH=CH-N=CH	6	HNO <sub>3</sub>	164.3-165.6
94	H-	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH=CH-N=CH	5	碱	89.6
95	H-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	CH=CH-N=CH	5	"	163.0
96	H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH=CH-N=CH	5	"	96.6
97	H-	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH=CH-N=CH	6	"	108.3
98	H-	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH=CH-N=CH	6	"	101.8
99	H-	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH=CH-N=CH	6	"	110.0
100	H-	环庚基	CH=CH-N=CH	6	"	110.6
101	H-	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -(CH <sub>3</sub> )CH-	CH=CH-N=CH	6	HNO <sub>3</sub>	165.3
102	H-	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH=CH-N=CH	6	碱	96.7
103	H-	双环(2.2.1)庚烷- 2-基	CH=CH-N=CH	6	HNO <sub>3</sub>	155.5-156.7
104	苯基	环己基	CH=CH-N=CH	6	base	119.0
105	H-	1,2,3,4-四氢-1-萘基	CH=CH-N=CH	6	(COOH) <sub>2</sub>	166.1
106	H-	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -	CH=CH-N=CH	6	碱	114.2
107	H-	环戊基	CH=CH-N=CH	6	H <sub>2</sub> O	108.8-111.7
108	H-	环丙基-CH <sub>2</sub> -	CH=CH-N=CH	6	碱	150.2
109	H-	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH=CH-N=CH	6	"	122.5
110	苯基	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH=CH-N=CH	6	HNO <sub>3</sub>	177.7
111	H-	2-噻吩基-CH <sub>2</sub> -	CH=CH-N=CH	6	碱	117.6
112	H-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C-CH <sub>2</sub> -	CH=CH-N=CH	6	HNO <sub>3</sub>	170.4
113	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	CH=CH-N=CH	5	碱	98.6
114	H-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH=CH-N=CH	6	2 HNO <sub>3</sub>	162.9
115	H-	2,3-二氢-1H-茚-1- 基	CH=CH-N=CH	6	HNO <sub>3</sub>	131.1
116	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	CH=CH-N=CH	6	碱	132.5
117	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	环己基	CH=CH-N=CH	6	"	162.0
118	3-吡啶基	H-	CH=CH-N=CH	6	2 HCl	235.2

### 实施例27

将溶于10份水中的1.38份亚硝酸钠溶液加到搅拌并冷却(5℃)着的溶于4.8份乙酸和20份水中的5.2份4-〔(1H-咪唑-1-基)苯基甲基〕-1,2-苯二胺溶液中。将整个反应物于室温下搅拌1小时。用碳酸氢钠溶液处理该反应混合物，并用二氯甲烷提取产物。将提取液干燥，过滤，蒸发。将残留物置于64份乙酸乙酯中结晶。滤出产物，干燥，得到4.7份(85.3%)5-〔(1H-咪唑-1-基)苯基甲基〕-1H-苯并三唑，m.p. 178.8℃(化合物146)。

以类似的方法还制得了：

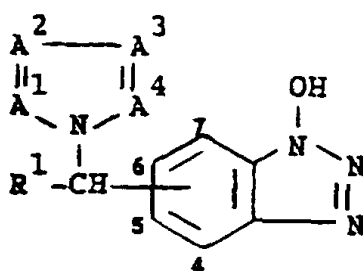
1-丁基-6-〔(1H-咪唑-1-基)甲基〕-1H-苯并三唑，m.p. 49.2℃，  
(化合物147)；

1-丁基-5-〔(1H-咪唑-1-基)甲基〕-1H-苯并三唑，m.p. 74.3℃，  
(化合物148)。

### 实施例28

将4.3份1-〔1-(4-氯-3-硝基苯基)乙基〕-1H-咪唑，3.42份单水合肼，40份1-丁醇的混合物在回流温度下搅拌12小时。经冷却后，加入3.4份10N盐酸溶液。蒸发分离后的有机层，将残留物置于乙酸乙酯中搅拌，滤出产物，干燥，得到4.5份(99.0%)6-〔1-(1H-咪唑-1-基)乙基〕-1H-苯并三唑-1-醇单盐酸盐(化合物149)。

以类似的方法还制得了：



化合物 编号	R <sup>1</sup>	-A <sup>1</sup> =A <sup>2</sup> -A <sup>3</sup> =A <sup>4</sup> -	P	碱/盐	mp (°C)
150	苯基	-CH=CH-N=CH-	5	碱	残留物
151	H-	-CH=CH-N=C-   CH <sub>3</sub>	6	,	157
152	H-	-N=CH-N=CH-	6	-	222
153	苯基	-N=CH-N=CH-	6	~	185
154	.	-CH=C-N=CH-   CH <sub>3</sub>	6	~	200
155	~	-C=CH-N=CH-   CH <sub>3</sub>	6	~	残留物
156	H-	-CH=CH-N=CH-	5	~	
157	苯基	-CH=CH-N=CH-	6	HCl	

### 实施例29

将 6.5份 1-((4-氯-3-硝基苯基)甲基)-1H-咪唑, 6.01份 单水合肼, 80份 乙醇的混合物搅拌回流 5小时。经冷却后, 加入 12份 5N的盐酸溶液。将整个反应物蒸发。将残留物与 30份水一起搅拌, 滤出沉淀产物, 并在 40份 2-丙醇中煮沸。加入用氯化氢饱和过的 2-丙醇。于室温下使该盐结晶。滤出该盐, 干燥, 得到 4.1份 (54.3%) 6-(1H-咪唑-1-基甲基)-1H-苯并三唑-1-醇单盐酸盐, m.p. 207.4°C (化合物 158)。

以类似的方法还制得了:

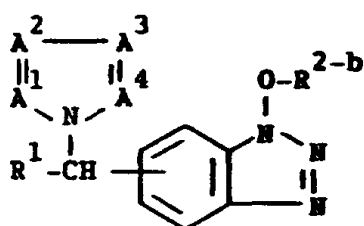
6-((3-氯苯基)(1H-咪唑-1-基)甲基)-1H-苯并三唑-1-醇 (化合物 159)。

### 实施例30

将 3.2份 6-(1H-咪唑-1-基甲基)-1H-苯并三唑-1-醇, 1份 碳酸钾, 27份 N,N-二甲基甲酰胺的混合物在室温下搅拌 30分钟。加入 2.1份 1-(氯甲基)-3-甲基苯, 并于室温下连续搅拌 3小时。于室温下将该混合物放置过夜, 然后蒸发。用水稀释残留物, 并用二氯甲烷提取产物。

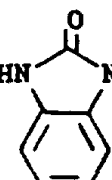
干燥提取液，过滤，浓缩。浓缩液经硅胶柱层析分离，用氯仿/ 甲醇 (95:5 V/V)洗脱。收集纯净的部份，并蒸发洗脱液。将固体残留物置于乙酸乙酯和丙醚 (10:20V/V)的混合物中结晶。滤出产物，用丙醚洗涤，干燥，得到 3.4份 (70.9%) 6-(1H-咪唑-1-基甲基)-1-((3-甲基苯基)甲氧基)-1H-苯并三唑，*m.p.* 120.1°C (化合物160)。

以类似的方法还制得了：



化合物 编号	R <sup>1</sup>	R <sup>2-b</sup>	-A <sup>1</sup> =A <sup>2</sup> -A <sup>3</sup> =A <sup>4</sup> -	碱/盐	mp (°C)
161	H-	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	碱	108.5
162	H-	2-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	~	134.6
163	H-	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	•	109.4
164	H-	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	•	105.8
165	H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH=CH-N=CH-	(COOH) <sub>2</sub>	154.1
166*	H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	(COOH) <sub>2</sub>	102.2
167	H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	碱	124.1
168	H-	3-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	•	118.9
169	H-	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	~	126.2
170	H-	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	~	114.4
171	H-	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	-CH=CH-N=CH-	(COOH) <sub>2</sub>	163.4
172	H-	2-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	碱	127.2
173	H-	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	~	92.6
174	H-	2- 噻吩基 -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	~	126.5

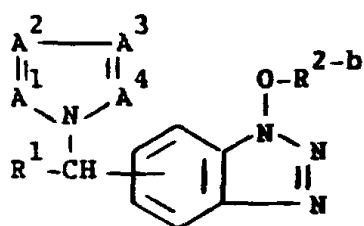
\*-E-式

化合物 编号	R <sup>1</sup>	R <sup>2-b</sup>	-A <sup>1</sup> =A <sup>2</sup> -A <sup>3</sup> =A <sup>4</sup> -	碱/盐	mp (°C)
175	H-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	2 HCl	230.1
176	H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -S-CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	碱	118.0
177	H-	1-苯基-CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	"	158.0
178	H-	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	"	137.0
179	H-	CH≡C-CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	"	130.0
180	H-	F <sub>3</sub> C-CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	"	91.7
181	H-	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	"	84.2
182	H-	2-噻啉基	-CH=CH-N=CH-	"	167.7
183	H-	环-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	HNO <sub>3</sub>	136.5
184	H-	环-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	HNO <sub>3</sub>	149.0
185	H-	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=C-   CH <sub>3</sub>	碱	93.6
186	H-	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	-N=CH-N=CH-	"	116.9
187	H-	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=C-   CH <sub>3</sub>	HNO <sub>3</sub>	95.1
188	苯基	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	(COOH) <sub>2</sub>	152.5
189	苯基	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	碱	113.2
190	H-	 -N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH=CH-N=CH-	"	210.3
191	H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	"	133.0
192	H-	(1H-苯并咪唑-2-基)- 甲基	-CH=CH-N=CH-	"	212.5
193	H-	(2-甲基-1H-苯并咪唑-5- 基) 甲基	-CH=CH-N=CH-	"	209.1
194	H-	(2,3-二氢-1,4-苯并二 噁烷-2-基)-甲基	-CH=CH-N=CH-	(COOH) <sub>2</sub>	171.6

### 实施例31

将3.23份6-(1H-咪唑-1-基甲基)-1H-苯并三唑-1-醇，2.07份碳酸钾，20份二甲亚砜的混合物于室温下搅拌10分钟。然后加入2.55份2-碘丙烷，先于室温搅拌15分钟，继之在50℃搅拌1小时。将该反应混合物蒸发。加入50份水，用二氯甲烷提取产物，干燥提取液，过滤，蒸发。残留物经硅胶柱层析纯化，用氯仿/甲醇(95:5V/V)洗脱。收集纯净的部份，蒸发洗脱剂，将残留物置于14份乙醚中结晶。滤出产物，干燥，得到3.3份(85.5%)6-(1H-咪唑-1-基甲基)-1-(1-甲基乙氧基)-1H-苯并三唑， $m.p. 114.3^{\circ}\text{C}$  (化合物195)。

以类似的方法还制得了：



化合物编号	R <sup>1</sup>	R <sup>2-b</sup>	-A <sup>1</sup> =A <sup>2</sup> -A <sup>3</sup> =A <sup>4</sup> -	碱/盐	mp (°C)
196	H-	3-吡啶基 -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	碱	120.6
197	H-	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -(CH <sub>3</sub> )CH-	-CH=CH-N=CH-	HNO <sub>3</sub>	133.3
198	H-	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C(=O)-CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	HNO <sub>3</sub>	143.3
199	H-	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C(=O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-CH=CH-N=CH-	碱	油
200	H-	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C(=O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH=CH-N=CH-		油
201	H-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-CH=CH-N=CH-	HNO <sub>3</sub>	115.2
202	H-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-CH=CH-N=CH-	HNO <sub>3</sub>	93.9
203	H-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	-CH=CH-N=CH-	HNO <sub>3</sub>	90.0
204	H-	Br-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	HNO <sub>3</sub>	131.3
205	H-	2-吡啶基 -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	碱	81.7
206	H-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	-CH=CH-N=CH-	HNO <sub>3</sub>	80.7
207	H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH=CH-N=CH-	(COOH) <sub>2</sub>	135.7
208	H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	(COOH) <sub>2</sub>	136.0

化合物 编号	R <sup>1</sup>	R <sup>2-b</sup>	-A <sup>1</sup> =A <sup>2</sup> -A <sup>3</sup> =A <sup>4</sup> -	碱/盐	mp (°C)
209	H-	1-甲基-4- 哌啶基	-CH=CH-N=CH-	2 HNO <sub>3</sub>	176.9
210	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C(=O)-CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-N=CH-	碱	残留物
211	苯基	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	-N=CH-N=CH-	0.5(COOH) <sub>2</sub>	92.1
212	"	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=C-N=CH-   CH <sub>3</sub>	HNO <sub>3</sub>	125.8
213	"	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	-C=CH-N=CH-   CH <sub>3</sub>	碱	156.2
214	"	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=C-N=CH-   CH <sub>3</sub>	HNO <sub>3</sub>	126.9

### 实施例32

将 4.5份6-〔1-(1H-咪唑-1-基)乙基〕-1H-苯并三唑-1-醇单盐酸盐, 3.12份碘乙烷, 3.7份碳酸钠, 63份N,N-二甲基甲酰胺的混合物于室温下搅拌 4小时。将该反应混合物蒸发, 并将残留物溶于水中。用甲苯提取产物。干燥提取液, 过滤, 蒸发。残留物在27份乙酸乙酯和21份丙醚的混合物中结晶。滤出产物, 干燥, 得到2.26份(51.6%) 1-乙氧基-6-〔1-(1H-咪唑-1-基)乙基〕-1H-苯并三唑, m.p. 81.1°C (化合物215)。

以类似的方法还制得了:

5-〔(1H-咪唑-1-基)苯基甲基〕-1-(1-甲基乙氧基)-1H-苯并三唑, m.p. 85.7°C (化合物216);

1-乙氧基-5-〔(1H-咪唑-1-基)苯基甲基〕-1H-苯并三唑, m.p. 5.5°C (化合物217);

6-〔1-(1H-咪唑-1-基)乙基〕-1-(苯基甲氧基)-1H-苯并三唑, m.p. 128.5°C (化合物218);

6-〔1-〔(1H-咪唑-1-基)乙基〕-1-(2-甲氧基乙氧基)-1H-苯并

三唑(±)-2,3-二羟基丁二酸盐, m.p. 140°C (化合物219)。

### 实施例33

将0.69份氢氧化钠分散体加到搅拌并加热(50°C)的下述混合物中, 该混合物包括: 2.81份6-(1H-咪唑-1-基甲基)-1H-苯并三唑-1-醇和22.5份N,N-二甲基甲酰胺。搅拌该反应混合物直到无氢气释放为止。于室温下加入1.28份1-氯-2-甲氧基乙烷, 并继续搅拌片刻。加入22份二甲亚砜和0.04份2-(2-甲氧基乙氧基)-N,N-二(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)乙胺。于50°C, 将该反应混合物搅拌过夜, 然后将其倒入水中。用二氯甲烷提取产物, 干燥提取液, 过滤, 蒸发。残留物经硅胶柱层析纯化, 用氯仿/甲醇(95:5V/V)洗脱。收集纯净的部份, 并蒸发洗脱液。将残留物置于乙酸乙酯/丙酮(1:3V/V)的混合物中结晶。滤出产物, 用乙酸乙酯/丙酮(1:3V/V)的混合物洗涤, 并于50°C真空干燥, 得到1.66份(46.7%) 6-(1H-咪唑-1-基甲基)-1-(2-甲氧基乙氧基)-1H-苯并三唑, m.p. 77.0°C (化合物220)。

### 实施例34

将1份氢氧化钠分散体(50%)分次加入到搅拌着的由4.5份5-(1H-咪唑-1-基甲基)-1H-苯并三唑-1-醇, 94份N,N-二甲基甲酰胺组成的混合物中。加料完毕, 连续搅拌直到放不再产生氢气为止。立刻加入1.3份碘甲烷, 并于室温下连续搅拌。蒸发二甲基甲酰胺层, 将残留物溶于水和氯仿/甲醇/氮饱和甲醇(90:5:5V/V/V)的混合物中。用氯仿/甲醇/氮饱和甲醇(90:5:5V/V/V)的混合物提取产物。将提取液干燥, 过滤, 蒸发。残留物经硅胶柱层析纯化, 先用氯仿, 再用氯仿/甲醇(90:10V/V)的混合物洗脱。收集纯净的部份, 蒸发洗脱液。在丙酮中搅拌残留物。滤出产物, 于50°C真空干燥, 得到3.1份(64.3%) 5-(1H-咪唑-1-基甲基)-1-甲氧基-1H-苯并三唑, m.p. 94.3°C (化合物221)。

以类似的方法还制得了:

5-(1H-咪唑-1-基甲基)-1-(苯基甲氧基)-1H-苯并三唑; m.p. 113.7 °C (化合物222);

6-((3-氯苯基)(1H-咪唑-1-基)甲基)-1-(苯基甲氧基)-1H-苯并三唑乙二酸盐(2:3); m.p. 169.3°C (化合物223);

1-丁氧基-6-((3-氯苯基)(1H-咪唑-1-基)甲基)-1H-苯并三唑乙二酸盐(1:1); m.p. 96.5°C (化合物224).

### 实施例35

将 4.3份6-(1H-咪唑-1-基甲基)-1H-苯并三唑-1-醇加到搅拌着的溶于24份甲醇中的0.46份钠溶液中。将该混合物搅拌10分钟，然后蒸发。将 9份甲苯加到残留物中，再将整个反应物蒸发一次。将残留物置于 9份N,N-二甲基甲酰胺中，然后加入于 4.5份N,N-二甲基甲酰胺中的 3.12份碘乙烷溶液。将整个反应物于50°C搅拌 1小时，蒸发。加入60份水，用二氯甲烷提取产物，干燥提取液，过滤，蒸发。残留物经硅胶柱层析纯化，用氯仿/ 甲醇(95:5V/V)洗脱。收集纯净的部份，蒸发洗脱液。在2-丙醇和4-甲基-2-戊酮中将该残留物转化成盐酸盐。滤出该盐，干燥，得到 4.5份(80%) 1-乙氧基-6-(1H-咪唑-1-基甲基)-1H-苯并三唑单盐酸盐; m.p. 140.2°C, (化合物225)。

以类似的方法还制得了:

1-丁氧基-6-(1H-咪唑-1-基甲基)-1H-苯并三唑单盐酸盐; m.p. 124.2 °C (化合物226);

6-(1H-咪唑-1-基甲基)-1-丙氧基-1H-苯并三唑单盐酸盐半水合物; m.p. 130.5°C (化合物227);

6-(1H-咪唑-1-基甲基)-1-(苯基甲氧基)-1H-苯并三唑; m.p. 113.8 °C (化合物228)。

### 实施例36

将22.5份1N氢氧化钠溶液加到搅拌着的，于60份乙醇中的 4.7份6-

(1H-咪唑-1-基甲基)-1H-苯并三唑-1-醇混悬液中。搅拌整个反应物直到溶液澄清为止。将该混合物蒸干，将残留物溶于18份N,N-二甲基甲酰胺中。将于9份N,N-二甲基甲酰胺中的3.2份碘甲烷溶液立即加到上述澄清液中。于室温搅拌30分钟后，蒸发整个反应物，残留物经硅胶柱层析纯化，用氯仿/甲醇(95:5V/V)的混合物洗脱，收集纯净的部份，蒸发洗脱液。将残留物置于8份4-甲基-2-戊酮中结晶。滤出产物，干燥，得到3.3份(65.4%)6-(1H-咪唑-1-基甲基)-1-甲氧基-1H-苯并三唑；m.p. 132.4℃(化合物229)。

### 实施例37

将5.85份6-(苯基(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-1H-苯并三唑-1-醇，1.4份碳酸钾，27.5份二甲亚砷的混合物于50℃搅拌30分钟。冷却后，加入3.55份2-溴乙酸乙酯，并将整个反应物于室温下搅拌2小时。再加入1.4份碳酸钾，于50℃搅拌3小时后，将该混合物冷却，并加入2.0份浓盐酸。蒸发二甲亚砷层，将残留物溶于25份水和130份二氯甲烷中。干燥分离后的有机层，过滤，蒸发。残留物经硅胶柱层析变化，用氯仿/甲醇/氨饱和甲醇(92:4:4V/V/V)洗脱。收集纯净的部份，蒸发洗脱剂，将残留物置于20份4-甲基-2-戊酮中结晶。滤出产物，干燥，得4.4份(79.6%)5-(苯基(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-1H-苯并三唑；m.p. 182.7℃(化合物230)。

以类似的方法还制得了：

5-(1-(1H-咪唑-1-基)乙基)-1H-苯并三唑；m.p. 165.3℃(化合物231)；

5-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)-1H-苯并三唑；m.p. 214.3℃(化合物232)；

5-((4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基甲基)-1H-苯并三唑；m.p. 166.7℃(化合物233)。

### 实施例38

常压下，于50℃，用2份铂-炭催化剂(5%)氢化4.3份6-(1H-咪唑-1-基甲基)-1H-苯并三唑-1-醇单盐酸盐和120份甲醇的混合物。吸收到计算量的氢后，滤掉催化剂，蒸发滤液，将残留物置于乙醇中结晶两次。滤出产物，干燥，得到2.9份(72%)5-(1H-咪唑-1-基甲基)-1H-苯并三唑单盐酸盐，m.p. 230.4℃(化合物234)。

### 实施例39

搅拌下，将2.47份5-(1H-咪唑-1-基甲基)-1H-苯并三唑分次加到30份发烟硝酸中。加完后，于室温下连续搅拌过夜。将该反应混合物倒入100份碎冰中，并向该混合物通入氮气泡，通气时间为30分钟。滤出沉淀产物，用水洗涤，并用反相层析方法经Li Chroprep RP18用纯化，用甲醇/乙腈/0.5%的乙酸铵溶液(17:8:75 V/V/V)的混合物洗脱。收集所需要的部份，蒸发洗脱液，在甲醇和丙醚中搅拌残留物。滤出沉淀产物，用甲醇和丙醚洗涤，于50-60℃真空干燥，得到0.05份(1.6%)5-(1H-咪唑-1-基甲基)-6-硝基-1H-苯并三唑，m.p. 286.0℃(分解)(化合物235)。

### 实施例40

将3.2份4-〔〔6-(1H-咪唑-1-基甲基)-1H-苯并三唑-1-基〕氧〕丁酸乙酯，25份1N的NaOH溶液，20份乙醇的混合物于室温下搅拌1.5小时。加入25份1N盐酸溶液并将整个反应物浓缩至约20份体积。滤出沉淀产物(在浓缩期间形成)，依次用水，2-丙醇和乙醚洗涤，干燥，得到2.1份(71%)4-〔〔6-(1H-咪唑-1-基甲基)-1H-苯并三唑-1-基〕氧〕丁酸，m.p. 170.5℃(化合物236)。

以类似的方法还制得了：

5-〔〔6-(1H-咪唑-1-基甲基)-1H-苯并三唑-1-基〕氧〕戊酸，m.p. 132.7℃(化合物237)。

#### 实施例41

将7.1份6-〔〔4-(4,5-二氢-4,4-二甲基-2-噁唑基)苯基〕(1H-咪唑-1-基)甲基〕-1-甲基-1H-苯并三唑溶于100份3N的盐酸溶液中，并在回流温度下搅拌过夜。将该反应混合物蒸发至干，得到8.9份(100%)4-〔(1H-咪唑-1-基)(1-甲基-1H-苯并三唑-6-基)甲基〕苯甲酸单盐酸盐残留物(化合物238)。

#### 实施例42

将8.9份4-〔(1H-咪唑-1-基)(1-甲基-1H-苯并三唑-6-基)甲基〕苯甲酸单盐酸盐溶于32.4份亚硫酸氯中，并于室温下搅拌1小时。将该反应混合物蒸发。将残留物溶于80份乙醇中，并于60℃搅拌1小时。将该反应混合物浓缩，将浓缩物溶于稀碳酸钾溶液中，并用二氯甲烷提取产物。干燥提取液，过滤，蒸发。残留物经硅胶柱层析纯化，用二氯甲烷/甲醇(98:2V/V)洗脱。收集纯净的部份，蒸发洗脱液，将残留物转化成乙二酸盐。滤出该盐，干燥，得到1份(8.5%)4-〔(1H-咪唑-1-基)(1-甲基-1H-苯并三唑-6-基)甲基〕苯甲酸乙酯乙二酸盐(1:1)，m.p. 155.5℃(化合物239)。

#### 实施例43

于931.00Pa，室温下，用0.3份钨-炭催化剂(10%)氢化由下列成份组成的混合物：7份5-〔1-(1H-咪唑-1-基)-2-丁炔基〕-1-甲基-1H-苯并三唑，0.1份喹啉，54份乙酸乙酯，32份乙醇。吸收到计算量的氢后，经硅藻土滤掉催化剂，蒸发滤液。残留物经硅胶柱层析纯化，用二氯甲烷/甲醇(95:5V/V)洗脱。收集纯净的部份，蒸发洗脱液，将残留物置于二氯甲烷和乙醚的混合物中结晶，滤出产物，干燥，得到1.4份(19.7%)5-〔1-(1H-咪唑-1-基)-2-丁烯基〕-1-甲基-1H-苯并三唑，m.p. 104℃(化合物240)。

#### 实施例44

将 2.6份4-〔(1H-咪唑-1-基)(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)甲基〕苯甲醛，0.85份单盐酸羟胺，16份乙醇，3.4份碳酸钾的混合物于50℃搅拌1小时。将该反应混合物过滤，蒸发滤液，残留物经硅胶柱层析纯化，用氯仿/甲醇(95:5V/V)洗脱，收集纯净的部分，蒸发洗脱液。将残留物置于丙酮中结晶。滤出产物，干燥，得到1.7份(63.9%)4-〔(1H-咪唑-1-基)(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)甲基〕苯甲醛肟，m.p. 149.5℃(化合物241)。

#### C. 药理学实例

式(I)化合物对芳化酶活性的有效抑制作用可在下列试验过程中得到证实。

#### 实施例45：对芳化酶活性的体外抑制作用试验

例如，按照类似于J. Steroid Biochem., 7, 787 (1976)所述方法，可以研究本发明化合物对人胎盘微粒体中1,2〔3H〕雄烷二酮转化为雌酮和雌二醇的影响。

用磷酸钾缓冲液(0.1M, pH7.4)稀释人体胎盘微粒体，雄激素向雌激素的转化率约为50%(蛋白含量：约0.5mg)。用0.2 μCi 1,2〔3H〕雄烷二酮, 2 μg 雄烷二酮, 5 μl 受试化合物和/或二甲基亚砜(DMSO)孵育4ml 人体胎盘微粒体，最后体积为5ml。此外，该孵育混合物含有NADPH再生系统，该系统由ATP(2.48mM), NADP(0.97mM), 葡糖-6-磷酸(8.22mM), 葡糖-6-磷酸脱氢酶(0.98单位)和MgCl<sub>2</sub>(2.46mM)组成。通过加入雄烷二酮引发反应，并于37℃反应30分钟。在孵育期间，用空气使该混合物中毒。在该试验中，雄烷二酮的芳香化导致产生〔3H〕-H<sub>2</sub>O，通过用氯仿提取样品除去游离甾体来分离所得产物。用液闪烁谱仪计算样品，通过与不加抑制剂孵育的对照样品结果相对照，确定百分抑制率。

本发明化合物的作用见表 I，纵行(a)为雌激素合成50%抑制所需化合物的  $\mu\text{M}$  浓度 ( $\text{IC}_{50}$  值)。

实施例46: 体内抑制芳化酶的作用

给体重为120g的未成熟雌性Wistar大鼠皮下注射200 I.U.孕马血清促性腺激素(PMSG)。90小时后，用管饲法，按1mg/kg将溶于0.5ml 20%聚乙二醇水溶液中的受试化合物给药。对照动物只服20%聚乙二醇。服用药物或安慰剂后两个小时，将大鼠断头处死，用肝素收集动脉血。通过标准放射免疫法测量血浆雌二醇浓度。相对于对照组的回收雌二醇百分率列于表(I)纵行(b)。该表中的结果并不构成对本发明的限制，仅是举例说明式(I)范围内所有化合物的有用的药理作用。

表 I

化合物	$\text{IC}_{50}$ 值 ( $\mu\text{M}$ )	雌二醇回收率
225	0.0100	19
226	0.0067	19
227	0.0074	19
228	0.0052	-
195	0.0120	19
196	0.0110	-
197	0.0110	-
198	0.0180	-
201	0.0067	19
202	0.0071	21
203	0.0170	-
204	0.0092	19
206	0.0080	-

化合物	IC <sub>50</sub> -值 (μM)	雌二醇回收率
2	0.0160	20
4	0.0160	-
6	0.0120	-
207	0.0073	26
208	0.0110	-
7	0.0257	7
147	0.0076	21
176	0.0120	-
191	0.0234	-
179	0.0232	-
75	0.0242	27
76	0.0347	9
87	0.0269	5
89	0.0150	5
90	0.0227	5
91	0.0088	-
92	0.0087	15
15	0.0226	2
93	0.0105	8
17	0.0182	7
97	0.0131	10
99	0.0178	11
23	0.0075	-
100	0.0143	3
101	0.0174	7
102	0.0317	2
103	0.0163	5
28	0.0253	6
29	0.0159	7
30	0.0222	7
31	0.0342	8

化合物	IC <sub>50</sub> -值 (μM)	雌二醇回收率
104	0.0206	9
33	0.0246	5
105	0.0198	14
213	0.0362	-
106	0.0244	8
107	0.0141	6
108	0.0152	3
109	0.0262	-
188	0.0182	-
111	0.0143	19
113	0.0188	4
48	0.0166	6
50	0.0183	1
51	0.0222	7
115	0.0144	22
55	0.0188	3
56	0.0215	8
116	0.0249	20
64	0.0257	3
117	0.0125	9
69	0.0290	5
77	0.0176	21
220	0.0200	-
120	0.0089	-
59	0.0180	-

## D. 组合物实施例

下列配方举例说明本发明所述适于给动物和人患者系统给药的单位剂量剂型的典型药用组合物。贯穿于这些实施例所使用的“活性成份”(A.I.)涉及式(I)化合物或其药物上可以接受的酸成盐。

### 实施例47: 口服滴液

在60~80℃, 将500g A.I. 溶于0.5升2-羟基丙酸和1.5升聚乙二醇中。冷至30~40℃后, 加入35升聚乙二醇, 并充分搅拌该混合物。然后加入溶于2.5升纯水中的1750g 糖精钠溶液, 并于搅拌下加入可可香料和聚乙二醇, 使总体积达到50升, 由此得到每升含10mg A.I. 的口服滴液, 将该溶液装入适当的容器中。

### 实施例48: 口服溶液

将9g 4-羟基苯甲酸甲酯和1g 4-羟基苯甲酸丙酯溶于4升煮沸的纯水中。先将10g 2,3-二羟基丁二酸, 然后再将20g A.I.溶于3升上述溶液中。将后一溶液与前一溶液的所剩部份合并, 并加入12升丙三醇和3升70%的山梨醇。将40g 糖精钠溶于0.5升水中, 并加于2毫升山莓和2毫升鹅莓香精。将后一溶液与前一溶液合并, 并加适量的水至总体积为20升, 由此得到每茶匙剂(5ml)含20mg活性成份的口服溶液。由此得到的溶液装入适当的容器中。

### 实施例49: 胶囊剂

将20g A.I., 6g 十二烷基硫酸钠, 56g 淀粉, 56g 乳糖, 0.8g胶态二氧化硅, 1.2g硬脂酸镁一起猛烈搅拌。继之将所得混合物装入1000粒适宜的硬质胶囊中, 每粒含20mg活性成份。

### 实施例50: 薄膜包衣片

#### 片芯的制备

将100g A.I., 570g 乳糖, 200g淀粉的混合物充分混合, 并用含5g 十二烷基硫酸钠和10g 聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon-K 90<sup>®</sup>)的约200ml

水溶液湿润该混合物。将该湿性粉末混合物过筛，干燥，再过筛。然后加入100g微晶纤维素(Avicel<sup>®</sup>)和15g 氢化植物油(Sterotex<sup>®</sup>)。将所有成份充分混合，压缩成片，得到10,000片，每片含10mg活性成份。

#### 包衣：

将10g 甲基纤维素(Methocel 60HG<sup>®</sup>)溶于75ml变性乙醇中，将5g 乙基纤维基(Ethocel 22cps<sup>®</sup>)溶于150ml 二氯甲烷中，将前一溶液加到前一溶液中。然后加入75ml二氯甲烷和2.5ml 1,2,3-丙三醇。将10g 聚乙二醇溶化，并溶于75ml二氯甲烷中。将前一溶液加到前一溶液中，然后加入2.5g硬脂酸镁，5g聚乙烯吡咯烷酮和30ml浓的着色悬浮液(Opaspray K-1-2109<sup>®</sup>)并将整个溶液搅匀。在包衣装置中用由此得到的混合物给片芯包衣。

#### 实施例51：注射溶液

将1.8g 4-羟基苯甲酸甲酯和0.2g 4-羟基苯甲酸丙酯溶于约0.5升煮沸注射用水中。冷至约50℃后，边搅拌边加入4g乳酸，0.05g 丙二醇，4g A.I.。将该溶液冷至室温，并加适量的注射用水加至总体积为1升，由此得到每毫升含4mg A.I.的溶液。该溶液经过滤消毒(U.S.P. X VII p.811)并装于无菌容器中。

#### 实施例52：栓剂

将3g A.I.溶于含3g 2,3-二羟基丁二酸的25ml聚乙二醇400 溶液中。将12g 表面活性剂(SPAN<sup>®</sup>)和适量的甘油三酯(Witepsol 555<sup>®</sup>) (使总重量达300g)一起溶化。将前一溶液与前一溶液充份混合由此得到的混合物倒入37-38℃的模具中，制成100粒栓，每粒含30mg活性成份。