



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101798298 B

(45) 授权公告日 2013. 01. 09

(21) 申请号 201010121500. 2

A61P 25/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2002. 01. 21

A61P 25/28 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 25/16 (2006. 01)

01101947. 8 2001. 01. 29 EP

A61P 25/14 (2006. 01)

A61P 25/24 (2006. 01)

(62) 分案原申请数据

A61P 25/04 (2006. 01)

02804255. 7 2002. 01. 21

(56) 对比文件

(73) 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

CN 1088925 A, 1994. 07. 06, 全文.

地址 瑞士巴塞尔

审查员 田丁丁

(72) 发明人 A·阿兰因 B·布特曼

M·P·海茨内德哈特 G·耶施克

E·皮纳德 R·维勒

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 隋晓平

(51) Int. Cl.

C07D 401/06 (2006. 01)

A61K 31/4439 (2006. 01)

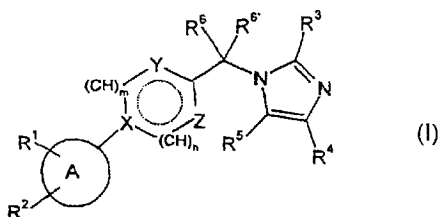
权利要求书 5 页 说明书 84 页

(54) 发明名称

咪唑衍生物

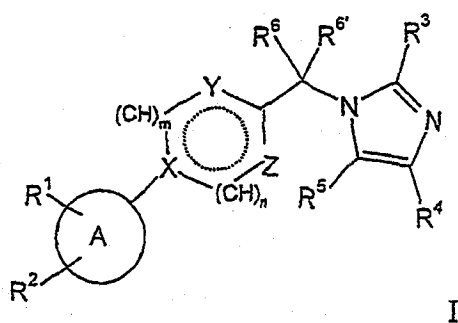
(57) 摘要

本发明涉及咪唑衍生物。具体而言, 涉及通式 (I) 的化合物, 其中的取代基如权利要求 1 中所定义。这些化合物是 NMDA(N-甲基-D-天冬氨酸)-受体亚型的选择性阻断剂, 它们在调节神经元活性和可塑性中具有关键作用, 因此对于调节 CNS 发育以及学习和记忆形成中的基础过程至关重要。因此, 这些化合物适用于控制或治疗与该受体有关的疾病。



(I)

1. 下式的化合物及其可药用酸加成盐：



其中

A 为苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或哌啶-1-基；

R^1/R^2 彼此独立地为氢、卤素、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-7} 链烯基、三氟甲基、-O-三氟甲基、-S-三氟甲基、 $S-C_{1-7}$ 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、 $-CHF_2$ 、 $-C(C_{1-7} \text{ 烷基})F_2$ 、 $-OCHF_2$ 、苯基、硝基、苄氧基、羟基或氨基；

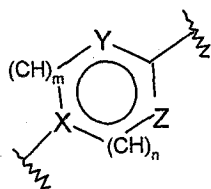
或者在任何相邻的位置上与和其相连的碳原子一起为 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=N-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CF_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-O-$ ；

R^3 为氢、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、 $S-C_{1-7}$ 烷基、氨基、 C_{1-7} 烷基-氨基、 $-NHC(O)-C_{1-7}$ 烷基或羟基- C_{1-7} 烷基；

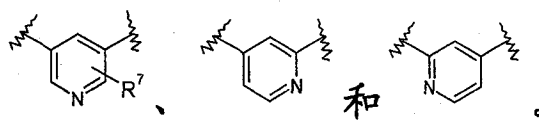
R^4/R^5 彼此独立地为氢或 C_{1-7} 烷基，或者与和其相连的碳原子一起形成基团 $-(CH_2)_4-$ ；

$R^6/R^{6'}$ 彼此独立地为氢或 C_{1-7} 烷基；

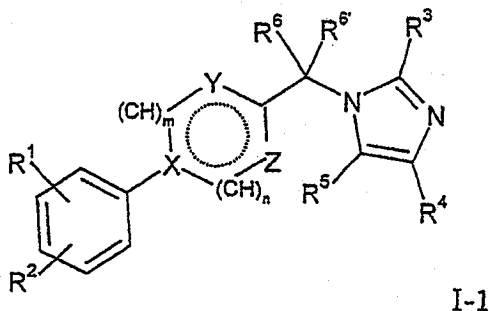
R^7 为氢、 $-CH_2OH$ 或 C_{1-7} 烷基；



为 6 元含 N 杂芳基，选自：



2. 具有下式的权利要求 1 的化合物及其可药用酸加成盐：



其中

R^1/R^2 彼此独立地为氢、卤素、 C_{1-7} 烷基、三氟甲基、 $S-C_{1-7}$ 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、 $-OCHF_2$ 、苯基、

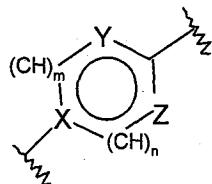
硝基、苄氧基、羟基或氨基,或者与和其相连的碳原子一起为 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-O-$;

R^3 为氢、 C_{1-7} 烷基、苯基、 $S-C_{1-7}$ 烷基、氨基、 C_{1-7} 烷基-氨基、 $-NHC(O)-C_{1-7}$ 烷基或羟基- C_{1-7} 烷基;

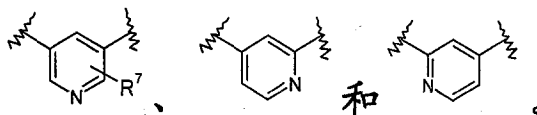
R^4/R^5 彼此独立地为氢或 C_{1-7} 烷基,或者与和其相连的碳原子一起形成基团 $-(CH_2)_4-$;

$R^6/R^{6'}$ 彼此独立地为氢或 C_{1-7} 烷基;

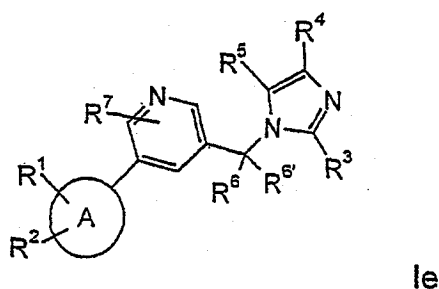
R^7 为氢或 C_{1-7} 烷基;



为 6 元含 N 杂芳基,选自:



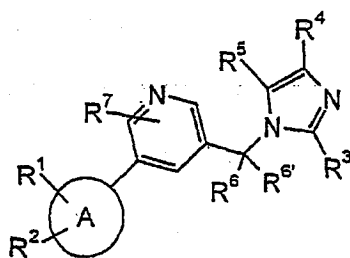
3. 具有下式的权利要求 1 的化合物:



1e

其中, A 和 R^1-R^7 如权利要求 1 中所定义。

4. 具有下式的权利要求 2 的化合物:



1e

其中, A 为苯基且 R^1-R^7 如权利要求 2 中所定义。

5. 根据权利要求 3 或 4 的式 1e 的化合物,其中, A 为苯基, R^1 和 R^2 为 C_{1-7} 烷基、卤素或 CF_3 , R^3 为 C_{1-7} 烷基或氢; R^4 、 R^5 和 R^6 、 $R^{6'}$ 为氢。

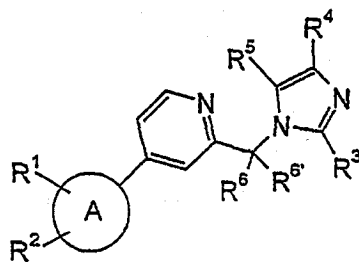
6. 根据权利要求 5 的式 1e 的化合物,该化合物为

3-(3,4-二甲基-苯基)-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶,

3-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶,

3-(4-氯-3-甲基-苯基)-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶,

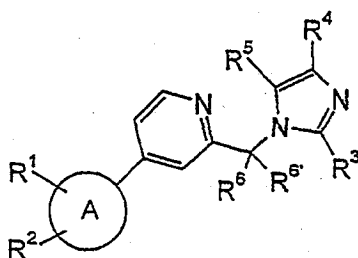
- 3-(3-氯-4-氟-苯基)-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶,或
 3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶。
 7. 具有下式的权利要求 1 的化合物:



If

其中, A 和 R^1 - $R^{6'}$ 如权利要求 1 中所定义。

8. 具有下式的权利要求 2 的化合物:



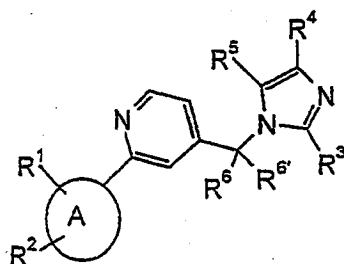
If

其中, A 为苯基且 R^1 - $R^{6'}$ 如权利要求 2 中所定义。

9. 根据权利要求 7 或 8 的式 If 的化合物, 其中, A 为苯基且 R^1 和 R^2 为卤素, R^3 为 C_{1-7} 烷基且 R^4 、 R^5 和 R^6 、 $R^{6'}$ 为氢。

10. 根据权利要求 9 的式 If 的化合物, 该化合物为 4-(3,4-二氯-苯基)-2-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶。

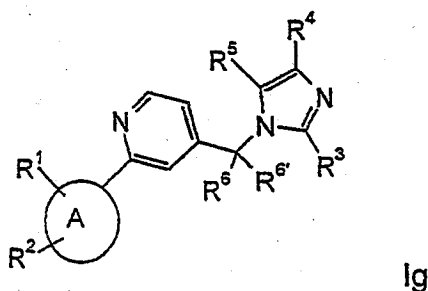
11. 具有下式的权利要求 1 的化合物:



Ig

其中, A 和 R^1 - $R^{6'}$ 如权利要求 1 中所定义。

12. 具有下式的权利要求 2 的化合物:



其中, A 为苯基且 R^1 - $R^{6'}$ 如权利要求 2 中所定义。

13. 根据权利要求 11 或 12 的式 Ig 的化合物, 其中, A 为苯基, R^1 和 R^2 为卤素, R^3 为 C_{1-7} 烷基且 R^4 、 R^5 和 R^6 、 $R^{6'}$ 为氢。

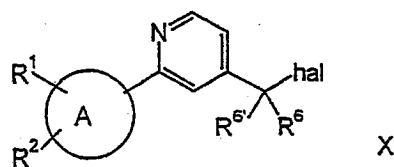
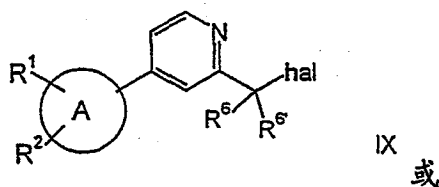
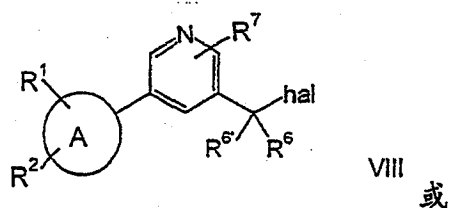
14. 根据权利要求 13 的式 Ig 的化合物, 该化合物为 2-(3,4-二氯-苯基)-4-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶。

15. 一种药物, 该药物包含一种或多种权利要求 1 至 14 中任一项的式 I 化合物或其可药用酸加成盐以及惰性载体。

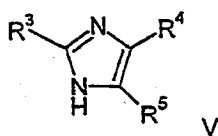
16. 根据权利要求 15 的药物, 该药物用于治疗基于 NMDA 受体亚型特异性阻断剂的治疗适应症的疾病, 所述疾病包括: 由中风和脑外伤引起的急性神经变性性疾病, 慢性神经变性性疾病, 与细菌或病毒感染有关的神经变性性疾病, 以及抑郁症和慢性或急性疼痛。

17. 制备权利要求 1 的式 I 化合物的方法, 该方法包括:

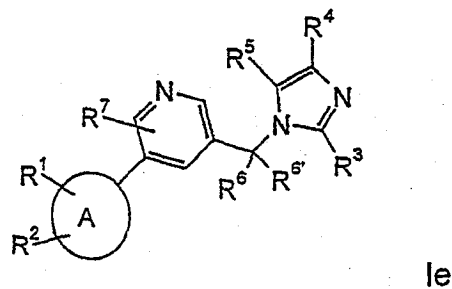
使下式的化合物



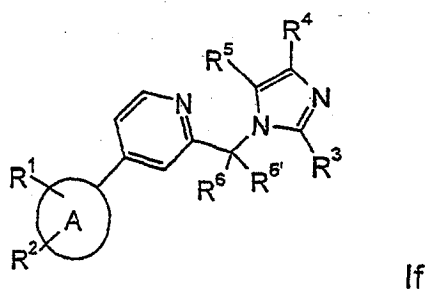
与下式的化合物反应



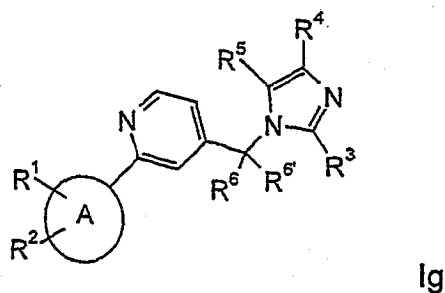
得到下式的化合物



或



或



其中

A 为苯基或吡啶 -2 或 3- 基, 且 R^1 - R^6 、 $R^{6'}$ 和 R^7 具有权利要求 1 中给出的含义, hal 为 Cl 或 Br, 并且, 如果需要的话, 将获得的式 I 化合物转化成可药用酸加成盐。

18. 权利要求 1-14 中任一项所述的式 I 化合物在生产用于治疗基于 NMDA 受体亚型特异性阻断剂的治疗适应症的疾病的药物中的用途, 所述疾病包括: 由中风和脑外伤引起的急性神经变性性疾病, 慢性神经变性性疾病, 与细菌或病毒感染有关的神经变性性疾病, 以及抑郁症和慢性或急性疼痛。

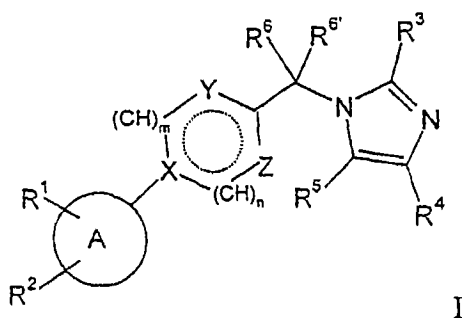
咪唑衍生物

[0001] 本申请为 2002 年 1 月 21 日提交的发明名称为“咪唑衍生物”的 PCT 申请 PCT/EP02/00552 的分案申请,所述 PCT 申请进入中国国家阶段的日期为 2003 年 7 月 29 日,申请号为 02804255.7。

技术领域

[0002] 本发明涉及通式 I 的化合物及其可药用酸加成盐

[0003]



[0004] 其中

[0005] A 为苯基、吡啶 -2- 基、吡啶 -3- 基或哌啶 -1- 基；

[0006] R^1/R^2 彼此独立地为氢、卤素、低级烷基、环烷基、低级链烯基、三氟甲基、-O- 三氟甲基、-S- 三氟甲基、S- 低级烷基、低级烷氧基、 $-CHF_2$ 、 $-C(低级烷基)F_2$ 、 $-OCHF_2$ 、苯基、硝基、苄氧基、羟基或氨基,或者在任何相邻的位置上与和其相连的碳原子一起为 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=N-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CF_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-O-$ ；

[0007] R^3 为氢、低级烷基、环烷基、苯基、S- 低级烷基、氨基、低级烷基 - 氨基、 $-NHC(O)-$ 低级烷基或羟基 - 低级烷基；

[0008] R^4/R^5 彼此独立地为氢或低级烷基,或者与和其相连的碳原子一起形成基团 $-(CH_2)_4-$ ；

[0009] $R^6/R^{6'}$ 彼此独立地为氢或低级烷基；

[0010] X 为 $-N<$ 或 $\begin{array}{c} | \\ \text{---C=} \end{array}$ ；

[0011] Y 为 $=N-$ 、 $-NH-$ 、 $-N=CH-$ 或 $-CH=$ ；

[0012] Z 为 $-CR^7=$ 、 $-N=$ 、 $-NR^7-$ 、 $-N=CR^7-$ 、 $=CH-N=C(R^7)-$ 或 $=N-CH=CH-$ ；

[0013] R^7 为氢、 $-CH_2OH$ 或低级烷基；

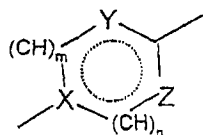
[0014] n 为 0、1 或 2；

[0015] m 为 0 或 1；且

[0016] 虚线可以是键。

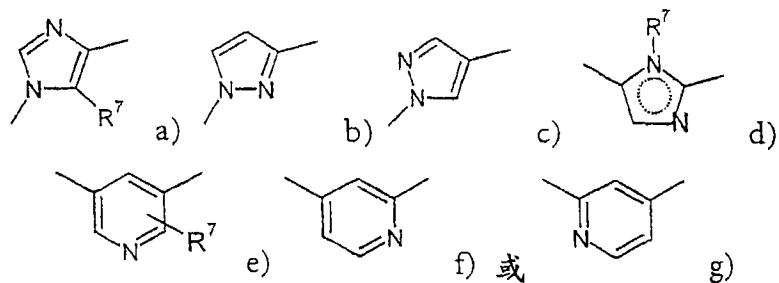
[0017] 在式 I 中的杂环芳族基团

[0018]



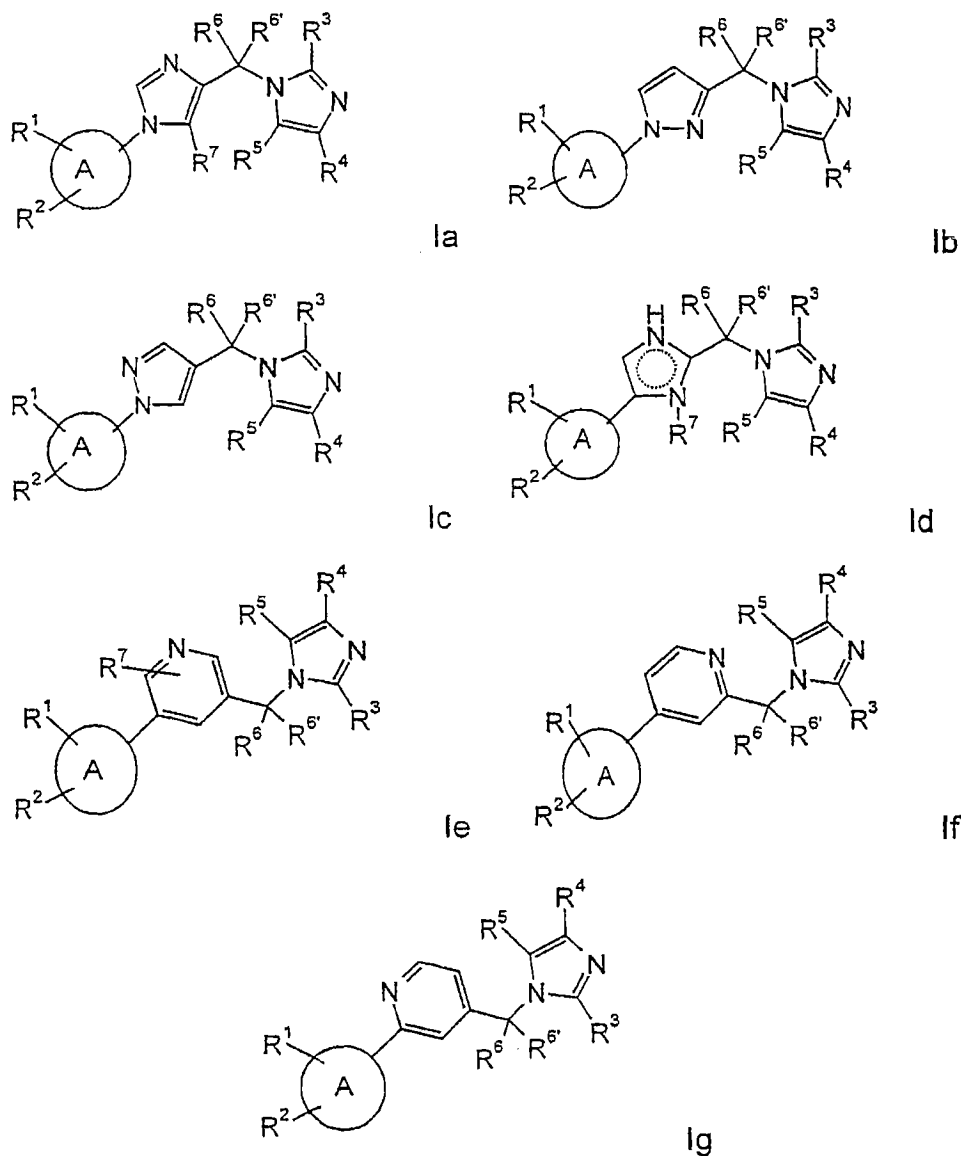
[0019] 可具有下述结构：

[0020]



[0021] 因此, 下述类型的化合物也包括在式 I 之内：

[0022]



[0023] 其中, 取代基如上所述。

[0024] 式 I 化合物和其盐具有有价值的治疗特性。本发明的化合物为 NMDA (N- 甲

基-D-天冬氨酸)-受体亚型选择性阻断剂,其在调节神经元活性和可塑性中具有关键作用,因此对于调节 CNS 发育以及学习和记忆形成中的基础过程至关重要。

背景技术

[0025] 在急性和慢性形式的神经变性病病理学条件下,NMDA 受体的过度激活是激发神经元细胞死亡的主要原因。NMDA 受体由两种亚单位家族的成员组成,即来源于不同基因的 NR-1(8 种不同的剪接变体)和 NR-2(A-D)。来自两种亚单位家族的成员在不同的大脑区中显示出不同的分布。NR-1 成员与不同的 NR-2 亚单位的不同种的组合导致 NMDA 受体显示出不同的药理学性质。NMDA NR-2B 受体亚型特异性阻断剂的可能的治疗适应症包括由例如中风和脑外伤引起的急性神经变性病,和慢性神经变性病,如早老性痴呆、帕金森氏病、杭廷顿氏舞蹈病、ALS(肌萎缩性侧索硬化症)和与细菌或病毒感染有关的神经变性病,以及抑郁症和慢性及急性疼痛。

发明内容

[0026] 本发明的目的是式 I 的化合物及其可药用酸加成盐,式 I 化合物和其盐的制备方法,包含式 I 化合物或其可药用酸加成盐的药物,该药物的生产方法,以及式 I 化合物和其可药用盐在控制或预防疾病、特别是前面提及的疾病中的用途,及其用于生产相应药物的用途。

[0027] 本发明包括外消旋混合物及其所有相应的旋光对映体。

[0028] 在本申请中使用的通用术语的下述定义适用于所述术语单独及组合出现时。

[0029] 本文中所用的术语“低级烷基”是指含 1-7 个碳原子的直链或支链的烷基,例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基等。优选低级烷基包含 1-4 个碳原子。

[0030] 本文中所用的术语“低级链烯基”是指 C_2-C_7 碳基团,其链中具有至少一个双键。

[0031] 术语“卤素”是指氯、碘、氟和溴。

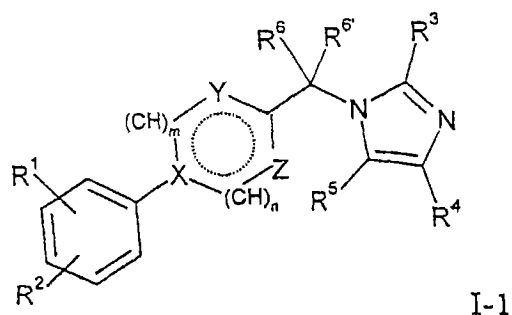
[0032] 术语“低级烷氧基”是指其中的烷基残基如上所定义并且该烷基是经氧原子连接的基团。

[0033] 术语“环烷基”是指具有 3-6 个碳原子的碳环,优选环丙基。

[0034] 术语“可药用酸加成盐”包括与无机和有机酸如盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等的盐。

[0035] 优选的式 I 化合物是其中 A 为苯基的化合物,例如如下一组化合物:

[0036]



[0037] 其中

[0038] R^1/R^2 彼此独立地为氢、卤素、低级烷基、三氟甲基、S-低级烷基、低级烷氧

基、 $-\text{OCHF}_2$ 、苯基、硝基、苄氧基、羟基或氨基,或者与和其相连的碳原子一起为 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$;

[0039] R^3 为氢、低级烷基、苯基、S- 低级烷基、氨基、低级烷基-氨基、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 低级烷基或羟基-低级烷基;

[0040] R^4/R^5 彼此独立地为氢或低级烷基,或者与和其相连的碳原子一起形成基团 $-(\text{CH}_2)_4-$;

[0041] $\text{R}^6/\text{R}^{6'}$ 彼此独立地为氢或低级烷基;

[0042] X 为 $-\text{N} <$ 或 $-\text{C}=\text{N}$;

[0043] Y 为 $=\text{N}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}=\text{N}-$;

[0044] Z 为 $-\text{CR}^7=$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{CR}^7-$ 、 $=\text{CH}-\text{N}=\text{C}(\text{R}^7)-$ 或 $=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$;

[0045] R^7 为氢或低级烷基;

[0046] n 为 0、1 或 2;

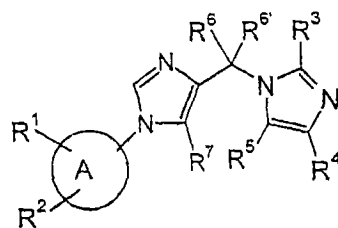
[0047] m 为 0 或 1;且

[0048] 虚线可以是键;

[0049] 及其可药用酸加成盐。

[0050] 在式 I 化合物中,特别优选式 Ia 的化合物

[0051]



Ia

[0052] 其中, A 为苯基, R^1 和 R^2 彼此独立地为低级烷基、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{C}(\text{低级烷基})_2$ 、 CF_3 或卤素,或者与相应的碳原子一起形成 $-(\text{CH}_2)_3-$, R^3 为低级烷基或氨基,并且 R^4 、 R^5 和 R^6 、 $\text{R}^{6'}$ 为氢,例如下述化合物:

[0053] 1-[[1-(4-氯-3-甲基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑,

[0054] 1-[[1-(4-氯-3-甲基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑,

[0055] 1-[[1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑,

[0056] 1-[[1-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑,

[0057] 1-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基-甲基]-1H-咪唑-2-基-胺,

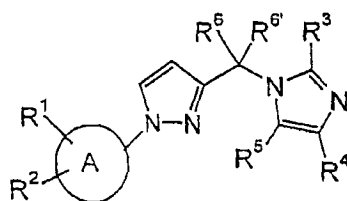
[0058] 1-[[1-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑,

[0059] 1-[[1-(3-二氟甲基-4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑,或

[0060] 1-[[1-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑。

[0061] 其它优选的式 I 化合物是下式 Ib 的化合物

[0062]



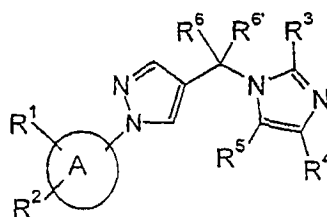
Ib

[0063] 其中, A 为苯基, R^1 和 R^2 为卤素, R^3 为低级烷基或氢, 并且 R^4 、 R^5 和 R^6 、 $R^{6'}$ 为氢, 例如下述化合物:

[0064] 1-(3,4-二氯-苯基)-3-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-1H-吡唑。

[0065] 其它优选的式 I 化合物是下式 Ic 的化合物

[0066]



Ic

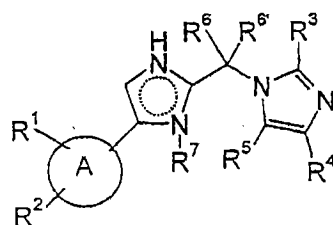
[0067] 其中, A 为苯基, R^1 和 R^2 为卤素, R^3 为低级烷基或氢, 并且 R^4 、 R^5 和 R^6 、 $R^{6'}$ 为氢, 例如下述化合物:

[0068] 1-(3,4-二氯-苯基)-4-咪唑-1-基-甲基-1H-吡唑;或

[0069] 1-(3,4-二氯-苯基)-4-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-1H-吡唑。

[0070] 其它优选的式 I 化合物是下式 Id 的化合物

[0071]



Id

[0072] 其中, A 为苯基, R^1 和 R^2 为卤素、氢、 CF_3 或低级烷基; R^3 为低级烷基或氢, 并且 R^4 、 R^5 和 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 为氢, 例如下述化合物:

[0073] 2-甲基-1-[[4-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基]甲基]-1H-咪唑,

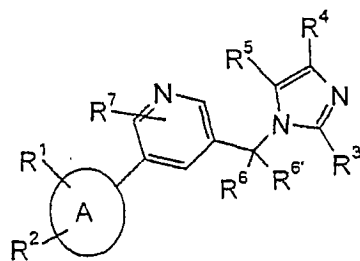
[0074] 1-[[4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑,

[0075] 1-[[4-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑,或

[0076] 4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1H-咪唑。

[0077] 其它优选的式 I 化合物是下式 Ie 的化合物

[0078]



Ie

[0079] 其中, A 为苯基, R^1 和 R^2 为低级烷基、卤素或 CF_3 , R^3 为低级烷基或氢, 并且 R^4 、 R^5 和 R^6 、 $R^{6'}$ 为氢, 例如下述化合物:

[0080] 3-(3,4-二甲基-苯基)-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶,

[0081] 3-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶,

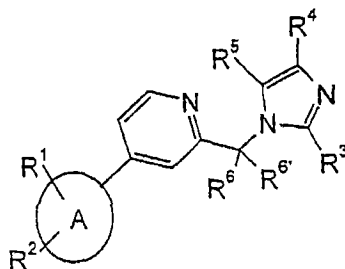
[0082] 3-(4-氯-3-甲基-苯基)-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶,

[0083] 3-(3-氯-4-氟-苯基)-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶, 或

[0084] 3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶。

[0085] 其它优选的式 I 化合物是下式 If 的化合物

[0086]



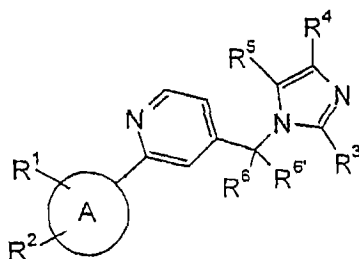
If

[0087] 其中, A 为苯基, R^1 和 R^2 为卤素, R^3 为低级烷基, 并且 R^4 、 R^5 和 R^6 、 $R^{6'}$ 为氢, 例如下述化合物:

[0088] 4-(3,4-二氯-苯基)-2-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶。

[0089] 其它优选的式 I 化合物是下式 Ig 的化合物

[0090]



Ig

[0091] 其中, A 为苯基, R^1 和 R^2 为卤素, R^3 为低级烷基, 并且 R^4 、 R^5 和 R^6 、 $R^{6'}$ 为氢, 例如下述化合物:

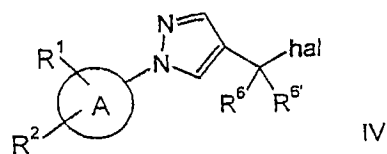
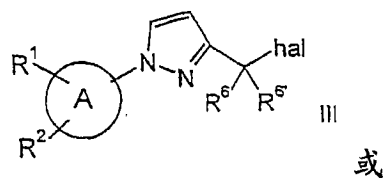
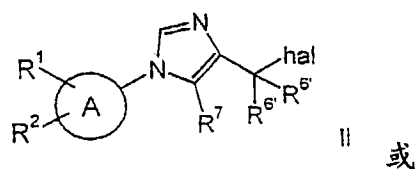
[0092] 2-(3,4-二氯-苯基)-4-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶。

[0093] 优选的式 I 化合物还包括其中 A 为吡啶-2-或 3-基或 A 为哌啶-1-基的化合物。

[0094] 根据本发明, 上述式 I 化合物可通过下述过程生产:

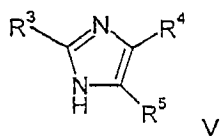
[0095] a) 使下式化合物

[0096]



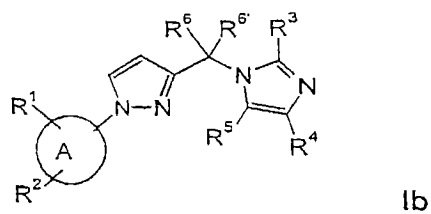
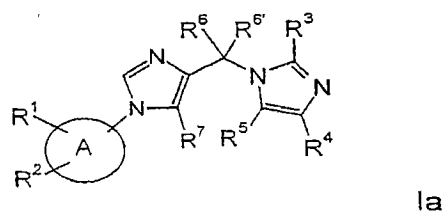
[0097] 与下式 V 的化合物反应

[0098]

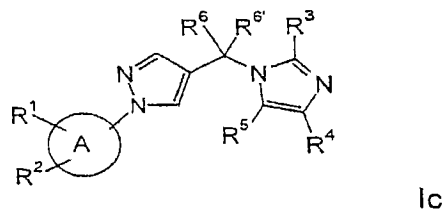


[0099] 得到下式的化合物

[0100]



或

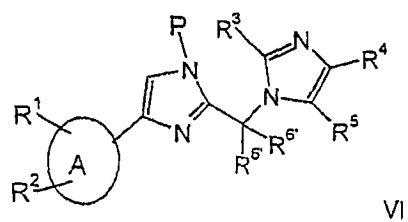


[0101] 其中

[0102] A 为苯基或吡啶 -2 或 3- 基, R^1 - R^7 具有如上给出的含义, hal 为 Br 或 Cl, 或者

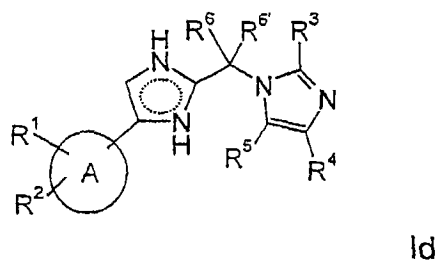
[0103] b) 从下式 VI 的化合物中裂解掉 N- 保护基

[0104]



[0105] 得到下式 Id 的化合物

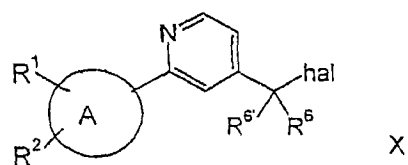
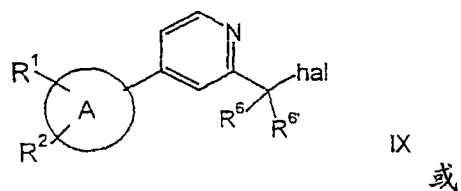
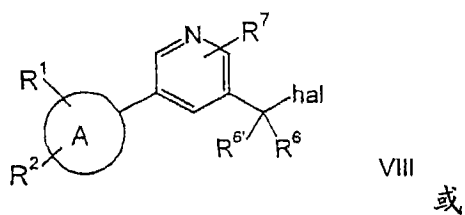
[0106]



[0107] 其中, A 和 R^1-R^6 具有如上给出的含义, P 为 N-保护基, 如 2-(三甲基甲硅烷基)-乙氧基甲基, 或者

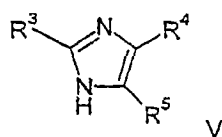
[0108] c) 使下式的化合物

[0109]



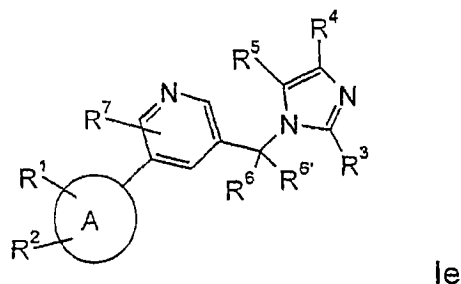
[0110] 与下式 V 的化合物反应

[0111]

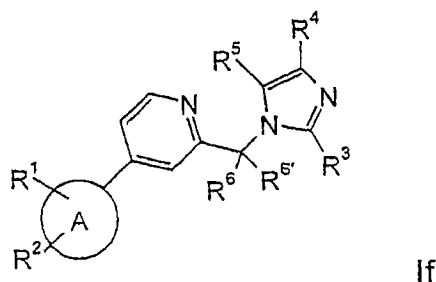


[0112] 得到下式的化合物

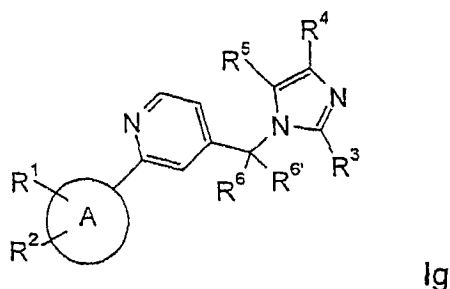
[0113]



或



或



[0114] 其中, A 为苯基或吡啶 -2 或 3- 基, 且 R^1 - R^6 具有如上给出的含义, hal 为 Cl 或 Br, 并且,

[0115] 如果需要的话, 将获得的式 I 化合物转化成可药用盐。

[0116] 下面将更详细地描述式 I 化合物的制备过程。

[0117] 按照上述各种方法, 并采用如下所述的反应路线 1-10, 通过已知的过程制备式 I 的化合物, 例如:

[0118] 按照步骤 a), 将氢化钠加至式 V 的咪唑化合物例如 2- 丙基咪唑、2- 甲基咪唑、咪唑、4- 甲基咪唑或 4, 5, 6, 7- 四氢苯并咪唑的 DMF 溶液中。在室温下 30 分钟后, 将混合物在冰浴中冷却, 加入式 II、III 或 IV 的化合物, 例如 4- 氯甲基 -1-(3, 4- 二氯 - 苯基) -1H- 咪唑、4- 氯甲基 -1-(3, 4- 二氯 - 苯基) -1H- 吡唑或 4- 氯甲基 -1-(3, 4- 二氯 - 苯基) -3- 甲基 -1H- 咪唑。将形成的混合物在室温下搅拌 30 分钟, 蒸除溶剂后, 以常规方式得到式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物。

[0119] 式 Id 的化合物可按照反应过程 b) 进行制备。将式 VI 的化合物, 例如 2-[(2- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 甲基] -4-[3-(三氟甲基) 苯基] -1-[[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基] -1H- 咪唑或 4-(4- 氟 -3- 甲基苯基) -[(2- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 甲基] -1-[[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基] -1H- 咪唑溶解于乙醇中并用 HCl 处理。然后, 将反应混合

物回流过夜,冷却至室温,浓缩和纯化。

[0120] 式 If、Ig 或 Ih 的化合物可按照反应过程 c) 进行制备。向氢化钠在矿物油和 DMF 中的悬浮液中加入式 V 的化合物,例如 2-丙基咪唑、2-甲基咪唑、咪唑或 4-甲基咪唑。将混合物在室温下搅拌 1.5 小时。然后,加入式 VIII、IX 或 X 的化合物和三乙胺,将混合物加热至约 100℃加热 4 小时。冷却后,蒸除 DMF,将残余物直接进行色谱处理。

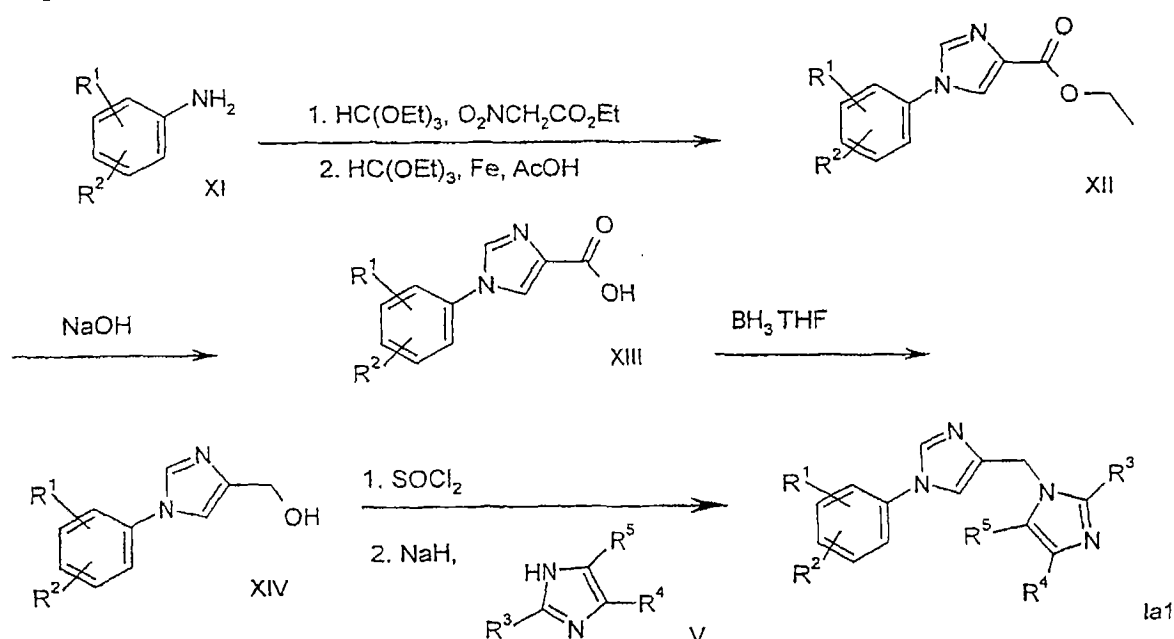
[0121] 可药用盐可按照本领域技术人员公知和熟悉的方法生产。式 I 化合物的酸加成盐特别适用于治疗用途。

[0122] 在以下的反应路线 1-10 中,描述了由公知化合物、市售产品或可以按照常规方式制备的化合物来制备式 I 化合物的方法。

[0123] 在以下的实施例 1-233 中更详细地描述了式 I 化合物的制备。

[0124] 反应路线 1

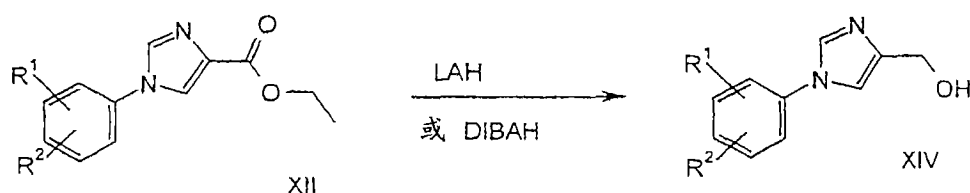
[0125]



[0126] 取代基 R¹-R⁵ 如上所述, THF 为四氢呋喃。在式 XI 化合物中, 苯基可由吡啶-2-或 3-基代替, 获得相应的式 Ia 的化合物。

[0127] 或者, 可制备式 XIV 的化合物

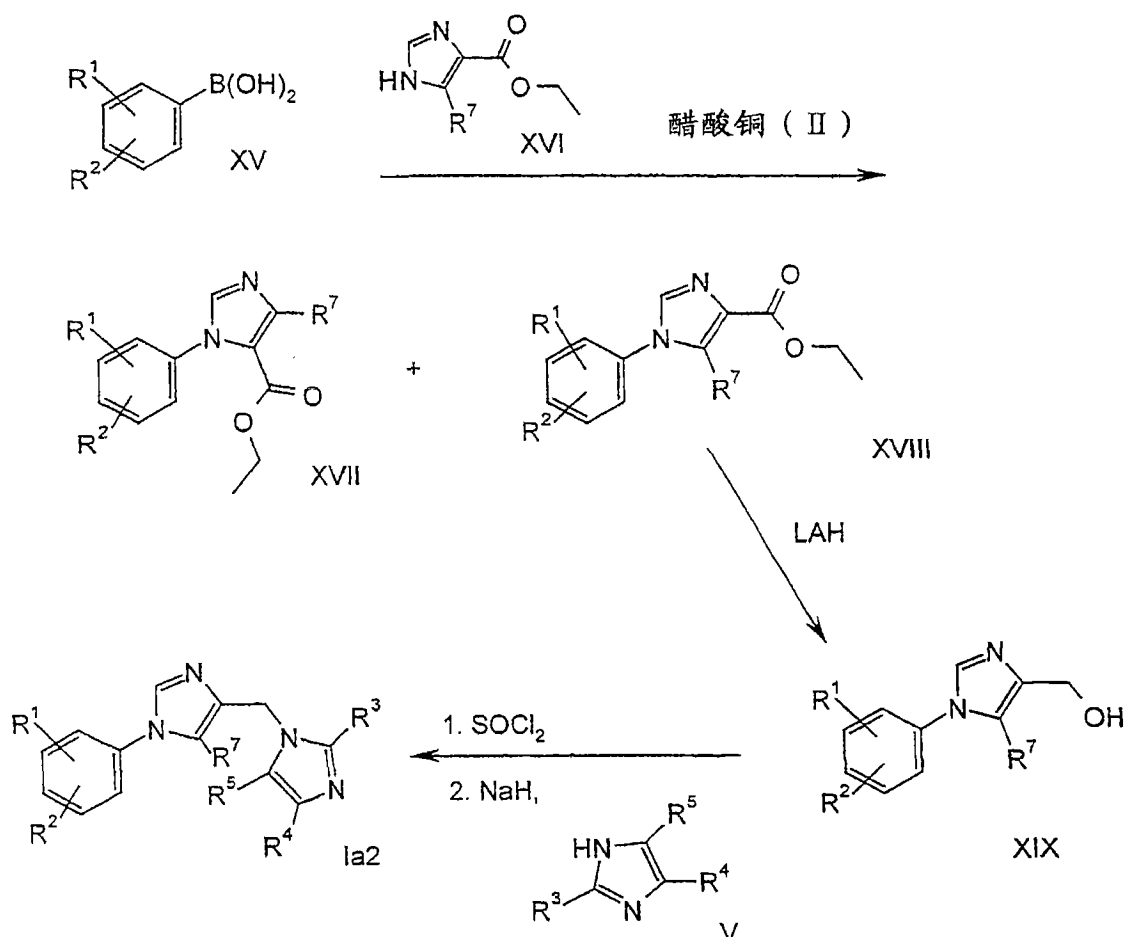
[0128]



[0129] 其中, R¹ 和 R² 如上所述, DIBALH 为二异丁基氢化铝, LAH 为氢化铝锂。

[0130] 反应路线 2

[0131]

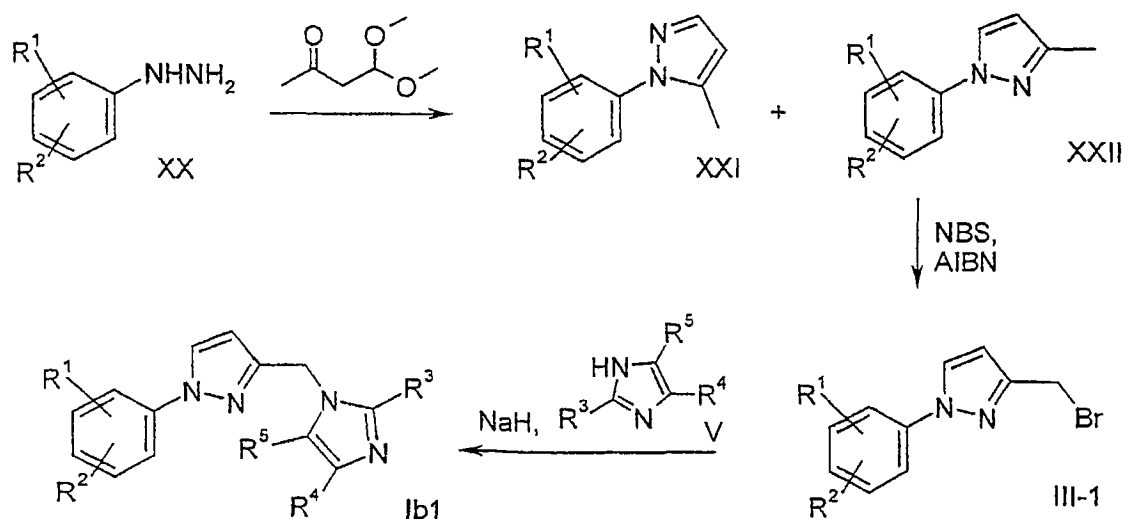


[0132] 取代基 R^1 - R^5 和 R^7 如上所述, LAH 为氢化铝锂。

[0133] 在式 XV 的化合物中, 苯基可由吡啶-2-或3-基代替, 获得相应的式 Ia 的化合物。

[0134] 反应路线 3

[0135]

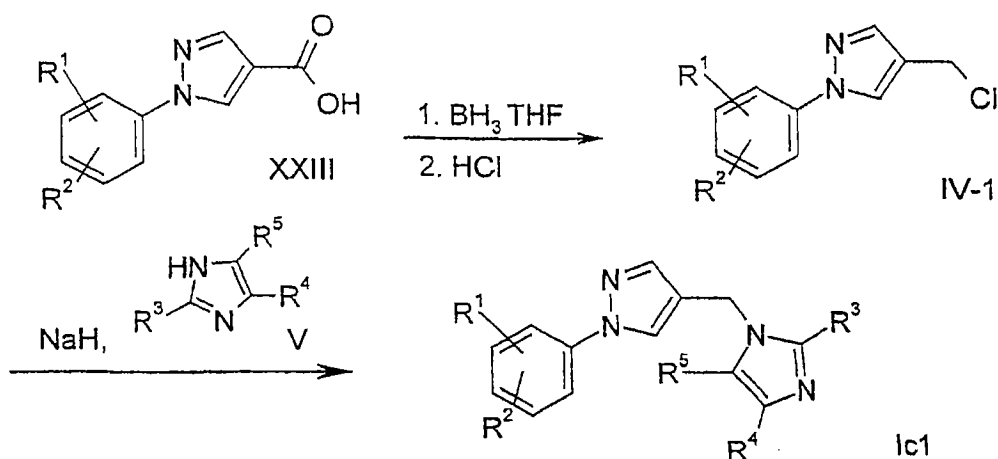


[0136] 取代基 R^1 - R^5 如上所述, NBS 为 N-溴代琥珀酰亚胺, AIBN 为偶氮二异丁腈。

[0137] 在式 XX 的化合物中, 可将苯基用吡啶-2-或-3-基代替以获得相应的式 Ib 的化合物。

[0138] 反应路线 4

[0139]

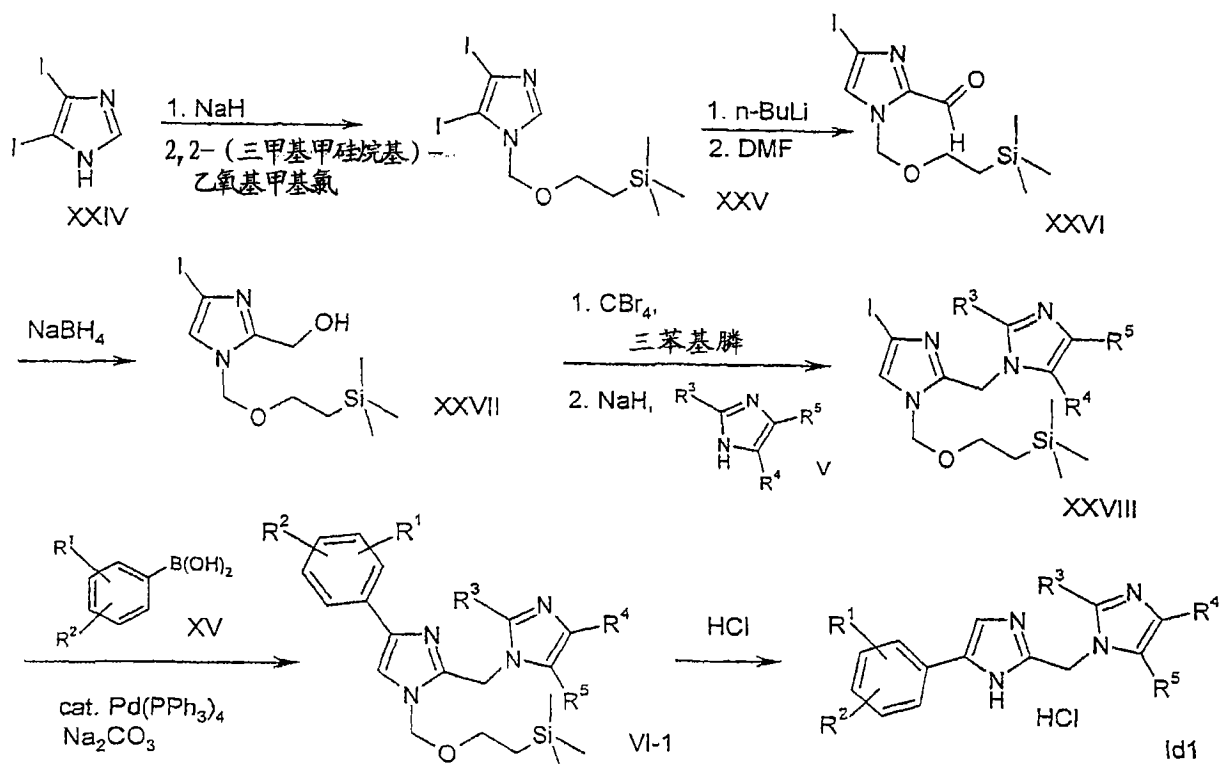


[0140] 取代基 R^1 - R^5 如上所述, THF 为四氢呋喃。

[0141] 在式 XXIII 的化合物中, 苯基可由吡啶-2-或 3-基代替, 获得相应的式 Ic 的化合物。

[0142] 反应路线 5

[0143]

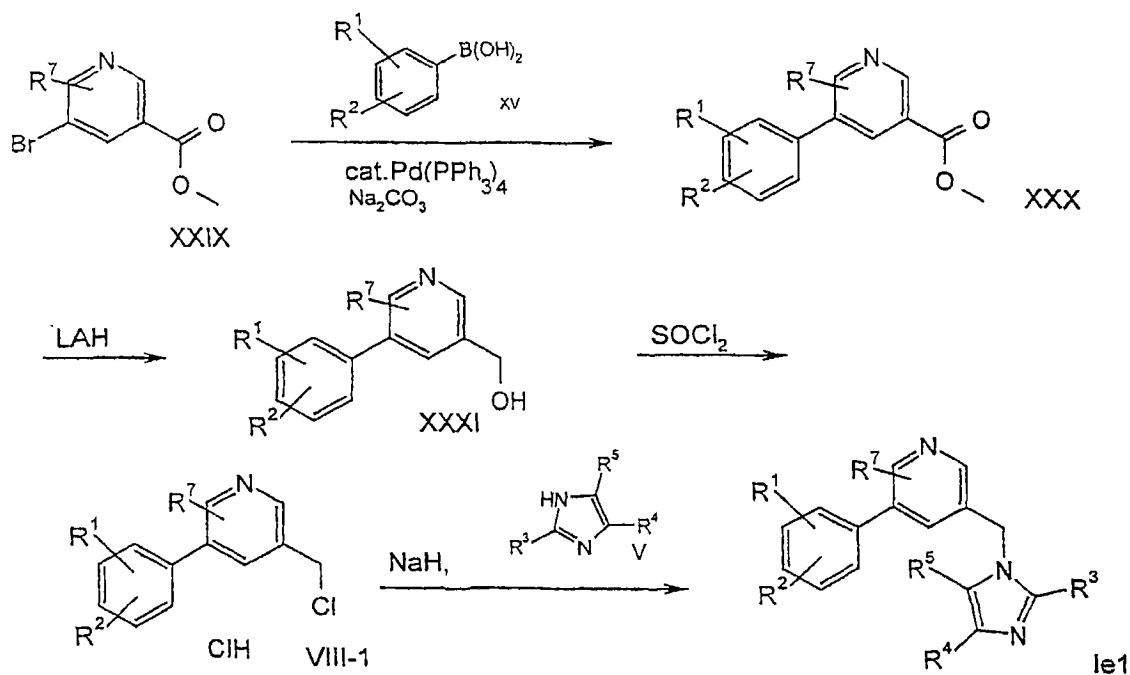


[0144] 取代基 R^1 - R^5 如上所述, DMF 为 N, N-二甲基甲酰胺。

[0145] 在式 XV 中化合物, 苯基可由吡啶-2-或 3-基代替, 获得相应的式 Id 的化合物。

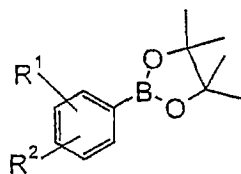
[0146] 反应路线 6

[0147]



[0148] 取代基 R¹-R⁵ 和 R⁷ 如上所述, LAH 为氢化铝锂。或者, 式 XV 的化合物可用以下化合物代替

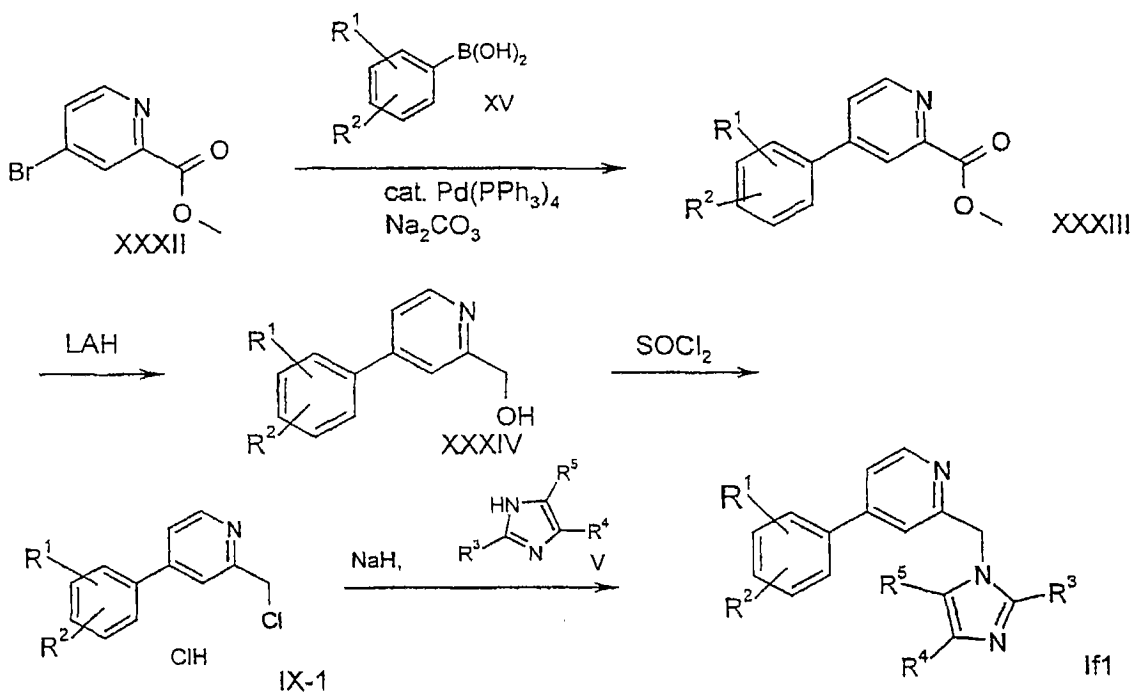
[0149]



[0150] 在式 XV 的化合物中, 苯基可由吡啶-2-或 3-基代替, 获得相应的式 Ie 的化合物。

[0151] 反应路线 7

[0152]

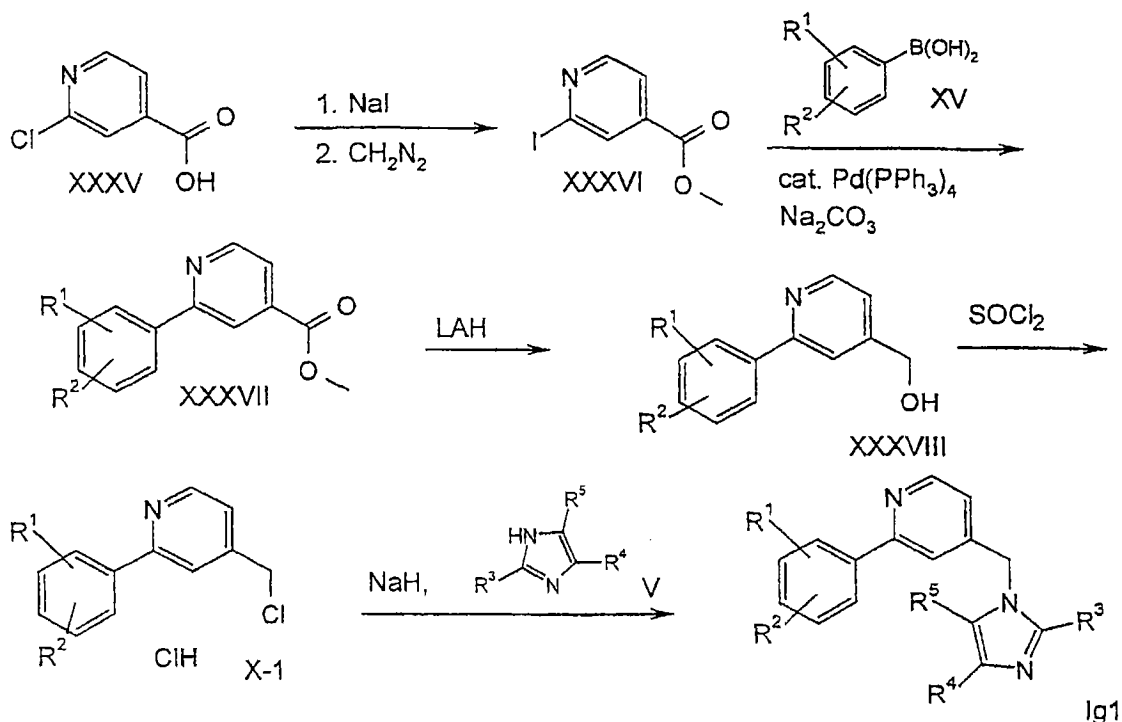


[0153] 取代基 R¹-R⁵ 如上所述。

[0154] 在式 XV 的化合物中, 苯基可由吡啶-2-或 3-基代替, 获得相应的式 If 的化合物。

[0155] 反应路线 8

[0156]

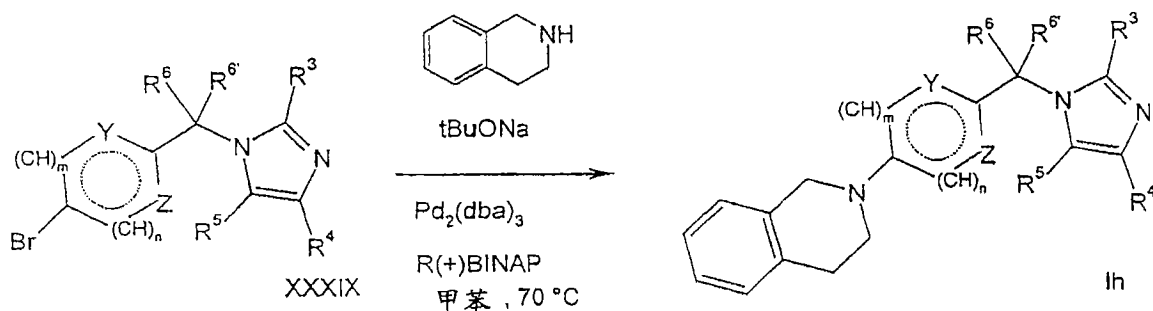


[0157] 取代基 R^1 - R^5 如上所述, LAH 为氢化铝锂。

[0158] 在式 XV 的化合物中, 苯基可由吡啶-2-或 3-基代替, 获得相应的式 Ig 的化合物。

[0159] 反应路线 9

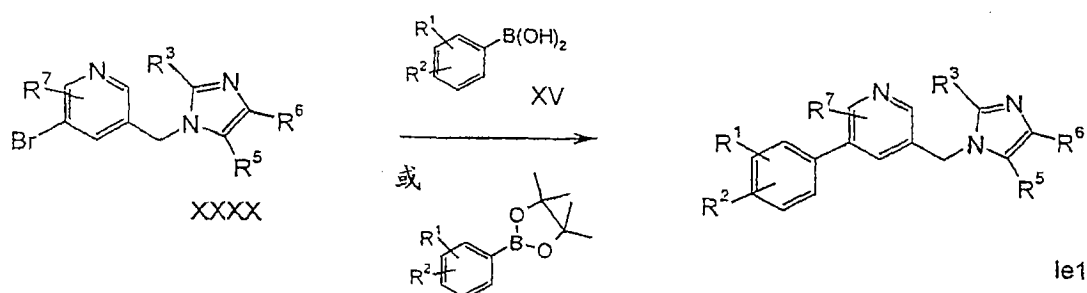
[0160]



[0161] 取代基如上所述, BINAP 为 2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘。

[0162] 反应路线 10

[0163]



[0164] 在式 XV 化合物或另一种化合物中, 苯基可由吡啶-2-或 3-基代替。

[0165] 如前所述,式 I 化合物及其可药用酸加成盐具有有价值的药理学特性。它们是 NMDA-受体亚型 2B 的选择性阻断剂,其在调节神经元活性和可塑性中具有关键作用,因此对于调节 CNS 发育以及学习和记忆形成中的基础过程至关重要。

[0166] 按照以下给出的实验对化合物进行研究。

[0167] 实验方法

[0168] ³H-Ro 25-6981 结合 (Ro 25-6981 是 [R-(R*,S*)]- α -(4-羟基-苯基)- β -甲基-4-(苯基-甲基)-1-哌啶丙醇

[0169] 采用重量为 150-200g 的雄性 Füllinsdorf 大白鼠。在 25 倍体积的冷 Tris-HCl 50mM, EDTA 10mM, pH7.1 缓冲液中,用 Polytron 对除去了小脑和延髓的全脑进行均浆 (10,000rpm, 30 秒)。4℃下,将组织匀浆在 48,000g 下离心 10 分钟。用 Polytron 在相同体积的缓冲液中将沉积物重新悬浮,将组织匀浆在 37℃下保温 10 分钟。离心后,将沉积物在相同的缓冲液中匀浆,并在 -80℃下冷冻至少 16 小时,但不超过 10 天。为进行结合实验,将组织匀浆在 37℃下融化,离心,并将沉积物如上所述在 Tris-HCl 5mM, pH7.4 的冷缓冲液中洗涤三次。将最终的沉积物重新悬浮于相同的缓冲液中,并以 200mg 蛋白 /ml 的最终浓度使用。

[0170] 用 Tris-HCl 50mM, pH7.4 缓冲液进行 ³H-Ro 25-6981 结合实验。为进行置换实验,采用 5nM 的 ³H-Ro 25-6981,并用 10mM 的四氢异喹啉测量非特异性结合,其通常占总量的 10%。培养时间为 4℃下 2 小时,并通过在 Whatmann GF/B 玻璃纤维滤器 (Unifilter-96, Packard, 苏黎士,瑞士) 上进行过滤而停止实验。将滤器用冷缓冲液洗涤 5 次。在加入 40mL microscint 40 (Canberra Packard S.A., 苏黎士,瑞士) 后,采用 Packard Top-count 微量平板闪烁计数器对滤器上的放射性进行计数。

[0171] 化合物的效力用至少 8 种浓度进行测定,并且至少重复测定一次。采用非线性回归计算程序分析采集的标准化数值,由此得到用其上下 95% 置信限限定的 IC₅₀ 值。

[0172] 按照上述方法测得的优选的式 I 化合物的 IC₅₀ (μM) 为 < 0.1 μM。在下表中,显示了结合活性的一些数据。

[0173]

实施例号	IC ₅₀ (μM)	实施例号	IC ₅₀ (μM)
1	0.007	151	0.014
2	0.01	152	0.01
3	0.012	153	0.02
4	0.017	154	0.048
6	0.045	155	0.01
10	0.004	156	0.014
11	0.005	157	0.014

12	0.008	158	0.041
13	0.095	159	0.014
16	0.009	160	0.016
17	0.012	161	0.05
21	0.043	162	0.016
24	0.016	163	0.017
27	0.027	164	0.03
39	0.043	165	0.046
48	0.061	166	0.02
52	0.078	168	0.038
58	0.093	170	0.039
87	0.017	172	0.024
89	0.048	173	0.028
93	0.02	174	0.063
94	0.021	176	0.032
103	0.043	177	0.0375
105	0.001	178	0.074
109	0.085	180	0.05
111	0.011	181	0.053
119	0.046	183	0.052
130	0.065	186	0.052
136	0.08	189	0.053
139	0.065	192	0.055

140	0.04	194	0.079
141	0.039	199	0.098
143	0.0073	224	0.01
144	0.038	225	0.01
145	0.054	226	0.02
146	0.008	227	0.03
147	0.0092	229	0.012
149	0.0082	230	0.084
150	0.0135	232	0.04

[0174] 可将如前所述的式 I 化合物和其盐掺入标准的药物剂型中,例如,用常规的药物辅料材料如有机或无机惰性载体材料,如水、明胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石、植物油、树脂、聚亚烷基二醇等制成用于口服或胃肠外给药的形式。药物制剂可为固体形式,如片剂、栓剂、胶囊,或者为液体形式,如溶液、混悬液或乳液。可加入的药物辅料材料包括防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、改变渗透压或起缓冲剂作用的盐。药物制剂也可包含其它药物活性物质。

[0175] 剂量可在宽范围内变化,当然,应与每一具体病例的个体需求相适应。在口服给药时,剂量范围为约 0.1mg/ 每剂至约 1000mg/ 每天通式 I 的化合物,当然,在指示可超过该值时,也可超过该上限值。

具体实施方式

[0176] 下述实施例更详细地说明本发明。但它们并非对本发明范围的限制。所有的温度均为摄氏度。

[0177] 实施例 1

[0178] 1-[[1-(3,4-二氯苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-丙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0179] 将氢化钠 (0.44g 55%矿物油分散液,10mmol) 缓慢地加至 2-丙基咪唑 (0.55g, 5mmol) 的 DMF 溶液中。在 20℃下 30 分钟后,将混合物在冰浴中冷却,一次性加入 4-氯甲基-1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑 (1.0g,4mmol)。将形成的混合物在 20℃下搅拌 30 分钟。在蒸除溶剂后,将残余物溶于乙酸乙酯,用水洗涤,干燥(硫酸钠)并进行色谱处理[二氧化硅,梯度洗脱:二氯甲烷至 50% (二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵水溶液=90 : 10 : 1)]。获得标题化合物的游离碱,为一种褐色的油 (1.12g,84%)。用 HCl 的甲醇溶液处理,然后加入乙醚分离出标题化合物,为一种白色结晶。Mp. 241-243℃ (甲醇/乙醚), MS :m/e = 334(M⁺)。

[0180] 实施例 2-9 按照实施例 1 所述的一般过程制备。

[0181] 实施例 2

[0182] 1-[[1-(3,4-二氯苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0183] 使 2-甲基咪唑与氢化钠反应,随后,用 4-氯甲基-1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑处理,在进行提取操作和色谱处理后,得到标题化合物的游离碱,将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. > 250°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 306 (M⁺)。

[0184] 实施例 3

[0185] 1-[[1-(3,4-二氯苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0186] 使 2-乙基咪唑与氢化钠反应,随后,用 4-氯甲基-1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑处理,在进行提取操作和色谱处理后,得到标题化合物的游离碱,将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. > 250°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 320 (M⁺)。

[0187] 实施例 4

[0188] 1-[[1-(3,4-二氯苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-(1-甲基乙基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0189] 使 2-异丙基咪唑与氢化钠反应,随后,用 4-氯甲基-1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑处理,在进行提取操作和色谱处理后,得到标题化合物的游离碱,将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 236-238°C (分解) (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 335 (M+H⁺)。

[0190] 实施例 5

[0191] 1-(3,4-二氯苯基)-4-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0192] 使咪唑与氢化钠反应,随后,用 4-氯甲基-1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑处理,在进行提取操作和色谱处理后,得到标题化合物的游离碱,将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. > 250°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 292 (M⁺)。

[0193] 实施例 6

[0194] 1-(3,4-二氯苯基)-4-[(4-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2) 和 1-(3,4-二氯苯基)-4-[(5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2) (比例 3 : 2)

[0195] 使 4-甲基咪唑与氢化钠反应,随后,用 4-氯甲基-1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑处理,在进行提取操作和色谱处理后,得到标题化合物的游离碱,将其转化成其白色的盐酸盐。MS :m/e = 306 (M⁺)。

[0196] 实施例 7

[0197] 1-[1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基-甲基]-4,5,6,7-四氢-1H-苯并咪唑,盐酸盐 (1 : 2)

[0198] 使 4,5,6,7-四氢苯并咪唑与氢化钠反应,随后,用 4-氯甲基-1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑处理,在进行提取操作和色谱处理后,得到标题化合物的游离碱,将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. > 250°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 346 (M⁺)。

[0199] 实施例 8

[0200] 1-[[1-(3,4-二氯苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-4,5-二甲基-1H-咪唑盐酸盐

(1 : 2)

[0201] 使 4,5-二甲基咪唑与氢化钠反应,随后,用 4-氯甲基-1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑处理,在进行提取操作和色谱处理后,得到标题化合物的游离碱,将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. > 250°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 320 (M⁺)。

[0202] 实施例 9

[0203] 1-[[1-(3,4-二氯苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-苯基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0204] 使 2-苯基咪唑与氢化钠反应,随后,用 4-氯甲基-1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑处理,在进行提取操作和色谱处理后,得到标题化合物的游离碱,将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 197-198°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 369 (M+H⁺)。

[0205] 实施例 10

[0206] 1-[[1-(4-氯-3-甲基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0207] 用亚硫酸氯处理 [1-(4-氯-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇,获得的 4-氯甲基-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-1H-咪唑以其盐酸盐直接用于下一反应。

[0208] 如实施例 1 所述,使 2-乙基咪唑与氢化钠反应,随后,用 4-氯甲基-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-1H-咪唑盐酸盐处理,在进行提取操作和色谱处理后,得到标题化合物的游离碱,将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 186-187°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 300 (M⁺)。

[0209] 按照实施例 10 所述的一般过程制备实施例 11-103。

[0210] 实施例 11

[0211] 1-[[1-(4-氯-3-甲基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0212] 将 [1-(4-氯-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 218-220°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 286 (M⁺)。

[0213] 实施例 12

[0214] 1-(4-氯-3-甲基苯基)-4-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0215] 将 [1-(4-氯-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 206-207°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 272 (M⁺)。

[0216] 实施例 13

[0217] 1-[[1-(4-氯-3-甲基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-4,5-二甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0218] 将 [1-(4-氯-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 4,5-二甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. > 250°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 300 (M⁺)。

[0219] 实施例 14

[0220] 1-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基-甲基]-4,5,6,7-四氢-1H-苯并咪唑, 盐酸盐 (1 : 2)

[0221] 将 [1-(4-氯-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理, 然后, 用氢化钠和 4,5,6,7-四氢-苯并咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后, 得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. > 250°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 326 (M⁺)。

[0222] 实施例 15

[0223] 1-[[1-(4-氯-3-甲基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-(甲硫基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0224] 将 [1-(4-氯-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理, 然后, 用氢化钠和 2-甲硫基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后, 得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 202-204°C (分解) (甲醇/乙醚), MS :m/e = 319 (M+H⁺)。

[0225] 实施例 16

[0226] 1-[[1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0227] 将 (1-二氢化茚-5-基-1H-咪唑-4-基)-甲醇首先用亚硫酸氯处理, 然后, 用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物进行处理。在进行提取处理和色谱纯化后, 得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 242-243°C (甲醇/乙醚) MS :m/e = 278 (M⁺)。

[0228] 实施例 17

[0229] 1-[[1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0230] 将 (1-二氢化茚-5-基-1H-咪唑-4-基)-甲醇首先用亚硫酸氯处理, 然后, 用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后, 得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 240-241°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 292 (M⁺)。

[0231] 实施例 18

[0232] 1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-4-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0233] 将 (1-二氢化茚-5-基-1H-咪唑-4-基)-甲醇首先用亚硫酸氯处理, 然后, 用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后, 得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 214-216°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 264 (M⁺)。

[0234] 实施例 19

[0235] 1-[[1-(3,4-二甲基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0236] 将 1-(3,4-二甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理, 然后, 用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后, 得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. > 250°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 280 (M⁺)。

[0237] 实施例 20

[0238] 1-[[1-(3,4-二甲基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0239] 将 [1-(3,4-二甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 249-251°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 266 (M⁺)。

[0240] 实施例 21

[0241] 1-(3,4-二甲基苯基)-4-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0242] 将 [1-(3,4-二甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 218-219°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 252 (M⁺)。

[0243] 实施例 22

[0244] 2-甲基-1-[[1-(4-甲基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0245] 将 (1-对甲苯基-1H-咪唑-4-基)-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. > 250°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 252 (M⁺)。

[0246] 实施例 23

[0247] 4-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1-(4-甲基苯基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0248] 将 (1-对甲苯基-1H-咪唑-4-基)-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 228-229°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 238 (M⁺)。

[0249] 实施例 24

[0250] 1-[[1-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0251] 将 [1-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 210-212°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 270 (M⁺)。

[0252] 实施例 25

[0253] 2-乙基-1-[[1-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0254] 将 [1-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 210-212°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 284 (M⁺)。

[0255] 实施例 26

[0256] 1-(4-氟-3-甲基苯基)-4-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0257] 将 [1-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 242-243°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 256 (M⁺)。

[0258] 实施例 27

[0259] 2-甲基-1-[[1-[4-(甲硫基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0260] 将 [1-(4-甲硫基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 242-243°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 284 (M⁺)。

[0261] 实施例 28

[0262] 2-乙基-1-[[1-[4-(甲硫基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0263] 将 [1-(4-甲硫基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其浅黄色的盐酸盐。Mp. 161-162°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 298 (M⁺)。

[0264] 实施例 29

[0265] 4-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1-[4-(甲硫基)苯基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0266] 将 [1-(4-甲硫基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其浅黄色的盐酸盐。Mp. 233-234°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 270 (M⁺)。

[0267] 实施例 30

[0268] 2-甲基-1-[[1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0269] 将 [1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 218-220°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 306 (M⁺)。

[0270] 实施例 31

[0271] 2-乙基-1-[[1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0272] 将 [1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 216-218°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 320 (M⁺)。

[0273] 实施例 32

[0274] 4-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0275] 将 [1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 224-226°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 292 (M⁺)。

[0276] 实施例 33

[0277] 2-乙基-1-[[1-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0278] 将 [1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其浅黄色的盐酸盐。Mp. > 238°C (分解) (甲醇/乙醚), MS :m/e = 338 (M⁺)。

[0279] 实施例 34

[0280] 1-[[1-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0281] 将 [1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基-咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其浅黄色的盐酸盐。Mp. > 231°C (分解) (甲醇/乙醚), MS :m/e = 324 (M⁺)。

[0282] 实施例 35

[0283] 1-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-4-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0284] 将 1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其浅黄色的盐酸盐。Mp. > 246°C (分解) (甲醇/乙醚), MS :m/e = 310 (M⁺)。

[0285] 实施例 36

[0286] 1-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0287] 将 [1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 232-234°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 311 (M+H⁺)。

[0288] 实施例 37

[0289] 1-[[1-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0290] 将 [1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基-咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 238-239°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 325 (M+H⁺)。

[0291] 实施例 38

[0292] 2-乙基-1-[[1-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0293] 将 [1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 222-224°C (分解) (甲醇/乙醚), MS :m/e = 339 (M+H⁺)。

[0294] 实施例 39

[0295] 2-甲基-1-[[1-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0296] 将 [1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其黄白色的盐酸盐。Mp. > 235°C (分解)(甲醇/乙醚), MS :m/e = 320 (M⁺)。

[0297] 实施例 40

[0298] 2-乙基-1-[[1-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0299] 将 [1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其黄白色的盐酸盐。Mp. > 250°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 334 (M⁺)。

[0300] 实施例 41

[0301] 4-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1-[[1-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑]盐酸盐 (1 : 2)

[0302] 将 [1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其黄白色的盐酸盐。Mp. > 250°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 306 (M⁺)。

[0303] 实施例 42

[0304] 1-[[1-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0305] 将 [1-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其黄白色的盐酸盐。Mp. 244-246°C (分解)(甲醇/乙醚), MS :m/e = 316 (M⁺)。

[0306] 实施例 43

[0307] 1-[[1-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0308] 将 [1-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其黄白色的盐酸盐。Mp. > 250°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 302 (M⁺)。

[0309] 实施例 44

[0310] 1-(4-氯-3-甲氧基苯基)-4-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0311] 将 [1-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的

游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 221-222°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 288 (M⁺)。

[0312] 实施例 45

[0313] 2-乙基-1-[1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0314] 将[[1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理, 然后, 用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后, 得到标题化合物的游离碱。将其转化成其黄白色的盐酸盐。Mp. > 250°C (分解) (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 300 (M⁺)。

[0315] 实施例 46

[0316] 1-[[1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0317] 将[[1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理, 然后, 用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后, 得到标题化合物的游离碱。将其转化成其黄白色的盐酸盐。Mp. > 220°C (分解) (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 286 (M⁺)。

[0318] 实施例 47

[0319] 1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-4-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0320] 将[[1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理, 然后, 用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后, 得到标题化合物的游离碱。将其转化成其黄白色的盐酸盐。Mp. 174-178°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 272 (M⁺)。

[0321] 实施例 48

[0322] 1-[[1-(4-氯苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0323] 将[1-(4-氯-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理, 然后, 用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后, 得到标题化合物的游离碱。将其转化成其浅黄色的盐酸盐。Mp. 243-244°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 272 (M⁺)。

[0324] 实施例 49

[0325] 1-[[1-(4-氯苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐

[0326] 将 1-(4-氯-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理, 然后, 用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后, 得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 200-201°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 286 (M⁺)。

[0327] 实施例 50

[0328] 1-(4-氯苯基)-4-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0329] 将[1-(4-氯-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理, 然后, 用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后, 得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 228-229°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 258 (M⁺)。

[0330] 实施例 51

[0331] 1-[[1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0332] 将 (1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基 -1H- 咪唑 -4- 基) - 甲醇首先用亚硫酸氯处理, 然后, 用氢化钠和 2- 乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后, 得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. $> 250^{\circ}\text{C}$ (甲醇 / 乙醚), MS : $m/e = 296 (M^+)$ 。

[0333] 实施例 52

[0334] 1-[[1-(1,3- 苯并间二氧杂环戊烯 -5- 基) -1H- 咪唑 -4- 基] 甲基] -2- 甲基 -1H- 咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0335] 将 (1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基 -1H- 咪唑 -4- 基) - 甲醇首先用亚硫酸氯处理, 然后, 用氢化钠和 2- 甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后, 得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. $> 250^{\circ}\text{C}$ (甲醇 / 乙醚), MS : $m/e = 282 (M^+)$ 。

[0336] 实施例 53

[0337] 1-(1,3- 苯并间二氧杂环戊烯 -5- 基) -4-(1H- 咪唑 -1- 基 - 甲基) -1H- 咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0338] 将 (1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基 -1H- 咪唑 -4- 基) - 甲醇首先用亚硫酸氯处理, 然后, 用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后, 得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. $197-198^{\circ}\text{C}$ (甲醇 / 乙醚), MS : $m/e = 268 (M^+)$ 。

[0339] 实施例 54

[0340] 1-[[-(3- 氟 -4- 甲基苯基) -1H- 咪唑 -4- 基] 甲基] -2- 甲基 -1H- 咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0341] 将 [1-(3- 氟 -4- 甲基 - 苯基) -1H- 咪唑 -4- 基] - 甲醇首先用亚硫酸氯处理, 然后, 用氢化钠和 2- 甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后, 得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. $> 250^{\circ}\text{C}$ (甲醇 / 乙醚), MS : $m/e = 270 (M^+)$ 。

[0342] 实施例 55

[0343] 2- 乙基 -1-[[1-(3- 氟 -4- 甲基苯基) -1H- 咪唑 -4- 基] 甲基] -1H- 咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0344] 将 [1-(3- 氟 -4- 甲基 - 苯基) -1H- 咪唑 -4- 基] - 甲醇首先用亚硫酸氯处理, 然后, 用氢化钠和 2- 乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后, 得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. $> 250^{\circ}\text{C}$ (甲醇 / 乙醚), MS : $m/e = 284 (M^+)$ 。

[0345] 实施例 56

[0346] 1-(3- 氟 -4- 甲基苯基) -4-(1H- 咪唑 -1- 基甲基) -1H- 咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0347] 将 [1-(3- 氟 -4- 甲基 - 苯基) -1H- 咪唑 -4- 基] - 甲醇首先用亚硫酸氯处理, 然后, 用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后, 得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. $223-224^{\circ}\text{C}$ (甲醇 / 乙醚), MS : $m/e = 256 (M^+)$ 。

[0348] 实施例 57

[0349] 1-[[1-(3- 氯 -4- 甲氧基苯基) -1H- 咪唑 -4- 基] 甲基] -2- 甲基 -1H- 咪唑盐酸

盐 (1 : 2)

[0350] 将 [1-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 240-241°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 302 (M⁺)。

[0351] 实施例 58

[0352] 1-[[1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑,盐酸盐 (1 : 2)

[0353] 将 [1-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 220-221°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 316 (M⁺)。

[0354] 实施例 59

[0355] 1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-4-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0356] 将 [1-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 245-246°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 288 (M⁺)。

[0357] 实施例 60

[0358] 1-[[1-(4-氯-2-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0359] 将 [1-(4-氯-2-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 235-236°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 290 (M⁺)。

[0360] 实施例 61

[0361] 1-[[1-(4-氯-2-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0362] 将 [1-(4-氯-2-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 248-249°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 304 (M⁺)。

[0363] 实施例 62

[0364] 1-(4-氯-2-氟苯基)-4-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0365] 将 [1-(4-氯-2-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. > 212°C (分解) (甲醇/乙醚), MS :m/e = 276 (M⁺)。

[0366] 实施例 63

[0367] 1-[[1-(4-溴苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0368] 将 [1-(4-溴-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化

钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. $> 250^{\circ}\text{C}$ (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 330 (M^+)。

[0369] 实施例 64

[0370] 1-[[1-(4-溴苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐

[0371] 将 [1-(4-溴-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. $> 250^{\circ}\text{C}$ (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 316 (M^+)。

[0372] 实施例 65

[0373] 1-(4-溴苯基)-4-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0374] 将 [1-(4-溴-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. $237\text{--}239^{\circ}\text{C}$ (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 302 (M^+)。

[0375] 实施例 66

[0376] 1-[[1-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0377] [[1-(4-二氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. $199\text{--}200^{\circ}\text{C}$ (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 318 (M^+)。

[0378] 实施例 67

[0379] 1-[[1-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0380] 将 [[1-(4-二氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. $228\text{--}229^{\circ}\text{C}$ (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 304 (M^+)。

[0381] 实施例 68

[0382] 2-甲基-1-[[1-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0383] 将 [1-(4-苄氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. $225\text{--}226^{\circ}\text{C}$ (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 344 (M^+)。

[0384] 实施例 69

[0385] 2-乙基-1-[[1-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0386] 将 [1-(4-苄氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. $222\text{--}223^{\circ}\text{C}$ (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 358 (M^+)。

[0387] 实施例 70

[0388] 4-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1H-咪唑盐酸盐

[0389] 将[1-(4-苄氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 224-225°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 330 (M⁺)。

[0390] 实施例 71

[0391] 2-乙基-1-[[1-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0392] 将[1-(3-甲氧基-4-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. > 250°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 296 (M⁺)。

[0393] 实施例 72

[0394] 1-[[1-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0395] 将[1-(3-甲氧基-4-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 232-235°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 282 (M⁺)。

[0396] 实施例 73

[0397] 4-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0398] 将[1-(3-甲氧基-4-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 249-251°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 268 (M⁺)。

[0399] 实施例 74

[0400] 2-乙基-1-[[1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0401] 将[1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 240-242°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 320 (M⁺)。

[0402] 实施例 75

[0403] 2-甲基-1-[[1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0404] 将[1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 246-248°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 306 (M⁺)。

[0405] 实施例 76

[0406] 4-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0407] 将 [1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 220-222°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 292 (M⁺)。

[0408] 实施例 77

[0409] 1-[[1-(1,3-二氢-5-异苯并呋喃基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0410] 将 [1-(1,3-二氢-异苯并呋喃-5-基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其黄白色的盐酸盐。Mp. > 108°C (分解) (甲醇/乙醚), MS :m/e = 294 (M⁺)。

[0411] 实施例 78

[0412] 1-[[1-(1,3-二氢-5-异苯并呋喃基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0413] 将 [1-(1,3-二氢-异苯并呋喃-5-基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其黄白色的盐酸盐。Mp. > 250°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 280 (M⁺)。

[0414] 实施例 79

[0415] 1-[[1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0416] 将 [1-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 238-240°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 286 (M⁺)。

[0417] 实施例 80

[0418] 2-乙基-1-[[1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0419] 将 [1-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 218-220°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 300 (M⁺)。

[0420] 实施例 81

[0421] 1-[[1-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0422] 将 [1-(4-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. > 250°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 268 (M⁺)。

[0423] 实施例 82

[0424] 2-乙基-1-[[1-(3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐

(1 : 2)

[0425] 将 [1-(3-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 246-248°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 282 (M⁺)。

[0426] 实施例 83

[0427] 1-[[1-(3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0428] 将 [1-(3-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 242-243°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 268 (M⁺)。

[0429] 实施例 84

[0430] 4-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1-(3-甲氧基苯基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0431] 将 [1-(3-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 219-220°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 254 (M⁺)。

[0432] 实施例 85

[0433] 1-[[1-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0434] 将 [1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其浅褐色的盐酸盐。Mp. > 222°C (分解) (甲醇/乙醚), MS :m/e = 337 (M+H⁺)。

[0435] 实施例 86

[0436] 2-乙基-1-[[1-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0437] 将 [1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其浅褐色盐酸盐。Mp. > 226°C (分解) (甲醇/乙醚), MS :m/e = 351 (M+H⁺)。

[0438] 实施例 87

[0439] 1-[[1-(3-氯-4-甲基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0440] 将 [1-(3-氯-4-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 242-243°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 286 (M⁺)。

[0441] 实施例 88

[0442] 1-[[1-(3-氯-4-甲基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0443] 将 [1-(3-氯-4-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 178-179°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 300 (M⁺)。

[0444] 实施例 89

[0445] 1-(3-氯-4-甲基苯基)-4-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0446] 将 [1-(3-氯-4-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 218-220°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 272 (M⁺)。

[0447] 实施例 90

[0448] 1-[[1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0449] 将 [1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 179-180°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 354 (M⁺)。

[0450] 实施例 91

[0451] 1-[[1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0452] 将 [1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. > 250°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 340 (M⁺)。

[0453] 实施例 92

[0454] 1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-4-(1H-咪唑-1-基甲基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0455] 将 [1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. > 250°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 326 (M⁺)。

[0456] 实施例 93

[0457] 1-[[1-(3-氯-4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0458] 将 [1-(3-氯-4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 224-225°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 290 (M⁺)。

[0459] 实施例 94

[0460] 1-[[1-(3-氯-4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0461] 将 [1-(3-氯-4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 248-250°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 304 (M⁺)。

[0462] 实施例 95

[0463] 1-(3-氯-4-氟苯基)-4-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0464] 将 [1-(3-氯-4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 210-212°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 276 (M⁺)。

[0465] 实施例 96

[0466] 1-[(1-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-4-基)甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0467] 将 (1-联苯-4-基-1H-咪唑-4-基)-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 248-253°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 328 (M⁺)。

[0468] 实施例 97

[0469] 1-[(1-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-4-基)甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0470] 将 (1-联苯-4-基-1H-咪唑-4-基)-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其浅黄色的盐酸盐。Mp. 169-175°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 314 (M⁺)。

[0471] 实施例 98

[0472] 2-乙基-1-[[1-[3-甲基-4-(1-甲基乙基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0473] 将 [1-(4-异丙基-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. > 180°C (分解) (甲醇/乙醚), MS :m/e = 308 (M⁺)。

[0474] 实施例 99

[0475] 2-甲基-1-[[1-[3-甲基-4-(1-甲基乙基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0476] 将 [1-(4-异丙基-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. > 250°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 294 (M⁺)。

[0477] 实施例 100

[0478] 2-甲基-1-[[1-(4-硝基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0479] 将 1-(4-硝基苯基)-1H-咪唑-4-基-甲醇 (由以下方法制备: I. Antonini 等, Synthesis, 1983, 1, 47-49) 首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混

合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其黄色的盐酸盐。Mp. > 250°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 283(M⁺)。

[0480] 实施例 101

[0481] 2-乙基-1-[[1-(4-硝基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0482] 将 1-(4-硝基苯基)-1H-咪唑-4-基-甲醇 (由以下方法制备 :I.Antonini 等, Synthesis, 1983, 1, 47-49) 首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-乙基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其黄色的盐酸盐。Mp. 196-197°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 297(M⁺)。

[0483] 实施例 102

[0484] 4-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1-(4-硝基苯基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0485] 将 1-(4-硝基苯基)-1H-咪唑-4-基-甲醇 (由以下方法制备 :I.Antonini 等, Synthesis, 1983, 1, 47-49) 首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其黄色的盐酸盐。Mp. 245-246°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e 269(M⁺)。

[0486] 实施例 103

[0487] 1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-4-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0488] 将 [1-(3,4-二氯-苯基)-5-甲基-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用氢化钠和 2-甲基咪唑的反应混合物处理。在进行提取处理和色谱纯化后,得到标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. > 240°C (分解) (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 320(M⁺)。

[0489] 实施例 104

[0490] 1-[1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基-甲基]-1H-咪唑-2-基-胺盐酸盐 (1 : 2)

[0491] 将 1-[[1-(3,4-二氯苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-硝基-1H-咪唑 (2.1g, 6.2mmol) 溶解于乙酸 (50ml) 中,加入铁粉 (3.5g, 62mmol), 将形成的混合物在 60°C 下搅拌 2 小时。加入乙酸乙酯 (200ml) 后,再将热的混合物加热至回流并过滤。真空除去所有的挥发性成分,并通过与甲苯进行共蒸发除去残留的酸。将获得的半固体进行色谱纯化 [二氧化硅, 梯度洗脱 : 二氯甲烷至 100% (二氯甲烷 / 甲醇 / 氢氧化铵水溶液 = 90 : 10 : 1)], 分离出标题化合物的游离碱 (1.9g, 100%), 为一种黄白色固体。在用 HCl 的甲醇溶液处理后,加入乙醚分离出标题化合物,为一种白色结晶固体。Mp. 164-165°C (甲醇 / 乙醚), MS : m/e = 308(M+H⁺)。

[0492] 实施例 105-107 按照实施例 104 所述的一般过程制备。

[0493] 实施例 105

[0494] 1-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基-甲基]-1H-咪唑-2-基-胺盐酸盐 (1 : 2)

[0495] 将 1-[[1-(4-氯-3-甲基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-硝基-1H-咪唑与铁在乙酸中反应。过滤后,进行蒸发和色谱纯化,分离出标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 230-233°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 288(M+H⁺)。

[0496] 实施例 106

[0497] 1-(1-(对甲苯基)-1H-咪唑-4-基-甲基)-1H-咪唑-2-基-胺盐酸盐 (1 : 2)

[0498] 将 1-[[1-(4-甲基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-硝基-1H-咪唑与铁在乙酸中反应。过滤后,进行蒸发和色谱纯化,分离出标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 232-233°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 253 (M⁺)。

[0499] 实施例 107

[0500] 1-(1-苯基-1H-咪唑-4-基-甲基)-1H-咪唑-2-基-胺盐酸盐 (1 : 2)

[0501] 将 2-硝基-1-[(1-苯基-1H-咪唑-4-基)甲基]-1H-咪唑与铁在乙酸中反应。过滤后,进行蒸发和色谱纯化,分离出标题化合物的游离碱。将其转化成其白色的盐酸盐。Mp. 153-155°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 239 (M⁺)。

[0502] 实施例 108

[0503] 1-[[1-(3,4-二氯苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2,5-二甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0504] 将 N-[1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基甲基]-硫代乙酰胺 (0.60g, 2.0mmol) 的丙酮 (10ml) 悬浮液用碳酸钾 (0.28g, 2.0mmol) 和碘甲烷 (0.26g, 1.8mmol) 处理。将混合物回流 1 小时,蒸发并悬浮于乙醇 (3ml) 中。加入炔丙胺 (1.1g, 20mmol) 后,将其回流 9 小时。过滤并蒸发后,将残余物进行色谱纯化 [二氧化硅,梯度洗脱:二氯甲烷至 30% (二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵水溶液 = 90 : 10 : 1)],分离出标题化合物的游离碱 (0.20g, 28%),为一种浅褐色的油。在用 HCl 的甲醇溶液处理后,加入乙醚分离出标题化合物,为一种白色结晶。Mp. > 250°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 321 (M+H⁺)。

[0505] 实施例 109

[0506] {1-[1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基-甲基]-1H-咪唑-2-基}-甲醇

[0507] 将 1-[1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基甲基]-1H-咪唑-2-甲醛 (0.52g, 1.6mmol) 的甲醇 (16ml) 溶液用硼氢化钠 (0.12g, 3.2mmol) 处理。将混合物在室温下搅拌 2 小时。然后,将所有挥发性物质蒸发并将残余物进行分配 (乙酸乙酯/水)。将有机相干燥 (硫酸钠) 并浓缩至大约 30ml。获得标题化合物,为一种白色结晶状物质 (0.21g, 41%)。Mp. 202-203°C (乙酸乙酯), MS :m/e = 322 (M⁺)。

[0508] 实施例 110

[0509] N-{1-[1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基-甲基]-1H-咪唑-2-基}-乙酰胺

[0510] 将 1-[1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基-甲基]-1H-咪唑-2-基胺 (1.0g, 3.2mmol) 的 THF (32ml) 溶液在室温下用三乙胺 (0.33g, 3.2mmol) 和乙酰氯 (0.25g, 3.2mmol) 处理。将混合物在室温下搅拌 2 小时,过滤并将有机相蒸发至干。在进行色谱处理 [二氧化硅,梯度洗脱:二氯甲烷至 50% (二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵水溶液 = 90 : 10 : 1)] 后,分离出标题化合物 (0.19g, 17%),为一种浅褐色固体。Mp. > 236°C (分解) (乙酸乙酯), MS :m/e = 350 (M+H⁺)。

[0511] 实施例 111

[0512] {1-[1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基-甲基]-1H-咪唑-2-基}-乙基-胺盐酸盐 (1 : 2)

[0513] 将 N-{1-[1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基甲基]-1H-咪唑-2-基}-乙酰

胺 (0.30g, 0.86mmol) 用 1M BH_3 THF 配合物 (1.6ml) 处理并回流 2 小时。将混合物冷却至 5℃ 并缓慢地加入甲醇 (5ml)。在蒸出所有挥发性物质后, 将残余物加入 2N HCl 溶液 (3ml) 中, 回流 20 分钟。将混合物冷却并加入 2N NaOH 溶液 (3ml)。用乙酸乙酯 (50ml) 萃取后, 将有机相干燥 (硫酸钠) 并蒸发至干。进行色谱纯化 [二氧化硅, 梯度洗脱: 二氯甲烷至 50% (二氯甲烷 / 甲醇 / 氢氧化铵水溶液 = 90 : 10 : 1)], 得到标题化合物的游离碱。在用 HCl 的甲醇溶液处理后, 加入乙醚分离出标题化合物, 为一种黄白色结晶状物质 (0.062g, 22%)。Mp. > 250℃ (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 336 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0514] 实施例 112

[0515] 1-(3,4-二氯-苯基)-3-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-1H-吡唑盐酸盐 (1 : 1)

[0516] 将 1-(3,4-二氯-苯基)-3-甲基-1H-吡唑 (1.4g, 6.1mmol) 的四氯化碳溶液用 N-溴代琥珀酰亚胺 (1.2g, 6.8mmol) 和催化量的 2,2'-偶氮双-(异丁腈) 处理。将混合物回流 2 小时, 冷却, 过滤并蒸发。将油状残余物溶于 DMF (10ml) 中并加至用氢化钠 (0.32g, 7.3mmol, 参见实施例 1) 脱质子的 2-甲基咪唑 (0.60g, 7.3mmol) 的 DMF (10ml) 溶液中。在室温下搅拌 12 小时后, 真空除去挥发性物质, 将获得的残余物溶解于乙酸乙酯中。将有机相用水洗涤 (3 次), 干燥 (硫酸钠) 并浓缩。进行色谱纯化 [二氧化硅, 梯度洗脱: 二氯甲烷至 60% (二氯甲烷 / 甲醇 / 氢氧化铵水溶液 = 90 : 10 : 1)], 得到标题化合物的游离碱 (0.98g, 52%), 为一种浅褐色油。在用 HCl 的甲醇溶液处理后, 加入乙醚分离出标题化合物, 为一种白色结晶。Mp. 204-205℃ (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 306 (M^+)。

[0517] 实施例 113

[0518] 1-(3,4-二氯-苯基)-4-咪唑-1-基-甲基-1H-吡唑

[0519] 将氢化钠 (0.24g 55% 矿物油分散液, 5.5mmol) 缓慢地加至咪唑 (0.19g, 2.8mmol) 的 DMF (15ml) 溶液中。在 60℃ 下 30 分钟后, 将混合物在冰浴中冷却并一次性加入 4-氯甲基-1-(3,4-二氯-苯基)-1H-吡唑 (0.50g, 1.9mmol)。将形成的混合物在 20℃ 下搅拌 1 小时。在蒸除溶剂后, 将残余物溶于乙酸乙酯, 用水洗涤, 干燥 (硫酸钠), 进行色谱处理 [二氧化硅, 梯度洗脱: 二氯甲烷至 30% (二氯甲烷 / 甲醇 / 氢氧化铵水溶液 = 90 : 10 : 1)], 得到 0.23g (41%) 标题化合物。Mp. 103-104℃ (异丙醚), MS :m/e = 293 ($\text{M}+\text{H}^+$)

[0520] 实施例 114 由实施例 113 所述方法的一般过程制备。

[0521] 实施例 114

[0522] 1-(3,4-二氯-苯基)-4-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-1H-吡唑

[0523] 将 2-甲基咪唑用氢化钠脱质子, 然后用 4-氯甲基-1-(3,4-二氯-苯基)-1H-吡唑处理。进行提取和色谱处理, 得到标题化合物, 为一种白色结晶固体。Mp. 176-177℃ (乙酸乙酯), MS :m/e = 307 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0524] 实施例 115

[0525] 1-(3,4-二氯苯基)-4-[1-(1H-咪唑-1-基)乙基]-1H-咪唑和

[0526] 1-(3,4-二氯苯基)-3-氯-4-[1-(1H-咪唑-1-基)乙基]-1H-咪唑

[0527] 将 1-[1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基]-乙醇 (0.2g, 0.78mmol) 和亚硫酰氯 (3ml, 过量) 的混合物在室温下搅拌 1.5 小时。通过温和的空气流除去溶剂。然后, 向残余物中加入咪唑 (3.5g, 过量), 将混合物在 90℃ 下搅拌 30 分钟。加入水 (10ml) 后, 将

混合物用二氯甲烷萃取。将有机相干燥（硫酸钠）并将溶剂蒸发。对残余物进行色谱纯化（二氧化硅，洗脱剂：二氯甲烷 / 甲醇 / 氢氧化铵水溶液 = 140 : 10 : 1），得到浅褐色固体状的 1-(3,4-二氯苯基)-4-[1-(1H-咪唑-1-基)乙基]-1H-咪唑 (82mg, 34%) [MS :m/e = 306.1 (M⁺)] 以及一种浅黄色油状的副产物 (1-(3,4-二氯苯基)-3-氯-4-[1-(1H-咪唑-1-基)乙基]-1H-咪唑, 102mg, 38%)。MS :m/e = 341.1 (M+H⁺)。

[0528] 实施例 116 由实施例 115 所述的一般过程制备。

[0529] 实施例 116

[0530] 1-[1-[1-(3,4-二氯苯基)-1H-咪唑-4-基]乙基]-2-甲基-1H-咪唑

[0531] 将 1-[1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基]-乙醇用亚硫酸氯处理，随后，用 2-甲基咪唑处理，在进行提取操作和色谱处理后，得到标题化合物，为一种浅褐色固体。MS :m/e = 320.1 (M⁺)。

[0532] 实施例 117

[0533] 1-(3,4-二氯苯基)-4-[1-(1H-咪唑-1-基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑

[0534] 将 2-[1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基]-丙-2-醇 (150mg, 0.55mmol) 和三溴化硼 (1M 二氯甲烷溶液, 3ml) 的混合物在室温下搅拌 2 小时。在空气流中除去溶剂后，将残余物干燥过夜。加入咪唑 (226mg, 33.2mmol)，将混合物在 100℃ 下搅拌 45 分钟。加入水后，将混合物用二氯甲烷萃取。将有机相干燥（硫酸钠），蒸发并将残余物进行色谱纯化（二氧化硅，先用乙酸乙酯洗脱，然后用二氯甲烷 / 甲醇 = 95 : 5 洗脱），得到标题化合物 (15mg, 8%)，为一种浅黄色固体。MS :m/e = 320.0 (M⁺)。

[0535] 实施例 118

[0536] 2-甲基-1-[[4-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0537] 将 2-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-[3-(三氟甲基)苯基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑 (0.034g, 0.078mmol) 溶解于乙醇 (0.8ml) 中，用 2N HCl (0.86ml) 处理。将反应混合物回流过夜，冷却至室温并浓缩。将粗残余物加入乙酸乙酯中，并在室温下搅拌 30 分钟。过滤得到 2-甲基-1-[[4-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (24mg, 81%)，为一种浅黄色固体，MS :m/e = 307.2 (M+H⁺)。

[0538] 实施例 119-122 按照实施例 118 所述的一般过程制备。

[0539] 实施例 119

[0540] 1-[[4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0541] 标题化合物，MS :m/e = 270.1 (M⁺) 由 4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑制备。

[0542] 实施例 120

[0543] 1-[[4-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0544] 标题化合物，MS :m/e = 275.2 (M+H⁺) 由 4-(3,4-二氟苯基)-2-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑制备。

[0545] 实施例 121

[0546] 2-甲基-1-[[4-[4-(甲硫基)苯基]-1H-咪唑-2-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0547] 标题化合物, MS :m/e = 285.2(M+H⁺) 由 2-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-[4-(甲硫基)苯基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑制备。

[0548] 实施例 122

[0549] 4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0550] 标题化合物, MS :m/e = 257.1(M+H⁺) 由 4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-(1H-咪唑-1-基-甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑制备。

[0551] 实施例 123

[0552] 3-(3,4-二氯-苯基)-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1)

[0553] 向氢化钠 (17mg, 55%矿物油分散液, 0.39mmol) 的 DMF (5ml) 溶液中加入 2-甲基咪唑 (32mg, 0.39mmol)。将该混合物在 20℃下搅拌 1.5 小时。随后, 加入 3-氯甲基-5-(3,4-二氯-苯基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1) (100mg, 0.32mmol) 和三乙胺 (78mg, 0.78mmol), 将该混合物在 100℃下加热 4 小时。冷却后, 蒸出 DMF, 将残余物直接进行色谱处理 [二氧化硅, 洗脱剂: 二氯甲烷 / (2MNH₃ 的甲醇溶液) = 85 : 15], 得到标题化合物的游离碱, 为一种黄色油。将该物质溶解于甲醇中, 搅拌下冷却至 4℃, 用 HCl / 乙醇 (1.46M, 1.1 当量) 处理 15 分钟。蒸出溶剂, 在 50℃下真空干燥 2 小时, 得到标题化合物 (71mg, 62%), 为一种浅黄色固体。MS :m/e = 317.1(M⁺)。

[0554] 实施例 124-127 按照实施例 123 所述的一般过程制备。

[0555] 实施例 124

[0556] 4-(3,4-二氯-苯基)-2-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1)

[0557] 使 2-氯甲基-3-(3,4-二氯-苯基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1) 与 2-甲基咪唑反应, 采用氢化钠和三乙胺作为碱, 随后形成盐酸盐, 获得标题化合物, MS :m/e = 317.0(M⁺), 为一种浅褐色固体 (60%收率)。

[0558] 实施例 125

[0559] 2-(3,4-二氯-苯基)-4-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶盐酸盐 (1 : 2)

[0560] 使 4-氯甲基-2-(3,4-二氯-苯基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1) 与 2-甲基咪唑反应, 采用氢化钠和三乙胺作为碱, 随后形成盐酸盐, 获得标题化合物, MS :m/e = 317.0(M⁺), 为一种米色固体 (51%收率)。

[0561] 实施例 126

[0562] 3-(3,4-二氯-苯基)-5-咪唑-1-基-甲基-吡啶盐酸盐 (1 : 1)

[0563] 使 3-氯甲基-5-(3,4-二氯-苯基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1) 与咪唑反应, 采用氢化钠和三乙胺作为碱, 随后形成盐酸盐, 获得固体状标题化合物 (56%收率), MS :m/e = 304.1(M+H⁺)。

[0564] 实施例 127

[0565] 3-(3,4-二氯-苯基)-5-(2-乙基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1)

[0566] 使 3-氯甲基-5-(3,4-二氯-苯基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1) 与 2-乙基咪唑反应, 采用氢化钠和三乙胺作为碱, 随后形成盐酸盐, 获得标题化合物, MS :m/e = 332.2(M+H⁺), 为

一种橙色固体 (49% 收率)。

[0567] 实施例 128

[0568] 5-(3,4-二甲基-苯基)-2-甲基-3-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1)

[0569] 使 3-氯甲基-5-(3,4-二甲基-苯基)-2-甲基-吡啶盐酸盐 (1 : 1) 与 2-甲基咪唑 (5 当量) 反应, 采用氢化钠 (3 当量) 作为碱, 随后形成盐酸盐, 获得标题化合物, MS : $m/e = 292.2 (M+H^+)$, 为一种米色固体 (77% 收率)。

[0570] 实施例 129

[0571] 3-(4-氯-苯基)-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1)

[0572] 将 3-溴-5-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-吡啶 (120mg, 0.48mmol)、二(三苯基膦)氯化钯 (II) (10mg, 0.01mmol) 和乙酸钾 (140mg, 0.14mmol) 的混合物在二噁烷 (10ml) 中在 20℃ 下搅拌 1 小时。然后加入 4-氯苯基硼酸 (78mg, 0.05mmol) 和 2N 碳酸钠溶液 (1.2ml), 然后在氩气氛下, 将混合物在 100℃ 下加热 7-24 小时。冷却后, 将溶剂蒸发, 加入 2N 氢氧化钠 (5ml) 和乙酸乙酯。将混合物摇动。将混合物振摇并分离出水相, 进一步用乙酸乙酯萃取, 将合并后的有机萃取液用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将残余物进行色谱处理 [二氧化硅, 洗脱剂: 二氯甲烷 / (2M NH_3 的甲醇溶液) = 97 : 3]。将产物溶于甲醇, 在搅拌下冷却至 4℃ 并用 HCl / 乙醇 (1.46M, 1.1 当量) 处理 45 分钟。蒸出溶剂, 在高真空及 50℃ 下干燥 2 小时, 得到标题化合物 (98mg, 64%), 为一种浅褐色固体。MS : $m/e = 284.2 (M+H^+)$ 。

[0573] 实施例 130-142 按照实施例 129 所述的一般过程制备。

[0574] 实施例 130

[0575] 3-(3,4-二甲基-苯基)-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1)

[0576] 使 3-溴-5-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-吡啶与 3,4-二甲基苯基硼酸反应, 得到浅黄色泡沫状标题化合物 (54% 收率), MS : $m/e = 277 (M^+)$ 。

[0577] 实施例 131

[0578] 3-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1)

[0579] 使 3-溴-5-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-吡啶与 4-氟-3-甲基-苯基硼酸反应, 得到浅褐色泡沫状标题化合物 (63% 收率), MS : $m/e = 281.1 (M^+)$ 。

[0580] 实施例 132

[0581] 3-(3,4-二氟-苯基)-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1)

[0582] 使 3-溴-5-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-吡啶与 3,4-二氟-苯基硼酸反应, 得到浅黄色泡沫状标题化合物 (85% 收率), MS : $m/e = 286.2 (M+H^+)$ 。

[0583] 实施例 133

[0584] 3-(4-氟-苯基)-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1)

[0585] 使 3-溴-5-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-吡啶与 4-氟苯基硼酸反应, 得到浅黄色固体状标题化合物 (90% 收率), MS : $m/e = 268.3 (M+H^+)$ 。

[0586] 实施例 134

[0587] 3-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-5-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1)

[0588] 使 3-溴-5-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-吡啶与 3-三氟甲基苯基硼酸反应, 得

到米色泡沫状标题化合物 (74% 收率), MS :m/e = 318.3 (M+H⁺)。

[0589] 实施例 135

[0590] 3-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1)

[0591] 使 3-溴-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶与 4-三氟甲基苯基硼酸反应, 得到米色固体状标题化合物 (77% 收率), MS :m/e = 318.3 (M+H⁺)。

[0592] 实施例 136

[0593] 3-(3-氯-4-甲基-苯基)-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1)

[0594] 使 3-溴-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶与 2-(3-氯-4-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基 [1,3,2]-二氧杂硼杂环戊烷反应, 得到米色固体状标题化合物 (78% 收率), MS :m/e = 298.3 (M+H⁺)。

[0595] 实施例 137

[0596] 3-(4-氯-3-甲基-苯基)-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1)

[0597] 使 3-溴-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶与 2-(4-氯-3-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基 [1,3,2]-二氧杂硼杂环戊烷反应, 得到白色固体状标题化合物 (73% 收率), MS :m/e = 298.3 (M+H⁺)。

[0598] 实施例 138

[0599] 3-(2,3-二氧-苯并呋喃-5-基)-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1)

[0600] 使 3-溴-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶与 5-(4,4,5,5-四甲基 [1,3,2]-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-苯并呋喃反应, 得到浅黄色泡沫状标题化合物 (18% 收率), MS :m/e = 292.2 (M+H⁺)。

[0601] 实施例 139

[0602] 3-二氢化茚-5-基-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1)

[0603] 使 3-溴-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶与 2-二氢化茚-5-基-4,4,5,5-四甲基 [1,3,2]-二氧杂硼杂环戊烷反应, 得到白色固体状标题化合物 (91% 收率), MS :m/e = 289.1 (M⁺)。

[0604] 实施例 140

[0605] 3-(3-氯-4-氟-苯基)-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1)

[0606] 使 3-溴-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶与 3-氯-4-氟-苯基硼酸反应, 得到黄色固体状标题化合物 (53% 收率), MS :m/e = 301.1 (M⁺)。

[0607] 实施例 141

[0608] 3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1)

[0609] 使 3-溴-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶与 2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧杂硼杂环戊烷反应, 得到米色泡沫状标题化合物 (49% 收率), MS :m/e = 352.3 (M+H⁺)。

[0610] 实施例 142

[0611] 3-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-5-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1)

[0612] 使3-溴-5-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-吡啶与2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧杂硼杂环戊烷反应,得到白色固体状标题化合物(60%收率),MS :m/e = 336.3(M+H⁺)。

[0613] 实施例 143

[0614] 2-乙基-1-[[1-[3-(三氟甲硫基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐(1 : 2)

[0615] 按照实施例 10 所述的一般方法,首先使[1-(3-三氟甲硫基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇与亚硫酸氯反应,然后与2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质,Mp. 234-236°C(甲醇/乙醚),MS :m/e = 353(M+H⁺)。

[0616] 实施例 144

[0617] 2-甲基-1-[[1-[3-(三氟甲硫基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐(1 : 2)

[0618] 按照实施例 10 所述的一般方法,使[1-(3-三氟甲硫基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质,Mp. 169-170°C(甲醇/乙醚),MS :m/e = 339(M+H⁺)。

[0619] 实施例 145

[0620] 4-咪唑-1-基甲基-1-(3-甲硫基-苯基)-1H-咪唑盐酸盐(1 : 2)

[0621] 按照实施例 10 所述的一般方法,使[1-(3-三氟甲硫基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质,Mp. 213-215°C(甲醇/乙醚),MS :m/e = 325(M+H⁺)。

[0622] 实施例 146

[0623] 1-[[1-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐(1 : 2)

[0624] 按照实施例 10 所述的一般方法,使{1-[3-(1,1-二氟-乙基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质,Mp. 130-134°C(分解)(甲醇/乙醚),MS :m/e = 317(M+H⁺)。

[0625] 实施例 147

[0626] 1-[[1-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐(1 : 2)

[0627] 按照实施例 10 所述的一般方法,使{1-[3-(1,1-二氟-乙基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质,Mp. > 200°C(分解)(甲醇/乙醚),MS :m/e = 303(M+H⁺)。

[0628] 实施例 148

[0629] 1-[3-(1,1-二氟乙基)-苯基]-4-咪唑-1-基甲基-1H-咪唑盐酸盐(1 : 2)

[0630] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 {1-[3-(1,1-二氟-乙基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, $Mp. > 200^{\circ}\text{C}$ (分解)(甲醇/乙醚), $MS : m/e = 303 (M+H^+)$ 。

[0631] 实施例 149

[0632] 1-[[1-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0633] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 {1-[3-(1,1-二氟-乙基)-4-氟-苯基]-1H-咪唑-4-基}-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, $Mp. > 200^{\circ}\text{C}$ (分解)(甲醇/乙醚), $MS : m/e = 321 (M+H^+)$ 。

[0634] 实施例 150

[0635] 1-[3-(1,1-二氟-乙基)-4-氟-苯基]-4-咪唑-1-基甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0636] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 {1-[3-(1,1-二氟-乙基)-4-氟-苯基]-1H-咪唑-4-基}-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, $Mp. > 200^{\circ}\text{C}$ (分解)(甲醇/乙醚), $MS : m/e = 307 (M+H^+)$ 。

[0637] 实施例 151

[0638] 1-[[1-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0639] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 {1-[3-(1,1-二氟-乙基)-4-氟-苯基]-1H-咪唑-4-基}-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, $Mp. > 200^{\circ}\text{C}$ (分解)(甲醇/乙醚), $MS : m/e = 335 (M+H^+)$ 。

[0640] 实施例 152

[0641] 1-[[1-(3-异丙基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0642] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-异丙基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, $Mp. > 200^{\circ}\text{C}$ (分解)(甲醇/乙醚), $MS : m/e = 281 (M+H^+)$ 。

[0643] 实施例 153

[0644] 2-乙基-1-[[1-(3-异丙基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0645] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-异丙基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, $Mp. > 200^{\circ}\text{C}$ (分解)(甲醇/乙醚), $MS : m/e = 295 (M+H^+)$ 。

[0646] 实施例 154

[0647] 4-咪唑-1-基甲基-1-(3-异丙基-苯基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0648] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-异丙基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, Mp. 200-206°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 267 (M+H⁺)。

[0649] 实施例 155

[0650] 2-甲基-1-[[1-(萘-2-基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0651] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 (1-萘-2-基-1H-咪唑-4-基)-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, Mp. 247-248°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 288 (M⁺)。

[0652] 实施例 156

[0653] 1-[[1-(3-溴-4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0654] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-溴-4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, Mp. 238-239°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 349 (M+H⁺)。

[0655] 实施例 157

[0656] 1-[[1-(3-溴-4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0657] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-溴-4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, Mp. 232-233°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 335 (M+H⁺)

[0658] 实施例 158

[0659] 1-(3-溴-4-氟-苯基)-4-咪唑-1-基甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0660] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-溴-4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, Mp. 229-230°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 321 (M+H⁺)。

[0661] 实施例 159

[0662] 1-[[1-(3-乙基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0663] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-乙基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, Mp. > 200°C (分解) (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 267 (M+H⁺)。

[0664] 实施例 160

[0665] 2-乙基-1-[[1-(3-乙基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0666] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-乙基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, $Mp. > 200^{\circ}C$ (分解) (甲醇/乙醚), $MS : m/e = 281 (M+H^{+})$ 。

[0667] 实施例 161

[0668] 1-(3-乙基-苯基)-4-咪唑-1-基甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0669] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-乙基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, $Mp. > 190^{\circ}C$ (分解) (甲醇/乙醚), $MS : m/e = 253 (M+H^{+})$ 。

[0670] 实施例 162

[0671] 1-[[1-(3-环丙基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0672] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-环丙基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种浅褐色结晶状物质, $Mp. 174-175^{\circ}C$ (甲醇/乙醚), $MS : m/e = 279 (M+H^{+})$ 。

[0673] 实施例 163

[0674] 1-[[1-(3-二氟甲基-4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0675] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-二氟甲基-4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, $Mp. 223-225^{\circ}C$ (分解) (甲醇/乙醚), $MS : m/e = 306 (M^{+})$ 。

[0676] 实施例 164

[0677] 1-[[1-(3-二氟甲基-4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0678] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-二氟甲基-4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, $Mp. 229-232^{\circ}C$ (甲醇/乙醚), $MS : m/e = 320 (M^{+})$ 。

[0679] 实施例 165

[0680] 1-(3-二氟甲基-4-氟-苯基)-4-咪唑-1-基甲基-1H-咪唑盐酸盐

[0681] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-二氟甲基-4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, $Mp. 239-241^{\circ}C$ (甲醇/乙醚), $MS : m/e = 292 (M^{+})$ 。

[0682] 实施例 166

[0683] 2-乙基-1-[[1-[3-(甲硫基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0684] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-甲硫基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, $Mp. > 200^{\circ}C$ (分解) (甲醇/乙醚), $MS : m/e = 299 (M+H^{+})$ 。

[0685] 实施例 167

[0686] 2-甲基-1-[[1-[3-(甲硫基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0687] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-甲硫基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, $Mp. > 200^{\circ}C$ (分解) (甲醇/乙醚), $MS : m/e = 285 (M+H^{+})$ 。

[0688] 实施例 168

[0689] 4-咪唑-1-基甲基-1-(3-甲硫基-苯基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0690] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-甲硫基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, $Mp. > 200^{\circ}C$ (分解) (甲醇/乙醚), $MS : m/e = 271 (M+H^{+})$ 。

[0691] 实施例 169

[0692] 2-乙基-1-[[1-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0693] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, $Mp. 237-239^{\circ}C$ (甲醇/乙醚), $MS : m/e = 336 (M^{+})$ 。

[0694] 实施例 170

[0695] 2-甲基-1-[[1-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0696] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, $Mp. 221-223^{\circ}C$ (甲醇/乙醚), $MS : m/e = 322 (M^{+})$ 。

[0697] 实施例 171

[0698] 4-咪唑-1-基甲基-1-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0699] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, $Mp. 233-234^{\circ}C$ (甲醇/乙醚), $MS : m/e = 308 (M^{+})$ 。

[0700] 实施例 172

[0701] 2-甲基-1-[[1-(3-乙烯基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0702] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-乙烯基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, Mp. 207-208°C (甲醇/乙醚), MS : $m/e = 265 (M+H^+)$ 。

[0703] 实施例 173

[0704] 1-[[1-(3-氯苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0705] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-氯-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, Mp. > 200°C (分解) (甲醇/乙醚), MS : $m/e = 273 (M+H^+)$ 。

[0706] 实施例 174

[0707] 1-[[1-(3-氯苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐

[0708] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-氯-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, Mp. > 200°C (分解) (甲醇/乙醚), MS : $m/e = 287 (M+H^+)$ 。

[0709] 实施例 175

[0710] 1-(3-氯-苯基)-4-咪唑-1-基甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0711] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-氯-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, Mp. > 200°C (分解) (甲醇/乙醚), MS : $m/e = 259 (M+H^+)$ 。

[0712] 实施例 176

[0713] 1-[[1-(3-碘苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0714] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-碘-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, Mp. > 222°C (分解) (甲醇/乙醚), MS : $m/e = 365 (M+H^+)$ 。

[0715] 实施例 177

[0716] 2-乙基-1-[[1-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0717] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, Mp. 243-244°C (甲醇/乙醚), MS : $m/e = 338 (M^+)$ 。

[0718] 实施例 178

[0719] 1-[[1-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0720] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, $Mp. > 250^{\circ}C$ (甲醇/乙醚), $MS : m/e = 325 (M+H^{+})$ 。

[0721] 实施例 179

[0722] 1-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-4-咪唑-1-基甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0723] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, $Mp. 233-234^{\circ}C$ (甲醇/乙醚), $MS : m/e = 310 (M^{+})$ 。

[0724] 实施例 180

[0725] 1-[[1-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0726] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, $Mp. 246-247^{\circ}C$ (甲醇/乙醚), $MS : m/e = 337 (M+H^{+})$ 。

[0727] 实施例 181

[0728] 2-乙基-1-[[1-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0729] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, $Mp. 245-246^{\circ}C$ (甲醇/乙醚), $MS : m/e = 350 (M^{+})$ 。

[0730] 实施例 182

[0731] 4-咪唑-1-基甲基-1-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0732] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, $Mp. 244-246^{\circ}C$ (甲醇/乙醚), $MS : m/e = 322 (M^{+})$ 。

[0733] 实施例 183

[0734] 1-[[1-(3-叔丁基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0735] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-叔丁基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, $Mp. > 200^{\circ}C$ (分解) (甲醇/乙醚), $MS : m/e = 295 (M+H^{+})$ 。

[0736] 实施例 184

[0737] 1-[[1-(3-叔丁基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0738] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-叔丁基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种浅褐色结晶状物质, Mp. 205°C (分解) (甲醇/乙醚), MS :m/e = 309 (M+H⁺)。

[0739] 实施例 185

[0740] 1-(3-叔丁基-苯基)-4-咪唑-1-基甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0741] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-叔丁基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, Mp. > 200°C (分解) (甲醇/乙醚), MS : m/e = 281 (M+H⁺)。

[0742] 实施例 186

[0743] 1-[[1-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0744] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, Mp. 221-222°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 357 (M+H⁺)。

[0745] 实施例 187

[0746] 1-[[1-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0747] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, Mp. > 250°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 370 (M⁺)。

[0748] 实施例 188

[0749] 1-3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-4-咪唑-1-基甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0750] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, Mp. 212-213°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 342 (M⁺)。

[0751] 实施例 189

[0752] 1-[[1-[3-(二氟甲氧基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0753] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-二氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, Mp. 216-217°C (甲醇/

乙醚), MS :m/e = 319 (M+H⁺)。

[0754] 实施例 190

[0755] 1-[[1-[3-(二氟甲氧基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0756] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-二氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, Mp. 220-222°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 305 (M+H⁺)。

[0757] 实施例 191

[0758] 1-(3-二氟甲氧基-苯基)-4-咪唑-1-基甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0759] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-二氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, Mp. 205-206°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 291 (M+H⁺)。

[0760] 实施例 192

[0761] 1-[[1-(3-溴苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0762] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-溴-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种浅褐色结晶状物质, Mp. 205-207°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 317 (M+H⁺)。

[0763] 实施例 193

[0764] 1-[[1-[3-(二氟甲基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0765] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-二氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, Mp. 219-220°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 303 (M+H⁺)。

[0766] 实施例 194

[0767] 1-[[1-[3-(二氟甲基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0768] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-二氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, Mp. 195-196°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 289 (M+H⁺)。

[0769] 实施例 195

[0770] 1-(3-二氟甲基-苯基)-4-咪唑-1-基甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0771] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-二氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, Mp. 216-217°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e =

275 (M+H⁺)。

[0772] 实施例 196

[0773] {1-[1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基甲基]-1H-咪唑-2-基}-甲基-胺盐酸盐 (1 : 1)

[0774] 将 1-[1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基甲基]-1H-咪唑-2-基胺 (0.7g, 2.3mmol) 在原甲酸三乙酯 (10ml) 中的悬浮液在回流下搅拌 2 小时。将反应混合物蒸发至干, 溶解于乙醇 (10ml) 中, 并在冰浴中冷却。加入硼氢化钠 (0.091g, 2.4mmol), 将混合物缓慢地升温至 20℃。18 小时后, 加入乙酸乙酯和盐水, 分离出有机相, 干燥 (硫酸钠) 并浓缩。进行色谱处理 [二氧化硅, 梯度洗脱: 二氯甲烷至 100% (二氯甲烷 / 甲醇 / 氢氧化铵水溶液 = 90 : 10 : 1)], 得到标题化合物的游离碱。将其结晶成黄白色的盐酸盐 (0.25g, 16%)。Mp. > 250℃ (甲醇 / 乙醚), MS : m/e = 322 (M+H⁺)。

[0775] 实施例 197

[0776] [3-(3,4-二氯-苯基)-5-(2-甲基氨基-咪唑-1-基甲基)-3H-咪唑-4-基]-甲醇盐酸盐 (1 : 1)

[0777] 将 {1-[1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基甲基]-1H-咪唑-2-基}-甲基-胺 (0.60g, 1.7mmol) 在乙酸 (7ml) 和甲醛水溶液 (2ml, 37% 的溶液) 中的溶液在 20℃ 下搅拌 96 小时。将反应混合物蒸发至干, 进行色谱处理 [二氧化硅, 梯度洗脱: 二氯甲烷至 50% (二氯甲烷 / 甲醇 / 氢氧化铵水溶液 = 90 : 10 : 1)], 得到标题化合物的游离碱。将其结晶成黄白色的盐酸盐 (0.030g, 5%)。Mp. > 180℃ (分解) (甲醇 / 乙醚), MS : m/e = 352 (M+H⁺)。

[0778] 实施例 198

[0779] 1-[[1-(3-溴-5-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0780] 按照实施例 10 所述的一般方法, 使 [1-(3-溴-5-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应, 然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应, 随后进行色谱处理, 并对盐酸盐进行结晶, 得到标题化合物, 为一种黄白色结晶状物质, Mp. > 200℃ (分解) (甲醇 / 乙醚), MS : m/e = 335 (M+H⁺)。

[0781] 实施例 199

[0782] 1-[[1-(3-溴-5-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0783] 按照实施例 10 所述的一般方法, 使 [1-(3-溴-5-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应, 然后与 2-乙基咪唑和氢化钠反应, 随后进行色谱处理, 并对盐酸盐进行结晶, 得到标题化合物, 为一种黄白色结晶状物质, Mp. > 200℃ (分解) (甲醇 / 乙醚), MS : m/e = 349 (M+H⁺)。

[0784] 实施例 200

[0785] 1-(3-溴-5-氟-苯基)-4-咪唑-1-基甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0786] 按照实施例 10 所述的一般方法, 使 [1-(3-溴-5-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应, 然后与咪唑和氢化钠反应, 随后进行色谱处理, 并对盐酸盐进行结晶, 得到标题化合物, 为一种黄白色结晶状物质, Mp. > 200℃ (分解) (甲醇 / 乙醚), MS :

$m/e = 321 (M+H^+)$ 。

[0787] 实施例 201

[0788] 1-[[1-(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0789] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(2,2-二氟-苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, $Mp. 237-239^{\circ}C$ (分解) (甲醇 / 乙醚), $MS : m/e = 333 (M+H^+)$ 。

[0790] 实施例 202

[0791] 1-[[1-(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0792] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(2,2-二氟-苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, $Mp. > 250^{\circ}C$ (甲醇 / 乙醚), $MS : m/e = 319 (M+H^+)$ 。

[0793] 实施例 203

[0794] 1-(2,2-二氟-苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基)-4-咪唑-1-基甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0795] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(2,2-二氟-苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, $Mp. 245-246^{\circ}C$ (甲醇 / 乙醚), $MS : m/e = 319 (M+H^+)$ 。

[0796] 实施例 204

[0797] 2-[4-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-咪唑-1-基]-喹啉

[0798] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 (1-喹啉-2-基-1H-咪唑-4-基)-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对游离碱进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, $Mp. 160^{\circ}C$ (乙酸乙酯 / 己烷), $MS : m/e = 290 (M+H^+)$ 。

[0799] 实施例 205

[0800] 2-[4-(2-乙基-咪唑-1-基甲基)-咪唑-1-基]-喹啉

[0801] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 (1-喹啉-2-基-1H-咪唑-4-基)-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对游离碱进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, $Mp. > 80^{\circ}C$ (分解) (乙酸乙酯 / 己烷), $MS : m/e = 304 (M+H^+)$ 。

[0802] 实施例 206

[0803] 2-(4-咪唑-1-基甲基-咪唑-1-基)-喹啉

[0804] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 (1-喹啉-2-基-1H-咪唑-4-基)-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对游离碱进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, $Mp. > 150^{\circ}C$ (分解) (乙酸乙酯 / 己烷), $MS : m/$

$e = 276 (M+H^+)$ 。

[0805] 实施例 207

[0806] 1-[[1-(3-氯-4-(三氟甲硫基)苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-乙基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0807] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-氯-4-三氟甲硫基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, $Mp. 214-215^{\circ}C$ (甲醇/乙醚), $MS : m/e = 387 (M+H^+)$ 。

[0808] 实施例 208

[0809] 1-[[1-(3-氯-4-(三氟甲硫基)苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0810] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-氯-4-三氟甲硫基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, $Mp. 195-198^{\circ}C$ (甲醇/乙醚), $MS : m/e = 373 (M+H^+)$ 。

[0811] 实施例 209

[0812] 1-(3-氯-4-三氟甲硫基-苯基)-4-咪唑-1-基甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0813] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(3-氯-4-三氟甲硫基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, $Mp. 244-245^{\circ}C$ (甲醇/乙醚), $MS : m/e = 359 (M+H^+)$ 。

[0814] 实施例 210

[0815] 3-[4-(2-乙基-咪唑-1-基甲基)-咪唑-1-基]-喹啉

[0816] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 (1-喹啉-3-基-1H-咪唑-4-基)-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对游离碱进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, $Mp. 132-136^{\circ}C$ (乙酸乙酯/己烷), $MS : m/e = 304 (M+H^+)$ 。

[0817] 实施例 211

[0818] 3-[4-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-咪唑-1-基]-喹啉

[0819] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 (1-喹啉-3-基-1H-咪唑-4-基)-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对游离碱进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, $Mp. 168-172^{\circ}C$ (乙酸乙酯/己烷), $MS : m/e = 290 (M+H^+)$ 。

[0820] 实施例 212

[0821] 5-氯-2-[4-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-咪唑-1-基]-吡啶

[0822] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(5-氯-吡啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对游离碱进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, $Mp. 192-196^{\circ}C$ (乙酸乙酯/己烷), $MS : m/e = 274 (M+H^+)$ 。

[0823] 实施例 213

[0824] 5-氯-2-[4-(2-乙基-咪唑-1-基甲基)-咪唑-1-基]-吡啶

[0825] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(5-氯-吡啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对游离碱进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, Mp. 182-185°C (乙酸乙酯/己烷), MS :m/e = 288 (M+H⁺)。

[0826] 实施例 214

[0827] 3-[4-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-咪唑-1-基]-异喹啉盐酸盐 (1 : 2)

[0828] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 (1-异喹啉-3-基-1H-咪唑-4-基)-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, Mp. > 250°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 290 (M+H⁺)。

[0829] 实施例 215

[0830] 2-乙基-1-[1-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0831] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, Mp. 216-218°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 337 (M+H⁺)。

[0832] 实施例 216

[0833] 2-甲基-1-[1-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0834] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与 2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, Mp. 231-233°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 323 (M+H⁺)。

[0835] 实施例 217

[0836] 1-[1-(1-联苯-3-基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0837] 将 1-[1-(3-碘苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-甲基-1H-咪唑 (0.20g, 0.55mmol) 的甲苯 (10ml) 悬浮液在氩气氛下用四(三苯基膦)钯 (0.023g, 0.02mmol) 处理。30 分钟后,加入苯基硼酸 (0.080g, 0.66mmol) 和 2M 碳酸钾水溶液 (2.0ml)。将反应混合物回流 2 小时,然后用乙酸乙酯和水萃取。将有机相干燥(硫酸钠),浓缩,进行色谱处理[二氧化硅,梯度洗脱:二氯甲烷至 30% (二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵水溶液=90:10:1)]。获得标题化合物的游离碱,为一种无色的油 (0.13g, 75%)。将其结晶为白色的盐酸盐。Mp. 241-243°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 315 (M+H⁺)。

[0838] 实施例 218

[0839] 2-乙基-1-[1-[4-(三氟甲硫基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0840] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(4-三氟甲硫基-苯基)-1H-咪

唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种浅黄色结晶状物质, Mp. 183-185°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 352 (M⁺)。

[0841] 实施例 219

[0842] 2-甲基-1-[[1-[4-(三氟甲硫基)苯基]-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 2)

[0843] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 [1-(4-三氟甲硫基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对盐酸盐进行结晶,得到标题化合物,为一种白色结晶状物质, Mp. 249-250°C (甲醇/乙醚), MS :m/e = 339 (M+H⁺)。

[0844] 实施例 220

[0845] 6-[4-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-咪唑-1-基]-喹啉

[0846] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 (1-喹啉-6-基-1H-咪唑-4-基)-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对游离碱进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, Mp. > 125°C (分解) (乙酸乙酯/己烷), MS :m/e = 290 (M+H⁺)。

[0847] 实施例 221

[0848] 6-[4-(2-乙基-咪唑-1-基甲基)-咪唑-1-基]-喹啉

[0849] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 (1-喹啉-6-基-1H-咪唑-4-基)-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对游离碱进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, Mp. > 79°C (分解) (乙酸乙酯/己烷), MS :m/e = 304 (M+H⁺)。

[0850] 实施例 222

[0851] 8-[4-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-咪唑-1-基]-喹啉

[0852] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 (1-喹啉-8-基-1H-咪唑-4-基)-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与2-甲基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对游离碱进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, Mp. 150-154°C (乙酸乙酯/己烷), MS :m/e = 290 (M+H⁺)。

[0853] 实施例 223

[0854] 8-[4-(2-乙基-咪唑-1-基甲基)-咪唑-1-基]-喹啉

[0855] 按照实施例 10 所述的一般方法,使 (1-喹啉-8-基-1H-咪唑-4-基)-甲醇首先与亚硫酸氯反应,然后与2-乙基咪唑和氢化钠反应,随后进行色谱处理,并对游离碱进行结晶,得到标题化合物,为一种黄白色结晶状物质, Mp. 78-81°C (乙酸乙酯/己烷), MS :m/e = 304 (M+H⁺)。

[0856] 实施例 224

[0857] 1-(1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-1H-咪唑-4-基甲基)-1H-咪唑-2-基胺盐酸盐 (1 : 2)

[0858] 按照实施例 104 所述的一般方法,使 1-[[1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-硝基-1H-咪唑与铁在乙酸中反应。过滤后,蒸

发并进行色谱处理,分离出标题化合物的游离碱。将其转化成其浅黄色的盐酸盐。Mp. > 245℃ (分解) (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 284 (M+H⁺)。

[0859] 实施例 225

[0860] 3-(3-(二氟甲基-4-氟-苯基)-5-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-吡啶

[0861] 按照实施例 129 所述的一般方法 (用 DMF 代替二噁烷, 4 小时, 100℃), 使 2-(3-二氟甲基-4-氟-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷与 3-溴-5-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-吡啶反应, 得到标题化合物, 为一种浅褐色固体 (73% 收率), MS :m/e = 318.3 (M+H⁺)。

[0862] 实施例 226

[0863] 3-[3-(1,1-二氟-乙基)-苯基]-5-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-吡啶

[0864] 按照实施例 129 所述的一般方法 (用 DMF 代替二噁烷, 4 小时, 100℃), 使 2-[3-(1,1-二氟-乙基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷与 3-溴-5-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-吡啶反应, 得到标题化合物, 为一种浅褐色的油 (70% 收率), MS :m/e = 314.3 (M+H⁺)。

[0865] 实施例 227

[0866] 3-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-5-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-吡啶

[0867] 按照实施例 129 所述的一般方法 (用 DMF 代替二噁烷, 4 小时, 100℃), 使 2-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷与 3-溴-5-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-吡啶反应, 得到标题化合物, 为一种浅褐色固体 (67% 收率), MS :m/e = 336.3 (M+H⁺)。

[0868] 实施例 228

[0869] 3-[3-(1,1-二氟-乙基)-4-氟-苯基]-5-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-吡啶

[0870] 按照实施例 129 所述的一般方法 (用 DMF 代替二噁烷, 4 小时, 100℃), 使 2-[3-(1,1-二氟-乙基)-4-氟-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷与 3-溴-5-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-吡啶反应, 得到标题化合物, 为一种浅褐色的油 (73% 收率), MS :m/e = 332.3 (M+H⁺)。

[0871] 实施例 229

[0872] 2-环丙基-1-[[1-(3,4-二氯苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-1H-咪唑

[0873] 按照实施例 1 所述的一般方法, 使 4-氯甲基-1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑与 2-环丙基-1H-咪唑和氢化钠反应, 随后进行色谱处理, 得到标题化合物, 为一种黄色的油。MS :m/e = 334 (M+H⁺)。

[0874] 实施例 230

[0875] 5-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-2-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 1)

[0876] 将 5-溴-1-甲基-2-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-1H-咪唑 (0.1g, 0.392mmol) 溶解于甲苯 (4ml) 和甲醇 (0.8ml) 中, 用 2N 碳酸钠水溶液 (0.2ml)、4-氟-3-甲基苯基硼酸 (0.078g, 0.510mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0.023g, 0.020mmol) 处理。将反应混合物在氩气氛下回流 12 小时, 然后, 在室温下冷却并用硫酸钠干燥。过滤并蒸发出溶剂后, 将残余物进行色谱处理 (二氧化硅, 洗脱剂: 二氯甲烷 / 甲醇 = 95 : 5)。将产物溶解于甲醇, 冷却

至 0℃,并用 HCl/乙醚处理。蒸出溶剂并在高真空下干燥,得到标题化合物 (0.11g,88%),为一种浅黄色固体。MS :m/e = 285.2 (M+H⁺)。

[0877] 实施例 231

[0878] 5-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-2-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 1)

[0879] 将 5-溴-1-甲基-2-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-1H-咪唑 (0.1g,0.392mmol) 溶解于 DMF (1.5ml) 中,用碳酸钾 (0.1g,0.784mmol)、2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧杂硼杂环戊烷 (0.148g,0.510mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0.047g,0.040mmol) 处理。将反应混合物在氩气氛及 100℃ 下加热 12 小时,然后,冷却至室温并用硫酸钠干燥。过滤并蒸出溶剂,将残余物进行色谱处理(二氧化硅,洗脱剂:二氯甲烷/甲醇 = 95 : 5)。将产物溶解于甲醇,冷却至 0℃ 并用 HCl/乙醚处理。蒸出溶剂并在高真空下干燥,得到标题化合物 (0.089g,88%),为一种浅褐色固体。MS :m/e = 339.2 (M+H⁺)。

[0880] 实施例 232

[0881] 5-(4-氯-3-甲基-苯基)-1-甲基-2-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-1H-咪唑盐酸盐 (1 : 1)

[0882] 按照实施例 231 所述的一般方法,由 5-溴-1-甲基-2-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-1H-咪唑和 2-(4-氯-3-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧杂硼杂环戊烷制得标题化合物。MS :m/e = 300.1 (M⁺)。

[0883] 实施例 233

[0884] 2-[5-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉盐酸盐 (1 : 2)

[0885] 该化合物按照下述文献中描述的方法制备:

[0886] S. Wagaw ;S. L. Buchwald ;J. Org. Chem. 1996,61,7240-7241

[0887] 将 3-溴-5-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-吡啶 (0.1g,0.397mmol) 溶解于甲苯 (1ml) 中,并依次用 1,2,3,4-四氢异喹啉 (61 μl,0.476mmol)、叔丁醇钠 (53mg,0.556mmol)、Pd₂(dba)₃ 氯仿配合物 (8.2mg,0.0079mmol) 和 R(+)-BINAP (10mg,0.0159mmol) 进行处理。将反应混合物在 70℃ 及氩气氛下加热 6 小时,冷却至室温并用水停止反应。将水层用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并后的萃取液用硫酸钠干燥,过滤并真空除去溶剂。将残余物进行色谱处理(二氧化硅,洗脱剂:二氯甲烷/甲醇 = 95 : 05)。将产物溶解于甲醇,冷却至 0℃ 并用 HCl/乙醚处理。蒸出溶剂并在高真空下干燥,得到标题化合物 (0.09g,60%),为一种黄色泡沫物。MS :m/e = 305.3 (M+H⁺)。

[0888] 中间体的制备方法

[0889] 实施例 234

[0890] 1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[0891] 将 3,4-二氯苯胺 (24.3g,150mmol)、原甲酸三乙酯 (24.0g,162mmol)、硝基乙酸乙酯 (20.0g,150mmol) 和乙酸 (1ml) 的混合物回流 1 小时。补加原甲酸三乙酯 (300ml,1.8mol)、铁粉 (25.1g,450mmol) 和乙酸 (300ml,5.2mol) 后,将混合物回流 5 小时。在此期间,分 3 次补加铁粉 (25.1g,450mmol)。将混合物冷却至 60℃ 并加入乙酸乙酯 (1 升)。在回流 10 分钟后,将沉淀物过滤并将滤液浓缩。将残余的乙酸通过与甲苯 (500ml) 进行共

沸蒸馏除去。将结晶的残余物溶解于二噁烷 (300ml), 加入 2N 氢氧化钠溶液 (300ml) 和木炭 (约 10g)。将混合物回流 2 小时, 过滤并冷却至 5℃。加入 HCl 溶液 (37%) 直至沉淀完全。过滤并干燥, 得到标题化合物 (25.8g, 67%), 为一种浅褐色结晶。Mp. > 235℃ (分解) (水), MS :m/e = 255 [(M-H)]。

[0892] 实施例 235-262 按照实施例 234 所述的一般过程制备。

[0893] 实施例 235

[0894] 1-(4-氯-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[0895] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 236 (M⁺), Mp. 231-236℃ (水 / 二噁烷), 为一种黄白色结晶状物质: 使 4-氯-3-甲基苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后, 用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理, 然后进行碱水解。

[0896] 实施例 236

[0897] 1-二氢化茚-5-基-1H-咪唑-4-甲酸

[0898] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 227 [(M-H)], Mp. 243-251℃ (水 / 二噁烷), 为一种黄白色结晶状物质: 使 5-氨基二氢化茚与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后, 用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理, 然后进行碱水解。

[0899] 实施例 237

[0900] 1-(3,4-二甲基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[0901] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 216 (M⁺), Mp. > 250℃ (水 / 二噁烷), 为一种黄白色结晶状物质: 使 3,4-二甲基苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后, 用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理, 然后进行碱水解。

[0902] 实施例 238

[0903] 1-对甲苯基-1H-咪唑-4-甲酸

[0904] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 202 (M⁺), Mp. > 250℃ (DMF), 为一种玫瑰色结晶状物质: 使对甲苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后, 用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理, 然后进行碱水解。

[0905] 实施例 239

[0906] 1-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[0907] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 219 [(M-H)], Mp. 192-198℃ (水 / 二噁烷), 为一种黄白色结晶状物质: 使 4-氟-3-甲基苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后, 用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理, 然后进行碱水解。

[0908] 实施例 240

[0909] 1-(4-甲硫基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[0910] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 233 [(M-H)], Mp. 233-245℃ (水 / 二噁烷), 为一种红色结晶状物质: 使 4-(甲硫基) 苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后, 用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理, 然后进行碱水解。

[0911] 实施例 241

[0912] 1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[0913] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 256 M⁺, Mp. 233-245℃ (水 / DMF), 为一种浅橙色结晶状物质: 使 3-(三氟甲基) 苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随

后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。

[0914] 实施例 242

[0915] 1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[0916] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 274M⁺, Mp. 188-193°C (水 / 二噁烷), 为一种黄白色结晶状物质:使 4-氟-3-(三氟甲基)苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。

[0917] 实施例 243

[0918] 1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[0919] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 274M⁺, Mp. > 250°C (水 / 二噁烷), 为一种黄白色结晶状物质:使 3-氟-4-(三氟甲基)苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。

[0920] 实施例 244

[0921] 1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[0922] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 269 [(M-H) ⁻], Mp. > 233°C (分解) (水 / 二噁烷), 为一种黄白色结晶状物质:使 4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。

[0923] 实施例 245

[0924] 1-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[0925] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 252 (M⁺), Mp. 232-236°C (水 / 二噁烷), 为一种浅红色结晶状物质:使 4-氯-3-甲氧基苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。

[0926] 实施例 246

[0927] 1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[0928] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 236 (M⁺), Mp. > 182°C (分解) (水 / 二噁烷), 为一种浅褐色结晶状物质:使 4-氟-3-甲氧基苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。

[0929] 实施例 247

[0930] 1-(4-氯-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[0931] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 222 (M⁺), Mp. > 250°C (DMF/ 水), 为一种玫瑰色结晶状物质:使 4-氯苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。

[0932] 实施例 248

[0933] 1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-1H-咪唑-4-甲酸

[0934] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 232 (M⁺), Mp. > 250°C (水 / 二噁烷), 为一种灰色结晶状物质:使 3,4-亚甲二氧基苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。

[0935] 实施例 249

[0936] 1-(3-氟-4-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[0937] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 220 (M⁺), Mp. > 250°C (水 / 二噁烷), 为

一种黄白色结晶状物质:使 3- 氟 -4- 甲基苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。

[0938] 实施例 250

[0939] 1-(3- 氯 -4- 甲氧基 - 苯基)-1H- 咪唑 -4- 甲酸

[0940] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 252 (M^+), Mp. 224-226°C (水 / 二噁烷), 为一种白色结晶状物质:使 3- 氯 -4- 甲氧基苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。

[0941] 实施例 251

[0942] 1-(4- 氯 -2- 氟 - 苯基)-1H- 咪唑 -4- 甲酸

[0943] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 239 [$(M-H)^-$], Mp. 234-238°C (水 / 二噁烷), 为一种浅黄色结晶状物质:使 4- 氯 -2- 氟苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。

[0944] 实施例 252

[0945] 1-(4- 溴 - 苯基)-1H- 咪唑 -4- 甲酸

[0946] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 266 (M^+), Mp. > 250°C (水 / 二噁烷), 为一种浅黄色结晶状物质:使 4- 溴苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。

[0947] 实施例 253

[0948] 1-(4- 二氟甲氧基 - 苯基)-1H- 咪唑 -4- 甲酸

[0949] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 253 [$(M-H)^-$], Mp. 218-225°C (水 / 二噁烷), 为一种白色结晶状物质:使 4- 二氟甲氧基苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。

[0950] 实施例 254

[0951] 1-(4- 苄氧基 - 苯基)-1H- 咪唑 -4- 甲酸

[0952] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 293 [$(M-H)^-$], Mp. 238-243°C (分解) (水 / 二噁烷), 为一种黄白色结晶状物质:使 4- 苄氧基苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。

[0953] 实施例 255

[0954] 1-(3- 甲氧基 -4- 甲基 - 苯基)-1H- 咪唑 -4- 甲酸

[0955] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 232 (M^+), Mp. 226-230°C (水 / 二噁烷), 为一种玫瑰色结晶状物质:使 3- 甲氧基 -4- 甲基苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。

[0956] 实施例 256

[0957] 1-(4- 三氟甲基 - 苯基)-1H- 咪唑 -4- 甲酸

[0958] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 256 (M^+), Mp. > 250°C (水 / 二噁烷), 为一种浅黄色结晶状物质:使 4-(三氟甲基) 苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。

[0959] 实施例 257

[0960] 1-(1,3- 二氢 - 异苯并呋喃 -5- 基)-1H- 咪唑 -4- 甲酸

[0961] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 230 (M^+), Mp. 245-247°C (DMF/水), 为一种浅褐色结晶状物质:使 1,3-二氢-5-异苯并咪唑胺(由以下方法制备:T. Y. Shen 等, J. Med. Chem., 1978, 21, 965) 与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。

[0962] 实施例 258

[0963] 1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[0964] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 236 (M^+), Mp. > 182°C (分解)(水/二噁烷), 为一种浅褐色结晶状物质:使 4-氟-3-甲氧基苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。

[0965] 实施例 259

[0966] 1-苯基-1H-咪唑-4-甲酸

[0967] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 188 (M^+), Mp. 220-221°C (DMF/水), 为一种白色结晶状物质:使苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。

[0968] 实施例 260

[0969] 1-(4-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[0970] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 218 (M^+), Mp. > 240°C (分解)(水/二噁烷), 为一种浅褐色结晶状物质:使对甲氧基苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。

[0971] 实施例 261

[0972] 1-(3-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[0973] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 218 (M^+), Mp. 196-201°C (水/二噁烷), 为一种浅红色结晶状物质:使间甲氧基苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。

[0974] 实施例 262

[0975] 1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[0976] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 286 (M^+), Mp. > 141°C (分解)(水/二噁烷), 为一种浅褐色结晶状物质:使 4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。

[0977] 实施例 263

[0978] 1-(3,4-二氯-苯基)-5-甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯和

[0979] 3-(3,4-二氯-苯基)-5-甲基-3H-咪唑-4-甲酸乙酯

[0980] 将 3,4-二氯苯基硼酸 (8.22g, 43.1mmol)、4-甲基-5-咪唑甲酸乙酯 (6.64g, 43.1mmol) 和乙酸铜 (II) (7.83g, 43.1mmol) 的二氯甲烷 (86ml) 悬浮液在 20°C 下搅拌 48 小时。滤出所有的固体,有机相用乙酸乙酯 (500ml) 稀释,并和饱和的酒石酸钾钠水溶液一起搅拌。过滤并蒸发后,将残余物进行色谱处理(二氧化硅,梯度洗脱:己烷至乙酸乙酯),得到 2.8g (22%) 的 3-(3,4-二氯-苯基)-5-甲基-3H-咪唑-4-甲酸乙酯 [Mp. 135-136°C (乙酸乙酯/己烷), MS :m/e = 298 (M^+)] 和 1.0g (8%) 的 1-(3,4-二氯-苯基)-5-甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯 [Mp. 163-164°C (乙酸乙酯/己烷), MS :m/e = 298 (M^+)]。

[0981] 实施例 264

[0982] [1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[0983] 将 1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸 (20.0g, 77.8mmol) 用 1M BH_3THF 配合物 (100ml) 处理并回流 2 小时。将混合物冷却至 5℃, 缓慢地加入甲醇 (20ml)。在蒸出所有挥发性物质后, 将残余物加入 2N HCl 溶液 (100ml) 中并回流 2 小时。过滤后, 将热的水相缓慢地用 2N 氢氧化钠溶液处理直到 pH10。冷却后, 标题化合物结晶为一种白色物质 (12.2g, 65%)。Mp. 146-147℃ (水), MS :m/e = 242 (M^+)。

[0984] 实施例 265-292 按照实施例 264 所述的一般过程制备。

[0985] 实施例 265

[0986] [1-(4-氯-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[0987] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 222 (M^+), Mp. 126-133℃ (水), 为一种浅褐色结晶状物质: 使 1-(4-氯-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH_3THF 配合物反应, 随后进行水解处理。

[0988] 实施例 266

[0989] (1-二氢化茚-5-基-1H-咪唑-4-基)-甲醇

[0990] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 214 (M^+), Mp. 128-133℃ (水), 为一种浅褐色结晶状物质: 使 1-二氢化茚-5-基-1H-咪唑-4-甲酸与 BH_3THF 配合物反应, 随后进行水解处理。

[0991] 实施例 267

[0992] [1-(3,4-二甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[0993] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 202 (M^+), Mp. 110-116℃ (水), 为一种黄白色结晶状物质: 使 1-(3,4-二甲基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH_3THF 配合物反应, 随后进行水解处理。

[0994] 实施例 268

[0995] (1-对甲苯基-1H-咪唑-4-基)-甲醇

[0996] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 188 (M^+), Mp. 101-102℃ (水), 为一种黄白色结晶状物质: 使 1-对甲苯基-1H-咪唑-4-甲酸与 BH_3THF 配合物反应, 随后进行水解处理。

[0997] 实施例 269

[0998] 1-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[0999] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 206 (M^+), Mp. 138-144℃ (水), 为一种黄白色结晶状物质: 使 1-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH_3THF 配合物反应, 随后进行水解处理。

[1000] 实施例 270

[1001] [1-(4-甲硫基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1002] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 220 (M^+), Mp. 108-114℃ (水), 为一种浅褐色结晶状物质: 使 1-(4-甲硫基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH_3THF 配合物反应, 随后进行水解处理。

[1003] 实施例 271

[1004] [1-(,3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1005] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 242(M⁺), Mp. 96-100°C (水), 为一种白色结晶状物质:使 1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃THF 配合物反应, 随后进行水解处理。

[1006] 实施例 272

[1007] [1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1008] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 260(M⁺), Mp. 142-146°C (水), 为一种白色结晶状物质:使 1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃ THF 配合物反应, 随后进行水解处理。

[1009] 实施例 273

[1010] [1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1011] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 260(M⁺), Mp. 142-144°C (水), 为一种白色结晶状物质:使 1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃ THF 配合物反应, 随后进行水解处理。

[1012] 实施例 274

[1013] [1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1014] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 257(M+H⁺), Mp. 116-119°C (水), 为一种白色结晶状物质:使 1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃ THF 配合物反应, 随后进行水解处理。

[1015] 实施例 275

[1016] [1-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1017] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 238(M⁺), Mp. 116-119°C (水), 为一种白色结晶状物质:使 1-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃THF 配合物反应, 随后进行水解处理。

[1018] 实施例 276

[1019] [1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1020] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 222(M⁺), Mp. 174-177°C (水), 为一种黄白色结晶状物质:使 1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃ THF 配合物反应, 随后进行水解处理。

[1021] 实施例 277

[1022] [1-(4-氯-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1023] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 208(M⁺), Mp. 115-116°C (乙酸乙酯), 为一种白色结晶状物质:使 1-(4-氯-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃THF 配合物反应, 随后进行水解处理。

[1024] 实施例 278

[1025] (1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-1H-咪唑-4-基)-甲醇

[1026] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 218(M⁺), Mp. 150-157°C (水), 为一种白色结晶状物质:使 1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃ THF 配合物反应, 随后进行水解处理。

[1027] 实施例 279

[1028] [1-(3-氟-4-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1029] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 206(M⁺), Mp. 115-122°C (水), 为一种浅黄色结晶状物质:使 1-(3-氟-4-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃THF 配合物反应, 随后进行水解处理。

[1030] 实施例 280

[1031] [1-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1032] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 238(M⁺), Mp. 133-138°C (水), 为一种黄白色结晶状物质:使 1-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃ THF 配合物反应, 随后进行水解处理。

[1033] 实施例 281

[1034] [1-(4-氯-2-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1035] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 226(M⁺), Mp. 120-130°C (水), 为一种黄白色结晶状物质:使 1-(4-氯-2-氟-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃THF 配合物反应, 随后进行水解处理。

[1036] 实施例 282

[1037] [1-(4-溴-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1038] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 252(M⁺), Mp. 132-139°C (水), 为一种浅黄色结晶状物质:使 1-(4-溴-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃ THF 配合物反应, 随后进行水解处理。

[1039] 实施例 283

[1040] [[1-(4-二氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1041] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 240(M⁺), Mp. 66-72°C (水), 为一种浅褐色结晶状物质:使 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃ THF 配合物反应, 随后进行水解处理。

[1042] 实施例 284

[1043] [1-(4-苄氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1044] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 280(M⁺), Mp. 151-152°C (乙酸乙酯), 为一种白色结晶状物质:使 1-(4-苄氧基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃ THF 配合物反应, 随后进行水解处理。

[1045] 实施例 285

[1046] [1-(3-甲氧基-4-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1047] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 218(M⁺), Mp. 141-147°C (水), 为一种白色结晶状物质:使 1-(3-甲氧基-4-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃ THF 配合物反应, 随后进行水解处理。

[1048] 实施例 286

[1049] [1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1050] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 242(M⁺), Mp. 153-156°C (水), 为一种黄白色结晶状物质:使 1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃THF 配合物反应, 随

后进行水解处理。

[1051] 实施例 287

[1052] [1-(1,3-二氢-异苯并呋喃-5-基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1053] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 216(M⁺), Mp. 161-165°C (乙酸乙酯), 为一种黄白色结晶状物质:使 1-(1,3-二氢-异苯并呋喃-5-基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃ THF 配合物反应,随后进行水解处理。

[1054] 实施例 288

[1055] [1-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1056] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 222(M⁺), Mp. 112-120°C (二氯甲烷/异丙醚), 为一种白色结晶状物质:使 1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃ THF 配合物反应,随后进行水解处理。

[1057] 实施例 289

[1058] [(1-苯基-1H-咪唑-4-基)-甲醇]

[1059] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 174(M⁺), Mp. 116-118°C (水), 为一种白色结晶状物质:使 1-苯基-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃ THF 配合物反应,随后进行水解处理。

[1060] 实施例 290

[1061] [1-(4-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1062] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 204(M⁺), Mp. 107-109°C (乙酸乙酯), 为一种白色结晶状物质:使 1-(4-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃ THF 配合物反应,随后进行水解处理。

[1063] 实施例 291

[1064] [1-(3-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1065] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 204(M⁺), Mp. 80-85°C (乙酸乙酯/己烷), 为一种白色结晶状物质:使 1-(3-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃ THF 配合物反应,随后进行水解处理。

[1066] 实施例 292

[1067] [1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1068] 由下述过程制备标题化合物, MS :m/e = 272(M⁺), Mp. 147-150°C (水), 为一种黄白色结晶状物质:使 1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃ THF 配合物反应,随后进行水解处理。

[1069] 实施例 293

[1070] [1-(3-氯-4-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1071] 按照实施例 234, 使 3-氯-4-甲基苯胺 (21.5g, 150mmol) 与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后, 用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理, 然后进行碱水解。将分离出的酸 (10.0g) 直接按照实施例 264 还原, 与 BH₃ THF 配合物反应, 随后进行水解处理制得白色结晶固体状标题化合物 (5.2g, 16%)。Mp. 126-133°C (乙酸乙酯/己烷), MS :m/e = 222(M⁺)。

[1072] 实施例 294-297 按照实施例 293 所述的一般过程制备。

[1073] 实施例 294

[1074] [1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1075] 使 3-三氟甲基-4-氯苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。将分离出的酸直接用 BH_3THF 配合物还原,随后进行水解处理制得白色结晶固体状标题化合物, $\text{Mp. } 148\text{--}153^\circ\text{C}$ (乙酸乙酯/异丙醚), $\text{MS :m/e} = 276 (\text{M}^+)$ 。

[1076] 实施例 295

[1077] [1-(3-氯-4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1078] 使 3-氯-4-氟苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。将分离出的酸直接用 BH_3THF 配合物还原,随后进行水解处理,制得标题化合物, $\text{Mp. } 130\text{--}135^\circ\text{C}$ (水), $\text{MS :m/e} = 226 (\text{M}^+)$, 为一种黄白色结晶固体。

[1079] 实施例 296

[1080] (1-联苯-4-基-1H-咪唑-4-基)-甲醇

[1081] 使 4-苯基苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。将分离出的酸直接用 BH_3THF 配合物还原,随后进行水解处理,制得标题化合物, $\text{Mp. } 173\text{--}177^\circ\text{C}$ (二氯甲烷/异丙醚), $\text{MS :m/e} = 250 (\text{M}^+)$, 为一种黄色结晶固体。

[1082] 实施例 297

[1083] [1-(4-异丙基-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1084] 使 4-异丙基-3-甲基苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。将分离出的酸直接用 BH_3THF 配合物还原,随后进行水解处理,制得标题化合物, $\text{Mp. } 98\text{--}102^\circ\text{C}$ (二氯甲烷/异丙醚), $\text{MS :m/e} = 230 (\text{M}^+)$, 为一种黄色结晶固体。

[1085] 实施例 298

[1086] [1-(3,4-二氯-苯基)-5-甲基-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1087] 向 1-(3,4-二氯-苯基)-5-甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯 (0.82g, 2.7mmol) 的 THF (27ml) 溶液中分批加入氢化铝锂 (0.21g, 5.4mmol) 以保持温度低于 10°C 。将混合物在冰浴中搅拌 2 小时,然后,缓慢地加入 1ml 饱和酒石酸钾钠水溶液。用乙酸乙酯 (100ml) 稀释后,将混合物过滤,浓缩,进行色谱处理 [二氧化硅,梯度洗脱:二氯甲烷至 80% (二氯甲烷/甲醇 = 9 : 1)]。制得标题化合物,为一种白色结晶固体 (0.46g, 66%)。 $\text{Mp. } 174\text{--}175^\circ\text{C}$ (二氯甲烷/异丙醚), $\text{MS :m/e} = 256 (\text{M}^+)$

[1088] 实施例 299

[1089] 4-氯甲基-1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑

[1090] 在冰浴中,将亚硫酸氯 (39.5ml, 过量) 缓慢地加至 [1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇 (9.6g, 39.5mmol) 中。将形成的混合物搅拌 24 小时。蒸发后,将油状残余物用乙醚研制,获得 10.12g (86%) 标题化合物的盐酸盐,为一种黄白色固体。为获得游离碱,小心地用氢氧化钠水溶液 (2N) 中和并用乙酸乙酯萃取。将有机相干燥 (硫酸钠) 并浓缩,得到 8.43g (95%) 的标题化合物,为一种黄白色固体。 $\text{Mp. } 146\text{--}147^\circ\text{C}$ (分解) (乙酸乙酯/己烷), $\text{MS :m/e} = 260 (\text{M}^+)$

[1091] 实施例 300

[1092] 1-[[1-(3,4-二氯苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-硝基-1H-咪唑

[1093] 将4-氯甲基-1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑 (2.0g, 7.5mmol) 溶于DMF (25ml) 中, 加入2-硝基咪唑 (1.0g, 8.8mmol) 和碳酸铯 (1.43g, 4.4mmol) 并将形成的混合物在70℃下搅拌3小时。在蒸除溶剂后, 将残余物溶于乙酸乙酯并用水洗涤。将有机相干燥 (硫酸钠), 浓缩, 进行色谱处理 [二氧化硅, 梯度洗脱: 二氯甲烷至50% (二氯甲烷/甲醇=9:1)], 得到2.48g (98%) 标题化合物, 为一种黄白色固体。Mp. 130-131℃ (二氯甲烷/异丙醚), MS :m/e = 291 [(M-NO₂)⁺]

[1094] 实施例 301

[1095] 1-[[1-(4-氯-3-甲基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-硝基-1H-咪唑

[1096] 按照实施例 299, 使 [1-(4-氯-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇与亚硫酸氯反应, 然后将得到的4-氯甲基-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-1H-咪唑直接以其盐酸盐的形式进行反应。从而, 如实施例 300 所述, 使4-氯甲基-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-1H-咪唑盐酸盐与2-硝基咪唑 (1.2 当量) 和碳酸铯 (1.2 当量) 反应, 在蒸发和提取处理后, 得到粗产物, 将其进行色谱纯化。Mp. 147-148℃ (二氯甲烷/己烷), MS :m/e = 271 [(M-NO₂)⁺]

[1097] 实施例 302 和 303 按照实施例 301 所述的一般过程制备。

[1098] 实施例 302

[1099] 1-[[1-(4-甲基苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-硝基-1H-咪唑

[1100] 将 (1-对甲苯基-1H-咪唑-4-基)-甲醇首先用亚硫酸氯处理, 然后, 与2-硝基咪唑和碳酸铯反应。蒸发, 提取处理并进行色谱处理后, 获得标题化合物, 为一种白色固体。Mp. 147-148℃ (二氯甲烷/异丙醚), MS :m/e = 237 [(M-NO₂)⁺]

[1101] 实施例 303

[1102] 2-硝基-1-[(1-苯基-1H-咪唑-4-基)甲基]-1H-咪唑

[1103] 将 (1-苯基-1H-咪唑-4-基)-甲醇首先用亚硫酸氯处理, 然后, 与2-硝基咪唑和碳酸铯反应。蒸发, 提取处理并进行色谱处理后, 获得标题化合物, 为一种白色固体。Mp. 126-127℃ (二氯甲烷/异丙醚), MS :m/e = 223 [(M-NO₂)⁺]

[1104] 实施例 304

[1105] 1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸酰胺

[1106] 将羰基二咪唑 (0.49g, 3mmol) 加至搅拌中的1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸 (0.64g, 2.5mmol) 的DMF (10ml) 悬浮液中。60℃下1小时后, 将反应混合物冷却至室温, 加入氨水 (25%, 20ml), 继续搅拌12小时。然后, 加入水 (100ml), 将沉淀出的产物过滤。用乙醇进行重结晶, 得到标题化合物, 为一种黄白色结晶。Mp. 244-245℃ (乙醇), MS :m/e = 255 (M⁺)

[1107] 实施例 305

[1108] 1-(3,4-二氯苯基)-1H-咪唑-4-甲胺富马酸盐 (1 : 1)

[1109] 将1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸酰胺 (4.32g, 16.9mmol) 用1M BH₃THF 配合物 (100ml) 处理并回流6小时。将混合物冷却至5℃, 缓慢地加入甲醇 (50ml)。蒸出所有挥发性物质后, 将残余物加入6N HCl 溶液 (30ml) 中, 再回流15分钟。将反应混合物过滤, 缓慢地用6N 氢氧化钠 (30ml) 处理, 并用乙酸乙酯萃取 (3×200ml)。将有机相干燥 (硫酸钠), 浓缩, 将获得的粗产物进行色谱处理 [二氧化硅, 洗脱剂: (二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵

水溶液 = 90 : 10 : 1], 获得标题化合物的游离碱, 为一种浅褐色半固体 (2.62g, 64%)。在用等摩尔量的富马酸处理后, 分离出标题化合物, 为一种白色结晶。Mp. 176-177°C (甲醇 / 乙醚), MS :m/e = 241 (M^+)。

[1110] 实施例 306

[1111] N-1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基-甲基]-乙酰胺

[1112] 向 1-(3,4-二氯苯基)-1H-咪唑-4-基-甲基 (0.20g, 0.83mmol) 的 THF (30ml) 溶液中加入三乙胺 (0.079g, 0.78mmol) 和乙酰氯 (0.082mg, 1.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 12 小时。在蒸除溶剂后, 将残余物溶于乙酸乙酯并用水洗涤。将有机相干燥 (硫酸钠), 浓缩并将获得的粗产物进行色谱处理 [二氧化硅, 梯度洗脱: 二氯甲烷至 100% (二氯甲烷 / 甲醇 = 9 : 1)]。获得标题化合物, 为一种黄白色结晶状物质 (0.17g, 74%)。Mp. 177-180°C (甲醇 / 二氯甲烷), MS :m/e = 284 ($M+H^+$)。

[1113] 实施例 307

[1114] N-[1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基-甲基]-硫代乙酰胺

[1115] 向 N-[1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基-甲基]-乙酰胺 (1.1g, 3.7mmol) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (11ml) 悬浮液中加入 Lawesson 试剂 (0.82g, 2.0mmol) 并将混合物回流 90 分钟。在加入饱和碳酸氢钠溶液 (50ml) 后, 用二氯甲烷 (3×100ml) 萃取, 将合并后的有机相干燥 (硫酸钠), 浓缩并将获得的粗产物进行色谱处理 [二氧化硅, 梯度洗脱: 二氯甲烷至 100% (二氯甲烷 / 甲醇 = 9 : 1)]。制得标题化合物, 为一种褐色结晶状物质 (0.75g, 68%)。Mp. 166-170°C (甲醇 / 二氯甲烷), MS :m/e = 299 (M^+)。

[1116] 实施例 308

[1117] 1-[1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基-甲基]-1H-咪唑-2-甲醛

[1118] 将 4-氯甲基-1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑 (1.31g, 5.0mmol) 溶于 DMF (10ml) 中, 加入 2-咪唑甲醛 (0.48g, 5.0mmol) 和碳酸铯 (0.82g, 2.5mmol) 并将形成的混合物在 60°C 下搅拌 12 小时。在蒸除溶剂后, 将残余物溶于乙酸乙酯并用水洗涤。将有机相干燥 (硫酸钠), 浓缩, 进行色谱处理 [二氧化硅, 梯度洗脱: 二氯甲烷至 100% (二氯甲烷 / 甲醇 = 9 : 1)], 得到 0.98g (61%) 黄白色固体状标题化合物。Mp. 130-131°C (二氯甲烷 / 异丙醚), MS :m/e = 320 (M^+)。

[1119] 实施例 309

[1120] 1-(3,4-二氯-苯基)-3-甲基-1H-吡唑和 1-(3,4-二氯-苯基)-5-甲基-1H-吡唑

[1121] 将 3,4-二氯苯肼 (4.27g, 20.0mmol) 的乙醇 (50ml) 和水 (50ml) 溶液用 3-氧代丁醛二甲缩醛 (2.64g, 20.0mmol) 处理并回流 1 小时。真空除去醇, 将含水残余物用乙酸乙酯萃取 (2×150ml)。将有机相干燥 (硫酸钠), 过滤并蒸发。将剩余的油进行色谱处理 [二氧化硅, 梯度洗脱: 己烷至 10% (己烷 / 乙酸乙酯 = 1 : 1)], 得到 3.01g (66%) 黄白色结晶状的 1-(3,4-二氯-苯基)-3-甲基-1H-吡唑 [Mp. 57-58°C (乙酸乙酯 / 己烷), MS :m/e = 226 (M^+)] 和 1.32g (29%) 白色结晶状的 1-(3,4-二氯-苯基)-5-甲基-1H-吡唑 [Mp. 46-47°C (己烷), MS :m/e = 226 (M^+)]。

[1122] 实施例 310

[1123] 4-氯甲基-1-(3,4-二氯-苯基)-1H-吡唑

[1124] 将 1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸 (3.0g, 12mmol) (US 5,064,851) 用 1M BH_3 THF 配合物 (50ml) 处理并回流 90 分钟。将混合物冷却至 5°C, 缓慢地加入甲醇 (50ml)。蒸发出所有挥发性物质后, 将残余物加入 25% HCl 溶液 (50ml) 中并回流 15 分钟。过滤后, 将水相在冰浴中冷却, 并缓慢地用 28% 氢氧化钠溶液 (50ml) 处理。标题化合物结晶为一种浅黄色物质 (2.6g, 86%)。Mp. 66-67°C (水), MS :m/e = 260 (M^+)。

[1125] 实施例 311

[1126] 1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-甲醛

[1127] 将 [1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇 (10.8g, 44.3mmol) 在 THF (270ml) 和水 (30ml) 的混合物中的溶液用氧化锰 (IV) (5g, 57.5mmol) 处理, 将混合物回流 4 小时。加入第二部分氧化锰 (IV) (1.5g), 继续回流 1.5 小时。将混合物用硅藻土过滤, 将残余物用甲醇洗涤。将甲苯加至滤液中, 共沸除去水。将褐色残余物加入二氯甲烷, 静置后形成白色结晶。过滤得到 1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-甲醛 (2.5g, 25%)。MS :m/e = 240.0 (M^+)。

[1128] 实施例 312

[1129] 1-[1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基]-乙醇

[1130] 向甲基碘化镁的乙醚溶液 (3M, 13.7ml, 41.1mmol) 和乙醚 (40ml) 中分批加入 1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-甲醛 (2.58g, 10.7mmol)。然后缓慢地加入 THF (50ml), 在回流下继续搅拌 1 小时。在加入氯化铵水溶液 (饱和的, 30ml) 后, 将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相干燥 (硫酸钠) 并蒸发, 得到 1-[1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基]-乙醇 (2.56g, 93%), 为一种浅褐色固体。MS :m/e = 257.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1131] 实施例 313

[1132] 1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯

[1133] 将 1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸 (7.0g, 27mmol)、甲醇 (150ml) 和浓硫酸 (25ml) 的混合物回流 3 小时。然后, 将溶液浓缩至约 80ml, 加入 0°C 的碳酸钠 (60g) 水溶液 (500ml)。用二氯甲烷萃取, 将有机相干燥并蒸出溶剂, 得到褐色残余物, 经与乙醚研制后, 得到标题化合物 (6.0g, 81%), 为一种浅褐色固体。MS :m/e = 269.9 (M^+)。

[1134] 实施例 314

[1135] 2-[1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-基]-丙-2-醇

[1136] 与实施例 312 类似, 将 1-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯 (1.5g, 5.53mmol) 用过量的甲基碘化镁处理。在提取处理后, 得到标题化合物 (1.3g, 86%)。MS :m/e = 270.1 (M^+)。

[1137] 实施例 315

[1138] 2-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-[3-(三氟甲基)苯基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑

[1139] 将 4-碘-2-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑 (0.080g, 0.191mmol) 溶于甲苯 (4ml) 和甲醇 (0.8ml) 中, 用 2N 碳酸钠 (0.2ml), 3-(三氟甲基)苯基硼酸 (0.049g, 0.248mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0.0114g, 0.0095mmol) 处理。将反应混合物在氩气氛下回流 150 小时, 然后冷却至室温并干燥 (硫酸钠)。过滤并蒸出溶剂, 将残余物进行色谱处理 (二氧化硅, 洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 =

95 : 5), 得到标题化合物 (0.036g, 43%), 为一种褐色的油。MS :m/e = 437.4 (M+H⁺)。

[1140] 实施例 316-319 按照实施例 315 所述的一般过程制备。

[1141] 实施例 316

[1142] 4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑

[1143] 由 4-碘-2-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑和 4-氟-3-甲基苯基硼酸制备标题化合物, MS :m/e = 400.2 (M⁺)。

[1144] 实施例 317

[1145] 4-(3,4-二氟苯基)-2-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑

[1146] 由 4-碘-2-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑和 3,4-二氟苯基硼酸制备标题化合物, MS :m/e = 404.2 (M⁺)。

[1147] 实施例 318

[1148] 2-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-[4-(甲硫基)苯基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑

[1149] 由 4-碘-2-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑和 4-甲硫基苯基硼酸制备标题化合物, MS :m/e = 414.2 (M⁺)。

[1150] 实施例 319

[1151] 4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-(1H-咪唑-1-基甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑

[1152] 由 2-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-碘-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑和 4-氟-3-甲基苯基硼酸制备标题化合物, MS :m/e = 387.3 (M+H⁺)。

[1153] 实施例 320

[1154] 4-碘-2-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑

[1155] 将 [4-碘-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-甲醇 (1.0g, 2.8mmol) 和四溴甲烷 (1.3g, 4.0mmol) 溶解于 THF (10.0ml) 中并冷却至 0℃。在 30 分钟内, 分批加入三苯基膦 (1.07g, 3.95mmol)。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时得到一种白色悬浮液。在第二个烧瓶中, 将氢化钠 (0.615g, 14.1mmol, 55% 的矿物油分散液) 悬浮于 DMF (20ml) 中并冷却至 0℃。分批加入 2-甲基咪唑 (1.16g, 14.1mmol)。将反应混合物在 60℃ 下搅拌 30 分钟, 冷却至 0℃ 并用上述悬浮液处理。在室温下搅拌 2 小时后, 用饱和碳酸氢钠 (50ml) 使反应混合物停止反应。将水层用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并后的萃取液用硫酸钠干燥, 过滤并真空除去溶剂。将残余物进行色谱处理 (二氧化硅, 洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 97 : 3), 得到标题化合物 (0.835g, 71%), 为一种褐色油。MS :m/e = 419.0 (M+H⁺)。

[1156] 实施例 321 按照实施例 320 所述的一般过程制备。

[1157] 实施例 321

[1158] 2-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-碘-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑

[1159] 由 [4-碘-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-甲醇和咪唑制

备标题化合物, MS :m/e = 405.3 (M+H⁺)。

[1160] 实施例 322

[1161] 4-碘-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-甲醇

[1162] 在氩气氛下, 将 4-碘-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-甲醛 (4.6g, 13.1mmol) 溶解于乙醇 (50ml) 中。加入硼氢化钠 (0.514g, 13.1mmol), 将混合物在室温下搅拌 45 分钟。加入水 (200ml)。将水层用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并后的萃取液用硫酸钠干燥, 过滤并真空除去溶剂。将粗残余物加入己烷中, 并在室温下搅拌。过滤得到 [4-碘-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-甲醇 (4.0g, 87%), 为一种白色固体。MS :m/e = 354.0 (M⁺)。

[1163] 实施例 323

[1164] 4-碘-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-甲醛

[1165] 在氩气氛下, 将 4,5-二碘-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑 (8.86g, 19.68mmol) 的无水 THF (110ml) 溶液冷却至 -78°C, 并滴加正丁基锂 (13.5ml, 21.65mmol, 1.6M 的己烷溶液)。在 -78°C 下搅拌 10 分钟并在 -45°C 下搅拌 30 分钟后, 将反应混合物冷却至 -78°C 并再用 DMF (10ml) 处理一次。将混合物升温至室温, 加入饱和氯化铵 (150ml)。将水层用乙酸乙酯萃取 2 次。将合并后的萃取液用硫酸钠干燥, 过滤并真空除去溶剂。将残余物进行色谱处理 (二氧化硅, 洗脱剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 98 : 2), 得到标题化合物 (5.18g, 75%), 为一种浅黄色的油。MS :m/e 352.1 (M⁺)。

[1166] 实施例 324

[1167] 4,5-二碘-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑

[1168] 将 4,5-二碘咪唑 (由以下方法制备: D. S. Carver, S. D. Lindell, 和 E. A. Saville-Stones, Tetrahedron, 1997, 53, 42, 14481-14496) (10.1g, 31.6mmol) 分批加至室温下的氢化钠 (1.38g, 31.6mmol, 55% 的矿物油分散液) 的无水 DMF (45ml) 悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌 90 分钟, 然后, 冷却至 0°C, 并缓慢地用 2-(三甲基甲硅烷基)-乙氧基甲基氯 (6.81ml, 34.7mmol) 的 DMF (10ml) 溶液处理。在 0°C 下搅拌 2 小时后, 将反应混合倒入水 (200ml) 和乙酸乙酯 (50ml) 的混合物中。将混合物过滤, 并将母液用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并后的萃取液用硫酸钠干燥, 过滤并真空除去溶剂。将残余物进行色谱处理 (二氧化硅, 洗脱剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 9 : 1), 得到标题化合物 (9.44g, 66.4%), 为一种淡黄色的油。MS :m/e = 450.0 (M⁺)。

[1169] 实施例 325

[1170] 3-氯甲基-5-(3,4-二氯-苯基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1)

[1171] 将 [5-(3,4-二氯-苯基)-吡啶-3-基]-甲醇 (470mg, 1.9mmol) 的亚硫酸氯 (4.9ml) 溶液在 20°C 下搅拌 15 小时。蒸出亚硫酸氯, 并在 50°C 及高真空下干燥 2 小时, 得到标题化合物 (558mg, 98%), 为一种浅黄色固体。MS :m/e = 271.0 (M⁺)。

[1172] 实施例 326-328 按照实施例 325 所述的一般过程制备。

[1173] 实施例 326

[1174] 2-氯甲基-3-(3,4-二氯-苯基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1)

[1175] 使 [4-(3,4-二氯-苯基)-吡啶-2-基]-甲醇与亚硫酸氯在 20°C 下反应 15 小时制得标题化合物, MS :m/e = 271.0 (M⁺), 为一种浅褐色泡沫物 (99% 收率)。

[1176] 实施例 327

[1177] 4-氯甲基-2-(3,4-二氯-苯基)-吡啶盐酸盐 (1 : 1)

[1178] 使 [2-(3,4-二氯-苯基)-吡啶-4-基]-甲醇与亚硫酸氯在 20℃ 下反应 1 小时制得标题化合物, MS :m/e = 271.0 (M^+), 为一种浅褐色泡沫物 (100% 收率)。

[1179] 实施例 328

[1180] 3-氯甲基-5-(3,4-二甲基-苯基)-2-甲基-吡啶盐酸盐 (1 : 1)

[1181] 使 [5-(3,4-二甲基-苯基)-2-甲基-吡啶-3-基]-甲醇盐酸盐 (1 : 1) 与亚硫酸氯在 20℃ 下反应 1 小时, 然后回流 2 小时, 制得标题化合物, MS :m/e = 245.1 (M^+), 为一种黄色固体 (98% 收率)。

[1182] 实施例 329

[1183] [5-(3,4-二氯-苯基)-吡啶-3-基]-甲醇

[1184] 在 0℃ 下, 向氢化铝锂 (161mg, 4.2mmol) 的 THF (20ml) 悬浮液中滴加在 THF (20ml) 中的 5-(3,4-二氯-苯基)-烟酸甲酯 (2.0g, 7.0mmol), 并在该温度下继续搅拌 2 小时。通过小心地加入 THF/水 (9 : 1) 而使反应停止, 然后直接用硫酸钠干燥, 过滤并将溶剂蒸发。将残余物进行色谱处理 [二氧化硅, 洗脱剂: 二氯甲烷 / (2M NH_3 / 甲醇) = 97 : 3], 得到标题化合物 (480mg, 27%), 为一种橙色固体。MS :m/e = 254.0 ($M+H^+$)。

[1185] 实施例 330-332 按照实施例 329 所述的一般过程制备。

[1186] 实施例 330

[1187] [2-(3,4-二氯-苯基)-吡啶-4-基]-甲醇

[1188] 使 2-(3,4-二氯-苯基)-异烟酸甲酯与氢化铝锂在 THF 中于 20℃ 下反应 1 小时, 然后进行色谱处理 [二氧化硅, 洗脱剂: 二氯甲烷 / (2M NH_3 / 甲醇) = 19 : 1], 得到标题化合物, MS :m/e = 252.0 ($[M-H]^+$), 为一种浅黄色固体 (53% 收率)。

[1189] 实施例 331

[1190] [4-(3,4-二氯-苯基)-吡啶-2-基]-甲醇

[1191] 使 4-(3,4-二氯-苯基)-吡啶-2-甲酸甲酯与 1M 氢化铝锂 / THF 溶液在 THF 中在 20℃ 下反应 1 小时, 然后进行色谱纯化, 得到标题化合物, MS :m/e = 252.0 ($[M-H]^+$), 为一种浅褐色的油 (94% 收率)。

[1192] 实施例 332

[1193] [5-(3,4-二甲基-苯基)-2-甲基-吡啶-3-基]-甲醇盐酸盐 (1 : 1)

[1194] 使 5-(3,4-二甲基-苯基)-2-甲基-烟酸乙酯与硼氢化钠 (5 当量) 在乙醇 (5ml) 中在 20℃ 下搅拌 23 小时, 然后进行色谱纯化, 得到标题化合物, MS :m/e = 227.2 (M^+), 为一种米色固体 (58% 收率)。

[1195] 实施例 333

[1196] 5-(3,4-二氯-苯基)-烟酸甲酯

[1197] 向 5-溴吡啶-3-甲酸甲酯 (2g, 9.3mmol) 的甲苯 (50ml) 溶液中加入四-(三苯基膦)-钯 (0) (320mg, 0.28mmol), 加入氯化锂 (785mg, 18.5mmol), 将混合物在 20℃ 下搅拌 30 分钟。然后, 加入 3,4-二氯苯基硼酸 (50wt% 在 THF/水 9 : 1 中的溶液) (3.7g, 3.3ml, 9.7mmol) 和 2N 碳酸钾水溶液 (11.3ml, 2.5 当量), 在氩气氛及 100℃ 下将搅拌中的混合物加热 23 小时。冷却后, 加入水 (25ml), 分离出水相并用乙酸乙酯萃取。将合并后的有机萃

取液用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并蒸出溶剂,将产物在高真空下于 50℃干燥 2 小时,得到标题化合物 (2.48g,95%),为一种米色固体。MS :m/e = 281.0 (M+H⁺)。

[1198] 实施例 334-336 按照实施例 333 所述的一般过程制备。

[1199] 实施例 334

[1200] 4-(3,4-二氯-苯基)-吡啶-2-甲酸甲酯

[1201] 使 4-溴-吡啶-2-甲酸甲酯与 3,4-二氯苯基硼酸反应,制得标题化合物,MS :m/e = 281.0 (M⁺),为一种浅黄色固体 (10%收率)。

[1202] 实施例 335

[1203] 2-(3,4-二氯-苯基)-异烟酸甲酯

[1204] 使 2-碘-异烟酸甲酯与 3,4-二氯苯基硼酸反应,制得标题化合物,MS :m/e = 281.0 (M⁺),为一种浅褐色固体 (59%收率)。

[1205] 实施例 336

[1206] 6-(3,4-二氯-苯基)-吡啶-2-甲酸甲酯

[1207] 使 6-溴-吡啶-2-甲酸甲酯与 3,4-二氯苯基硼酸反应,制得标题化合物,MS :m/e = 282.0 (M⁺),为一种浅黄色固体 (7%收率)。

[1208] 实施例 337

[1209] 2-碘-异烟酸甲酯

[1210] 将 2-氯-吡啶-4-甲酸 (5g,31.7mmol) 的丁-2-酮 (150ml) 溶液与碘化钠一起加热回流 6 小时,在进行提取处理后得到 2-碘-异烟酸 (7.3g,92.4%收率)。将该物质溶解于 THF (50ml) 中,并用新鲜的重氮甲烷醚溶液 (44ml,0.55mol/l) 酯化。在蒸除溶剂后,用硅胶垫进行过滤, [洗脱剂:二氯甲烷/(2MNH₃/甲醇) = 19 : 1],得到标题化合物 (2.3g,44%),为一种深黄色的油。MS :m/e = 263.0 (M⁺)。

[1211] 实施例 338

[1212] 3-溴-5-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-吡啶

[1213] 在 45 分钟内,在 20℃下,分批向搅拌中的氢化钠 (0.54g,12.3mmol) 的 THF (40ml) 悬浮液中加入 2-甲基咪唑。然后加入 3-溴-5-(氯甲基)-吡啶 (1g,4.1mmol) 的乙醇 (8ml) 溶液并在氩气氛下将该混合物加热回流 1 小时。冷却并蒸除溶剂后,将残余物悬浮于甲醇中,过滤并吸附至硅胶上。进行色谱处理,用二氯甲烷/(2M NH₃/甲醇) = 98 : 2 洗脱,得到标题化合物 (0.56g,53%),为一种黄色油。MS :m/e = 251.0 (M⁺)。

[1214] 实施例 339

[1215] 3-溴-5-(氯甲基)-吡啶

[1216] 在 0℃下,向冷却的亚硫酸氯 (41ml,344mmol) 溶液中小心地 (高放热反应) 分批加入 (5-溴-吡啶-3-基)-甲醇 (10g,44.5mmol)。加完后,将混合物加热回流以完成反应。冷却后,加入乙醚 (50ml),将混合物冷却至 4℃。滤出沉淀的固体,用冷乙醚洗涤,然后在 50℃及真空下干燥 2 小时,得到标题化合物 (9.1g,84%),为一种浅黄色固体。MS :m/e = 206.9 (M⁺)。

[1217] 实施例 340

[1218] (5-溴-吡啶-3-基)-甲醇盐酸盐 (1 : 1)

[1219] 将 5-溴烟酸乙酯 (25g,108mmol) 溶解于乙醇 (500ml) 中,并在 20℃下于 30 分钟

内分批加入新鲜的硼氢化钠 (25g, 660mmol)。继续在氩气氛下搅拌过夜。随后, 缓慢地加入 1N HCl (50ml) (20 分钟内), 随后加入 2N 氢氧化钠 (25ml) 和水 (75ml), 将该混合物在室温下搅拌 2 小时。蒸出醇后, 将水相用二氯甲烷萃取 (4×150ml), 将合并后的萃取液用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将形成的黄色油溶解于少量乙醇中, 并用 0.93M HCl/乙醇 (62ml, 1.2 当量) 在 4℃ 下处理 1 小时, 除去溶剂并在高真空及 50℃ 下干燥 16 小时, 得到标题化合物 (10.9g, 44%), 为一种浅黄色固体。MS :m/e = 186.9 (M⁺)。

[1220] 实施例 341

[1221] 5-(3,4-二甲基-苯基)-2-甲基-烟酸乙酯

[1222] 标题化合物由 [3-二甲基氨基-2-(3,4-二甲基-苯基)亚烯丙基]-二甲基-铵四氟硼酸盐 (1 : 1) 制得, 而该原料是由 3,4-二甲基-苯基乙酸制备的 (由以下方法制备: A. J. Liepa; Aust. J. Chem., 1981, 34(12), 2647-55)。

[1223] 实施例 342

[1224] 2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷

[1225] 该化合物按照文献中公知方法的改进方法制备 (Y. Masuda, M. Murata, S. Watanabe, J. Org. Chem., 1997, 62, 6458-9)。向含有乙酸钾 (3.4g, 34.7mmol)、PdCl₂(PPH₃)₂ (234mg, 0.34mmol) 和 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (3.2g, 12.7mmol) 的烧瓶中加入 5-溴-2-氯-三氟甲苯 (3g, 11.5mmol) 的二噁烷溶液。将该混合物在氩气氛及于 100℃ 加热 3 小时。冷却后, 加入乙酸乙酯, 然后, 将有机混合物用饱和氯化钠溶液洗涤, 然后, 用硫酸钠干燥并蒸出溶剂。将残余物进行色谱处理 (二氧化硅, 洗脱剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 9 : 1), 得到标题化合物 (2.35g, 66%), 为一种浅褐色固体。MS :m/e = 306.1 (M⁺)。

[1226] 实施例 343-347 按照实施例 342 所述的一般过程制备。

[1227] 实施例 343

[1228] 2-(3-氯-4-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧杂硼杂环戊烷

[1229] 采用 2-氯-4-碘-甲苯作为原料制备标题化合物, MS :m/e = 252.1 (M⁺), 为一种浅黄色半固体 (30% 收率)。

[1230] 实施例 344

[1231] 2-(4-氯-3-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧杂硼杂环戊烷

[1232] 采用 5-溴-2-氯-甲苯制备标题化合物, MS :m/e = 252.1 (M⁺), 为一种无色液体 (16% 收率)。

[1233] 实施例 345

[1234] 5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-苯并呋喃

[1235] 采用 2,3-二氢-5-碘苯并 [b] 呋喃制备标题化合物, MS :m/e = 246.1 (M⁺), 为一种浅黄色油 (51% 收率)。

[1236] 实施例 346

[1237] 2-二氢化茚-5-基-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧杂硼杂环戊烷

[1238] 采用三氟甲磺酸二氢化茚-5-基酯制备标题化合物, MS :m/e = 244.1 (M⁺), 为一种浅黄色的油 (96% 收率), 所述三氟甲磺酸二氢化茚-5-基酯是由二氢化茚-5-醇通过用三氟-甲磺酸酐、DMAP 和三乙胺在二氯甲烷中于 -70℃ 至 20℃ 下进行处理制得的。

[1239] 实施例 347

[1240] 2-(4- 氟 -3- 三氟甲基 - 苯基)-4,4,5,5- 四甲基 -[1,3,2]- 二氧杂硼杂环戊烷

[1241] 采用 5- 溴 -2- 氟 - 三氟甲苯制备标题化合物, MS :m/e = 290.1 (Me), 为一种无色油 (76% 收率)。

[1242] 实施例 348

[1243] [1-(3- 三氟甲硫基 - 苯基)-1H- 咪唑 -4- 基]- 甲醇

[1244] 按照实施例 293 所述的一般方法, 使 3-(三氟甲硫基) 苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后, 用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理, 然后进行碱水解。将分离出的酸直接按照实施例 264 还原, 即与 BH_3 THF 配合物反应, 随后进行水解处理, 制得标题化合物, 为一种浅褐色结晶固体。Mp. 73-75°C (水), MS :m/e = 274 (M^+)。

[1245] 实施例 349

[1246] {1-[3-(1,1- 二氟 - 乙基)- 苯基]-1H- 咪唑 -4- 基 }- 甲醇

[1247] 按照实施例 293 所述的一般方法, 使 3-(1,1- 二氟 - 乙基)- 苯胺 [R. O. Neri, J. G. Topliss, Ger. Offen. (1972), DE 2130452 19721221 CAN78 :124310] 与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后, 用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理, 然后进行碱水解。将分离出的酸直接按照实施例 264 还原, 即与 BH_3 THF 配合物反应, 随后进行水解处理, 制得标题化合物, 为一种白色结晶固体。Mp. 104-108°C (水), MS :m/e = 238 (M^+)。

[1248] 实施例 350

[1249] {1-[3-(1,1- 二氟 - 乙基)-4- 氟 - 苯基]-1H- 咪唑 -4- 基 }- 甲醇

[1250] 按照实施例 293 所述的一般方法, 使 3-(1,1- 二氟 - 乙基)-4- 氟苯基胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后, 用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理, 然后进行碱水解。将分离出的酸直接按照实施例 264 还原, 即与 BH_3 THF 配合物反应, 随后进行水解处理, 制得标题化合物, 为一种白色结晶固体。MS :m/e = 257 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1251] 实施例 351

[1252] 3-(1,1- 二氟 - 乙基)-4- 氟 - 苯基胺

[1253] 向 2-(1,1- 二氟 - 乙基)-1- 氟 -4- 硝基 - 苯 (10.4g, 50.6mmol) 的甲醇 (200ml) 溶液中加入钯 / 炭 (10%, 4g), 将形成的混合物在 20°C 下氢化 2 小时, 滤除催化剂后, 将溶剂蒸发, 得到标题化合物, 为一种黄色半固体物质 (8.5g, 96%)。MS :m/e = 175 (M^+)。

[1254] 实施例 352

[1255] 2-(1,1- 二氟 - 乙基)-1- 氟 -4- 硝基 - 苯

[1256] 将 1-(2- 氟 -5- 硝基 - 苯基)- 乙酮 (10.8g, 59.0mmol) 的二乙基氨基三氟化硫 (15.5ml, 118mmol) 溶液在 50°C 下搅拌 6 小时。将混合物在冰浴中冷却, 并缓慢地加至冰冷却的 2N 氢氧化钠水溶液 (100ml) 中。用二氯甲烷萃取后, 将有机相干燥 (硫酸钠) 并浓缩。进行色谱处理 (二氧化硅, 洗脱剂 : 乙酸乙酯 / 己烷 = 1 : 4), 制得标题化合物, 为一种深褐色的油 (9.8g, 81%)。MS :m/e = 205 (M^+)。

[1257] 实施例 353

[1258] 1-(3- 异丙基 - 苯基)-1H- 咪唑 -4- 甲酸

[1259] 按照实施例 234 所述的一般方法, 使 3- 异丙基苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后, 用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理, 然后进行碱水解。制得标题化合物,

为一种浅褐色结晶固体。Mp. $> 122^{\circ}\text{C}$ (分解) (水 / 二噁烷), MS :m/e = 231 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1260] 实施例 354

[1261] [1-(3-异丙基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1262] 按照实施例 264 所述的一般方法,使 1-(3-异丙基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH_3THF 配合物反应,随后进行水解处理。制得标题化合物,为一种浅褐色结晶固体。Mp. $76-77^{\circ}\text{C}$ (水), MS :m/e = 216 (M^+)。

[1263] 实施例 355

[1264] 1-萘-2-基-1H-咪唑-4-甲酸甲酯

[1265] 将 2-萘基硼酸 (1.4g, 8mmol)、1H-咪唑-4-甲酸甲酯 (1.0g, 8mmol) 和醋酸铜 (1.4g, 8mmol) 的二氯甲烷 (20ml) 悬浮液 20°C 下搅拌 24 小时。加入乙酸乙酯 (100ml) 和饱和酒石酸钾钠水溶液 (50ml), 将形成的混合物再搅拌 2 小时。分离后, 将有机相干燥 (硫酸钠), 浓缩并进行色谱处理 (二氧化硅, 洗脱剂: 二氯甲烷 / 甲醇 = 99 : 1), 得到标题化合物 (0.49g, 24%), 为一种白色结晶。Mp. $143-144^{\circ}\text{C}$ (乙酸乙酯), MS :m/e = 252 (M^+)。

[1266] 实施例 356

[1267] (1-萘-2-基-1H-咪唑-4-基)-甲醇

[1268] 按照实施例 298 所述的一般方法,使 1-萘-2-基-1H-咪唑-4-甲酸甲酯与氢化铝锂反应,随后进行水解处理并进行色谱处理。制得标题化合物,为一种浅褐色胶状物。MS :m/e = 225 (M^+)。

[1269] 实施例 357

[1270] [1-(3-溴-4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1271] 按照实施例 293 所述的一般方法,使 3-溴-4-氟苯胺 (K. S. Y. Lau 等, J. Org. Chem., 1981, 46, 2280-6) 与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。将分离出的酸直接按照实施例 264 还原,即与 BH_3THF 配合物反应,随后进行水解处理,制得标题化合物,为一种白色结晶固体。Mp. $151-152^{\circ}\text{C}$ (水), MS :m/e = 270 (M^+)。

[1272] 实施例 358

[1273] 1-(3-溴-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[1274] 按照实施例 234 所述的一般方法,使 3-溴苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。制得标题化合物,为一种浅褐色结晶固体。Mp. $205-207^{\circ}\text{C}$ (水 / 二噁烷), MS :m/e = 267 ($\text{M}-\text{H}$)。

[1275] 实施例 359

[1276] [1-(3-溴-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1277] 按照实施例 264 所述的一般方法,使 1-(3-溴-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH_3THF 配合物反应,随后进行水解处理。制得标题化合物,为一种黄白色固体。MS :m/e = 253 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1278] 实施例 360

[1279] [1-(3-乙烯基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1280] 在氩气氛下,将 [1-(3-溴-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇 (3.0g, 12mmol) 的 DMF (90ml) 溶液依次用 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.87g, 0.1mmol) 和乙烯基三丁基甲锡烷 (4.1g,

13mmol) 处理。将形成的混合物在 60℃下加热 8 小时。在蒸除溶剂后,将残余物与乙酸乙酯 (60ml) 和 10% KF 水溶液一起搅拌 30 分钟。分离出有机相,水相用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并后的有机相干燥 (硫酸钠),浓缩,进行色谱处理 [二氧化硅,梯度洗脱:二氯甲烷至 40% (二氯甲烷 / 甲醇 = 9 : 1)],得到标题化合物,为一种无色的油 (1.2g, 51%)。MS : $m/e = 201 (M+H^+)$ 。

[1281] 实施例 361

[1282] [1-(3-环丙基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1283] 在氩气氛下,将 [1-(3-乙烯基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇 (0.10g, 0.5mmol) 在甲苯 (20ml) 中的混合物依次用二乙基锌 (3.8ml, 1.1M 的己烷溶液, 4.2mmol) 和二碘甲烷 (6.6g, 25mmol) 处理。将形成的混合物在 20℃下搅拌 12 小时。对沉淀进行过滤,与乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液一起搅拌 30 分钟。将有机相分离出来,干燥 (硫酸钠) 并浓缩,得到标题化合物,为一种黄色油 (0.10g, 93%)。MS : $m/e = 215 (M+H^+)$ 。

[1284] 实施例 362

[1285] 2-二氟甲基-1-氟-4-硝基-苯

[1286] 将 2-氟-5-硝基苯甲醛 (1.7g, 10mmol) 的二氯甲烷 (50ml) 溶液用二乙基氨基三氯化硫 (1.8ml, 14mmol) 处理,在 20℃下搅拌 72 小时。然后,加入饱和碳酸氢钠水溶液 (200ml),将混合物搅拌 1 小时。将有机相分离,干燥 (硫酸钠),进行色谱处理 [二氧化硅,梯度洗脱:己烷至 100% (己烷 / 乙酸乙酯 = 3 : 1)],得到标题化合物,为一种无色油 (1.4g, 74%)。MS : $m/e = 191 (M^+)$ 。

[1287] 实施例 363

[1288] 3-二氟甲基-4-氟苯胺盐酸盐 (1 : 1)

[1289] 在 120℃下,向铁粉 (88.0g, 1.58mol) 在乙酸 (500ml) 中的混合物中缓慢加入 2-二氟甲基-1-氟-4-硝基-苯 (25.0g, 131mmol)。加完后,继续搅拌 15 分钟后,将反应混合物冷却至 20℃,过滤并蒸发。将残余物与乙酸乙酯 (1 升) 一起搅拌,过滤,蒸发,进行色谱处理 [二氧化硅,梯度洗脱:己烷至 100% (己烷 / 乙酸乙酯 = 2 : 1)],得到标题化合物的游离碱,为一种深褐色油 (15.11g, 72%)。分析样品用 HCl 处理并结晶为白色盐酸盐。Mp. > 240℃ (分解) (甲醇 / 乙醚), MS : $m/e = 161 (M^+)$ 。

[1290] 实施例 364

[1291] 1-(3-二氟甲基-4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[1292] 按照实施例 234 所述的一般方法,使 3-二氟甲基-4-氟苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。制得标题化合物,为一种浅褐色结晶固体。Mp. > 247℃ (分解) (水 / 二噁烷), MS : $m/e = 255 (M-H)$ 。

[1293] 实施例 365

[1294] [1-(3-二氟甲基-4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1295] 按照实施例 264 所述的一般方法,使 1-(3-二氟甲基-4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 $BH_3 \cdot THF$ 配合物反应,随后进行水解处理。制得标题化合物,为一种黄白色固体。Mp. 133-134℃ (水), MS : $m/e = 242 (M^+)$ 。

[1296] 实施例 366

[1297] 1-(3-甲硫基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[1298] 按照实施例 234 所述的一般方法,使 3-(甲硫基)苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。制得标题化合物,为一种灰色结晶固体。Mp. 190-192°C (水 / 二噁烷), MS :m/e = 234 (M⁺)。

[1299] 实施例 367

[1300] 1-(3-甲硫基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1301] 按照实施例 264 所述的一般方法,使 1-(3-甲硫基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃THF 配合物反应,随后进行水解处理。制得标题化合物,为一种黄白色固体。Mp. > 120°C (分解) (水), MS :m/e = 221 (M+H⁺)。

[1302] 实施例 368

[1303] 1-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[1304] 按照实施例 234 所述的一般方法,使 3-(三氟甲氧基)苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。制得标题化合物,为一种灰色结晶固体。Mp. 173-175°C (水 / 二噁烷), MS :m/e = 273 (M+H⁺)。

[1305] 实施例 369

[1306] 1-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1307] 按照实施例 264 所述的一般方法,使 1-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃THF 配合物反应,随后进行水解处理。制得标题化合物,为一种黄白色固体。MS :m/e = 258 (M⁺)。

[1308] 实施例 370

[1309] 1-(3-氯-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1310] 按照实施例 293 所述的一般方法,使 3-氯苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。将分离出的酸直接按照实施例 264 还原,即与 BH₃THF 配合物反应,随后进行水解处理,获得标题化合物,为一种黄白色结晶固体。Mp. 78-79°C (水), MS :m/e = 209 (M+H⁺)。

[1311] 实施例 371

[1312] 1-(3-碘-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[1313] 按照实施例 234 所述的一般方法,使 3-碘苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。制得标题化合物,为一种黄白色结晶固体。Mp. 229-230°C (水 / 二噁烷), MS :m/e = 313 (M-H⁻)。

[1314] 实施例 372

[1315] 1-(3-碘-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1316] 按照实施例 264 所述的一般方法,使 1-(3-碘-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃THF 配合物反应,随后进行水解处理。制得标题化合物,为一种黄色油。MS :m/e = 301 (M+H⁺)。

[1317] 实施例 373

[1318] 1-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[1319] 按照实施例 234 所述的一般方法,使 3-氟-5-三氟甲基苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。制得标题化合物,为一种白色结晶固体。Mp. > 250°C (水 / 二噁烷), MS :m/e = 273 (M-H⁻)。

[1320] 实施例 374

[1321] 1-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1322] 按照实施例 264 所述的一般方法,使 1-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH_3THF 配合物反应,随后进行水解处理。制得标题化合物,为一种白色结晶固体。Mp. 144-145°C (水), MS :m/e = 261 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1323] 实施例 375

[1324] 1-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1325] 按照实施例 293 所述的一般方法,使 3-甲氧基-5-三氟甲基苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。将分离出的酸直接按照实施例 264 还原,即与 BH_3THF 配合物反应,随后进行水解处理,制得标题化合物,为一种浅褐色结晶固体。Mp. 133-134°C (水), MS :m/e = 272 (M^+)。

[1326] 实施例 376

[1327] 1-(3-叔丁基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1328] 按照实施例 293 所述的一般方法,使 3-叔丁基苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。将分离出的酸直接按照实施例 264 还原,即与 BH_3THF 配合物反应,随后进行水解处理,制得标题化合物,为一种无色的油。MS :m/e = 230 (M^+)。

[1329] 实施例 377

[1330] 1-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[1331] 按照实施例 234 所述的一般方法,使 3-氯-5-(三氟甲氧基)苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。制得标题化合物,为一种浅褐色结晶固体。Mp. 230-231°C (水 / 二噁烷), MS :m/e = 305 ($\text{M}-\text{H}^-$)。

[1332] 实施例 378

[1333] 1-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1334] 按照实施例 264 所述的一般方法,使 1-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH_3THF 配合物反应,随后进行水解处理。制得标题化合物,为一种白色结晶固体。Mp. 115-116°C (水), MS :m/e = 292 (M^+)。

[1335] 实施例 379

[1336] 1-(3-二氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[1337] 按照实施例 234 所述的一般方法,使 3-(二氟甲氧基)苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。制得标题化合物,为一种浅褐色结晶固体。Mp. 190-191°C (水 / 二噁烷), MS :m/e = 253 ($\text{M}-\text{H}^-$)。

[1338] 实施例 380

[1339] 1-(3-二氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1340] 按照实施例 264 所述的一般方法,使 1-(3-二氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH_3THF 配合物反应,随后进行水解处理。制得标题化合物,为一种白色结晶固体。MS :m/e = 240 (M^+)。

[1341] 实施例 381

[1342] 1-(3-二氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1343] 按照实施例 293 所述的一般方法,使 3-二氟甲基苯胺 (G.E.Wright 等, J. Med. Chem., 1995, 38, 49-57) 与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。将分离出的酸直接按照实施例 264 还原,即与 BH_3 THF 配合物反应,随后进行水解处理,制得标题化合物,为一种浅褐色固体。MS :m/e = 225 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1344] 实施例 382

[1345] [1-(3-溴-5-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1346] 按照实施例 293 所述的一般方法,使 3-溴-5-氟苯胺 (K.Yoshiizumi 等, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 3397-3402) 与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。将分离出的酸直接按照实施例 264 还原,即与 BH_3 THF 配合物反应,随后进行水解处理,制得标题化合物,为一种浅褐色固体。Mp. 134-138°C (乙酸乙酯/己烷), MS :m/e = 271 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1347] 实施例 383

[1348] [1-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1349] 按照实施例 293 所述的一般方法,使 2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。将分离出的酸直接按照实施例 264 还原,即与 BH_3 THF 配合物反应,随后进行水解处理,制得标题化合物,为一种浅褐色固体。Mp. 163-164°C (水), MS :m/e = 254 (M^+)。

[1350] 实施例 384

[1351] 1-喹啉-2-基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯

[1352] 将 2-氨基喹啉 (10.0g, 69mmol)、原甲酸三乙酯 (140ml, 过量)、硝基乙酸乙酯 (9.2g, 69mmol) 和乙酸 (1ml) 的混合物回流 3 小时。加入乙酸 (140ml) 和铁粉 (11.6g, 208mmol), 将混合物回流 5 小时。在此期间分三次加入铁粉 (每次 11.6g, 208mmol)。将混合物冷却至 60°C, 加入乙酸乙酯 (500ml)。回流 10 分钟后, 将滤出沉淀, 将滤液浓缩。将残余的乙酸通过与甲苯 (500ml) 进行共沸蒸馏而除去。进行色谱处理 (二氧化硅, 梯度洗脱: 己烷至乙酸乙酯), 得到标题化合物, 为一种黄白色结晶状物质 (12.2g, 66%)。Mp. 129-130°C (乙酸乙酯/己烷), MS :m/e = 268 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1353] 实施例 385

[1354] (1-喹啉-2-基-1H-咪唑-4-基)-甲醇

[1355] 按照实施例 298 所述的一般方法,使 1-喹啉-2-基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯与氢化铝锂反应,随后进行水解处理并进行色谱处理。获得标题化合物,为一种黄白色结晶。Mp. 136-137°C (乙醇), MS :m/e = 225 (M^+)。

[1356] 实施例 386

[1357] [1-(3-氯-4-(三氟甲硫基)-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1358] 按照实施例 293 所述的一般方法,使 3-氯-4-(三氟甲硫基)苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。将分离出的酸直接按照实施例 264 还原,即与 BH_3 THF 配合物反应,随后进行水解处理,制得标题化合物,为一种浅褐色结晶固体。Mp. 105-106°C (水), MS :m/e = 308 (M^+)。

[1359] 实施例 387

[1360] 1- 喹啉 -3- 基 -1H- 咪唑 -4- 甲酸乙酯

[1361] 按照实施例 384 所述的一般方法,使 2- 氨基喹啉与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理。在后处理后,进行色谱处理,制得标题化合物,为一种米色结晶固体。Mp. 170-171°C (乙酸乙酯 / 己烷), MS :m/e = 267 (M⁺)。

[1362] 实施例 388

[1363] (1- 喹啉 -3- 基 -1H- 咪唑 -4- 基)- 甲醇

[1364] 将 1- 喹啉 -3- 基 -1H- 咪唑 -4- 甲酸乙酯 (5.0g, 18.7mmol) 的甲苯 (100ml) 悬浮液冷却至 -78°C。在保持温度低于 -70°C 滴加二异丁基氢化铝 (19ml, 1M 的 THF 溶液, 19mmol)。将混合物在该温度下搅拌 2 小时,然后,将反应混合物缓慢地升至 0°C。在加入饱和酒石酸钾钠水溶液 (10ml) 后,继续搅拌 1 小时。将混合物用乙酸乙酯 (100ml) 稀释,过滤,浓缩,进行色谱处理 [二氧化硅, 梯度洗脱 :二氯甲烷至 80% (二氯甲烷 / 甲醇 / 氢氧化铵水溶液 = 90 : 10 : 1)]。制得标题化合物,为一种浅褐色结晶固体 (1.20g, 28%)。Mp. 142-145°C (乙酸乙酯), MS :m/e = 226 (M+H⁺)。

[1365] 实施例 389

[1366] 1-(5- 氯 - 吡啶 -2- 基)-1H- 咪唑 -4- 甲酸乙酯

[1367] 按照实施例 384 所述的一般方法,使 2- 氨基 -5- 氯吡啶与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理。在后处理后,进行色谱处理,制得标题化合物,为一种米色结晶固体。Mp. 163-164°C (乙酸乙酯), MS :m/e = 252 (M+H⁺)。

[1368] 实施例 390

[1369] [1-(5- 氯 - 吡啶 -2- 基)-1H- 咪唑 -4- 基]- 甲醇

[1370] 按照实施例 388 所述的一般方法,使 1-(5- 氯 - 吡啶 -2- 基)-1H- 咪唑 -4- 甲酸乙酯与二异丁基氢化铝反应。在水解处理后,进行色谱处理,制得标题化合物,为一种浅褐色结晶固体。Mp. 82-87°C (乙酸乙酯 / 乙醚), MS :m/e = 210 (M+H⁺)。

[1371] 实施例 391

[1372] 1- 异喹啉 -3- 基 -1H- 咪唑 -4- 甲酸乙酯

[1373] 按照实施例 384 所述的一般方法,使 3- 氨基喹啉与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理。在处理,进行色谱处理,制得标题化合物,为一种米色结晶固体。Mp. 161-162°C (乙酸乙酯), MS :m/e = 268 (M+H⁺)。

[1374] 实施例 392

[1375] (1- 异喹啉 -3- 基 -1H- 咪唑 -4- 基)- 甲醇

[1376] 按照实施例 298 所述的一般方法,使 1- 异喹啉 -3- 基 -1H- 咪唑 -4- 甲酸乙酯与氢化铝锂反应,随后进行水解处理并进行色谱处理。制得标题化合物,为一种黄白色蜡状固体。MS :m/e = 226 (M+H⁺)。

[1377] 实施例 393

[1378] [1-(4- 三氟甲氧基 - 苯基)-1H- 咪唑 -4- 基]- 甲醇

[1379] 按照实施例 293 所述的一般方法,使 4-(三氟甲氧基) 苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。将分离出的酸直接按照实施例 264 还原,即与 BH₃ THF 配合物反应,随后进行水解处理,制得标题化

合物,为一种白色结晶。Mp. 105-106°C (乙醚), MS :m/e = 258(M⁺)。

[1380] 实施例 394

[1381] 1-(4-三氟甲硫基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

[1382] 按照实施例 234 所述的一般方法,使 4-(三氟甲硫基)苯胺与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理,然后进行碱水解。制得标题化合物,为一种浅褐色结晶固体。Mp. 247-248°C (水/二噁烷), MS :m/e = 288(M⁺)。

[1383] 实施例 395

[1384] [1-(4-三氟甲硫基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[1385] 按照实施例 264 所述的一般方法,使 1-(4-三氟甲硫基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸与 BH₃·THF 配合物反应,随后进行水解处理。制得标题化合物,为一种黄白色结晶固体。Mp. 145-147°C (水), MS :m/e = 275(M+H⁺)。

[1386] 实施例 396

[1387] 1-喹啉-6-基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯

[1388] 按照实施例 384 所述的一般方法,使 6-氨基喹啉与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理。在处理,进行色谱处理,制得标题化合物,为一种褐色结晶固体。Mp. 90-94°C (乙酸乙酯/己烷), MS :m/e = 268(M+H⁺)。

[1389] 实施例 397

[1390] (1-喹啉-6-基-1H-咪唑-4-基)-甲醇

[1391] 按照实施例 388 所述的一般方法,使 1-喹啉-6-基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯与二异丁基氢化铝反应。水解处理后,进行色谱处理。制得标题化合物,为一种浅褐色结晶固体。Mp. 183-187°C (乙酸乙酯/己烷), MS :m/e = 226(M+H⁺)。

[1392] 实施例 398

[1393] 1-喹啉-8-基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯

[1394] 按照实施例 384 所述的一般方法,使 8-氨基喹啉与原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯和乙酸反应。随后,用原甲酸三乙酯、铁和乙酸处理。在处理,进行色谱处理,制得标题化合物,为一种浅褐色结晶固体。Mp. > 92°C (分解)(乙酸乙酯/己烷), MS :m/e = 267(M⁺)。

[1395] 实施例 399

[1396] (1-喹啉-8-基-1H-咪唑-4-基)-甲醇

[1397] 按照实施例 388 所述的一般方法,使 1-喹啉-8-基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯与二异丁基氢化铝反应。水解处理后,进行色谱处理。制得标题化合物,为一种浅褐色结晶固体。Mp. 168-170°C (乙醚), MS :m/e = 225(M⁺)。

[1398] 实施例 400

[1399] 1-[[1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-硝基-1H-咪唑

[1400] 按照实施例 301 所述的一般方法,将 (1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-1H-咪唑-4-基)-甲醇首先用亚硫酸氯处理,然后,用 2-硝基咪唑和碳酸铯处理。蒸发后,进行提取处理和色谱处理,制得标题化合物,为一种浅褐色固体。Mp. > 156°C (分解)(二氯甲烷/异丙醚), MS :m/e = 314(M+H⁺)。

[1401] 实施例 401

[1402] 2-(3-二氟甲基-4-氟-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷

[1403] 按照实施例 342, 采用 4-溴-2-二氟甲基-1-氟-苯和 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷作为原料制得标题化合物, 为一种无色油 (54% 收率), MS :m/e = 272 (M⁺)。

[1404] 实施例 402

[1405] 2-[3-(1,1-二氟-乙基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷

[1406] 按照实施例 342, 采用 1-溴-3-(1,1-二氟-乙基)-苯和 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷作为原料制得标题化合物, 为一种无色油 (60% 收率), MS :m/e = 268 (M⁺)。

[1407] 实施例 403

[1408] 2-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷

[1409] 按照实施例 342, 采用 3-溴-5-氟-三氟甲苯和 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷作为原料制得标题化合物, 为一种无色油 (48% 收率), MS :m/e = 290 (M⁺)。

[1410] 实施例 404

[1411] 2-[3-(1,1-二氟-乙基)-4-氟-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷

[1412] 按照实施例 342, 采用 4-溴-2-(1,1-二氟-乙基)-1-氟苯和 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷作为原料制得标题化合物, 为一种橙色油 (28% 收率), MS :m/e = 286.2 (M⁺)。

[1413] 实施例 405

[1414] 4-溴-2-二氟甲基-1-氟-苯

[1415] 将 5-溴-2-氟苯甲醛 (2g, 9.85mmol) 溶解于二氯甲烷 (50ml)。将反应混合物置于氩气氛下并冷却至 0°C。滴加二乙氨基三氟化硫 (2.04ml, 14.78mmol)。将混合物升至室温, 搅拌过夜。然后, 用饱和碳酸氢钠水溶液停止反应。分层, 水层用二氯甲烷萃取。将合并后的有机相用硫酸钠干燥, 蒸出溶剂。对褐色油进行色谱处理 (二氧化硅, 洗脱剂: 己烷/乙酸乙酯), 得到标题化合物 (1.55g, 70%), 为一种无色油。MS :m/e = 226.0 (M+H⁺)。

[1416] 实施例 406

[1417] 1-溴-3-(1,1-二氟-乙基)-苯

[1418] 按照实施例 405 (单纯的二乙氨基三氟化硫), 采用 3-溴苯乙酮作为原料制备标题化合物, 为一种无色油 (15% 收率), MS :m/e = 220.0 (M⁺)。

[1419] 实施例 407

[1420] 1-(2-氟-5-硝基-苯基)-乙酮

[1421] 采用下述文献方法制备标题化合物: M. Q. Zhang, A. Haemers, D. Vanden Berghe, S. R. Pattyn, W. Bollaert, J. Heterocyclic Chem., 1991, 28, 673-683, 采用 2'-氟苯乙酮作为原料。得到一种浅黄色固体 (85%)。MS :m/e = 205.0 (M⁺)。

[1422] 实施例 408

[1423] 4-溴-2-(1,1-二氟-乙基)-1-氟-苯

[1424] 采用文献中所述的方法制备标题化合物 (A. Takahashi, T. Agatsuma, M. Matsuda,

T. Ohta, T. Nunozawa, T. Endo, S. Nozoe, Chem. Pharm. Bull., 1992, 40, 3185-3188), 采用 3-(1,1-二氟-乙基)-4-氟-苯基胺作为原料。得到一种深红色液体(收率 46%)。¹H-NMR(400MHz) δ = 1.99(t, J = 11.75Hz, 3H), 7.02(t, J = 6.0Hz, 1H), 7.50-7.55(m, 1H), 7.65-7.69(m, 1H)。

[1425] 实施例 409

[1426] 2-环丙基-1H-咪唑

[1427] 向环丙烷甲亚胺酸乙酯 (32.9g, 291mmol) 的甲醇 (40ml) 溶液中加入氨基乙醛二甲基缩醛 (34.5ml, 320mmol), 将反应混合物搅拌 2 天。将反应混合物浓缩, 加入浓盐酸和水, 再次将混合物浓缩。将残余物溶解于水中, 加入碳酸钠将 pH 值调节至 8, 将混合物浓缩。再将褐色残余物悬浮于乙醇中, 过滤。将滤液浓缩, 得到 30.6g (283mmol, 97%) 的标题化合物。MS :m/e = 107.1 (M-H)。

[1428] 实施例 410

[1429] 环丙烷甲亚胺酸乙酯盐酸盐

[1430] 将稳定的 HCl 气流缓慢地通过环丙烷甲腈 (25g, 373mmol) 的乙醇 (17.2ml) 溶液。15 小时后, 将反应混合物冷却至 0℃ 并滴加入乙醚。将沉淀出的标题化合物过滤, 得到无色结晶状物质 (32.9g, 220mmol, 59%)。MS :m/e = 112.2 (M-H)。

[1431] 实施例 411

[1432] 5-溴-1-甲基-2-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-1H-咪唑

[1433] 将 (5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-甲醇 (1.0g, 5.24mmol) 和四溴甲烷 (2.48g, 7.33mmol) 溶解于 THF (10.0ml) 中并冷却至 0℃。在 30 分钟内滴加入三苯膦 (1.98g, 7.33mmol)。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时, 得到一种白色悬浮液。在第二个烧瓶中, 将氢化钠 (1.05g, 26.18mmol, 60% 矿物油分散液) 悬浮于 DMF (20ml) 溶液中并冷却至 0℃。分批加入 2-甲基咪唑 (2.15g, 26.2mmol)。将反应混合物在 60℃ 下搅拌 30 分钟, 冷却至 0℃ 并用上述悬浮液处理。在室温下搅拌 2 小时后, 反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液 (50ml) 停止反应。将水层用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并后的萃取液用硫酸钠干燥, 过滤并真空除去溶剂。将残余物进行色谱处理 (二氧化硅, 洗脱剂: 二氯甲烷 / 甲醇 = 95 : 5), 得到标题化合物 (0.7g, 52%), 为一种褐色固体。MS :m/e = 255.0 (M⁺)。

[1434] 实施例 412

[1435] (5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-甲醇

[1436] 在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下, 将 1-甲基咪唑-2-甲醇 (3.15g, 28mmol) (R. J. Sundberg ; P. V. Nguyen ; Med. Chem. Res. 7, 2, 1997, 123-136) 悬浮于 THF (75ml) 中, 缓慢地用 N-溴代琥珀酰亚胺 (4.9g, 27mmol) 处理 (30 分钟内)。将反应混合物缓慢地升至室温, 并用饱和碳酸氢钠水溶液 (50ml) 停止反应。将水层用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并后的萃取液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空除去溶剂。将残余物进行色谱处理 (二氧化硅, 首选用乙酸乙酯/己烷 1 : 1 洗脱, 然后用二氯甲烷/甲醇 95 : 05 洗脱), 得到标题化合物 (2.11g, 67%), 为一种白色固体。MS : $m/e = 191.2 (M^+)$ 。

[1437] 实施例 A

[1438] 片剂（湿法制粒）

[1439]	项目	成分	mg/片
--------	----	----	------

[1440]			5mg	25mg	100mg	500mg
[1441]	1	式 1 化合物	5	25	100	500
[1442]	2	无水乳糖 DTG	125	105	30	150
[1443]	3	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
[1444]	4	微晶纤维素	30	30	30	150
[1445]	5	硬脂酸镁	1	1	1	1
[1446]		总计	167	167	167	831

[1447] 生产过程：

- [1448] 1. 将上述第 1、2、3 和 4 项混合并用纯水制粒。
 [1449] 2. 在 50℃ 下对颗粒进行干燥。
 [1450] 3. 使颗粒通过适宜的研磨设备。
 [1451] 4. 加入第 5 项并混合 3 分钟；在适宜的压片机上压片。

[1452] 实施例 B

[1453] 胶囊

[1454]	项目	成分	mg/ 胶囊			
[1455]			5mg	25mg	100mg	500mg
[1456]	1	式 1 化合物	5	25	100	500
[1457]	2	含水乳糖	159	123	148	---
[1458]	3	玉米淀粉	25	35	40	70
[1459]	4	滑石	10	15	10	25
[1460]	5	硬脂酸镁	1	2	2	5
[1461]		总计	200	200	300	500

[1462] 生产过程：

- [1463] 1. 将上述第 1、2 和 3 项在适宜的混合机中混合 30 分钟。
 [1464] 2. 加入第 4 和 5 项并混合 3 分钟。
 [1465] 3. 填充入适宜的胶囊中。
 [1466] 4. 加入上述第 5 项并混合 3 分钟；在适宜的压片机上压片。