

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480006572.5

[51] Int. Cl.

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 4 月 12 日

[11] 公开号 CN 1759111A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

[22] 申请日 2004.3.5

[21] 申请号 200480006572.5

[30] 优先权

[32] 2003.3.10 [33] EP [31] 03004952.2

[86] 国际申请 PCT/EP2004/002276 2004.3.5

[87] 国际公布 WO2004/080998 英 2004.9.23

[85] 进入国家阶段日期 2005.9.12

[71] 申请人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 B·巴特爾曼 S·M·切卡雷利

G·加施克 S·科茨威斯基

R·H·P·波特 E·维埃拉

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 安佩东

权利要求书 5 页 说明书 46 页

[54] 发明名称

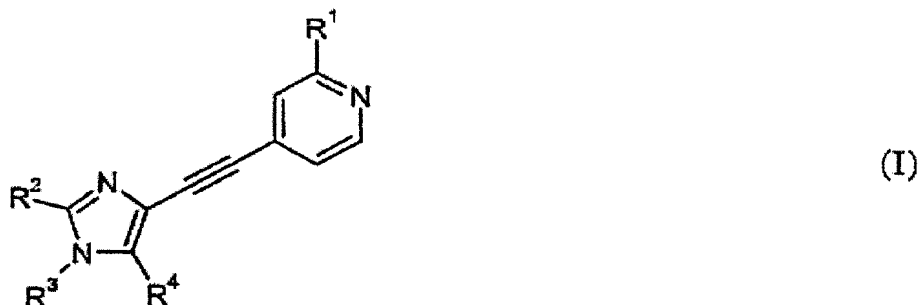
咪唑-4-基-乙炔基-吡啶衍生物

[57] 摘要

4-[1-芳基-咪唑-4-基乙炔基]-2-烷基-吡啶和 4-[1-杂芳基-咪唑-4-基乙炔基]-2-烷基-吡啶衍生物及其可药用盐，用于治疗或预防完全或部分由代谢型谷氨酸受体 5 介导的疾病，如急性、创伤性和慢性神经系统变性过程，如阿尔茨海默氏病、老年痴呆、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化症和多发性硬化，精神病如精神分裂症和焦虑、抑郁，疼痛和药物依赖性。

1、一种化合物，它是 4-[1-芳基-咪唑-4-基乙炔基]-2-烷基-吡啶衍生物或 4-[1-杂芳基-咪唑-4-基乙炔基]-2-烷基-吡啶衍生物或其可药用盐。

2、权利要求 1 的化合物，其具有式 I 的结构



其中

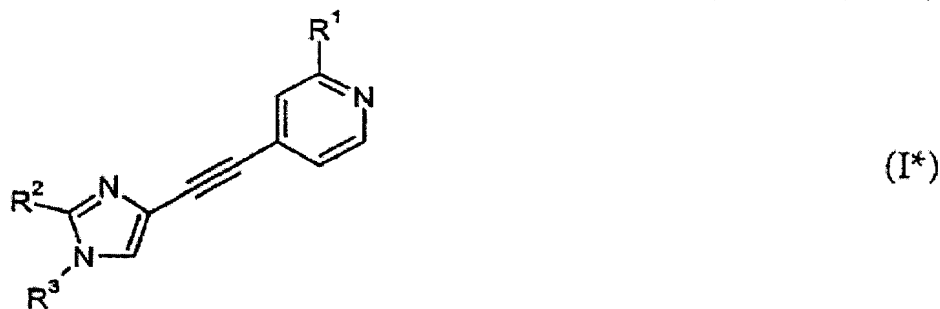
R¹ 是 C₁-C₆ 烷基；

R² 是 C₁-C₆ 烷基或 C₃-C₁₂ 环烷基；

R³ 是芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基为未取代的或被一个、两个或三个取代基取代，所述取代基选自卤素、C₁-C₆ 烷基、S-C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-卤素、C₁-C₆ 烷氧基、卤素-C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₂-C₁₁ 杂环烷基、C₁-C₆ 烷基氨基、二-C₁-C₆ 烷基氨基、C₁-C₆ 烷氧基氨基、(C₁-C₆ 烷氧基)C₁-C₆ 烷基氨基、C₃-C₁₂ 环烷基氨基、苄基氨基和氰基；并且

R⁴ 是氢、C(O)H 或 CH₂R⁵，其中 R⁵ 是氢、OH、C₁-C₆ 烷基或 C₃-C₁₂ 环烷基。

3、权利要求 1 的化合物及其可药用盐，其具有式 I* 的结构：



其中

R^1 表示低级烷基;

R^2 表示低级烷基;

R^3 表示未取代的或取代的, 优选被一个、两个或三个选自卤素、低级烷基、低级烷基-卤素或氰基的取代基取代的芳基或杂芳基。

4、权利要求 2 的式 I 化合物, 其中 R^1 是甲基。

5、权利要求 2 的式 I 化合物, 其中 R^2 是 C_1 - C_6 烷基。

6、权利要求 2 的式 I 化合物, 其中 R^3 是未取代的芳基或被一个、两个或三个取代基取代的芳基, 所述取代基选自卤素、 C_1 - C_6 烷基、 S - C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基卤素、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素- C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_2 - C_{11} 杂环烷基、 C_1 - C_6 烷基氨基、二- C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷氧基氨基、(C_1 - C_6 烷氧基) C_1 - C_6 烷基氨基、 C_3 - C_{12} 环烷基氨基、苄基氨基和氰基。

7、权利要求 2 的式 I 化合物, 其中 R^3 是未取代的杂芳基或被一个、两个或三个取代基取代的杂芳基, 所述取代基选自卤素、 C_1 - C_6 烷基、 S - C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-卤素、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素- C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_2 - C_{11} 杂环烷基、 C_1 - C_6 烷基氨基、二- C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷氧基氨基、(C_1 - C_6 烷氧基) C_1 - C_6 烷基氨基、 C_3 - C_{12} 环烷基氨基、苄基氨基和氰基。

8、权利要求 2 的式 I 化合物, 其中 R^4 是氢、 $C(O)H$ 或 CH_3 。

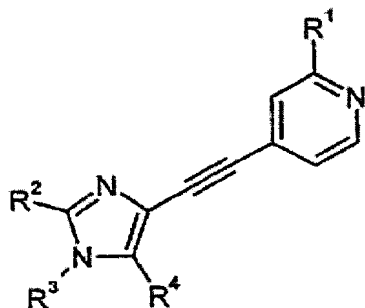
9、权利要求 1 的化合物, 选自

4-[1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶,
4-[1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶盐酸盐,
4-[1-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶,
4-[1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶,
4-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-苄腈,
3-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-苄腈,
2-甲基-4-[2-甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶,
2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-噻啶,

2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-4-三氟甲基-嘧啶,
 4-甲氧基-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶,
 2-环丙基-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡嗪,
 4-氯-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶,
 2-环丙基-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶,
 2-甲氧基-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶,
 二甲基-{6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-2-基}-胺,
 1-甲基-5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-1H-吡啶,
 4-[1-(4-氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶和
 3-(4-氟-苯基)-2-甲基-5-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-3H-咪唑-4-甲醛。

10、用作治疗活性物质的,特别是用作抗焦虑活性物质的权利要求 1-9 任一项所述的化合物。

11、制备式 I 化合物的方法,



(I)

其中

R¹ 是 C₁-C₆ 烷基;

R² 是 C₁-C₆ 烷基或 C₃-C₁₂ 环烷基;

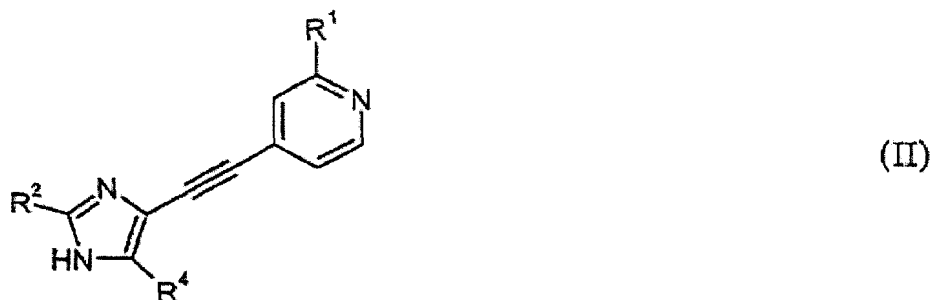
R³ 是未取代的芳基或被一个、两个或三个取代基取代的芳基,所述取代基选自卤素、C₁-C₆ 烷基、S-C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-卤素、C₁-C₆ 烷氧基、卤素-C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₂-C₁₁ 杂环烷基、C₁-C₆ 烷基氨基、二-C₁-C₆ 烷基-氨基、C₁-C₆ 烷氧基氨基、(C₁-C₆ 烷氧基)C₁-C₆ 烷基氨基、C₃-C₁₂ 环烷基氨基、苄基氨基和氰基;未取代的杂芳基或被一个、两个或三个取代基取代的杂芳基,所述取代基选自卤素、C₁-C₆ 烷基、S-C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-卤素、C₁-C₆ 烷氧基、

卤素- C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_2-C_{11} 杂环烷基、 C_1-C_6 烷基氨基、二- C_1-C_6 烷基氨基、 C_1-C_6 烷氧基氨基、(C_1-C_6 烷氧基) C_1-C_6 烷基氨基、 C_3-C_{12} 环烷基氨基、苄基氨基和氰基；并且

R^4 是氢、 $C(O)H$ 或 CH_2R^5 ，其中 R^5 是氢、 OH 、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_{12} 环烷基；

该方法包括：

(a) 将式 II 化合物



其中 R^1 、 R^2 和 R^4 具有如上定义的含义，
与式 III 化合物反应



其中 R^3 具有如上定义的含义并且 Z 是卤素或 $B(OH)_2$ ；或者

(b) 将式 IV 化合物

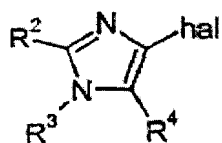


其中 R^2 、 R^3 和 R^4 具有如上定义的含义，
与式 V 化合物反应



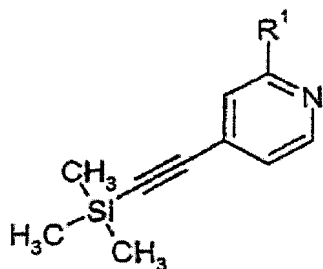
其中 R^1 具有如上定义的含义并且 X 是卤素；或者

(c) 将式 VI 化合物



(VI)

其中 R^2 、 R^3 和 R^4 具有如上定义的含义并且 hal 为卤素，
与式 VII 化合物反应



(VII)

其中 R^1 具有如上定义的含义。

12、一种药物组合物，特别是用作抗焦虑剂的药物组合物，其含有权利要求 1-9 任一项所述的化合物和治疗惰性载体。

13、权利要求 1-9 任一项所述的化合物在制备用于治疗 and 预防 mGluR5 受体介导的疾病，特别是焦虑症的药物中的应用。

14、一种治疗或预防代谢型谷氨酸受体亚型 5 的激活起作用或与之有关的疾病或病症的方法，包括给予需要治疗的哺乳动物治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

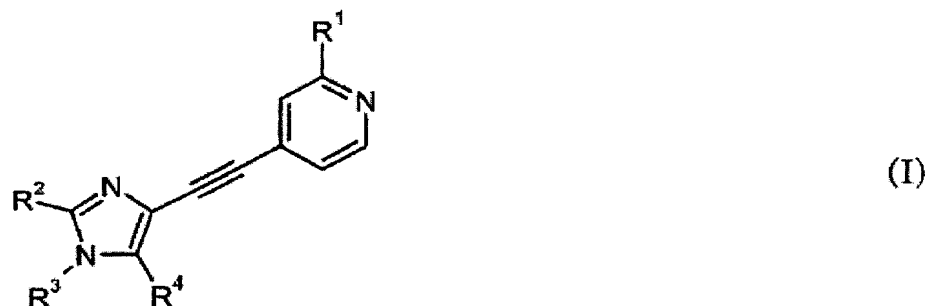
15、上文所述的本发明。

咪唑-4-基-乙炔基-吡啶衍生物

本发明涉及新的咪唑衍生物、其制备方法、作为药物的用途和含有它们的药物组合物。

更具体地讲，本发明第一方面提供新的 4-[1-芳基和 1-杂芳基-咪唑-4-基乙炔基]-2-烷基-吡啶衍生物及其可药用盐。

更具体地讲，本发明提供式 I 化合物，



其中

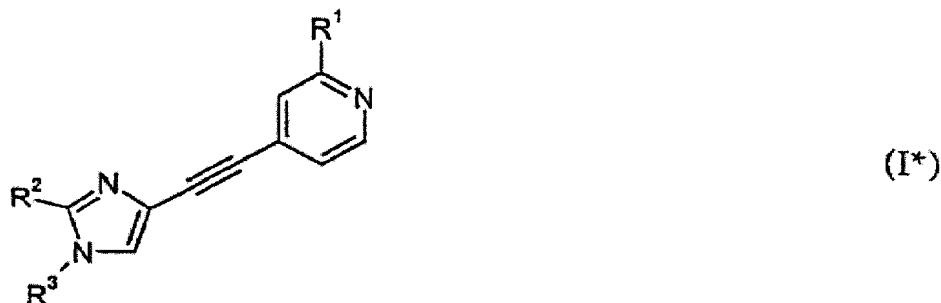
R^1 是 C_1 - C_6 烷基；

R^2 是 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_{12} 环烷基；

R^3 是芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基为未取代的或被一个、两个或三个取代基取代，所述取代基选自卤素、 C_1 - C_6 烷基、S- C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-卤素、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素- C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_2 - C_{11} 杂环烷基、 C_1 - C_6 烷基氨基、二- C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷氧基氨基、(C_1 - C_6 烷氧基) C_1 - C_6 烷基氨基、 C_3 - C_{12} 环烷基氨基、苄基氨基和氰基；并且

R^4 是氢、 $C(O)H$ 或 CH_2R^5 ，其中 R^5 是氢、OH、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_{12} 环烷基。

在一个具体实施方案中，本发明提供式 I*化合物及其可药用盐



其中

R^1 表示低级烷基;

R^2 表示低级烷基;

R^3 表示未取代的或取代的, 优选被一个、两个或三个选自卤素、低级烷基、低级烷基-卤素或氰基的取代基取代的芳基或杂芳基。

现意外地发现, 通式 I 的化合物是代谢型(metabotropic)谷氨酸受体 5 拮抗剂。式 I 化合物具有有价值的治疗性能。它们可以用于治疗或预防 mGluR5 受体介导的疾病。

在中枢神经系统(CNS), 刺激的传导是通过神经元释放的神经递质与神经受体之间的相互作用进行的。

谷氨酸是脑中主要的兴奋性神经递质并在各种中枢神经系统(CNS)功能中起着独特的作用。可以将谷氨酸依赖性刺激受体分为两个大组。第一个大组称为离子型(ionotropic)受体, 其可以形成配体控制的离子通道。代谢型谷氨酸受体(mGluR)属于第二大组, 并属于 G-蛋白偶联受体家族。

目前, 人们已知 mGluR 有 8 个不同成员, 其中某些甚至具有亚型。根据它们的序列同源性、信号传导机制和激动剂选择性, 这 8 种受体可以再分为三个亚组: mGluR1 和 mGluR5 属于第 I 组, mGluR2 和 mGluR3 属于第 II 组, 而 mGluR4、mGluR6、mGluR7 和 mGluR8 属于第 III 组。

属于第一组的代谢型谷氨酸受体的配体可以用于治疗或预防急性和/或慢性神经性疾病, 如精神病、癫痫、精神分裂症、阿尔茨海默氏病、认知障碍和记忆缺陷以及慢性和急性疼痛。

在此方面, 可以治疗的其他适应症为由旁路手术或移植引起的脑功能受限、脑供血不足、脊髓损伤、头损伤、怀孕引起的组织缺氧、心脏停搏

和低血糖。其他适应症为亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、AIDS引起的痴呆、眼损伤、视网膜病、特发性帕金森病或药物引起的帕金森病,和导致谷氨酸功能缺陷的病症例如肌痉挛、惊厥、偏头痛、尿失禁、药物滥用/药物依赖,如尼古丁成瘾、鸦片成瘾和酒精滥用、焦虑、呕吐、运动障碍和抑郁。

完全或部分由 mGluR5 介导的疾病例如急性、创伤性和慢性神经系统变性过程,例如阿尔茨海默氏病、老年痴呆、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化症和多发性硬化、精神病(如精神分裂症和焦虑)、抑郁、疼痛和药物依赖性 [Expert Opin. Ther. Patents 12: 12 (2002)]。

选择性 mGluR5 拮抗剂特别可用于治疗焦虑和疼痛。

本发明的目的是式 I 化合物及其可药用盐,作为药物活性物质的上述化合物及其生产方法。本发明进一步的目的是基于本发明化合物的药物及其制备以及该化合物在控制或预防 mGluR5 受体介导的疾病和制备相应的药物中的应用。

不论所述术语单独还是组合出现,本说明书中所使用的下列一般术语的定义都适用。本说明书中所使用的术语"低级烷基"是指具有 1-6 个碳原子,优选具有 1-4 个碳原子的直链或支链饱和烃基,如甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、叔丁基等。本说明书中所使用的术语"环烷基"是指具有 3-12 个碳原子的环状饱和烃基。环烷基的实例包括环丙基、环丁基和环戊基。

C₁-C₆ 烷氧基的实例包括甲氧基、甲氧基乙基和甲氧基乙氧基。卤素甲氧基的实例包括三氟甲氧基。

C₂-C₁₁ 杂环烷基的实例包括吡咯烷基、吗啉基和硫代吗啉基。

C₁-C₆ 烷基氨基的实例包括甲基氨基和乙基氨基。二-C₁-C₆ 烷基氨基的实例包括二甲基氨基。C₁-C₆ 烷氧基氨基的实例包括甲氧基-乙基氨基。(C₁-C₆ 烷氧基)C₁-C₆ 烷基氨基的实例包括(甲氧基乙基)甲基-氨基。甲氧基环烷基氨基的实例包括环丙基氨基。

术语"卤素"是指氟、氯、溴和碘。

"芳基"表示由一个单独的环或由一个或多个并且其中至少一个环为芳香环的稠合环组成的芳香碳环基。芳基的实例包括苯基。取代的芳基的实例包括氟苯基、二氟苯基、氯-苯基、二氯苯基、氯氟苯基、氰基苯基、甲基苯基、甲氧基苯基、氟甲基苯基、三氟甲基苯基和三氟甲氧基苯基。

术语"杂芳基"是指含有一个或多个选自氮、氧或硫的杂原子的芳香 5-或 6-元环或一个或多个稠合环。所述杂芳基的实例为嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基和吡咯基,例如吡啶-4-基、吡啶-2-基、吡嗪-2-基和嘧啶-2-基。取代的杂芳基的实例包括甲基嘧啶基、二甲基嘧啶基、三氟甲基嘧啶基、甲氧基嘧啶基、甲氧基乙氧基嘧啶基、乙基嘧啶基、氟嘧啶基、氯嘧啶基、溴嘧啶基、甲硫基嘧啶基、环丙基-嘧啶基、甲基吡嗪基、环丙基吡嗪基、氯吡嗪基、甲氧基吡嗪基、甲氧基乙氧基吡嗪基、甲基氨基吡嗪基、二甲基氨基吡嗪基、环丙基-氨基吡嗪基、吗啉基吡嗪基、氟吡啶基、氯吡啶基、溴吡啶基、碘吡啶基、甲基吡啶基、三氟甲基吡啶基、三氟甲基甲吡啶基、环丙基吡啶基、丁基吡啶基、甲氧基吡啶基、二甲基氨基吡啶基、甲基氨基吡啶基、乙基氨基吡啶基、吡咯烷基吡啶基、吗啉基吡啶基、硫代吗啉基吡啶基、(甲氧基乙基)甲基氨基吡啶基、甲氧基乙基氨基吡啶基、苄基氨基吡啶基和甲基-1H-吡咯基。

术语"可药用盐"是指由无机酸或有机酸衍生的任何盐。

化合物的"可药用盐"是指可药用的,通常是安全、无毒的,不具有生物学上或其它方面的不希望的性质,并且具有母体化合物预期的药理学活性的盐。

这些盐是由无机酸或有机酸衍生的。如果可能,式 I 化合物可转化为可药用盐。

应当理解,所有涉及可药用盐的内容均包括其酸加成盐的溶剂加合形式(溶剂化物)或结晶形式(多晶型物)。

可药用酸加成盐的实例包括与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成的酸加成盐;或与有机酸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基乙酸、羧基

苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、苦杏仁酸、甲磺酸、粘康酸、2-萘磺酸、丙酸、水杨酸、琥珀酸、二苯甲酰基-L-酒石酸、酒石酸、对-甲苯-磺酸、三甲基乙酸、三氟乙酸等形成的酸加成盐。

优选的式 I* 化合物是那些其中 R^1 和 R^2 都为甲基的化合物。

特别优选的是那些其中 R^3 是取代的苯基的化合物，其中所述取代基为氟、氯、氰基或 CF_3 。

下列是其中所述取代基为氟或氯的化合物的实例：

4-[1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶，
4-[1-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶，HCl
4-[1-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶，或
4-[1-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶。

其中取代基为氰基的化合物的实例如下：

4-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-苄腈，或
3-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-苄腈。

下列为其中取代基为 CF_3 的化合物的实例：

2-甲基-4-[2-甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶。

特别优选的是那些其中 R^1 和 R^2 都为甲基并且 R^3 是嘧啶基的化合物，例如下列化合物：2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶。

在一个具体实施方案中，本发明提供式 I 化合物，其中 R^1 是甲基，并且 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地如上文或下文定义。

在一个具体实施方案中，本发明提供式 I 化合物，其中 R^2 是 C_1 - C_6 烷基。在另一具体实施方案中，本发明提供式 I 化合物，其中 R^2 是甲基或异丙基。在另一具体实施方案中，本发明提供式 I 化合物，其中 R^2 是环丙基。在所有上述具体实施方案中， R^1 、 R^3 和 R^4 独立地如上文或下文定义。

在一个具体实施方案中，本发明提供式 I 化合物，其中 R^3 是未取代的芳基或被一个、两个或三个取代基取代的芳基，所述取代基选自卤素、 C_1 - C_6 烷基、S- C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-卤素、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素- C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_2 - C_{11} 杂环烷基、 C_1 - C_6 烷基氨基、二- C_1 - C_6 烷基氨基、

C₁-C₆ 烷氧基-氨基、(C₁-C₆ 烷氧基)C₁-C₆ 烷基氨基、C₃-C₁₂ 环烷基氨基、苄基氨基和氰基。在另一具体实施方案中，本发明提供式 I 化合物，其中 R³ 是苯基或被一个、两个或三个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤素、C₁-C₆ 烷基、S-C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-卤素、C₁-C₆ 烷氧基、卤素-C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₂-C₁₁ 杂环烷基、C₁-C₆ 烷基氨基、二-C₁-C₆ 烷基氨基、C₁-C₆ 烷氧基-氨基、(C₁-C₆ 烷氧基)C₁-C₆ 烷基氨基、C₃-C₁₂ 环烷基氨基、苄基氨基和氰基。在另一具体实施方案中，本发明提供式 I 化合物，其中 R³ 是苯基或被一个或两个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-卤素、C₁-C₆ 烷氧基、卤素-C₁-C₆ 烷氧基和氰基。在另一具体实施方案中，本发明提供式 I 化合物，其中 R³ 是被一个或两个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-卤素、C₁-C₆ 烷氧基、卤素-C₁-C₆ 烷氧基和氰基。在另一具体实施方案中，本发明提供式 I 化合物，其中 R³ 是被一个或两个取代基取代的苯基，所述取代基选自氟、氯、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基和氰基。在另一具体实施方案中，本发明提供式 I 化合物，其中 R³ 是氟苯基、二氟苯基、氯苯基、二-氯苯基、氰基苯基、三氟甲基苯基、氟-甲基苯基、氯-氟-苯基、甲基苯基、甲氧基苯基或三氟甲氧基苯基。在所有上述具体实施方案中，R¹、R² 和 R⁴ 独立地如上文或下文定义。

在一个具体实施方案中，本发明提供式 I 化合物，其中 R³ 是未取代的杂芳基或被一个、两个或三个取代基取代的杂芳基，所述取代基选自卤素、C₁-C₆ 烷基、S-C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-卤素、C₁-C₆ 烷氧基、卤素-C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₂-C₁₁ 杂环烷基、C₁-C₆ 烷基氨基、二-C₁-C₆ 烷基氨基、C₁-C₆ 烷氧基氨基、(C₁-C₆ 烷氧基)C₁-C₆ 烷基氨基、C₃-C₁₂ 环烷基氨基、苄基氨基和氰基。在另一具体实施方案中，本发明提供式 I 化合物，其中 R³ 是未取代的嘧啶基、未取代的吡嗪基或未取代的吡啶基。在另一具体实施方案中，本发明提供式 I 化合物，其中 R³ 是杂芳基，选自嘧啶基、吡嗪基、吡啶基和吲哚基，其中杂芳基被一个或两个取代基取代，所述取代基选自卤素、C₁-C₆ 烷基、S-C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-卤素、C₁-C₆ 烷氧基

基、C₃-C₁₂环烷基、C₂-C₁₁杂环烷基、C₁-C₆烷基氨基、二-C₁-C₆烷基氨基、C₁-C₆烷氧基氨基、(C₁-C₆烷氧基)C₁-C₆烷基氨基、C₃-C₁₂环烷基氨基和苄基-氨基。在另一具体实施方案中，本发明提供式 I 化合物，其中 R³ 是被一个或两个取代基取代的嘧啶基，所述取代基选自卤素、C₁-C₆烷基、S-C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-卤素、C₁-C₆烷氧基和 C₃-C₁₂环烷基；或被一个取代基取代的吡嗪基，所述取代基选自卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₁₂环烷基、C₂-C₁₁杂环烷基、C₁-C₆烷基氨基、二-C₁-C₆烷基氨基和 C₃-C₁₂环烷基氨基；或被一个或两个取代基取代的吡啶基，所述取代基选自卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-卤素、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₁₂环烷基、C₂-C₁₁杂-环烷基、C₁-C₆烷基氨基、二-C₁-C₆烷基氨基、C₁-C₆烷氧基氨基、(C₁-C₆烷氧基)C₁-C₆烷基氨基和苄基氨基；或甲基-1H-吡啶基。在另一具体实施方案中，本发明提供式 I 化合物，其中 R³ 是甲基嘧啶基、乙基嘧啶基、二甲基嘧啶基、三氟甲基嘧啶基、甲氧基嘧啶基、甲氧基乙氧基嘧啶基、氟嘧啶基、氯嘧啶基、溴嘧啶基、甲硫基嘧啶基、环丙基嘧啶基、甲基吡嗪基、环丙基吡嗪基、甲氧基吡嗪基、氟吡嗪基、甲基氨基吡嗪基、二甲基氨基吡嗪基、环丙基吡嗪基、甲基吡啶基、丁基吡啶基、氟吡啶基、氯-吡啶基、溴吡啶基、碘吡啶基、三氟甲基吡啶基、(三氟甲基)-甲基吡啶基、环丙基吡啶基、甲氧基吡啶基、甲氧基乙氧基吡嗪基、甲基氨基吡啶基、乙基氨基吡啶基、二甲基氨基吡啶基、吡咯烷基吡啶基、吗啉基吡啶基、硫代吗啉基吡啶基、(甲氧基乙基)甲基氨基-吡啶基、甲氧基乙基氨基吡啶基、苄基氨基吡啶基或甲基-1H-吡啶基。在所有上述具体实施方案中，R¹、R² 和 R⁴ 独立地如上文或下文所定义。

在一个具体实施方案中，本发明提供式 I 化合物，其中 R⁴ 是氢、C(O)H 或 CH₃。在另一具体实施方案中，本发明提供式 I 化合物，其中 R⁴ 是氢。在所有上述具体实施方案中，R¹、R² 和 R³ 独立地如上文或下文定义。

在一个具体实施方案中，本发明提供式 I 化合物，其中

R¹ 是甲基；

R² 是 C₁-C₆烷基或 C₃-C₁₂环烷基；

R^3 是芳基或杂芳基, 其中芳基或杂芳基为未取代的或被一个、两个或三个取代基取代, 所述取代基选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 $S-C_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_6 烷基-卤素、 C_1-C_6 烷氧基、卤素- C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_2-C_{11} 杂环烷基、 C_1-C_6 烷基氨基、二- C_1-C_6 烷基氨基、 C_1-C_6 烷氧基氨基、(C_1-C_6 烷氧基) C_1-C_6 烷基氨基、 C_3-C_{12} 环烷基氨基、苄基氨基和氰基; 并且

R^4 是氢、 $C(O)H$ 或 CH_2R^5 , 其中 R^5 是氢、 OH 、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_{12} 环烷基。

在另一具体实施方案中, 本发明提供式 I 化合物, 其中

R^1 是甲基;

R^2 是甲基、异丙基或环丙基;

R^3 是芳基或杂芳基, 其中芳基或杂芳基为未取代的或被一个、两个或三个取代基取代, 所述取代基选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 $S-C_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_6 烷基-卤素、 C_1-C_6 烷氧基、卤素- C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_2-C_{11} 杂环烷基、 C_1-C_6 烷基氨基、二- C_1-C_6 烷基氨基、 C_1-C_6 烷氧基氨基、(C_1-C_6 烷氧基) C_1-C_6 烷基氨基、 C_3-C_{12} 环烷基氨基、苄基氨基和氰基; 并且

R^4 是氢、 $C(O)H$ 或 CH_2R^5 , 其中 R^5 是氢、 OH 、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_{12} 环烷基。

在另一具体实例中, 本发明提供式 I 化合物,

其中

R^1 是甲基;

R^2 是甲基、异丙基或环丙基;

R^3 是芳基或杂芳基, 其中芳基或杂芳基为未取代的或被一个、两个或三个取代基取代, 所述取代基选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 $S-C_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_6 烷基-卤素、 C_1-C_6 烷氧基、卤素- C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_2-C_{11} 杂环烷基、 C_1-C_6 烷基氨基、二- C_1-C_6 烷基氨基、 C_1-C_6 烷氧基

氨基、(C₁-C₆烷氧基)C₁-C₆烷基氨基、C₃-C₁₂环烷基氨基、苄基氨基和氰基；并且

R⁴ 是氢、C(O)H 或甲基。

在另一具体实例中，本发明提供式 I 化合物，其中

R¹ 是甲基；

R² 是甲基、异丙基或环丙基；

R³ 是芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基为未取代的或被一个、两个或三个取代基取代，所述取代基选自卤素、C₁-C₆烷基、S-C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-卤素、C₁-C₆烷氧基、卤素-C₁-C₆烷氧基、C₃-C₁₂环烷基、C₂-C₁₁杂环烷基、C₁-C₆烷基氨基、二-C₁-C₆烷基氨基、C₁-C₆烷氧基氨基、(C₁-C₆烷氧基)C₁-C₆烷基氨基、C₃-C₁₂环烷基氨基、苄基氨基和氰基；并且

R⁴ 是氢。

在另一具体实例中，本发明提供式 I 化合物，其中

R¹ 和 R² 是甲基；

R³ 是芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基为未取代的或被一个、两个或三个取代基取代，所述取代基选自卤素、C₁-C₆烷基、S-C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-卤素、C₁-C₆烷氧基、卤素-C₁-C₆烷氧基、C₃-C₁₂环烷基、C₂-C₁₁杂环烷基、C₁-C₆烷基氨基、二-C₁-C₆烷基氨基、C₁-C₆烷氧基氨基、(C₁-C₆烷氧基)C₁-C₆烷基氨基、C₃-C₁₂环烷基氨基、苄基氨基和氰基；并且

R⁴ 是氢。

在另一具体实例中，本发明提供式 I 化合物，其中

R¹ 和 R² 是甲基；

R³ 是未取代的芳基或被一个、两个或三个取代基取代的芳基，所述取代基选自卤素、C₁-C₆烷基、S-C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-卤素、C₁-C₆烷氧基、卤素-C₁-C₆烷氧基、C₃-C₁₂环烷基、C₂-C₁₁杂环烷基、C₁-C₆

烷基氨基、二-C₁-C₆ 烷基-氨基、C₁-C₆ 烷氧基氨基、(C₁-C₆ 烷氧基)C₁-C₆ 烷基氨基、C₃-C₁₂ 环烷基氨基、苄基氨基和氰基；并且

R⁴ 是氢。

在另一具体实例中，本发明提供式 I 化合物，其中

R¹ 和 R² 是甲基；

R³ 是苯基或被一个、两个或三个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤素、C₁-C₆ 烷基、S-C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-卤素、C₁-C₆ 烷氧基、卤素-C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₂-C₁₁ 杂环烷基、C₁-C₆ 烷基氨基、二-C₁-C₆ 烷基-氨基、C₁-C₆ 烷氧基氨基、(C₁-C₆ 烷氧基)C₁-C₆ 烷基氨基、C₃-C₁₂ 环烷基氨基、苄基氨基和氰基；并且

R⁴ 是氢。

在另一具体实例中，本发明提供式 I 化合物，其中

R¹ 和 R² 是甲基；

R³ 是苯基或被一个或两个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-卤素、C₁-C₆ 烷氧基、卤素-C₁-C₆ 烷氧基和氰基；并且

R⁴ 是氢。

在另一具体实例中，本发明提供式 I 化合物，其中

R¹ 和 R² 是甲基；

R³ 是被一个或两个取代基取代的苯基，所述取代基选自氟、氯、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基和氰基；并且

R⁴ 是氢。

在另一具体实例中，本发明提供式 I 化合物，其中

R¹ 和 R² 是甲基；

R³ 是氟苯基、二氟苯基、氯苯基、二氯苯基、氰基苯基、三氟甲基苯基、氟-甲基苯基、氯-氟苯基、甲基苯基、甲氧基苯基或三氟甲氧基苯基；并且

R⁴ 是氢。

在另一具体实例中，本发明提供式 I 化合物，其中

R^1 和 R^2 是甲基；

R^3 是未取代的杂芳基或被一个、两个或三个取代基取代的杂芳基，所述取代基选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 $S-C_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_6 烷基-卤素、 C_1-C_6 烷氧基、卤素- C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_2-C_{11} 杂环烷基、 C_1-C_6 烷基氨基、二- C_1-C_6 烷基氨基、 C_1-C_6 烷氧基氨基、(C_1-C_6 烷氧基) C_1-C_6 烷基-氨基、 C_3-C_{12} 环烷基氨基、苄基氨基和氰基；并且

R^4 是氢。

在另一具体实例中，本发明提供式 I 化合物，其中

R^1 和 R^2 是甲基；

R^3 是未取代的嘧啶基、未取代的吡嗪基或未取代的吡啶基；并且

R^4 是氢。

在另一具体实例中，本发明提供式 I 化合物，其中

R^1 和 R^2 是甲基；

R^3 是杂芳基，选自嘧啶基、吡嗪基、吡啶基和吡咯基，其中杂芳基被一个或两个取代基取代，所述取代基选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 $S-C_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_6 烷基-卤素、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_2-C_{11} 杂环烷基、 C_1-C_6 烷基氨基、二- C_1-C_6 烷基氨基、 C_1-C_6 烷氧基氨基、(C_1-C_6 烷氧基) C_1-C_6 烷基氨基、 C_3-C_{12} 环烷基氨基和苄基氨基；并且

R^4 是氢。

在另一具体实例中，本发明提供式 I 化合物，其中

R^1 和 R^2 是甲基；

R^3 是被一个或两个取代基取代的嘧啶基，所述取代基选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 $S-C_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_6 烷基-卤素、 C_1-C_6 烷氧基和 C_3-C_{12} 环烷基；或被一个取代基取代的吡嗪基，所述取代基选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_2-C_{11} 杂环烷基、 C_1-C_6 烷基氨基、二- C_1-C_6 烷基氨基和 C_3-C_{12} 环烷基氨基；或被一个或两个取代基取代的吡啶基，所述取代基选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基-卤素、 C_1-C_6

烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₂-C₁₁ 杂环烷基、C₁-C₆ 烷基氨基、二-C₁-C₆ 烷基氨基、C₁-C₆ 烷氧基氨基、(C₁-C₆ 烷氧基)C₁-C₆ 烷基氨基和苄基氨基；或甲基-1H-吡啶基；并且

R⁴ 是氢。

在另一具体实例中，本发明提供式 I 化合物，其中

R¹ 和 R² 是甲基；

R³ 是甲基嘧啶基、乙基嘧啶基、二甲基嘧啶基、三氟甲基嘧啶基、甲氧基嘧啶基、甲氧基乙氧基嘧啶基、氟嘧啶基、氯-嘧啶基、溴嘧啶基、甲硫基嘧啶基、环丙基嘧啶基、甲基吡嗪基、环丙基吡嗪基、甲氧基吡嗪基、氯吡嗪基、甲基-氨基吡嗪基、二甲基氨基吡嗪基、环丙基吡嗪基、甲基吡啶基、丁基吡啶基、氟吡啶基、氯吡啶基、溴吡啶基、碘吡啶基、三氟甲基吡啶基、(三氟甲基)甲基吡啶基、环丙基吡啶基、甲氧基吡啶基、甲氧基乙氧基吡嗪基、甲基氨基吡啶基、乙基氨基吡啶基、二甲基氨基吡啶基、吡咯烷基吡啶基、吗啉基吡啶基、硫代吗啉基吡啶基、(甲氧基乙基)甲基氨基-吡啶基、甲氧基乙基氨基吡啶基、苄基氨基吡啶基或甲基-1H-吡啶基；并且

R⁴ 是氢。

式 I 化合物的实例包括

4-[1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶，
4-[1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶盐酸盐，
4-[1-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶，
4-[1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶，
4-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-苄腈，
3-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-苄腈，
2-甲基-4-[2-甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶，
2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶，
4-[1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶，
4-[2-环丙基-1-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶，

4-[1-(3-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶,
4-[1-(3,5-二氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶,
4-[1-(3-氟-4-甲基-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶,
4-[1-(3-氟-4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶,
2-甲基-4-(2-甲基-1-对甲苯基-1H-咪唑-4-基乙炔基)-吡啶,
4-[1-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶,
2-甲基-4-[2-甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶,
4,6-二甲基-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶,
4-甲基-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶,
2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-4-三氟甲基-嘧啶,
4-甲氧基-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶,
5-乙基-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶,
5-氟-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶,
2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡嗪,
2-甲基-5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡嗪,
2-甲基-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡嗪,
2-环丙基-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡嗪,
2-氟-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡嗪,
2-甲氧基-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡嗪,
2-氟-4-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶,
4-氟-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶,
4-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-2-甲硫基嘧啶,
4-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-2-三氟甲基嘧啶,
2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶,
6-氟-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶,
2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-6-甲基吡啶,
2-[2-异丙基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-6-甲基吡啶,
2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-6-甲基-4-三氟甲基-吡啶,

2-环丙基-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶,
2-丁基-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶,
2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-6-三氟甲基-吡啶,
2-[2-异丙基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-6-三氟甲基-吡啶,
2-甲氧基-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶,
2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-5-甲基-吡啶,
2-[2-异丙基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-5-甲基-吡啶,
5-氟-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶,
5-溴-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶,
4-碘-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶,
2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-4-甲基-吡啶,
2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-4-三氟甲基-吡啶,
2-甲氧基-4-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶,
2-氟-5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶,
2-溴-5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶,
5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-2-甲基-吡啶,
2-环丙基-5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶,
2-丁基-5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶,
3-氟-5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶,
3-氟-5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶,
二甲基-{5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-3-基}-胺,
二甲基-{6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-2-基}-胺,
二甲基-{6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡嗪-2-基}-胺,
乙基-{5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-3-基}-胺,
甲基-{6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-2-基}-胺,
甲基-{6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡嗪-2-基}-胺,
环丙基-{6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡嗪-2-基}-胺,
1-{5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-3-基}-吡咯烷,

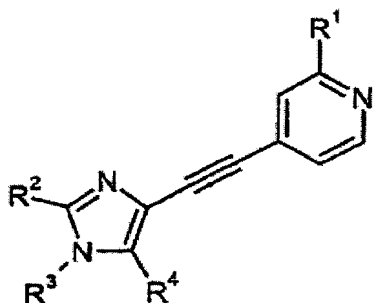
1-{6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-2-基}-吡咯烷,
1-{3-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-5-基}-哌啶,
4-{6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-2-基}-吗啉,
4-{6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-2-基}-吗啉,
4-{6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-2-基}-硫代吗啉,
(2-甲氧基-乙基)-甲基-{6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-
吡啶-2-基}-胺,
(2-甲氧基-乙基)-{6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-2-
基}-胺,
4-环丙基-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶,
5-环丙基-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶,
4-氟-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶,
5-溴-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶,
5-甲基-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶,
2-环丙基-4-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶,
4-环丙基-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶,
2-(2-甲氧基-乙氧基)-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡
嗪,
2-(2-甲氧基-乙氧基)-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡
啶,
2-甲基-4-[2-甲基-1-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶,
1-甲基-5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-1H-吡啶,
苄基-{5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-3-基}-胺,
4-[1-(4-氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶和
3-(4-氟-苯基)-2-甲基-5-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-3H-咪唑-4-甲醛。

在一个具体实施方案中, 本发明提供式 I 化合物, 选自

4-[1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶,
4-[1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶盐酸盐,

4-[1-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶,
 4-[1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶,
 4-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-苄腈,
 3-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-苄腈,
 2-甲基-4-[2-甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶,
 2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶,
 2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-4-三氟甲基嘧啶,
 4-甲氧基-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶,
 2-环丙基-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡嗪,
 4-氟-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶,
 2-环丙基-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶,
 2-甲氧基-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶,
 二甲基-{6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-2-基}-胺,
 1-甲基-5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-1H-吡啶,
 4-[1-(4-氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶和
 3-(4-氟-苯基)-2-甲基-5-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-3H-咪唑-4-甲醛。

本发明还提供制备式 I 化合物的方法, 其中



(I)

R^1 是 C_1 - C_6 烷基;

R^2 是 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_{12} 环烷基;

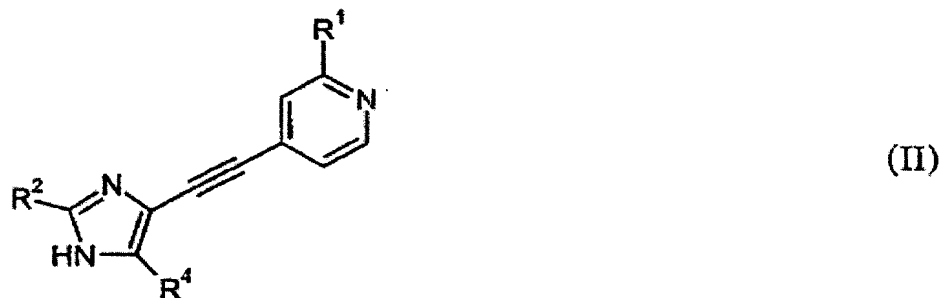
R^3 是未取代的芳基或被一个、两个或三个取代基取代的芳基, 所述取代基选自卤素、 C_1 - C_6 烷基、S- C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-卤素、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素- C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_2 - C_{11} 杂环烷基、 C_1 - C_6

烷基氨基、二- C_1-C_6 烷基-氨基、 C_1-C_6 烷氧基氨基、(C_1-C_6 烷氧基) C_1-C_6 烷基氨基、 C_3-C_{12} 环烷基氨基、苄基氨基和氰基；未取代的杂芳基或被一个、两个或三个取代基取代的杂芳基，所述取代基选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 $S-C_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_6 烷基-卤素、 C_1-C_6 烷氧基、卤素- C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_2-C_{11} 杂环烷基、 C_1-C_6 烷基氨基、二- C_1-C_6 烷基氨基、 C_1-C_6 烷氧基氨基、(C_1-C_6 烷氧基) C_1-C_6 烷基氨基、 C_3-C_{12} 环烷基氨基、苄基氨基和氰基；并且

R^4 是氢、 $C(O)H$ 或 CH_2R^5 ，其中 R^5 是氢、 OH 、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_{12} 环烷基；

该方法包括

(a)、将式 II 化合物



其中 R^1 、 R^2 和 R^4 具有如上定义的含义，
与式 III 化合物反应

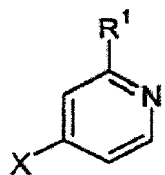


其中 R^3 具有如上定义的含义并且 Z 是卤素或 $B(OH)_2$ ；或者

(b)、将式 IV 化合物



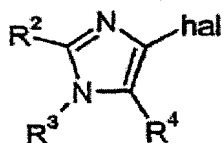
其中 R^2 、 R^3 和 R^4 具有如上定义的含义，
与式 V 化合物反应



(V)

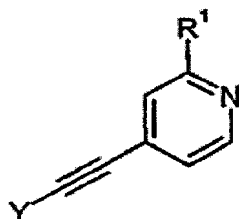
其中 R^1 具有如上定义的含义并且 X 是卤素；或者

(c)、将式 VI 化合物



(VI)

其中 R^2 、 R^3 和 R^4 具有如上定义的含义并且 hal 为卤素，
与式 VII 化合物反应



(VII)

其中 R^1 具有如上定义的含义并且 Y 为三甲基硅烷基或氢。

(a)中描述的反应可按照标准方法进行，例如通过在溶剂如二氯甲烷或四氢呋喃中，利用芳香族硼酸和铜催化剂将式 II 化合物芳基化[例如，见 Colmann 等人, *Org. Lett.* 2: 1233 (2000)]或通过将其 Z 是卤素的式 II 化合物和式 III 化合物与碱如碳酸钾或碳酸铯在溶剂如二甲基甲酰胺中加热进行，或按照 Buchwald 条件 Pd 催化[例如，见实施例 8； Buchwald 等人, *Tetrahedron Lett.* 40: 2657(1999)]。(b)中描述的反应可通过在例如 CuI、 $(Ph_3P)_2PdCl_2$ 、 Et_3N 存在下，在溶剂如四氢呋喃或二甲基甲酰胺中式 IV 化合物和式 V 化合物的 Sonogashira 偶联来进行[Sonogashira 等人, *Synthesis* 777 (1977)]。在一个具体实施方案中，式 V 化合物中 X 的含义为溴或碘。上述(c)中描述的反应可在例如 CuI、 $(Ph_3P)_2PdCl_2$ 、 Et_3N 、 $n-Bu_4F$ 的存在下，在溶剂如四氢呋喃或二甲基甲酰胺中进行。

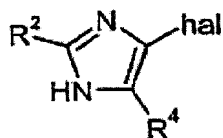
盐形式通过本领域技术人员已知的标准方法制备。

式 II、IV、VI 和 VII 的化合物是新的并且也是本发明的具体实施方案。

式 III 和 V 的化合物可商购或其制备方法是本领域已知的。

式 II 化合物可通过将式 VIII 化合物

(VIII)

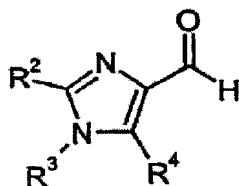


其中 R^2 和 R^4 具有上述含义并且 hal 为卤素，
与上述式 VII 化合物反应来制备。

式 VIII 化合物可按 Cliff 和 Pyne[合成 681-682 (1994)]所述方法来制备。

式 IV 化合物可按 Ohira [Synth. Comm. 19: 561-564 (1989)]所述方法
通过将式 IX 化合物

(IX)



其中 R^2 、 R^3 和 R^4 定义如上，
与二甲基(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸酯反应来制备。

式 VI 化合物通过将上述式 VIII 化合物与下式 X 的化合物反应来制备



其中 R^3 具有如上定义的含义。

该反应可以通过使用芳香族硼酸(式 X 化合物)和铜催化剂在溶剂如二氯甲烷或四氢呋喃中在氧气氛下将式 VIII 化合物芳基化来进行[例如，见 Colmann 等人, Org. Lett. 2: 1233 (2000)]。

式 VII 化合物可以通过将如上所述的式 V 化合物与式 XI 化合物反应来制备

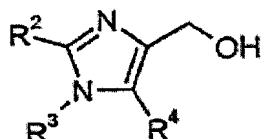


(XI)

该反应可以通过在如 CuI 、 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ 、 Et_3N 和溶剂如四氢呋喃或二甲基甲酰胺存在下的 Sonogashira 偶联[Sonogashira 等人, *Synthesis* 777 (1977)]进行。

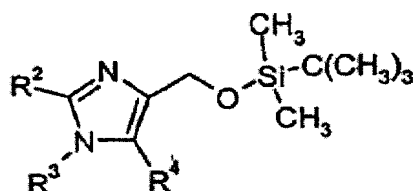
式 IX 化合物可以根据本领域技术人员已知的方法通过氧化式 XII 化合物来制备。

(XII)



式 XII 化合物可以根据本领域技术人员已知的方法通过将式 XIII 化合物去保护来制备。

(XIII)



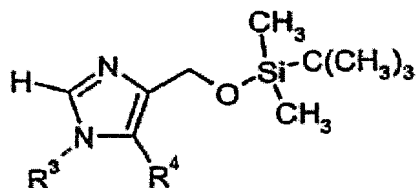
式 XIII 化合物可以根据本领域技术人员已知的方法通过使用式 XVa 的烷化剂

 $\text{R}^2\text{-hal}$

(XVa)

将式 XIV 化合物烷基化来制备

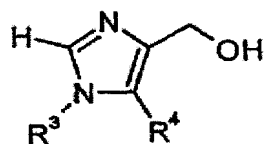
(XIV)



式 XVa 的原料化合物可商购。

式 XIV 化合物可以根据本领域技术人员已知的方法通过用叔丁基二甲基氯硅烷处理式 XV 化合物来制备。

(XV)



式 XV 化合物可以根据本领域技术人员已知的方法通过用还原剂处理式 XVI 化合物来制备。



式 XVI 化合物可以根据本领域技术人员已知的方法通过水解式 XVII 化合物来制备。



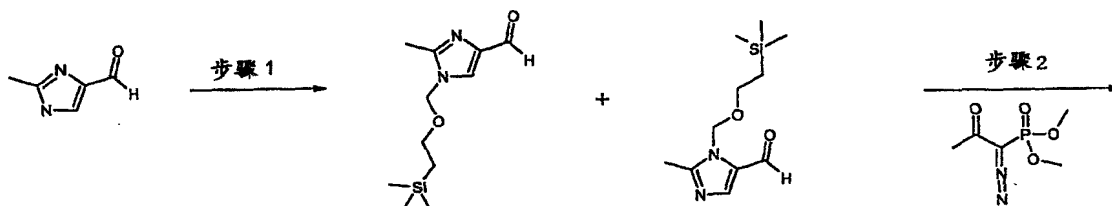
式 XVII 化合物可以根据本领域技术人员已知的方法通过用例如原甲酸三乙酯、硝基乙酸乙酯、冰醋酸和铁粉处理式 XVIII 化合物来制备。



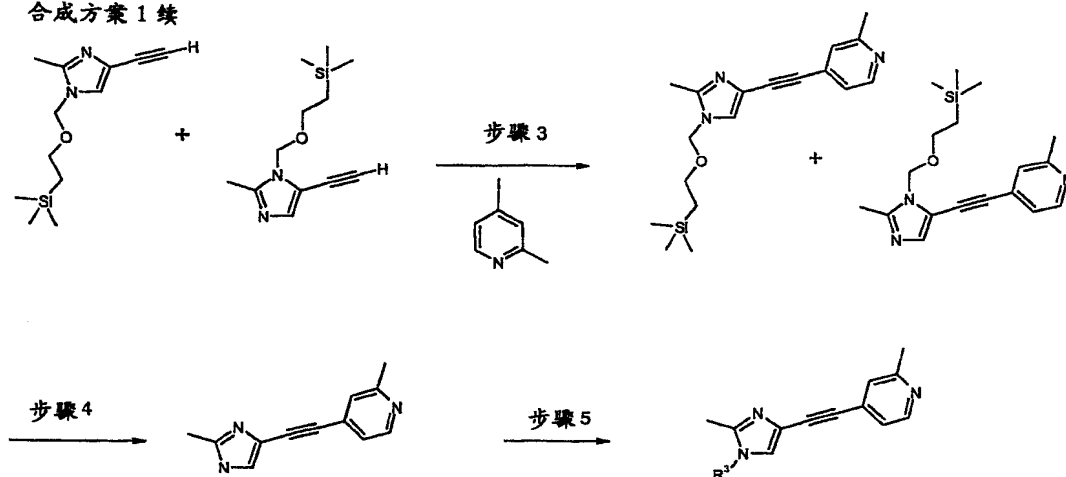
式 XVIII 化合物可商购。

通式 I*化合物及其可药用盐可通过两种通用方法来制备，以下针对其中 R^1 是甲基并且 R^2 是甲基的化合物对该方法进行了描述，但该方法可用于所有式 I*化合物。

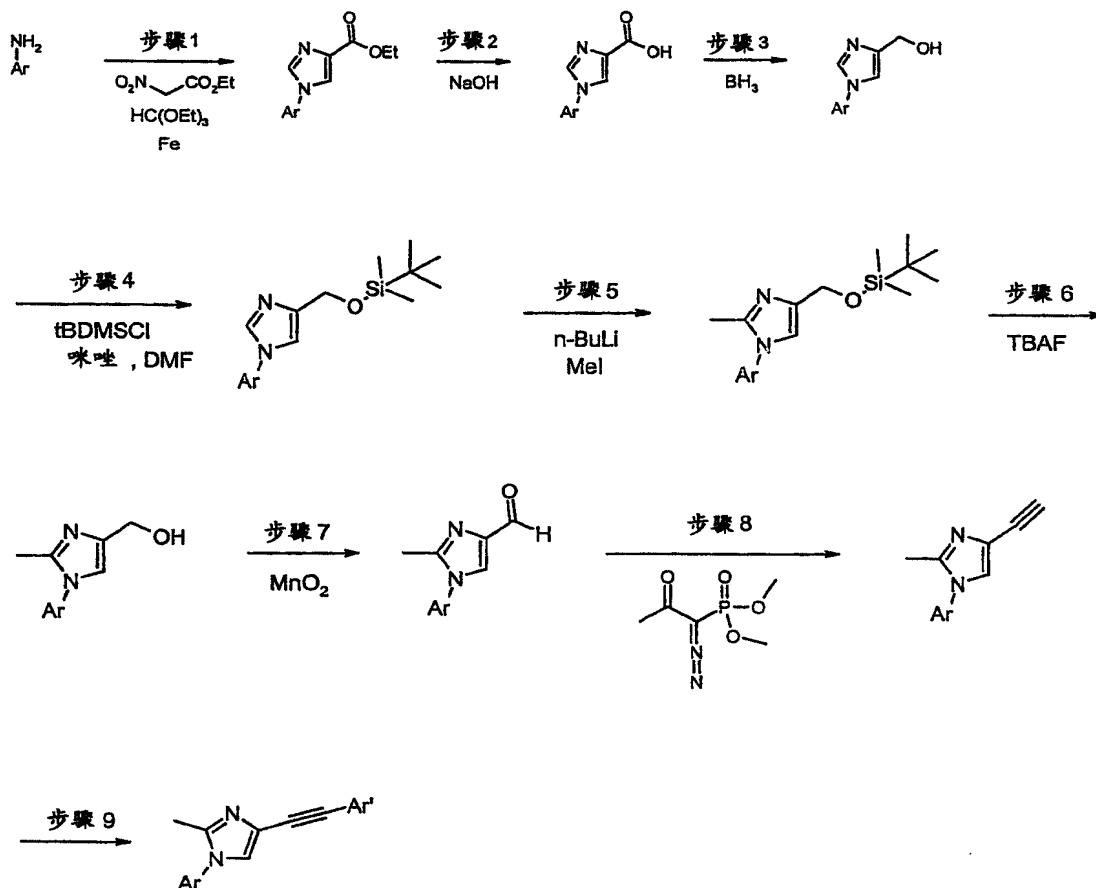
合成方案 1



合成方案 1 续



合成方案 2



本发明也涉及按照上述制备其中 R^1 是甲基并且 R^2 是甲基的式 I*化合物的通用方法来制备通式 I*化合物的方法(合成方案 2 中, R^3 和 R^1 被分别指定为 Ar 和 Ar')。

此外，本发明还涉及含有一种或多种本发明化合物和可药用赋形剂的用于治疗 and 预防 mGluR5 受体介导的疾病如急性和/或慢性神经疾病，特别是焦虑和慢性或急性疼痛的药物。

本发明还涉及本发明的化合物及其可药用盐用于制备治疗和预防上述 mGluR5 受体介导的疾病的药物的用途。

式 I 化合物的可药用盐可按照已知的方法并考虑待转化为盐的化合物的性质很容易地制备。无机或有机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸或柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等适用于和式 I 的碱性化合物形成可药用盐。含有碱金属或碱土金属例如钠、钾、钙、镁等的化合物、碱性胺或碱性氨基酸适用于和酸性化合物形成可药用盐。

如上所述，式 I 化合物及其可药用盐(下文：药物化合物)是代谢型谷氨酸受体拮抗剂并且可用于治疗或预防 mGluR5 受体介导的疾病，如急性和/或慢性神经性疾病、认知障碍和记忆缺陷以及慢性和急性疼痛。可治疗的神经性疾病为：如癫痫、精神分裂症、焦虑、急性、创伤性或慢性神经系统变性过程，例如阿尔茨海默氏病、老年痴呆、亨廷顿舞蹈病、ALS、多发性硬化、AIDS 引起的痴呆、眼损伤、视网膜病、特发性帕金森病或药物引起的帕金森病，和导致谷氨酸功能缺陷的病症例如肌痉挛、惊厥、偏头痛、尿失禁、尼古丁成瘾、精神病、鸦片成瘾、焦虑、呕吐、运动障碍和抑郁。可以治疗的其他适应症为由旁路手术或移植引起的脑功能受限、脑供血不足、脊髓损伤、头损伤、怀孕引起的组织缺氧、心脏停搏和低血糖。

所述药物化合物特别适于用作镇痛剂。可治疗的疼痛包括炎性疼痛，如关节炎和类风湿性疾病、脉管炎、神经性痛(如三叉神经痛或疱疹样神经痛)、糖尿病性神经痛、灼痛、痛觉过敏、严重慢性疼痛、手术后疼痛以及与各种病症如癌症、心绞痛、肾或胆绞痛、月经、偏头痛和痛风有关的疼痛。

采用下列方法试验药物化合物的药理活性：

为了进行结合实验,使用 Schlaeger 和 Christensen [Cytotechnology 15:1-13 (1998)]所述方法将编码人 mGlu5a 受体的 cDNA 瞬时转染到 EBNA 细胞中。匀化的细胞膜在-80°C 温度下储存直至试验的当天,此时,将其解冻并在 15mM Tris-HCl、120mM NaCl、100mM KCl、25mM CaCl₂、25mM MgCl₂ 结合缓冲液(pH 7.4)中重新悬浮和 polytronised,使最终测定浓度为 20µg 蛋白质/孔。

通过将十二个浓度的 [³H]MPEP (0.04-100nM)加入到 4°C 的所述膜(总体积为 200µl)中并保持 1 小时来测定饱和等温线。使用固定浓度的 [³H]MPEP (2nM)进行竞争实验并使用 11 个浓度(0.3-10,000nM)评价试验化合物的 IC₅₀ 值。在 4°C 下保温 1 小时。

保温结束时,将膜在具有 Filtermate 96 收集器(Packard BioScience)的 Unifilter (96-孔白色微孔板,备有结合的 GF/C 滤器,预先用 0.1% PEI 的洗涤缓冲液溶液保温 1 小时, Packard Bio-Science, Meiden, CT)上过滤,并用冷的 50mM Tris-HCl, pH 7.4 的缓冲液洗涤 3 次。在 10µM MPEP 存在下测量非特异性结合。加入 45µl Microscint 40 (Canberra Packard S.A., 苏黎市,瑞士)并振摇 20 分钟后,在猝灭校正的 Packard Top-count 微孔板闪烁计数器上记录滤器上的放射活性(3 分钟)。

为了进行功能性测定,按 Porter 等人[Br. J. Pharmacol. 128: 13-20 (1999)]描述的方法测量 HEK-293 细胞中重组人 mGlu 5a 受体上的[Ca²⁺]_i。使用 Fluo 4-AM (由 FLUKA 获得,0.2µM 最终浓度)将细胞染色。使用荧光成像板读数器(FLIPR, Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, USA)测量[Ca²⁺]_i。与试验化合物一起预保温 5 分钟,然后加入亚最大量的激动剂来评价拮抗作用。

采用迭代非线性曲线拟合软件(Xcel 拟合),对抑制(拮抗剂)曲线进行四参数逻辑方程拟合得到 IC₅₀ 值和 Hill 系数。

对于结合实验,给出试验化合物的 K_i 值。K_i 值的定义如下:

$$K_i = IC_{50} / [1 + L/K_d]$$

其中 IC_{50} 值是使竞争配体($[^3H]MPEP$) 50%抑制的试验化合物的浓度。L 是结合实验中使用的放射配体的浓度, 并且放射配体的 K_d 值是对制备的每批膜进行经验确定的。

所述药物化合物是 mGluR 5a 受体拮抗剂。在上述测定方法中测量的药物化合物的活性范围为 $K_i < 150nM$ 。

活性数据

化合物号	K_i [nM]	化合物号	K_i [nM]	化合物号	K_i [nM]
1	29	7	24	56	27
2	18	8	74	57	16
3	38	18	45	68	18
4	25	21	17	71	19
5	83	22	18	88	33
6	91	29	25	89	65

Ki (mGluR5)

作为抗焦虑剂的特定活性可按照常规方法来证明, 例如 Vogel 心理冲突饮水试验中所述的方法[例如, 参见 Millan 的综述, *Progress in Neurobiology* 70: 83-244(2003)]:

Vogel 心理冲突饮水试验已被广泛用作抗焦虑剂的筛选方法。在该方法中, 通过电击来抑制水的摄入, 并测量该条件下口渴大鼠水的摄入情况。在我们的试验中, 连续 3 天对大鼠禁水 23 小时。第一次禁水一天后, 允许大鼠在其圈养的笼中自由饮水 1 小时。第二天, 允许大鼠在操作箱中从饮水管舔水 15 分钟, 然后允许大鼠在其圈养的笼中自由饮水 1 小时。在试验的第三天, 允许大鼠从饮水管再舔水 10 分钟, 但在舔水时它们会受到每秒钟 0.5 秒的 0.5mA 的电刺激(以饮水管前红外光束的间断来记录)。电刺激抑制动物的饮水时间, 用药物化合物处理可部分或完全恢复正常的饮水持续时间。

药物化合物可以例如药物制剂的形式用作药物。药物制剂可以是口服给药的，例如片剂、包衣片、糖衣丸、硬和软明胶胶囊、溶液剂、乳剂或混悬剂的形式。然而，也可以是直肠给药的形式，例如栓剂形式或非胃肠道给药的形式，例如注射液形式。

药物化合物可以与药用惰性的无机或有机载体一起用于制备药物制剂。乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等可以用作例如片剂、包衣片、糖衣丸、硬明胶胶囊的载体。合适的软明胶胶囊的载体为例如，植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等；然而，根据活性物质的性质，在软明胶胶囊中通常并不需要载体。制备溶液剂和糖浆的合适载体为例如，水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。就式 I 化合物的水溶性盐的注射水溶液而言，可以采用辅料如醇、多元醇、甘油、植物油等，但是通常不是必需的。栓剂的适合载体为如天然油或硬化油、蜡、脂肪、半固体或液体多元醇等。

另外，药物制剂可含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、矫味剂、改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以含有其他有治疗价值的物质。

如上所述，含有药物化合物和治疗惰性的赋形剂的药物以及所述药物的制备方法也是本发明的目的，所述方法包括将一种或多种药物化合物和，如果需要的话，一种或多种其他有治疗价值的物质与一种或多种治疗惰性载体一起制成盖仑剂型。

剂量可以在宽的范围内变化，其当然要符合每个具体病例的个体要求。一般来说，对于所述的所有症状来说，口服或非胃肠道给药的有效剂量为 0.01-20mg/kg/天，优选 0.1-10mg/kg/天。因此，体重为 70kg 的成人的每日剂量为 0.7-1400mg/天，优选 7-700mg/天。

下列实施例进一步描述本发明：

起始化合物的制备

实施例 II-1: 2-甲基-4-(2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基)-吡啶(II-1)

方法 A1:

步骤 1: 2-甲基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-甲醛和 2-甲基-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑-4-甲醛

在 0°C 下, 将 2-甲基-1H-咪唑-4-甲醛(5.0g, 45mmol)的 125mL 无水 DMF 溶液滴加到氢氧化钠(1.98g, 45mmol)的无水 DMF 悬浮液中。在室温下搅拌反应混合物 2 小时。在 0°C 下, 滴加 2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯化物(7.97g, 45mmol)的 50mL 无水 THF 溶液。在室温下搅拌反应混合物过夜。小心地加入水(100mL)并蒸发溶剂。向残余物中加入 150mL 水并用乙酸乙酯萃取三次(每次 150mL)。合并的有机萃取物用硫酸钠干燥、过滤并蒸发。粗品(2 种异构体的混合物, 12.5g)不必进一步纯化即可在下一步中使用, MS: $m/e = 241.2$ ($M+H^+$)。

步骤 2: 4-乙炔基-2-甲基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑和 5-乙炔基-2-甲基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑

将(1-重氮基-2-氧代-丙基)-膦酸二甲酯(10.4g, 54mmol)溶解在 150mL 甲醇中。加入碳酸钾(12.6g, 90mmol)。室温下滴加粗品 2-甲基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-甲醛和 2-甲基-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑-4-甲醛(45mmol)的 150mmol 甲醇溶液。反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂。向残余物中加入 150mL 水并用乙酸乙酯萃取三次(每次 150mL)。合并的有机萃取物用硫酸钠干燥、过滤并蒸发。粗品通过硅胶柱色谱纯化(环己烷/乙酸乙酯 1: 1)得到 2 种异构体混合物形式的所需化合物(8.36 g, 78%), MS: $m/e = 237.0$ ($M+H^+$)。

步骤 3: 2-甲基-4-[2-甲基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-基-乙炔基]-吡啶和 2-甲基-4-[2-甲基-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

将 4-溴-2-甲基-吡啶(1.92g, 11.2mmol)溶解在 50mL 无水 THF 中并加入三乙胺(3.9mL, 30mmol)。排空该混合物中的气体并用氩气回填数次以除去溶液中的氧气。加入三苯基膦(73mg, 0.28mmol)和二(三苯基膦)氯化钯(II)(327mg, 0.47mmol)并在室温下搅拌反应混合物 20 分钟。加入碘化亚铜(I) (53mg, 0.28mmol) 和 4-乙炔基-2-甲基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑与 5-乙炔基-2-甲基-1-(2-三甲基-甲硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑(2.2g, 9.3mmol)的混合物。然后, 将反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂。向残余物中加入 50mL 水并用乙酸乙酯萃取三次(每次 70mL)。合并的有机萃取物用硫酸钠干燥、过滤并蒸发。粗品通过快速硅胶色谱进行纯化(庚烷/乙酸乙酯 80: 20 → 0: 100 的梯度)得到 2 种异构体混合物形式的所需化合物(2.86g, 94%), MS: $m/e = 327.2(M^+)$ 。

步骤 4: 2-甲基-4-(2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基)-吡啶

将 2-甲基-4-[2-甲基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶 和 2-甲基-4-[2-甲基-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶(2.85g, 8.7mmol)溶解在 50mL 用 HCl 饱和的 EtOH 中。反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂。向残余物中加入 50mL 水并通过加入氢氧化钠调至 pH7。水相用乙酸乙酯萃取三次(每次 70mL)。合并的有机萃取物用硫酸镁干燥、过滤并蒸发。粗品通过快速硅胶色谱纯化(二氯甲烷/甲醇 100: 5 → 85: 15 的梯度)得到灰白色泡沫状所需化合物(1.19g, 69%), MS: $m/e = 198.2 (M+H^+)$ 。

方法 A2:

步骤 1: 4-碘-2-甲基-吡啶

将 4-氯甲基吡啶(10g, 78mmol)、碘化钠(17.8g, 118mmol)和氢碘酸(57%, 26mL, 196mmol)在密闭的玻璃试管中于 140°C 下加热 7 天。将反应混合物倾入冰水中并通过加入氢氧化钠中和。该混合物用二氯甲烷萃取三次(每次 300mL)。合并的有机萃取物用硫酸镁干燥、过滤并蒸发。得到灰

白色固体状的所需产物(14.7g, 85%), 不必进一步纯化即可在下一步中使用。

步骤 2: 2-甲基-4-三甲基硅烷基乙炔基-吡啶

将 4-碘-2-甲基-吡啶(9.5g, 41.8mmol)溶解在 150mL 无水 THF 和 18mL 三乙基胺中。排空该混合物中的气体并用氩气回填数次以除去溶液中的氧气。加入三苯基膦(341mg, 1.25mmol)和二(三苯基膦)氯化钯(II)(1.47g, 2.09mmol)并将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。加入碘化亚铜(I)(248mg, 1.3mmol)和三甲基硅烷基-乙炔(6.39g, 6.50mmol)。反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂。向残余物中加入 500mL 水并用乙酸乙酯萃取三次(每次 500mL)。合并的有机萃取物用硫酸镁干燥、过滤并蒸发。粗品通过快速硅胶色谱纯化(庚烷/乙酸乙酯梯度 100: 0 → 0: 100)。得到浅棕色液体状的所需产物(8.18g, 99%)。

步骤 3: 2-甲基-4-(2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基)-吡啶

溶液 1: 将 2-甲基-4-三甲基硅烷基乙炔基-吡啶(12g, 74mmol)和 5-碘-2-甲基-1H-咪唑(13.24g, 64mmol, 合成: Cliff 和 Pyne, Synthesis 681-682 (1994))溶解在 75mL 无水 THF 和 20mL 无水 DMF 中。排空该混合物中的气体并用氩气回填数次以除去溶液中的氧气。

溶液 2: 将三苯基膦(223mg, 0.85mmol)、二(三苯基膦)-氯化钯(II)(1.79g, 2.55mmol)、碘化亚铜(I)(81mg, 0.43mmol)和三乙基胺(8.87mL, 64mmol)溶解在 75mL 无水 THF 中。排空该混合物中的气体并用氩气回填数次以除去溶液中的氧气。将溶液 2 加热到 40°C 并滴加溶液 1。将反应混合物加热到 60°C 并在 45 分钟内滴加四丁基氟化铵溶液(1M 的 THF 溶液, 55mL, 55mmol)。然后, 室温下搅拌反应过夜。蒸发溶剂。向残余物中加入 200mL 水并用乙酸乙酯萃取三次(每次 200mL)。合并的有机萃取物用硫酸镁干燥、过滤并蒸发。粗品经硅胶色谱(二氯甲烷/甲醇 95: 5)纯化并用二氯甲烷和乙酸乙酯混合物重结晶。得到浅棕色固体状的所需产物(7.44g, 59%)。

4-(2-异丙基-1H-咪唑-4-基乙炔基)-2-甲基-吡啶(II-2)[MS: $m/e = 226.4$ ($M+H^+$)]以实施例 II-1, 方法 A2, 步骤 3 所述的类似方法, 用 2-甲基-4-三甲基硅烷基乙炔基-吡啶和 5-碘-2-异丙基-1H-咪唑来制备。

实施例 III-1: 2-氯-5-甲基-吡嗪(III-1)

将 2-羟基-5-甲基吡嗪(0.984g, 8.94mmol)在 15mL 磷酸氯中回流 1.5 小时。将反应混合物缓慢地倾入冰中并通过加入碳酸钠调至 pH6。混合物用乙酸乙酯萃取六次(每次 50mL)。合并的有机萃取物用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。粗品不必进一步纯化即可在下一步中使用。

实施例 III-2: 4-氯-2-三氟甲基-嘧啶(III-2)

该化合物按照 Inoue 等人在 J. Org. Chem. 26: 4504 (1961)中的方法制备。

实施例 III-3: 2-溴-6-氟-吡啶(III-3)

该化合物按照 WO 92/11,241 中的方法制备。

实施例 IV-1: 4-乙炔基-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑 (IV-1)

步骤 1: 1-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸乙酯

将 4-氟苯胺(20.0g, 175mmol)在室温下与原甲酸三乙酯(35.4g, 233mmol)、硝基乙酸乙酯(28.5g, 210mmol)和 4mL 冰醋酸混合。反应混合物在机械搅拌下回流 2 小时。加入更多的原甲酸三乙酯(200mL)和冰醋酸(200mL)。在 8 小时内分 3 次加入铁粉(100g, 1.79mol)同时保持反应混合物回流。加入乙酸乙酯(700mL)并且再继续回流 2 小时。将反应混合物通过代卡利特(dicalite)加速垫过滤并用 500mL 乙酸乙酯洗涤。蒸发溶剂并且粗品不必进一步纯化即可在下一步中使用。

步骤 2: 1-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

将粗品 1-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸乙酯(175mmol)溶解在 450mL 二噁烷和 450mL 2N 氢氧化钠溶液中。将反应混合物回流 2 小时。加入木炭(1g, Norit SA II)并且再继续回流 20 分钟。混合物趁热过滤并用 50mL 2N 氢氧化钠溶液洗涤。滤液用 550mL 2N HCl 处理并在室温下搅拌过夜。滤出固体物质并在 50°C 和 15 mbar 下干燥。得到灰白色固体状的所需化合物(28g, 78%), MS: $m/e = 205.1$ (M-H)。

步骤 3: [1-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇

将 1-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸(18g, 87mmol)溶解在 90mL 无水 THF 中。滴加硼烷四氢呋喃复合物(174mL, 1M 的 THF 溶液, 174mmol)。反应回流 2 小时并在室温下搅拌过夜。将反应混合物冷却至 0°C 并滴加 100mL 甲醇。蒸发溶剂。向残余物中加入 100mL 2N HCl 并且回流 2h。然后将反应混合物冷却至 0°C 并滴加 120mL 2N 氢氧化钠溶液。滤出固体物质并在 50°C 和 15mbar 下干燥。得到白色固体状的所需化合物(13g, 78%), MS: $m/e = 193.2$ (M+H)⁺。

步骤 4: 4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-1-(4-氟-苯基)-1H-咪唑

将[1-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇(13g, 67.5mmol)溶解在 65mL DMF 中。加入咪唑(11g, 162mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(12.2g, 81mmol)。将反应混合物在 45°C 下搅拌过夜并倾入 500mL 水中。水相用乙酸乙酯萃取三次(每次 200mL)。合并的有机萃取物用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。粗品通过硅胶柱色谱纯化(二氯甲烷/甲醇 98: 2)得到浅棕色油状的所需化合物(20g, 96%), MS: $m/e = 291.2$ (M-CH₃), $m/e = 249.1$ (M-叔丁基)。

步骤 5: 4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑

将 4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-1-(4-氟-苯基)-1H-咪唑(18.2g, 59.2mmol)溶解在 600mL 无水 THF 中并冷却到-78°C。滴加正-丁基锂

(55.5mL, 1.6M 的己烷溶液, 88.8mmol)。将反应混合物温热到-25°C, 在-25°C 保持 10 分钟, 然后再冷却到-78°C。滴加碘甲烷(7.4mL, 11.9mmol)。将反应混合物缓慢地温热到室温并在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂。向残余物中加入 300mL 水并用乙酸乙酯萃取三次(每次 200mL)。合并的有机萃取物用硫酸镁干燥、过滤并蒸发。粗品通过硅胶柱色谱纯化(环己烷/乙酸乙酯 50: 50→20: 80 梯度)得到橙色油状的所需化合物(14.7g, 77%), MS: $m/e = 321.1 (M+H^+)$ 。

步骤 6: [1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基]-甲醇

将 4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑(14.7g, 45.7mmol)溶解在 200mL THF 中。加入四丁基氟化铵(91mL, 1M 的 THF 溶液, 91mmol)并将反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂。向残余物中加入 200mL 水并用乙酸乙酯萃取三次(每次 200mL)。合并的有机萃取物用硫酸镁干燥、过滤并蒸发。粗品悬浮在 150mL 乙酸乙酯中、过滤并干燥。得到白色固体状的所需化合物(7.16g, 76%), MS: $m/e = 207.1 (M+H^+)$ 。

步骤 7: 1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-甲醛

将[1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基]-甲醇(7.16g, 34.7mmol)溶解在 2.3 L 二氯甲烷中。加入氧化锰(IV) (26.8g, 278mmol)并将反应混合物在室温下搅拌 3 天。悬浮液经代卡利特加速垫过滤并用 1L 二氯甲烷洗涤。蒸发溶剂得到白色固体状的所需化合物(5.87g, 83%), MS: $m/e = 205.1 (M+H^+)$ 。

步骤 8: 4-乙炔基-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑

将(1-重氮基-2-氧代-丙基)-膦酸二甲酯(6.51g, 33.9mmol)溶解在 100mL 甲醇中。加入碳酸钾(7.81g, 56.5mmol)。在室温下滴加 1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-甲醛(5.77g, 45mmol)的 100mmol 甲醇溶液。反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂。向残余物中加入 150mL 水并用乙酸乙

酯萃取三次(每次 150mL)。合并的有机萃取物用硫酸钠干燥、过滤并蒸发。粗品通过快速硅胶色谱纯化(庚烷/乙酸乙酯 100: 0→0: 100 梯度)得到白色固体状的所需化合物(3.81g, 67%), MS: $m/e = 200.1 (M^+)$ 。

1-(3,4-二氯-苯基)-4-乙炔基-2-甲基-1H-咪唑(IV-2)[MS: $m/e = 252.1 (M^+)$]按实施例 IV-1 的方法由 3,4-二氯苯胺制备。

实施例 V-1: 2-环丙基-1-(4-氟-苯基)-4-碘-1H-咪唑 (V-1)

步骤 1: 2-环丙基-4,5-二碘-1H-咪唑

将 2-环丙基-1H-咪唑(2500mg, 23.12mmol)悬浮在 46ml 2N NaOH 中。在 15 分钟内, 将碘(11.74g, 46.23mmol)的 45ml 二氯甲烷溶液滴加到悬浮液中。室温下剧烈搅拌该两层混合物过夜。分出水层, 用乙酸中和并加入饱和 $Na_2S_2O_3$ -溶液直到溶液保持无色。搅拌悬浮液 10 分钟, 过滤并在 50°C 减压(<10mbar)干燥固体过夜。得到浅棕色固体状所需化合物(3.51g, 42%)。

步骤 2: 2-环丙基-4-碘-1H-咪唑

将 Na_2SO_3 (10.42g, 82.65mmol)悬浮在 40ml 水和 20ml 乙醇中。加入 2-环丙基-4,5-二碘-1H-咪唑(3500mg, 9.72mmol), 并将混合物搅拌回流 16 小时。将反应混合物浓缩到 20ml, 然后过滤。在 50°C 减压(<10mbar)干燥固体 5 小时得浅棕色固体(1.50g, 66%), MS: $m/e = 235.1 (M+H^+)$ 。

步骤 3: 2-环丙基-1-(4-氟-苯基)-4-碘-1H-咪唑

将 2-环丙基-4-碘-1H-咪唑(500mg, 2.14mmol)溶解在 20ml THF 中。加入 4-氟苯硼酸(613mg, 4.38mmol)和 $[Cu(OH)TMEDA]_2Cl_2$ (347mg, 0.75mmol)。向反应混合物中通入氧气 60 分钟并在室温下在氧环境中继续搅拌过夜。将反应混合物通过代卡利特加速垫过滤并用 30mL 乙酸乙酯洗涤。干燥后, 粗品通过快速硅胶色谱纯化(庚烷/乙酸乙酯 90: 10 → 50: 50 梯度)得到白色固体状的所需化合物(320mg, 46%), MS: $m/e = 329.1 (M+H^+)$ 。

式 I 化合物的制备

实施例 1: 4-[1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶(1)

方法 A:

将 2-甲基-4-(2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基)-吡啶(II-1)(200mg, 1.01mmol)溶解在 10mL 二氯甲烷中。加入粉状分子筛(3 埃, 200mg)、4-氟-苯硼酸(284mg, 2.02mmol)和 $[\text{Cu}(\text{OH})\text{TMEDA}]_2\text{Cl}_2$ (47mg, 0.10mmol)。向反应混合物中通入氧气 60 分钟并在室温下在氧环境中继续搅拌过夜。将反应混合物通过代卡利特加速垫过滤并用 50mL 二氯甲烷洗涤。滤液用 50ml 水洗涤、用硫酸镁干燥、过滤并蒸发。粗品通过快速硅胶色谱纯化(二氯甲烷/甲醇 100: 0→85: 15 梯度), 分离出 2 种区域异构体的混合物。用乙醚重结晶得到白色固体状的所需化合物(151mg, 51%), $\text{mp}=151^\circ\text{C}$, $\text{MS: m/e} = 292.1 (\text{M}+\text{H}^+)$ 。

方法 B:

将 4-碘-2-甲基-吡啶(656mg, 3.0mmol)溶解在 10mL 无水 THF 和 10mL 哌啶中。排空该混合物中的气体并用氩气回填数次以除去溶液中的氧气。加入三苯基膦(20mg, 0.07mmol)和二(三苯基-膦)氯化钯(II)(175mg, 0.10mmol)并将反应混合物室温下搅拌 1 小时。加入碘化亚铜(I)(14mg, 0.07mmol)和 4-乙炔基-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑(IV-1)(500mg, 2.5mmol)。然后将反应混合物回流 3 小时。蒸发溶剂。向残余物中加入 30mL 水并用乙酸乙酯萃取三次(每次 50mL)。合并的有机萃取物用硫酸镁干燥、过滤并蒸发。粗品通过快速硅胶色谱纯化(二氯甲烷/甲醇 100: 0→90: 10 梯度)并且用乙醚重结晶得到浅黄色固体状的所需产物(250mg, 34%), $\text{mp}=151^\circ\text{C}$, $\text{MS: m/e} = 292.1 (\text{M}+\text{H}^+)$ 。

4-[1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶盐酸盐(2) [$\text{MS: m/e}=341.9 (\text{M}+\text{H}^+)$]以实施例 1 方法 B 所述的类似方法由 1-(3,4-二氟-苯基)-4-乙炔基-2-甲基-1H-咪唑(IV-2)和 4-碘-2-甲基-吡啶来制备。为了进行进一步纯化, 将化合物以其 HCl 盐的形式从醚溶液中沉淀出来。

方法 C:

将 4-碘-2-甲基-1H-咪唑(200mg, 1.0mmol)、4-氟苯基硼酸(215mg, 1.6mmol)、乙酸铜(II) (210mg, 1.2mmol)和 Et_3N (0.16ml, 1.2mmol)悬浮在 10ml THF 中并向反应混合物中通入氧气 40 分钟。室温下, 将反应混合物搅拌 48 小时, 然后用代卡利特过滤。浓缩滤液, 然后经快速色谱纯化得到 1-(4-氟-苯基)-4-碘-2-甲基-1H-咪唑(120mg, 0.40mmol, 41 %).

将 1-(4-氟-苯基)-4-碘-2-甲基-1H-咪唑(5.0g, 17mmol)和 2-甲基-4-三甲基硅烷基乙炔基-吡啶(3.2g, 17mmol, 由 4-碘-2-甲基吡啶和商购的乙炔基-三甲基-硅烷通过 Sonogashire 反应制备)的 15ml THF 溶液转移到三苯基膦(88mg, 0.34mmol)、二(三苯基膦)氯化钯(II) (705mg, 1.0mmol)和 Et_3N (3.5ml, 25mmol)在 80ml THF 中的混合物中。加入碘化亚铜(I) (32mg, 0.17mmol)并将反应混合物在氩环境下加热到 40°C, 在 40 分钟内加入四丁基氟化铵(1M 的 THF 溶液, 25.1ml)溶液。将反应混合物在 40°C 搅拌 3 小时, 然后在室温下搅拌 48 小时。用水进行处理, 通过硅胶色谱纯化并用乙酸乙酯和己烷结晶, 得到浅黄色固体状的所需产物(2.8g, 57%, mp =151 °C, MS: m/e = 292.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

以类似于上述 A 的方法来制备下列化合物:

化合物名称和序号	式 III 化合物	MS: m/e mp
4-[1-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶(3)	2,4-二氟苯基硼酸	310.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) 156-157°C
4-[1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶(4)	3,4-二氟苯基硼酸	309.1 (M^+) 163-164°C
4-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-苄腈(5)	4-氟苯基硼酸	299.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) 186-187°C
3-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-苄腈(6)	3-氟苯基硼酸	299.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) 173-174°C

2-甲基-4-[2-甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶(7)	3-三氟甲基-苯基硼酸	341.1 (M^+) 131-132°C
4-[1-(4-氯-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶(9)	4-氯-苯基硼酸	308.3 ($M+H^+$)
4-[1-(3-氯-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶(10)	3-氯-苯基硼酸	291.9 ($M+H^+$)
4-[1-(3,5-二氯-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶(11)	3,5-二氯-苯基硼酸	310.1 ($M+H^+$)
4-[1-(3-氯-4-甲基-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶(12)	3-氯-4-甲基-苯基硼酸	306.2 ($M+H^+$)
4-[1-(3-氯-4-氯-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶(13)	3-氯-4-氯-苯基硼酸*	326.3 ($M+H^+$)
2-甲基-4-(2-甲基-1-对-甲苯基-1H-咪唑-4-基乙炔基)-吡啶(14)	4-甲基-苯基硼酸	288.1 ($M+H^+$)
4-[1-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶(15)	4-甲氧基-苯基硼酸	304.1 ($M+H^+$)
2-甲基-4-[2-甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶(16)	4-三氟甲基-苯基硼酸	342.0 ($M+H^+$)
2-甲基-4-[2-甲基-1-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶(17)	3-三氟甲氧基-苯基硼酸	358.0 ($M+H^+$)
1-甲基-5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-1H-吡啶(18)	N-甲基吡啶-5-硼酸	327.1 ($M+H^+$)

*所得区域异构体混合物在室温下用乙酸乙酯重结晶

实施例 2: 2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶(8)

将 2-甲基-4-(2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基)-吡啶(II-1)(87mg, 0.44mmol)溶解在 3mL 二甲基甲酰胺中。加入碳酸钾(122mg, 0.88mmol)和 2-氯-嘧啶(76mg, 0.66mmol)并将反应混合物回流过夜。将反应混合物倾入 60mL 水

并用乙酸乙酯萃取三次(每次 50mL)。合并的有机萃取物用硫酸钠干燥,过滤并蒸发。粗品用乙酸乙酯(2mL)和二异丙基醚(2mL)处理。过滤固体并用少量二异丙基醚洗涤。得到灰白色固体状所需化合物(49mg, 50%), mp=164-165°C, MS: m/e = 276.1 (M+H⁺)。

以类似于上述的方法来制备下列化合物:

化合物名称和序号	起始化合物	MS: m/e mp
4,6-二甲基-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶(19)	(II-1)和 2-氯-4,6-二甲基-嘧啶	304.2 (M+H ⁺)
4-甲基-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶(20)	(II-1)和 2-氯-4-甲基-嘧啶	290.1 (M+H ⁺)
2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-4-三氟甲基-嘧啶(21)	(II-1)和 2-氯-4-(三氟甲基)-嘧啶	344.1 (M+H ⁺)
4-甲氧基-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶(22)	(II-1)和 2-氯-4-甲氧基-嘧啶	306.4 (M+H ⁺)
5-乙基-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶(23)	(II-1)和 2-氯-5-乙基-嘧啶	304.2 (M+H ⁺)
5-氟-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶(24)	(II-1)和 2-氯-5-氟-嘧啶*	294.1 (M+H ⁺)
2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡嗪(25)	(II-1)和 2-氯-吡嗪	276.0 (M+H ⁺)
2-甲基-5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡嗪(26)	(II-1)和 2-氯-5-甲基-吡嗪	290.3 (M+H ⁺)
2-氯-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡嗪(27)	(II-1)和 2,6-二氯-吡嗪	310.1 (M+H ⁺)
2-氯-4-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶(28)**	(II-1)和 2,4-二氯-嘧啶	310.0, 312.1 (M+H ⁺)

4-氯-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶(29)**	(II-1)和 2,4-二氯-嘧啶	310.0, 312.1 (M+H ⁺)
4-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-2-甲硫基-嘧啶(30)	(II-1)和 4-氯-2-甲硫基-嘧啶	322.4 (M+H ⁺)
4-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-2-三氟甲基-嘧啶(31)	(II-1)和 4-氯-2-三氟甲基-嘧啶	343.9 (M+H ⁺)
2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶(32)	(II-1)和 2-氟-吡啶	275.0 (M+H ⁺)
6-氟-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶(33)	(II-1)和 2,6-二氟-吡啶	293.4 (M+H ⁺)
2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-6-甲基吡啶(34)	(II-1)和 2-氟-6-甲基-吡啶	289.1 (M+H ⁺)
2-[2-异丙基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-6-甲基吡啶(35)	(II-2)和 2-氟-6-甲基-吡啶	317.4 (M+H ⁺)
2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-6-甲基-4-三氟甲基-吡啶(36)	(II-1)和 2-氟-6-甲基-4-三氟甲基-吡啶	357.4 (M+H ⁺)
2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-6-三氟甲基-吡啶(37)	(II-1)和 2-氟-6-三氟甲基-吡啶	343.1 (M+H ⁺)
2-[2-异丙基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-6-三氟甲基-吡啶(38)	(II-2)和 2-氟-6-三氟甲基-吡啶	371.1 (M+H ⁺)
2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-5-甲基-吡啶(39)	(II-1)和 2-氟-5-甲基-吡啶	289.1 (M+H ⁺)
2-[2-异丙基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-5-甲基-吡啶(40)	(II-2)和 2-氟-5-甲基-吡啶	317.2 (M+H ⁺)
5-氟-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶(41)	(II-1)和 2,5-二氟-吡啶	309.2 (M+H ⁺)

5-溴-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶(42)	(II-1)和 5-溴-2-氟-吡啶	352.8 (M+H ⁺)
4-碘-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶(43)	(II-1)和 2-氟-4-碘-吡啶	401.0 (M+H ⁺)
2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-4-甲基-吡啶(44)	(II-1)和 2-氟-4-甲基-吡啶	289.1 (M+H ⁺)
2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-4-三氟甲基-吡啶(45)	(II-1)和 2-氟-4-三氟甲基-吡啶	343.2 (M+H ⁺)
2-氟-5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶(46)	(II-1)和 2-氟-5-氟-吡啶	309.2 (M+H ⁺)
2-溴-5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶(47)	(II-1)和 2-溴-5-氟-吡啶	353.1 (M+H ⁺)
3-氟-5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶(48)	(II-1)和 3,5-二氟-吡啶	293.1 (M+H ⁺)
3-氟-5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶(49)	(II-1)和 3,5-二氯-吡啶	309.3 (M+H ⁺)
4-氟-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶(50)	(II-1)和 4,6-二氟-嘧啶	294.3 (M+H ⁺)
5-溴-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶(51)	(II-1)和 5-溴-2-氟-嘧啶	354.0 (M+H ⁺)
2-溴-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶(52)和 2-氟-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶(53)	(II-1)和 2-溴-6-氟-吡啶	293.3, 353.1 (M+H ⁺)

* 按 Dunauskis 等人, Organic Preparation and Procedures International 2: 600-602 (1995)所述方法制备

** 以与 4-氟-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶的混合物的形式获得并可以通过色谱来分离

*** 以与 2-氯-4-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶的混合物的形式获得并可以通过色谱来分离

实施例 3: 4-[2-环丙基-1-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶(54)

将 2-环丙基-1-(4-氟-苯基)-4-碘-1H-咪唑(V-1)(150mg, 0.46mmol)和 2-甲基-4-三甲基硅烷基乙炔基-吡啶(113mg, 0.59mmol)溶解在 4mL 无水 THF 中。排空该混合物中的气体并用氩气回填数次以除去溶液中的氧气。在第二个反应容器中, 将三苯基膦(4mg, 0.01mmol)、二(三苯基膦)-氯化钯(II)(16mg, 0.02mmol)、碘化亚铜(I) (1mg, 0.01mmol)和三乙基胺(0.10mL, 0.69mmol)溶解在 2mL 无水 THF 中。也排空该混合物中的气体并用氩气回填数次以除去溶液中的氧气。将混合物加热到 40°C 并滴加 2-环丙基-1-(4-氟-苯基)-4-碘-1H-咪唑和 2-甲基-4-三甲基硅烷基-乙炔基-吡啶溶液。将反应混合物加热到 60°C 并在 5 分钟内滴加四丁基氟化铵溶液(1M 的 THF 溶液, 0.72mL, 0.69mmol)。在 40°C 搅拌反应 2 小时。向混合物中加入 20mL 水并用乙酸乙酯萃取三次(每次 20mL)。合并的有机萃取物用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。粗品经硅胶色谱纯化(正庚烷/乙酸乙酯 1: 4)获得无色固体状的所需标题化合物(85mg, 59%), MS: $m/e = 318.1$ ($M+H^+$)。

实施例 4: 2-甲基-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡嗪(55), 从式 I 化合物开始

将 2-氯-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡嗪(27) (300mg, 0.968mmol)溶解在 5mL 无水四氢呋喃中。加入二甲基锌(1.2mL, 2M 的甲苯溶液)和四(三苯基膦)钯(23mg, 0.02mmol)。将反应混合物回流 2 小时并倾入 50mL 饱和碳酸氢钠溶液中。混合物用乙酸乙酯萃取三次(每次 50mL)。合并的有机萃取物用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。粗品通过快速硅胶色谱纯化(二氯甲烷/甲醇 100: 0→90: 10 梯度)得到浅黄色固体状的所需产物(240mg, 85%), MS: $m/e = 290.1$ ($M+H^+$)。

以类似于上述的方法制备下列化合物:

化合物名称和序号	起始化合物	MS: m/e mp
2-环丙基-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡嗪(56)	(27)和环丙基氯化锌*	316.0 (M+H ⁺)
2-环丙基-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶(57)	(52)和(53)和环丙基氯化锌	315.3 (M+H ⁺)
5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-2-甲基-吡啶(58)	(47)和二甲基锌	289.1 (M+H ⁺)
2-环丙基-5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶(59)	(47)和环丙基氯化锌*	315.0 (M+H ⁺)
4-环丙基-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶(60)	(43)和环丙基氯化锌*	315.1 (M+H ⁺)
5-环丙基-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶(61)	(42)和环丙基氯化锌*	315.1 (M+H ⁺)
5-甲基-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶(62)	(42)和二甲基锌	290.0 (M+H ⁺)
2-环丙基-4-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶(63)	(28)和环丙基氯化锌*	316.0 (M+H ⁺)
4-环丙基-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-嘧啶(64)	(29)和环丙基氯化锌*	316.1 (M+H ⁺)

*按照 De Lang 和 Brandsma, Synthetic Communications 28: 225-232(1998) 所描述的方法来制备

实施例 5: 2-丁基-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶(65)

标题化合物, MS: m/e= 331.3 (M+H⁺)作为合成 2-环丙基-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶(57)时的副产物获得, 这是由

于在环丙基氯化锌溶液中存在正-丁基锂杂质造成的。

实施例 6: 2-丁基-5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶 (66)

标题化合物, MS: $m/e = 331.1$ ($M+H^+$)作为合成 2-环丙基-5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶(59)时的副产物获得,这是由于在环丙基氯化锌溶液中存在正-丁基锂杂质造成的。

实施例 7: 2-甲氧基-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶 (67)

标题化合物, MS: $m/e = 306.5$ ($M+H^+$)通过用在 4mL 甲醇中的 5 当量甲醇钠处理 100mg (0.32mmol) 2-氯-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶(27) (3 小时, 55°C)来制备。用乙酸乙酯/水萃取后, 色谱纯化化合物。产量: 62mg (0.203mmol, 63%)。

采用上述类似的方法由 6-氯-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶(33)制备 2-甲氧基-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶(68)[MS: $m/e = 305.4$ ($M+H^+$)]。

实施例 8: 2-甲氧基-4-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶 (69)

按照 Buchwald 方法[Buchwald 等, *Tetrahedron Lett.* 40: 2657(1999)], 用氩气填充严格干燥的 Schlenk 管并加入三氟甲磺酸铜(I)苯复合物(101mg, 0.2mmol)、菲咯啉(720mg, 4.0mmol)、二亚苄基丙酮(47mg, 0.2mmol)和碳酸铯(2.86g, 8.8mmol)。加入 2-甲基-4-(2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基)-吡啶(II-1)(1.18g, 6.0mmol)、邻二甲苯(1.6ml)和 4-碘-2-甲氧基吡啶 $xHCl$ (1.1g, 4.0mmol) [Talík 和 Plazek, *Rocz. Chem.*33: 1343 (1959)]。在 110°C 搅拌混合物 24 小时, 冷却到室温并在 CH_2Cl_2 和饱和 NH_4Cl 水溶液间分配。浓缩有机相并经硅胶色谱纯化(二氯甲烷/甲醇 100: 0 $\rightarrow$ 97: 3 梯度)。获得棕褐

色半固体状标题化合物(44mg, 4%)。将游离碱转化为 HCl 盐。mp=145-147°C (MeOH/Et₂O), MS: m/e= 305.0 (M+H⁺)。

实施例 9: 二甲基-{5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-3-基}-胺(70)

将 3-氟-5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶(48)(100mg, 0.34mmol)溶解在 5mL 二甲基甲酰胺中。加入碳酸钾(189mg, 1.38mmol)和二甲胺盐酸盐(42mg, 0.52mmol)并将反应混合物回流过夜。将反应混合物倾入 60mL 水中并用乙酸乙酯萃取三次(每次 50mL)。合并的有机萃取物用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。粗品通过快速硅胶色谱纯化(二氯甲烷/甲醇 100:0 → 90:10 梯度)得到灰白色固体状的所需化合物(22mg, 20%), MS: m/e = 318.2 (M+H⁺)。

以类似于上述的方法制备下列化合物:

化合物名称和序号	起始化合物	MS: m/e mp
二甲基-{6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-2-基}-胺(71)	(33)和二甲胺盐酸盐	318.4 (M+H ⁺)
二甲基-{6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-2-基}-胺(72)	(27)和二甲胺盐酸盐	319.4 (M+H ⁺)
乙基-{5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-3-基}-胺(73)	(48)和乙胺盐酸盐	317.2 (M ⁺)
甲基-{6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-2-基}-胺(74)	(33)和甲胺盐酸盐	304.4 (M+H ⁺)
甲基-{6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-2-基}-胺(75)	(27)和甲胺盐酸盐	305.0 (M+H ⁺)
环丙基-{6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-2-基}-胺(76)	(27)和环丙胺	331.3 (M+H ⁺)

1-{5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-3-基}-吡咯烷(77)	(48)和吡咯烷	344.2 (M+H ⁺)
1-{6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-2-基}-吡咯烷(78)	(33)和吡咯烷	344.3 (M+H ⁺)
1-{3-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-5-基}-哌啶(79)	(48)和哌啶	358.2 (M+H ⁺)
4-{6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-2-基}-吗啉 (80)	(33)和吗啉	360.5 (M+H ⁺)
4-{6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡嗪-2-基}-吗啉(81)	(27)和吗啉	361.5 (M+H ⁺)
4-{6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-2-基}-硫代吗啉(82)	(33)和硫代吗啉	376.4 (M+H ⁺)
(2-甲氧基-乙基)-甲基-{6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-2-基}-胺(83)	(33)和 2-(甲氧基-乙基)-甲基-胺	362.3 (M+H ⁺)
(2-甲氧基-乙基)-{6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-2-基}-胺 (84)	(33)和 2-(甲氧基-乙基)-胺	348.4 (M+H ⁺)
苄基-{5-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶-3-基}-胺(85)	(48)和苄基胺	380.4(M ⁺)

实施例 10: 2-(2-甲氧基-乙氧基)-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡嗪(86)

标题化合物, MS: m/e= 350.4 (M+H⁺)通过使用在 5mL THF 中的 3 当量 2-甲氧基乙醇和 3 当量氯化钠处理 100mg (0.32mmol) 2-氟-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡嗪(27) (1 小时, 50°C)来制备。化合物经二氯甲烷/水萃取后色谱纯化。产量: 45mg (0.13mmol, 40%)。

采用上述类似方法由 6-氟-2-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑

-1-基]-吡啶(33)制备 2-(2-甲氧基-乙氧基)-6-[2-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-咪唑-1-基]-吡啶(87) [MS: $m/e = 349.3 (M+H^+)$].

实施例 11: 4-[1-(4-氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶(88)

将二异丙胺(0.260mg, 2.6mmol)溶解在 5mL 无水四氢呋喃中, 在 -78°C 下加入正丁基锂(1.6mL, 1.6M 的己烷溶液, 2.6mmol), 混合物在 -78°C 下保持 10 分钟。在 -78°C 下加入 4-[1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶(1) (500mg, 1.72mmol)的 5mL 无水四氢呋喃液并在该温度下继续搅拌 45 分钟。在 -78°C 下加入碘甲烷(410mg, 2.9mmol)并将反应混合物缓慢地温热到室温。通过加入 50mL 水终止反应并用乙醚萃取三次(每次 100mL)。合并的有机萃取物用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。粗品通过硅胶柱色谱纯化(二氯甲烷/甲醇 9: 1)得到白色固体状的所需化合物(325mg, 62%), MS: $m/e = 306.4 (M+H^+)$ 。

以类似于如上所述的方法由 4-[1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-2-甲基-吡啶(1)和 N,N-二甲基-甲酰胺制备 3-(4-氟-苯基)-2-甲基-5-(2-甲基-吡啶-4-基乙炔基)-3H-咪唑-4-甲醛(89) [MS: $m/e = 320.4 (M^+)$].

药物组合物的制备:

实施例 I: 片剂

以常规方法制备具有下列组成的片剂:

	mg/片
活性组分	100
粉状乳糖	95
白色玉米淀粉	35
聚乙烯吡咯烷酮	8
羧甲基淀粉钠	10
硬脂酸镁	2
片剂总重	250

实施例 II: 片剂

以常规方法制备具有下列组成的片剂:

	mg/片
活性组分	200
粉状乳糖	100
白色玉米淀粉	64
聚乙烯吡咯烷酮	12
羧甲基淀粉钠	20
硬脂酸镁	4
片剂总重	400

实施例 III: 胶囊

制备具有下列组成的胶囊:

	mg/胶囊
活性组分	50
结晶乳糖	60
微晶纤维素	34
滑石	5
硬脂酸镁	1
胶囊填充重量	150

将具有合宜粒度的活性组分、结晶乳糖和微晶纤维素彼此均匀混合、过筛, 然后与滑石粉和硬脂酸镁混合。所得混合物被填充到合适大小的硬明胶胶囊中。