



[12] 发明专利申请公开说明书

[11] CN 86 1 08027 A

CN 86 1 08027 A

[43] 公开日 1987 年 10 月 7 日

(21) 申请号 86 1 08027

(22) 申请日 86.11.25

(30) 优先权

(32) 85.11.25 (33) US (31) 801,458

(71) 申请人 默里尔多药物公司

地址 美国俄亥俄州 45215

(72) 发明人 马修斯·多纳德·P

麦克卡希·詹姆斯·R

威森·杰弗里·P

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部

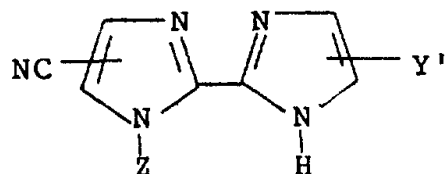
代理人 樊卫民 穆德俊

(54) 发明名称 制备新的 2,2'-联-1H-咪唑类的方法

(57) 摘要

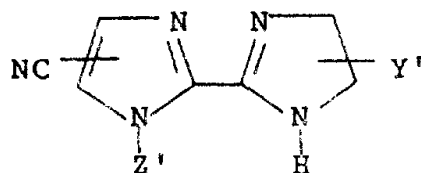
本发明涉及新的 2,2'-联-1H-咪唑衍生物,用于制备它们和中间体的方法,它们降低高血压和增加心脏收缩力的药理作用的能力以及它们作为化疗剂用于治疗心机能不全和高血压的用途。

1. 制备下式化合物的方法。



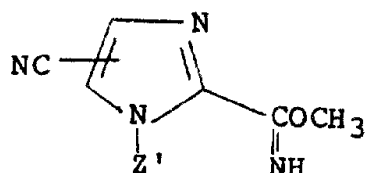
其中 Z 为 N-保护的基团、H、烷基、苯基或苄基，Y' 为氢、烷基、CF₃、吡啶基、苯基、R 取代的苯基、COOH 或 CONH₂，而 R 为氢、C₁-6 烷基、卤素、硝基、氨基、C₁-6 烷氧基、CF₃、-S(O)_mR¹，R¹ 为氢或 C₁-6 烷基，m 为零、1 或 2；该方法包括：

a) 将下式的化合物氧化。



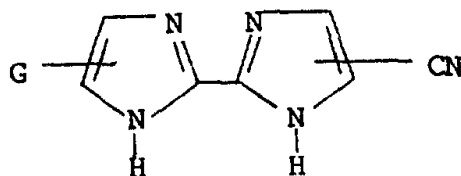
其中 Z' 除了不能为氢以外，如 Z 所定义，或

b) 将下式的化合物

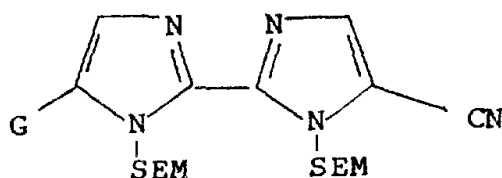


与式 $H_2NCHY'CH(OCH_2)_2$ 的 Y' - 取代的氨基乙醛二甲醇反应，可任意在 [a] 或 [b] 中去除 N - 保护基团。

2. 制备下式化合物的方法，

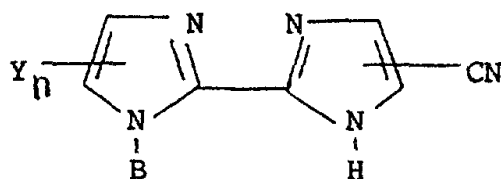


该方法包括将下式的化合物



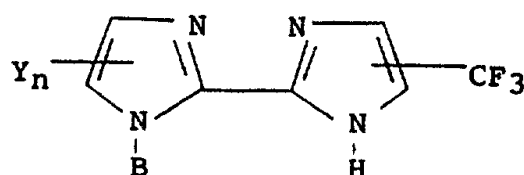
水解或用氟化四丁基铵处理，去除 SEM N - 保护基团，其中 G 为 H 或 CN ， SEM 为 $-CH_2OCH_2CH_2Si(Me)_3$ 。

3. 制备下式化合物的方法，



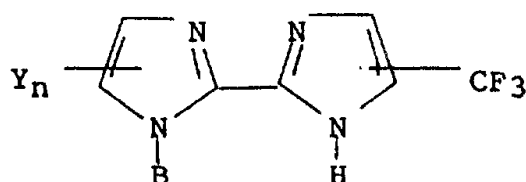
式中 Y_n 为氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 CF_3 、2-、3-或4-吡啶基、 $COOR^1$ 、 $CONH_2$ 、 $-S(O)_mR^1$ 、苯基和 R - 取代的苯基，而 R 为氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷氧基、 CF_3 、 $-S(O)_mR^1$ 、 R^1 为氢或 C_{1-6} 烷基； m 为零、1或2； n 为1或2；

该方法包括将下式的化合物

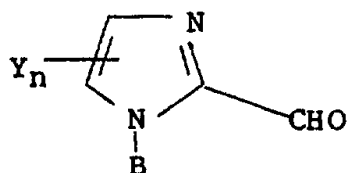


用氢氧化铵处理。

4. 制备下式化合物的方法，



其中 Y_n 为氢、卤素、氰基、 $C_1 -$ 、烷氧基、 CF_3 、2-、3-、或4-吡啶基、 $COOR^1$ 、 $CONH_2$ 、 $-S(O)_mR^1$ 、苯基和 R -取代的苯基，而 R_n 为氢、 $C_1 -$ 、烷基、卤素、硝基、氨基、 $C_1 -$ 、烷氧基、 CF_3 、 $-S(O)_mR^1$ ， R^1 为氢或 $C_1 - 6$ 烷基， m 为零，1或2； n 为1或2； B 为H、烷基、乙烯基、苯基或苄基，或 N -保护基团，该方法包括将下式的化合物



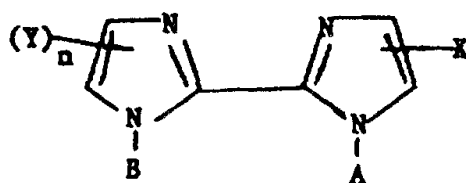
用【a】三氟甲基乙二醛和【b】氢氧化铵相继处理。

制备新的 2, 2'-联-1H-咪唑类的方法

本发明涉及 2, 2'-联-1H-咪唑类, 它们的制备方法以及用作化疗剂的方法。

准确地说, 本发明涉及新的 2, 2'-联-1H-咪唑类衍生物, 它们的制备方法和用于制备的中间体, 它们降低高血压和增加心脏收缩力的药理作用的能力以及它们作为化疗剂用于治疗心机能不全和高血压的用途。

更准确地说, 本发明涉及通式 I 的 2, 2'-联-1H-咪唑类和其互变异构体, 和其药用盐



式中,

I

X 为氟基;

Y_n 为氢、卤素、氟基、 C_1-6 烷基、 C_1-6 烷氧基、 CF_3 、2-、3-或4-吡啶基、 $COOR^1$ 、 $CONH_2$ 、 $-S(O)_mR^1$ 、苯基和 R_n -取代的苯基, 而 R 为氢, C_1-6 烷基、卤素、硝基、氨基、 C_1-6 烷氧基、 CF_3 、 $-S(O)_mR^1$; R^1 为氢或 C_1-6 烷基; m 为零, 1 或 2, n 为 1 或 2,

A 为氢或 C_1-6 烷基;

B 为氢或甲基、乙基、乙烯基、苯基或苄基、其条件是 A 或 B 中至少之一为氢【注意, 当 A 和/或 B 不是氢时, 则取代基 X 和/或 Y

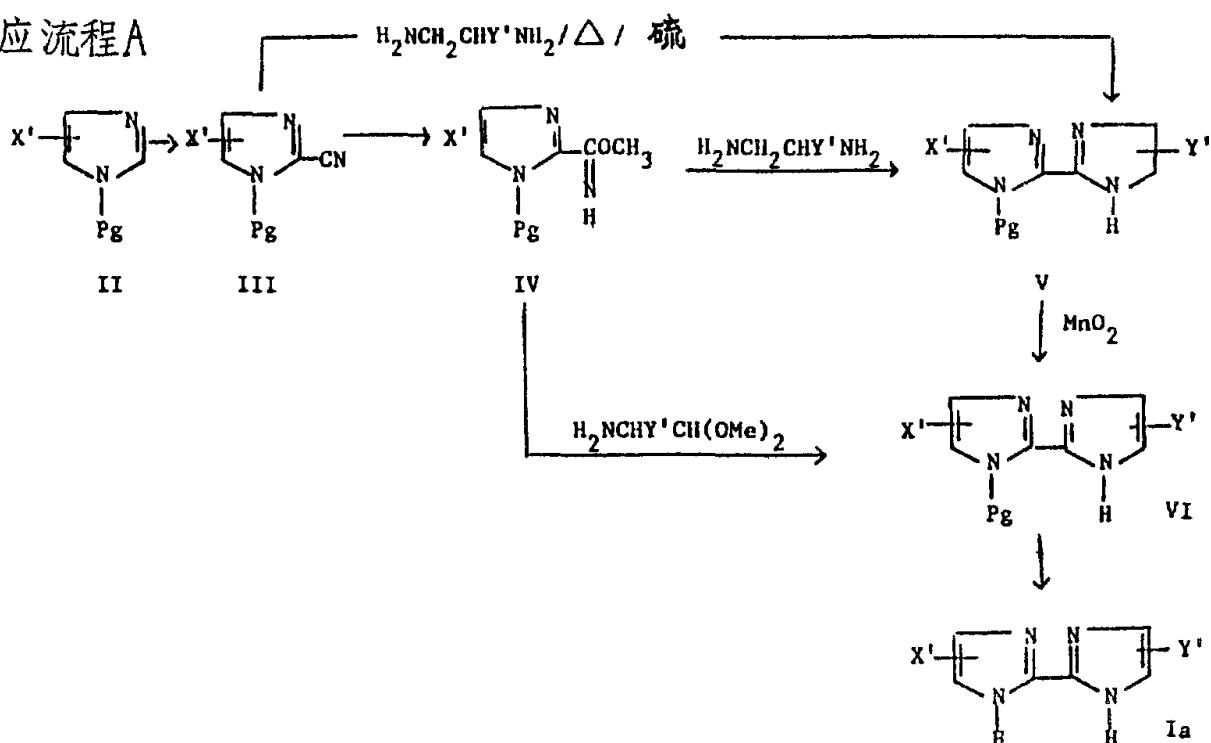
分别处于 4 或 4' 位置, 否则, 取代基分别处于 4 (5) 或 4' (5)]。

式 I 化合物的取代基 X、Y、A、B、R 和 R¹, C₁—₆ 烷基的实例最好为甲基或乙基, 但也包括具有多至 6 个碳原子的直链、支链或环状的形式如丙基、异丙基、正-、异-、仲- 和叔- 丁基、戊基、己基、环丙基等, C₁—₆ 烷氧基包含相应的 C₁—₆ 烷基的醚; 卤素最好为氯或溴; 最好 n 为 1 且 m 为零 (即 -SR¹)。R 取代的苯基最好为单取代的 (在邻-、间- 或对- 位), 但也包括二取代的 (即 2, 3-、2, 4-、2, 5-、2, 6-、3, 4- 或 3, 5- 位) 或三取代的 (即 2, 3, 4-、2, 3, 5-、2, 3, 6- 或 3, 4, 5- 位)。当 A 或 B 之一为氢时, A 为氢是优选的。

通式 I 的化合物可用数种合成方法制备, 其利用的方法步骤类似于已知的工艺过程。本发明的大多数化合物常用的合成法是利用 N- 取代保护的咪唑作为原料。优选化合物的优选合成法采用不常用的方法。

制备本发明化合物的优选常用途径由下列反应流程 A 说明:

反应流程 A



式中 X^1 为氢、氰基或可转化成氰基的基团（例如 $CONH_2$ 、 $COOH$ 等）， Y^1 为氢、烷基、 CF_3 、吡啶基、苯基、R-取代的苯基、 $COOR$ 或 $CONH_2$ ，Pg代表除H以外的保护基团、或任何对B定义的基团，该基团在联咪唑形成后易于消除。

实质上，反应流程A开始时是将N-保护- X^1 -取代的咪唑（II）与氯化氰反应就地生成中间体咪唑鎓离子，该离子在适宜的溶剂中（例如二甲基甲酰胺、乙腈、四氢呋喃等）用碱（例如三乙胺、金属碳酸盐、二异丙胺等）处理生成可离析的氰基衍生物（III）。借助于Pinner反应（即用HCl气体，用或不用氯仿作为溶剂，处理II的醇溶液），可将氰基衍生物（III）转化成它们相应的亚氨酸酯类。另外，可将氰基衍生物（III）与 Y^1 -取代的亚乙基二胺在硫的存在下通过加热反应物（ $80^\circ - 150^\circ C$ ）生成咪唑啉咪唑（IV），通过引入4,5-双键，最好使用二氧化锰作为氧化剂，可将该化合物转化成所需的联咪唑（VI）。

通过与 Y^1 -取代的亚乙基二胺（IIIIa）反应，也可将亚氨酸酯（IV）转化成相应的咪唑啉咪唑，通过引入4,5-双键，将反应产物类似地转化成N-保护的联咪唑（VI）。另外，用盐酸处理 Y^1 -取代的氨基乙醛缩二甲醇（IIIIg），可将亚氨酸酯类直接转化为N-保护的联咪唑。接着这些反应，用该领域中皆知的标准方法，可去除N-保护基团。

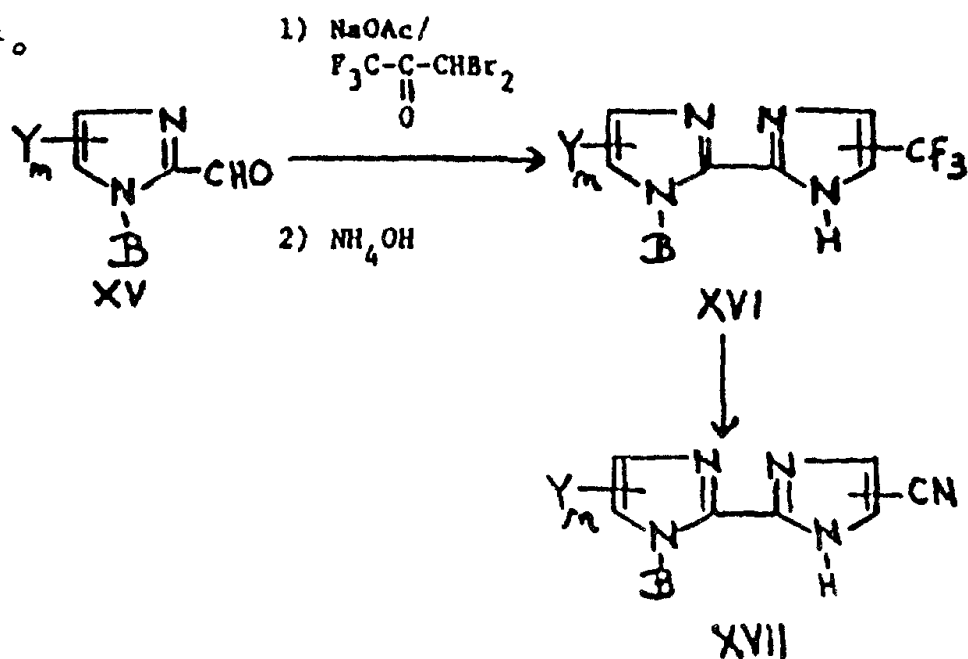
另外，根据反应流程B所描述的反应流程，本发明的化合物也可由联-咪唑（VII）制备。

反应流程B

[[2 - (三甲硅烷基乙氧基) 甲基] - 2 , 2 ' - 联 - 1 H - 咪唑
 衍生物 (V I I I) 是通过与 2 当量的氢氧化钠形成必需的二 - 阴离
 子, 该二 - 阴离子与三甲基硅基乙氧基甲基的氯化物 (即 S E M -
 C l) 反应生成所需的二 - S E M - 保护的中间体。二 - S E M - 中
 间体 (V I I I) 与丁基锂和四甲基亚乙基二胺 (T M E D A) 在适
 宜的溶剂中 (例如四氢呋喃) 反应, 接着用二甲基甲酰胺处理, 转化
 成它的单 - 或双 - 醛衍生物 (X I) 。用本领域中皆知的标准工艺,
 可将由此生成的单 - 和 / 或双 - 醛衍生物 (X I) 转化成它们相应的
 腈、羧基、酯和酰胺衍生物。

另外, 二 - S E M - 保护的衍生物 (V I I I) 用 1 或 2 当量的
 亲电试剂 N - 溴代或 N - 氯代琥珀酰亚胺在惰性溶剂如四氯化碳中处
 理, 可被卤化。为了获得混合的卤素衍生物 (通式 I X 中 A 和 A ' 的
 卤素是不同的) 必须用 N - 溴代琥珀酰亚胺和 N - 氯代琥珀酰亚胺顺
 序处理。用酸水解 (H C l / 乙醇水溶液) 或用氟化四丁基铵在四氢
 呋喃中处理可容易地去除 S E M - 保护基团生成所需的产物。

本发明优选化合物制备的另一合成法是反应流程 C 所描述的独特
 方法。



式中， Y_n 如通式I所定义，B为H，烷基、乙烯基、苯基或苄基。

在优选化合物XVII的制备中，顺序用三氟甲基乙二醛〔就地生成〕和氢氧化铵处理咪唑-2-甲基，得到新的4〔5〕三氟甲基-2，2'-联-咪唑〔XVI〕。其三氟甲基基团与5%的氢氧化铵反应，容易转化成氰基。

上文已描述了制备本发明化合物的一般方法，下面的实施例进一步具体说明这些反应。这些实施例并不意味着仅限于这些具体反应物，考虑到熟练化学家在制备化学式为I的化合物时会知道他们所应用的全部范围，因而只是对熟练技术人员的具体说明。

实施例1

1-〔苯基甲基〕-1H-咪唑-2-腈

在装有搅棒、氮气打泡器、气体入口管、温度计、隔膜和乙腈〔20毫升〕的50毫升4-颈烧瓶中鼓入氯化氰〔3.1克，50毫摩尔〕〔用冰浴冷却以避免溶液温热〕。反应在冰浴中冷却，通过注射器加入1-苯基咪唑〔3.16克，20毫摩尔〕于乙腈〔约5毫升〕的溶液。无色溶液变色黄橙色，并在数分钟内开始生成黄橙色结晶。1小时后，将粘稠的浆状物冷却至 -20°C ，并以防止温度升至约 0°C 的速率加入三乙胺〔7毫升，50毫摩尔〕，将混合物搅拌1小时，使之温热至室温。然后倒入饱和的 NaHCO_3 水溶液〔100毫升〕中并用乙醚〔 3×75 毫升〕提取。干燥合并的有机层〔用 MgSO_4 〕，蒸发并用球管蒸馏法提纯。在初馏物二乙基氨基氰之后，在 130°C 〔0.4毫米〕收集所需的产物〔3.05克，83%〕，为无色液体，放置后结晶，熔点 $51-52^{\circ}\text{C}$ 〔环己烷〕。

实施例2

2-氨基-1-[2-(三甲硅烷基)乙氧基甲基]-1H-咪唑

反应按实施例1的制备方法进行，开始时用1.0克〔5毫摩尔〕实施例7的产物。在初馏物二乙基氨基氟之后，在110-120℃〔0.4毫米〕收集所需产物〔0.74克，66%〕。

实施例3

4-甲基-1-[苯基甲基]-1H-咪唑-2-腈〔3A〕

5-甲基-1-[苯基甲基]-1H-咪唑-2-腈〔3B〕

在氮气保护下，250毫升园底烧瓶中加入10克〔0.058摩尔〕4〔5〕-甲基-1-[苯基甲基]-1H-咪唑和100毫升乙腈。将反应冷却至5℃并向反应中通入氯化氟〔5克，0.081摩尔〕。按实施例1所述，完成反应，得到13.1克粗产物。快速色谱法〔500毫升Baker 闪蒸硅胶，1/1乙酸乙酯/己烷〕得到5.3克3A，为无色油状物，沸点250℃〔0.1毫米〕，该产物慢慢结晶，熔点51.5-52.5℃〔环己烷〕。

继续洗脱，得到3B，为白色固体，熔点112-113℃。从柱中也得到3.4克3A和3B的混合物，3A和3B的总产率为84%。

实施例4

1-甲基-1H-咪唑-2-腈

用实施例1的方法得到本实施例的粗产物，该粗产物用快速色谱法〔乙酸乙酯/己烷，1:1〕提纯得到无色油状物，产率为82%。球管蒸馏沸点为70~75℃〔0.4毫米〕。

实施例5

5-氟-1-甲基-1H-咪唑-2-腈

使用实施例1所述的同类反应，反应得到的油状物经球管蒸馏，在45℃〔0.4毫米〕蒸除二乙基氨基氟，在60—80℃得到所需的产物，为白色晶体〔产物易升华〕。将二乙基氨基氟初馏物重新蒸馏，又得到一些产物。合并的晶体与己烷研磨〔温热，然后在冰浴中再次冷却〕，过滤收集晶体〔2.5克，59%〕。部分晶体于环己烷中重结晶后得到分析纯的产物，为具有光泽的针状晶体，熔点87—89℃。

实施例6

4-苯基-1-〔苯基甲基〕-1H-咪唑-2-腈

在氯气保护下，于5℃将2.0克〔0.0325摩尔〕氯化氟加到6.0克〔0.0256摩尔〕4-苯基-1-〔苯基甲基〕-1H-咪唑于100毫升乙腈/10毫升二甲基甲酰胺的溶液中。

18小时后，将深黄色的反应物在70℃温热7小时。冷却后，加入4.5毫升0.0325摩尔〕三己胺并搅拌过夜。用300毫升饱和NaHCO₃溶液中止反应并用乙酸乙酯〔3×150毫升〕萃取。干燥和浓缩后，得到棕褐色的油状物。快速色谱法〔500毫升硅胶，乙酸乙酯〕得到3.7克回收原料和2.26克所需产物〔按回收原料计算的产率为84%〕，熔点95—96℃〔环己烷〕。

实施例7

1-〔2-三甲硅烷基〕乙氧基甲基〕-咪唑

将2-〔三甲硅烷基〕乙氧基甲基氟〔11.6克，0.07摩尔〕、咪唑〔9.5克，0.014摩尔〕和无水甲苯〔100毫升〕的混合物在室温下搅拌18小时，过滤去除生成的咪唑盐酸盐。浓缩滤液得到13.4克〔97%〕粗产物，在94—100℃〔0.2毫米〕用球管蒸馏得到8.92克〔65%〕所需产物，为

无色液体。

实施例 8

1-苯基甲基-4'(5)'-甲基-2,2'-联-1H-咪唑

将1-苄基-2-氰基咪唑(5.49克, 0.03摩尔)、硫(100毫克)和甲氧基乙醇(10毫升)的混合物在氮气保护下于90°C搅拌并加热半小时。加入1,2-二氨基丙烷(2.96克, 0.04摩尔), 并将混合物在100°C加热2小时。混合物冷却至室温, 然后用 $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 分离。 CH_2Cl_2 相用水洗涤两次, 并用 MgSO_4 干燥。 CH_2Cl_2 溶液用15克活性 MnO_2 在室温下处理, 连着用薄层色谱法(在 CH_2Cl_2 中含30%甲醇)进行分离。18小时后, 再加入5克活性 MnO_2 , 并将混合物搅拌144小时。反应物通过硅藻土过滤, 并用 CHCl_3 洗涤该填料。合并滤液和 CHCl_3 洗涤液, 真空条件下蒸发得到淡黄色粘稠的油状物。在硅胶(10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$)上进行快速色谱分离得到3.1克(43%)稻草色固体, 熔点120-122°C, 质谱(电子撞击) m/z 238(M^+), 161(M^+- 苯基)。

实施例 9

2,2-4(5)-甲基咪唑啉-1H-咪唑

将400毫克(4.3毫摩尔)2-氰基咪唑、50毫克(1.6毫摩尔)硫和10毫升2-甲氧基乙醇的混合物在90°C加热0.5小时, 然后加入0.7毫升(8.2毫摩尔)1,2-二氨基丙烷, 并将混合物在100°C加热3小时。用15毫升苯处理冷却的混合物, 生成稻草色固体。收集和干燥后, 得到0.4克(63%)所需产物, 熔点288-289°C。

接着用实施例8所述的第二步氧化方法, 将该产物氧化成所需的

相应产物 4〔5〕-甲基-2, 2'-联-1H-咪唑。

实施例 10

4〔5〕-甲基-2, 2'-联-1H-咪唑

在含有干冰冷却剂并浸没在异丙醇干冰浴中的 500 毫升烧瓶中放入 2.8 克〔0.0118 摩尔〕实施例 8 的产物。加入约 250 毫升液态氨。搅拌溶液，每隔 3 分钟，加入几块很小的钠直到溶液呈持久的兰色。15 分钟后，加入 NH_4Cl 〔10 克〕。氨蒸发过夜。用 150 毫升水处理白色固体残留物，过滤，用水洗涤，干燥，并用乙醚洗涤。得到本实施例的分析纯产物〔1.5 克，86%〕，为灰白色固体，熔点 $> 260^\circ\text{C}$ 。

实施例 11

1-二乙氧基甲基咪唑

Curfis 和 Brown 的方法如下：将咪唑〔204 克，3.0 摩尔〕，原甲酸三乙酯〔1,300 毫升〕和对-甲苯磺酸的一水合物放入装有搅棒和 Penn-State 蒸馏头的 2 升圆底烧瓶中，将反应物加热回流，蒸除乙醇。继续加热直到反应温度升至约 140°C 〔约 2.5 小时〕。将反应物冷却至室温，加入碳酸钾中和酸催化剂。真空蒸馏，在收集 105°C 以下的初馏物后分离出所需产物，沸点 105°C 〔5 毫米〕。

实施例 12

咪唑-2-甲醛

在装有搅棒〔football stirring bar〕、温度计，配有隔膜的 500 毫升添加漏斗和氮气入口阀的干燥的 3 升三颈圆底烧瓶中，经套管加入 1-二乙氧基甲基咪唑〔170 克，1 摩尔〕和无水四氢呋喃。溶液冷却至 -40°C ，以保持烧瓶内部温度低于 -35°C

的速率，滴加2.6摩尔丁基锂于己烷〔385毫升，1摩尔〕中的溶液。添加完毕后，将反应液在 -40°C 放置30分钟，并以保持反应温度处于约 -40°C 的缓慢流速加入无水二甲基甲酰胺〔102毫升，1.32摩尔〕。反应物温热至室温，倒入装有1N HCl〔1升〕的4升烧杯中。搅拌两相，上面的己烷层在氮气流下蒸发。剩余水溶液的PH约为9，用浓盐酸〔约200毫升〕酸化至PH1。室温下将淡黄橙色溶液搅拌15分钟，并用50%的NaOH溶液中和至PH7，生成浓厚的结晶物质，冰浴将其冷却至 10°C ，过滤收集产物，并用冷水洗涤产物〔75.3克，78%〕，熔点 $198-200^{\circ}\text{C}$ 〔分解〕。将滤液蒸发至约1升，可得到另一些产物。生成的沉淀〔22克〕于水〔200毫升〕中重结晶，得到金黄色的晶体〔10.4克〕，熔点 $204-205^{\circ}\text{C}$ 〔分解〕。总产率：85.7克〔89%〕。

实施例13

4〔5〕-三氟甲基-2,2'-联-1H-咪唑

将二溴三氟丙酮〔252克，140毫升，0.94摩尔〕加到乙酸钠〔138克，1.6摩尔〕于水〔700毫升〕的溶液中。该溶液在蒸汽浴上加热30分钟。冰浴冷却该溶液，加入咪唑-2-甲醛〔75克，0.78摩尔〕，甲醇〔3升〕，接着加入浓氢氧化铵〔1升〕〔注意，加入 NH_4OH 会轻微放热〕，得到均匀的反应混合物，1小时后，产物开始结晶。室温下搅拌过夜，过滤收集所需产物并干燥〔77.7克，49.3%〕。该物质足够纯净，可进行下一步反应。少量样品于二甲苯中重结晶后得到分析纯样品，熔点 $239-241^{\circ}\text{C}$ 。

实施例14

4〔5〕-氰基-2,2'-联-1H-咪唑

将2.5克〔0.0124摩尔〕实施例13产物的样品与200毫升5%氢氧化铵水溶液混合,温热至60℃,1小时后,薄层色谱分析〔乙酸乙酯〕和高压液相色谱法〔〔粒子10 ODS C18柱〕〔乙腈:0.04摩尔磷酸二氢钠:0.04摩尔磷酸氢钠1:

2.5:2.5〕1.5毫升/分钟〕表明反应完全,没有原料剩余。用冰醋酸仔细地中和冷却的反应物,得到1.83克〔93%〕产物,为浅粉红色固体。重结晶后〔2-甲氧基乙醇〕得到纯产物,熔点>260°。用类似方法制备下列化合物:1'-甲基-4〔5〕-氰基-2,2'-联-1H-咪唑,1'-甲基-5'-氯-4〔5〕-氰基-联-1H-咪唑,1'-乙基-4〔5〕-氰基-2,2'-联-1H-咪唑,1'-乙烯基-4〔5〕-氰基-2,2'-联-1H-咪唑,1'-苄基-4〔5〕-氰基-2,2'-联-1H-咪唑,1'-苄基-4〔5〕-氰基-2,2'-联-1H-咪唑,以及相应的后者4位命名的5'-氯或5'-溴化合物。

实施例15

N-乙基咪唑-2-甲醛

在氮气保护下,将15.1克〔0.157摩尔〕N-乙基咪唑和150毫升四氢呋喃的溶液冷却至-40℃。经注射器加入63毫升2.6摩尔正丁基锂于己烷〔0.164摩尔〕中的溶液。15分钟后,加入12.8毫升N,N-二甲基甲酰胺,并将反应物温热至室温。18小时后,用5N盐酸使反应中止。搅拌15分钟后,减压去除四氢呋喃。用碳酸钾溶液碱化残留的水溶液,并用乙酸乙酯〔3×150毫升〕萃取产物。干燥〔无水硫酸钠〕和浓缩后,得到18.15克〔93.2%〕产物,为浅褐色油状物,沸点90℃

〔12毫米〕。

实施例16

4'〔5'〕-三氟甲基)-5-氯-1-甲基-2,2'-联-1H-咪唑

将7.6克〔0.028摩尔〕1,1-二溴-3,3,3-三氟丙酮、2.5克〔0.3摩尔〕乙酸钠和15毫升水的混合物在蒸汽浴中加热1.5小时,冷却后,将冷却的溶液加入到3.4克〔0.0235摩尔〕5-氯-1-甲基咪唑-2-甲醛于100毫升甲醇的溶液中。最后,慢慢加入25毫升浓氢氧化铵。在室温下搅拌5小时后,浓缩反应物,然后用乙酸乙酯〔2×75毫升〕萃取。干燥〔无水硫酸钠〕和浓缩后,得到5.3克胶状褐色固体。重结晶〔甲苯〕后得到2.16克〔86.7%〕为浅褐色结晶体,熔点 $207\sim 210^{\circ}\text{C}$ 。用类似方法制备下列化合物:4'〔5'〕-〔三氟甲基-5-氯-1-乙基-2,2'-联-1H-咪唑;4'〔5'〕-〔三氟甲基〕-5-氯-1-乙烯基-2,2'-联-1H-咪唑;4'〔5'〕-〔三氟甲基〕-5-氯-1-苄基-2,2'-联-1H-咪唑;4'〔5'〕-〔三氟甲基〕-5-氯-1-苄基-2,2'-联-1H-咪唑,相应的5-溴类似物和相应的5-脱氯衍生物,以及式1中Y_n如本文所定义的那些Y取代的化合物。

实施例17

4-腈-1-甲基-2,2'-联-1H-咪唑〔a〕和

5-腈-1-甲基-2,2'-联-1H-咪唑〔b〕

在氮气保护下,将3.4克〔0.021摩尔〕4〔5〕-腈-2,2'-联-1H-咪唑加入到0.92克〔0.023摩尔〕60%氢化钠〔用己烷洗涤以去掉矿物油〕和150毫升N,N-二

甲基甲酰胺的混合物中。将反应物在 50℃ 温热 15 分钟以保证阴离子全部形成，冷却至室温并加入 1.33 毫升〔0.021 摩尔〕碘甲烷。18 小时后，用水稀释反应物，并用乙酸乙酯〔3×200 毫升〕萃取。干燥〔无水硫酸钠〕和浓缩后，得到 4.6 克油状固体。用快速色谱法〔己烷：乙酸乙酯 1：1〕分离两种异构体，得到 1.5 克〔40.5%〕〔a〕和 0.3 克〔8.1%〕〔b〕。

〔a〕熔点 237~239℃〔甲苯/异丙醇〕；

〔b〕熔点 238~239℃〔甲苯/异丙醇〕；

实施例 18

1,1'-双〔〔2-〔三甲硅烷基〕乙氧基〕甲基〕-2,2'-联-1H-咪唑

在氮气保护下，用己烷洗涤 8.2 克〔0.172 摩尔〕50% 的氢化钠。将 250 毫升无水 N,N-二甲基甲酰胺加入烧瓶中，并少量多次地加入 11.5 克〔0.086 摩尔〕2,2'-联-1H-咪唑。在室温下搅拌 1.5 小时后，滴加 30.8 克〔0.185 摩尔〕2-〔三甲硅烷基〕乙氧基甲基氯〔SEM-Cl〕。反应轻微放热。反应物搅拌 1 小时，加水中止反应，用乙酸乙酯〔3×200 毫升〕萃取。合并的有机层与水〔2×300 毫升〕一起震荡，干燥〔无水硫酸氢钠〕浓缩后，得到 33.4 克褐色油状物，用制备性高压液相色谱法〔乙酸乙酯〕提纯产物，得到 26.9 克〔79.2%〕所需产物，为浅褐色油状物，蒸馏少量产物，沸点 260℃〔0.2 毫米〕。

实施例 19

1,1'-二-S E M-2,2'-联-1H-咪唑与 N-溴代丁二酰亚胺的反应

将4.1克〔0.0104摩尔〕1,1'-二-SEM-2,2'-联-1H-咪唑2,3克〔0.013摩尔〕N-溴代丁二酰亚胺和200毫升四氯化碳的混合物加热回流。1.5小时后,冷却反应物,过滤,浓缩滤液得到5.8克粗产物,用快速色谱法〔乙酸乙酯/己烷:1/9〕分离各组分。

第一馏分:〔4,4'-二溴代〕1.0克〔17.3%〕橙色油状物。

第二馏分:〔4-溴代〕2.1克〔42.5%〕褐色油状物。

第三馏分:〔5-溴代〕1.2克〔24.3%〕褐色油状物。

ms〔70eV,化学电离,甲烷〕m/e 475〔M+1〕。

实施例20

4〔5〕-溴-2,2'-联-1H-咪唑

将4.06克〔8.57毫摩尔〕4-溴-1,1'-二-SEM-2,2'-联-1H-咪唑样品与30毫升乙醇和60毫升25%氢溴酸混合。将混合物回流3小时,冷却至室温,减压去掉乙醇。用饱和的碳酸钠仔细地碱化水溶液。收集灰色固体,用水洗涤并干燥,得到1.55克〔85.2%〕产物,〔异丙醇〕,熔点>260℃。

实施例21

4,4'〔5,5'〕-二溴-2,2'-联-1H-咪唑

将1.0克〔1.8毫摩尔〕4,4'-二溴-1,1'-二-SEM-2,2'-联-1H-咪唑样品与30毫升30%氢溴酸混合。在50℃加热5小时。用水稀释冷却的反应物,过滤去掉不溶物。用碳酸氢钠水溶液碱化滤液,收集白色固体,并用水洗涤。干燥后,得到0.36克〔68.5%〕产物,为白色固体,熔点>

260°C。

实施例22

N-氯丁二酰亚胺与1, 1'-二-SEM-联-1H-咪唑的反应

将1, 1'-二-SEM-2, 2'-联-1H-咪唑〔1.0克, 2.5毫摩尔〕、N-氯丁二酰亚胺〔0.4克, 2.8毫摩尔〕和30毫升四氯化碳的混合物回流2小时。过滤和浓缩后, 得到1.4克粗产物, 为褐色油状物。用快速色谱法〔15%乙酸乙酯/己烷〕分离单-和双-氯化产物, 得到0.475克〔44.3%〕一氯代产物和0.39克〔33.7%〕二氯代产物。

一氯代化合物的核磁共振〔氘氯仿〕0.09〔2, 9H〕, 0.12〔s, 9H〕, 1.01〔重叠的三重峰, 4H〕, 4.3〔t, 4H, $J=7\text{ Hz}$ 〕, 5.95〔s, 2H〕, 6.11〔s, 2H〕, 7.12〔s, 1H〕, 7.24〔s宽峰, 2H〕, 质谱〔70eV, 化学电离, 甲烷〕429〔 $M^+ + 1$ 〕, 457〔 $M^+ + 29$ 〕, 469〔 $M^+ + 41$ 〕, 沸点250°C〔2.0毫米〕。

二氯代化合物的核磁共振〔氘氯仿〕0.05〔s, 18H〕, 0.97〔+, 4H, $J=7\text{ Hz}$ 〕, 4.61〔t, 4H, $J=7\text{ Hz}$ 〕, 5.95〔s, 4H〕, 7.02〔s, 2H〕, 质谱〔70eV, 化学电离, 甲烷〕403〔 $M^+ + 1$ 〕, 491〔 $M^+ + 29$ 〕, 503〔 $M^+ + 41$ 〕。

实施例23

4〔5〕-氯-2, 2'-联-1H-咪唑

将1.1克〔2.57毫摩尔〕4-氯-1, 1'-二-SEM-2, 2'-联-1H-咪唑与100毫升5N盐酸温热1.5小时。

反应物冷却后用碳酸钾水溶液仔细碱化。收集白色固体，用水洗涤，干燥得到260毫克〔60%〕所需的5-氯-2,2'-联-1H-咪唑〔异丙醇〕，熔点>270℃。

实施例24

4,4'〔5,5'〕-二氯-2,2'-联-1H-咪唑

将12.2克〔0.0264摩尔〕4,4'-二氯-1,1'-二-SEM-2,2'-联-1H-咪唑样品与100毫升乙醇和200毫升6N盐酸混合。将混合物回流5小时，冷却至室温并用饱和的碳酸钾仔细中和。收集米色固体，用水洗涤并干燥，得到3.83克〔71.4%〕所需产物〔异丙醇〕，熔点>255℃。

实施例25

4-溴-4'-氯-1,1'-二-SEM-2,2'-联-1H-咪唑

将6.6克〔0.0139摩尔〕4-溴-1,1'-二-SEM-2,2'-联-1H-咪唑，2.0克〔0.0149摩尔〕N-氯丁二酰亚胺和200毫升四氯化碳回流2小时。过滤冷却的反应物，浓缩滤液，得到6.7克黑色油状物。用快速色谱法〔10%乙酸乙酯/90%己烷〕提纯。得到2.4克〔36.4%〕回收原料和1.0克〔基于反应原料为22%〕产物，为褐色油状物。

实施例26

4'〔5'〕-溴-4〔5〕-氯-2,2'-联-1H-咪唑

在250毫升园底烧瓶中放入1.0克〔1.96毫摩尔〕实施例25的产物、50毫升乙醇和50毫升5N盐酸。反应物回流5小时，过滤，用碳酸钾水溶液中和滤液。收集白色固体，用水洗涤并干燥，得到0.36克〔64%〕的产物，为白色固体〔异丙醇〕，熔

点 $> 265^{\circ}\text{C}$ 。

实施例 27

4'-【三氟甲基】-5-氯-1-甲基-2,2'-联-1H-咪唑

将 7.6 克【0.028 摩尔】1,1-二溴-3,3,3-三氟丙酮、2.5 克【0.3 摩尔】乙酸钠和 15 毫升水的混合物在蒸汽浴中加热 1.5 小时，冷却该溶液，加入 3.4 克【0.0235 摩尔】5-氯-1-甲基咪啉-2-甲醛于 100 毫升甲醇中，最后，慢慢加入 25 毫升浓氢氧化铵。搅拌 5 小时后，浓缩反应物，然后用乙酸乙酯【 2×75 毫升】萃取。干燥【无水硫酸钠】和浓缩后，得到 5.3 克胶状褐色固体，重结晶【甲苯】后得到 2.16 克【36.7%】浅褐色结晶体，熔点 $217 \sim 219^{\circ}\text{C}$ 。核磁共振【二甲亚砜- d_6 】 δ 3.15-3.80【br s 1H】，4.05【s, 3H】，7.19【s, 1H】，7.86【s, 1H】；质谱【70 eV, 电冲击】 m/e 250【分子离子】，231【 $M^+ - F$ 】，215【 $M^+ - Cl$ 】。

分析： $C_8H_6F_3ClN_4$ 计算值：C, 38.34；H, 2.41；

N, 22.36。

实测值：C, 38.43；H, 2.44；N, 22.17。

实施例 28

4-【三氟甲基】-1,1'-双-〔〔2-【三甲硅烷基】乙氧基〕甲基〕-2,2'-联-1H-咪唑

将 26.3 克【0.13 摩尔】4-【三氟甲基】-2,2'-联-1H-咪唑固体慢慢加到 14.4 克【0.3 摩尔】50% NaH【用己烷洗涤 3 次以去除矿物油】和 300 毫升 DMF 中。反应物在

室温搅拌2小时，然后在40℃加热2小时。再滴加50克〔0.3摩尔〕SEM-Cl。1小时后，加水〔1升〕中止反应，并用乙酸乙酯〔3×150毫升〕萃取产物。干燥〔Na₂SO₄〕和浓缩后，得到51.2克粗产物。用制备高压液相色谱法〔37%乙酸乙酯/63%己烷〕提纯，得到16.7克〔28%〕所需产物，为褐色油状物，¹H核磁共振〔CDCl₃〕δ-0.14〔s, 18〕, 0.61-1.0〔m, 4〕, 3.25-3.70〔m, 4〕, 5.76〔s, 2〕, 5.81〔s, 2〕, 6.91-7.06〔m, 2〕, 7.36〔s br, 1〕; 质谱〔CI/CH₄〕m/z 463〔MH⁺〕。

实施例29

4-溴-4'-〔三氟甲基〕-1,1'-双-〔〔〔三甲硅烷基〕乙氧基〕甲基〕-2,2'-联-1H-咪唑

用4.89克〔0.028摩尔〕N-溴丁二酰亚胺处理11.1克〔0.024摩尔〕实施例28的化合物和250毫升四氯化碳的混合物。反应物回流3小时，冷却，过滤并浓缩，得到12.5克粗产物，快速色谱〔5%乙酸乙酯/己烷〕分离后，得到5.56克〔43%〕所需产物，为褐色油状物，¹H核磁共振〔CDCl₃〕δ-0.14〔s, 18〕, 0.65-1.00〔m, 4〕, 3.25-3.60〔m, 4〕, 5.70〔s, 2〕, 5.72〔s, 2〕, 7.00〔s, 1〕, 7.31〔s br, 1〕; 质谱〔CI/CH₄〕m/z 541〔MH⁺〕。

实施例30

4-溴-4'-〔三氟甲基〕-2,2'-联-1H-咪唑

将实施例29的化合物4.9克，40毫升40% HBr，40

毫升水和200毫升乙醇在80℃温热3小时，真空下除去乙醇，并用 K_2CO_3 水溶液中和生成的浆状物。收集白色固体〔2.42克，96%〕，熔点 $>260^\circ C$ ， 1H 核磁共振〔 $DMSO-d_6$ 〕 $\delta-7.45$ 〔s, 1〕, 7.95 〔s br, 1〕；质谱〔EI在70eV〕 m/z 280〔 $M^+ - F$ 〕, 201〔 $M^+ - Br$ 〕。分析： C_7H_4BrF, N_4 计算值：C, 29.92；H, 1.43；N, 19.94。实测值：C, 29.80；H, 1.53；N, 19.75。

实施例31

4-溴-4'-氰基-2,2'-联-1H-咪唑

将1.52克〔5.4毫摩尔〕实施例30的化合物样品加入到250毫升5% NH_4OH 中。固体在4天里慢慢溶解。用乙酸中和反应物，收集0.55克〔43%〕所需的产物，为白色固体，熔点 $>260^\circ C$ 〔乙酸乙酯〕；红外光谱〔液体石蜡〕 2240 cm^{-1} ； 1H 核磁共振〔 $DMSO-d_6$ 〕 7.35 〔s, 1〕, 8.15 〔s, 1〕；质谱〔EI在70eV〕 m/z 237〔 M^+ 〕, 158〔 $M^+ - Br$ 〕, 131〔 $M^+ - Br - HCN$ 〕。

分析： $C_7H_4BrN_4$ 计算值：C, 35.33；H, 1.69；

N, 29.42。

实测值：C, 35.37；H, 1.93；N, 29.76。

采用上述具体实施例的技术和在反应A、B和C中所列步骤，可生产另外一些式I的代表性化合物，如下所示：

4〔5〕-4'〔5'〕-二-氰基-2,2'-联-1H-咪唑，

4〔5〕-甲基-4'〔5'〕-氰基-2,2'-联-1H-

咪唑；

4〔5〕-三氟甲基-4'〔5'〕-氰基-2,2'-联-1 H-咪唑；

4〔5〕-2-吡啶基-4'〔5'〕-氰基-2,2'-联-1 H-咪唑，它的3-或4-吡啶基异构体；

4〔5〕-羧基-4'〔5'〕-氰基-2,2'-联-1 H-咪唑；

4〔5〕-甲酰胺基-4'〔5'〕-氰基-2,2'-联-1 H-咪唑；

4〔5〕-甲硫基-4'〔5'〕-氰基-2,2'-联-1 H-咪唑和亚硫酰基和磺酰基类似物；

4〔5〕苯基-4'〔5'〕氰基-2,2'-联-1 H-咪唑和它的烷基、卤素、硝基、氨基、烷氧基、 CF_3 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{H}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_m$ 烷基〔m为0、1或2〕取代的苯基类似物；

如上所述，本发明涉及某些增强心肌收缩力的式I 2,2'-联-1 H-咪唑的用途，因而这些化合物在治疗心力衰竭中用作强心剂。化合物也可降低高血压，因而用作抗高血压剂。

心力衰竭是由于心室心肌不能维持充足的血流到外周机体组织而产生的生理状况，它包括充血性心力衰竭、后向性和前向性心力衰竭、右心室和左心室心力衰竭，和高输出量和低输出量心力衰竭。心力衰竭可由于心肌缺血、心肌梗塞形成，使用过量的乙醇、肺栓塞、感染、贫血、心律失常和全身性高血压引起。症状包括心动过速、劳累引起的疲劳、呼吸困难、端坐呼吸和肺水肿。

治疗包括排除或矫正潜在的病因，或控制心力衰竭状态，可通过增大心输出量或减少心脏工作负荷量而达到治疗或控制。增加心输出

量包括用传统的洋地黄治疗，而工作负荷可通过减少体力活动和身心休息来减少。洋地黄刺激心脏的收缩力，后者增加心输出量并改善心室排空。因此，洋地黄治疗使静脉压正常化并降低外周血管收缩、循环充血和器官低灌注状态。

遗憾的是，洋地黄的最佳剂量随病人的年龄、身材和状况而异，并且治疗量与中毒量的比值相当狭窄。对于大部分病人，致死剂量仅仅约为最小有效剂量的5至10倍，而明显的中毒作用仅为有效剂量的1.5至2.0倍。因此，必须仔细调整剂量以适应个体，并须经常进行临床检查和心电图记录以便检测洋地黄中毒的早期征兆。尽管这样注意，据报道洋地黄中毒在住院治疗的病人中仍高达五分之一。

因而很明显，需要毒性较低的强心剂。发明人已发现某些2, 2-联-1H-咪唑具有强力的强心活性，并且与洋地黄比较具有较低的毒性。

式1化合物作为强心剂的效力可通过将试验化合物【0.1至100毫克/千克】于合适的赋形剂中对杂种狗【任意性别】进行静脉内、腹内、十二指肠内或胃内给药的方法来测定。将受试狗麻醉并分离出合适的动脉【例如股动脉或颈总动脉】或静脉【例如股静脉或外颈静脉】，在上述动脉和静脉内分别插入充满0.1肝素-钠的聚乙烯导管，以分别记录动脉血压和给予化合物。沿中线分开胸骨或在左边第五肋骨间作切口打开胸腔，并制作心包支架以托住心脏，将Walfon-Brodie应力表缝合在右心室或左心室以检测心肌收缩力。可将电磁流探头放在升主动脉根部的周围以测量心输出量较小的冠脉血流。给予戊巴比妥钠【20至40毫克/千克】，接着以0.25至2毫克/千克/分的量连续滴注到灌注心脏的血流中，或给予心得安盐酸盐【4毫克/千克】，接着以0.18毫克/千克

／分的量连续滴注到灌注心脏的血液中以引起心力衰竭。在给予这些心脏抑制剂中任一种药后，右心房血压急剧升高，心输出量剧烈降低。试验化合物对这些作用的逆转作用表明其强心活性。

化合物可按各种方式给药以获得所需的效果。化合物可单独或以药物制剂的形式对需治疗的病人进行局部、口腔或非肠胃道给药，即静脉或肌肉注射。给予的化合物量将随病人、心力衰竭的严重程度和给药方式而异。

对于局部、经口腔或非肠胃道给药，化合物强心作用的有效量和增强心肌收缩力所需的剂量每天大约从0.1毫克／千克病人体重至每天约400毫克／千克病人体重，最好是每天约从0.3毫克／千克病人体重至每天120毫克／千克病人体重。

经口腔给药的单位剂型可含有如5至700毫克活性成分，最好含15至235毫克活性成分。非肠胃道给药的单位剂型可含如5至700毫克活性成分，最好为大约15至235毫克。化合物每日可能需要重复用药，随病人的状况和给药方式而异。

本发明的某些化合物也显示出抗高血压作用，特别是4〔5〕-氨基-2,2'-联-1H-咪唑。用标准实验室方法可容易地测定本发明化合物的抗高血压作用。例如，用重325-375克〔饲养24-28周〕的自发性高血压大鼠〔SHR〕作试验。在自由移动神志清醒和麻醉的大鼠身上，通过颈动脉插管进行测量，连续直接记录动脉压和心率。对自发性高血压大鼠给予试验化合物〔口服〔PO〕或静脉内给药〔IV〕〕。4〔5〕-氨基-2,2'-联-1H-咪唑给予自发性高血压大鼠时血压变化的体内活性结果表明静脉给药20%的有效剂量为4.6毫克／千克，口服给药20%的有效剂量为10.5毫克／千克。另外口服该化合物产生与平均动脉压〔MAP〕

和心率【H R】适度增加有关的剂量，这些变化可持续长时间〔例如，剂量为30毫克/千克时，平均动脉压在17小时中变化36%，心率在17小时中增加23%〕。

本文所用的“病人”一词是指温血哺乳动物，例如绵羊、马、牛、猪、狗、猫和人类。

为口服给药，化合物可配制成固体或液体制剂，如胶囊、丸剂、片剂、锭剂、粉剂、溶液、悬浮液或乳剂。固体单位剂型可以是常用的明胶型胶囊，其中含有例如润滑剂和惰性填充剂〔如乳糖、蔗糖或玉米淀粉〕。通式1化合物的另一具体剂型可与常规片剂基质如乳糖、蔗糖或玉米淀粉与粘合剂如阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶、崩解剂如马铃薯淀粉或藻酸，和润滑剂如硬脂酸或硬脂酸镁混合制成片剂。

为非肠胃道给药，化合物可以制成注射用的化合物的溶液或悬浮液给药，将化合物在生理上可接受的稀释剂中，与药物载体混合，并加有或不加有表面活性剂和其它药物学上可接受的辅料，上述载体可以是灭菌液体，如水、醇、油或其它可接受的有机溶剂。这些制剂中可采用的油的实例有石油、动物油、植物油或合成来源的油，例如花生油、大豆油和矿物油。通常，水、盐水、葡萄糖水和有关的糖溶液、乙醇和二元醇类如丙二醇和聚乙二醇或2-吡咯烷酮是优选的液态载体，特别适用于注射用溶液。

化合物可用贮存注射液或植入制剂的形式给药，这类制剂可以缓慢释放活性组分。活性组分可压入小丸或小圆柱体中，并作为贮存注射液或植入物植于皮下或肌肉内。植入物可采用惰性材料，如生物可降解的聚合物或合成硅氧烷，例如由DOW-Corning公司生产的硅塑料、硅氧橡胶。

已发现各类化合物都可用作化疗剂，某些亚组和某些具体化合物比其它同类物显示出更高的终用生物学效应。在该例子中，式I中X为氟基的那些化合物是最优选的，当然，X为氯或溴也是优选的。A和B都为氢是优选的，其次是任一基团为烷基、芳基和烷芳基的化合物。优选的Y取代基为甲基、卤素【氯或溴】、氟基、三氟甲基或芳基。优选的具体化合物为：

4【5】-4'【5'】-二氟基-2，2'-联-1H-咪唑，
熔点>250°C；

4【5】-氟基-4'【5'】-三氟甲基-2，2'-联-1H-咪唑，熔点>250°C；

4【5】-氟基-4'【5'】苯基-2，2'-联-1H-咪唑，熔点>260°C；

4【5】-氟基-2，2'-双-1H-咪唑，熔点>260°C；

4【5】-氟基-4'【5'】-[4-三氟甲基苯基]-2，2'-联-1H-咪唑，熔点>250°C；

4【5】-氟基-4'【5'】-[4-甲氧基苯基]-2，2'-联-1H-咪唑，熔点>280°C；

4【5】-氟基-1'-甲基-2，2'-联-1H-咪唑，熔点>270°C；

4，5-二溴-4'【5'】-氟基-2，2'-联-1H-咪唑，熔点>260°C；

1-甲基-4-氟基-2，2'-联-1H-咪唑，熔点215-218°C；

1-甲基-5-氟基-2，2'-联-1H-咪唑，熔点238

- 239℃;

4〔5〕- 氰基- 4'〔5'〕- 2, 2'- 联- 1H- 咪唑,
熔点>260℃;

5'- 氯- 1'- 甲基- 4〔5〕- 氰基- 2, 2'- 联- 1H
- 咪唑, 熔点259-261℃;

1- 乙基- 5- 氰基- 2, 2'- 联- 1H- 咪唑, 熔点117
- 118℃;

4'- 氯- 4〔5〕- 氰基- 2, 2'- 联- 1H- 咪唑, 熔点
>250℃;

4'- 甲基- 4〔5〕- 氰基- 2, 2'- 联- 1H- 咪唑, 熔
点>260℃;

1'- 〔苯基甲基〕- 4〔5〕- 氰基- 2, 2'- 联- 1H-
咪唑, 熔点239-241℃;

1'- 乙基- 4〔5〕- 氰基- 2, 2'- 联- 1H- 咪唑, 熔
点215-216℃;

1- 〔苯基甲基〕- 4- 氰基- 2, 2'- 联- 1H- 咪唑, 熔
点189-190℃;

1'- 苯基- 4〔5〕- 氰基- 2, 2'- 联- 1H- 咪唑, 熔
点222-225℃;

1'- 乙烯基- 4〔5〕- 氰基- 2, 2'- 联- 1H- 咪唑,
熔点>260℃。