

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 98804523.0

C07D401/04

C07D403/04

C07F 7/08

A61K 31/415

A61K 31/44

A61K 31/505

[45] 授权公告日 2005 年 7 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1211381C

[22] 申请日 1998.4.17 [21] 申请号 98804523.0

[30] 优先权

[32] 1997.4.24 [33] US [31] 60/044,252

[86] 国际申请 PCT/US1998/007910 1998.4.17

[87] 国际公布 WO1998/047892 英 1998.10.29

[85] 进入国家阶段日期 1999.10.25

[71] 专利权人 奥索·麦克尼尔药品公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 S·A·贝尔斯 E·马洛伊

M·P·瓦希特 W·吴

审查员 杨 轶

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

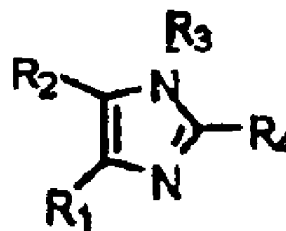
代理人 关立新 杨九昌

权利要求书 4 页 说明书 39 页

[54] 发明名称 用于治疗炎性疾病的取代咪唑

[57] 摘要

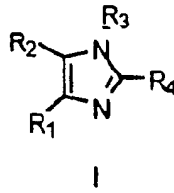
本发明涉及式 I 的一系列取代的咪唑类、含有这些咪唑的药物组合物，以及制造它们使用的中间体。本发明的化合物抑制多种炎性细胞素的产生，可以用于治疗与炎性细胞素过度产生有关的疾病。



(I)

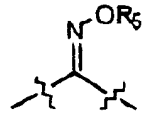
ISSN 1008-4274

## 1. 通式 I 的化合物及其可药用的盐



5 其中:

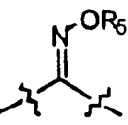
R<sub>1</sub>是卤代苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基;R<sub>2</sub>是卤代苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基;R<sub>3</sub>是氢、SEM或苯基 C<sub>1-5</sub>烷基;R<sub>4</sub>是-(A)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-X 其中:

10 A 是亚乙炔基或  其中 R<sub>5</sub> 选自氢、苯基 C<sub>1-5</sub>烷基或硝基苯基 C<sub>1-5</sub>烷基;

q 是 0~5;

15 X 选自氢、羟基、C<sub>1-5</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>1-5</sub>烷氧基、苯二甲酰亚氨基、苯基、二 C<sub>1-5</sub>烷基氨基、腈基、苯二甲酰亚氨基、琥珀酰亚氨基、C<sub>1-5</sub>烷基羰氧基、苯基羰氧基、卤素、C<sub>1-5</sub>烷硫基或 C<sub>1-5</sub>烷基磺酰基;

只是要求:

如果 A 是 , 则 q 是 0, 以及 X 是 H, R<sub>3</sub> 可以不是 SEM。

20 2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R<sub>1</sub> 是卤代苯基, R<sub>2</sub> 是吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中 R<sub>1</sub> 是 4-氟苯基, R<sub>2</sub> 是吡啶-4-基。4. 权利要求 3 的化合物, 其中 R<sub>3</sub> 是氢或苯基 C<sub>1-5</sub>烷基。

5. 权利要求 4 的化合物, 其中 A 是亚乙炔基, q 是 0~5。

6. 权利要求 5 的化合物, 其中 X 是琥珀酰亚氨基、羟基、苯基、C<sub>3-6</sub>

环烷基、C<sub>1-5</sub>烷基氧基、苯基羰氧基、二 C<sub>1-5</sub>烷基氨基或腈基。

7. 权利要求 1 的化合物及其可药用的盐，其选自 4-(4-氟苯基)-2-(4-羟基丁炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑、4-(4-氟苯基)-2-(3-羟基丙炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑、4-(4-氟苯基)-2-(5-羟基戊炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑或 4-(4-氟苯基)-2-(6-羟基己炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑。

8. 权利要求 1 的化合物，其选自 4-(4-氟苯基)-2-(4-羟基丁炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑及其可药用的盐。

9. 权利要求 1 的化合物及其可药用的盐，其选自 4-(4-氟苯基)-2-(5-氟基戊炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑、4-(4-氟苯基)-2-(4-二甲基氨基丁炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑、4-(4-氟苯基)-2-(4-(苯基羰氧基)丁炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑、4-(4-氟苯基)-2-(4-(甲基羰氧基)丁炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑、4-(4-氟苯基)-2-(3-环戊基丙炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑或 4-(4-氟苯基)-2-(5-(丁基磺酰基)戊炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑。

10. 权利要求 1 的化合物及其可药用的盐，其选自 4-(4-氟苯基)-2-(辛炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑、4-(4-氟苯基)-2-(5-丁硫基戊炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑、4-(4-氟苯基)-2-(5-苯基戊炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑、4-(4-氟苯基)-2-(5-氯戊炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑、4-(4-氟苯基)-2-(戊炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑或 4-(4-氟苯基)-2-(5-N-琥珀酰亚氨基戊炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑。

11. 一种含有权利要求 1 的化合物和可药用的载体或稀释剂的药用组合物。

12. 权利要求 11 的药用组合物，其中所述化合物如权利要求 6 的定义。

13. 权利要求 11 的药用组合物，其中所述化合物如权利要求 7 的定义。

14. 权利要求 11 的药用组合物，其中所述化合物如权利要求 8 的

定义。

15. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗与细胞素有关疾病的药物中的用途。

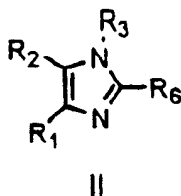
5 16. 有效剂量的权利要求 11 的组合物在制备用于治疗与细胞素有关疾病的药物中的用途。

17. 权利要求 15 的用途, 其中口服该化合物, 有效剂量是每天 0.1 ~ 100mg/kg。

18. 权利要求 17 的用途, 其中该剂量是每天 0.1 ~ 50mg/kg。

10 19. 有效剂量的权利要求 1 的化合物在制备用于治疗关节炎的药物中的用途。

20. 式 II 的化合物及其可药用的盐



其中:

R<sub>1</sub> 是卤代苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基;

15 R<sub>2</sub> 是卤代苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基;

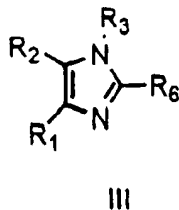
R<sub>3</sub> 是氢、SEM 或苯基 C<sub>1-5</sub> 烷基;

R<sub>6</sub> 是碘。

21. 权利要求 20 的化合物, 其中 R<sub>1</sub> 是 4-氟苯基, R<sub>2</sub> 是 4-吡啶基。

20 22. 权利要求 20 的化合物, 其选自 4-(4-氟苯基)-2-碘-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑。

23. 制备如权利要求 1 定义的通式 I 化合物的方法, 该方法包括在钨偶联剂、有机碱和适当的溶剂碱存在下, 在可以制备通式 I 化合物的反应条件下, 将通式 III 的化合物与通式 IV 的化合物接触



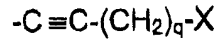
其中：

$R_1$  是卤代苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基；

$R_2$  是卤代苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基；

$R_3$  是氢、SEM 或苯基  $C_{1-5}$  烷基；

5  $R_6$  是碘、氯或溴；



IV

其中

$q$  是 0~5

10 以及

$X$  是氢、 $C_{1-5}$  烷基、羟基、苯基、氨基、 $C_{1-5}$  烷基氨基、腈基、乙烯基、乙炔基芳基  $C_{1-5}$  烷基、琥珀酰亚氨基、苯二甲酰亚氨基或卤素。

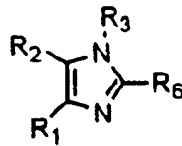
24. 根据权利要求 23 的方法，其中钯偶联剂选自二(乙酰)二(三苯基膦)钯(II)、二(三苯基膦)二氯化钯、二(乙腈基)氯化钯(II)、  
15 二(乙腈基)二氯硝基钯(II)和二(苯并腈基)二氯化钯(II)。

25. 根据权利要求 23 的方法，其中的有机碱是三乙胺。

26. 根据权利要求 23 的方法，其中式 III 的化合物是 4-(4-氟苯基)-2-碘-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑，而式 IV 的化合物是 3-丁基卡因-1-醇。

20 27. 权利要求 23 的方法，其中适当的溶剂是二氯甲烷，反应条件是使二氯甲烷回流。

28. 式 II 的化合物及其可药用的盐



II

其中：

25  $R_1$  是卤代苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基；

$R_2$  是卤代苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基；

$R_3$  是 SEM 或苯基  $C_{1-5}$  烷基；

$R_6$  是碘、氯或溴。

## 用于治疗炎症疾病的取代咪唑

5 本发明涉及一系列取代咪唑类、含有这些咪唑的药物组合物，以及制造它们使用的中间体。本发明的化合物抑制多种炎症细胞素，特别是 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的产生。本发明的化合物使用于治疗与炎症细胞素过度产生有关的疾病，比如类风湿性关节炎、炎症肠道疾病、败血性休克、骨质疏松症和骨性关节炎。

## 10 发明的背景

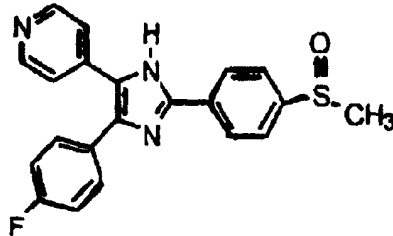
炎症细胞素，如 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  在许多疾病如类风湿性关节炎中起着重要的作用。请见 C. Dinarello 等人的文章《炎症细胞素：白细胞介素和肿瘤坏死因子作为自体免疫疾病的效应物分子》（Inflammatory cytokines: Interleukin-1 and Tumor Necrosis  
15 Factor as Effector Molecules in Autoimmune Diseases）载 Curr. Opin. Immunol. 1991, 3, 941-48。关节炎是一种影响数百万人和侵袭人体任何处关节的炎症疾病。其症状从受影响关节轻微的疼痛和发炎到严重的和令人虚弱的疼痛和炎症。虽然这种疾病主要和上年纪的成人有关，但又不局限于成年人。最普通的关节炎治疗方法包括使用  
20 非类固醇类药物（NSAID），以减轻症状。然而，尽管该类药物得到广泛的应用，但许多个体不能耐受长时间治疗该疾病所需的剂量。此外，NSAID 类药物只能治疗该疾病的症状而不能影响根本的病因。当病人对 NSAID 类药物缺乏响应时，经常使用其它的药物，如甲氨蝶呤、金盐、D-青霉胺和波尼松。这些药物也具有明显的毒性，而且它们的作用  
25 机理仍然是未知的。

IL-1 $\beta$  的受体拮抗物和 TNF- $\alpha$  的单克隆抗体在小规模的人体临床试验中已经显示出能够减轻类风湿性关节炎的症状。除了基于蛋白质的治疗以外，也还有抑制这些细胞素产生，并在动物关节炎模型中  
30 显示出活性的小分子药剂。请见 J. C. Boehm 等人的《1-取代的 4-芳基-5-吡啶基咪唑：一类具有低 5-脂氧合酶和细胞氧合酶抑制药效的新型的细胞素抑制药物》（1-Substituted 4-Aryl-5-pyridinylimidazoles: A New Class of Cytokine Suppressive Drug

With Low 5-Lipoxygenase and Cyclooxygenase Inhibitory Potency) 载 J. Med. Chem., 1996, 39, 3929-37. 在这些小分子的药剂当中, 已经证实, SB 203580 在 LPS 激发的人单细胞系中具有减缓 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  产生的效果, IC<sub>50</sub> 值是 50-100nm. 又请见 Adams 等人的《咪唑衍生物及其作为细胞素抑制剂的应用》(Imidazol Derivatives and Their Use as Cytokine Inhibitor) 载国际专利申请 WO 93/14081, 1993 年 7 月 23 日. 除了这些活体外的试验以外, SB 204580 在大鼠和小白鼠中抑制了炎性细胞素的产生, IC<sub>50</sub> 值是 15-25mg/kg. A. M. Badger 等人的《SB203580 的药理学特性, 在关节炎、骨吸收的动物模型中对细胞素抑制结合蛋白质/p38 激酶的选择性抑制, 内毒素休克和免疫功能》(Pharmacological Profile of SB 203580, A Selective Inhibitor of Cytokine Suppressive Binding Protein/p38 Kinase, in Animal Models of Arthritis, Bone Resorption, Endotoxin Shock and Immune Function) 载 The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1996, 279, 1453-61. 虽然现在还没有得到 SB 203580 的人体数据, 已经证实治疗类风湿性关节炎时 TNF- $\alpha$  的单克隆抗体是有效的. 请见 M. J. Elliot 等人的《用肿瘤坏死因子 $\alpha$  的嵌合性单克隆抗体治疗类风湿性关节炎》(Treatment of Rheumatoid Arthritis with Chimeric Monoclonal Antibodies to Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ) 载 Arthritis Rheum. 1993, 36, 1681-90. 因为 SB 203580 具有口服的活性和在动物模型中具有药效, 研究人员认为, 具有此特征的化合物作为治疗类风湿性关节炎具有活力的药物是有潜力的. 请见 A. M. Badger 等人《SB203580 的药理学特性, 在关节炎、骨吸收的动物模型中对细胞素抑制结合蛋白质/p38 激酶的选择性抑制, 内毒素休克和免疫功能》载 The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1996, 279, 1453-61.

SB 203580 和其它的小分子药物通过抑制丝氨酸/苏氨酸激酶 p38 来减缓炎性细胞素的产生(请注意, 其它在一些研究人员把这个酶称作 CSBP), IC<sub>50</sub> 值是 200nm. 请见 D. Griswold 等人的《细胞素抑制抗炎药物结合蛋白质(CSPB), 一种新型应激诱导激酶的药理学》(Pharmacology of Cytokine Suppressive Anti-inflammatory Drug

Binding Protein (CSPB), A Novel Stress-Induced Kinase) 载 Parmatcology Communications, 1996, 7, 323-29. 虽然此激酶的确切机理还是未知的,但它和 TNF- $\alpha$  的产生和与 TNF- $\alpha$  受体相关的信号响应都是有关的.



SB 203580

5

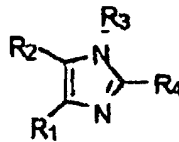
### 发明概述

本发明的新型化合物在活体外可以抑制 nmol 级的 p-38 的活性。此外,该化合物在活体外抑制 nmol 级 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的分泌。动物模型显示了 LPS 诱发的 TNF- $\alpha$  的抑制,以及对类风湿性关节炎的抑制。在这样的活性范围内,本发明的化合物可用于治疗各种与细胞素有关的疾病,这包括:类风湿性关节炎、炎性肠道疾病、败血性休克、骨质疏松症、骨性关节炎、神经性疼痛、HIV 复制、HIV 痴呆、病毒性心肌炎、胰岛素依赖型糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、牙周病、心瓣再狭窄、脱发、areta、HIV 感染 T 细胞排空,即爱滋病、牛皮癣、急性胰腺炎、同种移植排斥、过敏性肺炎、动脉粥样硬化、多发性硬化、恶病质、老年性痴呆、中风、节段性回肠炎、炎性肠道疾病、局部缺血、充血性心力衰竭、肺纤维病变、肝炎、恶性胶质病、急性感染性多神经炎和全身性红斑狼疮。

10

15

本发明涉及通式 I 的化合物及其可药用的盐



I

20

其中:

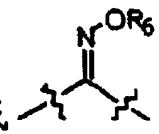
R<sub>1</sub> 是苯基、取代的苯基 (这里的取代基选自 C<sub>1-5</sub> 烷基、卤素、硝基、三氟甲基和腈基), 或者杂芳基, 这里的杂芳基含有 5-6 个环原子;



$R_2$  是苯基、取代的苯基 (这里的取代基选自  $C_{1-5}$  烷基、卤素、硝基、三氟甲基和腈基), 或者杂芳基, 这里的杂芳基含有 5-6 个环原子, 任选是取代的  $C_{1-4}$  烷基;

- 5  $R_3$  是氢、SEM、 $C_{1-5}$  烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳基  $C_{1-5}$  烷氧基羰基、芳基  $C_{1-5}$  烷基、取代的芳基  $C_{1-5}$  烷基 (这里的芳基取代基独立地选自  $C_{1-5}$  烷基、 $C_{1-5}$  烷氧基、卤素、氨基、 $C_{1-5}$  烷基氨基和二  $C_{1-5}$  烷基氨基中的一个或几个成员)、苯二甲酰亚氨基  $C_{1-5}$  烷基、氨基  $C_{1-5}$  烷基、二氨基  $C_{1-5}$  烷基、琥珀酰亚氨基  $C_{1-5}$  烷基、 $C_{1-5}$  烷基羰基、芳基羰基、 $C_{1-5}$  烷基羰基  $C_{1-5}$  烷基、芳氧基羰基  $C_{1-5}$  烷基、杂芳基  $C_{1-5}$  烷基, 这里的
- 10 杂芳基含有 5-6 个环原子;

$R_4$  是  $-(A)-(CH_2)_q-X$  其中:

A 是亚乙烯基、亚乙炔基或  其中  $R_5$  选自氢、 $C_{1-5}$  烷基、

苯基和苯基  $C_{1-5}$  烷基;

Q 是 0-9;

- 15 X 选自氢、羟基、乙烯基、取代的乙烯基 (这里的一个或几个取代基选自氟、溴、氯和碘)、乙炔基、取代的乙炔基 (这里的取代基选自氟、溴、氯和碘中的一个或几个)、 $C_{1-5}$  烷基、取代的  $C_{1-5}$  烷基 (这里的烷基取代基选自一个或几个  $C_{1-5}$  烷氧基、三卤代烷基、苯二甲酰亚氨基和氨基)、 $C_{3-7}$  环烷基、 $C_{1-5}$  烷氧基、取代的  $C_{1-5}$  烷氧基 (这里的
- 20 烷基取代基选自苯二甲酰亚氨基和氨基)、苯二甲酰亚氨基氧基、苯氧基、取代的苯氧基 (这里的苯基取代基选自  $C_{1-5}$  烷基、卤素和  $C_{1-5}$  烷氧基)、苯基、取代的苯基 (这里的苯基取代基选自  $C_{1-5}$  烷基、卤素和  $C_{1-5}$  烷氧基)、芳基  $C_{1-5}$  烷基、取代的芳基  $C_{1-5}$  烷基 (这里的芳基取代基选自  $C_{1-5}$  烷基、卤素和  $C_{1-5}$  烷氧基)、芳基羟基  $C_{1-5}$  烷基氨基、 $C_{1-5}$  烷基氨基、二  $C_{1-5}$  烷基氨基、腈基、脞基、氧基亚氨基、 $C_{1-5}$  烷氧基亚氨基、
- 25 苯二甲酰亚氨基、琥珀酰亚氨基、 $C_{1-5}$  烷基羰氧基、苯基羰氧基、取代的苯基羰氧基、(这里的苯基取代基选自  $C_{1-5}$  烷基、卤素和  $C_{1-5}$  烷氧基)、苯基  $C_{1-5}$  烷基羰氧基 (这里的苯基取代基选自  $C_{1-5}$  烷基、卤素和  $C_{1-5}$  烷氧基)、氨基羰氧基、 $C_{1-5}$  烷基氨基羰氧基、二  $C_{1-5}$  烷基氨基羰氧基

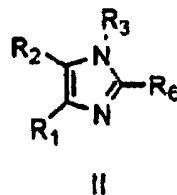
- 基、 $C_{1-5}$ 烷氧基羰氧基、取代的 $C_{1-5}$ 烷氧基羰氧基(这里的烷基取代基选自甲基、乙基、异丙基和己基)、苯氧基羰氧基、取代的苯氧基羰氧基(这里的苯基取代基选自 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{1-5}$ 烷氧基和卤素)、 $C_{1-5}$ 烷硫基、取代的 $C_{1-5}$ 烷硫基(这里的烷基取代基选自羟基和苯二甲酰亚氨基)、
- 5  $C_{1-5}$ 烷基磺酰基、苯基磺酰基、取代的苯基磺酰基(这里的苯基取代基选自溴、氟、氯、 $C_{1-5}$ 烷氧基和三氟甲基);

只是要求:



- 此外, 本发明预期含有式 I 化合物的药物组合物, 以及用式 I 化
- 10 合物来治疗与细胞素有关疾病的方法。

除了式 I 的化合物以外, 本发明还预期式 II 的中间体化合物。这些中间体用于制备式 I 的化合物, 它们是如下的化合物:



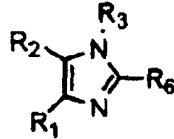
其中:

- 15  $R_1$  是苯基、取代的苯基(这里的取代基选自 $C_{1-5}$ 烷基、卤素、硝基、三氟甲基和腈基), 或者杂芳基, 这里的杂芳基含有 5-6 个环原子;
- $R_2$  是杂芳基, 这里的杂芳基含有 5-6 个环原子, 任选是取代的 $C_{1-4}$ 烷基;
- $R_3$  是氢、SEM、 $C_{1-5}$ 烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳基 $C_{1-5}$ 烷氧基羰基、芳基 $C_{1-5}$ 烷基、取代的芳基 $C_{1-5}$ 烷基(这里的芳基取代基独立地选自 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{1-5}$ 烷氧基、卤素、氨基、 $C_{1-5}$ 烷基氨基和二 $C_{1-5}$ 烷基氨基中的一个或几个成员)、苯二甲酰亚氨基 $C_{1-5}$ 烷基、氨基 $C_{1-5}$ 烷基、二氨基 $C_{1-5}$ 烷基、琥珀酰亚氨基 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{1-5}$ 烷基羰基、芳基羰基、 $C_{1-5}$ 烷基羰基 $C_{1-5}$ 烷基、芳氧基羰基 $C_{1-5}$ 烷基、杂芳基 $C_{1-5}$ 烷基, 这里的
- 20 杂芳基含有 5-6 个环原子;
- 25  $R_6$  是碘、氯或溴;

以及它们的可药用盐。

此外，本发明还涉及式 I 化合物的制备方法。

5 这些方法包括在钨偶联剂、适当的溶剂和有机碱存在下，在可以制备式 I 化合物的反应条件下，将式 III 的化合物与式 IV 的化合物接触



III

其中：

$R_1$  是苯基、取代的苯基（这里的取代基选自  $C_{1-5}$  烷基、卤素、硝基、三氟甲基和腈基），或者杂芳基，这里的杂芳基含有 5-6 个环原子；  
10  $R_2$  是苯基、取代的苯基（这里的取代基选自  $C_{1-5}$  烷基、卤素、硝基、三氟甲基和腈基），杂芳基，这里的杂芳基含有 5-6 个环原子，任选是取代的  $C_{1-4}$  烷基；

$R_3$  是氢、SEM、 $C_{1-5}$  烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳基  $C_{1-5}$  烷氧基羰基、芳基  $C_{1-5}$  烷基、取代的芳基  $C_{1-5}$  烷基（这里的芳基取代基独立地选自  $C_{1-5}$  烷基、 $C_{1-5}$  烷氧基、卤素、氨基、 $C_{1-5}$  烷基氨基和二  $C_{1-5}$  烷基氨基中的一个或几个成员）、苯二甲酰亚氨基  $C_{1-5}$  烷基、氨基  $C_{1-5}$  烷基、二氨基  $C_{1-5}$  烷基、琥珀酰亚氨基  $C_{1-5}$  烷基、 $C_{1-5}$  烷基羰基、芳基羰基、 $C_{1-5}$  烷基羰基  $C_{1-5}$  烷基、芳氧基羰基  $C_{1-5}$  烷基、杂芳基  $C_{1-5}$  烷基，这里的杂芳基含有 5~6 个环原子；

20  $R_6$  是碘、氯或溴；



IV

其中

$q$  是 0~9

以及

25  $X$  是氢、 $C_{1-5}$  烷基、取代的  $C_{1-5}$  烷基、羟基、苯基、取代的苯基、氨基、 $C_{1-5}$  烷基氨基、腈基、乙烯基、乙炔基芳基  $C_{1-5}$  烷基、琥珀酰亚氨基、苯二甲酰亚氨基和卤素。

### 发明详述

在叙述本发明时使用的术语是一般通用的，而且被先有技术的专业人员所熟知。然而，也定义了可以具有其它意义的术语。术语 FCS 表示胎牛血清，TCA 表示三氯乙酸，而 RPMI 表示由 Roswell Park Memoria Inst. (Sigma cat#R0833) 得到的培养基。“独立地”表示当有一个以上的取代基时，这些取代基可以是不同的。术语“烷基”指的是直链的、环状的和分支链的烷基，而“烷氧基”指的是氧烷基，这里的烷基如上所定义。术语“杂芳基”指的是 5 元或 6 元芳香环，其中至少有一个元是杂原子。适当的杂原子包括氮、氧和硫。在 5 元环的情况下，该杂芳基将含有一个硫、氧或氮原子，此外还可以再含有直至 3 个氮。对于 6 元环，杂芳基可以含有直至 3 个氮。这样的杂芳基的例子包括吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-3-基、咪唑-2-基、咪唑-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、哒嗪、三嗪、噻唑、噁唑、吡唑等。SEM 指的是 2-(三甲基甲硅基)乙氧基甲基，而 LDA 指的是二异丙基氯化锂。符号 Ph 指的是苯基，PHT 指的是苯二甲酰亚氨基，此外“芳基”包括单芳香环和稠合芳香环，如苯基和萘基。符号 C(C) 表示亚乙炔基： $\text{—}\{\text{—}\equiv\text{—}\}$ ，而符号 (CH<sub>2</sub>) 表示亚乙烯基： $\text{—}\{\text{—}\text{=}\text{—}\}$ 。术语“反应条件”包括如温度的物理参数。

如在本发明中使用的术语“细胞素”指的是蛋白质 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$ 。与细胞素有关的疾病是人和其它哺乳类动物由于细胞素过度产生所引起的疾病。细胞素，即 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的过度产生与许多疾病有关。这些细胞素相关疾病包括，但不限于类风湿性关节炎、炎性肠道疾病、败血性休克、骨质疏松症、骨性关节炎、神经性疼痛、HIV 复制、HIV 痴呆、病毒性心肌炎、胰岛素依赖型糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、牙周病、心瓣再狭窄、脱发、areta、HIV 感染 T 细胞排空，或爱滋病、牛皮癣、急性胰腺炎、同种移植排斥、过敏性肺炎、动脉

粥样硬化、多发性硬化、恶病质、早老性痴呆、中风、节段性回肠炎、炎性肠道疾病、局部缺血、充血性心力衰竭、肺纤维病变、肝炎、恶性胶质病、急性感染性多神经炎和全身性红斑狼疮。术语“有效剂量”指的是降低可以在患有细胞素相关疾病的哺乳类动物身上检出的

5 TNF- $\alpha$  和/或 IL-1 $\beta$  数量的式 I 化合物的数量。此外，术语“有效剂量”指的是减轻细胞素相关疾病的症状的式 I 化合物的数量。

本发明的化合物可以按照下面的方案来制备，其中某些方案得到本发明的多于一种的实施方案。在这些情况下，方案的选择是在先有技术的专业人员的能力范围内的判断。

10 为了得到分子中 A 是亚乙炔基的本发明化合物，可以使用 1. 该方案的原料是 1a 类的 4,5-二取代咪唑。取代的咪唑可以按照已知的方法制备，该本发明化合物的取代基  $R_1$  和  $R_2$  由中间体 1a 的取代基决定。中间体 1a 用碱，如 NaH 和惰性溶剂如四氢呋喃在室温下处理大约 30 分钟至 1 个小时。一旦完全形成了阴离子，加入烷基化试剂，如苯

15 乙基氯，在大约 60-100 下搅拌反应混合物大约 2-4 小时，得到中间体 1b<sub>1</sub> 和 1b<sub>2</sub>。在这一步骤中分离这些中间体，以具有一种优势异构体的方式形成最终的产物。另外，用在 WO 96/21452,《某些 1,4,5-三取代咪唑化合物用作细胞素》中叙述的方法可以制备中间体 1b<sub>1</sub> 和 1b<sub>2</sub>。

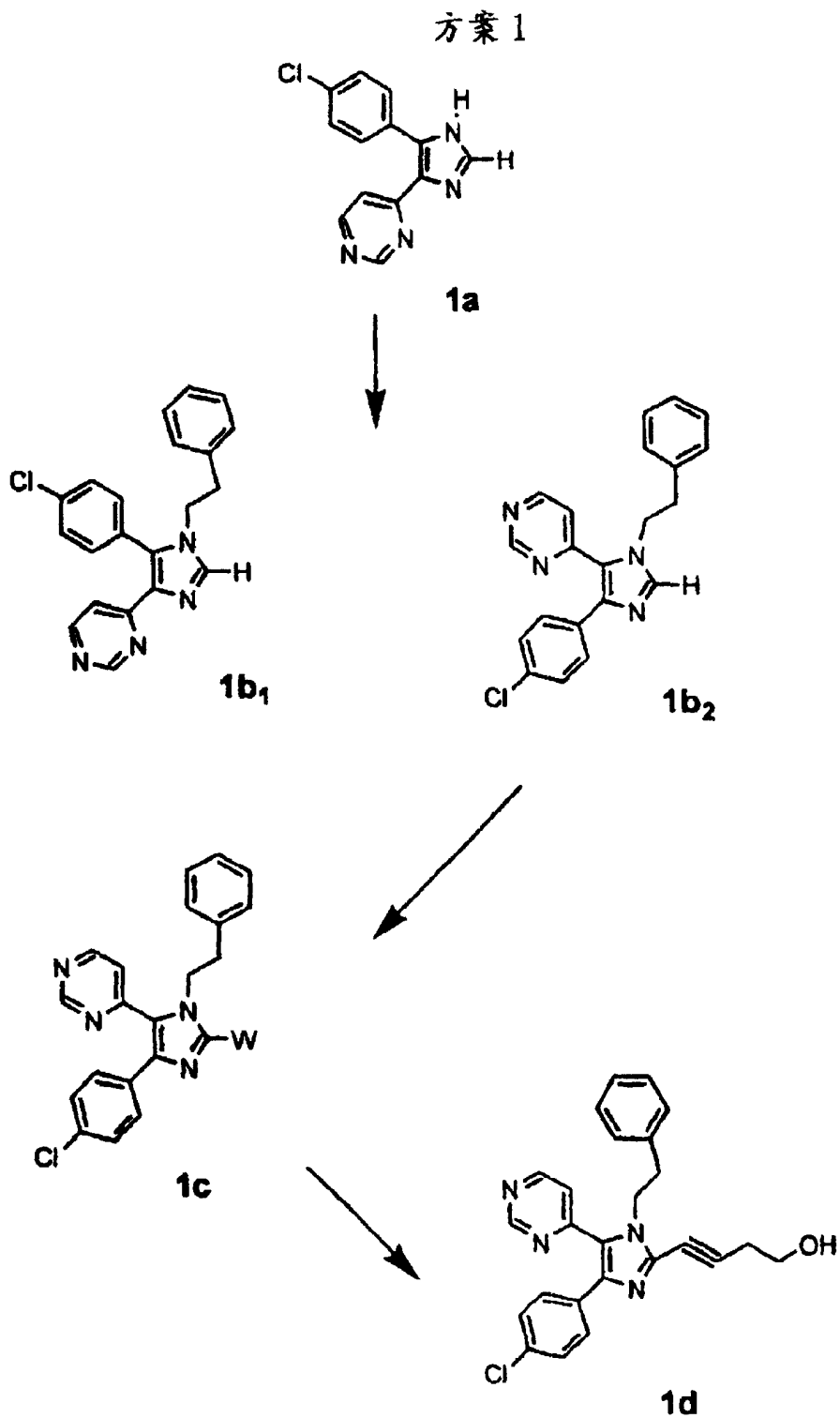
20 用强碱如 LDA 在惰性溶剂如四氢呋喃中，在 -78 下处理 1b<sub>2</sub> 约 30 分钟。在形成的阴离子中加入如碘或溴的卤素源，在 30 分钟至 1 小时之间将此混合物温热至环境温度，得到中间体 W 为碘的 1c。用钡偶联剂如二(acetato)二(三苯基膦)钡 II、取代的乙炔基化合物如 3-丁基卡因-1-醇和有机碱如三乙胺，在惰性溶剂如回流的二氯甲烷中处理

25 1c，得到 1d 类的本发明化合物。另外，可以用其它的钡偶联剂处理 1c。该偶联剂必须是钡 II 的化合物，它包括但不限于二(三苯基膦)二氯化钡、二(乙腈基)氯化钡(II)、二(乙腈基)二氯化钡(II)和二(苯并腈基)二氯化钡(II)。此外，可以加入催化数量的铜催化剂如碘化铜，以加大反应速度和/或将反应温度从回流温度降低到室温。

30 虽然用方案 1 来制备分子中 A 为亚乙炔基、n 是 1, q 是 2, x 是羧基、 $R_1$  是 1,3-咪唑-4-基、 $R_2$  是 4-氯苯基、 $R_3$  是苯乙基的本发明化合物，但可以用该方案制备其它的产物。比如，为了改变  $R_3$ ，可以用另

外的烷基化试剂或者酰基化试剂代替此烷基化试剂。为了制备分子中  $R_3$  是  $C_{1-5}$  烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳基  $C_{1-5}$  烷氧基羰基、 $C_{1-5}$  烷基羰基和芳基羰基的化合物，在方案 1 中用一种酰基化试剂代替苄基氯。比如，为了制备分子中  $R_3$  是苯甲酰基的化合物，用苯甲酰氯代替苄基氯。如果希望要分子中的  $R_3$  是取代的芳基  $C_{1-5}$  烷基、氨基  $C_{1-5}$  烷基、取代的氨基  $C_{1-5}$  烷基和  $C_{1-5}$  烷基的化合物，可以用任何多种烷基化试剂代替苄基氯。比如，为了制备分子中  $R_3$  是取代的氨基  $C_{1-5}$  烷基的化合物，可以用 1-溴-3-二甲基氨基丙烷代替苯乙基氯。

为了改变  $X$  和  $q$ ，可以使用各种已知取代的亚乙炔基化合物。比如，如果我们用炔丙基氯代替 3-丁基卡因-1-醇，可以制备分子中  $q$  是 1，而  $X$  是 Cl 的化合物。用这样的方法完全可以制备分子中  $q$  是 0~9， $X$  是  $C_{1-5}$  烷基、取代的  $C_{1-5}$  烷基、苯基、取代的苯基、氨基、 $C_{1-5}$  烷基氨基、腈基、乙烯基、乙炔基芳基  $C_{1-5}$  烷基、琥珀酰亚氨基、苯二甲酰亚氨基和卤素的化合物。

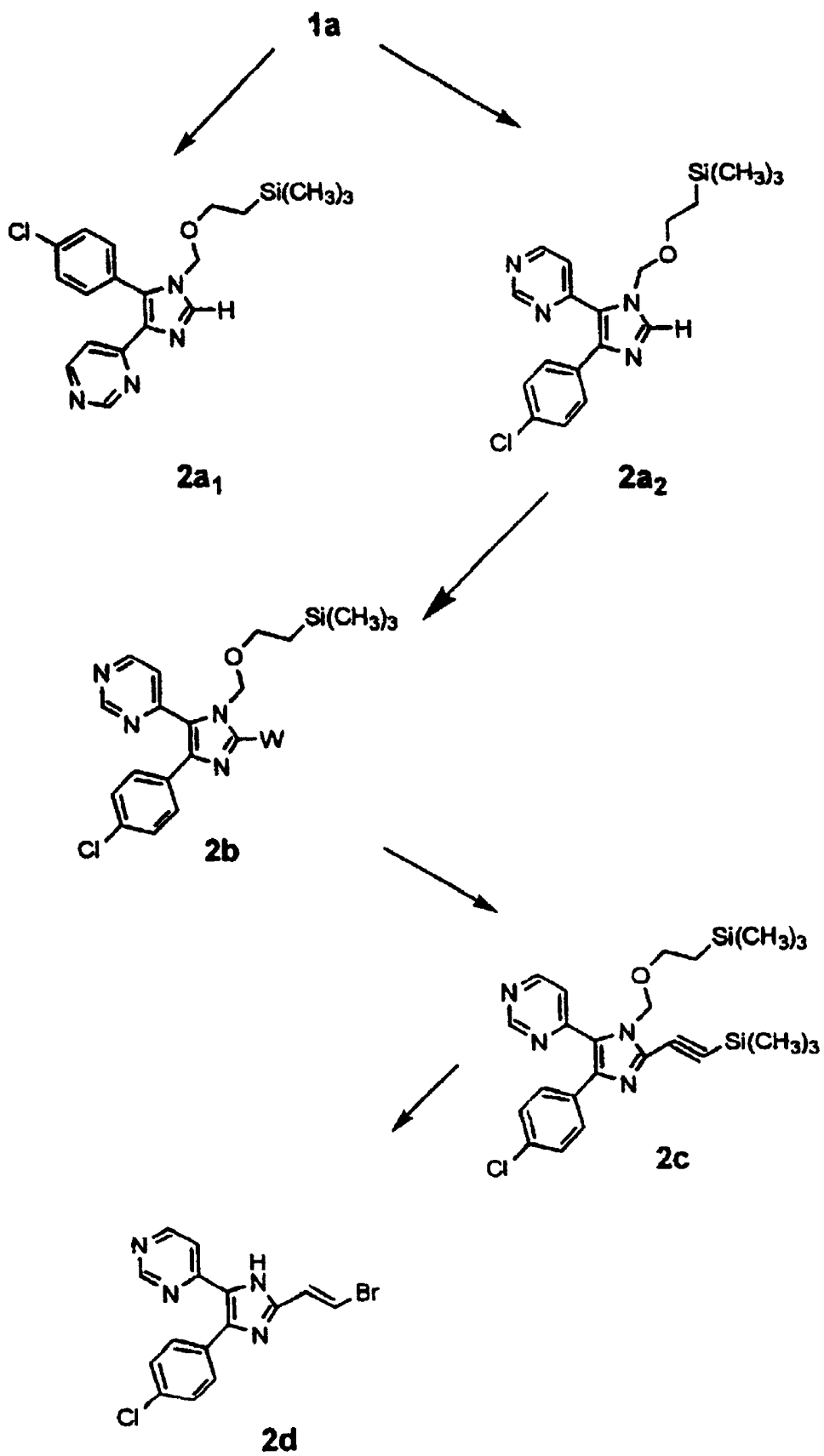


可以用方案 2 制备分子中 A 是亚乙烯基的本发明化合物。中间体  
5 1a 是此方案的原料，在室温下用碱如 NaH 和惰性溶剂如二甲基甲酰胺

处理此原料约 30 分钟至 1 小时。一旦完全形成阴离子，在室温下加入 2-(三甲基甲硅基)乙氧基氯甲烷，搅拌大约 3~5 小时，得到中间体 2a<sub>1</sub> 和 2a<sub>2</sub>。如同在方案 1 中一样，在此步骤中分离异构体。在 -78℃ 下，用强碱如正丁基锂在惰性溶剂如四氢呋喃中处理中间体 2a<sub>2</sub> 大约 1 小时。加入卤素源如碘，在环境温度下搅拌该混合物约 1 小时，得到中间体 2b。在大约 70℃ 下，用钨偶联剂如二(acetatato)二(三苯基膦)钨 II、三甲基甲硅基乙炔和三乙胺处理 2b 18~24 小时，得到中间体 2c。在含醇的溶剂如回流乙醇中，用 HBr 水溶液处理此中间体大约 3~6 小时，得到分子中 A 是乙烯基、X 是 Br 的式 1 的化合物。



## 方案 2

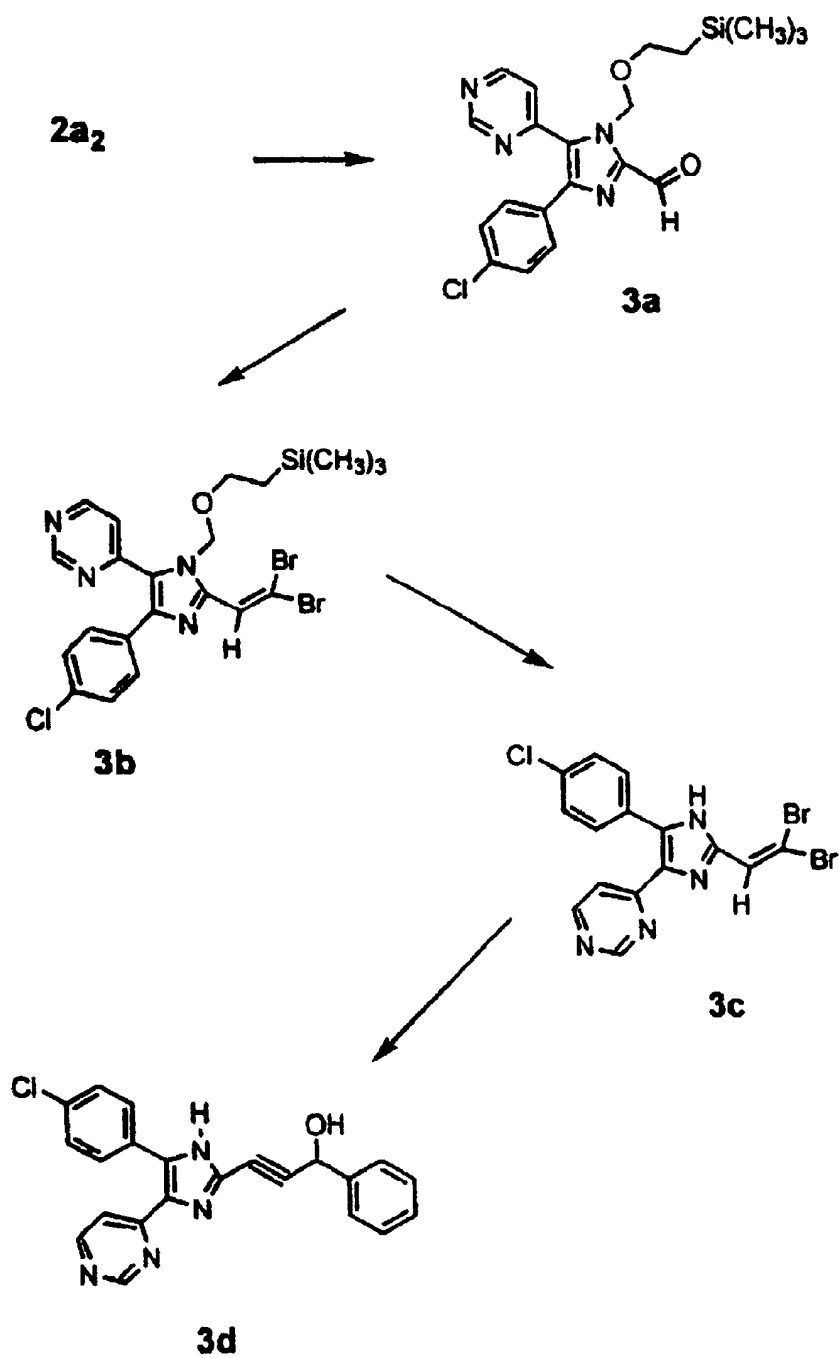


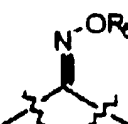
方案3说明制备分子中A是亚乙烯基的化合物的另一种方法。此方案的起点是在大约-78℃的温度下，在惰性溶剂如四氢呋喃中和在惰性气氛下，用碱如正丁基锂处理中间体 2a<sub>2</sub> 大约15~30分钟。加入二甲基甲酰胺，在环境温度下将此混合物搅拌大约1~5小时，得到醛类  
5 中间体 3a。用由三苯基膦和四溴化碳形成的 Wittig 试剂、三乙胺和惰性溶剂如二氯甲烷处理 3a，得到乙烯基化合物 3b。可以在室温附近，用含水酸如盐酸处理此化合物几个小时，得到 2-取代的衍生物 3c。

由于有许多种已知的 Wittig 试剂，可以通过方案3制备许多种分子中A是乙烯基的本发明化合物。比如，为了得到分子中A是亚乙烯基、q是1，而X是乙烯基的本发明化合物，由三苯基膦和烯丙基溴得到的 Wittig 试剂代替了在方案3中使用的 Wittig 试剂。通过此方案可以制备分子中q是1~9，X是乙炔基、乙烯基、取代的乙烯基、C<sub>1-5</sub>烷基、取代的 C<sub>1-5</sub>烷基、环烷基、苯基、ara- C<sub>1-5</sub>烷基、C<sub>1-5</sub>烷基氨基和腈基的化合物。  
10  
15

除了分子中A是亚乙烯基的化合物以外，可以用方案3制备分子中A是亚乙炔基，X是羟基取代的芳烷基的化合物。在-78℃下，在惰性溶剂如四氢呋喃中用碱如正丁基锂处理 3c，然后后苯甲醛处理，得到所需的产物 3d。

## 方案 3

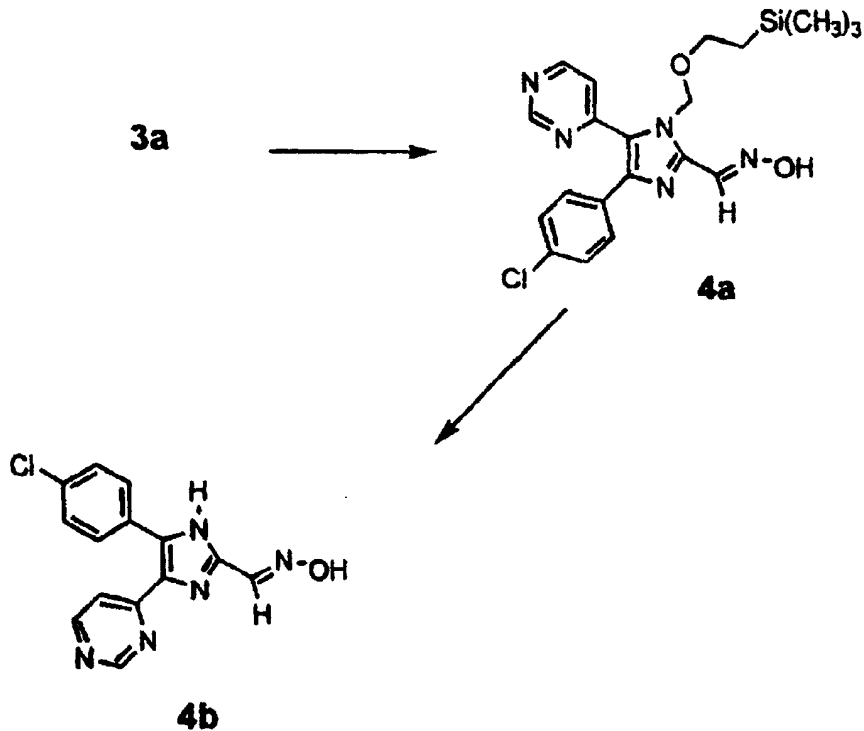


为了制备分子中A是  的本发明化合物，这里R<sub>5</sub>是氢，可以使用方案4。在室温下，在惰性溶剂如甲醇中，用羟基胺处理中间

体 3a 3-6 个小时, 得到中间体 4a。可以用含水酸和回流的醇溶剂处理大约 4 小时, 除去 4a 的 SEM 基团, 得到所需的产物 4b。为了制备分子中  $R_6$  是  $C_{1-5}$  烷基、苯基、苯基  $C_{1-5}$  烷基的本发明化合物, 可以用已知的相应的邻-取代的羟基胺类如邻-苄基羟基胺代替羟胺。

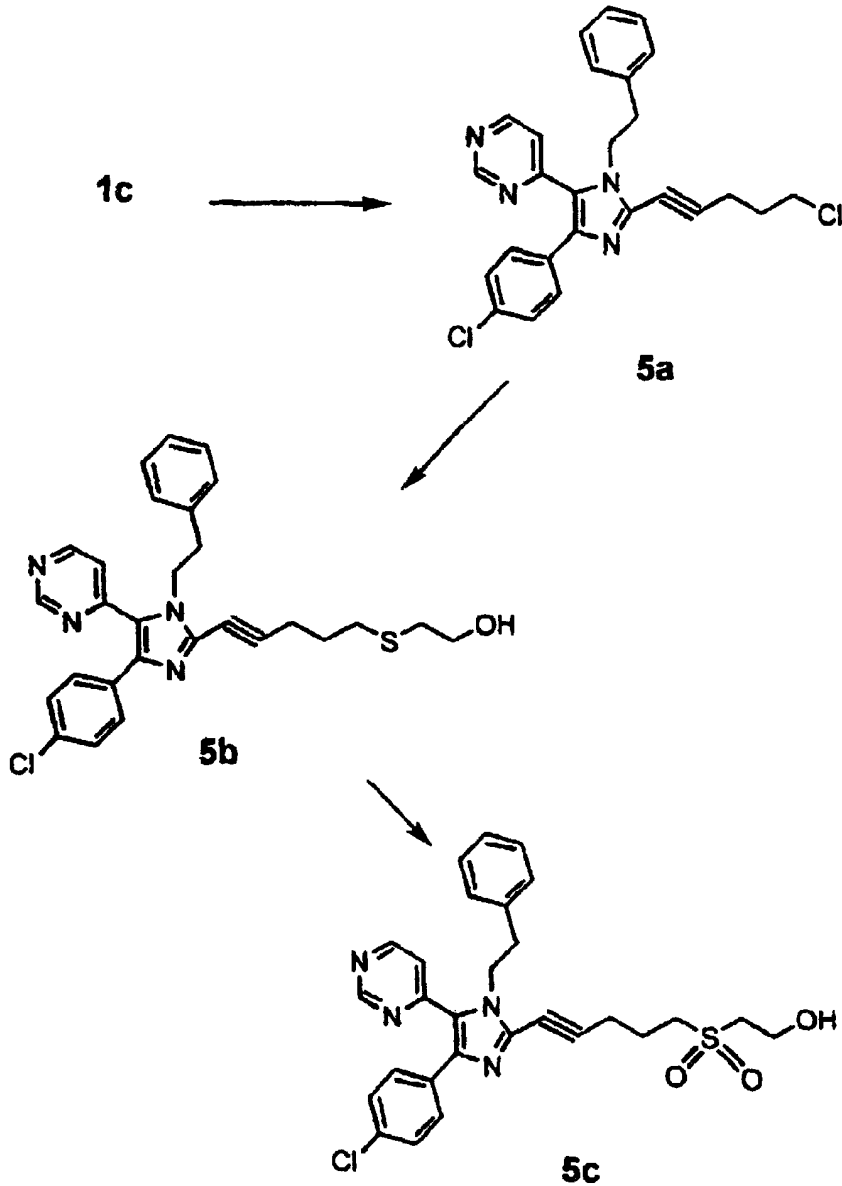
5

## 方案 4



用方案 5 可以制备分子中 X 是  $C_{1-5}$  烷硫基、取代的  $C_{1-5}$  烷硫基、 $C_{1-5}$  烷基磺酰基、苯基磺酰基和取代的苯基磺酰基的本发明化合物。如前所述的用 5-氯-1-戊炔和钨偶联剂处理 1c, 得到化合物 5a。在惰性溶剂如乙腈中, 在室温下用亲核试剂如 2-硫代乙醇代替氯化物, 得到硫醇 5b。用过硫酸氢钾制剂水溶液和惰性溶剂如甲醇在环境温度下处理 5b 3-6 个小时, 得到砷化合物 5c。

## 方案 5



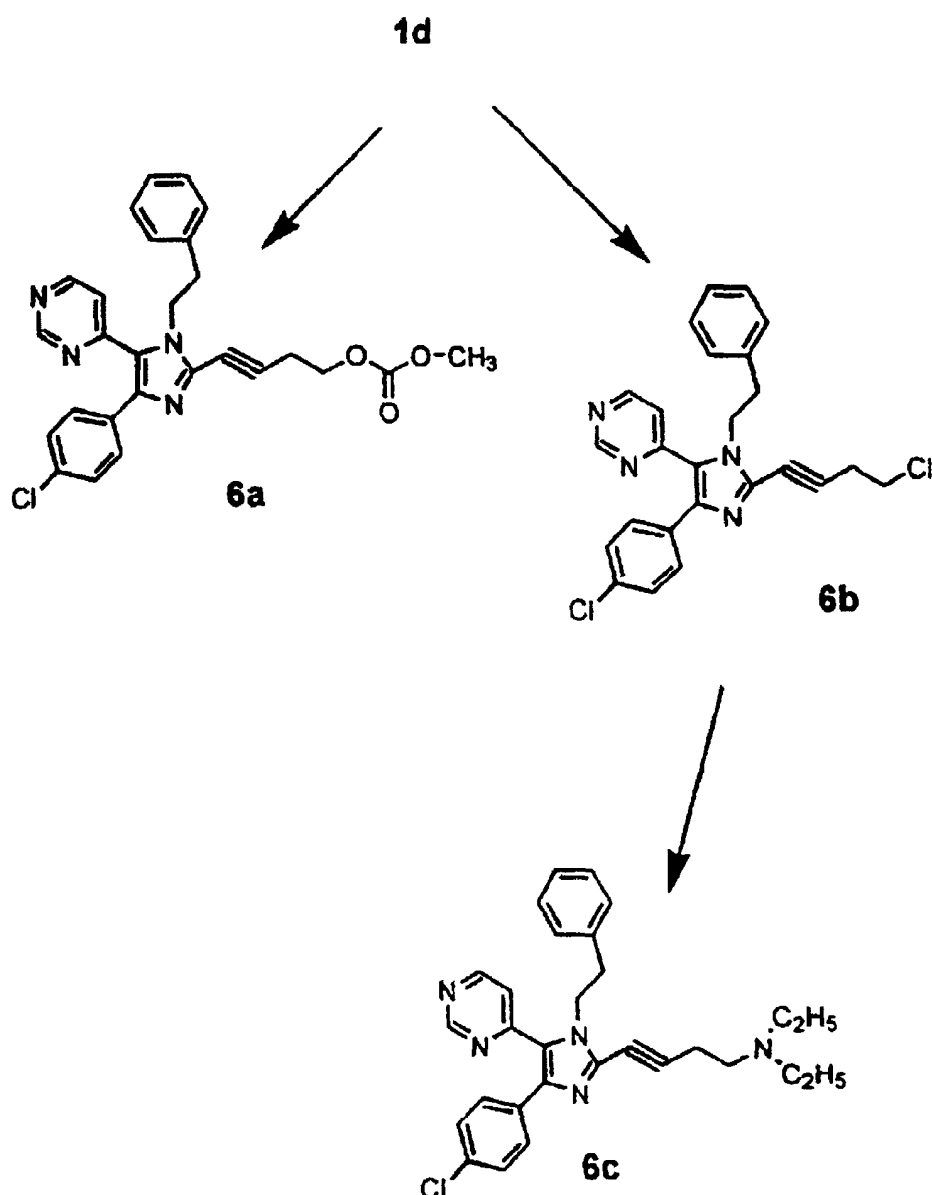
为了制备分子中 X 是  $C_{1-5}$  烷氧基羰氧基的化合物，可以如方案 6 所示，使用化合物 1d。在室温下和在惰性溶剂和缓和碱中，用乙酰化试剂如氯甲酸甲酯处理化合物 1d，得到化合物 6a。用已知的乙酰化试剂如氯甲酸甲酯，此方法可以用来制备分子中 X 是  $C_{1-5}$  烷基羰氧基、苯基羰氧基、苯基  $C_{1-5}$  烷基羰氧基、氨基羰氧基、 $C_{1-5}$  烷基氨基羰氧基、二  $C_{1-5}$  烷基氨基羰氧基、 $C_{1-5}$  烷氧基羰氧基、取代的  $C_{1-5}$  烷氧基羰氧基、苯氧基羰氧基和取代的苯氧基羰氧基的本发明化合物。比如，为了制

备分子中 X 是甲基氨基羧基的化合物，用异氰酸甲酯代替氯甲酸甲酯。

如方案 6 所示，使用 1d 可以合成分子中 X 是卤素的化合物。在室温下用三苯基膦和卤素源如四氯化碳处理化合物 1d，得到化合物 6b。

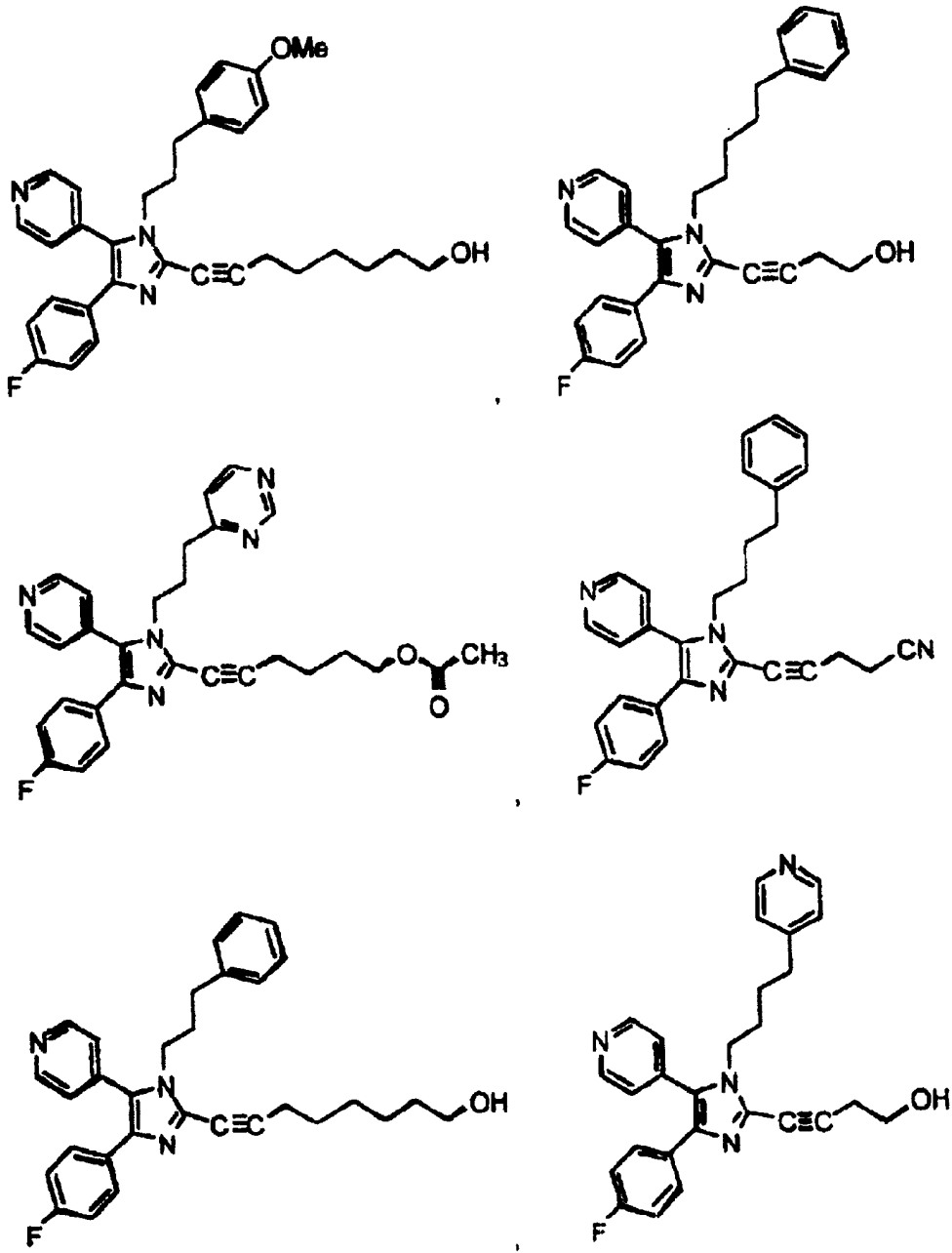
5 在室温下用亲核试剂如二乙胺处理 6b，得到化合物 6c。

方案 6

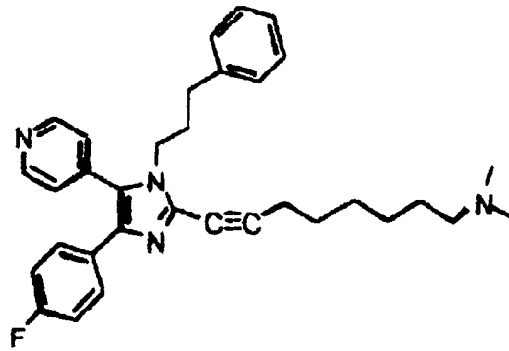


虽然请求保护的化合物被用作 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的抑制剂，某些化  
10 合物的活性比另一些更高，它们是优选的或特别优选的。

优选的式 I 化合物包括如下的化合物:



和



以及

特别优选的  $R_1$  是苯基或取代的苯基，其中的苯基取代基是卤素或  
5 腈基。

特别优选的  $R_2$  是吡啶-4-基、嘧啶-4-基和 2-丁基吡啶-4-基。

特别优选的  $R_3$  是氢、 $(CH_2)_3Ph$  和  $(CH_2)_3PHT$ 。

特别优选的 A 是亚乙烯基和亚乙炔基。

特别优选的 q 是 0-6。

10 特别优选的 X 是氢、羟基、氯、腈基、环戊基、 $C_{1-5}$  烷基羰氧基、  
苯基羰氧基、苯基  $C_{1-5}$  烷基羰氧基、氨基羰氧基、 $C_{1-5}$  烷基氨基羰氧基  
和二  $C_{1-5}$  烷基氨基羰氧基。

可以将式 I 的化合物用于药物组合物，以治疗患有与炎性细胞  
素，特别是  $TNF-\alpha$  过度产生有关疾病的患者（人和其他的灵长目动  
15 物）。优选的途径是口服，然而，可以通过静脉内、灌注或局部给药来  
施用该化合物。口服的剂量是每天大约 0.05-100mg/kg。某些本发明  
化合物的口服剂量可以是每天大约 0.05-约 50mg/kg，而另外一些可  
以是每天大约 0.05-约 20mg/kg。灌注的剂量可以是大约  $1.0-10 \times 10^4$   
 $\mu g/kg/min$  的抑制剂与药物载体混合，时间是几分钟到几天。式 I 化  
20 合物局部给药可以与药物载体混合，药物在载体中的浓度大约是  
0.1-对 10%。

用通常的药物赋形剂和制剂技术可以制备药物组合物。口服剂型  
可以是酏剂、糖浆、胶囊和片剂等。这里典型的固体载体是惰性物质，  
如乳糖、淀粉、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸氢二钙、甘露  
25 醇等，而典型的液体口服赋形剂包括乙醇、甘油、水等。所有的赋形

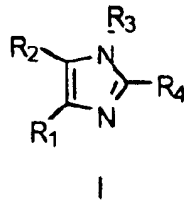


剂按照要求可以用制备剂型的先有技术人员所公知的技术与崩解剂、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂等相混合。使用水或其它的灭菌载体可以制备肠道外的剂型。

一般说来，将式 I 的化合物分离，以游离碱的形式使用，然而可以分离该化合物，以其药用盐的形式使用。这些盐的例子包括氢溴酸盐、氢碘酸盐、盐酸盐、过氧酸盐、硫酸盐、马来酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、氯化乙磺酸盐、苯磺酸盐、草酸盐、双羟水杨酸盐、2-萘磺酸盐、对甲苯磺酸盐、环己烷氨基磺酸盐和葡糖二酸盐。

具体地说，本发明涉及以下方面：

### 1. 通式 I 的化合物及其可药用的盐



其中：

$R_1$  是卤代苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基；

$R_2$  是卤代苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基；

$R_3$  是氢、SEM 或苯基  $C_{1-5}$  烷基；

$R_4$  是  $-(A)-(CH_2)_q-X$  其中：

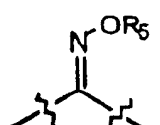
A 是亚乙炔基或 其中  $R_5$  选自氢、苯基  $C_{1-5}$  烷基或硝基苯

基  $C_{1-5}$  烷基；

$q$  是 0~5；

X 选自氢、羟基、 $C_{1-5}$  烷基、 $C_{3-7}$  环烷基、 $C_{1-5}$  烷氧基、苯二甲酰亚氨基、苯基、二  $C_{1-5}$  烷基氨基、腈基、苯二甲酰亚氨基、琥珀酰亚氨基、 $C_{1-5}$  烷基羰氧基、苯基羰氧基、卤素、 $C_{1-5}$  烷硫基或  $C_{1-5}$  烷基磺酰基；

只是要求：

如果 A 是  , 则 q 是 0, 以及 X 是 H, R<sub>3</sub> 可以不是 SEM。

2. 第 1 项的化合物, 其中 R<sub>1</sub> 是卤代苯基, R<sub>2</sub> 是吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基。

3. 第 2 项的化合物, 其中 R<sub>1</sub> 是 4-氟苯基, R<sub>2</sub> 是吡啶-4-基。

5 4. 第 3 项的化合物, 其中 R<sub>3</sub> 是氢或苯基 C<sub>1-5</sub> 烷基。

5. 第 4 项的化合物, 其中 A 是亚乙炔基, q 是 0~5。

6. 第 5 项的化合物, 其中 X 是琥珀酰亚氨基、羟基、苯基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、C<sub>1-5</sub> 烷氧基、苯基羰氧基、二 C<sub>1-5</sub> 烷基氨基或腈基。

7. 第 1 项的化合物及其可药用的盐, 其选自 4-(4-氟苯基)-2-(4-羟基丁炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑、4-(4-氟苯基)-2-(3-羟基丙炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑、4-(4-氟苯基)-2-(5-羟基戊炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑或 4-(4-氟苯基)-2-(6-羟基己炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑。

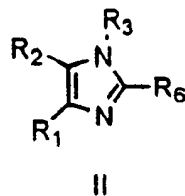
15 8. 第 1 项的化合物, 其选自 4-(4-氟苯基)-2-(4-羟基丁炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑及其可药用的盐。

9. 第 1 项的化合物及其可药用的盐, 其选自 4-(4-氟苯基)-2-(5-氟基戊炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑、4-(4-氟苯基)-2-(4-二甲基氨基丁炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑、4-(4-氟苯基)-2-(4-(苯基羰氧基)丁炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑、4-(4-氟苯基)-2-(4-(甲基羰氧基)丁炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑、4-(4-氟苯基)-2-(3-环戊基丙炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑或 4-(4-氟苯基)-2-(5-(丁基磺酰基)戊炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑。

25 10. 第 1 项的化合物及其可药用的盐, 其选自 4-(4-氟苯基)-2-(辛炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑、4-(4-氟苯基)-2-(5-丁硫基戊炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑、4-(4-氟苯基)-2-(5-苯基戊炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑、4-(4-氟苯基)-2-(5-氯戊炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑、4-(4-氟苯基)-2-(戊炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)

咪唑或 4-(4-氟苯基)-2-(5-N-琥珀酰亚氨基戊炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑。

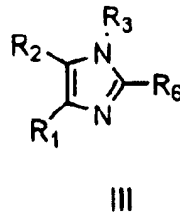
11. 一种含有第 1 项的化合物和可药用的载体或稀释剂的药用组合物。
- 5 12. 第 11 项的药用组合物, 其中所述化合物如第 6 项的定义。
13. 第 11 项的药用组合物, 其中所述化合物如第 7 项的定义。
14. 第 11 项的药用组合物, 其中所述化合物如第 8 项的定义。
15. 第 1 项的化合物在制备用于治疗与细胞素有关疾病的药物中的用途。
- 10 16. 有效剂量的第 11 项的组合物在制备用于治疗与细胞素有关疾病的药物中的用途。
17. 第 15 项的用途, 其中口服该化合物, 有效剂量是每天 0.1 ~ 100mg/kg。
18. 第 17 项的用途, 其中该剂量是每天 0.1 ~ 50mg/kg。
- 15 19. 有效剂量的第 1 项的化合物在制备用于治疗关节炎的药物中的用途。
20. 式 II 的化合物及其可药用的盐



其中:

- 20  $R_1$  是卤代苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基;
- $R_2$  是卤代苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基;
- $R_3$  是氢、SEM 或苯基  $C_{1-5}$  烷基;
- $R_6$  是碘。
21. 第 20 项的化合物, 其中  $R_1$  是 4-氟苯基,  $R_2$  是 4-吡啶基。
- 25 22. 第 20 项的化合物, 其选自 4-(4-氟苯基)-2-碘-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑。
23. 制备如第 1 项定义的通式 I 化合物的方法, 该方法包括在钼偶联剂、有机碱和适当的溶剂碱存在下, 在可以制备通式 I 化合物的反

应条件下，将通式 III 的化合物与通式 IV 的化合物接触



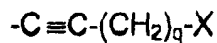
其中：

R<sub>1</sub> 是卤代苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基；

5 R<sub>2</sub> 是卤代苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基；

R<sub>3</sub> 是氢、SEM 或苯基 C<sub>1-5</sub> 烷基；

R<sub>6</sub> 是碘、氯或溴；



IV

10 其中

q 是 0-5

以及

X 是氢、C<sub>1-5</sub> 烷基、羟基、苯基、氨基、C<sub>1-5</sub> 烷基氨基、腈基、乙  
烯基、乙炔基芳基 C<sub>1-5</sub> 烷基、琥珀酰亚氨基、苯二甲酰亚氨基或卤素。

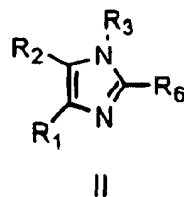
15 24. 根据第 23 项的方法，其中钼偶联剂选自二(乙酰)二(三苯基  
膦)钼(II)、二(三苯基膦)二氯化钼、二(乙腈基)氯化钼(II)、二(乙  
腈基)二氯硝基钼(II)和二(苯并腈基)二氯化钼(II)。

25. 根据第 23 项的方法，其中的有机碱是三乙胺。

20 26. 根据第 23 项的方法，其中式 III 的化合物是 4-(4-氟苯基)-2-  
碘-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑，而式 IV 的化合物是 3-丁基卡  
因-1-醇。

27. 第 23 项的方法，其中适当的溶剂是二氯甲烷，反应条件是使  
二氯甲烷回流。

28. 式 II 的化合物及其可药用的盐



25

其中:

$R_1$  是卤代苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基;

$R_2$  是卤代苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基;

$R_3$  是 SEM 或苯基  $C_{1-5}$  烷基;

5  $R_6$  是碘、氯或溴。

### 生理学实施例

用体外和体内试验显示本发明化合物的生理活性。正如在前面所讨论的,抑制酶 p38 的抑制剂抑制 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的产生。通过如下的体外试验测定本发明化合物抑制 p38 活性的能力。

将纯重组体 p38 (在这里,考虑到试验的线性范围和可接受的信噪比从经验测定酶的含量;以 *E. coli* 表示 6xHis-p38)、髓磷脂基础蛋白质基质 (也进行实验测定) 和 pH 值 7.5 的缓冲液 (Hepes: 25Mm; MgCl<sub>2</sub>: 10Mm; MnCl<sub>2</sub>: 10mM) 的溶液 (38  $\mu$ L) 加入到 96 穴的圆底聚丙烯板中的 92 个穴中。其余的穴用作对照 (CTRL) 和背景 (BKG)。用酶、基质、缓冲液和 2% 的二甲基亚砷 (DMSO) 准备 CTRL, 用基质、缓冲液和 2% 的 DMSO 制备 BKG。将测试化合物在 DMSO 中的溶液 (12  $\mu$ L) (化合物在 10% 的 DMSO/H<sub>2</sub>O 中被稀释到 125  $\mu$ L, 用 25  $\mu$ L 进行试验, 这时最终的 DMSO 浓度为 2%) 加入到测试穴中。将 ATP/<sup>33</sup>P-ATP 溶液 (10L: 含有 50  $\mu$ M 未标记的 ATP 和 1  $\mu$ Ci <sup>33</sup>P-ATP) 加入到所有的穴中, 将完成的板进行混合, 在 30 $^{\circ}$ C 下培养 30 分钟。在每个穴中加入冰冷的 50%TCA/10mM 磷酸钠 (60  $\mu$ L), 将这些板放在冰上 15 分钟。将每个穴中的内容物转移到 96 穴过滤板 (Millipore, MultiScreen-DP) 的穴中, 将该过滤板放在配有废物收集盘的真空集管上。用 10% 的 TCA/10mM 磷酸钠 (200  $\mu$ L) 在真空下洗涤 5 次。加入 MicroScint-20 闪烁剂, 用 Topseal-S 片密封这些板, 用具有颜色抑制修正的 <sup>33</sup>P 液体程序在 Packard TopCount 闪烁计数器中进行计数, 这里的输出是进行了颜色抑制修正的 cpm。通过下面的公式计算出该测试化合物的%抑制值:

$$\%抑制值 = [1 - (\text{试样} - \text{BKG}) / (\text{CTRL} - \text{BKG})] \times 100$$

虽然开始时化合物是以 20  $\mu\text{M}$  进行测试, 如果认为合适, 可以在上述的浓度增加 4 倍进行测试. 此外, 对于某些化合物, 用 Deltagraph 4-参数曲线拟合程序计算出  $\text{IC}_{50}$ .

- 5 除了酶试验以外, 还用按照如下的方法取自人血的外周血单核细胞 (PBMC) 在体外的整细胞试验中测试了本发明化合物的许多种. 用肝素将刚刚得到的静脉血进行抗凝处理, 用等体积的磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 稀释, 放在灭菌的管或其它容器中. 将此混合物中的一份 (30mL) 转移到装在 Ficoll-Hypaque (15mL) 上离心试管中. 在室温
- 10 下将制备好的离心试管不加制动地在 400g 下离心 30 分钟. 用移液管取出在单核细胞带状物上方血小板层的大约 1/2 到 2/3. 用移液管小心地除去大部分单核细胞层, 用 PBS 稀释这些 PBMC, 并在 600g 下旋转 15 分钟. 用另外一部分 PBS 洗涤得到的 PBMC, 在室温下在 400g 下旋转 10 分钟. 在低内毒素 RPMI/1%FCS 培养介质中稀释回收的小粒,
- 15 得到的细胞浓度  $0.5 \sim 2.0 \times 10^6 \text{PBMC}/\text{ml}$ . 取出少量的悬浮液在血细胞计数器中进行计数, 在室温下, 在 200g 下将剩下的制剂离心 15 分钟. 将回收的呈颗粒的 PBMC 重新悬浮在 RPMI/1%FCS 中达到浓度  $1.67 \times 10^6/\text{ml}$ .

- 20 为了进行试验, 将 PBMC 悬浮液 (180  $\mu\text{L}$ ) 转移到 96 穴平底微过滤板的双连穴中, 在 37 $^{\circ}\text{C}$  下培养 1 小时. 在每个穴中加入测试化合物的溶液 (10  $\mu\text{L}$ : 在 20x 所需的最终浓度制备), 在 37 $^{\circ}\text{C}$  下培养该板 1 小时. 加入 LPS 在 RPMI/1%FCS (200ng/mL) 溶液 (200  $\mu\text{L}$ ), 在 37 $^{\circ}\text{C}$  下培养该穴过夜. 从每个穴中取出上清液 (100  $\mu\text{L}$ ), 用 RPMI/1%FCS (400  $\mu\text{L}$ ) 稀释. 用商品 ELISA 工具 (Genzyme) 分析试样的  $\text{TNF-}\alpha$ .

- 25 通过下面的体外试验测定选择的本发明化合物的  $\text{IL-1}\beta$  活性. 从 PBMC 制备塑料粘附细胞. 简单地说, 如上所述将 PBMC 加入到 96 穴板的穴中, 在 37 $^{\circ}\text{C}$  下培养 1 小时, 缓和地重新悬浮非粘附细胞, 用移液管将其取出和弃去, 用 200  $\mu\text{L}$  培养介质缓和地洗涤穴 3 次来制备粘附细胞. 在最后一次洗涤后, 再在穴中加入培养介质 (180  $\mu\text{L}$ ). 化合物
- 30 添加、LPS 刺激、培养和收集上清液都如  $\text{TNF-}\alpha$ . 用商用的 ELISA (Genzyme) 试验上清液的白细胞介素-1 $\beta$ .

化合物 4 和 36 以分别为 7 和 13nM 的  $\text{IC}_{50}$  抑制  $\text{IL-1}\beta$  的产生.

在下面的体内啮齿动物试验显示通式 I 化合物抑制 LPS 诱导 TNF- $\alpha$  产生的能力。在以 5-50mg/kg 测试化合物的剂量口服 5-10mL/kg 之前，喂养小鼠 (BALB/cJ 雌鼠, Jackson 试验室) 或大鼠 (Lewis 雄鼠, Charles River)。在给药后三十分钟，腹膜内注射 1mg/kg 的 LPS，

5 将其放回饲养箱 1 小时。用 CO<sub>2</sub> 将动物麻醉，用心脏穿刺放血，收集全部血液 (0.1-0.7mL)。让血结块，血清被转移去离心。将试样离心处理，收集血清，分成数份在-80 冻结。用商用的 ELISA 测试试样的 TNF- $\alpha$  (小鼠 TNF- $\alpha$  测试内源的，大鼠 TNF- $\alpha$  测试 biosource 的)。

除了其体内 TNF- $\alpha$  活性以外，按照下面的方式，式 I 化合物还抑制

10 制大鼠模型生体内的多关节炎。在第 0 天，在 Lewis 雄鼠靠近尾部的皮下注射 100  $\mu$ L 浓度为 7.5mg/mL 的热杀酪酸分支杆菌在矿物油中的悬浮液。一组大鼠口服给药，从第 0 天到试验结束每天一次，用盐酸作为消极对照组，或者用 20 或 50mg/kg 的化合物 4 作为抑制的积极对照组，一组在第 0-9 天用盐酸给药，然后从第 10 天到试验结束给

15 药 20mg/kg (或 50mg/kg) 的环孢菌素 A (Cys)。在这些条件下，在第 11-12 天，消极对照组动物的爪子开始肿胀。根据试验的不同，在第 8-10 天用汞体积描记仪测量的两个后爪的体积，再在第 14、17 天以及 19 或 21 天进行测量。按照爪体积比第 8-10 天基线测量的增加情况分析数据。在 4 次试验得到的数据列在表 A 中。

20

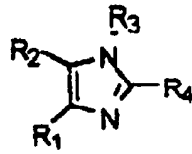
表 A

试验号	剂量 (mg/kg)	爪肿胀平均降低%
1	20	79
2	20	4
3	50	71
4	50	20

本发明的选择化合物列在表 B。大多数化合物测试了其抑制 p38 和 TNF- $\alpha$  的能力，不过某些化合物是在一次试验中筛选的。列出了大多数化合物的 IC<sub>50</sub>，如果得不到计算结果，就列出对于给定浓度的%抑制值。除了生理学数据以外，还列出了该化合物的合成示意式。因为在 1-位置未取代的咪唑会发生互变异构，当 R<sub>3</sub> 是氢的时候，列出的 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 可以互相变化。

25

表 B



化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	p-38 IC <sub>50</sub> μm	TNF-α IC <sub>50</sub> nm	方案
4	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	0.65	3.0	1
8	4-F-Ph	4-pyr	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	1.5		2
10	4-pyr	4-F-Ph	SEM	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Br <sub>2</sub>	16% @ 5 μm		3
11	4-F-Ph	4-pyr	H	C(C)CH(OH)-Ph		400	3
13	4-F-Ph	4-pyr	H	CH(N)OH		45	4
14	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl		4	6
15	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -OC(O)NHPh		38	6
16	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl		6	6
17	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		3	
18	4-F-Ph	4-pyr	SEM	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Br <sub>2</sub>		1500	3
19	4-F-Ph	4-pyr	H	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH		85	1
20	4-pyr	4-F-Ph	SEM	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH		>10,000	1
21	4-F-Ph	4-pyr	H	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH		80	1

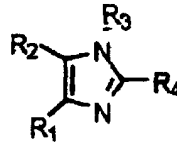


22	4-F-Ph	4-pyr	H	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> PHT		700	6
23	4-pyr	4-F-Ph	SEM	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH		>2,000	1
24	4-F-Ph	4-pyr	H	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH		100	1
25	4-pyr	4-F-Ph	SEM	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN		>2,000	1
26	4-pyr	4-F-Ph	SEM	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		>2,000	1
27	4-pyr	4-F-Ph	H	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN		55	1
28	4-pyr	4-F-Ph	H	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		80	1
29	4-pyr	4-F-Ph	H	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> PHT		200	1
30	4-F-Ph	4-pyr	H	C(C)H		150	6
31	4-F-Ph	4-pyr	H	C(C)Br		250	1
32	4-F-Ph	4-pyr	H	CH(N)OCH <sub>2</sub> Ph		80	2
33	4-F-Ph	4-pyr	H	CH(N)O- CH <sub>2</sub> (4-NO <sub>2</sub> Ph)		150	4
34	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		10.0	1
35	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	99% @ 20 μm	8.0	1
36	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN	1.5	9.0	1
37	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> PHT	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH		160	1
38	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph		40	1
39	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>		200	5
40	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>		6.5	5
41	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)CH <sub>2</sub> 环戊基		28	1
42	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>		90	1
43	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH	98% @ 20 μm	5.2	1
44	4-F-Ph	4-pyr	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Br <sub>2</sub>	93% @ 20 μm	200	2
45	4-F-Ph	4-pyr	SEM	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -N-琥珀酰亚胺		850	1
46	4-F-Ph	4-pyr	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN		250	1
47	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)CH <sub>2</sub> OH		7.2	1
48	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)CH <sub>2</sub> OPHT		85	1
49	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>		3	6
50	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCOPh		2	6
51	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H		5.5	1
52	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>		2.6	6

对于选择的本发明化合物的生体内测试结果列在表 C 中。用小鼠和/或大鼠测量了这些化合物的抑制 TNF- $\alpha$  产生能力，列出的数据是在 25mg/kg 时的%抑制值。

5

表 C



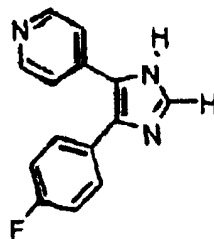
化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	% 抑制值 小鼠	TNF- $\alpha$ 大鼠
4	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	49.6	91
19	4-F-Ph	4-pyr	H	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	29	
24	4-F-Ph	4-pyr	H	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH	73	
26	4-pyr	4-F-Ph	SEM	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	
27	4-pyr	4-F-Ph	H	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN	95	
28	4-pyr	4-F-Ph	H	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	88	
34	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	53	
35	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	68	
36	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN	69.3	
43	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH	53	

### 制备实施例

为了说明本发明，包括了下面的各实施例。这些实施例不限制本发明。它们只是提出实施本发明的方法。先有技术的专业人员可以找到其它的方法来实施本发明，这对他们是显而易见的。然而相信这些方法都在本发明的范围之内。

10

实施例 1

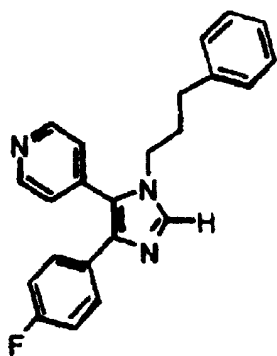


## 5-(4)-(4-氟苯基)-4(5)-(4-吡啶基)咪唑

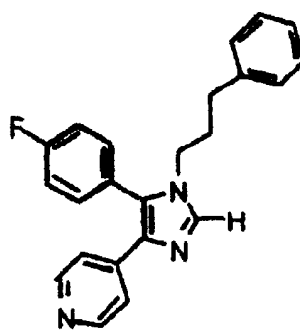
## 化合物 1

将二氧化硒 (4.82g, 43.4mmol) 在水 (20mL) 中的溶液加入到 1-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)-2-乙酮 (9.33g, 43.4mmol) 在二(噁) 5 烷 (100mL) 中的溶液里, 将得到的混合物回流加热 2 小时。将此混合物真空浓缩, 用乙酸乙酯研制并过滤。用乙酸乙酯/己烷 (1:1) 作为洗脱剂将残渣进行柱状色谱提纯, 得到 1-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)-1,2-乙烷二酮。在分离出的二酮在醋酸 (150mL) 中的溶液里加入 10 醋酸铵 (25.25g, 0.328mol) 和六亚甲基四胺 (9.18g, 65.5mmol) 的混合物。在 80℃ 下搅拌此混合物 2 小时, 倒入浓氢氧化铵 (200mL) 中, 过滤得到的沉淀, 用水洗涤和干燥, 得到固体状标题化合物: mp: 242~244.3℃; MS 240 (MH<sup>+</sup>)。 15

## 实施例 2



2a



2b

15

## 4-(4-氟苯基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑

## 化合物 2a

## 5-(4-氟苯基)-1-(3-苯基丙基)-4-(4-吡啶基)咪唑

## 化合物 2b

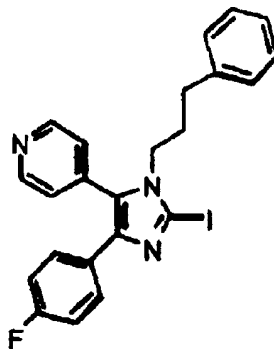
20

在化合物 1 (7.15g, 29.9mmol) 在二甲基甲酰胺 (70mL) 的混合物中加入 60% 的氢化钠 (1.32g, 33mmol), 搅拌 30 分钟。加入 3-溴 25 苯基丙烷 (5.05mL, 33mmol), 在 60℃ 和氨气下搅拌反应混合物 2 小时。将混合物倒入水中, 用几份乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水洗涤, 真空浓缩和用乙酸乙酯作为洗脱剂在二氧化硅上进行柱色谱提

纯。化合物 2a 是极性较大的化合物，分离出成为固体：mp 70~74℃；MS 358 (MH<sup>+</sup>)。化合物 2b 是极性较小的化合物，分离出成为固体：mp 107.5~112.5℃。

5

### 实施例 3

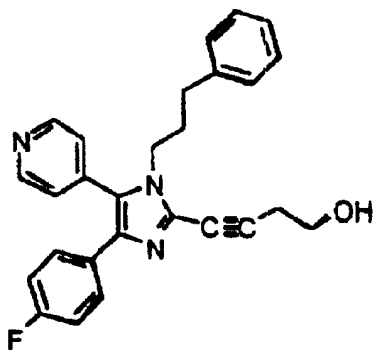


### 4-(4-氟苯基)-2-碘-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑 化合物 3

在-78℃在化合物 2a (9.69g, 27.1mmol) 的溶液里加入 2M 的二  
 10 异丙基氯化锂/四氢呋喃 (17mL)，在-78℃下搅拌此混合物 15 分钟。  
 加入碘 (10.0g, 39.4mmol)，让得到的混合物在 30 分钟内温热至环  
 境温度。加入亚硫酸钠水溶液和乙酸乙酯，分离有机层，用水洗涤并  
 真空浓缩。用乙酸乙酯:己烷 (1:1) 作为洗脱剂，在二氧化硅凝胶上  
 进行柱色谱提纯，得到固体化合物 3: mp 117~119℃；MS 484 (MH<sup>+</sup>)。

15

### 实施例 4



### 4-(4-氟苯基)-2-(4-羟基丁炔-1-基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡 啶基)咪唑

### 化合物 4

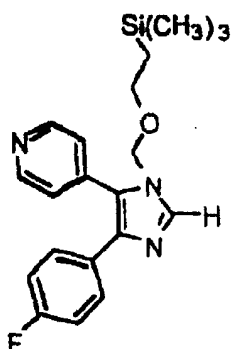
在化合物 3 (9.10g, 18.8mmol) 在二氯甲烷 (40mL) 的溶液里加入三乙胺 (80mL)、二(acetato)二(三苯基膦)钨 II (0.71g, 0.95mmol) 和 3-丁基卡因-1-醇 (2.90ml, 37.6mmol)。回流搅拌反应混合物 4 小时，真空浓缩并在水和乙酸乙酯之间进行分配。真空浓缩有机层，用乙酸乙酯作为洗脱剂进行柱色谱提纯，得到固体化合物 4: mp 125 - 126.5°C; MS 426 (MH<sup>+</sup>)。5

除了化合物 4 以外，通过此实施例的方法还制备另外一些通式 I 的化合物。使用适当取代的乙炔基衍生物代替 3-丁基卡因-1-醇，得到在表 D 中列出的各种化合物及其质谱数据。10

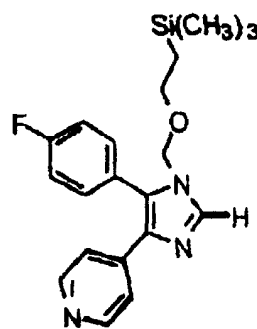
表 D

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	(MH <sup>+</sup> )
34	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	424
35	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	440
36	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN	449
37	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	500
38	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> S(CH <sub>2</sub> )CH <sub>3</sub> )	512
39	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	466
40	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH	454
41	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)CH <sub>2</sub> 环戊基	464
42	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> )OH	412
43	4-F-Ph	4-pyr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C(C)(CH <sub>2</sub> )OPHT	557

### 实施例 5



化合物5a



化合物5b

4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)-1-(2-(三甲基甲硅基)乙氧基甲基)咪唑

化合物 5a

5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-1-(2-(三甲基甲硅基)乙氧基甲基)

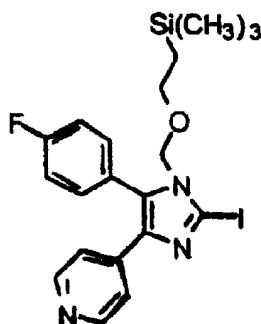
5 咪唑

化合物 5b

在氮气和搅拌下，在 5-(4)-(4-氟苯基)-4(5)-(4-吡啶基)咪唑 (5.50g, 23mmol) 在二甲基甲酰胺的溶液里加入 60%的氯化钠 (0.92g, 23mmol), 15 分钟后加入 2-(三甲基甲硅基)乙氧基甲基氯 (4.07mL, 23mmol), 将得到的混合物搅拌 3 小时, 倒入水中, 用硫酸镁干燥和真空浓缩. 用乙酸乙酯作为洗脱剂, 在二氧化硅凝胶上将得到的油状物进行柱色谱提纯. 将第一种异构物结晶, 得到化合物 5a: mp 111 - 113°C; MS 370 (MH<sup>+</sup>). 第二种异构物结晶, 得到化合物 5b; mp 62 - 64°C; MS 370 (MH<sup>+</sup>).

15

实施例 6



5-(4-氟苯基)-2-碘-4-(4-吡啶基)-1-(2-(三甲基甲硅基)乙氧基甲基)咪唑

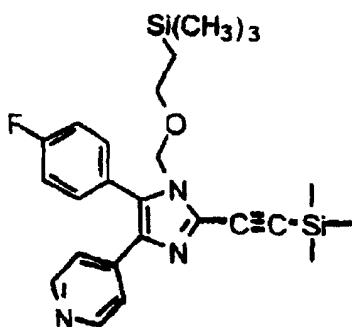
20

化合物 6

在-78下在搅拌的化合物 5b (2.35g, 6.40mmol) 在乙醚 (150mL) 的溶液里加入 2N 的正丁基锂/四氢吡喃 (3.2mL). 1 小时以后, 加入碘 (2.16g, 8.50mmol), 在环境温度下搅拌反应混合物 1 小时. 加入亚硫酸钠水溶液 (100mL), 用水洗涤得到的有机层, 用硫酸镁干燥, 用柱色谱提纯, 得到油状的化合物 6: MS 496 (MH<sup>+</sup>).

25

## 实施例 7

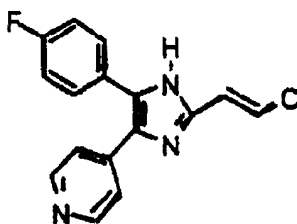


5- (4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-2-(三甲基甲硅基)乙炔基-1-(2-  
5 (三甲基甲硅基)乙氧基甲基)咪唑  
化合物 7

在化合物 2 (0.60g, 1.20mmol) 在三乙胺 (15mL) 的溶液里加入  
三甲基甲硅基乙炔 (0.31mL)、二(acetato)二(三苯基膦)钨 II  
(5mol%), 在 70℃ 下搅拌得到的混合物 18 小时。将得到的混合物冷  
10 却到室温, 分离固体和滤液。用三乙胺洗涤固体, 真空浓缩合并的有  
机层。用乙酸乙酯:己烷 (1:1) 作为洗脱剂, 在柱色谱上将残渣提纯,  
得到固体化合物 7: mp 128.3 ~ 129℃; MS 466 (MH<sup>+</sup>).

## 实施例 8

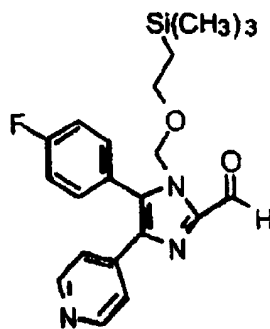
15



2-(2-氟乙基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)咪唑  
化合物 8

在化合物 7 的乙醇溶液中加入 3N 的盐酸, 回流加热混合物 5 小  
20 时。真空浓缩得到的反应混合物, 用碳酸氢钠中和, 用乙酸乙酯萃取。  
真空浓缩有机层, 用乙酸乙酯作为洗脱剂在柱色谱上提纯, 得到固体  
化合物 8: mp 185 ~ 187℃; MS 300 (MH<sup>+</sup>).

## 实施例 9

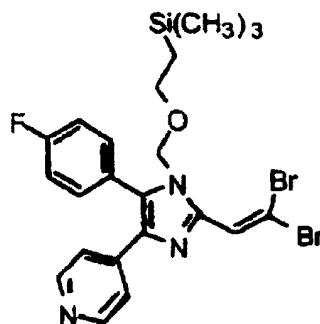


5- (4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-1-(2-(三甲基甲硅基)乙氧基甲基)咪唑-2-甲醛

## 化合物 9

在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下在搅拌的化合物 5b (7.10g, 19.2mmol) 四氢呋喃溶液中加入 1.6N 的正丁基锂 (13mL, 21mmol). 15 分钟以后, 加入二甲基甲酰胺 (2.0mL, 26mmol), 在环境温度下搅拌混合物 1 小时, 用水终止反应. 用乙酸乙酯萃取此混合物, 真空浓缩合并的有机萃取液. 用乙酸乙酯:己烷 (1:1) 作为洗脱剂, 在二氧化硅凝胶柱色谱上提纯残渣, 得到固体化合物 9: mp  $42\sim 45^{\circ}\text{C}$ ; MS 398 ( $\text{MH}^+$ ).

## 实施例 10



15

2-[2,2-二溴乙烷-1-基]-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-1-(2-(三甲基甲硅基)乙氧基甲基)咪唑

## 化合物 10

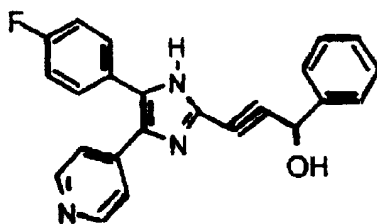
将三苯基膦 (13.40g, 51.1mmol) 溶解于二氯甲烷 (300mL) 中并冷却到 $-10^{\circ}\text{C}$ . 滴加四溴化碳溶液 (8.50g, 25.6mmol), 然后滴加

20



化合物 9 (6.85g, 17.2mmol) 和三乙胺 (2.79mL, 20mmol) 的二氯甲烷溶液, 将此混合物搅拌 30 分钟, 倒入乙醚 (500mL) 中并过滤。真空浓缩过滤液, 用乙酸乙酯:己烷 (1:1) 作为洗脱剂, 在二氧化硅凝胶上进行柱色谱提纯, 得到固体化合物 10: mp 128~131°C; MS 554 (MH<sup>+</sup>)。 5

### 实施例 11

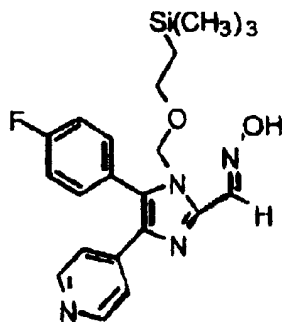


5-(4)-(4-氟苯基)-2-(3-羟基-3-苯基-丙炔-1-基)-4(5)-(4-吡啶基)咪唑 10

### 化合物 11

在-78°C下在搅拌的化合物 10 (2.20g, 3.80mmol) 的四氢呋喃 (50mL) 溶液中加入 1.6N 的正丁基锂 (5.0mL, 8.0mmol)。30 分钟以后, 加入苯甲醛 (0.40mL, 3.94mmol), 在环境温度下让混合物搅拌 15 30 分钟。加入水, 真空浓缩得到的有机层并溶解于甲醇 (20mL) 和 1N 盐酸 (20mL) 中。在 50°C 下搅拌混合物 2 小时, 用碳酸氢钠中和得到的混合物和要乙酸乙酯萃取。合并有机层并用硫酸镁干燥, 用乙酸乙酯作为洗脱剂在二氧化硅凝胶上提纯, 得到固体化合物 11: mp 193-194°C; MS 370 (MH<sup>+</sup>)。 20

### 实施例 12



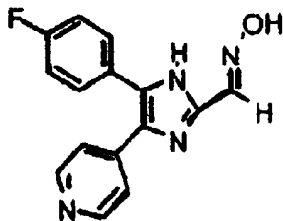
5-(4)-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-1-(2-(三甲基甲硅基)乙氧基甲基)-2-脞基咪唑

### 化合物 12

在室温下在搅拌的化合物 9 (0.50g, 1.2mmol) 在甲醇 (5mL) 的溶液里加入羟基胺盐酸盐 (0.09g, 1.3mmol)、碳酸氢钠 (0.11g, 1.3mmol) 和水 (5mL)。将此混合物搅拌 3 小时, 倒入水中。过滤出固体沉淀, 在真空下干燥, 得到固体标题化合物: mp 212 - 213°C; MS 413 (MH<sup>+</sup>)。 5

### 实施例 13

10



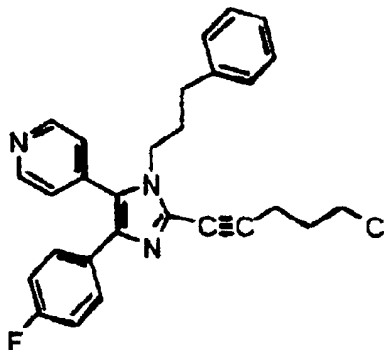
5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-2-咪唑脞

### 化合物 13

在化合物 12 在甲醇 (5mL) 的溶液中加入 0.5M 的盐酸 (3mL)。回流加热此混合物 2 小时, 用碳酸氢钠中和, 过滤出得到的沉淀。用甲醇/水重结晶该固体, 得到固体标题化合物; mp 318 - 320°C; MS 283 (MH<sup>+</sup>)。 15

### 实施例 14

20



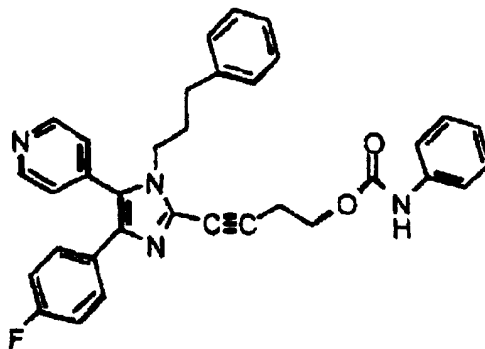
2-(5-氟戊炔-1-基)-(4-氟苯基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)

## 咪唑

## 化合物 14

在回流下搅拌三乙胺 (50mL)、二(acetato)二(三苯基膦)钼 II (0.71g, 0.95mmol) 和 5-氯-1-戊炔 (0.71mL, 6.70mmol) 以及化合物 3 (1.62g, 3.35mmol) 16 小时。加入乙酸乙酯, 过滤除去固体沉淀。真空浓缩过滤液层, 用乙酸乙酯:己烷 (1:2) 作为洗脱液, 在柱色谱上提纯, 得到固体化合物 14: mp 102 ~ 104°C。

## 实施例 15



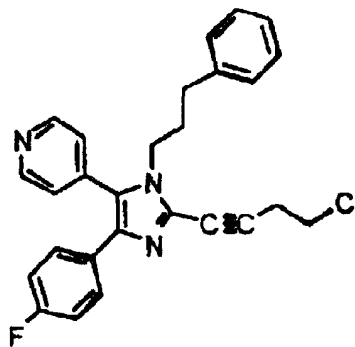
10

4-(4-氟苯基)-2-(4-N-苯基氨基甲基丁炔-1-)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑

## 化合物 15

在搅拌的化合物 4 (200mg, 0.50mmol) 在吡啶的溶液里加入异氰酸苯酯 (11mL, 1.0mmol)。搅拌混合物 4 小时, 倒入冰中。用水洗涤固体沉淀并干燥, 得到固体化合物 15: mp 120 ~ 124°C。

## 实施例 16

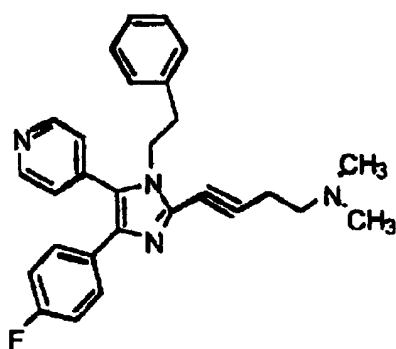


2-(4-氯丁炔-1-基)-4-(4-氟苯基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑

#### 化合物 16

在室温下在化合物 4 (0.9g, 2.12mmol) 的溶液里加入三苯基膦 (1.11g, 4.23mmol) 和四氯化碳 (0.41mL, 4.23mmol)。将混合物搅拌 22 小时, 真空浓缩和用乙酸乙酯:己烷 (1:1) 作为洗脱剂进行柱色谱提纯, 得到固体标题化合物: mp 132~134℃。

#### 实施例 17



10

2-(4-二甲基氨基丁炔-1-基)-4-(4-氟苯基)-1-(3-苯基丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑

#### 化合物 17

在室温下搅拌化合物 16 (208mg, 0.47mmol) 在 2N 的二甲胺/甲醇 (10mL) 中的溶液并真空浓缩 18 小时。用二氯甲烷:甲醇 (19:1) 作为洗脱剂将残渣进行柱色谱提纯, 得到固体标题化合物: mp 115~117℃。

15