

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D405/10

A61K 31/4196 A61P 9/12

A61P 9/04

//(C07D405/10,30

7: 58,249: 08)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01116224.4

[43]公开日 2002年5月1日

[11]公开号 CN 1346830A

[22]申请日 1997.9.17 [21]申请号 01116224.4

分案原申请号 97198934.6

[30]优先权

[32]1996.9.18 [33]JP [31]268014/96

[71]申请人 立德化学株式会社

地址 日本富山县

[72]发明人 吉井英一 森政雄

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事

务所

代理人 李华英

权利要求书3页 说明书42页 附图页数0页

[54]发明名称 新的2,4-二氧代吡咯烷和2,4-二氧代四氢咪喃衍生物以及含有它们作为活性成分的药物

[57]摘要

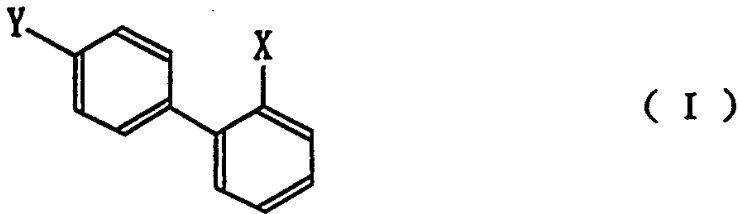
本发明涉及新的在2'-位带有(2,4-二氧代吡咯烷-5-亚基)甲基或(2,4-二氧代四氢咪喃-5-亚基)甲基作为取代基的1-(联苯-4-基)甲基-1H-1,2,4-三唑类和1-(联苯-4-基)甲基-4H-1,2,4-三唑类化合物及其盐,含有这些化合物作为活性成分的药物。这些化合物毒性低而安全性高,并可用于作为血管紧张素II拮抗剂。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

知识产权出版社出版

权 利 要 求 书

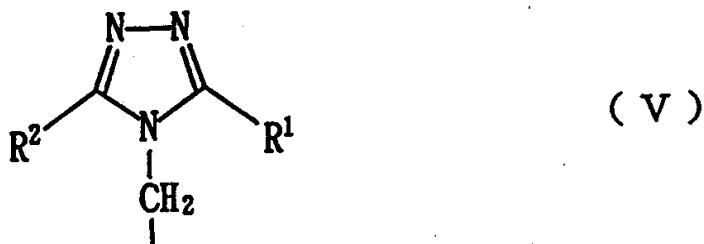
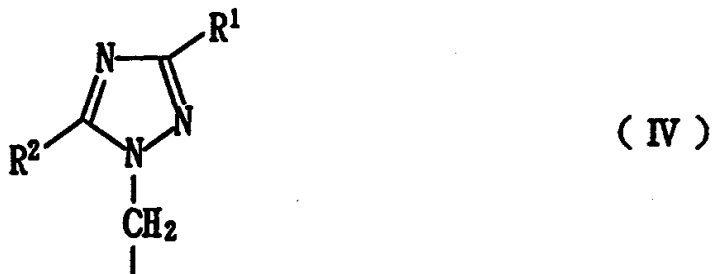
1. 一种如式(I)所示的化合物或其盐:



其中 X 为下式(III)所示基团:



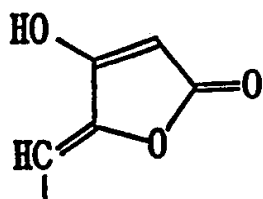
Y 是式(IV)或(V)所示基团:



R^1 和 R^2 独立地表示氢原子、含有 1 至 6 个碳原子的烷基、含有 1 至 6 个碳原子的卤代烷基、含有 3 至 6 个碳原子的环烷基、芳基、卤代芳基、芳烷基或含有至少一个选自氧原子、硫原子和氮原子的环原子的杂环基团。

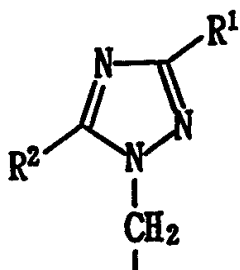
2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其中在所述式(I)中, X 是式

(III) 所示基团:



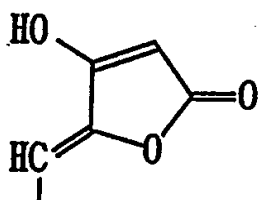
(III)

并且 Y 是式 (IV) 所示基团:



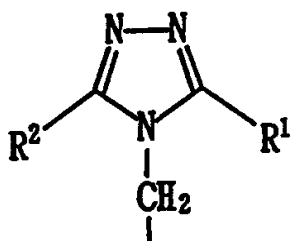
(IV)

3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其中在所述式 (I) 中, X 是式 (III) 所示基团:



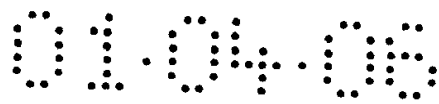
(III)

并且 Y 是式 (V) 所示基团:



(V)

4. 一种药物组合物, 该药物组合物含有治疗有效量的血管紧张素 II 受体拮抗性化合物以及可药用载体和/或稀释剂, 其中所述血管紧张素 II 受体拮抗性化合物选自权利要求 1 中式 (I) 所示化合物或其可药用盐。



5. 权利要求 1 中式 (I) 所示化合物或其可药用盐用于制备治疗循环性疾病的药物的用途。

6. 根据权利要求 5 所述的用途，其中所述循环性疾病为高血压。

7. 根据权利要求 5 所述的用途，其中所述循环性疾病为心力衰竭。



说 明 书

新的 2,4-二氧代吡咯烷和 2,4-二氧代四氢咪喃衍生物 以及含有它们作为活性成分的药物

技术领域

本发明涉及新的具有显著药理学功效的 2,4-二氧代吡咯烷衍生物和 2,4-二氧代四氢咪喃衍生物、它们的盐以及含有这些化合物作为活性成分的药物。

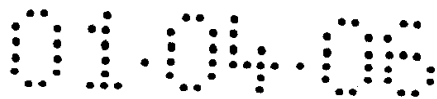
具体而言，本发明涉及新的 2'-位带有(2,4-二氧代吡咯烷-5-亚基)甲基或(2,4-二氧代四氢咪喃-5-亚基)甲基作为取代基的 1-(联苯-4-基)甲基-1H-1,2,4-三唑类和 1-(联苯-4-基)甲基-4H-1,2,4-三唑类化合物及其盐，这些化合物因具有强大的血管紧张素 II 受体拮抗作用和降低血压作用而适合作为治疗剂用于循环系统疾病，例如高血压，和/或血管紧张素 II 作用所导致的疾病，例如心脏病和肾病；本发明还涉及含有这些化合物作为活性成分的药物。

背景技术

肾素-血管紧张素系统在维持体内的全身血液稳定、激素水平以及电解质平衡中发挥着重要作用。

研究血管紧张素 II 受体拮抗剂、血管紧张素 II 转化酶抑制剂和肾素抑制剂的结果有力地表明，在高血压症状的表现机制中涉及到肾素-血管紧张素系统。血管紧张素 II 转化酶抑制剂(ACE 抑制剂)，例如卡托普利和依那普利可以有效治疗高血压或心力衰竭，并且已被广泛使用。

然而，ACE 抑制剂却对缓激肽或物质 P 的代谢途径产生影响，由此引发副作用，例如与此类肽的蓄积有关的干咳或血管水肿。另一方面，血管紧张素 II 受体拮抗剂可以只对血管紧张素 II 的作用进行抑制，因而希望减少其副作用。在血管紧张素 II 受体拮抗剂中，肽类拮抗剂，例如沙拉新与受体牢固键合，但它在人体内的半衰期短，因而不适合口



服给药 [M.A.Ondatti & D.W.Cushma, 医学化学年报 (Annual Report in Medical Chemistry), 13, 82-91].

在这样的情况下, 非肽类血管紧张素 II 受体拮抗剂虽然活性不强但也已得到开发 (美国专利 4,340,598、4,355,040)。据报导, 一系列联苯基咪唑化合物作为非肽类血管紧张素 II 受体拮抗剂极其有效并且具有选择性, 它们在口服给药时表现出降血压作用 [D.J.Carini 等人, 医学化学杂志 (J.Med.Chem.) 34, 2525-2547 (1991)]. 据建议, 联苯基 2'-位酸性基团的存在对于和血管紧张素 II 受体的键合十分重要。挑选疏水性四唑基作为酸性基团以便适于口服给药, 并且生物利用度较高, 已知 DUP-753 是 2'-位带有四唑基的联苯咪唑化合物。

咪唑吡啶 [Werner W.K.R.Mederski 等人, 医药化学杂志, 37, 1632-1645 (1994)]、苯并咪唑 [K.Kubo 等人, 医学化学杂志, 36, 1772-1784 (1993)]、喹啉 [R.H.Bradbury 等人, 医学化学杂志, 35, 4027-4038 (1992)]、吡唑 [W.T.Ashton 等人, 医学化学杂志, 36, 3595-3605 (1993)]、三唑 [W.T.Ashton 等人, 医学化学杂志, 36, 591-609 (1993)、PCT/US91/02926]、噻啶 [K.S.Atwal 等人, 医学化学杂志, 35, 4751-4763 (1993)] 和吡啶 [R.H.Bradbury 等人, 医学化学杂志, 36, 1245-1254 (1993)] 也已被作为替代构成咪唑化合物的咪唑环的结构公开。这些化合物中优选 1,2,4-三唑, 原因在于它在几何学上与咪唑环相似, G.D.Searle & Co. 在 SC-50560 中描述了具有强血管紧张素 II 受体拮抗作用的优秀化合物, 1H-1,2,4-三唑 (PCT/US91/02926)。

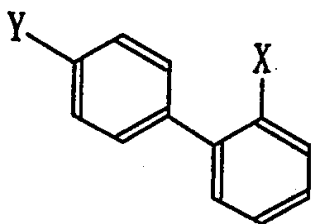
已知 2,4-二氧代吡咯烷 (也称作四胺酸 (tetramic acid)) 和 2,4-二氧代四氢呋喃 (也称作季酮酸) 是某些有生理学活性的天然产物的化学结构组成 [H.G.Henning & A.Gelbin, 杂环化学进展, 57 卷, 139 页 (1993), 学术出版公司; G.Pattenden, 有机天然产物的化学进展, 35 卷, 133 页 (1978)]. 这种杂环化合物被假定为容易与有机体键合位置内的疏水口袋吻合, 所述有机体需要带有杂环基团作为组成的物质来表现其生理学活性, 并且此类杂环化合物作为酸性组成发挥着重要的作用, 人们希望它们在血管紧张素 II 受体拮抗中具有作为 DUP-763 四唑环生物等配物的

充分可行性。

因此，本发明人合成了 2,4-二氧代吡咯烷衍生物和 2,4-二氧代氢呋喃衍生物，并且研究了这些化合物的血管紧张素 II 受体拮抗作用，发现它们是功效显著的新非肽类血管紧张素 II 受体拮抗剂，如下文所述。

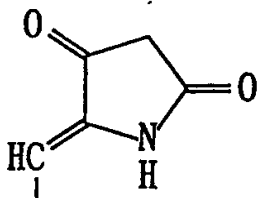
发明公开

本发明涉及下式(I)所示化合物及其盐：

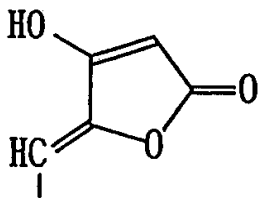


(I)

其中 X 是式(II)或(III)的基团：

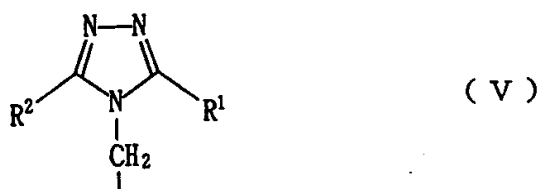
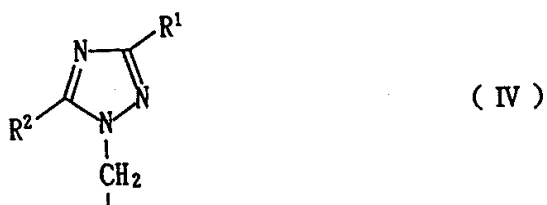


(II)



(III)

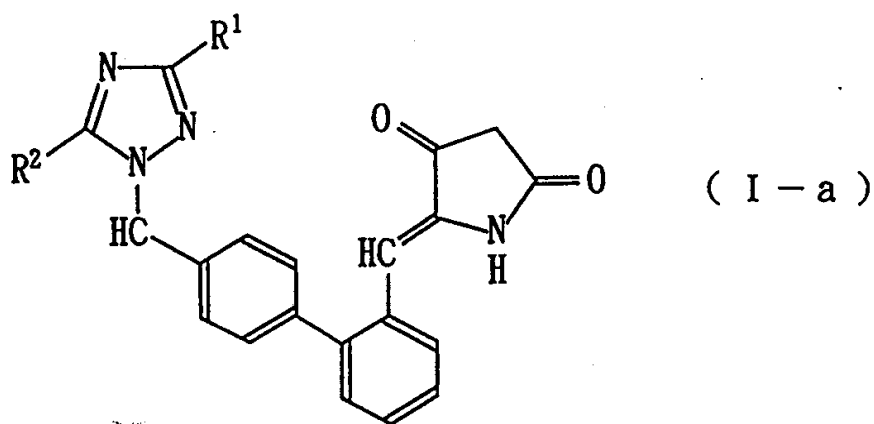
Y 是式(IV)或(V)所示基团：



R^1 和 R^2 独立地表示氢原子、含有 1 至 6 个碳原子的烷基、含有 1 至 6 个碳原子的卤代烷基、含有 3 至 6 个碳原子的环烷基、芳基、卤代芳基、芳烷基或含有至少一个选自氧原子、硫原子和氮原子的环原子的杂环基团。

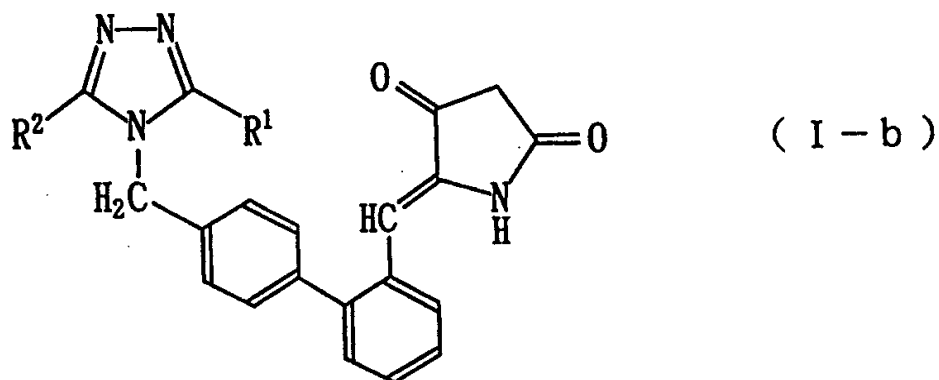
式(I)化合物是:

(1)式(I-a)化合物或其盐:



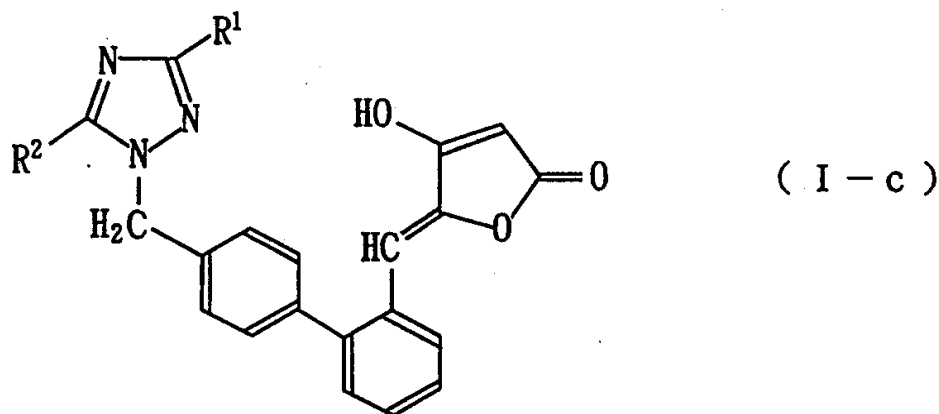
其中 X 是式(II)所示基团并且 Y 是式(IV)所示基团;

(2)式(I-b)化合物或其盐:



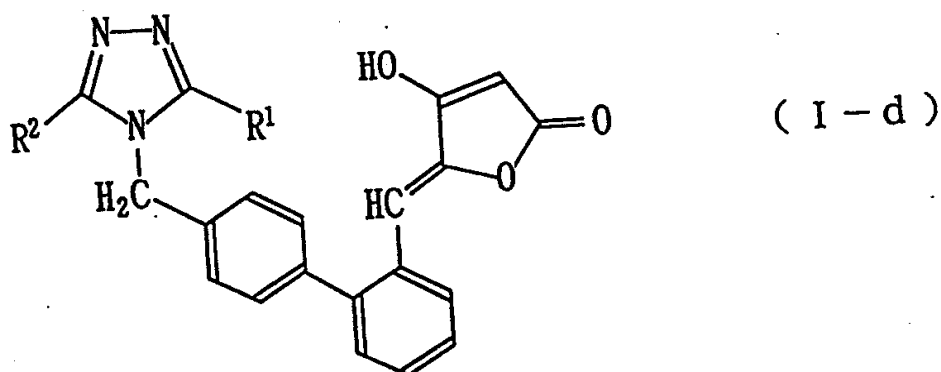
其中 X 是式(II)所示基团并且 Y 是式(V)所示基团;

(3)式(I-c)化合物或其盐:



其中 X 是式(III)所示基团并且 Y 是式(IV)所示基团;

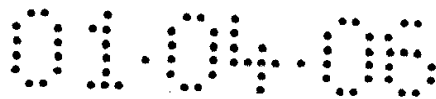
(4)式(I-d)化合物或其盐:



其中 X 是式(III)所示基团并且 Y 是式(V)所示基团;

包括在取代基定义中的、含有 1 至 6 个碳原子的烷基可以是直链或支链的烷基,例如,可取的烷基有甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基或己基。尤其是,优选烷基可例如是正丙基、异丙基或正丁基。

含有 1 至 6 个碳原子的卤代烷基是由卤原子单取代或多取代的烷基,例如,氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2,2,2-三氯乙基、2-氯乙基、2-氯乙基、2,2,2-三氯乙基、1,1-二氯乙基、1,1-二氯丙基、1,1-二氯丁基、1,1-二氯戊基或类似基团。



环烷基的例子是环丙基、环丁基、环戊基或环己基等，并且优选环丙基。

作为芳基和卤代芳基，优选苯基、2-氟苯基、4-氟苯基或类似基团；作为芳烷基，优选苯甲基或2-苯乙基等。

含有至少一个选自氧原子、硫原子或氮原子的环原子的杂环基团是咪唑基、噻吩基、吡啶基或类似基团，优选的杂环基团是咪唑-2-基、噻吩-2-基和吡啶-4-基。

作为上式(I-a)包括的具体化合物，可以提及下列化合物：

1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5-(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑；

3,5-二丙基-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑；

3,5-二异丙基-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑；

5-丁基-3-环丙基-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑；

3,5-二丁基-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑；

5-丁基-3-(1,1-二氟丙基)-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑；

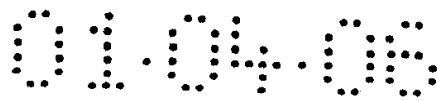
5-丁基-3-苯基-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑；

5-丁基-3-(2-苯乙基)-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑；

5-丁基-3-(4-氟苯基)-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑；

5-丁基-3-(2-氟苯基)-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑；

5-丁基-3-(4-吡啶基)-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联



苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-(2-咪喃基)-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-(噻吩-2-基)-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑。

作为属于上式(I-b)的特定化合物,可提及下列化合物:

1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑;

3,5-二丙基-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑;

3,5-二异丙基-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-环丙基-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑;

3,5-二丁基-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-(1,1-二氟丙基)-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-苯基-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑;

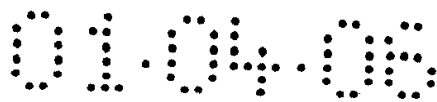
5-丁基-3-苯基-(2-苯乙基)-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-(4-氟苯基)-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-(2-氟苯基)-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-(4-吡啶基)-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-(2-咪喃基)-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]



联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-(噻吩-2-基)-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑。

作为属于式(I-c)所示的具体化合物,可以提及下列化合物:

1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-呋喃酮(furanone)-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑;

3,5-二丙基-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-呋喃酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑;

3,5-二异丙基-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-呋喃酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-环丙基-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-呋喃酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑;

3,5-二丁基-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-呋喃酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-(1,1-二氟丙基)-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-呋喃酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-苯基-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-呋喃酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-(2-苯乙基)-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-呋喃酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-(4-氟苯基)-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-呋喃酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-(2-氟苯基)-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-呋喃酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-(4-吡啶基)-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-呋喃酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-(2-呋喃基)-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-呋喃酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-(噻吩-2-基)-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-呋喃酮-5(Z)-亚基)甲基]



联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑。

作为属于式(I-d)的具体化合物,可以提及下列化合物:

1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪唑酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑;

3,5-二丙基-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪唑酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑;

3,5-二异丙基-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪唑酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-环丙基-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪唑酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑;

3,5-二丁基-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪唑酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-(1,1-二氯丙基)-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪唑酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-苯基-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪唑酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-(2-苯乙基)-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪唑酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-(4-氟苯基)-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪唑酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-(2-氟苯基)-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪唑酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-(4-吡啶基)-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪唑酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-(2-咪唑基)-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪唑酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑;

5-丁基-3-(噻吩-2-基)-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪唑酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑。

本发明中,上述化合物可以通过常规方法与生理可接受酸或碱形成

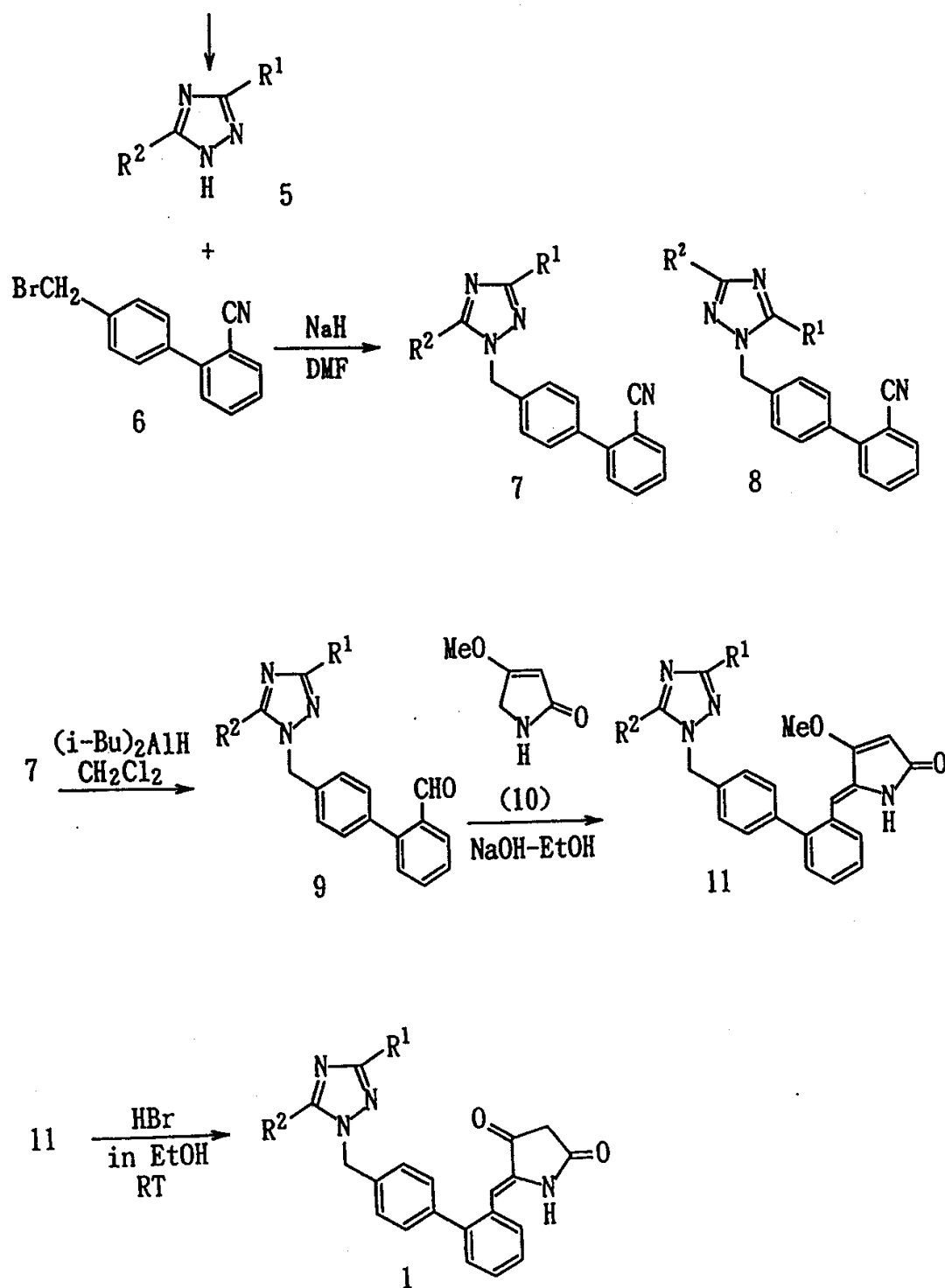
盐；例如：与无机酸成盐，如盐酸盐、硫酸盐或硝酸盐；与有机酸成盐，例如是乙酸盐、草酸盐、琥珀酸盐或马来酸盐；与碱金属成盐，例如钠盐或钾盐；或与碱土金属成盐，例如钙盐。

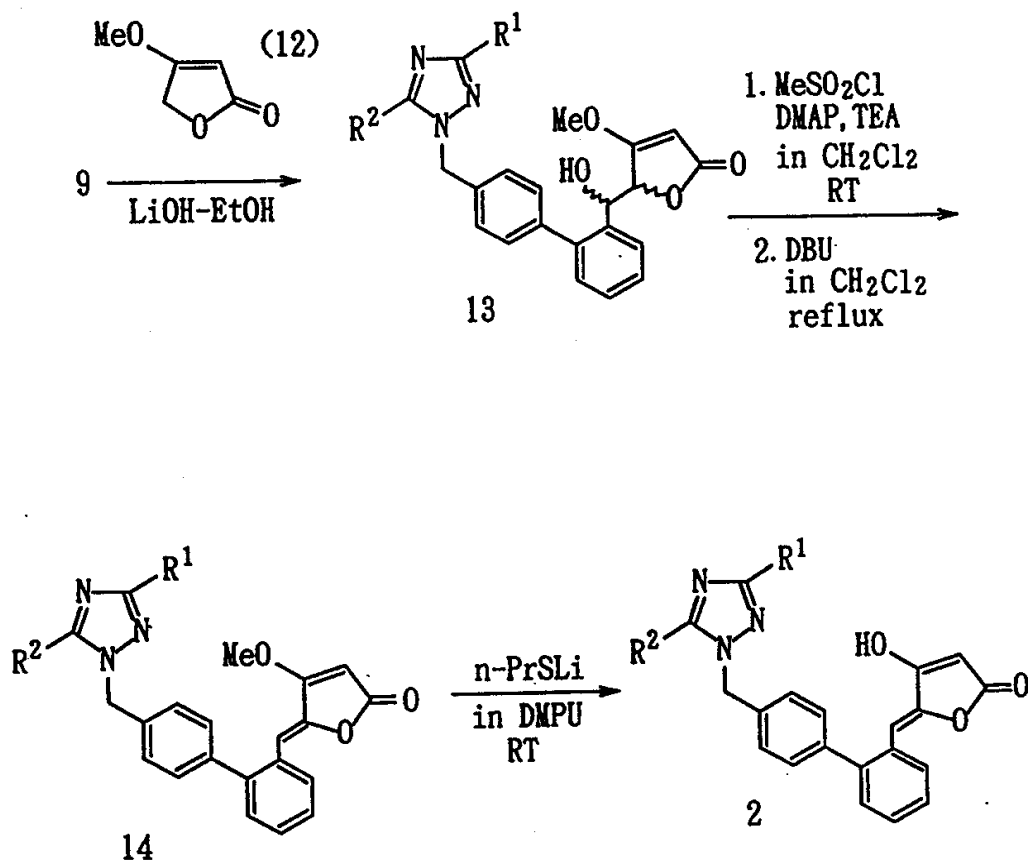
常规合成方法

本发明所述化合物可以按照，例如合成路线 I 和 II 的方法合成。在下面的描述中，化合物所带有的数字 1 至 19 分别与合成路线 I 和 II 中标有这些数字的各个化合物相对应。此外，化合物所带有的参考标记 (a) 至 (k) 也分别与包括这些参考标记的化合物相对应，参考标记的取代基 R^1 和 R^2 如下所示：

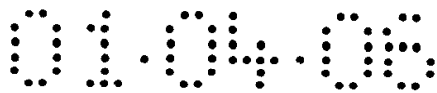
	R^1	R^2
a:	正丙基	正丙基
b:	异丙基	异丙基
c:	环丙基	正丁基
d:	正丁基	正丁基
e:	苯基	正丁基
f:	2-苯乙基	正丁基
g:	4-氟苯基	正丁基
h:	2-氟苯基	正丁基
i:	吡啶-4-基	正丁基
J:	咪喃-2-基	正丁基
k:	噻吩-2-基	正丁基

合成路线 I

 $R^1\text{-CONHNH}_2$ (3) + $R^2\text{-C(=NH)OEt}$ (4)




如路线 I 所示, 可以利用以 3,5-二-取代的-1H-1,2,4-三唑(化合物 5) 和 4-溴甲基-2'-氟基联苯(化合物 6)之间的烷基化反应作为起始反应的途径来合成本发明化合物(化合物 1 和 2)。通过加热酰脲(化合物 3)和亚氨基酸乙酯(化合物 4), 可以高收率地制得对称的和不对称的三唑类化合物(化合物 5a 至 5k)。室温下使化合物 5a 至 5k 与化合物 6 在 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)中及氯化钠的存在下反应, 得到化合物 7。不对称三唑类化合物(化合物 5c、5e 至 5h、5j 和 5k)还存在位置异构体(化合物 8)。所述位置异构体中的多数可以利用硅胶柱色谱相互分离, 而且对于各异构体立体结构的判断是基于主产物通常是化合物 7 的事实以及二维核极化效应光谱(NOESY)。无法分离的异构体是以混合物形式在随后的反应中使用。



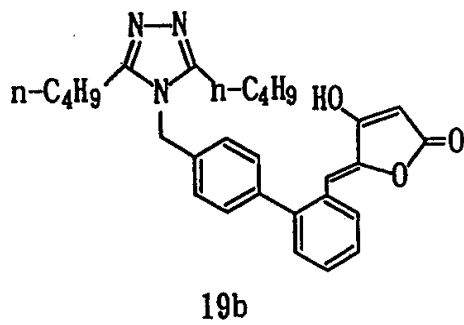
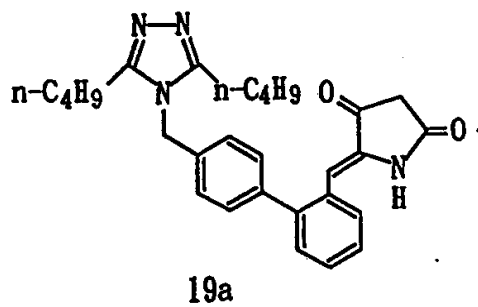
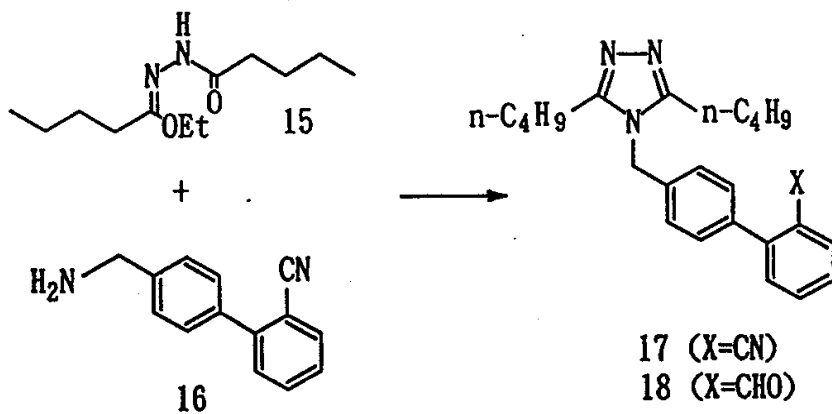
化合物 7 与二异丁基氢化铝反应得到相应的化合物 9，该化合物是目标化合物 1 和 2 共用的中间体。

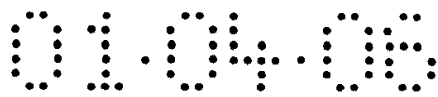
用碱处理化合物 9 和 4-甲氧基-2-吡咯烷酮(化合物 10)的乙醇溶液，得到化合物 11。对化合物 11 立体结构的测定是基于 $^1\text{H-NMR}$ 光谱中甲氧基和 5-亚基氢之间的核极化效应(NOE)。最后，用溴化氢对化合物 11 进行 O-脱甲基化处理，得到具有(Z)-5-亚基结构的目标化合物 1。

化合物 1 的季酮酸型化合物 2 是通过化合物 9 与 4-甲氧基-2-呋喃酮(化合物 12)的反应制得的。但是，与上述吡咯烷酮(化合物 10)的反应相反，通过化合物 9 和 12 的羟醛反应得到了产物(化合物 13)。该化合物被 O-甲磺酰基化，进而用 1,8-二氮杂双环[5,4,0]-十一碳-7-烯(DBU)进行脱水处理。在多数情况下，此反应获得的是化合物 14 及其(E)-异构体的混合物，但该反应的立体选择性很高(>90:10)。在室温下和 N,N'-二甲基亚丙基脲(DMPU)中，化合物 14 及其(E)-异构体通过和 2-丙硫醇锂反应进行 O-脱甲基化，生成同样的(Z)-5-亚基季酮酸(化合物 2)。从 IR 和 $^1\text{H-NMR}$ 光谱数据判定，化合物 2 具有如合成路线 1 所示的 4-羟基呋喃酮结构，而不是 2,4-二氧代结构，该化合物是其互变异构体。

由于观察到化合物 1d 和 2d 的显著血管紧张素 II 受体拮抗作用，本发明按照下列合成路线制得 4H-1,2,4-三唑化合物 19a 和 19b。关键中间体 1-(2'-氟基联苯-4-甲基)三唑(化合物 17)是通过酰肼(化合物 15)和 4-氨基甲基-2'-氟基联苯(化合物 16)的缩合制得。利用上述由化合物 7 制备化合物 1 和 2 的方法，可以从化合物 17 衍生得到所需的化合物 19a 和 19b。

合成路线 2





本发明化合物毒性低但安全性高。基于血管紧张素 II 拮抗作用，它们强有力地抑制了血管紧张素 II 引起的血管狭窄和血压升高，由此降低动物，尤其是哺乳动物，例如人、狗、猴、兔和鼠的血压。所以，这些化合物可以作为有效治疗剂用于高血压和其它基于血管紧张素 II 的疾病，特别是用于高血压(例如特发性高血压、肾性高血压或肾血管性高血压)以及循环系统的疾病(包括心力衰竭)。

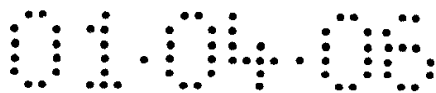
因此，本发明涉及含有治疗有效量的血管紧张素 II 受体拮抗性化合物和可药用载体和/或稀释剂的药物组合物，其中血管紧张素 II 受体拮抗性化合物选自式(I)化合物或其可药用盐。

特别是，本发明涉及含有式(I)化合物或其可药用盐的循环系统疾病治疗剂，所述循环系统疾病可例如是高血压和心力衰竭。

当用这些化合物作为药物时，它们可以口服或非肠道给药。剂量取决于疾病、症状、接受者和给药方法；但是，如果所述化合物作为用于成年人特发性高血压的药物给药时，优选每天给药 1 至 3 次，以使所给药物的总量达到口服给药约 1 至 1,000mg，而注射给药通常是 0.1 至 100mg/kg。

若此类药物被制成口服制剂的形式，可以通过常规方法在主成分中加入适当的药理学可接受赋形剂和载体，得到片剂、粉剂、颗粒剂或胶囊。本发明所用的载体包括乳糖、蔗糖、玉米淀粉、葡萄糖、纤维素、纤维素酯、淀粉粉末、糊精、果胶、明胶、阿拉伯胶、聚乙二醇、二氧化硅、滑石、硅胶、藻酸钠、柠檬酸钠、硬脂酸钠、氧化镁、磷酸钠、硫酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇和丙二醇。另外，还可以根据需要可以使用可可粉、薄荷油、芳香族酸、肉桂粉。羟丙基甲基纤维素可以作为控释成分。

若以注射剂为非肠道制剂，可以通过常规方法在主成分中视需要加入上述载体和稀释剂或溶剂，以制得静脉内、皮下或肌肉内注射剂。本发明可以采用的稀释剂和溶剂包括水、乙醇、玉米油、棉花籽油、花生油、芝麻油、苜蓿醇、生理盐水和/或多种缓冲剂、聚山梨醇酯 80、聚氧化乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯和聚乙二醇。此外，可以加入亚硫酸



钠、对羟基苯甲酸及其酯或山梨酸作为稳定剂。

完成本发明的最佳方式

本发明通过参照例、实施例、试验例以及制剂例来详细说明，当然这些例子对本发明构成限定。

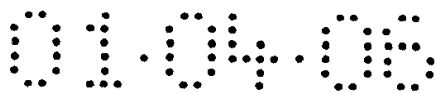
在下列实施例中，用 Yanagimoto 微熔点测定仪来测定熔点，并且所有熔点值都未经校正。用 Kugelrohr 蒸馏装置测定沸点。¹H-NMR 光谱用 Varian Gemini-300, Varian Unity plus-500 核磁共振仪测定，用四甲基硅或氯仿(δ 7.26)作为内标物。下列缩写用于表示信号裂分形式，s = 单重峰，d = 双重峰，t = 三重峰，q = 四重峰，m = 多重峰，br = 宽谱带。电子撞击质谱(EI-MS)和高分辨质谱(HR-MS)是利用 Jeol JMS-AX505HAD 进行的。用 PERKIN ELMER 1,600 傅里叶变换(FT)红外光谱分析仪进行 IR 光谱测定。柱色谱采用了 Fuji-Davison BW-200 硅胶(150-325 目)和 E.Merk 9385 硅胶 60(230-400 目)。将 E.Merk 9385 硅胶 60(230-400 目)浸渍在 1% 磷酸二氢钾水溶液中并干燥溶液得到 1% 磷酸二氢钾处理的硅胶。分析性 TLC 平板用 E.Merk 9385 硅胶 60F-254 涂层(0.25mm)。通过酯和肼的反应制得酰肼(化合物 3)，亚氨基羧酸乙酯(化合物 4)是从化合物 4 的盐酸盐获得，该盐是肼和无水氯化氢的乙醇溶液反应的产物。

(参照例 1)

合成中间体化合物 5d:

3,5-二丁基-1H-1,2,4-三唑

在氮气条件下，将化合物 3d(4.00g,34.5mmol)加入到化合物 4d(4.45g;34.5mmol)的无水乙醇溶液(150ml)中，该混合物被加热并回流。5 个小时后，向混合物中加入 4.45g(34.5mmol)化合物 4d，并在 25 小时后加入 1.12g(8.7mmol)化合物 4d，将该混合物加热 28 小时。在此加热反应后，减压下浓缩反应液，残余物进行柱色谱(硅胶 90g: 己烷/乙酸乙酯 = 3:2)，得到白色固体 5d(5.53g;收率: 85%)。



沸点 112-115 °C/0.45 托(Torr), 熔点: 42-43 °C (lit. 50.5 至 51.5 °C)(已从己烷/异丙醚中重结晶), $R_f=0.35$ (己烷/乙酸乙酯 = 1:2),

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.91 (6H, t, $J=7.6$ Hz, Me), 1.37 (4H, qt, $J=7.6$ Hz, CH_2Me), 1.71 (4H, tt, $J=7.6$ Hz, CH_2Et), 2.73 (4H, t, $J=7.6$ Hz, CH_2Pr)

元素分析: $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3$; 理论值: C: 66.26, H: 10.56, N: 23.18; 实测值: C: 66.38, H: 10.68, N: 23.24

按照与上述相同的方式可以制得其它 1H-1,2,4-三唑类化合物 5a、5b、5c、5e、5f、5g、5h、5i、5j 和 5k。它们的收率和物理性质的数值如下所列。

化合物 5a: 3,5-二丙基-1H-1,2,4-三唑

收率: 91 %, 沸点 103-106 °C/0.47Torr, 熔点: 62 °C (lit. 69 至 70 °C),

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.96 (6H, t, $J=7.5$ Hz, Me), 1.76 (4H, qt, $J=7.5$ Hz, CH_2Me), 2.71 (4H, t, $J=7.5$ Hz, CH_2Et)

元素分析: $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_3$; 理论值: C: 62.71, H: 9.87, N: 27.42; 实测值: C: 62.67, H: 9.97, N: 27.72

化合物 5b: 3,5-二异丙基-1H-1,2,4-三唑

收率: 82 %, 从异丙醚中得到无色针状结晶, 熔点 140 °C,

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (12H, d, $J=7.1$ Hz, Me), 3.08 (2H, qq, $J=7.1$ Hz, CH_2Me)

元素分析: $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_3$; 理论值: C: 62.71, H: 9.87, N: 27.42; 实测值: C: 62.82, H: 9.90, N: 27.55

化合物 5c: 5-丁基-3-环丙基-1H-1,2,4-三唑

收率: 80 %, 从异丙醚中得到无色针状结晶, 熔点: 65 °C,

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7.1$ Hz, Me), 0.90 to 0.99 (4H, m, 环丙烷 CH_2), 1.34 (2H, qt, $J=7.1$ Hz, CH_2Me), 1.66 (2H, tt, $J=7.1$ Hz, CH_2Et), 1.98 (1H, m, 环丙基 -H), 2.68 (2H, t, $J=7.1$ Hz, CH_2Pr)

元素分析: $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3$; 理论值: C: 65.42, H: 9.15, N: 25.43; 实测值: C: 65.25, H: 9.07, N: 25.35

化合物 5e: 5-丁基-3-苯基-1H-1,2,4-三唑

收率: 52 %, 从异丙醚中得到无色针状结晶, 熔点: 85 至 86 °C,

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.86 (3H, t, J=7.5 Hz, Me), 1.31 (2H, qt, J=7.5 Hz, CH₂Me), 1.69 (2H, tt, J=7.5 Hz, CH₂Et), 2.75 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂Pr), 7.37 to 7.40 (3H, m, ArH), 7.99 to 8.02 (2H, m, ArH)

元素分析: C₁₂H₁₅N₃; 理论值: C: 71.61, H: 7.51, N: 20.88; 实测值: C: 71.56, H: 7.46, N: 21.18

化合物 5f: 5-丁基-3-(2-苯乙基)-1H-1,2,4-三唑

收率: 97 %, 沸点: 141 至 144 °C/0.47Torr, 熔点: 58 至 60 °C,

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.93 (3H, t, J=7.5 Hz, Me), 1.38 (2H, qt, J=7.5 Hz, CH₂Me), 1.73 (2H, tt, J=7.5 Hz, CH₂Et), 2.75 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂Pr), 3.05 (4H, s, 苯乙基), 7.17 to 7.30 (5H, m, ArH)

元素分析: C₁₄H₁₉N₃; 理论值: C: 73.33, H: 8.35, N: 18.32; 实测值: C: 73.27, H: 8.43, N: 18.54

化合物 5g: 5-丁基-3-(4-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑

收率: 68 %, 从异丙醚中得到无色针状结晶, 熔点: 93 至 94 °C,

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.92 (3H, t, J=7.6 Hz, Me), 1.39 (2H, qt, J=7.6 Hz, CH₂Me), 1.75 (2H, tt, J=7.6 Hz, CH₂Et), 2.81 (2H, t, J=7.6 Hz, CH₂Pr), 7.11 (2H, t, J=8.8 Hz, ArH), 8.02 (2H, dd, J=8.8, 5.5 Hz, ArH)

元素分析: C₁₂H₁₄N₃F; 理论值: C: 65.74, H: 6.44, N: 19.16; 实测值: C: 65.84, H: 6.48, N: 19.39

化合物 5h: 5-丁基-3-(2-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑

收率: 79 %, 无色的油, 沸点: 208 °C 至 210 °C/0.9Torr,

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t, J=7.6 Hz, Me), 1.42 (2H, qt, J=7.6 Hz, CH₂Me), 1.78 (2H, tt, J=7.6 Hz, CH₂Et), 2.83 (2H, t, J=7.6 Hz, CH₂Pr), 7.19 (1H, t, J=7.7 Hz, ArH), 7.25 (1H, d, J=7.7 Hz, ArH), 7.41 (1H, t, J=7.7 Hz, ArH), 8.19 (1H, t, J=7.7 Hz, ArH).

元素分析: C₁₂H₁₄N₃F; 理论值: C: 65.74, H: 6.44, N: 19.16; 实测值: C: 65.64, H: 6.47, N: 19.45

化合物 5i: 5-丁基-3-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑

收率: 55 %, 从异丙醚中得到无色针状结晶, 熔点: 108 至 109 °C,

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t, J=7.6 Hz, Me), 1.42 (2H, qt, J=7.6 Hz, CH₂Me), 1.80 (2H, tt, J=7.6 Hz, CH₂Et), 2.89 (2H, t, J=7.6 Hz, CH₂Pr), 8.03 (2H, dd, J=4.5, 1.7 Hz, ArH), 8.71 (2H, dd, J=4.5, 1.7 Hz, ArH), 13.00 (1H, brs. NH)

元素分析: C₁₁H₁₄N₄; 理论值: C: 65.32, H: 6.98, N: 27.70; 实测值: C: 65.03, H: 6.84, N: 27.91

化合物 5j: 5-丁基-3-(咪喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑

收率: 95 %, 从乙酸乙酯中得到片状结晶, 熔点: 73 至 74 °C,

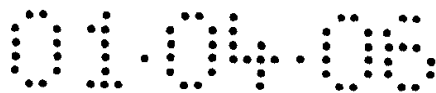
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J=7.6 Hz, Me), 1.38 (2H, qt, J=7.6 Hz, CH₂Me), 1.76 (2H, tt, J=7.6 Hz, CH₂Et), 2.83 (2H, t, J=7.6 Hz, CH₂Pr), 6.51 (1H, dd, J=3.4, 1.7 Hz, ArH), 6.99 (1H, dd, J=3.4, 0.6 Hz, ArH), 7.49 (1H, dd, J=1.7, 0.6 Hz, ArH)

元素分析: C₁₀H₁₃N₃O; 理论值: C: 62.81, H: 6.85, N: 21.97; 实测值: C: 63.01, H: 6.87, N: 22.26

化合物 5k: 5-丁基-3-(噻吩-2-基)-1H-1,2,4-三唑

收率: 74 %, 从异丙醚中得到片状结晶, 熔点: 60 至 61 °C,

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.90 (3H, t, J=7.6 Hz, Me), 1.37 (2H, qt, J=7.6 Hz, CH₂Me), 1.73 (2H, tt, J=7.6 Hz, CH₂Et), 2.79 (2H, t, J=7.6 Hz, CH₂Pr), 7.08 (1H, dd, J=5.1, 3.7 Hz, ArH), 7.34 (1H, dd,



J=5.1, 1.1 Hz, ArH), 7.64 (1H, dd, J=3.7, 1.1 Hz, ArH)

元素分析: $C_{10}H_{13}N_3S$; 理论值: C: 57.94, H: 6.32, N: 20.27; 实测值: C: 57.83, H: 6.42, N: 20.38

(参照例 2)

合成中间体化合物 7d:

3,5-二丁基-1-(2'-氟基联苯-4-基)甲基-1H-1,2,4-三唑

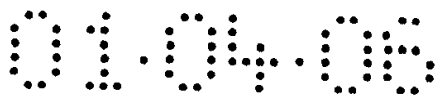
在氮气氛下将氯化钠(60 %)(96mg,2.4mmol)加入到无水 DMF(5ml)中, 将化合物 5d(0.43g,2mmol)的无水 DMF(4ml)溶液滴加至冰水浴冷却的上述混合物中。20 分钟后, 向该混合物中加入 4-溴甲基-2'-氟基联苯(化合物 6)(0.82g,3ml)的无水 DMF(4ml)溶液, 并且除去冰水浴。将该混合物在室温下搅拌 2 小时, 在反应液中加入饱和氯化铵水溶液(10ml), 随后用乙酸乙酯提取(60ml × 2)。有机相用饱和盐水洗涤(30ml × 2), 并用硫酸镁干燥。此后, 将有机相减压浓缩。残余物进行柱色谱(硅胶, 47g, 己烷/乙酸乙酯 = 1:1), 得到无色的油性物质 7d(0.63g,85%)。

Rf = 0.47(己烷/乙酸乙酯 = 1:1), IR (纯) : 2224cm^{-1} ,

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.89, 0.93 (每个 3H, t, J=7.6 Hz, Me), 1.35, 1.39 (每个 2H, qt, J=7.6 Hz, CH_2Et), 1.67, 1.73 (每个 2H, tt, J=7.6 Hz, CH_2Et), 2.96, 2.70 (每个 2H, t, J=7.6 Hz, CH_2Pr), 5.30 (2H, s, $\text{N}_1\text{-CH}_2$), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz, ArH-3, 5), 7.44 (1H, td, J=7.7 Hz, ArH-4'), 7.47 (1H, ddd, J=7.7, 1.2, 0.5 Hz, ArH-6'), 7.53 (2H, d, J=8.4, ArH-2, 6), 7.64 (1H, td, J=7.7, 1.4Hz, ArH-5'), 7.76 (1H, ddd, J=7.7, 1.4, 0.5 Hz, ArH-3'), MSm/z372 (M^+), 343, 329, 192 (基础峰)

元素分析: $C_{24}H_{28}N_4$; 理论值: C: 77.38, H: 7.58, N: 15.04; 实测值: C: 77.12, H: 7.55, N: 14.92

其它 1-(2'-氟基联苯-4-基)甲基-1H-1,2,4-三唑化合物 7a、7b、7c、7e、7f、7g、7h、7i、7j 和 7k 可以按照与上述相同的方式



制得。它们的收率以及物理性质的数值如下所列。对于位置异构体 8c 和 8e 至 8k, $^1\text{H-NMR}$ 光谱显示出 CH_2Pr 的谱峰移向低磁场 ($<0.44\text{ppm}$)。

化合物 7a: 3,5-二丙基-1-(2'-氟基联苯-4-基)甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 94%, 油状物, 元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4$: 理论值: C: 76.71, H: 7.02, N: 16.27; 实测值: C: 76.76, H: 7.06, N: 16.23

化合物 7b: 3,5-二异丙基-1-(2'-氟基联苯-4-基)甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 99%, 在异丙醚中重结晶为针状结晶, 熔点: 71 至 72 $^{\circ}\text{C}$, 元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4$: 理论值: C: 76.71, H: 7.02, N: 16.27; 实测值: C: 76.62, H: 7.25, N: 16.13

化合物 7c: 5-丁基-3-环丙基-1-(2'-氟基联苯-4-基)甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 49% (异构体化合物 7c/化合物 8c 的比例 = 60:40), 油, 元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4$: 理论值: C: 77.50, H: 6.79, N: 15.72; 实测值: C: 77.25, H: 6.82, N: 15.74

化合物 7e: 5-丁基-3-苯基-1-(2'-氟基联苯-4-基)甲基-1H-1,2,4-三唑

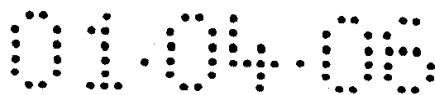
收率: 58% (异构体化合物 7e/化合物 8e 的比例 = 78:22), 从异丙醚重结晶为针状结晶, 熔点: 74 至 75 $^{\circ}\text{C}$, 元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4$: 理论值: C: 79.56, H: 6.16, N: 14.27; 实测值: C: 79.28, H: 6.12, N: 14.42

化合物 7f: 5-丁基-3-(2-苯乙基)-1-(2'-氟基联苯-4-基)甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 52% (异构体化合物 7f/化合物 8f 的比例 = 53:46), 油, 元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4$: 理论值: C: 79.97, H: 6.71, N: 13.32; 实测值: C: 79.88, H: 6.72, N: 13.09

化合物 7g: 5-丁基-3-(4-氟苯基)-1-(2'-氟基联苯-4-基)甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 91% (异构体化合物 7g/化合物 8g 的比例 = 92:8), 从异丙醚重结晶为针状结晶, 熔点: 109 至 110 $^{\circ}\text{C}$, 元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{F}$: 理论值: C: 76.08, H: 5.65, N: 13.65; 实测值: C: 75.87,



H: 5.47, N: 13.35

化合物 7h: 5-丁基-3-(2-氟苯基)-1-(2'-氟基联苯-4-基)甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 69 % (异构体化合物 7h/化合物 8h 的比例 = 89:11), 从异丙醚重结晶为针状结晶, 熔点: 81 °C, 元素分析: C₂₆H₂₃N₄F: 理论值: C: 76.08, H: 5.65, N: 13.65; 实测值: C: 76.00, H: 5.48, N: 13.39

化合物 7i: 5-丁基-3-(吡啶-4-基)-1-(2'-氟基联苯-4-基)甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 46 %, 从异丙醚重结晶为针状结晶, 熔点: 138 至 139 °C, 元素分析: C₂₅H₂₃N₅: 理论值: C: 76.31, H: 5.89, N: 17.80; 实测值: C: 76.08, H: 5.83, N: 17.74

化合物 7j: 5-丁基-3-(咪唑-2-基)-1-(2'-氟基联苯-4-基)甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 62 % (异构体化合物 7j/化合物 8j 的比例 = 70:30), 从异丙醚重结晶为针状结晶, 熔点: 77.5 至 78.5 °C, 元素分析: C₂₄H₂₂N₄O: 理论值: C: 75.37, H: 5.80, N: 14.65; 实测值: C: 75.35, H: 5.59, N: 14.72

化合物 7k: 5-丁基-3-(噻吩-2-基)-1-(2'-氟基联苯-4-基)甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 86 % (异构体化合物 7k/化合物 8k 的比例 = 88:12), 从异丙醚重结晶为针状结晶, 熔点: 73 至 74 °C, 元素分析: C₂₄H₂₂N₄S: 理论值: C: 72.33, H: 5.56, N: 14.06; 实测值: C: 72.09, H: 5.32, N: 14.06

(参照例 3)

合成中间体化合物 9d:

3,5-二丁基-1-(2'-甲酰基联苯-4-基)甲基-1H-1,2,4-三唑

在氮气条件下, 将化合物 7d(4.1g, 11mmol) 溶解在无水二氯甲烷

(80ml)中。在搅拌和冷却至-80 ℃的条件下，向该混合物中滴加二异丁基氯化铝(iso-Bu₂AlH)的 0.98M 己烷溶液(28ml,27mmol)，1 小时后，将反应液倾入醋酸(20ml)和冰(20g)的混合物中，随后加入 1N 盐酸(20ml)。搅拌 1 小时后，分离出有机相并用饱和碳酸氢钠水溶液(50ml × 2)洗涤，进而用饱和盐水(50ml × 1)洗涤。以硫酸镁干燥后，将有机相减压浓缩，残余物进行柱色谱(硅胶，90g，己烷/乙酸乙酯 = 1:1)，得到无色油性物质 9d(3.84g；收率：93%)。

Rf = 0.47(己烷/乙酸乙酯 = 1:1), IR (纯) : 1773, 1745 cm⁻¹, ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.90, 0.94 (每个 3H, t, J=7.6 Hz, Me), 1.36, 1.40 (每个 2H, qt, J=7.6 Hz, CH₂Me), 1.67, 1.74 (每个 2H, tt, J=7.6 Hz, CH₂Et), 2.69, 2.71 (每个 2H, t, J=7.6 Hz, CH₂Pr), 5.32 (2H, s, N₁-CH₂), 7.23 (2H, d, J=8.4 Hz, ArH-3, 5), 7.36 (2H, d, J=8.3 Hz, ArH-2, 6), 7.41 (1H, d, J=7.9 Hz, ArH-6'), 7.51 (1H, dd, J=7.6, 7.5 Hz, ArH-4'), 7.64 (1H, dd, J=7.9, 7.5 Hz, ArH-5'), 8.02 (1H, d, J=7.6 Hz, ArH-3'), 9.95 (1H, s, CHO), EI-MSm/z; 375 (M⁺), 346, 333 (基础峰), 195, 167, 165, HR-MSm/z; 理论值: C₂₄H₂₉N₃O (M⁺): 375, 2311; 实测值:375, 2306

从相应的腈类化合物并利用与上述相似的还原法可以制得其它 1-(2'-甲酰基联苯-4-基)甲基-1H-1,2,4-三唑化合物 9a 至 9c 和 9e 至 9k，随后进行硅胶柱色谱，以用于下步反应。

(实施例 1)

合成本发明化合物 1d:

3,5-二丁基-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑

将化合物 9d(405mg,1.08mmol)和 4-甲氧基-2(5H)-吡咯烷酮(化合物 10)(305mg,2.70mmol)溶解在无水乙醇(0.5ml)中，向该混合物中加入 1N 氢氧化钠(4ml)。室温下搅拌 1 小时后，反应液用乙酸乙酯(20ml)稀释。用水洗涤后(10ml)，该液体经硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物进行

柱色谱(硅胶, 47g, 己烷/乙酸乙酯 = 1:3), 得到无色油性物质(化合物 11d). 化合物 11 的物理性质值如下所示.

Rf = 0.24(己烷/乙酸乙酯 = 1:3), IR (纯) : 3649, 1684 cm^{-1} , $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.88, 0.93 (每个 3H, t, $J=7.4$ Hz, Me), 1.34, 1.40 (每个 2H, qt, $J=7.4$ Hz, CH_2Me), 1.67, 1.73 (每个 2H, tt, $J=7.4$ Hz, CH_2Et), 2.67, 2.70 (每个 2H, t, $J=7.4$ Hz, CH_2Pr), 3.81 (3H, s, OMe), 5.16 (1H, sH-3''), 5.30 (2H, s, $\text{N}_1\text{-CH}_2$), 6.13 (1H, s, 5'' = CH), 7.16 (2H, d, $J=8.0$ Hz, ArH-3, 5), 7.31 (2H, d, $J=8.0$ Hz, ArH-2, 6), 7.34-7.41 (3H, m, ArH-4', 5', 6') 7.51 (1H, d, $J=7.3$ Hz, ArH-3')

将化合物 11d(0.95g, 2.02mmol)溶解在甲醇(7ml)中, 向混合物中加入 47% HBr(10ml). 室温下搅拌 1 小时后, 将反应液减压浓缩. 在残余物中加入氯仿(40ml \times 3)用于提取, 有机相以水(40ml)洗涤. 经硫酸镁干燥后, 有机相被减压浓缩, 残余物进行柱色谱(1% 磷酸二氢钾处理的硅胶, 47g, 己烷/乙酸乙酯 = 1:3), 得到化合物 1d(0.21g, 23%), 该化合物是结晶状固体. 在乙酸乙酯中重结晶该化合物, 得到无色沙状结晶, 其熔点 179 至 180 $^{\circ}\text{C}$.

Rf = 0.19(己烷/乙酸乙酯 = 1:2), IR (KBr) : 3437, 1674, 1587 cm^{-1} ; (CHCl_3): 1758, 1726, 1645 cm^{-1} , $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.90, 0.94 (每个 3H, t, $J=7.5$ Hz, Me), 1.37, 1.40 (每个 2H, qt, $J=7.5$ Hz, CH_2Me), 1.69, 1.73 (每个 2H, tt, $J=7.5$ Hz, CH_2Et), 2.69, 2.70 (每个 2H, t, $J=7.5$ Hz, CH_2Pr), 3.13 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-3''}$), 5.29 (2H, s, $\text{N}_1\text{-CH}_2$), 6.43 (1H, s, 5'' = CH), 7.17 (2H, d, $J=8.1$ Hz, ArH-3, 5), 7.30 (2H, d, $J=8.1$ Hz, ArH-2, 6), 7.39-7.45 (4H, m, ArH-3', 4', 5', 6'), 8.01 (1H, s, NH).

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$; 理论值: C: 73.66, H: 7.06, N: 12.27; 实测值: C: 73.51, H: 7.05, N: 12.30

其它 1-[2'-(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑化合物 1a、1b、1c、1e、1f、1g、1h、1i、1j 和 1k 可以按照与上述相同的方式制得. 它们的收率以及物理性质的数

值如下所列。

化合物 1a: 3,5-二丙基-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 24 % (从化合物 9), 熔点: 179 至 180 °C, 片状结晶(从乙醇中获得), 元素分析: $C_{26}H_{28}N_4O_2$; 理论值: C: 72.87, H: 6.59, N: 13.07, 实测值: C: 73.14, H: 6.51, N: 13.22

1H -NMR(500MHz, $CDCl_3$)数据

三唑的 3,5-取代基: 0.96, 0.98 (每个 3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.75, 1.77 (每个 2H, qt, $J=7.6$ Hz), 2.67, 2.68 (每个 2H, t, $J=7.6$ Hz)

联苯甲基: 5.30 (2H, s), 7.17 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.37-7.48 (4H, m)

二氧代吡咯烷基: 3.12 (2H, s), 6.43 (1H, s), 8.10 (1H, s)

化合物 1b: 3,5-二异丙基-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 24 % (从化合物 9), 熔点: 141 至 142 °C, 沙状结晶(得自乙酸乙酯), 元素分析: $C_{26}H_{28}N_4O_2$; 理论值: C: 72.87, H: 6.59, N: 13.07, 实测值: C: 72.70, H: 6.30, N: 12.88

1H -NMR(500MHz, $CDCl_3$)数据

三唑的 3,5-取代基: 1.27, 1.35 (每个 6H, d, $J=6.9$ Hz), 3.01, 3.07 (每个 1H, qq, $J=6.9$ Hz)

联苯甲基: 5.33 (2H, s), 7.15 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.37-7.46 (4H, m)

二氧代吡咯烷基: 3.11 (2H, s), 6.42 (1H, s), 8.08 (1H, s)

化合物 1c: 5-丁基-3-环丙基-1-[2'-(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 23 % (从化合物 9), 熔点: 166 至 168 °C, 片状结晶(得自乙酸乙酯), 元素分析: $C_{27}H_{28}N_4O_2$; 理论值: C: 73.61, H: 6.41, N: 12.72, 实测值: C: 73.47, H: 6.33, N: 12.59

1H -NMR(500MHz, $CDCl_3$)数据

三唑的 3,5-取代基: 0.90, 0.98 (7H, m), 1.38 (2H, qt, $J=7.5$ Hz), 1.62 (tt, $J=7.5$ Hz), 1.97-2.00 (1H, m), 2.66 (2H, t, $J=7.5$)

联苯甲基: 5.26 (2H, s), 7.18 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.37-7.48 (4H, m)

二氧代吡咯烷基: 3.12 (2H, s), 6.43 (1H, s), 8.10 (1H, s)

化合物 1e: 5-丁基-3-苯基-1-[2'-(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 15 % (从化合物 9), 熔点: 180 至 181 °C, 无定形固体(得自乙酸乙酯), 元素分析: $C_{30}H_{28}N_4O_2$; 理论值: C: 75.61, H: 5.92, N: 11.76, 实测值: C: 75.50, H: 5.75, N: 11.65

1H -NMR(500MHz, $CDCl_3$)数据

三唑的 3,5-取代基: 0.92 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.41 (2H, qt, $J=7.6$ Hz), 1.73 (2H, tt, $J=7.6$ Hz), 2.77 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.37-7.46 (3H, m), 8.11 (2H, d, $J=8.2$)

联苯甲基: 5.41 (2H, s), 7.24 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.37-7.46 (4H, m)

二氧代吡咯烷基: 3.12 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.99 (1H, brs)

化合物 1f: 5-丁基-3-(2-苯乙基)-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 32 % (从化合物 9), 熔点: 188 至 189 °C, 沙状结晶(得自乙醇), 元素分析: C₃₂H₃₂N₄O₂; 理论值: C: 76.17, H: 6.39, N: 11.10, 实测值: C: 76.27, H: 6.35, N: 11.09

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃)数据

三唑的 3,5-取代基: 0.91 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.37 (2H, qt, J=7.6 Hz), 1.69 (2H, tt, J=7.6Hz), 2.70 (2H, t, J=7.6), 2.99-3.12 (4H, m), 7.14-7.47 (5H, m)

联苯甲基: 5.28 (2H, s), 7.14-7.47 (8H, m)

二氧代吡咯烷基: 3.12 (2H, s), 6.43 (1H, s), 8.16 (1H, s)

化合物 1g: 5-丁基-3-(4-氟苯基)-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 33 % (从化合物 9), 熔点: 188 至 190 °C, 针状结晶(得自乙酸乙酯/己烷), 元素分析: C₃₀H₂₇N₄O₂F; 理论值: C: 72.86, H: 5.50, N: 11.33, 实测值: C: 72.77, H: 5.35, N: 11.36

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃)数据

三唑的 3,5-取代基: 0.92 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.41 (2H, qt, J=7.6 Hz), 1.73 (2H, tt, J=7.6Hz), 2.76 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.11 (2H, t, J=8.7 Hz), 8.09 (2H, dd, J=8.7, 5.5 Hz)

联苯甲基: 5.39 (2H, s), 7.24 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.39-7.44 (4H, m)

二氧代吡咯烷基: 3.12 (2H, s), 6.43 (1H, s), 8.10 (1H, s)

化合物 1h: 5-丁基-3-(2-氟苯基)-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 22 % (从化合物 9), 熔点: 169 至 170 °C, 沙状结晶(得自乙酸乙酯/己烷), 元素分析: $C_{30}H_{27}N_4O_2F$; 理论值: C: 72.86, H: 5.50, N: 11.33, 实测值: C: 72.75, H: 5.47, N: 11.34

1H -NMR(500MHz, $CDCl_3$)数据

三唑的 3,5-取代基: 0.92 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.41 (2H, qt, $J=7.4$ Hz), 1.73 (2H, tt, $J=7.4$ Hz), 2.78 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 7.13-7.47 (3H, m), 8.06 (1H, td, $J=7.6, 2.0$)

联苯甲基: 5.44 (2H, s), 7.13-7.47 (8H, m)

二氧代吡咯烷基: 3.11 (2H, s), 6.42 (1H, s), 8.10 (1H, s)

化合物 1i: 5-丁基-3-(吡啶基-4-基)-1-[2'-[(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 13 % (从化合物 9), 熔点: 144 至 145 °C, 针状结晶(得自乙酸乙酯/己烷), 元素分析: $C_{29}H_{27}N_5O_2$; 理论值: C: 72.94, H: 5.70, N: 14.66, 实测值: C: 72.65, H: 5.80, N: 14.41

1H -NMR(500MHz, $CDCl_3$)数据

三唑的 3,5-取代基: 0.92 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 1.40 (2H, qt, $J=7.7$ Hz), 1.72 (2H, tt, $J=7.7$ Hz), 2.78 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 7.99 (2H, d, $J=5.3$ Hz), 8.68 (2H, d, $J=5.3$ Hz)

联苯甲基: 5.44 (2H, s), 7.26 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 7.35-7.42 (5H, m), 7.53 (1H, d, $J=7.3$ Hz)

二氧代吡咯烷基: 3.80 (2H, s), 6.14 (1H, s)

化合物 1j: 5-丁基-3-(咪喃-2-基)-1-[2'-(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 30 % (从化合物 9), 熔点: 169 至 170 °C, 沙状结晶(得自乙酸乙酯/己烷), 元素分析: $C_{28}H_{26}N_4O_3$; 理论值: C: 72.08, H: 5.62, N: 12.01, 实测值: C: 72.07, H: 5.57, N: 12.13

1H -NMR(500MHz, $CDCl_3$)数据

三唑的 3,5-取代基: 0.91 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.39 (2H, qt, $J=7.6$ Hz), 1.72 (2H, tt, $J=7.6$ Hz), 2.76 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 6.50 (1H, dd, $J=3.4, 1.8$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J=3.4, 0.9$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J=1.8, 0.9$ Hz)

联苯甲基: 5.40 (2H, s), 7.24 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.37-7.48 (4H, m)

二氧代吡咯烷基: 3.12 (2H, s), 6.42 (1H, s), 8.33 (1H, s)

化合物 1k: 5-丁基-3-(噻吩-2-基)-1-[2'-(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 37 % (从化合物 9), 熔点: 186 至 187 °C, 沙状结晶(得自乙酸乙酯), 元素分析: $C_{28}H_{26}N_4O_2S$; 理论值: C: 69.69, H: 5.43, N: 11.61, 实测值: C: 69.39, H: 5.40, N: 11.68

1H -NMR(500MHz, $CDCl_3$)数据

三唑的 3,5-取代基: 0.91 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.39 (2H, qt, $J=7.4$ Hz), 1.71 (2H, tt, $J=7.4$ Hz), 2.75 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J=5.2, 3.5$ Hz), 7.22-7.45 (1H, m), 7.68 (1H, dd, $J=3.5, 1.1$ Hz)

联苯甲基: 5.38 (2H, s), 7.22-7.45 (8H, m)

二氧代吡咯烷基: 3.12 (2H, s), 6.42 (1H, s), 8.12 (1H, s)



(实施例 2)

合成本发明化合物 2d: 3,5-二丁基-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪喃酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑

将化合物 9d(1.55g,4.13mmol)和 4-甲氧基-2(5H)-咪喃酮(化合物 12)(0.52g,4.56mmol)溶解在无乙醇(6.5ml)中, 向该溶液中加入 0.1N 氢氧化锂(4ml)。随后, 将该溶液在室温下搅拌 3 小时, 减压蒸除乙醇, 并且在残余物中加入乙酸乙酯(100ml × 2)进行提取。提取物用水(50ml × 2)洗涤, 硫酸镁干燥。随后减压浓缩, 得到羟醛反应产物(化合物 13d), 该产物为白色固体。将化合物 13d 溶解在无乙醇二氯甲烷(80ml)中。在搅拌和冷却至 -50 °C 的条件下, 向该溶液中加入 MeSO₂Cl(0.33ml, 4.3mmol)、二甲基氨基吡啶(0.47g,3.9mmol)和三乙胺(1.10ml,7.89mmol), 随后在 1 小时内将反应的温度逐渐升高至 -10 °C。再在反应液中加入水(40ml), 从而分离出有机相, 用饱和盐水洗涤(50ml × 2), 该混合物经硫酸镁干燥并减压浓缩, 得到 O-甲磺酰化形式的化合物 13d。将 O-甲磺酰化形式的化合物溶解在无乙醇二氯甲烷(80ml)中, 向该溶液中加入 DBU(1.20ml,8.02mmol), 进而加热并回流 20 分钟。冷却后, 在该溶液中加入水(40ml), 分离出有机相, 该有机相用饱和盐水(50ml)和水(30ml)洗涤, 硫酸镁干燥, 随后减压浓缩。¹H-NMR 的结果表明, 在残余物中, 化合物 14d 相对于其(E)-异构体的比例是 92:8。该残余物进行柱色谱(硅胶, 200g, 己烷/乙酸乙酯 = 2:3), 得到白色固体 14d(1.59g;82%,得自化合物 9d)。用乙酸乙酯-己烷重结晶, 得到无色片状结晶, 其熔点为 89.5 至 90.5 °C。化合物 14d 的物理性质数据如下所示。

Rf = 0.17(己烷/乙酸乙酯 = 2:3), IR(KBr) : 1759 cm⁻¹;
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.88, 0.94 (每个 3H, t, J=7.6 Hz, Me), 1.35, 1.40 (每个 2H, qt, J=7.6 Hz, CH₂Me), 1.66, 1.74 (每个 2H, tt,



$J=7.6$ Hz, CH_2Et), 2.70, 2.72 (每个 2H, t, $J=7.6$ Hz, CH_2Pr), 3.88 (3H, s, OMe), 5.24 (1H, s, H-3''), 5.32 (2H, s, $\text{N}_1\text{-CH}_2$), 6.18 (1H, s, 5''=CH), 7.18 (2H, d, $J=8.1$ Hz, ArH-3, 5), 7.28 (1H, dd, $J=7.6$, 1.6 Hz, ArH-6'), 7.31 (2H, d, $J=8.1$ Hz, ArH-2, 6), 7.36 (1H, ddd, $J=7.6$, 7.6, 1.4 Hz, ArH-5'), 7.41 (1H, ddd, $J=7.7$, 7.6, 1.6 Hz, ArH-4'), 8.23 (1H, dd, $J=7.7$, 1.4 Hz, ArH-3').

化合物 14d 的一种(E)-异构体的收率为 7%, 并且 $R_f = 0.27$ (己烷/乙酸乙酯 = 2:3), 其 $^1\text{H-NMR}$ 表明: 亚基上的氢的谱峰移向低磁场(0.4ppm). 通过对羟醛反应产物(化合物 13)的两步脱水, 可以得到其它的化合物 14a 至 14c 以及 14e 至 14k 的 E/Z 比例, 如下所示: 化合物 14a = 94:6, 化合物 14b = 94:6, 化合物 14c = 100:0, 化合物 14e = 93:7, 化合物 14f = 98:2, 化合物 14g = 97:3, 化合物 14h = 94:6, 化合物 14i = 94:6, 化合物 14j = 89:11, 化合物 14k = 94:6.

在氮气氛下, 将化合物 14d(1.24g, 2.63mmol)溶解在无水 DMPU(6ml)中, 并用冰冷却该溶液, 搅拌下加入正丙基硫化锂($n\text{-PrSLi}$)(15ml, 5.40mmol)的 0.36M DMPU 溶液. 将反应液在室温下搅拌 0.5 小时, 在用冰冷却的条件下加入水(100ml), 随后该液体用乙酸乙酯(50ml)洗涤. 用 10% 盐酸将水相调至酸性($\text{pH} = 2$), 用乙酸乙酯(50ml \times 2)提取. 该提取液用水(50ml \times 3)洗涤, 硫酸钠干燥. 减压蒸除溶剂, 得到化合物(Z)2d(0.92g, 77%), 该化合物为白色固体. 用乙酸乙酯重结晶, 得到无色片状结晶, 其熔点为 168 至 169 $^\circ\text{C}$. 化合物 2d 的物理性质数值如下所示.

IR (KBr) : 3411, 1767, 1601 cm^{-1} ; (CHCl_3): 1752, 1598 cm^{-1} , $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.70, 0.90 (每个 3H, t, $J=7.5$ Hz, Me), 1.20, 1.35 (每个 2H, qt, $J=7.5$ Hz, CH_2Me), 1.47, 1.67 (每个 2H, tt, $J=7.5$ Hz, CH_2Et), 2.64, 2.68 (每个 4H, m, CH_2Pr), 4.98 (1H, s, H-3''), 5.33 (2H, s, $\text{N}_1\text{-CH}_2$), 6.24 (1H, s, 5''=CH), 7.25-7.47 (7H, m, ArH-2, 3, 5, 6, 4', 5', 6'), 8.33 (1H, dd, $J=7.7$, 1.1 Hz, ArH-3').

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$; 理论值: C: 73.50, H: 6.83, N: 9.18; 实测值: C: 73.43, H: 6.73, N: 9.27



此外,当化合物(E)-14d按照上述方式进行O-脱甲基化时,它可以异构化为唯一的化合物(Z)2d.

其它 1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪喃酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑化合物 2a、2b、2c、2e、2f、2g、2h、2i、2j 和 2k 可以按照与上述相同的方式制得. 它们的收率以及物理性质的数值如下所列.

化合物 2a: 3,5-二丙基-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪喃酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 40 % (从化合物 9), 熔点: 160 至 161 °C, 片状结晶(得自乙酸乙酯), 元素分析: $C_{26}H_{27}N_3O_3$; 理论值: C: 72.71, H: 6.34, N: 9.78, 实测值: C: 72.65, H: 6.21, N: 9.52

1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$)数据

三唑的 3,5-取代基: 0.74, 0.93 (每个 3H, t, $J=7.5$ Hz),
1.51, 1.72 (每个 2H, qt, $J=7.5$ Hz), 2.64, 2.65 (每个 2H, t, $J=7.5$ Hz)
联苯甲基: 5.34 (2H, s), 7.28-7.47 (7H, m), 8.33 (1H, d, $J=8.2$ Hz)
季酮酸基: 4.96 (1H, s), 6.21 (1H, s)

化合物 2b: 3,5-二异丙基-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪喃酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 20 % (从化合物 9), 熔点: 191 至 193 °C, 片状结晶(得自乙酸乙酯), 元素分析: $C_{26}H_{27}N_3O_3$; 理论值: C: 72.71, H: 6.34, N: 9.78, 实测值: C: 72.63, H: 6.27, N: 9.73

1H -NMR(500MHz, $CDCl_3$)数据

三唑的 3,5-取代基: 1.07, 1.28 (每个 6H, d, $J=6.9$ Hz),
2.98, 3.05 (每个 1H, qq, $J=6.9$ Hz)
联苯甲基: 5.37 (2H, s), 7.27 (2H, d, $J=8.2$ Hz),
7.31-7.45 (5H, m), 8.32 (1H, d, $J=8.2$ Hz)



季酮酸基: 4.89 (1H, s), 6.15 (1H, s)

化合物 2c: 5-丁基-3-环丙基-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪喃酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 31 % (从化合物 9), 熔点: 168 至 170 °C, 片状结晶(得自乙酸乙酯), 元素分析: $C_{27}H_{27}N_3O_3$; 理论值: C: 73.45, H: 6.61, N: 9.52, 实测值: C: 73.35, H: 6.26, N: 9.41

1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$)数据

三唑的 3,5-取代基: 0.71 (3H, J=7.4 Hz), 0.95 (2H, m), 1.23 (2H, qt, J=7.4 Hz), 1.46 (2H, tt, J=7.4 Hz), 1.90-1.97 (1H, m), 2.63 (2H, t, J=7.4 Hz)

联苯甲基: 5.29 (2H, s), 7.25-7.47 (7H, m), 8.32 (1H, d, J=7.1 Hz)

季酮酸基: 5.03 (1H, s), 6.23 (1H, s)

化合物 2e: 5-丁基-3-苯基-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪喃酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑

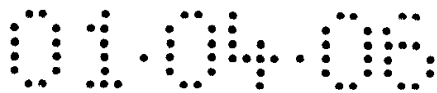
收率: 22 % (从化合物 9), 熔点: 188 至 189 °C, 针状结晶(得自乙酸乙酯), 元素分析: $C_{30}H_{27}N_3O_3$; 理论值: C: 75.45, H: 5.70, N: 8.80, 实测值: C: 75.18, H: 5.78, N: 8.96

1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$)数据

三唑的 3,5-取代基: 0.68 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.24 (2H, qt, J=7.4 Hz), 1.49 (2H, tt, J=7.4 Hz), 2.70 (2H, t, J=7.4 Hz), 7.30-7.47 (3H, m), 7.91-7.95 (2H, m)

联苯甲基: 5.44 (2H, s), 7.30-7.47 (7H, m), 8.33 (1H, d, J=8.2 Hz)

季酮酸基: 4.91 (1H, s), 6.27 (1H, s)



化合物 2f: 5-丁基-3-(2-苯乙基)-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪喃酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 31 % (从化合物 9), 熔点: 184 至 185 °C, 沙状结晶(得自乙醇), 元素分析: C₃₂H₃₁N₃O₃; 理论值: C: 76.02, H: 6.18, N: 8.31, 实测值: C: 75.88, H: 6.06, N: 8.33

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃)数据

三唑的 3,5-取代基: (P34-1) 0.89 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.35 (2H, qt, J=7.5 Hz), 1.66 (2H, tt, J=7.5 Hz), 2.71 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.96-3.11

(4H, m), 7.12-7.44 (5H, m)

联苯甲基: 5.33 (2H, s), 7.12-7.44 (7H, m), 8.20 (1H, dd, J=8.5, 1.4 Hz)

季酮酸基: 5.14 (1H, s), 6.24 (1H, s)

化合物 2g: 5-丁基-3-(4-氟苯基)-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪喃酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 21 % (从化合物 9), 熔点: 175 至 176 °C, 片状结晶(得自乙酸乙酯/己烷), 元素分析: C₃₀H₂₆N₃O₃F; 理论值: C: 72.71, H: 5.29, N: 8.48, 实测值: C: 72.84, H: 5.29, N: 8.53

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃)数据

三唑的 3,5-取代基: 0.70 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.22 (2H, qt, J=7.5 Hz), 1.50 (2H, tt, J=7.5 Hz), 2.71 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.08 (2H, t, J=8.7 Hz), 7.92 (2H, dd, J=8.7, 5.6 Hz)

联苯甲基: 5.43 (2H, s), 7.47 (7H, m), 8.31 (1H, dd, J=7.1, 1.1 Hz)

季酮酸基: 4.92 (1H, s), 6.26 (1H, s)

化合物 2h: 5-丁基-3-(2-氟苯基)-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪喃酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 23 % (从化合物 9), 熔点: 184 至 185 °C, 针状结晶(得自



乙酸乙酯), 元素分析: $C_{30}H_{26}N_3O_3F$; 理论值: C: 72.71, H: 5.29, N: 8.48, 实测值: C: 72.41, H: 5.15, N: 8.56

1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$)数据

三唑的 3,5-取代基: 0.70 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.23 (2H, qt, $J=7.6$ Hz), 1.52 (2H, tt, $J=7.6$ Hz), 2.73 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.13-7.46 (3H, m), 7.85 (1H, td, $J=7.4, 1.5$ Hz)

联苯甲基: 5.47 (2H, s), 7.13-7.46 (7H, m), 8.31 (1H, dd, $J=7.1, 1.1$ Hz)

季酮酸基: 4.88 (1H, s), 6.24 (1H, s)

化合物 2j: 5-丁基-3-(咪喃-2-基)-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪喃酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 10 % (从化合物 9), 熔点: 172 至 173 $^{\circ}C$, 沙状结晶(得自乙醇), 元素分析: $C_{28}H_{25}N_3O_4$; 理论值: C: 71.93, H: 5.39, N: 8.99, 实测值: C: 71.79, H: 5.36, N: 9.03

1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$)数据

三唑的 3,5-取代基: 0.90 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.38 (2H, qt, $J=7.6$ Hz), 1.71 (2H, tt, $J=7.6$ Hz), 2.79 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J=3.5, 1.6$ Hz), 6.94 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=1.6$ Hz)

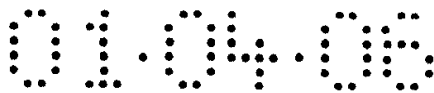
联苯甲基: 5.45 (2H, s), 7.28-7.43 (7H, m), 8.20 (1H, dd, $J=7.7, 1.7$ Hz)

季酮酸基: 5.14 (1H, s), 6.23 (1H, s), 12.01 (1H, s)

化合物 2k: 5-丁基-3-(噻吩-2-基)-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪喃酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-1H-1,2,4-三唑

收率: 27 % (从化合物 9), 熔点: 179 至 180 $^{\circ}C$, 沙状结晶(得自乙醇), 元素分析: $C_{28}H_{25}N_3O_3S$; 理论值: C: 69.54, H: 5.21, N: 8.69, 实测值: C: 69.27, H: 5.22, N: 8.60

1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$)数据



三唑的 3,5-取代基: 0.90 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.39 (2H, qt, J=7.6 Hz), 1.69 (2H, qt, J=7.6 Hz), 2.77 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J=5.2, 3.6 Hz), 7.27-7.43 (1H, m) 7.66 (1H, dd, J=3.6, 1.1 Hz)

联苯甲基: 5.42 (2H, s), 7.27-7.43 (7H, m), 8.22 (1H, dd, J=7.4, 1.4 Hz)

季酮酸基: 5.14 (1H, s), 6.24 (1H, s), 11.90 (1H, s)

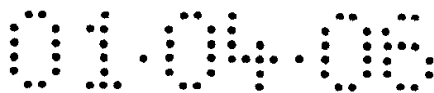
(参照例 4)

合成中间体化合物 17 : 3,5-二丁基-1-(2'-氟基联苯-4-基)甲基-4H-1,2,4-三唑

在氮气氛下,将化合物 4d 的氢氯化物(2.99g,18.1mmol)溶解在无水乙醇(30ml)中。在搅拌和冷却在 -10 °C 的条件下,将化合物 3d(2.16g,18.6mmol)的无水乙醇(70ml)溶液在 15 分钟内滴加到上述溶液中,随后将温度升高至 0 °C。将该溶液封闭并在 5 °C 下储存 3 天。滤出沉淀并在减压下浓缩。残余物进行柱色谱(硅胶, 80g, 乙酸乙酯),得到化合物 15(2.90g, 70%),该化合物是白色固体。Rf=0.21(乙酸乙酯)

在氮气氛下,将化合物 15(2.01g,8.81mmol)溶解在无水乙醇(20ml)中,向该溶液中加入化合物 16(1.41g,6.78mmol),随后在 45 至 50 °C 下加热 2 小时并且再在 70 °C 下加热 21 小时。减压浓缩该反应液,残余物进行柱色谱(硅胶, 80g, 乙酸乙酯/甲醇 = 10:1),得到化合物 17(2.20g,87%),该化合物为无色且油性。

Rf = 0.23(乙酸乙酯/甲醇 = 10:1) IR (纯) : 2224 cm⁻¹,
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.89 (6H, t, J=7.6 Hz, Me), 1.38 (4H, qt, J=7.6 Hz, CH₂Me), 1.70 (4H, tt, J=7.6 Hz, CH₂Et), 2.65 (4H, t, J=7.6 Hz, CH₂Pr), 5.11 (2H, s, N₁-CH₂), 7.00 (2H, d, J=8.3 Hz, ArH-3, 5), 7.47 (1H, td, J=7.6, 1.2 Hz, ArH-4'), 7.48 (1H, dd, J=7.6, 1.2 Hz, ArH-6'), 7.55 (2H, d, J=8.3 Hz, ArH-2, 6), 7.66 (1H, td, J=7.6, 1.5Hz, ArH-5'), 7.70 (1H, dd, J=7.6, 1.5 Hz, ArH-3')



元素分析: $C_{24}H_{28}N_4$; 理论值: C: 77.38, H: 7.58, N: 15.04; 实测值: C: 77.44, H: 7.87, N: 15.28

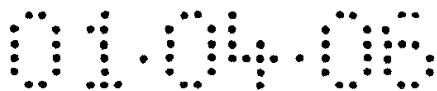
(实施例 3)

合成本发明化合物 19a: 3,5-二丁基-1-[2'-(2,4-二氧代吡咯烷-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑

在氮气氛下, 将化合物 17(480mg, 1.29mmol)溶解在无水二氯甲烷中, 随后, 在搅拌和冷却在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的条件下, 向该混合物中滴加二异丁基氯化铝(iso-Bu₂AlH)(3.46ml, 3.22mmol)的 0.98M 己烷溶液, 并且于 1 小时后, 将反应液倾入醋酸(2.5ml)和冰(3.4g)的混合物中, 再加入 1N 盐酸(4.2ml)。将该混合物搅拌 4 小时后, 分离有机相, 用饱和碳酸氢钠水溶液(40ml × 2)和饱和盐水(40ml × 2)洗涤, 用硫酸镁干燥, 减压浓缩。残余物进行柱色谱(硅胶, 16g, 乙酸乙酯/甲醇 = 10:1), 得到化合物 18, 该化合物无色且油性。化合物 18 的物理性质数值如下所示。

Rf = 0.39(乙酸乙酯/甲醇 = 10:1), IR (纯) : 1693 cm^{-1} ,
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.87 (6H, J=7.6 Hz, Me), 1.37 (4H, qt, J=7.6 Hz, CH₂Me), 1.70 (4H, tt, J=7.6 Hz, CH₂Et), 2.65 (4H, t, J=7.6 Hz, CH₂Pr), 5.12 (2H, s, N₁-CH₂), 7.05 (2H, d, J=7.9 Hz, ArH-3, 5), 7.36 (2H, d, J=7.9 Hz, ArH-2, 6), 7.39 (1H, dd, J=7.5, 0.5 Hz, ArH-6'), 7.51 (1H, td, J=7.5, 0.5 Hz, ArH-4'), 7.64 (1H, t, J=7.5 Hz, ArH-5'), 8.01 (1H, d, J=7.5 Hz, ArH-3'), 9.93 (1H, s, CHO)

用 HBr 对从化合物 18(570mg, 1.54mmol)与化合物 10(440mg, 3.85mmol)反应得到的羟醛反应产物进行 O-脱甲基化, 而化合物 1d 正是在这种脱甲基化反应中从化合物 9d 制得。通过在乙酸乙酯/异丙醚中重结晶, 得到淡黄色针状结晶的化合物 19a, 其收率为 33%, 熔点 185 至 186 °C, Rf=0.15(乙酸乙酯/甲醇 = 10:1),



IR (KBr) : 3206, 1682 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (6H, t, $J=7.6$ Hz, Me), 1.39 (4H, qt, $J=7.6$ Hz, CH_2Me), 1.71 (4H, tt, $J=7.6$ Hz, CH_2Et), 2.65 (4H, t, $J=7.6$ Hz, CH_2Pr), 3.13 (2H, s, CH_2-3''), 5.10 (2H, s, N_1-CH_2), 6.39 (1H, s, $5'' = \text{CH}$), 6.99 (2H, d, $J=8.3$ Hz, ArH-3, 5), 7.30 (2H, d, $J=8.3$ Hz, ArH-2, 6), 7.40-7.48 (4H, m, ArH-3', 4', 5', 6'), 8.09 (1H, s, NH),
元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$; 理论值: C: 73.66, H: 7.06, N: 12.27; 实测值: C: 73.79, H: 6.98, N: 12.23

(实施例 4)

合成本发明化合物 19b: 3,5-二丁基-1-[2'-[(4-羟基-2(5H)-咪喃酮-5(Z)-亚基)甲基]联苯-4-基]甲基-4H-1,2,4-三唑

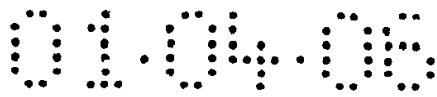
利用上述从化合物 9d 制备化合物 2d 的反应, 使化合物 18 与化合物 12 进行反应以制得化合物 19b, 其收率为 20%。通过在乙酸乙酯/二氯甲烷中重结晶, 得到其针状结晶, 熔点: 166 至 168 $^{\circ}\text{C}$,

IR (KBr) : 1760 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.83 (6H, t, $J=7.5$ Hz, Me), 1.34 (4H, qt, $J=7.5$ Hz, CH_2Me), 1.65 (4H, tt, $J=7.5$ Hz, CH_2Et), 2.69 (4H, t, $J=7.5$ Hz, CH_2Pr), 5.13 (2H, s, N_1-CH_2), 5.29 (1H, s, H-3''), 6.17 (1H, s, $5'' = \text{CH}$), 7.08 (2H, d, $J=8.2$ Hz, ArH-3, 5), 7.30 (1H, dd, $J=7.5, 1.4$ Hz, ArH-6'), 7.36 (1H, td, $J=7.5, 1.4$ Hz, ArH-4'), 7.41 (2H, d, $J=8.2$ Hz, ArH-2, 6), 7.43 (1H, td, $J=7.5, 1.5$ Hz, ArH-5'), 8.32 (1H, dd, $J=7.5, 1.5$ Hz, ArH-3'),
元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$; 理论值: C: 73.50, H: 6.83, N: 9.18; 实测值: C: 73.54, H: 6.76, N: 9.98

(药物试验例)

试验例 1: 对血管紧张素 II 和血管紧张素 II 受体的结合抑制作用

改进 Cox 等人(生化药理学 33, 4057-4064(1984))所述的方法以进行血管紧张素 II 受体的结合抑制试验。将本发明化合物(10^{-5}M 至 10^{-9}M) 和 ^3H 标记的血管紧张素 II (10^{-9}M) 加入到由兔的肾上腺制得的部分血管紧张素 II 受体膜(0.57mg/ml)中, 并且在 30 $^{\circ}\text{C}$ 下 20 分钟内使其于



20mM Tris HCl 缓冲液(pH: 7.0)中反应, 终体积为 540 μ l, 所述 Tris HCl 缓冲液中含有 120mM 氯化钠、5mM EDTA、0.1mM PMSF 和 0.2% BSA。随后, 使反应液快速通过一个滤器(Whatman GF/B), 再用 4ml 冰冷却的缓冲液将该滤器洗涤 3 次。用液体闪烁计数器测定滤器上所捕获的、与受体相结合的 ^3H 标记血管紧张素 II 的放射活性。评估本发明化合物对血管紧张素 II 受体的结合抑制活性, 这是基于置换总量 50 % 特异性结合的 ^3H 标记血管紧张素 II 时所需的浓度(IC 50)。结果如表 1 所示。

试验例 2: 用豚鼠主动脉片对血管紧张素 II 诱发的血管狭窄的抑制作用

在雄性 Hartly 豚鼠(350 至 400g)的头部挫出伤口并自颈总动脉放出血液至其死亡。豚鼠死亡后立刻取出胸主动脉, 从该主动脉上切取宽 2 至 3mm、长 20 至 25mm 的螺旋状样品, 并悬浮在位于 Magnus 管内的 4.5ml Krebs-Henseleit(K-H)液(120mM NaCl、4.7mM KCl、4.7mM MgSO₄、1.2mM KH₂PO₄、2.5mM CaCl₂、25mM NaHCO₃和 10mM 葡萄糖)中。将 Magnus 管内的 K-H 液保持在 37 $^{\circ}$ C, 同时将由 95 % O₂ 和 5 % CO₂ 组成的混合气连续泵入溶液内。首先, 在样品上施加 1g 的初始张力, 随后坚持该张力约 30 分钟, 并在溶液内加入 45 μ l 的 4M KCl 溶液以引起收缩。当收缩达到稳定后进行洗涤以替代 K-H 液。进而, 在样品静置 30 分钟后, 加入 45 μ l DMSO 作为溶剂以使样品孵育 15 分钟, 并且加入 45 μ l 血管紧张素 II 溶液(3×10^{-8} M)以诱发收缩。重复该操作过程 3 次, 以 100 % 的收缩作用作为平均值。进而通过洗涤来稳定样品。此后, 对用溶剂 DMSO 配制成不同浓度(3×10^{-5} 至 10^{-7} M)的各试验化合物溶液的 45 μ l 样品进行与上述相同的操作, 以便观察它们对于血管紧张素 II 收缩血管的抑制作用。收缩反应通过等刻度压力传感器(TB-651T, 日本光电子学)记录在记录仪(RTA-1100, JP 光电子学)上。用 IC 50 评估试验化合物的血管紧张素 II 抑制作用。结果列于表 1 中。

用大鼠测定化合物对血管紧张素 II 引起的血压增加的抑制作用

选用雄性 SD 大鼠(年龄: 11 周; 310 至 330g), 并在仲丁硫巴比妥的麻醉下将内置插管安放在股动脉和腔静脉内. 将动脉内插管与压力传感器连接以通过载波放大器(AP-601G 日本光电子学)并利用多种波动描记器系统(RM-6000 日本光电子学)记录血压. 在对试验化合物进行测定前, 用规则脉插管给予 100ng/kg 当量的血管紧张素 II (50 μ l 取自大鼠的血清溶液), 以检测血压的升高反应. 30 分钟后, 用规则脉插管给予 1mg/kg 当量的试验化合物(50 μ l 取自大鼠的血清溶液), 并且在随后的 5 分钟和 60 分钟时同样给予血管紧张素 II, 从而测出相应的血压升高反应. 以单独加入血管紧张素 II 时产生的血压升高反应作为 100% 的参比值, 用于测定试验化合物的血压升高抑制率. 结果如表 1 所示.

试验例 4: 利用雄性 ICR 小鼠的毒性试验

用表 1 中化合物 1d 和 2d 的悬浮液进行一次性毒理学试验(One time's toxicity test), 所述悬浮液含有 0.1% 羧甲基纤维素, 其中, 随后将所述化合物以 250mg/kg、500mg/kg 和 1,000mg/kg 口服给予五周龄雄性 ICR 小鼠(体重: 24 至 32g, 每组 5 只), 其中给药后 21 天内观察试验小鼠. 其结果是, 在各给药组中, 接受任何一种试验化合物给药的小鼠都未死亡. 此外, 所有小鼠都表现出生理性的体重变化, 在观察阶段结束后解剖动物, 小鼠未出现异常.

(制剂例)

胶囊

将 100mg 粉化活性组分、150mg 乳糖、50mg 微晶纤维素和 10mg 硬脂酸镁混合在一起, 将混合物制粒, 封装在标准明胶胶囊内, 制得各活性组分的胶囊.

片剂

将 100mg 粉化活性组分、100mg 乳糖、50mg 淀粉粉末、140mg 微晶纤维素和 10mg 硬脂酸镁混合在一起, 将混合物制粒, 采用常规方法制备各活性组分的片剂.

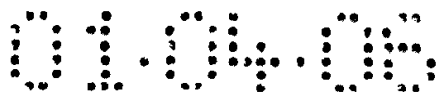
注射剂

将 1.0 重量%粉化活性组分、10 体积%丙二醇和适量的非肠道用组分溶解在注射用蒸馏水中，并且将溶液封装在安瓿内，从而制得各活性组分的注射剂。整个制备过程在无菌条件下进行。

表 1

化合物 编号	受体结合 抑制作用 IC ₅₀ (μ M)	血管收缩 抑制作用 IC ₅₀	对血管紧张素 II 引起的血压升高的抑制作用(1mg/kg, 静脉内)	
			给药后 5 分钟	给药后 60 分钟
1a	0.22	>300	++a)	-a)
1b	>7.0	>300	NTa)	NT
1c	2	>300	NT	NT
1d	0.13	1.4	+++a)	++
1e	>6.3	>300	NT	NT
1f	0.15	87.9	++	++
1g	>6.1	>300	NT	NT
1h	4.5	>300	NT	NT
1i	>6.3	>300	NT	NT
1j	2.2	>300	NT	NT
1k	4.2	>300	NT	NT
19a	8	>300	NT	NT
2a	0.11	16.9	++	-
2b	0.93	>300	NT	NT
2c	0.15	>300	+a)	-
2d	0.046	4.5	++	+
2e	0.18	154.1	++	++
2f	0.011	>300	++	-
2g	0.69	>300	NT	NT
2h	0.27	220	+	-
2j	0.28	>300	-	-
2k	0.31	>300	+	-
19b	0.68	>300	NT	NT

a) NT=没有进行测试, +++ \geq 70%, 70% $>$ ++ \geq 30%, 30% $>$ + \geq 10%, 10% $>$ -



本发明化合物毒性低但安全性高。基于对血管紧张素 II 的拮抗作用，它们可以抑制血管紧张素 II 引起的血管狭窄和血压升高，由此降低动物，尤其是哺乳动物，例如人、狗、猴、兔和鼠的血压。所以，这些化合物可以作为有效治疗剂用于高血压和其它由血管紧张素 II 诱发的疾病；特别是用于高血压，例如特发性高血压、肾性高血压或肾血管性高血压；以及循环系统的疾病，包括心力衰竭。