

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 92105664.8

[51] Int.Cl⁵

C07D233 / 64

[43] 公开日 1993 年 2 月 10 日

[22]申请日 92.6.18

[30]优先权

[32]91.6.18 [33]GB [31]9113142.5

[32]91.12.5 [33]GB [31]9125924.2

[71]申请人 奥里翁-益蒂马股份公司

地址 芬兰埃斯波

[72]发明人 A·J·卡尔亚莱宁 M·L·瑟德瓦
尔 A·M·卡拉普达斯 R·O·
佩尔康宁 A·M·拉伊内
R·A·S·拉明陶斯塔
J·S·萨洛宁

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 王其源

A61K 31 / 415

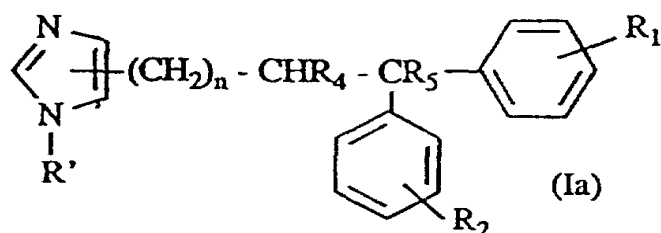
说明书页数: 59 附图页数:

[54]发明名称 新的选择性芳族酶抑制 4(5)-咪唑

[57]摘要

通式(I a)和(I b)的新型 4(5)-咪唑衍生物,其立体异构体和其无毒的可药用酸加成盐同其碳键酶抑制性能相比,呈现出选择性芳族酶抑制性能。本发明化合物对治疗雌激素依赖疾病(如乳腺癌或良性前列腺增生(BPH))是有价值的。

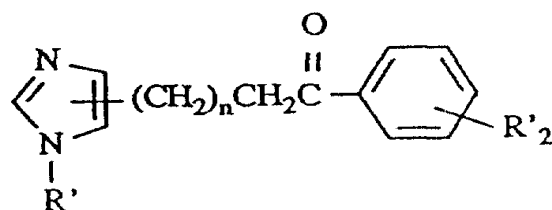
1. 一种制备一种化合物、其立体异构体或其无毒性可药用的酸加成盐的方法，该化合物为下面通式的取代咪唑：



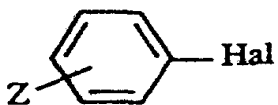
式中 R_1 是 CN ， R_2 是 H 、 CH_3 、 OCH_3 、 NO_2 、 NH_2 、 CN 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 或卤素； R^1 是 H 或



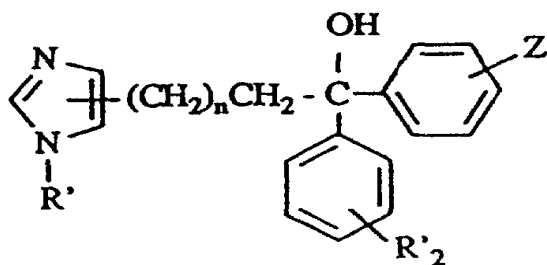
(式中 R_3 是 H 、 CH_3 或卤素)； R_4 是 H 而 R_5 是 H 或 R_4 和 R_5 一起形成一个键， n 是 1 或 2，该方法包括于合适的溶剂中在烷基锂或镁存在下使通式



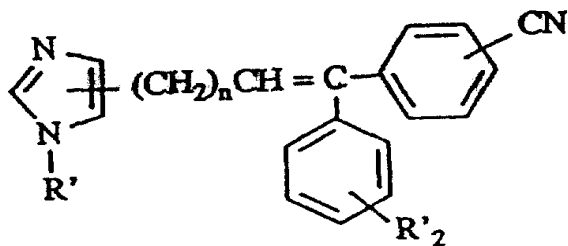
(式中 R' 是保护基， n 是 1 或 2，而 R'_2 是 H 、 CH_3 、 OCH_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 或卤素) 的酮与通式



(式中的 H a l 是卤素, 而 Z 是保护基) 的试剂反应, 得到通式

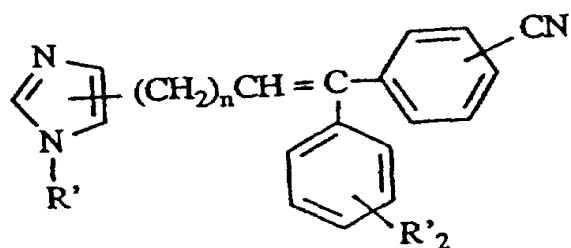


(式中 Z、R₂'、R' 和 n 定义如上) 的化合物, 将其再脱水得到通式 (I a) 的化合物, 即

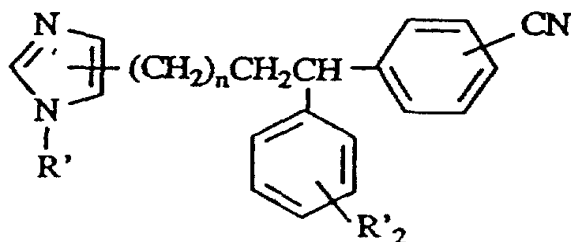


式中 R'、n 和 R₂' 定义如上。

2. 一种制备如权利要求 1 所定义化合物的方法, 该方法包括将通式

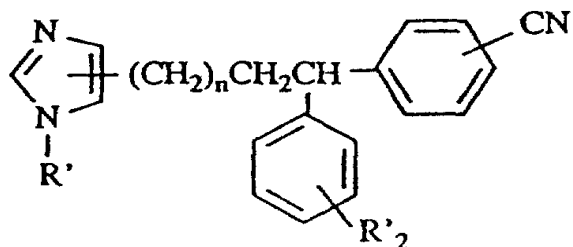


(式中 R' 是保护基, n 是 1 或 2, 而 R'_2 定义如权利要求 1) 的化合物氢化, 得到通式 (I a) 的化合物, 即

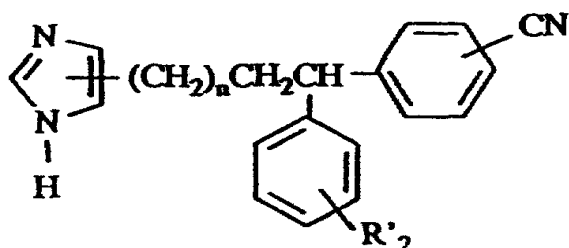


式中 R' 、 n 和 R'_2 定义如上。

3. 一种制备如权利要求 1 所定义化合物的方法, 该方法包括将通式

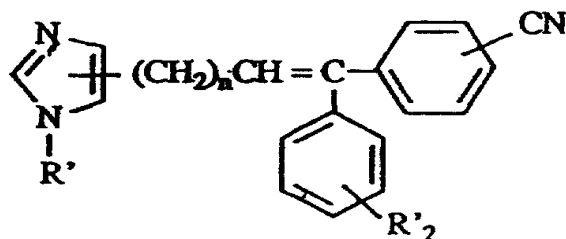


(式中 R^1 、 n 和 R_2^1 定义如权利要求 2) 的化合物在酸性介质中氢化, 得到通式 (I a) 的化合物, 即

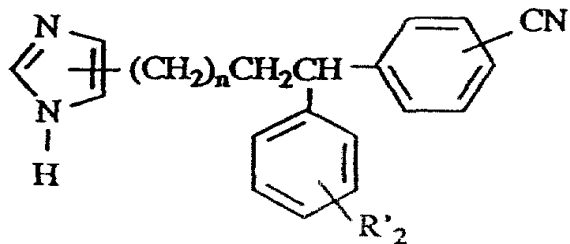


式中 n 和 R_2^1 定义如上。

4. 一种制备如权利要求 1 所定义化合物的方法, 该方法包括将通式

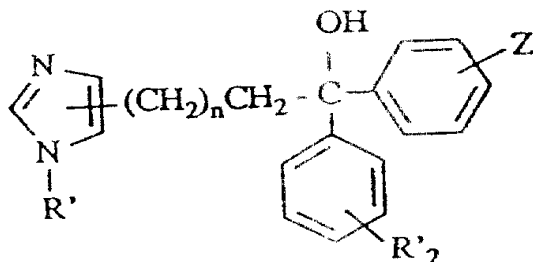


(式中 R^1 是保护基, n 是 1 或 2, 而 R_2^1 定义如权利要求 1) 的化合物氢化, 得到通式 (I a) 的化合物, 即

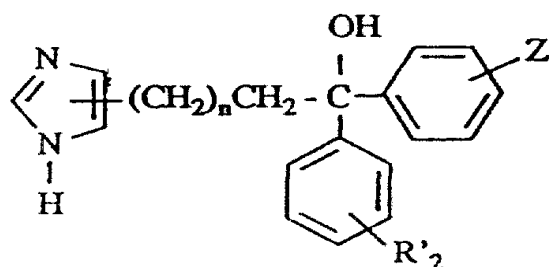


式中 R'_2 和 n 定义如上。

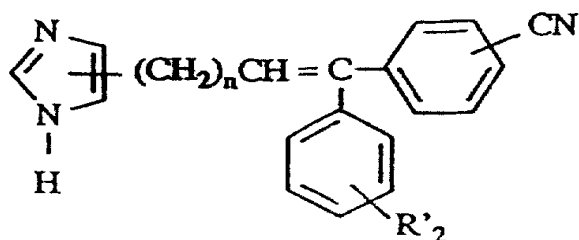
5. 一种制备如权利要求 1 所定义化合物的方法，该方法包括使通式



(式中 Z 、 n 和 R'_2 定义如权利要求 1，而 R' 是保护基) 的化合物通过发生氢转移反应，得到通式

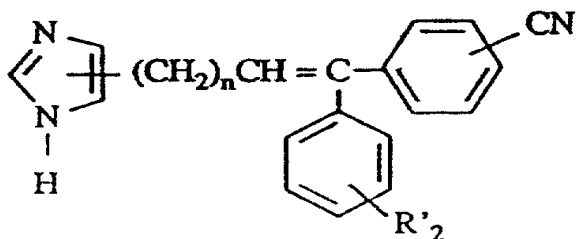


的化合物，将其再脱水得到通式 (I a) 的化合物，即

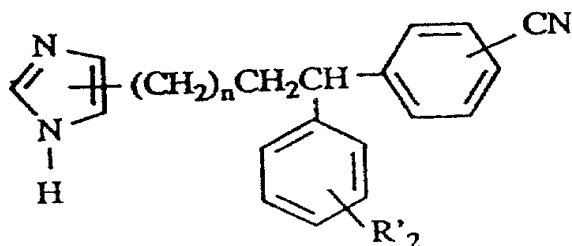


式中 n 和 R'_2 定义如上。

6. 一种制备如权利要求 1 所定义化合物的方法，该方法包括将通式

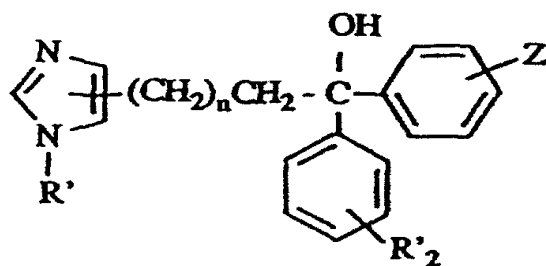


(式中 n 和 R'_2 定义如权利要求 1) 的化合物氢化，得到通式 (Ia) 的化合物，即

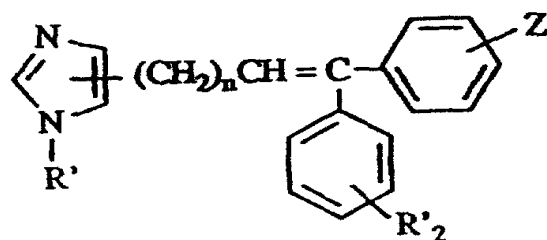


式中 n 和 R'_2 定义如上。

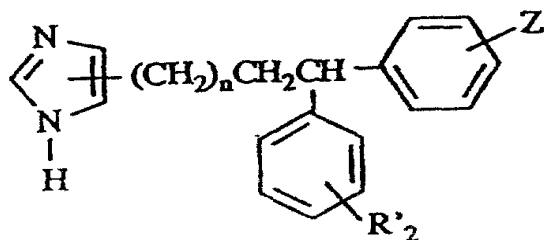
7. 一种制备如权利要求 1 所定义化合物的方法，该方法包括将通式



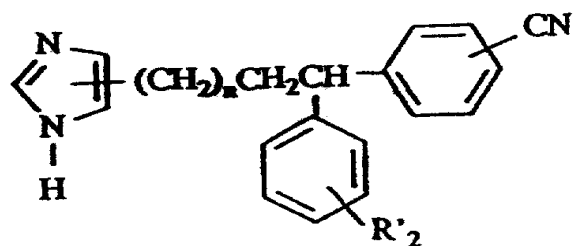
(式中 R' 是 H 或保护基, 而 Z 、 R'_2 和 n 定义如权利要求 1) 的化合物与 SOCl_2 反应, 得到通式



(式中 R' 、 Z 、 R'_2 和 n 定义如上) 的化合物, 使其再发生氢转移反应或氢化, 得到通式

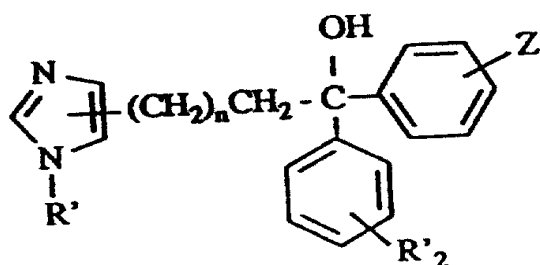


(式中 Z 、 R'_2 和 n 定义如上) 的化合物, 使该化合物再与 SOCl_2 反应, 得到通式 (I a) 的化合物, 即

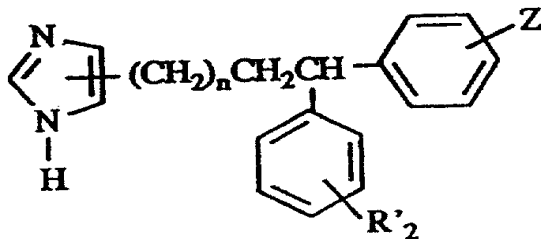


式中 R'_2 和 n 定义如上。

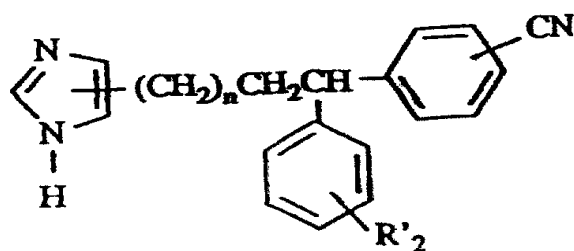
8. 一种制备如权利要求 1 所定义化合物的方法，该方法包括将通式



(式中 R' 、 Z 和 R'_2 定义如权利要求 1) 的化合物通过氢转移反应氢化，得到通式

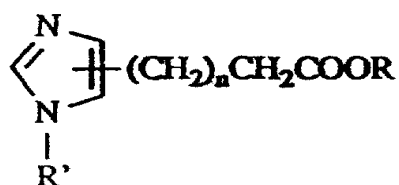


(式中 Z 和 R'_2 定义如上) 的化合物，使其再与 $SOCl_2$ 反应，得到通式 (I a) 的化合物，即

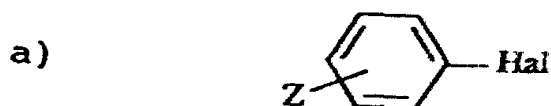


式中 R'_2 和 n 定义如上。

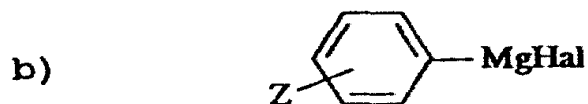
9. 一种制备如权利要求 1 所定义化合物的方法，该方法包括使通式



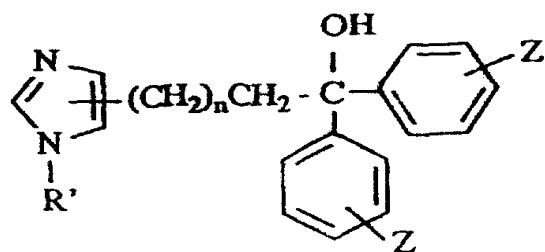
(式中 R' 是保护基， n 是 1 或 2，而 R 是低级烷基) 的酯与通式



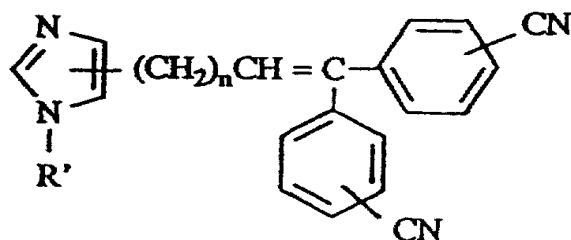
(式中 Hal 是卤素，而 Z 是保护基) 的化合物在烷基锂或镁或



(式中 Hal 是卤素，而 Z 是咪唑基) 存在下反应，得到通式

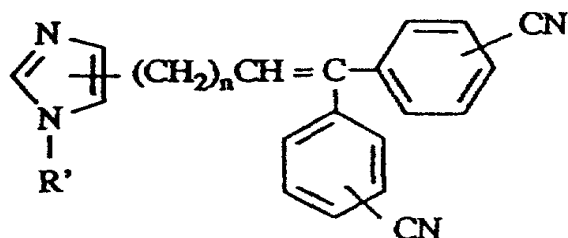


(式中 R' 、 n 和 Z 定义如上) 的化合物, 将其再脱水, 得到通式 (I a) 的化合物, 即

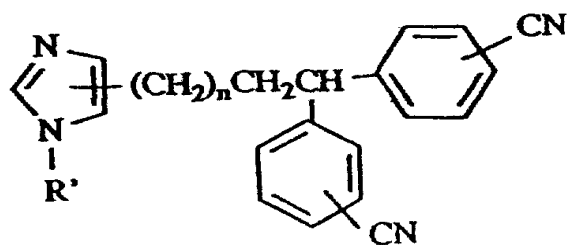


(式中 R' 和 n 定义如上。

10。一种制备如权利要求 1 所定义化合物的方法, 该方法包括将通式

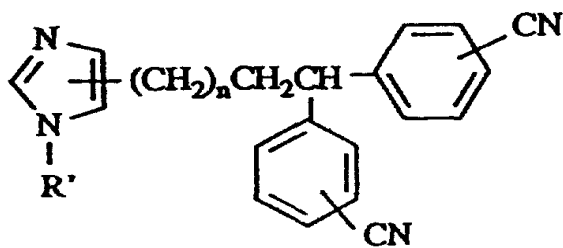


(式中 R' 和 n 定义如权利要求 9) 的化合物氢化, 得到通式 (I a) 的化合物, 即

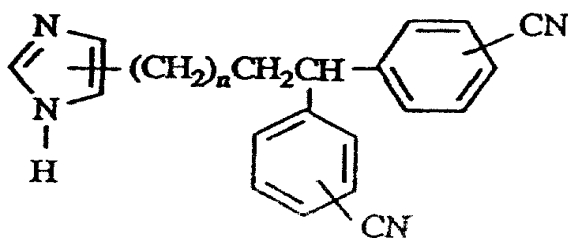


式中 R' 和 n 定义如上。

11. 一种制备如权利要求 1 所定义化合物的方法，该方法包括将通式

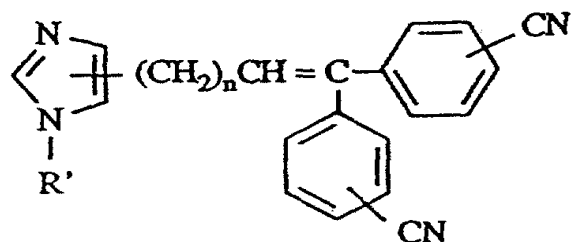


(式中 R' 和 n 定义如权利要求 2) 的化合物在酸性介质中氢化，得到通式 (I a) 的化合物，即

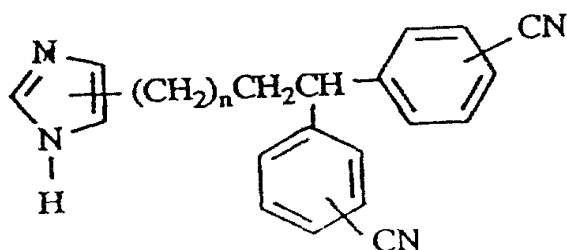


式中 n 是 1 至 2。

1 2. 一种制备如权利要求 1 所定义化合物的方法, 该方法包括将通式

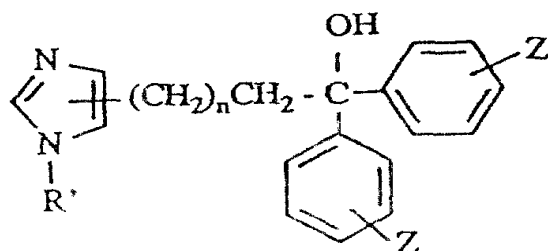


(式中 R' 和 n 定义如权利要求 2) 的化合物氢化, 得到通式 (I a) 的化合物, 即

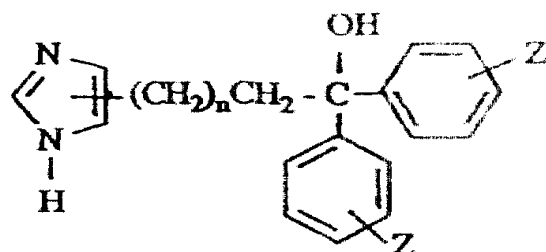


式中 n 是 1 至 2。

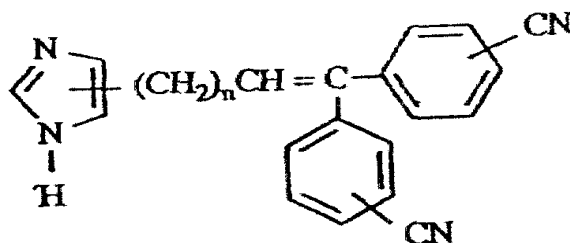
1 3. 一种制备如权利要求 1 所定义化合物的方法, 该方法包括使通式



(式中 Z 和 n 定义如权利要求 1, 而 R' 是保护基) 的化合物按氢转移反应来反应, 得到通式

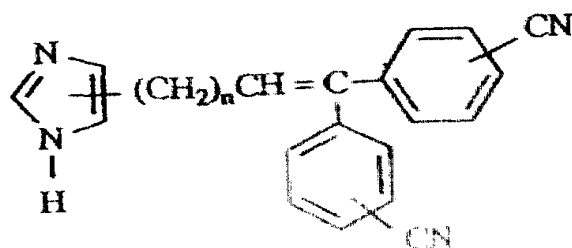


的化合物, 将其再脱水, 得到通式 (I a) 的化合物, 即

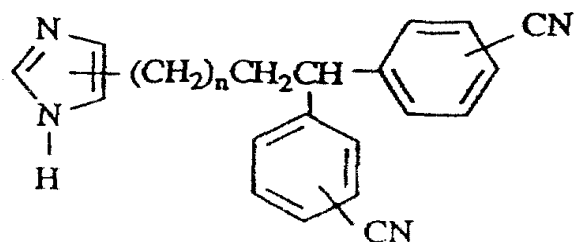


式中 n 是 1 至 2。

14. 一种制备如权利要求 1 所定义化合物的方法, 该方法包括将通式

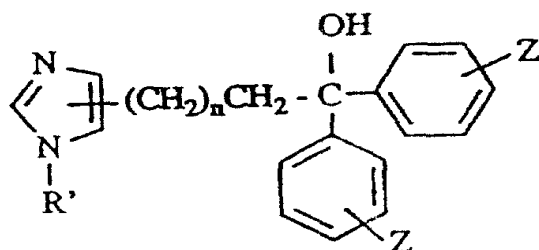


(式中 n 是 1 至 2) 的化合物氢化, 得到通式 (I a) 的化合物, 即

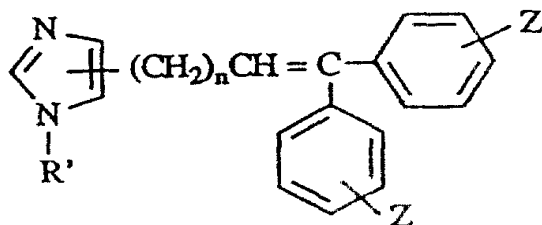


式中 n 是 1 至 2。

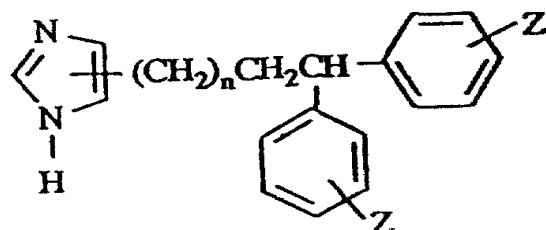
15. 一种制备如权利要求 1 所定义化合物的方法, 该方法包括使通式



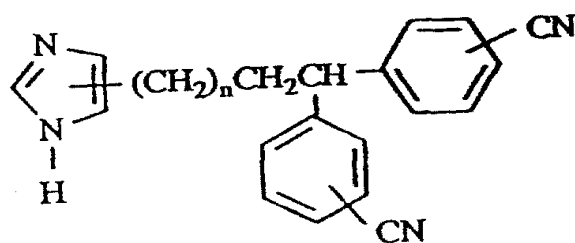
(式中 R' 是 H 或保护基, 而 Z 和 n 定义如权利要求 1) 的化合物与 $SOCl_2$ 反应, 得到通式



(式中 R' 、 Z 和 n 定义如上) 的化合物, 使其再按氢转移反应来反应或氢化, 得到通式

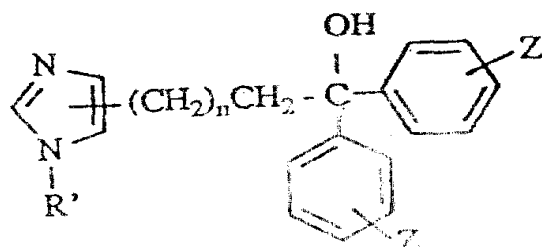


(式中 Z 和 n 定义如上) 的化合物, 使其再与 $SOCl_2$ 反应, 得到通式 (I a) 的化合物, 即

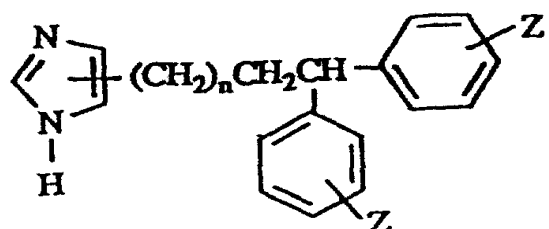


式中 n 是 1 至 2。

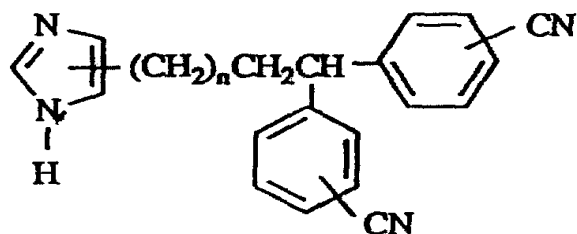
16. 一种制备如权利要求 1 所定义化合物的方法, 该方法包括将通式



(式中 R' 、 Z 定义如权利要求 1, $n=1$) 的化合物通过氢转移反应氢化, 得到通式

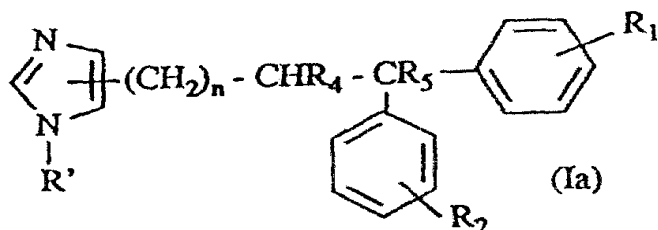


(式中 Z 和 n 定义如上) 的化合物, 使其再与 $SOCl_2$ 反应, 得到通式 (I a) 的化合物, 即



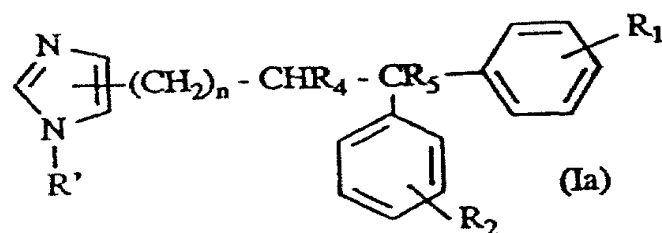
式中 n 是 1 至 2。

17. 一种制备如权利要求 1 所定义化合物的方法, 该方法包括将通式 (I a)



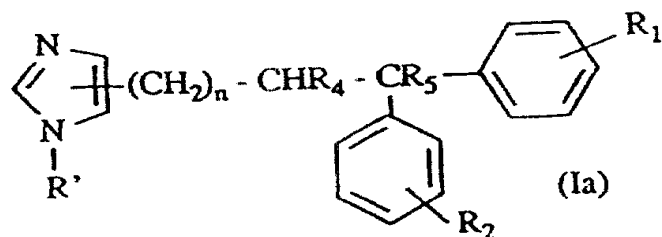
(式中 R' 、 n 、 R_4 和 R_5 定义如权利要求 1, 而 R_1 和/或 R_2 是 NH_2) 的化合物重氮化, 得到通式 (Ia) (式中 R_1 和/或 R_2 是 CN) 的化合物。

18. 一种制备如权利要求 1 所定义化合物的方法, 该方法包括将通式 (Ia)



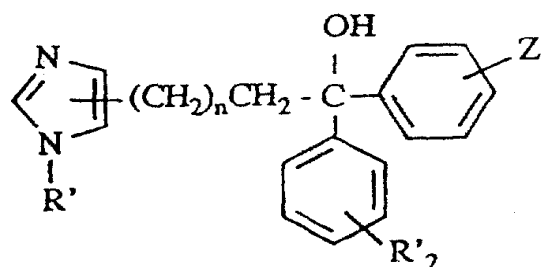
(式中 R' 、 n 、 R_4 和 R_5 定义如权利要求 1, 而 R_1 和/或 R_2 是 NO_2) 的化合物氢化, 得到通式 (Ia) (式中 R' 、 n 、 R_4 和 R_5 定义如上, 而 R_1 和/或 R_2 是 NH_2) 的化合物。

19. 一种制备如权利要求 1 所定义化合物的方法, 该方法包括将通式 (Ia)

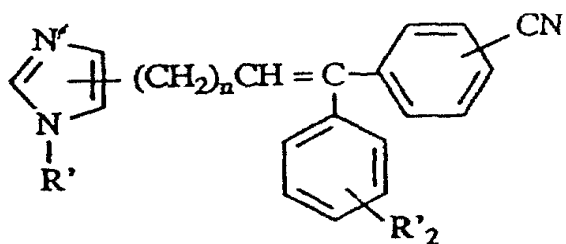


(式中 R' 、 n 、 R_4 和 R_5 定义如权利要求 1, 而 R_1 和/或 R_2 是 H) 的化合物硝化, 得到通式 (Ia) (式中 R_1 和/或 R_2 是 NO_2) 的化合物。

20. 一种制备如权利要求1所定义化合物的方法，该方法包括使通式

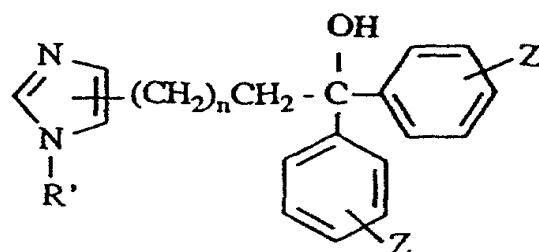


(式中 R' 是 H 或保护基， R'_2 和 n 定义如权利要求1，而 Z 是噁唑基) 的化合物与无机酸反应，使形成的酸基转化成酰胺基，再氢化得到通式 (I a) 的化合物，即

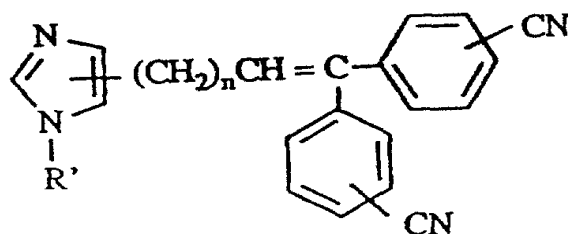


式中 R' 、 n 和 R'_2 定义如上。

21. 一种制备如权利要求1所定义化合物的方法，该方法包括使通式

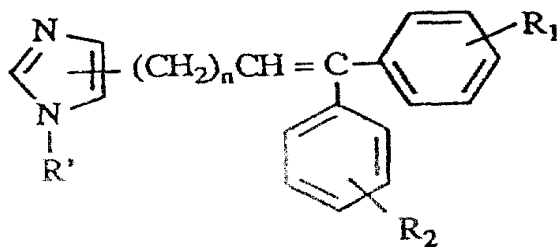


(式中 R' 是 H 或保护基, n 是 1 或 2, 而 Z 是噻唑基) 的化合物与无机酸反应, 使形成的酸基转化成酰胺基, 再脱水得到通式 (I a) 的化合物, 即



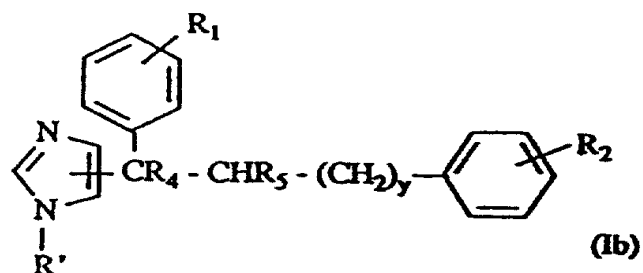
式中 R' 和 n 定义如上。

2 2. 一种制备如权利要求 1 所定义的, 呈立体异构体或无毒的可药用酸加成盐形式的化合物的方法, 该方法包括使通式

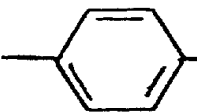


(式中 R' 、 n 、 R_1 和 R_2 定义如权利要求 1 中的通式 (I a)) 的化合物沉淀或结晶。

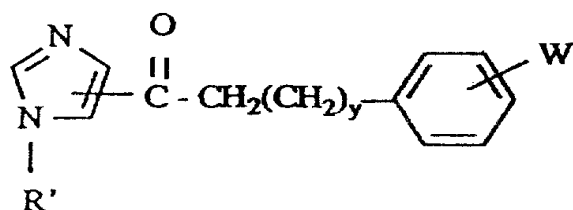
23. 一种制备通式



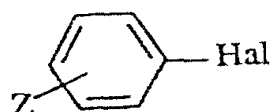
的为取代咪唑的化合物其立体异构体或其无毒的可药用酸加成盐的方法，式中 R_1 和 R_2 之一是 CN ，而另一个是 H 、 CH_3 、 OCH_3 、 NO_2 、 NH_2 、 CN 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 或卤素； R'

是 H 或 $-CH_2-$  R_3 (式中 R_3 是 H 、 CH_3 或卤素)；

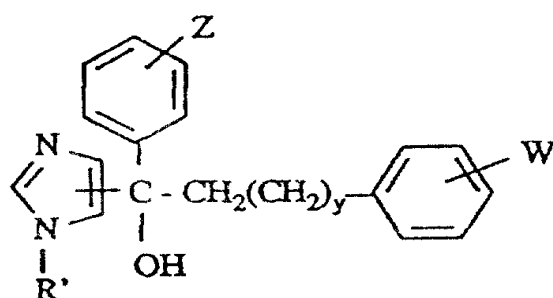
R_4 是 H ， R_5 是 H ，或 R_4 和 R_5 一起形成键， y 是 0、1 或 2，该方法包括使通式



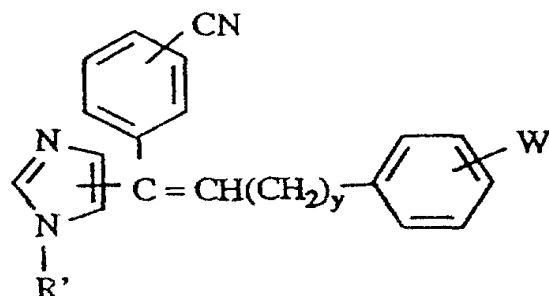
(式中 R^1 是保护基, y 是 0、1 或 2, w 是 R_2^1 或 Z , 其中 R_2^1 是 H 、 CH_3 、 OCH_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 或卤素, 而 Z 是保护基) 的化合物与通式



(式中 Z 定义如上, 而 Hal 是卤素) 的卤化物在烷基锂或镁存在下反应, 得到通式



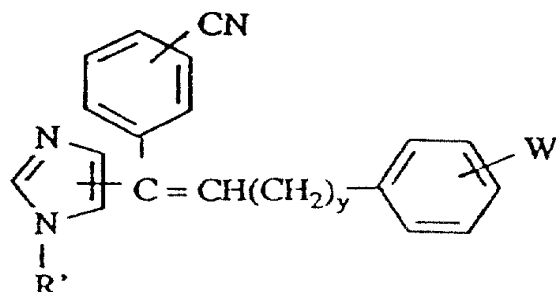
的化合物, 将其再脱水, 得到通式 (I b) 化合物, 即



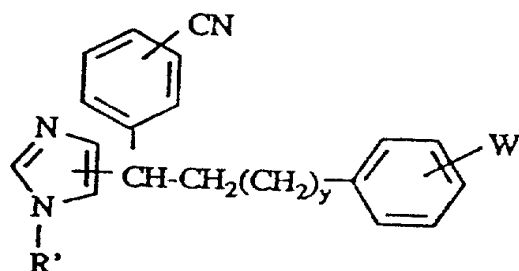
式中 R^1 和 y 定义如上, 而 w 是 CN 或 R_2^1 。

24。一种制备如权利要求 23 所定义化合物的方法, 该方法包

括将通式

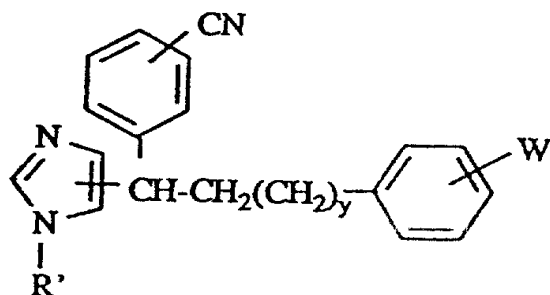


(式中 R' 是保护基, y 是 0、1 或 2, W 是 CN 或 R'_2 , 其中 R'_2 定义如权利要求 23) 的化合物氢化, 得到通式 (I b) 的化合物, 即

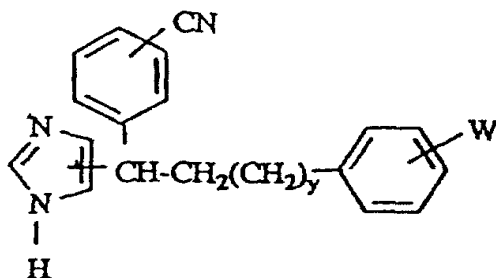


式中 R' 、 y 和 W 定义如上。

25. 一种制备如权利要求 23 所定义化合物的方法, 它包括将通式

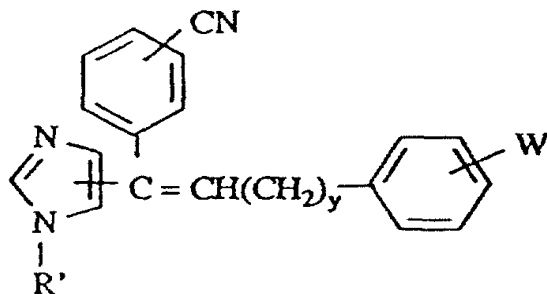


(式中 R' , y 和 W 定义如权利要求 2 4) 的化合物在酸性介质中氢化, 得到通式 (I b) 的化合物, 即

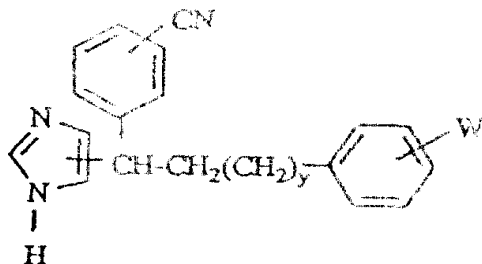


式中 y 和 W 定义如上。

2 6. 一种制备如权利要求 2 3 所定义化合物的方法, 该方法包括将通式

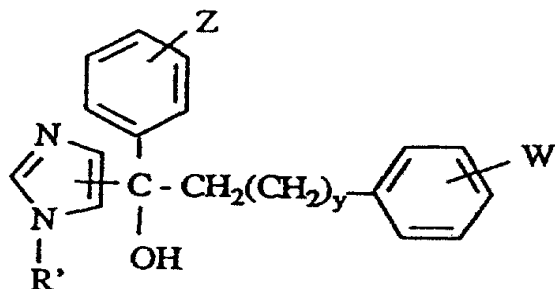


(式中 R' 是保护基, y 是 0、1 或 2, 而 W 是 CN 或 R'_2 , 其中 R'_2 定义如权利要求 2 3) 的化合物氢化, 得到通式 (I b) 的化合物, 即

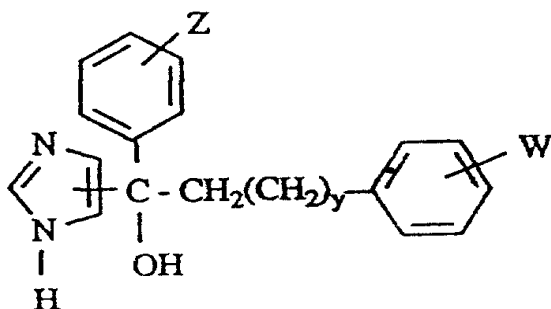


式中 y 和 w 定义如上。

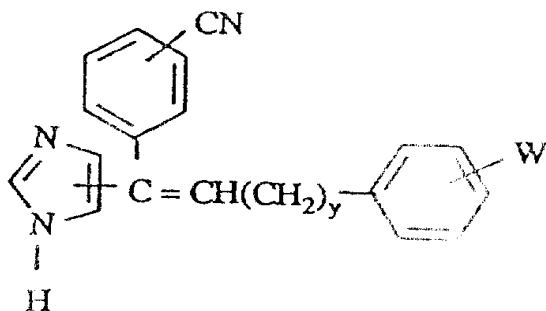
27. 一种制备如权利要求 23 所定义化合物的方法，该方法包括使通式



(式中 R' 是保护基， y 是 0、1 或 2， w 是 Z 或 R'_2 ， R'_2 定义如权利要求 23，而 Z 是保护基) 的化合物按氢转移反应来反应，得到通式

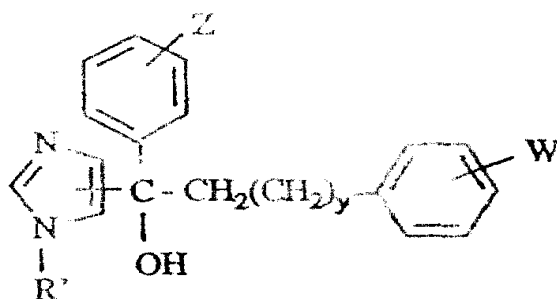


的化合物，将其再脱水，得到通式 (I b) 的化合物，即

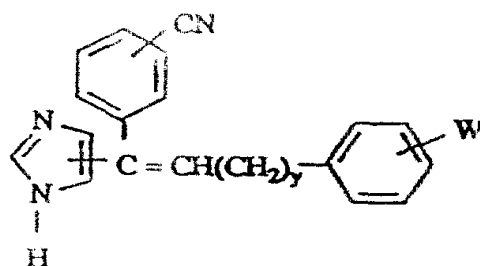


式中 y 是 0、1 或 2，而 w 是 CN 或 R'_2 。

28. 一种制备如权利要求 23 所定义化合物的方法，该方法包括使通式

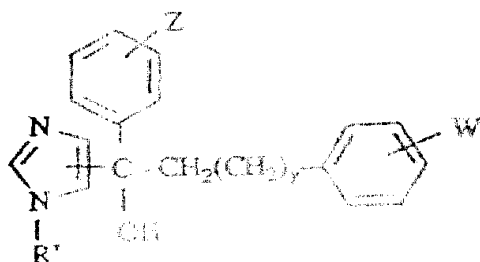


(式中 R' 是 H 或保护基， y 是 0、1 或 2，而 w 是 Z 或 R'_2 ， R'_2 定义如权利要求 23，而 Z 是噻唑基) 的化合物与无机酸反应，使形成的酸基转化成酰胺基，再脱水得到通式 (I b) 的化合物，即

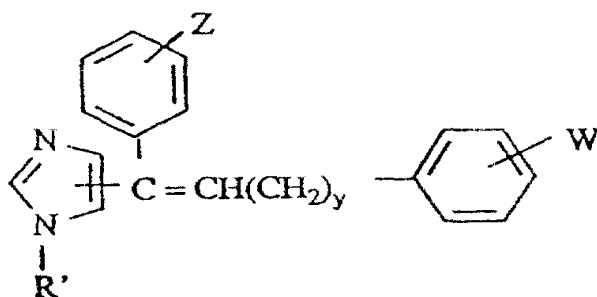


式中 R' 和 y 定义如上，而 w 是 CN 或 R'_2 。

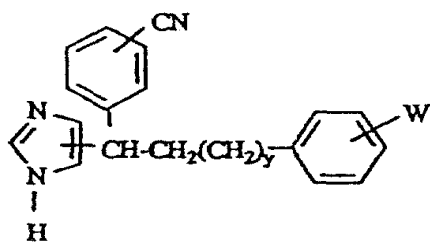
29. 一种制备如权利要求 23 所定义的化合物或其无毒的可药用酸加成盐的方法，该方法包括使通式



(式中 R' 是 H 或保护基, y 是 0、1 或 2, 而 W 是 Z 或 R'_2 , R'_2 定义如权利要求 23, 而 Z 是保护基) 的化合物与 $SOCl_2$ 反应, 得到通式

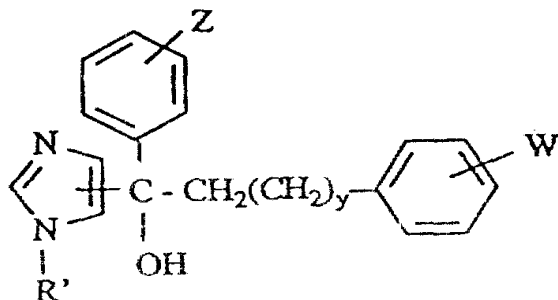


(式中 R' 、 y 、 W 和 Z 定义如上) 的化合物, 再使其按氢转移反应来反应或氢化, 并再将 Z -基去保护, 得到通式 (I b) 的化合物, 即

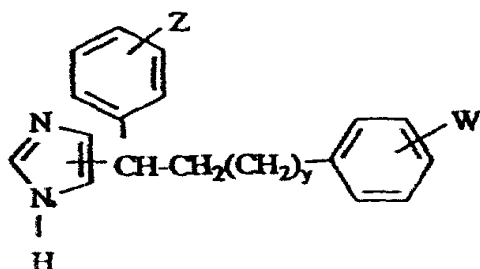


式中 y 是 0、1 或 2, 而 W 是 CN 或 R'_2 。

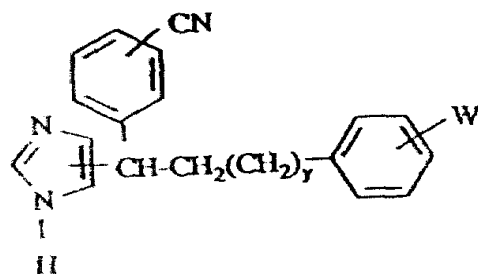
30. 一种制备如权利要求 23 所定义化合物的方法, 该方法包括使通式



(式中 R' 、 y 、 w 和 z 定义如权利要求 27) 的化合物按氢转移反应来反应, 得到通式

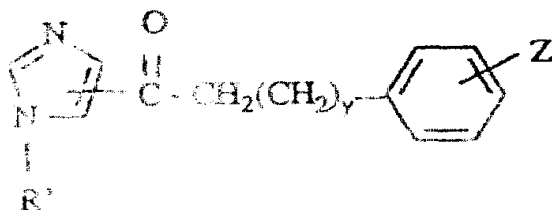


(式中 y 、 w 和 z 定义如上) 的化合物, 然后将 z 基去保护, 得到通式 (I b) 的化合物, 即

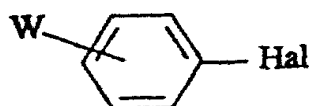


式中 y 是 0、1 或 2, 而 w 是 CN 或 R'_1 。

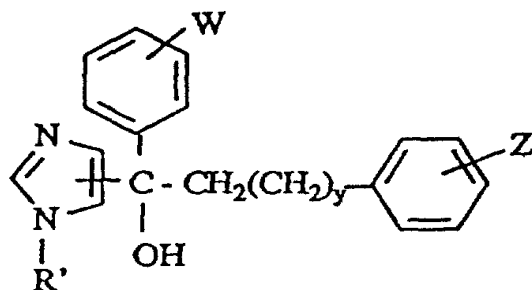
31. 一种制备如权利要求 23 所定义化合物的方法, 该方法包括使通式



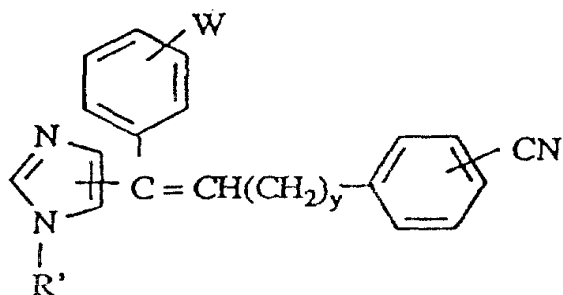
(式中 R' 、 y 和 z 定义如权利要求 23) 的化合物与通式



(式中 W 和 Hal 定义如权利要求 23) 的卤化物在烷基锂或镁存在下反应, 得到通式

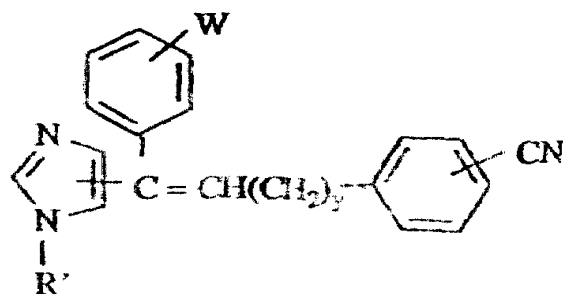


(式中 R' 、 y 、 W 和 Z 定义如上) 的化合物, 再将其脱水 and 去保护, 得到通式 (I b) 的化合物, 即

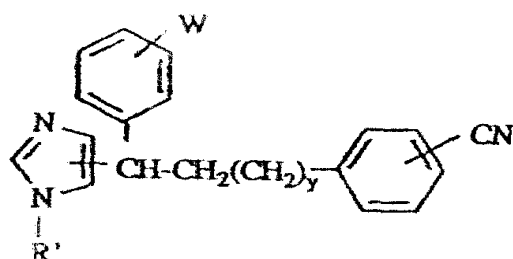


式中 R' 和 y 定义如上, 而 W 是 CN 或 R'_2 。

32. 一种制备如权利要求 23 所定义化合物的方法, 该方法包括将通式

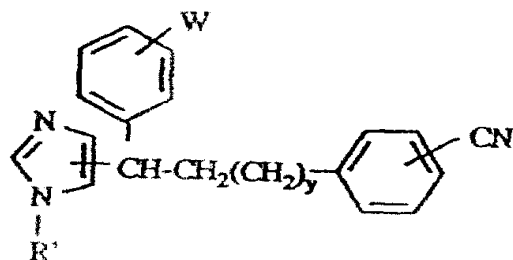


(式中 R' 是保护基, y 是 0、1 或 2, 而 W 是 CN 或 R'_2 , 其中 R'_2 定义如权利要求 23) 的化合物氢化, 得到通式 (I b) 的化合物, 即

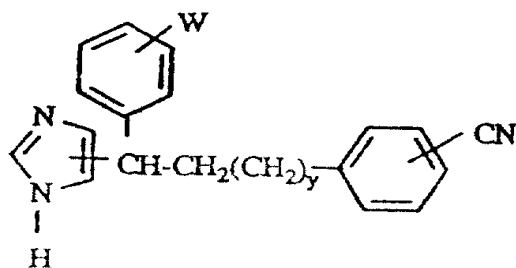


式中 R' 、 y 和 W 定义如上。

33. 一种制备如权利要求 23 所定义化合物的方法, 该方法包括将通式

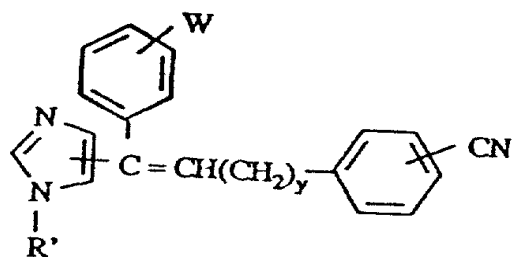


(式中 R' 、 y 和 W 定义如权利要求 24) 的化合物在酸性介质中氢化, 得到通式 (I b) 的化合物, 即

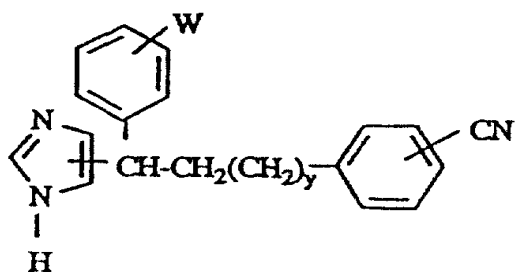


式中 y 和 w 定义如上。

3 4. 一种制备如权利要求 2 3 所定义化合物的方法，该方法包括将通式

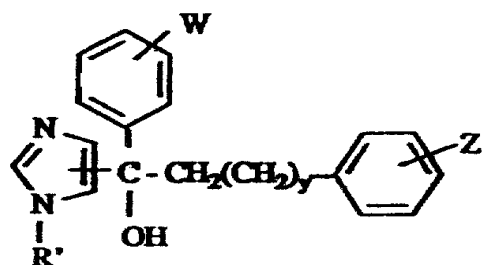


(式中 R' 是保护基， y 是 0、1 或 2，而 w 是 CN 或 R_2' ，其中 R_2' 定义如权利要求 2 3) 的化合物氢化，得到通式 (I b) 的化合物，即

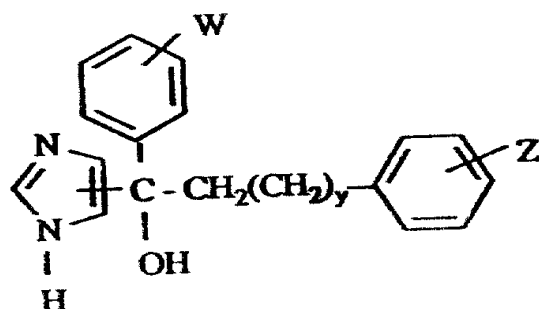


式中 y 和 w 定义如上。

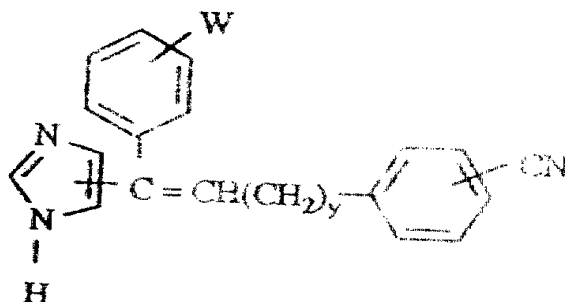
3 5. 一种制备如权利要求 2 3 所定义化合物的方法，该方法包括使通式



(式中 R' 是保护基， y 是 0、1 或 2， w 是 Z 或 R'_2 ，其中 R'_2 定义如权利要求 2 3，而 Z 是保护基) 的化合物按氢转移反应来反应，得到通式

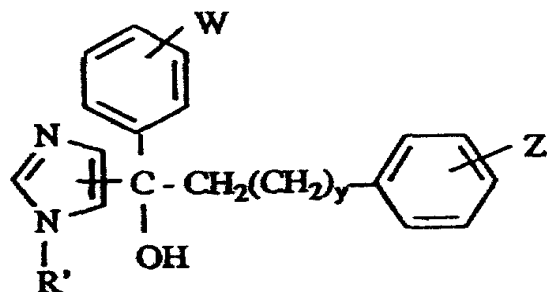


的化合物，再将其脱水和去保护，得到通式 (I b) 的化合物，即

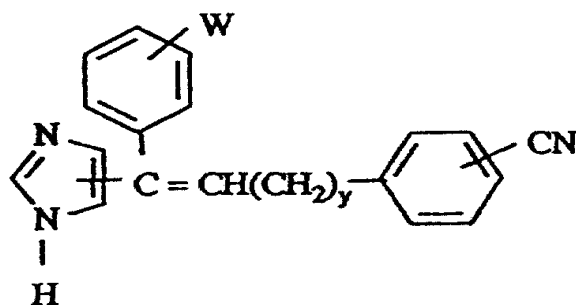


式中 y 是 0、1 或 2，而 w 是 CN 或 R'_2 。

3 6. 一种制备如权利要求 2 3 所定义化合物的方法，该方法包括使通式

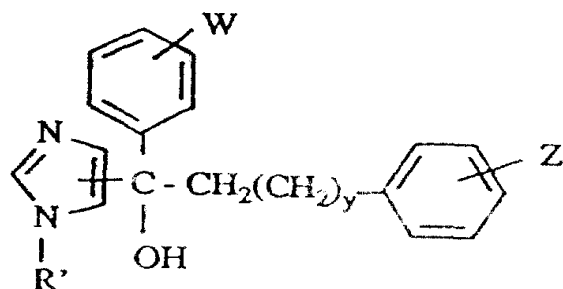


(式中 R' 是 H 或保护基， y 是 0、1 或 2，而 w 是 Z 或 R'_2 ，其中 R'_2 定义如权利要求 2 3，而 Z 是噻唑基) 的化合物与无机酸反应，将形成的羧基转化成酰胺基，再脱水和去保护，得到通式 (I b) 的化合物，即

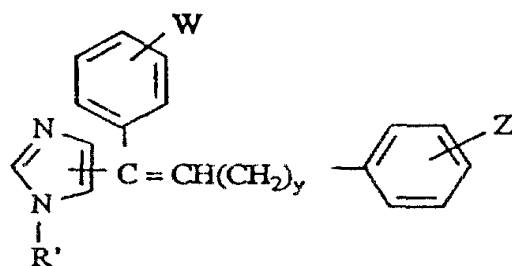


式中 R' 和 y 定义如上，而 w 是 CN 或 R'_2 。

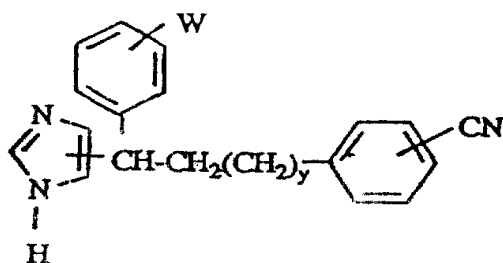
3 7. 一种制备如权利要求 2 3 所定义化合物的方法，该方法包括使通式



(式中 R' 是 H 或保护基, y 是 0、1 或 2, W 是 Z 或 R'_2 , 其中 R'_2 定义如权利要求 23, 而 Z 是保护基) 的化合物与 $SOCl_2$ 反应, 得到通式

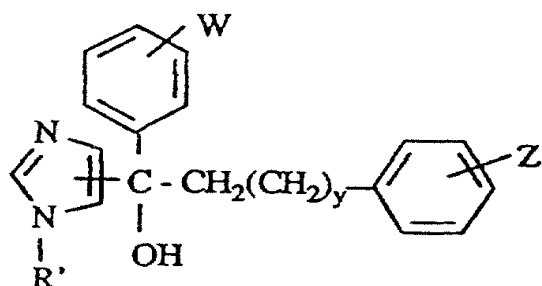


(式中 R' 、 y 、 W 和 Z 定义如上) 的化合物, 再使其按氢转移反应来反应或氢化, 然后将 Z 基去保护, 得到通式 (I b) 的化合物, 即

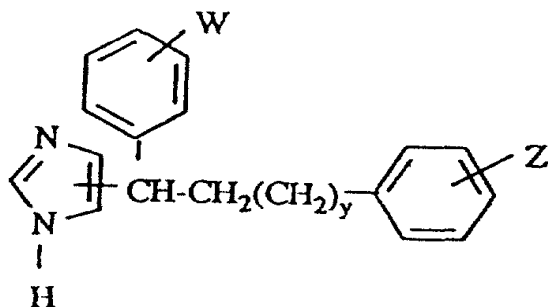


式中 y 是 0、1 或 2， w 是 CN 或 R' 。

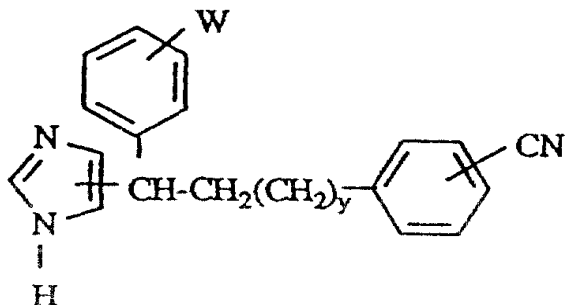
38. 一种制备如权利要求 23 所定义化合物的方法，该方法包括使通式



(式中 R' 、 y 、 w 和 z 定义如权利要求 27) 的化合物按氢转移反应来反应，得到通式

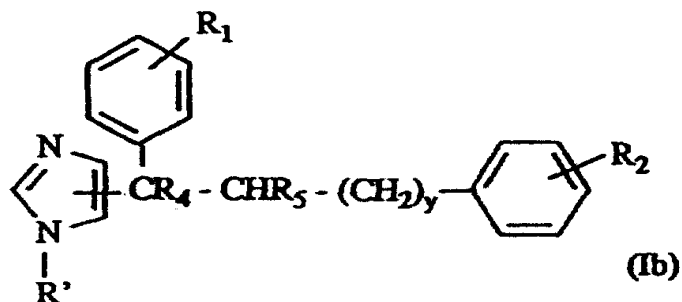


(式中 y 、 w 和 z 定义如上) 的化合物，使其再反应以使 z 基去保护，得到通式 (I b) 的化合物



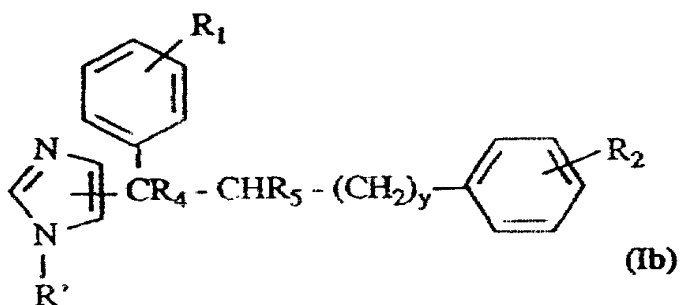
式中 y 是 0、1 或 2， w 是 CN 或 R'_2 。

39. 一种制备如权利要求 23 所定义化合物的方法，该方法包括将通式 (I b)



(式中 R'_1 、 y 、 R_4 和 R_5 定义如权利要求 23，而 R_1 和/或 R_2 是 NH_2) 的化合物重氮化，得到通式 (I b) (式中 R_1 和/或 R_2 是 CN) 的化合物。

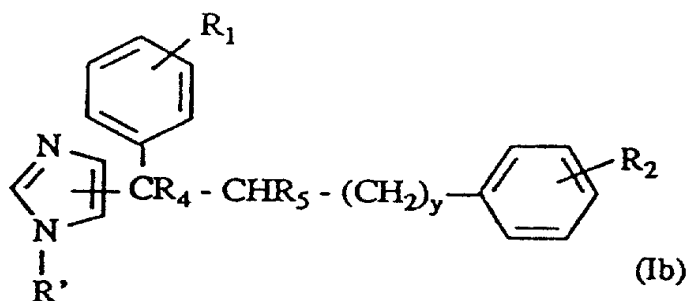
40. 一种制备如权利要求 23 所定义化合物的方法，该方法包括将通式 (I b)



(式中 R'_1 、 y 、 R_4 和 R_5 定义如权利要求 23，而 R_1 和/或 R_2 是 NO_2) 的化合物氢化，得到通式 (I b) (式中 R'_1 、 y 、 R_4 和

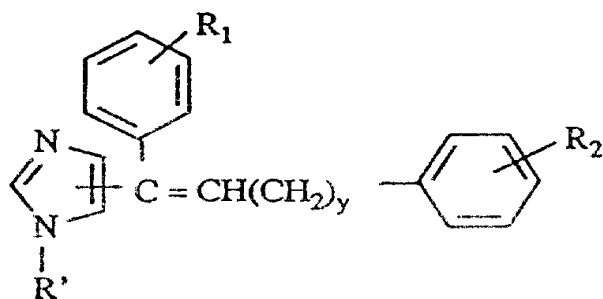
R_5 定义如上。而 R_1 和/或 R_2 是 NH_2) 的化合物。

4 1. 一种制备如权利要求 2 3 所定义化合物的方法, 该方法包括将通式 (I b)



(式中 R' 、 y 、 R_4 和 R_5 定义如权利要求 2 3, 而 R_1 和/或 R_2 是 H) 的化合物硝化, 得到通式 (I b) (式中 R_1 和/或 R_2 是 NO_2) 的化合物。

4 2. 一种制备如权利要求 2 3 所定义的呈立体异构体或无毒的可药用酸加成盐形式的化合物的方法, 该方法包括使通式

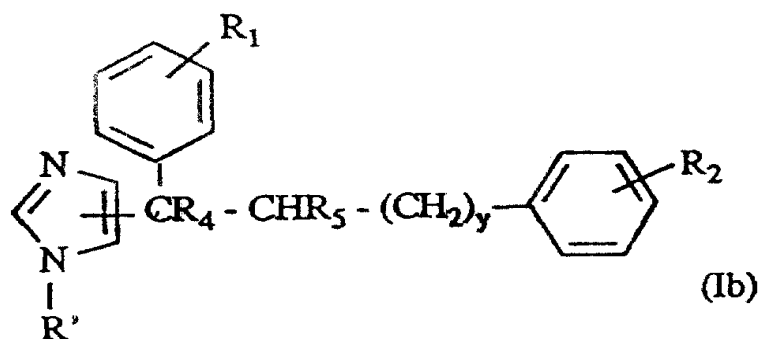
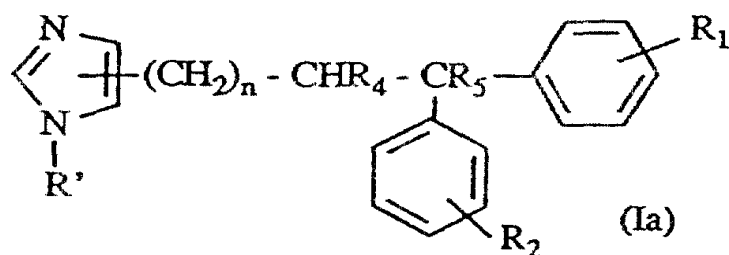


(式中 R' 、 y 、 R_1 和 R_2 定义如权利要求 2 3 中的通式 (I b)) 的化合物沉淀或结晶。

新的选择性芳族酶抑制 4 (5) - 咪唑

本发明涉及取代的咪唑衍生物，其立体异构体和其无毒的可药用的酸加成盐，及其制备，涉及含有上述物质的药物组合物及其应用。

本发明的咪唑衍生物具有通式 (I a) 或 (I b) :



式中 R₁ 和 R₂ 之一是 CN，另一个是 H、CH₃、OCH₃、NO₂、NH₂、CN、CF₃、CHF₂、CH₂F 或卤素；R' 是 H 或



(式中 R_3 是 H 、 CH_3 或卤素); R_4 是 H , R_5 是 H 或 R_4 和 R_5 形成一个键, n 是1或2, 且 y 是0、1或2。

通式(I a)和(I b)的化合物最好是对位取代的, 且最好 R' 是 H 。对于通式(I a)的化合物, 最好 R_1 是 CN , R_2 是 H 、 CN 、 CF_3 、 OCH_3 或卤素, 尤其好的是 CN 或 F 。对于通式(I b)的化合物, 最好 R_1 和 R_2 都是 CN , 或不是 CN 的那个取代基是 H 或卤素, 尤其是 F ; 更佳的是, R_1 是 CN 且 R_2 是 H 或卤素, 尤其是 F 。 y 最好是1或2。

这些化合物的立体异构体和无毒的可药用的酸加成盐也属于本发明的范围。

通式(I a)和(I b)的化合物及其立体异构体与有机酸和无机酸形成酸加成盐。因此它们可形成许多可药用的酸加成盐, 例如: 氯化物、溴化物、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、磺酸盐、甲酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、抗坏血酸盐等等。

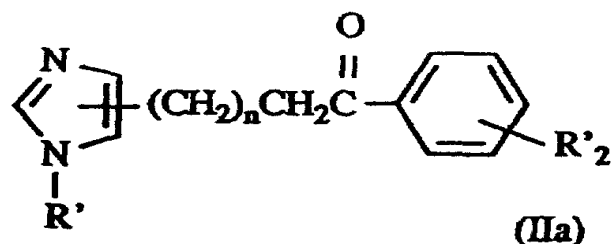
在本发明范围内包括至少含有通式(I a)或(I b)的一种化合物或其立体异构体或其无毒的可药用的盐, 及其相容的可药用载体的药物组合物。

EP—A—0 311 447公开了称作芳族酶(aromatase)抑制剂的二苯基取代的咪唑衍生物。其中由氰基取代苯环的化合物没有公开。EP—A—0 390 558公开了称作芳族酶抑制剂的二苯基取代的咪唑衍生物。其中由氰基取代苯环的化合物没有具体描述或举例; 对这类化合物也未给出任何实验数据。

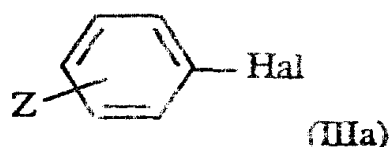
与其碳链酶抑制性能相比, 本发明化合物具有选择性芳族酶抑制性能, 并在治疗雌激素依赖性疾病, 如乳腺癌或良性前列腺增生

(BPH) 方面有价值。而且，与在苯环上没有 CN 取代基的相应化合物相比，本发明的化合物是意想不到的更有效力的芳族酶抑制剂。有趣的是，通式 (I a) 和 (I b) 的不饱和化合物的选择性似乎是通过几何异构来调节，以致某些构形的选择比高于 1000。

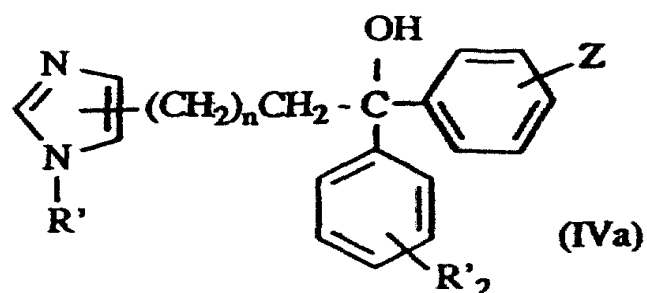
通式 (I a) 的化合物可这样制备：在烷基锂，如正丁基锂或镁存在下于适当的溶剂，如四氢呋喃中使通式 (I a) 的酮与适当的通式 (II a) 的试剂反应，得到通式 (IV a) 的化合物；



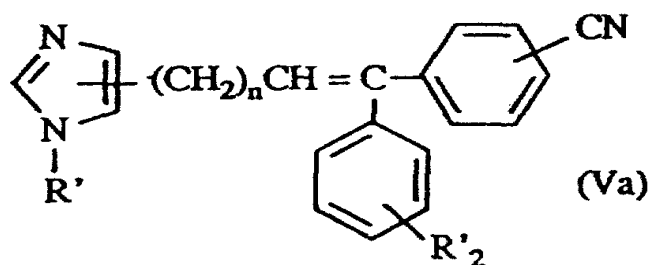
式中 R' 是保护苄基，n 是 1—2，而 R'2 是 H、CH3、OCH3、CF3、CHF2、CH2F 或卤素；



式中 Hal 是卤素，特别是 Br，而 Z 是保护基，如叔丁基氨基羰基、—CONHC(CH3)3 或噁唑啉基；

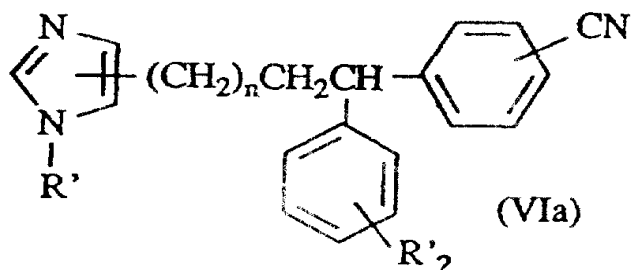
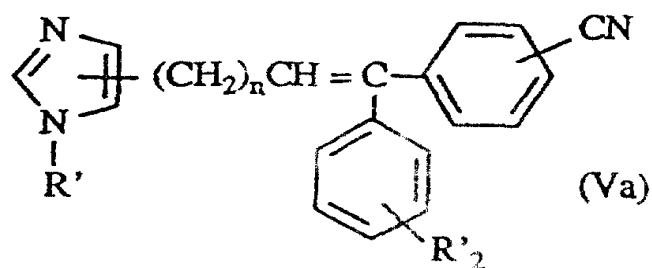


式中Z、 R_2' 、 R' 和n定义如通式(Ⅱa)和(Ⅲa)。再将通式(Ⅳa)的化合物在任选的适当溶剂(如乙腈)中用如 SOCl_2 、 POCl_3 或 PCl_5 回流脱水。同时, 保护基Z反应形成通式(Va)的化合物:



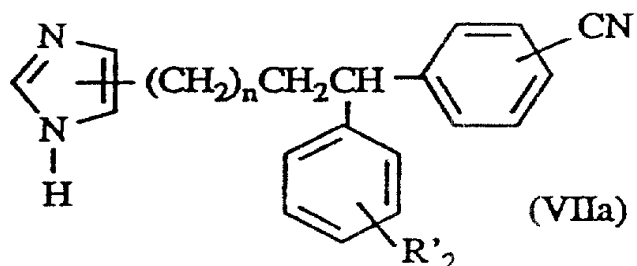
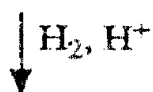
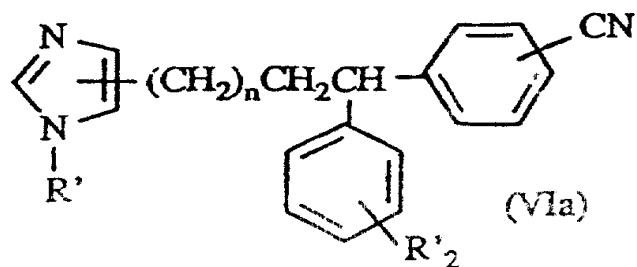
式中 R' 、n和 R_2' 定义如通式(Ⅱa)。将该不饱和化合物(Va)离析, 然后氢化。另外也可将其在酸性介质中不经预离析而直接氢化。氢化通常是在室温和良好搅拌条件下, 在有催化剂存在的氢气氛下于醇(如乙醇)中进行。适宜的催化剂, 如氧化铂、披钨碳或阮内镍。

这一步骤的反应过程可图示如下:



式中 R_2' 、 R' 和 n 定义如通式 (Va)。

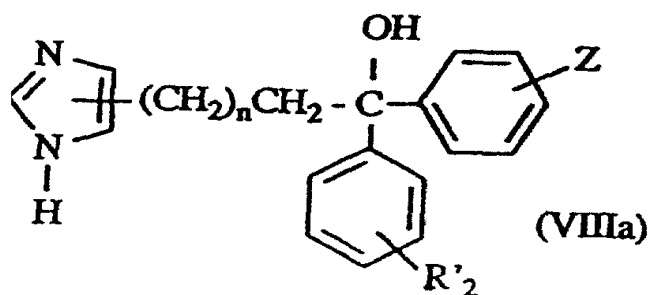
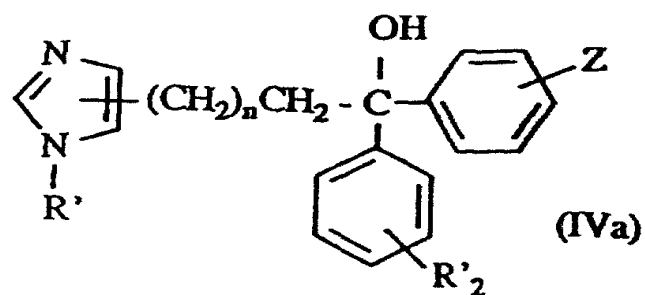
也可通过氢化去除取代或未取代的苄基 R' 。在这种情况下，氢化是在酸性介质（如盐酸—乙醇混合物）中进行。产生通式 (Ia)（式中 R' 、 R_4 和 R_5 各为 H）的化合物的氢化反应过程可图示如下：



式中 R'_2 和 n 定义如通式 (V a)。

通过醛醇缩合和氢化，例如由 4 (5) - 咪唑醛和适当的乙酰苯来制备通式 (I a) ($n=1$) 的酮。

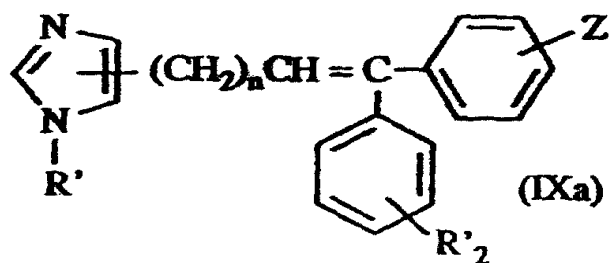
也可通过同时氢化双键和保护苄基由化合物 (V a) 直接制备化合物 (VII a)。另一种去除苄基的 R' 基的方法是通过氢转移反应使通式 (IV a) 的化合物反应，反应是在适当的醇（如甲醇、乙醇或其水溶液）中用甲酸铵和 10% Pd/C 将起始化合物 (IV a) 回流。该反应过程可图示如下：



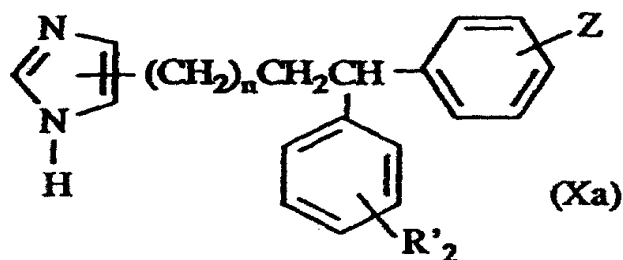
式中 Z 、 R'_2 和 n 定义如通式 (I a) 和 (II a)。

将通式 (VII a) 的化合物再进行如前所述的脱水和氢化以形成通式 (VIII a) 的化合物。

另一种获得通式 (I a) 的化合物的方法是：在 $SOCl_2$ 的存在下于适当溶剂（如二氯甲烷）中回流通式 (IV a) 或 (VII a) 的化合物，得到通式 (IX a) 的化合物；



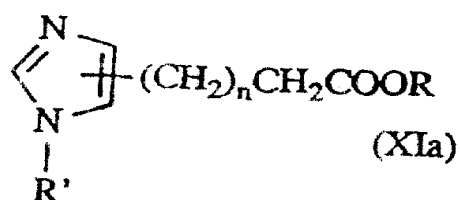
式中 R' 是 H 或保护基, 而 Z 、 R'_2 和 n 定义如通式 (IV a)。通式 (IX a) 的化合物再通过氢转移反应来反应或氢化, 以得到通式 (X a) 的化合物,



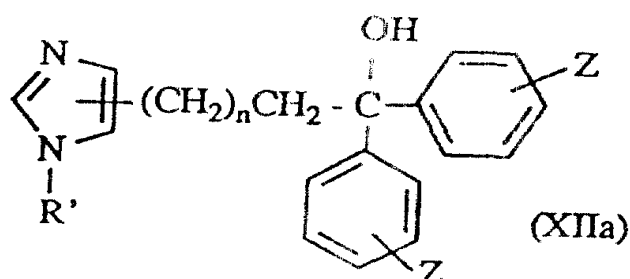
式中 Z 、 R'_2 和 n 定义如通式 (IV a)。再使通式 (X a) 的化合物与 $SOCl_2$ 反应得到通式 (VII a) 的化合物。

由通式 (IV a) 的化合物通过氢转移反应也可制备通式 (X a) 的化合物, 反应是在酸性介质 (如乙酸) 中用甲酸铵和 10% Pd/C 回流起始化合物 (IV a)。

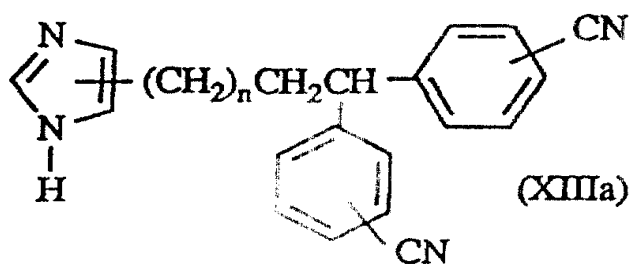
通式 (I a) (式中 R_2 为 R_1) 的化合物可这样制备: 将通式 (XI a) 的酯在烷基锂 (如正丁基锂) 或镁存在下与试剂 (II a) 在适当溶剂 (如四氢呋喃) 中反应, 得到通式 (XII a) 的化合物,



式中R' 是保护苄基，n是1—2，R是低级烷基，尤其是C₁—C₃烷基。



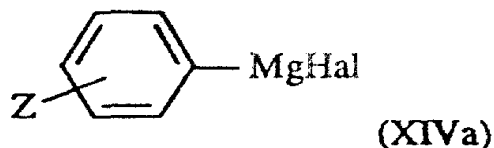
式中R'、n和Z定义如通式(XIa)和(IIIa)。再使通式(XIIa)的化合物以前述方法反应，得到通式(XIIIa)的化合物，



式中n是1—2。

通式(XIa)的起始化合物例如可按一般的方法通过酯化相应的酸来制备。

通过格利雅 (Grignard) 反应也可制备通式 (XI a) 的化合物, 该反应包括在合适的溶剂中用格利雅试剂 (XIV a) 回流通式 (XI a) 的酯,

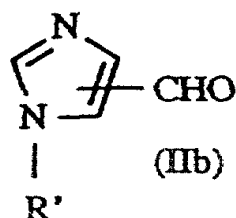


式中 H a l 是卤素, 尤其是溴, 而 Z 是噻唑基。格利雅试剂通过使相应的卤化物衍生物与镁反应来制备。合适的反应溶剂包括各种醚, 较佳为四氢呋喃。

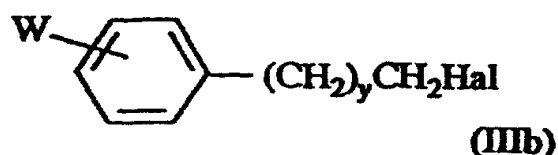
由取代基为 N H₂ 的相应化合物通过重氮化来制备取代基为 C N 的通式 (I a) 的化合物。

取代基为 N H₂ 的通式 (I a) 的化合物可通过氢化取代基为 N O₂ 的相应化合物来制备。取代基为 N O₂ 的通式 (I a) 的化合物可通过硝化来制备。

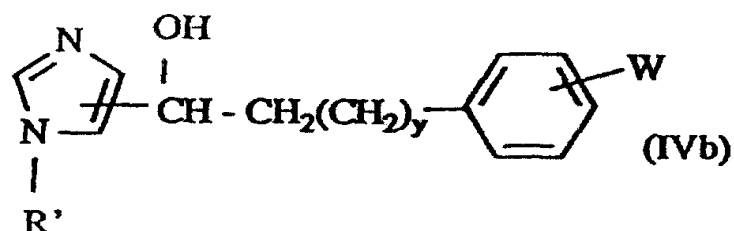
通过连续的接续反应可制备通式 (I b) 的化合物, 这包括首先在镁或烷基锂 (如正丁基锂) 的存在下使 4 (5) - 咪唑醛 (II b) 与芳烷基卤 (III b) 反应,



式中 R' 是保护苄基。

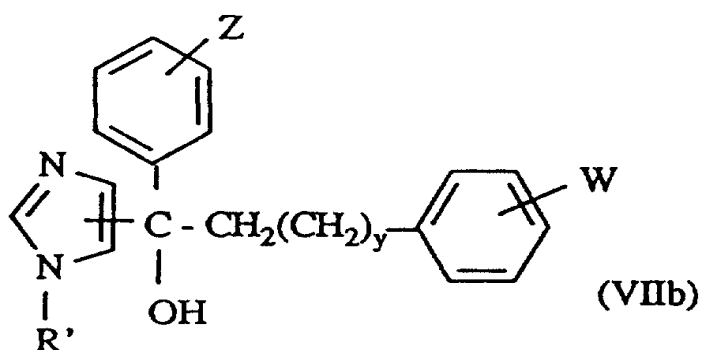
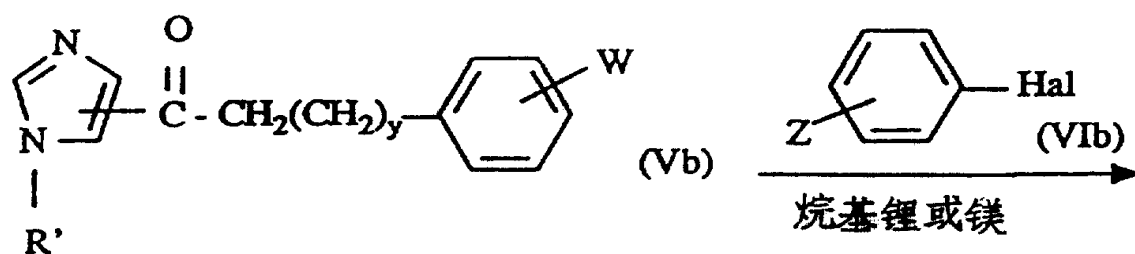
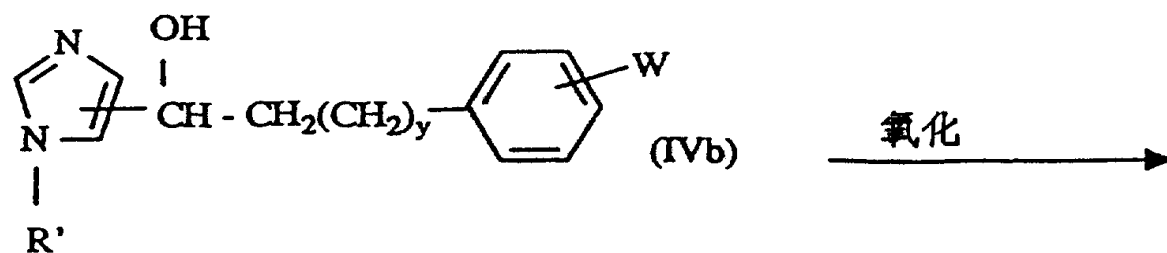


式中 Hal 是卤素, y 是 0—2, 而 W 是 R_2' 或 Z。 R_2' 是 H、 CH_3 、 OCH_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 或卤素, 而 Z 是保护基, 例如叔丁基氨基羰基、 $-\text{CONHC}(\text{CH}_3)_2$ 或噻唑啉基。该反应产生下面的化合物 (IVb) :

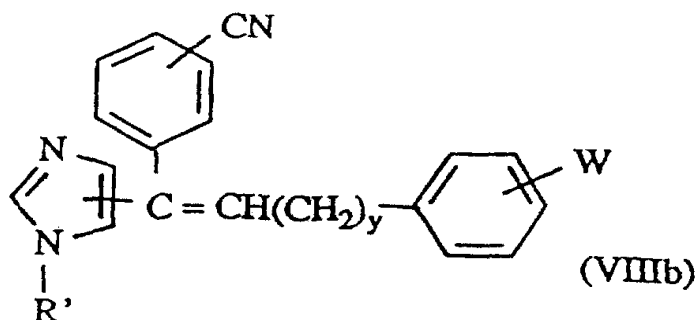


在反应中芳烷基卤衍生物例如可为芳烷基溴衍生物。适合该反应的溶剂包括各种醚, 最好为四氢呋喃。

如用二氧化锰再氧化通式 (IVb) 的化合物以获得通式 (Vb) 的化合物, 在烷基锂 (如正丁基锂) 或镁的存在下于适当溶剂 (如四氢呋喃) 中使得到的化合物与适当的卤化物衍生物 (VIb) 反应, 得到通式 (VIIb) 的化合物, 式中 R' 、 y 、W 和 Z 定义如通式 (Ib) 和 (IIIb)。这些步骤的反应过程可图示如下:



用如 SOCl_2 、 POCl_3 或 PCl_5 于任选的适当溶剂（如乙腈）中再将通式（VIIb）的化合物回流，得到通式（VIIIb）的化合物，

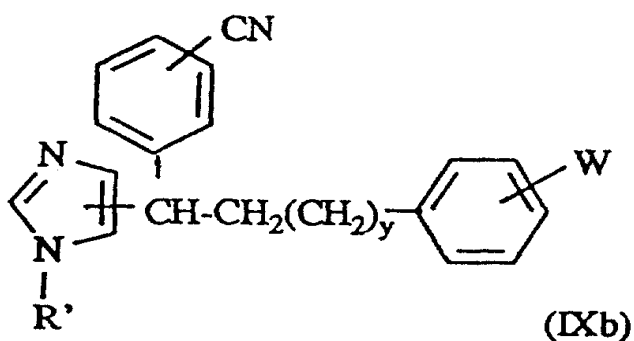
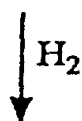
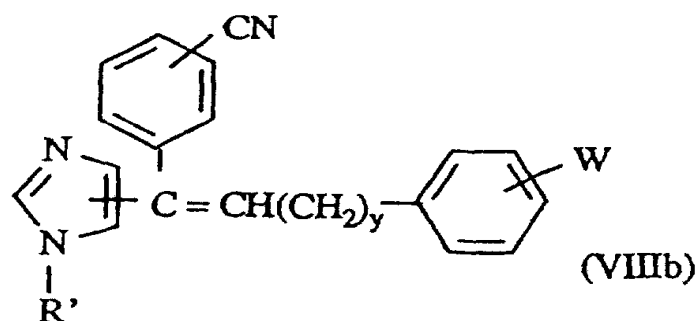


式中 R' 和 y 定义如前，而 W 是 CN 或 R_2' 。

通式 (Vb) (其中 W 是 R_2') 的化合物也可通过 4(5)-乙酰基咪唑与合适的醛的醛醇缩合并随后将缩合产物氢化来制备。

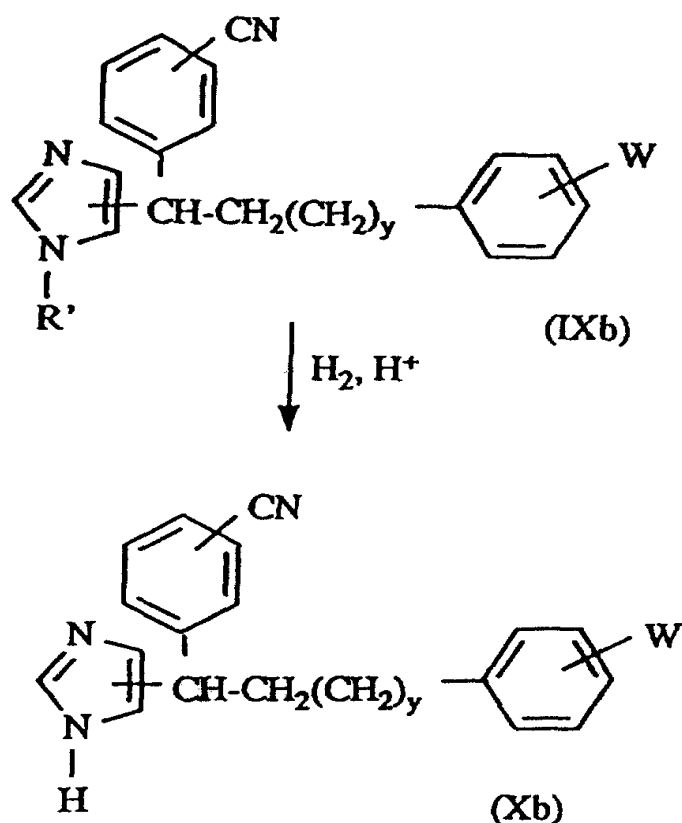
将不饱和化合物 (VIIIb) 离析并随后氢化。另外也可不经预离析而将其在酸性介质中直接氢化。该氢化通常是在有良好搅拌下在室温和在氢气氛中有催化剂存在下于醇 (如乙醇) 中进行。合适的催化剂，如氧化铂、披钨碳或阮内镍。

这一步骤的反应进程可图示如下：



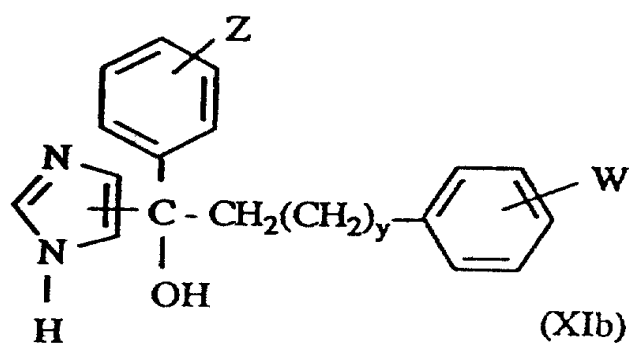
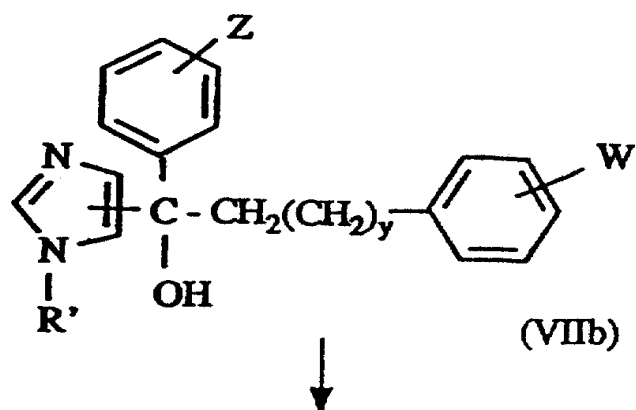
式中 R' 、 y 和 W 定义如通式 (VIIb)。

取代或未取代的苄基 R' 也可通过氢化去除。在这种情况下氢化是在酸性介质 (如盐酸—乙醇混合物) 中进行。对于产生通式 (Ib) (式中 R' 、 R_4 和 R_5 是氢) 的氢化反应过程可图示如下:



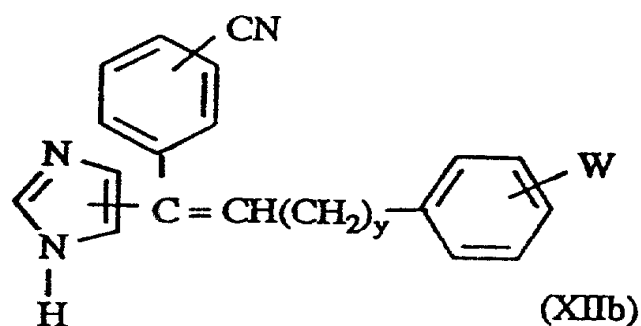
式中 W 定义如通式 (VII b)。

通式 (Xb) 的化合物也可通过同时氢化双键和保护苄基由化合物 (VII b) 直接制备。另一去除苄基的 R' 基的方法是通过氢转移反应使通式 (VII b) 的化合物反应，在反应中，用甲酸铵和 10% Pd / 适当的醇（如甲醇或乙醇或其水溶液）中回流起始化合物 (VII b)。该反应过程可图示如下：



式中 Z 是如前定义的保护基， W 是 Z 或 R_2' ，而 y 是 $0-2$ 。

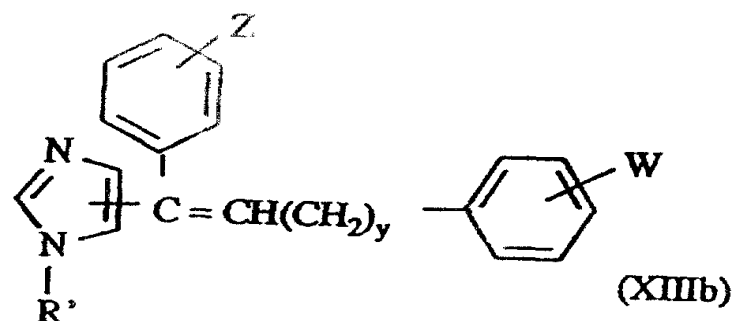
如前所述再将通式 (XIb) 的化合物脱水以形成通式 (XIIb) 的化合物



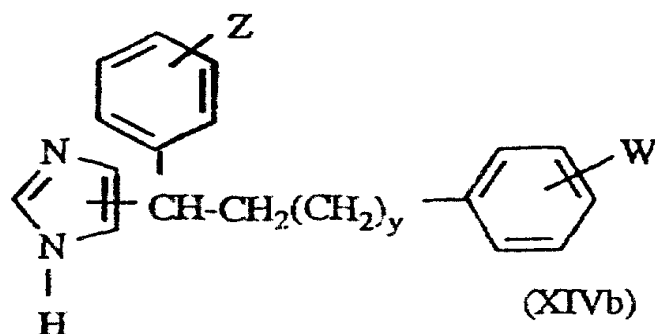
式中 W 是 CN 或 R_2' ，而 y 是 $0-2$ 。

通式 (VII b) 和 (XI b) (式中 W 是 CN 或 R_2') 的化合物也可由通式 (VI b) 和 (XI b) (式中 Z 是噻唑基, 而 W 是噻唑基或 R_2') 的化合物来制备: 就是使该化合物与适当的无机酸反应, 以一般的方法将形成的酸基转化成酰胺基, 再用如 $SOCl_2$ 、 $POCl_3$ 或 PCl_5 在任选的适当溶剂中回流。通过同样的方法可由通式 (IV a) 和 (VIII a) (式中 Z 是噻唑啉基, R_2' 定义如前) 的化合物来制备通式 (V a) (其中 R' 是 H 或保护苄基) 的化合物。通过同样的方法也可制备相应的二氰基取代的化合物。

获得通式 (I b) 化合物的另一方法是: 在 $SOCl_2$ 存在下于适当的溶剂 (如二氯甲烷) 中回流通式 (VI b) 或 (XI b) 的化合物, 得到通式 (XIII b) 的化合物



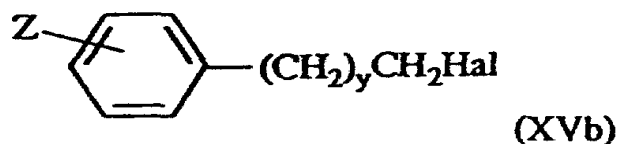
式中 R' 是 H 或保护基, 而 Z、W 和 y 定义如通式 (XI b)。再将通式 (XIII b) 的化合物按氢转移反应来反应或氢化, 得到通式 (XIV b) 的化合物



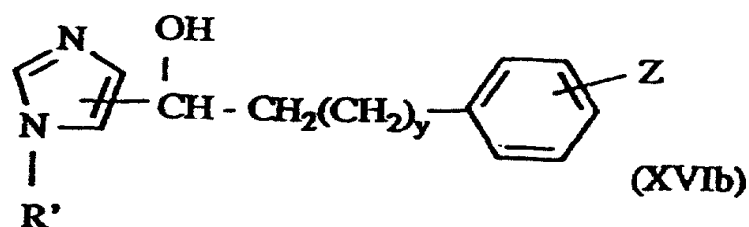
式中 Z 、 W 和 y 定义如通式 (XI^b)。再使通式 (XIV^b) 的化合物与如 SOCl_2 反应, 得到通式 (X^b) 的化合物。

通式 (XIV^b) 的化合物还可通过氢转移反应由通式 (VII^b) 的化合物来制备, 反应是在酸性介质 (如乙酸) 中用甲酸铵和 10% Pd/C 将起始化合物 (VII^b) 回流。

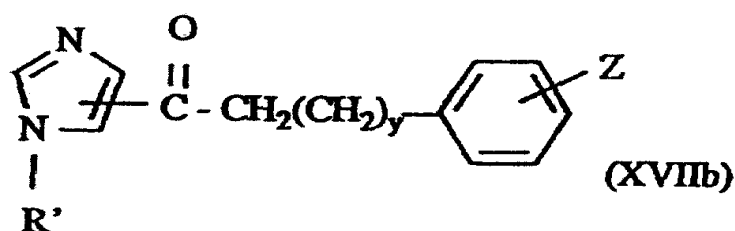
通式 (I^b) 的化合物也可这样制备: 在镁或烷基锂 (如正丁基锂) 的存在下, 使 4(5)-咪唑醛 (II^b) 与芳烷基卤 (XV^b) 反应



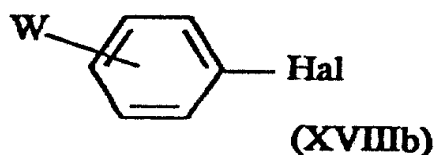
式中 y 是 0—2, 而 Z 是保护基, 如叔丁基氨基羰基或噻唑啉基, 反应生成下面的化合物 (XVI^b):



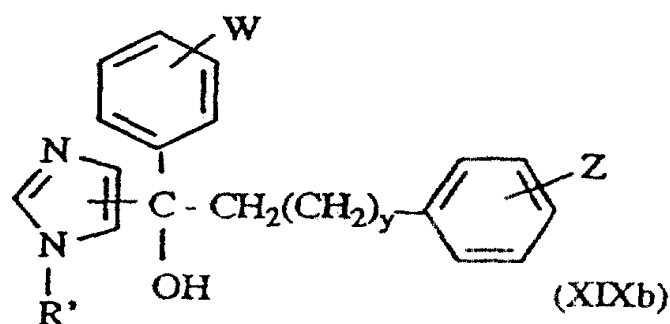
式中 R' 是保护苄基。将通式 (XVIb) 的化合物再氧化, 形成通式 (XVIIb) 的化合物:



再使其与适当的卤化物衍生物 (XVIIIb) 反应,



式中 W 是 Z 或 R_2' 。 R_2' 是 H 、 CH_3 、 OCH_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 或卤素。该反应是在烷基锂 (如正丁基锂) 或镁的存在下于适当的溶剂 (如四氢呋喃) 中进行的, 得到通式 (XIXb) 的化合物:



式中 R' 、 Z 、 W 和 y 定义如通式 (II^b)、(XV^b) 和 (XVIII^b)。如前所述，再使通式 (XIX^b) 的化合物反应，得到通式 (I^b) 的化合物。

通式 (I^b) (其中取代基为 CN) 的化合物可通过重氮化由取代基为 NH_2 的相应化合物来制备。

通式 (I^b) (其中取代基为 NH_2) 的化合物可通过氢化其取代基为 NO_2 的相应化合物来制备。通式 (I^b) (其中取代基为 NO_2) 的化合物可通过硝化来制备。

通式 (I^a) 和 (I^b) 的化合物，其无毒的可药用酸加成盐或其混合物可以经肠胃外、静脉内或口服来用药。一般，将该化合物的有效剂量结合适宜的药物载体。本文所用的术语“有效剂量”包含产生所需活性而不引起有害作用的剂量。在具体情况下采用的精确剂量取决于多种因素，例如用药方法，哺乳动物的类型，该化合物的用药状态等等，当然还有该化合物的结构。

一般采用的本发明化合物的药物载体可为固体或液体，通常根据思想中计划用药方式来选择。因此，举例来说，固体载体包括乳糖、蔗糖、明胶和琼脂，而液体载体包括水、糖浆、花生油和橄榄油。该化合物和载体的其它结合体可制成多种可用的形状，如片剂、胶囊、

栓剂、溶液、乳剂和粉剂。

本发明的化合物作为芳族酶抑制剂特别有价值，并因此被用于治疗雌激素依赖性疾病，如乳腺癌或良性前列腺增生（BPH）。

雌激素是生理学中的基本甾族化合物并对妇女乳房和性器官正常发育起作用。另一方面，已知雌激素刺激雌激素依赖性癌（尤其是乳腺和子宫内膜癌）的生长，并且如果按药剂量长期给用，它们会提高乳腺癌发展的危险。过量产生雌二醇还可引起其它的良性的激素依赖性器官的疾病。雌激素作为癌生长的刺激剂和/或调节剂的重要性由于这样一个事实而变得关键，即：在对富乳腺癌雌激素受体治疗时，抗雌激素达到了中心位置。抗雌激素通过结合到雌激素受体并借此抑制雌激素的生物效应而起作用。这已由未指明的甾族化合物合成抑制剂氨基乙哌啶酮在临床上得以实现。雌激素合成可通过抑制酶（芳族酶）而被准确地阻滞，该芳族酶在生化雌激素合成途径中是关键性的酶。由于数种乳腺肿瘤原位合成雌二醇和雌酮并因此表现出连续的生长刺激（Alan Lipton 等人，Cancer 59：770—782，1987），所以芳族酶抑制很重要。

用根据 M. Pasanen (Biological Research in Pregnancy, Vol. 6, No. 2, 1985, PP. 94—99) 的活体外鉴定方法可显示出本发明化合物抑制酶（芳族酶）的能力。采用人体芳族酶。这种酶是由富含该酶的人类胎盘制备的。微粒体组分（100000×g 沉淀）用离心法制备。所采用的酶制剂不经进一步纯化。列于表1的试验化合物与100000 dpm 的1, 2[³H]—雄烯—3, 17—二酮和NADPH产生系一同加入。该试验化合物的浓度为0.001、0.01、0.1和

1. 0 mM。在 37℃ 下进行保温 40 分钟。1, 2 [^3H] 一雄烯-3, 17-二酮的芳构化结果产生 $^3\text{H}_2\text{O}$ 。氟化水和氟化的底物可用 Sep-Pak^R 小型柱容易地分离, 该小型柱吸收甾族化合物但使游离水洗脱。用液体闪烁计数器记录放射性。芳族酶抑制作用通过比较经抑制剂处理试样与不含抑制剂的对比样的 $^3\text{H}_2\text{O}$ 一放射性来评价。10—50 值计为使酶的活性抑制 50% 的浓度。这些浓度列于表 2。

胆甾醇侧链开裂 (SCC) 活性 (碳链酶) 按照 Pasanen, 和 Pelkonen (Steroids 43: 517—527, 1984) 的方法测量。在 1.5 ml Eppendorf 塑料试管中进行保温, 将 Eppendorf 振荡器、离心机和保温箱用作一个整体。以 300 μl 保温体积, 按照 Hanukoglu 和 Jefcoate (J. Chromatogr 190: 256—262, 1980) 制备底物 (5 μM), 并添加在 0.5% Tween 20 中的 100000 dpm 的放射性 ^3H -4-胆甾醇 (该化合物的纯度用 TLC 检验)、10 mM MgCl_2 、5 μM 氟基酮和 2 mM NADPH。对比样含有上面所有物质, 但在保温之前通过添加 900 μl 甲醇使酶制剂钝化。用来自人体胎盘或牛肾上腺的线粒体组分 (1 mg 蛋白质) 作为酶的来源。在 37℃ 保温 30 分钟后, 加入 900 μl 甲醇使反应终止; 向每一保温体中加入 1500 dpm 的标记 ^{14}C -4-孕烯醇酮并将试管剧烈振动。平衡 10 分钟后, 用离心法 (8000 $\times g$, 2 分钟) 分离甲醇沉淀的蛋白质, 并将上清液吸到 1 ml 塑料注射管再加到前置平衡 (75% 甲醇) 小型柱上。该柱用 1 ml 75% 的甲醇和然后用 3 ml 80% 甲醇洗涤。将该 80% 的甲醇洗脱液装入计

量管并添加 10 ml 闪烁液。采用液体闪烁计数器 (LKB RackBeta) 上的双标记程序计算放射性。对胎盘或牛肾上腺酶制剂来说, 典型活性分别为 0.5—3 和 50—100 pmol 孕烯醇酮形成/毫克蛋白质/分。

在抑制实验中, 试验物质 (最终浓度范围为 1—1000 μ M) 以 10—20 μ l 的体积通常作为甲醇或乙醇溶液加入到保温混合物中。将同样体积的溶剂添加到对比的保温瓶中。IC₅₀ 值 (引起 50% 抑制的浓度) 用图解测定并记于表 2。

在表中, 不饱和几何异构体由字母 a 和 b 表示。

表 1: 试验化合物

No.	名 称
1 a.	4—〔3—(4—氟苯基)—3—苯丙基〕—1H—咪唑;
2 a.	4—〔3, 3—双(4—氟苯基)丙基〕—1H—咪唑;
3 a.	4—〔3—(4—氟苯基)—3—(4—氟苯基)丙基〕—1H—咪唑;
4 a.	4—〔3—(4—氟苯基)—3—(4—氟苯基)—2—丙烯基〕—1H—咪唑;
5 a.	1—苄基—5—〔3, 3—双(4—氟苯基)—2—丙烯基〕—1H—咪唑;
6 a.	4—〔4, 4—双(4—氟苯基)丁基〕—1H—咪唑;
7 a.	1—苄基—5—〔4, 4—双(4—氟苯基)丁基〕—1H—咪唑;
8 a.	4—〔3, 3—双(4—氟苯基)—2—丙烯基〕—1H—咪唑;

- 9 a. 4-[3-(4-氟苯基)-3-(4-三氟甲基苯基)丙基]-1H-咪唑;
- 10 a. 4-[3-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基苯基)丙基]-1H-咪唑;
- 1 b. 4-[1-(4-氟苯基)-4-苯丁基]-1H-咪唑;
- 2 b. 4-[1-(4-氟苯基)-4-(4-氟苯基)丁基]-1H-咪唑;
- 3 b. 4-[1-(4-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-1-丁烯基]-1H-咪唑;
- 4 b. 4-[1-(4-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-1-丁烯基]-1H-咪唑, 异构体 a;
- 5 b. 4-[1-(4-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-1-丁烯基]-1H-咪唑, 异构体 b;
- 6 b. 4-[1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1-丙烯基]-1H-咪唑, 异构体 a;
- 7 b. 4-[1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1-丙烯基]-1H-咪唑, 异构体 b;
- 8 b. 4-[3-(4-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-1-丙烯基]-1H-咪唑;
- 9 b. 4-[1, 4-双(4-氟苯基)-1-丁烯基]-1H-咪唑。

表 2 : 试验化合物对人体芳族酶和碳链酶的抑制作
用。IC—50 表示使酶抑制 50% 的浓度。

化合物	芳族酶	碳链酶
	IC—50	IC—50
No.	M m o l / l	M m o l / l
1 a.	0. 4 8	1 4
2 a.	0. 8 6	3 6
3 a.	0. 4 1	4 3
4 a.	0. 6 5	6 2
5 a.	3. 2	1 5. 5
6 a.	1. 6	4 7
7 a.	5. 0	2 2
8 a.	0. 9 7	3 3
9 a.	2. 4	6 4
1 0 a.	0. 8 5	3 3
1 b.	0. 2 1	1 2
2 b.	0. 2 3	2 0
3 b.	< 0. 2 5	2 6
4 b.	0. 2 1	3 3
5 b.	0. 1 9	> 1 0 0 0
6 b.	0. 1 9	3 6
7 b.	0. 3 3	3. 4
8 b.	1. 0	4. 0
9 b.	1. 1	6. 3

以口服用药，病人的日剂量一般为约 20 至约 200 mg。

用下面的方法在活体内对 D M B A 诱发的鼠乳腺癌做抗肿瘤效应的调查。用 D M B A 在 50 ± 2 天的大雌鼠体内诱发乳腺癌。出现可触知的肿块之后便开始用试验中的化合物治疗。每周估算一次肿瘤的大小和总量。将用溶剂治疗的对比组中的肿瘤大小与试验组相比较。日用药计划采用 5 周，杀死动物。测定肿瘤大小的变化。

所得结果以肿瘤大小的变化为计并分成四组：完全缓解的肿瘤、消减的肿瘤、稳定的肿瘤和生长的肿瘤。对 4-[1-(4-氟苯基)-4-(4-氟苯基)丁基]-1H-咪唑和 4-[1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1-丙烯基]-1H-咪唑异构体 a 的抗肿瘤效应进行了试验并将结果列于表 3 和表 4。

表 3 : D M B A 诱发乳腺肿瘤鼠在对比组和用 4—[1—(4—氟苯基)—4—(4—氟苯基) 丁基]—1 H—咪唑 (试验化合物 1) 的治疗组中的不同肿瘤类型的相对数

组	治疗结束时的效果					
	肿瘤 / 鼠		C R	P R	N C	P
	a	b				
对 比 n=8	2.3	11.8	—	—	0.3	11.5
试验化合物 1 5 mg / kg n=7	2.1	3.0	—	1.4	0.7	0.9
试验化合物 1 15 mg / kg n=8	3.3	3.1	1.4	1.4	0.6	1.1

a : 开始

b : 治疗结束

C R : 完全缓解

P R : 部分缓解, 消减型肿瘤

N C : 没有变化, 稳定型肿瘤

P : 发展型, 生长型肿瘤。

表 4 : D M B A 诱发乳腺肿瘤 鼠在对比组和用 4-[1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1-丙烯基]-1H-咪唑异构体 a (试验化合物 2) 的治疗组的不同肿瘤类型的相对数。

			治疗结束时的效果			
			肿瘤 / 鼠			
组	肿瘤 / 鼠		C R	P R	N C	P
	a	b				
对 比 n= 6	2. 3	7. 8	—	—	—	7. 8
试验化合物 2 2 m g / k g n= 6	2. 3	7. 5	—	0. 2	0. 2	7. 2
试验化合物 2 7. 5 m g / k g n= 6	2. 3	3. 3	—	0. 8	0. 2	2. 3
试验化合物 2 15 m g / k g n= 5	2. 2	3. 0	0. 2	2. 0	—	1. 0

a : 开始

b : 治疗结束

C R : 完全缓解

P R : 部分缓解, 消减型肿瘤

N C : 没有变化, 稳定型肿瘤

P : 发展型, 生长型肿瘤。

用 N M R I — 品系的幼年成熟雌鼠测定急性毒性 LD_{50} 。口服给用试验化合物。对于 4—〔 3—(4—氟苯基)—3—(4—氟苯基) 丙基]—1 H—咪唑, LD_{50} 值为 210 mg/kg , 而对于 4—〔 1—(4—氟苯基)—3—(4—氟苯基)—1—丙烯基—1 H—咪唑异构体 a, LD_{50} 值大于 400 mg/kg 。

下面的实施例说明本发明。

用 Bruker A O—P 3 0 0 仪测定 ^1H N M R 谱。参比物质为四甲基硅烷。用 Kratos M S 8 0 R F Autoconsole 仪测定 M S 谱。

实施例 1

4—〔 3—(4—氟苯基)—3—苯丙基)—1 H—咪唑

a) 1—苄基—5—〔 3—(4—叔丁基氨基羰基苯基)—3—羟基—3—苯丙基]—1 H—咪唑

将 4—叔丁基氨基羰基溴苯 (8.16 g , 32 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (240 ml) 中。将溶液冷至 -70°C 。在保持 -70°C 温度的氮气氛下向溶液中加入在己烷 (25.4 ml , 63.6 mmol) 中的 2.5 M 正丁基锂。将混合物搅拌 30 分钟。在 -70°C 下向反应混合物中加入在 240 ml T H F 中的 3—(1—苄基—5—咪唑基) 苯基·乙基酮 (7.7 g , 26.6 mmol)。搅拌该混合物并将其加热至室温。向反应混合物中加入饱和氯化铵溶液并蒸发 T H F。用乙醚萃取残余物。将醚萃取物合并并用 2 M H C l 处理。将沉淀的氢氯化物盐产物滤出。

^1H N M R (用 H C l—盐, $\text{MeOH}-d_4$) :

1.44 (s, 9H), 2.49-2.61 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 7.06-7.11 (m, 2H), 7.17-7.41 (m, 9H), 7.46 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 8.92 (d, 1H)

用同样步骤制备下面的化合物：

1—苄基—5—〔3—(4—叔丁基氨基羰基苯基)—3—(4—氟苯基)—3—羟丙基〕—1H—咪唑

^1H NMR (用HCl—盐, MeOH- d_4) :

1.46 (s, 9H), 2.52 (br s, 4H), 5.20 (s, 2H), 6.97 (t, 2H), 7.05-7.08 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.30-7.36 (m, 5H), 7.42 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 8.76 (d, 1H)

1—苄基—5—〔3—(4—叔丁基氨基羰基苯基)—3—(4—三氟甲基苯基)—3—羟丙基〕—1H—咪唑

^1H NMR (用HCl—盐, MeOH- d_4) :

1.441 (s, 9H), 2.45-2.65 (m, 4H), 5.326 (s, 2H), 7.07-7.11 (m, 2H), 7.32-7.33 (m, 3H), 7.436 (s, 1H), 7.488 (d, 2H), 7.589 (AB q, 4H), 7.686 (d, 2H), 8.954 (d, 1H)

1—苄基—5—〔3—(4—叔丁基氨基羰基苯基)—3—羟基—3—(4—甲氧基苯基)丙基〕—1H—咪唑

^1H NMR (用HCl—盐, MeOH- d_4) :

1.46 (s, 9H), 2.40-2.0 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 6.82 (d, 2H), 7.05-7.07 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.34-7.36 (m, 3H), 7.41 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 8.78 (s, 1H)

b) 1—苄基—5—〔3—(4—氟苯基)—3—苯基—2—丙烯基〕—1H—咪唑

在70—80℃于 SOCl_2 (35 ml) 中将1—苄基—5—〔3—(4—叔丁基氨基羰基苯基)—3—羟基—3—苯丙基〕—1H—咪唑 (3.4 g) 加热1小时。加热后将亚硫酸氯蒸发。将稀 Na_2CO_3 溶液加到残余物中并将产物萃取到乙酸乙酯中。使有机层干燥并将溶剂蒸发。产量2.48 g, 92%。

在无水乙腈中用 PCl_5 (0.8 mmol) 回流起始化合物 (1 mmol) 可得到同样结果。

^1H NMR (用碱, CDCl_3) :

3.19和3.31 (2d, 共2H), 4.95和4.98 (2s, 共2H), 6.12和6.17 (2t, 共1H), 6.87—6.92 (m, 3H), 7.15—7.20 (2重叠d, 共2H), 7.23—7.38 (m, 6H), 7.51和7.57 (2d, 共2H), 7.61 (s, 1H)。

用相同方法制备1—苄基—5—〔3—(4—氟苯基)—3—(4—氟苯基)—2—丙烯基〕—1H—咪唑

^1H NMR (用碱, CDCl_3) :

3.18和3.27 (2d, 共2H), 4.98 (s, 2H), 6.11和6.15 (2t, 共1H), 6.87—6.90 (m, 3H), 6.96 (t, 2H), 7.02—7.07 (m, 2H), 7.17和7.18 (2d, 共2H), 7.27—7.30 (m, 3H), 7.52和7.58 (2d, 共2H) 在其下 (s, 1H)。

c) 4—〔3—(4—氟苯基)—3—苯丙基〕—1H—咪唑

在乙醇中用 10 % Pd/C 作催化剂将 1-苄基-5-[3-(4-氟苯基)-3-苄基-2-丙烯基]-1H-咪唑氢氯化物氢化。

^1H NMR (用 HCl-盐, MeOH- d_4) :

2.45-2.54 (m, 2H), 2.69 (dist.t, 2H), 4.11 (t, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.31-7.33 (m, 4H), 7.51 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.77 (d, 1H)

MS: 287 (12, M^+), 190 (16), 183 (17), 158 (20), 95 (12), 82 (100)

用相同方法也可获得 4-[3-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)丙基]-1H-咪唑。

^1H NMR (用 HCl-盐, MeOH- d_4) :

2.44-2.52 (dist q, 2H), 2.66-2.71 (dist t, 2H), 4.08 (t, 1H), 7.05 (t, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 8.78 (d, 1H)

MS: 305 (7, M^+), 183 (14), 95 (7), 82 (100)

实施例 2

4-[3-(4-氟苯基)-3-苄丙基]-1H-咪唑

a) 4-[3-(4-叔丁基氨基羰基苯基)-3-羟基-3-苄丙基]-1H-咪唑

将 1-苄基-5-[3-(4-叔丁基氨基羰基苯基)-3-羟基-3-苄丙基]-1H-咪唑 (3.6g, 7.7 mmol) 溶于含水乙醇 (80 ml) 并加入 10 % Pd/C (0.36g)。向沸

騰溶液中加入甲酸铵(1. 95 g, 31 mmol)。将混合物回流4小时。回流之后将溶剂蒸发。向残余物中加2 M氢氧化钠并将产物萃取到乙酸乙酯, 干燥并蒸发溶剂。产量2. 7 g, 93. 5%。

^1H NMR (用碱, CDCl_3) :

1.40 (s, 9H), 2.45-2.60 (m, 4H), 6.14 (br s, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.12-7.53 (m, 10H)

用相同步骤制备下面的化合物 :

4-[3-(4-叔丁基氨基羰基苯基)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-1H-咪唑

^1H NMR (用碱, CDCl_3) :

1.41 (s, 9H), 2.5 (m, 4H), 6.10 (br s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.89 (t, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.54 (d, 2H)

4-[3-(4-叔丁基氨基羰基苯基)-3-(4-三氟甲基苯基)-3-羟丙基]-1H-咪唑

^1H NMR (用碱, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH}-d_4$) :

1.435 (s, 9H), 2.623 (m, 4H), 6.304 (br s, 1H), 6.778 (s, 1H), 7.41-7.62 (m, 8H), 7.980 (s, 1H)

4-[3-(4-叔丁基氨基羰基苯基)-3-羟基-3-(4-甲氧基苯基)丙基]-1H-咪唑

^1H NMR (用碱, CDCl_3) :

1.45 (s, 9H), 2.50-2.70 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 5.95 (br s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.62 (d, 2H)

b) 4-[3-(4-叔丁基氨基羰基苯基)-3-苯基-2-丙烯基]-1H-咪唑

将4-[3-(4-叔丁基氨基羰基苯基)-3-羟基-3-苯丙基]-1H-咪唑(2.5 g, 6.6 mmol)溶于二氯甲烷(50 ml)并向溶液中加入亚硫酰氯(3.2 g, 26.9 mmol)将混合物回流2小时。蒸发溶剂。向残余物中加入2M氢氧化钠并将产物萃取到乙酸乙酯并干燥。用干燥氯化氢气体将产物转化成其HCl盐并蒸发溶剂。产量2.14 g, 91%。

¹H NMR (用HCl-盐, MeOH-d₄) :

1.44和1.47 (2s, 共9H), 3.54和3.57 (2d, 共2H), 6.33和6.39 (2t, 共1H), 7.18-7.47 (m, 8H), 7.68和7.81 (2d, 共2H), 8.82 (d, 1H)。

用同样的脱水步骤也可制备下面的两种化合物:

4-[3-(4-叔丁基氨基羰基苯基)-3-(4-氟苯基)-2-丙烯基]-1H-咪唑

¹H NMR (用HCl-盐, MeOH-d₄) :

1.44和1.47 (2s, 共9H), 3.53和3.56 (2d, 共2H), 6.29和6.38 (2t, 共1H), 7.03 (t, 1.25H = 另一个异构体的2H), 7.00-7.34 (m, 共5.75H = 两个异构体的5H和另一个异构体的2H),

7. 68和7. 81 (2d, 共2H), 8. 81 (d, 1H)。

1—苄基—〔3—(4—叔丁基氨基羰基苯基)—3—(4—氟苯基)—2—丙烯基〕—1H—咪唑

^1H NMR (用碱, CDCl_3) :

1.46 和 1.50 (2s, 共 9H), 3.23 和 3.26 (2d, 共 2H), 4.96 和 5.29 (2s, 共 2H), 5.96 和 6.01 (2 br s, 共 1H), 6.03 和 6.11 (2t, 共 1H), 6.88-7.27 (12H), 7.42-7.51 (2s, 共 1H), 7.60 和 7.68 (2d, 共 2H)

c) 4—〔3—(4—叔丁基氨基羰基苯基)—3—苯丙基〕—1H—咪唑

在乙醇中用 10% Pd/c 作催化剂将 4—〔3—(4—叔丁基氨基羰基苯基)—3—苯基—2—丙烯基〕—1H—咪唑氢氯化物氢化, 获得该产物。产率 95%。

^1H NMR (用 HCl—盐, $\text{MeOH}-d_4$) :

1.43 (s, 9H), 2.45-2.52 (dist q, 2H), 2.68 (dist t, 2H), 4.05 (t, 1H), 7.16-7.37 (m, 6H), 7.38 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.76 (d, 1H)

用同样的方法也可制备 4—〔3—(4—叔丁基氨基羰基苯基)—3—(4—氟苯基)丙基〕—1H—咪唑

^1H NMR (用碱, CDCl_3) :

1.44 (s, 9H), 2.30-2.38 (dist q, 2H), 2.50 (dist t, 2H), 3.92 (t, 1H), 6.06 (br s,

1H), 6.69 (s, 1H), 6.92 (t, 2H), 7.12 (dd, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.59 (d, 2H)

d) 4-[3-(4-氟苯基)-3-苯丙基]-1H-咪唑

将4-[3-(4-叔丁基氨基羰基)-3-苯丙基]-1H-咪唑在亚硫酸氯中回流2小时。蒸发溶剂并加入2M氢氧化钠。将产物萃取到乙酸乙酯,干燥并蒸发溶剂。将产物用闪色谱法($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 9:1)提纯。

用相同的方法由4-[3-(4-叔丁基氨基羰基苯基)-3-(4-氟苯基)丙基]-1H-咪唑制备4-[3-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)丙基]-1H-咪唑。

实施例 3

4-[4,4-双(4-氟苯基)丁基]-1H-咪唑

a) 1-苄基-5-[3,3-双(4-叔丁基氨基羰基苯基)-3-羟丙基]-1H-咪唑

用(1-苄基-5-咪唑基)丙酸乙酯(10g, 39 mmol)、正丁基锂(150 mmol)和4-叔丁基氨基羰基溴苯(18.8g, 77 mmol)作为起始物按实施例1a)所述的步骤制备标题化合物。

^1H NMR (用碱, CDCl_3):

1.45 (s, 18H), 2.40-2.50 (m, 4H), 4.95 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.92-6.95 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 3H), 7.36 (d, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.60 (d, 4H)

以同样的方法用(1-苄基-5-咪唑基)丁酸乙酯作为起始物制备1-苄基-5-[4,4-双(4-叔丁基氨基羰基苯基)-4

—羟丁基]—1H—咪唑。

^1H NMR (用碱, CDCl_3) :

1.45 (s, 18H), 1.46-1.60 (m, 2H), 2.22-2.28 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.38 (d, 4H), 7.44 (s, 1H), 7.60 (d, 4H)

MS: 580 (14, M^+), 91 (100)

b) 1—苄基—5—[4, 4—双(4—氟苄基)—3—丁烯基]—1H—咪唑

按照实施例 1 b) 的步骤将 1—苄基—5—[4, 4—双(4—叔丁基氨基羰基)—4—羟丁基]—1H—咪唑在亚硫酰氯中加热, 得到标题化合物。用 1.2 mol PCl_5 作试剂在沸腾乙腈中可进行同样反应。

^1H NMR (用碱, CDCl_3) :

2.34 (q, 2H), 2.58 (t, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.18 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.96-7.00 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.29-7.32 (m, 3H), 7.55 (d, 2H), 在其下 (s, 1H), 7.66 (d, 2H)

c) 4—[4, 4—双(4—氟苄基)丁基]—1H—咪唑

在乙醇中用 10% Pd/C 作催化剂使 1—苄基—5—[4, 4—双(4—氟苄基)—3—丁烯基]—1H—咪唑氢氯化物氢化, 得到该产物。

^1H NMR (用 HCl —盐, $\text{MeOH}-d_4$) :

1.60 (五重峰, 2H), 2.18 (q, 2H), 2.77 (t, 2H), 4.19 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.47 (d, 4H), 7.67 (d, 4H), 8.74 (s, 1H)

MS: 326 (22, M^+), 190 (18), 96 (100), 81 (48)

实施例 4

4-[3, 3-双(4-氰苯基)丙基]-1H-咪唑

a) 4-[3, 3-双(4-叔丁基氨基羰基)-3-羟丙基]-1H-咪唑

该标题化合物采用实施例 2 a) 所述的氢转移反应由相应的苄基保护化合物 (见实施例 3 a) 来制备。

^1H NMR (用碱, CDCl_3):

1.44 (s, 18H), 2.45-2.60 (m, 4H), 6.13 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.46 (d, 4H), 7.58 (d, 4H)

b) 4-[3, 3-双(4-氰苯基)-2-丙烯基]-1H-咪唑

将 4-[3, 3-双(4-叔丁基氨基羰基苯基)-3-羟丙基]-1H-咪唑在亚硫酸氯中加热, 按实施例 1 b) 的步骤得到产物。

^1H NMR (用 HCl -盐, $\text{MeOH}-d_4$):

3.58 (d, 2H), 6.57 (t, 1H), 7.39-7.44 (m, 5H), 7.68 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.84 (d, 1H)

c) 4-[3, 3-双(4-氰苯基)丙基]-1H-咪唑

在乙醇中用 10% Pd/C 作催化剂氢化 4-[3, 3-双(4-氰苯基)-2-丙烯基]-1H-咪唑氢氯化物, 得到产物。

^1H NMR (用 HCl —盐, $\text{MeOH}-d_4$) :

2.49-2.56 (m, 2H), 2.69 (dist t, 2H), 4.24 (t, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.53 (d, 4H), 7.69 (d, 4H), 8.78 (d, 1H)

实施例 5

4—〔 3—(4—氟苯基)—3—(4—三氟甲基苯基) 丙基]—
1H—咪唑

a) 4—〔 3—(4—氟苯基)—3—(4—三氟甲基苯基)—2—丙
烯基]—1H—咪唑

在无水乙腈中用 PbCl_2 (1.2 eq) 将 4—〔 3—(4—
叔丁基氨基羰基苯基)—3—(4—三氟甲基苯基)—3—羟丙基]—
1H—咪唑回流, 得到产物。产率 97%。

^1H NMR (用碱, CDCl_3) :

3.424 (d, 2H), 6.461 和 6.510 (2d, 共 1H), 6.767 (s, 1H), 7.30-7.39 (m,
2H), 7.52-7.72 (m, 7H)

b) 4—〔 3—(4—氟苯基)—3—(4—三氟甲基苯基) 丙基]—
1H—咪唑

在乙醇中用 10% Pd/C 作催化剂氢化 4—〔 3—(4—氟
苯基)—3—(4—三氟甲基苯基)—2—丙烯基]—1H—咪唑, 得
到产物。

^1H NMR (用碱, CDCl_3) :

2.30-2.48 (m, 2H), 2.53-2.58 (m, 2H), 4.080 (t, 1H), 6.732 (s, 1H), 7.31-7.35
(m, 4H), 7.54-7.59 (m, 5H)

实施例 6

4-〔3, 3-双(4-氰苯基)丙基〕-1H-咪唑

a) 1-苄基-4-〔3, 3-双(4-噁唑苯基)-3-羟丙基〕-1H-咪唑

在室温的氮气氛下将 4.8 g (0.0187 mol) 在少量无水四氢呋喃中的 4-溴苯基噁唑啉滴加到 0.9 g (0.0375 mol) 镁屑中并搅拌。完成滴加之后, 将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。伴随搅拌将在 10 ml 四氢呋喃中的 2 g (0.0078 mol) 3-(1-苄基-1H-咪唑-4-基) 丙酸乙酯滴加到略加热的反应混合物中。滴加完成后, 使该反应混合物回流 4 小时。向反应混合物中加入 10 ml 水以停止反应。用氯化氢使混合物成为酸性且产物以其氯化物的盐沉淀。将沉淀过滤并用水和乙酸乙酯洗涤。作为碱的产物的熔点为 253—255°C。

¹H NMR (用碱, CDCl₃):

1.4 (s, 12H), 2.4 (s, 4H), 4.1 (s, 4H), 4.9 (s, 2H), 6.8 (s, 1H), 6.9 (dd, 2H), 7.3 (m, 3H), 7.3 (d, 4H), 7.4 (s, 1H), 7.8 (d, 4h)

b) 1-苄基-4-〔3, 3-双(4-氰苯基)-2-丙烯基〕-1H-咪唑

使 1 eq. 的 1-苄基-4-〔3, 3-双(4-噁唑苯基)丙基〕-1H-咪唑在 20 eq. 的亚硫酰氯中回流 8 小时。将亚硫酰氯蒸发并用甲苯将残余物淤积。使甲苯蒸发并向残余物中加水。先将该水溶液用乙醚洗涤, 然后将作为 HCl 一盐的产物萃取到二氯甲烷。

^1H NMR (用 HCl —盐, $\text{MeOH}-d_4$) :

3.4 (d, 2H), 5.3 (s, 2H), 6.4 (t, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.3 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 8.9 (s, 1H)

c) 4—〔3, 3—双(4—氟苯基)丙基〕—1H—咪唑

将 1 eq. 的 1—苄基—4—〔3, 3—双(4—氟苯基)—2—丙烯基〕—1H—咪唑氢氯化物溶于乙醇 (40 ml) 并加入催化量的 10% Pd/C 。将反应混合物在氢气氛下于 40°C 搅拌直至氢的吸收停止。过滤该混合物并将滤液蒸干。将成为产物的残余物用柱色谱法 (二氯甲烷—甲醇 (9 : 1) 作洗脱液) 提纯。

^1H NMR (用碱, CDCl_3) :

2.4 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 6.7 (s, 1H), 7.3 (d, 4H), 7.6 (d, 4H), 7.6 (s, 1H)

实施例 7

4—〔1—(4—氟苯基)—4—苯丁基〕—1H—咪唑

a) 1—苄基—5—(1—羟基—4—苯丁基)—1H—咪唑

用 60 ml 无水四氢呋喃将 6.03 g 镁屑浸没。然后将在 100 ml 无水四氢呋喃中的 1—溴—3—苯基丙烷 (50.0 g) 的溶液以维持反应平稳的速率滴加到混合物中。滴加完毕后, 使反应混合物再回流 1 小时并冷却至室温。然后向反应混合物中滴加在 130 ml 四氢呋喃中的 1—苄基—5—咪唑甲醛 (23.4 g) 的溶液。滴加完毕后, 将反应混合物回流 2 小时, 冷却并倒入冷水中。蒸发四氢呋喃并向溶液中加入浓缩盐酸。将产物萃入二氯甲烷并蒸干。

^1H NMR (用碱, CDCl_3) :

1.5-1.9 (m, 4H), 2.56 (t, 2H), 4.48 (t, 1H), 5.15 和 5.25 (AB q, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.05-7.35 (m, 10H), 7.40 (s, 1H)

用相同的方法由 1-溴-3-(4-噁唑苯基)丙烷和 1-苄基-5-咪唑甲醛制备下面的化合物:

1-苄基-5-[1-羟基-4-(4-噁唑苯基)丁基]-1H-咪唑

^1H NMR (用碱, CDCl_3):

1.37 (s, 6H), 1.52-1.9 (m, 4H), 2.58 (t, 2H), 4.1 (s, 2H), 4.47 (t, 1H), 5.22 (q, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.03-7.1 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.25-7.4 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.84 (d, 2H)

b) 1-苄基-5-(1-氧代-4-苯丁基)-1H-咪唑

将在 550 ml 四氯乙烯中的 27.5 g 1-苄基-5-(1-羟基-4-苯丁基)-1H-咪唑和 34.4 g 二氧化锰的混合物回流搅拌 4 小时。过滤反应混合物并将滤液蒸干。作为氢氯化物盐的产物自乙酸乙酯结晶。

^1H NMR (用 HCl -盐, $\text{Me}_2\text{OH}-d_4$):

1.75-2.2 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 5.76 (s, 2H), 7.0-7.3 (m, 5H), 7.36 (s, 5H), 8.46 (s, 1H), 9.17 (s, 1H)

用同样的方法从 1-苄基-5-[1-羟基-4-(4-噁唑苯基)丁基]-1H-咪唑制备下面的化合物:

1-苄基-5-[4-(4-噁唑苯基)-1-氧丁基]-1H

—咪唑

^1H NMR (用碱, CDCl_3) :

1.38 (s, 6H), 1.99 (q, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 4.09 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.14-7.18 (m, 3H), 7.22-7.35 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.84 (d, 2H)

c) 1—苄基—5—〔1—羟基—4—苄基—1—(4—叔丁基氨基羰基苯基)丁基〕—1H—咪唑

将 3.0 g 对叔丁基氨基羰基苯基溴溶于 75 ml 无水四氢呋喃并冷至 -70°C 。向该溶液中滴加在己烷中的正丁基锂 (1.8 g) 并搅拌混合物 30 分钟。在 -70°C 下将在 75 ml 四氢呋喃中的 1—苄基—5—(1—氧代—4—苄丁基)—1H—咪唑 (4.3 g) 加到混合物中, 然后将混合物热至室温, 并连续搅拌过夜。向混合物中加入饱和氯化铵并用乙酸乙酯萃取溶液。将乙酸乙酯组分合并并蒸干。

^1H NMR (用碱, CDCl_3) :

1.25-1.35 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.7-1.8 (m, 1H), 2.21 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 4.67 和 4.79 (AB q, 2H), 6.79-6.82 (m, 2H), 7.0-7.3 (m, 12H), 7.57 (d, 2H)

用同样的方法由 1—苄基—5—〔4—噁唑苯基〕—1—氧丁基〕—1H—咪唑和对叔丁基氨基羰基苯基溴制备下面的化合物:

1—苄基—5—〔1—(4—叔丁基氨基羰基苯基)—1—羟基—4—(4—噁唑苯基)丁基〕—1H—咪唑

^1H NMR (用碱, CDCl_3) :

1.36 (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.65-1.9 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 2H), 2.57 (t, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.7 (AB q, 2H), 6.76-6.8 (m, 2H), 7.0-7.35 (m, 9H), 7.6 (d, 2H), 7.8 (d, 2H)

d) 1-苄基-5-[1-(4-氰苯基)-4-苄基-1-丁烯基]-1H-咪唑

在40 ml 亚硫酸氯中将1.95 g 1-苄基-5-[1-羟基-4-苄基-1-(4-叔丁基氨基羰基苯基)丁基]-1H-咪唑回流2小时。蒸发亚硫酸氯并将残余物溶于乙酸乙酯并用5%碳酸氢钠溶液和水洗涤。将乙酸乙酯蒸发并用闪色谱法提纯残余物。

^1H NMR (用HCl-盐, MeOH- d_4) :

2.55 (q, 2H), 2.76 (t, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.26 (t, 1H), 6.88-7.34 (m, 12H), 7.54 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 8.98 (s, 1H)

e) 4-[1-(4-氰苯基)-4-苄丁基]-1H-咪唑

将1-苄基-5-[1-(4-氰苯基)-4-苄基-1-丁烯基]-1H-咪唑氢氯化物(1.77 g)溶于乙醇中并加入催化量的10% Pd/C。在室温和氢气氛下强烈搅拌反应混合物直至双键还原和完成脱苄基。过滤反应混合物并蒸干。用闪色谱法提纯产物。

^1H NMR (用HCl-盐, MeOH- d_4) :

1.5-1.65 (m, 2H), 1.95-2.15 (m, 2H), 2.65 (畸变 t, 2H), 4.21 (t, 1H), 7.14-7.26 (m, 5H), 7.42 (d, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 8.79 (s, 1H)

实施例 8

4—〔1—(4—氟苯基)—4—(4—氟苯基)丁基〕—1H—咪唑

a) 1—苄基—5—〔4—(4—氟苯基)—1—羟丁基〕—1H—咪唑

用实施例 7 a) 所述的相同方法由 1—溴—3—(4—氟苯基)丙烷和 1—苄基—5—咪唑甲醛 (carbaldehyde) 制备 1—苄基—5—〔4—(4—氟苯基)—1—羟丁基〕—1H—咪唑。

^1H NMR (用碱, CDCl_3) :

1.5-1.75 (m, 2H), 1.76-1.84 (m, 2H), 2.53 (t, 2H), 4.49 (t, 1H), 5.20 和 5.26 (AB q, 2H), 6.91-7.1 (m, 7H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.48 (s, 1H)

b) 1—苄基—5—〔4—(4—氟苯基)—1—氧丁基〕—1H—咪唑

用实施例 7 b) 所述的相同方法从 1—苄基—5—〔4—(4—氟苯基)—1—羟丁基〕—1H—咪唑制备 1—苄基—5—〔4—(4—氟苯基)—1—氧丁基〕—1H—咪唑。

^1H NMR (用碱, CDCl_3) :

1.9-2.0 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 5.52 (s, 2H), 6.9-7.32 (m, 9H), 7.63 (s, 1H), 7.75 (s, 1H)

c) 1—苄基—5—〔4—(4—氟苯基)—1—羟基—1—(4—叔丁基氨基羰基苯基)丁基〕—1H—咪唑

按照实施例 7 c) 所述的相同方法由 1—苄基—5—〔4—(4—

—氟苯基)—1—氧丁基]—1H—咪唑制备1—苄基—5—[4—(4—氟苯基)—1—羟基—1—(4—叔丁基氨基羰基苯基)丁基]—1H—咪唑。

^1H NMR (用碱, CDCl_3 , + $\text{MeOH}-d_4$) :

1.15-1.35 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.52 (t, 2H), 4.74 和 4.80 (AB q, 2H), 6.80-7.31 (m, 13H), 7.57 (d, 2H)

d) 4—[4—(4—氟苯基)—1—羟基—1—(4—叔丁基氨基羰基苯基)丁基]—1H—咪唑

将12.95 g 1—苄基—5—[4—(4—氟苯基)—1—羟基—1—(4—叔丁基氨基羰基苯基)丁基]—1H—咪唑溶入乙醇(400 ml)和水(130 ml)中。将8.17 g 甲酸铵和1.3 g 10% Pd/C 加到溶液中并将混合物回流3小时。然后通过硅藻土过滤反应混合物,并将滤液蒸干。将残余物溶到乙酸乙酯中,用2M NaOH 水溶液和水洗涤,干燥并蒸干。

^1H NMR (用碱, CDCl_3) :

1.3-1.5 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 1H), 2.0-2.3 (m, 2H), 2.45-2.6 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.91 (t, 2H), 6.94-7.07 (m, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.61 (d, 2H)

e) 4—[1—(4—氟苯基)—4—(4—氟苯基)—1—丁烯基]—1H—咪唑

将15.0 g 4—[4—(4—氟苯基)—1—羟基—1—(4—叔丁基氨基羰基苯基)丁基]—1H—咪唑溶入无水乙腈(450

ml) 中。加入 15.4 g 五氯化磷并将混合物回流 5 小时。然后将混合物倒入水中并蒸发乙腈。碱化水溶液并用乙酸乙酯萃取。用水洗涤乙酸乙酯相，干燥并蒸干。

^1H NMR (用碱, CDCl_3):

2.28 (q, 2H), 2.69 (t, 2H), 6.04 和 6.45 (2t, 1H), 6.36 和 6.85 (2s, 1H), 6.89-7.64 (m, 9H)

用同样的方法由 4-[3-(4-叔丁基氨基羰基苯基)-3-羟基-3-(4-甲氧苯基)丙基]-1H-咪唑制备下面的化合物:

4-[3-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧苯基)丙-2-烯-1-基]-1H-咪唑

^1H NMR (用碱, CDCl_3):

3.38 和 3.48 (2d, 共 2H), 3.79 和 3.84 (2s, 共 3H), 6.25 和 6.35 (2H, 共 1H), 6.78 (s, 1H), 6.81 和 6.92 (2d, 共 2H), 7.09 和 7.11 (2d, 共 2H), 7.32 和 7.35 (2d, 共 2H), 7.52 和 7.65 (2d, 共 2H), 7.66 (s, 1H)。

f) 4-[1-(4-氟苯基)-4-(4-氟苯基)丁基]-1H-咪唑

由 4-[1-(4-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-1-丁烯基]-1H-咪唑用实施例 7 e) 所述的方法制备 4-[1-(4-氟苯基)-4-(4-氟苯基)丁基]-1H-咪唑。收得率 80%。

^1H NMR (用碱, CDCl_3):

1.4-1.65 (m, 2H), 1.87-1.96 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.58 (t, 2H), 3.95 (t, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.92 (t, 2H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.53 (d, 2H)

用同样的方法由 4-[3-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧苯基)丙-2-烯-1-基]-1H-咪唑制备下面的化合物：

4-[3-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧苯基)丙基]-1H-咪唑

^1H NMR (用 HCl 盐, MeOH- d_4) :

2.43-2.49 (m, 2H), 2.65-2.70 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.04 (t, 1H), 6.87 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.77 (s, 1H)

实施例 9

4-[1-(4-氟苯基)-4-(4-氟苯基)丁基]-1H-咪唑

a) 4-[4-(4-氟苯基)-1-(4-叔丁基氨基羰基苯基)丁基]-1H-咪唑

将 1-苄基-5-[4-(4-氟苯基)-1-羟基-1-(4-叔丁基氨基羰基苯基)丁基]-1H-咪唑 (10 g) 溶到乙酸 (100 ml) 中。将甲酸铵 (6.3 g) 和 10% Pd/C (1 g) 加到溶液中并将混合物回流 3 小时。反应完成后通过硅藻土过滤混合物并将滤液蒸干。将残余物溶入乙酸乙酯, 用 2M NaOH 水溶液和水洗涤, 干燥并蒸干。收得率 92%。

^1H NMR (用碱, CDCl_3) :

1.46 (s, 9H), 1.4-1.63 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 1H), 2.1-2.25 (m, 1H), 2.5-2.65 (m, 2H), 3.95 (t, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.9-6.95 (m, 2H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.61 (d, 2H)

b) 4-[1-(4-氟苯基)-4-(4-氟苯基)丁基]-1H-咪唑

将4-[4-(4-氟苯基)-1-(4-叔丁基氨基羰基苯基)丁基]-1H-咪唑(7 g)溶入无水乙腈(200 ml)中。加入3.6 g五氯化磷并将混合物倒入水中,蒸发乙腈。碱化水溶液用乙酸乙酯萃取。用水洗涤萃取相,干燥并蒸干。收得率85%。

实施例10

4-[1-(4-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-1-丁烯基]-1H-咪唑, 异构体a和b

a) 1-苄基-5-[4-(4-氟苯基)-1-羟丁基]-1H-咪唑

用50 ml无水四氢呋喃浸没5.4 g镁屑。然后将1-溴-3-(4-氟苯基)丙烷(48.7 g)在200 ml无水四氢呋喃中的溶液以保持反应平稳的速率滴入混合物。添加完成后,将反应混合物回流另外一小时并冷到室温。然后将1-苄基-5-咪唑甲醛(20.9 g)在200 ml四氢呋喃中的溶液滴入反应混合物。添加完成后,将反应混合物回流2小时,冷却并倒入冷的饱和氯化铵溶液中。去除四氢呋喃相并用乙酸乙酯三次萃取水相。合并有机相,干燥并蒸干。用乙醚悬浮残余物并过滤。收得率86%。

¹H NMR (用碱, CDCl₃) :

1.5-1.75 (m, 2H), 1.76-1.84 (m, 2H), 2.53 (t, 2H), 4.49 (t, 1H), 5.20 和 5.26 (AB q, 2H), 6.91-7.1 (m, 7H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.48 (s, 1H)

b) 1-苄基-5-[4-(4-氟苯基)-1-氧丁基]-1H-咪唑

将 36. 1 g 1-苄基-5-[4-(4-氟苯基)-1-羟丁基]-1H-咪唑和 53 g 二氧化锰在 550 ml 四氯乙烯中的混合物回流搅拌 4 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤并将滤液蒸干。产物以氢氯化物盐从丙酮中结晶。

^1H NMR (用碱, CDCl_3) :

1.9-2.0 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 5.52 (s, 2H), 6.9-7.32 (m, 9H), 7.63 (s, 1H), 7.75 (s, 1H)

c) 1-苄基-5-[4-(4-氟苯基)-1-羟基-1-(4-叔丁基氨基羰基苯基)丁基]-1H-咪唑

将 9. 9 g 对叔丁基氨基羰基苯基溴溶入 200 ml 无水四氢呋喃中并冷却到 -70°C 。向溶液中滴加于己烷中的正丁基锂 (5. 3 g) 并将混合物搅拌 1 小时。在 -70°C 将 1-苄基-5-[4-(4-氟苯基)-1-氧丁基]-1H-咪唑 (10. 4 g) 在 200 ml 四氢呋喃中的溶液加到混合物中并将混合物热到室温, 继续搅拌一夜。将饱和的氯化铵加到混合物中并用乙酸乙酯萃取该溶液。合并乙酸乙酯 级分并蒸干。

^1H NMR (用碱, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH}-d_4$) :

1.15-1.35 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.52 (t, 2H), 4.74 和 4.80 (AB q, 2H), 6.80-7.31 (m, 13H), 7.57 (d, 2H)

d) 4-[4-(4-氟苯基)-1-羟基-1-(4-叔丁基氨基羰基苯基)丁基]-1H-咪唑

将 1-苄基-5-[4-(4-氟苯基)-1-羟基-1-(4-叔丁基氨基羰基苯基)丁基]-1H-咪唑氢氯化物 (12.95 g) 溶入含水乙醇 (400 ml) 中, 并添加 1.3 g 10% Pd/O。将甲酸铵 (8.17 g) 以小批量加到沸腾溶液中。将混合物回流 3 小时。然后将反应混合物经硅藻土过滤, 并将滤液蒸干。将残余物溶到二氯甲烷中, 用 2 M NaOH 和水洗涤, 干燥并蒸干。收得率 79%。

¹H NMR (用碱, CDCl₃) :

1.3-1.5 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 1H), 2.0-2.3 (m, 2H), 2.45-2.6 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.91 (t, 2H), 6.94-7.07 (m, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.61 (d, 2H)

e) 4-[1-(4-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-1-丁烯基]-1H-咪唑, 异构体 a 和 b

将 4-[4-(4-氟苯基)-1-羟基-1-(4-叔丁基氨基羰基苯基)丁基]-1H-咪唑 (7.6 g) 溶入亚硫酸氯 (75 ml) 中并回流 2 小时。蒸发亚硫酸氯并将残余物溶到乙酸乙酯中, 用 2 M NaOH 溶液和水洗涤, 干燥并蒸干。残余物以盐酸盐 (异构体 a) 从乙酸乙酯中结晶。用 2 M NaOH 溶液和水洗涤母液,

干燥并浓缩。将二乙醚加到溶液中并过滤沉淀产物（异构体 b）。异构体 a 收得率 53%。异构体 b 收得率 17%。

^1H NMR（用 HCl 盐， $\text{MeOH}-d_4$ ）：

异构体 a: 2.4 (q, 2H), 2.77 (t, 2H), 6.47 (t, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.08-7.13 (m, 3H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.76-7.78 (m, 2H), 8.87 (d, 1H)

异构体 b: 2.61 (q, 2H), 2.85 (t, 2H), 6.61 (t, 1H), 6.96-7.01 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 8.93 (d, 1H)

实施例 11

4-〔1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1-丙烯基〕-1H-咪唑

a) 1-苄基-5-〔1-(4-叔丁基氨基羰基苯基)-3-(4-氟苯基)-1-羟丙基〕-1H-咪唑

用实施例 7 c) 所述的方法由 1-苄基-5-〔3-(4-氟苯基)-1-氧丙基〕-1H-咪唑（由 1-苄基-5-乙酰基-1H-咪唑和 4-氟苯甲醛通过醛醇缩合合成，随后氢化）制备 1-苄基-5-〔1-(4-叔丁基氨基羰基苯基)-3-(4-氟苯基)-1-羟丙基〕-1H-咪唑

^1H NMR（用 HCl 盐， $\text{MeOH}-d_4$ ）：

1.46 (s, 9H), 2.08-2.19 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 2H), 2.79-2.89 (m, 1H), 5.06 (d, 1H), 5.35 (d, 1H), 6.91-6.98 (m, 4H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.53 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.69 (d, 1H)

b) 4-[1-(4-叔丁基氨基羰基苯基)-3-(4-氟苯基)-1-羟丙基]-1H-咪唑

按照实施例 7 b) 所述的方法从 1-苄基-5-[1-(4-叔丁基氨基羰基苯基)-3-(4-氟苯基)-1-羟丙基]-1H-咪唑制备 4-[1-(4-叔丁基氨基羰基苯基)-3-(4-氟苯基)-1-羟丙基]-1H-咪唑。

^1H NMR (用碱, CDCl_3):

1.46 (s, 9H), 2.26-2.42 (m, 2H), 2.44-2.58 (m, 1H), 2.63-2.76 (m, 1H), 6.39 (br s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.91 (t, 2H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.65 (d, 2H)

c) 4-[1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1-丙烯基]-1H-咪唑, 异构体 a 和 b

按照实施例 8 c) 所述的方法从 4-[1-(4-叔丁基氨基羰基苯基)-1-羟丙基]-1H-咪唑制备 4-[1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1-丙烯基]-1H-咪唑。收得率是 96.5%。该产物含异构体 a 和 b, 其比率 4:1。从乙酸乙酯中以氢氯化物盐沉淀异构体 a。用 2M NaOH 洗涤滤液。异构体 b 以碱从浓缩的乙酸乙酯溶液中沉淀出来。

^1H NMR, 异构体 a (用 HCl 盐, $\text{MeOH}-d_4$):

3.45 (d, 2H), 6.26 (t, 1H), 7.02 (t, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.18 (dd, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.91 (d, 1H)

^1H NMR, 异构体 b (用 HCl 盐, $\text{MeOH}-d_4$):

3.64 (d, 2H), 6.75 (t, 1H), 7.05 (t, 2H), 7.23 (dd, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 9.03 (d, 1H)

实施例 1 2

4-〔3-(4-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-1-丙烯基〕-1H-咪唑

a) 1-苄基-5-〔3-(4-叔丁基氨基羰基苯基)-1-(4-氟苯基)-1-羟丙基〕-1H-咪唑

按照实施例 7 c) 中所述的方法从 1-苄基-5-〔3-(4-叔丁基氨基羰基苯基)-1-氧丙基〕-1H-咪唑 (由 1-苄基-5-乙酰基-1H-咪唑和 4-乙氧羰基苯甲醛通过醛醇缩合合成, 随后氢化, 转化成相应酸的氯化物并使产物与叔丁胺反应) 和 4-溴氟苯制备 1-苄基-5-〔3-(4-叔丁基氨基羰基苯基)-1-(4-氟苯基)-1-羟丙基〕-1H-咪唑。

¹H NMR (用碱, CDCl₃ + MeOH-d₄) :

1.46 (s, 9H), 2.25 (dt, 1H), 2.45 (d五重峰, 2H), 2.84 (dt, 1H), 4.77 和 4.98 (2d, AB 图形, 2H), 6.84-6.87 (m, 2H), 6.97 (t, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 4H), 7.32 (dd, 2H), 7.58 (d, 2H)

b) 4-〔3-(4-叔丁基氨基羰基苯基)-1-(4-氟苯基)-1-羟丙基〕-1H-咪唑

按照实施例 8 a) 中所述的方法从 1-苄基-5-〔3-(4-叔丁基氨基羰基苯基)-1-(4-氟苯基)-1-羟丙基〕-1H-咪唑制备 4-〔3-(4-叔丁基氨基羰基苯基)-1-(4-氟

苯基) — 1 — 羟丙基] — 1H — 咪唑。

^1H NMR (用碱, CDCl_3 , + $\text{MeOH}-d_4$) :

1.45 (s, 9H), 2.30-2.62 (m, 3H), 2.70-2.84 (m, 1H), 6.28 (br s, 1H), 6.91 (br s, 1H), 7.03 (t, 2h), 7.18 (d, 2H), 7.46 (dd, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.75 (br s, 1H)

c) 4 — [3 — (4 — 氟苯基) — 1 — (4 — 氟苯基) — 1 — 丙烯基] — 1H — 咪唑, 异构体 a 和 b

按照实施例 8 e) 中所述的方法由 4 — [3 — (4 — 叔丁基氨基羰基苯基) — 1 — (4 — 氟苯基) — 1 — 羟丙基] — 1H — 咪唑制备 4 — [3 — (4 — 氟苯基) — 1 — (4 — 氟苯基) — 1 — 丙烯基] — 1H — 咪唑。

^1H NMR (用 HCl 盐, $\text{MeOH}-d_4$) :

3.56 和 3.72 (2d, 共 2H), 6.54 和 6.55 (2t, 共 1H), 7.12 和 7.25 (2t, 共 2H), 7.30 — 7.44 (m, 4H), 7.67 和 7.69 (2d, 共 2H), 7.11 和 7.70 (2s, 共 1H), 8.91 和 9.00 (2s, 共 1H)。

实施例 13

4 — [1, 4 — 双 (4 — 氟苯基) 丁基] — 1H — 咪唑

a) 1 — 苄基 — 5 — [1 — 羟基 — 4 — (4 — 噁唑苯基) 丁基] — 1H — 咪唑

将 0.73 g 镁屑用 30 ml 无水四氢呋喃浸没。然后将 1 — 溴 — 3 — (4 — 噁唑苯基) 丙烷 (9.1 g) 在 70 ml 无水四氢呋喃中的溶液以保持反应平稳的速率滴加到混合物中。加入完成后, 将反

应回流半小时并冷到约 40℃。然后向反应混合物滴加 1-苄基-5-咪唑甲醛 (2.3 g) 在 50 ml 四氢呋喃中的溶液。添加完成后, 将反应混合物回流 2 小时, 冷却并倒到饱和氯化铵水溶液中。分离该相, 干燥 MgSO_4 溶液并蒸干。用石油醚研制残余物, 笔析, 并再用石油醚和丙酮研制。过滤沉淀产物。收得率 76%。

^1H NMR (用碱, CDCl_3):

1.37 (s, 6H), 1.52-1.9 (m, 4H), 2.58 (t, 2H), 4.1 (s, 2H), 4.47 (t, 1H), 5.22 (q, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.03-7.1 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.25-7.4 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.84 (d, 2H)

b) 1-苄基-5-[4-(4-咪唑苯基)-1-氧丁基]-1H-咪唑

将 11.37 g 1-苄基-5-[1-羟基-4-(4-咪唑苯基)丁基]-1H-咪唑和 11 g 二氧化锰在 180 ml 四氯乙烯中溶液的混合物回流搅拌 4 小时。通过硅藻土过滤反应混合物并将滤液蒸干。产物以氢氯化物盐从乙酸乙酯结晶。收得率 81%。

^1H NMR (用碱, CDCl_3):

1.38 (s, 6H), 1.99 (五重峰, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 4.09 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.14-7.18 (m, 3H), 7.22-7.35 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.84 (d, 2H)

c) 1-苄基-5-[1, 4-双(4-咪唑苯基)-1-羟基丁基]-1H-咪唑

将 0.93 g 镁屑用 30 ml 无水四氢呋喃浸没。然后将 1-溴

—3—(4-噻唑苯基)丙烷(9.88 g)在70 ml 无水四氢呋喃中的溶液以保持反应平稳的速率滴加到混合物中。添加完成后,将反应混合物回流半小时并冷却到约40℃。然后向反应混合物中滴加1-苄基-5-[4-(4-噻唑苯基)-1-氧丁基]-1H-咪唑(7.8 g)在50 ml 四氢呋喃中的溶液。添加完成后,将反应混合物回流2小时,冷却并倒到饱和氯化铵水溶液中。分离该相,干燥THF溶液并蒸干。用乙酸乙酯研制残余物并过滤。

^1H NMR (用碱, CDCl_3):

1.28-1.4 (m, 1H), 1.35 (s, 6H), 1.39 (s, 1H), 1.75-1.9 (m, 1H), 2.19 (畸变 t, 2H), 2.57 (t, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.7 (AB q, 2H), 6.8-6.83 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.17-7.2 (m, 4H), 7.31 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.82 (d, 2H)

d) 4-[1, 4-双(4-噻唑苯基)-1-羟丁基]-1H-咪唑

将1-苄基-5-[1, 4-双(4-噻唑苯基)-1-羟丁基]-1H-咪唑(5.7 g)溶入含水乙醇(100 ml)中,并添加0.6 g 10% Pd/C。将甲酸铵(3.1 g)以小批量加到沸腾溶液中。将混合物回流6小时。然后通过硅藻土过滤反应混合物,并将滤液蒸干。将残余物溶到乙酸乙酯中,用2M NaOH和水洗涤,干燥并用氯化氢酸化。将乙酸乙酯溶液浓缩并过滤沉淀产物。收得率92%。

^1H NMR (用HCl盐, $\text{MeOH}-d_4$):

1.35-1.5 (m, 1H), 1.65 (s, 6H), 1.66 (s, 6H), 1.7-1.9 (m, 1H), 2.35-2.5 (m, 2H), 2.7-2.9 (m, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.83 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.85 (s, 1H)

o) 4-[1, 4-双(4-羧苯基)-1-丁烯基]-1H-咪唑
用6N盐酸水溶液(80 ml)将4-[1, 4-双(4-羧苯基)-1-羟丁基]-1H-咪唑(5.7 g)回流4小时。将冷的反应混合物过滤并用水洗涤沉淀。收得率96%。异构体比85:15(a:b)。

¹H NMR (用HCl盐, DMSO-d₆) :

2.36 和 2.55 (q, 2H), 2.80 和 2.90 (t, 2H), 6.50 和 6.69 (t, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 9.17 (s, 1H).

f) 4-[1, 4-双(4-氟苯基)-1-丁烯基]-1H-咪唑
于室温在无水二甲基甲酰胺(2 ml)中将4-[1, 4-双(羧苯基)-1-丁烯基]-1H-咪唑氢氯化物(0.5 g)和羧基咪唑(0.81 g)搅拌2小时。将氨气导入反应混合物中并继续搅拌半小时。通过将二乙醚(60 ml)加到反应混合物中沉淀作为油的产物。滗去溶剂并用乙醚(20 ml)研制残余物, 滗析和蒸发以去除微量的乙醚。将残余物溶入无水乙腈(20 ml)中, 加入五氯化磷(0.43 g)并将混合物回流1小时。然后将混合物蒸干, 加水并将溶液碱化, 用乙酸乙酯萃取。用水洗涤乙酸乙酯相, 干燥并蒸干。用闪色谱法纯化残余物。收得率65%。异构体比88:12

(a : b) 。

^1H NMR (用碱, CDCl_3) :

2.34 (q, 2H), 2.78 (t, 2H), 5.97 和 6.51 (t, 1H), 6.40 和 6.87 (s, 1H),
7.18 (d, 4H), 7.52 (d, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.64 (d, 2H) .