[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[6]
C07D213/30
A61K 31/395 C07D413/10
C07D405/10 C07D271/12

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 97192856.8

[43]公开日 1999年5月19日

[11]公开号 CN 1216980A

[22]申请日 97.3.7 [21]申请号 97192856.8
[30]优先权
[32]96.3.8 [33]GB[31]9604926.7
[86]国际申请 PCT/EP97/01157 97.3.7
[87]国际公布 WO97/32853 英 97.9.12
[85]进入国家阶段日期 98.9.7
[71]申请人 诺瓦提斯公司
地址 瑞士巴塞尔
[72]发明人 P·W·曼利
[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 陈季壮

权利要求书5页 说明书25页 附图页数0页

[54]发明名称 三芳基化合物

[57]摘要

游离形式或酸加成盐形式的(4－氧－3－芳基)苯基－氮杂芳基或－芳基 羰氧基化合物用作治疗和预防炎症,特别是气道的炎症或阻塞疾病的药物,例 如治疗或预防哮喘的药物。优选的化合物为新型的联苯吡啶、联苯苯甲酰胺和 联苯苯基羰基化合物。该化合物为 PDE4同工酶活性的选择性抑制剂,也起 降低或抑制 TNF－α释放。

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1.一种用作药物的游离形式或药用酸加成盐形式的（4－氧－3－（芳基）苯基）－氮杂芳基或－芳基羰氧基化合物。

2.一种含有游离形式或药用酸加成盐形式的（4－氧－3－（芳基）苯基）－氮杂芳基或－芳基羰氧基化合物的药物组合物。

3.游离形式或药用酸加成盐形式的（4－氧－3－（芳基）苯基）－氮杂芳基或－芳基羰氧基化合物用于制备治疗或预防炎症的药物的应用。

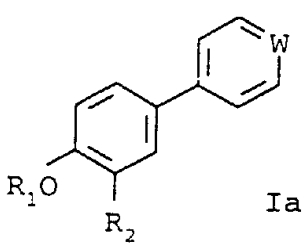
4.一种治疗或预防炎症的方法，该法包括将有效数量的游离形式或药用酸加成盐形式的（4－氧－3－（芳基）苯基）－氮杂芳基或－芳基羰基氧化合物给所需这种治疗的受治疗者给药。

5.一种游离形式或药用酸加成盐形式的（4－氧－3－（芳基）苯基）－氮杂芳基或－芳基羰氧基化合物，条件是当芳基羰氧基残基为苯基－4－羧酸或苯基－4－甲基羧酸酯或氮杂芳基残基为5－甲基噻唑－2－基时，3－芳基残基为未取代的苯基，或者当氮杂芳基残基为未取代的2－喹啉或甲基或苯基在3位取代的和/或羧基在4位取代的2－喹啉时，3－芳基残基不为未取代的苯基或2－甲氧基苯－1－基。

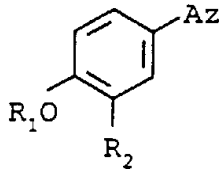
6.一种权利要求1或5的（4－氧－3－（芳基）苯基）－氮杂芳基化合物。

7.一种权利要求1或5的（4－氧－3－（芳基）苯基）－芳基羰氧基化合物。

8.一种权利要求1、5、6或7的游离形式或药用酸加成盐形式的式Ia或Ib的化合物



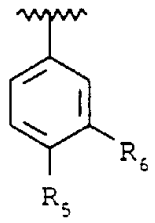
Ia



Ib

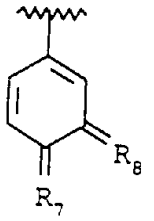
其中，在式 Ia 中， W 为 N 或 C－CO－R，其中 R 为 OH、O－（C_{1-6}）烷基或 NR_3R_4，其中 R_3 和 R_4 或可为相同的或不同的，为 H 或（C_1－C_6）烷基，或式 Ib 中， Az 为含有 1 个或多个氮原子的氮杂芳基，例如喹啉、异喹啉、吲哚、咪唑并吡啶，例如咪唑并〔1，2－a〕吡啶，以及

在式 Ia 和 Ib 中， R_1 为 C_{1-4} 烷基，优选甲基；以及 R_2 为苯基残基，例如式 II 的苯基残基，



II

式中， R_5 和 R_6 各自独立为 H、硝基、卤素（例如氯）、三氟甲基、C_{1-4} 烷氧基、氰基或苯氧基；或 R_5 和 R_6 一起构成长度有 3－5 个原子的桥基，其中桥原子选自 S、O、N 和 C，例如－OCH_2O－或亚丙基；或 R_2 为 2，5－环己二烯－3，4－亚基－1－基残基，例如式 III 的残基



III

式中， R_7 和 R_8 一起构成长度有 3－5 个原子的芳族桥基，其中桥原子选自 S、O、N 和 C，例如 =N－O－N=。

9.一种选自以下游离形式或药用酸加成盐形式的化合物:

4－〔2－（甲氧基）－联苯－5－基〕吡啶

4－〔2－（甲氧基）－3′－（硝基）联苯－5－基〕吡啶

4－〔2－（甲氧基）－3′－（三氟甲基）联苯－5－基〕吡啶

4－〔2－（甲氧基）－3′，4′－（亚丙基）联苯〕吡啶

4－〔4－（甲氧基）－3－（苯并呋喃－5－基）苯基〕吡啶

4－〔2－（甲氧基）－3′－（氰基）联苯－5－基〕吡啶

4－〔2－（甲氧基）－3′－（氯）联苯－5－基〕吡啶

4－〔2－（甲氧基）－3′，4′－（亚甲二氧基）联苯－5－基〕吡啶

4－〔2－（甲氧基）－3′－（苯氧基）联苯－5－基〕吡啶

4－〔2－（甲氧基）－4′（苯氧基）联苯－5－基〕吡啶

4－〔2－（甲氧基）－3′－（氯）－4′－（氟）联苯－5－基〕吡啶

4′－甲氧基－3′－(苯并呋喃－5－基)－〔1，1′－联苯〕－4－甲酰胺

4′－甲氧基－3′－（3－硝基苯基）－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸乙酯

4′－甲氧基－3′－（3－硝基苯基）－〔1，1′－联苯〕－3－羧酸乙酯

4′－甲氧基－3－甲基－3′－（3－硝基苯基)－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸乙酯

3′－（5－苯并呋喃基）－4′－甲氧基－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸乙酯

3′－（5－苯并呋喃基）－4′－甲氧基－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸、2，2－二甲基丙酯

3′－（5－苯并呋喃基）－4′－甲氧基－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸

4′－甲氧基－3′－（3－硝基苯基）－〔1，1′－联苯〕－3－羧酸

4′－甲氧基－3－（3－硝基苯基）－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸

3′－（5－苯并呋喃基）－4′－甲氧基－〔1，1′－联苯〕

－4－羧酸

4′－甲氧基－3′－（3－氯苯基）－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸

4′－甲氧基－3′－（3－氰基苯基）－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸

4′－甲氧基－3′－（3－硝基苯基）－〔1，1′－联苯〕－4－甲酰胺

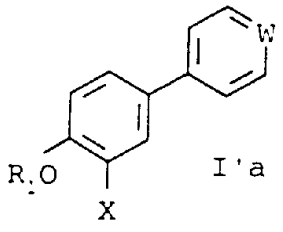
4′－甲氧基－3′－（3－硝基苯基）－〔1，1′－联苯〕－3－甲酰胺

4′－甲氧基－3－甲基－3′－（3－硝基苯基）－〔1，1′－联苯〕－4－甲酰胺

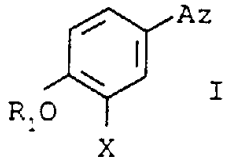
N－甲基－4′－甲氧基－3′－（3－硝基苯基）－〔1，1′－联苯〕－4－甲酰胺

6－〔4－甲氧基－3－（5－苯并呋喃基）苯基〕咪唑并〔1，2－a〕吡啶。

10.根据权利要求1或5－9中任一项的化合物制备方法，包括使式I′a或I′b的化合物

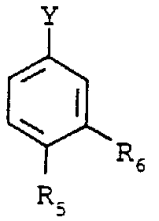


I'a

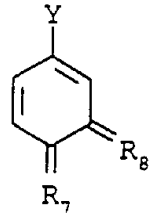


I'b

式中，X为卤素或离去基团，R_1、W和Az如权利要求8定义，与式IIa或IIIa的活化芳基化合物反应，



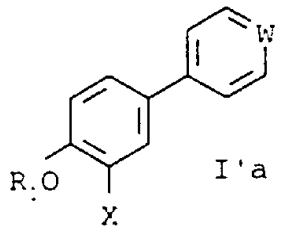
IIa



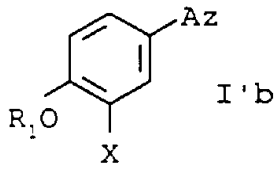
IIIa

式中，Y为卤素（优选溴）或离去基团，例如含锡或硼的基团（优选－B（OH）$_2$，R如权利要求8定义；和以游离形式或药用酸加成盐形式回收生成的化合物。

11.一种式I′ a或I′ b的化合物



I'a



I'b

式中，X为卤素（优选溴）或离去基团，例如含锡或硼的基团（优选－B（OH）$_2$），R_1、W和Az如权利要求8定义。

12.一种方法

a)用于降低或抑制TNF－α释放，

b)用于抑制PDE4同工酶活性，

c)进行免疫抑制，

d)用于治疗炎症疾病，或

e)用于治疗上述任何特定情况或疾病，

该法包括按受治疗者的需要给所述的受治疗者有效数量的“本发明试剂”。

说　　明　　书

三芳基化合物

本发明涉及三芳基化合物，特别是联苯吡啶、联苯苯甲酰胺和联苯苯基羧基化合物、它们的制备方法及其用作含有这些化合物的药物和药物组合物。

具体地说，本发明提供一种游离形式或药用酸加成盐形式的（4－氧－3－（芳基）苯基）－氮杂芳基或－芳基羰氧基化合物，它用作药物，例如用于治疗或预防炎症，特别是气道炎症或阻塞疾病，例如哮喘。

在另一实施方案中，本发明提供一种含游离形式或药用酸加成盐形式（4－氧－3－（芳基）苯基）－氮杂芳基或－芳基羰氧基化合物的药物组合物，例如与药用稀释剂或载体结合的组合物。

在另一实施方案中，本发明包括一种游离形式或药用酸加成盐形式的（4－氧－3－（芳基）苯基）－氮杂芳基或－芳基羰氧基化合物用于制备治疗或预防炎症的药物，特别是气道炎症或阻塞的疾病，例如哮喘。

在另一实施方案中，本发明提供一种治疗或预防炎症的方法，特别是气道炎症或阻塞疾病，例如哮喘，该法包括将有效数量的游离形式或药用酸加成盐形式的（4－氧－3－（芳基）苯基）－氮杂芳基或－芳基羰氧基化合物给需要这种治疗的受治疗者。

下文将本发明的（4－氧－3－（芳基）苯基）－氮杂芳基或－芳基羰氧基化合物及其药用酸加成盐形式称为“本发明试剂”。在这些化合物中，4－氧残基宜为（任选氟取代的）烷氧基，例如（氟$_{0-3}$－）C_{1-4}烷氧基，例如甲基、乙基、二氟甲基或三氟甲基。3－芳基残基宜为有至少一个芳族环的单环或双环残基，例如氮杂芳基，例如吡啶基、C_{1-4}烷基吡啶基或喹啉基；芳族2，5－环己二烯－3，4－亚基－1－基，例如苯并呋喃基或苯并呋喃基；或苯基，优选取代的，例如间位－和/或对位－取代的，(i)用选自以下的一个或两个取代基取代：硝基、

氨基甲酰基、卤素（例如氯）、三氟甲基、烷氧基（例如 C_{1-4} 烷氧基）、硫代烷氧基（例如硫代（C_{1-4}）烷氧基）、烷基次硫酸基（例如 C_{1-4} 烷基次硫酸基）、烷基磺酰基（例如 C_{1-4} 烷基磺酰基）、氰基或苯氧基，或(ii)用链长中有 3 - 5 个原子的桥联取代基取代，其中桥原子选自 C、O、S 和 N，例如二氢化茚基、苯并吡咯烷酮基、二氢化茚酮基或苯并二氧戊环基。所谓“氮杂芳基”是指含氮的芳族基团，例如吡啶（例如 3 - 吡啶或 4 - 吡啶）、喹啉、异喹啉、咪唑并吡啶（例如咪唑并〔1，2 - a〕吡啶）或苯甲酰胺（例如 3 - 或 4 - 苯甲酰胺）。所谓“芳基羧氧基”是指一种芳基残基，例如上述对 3 - 芳基残基定义，带有至少一个羧氧基取代基，例如游离酸、酯、酰胺或盐形式，优选苯基羧基残基，例如苯基 - 3 - 或苯基 - 4 - 羧基残基，例如苯基羧酸或苯基羧酸酯（例如低碳烷基苯基羧酸酯）或苯基甲酰胺残基。这里使用的卤代或卤素指 F、Cl、Br 或 I，除非另加说明。

“本发明试剂”包括本身已知但没有描述或指出它们的药物活性的化合物。例如，Jin 等（大分子讨论会(1995), 96〔1994 液晶聚合物国际会议〕，125 - 134）描述了 4′ - 甲氧基 - 3′ - 苯基联苯 - 4 - 羧酸甲酯和 4′ - 乙酰氧基 - 3′ - 苯基联苯 - 4 - 羧酸作制备共聚酯液晶材料中用作中间体。Buu - Hoi 等（有机化学杂志，21〔1956〕，136 - 138）描述了 2 -（6 - 甲氧基 - 联苯 - 3 - 基）喹啉及其喹啉环第 3 位被甲基或苯基和/或第 4 位被羧基取代的类似物的制备，以及（有机化学杂志，29，〔1964〕，762 - 763）还描述了 2 -（6，2′ - 二甲氧基 - 联苯 - 3 - 基）喹啉及其喹啉环第 3 位被甲基和/或第 4 位被羧基取代的类似物的制备。Buu - Hoi 等未确定这些喹啉化合物的任何用途或活性。杜邦公司的比利时专利 652320 描述了在相片应用中，卤化银的 5，5′ - 二苯基噻唑羰花青感光剂的制备中，用作中间体的 5 -（6 - 甲氧基 - 联苯 - 3 - 基）- 2 - 甲基噻唑的制备。

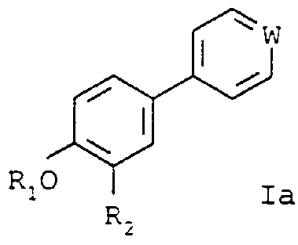
因此，本发明提供一种（4 - 氧 - 3 -（芳基）苯基）- 氮杂芳基或芳基羧氧基化合物或其药物上可接受的酸加成盐，例如其中 4 - 氧、3 - 芳基氮杂芳基和芳基羧氧基残基规定如上，条件是当芳基羧氧基残基为苯基 - 4 - 羧酸或苯基 - 4 - 甲基羧酸酯或氮杂芳基残基为 5 - 甲基

噻唑－2－基时，3－芳基残基不是未取代的苯基，或者条件是当氮杂芳基残基是未取代的2－喹啉或在第3位被甲基或苯基和/或第4位被羧基取代的2－喹啉时，3－芳基残基不是未取代的苯基或2－甲氧基苯－1－基。

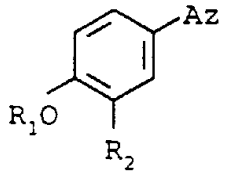
“本发明试剂”包括本发明这方面的新型化合物。

“本发明试剂”可以游离形式或药用酸加成盐的形式存在。在本发明中使用的药用酸加成盐例如包括盐酸盐、草酸盐和富马酸盐。

特别是，本发明提供了这样一种“本发明试剂”，它是游离形式的或药用酸加成盐形式的4－（氧）－3－〔苯基或（2，5－环己二烯－3，4－亚基－1－基）〕－苯基－氮杂芳基或－芳基羰氧基化合物。任选的是，3－苯基残基为取代的，例如3－和4－取代的。2，5－环己二烯－3，4－亚基－1－基残基优选为2，5－环己二烯－3，4－N－亚基－1－基残基，优选芳族残基。优选的是，氧残基为烷氧基，例如C_{1-4}烷氧基。氮杂残基优选为吡啶（例如4－吡啶）、咪唑并吡啶（例如6－咪唑并〔1，2－a〕吡啶）或苯甲酰胺（例如3－或4－苯甲酰胺）残基。芳基羰氧基残基优选为苯基羧基，例如苯基－3－或－4－羧基残基。例如，“本发明试剂”包括游离形式或药物上可接受的酸加成盐形式的〔2－（C_{1-4}烷氧基）－联苯－5－基〕吡啶、〔2－（C_{1-4}烷氧基）－联苯－5－基〕苯甲酰胺或〔2－（C_{1-4}烷氧基）－联苯－5－基〕苯基羧基，其中联苯残基任选为3′－和/或4′－取代的或任选为3′，4′－稠合到第二芳环上的，优选式Ia或Ib的化合物：



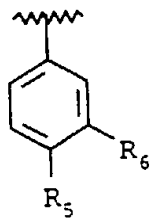
Ia



Ib

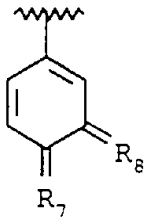
其中，式Ia中，W为N或C－CO－R，其中R为OH、O－（C_{1-6}烷基）或NR_3R_4，其中R_3和R_4可为相同的或不同的，为H或

（C_{1-6}）烷基；或在式 Ib 中，Az 为含有一个或多个氮原子的氮杂芳基，例如喹啉、异喹啉、吲哚、咪唑并吡啶（例如咪唑并〔1，2－a〕吡啶；以及在式 Ia 和 Ib 中，R_1 为 C_{1-4}）烷基，优选甲基；以及 R_2 为苯基残基，例如式 II 的苯基残基，



II

式中，R_5 和 R_6 各自独立为 H、硝基、卤素（例如氯）、三氟甲基、（C_{1-4}）烷氧基、氰基或苯氧基；或者 R_5 和 R_6 一起构成长度为 3－5 个原子的桥基，其中桥原子选自 S、O、N 和 C，例如－OCH_2O－或亚丙基；或者 R_2 为 2，5－环己二烯－3，4－亚基－1－基残基，例如式 III 残基



III

式中，R_7 和 R_8 一起构成长度为 3－5 个原子的芳族桥基，其中桥原子选自 S、O、N 和 C，例如＝N－O－N＝。

最优选的是，R_2 选自 3－硝基苯基、3－（三氟甲基）苯基、3－氰基苯基、3－或 3，4－卤代苯基（例如 3－氯苯基或 3－氯－4－氟苯基）、二氢化茚－5－基、苯并呋喃－5－基和 1，3－苯并[d]二氧戊环－5－基。

因此，式 I 的化合物包括游离形式或药用酸加成盐形式如盐酸盐的以下物质：

1. 4－〔2－（甲氧基）－联苯－5－基〕吡啶
2. 4－〔2－（甲氧基）－3′－（硝基）联苯－5－基〕吡啶
3. 4－〔2－（甲氧基）－3′－（三氟甲基）联苯－5－基〕吡啶
4. 4－〔2－（甲氧基）－3′，4′－（亚丙基）联苯〕吡啶
5. 4－〔4－（甲氧基）－3－（苯并呋喃－5－基）苯基〕吡啶

6. 4－〔2－（甲氧基）－3′－（氰基）联苯－5－基〕吡啶

7. 4－〔2－（甲氧基）－3′－（氯）联苯－5－基〕吡啶

8. 4－〔2－（甲氧基）－3′，4′－（亚甲基二氧）联苯－5－基〕吡啶

9. 4－〔2－（甲氧基）－3′－（苯氧基）联苯－5－基〕吡啶

10. 4－〔2－（甲氧基）－4′（苯氧基）联苯－5－基〕吡啶

11. 4－〔2－（甲氧基）－3′－（氯）－4′－（氟）联苯－5－基〕吡啶

12. 4′－甲氧基－3′－（苯并呋咱－5－基）－〔1，1′－联苯〕－4－甲酰胺

13. 4′－甲氧基－3′－（3－硝基苯基）－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸乙酯

14. 4′－甲氧基－3′－（3－硝基苯基）－〔1，1′－联苯〕－3－羧酸乙酯

15. 4′－甲氧基－3－甲基－3′－（3－硝基苯基）－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸乙酯

16. 3′－（5－苯并呋咱基）－4′－甲氧基－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸乙酯

17. 3′－（5－苯并呋咱基）－4′－甲氧基－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸、2，2－二甲基丙酯

18. 3′－（5－苯并呋咱基）－4′－甲氧基－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸

19. 4′－甲氧基－3′－（3－硝基苯基）－〔1，1′－联苯〕－3－羧酸

20. 4′－甲氧基－3－甲基－3′－（3－硝基苯基）－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸

21. 3′－（5－苯并呋咱基）－4′－甲氧基－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸

22. 4′－甲氧基－3′－（3－氯苯基）－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸

23. 4′－甲氧基－3′－（3－氰基苯基）－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸

24. 4′－甲氧基－3′－（3－硝基苯基）－〔1，1′－联苯〕－4－甲酰胺

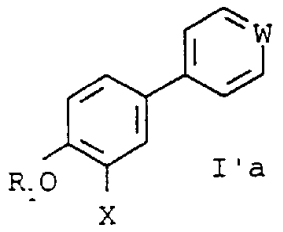
25. 4′－甲氧基－3′－（3－硝基苯基）－〔1，1′－联苯〕－3－甲酰胺

26. 4′－甲氧基－3－甲基－3′－（3－硝基苯基）－〔1，1′－联苯〕－4－甲酰胺

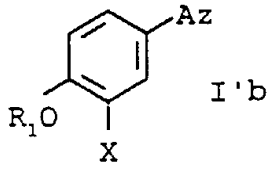
27. N－甲基－4′－甲氧基－3′－（3－硝基苯基）－〔1，1′－联苯〕－4－甲酰胺

28. 6－〔4－甲氧基－3－（5－苯并呋咱基）苯基〕咪唑并〔1，2－a〕吡啶

式I的化合物适合用以下步骤来制备：使式I′ a或I′ b的化合物

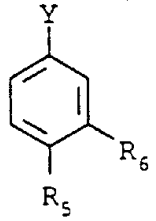


I'a

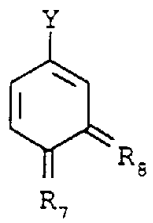


I'b

式中，X为卤素（优选溴）或离去基团，例如含锡或硼的基团（优选－B（OH）$_2$），R_1，W和Az为上述式Ia和Ib定义，与所需的活化芳基，例如芳基卤化物或芳基含硼酸（boronic acid），例如式IIa或IIIa的化合物反应，



IIa



IIIa

式中，Y为卤素（优选溴）或离去基团，例如含锡或硼的基团（优选－B（OH）$_2$），R基础上式II和III定义；以及回收生成的本发明化合物，例如游离形式或酸加成盐形式的式Ia或Ib化合物。优选的是，X或Y中一个为卤素，例如溴，而另一个为离去基，例如－B（OH）$_2$。适合的反应条件可包括在以下一种或多种化合物存在下反应：亲核试剂，例如三芳基膦（优选三邻甲苯基膦或三－2－呋喃基膦）；碱，例如碳酸钠；溶剂，例如甲苯、乙腈或DMF；和/或适合的催化剂，例如钯催化剂。适合的反应温度为室温至溶剂的沸点，例如20－150℃、优选70－90℃。

新型的中间体，特别是式I′a和I′b的化合物包括在本发明的范围内。式I′a和I′b的化合物例如可通过4－烷氧基含硼酸衍生物与适合的取代卤代芳族体系之间的Suzuki或Stille类型的偶联反应来制备，或者由4－卤代吡啶和相应的格利雅试剂来制备，例如通过4－溴吡啶与式$R_1O-C_6H_4-MgBr$化合物（其中R_1规定如上）在适合的催化剂例如镍催化剂存在下反应制得4－芳基吡啶，它然后再卤化，例如与Br_2反应，制得式I′a或I′b的化合物（其中X为卤素），任选进一步与一种或多种烷基金属试剂（例如烷基锂，例如丁基锂）反应，随后再与含硼酸烷基酯（例如含硼酸三乙酯）反应，制得式I′a或I′b的化合物，其中X为－B（OH）$_2$。类似地式IIa或IIb化合物可通过芳基卤化（例如溴化）来制备，任选随后用把卤素换成离去基（例如－B（OH）$_2$）。

实施例

实施例1：4－〔2－（甲氧基）联苯－5－基〕吡啶

a)4－（4－甲氧基苯基）吡啶

将4－溴苯甲醚（150g, 0.80mol）和镁（20g, 0.83mol）制备的4－甲氧基苯基溴化镁在干燥四氢呋喃（300ml）中的溶液过滤，冷却到－10℃，并在氩气下，在10℃下细心地加到双－（三苯基膦）氯化镍（II）（1.5g, 2.25mmol）和4－溴吡啶盐酸盐（65g, 0.334mol）于

干燥的四氢呋喃（ 300ml ）的搅拌混合物中。加入 50 % 格利雅试剂后，剧烈的放热反应开始，在随后的加入过程中，用冰－甲醇冷却浴将混合物的温度维持在 50 － 60 ℃之间。加完后，将混合物在 50 ℃下搅拌 60 分钟。在减压下蒸去溶剂得到残留物，用叔丁基甲基醚（ 500ml ）处理残留物，并用盐酸萃取（ 3 × 300ml, 5M ）。洗涤合并的萃取物（叔丁基甲基醚），碱化（ NaOH 水溶液）和用叔丁基甲基醚（ 4 × 300ml ）萃取。干燥合并的萃取物（ Na_2SO_4 ），并在减压下蒸去溶剂得到粗产物，使粗产物从叔丁基甲基醚－环己烷中重结晶进行纯化，得到 4 －（ 4 －甲氧基苯基）吡啶无色结晶固体，熔点 94 － 96 ℃。

b)4 －（ 3 －溴－ 4 －甲氧基苯基）吡啶

将溴（ 26.0g, 163mmol)加到 4 －（ 4 －甲氧基苯基)吡啶（ 13.6g, 73.5mmol ）于乙酸（ 500ml ）的搅拌溶液中，然后在 60 ℃下加热 72 小时。然后在减压下将混合物蒸发至干，用氨水（ 400ml, 6M ）处理残留物，再用乙酸乙酯（ 3 × 200ml ）萃取。干燥合并的萃取物（ Na_2SO_4 ），过滤，并在减压下蒸去溶剂，得到粗产物，用色谱法（硅胶， 95 % 叔丁基甲基醚/4.5 % 甲醇/0.5 % 氨水（ 25 % ））纯化残留物，然后从乙醚－环己烷中重结晶，得到 4 －（ 3 －溴－ 4 －甲氧基苯基）吡啶浅黄色结晶固体，熔点 82 － 84 ℃。

c)4 －〔 2 －（甲氧基）联苯－ 5 －基〕吡啶

将 4 －（ 3 －溴－ 4 －甲氧基苯基）吡啶（ 1.32g, 5mmol ）、苯基含硼酸（ 0.67g, 5.5mmol ）、三邻甲苯基膦（ 0.152g ,0.50mmol ）、乙酸钯（ II ）（ 0.056g, 0.25mmol ）、碳酸钠（ 1.06g, 10mmol ）和水（ 10ml ）于二甲基甲酰胺（ 20ml ）中的搅拌混合物在 80 ℃下加热 3 小时。然后用水（ 100ml ）处理混合物，并用乙酸乙酯（ 3 × 80ml ）萃取。洗涤合并的萃取物（饱和 NaCl 溶液），干燥（ Na_2SO_4 ），过滤和在减压下蒸去溶剂，得到粗产物，用色谱法（硅胶， 98 % 乙酸乙酯/1.8 % 乙醇/0.2 % 氨水（ 25 % ））纯化粗产物，得到 4 －〔 4 －甲氧基－ 3 －（苯基）苯基〕吡啶碱。将该碱溶于乙醚（ 5ml ）中，用甲醇 HCl（过量）处理，在减压下蒸干，从异丙醇－乙醚中重结晶，得到 4 －〔 2 －甲氧基－（ 1， 1 －联苯）－ 5 －基〕吡啶盐酸盐浅黄色结晶固体，熔

点 180 - 200 ℃，有以下物理特性:

^{1}H-NMR (δ DMSO-d_6): 3.89 (s, 3H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.1 Hz, J = 7.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.3 Hz, 1H), 8.2 宽 s, 1H), 8.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H) 和 8.83 (d, J = 6.0 Hz, 2H).

实施例 2： 4 -〔 2 -（甲氧基）- 3′ -（硝基）联苯- 5 -基〕吡啶

该化合物用类似实施例 1 的方法，使用 3 -（硝基- 苯基含硼酸代替苯基含硼酸来制备，得到标题化合物，熔点 145 - 150 ℃。

实施例 3： 4 -〔 2 -（甲氧基）- 3′ -（三氟甲基）联苯- 5 -基〕吡啶

该化合物用类似实施例 1 的方法，使用 3 -（三氟甲基）苯基含硼酸代替苯基含硼酸来制备，得到标题化合物盐酸盐，熔点 103 - 106 ℃。

实施例 4： 4 -〔 2 -（甲氧基）- 3′， 4′ -（亚丙基）联苯〕吡啶

a)二氢化茚基- 5 -含硼酸

将正丁基锂于己烷的溶液（ 13.2ml, 1.6M, 21mmol ）在 - 75 ℃下，在氩气氛下加到 5 -溴- 二氢化茚（ 1.06g, 4mmol ）于干燥四氢呋喃（ 30ml ）的搅拌溶液中。将混合物在 - 65 ℃下搅拌 30 分钟，然后用含硼酸三乙酯（ 3.07g, 21mmol ）处理，在 - 50 ℃下搅拌 60 分钟。将生成的混合物加热到 0 ℃，然后用氯化铵饱和水溶液（ 60ml ）处理，用乙酸乙酯（ 2 × 80ml ）萃取。干燥合并的萃取物（ Na_2SO_4 ），过滤和在减压下蒸去溶剂，得到粗产物，用色谱法（硅胶， 50 % 乙酸乙酯于己烷中）纯化粗产物，从乙酸乙酯- 己烷中重结晶，得到二氢化茚- 5 -含硼酸无色结晶固体。

b)4 -〔 2 -（甲氧基）- 3′， 4′ -（亚丙基）联苯〕吡啶

使用实施例 1c)描述的步骤，但使用二氢化茚- 5 -含硼酸代替苯基

含硼酸来生产粗产物，用色谱法（硅胶， 98 % 乙酸乙酯/1.8 % 乙醇/0.2 % 氨水（ 25 % ））纯化粗产物，得到 4 - 〔 2 - （甲氧基） - 3′， 4′ - （亚丙基）联苯〕吡啶碱。将该碱溶于丙酮（ 5ml ）中，用甲醇 HCl （过量）处理，在减压下蒸干并从异丙醇 - 乙醚中重结晶，得到 4 - 〔 2 - （甲氧基） - 3′， 4′ - （亚丙基）联苯〕吡啶盐酸盐浅黄色结晶固体，熔点 185 - 205 ℃，有以下物理特性:

^{1}H-NMR (δ DMSO-d_6): 2.06 (m, 2H), 2.91 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 6.0 Hz, 2H) 和 8.86 (d, J = 6.0 Hz, 2H).

实施例 5： 4 - 〔 4 - 甲氧基 - 3 - （ 5 - 苯并呋喃基）苯基〕吡啶

a)4 - （ 5 - 苯并呋喃基）苯基含硼酸

使用实施例 1c)中描述的步骤，但使用 5 - 溴苯并呋喃代替 4 - （ 3 - 溴 - 4 - 甲氧基苯基）吡啶来生产粗产物，通过从乙酸乙酯 - 己烷中重结晶来纯化粗产物，得到 4 - （ 5 - 苯并呋喃基）苯基含硼酸米黄色结晶固体，熔点>300 ℃，有以下物理特性:

^{1}H-NMR (δ DMSO-d_6 + D_2O): 3.66 (s, 3H), 7.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 和 8.37 (s, 1H).

b)4 - 〔 4 - 甲氧基 - 3 - （ 5 - 苯并呋喃基）苯基〕吡啶

使用实施例 1c)中描述的步骤，但使用 4 - （ 5 - 苯并呋喃基）苯基含硼酸代替苯基含硼酸来生产粗产物，用色谱法（硅胶， 98 % 乙酸乙酯/1.8 % 乙醇/0.2 % 氨水（ 25 % ））纯化粗产物，并从乙酸乙酯 - 己烷中重结晶，得到 4 - 〔 4 - 甲氧基 - 3 - （ 5 - 苯并呋喃基）苯基〕吡啶米黄色结晶固体，熔点 187 - 192 ℃。

实施例 6： 4 - 〔 2 - 甲氧基 - 3′ - 氰基 - （ 1， 1′ - 联苯） - 5 - 基〕吡啶

a)2 - 甲氧基 - 5 - （ 4 - 吡啶基）苯基含硼酸

将正丁基锂于己烷的溶液（ 1.7ml, 2.5M, 4.25mmol ）在 - 85 ℃下，

在氩气氛下加到 4 - (3 - 溴 - 4 - 甲氧基苯基)吡啶(实施例 1b; 1.06g, 4mmol) 和含硼酸三乙酯 (0.62g, 4.2mmol) 于干燥四氢呋喃 (20ml) 的搅拌溶液中。将混合物在 - 80 ℃下搅拌 15 分钟，然后用氯化铵饱和水溶液 (60ml) 处理和用乙酸乙酯 (2 × 80ml) 萃取。干燥合并的萃取物 (Na_2SO_4)，过滤和在减压下蒸去溶剂，得到粗产物，通过从乙酸乙酯 - 己烷中重结晶来纯化粗产物，得到 2 - 甲氧基 - 5 - (吡啶 - 4 - 基) 苯基含硼酸米黄色结晶固体，熔点 194 - 200 ℃，有以下物理特性:

^{1}H-NMR (δ DMSO-d_6): 3.88 (s, 3H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H) 和 8.60 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

b)4 - 〔 2 - (甲氧基) - 3′ - (氰基) 联苯 - 5 - 基〕吡啶

将 3 - 溴苯腈 (0.91g, 5.0mmol)、2 - 甲氧基 - 5 - (吡啶 - 4 - 基) 苯基含硼酸 (0.50g, 2.3mmol)、三邻甲苯基膦 (0.152g, 0.50mmol) 乙酸钯 (II) (0.056g, 0.25mmol)、碳酸钠 (1.59g, 15mmol) 和水 (15ml) 于二甲基甲酰胺 (46ml) 的搅拌溶液在 80 ℃下加热 5 小时。然后用水 (100ml)处理混合物，用乙酸乙酯 (3 × 80ml) 萃取。干燥合并的萃取物 (Na_2SO_4)，过滤和在减压下蒸去溶剂，得到粗产物，用色谱法 (硅胶，乙酸乙酯) 纯化粗产物，得到 4 - 〔 4 - 甲氧基 - 3 - (苯基) 苯基〕吡啶碱。将该碱溶于乙醚 (5ml) 中，用甲醇 HCl (过量) 处理，在减压下蒸干并从乙醇 - 乙醚中重结晶，得到 4 - 〔 2 - 甲氧基 - 3′ - 氰基 - 联苯 - 5 - 基〕吡啶盐酸盐浅黄色结晶固体，熔点 142 - 150 ℃。

按类似的方法，使用适合的芳基溴化物制备以下化合物:

实施例 7: 4 - 〔 2 - (甲氧基) - 3′ - (氯) 联苯 - 5 - 基〕吡啶盐酸盐，熔点 156 - 210 ℃。

实施例 8: 4 - 〔 2 - (甲氧基) - 3′，4′ - (亚甲二氧基) 联苯 - 5 - 基〕吡啶，熔点 168 - 171 ℃。

实施例 9: 4 - 〔 2 - (甲氧基) - 3′ - (苯氧基) 联苯 - 5 - 基〕吡啶盐酸盐，熔点 184 - 204 ℃。

实施例 10： 4 －〔 2 －（甲氧基）－ 4′ －（苯氧基）联苯－ 5 －基〕吡啶盐酸盐，熔点 173 － 218 ℃。

实施例 11： 4 －〔 2 －（甲氧基）－ 3′ －（氯）－ 4′ －（氟）联苯－ 5 －基〕吡啶盐酸盐，熔点 115 ℃。

用类似的方法制备有苯甲酰胺或苯基羧基代替吡啶基的式 I 化合物。

实施例 12： 4′ －甲氧基－ 3′ －（苯并呋喃－ 5 －基）－〔 1，1′ －联苯〕－ 4 －甲酰胺

a)4′ －甲氧基－〔 1， 1′ －联苯〕－ 4 －羧酸乙酯

将 4 －溴苯甲酸乙酯（ 23.6g, 103mmol ）、 4 －甲氧基苯基含硼酸（ 15.6g, 103mmol ）、四（三苯基膦）钯（ 0 ）（ 2.0g, 1.73mmol ）和粉末氟化铯（ 30.0g, 200mmol ）于 1， 2 －二甲氧基乙烷（ 300ml ）的搅拌混合物在 85 ℃下加热 3 小时。然后用水（ 500ml ）处理混合物，用乙酸乙酯（ 3 × 100ml ）萃取。洗涤合并的萃取物（饱和 NaCl 溶液），干燥（ Na_2SO_4 ），过滤和在减压下蒸去溶剂，得到粗产物，用色谱法（硅胶， 5 % 乙酸乙酯/95 % 环己烷）纯化粗产物，得到 4′ －甲氧基－〔 1，1′ －联苯〕－ 4 －羧酸乙酯无色结晶固体，熔点 103 － 104 ℃。

按类似的方法，使用适合的溴苯甲酸酯和芳基含硼酸来制备以下的化合物:

4′ －甲氧基－〔 1， 1′ －联苯〕－ 3 －羧酸乙酯。

4′ －甲氧基－ 3 －甲基－〔 1， 1′ －联苯〕－ 3 －羧酸乙酯。

b)3′ －溴－ 4′ －甲氧基－〔 1， 1′ －联苯〕－ 4 －羧酸乙酯

将溴（ 14.6g, 91.3mmol ）于四氯化碳（ 100ml ）的溶液加到 4′ －甲氧基－〔 1， 1′ －联苯〕－ 4 －羧酸乙酯（ 23.4g, 91.3mmol ）和硅胶（ 100g, 粒度 0.040 － 0.063mm, Merck 1.09385 ）于四氯化碳（ 350ml ）的搅拌溶液中。将混合物在 20 ℃下搅拌 4 小时后，过滤除去硅胶。用碳酸氢钠水溶液（ 200ml, 1M ）洗涤滤液，然后用硫代硫酸钠水溶液（ 50ml, 2M ）洗涤，干燥（ Na_2SO_4 ），过滤和在减压下蒸干，得到粗产物，使粗产物从乙醚－环己烷中重结晶，得到 3′ －溴－ 4′ －甲氧基－〔 1， 1′ －联苯〕－ 4 －羧酸乙酯无色结晶固体，熔点 114

- 115 ℃。

按类似的方法，使用适合的酯来制备以下化合物:

3′ - 溴 - 4′ - 甲氧基 - 〔1，1′ - 联苯〕 - 3 - 羧酸乙酯，熔点 88 - 90 ℃，

3′ - 溴 - 4′ - 甲氧基 - 3 - 甲基 - 〔1，1′ - 联苯〕 - 4 - 羧酸乙酯，熔点 84 - 87 ℃。

c)3′ - 溴 - 4′ - 甲氧基 - 〔1，1′ - 联苯〕 - 4 - 羧酸

将 3′ - 溴 - 4′ - 甲氧基 - 〔1，1′ - 联苯〕 - 4 - 羧酸乙酯（28.8g, 86mmol）和氢氧化钠水溶液（35ml, 2M）于乙醇（690ml）的搅拌混合物在 90 ℃下加热 2 小时。然后用盐酸（200ml, 1.0M）酸化冷却的混合物，过滤出生成的沉淀并干燥，得到 3′ - 溴 - 4′ - 甲氧基 - 〔1，1′ - 联苯〕 - 4 - 羧酸无色结晶固体。

d)3′ - 溴 - 4′ - 甲氧基 - 〔1，1′ - 联苯〕 - 4 - 羧酸 2，2 - 二甲基丙酯

用草酰氯（11.0ml, 126mmol）在 20 ℃下处理 3′ - 溴 - 4′ - 甲氧基 - 〔1，1′ - 联苯〕 - 4 - 羧酸（19.2g, 62.5mmol）和二甲基甲酰胺（0.1ml）于甲苯（200ml）的搅拌混合物。然后将混合物在 50 ℃下加热 1 小时，在减压下蒸干。将生成的粗酰氯溶于干燥四氢呋喃（250ml），并滴加到叔丁酸锂于四氢呋喃的搅拌溶液中（在 20 ℃下将 32.5ml 正丁基锂缓慢加到 23.5ml 干燥丁醇于 200ml 干燥四氢呋喃的溶液中制备的）。将混合物再搅拌 2 小时，然后用氯化铵饱和水溶液（400ml）处理，用叔丁基乙基醚（2 × 300ml）萃取。干燥合并的萃取物（Na_2SO_4），过滤并在减压下蒸去溶剂，得到粗产物，用色谱法（硅酸，20 % 乙酸乙酯于环己烷中）纯化粗产物，从叔丁基乙基醚 - 己烷中重结晶，得到 3′ - 溴 - 4′ - 甲氧基 - 〔1，1′ - 联苯〕 - 4 - 羧酸 2，2 - 二甲基丙酯无色结晶固体。

e)4 - （3 - 溴 - 4 - 甲氧基苯基）苯甲酰胺

使用实施例 1b)的步骤，但用 4 - （4 - 甲氧基苯基）苯甲酰胺代替 4 - （4 - 甲氧基苯基）吡啶来生产 4 - （3 - 溴 - 4 - 甲氧基苯基）苯甲酰胺米黄色结晶固体，熔点 246 - 250 ℃。

f)4′－甲氧基－3′－(苯并呋喃－5－基)－〔1，1′－联苯〕－4－甲酰胺

使用实施例5b)的步骤，但用4－(3－溴－4－甲氧基苯基)苯甲酰胺代替4－(3－溴－4－甲氧基苯基)吡啶来生产粗产物，用色谱法(硅胶，乙酸乙酯)纯化粗产物，从乙醇－乙酸乙酯中重结晶，得到标题化合物米黄色结晶固体，熔点235－255℃。

实施例13：4′－甲氧基－3′－(3－硝基苯基)－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸乙酯

将3′－溴－4′－甲氧基－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸乙酯(26.6g, 79.3mmol)、3－硝基苯基含硼酸(21.2g, 127mmol)、三邻甲苯基膦(2.51g, 8.26mmol)乙酸钯(II)(0.91g, 4.05mmol)碳酸钾(21.9g, 159mmol)和水(100ml)于二甲基甲酰胺(400ml)的搅拌混合物在60℃下加热2小时。然后用水(1000ml)处理混合物，用乙酸乙酯(3×200ml)萃取。干燥合并的萃取物(Na_2SO_4)，过滤和在减压下蒸去溶剂，得到粗产物，用色谱法(硅胶，10％乙酸乙酯于环己烷中)纯化粗产物，得到4′－甲氧基－3′－(3－硝基苯基)－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸乙酯无色结晶固体，熔点106－108℃。

按类似的方法，用适合的溴苯甲酸酯和芳基含硼酸来制备以下化合物:

实施例14：4′－甲氧基－3′－(3－硝基苯基)－〔1，1′－联苯〕－3－羧酸乙酯，熔点87－89℃。

实施例15：4′－甲氧基－3－甲基－3′－(3－硝基苯基)－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸乙酯，熔点88－90℃。

实施例16：3′－(5－苯并呋喃基)－4′－甲氧基－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸乙酯，熔点。

实施例17：3′－(5－苯并呋喃基)－4′－甲氧基－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸2，2－二甲基丙酯，熔点131－136℃。

实施例18：3′－(5－苯并呋喃基)－4′－甲氧基－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸

将4′－甲氧基－3′－（3－硝基苯基）－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸乙酯（1.88g, 5mmol）和氢氧化钠水溶液（20ml, 2M）于乙醇（30ml）的搅拌混合物在90℃下加热3小时。然后用盐酸（100ml, 1.0M）酸化冷却的混合物。过滤出生成的沉淀并干燥，得到4′－甲氧基－3′－（3－硝基苯基）－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸无色结晶固体，熔点270－274℃。

按类似的方法，用适合的酯来制备以下的化合物：

实施例19：4′－甲氧基－3′－（3－硝基苯基）－〔1，1′－联苯〕－3－羧酸，熔点223－228℃。

实施例20：4′－甲氧基－3－甲基－3′－（3－硝基苯基）－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸，熔点278－281℃。

实施例21：3′－（5－苯并呋喃基）－4′－甲氧基－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸，熔点>300℃。

实施例22：4′－甲氧基－3′－（3－氯苯基）－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸，熔点250－252℃。

实施例23：4′－甲氧基－3′－（3－氰基苯基）－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸，熔点280－285℃。

实施例24：4′－甲氧基－3′－（3－硝基苯基）－〔1，1′－联苯〕－4－甲酰胺

将三甲基铝于甲苯的溶液（10ml, 2.0M）在5℃、氩气下，在30分钟内加到氯化铵（1.07g, 20mmol）于甲苯（20ml）的搅拌悬浮液中。将混合物在20℃下搅拌2小时，用4′－甲氧基－3′－（3－硝基苯基）－〔1，1′－联苯〕－4－羧酸乙酯（1.65g, 4.3mmol）于甲苯（40ml）的溶液处理，并在60℃下搅拌18小时。用盐酸（50ml, 0.5M）洗涤冷却的混合物，随后用氯化钠饱和水溶液（50ml）洗涤，干燥（Na_2SO_4），过滤和在减压下蒸去溶剂，得到粗产物，通过从乙酸乙酯－叔丁基乙基醚中重结晶来纯化粗产物，得到4′－甲氧基－3′－（3－硝基苯基）－〔1，1′－联苯〕－4－甲酰胺无色结晶固体，熔点201－205℃。

按类似的方法，用适合的酯来制备以下化合物：

实施例 25： 4′ －甲氧基－ 3′ －（ 3 －硝基苯基）－〔 1， 1′ －联苯〕－ 3 －甲酰胺，熔点 118 － 120 ℃。

实施例 26： 4′ －甲氧基－ 3 －甲基－ 3′ －（ 3 －硝基苯基）－〔 1， 1′ －联苯〕－ 4 －甲酰胺，熔点 179 － 184 ℃。

实施例 27： N －甲基－ 4′ －甲氧基－ 3′ －（ 3 －硝基苯基）－〔 1， 1′ －联苯〕－ 4 －甲酰胺

使用实施例 24 中描述的步骤，但用甲胺盐酸盐代替氯化铵来生产粗产物，用色谱法（硅胶， 50 % 乙酸乙酯于环己烷中）纯化粗产物，并从四氢呋喃－环己烷中重结晶，得到 N －甲基－ 4′ －甲氧基－ 3′ －（ 3 －硝基苯基）－〔 1， 1′ －联苯〕－ 4 －甲酰胺浅黄色结晶固体，熔点 171 － 172 ℃。

代表性的咪唑并吡啶化合物制备如下。

实施例 28： 6 －〔 4 －甲氧基－ 3 －（ 5 －苯并呋喃基）苯基〕咪唑并〔 1， 2 － a〕吡啶

a)5 －（ 2 －羟基苯基）苯并呋喃

将 5 －溴苯并呋喃（ 11.94g, 60mmol ）、 2 －羟基苯基含硼酸（ 9.10g, 66mmol ）、三邻甲苯基膦（ 1.82g, 6mmol ）、乙酸钯（ II ）（ 0.672g, 3mmol ）、碳酸钾（ 12.4g, 90mmol ）和水（ 90ml ）于二甲基甲酰胺（ 180ml ）的搅拌混合物在 80 ℃下，在氩气氛下加热 30 分钟。然后用水（ 300ml ）洗涤混合物，用乙酸乙酯（ 3 × 100ml ）萃取。洗涤合并的萃取物（ NaCl 饱和水溶液），干燥（ Na_2SO_4 ），过滤和在减压下蒸去溶剂，得到粗产物，用色谱法（硅胶， 20 % － 100 % 乙酸乙酯于环己烷中）纯化粗产物，并从乙酸乙酯－己烷中重结晶，得到 5 －（ 2 －羟基苯基）苯并呋喃浅黄色结晶固体，熔点 166 － 169 ℃。

b)5 －（ 3 －溴－ 5 －羟基苯基）苯并呋喃

将 5 －（ 2 －羟基苯基）苯并呋喃（ 11.2g, 52.8mmol ）和四丁基三溴化铵（ 25.5g, 52.8mmol ）于二氯甲烷（ 530ml ）的搅拌混合物在 18 ℃下搅拌 18 小时。在减压下蒸去溶剂，得到残留物，用水（ 300ml ）处理残留物，用乙酸乙酯萃取（ 3 × 100ml ）。洗涤合并的萃取物（ NaCl 饱和水溶液），干燥（ Na_2SO_4 ），过滤和在减压下蒸去溶剂，得到粗产

物，通过从乙酸乙酯－己烷中重结晶来纯化粗产物，得到 5 －（ 3 －溴－ 5 －羟基苯基）苯并呋咱浅黄色结晶固体，熔点 179 － 181 ℃。

c)5 －（ 3 －溴－ 5 －甲氧基苯基）苯并呋咱

将 5 －（ 3 －溴－ 5 －羟基苯基）苯并呋咱（ 8.70g, 30mmol ）、碳酸钾（ 14.42g, 90mmol ）和甲基碘（ 2.83ml, 45mmol ）于二甲基甲酰胺（ 100ml ）的搅拌混合物在 18 ℃下搅拌 16 小时。然后用水（ 600ml ）处理混合物，用乙酸乙酯（ 3 × 150ml ）萃取。洗涤合并的萃取物（ NaCl 饱和水溶液），干燥（ Na_2SO_4 ），过滤和在减压下蒸去溶剂，得到粗产物，通过从叔丁基甲基醚－己烷中重结晶来纯化粗产物，得到 5 －（ 3 －溴－ 5 －甲氧基苯基）苯并呋咱米黄色结晶固体，熔点 135 － 137 ℃。

d)6 －（三甲基甲锡烷基）咪唑并〔 1， 2 － a 〕吡啶

将 6 －溴咪唑并〔 1， 2 － a 〕吡啶（ 2.36g, 12mmol ）、六甲基二锡（ 5.0g, 15.3mmol ）、三苯基膦（ 496mg, 1.89mmol ）和双（二亚苄基丙酮）钯（ 0 ）（ 270mg, 0.47mmol ）于甲苯（ 120ml ）的搅拌混合物在 118 ℃、氩气下加热 6 小时。然后用氟化钾水溶液（ 300ml, 0.50M ）处理混合物，用甲苯（ 3 × 50ml ）萃取。干燥合并的萃取物（ Na_2SO_4 ），过滤和在减压下蒸去溶剂，得到粗产物，用色谱法（硅胶，50 % 乙酸乙酯于环己烷中）纯化粗产物，得到 6 －（三甲基甲锡烷基）咪唑并〔 1， 2 － a 〕吡啶无色油。

e)6 －〔 4 －甲氧基－ 3 －（ 5 －苯并呋咱基）苯基〕咪唑并〔 1， 2 － a 〕吡啶

将 5 －（ 3 －溴－ 5 －甲氧基苯基）苯并呋咱（ 2.44g, 8mmol ）、6 －（三甲基甲锡烷基）咪唑并〔 1， 2 － a 〕吡啶（ 2.2g, 7.9mmol ）、三苯基膦（ 336mg, 1.28mmol ）和双（二亚苄基丙酮）钯（ 0 ）（ 186mg, 0.32mmol ）于二甲基甲酰胺（ 60ml ）的搅拌混合物在 125 ℃、氩气下加热 36 小时。在减压下蒸去溶剂，得到粗产物，用色谱法（硅胶， 95 % 乙酸乙酯/4.5 % 乙醇/0.5 % 氨水（ 25 % ））纯化粗产物，并从乙酸乙酯－叔丁基甲基醚中重结晶，得到 6 －〔 4 －甲氧基－ 3 －（ 5 －苯并呋咱基）苯基〕咪唑并〔 1， 2 － a 〕吡啶浅黄色结晶固体，熔点 190 － 196 ℃。

如下所述，如上定义游离形式或药用酸加成盐形式的“本发明试剂”，特别是例如式 Ia 或 Ib 的“本发明试剂”具有药理学活性，用作药物，例如治疗用药物，用于治疗各种疾病和情况。

特别是，“本发明试剂”具有环状核苷酸磷酸二酯酶（ PDE ）同工酶抑制活性，对 4 型同工酶选择性的抑制活性。

“本发明试剂”具有抗炎症、抗气道过度反应性和支气管扩张性质。它们还具有免疫抑制、 TNFα 分泌抑制和其他药理学活性，如可用以下例子按标准试验方法证明的。

A. PDE4 抑制： 重组 PDE4A 、 PDE4B 、 PDE4C 和 PDE4D 同工酶抑制试验

克隆和表达： 四种同工酶，人体 PDE4A （如 Sullivan 等，细胞信号， 1994， 6： 792 - 812 所述）、鼠 PDE4B （如 Colicelli 等，美国科学院报告集， 1989， 86： 3599 - 3903 所述）、人体 PDE4C （如 Engels 等， FEBS 通讯， 1995， 358： 305 - 310 所述）和人体 PDE4D （如 Baecker 等，基因， 1994， 138： 253 - 256 所述）的 PDE4 cDNA 编码在缺少野生型酵母 PDE 基因的酿酒酵母菌株的 pep4 位被克隆到染色体外的酵母表达媒介（ PDE4C 、 PDE4D ）或综合的酵母表达媒介（ PDE4A 、 PDE4B ； 单复制）。表达 PDE4 同工酶的酵母菌株在 1l 培养液中在 30 ℃下生长，造粒和冷冻，一直到均化。

均化： 将造粒的酵母（ 5ml ）悬浮在 50ml 缓冲液中（ 10mM 三羟基甲基氨基甲烷、 1mM 乙二胺－四乙酸、各中 1mg/ml 亮肽素和胃酶抑素、 175mg/ml 苯基甲基磺酰氟、 1mM 二硫苏糖醇，用 HCl 使 pH 值为 7.4 ）。离心分离后，将用缓冲液洗涤的 15g 玻璃球（ 425 - 600mm ，酸洗，希格玛化学公司）加到颗粒中。将 1ml 缓冲液和 60mg 胆酰氨丙烷磺酸加到该悬浮液中，将悬浮液在 4 ℃下剧烈搅拌 4 小时。酵母细胞破裂，正如用显微镜（相差光学显微镜）观测到的，作暗色细胞，大于 30 %（通常大于 50 %）破裂。将悬浮液转移到粗玻璃漏斗中，用吸滤法收集均化物，用总计 15ml 缓冲液洗涤玻璃球。通过离心分离（ 2000xg, 10 分钟， 4 ℃）从细胞溶质中分离出细胞碎片。将颗粒再次悬浮在 15ml 缓冲液中，与细胞溶质一起测试 PDE 活性。

PDE 试验：试验方案基于 Thompson 等 (Adv. Second Messenger Phosphoprotein Res. 1979, 10:69 - 92)描述的两步法和改进的 96 孔微滴板。简单地说，为了在试验中得到 10 - 30 % 的总底物水解，用均化缓冲液（见上述）稀释酶。开始反应时，将 25ml 稀释的酶加到 25ml 底物（〔 3H 〕- cAMP, 1.25mM, 740Bq ）和 75ml 抑制剂溶液（见下述）中。在 37 ℃下 30 分钟后，在热水浴（ 65 ℃， 5 分钟）中停止反应。将板在冰上冷却，在 37 ℃下用 25ml 5′ - 核苷酸酶（蛇毒， oiophaghus 汉纳，希格玛化学公司， 0.1mg/ml 水中）培养 10 分钟。通过顺序加入 30 %（体积） Dowex 1 × 2 浆液（乙酸酯形式）于 0.2 %（体积）乙酸中的等分样（ 100 + 50 + 50ml, 5 分钟间隔），从〔 3H 〕- 腺苷中分离出未反应的底物。用离心法（ 150xg, 5 分钟）使 Dowex 造粒。使用自动移液设备（ Hamilton Microlab 2200 ）将等分样上层清液转移到 96 孔固相闪烁板（ LumaPlate, Canberra Packard ），干燥（在 50 ℃下至少 4 小时）和计数（ Canberra Packard TopCount ）。

抑制剂：在二甲亚砜（ DMSO ）中制备抑制剂原液，并用水 DMSO 稀释到涉及 30 - 70 % 抑制范围的所选 7 个浓度。在整个试验中将 DMSO 的浓度保持在 50ml/ml 不变。

抑制参数的测定：出现半极大值抑制的浓度（ IC50 ）和剂量 - 反应曲线的斜率（ Hil（系数）由浓度 - 抑制曲线通过符合这两个参数对数方程的非线性最小二乘方法测定。结果表示为观测到半极大值抑制的抑制剂浓度的十进制负对数（ IC50 ）（以 mol/l 表示； pIC50 ）。评估了 95 % 置信区间，表示为 pL 和 pU（分别为置信区下限和上限的十进制负对数（。分析中排除在试验中引起可观测到沉淀的浓度。

在这一试验方法中“本发明试剂”主要抑制第 4 类 PDE 同工酶，对第 1， 2， 3 和 7 类有相当小的影响。在第 4 类 PDE 同工酶组内）即第 4 类 PDE A 至 D（，与第 4A 、 4B 和 4C PDE 同工酶相比，“本发明试剂”通常对抑制第 4D 类 PDE 同工酶有选择性。

B.抗炎症活性：甲酰基 - Met LeuPhe (f MLP)抑制嗜曙红细胞活化

在光泽精（ 25μM ）存在下，用 fMLP （ 1μM ）激发纯化的人体嗜曙红细胞（ 10^4/孔， 0.2ml HBSS ）。用对数方程，由剂量 - 反应曲线

测定氧化突发的抑制（测量化学发光的变化）。

在约 0.001 至 5μM 的浓度下，通常在低 nM 范围内，在试验方法 A 和 B 中，“本发明试剂”是活性的。

c.对过敏原引起的肺嗜曙红细胞增多的影响

Brown Norway 大鼠暴露到吸入的抗原（卵清蛋白，OA）中引起肺嗜曙红细胞增多，48 小时后达最大值。除了嗜曙红细胞数目外，通过嗜曙红细胞粒酶嗜曙红细胞过氧化酶（EPO）的酶活性还可评价这些细胞的活化状态。在这些实验中，试验了“本发明试剂”对肺嗜曙红细胞累积的抑制。

将卵清蛋白（10μg/ml）在混合器中与氢氧化铝（10mg/ml）混合（在冰上，1 小时），并将 B.百日咳疫苗（0.25ml/鼠腹膜内）皮下注射入雄 Brown Norway 鼠（约 200g）内。以后 15 至 21 天重复注射 OA 和辅剂。在 28 天，将致敏的动物限制在塑料管中，并用鼻暴露系数将它们在 OA 气溶胶（3.2mg/ml）中暴露 1 小时。48 小时后用苯巴比妥（250mg/kg 腹膜内）杀死动物。用 3 等分样（4ml）Hank 溶液（HBSS × 10，100ml；EDTA 100mM, 100ml; HEPES 1M, 10ml; 1L 水）灌洗肺，回收的细胞被混合，涂敷，空气干燥和染色，以区分细胞类型。细胞在油浸液（X1000）下鉴定和计数。最低 500 个细胞/涂片被计数，每类细胞的总和被计算。

在 OA 激发前 1 小时至激发后 24 小时将试验物气管内给药。

在未处理的动物中，OA 的激发在激发后 24 小时引起 BAL 液中所有类型细胞都增加。与未处理的对照组相比，“本发明试剂”以约 0.01 至 10mg/kg 剂量给药使 BAL 中的嗜曙红细胞数以剂量相关方式下降。其他白血球（巨噬细胞、中性白细胞）的细胞数也下降。

至于它们的抗炎症活性，它们对气道超反应性的影响以及有关 PDE 同工酶抑制，特别是作为选择的 IV 型抑制剂的全貌，“本发明试剂”适用于治疗特别是预防性治疗阻塞或炎症的气道疾病。例如长期间连续和有规则给药，“本发明试剂”适用于提供对支气管收缩复发或阻塞或炎症气道疾病产生的其他症状的提前预防或控制、改善或逆转这种疾病的基本状况。

至少它们的支气管收缩活性，“本发明试剂”用作支气管收缩药，例如用于治疗慢性或急性支气管收缩，例如用于阻塞或炎症气道疾病的症状治疗。

在整个发明说明书和权利要求书，与阻塞或炎症气道疾病有关的术语“治疗”因此应理解为包括治疗的预防法和症状法。

根据上述，本发明还提供

A.一种方法

a)用于治疗气道的过度反应性，

b)用于进行支气管扩张，特别是

c)用于治疗阻塞或炎症气道疾病，该法包括给所述的受治疗者有效数量的“本发明试剂”。

本发明适用的阻塞或炎症气道疾病包括哮喘、尘肺、慢性阻塞气道或肺疾病（ COAD 或 COPD ）以及成年人呼吸窘迫综合症（ ARDS ），以及对其他药物治疗例如阿司匹林或β －主动肌治疗引起的气道过度反应性恶化。

本发明适用于治疗无论什么类型或起源的哮喘，包括内在性哮喘，特别是外源性哮喘。它可适用于治疗过敏性（特应性的/IgE －媒介的）哮喘。它敢适用于治疗非特应性哮喘，例如包括支气管炎、实行引发和占有的哮喘、以下细菌感染引发的哮喘和其他非特应性哮喘。它还可适用于治疗喘鸣婴儿综合症（婴儿，初发哮喘）。

本发明适用于治疗无论什么类型或起源的尘肺，例如包括铝尘肺、炭肺、石棉肺、石末肺、驼鸟毛尘肺、铁尘肺、硅棉、烟屑肺和棉屑肺。

本发明适用于治疗包括慢性支气管炎、肺气肿或与此有关的呼吸困难在内的 COPD 或 COAD 。

本发明适用于治疗无论什么类型或起源的支气管炎，例如包括急性的、花生仁吸入性的、卡他性的、慢性的、格鲁布型的或痨病样的支气管炎等。

至于它们作为 TNF －α释放选择性抑制剂的活性，“本发明试剂‘还适用于降低或抑制 TNF －α释放，例如治疗包括 TNF －α释放或 TNF －α 释放起媒介作用的疾病或情况，例如包括不希望的过多或无调节的

TNF －α释放的病态的病原学疾病，特别是治疗恶病质或内病毒休克和治疗爱滋病〔参看 Sharief 等，炎症的介体， 1， 323 － 338 （ 1992 ）〕。

本发明的方法适用于治疗无论什么起源的病态 TNF －α释放或 TNF －α血清水平有关的恶病质，包括例如细菌、病毒或寄生、感染引起的恶病质或治疗体液或其他器官例如肾功能缺乏或变坏。例如它适用于治疗癌症、疟疾和 Vermal 恶病质，由垂体、甲状腺或胸腺机能障碍引起的恶病质以及尿毒症恶病质。它特别适用于治疗爱滋病有关的恶病质，即与 HIV 感染有关的感病质。

本发明的方法也适用于治疗败血症休克，例如细菌感染引起的休克疾病，例如毒性休克或内病毒休克。在这方面，应注意，本发明提供了一种治疗败血症休克的方法以及败血症症状或休克引起的疾病，例如 ARDS 。本发明的方法还适用于其他严重的急性炎症情况，例如严重灼伤、脑膜炎和肺炎。

本发明的方法还适用于治疗 HIV 感染引起的疾病，例如爱滋病，例如提前改善或控制这样的疾病。

至于有关抑制 PDE 同工酶和/或 TNFα释放抑制以及免疫抑制活性的全貌，“本发明试剂”还适合作免疫抑制剂，例如用于治疗自免疫疾病，特别是用于治疗其中包含炎症过程的自免疫疾病或它有炎症成分或属原学，或者适合作治疗炎症疾病的抗炎症剂，特别是治疗其中涉及自免疫反应的炎症疾病或者有自免疫成分或病原学的炎症疾病。

本发明适用的疾病的例子包括自免疫血液学疾病（例如溶血性贫血、再生障碍性贫血、纯红细胞贫血和自发性血小板减少症）、系统性红斑狼疮、多软骨炎、硬皮病、韦格纳肉芽肿病、皮肤肌炎、慢性活动性肺炎、重症肌无力、史蒂文斯－约翰逊综合症、自发性口炎性腹泻、自免疫发炎肠疾病（例如溃疡性结肠炎和节段性回肠炎）、内分泌眼病、格雷夫斯病、肉样瘤病、牙槽炎、慢性过度反应性肺炎、多发性硬化、主胆管硬变、青少年糖尿病（ I 型糖尿病）眼色素层炎（前的和后的）、干性角膜结膜炎、流行性角膜结膜炎、间质性肺纤维变性、关节病性牛皮癣和肾小球性肾炎（有肾病变综合症和没有肾病变综合症，例如包括自发的肾病变综合症或最低程度肾病变），以及炎症和/或过多增生皮肤

疾病，例如特应性皮炎牛皮癣、天疱疮，特别是接触性牛皮癣，例如过敏接触性牛皮癣。

“本发明试剂”特别适用于治疗关节炎，以及其他风湿性或炎症疾病，特别是治疗类风湿性关节炎。

作为免疫抑制剂，“本发明试剂”还适用于防止移植排斥，例如维持同种异体器官移植等，例如有关肾、肝、肺、心、心肺、肠、骨髓、皮肤或角膜移植。

至于它们的抗炎症活性，特别是关于抑制嗜曙红细胞活化，“本发明试剂”还适用于治疗曙红细胞有关的紊乱，例如嗜曙红细胞增多，特别是与嗜曙红细胞有关的气道紊乱（例如肺组织的病态嗜曙红细胞浸润），包括嗜曙红细胞过多，因为它影响气道和/或肺，例如吕弗勒综合症、嗜曙红细胞肺炎、寄生（特别是后生动物门）侵扰（包括热带嗜曙红细胞增多）、支气管肺曲霉病、多动脉炎结（包括 Chrug-Strauss 综合症）、嗜曙红细胞肉芽瘤引起的或伴随的与嗜曙红细胞有关的气道紊乱以及由药物反应引起的与嗜曙红细胞有关的气道紊乱。

至于与抑制 PDE 同工酶有关的全貌，特别是作为选择的 LV 型抑制剂的全貌，“本发明试剂”还适合作 IV 型 PDE 抑制剂，例如用于治疗与组织钙缺乏有关的疾病，特别是涉及钙缺乏的骨和关节退化疾病，特别是骨质疏松。在这方面，它们还适用于治疗过敏性炎症疾病，例如鼻炎、结膜炎、特应性皮炎、荨麻疹和胃肠变应性；用作血管舒张药，例如用于治疗咽峡炎、高血压、充血性血脏衰竭和多梗塞疾呆，以及用于治疗其他疾病，其中表现出 PDE IV 抑制，例如削弱的认别功能表征的抑制、疾病，包括阿尔茨海默病、帕金森病和突然发作。

至于它们与免疫抑制和/或抗炎症药物增效相互作用的能力，“本发明试剂”还适用作共治疗剂，与这样的药物一起使用，例如作为这些药物治疗活性的增效剂，或者作为减少这些药物的剂量或可能的副作用的手段。“本发明试剂”适合与它共同给药的药物例如包括环肽、环肽脂或大环内酯免疫抑制药或抗炎症药，例如属于环孢菌素类的药物，例如环孢菌素 A 或 G、药物 tacrolimus（也称为 FK506）、子囊霉素和雷怕霉素及其各种已知的同族化合物和衍生物，以及糖皮质炎甾醇药。这

样的共治疗适合的疾病例如包括任何需要免疫抑制或抗炎症药治疗的疾病或情况，例如如上所述的疾病。特别是，“本发明试剂”适合用于上述的共治疗，例如适用于免疫抑制、抗炎症或抗哮喘治疗，例如达到节省环孢菌素（例如环孢菌素 A）、大环内酯或甾类化合物的效果。

根据上述，本发明还提供:

B.一种方法

a)用于降低或抑制 TNF－α释放，

b)用于抑制 PDE IV 同工酶活性，

c)进行免疫抑制，

d)用于治疗炎症疾病，或

e)用于治疗如上所述任何特定的疾病。

该法包括给所述的受治疗者有效数量的“本发明试剂”。

本发明还提供:

C.一种用作药物的“本发明试剂”，例如用于上述的任何方法或任何疾病和情况的治疗，例如在上述 A 或 B 定义。

当然，在实施本发明中使用的剂量例如随要治疗的特定疾病或情况变化，特别是随使用的“本发明试剂”、给药方式和所需的治疗变化。但是，一般来说，按约 0.01 至 2.0mg/kg 剂量口服给药可对上述疾病的治疗得到令人满意的结果。在较大的哺乳动物中，例如人类，所述的每日口服给药剂量因此在约 0.75 至 150mg 范围内，每日 1 次或分剂量 2－4 次或以持续释放形式给药。因此，口服给药的单位剂量形式适合含约 0.2－75 或 150mg，例如 0.2 或 2.0 至 50、75 或 100mg “本发明试剂”，与药用稀释剂或载体一起给药。

对于用于慢性或阻塞性气道疾病例如哮喘来说，“本发明试剂”也可通过吸入途径给药。同样，使用的剂量例如可随特定的疾病或情况、所用的特定“本发明试剂”、特定的给药方式（例如干粉吸入等）以及所需的效果而变化。但是，一般来说，所示的每日吸入剂量为约 2.5 至约 130.0μg/kg/日，例如约 13.0 至约 60.0μg/kg/日。对于较大的哺乳动物例如人类来说，所示的吸入给药的每日剂量，例如治疗哮喘的剂量将在约 0.2 至约 10.0mg，例如约 1 至约 5mg 范围内变化，每日可方便地一次给

药 2 次或 3 次给药。因此，每次给药的适合剂量为约 200μg 至约 3.3mg，给药至多每日三次，每次给药宜由干粉吸送设备给药 2 - 8 次喷入。

“本发明试剂”也可用任何其他适合的途径给药，例如用灌输，例如用于治疗内毒素休克；通过鼻给药，例如用于治疗鼻炎；通过眼给药，例如用于治疗眼的自免疫疾病；通过皮肤给药，即皮肤表面，例如用 于治疗皮肤病或牛皮癣；或通过直肠给药，例如通过灌肠或栓剂给药，例如用于治疗发炎的肠疾病。对于这样一些途径应用的适合剂量通常比口服给药所需的剂量低约 10 至 100 倍。

含有“本发明试剂”的药物组合物可用传统的稀释剂或赋形剂以及盖仑技术中已知的技术来制备，例如，口服剂量形式可包括片剂、胶囊等。皮肤给药的配方可为乳油、软膏、凝胶或皮表输送系统例如膏药形式，除了惰性稀释剂或载体外，还可适当含有增强皮肤渗透剂，正如本专业中已知的。

吸入给药的组合物可包括气溶剂或其他可雾化的配方以及可吸入的干粉配方（它可含有稀释剂或不含稀释剂），可用本专业已知的任何适合的干粉吸入系统给药。为了制备吸入用干粉，“本发明试剂”适合使用药用酸加成盐形式。所述的盐形式适用喷气或陶瓷磨研磨，得到可吸入的细分散粉末，例如粒度约 2 - 3μ 的粉末。至少 90 % 的材料的平均粒度适宜小于 7.8μ、更优选小于 4.8μ。为了确保得到适合于以干粉形式吸入给药的适合的均匀的颗粒产品，将预先与适合的可吸入载体介质例如乳糖混合的有效成分在降低条件下进行研磨可能是优选的。

根据上述，“本发明试剂”还提供一种含有“本发明试剂”和药用稀释剂或载体的药物组合物，例如用于上面定义任何方法。